



DOI: 10.13881/j.cnki.hljxmsy.2022.12.0011

SCF 基因参与哺乳动物肤色和毛色表型形成的研究进展

陈旭^{1,2}, 刘欣², 邢秀梅^{1*}

(1. 中国农业科学院特产研究所, 长春 130112; 2. 东北林业大学野生动物与自然保护地学院, 哈尔滨 150040)



中图分类号: Q789

文献标识码: A

文章编号: 1004-7034(2024)02-0028-06

摘要:毛色作为动物重要表型之一一直是人们的研究热点。干细胞因子(stem cell factor, SCF)基因参与动物细胞发育(包括毛色形成),在启动子水平调节黑色素细胞特异性小眼转录因子(protein and melanocyte-specific microphthalmia-related transcription factor, MITF)的 mRNA 表达,且在不同物种中参与机体内外环境刺激(主要是紫外线辐射)导致的色素沉着过程,在黑色素细胞迁移和存活、斑点(roan)表型及某些疾病中起重要作用。笔者对 SCF 基因的结构性质及在哺乳动物黑色素合成及肤色和毛色形成中的作用机制研究进展进行综述,旨在为进一步探究 SCF 基因的分子机制提供思路和见解。

关键词:毛色性状;毛色形成;SCF 基因;MITF 基因;roan 表型;异构体

Research progress of SCF gene involved in skin and fur colour formation in mammals

CHEN Xu^{1,2}, LIU Xin², XING Xiumei^{1*}

(1. Institute of Specialty, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Changchun 130112, China;

2. College of Wildlife and Nature Reserves, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China)

Abstract: Hair color, as one of the important animal phenotypes, has always been the focus of research. Stem cell factor (SCF) genes are involved in animal cell development (including hair color formation). The SCF gene regulates melanocyte-specific microphthalmia transcription factor (MITF) gene mRNA expression at the promoter level, and is involved in pigmentation due to environmental stimuli (mainly UV radiation) both inside and outside the organism in different species. It plays an important role in melanocyte migration and survival, spot (roan) phenotype and certain diseases. The authors reviewed the structural properties, research progress on the mechanism of action in mammalian melanin synthesis and skin and hair color formation of SCF genes in mammals, aiming to provide ideas and insights for further investigation of the molecular mechanism of SCF gene.

Keywords: hair color character; hair color formation; SCF gene; MITF gene; roan phenotype; isomer

毛色性状是区别不同动物品种的特征之一,也是毛皮动物重要的经济性状。机体内黑色素水平是控制动物毛色性状的主要因素,正常情况下黑色素细胞数量对毛色影响较小^[1-2]。黑色素在黑色素细胞的黑素体中合成并累积^[3],当黑色素累积到一定程度后,黑素体被转移至黑色素细胞周围的角质形成细胞的细胞核周围^[4],以保护细胞核免受紫外线辐射及其他不利因素的影响。黑色素细胞分布及黑色素合成相关酶的表达量差异是同种动物形成不同毛色表型的基础。动物黑色素细胞主要分布于表皮基底层和毛囊,是由神经嵴细胞迁移到此并分化而来^[5-6]。黑色素细胞的发育、存活、迁移及合成黑色素受复杂的基因网络调节^[7],其中包括小眼相关转录因子(microphthalmos-related transcription factor, MITF)、黑色素皮质激素 1 受体(melanocortin 1 receptor, MC1R)、内皮素受体 B (endothelin receptor B, EDNRB)、受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase,

KIT)等基因,这些基因共同组成了 α -促黑色素细胞刺激素(α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH)/MC1R、Wnt、干细胞因子(stem cell factor, SCF)/KIT、内皮素(endothelin, EDN)/EDNRB 4 条信号通路,共同调节 MITF 基因的表达^[8]。MITF 通过调节酪氨酸酶(tyrosinase, TYR)、酪氨酸酶相关蛋白 1 (tyrosinase-related protein 1, TYRP1)、酪氨酸酶相关蛋白 2 (tyrosinase-related protein 2, TYRP2)、膜相关转运蛋白(membrane-associated transporter protein, MATP)的表达量控制黑色素细胞发育、存活和合成黑色素等过程^[9-10]。

SCF 参与多种细胞的迁移、增殖和存活过程^[11],在 SCF/KIT 信号通路中作为 KIT 配体调节黑色素细胞发育及黑色素合成,该基因的功能性突变会造成小鼠在黑色素合成、配子生成和造血方面的功能缺陷^[12-13]。笔者对 SCF 的结构和性质及在黑色素合成和哺乳动物毛色形成中的作用机制进行简述,旨在为

收稿日期:2022-12-02; 修回日期:2023-11-10

基金项目:中国农业科学院科技创新工程项目(CAAS-ASTIP-201X-ISAPS)

作者简介:陈旭(1996—),男,硕士研究生,研究方向为遗传育种,13354596250@163.com.

通信作者:邢秀梅(1973—),女,研究员,博士,博士生导师,研究方向为特种动物种质遗传资源,xingxiumei2004@126.com.



动物毛色遗传机制的研究提供思路。

1 SCF 的结构及性质

人 SCF 由 9 个外显子编码,包含 273 个氨基酸,其中 1~141 位氨基酸为 SCF 结构和功能的核心区域^[14]。SCF 在生物体内主要以可溶型和膜结合型两种异构体形式行使功能,这两种异构体最初都为膜结合型^[15],由膜外结构域、跨膜结构域、膜内结构域组成。在 SCF 基因转录过程中,第 6 外显子编码的多肽在细胞膜表面被人类肥大细胞糜酶(胰凝乳蛋白酶)切割水解^[16],使 SCF 蛋白从 Phe-158 和 Met-159 间断裂,形成可溶型异构体,而膜结合型异构体不含第 6 外显子编码的多肽而被保留在膜表面^[17]。

SCF 两种异构体在功能上有些类似,均在 KIT 受体激活过程中起作用^[18]。在人类皮肤中注射 SCF 蛋白能够使皮肤中黑色素细胞树突数量、体积及皮肤色素沉着增加^[19-20]。黑眼白化小鼠的 SCF 基因序列中存在一个 4.0 kb 的缺失,该缺失可导致小鼠只能编码缺乏跨膜结构域和膜内结构域的可溶型 SCF,且突变型小鼠的 SCF 蛋白具有与正常可溶型 SCF 蛋白同样的生物学活性^[21]。S. Takeuchi 等^[22]在上述突变类型小鼠的皮肤中未检测到 TYR 基因的表达。SCF 基因缺失突变可能会阻断小鼠胚胎时期黑色素前体细胞的迁移,导致皮肤中缺乏黑色素细胞而无法检测到 TYR 基因的表达。综上所述,SCF 参与了黑色素细胞分化和发育过程,对调控黑色素沉着具有重要作用。

当角质形成细胞和黑色素细胞暴露于紫外线-B (ultraviolet-B, UV-B) 时,其 SCF 基因的 mRNA 和蛋白质表达量显著增加 ($P < 0.05$)^[23]。在紫外线 B 的辐射作用下,角质形成细胞表达巨噬细胞迁移抑制因子 [macrophage migration inhibitory factor, MIF, 也称蛋白酶激活受体-2 (protease activated receptor-2, PAR-2)], 诱导角质形成细胞合成 SCF^[24], 使黑色素细胞合成黑色素的功能增强。综上所述,除了正常的机体调控外,环境刺激 (紫外线辐射) 也会影响 SCF 基因的表达。

2 SCF 参与黑色素合成的作用机制

SCF 能够与黑色素细胞表面的 KIT 受体结合,以 KIT 配体 (KIT ligand, KITLG) 形式参与 SCF/KIT 信号途径以调控 MITF 的表达和动物色素沉着^[25]。SCF 使 KIT 受体二聚化,激活 KIT 蛋白激酶活性,导致 KIT 受体酪氨酸残基自磷酸化,磷酸化的 KIT 激活 Ras 蛋白和 Src 家族激酶^[26], 激活的 Ras 蛋白刺激 Raf 磷酸化进而激活生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor-bound protein 2, Grb2)、丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase,

MAPK)^[27-28]。细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和 p90 核糖体 S6 激酶 1 (P90 ribosome S6 kinase 1, RSK-1) 分别使 MITF-M (MITF 蛋白的一种异构体) 的 Ser-73 位和 Ser-409 位磷酸化^[29], 磷酸化的 MITF-M 再激活 CREB 结合蛋白 (CREB-binding protein, CBP)/p300 提高其转录和翻译活性^[30]。C. Y. Yun 等^[31]研究发现,由 SCF 激活的 KIT 能增强 MITF 的转录活性。也有研究发现, KIT 自磷酸化后激活 MAPK 信号通路,同时蛋白激酶 p38 被 cAMP 依赖性蛋白激酶 (cAMP-dependent protein kinase, PKA) 激活,使丝原和应激活化激酶 1/2 (mitogen and stress-activated kinase 1/2, MSK1/2) 磷酸化^[32-33], 刺激细胞核中 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB) 磷酸化^[34], 磷酸化的 CREB 促进 CBP/p300 对核小体组蛋白的乙酰化^[34-35]。同时, p38 使细胞质中盐诱导激酶 2 (salt-induced kinase 2, SIK2) 磷酸化,抑制受 cAMP 调节的 CREB 转录激活因子 1 (CREB transcriptional regulatory factor 1, CRTCl) 磷酸化,促进 CRTCl 去磷酸化并进入细胞核中与 CREB 结合并激活 CREB^[36-39]。此外, SCF 可提高 SRY 盒转录因子 10 (SRY-box transcription factor 10, SOX10) 在细胞核中的表达量,最终, CREB/CRTCl、SOX10 及 CBP/p300 在细胞核中结合形成转录因子,激活 MITF-M 启动子并增加其表达量^[31,40]。赵园园等^[41]的研究结果表明,黑色素细胞自身也能合成 SCF,但作用机制尚不清楚。

3 SCF 参与哺乳动物毛色形成的研究进展

SCF 作为 SCF/KIT 通路的信号分子,在人类肤色和动物毛色形成过程中起重要作用,参与了人、牛、羊、水貂等黑色素调控过程。SCF 突变会导致动物患病,患病动物毛色表型与正常个体存在明显差异,且不同物种的病症存在差异。

3.1 SCF 参与人肤色形成的研究进展

肤色是区分人类种群之间较明显的标志,人类皮肤色素沉着强度与当地紫外线辐射强度密切相关^[2]。L. Minwalla 等^[42]的研究结果表明,角质形成细胞控制人类皮肤颜色。Y. Yoshida 等^[43]分别将深色和浅色皮肤角质细胞与黑色素细胞共培养,发现深色皮肤角质细胞中聚集的黑素体数量较浅色皮肤角质细胞多。S. H. Williamson 等^[44]对一个包含 120 万非裔美国人、欧洲人、中国人样本的基因组核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 数据集进行统计学分析,发现人 SCF 基因具有 SNP,且与色素沉着的相关性较强。尽管不同人种的 SCF 蛋白序列相似,但非洲人皮肤角质形成细胞中 SCF 蛋白水平显著高于欧洲人^[45],皮肤中黑色素细胞的树



突数量也较欧洲人多^[19]。

SCF 突变具有致病性,会导致家族性进行性色素沉着和色素减退 (familial progressive hyper and hypopigmentation, FPHH),这是一种常染色体显性遗传疾病,患者皮肤出现色素沉着病变,即皮肤上出现咖啡色斑点^[46]。2011年,M. Amyere 等^[47]通过全基因组连锁分析发现,4个 FPHH 患者的 SCF 蛋白有3个不同突变,均位于 SCF 蛋白的保守 β 链,患者皮肤均出现不同的色素沉着障碍。2021年,M. Gorenjak 等^[48]发现一例 FPHH 患者的 SCF 基因发生突变,该突变位点位于 SCF 基因的第4外显子上,蛋白质结构分析显示该位点突变导致 SCF 蛋白第三个 α 螺旋被破坏,患者出现皮肤病症,且患上恶性肿瘤的风险增加。有研究发现,SCF 纯合突变可能会导致2型沃登伯格综合征 (waardenburg syndrome type 2, WS2)^[49]、先天性稳定非综合征性单侧或不对称听力损失 (stable non-syndromic unilateral and asymmetric hearing loss, NS-UHL/AHL)^[50-51],这些疾病可能与 SCF 参与细胞发育有关。综上所述,SCF 参与调控人类皮肤色素沉着生理过程,是人类重要的色素候选基因。

3.2 SCF 参与牛毛色形成的研究进展

C. Maudet 等^[52]研究发现,塔伦泰斯牛、蒙贝利亚牛、荷斯坦牛、丰度牛4个法国牛品种的 SCF 基因不存在 SNP 位点。2000年,H. Klungland 等^[53]对10个牛品种(挪威牛、冰岛牛、诺德兰牛、泰勒马克牛、西部峡湾牛、西部无角红牛、埃及巴拉迪河水牛、多拉菲牛、安科勒牛、东部无角红牛)的 SCF 基因进行了限制性片段长度多态性检测,发现这些牛的 SCF 基因有2个 SNP 位点,但未发现与基因型对应的表型,说明不同品种牛之间的毛色表型差异可能并非由 SCF 基因决定。但牛的杂毛色 (roan) 表型是目前发现与 SCF 基因存在直接关联的表型。J. J. Seitz 等^[54]利用微卫星技术发现,比利时蓝牛和短角牛的 roan 表型定位于5号染色体,同时对纯色和 roan 表型牛的 SCF 基因进行 PCR 测序,发现在 SCF 基因 654 bp 处发生错义突变(丙氨酸突变为天冬氨酸);利用限制性片段长度多态性聚合酶链反应 (PCR-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP) 技术检测了143只 roan 表型(皮肤上存在白色斑点)牛的 SCF 基因,发现这些牛的 SCF 基因均存在上述突变位点,说明 SCF 基因突变是导致牛 roan 表型的直接原因。比利时蓝牛主要有纯黑色、黑色或蓝色斑点和纯白色3种表型,短角牛有纯红色、红色斑点和纯白色3种表型,其中 SCF 基因突变纯合子表现为纯色,且这种纯合子突变可能会导致白母牛病^[55],杂合子表现为斑点表型^[56]。综上所述,SCF 基因多态性对比利时蓝牛和短角牛皮肤中色素细胞的分布有

重要影响,但 SCF 基因不作为主效应基因调控色素表型。

3.3 SCF 参与猪毛色形成的研究进展

猪的毛色表型包括白色、红色、黑色、斑点、roan 等多种表型。C. Hadjiconstantouras 等^[57]的研究结果表明,SCF 基因是调节猪毛色的一个候选基因,在不同品种猪中呈现多态性。N. Okumura 等^[58]从梅山、杜洛克、伯克希尔、汉普郡和金华品种猪的有色皮肤样本及长白猪和大白猪的视网膜样本中提取 RNA 并进行 SCF 基因的 RT-PCR 检测,发现这些 SCF 基因存在3个 SNP 位点。N. Okumura 等^[59]在16个猪品种的 SCF 基因中检测到6个 SNP 位点。Tang Z. 等^[60]研究发现,杜洛克猪、长白猪和约克夏猪的 SCF 基因与其毛色表型相关。欧阳婧^[61]研究发现,在二花脸猪和沙子岭 F₂ 家系的 SCF 基因中检测到与毛色表型关联的 SNP 位点,且发现 SCF 和 EDNRB 等基因共同控制猪的两头乌毛色表型。

3.4 SCF 参与羊毛色形成的研究进展

2014年,张军杰^[62]研究发现,黑色和白色山羊皮肤中 SCF 基因 mRNA 表达量差异显著 ($P < 0.05$),黑色山羊可溶型和膜结合型 SCF 的 mRNA 表达量分别是白色山羊的 0.267 倍和 0.874 倍,说明山羊黑白毛色的形成与两种形式的 SCF 的表达量有关。不同品种羊的 SCF 基因也具有多态性。2022年,李瑞琰^[63]对云南4个地方品种山羊(威信白山羊、罗平黄山羊、云岭黑山羊和师宗黑山羊)的 SCF 基因进行 SNP 位点分布频率分析,发现 SCF 基因的 g. G283A 位点在威信白山羊和罗平黄山羊间及云岭黑山羊和师宗黑山羊间的分布频率均差异极显著 ($P < 0.01$),提示该位点可能与山羊毛色有关。

roan 表型是羊毛色的常见表型,同牛 roan 表型类似,为常染色体显性遗传。SCF 基因为杂合基因型的羊只表现为 roan 表型,纯合的羊只毛色浅,且舌头无色素、下巴没有黑色毛,一般会因先天性消化系统神经支配功能失调及贫血等病症死亡^[64]。2018年,A. Talenti 等^[65]采用群体间扩展单倍型纯合度法 (extended haplotype homozygosity between populations, XP-EHH) 对 A 组(35只巴基斯坦品种 roan 型羊)和 B 组(39只意大利羊和 740只巴基斯坦羊)羊只的基因组进行比较分析,发现 A 组和 B 组间位于第5号染色体 A 区 > 1.7 Mb 的差异最大,且位于该区间的 SCF 基因可能是导致山羊出现 roan 表型的原因。

3.5 SCF 参与其他动物毛色形成的研究进展

3.5.1 水貂 2012年,R. Anistoroaei 等^[66]研究发现,美国水貂3种不同 roan 毛色表型(交叉、星尘、肉桂)分别与 SCF、ATOH-24 和 POMC 基因关联,且 SCF 基因与美国水貂的交叉和肉桂表型存在相关性。Song X. C. 等^[67]利用 Illumina 高通量测序技术对黑白



水貂皮肤的基因表达谱进行分析,发现 SCF 基因在黑貂中的表达量上调,使用 qRT-PCR 方法对毛色差异相关基因进行验证,发现 KITLG 基因在两种毛色水貂中的表达水平差异显著($P < 0.05$),与 RNA-seq 分析结果一致。

3.5.2 羊驼 2020 年,许冬梅等^[68]利用 PCR 技术克隆获得羊驼 SCF 全长基因,利用免疫荧光法定位 SCF 基因在皮肤中的表达位置,利用实时荧光定量和 Western-blot 技术分别分析比较白色和棕色羊驼皮肤中 SCF 基因的 mRNA 及蛋白表达水平,结果表明,SCF 定位于毛囊基质和皮肤根鞘,棕色羊驼皮肤中 SCF mRNA 和蛋白表达水平均显著高于白色羊驼皮肤($P < 0.05$)。

3.5.3 犬 犬色素沉着强度与 KITLG 基因上游序列中重复序列的拷贝数变异有关。K. Weich 等^[69]对浅红色和暗红色两种表型的新斯科舍鸭子猎犬进行全基因组关联和覆盖分析,发现在 KITLG 基因上游 152 kb 处存在 1 个 6 kb 碱基重复序列;微滴数字 PCR(drip digital PCR, ddPCR)基因分型证实该犬种 KITLG 基因上游序列中重复序列的拷贝数与深红色被毛颜色显著相关($P < 0.05$)。

4 小结

SCF 基因能够调控黑色素细胞发育、迁移和合成黑色素,对动物 roan 表型及人类 FPHH 病有重要影响,但 SCF 基因仅在一些特定表型(例如 roan 表型)中作为主效应基因参与毛色形成。动物 SCF 基因突变杂合个体通常为 roan 表型,纯合个体通常为纯白色表型,这种纯白色表型个体存在死亡风险。人类 FPHH 患者通常为 SCF 突变的携带者,目前没有发现纯合突变的患者。SCF 杂合突变可使动物机体黑色素细胞迁移和发育过程受影响,导致皮肤中黑色素细胞分布不均衡,出现区域性黑色素沉着增加或减少。roan 表型动物与正常表型动物的 SCF 基因在黑色素细胞分布区域的表达量存在差异,且毛色相同区域 SCF 基因的表达量可能是相似的。膜结合型 SCF 能够介导细胞间黏附^[16],黑色素细胞分布差异可能是由膜结合型 SCF 结构发生变化所导致的。与 roan 表型相比,两头乌猪品种的毛色分布更均匀,遗传稳定性更高,SCF 基因在两头乌猪品种中起辅助效应。动物黑色素合成过程受多基因调控,当动物受到外界或内部刺激时,皮肤中 SCF 基因的表达量提高。深色毛色动物皮肤中 SCF 基因的表达水平显著高于浅色毛色动物,说明 SCF 基因参与了动物毛色形成,在黑色素合成过程中起重要作用。

参考文献:

[1] YAO L D, BAO A, HONG W J, et al. Transcriptome profiling

analysis reveals key genes of different coat color in sheep skin [J]. PeerJ, 2019, 7: e8077.

- [2] BARSH G S. What controls variation in human skin color? [J]. PLoS Biol, 2003, 1(1): E27.
- [3] SITARAM A, DENNIS M K, CHAUDHURI R, et al. Differential recognition of a dileucine-based sorting signal by AP-1 and AP-3 reveals a requirement for both BLOC-1 and AP-3 in delivery of OCA2 to melanosomes [J]. Mol Biol Cell, 2012, 23(16): 3178-3192.
- [4] SERRE C, BUSUTTIL V, BOTTO J M. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation [J]. Int J Cosmet Sci, 2018, 40(4): 328-347.
- [5] SALEEM M D. Biology of human melanocyte development, Piebaldism, and Waardenburg syndrome [J]. Pediatr Dermatol, 2019, 36(1): 72-84.
- [6] MICA Y, LEE G, CHAMBERS S M, et al. Modeling neural crest induction, melanocyte specification, and disease-related pigmentation defects in hESCs and patient-specific iPSCs [J]. Cell Rep, 2013, 3(4): 1140-1152.
- [7] LIN J Y, FISHER D E. Melanocyte biology and skin pigmentation [J]. Nature, 2007, 445(7130): 843-850.
- [8] TERAZAWA S, IMOKAWA G. Signaling cascades activated by UVB in human melanocytes lead to the increased expression of melanocyte receptors, endothelin B receptor and c-KIT [J]. Photochem Photobiol, 2018, 94(3): 421-431.
- [9] BAXTER L L, PAVAN W J. The oculocutaneous albinism type IV gene *Matp* is a new marker of pigment cell precursors during mouse embryonic development [J]. Mech Dev, 2002, 116(1/2): 209-212.
- [10] PILLAIYAR T, MANICKAM M, JUNG S H. Recent development of signaling pathways inhibitors of melanogenesis [J]. Cell Signal, 2017, 40: 99-115.
- [11] ISHIKAWA K, FISH K, AGUERO J, et al. Stem cell factor gene transfer improves cardiac function after myocardial infarction in swine [J]. Circ Heart Fail, 2015, 8(1): 167-174.
- [12] MARTIN F H, SUGGS S V, LANGLEY K E, et al. Primary structure and functional expression of rat and human stem cell factor DNAs [J]. Cell, 1990, 63(1): 203-211.
- [13] BESMER P. The kit ligand encoded at the murine Steel locus: a pleiotropic growth and differentiation factor [J]. Curr Opin Cell Biol, 1991, 3(6): 939-946.
- [14] LANGLEY K E, MENDIAZ E A, LIU N, et al. Properties of variant forms of human stem cell factor recombinantly expressed in *Escherichia coli* [J]. Arch Biochem Biophys, 1994, 311(1): 55-61.
- [15] HUANG E J, NOCKA K H, BUCK J, et al. Differential expression and processing of two cell associated forms of the kit-ligand: KL-1 and KL-2 [J]. Mol Biol Cell, 1992, 3(3): 349-362.
- [16] LONGLEY B J, TYRRELL L, MA Y S, et al. Chymase cleavage of stem cell factor yields a bioactive, soluble product [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(17): 9017-9021.
- [17] FLANAGAN J G, CHAN D C, LEDER P. Transmembrane form of the kit ligand growth factor is determined by alternative splicing and is missing in the *Sld* mutant [J]. Cell, 1991, 64(5): 1025-1035.
- [18] ANNESE T, TAMMA R, BOZZA M, et al. Autocrine/paracrine loop between SCF⁺/c-Kit⁺ mast cells promotes cutaneous melanoma progression [J]. Front Immunol, 2022, 13: 794974.
- [19] GREENHILL E R, KELSH R N. A pigment evolution Kitlg [J].



- Pigment Cell Melanoma Res,2008,21(2):113-114.
- [20] KAWAGUCHI M, HEARING V J. The roles of ADAMs family proteinases in skin diseases [J]. Enzyme Res,2011,2011:482498.
- [21] BRANNAN C I, LYMAN S D, WILLIAMS D E, et al. Steel-Dickie mutation encodes a c-kit ligand lacking transmembrane and cytoplasmic domains [J]. Proc Natl Acad Sci USA,1991,88(11):4671-4674.
- [22] TAKEUCHI S, YAMAMOTO H, TAKEUCHI T. Expression of tyrosinase gene in amelanotic mutant mice [J]. Biochem Biophys Res Commun,1988,155(1):470-475.
- [23] HACHIYA A, KOBAYASHI A, OHUCHI A, et al. The paracrine role of stem cell factor/c-kit signaling in the activation of human melanocytes in ultraviolet-B-induced pigmentation [J]. J Invest Dermatol,2001,116(4):578-586.
- [24] ENOMOTO A, YOSHIHISA Y, YAMAKOSHI T, et al. UV-B radiation induces macrophage migration inhibitory factor-mediated melanogenesis through activation of protease-activated receptor-2 and stem cell factor in keratinocytes [J]. Am J Pathol,2011,178(2):679-687.
- [25] PARK H Y, KOSMADAKI M, YAAR M, et al. Cellular mechanisms regulating human melanogenesis [J]. Cell Mol Life Sci,2009,66(9):1493-1506.
- [26] ROSKOSKI, Jr. RAF protein-serine/threonine kinases: structure and regulation [J]. Biochem Biophys Res Commun,2010,399(3):313-317.
- [27] LENNARTSSON J, RÖNNSTRAND L. Stem cell factor receptor/c-kit: from basic science to clinical implications [J]. Physiol Rev,2012,92(4):1619-1649.
- [28] ROSKOSKI, Jr. Structure and regulation of Kit protein-tyrosine kinase--the stem cell factor receptor [J]. Biochem Biophys Res Commun,2005,338(3):1307-1315.
- [29] WU M, HEMESATH T J, TAKEMOTO C M, et al. C-Kit triggers dual phosphorylations, which couple activation and degradation of the essential melanocyte factor Mi [J]. Genes Dev,2000,14(3):301-312.
- [30] PRICE E R, DING H F, BADALIAN T, et al. Lineage-specific signaling in melanocytes. C-kit stimulation recruits p300/CBP to microphthalmia [J]. J Biol Chem,1998,273(29):17983-17986.
- [31] YUN C Y, ROH E, KIM S H, et al. Stem cell factor-inducible MITF-M expression in therapeutics for acquired skin hyperpigmentation [J]. Theranostics,2020,10(1):340-352.
- [32] NIWANO T, TERAZAWA S, NAKAJIMA H, et al. The stem cell factor-stimulated melanogenesis in human melanocytes can be abrogated by interrupting the phosphorylation of MSK1: evidence for involvement of the p38/MSK1/CREB/MITF axis [J]. Arch Dermatol Res,2018,310(3):187-196.
- [33] DELGHANDI M P, JOHANNESSEN M, MOENS U. The cAMP signalling pathway activates CREB through PKA, p38 and MSK1 in NIH 3T3 cells [J]. Cell Signal,2005,17(11):1343-1351.
- [34] NAQVI S, MARTIN K J, ARTHUR J S C. CREB phosphorylation at Ser133 regulates transcription via distinct mechanisms downstream of cAMP and MAPK signalling [J]. Biochem J,2014,458(3):469-479.
- [35] SOLT I, MAGYAR C, SIMON I, et al. Phosphorylation-induced transient intrinsic structure in the kinase-inducible domain of CREB facilitates its recognition by the KIX domain of CBP [J]. Proteins,2006,64(3):749-757.
- [36] HORIKE N, KUMAGAI A, SHIMONO Y, et al. Downregulation of SIK2 expression promotes the melanogenic program in mice [J]. Pigment Cell Melanoma Res,2010,23(6):809-819.
- [37] ALTAREJOS J Y, MONTMINY M. CREB and the CRTCL co-activators: sensors for hormonal and metabolic signals [J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2011,12(3):141-151.
- [38] YUN C Y, HONG S D, LEE Y H, et al. Nuclear entry of CRTCL as druggable target of acquired pigmentary disorder [J]. Theranostics,2019,9(3):646-660.
- [39] ESCOUBAS C C, SILVA-GARCÍA C G, MAIR W B. Deregulation of CRTCLs in aging and age-related disease risk [J]. Trends Genet,2017,33(5):303-321.
- [40] HUBER W E, PRICE E R, WIDLUND H R, et al. A tissue-restricted cAMP transcriptional response: SOX10 modulates alpha-melanocyte-stimulating hormone-triggered expression of microphthalmia-associated transcription factor in melanocytes [J]. J Biol Chem,2003,278(46):45224-45230.
- [41] 赵园园,孟金柱. SCF在绵羊黑色素细胞中的表达研究 [J]. 江苏农业科学,2020,48(16):79-81.
- [42] MINWALLA L, ZHAO Y, LE POOLE I C, et al. Keratinocytes play a role in regulating distribution patterns of recipient melanosomes *in vitro* [J]. J Invest Dermatol,2001,117(2):341-347.
- [43] YOSHIDA Y, HACHIYA A, SRIWIRIYANONT P, et al. Functional analysis of keratinocytes in skin color using a human skin substitute model composed of cells derived from different skin pigmentation types [J]. FASEB J,2007,21(11):2829-2839.
- [44] WILLIAMSON S H, HUBISZ M J, CLARK A G, et al. Localizing recent adaptive evolution in the human genome [J]. PLoS Genet,2007,3(6):e90.
- [45] MILLER C T, BELEZA S, POLLEN A A, et al. Cis-Regulatory changes in kit ligand expression and parallel evolution of pigmentation in sticklebacks and humans [J]. Cell,2007,131(6):1179-1189.
- [46] KATO M, YAGAMI A, TSUKAMOTO T, et al. Novel mutation in the KITLG gene in familial progressive hyperpigmentation with or without hypopigmentation [J]. J Dermatol,2020,47(6):669-672.
- [47] AMYERE M, VOGT T, HOO J, et al. KITLG mutations cause familial progressive hyper- and hypopigmentation [J]. J Invest Dermatol,2011,131(6):1234-1239.
- [48] GORENJAK M, FIJAČKO N, BOGOMIR MARKO P, et al. De novo mutation in KITLG gene causes a variant of Familial Progressive Hyper- and Hypo-pigmentation (FPHH) [J]. Mol Genet Genomic Med,2021,9(12):e1841.
- [49] OGAWA Y, KONO M, AKIYAMA M. Pigmented macules in Waardenburg syndrome type 2 due to KITLG mutation [J]. Pigment Cell Melanoma Res,2017,30(5):501-504.
- [50] ZAZO SECO C, SERRÃO DE CASTRO L, VAN NIEROP J W, et al. Allelic mutations of KITLG, encoding KIT ligand, cause asymmetric and unilateral hearing loss and waardenburg syndrome type 2 [J]. Am J Hum Genet,2015,97(5):647-660.
- [51] VONA B, SCHWARTZBAUM D A, RODRIGUEZ A A, et al. Biallelic KITLG variants lead to a distinct spectrum of hypomelanosis and sensorineural hearing loss [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol,2022,36(9):1606-1611.
- [52] MAUDET C, TABERLET P. Holstein's milk detection in cheeses inferred from melanocortin receptor 1 (MC1R) gene polymorphism [J]. J Dairy Sci,2002,85(4):707-715. (下转第42页)



- IEEE, 2018; 8971-8980.
- [10] 陈志良, 石繁槐. 结合双模板融合与孪生网络的鲁棒视觉目标跟踪[J]. 中国图象图形学报, 2022, 27(4): 1191-1203.
- [11] LI B, WU W, WANG Q, et al. SiamRPN++: evolution of Siamese visual tracking with very deep networks [C]//2019 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Long Beach, CA, USA; IEEE, 2019; 4282-4291.
- [12] SANDLER M, HOWARD A, ZHU M L, et al. MobileNetV2: inverted residuals and linear bottlenecks [C]//2018 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. Salt Lake City, UT; IEEE, 2018; 4510-4520.
- [13] WANG Q L, WU B G, ZHU P F, et al. ECA-net: efficient channel attention for deep convolutional neural networks [C]//2020 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Seattle, WA, USA; IEEE, 2020; 30925-30938.
- [14] KRIZHEVSKY A, SUTSKEVER I, HINTON G E. ImageNet classification with deep convolutional neural networks [J]. Commun ACM, 2017, 60(6): 84-90.
- [15] THECKEDATH D, SEDAMKAR R R. Detecting affect states using VGG16, ResNet50 and SE-ResNet50 networks [J]. SN Comput Sci, 2020, 1(2): 79.
- [16] SZEGEDY C, LIU W, JIA Y Q, et al. Going deeper with convolutions [C]//2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Boston, MA, USA; IEEE, 2015; 1-9.
- [17] HE K M, ZHANG X Y, REN S Q, et al. Deep residual learning for image recognition [C]//2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Las Vegas, NV, USA; IEEE, 2016; 770-778.
- [18] SHENG T, FENG C, ZHUO S J, et al. A quantization - friendly separable convolution for MobileNets [C]//2018 1st Workshop on Energy Efficient Machine Learning and Cognitive Computing for Embedded Applications (EMC2). Williamsburg, VA; IEEE, 2018; 14-18.
- [19] WANG M M, LIU Y, HUANG Z Y. Large margin object tracking with circulant feature maps [C]//2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Honolulu, HI; IEEE, 2017; 4021-4029.
- [20] HUANG L H, ZHAO X, HUANG K Q. GOT-10k: a large high-diversity benchmark for generic object tracking in the wild [J]. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell, 2021, 43(5): 1562-1577.
- [21] ZHANG Z P, PENG H W. Deeper and wider Siamese networks for real-time visual tracking [C]//2019 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Long Beach, CA, USA; IEEE, 2019; 4591-4600.
- [22] ZHU Z, WANG Q, LI B, et al. Distractor-aware Siamese networks for visual object tracking [C]//Computer Vision - ECCV 2018. Cham; Springer International Publishing, 2018; 103-119.
- [23] WANG Y X, HUANG H Y, HUANG X, et al. ECO-HC based tracking for ground moving target using single UAV [C]//2020 39th Chinese Control Conference (CCC). Shenyang, China; IEEE, 2020; 6414-6419.

(023)

(上接第 32 页)

- [53] KLUNGLAND H, OLSEN H G, HASSANANE M S, et al. Coat colour genes in diversity studies [J]. J Anim Breed Genet, 2000, 117(4): 217-224.
- [54] SEITZ J J, SCHMUTZ S M, THUE T D, et al. A missense mutation in the bovine MGF gene is associated with the roan phenotype in Belgian Blue and Shorthorn cattle [J]. Mamm Genome, 1999, 10(7): 710-712.
- [55] AASLAND M, KLUNGLAND H, LIEN S. Two polymorphisms in the bovine mast cell growth factor gene (MGF) [J]. Anim Genet, 2000, 31(5): 345.
- [56] CHARLIER C, DENYS B, BELANCHE J I, et al. Microsatellite mapping of the bovine roan locus: a major determinant of White Heifer disease [J]. Mamm Genome, 1996, 7(2): 138-142.
- [57] HADJICONSTANTOURLAS C, SARGENT C A, SKINNER T M, et al. Characterization of the porcine KIT ligand gene: expression analysis, genomic structure, polymorphism detection and association with coat colour traits [J]. Anim Genet, 2008, 39(3): 217-224.
- [58] OKUMURA N, HAYASHI T, SEKIKAWA H, et al. Sequencing, mapping and nucleotide variation of porcine coat colour genes EDNRB, MYO5A, KITLG, SLC45A2, RAB27A, SILV and MITF [J]. Anim Genet, 2006, 37(1): 80-82.
- [59] OKUMURA N, MATSUMOTO T, HAMASIMA N, et al. Single nucleotide polymorphisms of the KIT and KITLG genes in pigs [J]. Anim Sci J, 2008, 79(3): 303-313.
- [60] TANG Z, FU Y, XU J, et al. Discovery of selection-driven genetic differences of Duroc, Landrace, and Yorkshire pig breeds by EigenGWAS and F_{st} analyses [J]. Anim Genet, 2020, 51(4): 531-540.
- [61] 欧阳婧. 全基因组关联分析揭示主效基因及修饰基因共同作用决定中国地方猪两头乌毛色 [D]. 南昌: 江西农业大学, 2012.
- [62] 张军杰. 山羊 c-KIT 和 SCF 基因在皮肤中的表达及与毛色关系研究 [D]. 保定: 河北农业大学, 2014.
- [63] 李瑞珑. 四个云南山羊品种的 10 个毛色相关候选基因的遗传多样性研究 [D]. 昆明: 云南大学, 2020.
- [64] LUNDIE R S. The genetics of colour in fat-tailed sheep: a review [J]. Trop Anim Health Prod, 2011, 43(7): 1245-1265.
- [65] TALENTI A, BERTOLINI F, WILLIAMS J, et al. Genomic analysis suggests KITLG is responsible for a roan pattern in two Pakistani goat breeds [J]. J Hered, 2018, 109(3): 315-319.
- [66] ANISTOROAEI R, MARKAKIS M N, VISSENBERG K, et al. Exclusion of candidate genes for coat colour phenotypes of the American mink (*Neovison vison*) [J]. Anim Genet, 2012, 43(6): 813-816.
- [67] SONG X C, XU C, LIU Z Y, et al. Comparative transcriptome analysis of mink (*Neovison vison*) skin reveals the key genes involved in the melanogenesis of black and white coat colour [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 12461.
- [68] 许冬梅, 赵园园, 朱芷葳, 等. 羊驼皮肤 Scf 基因的分子克隆、表达分析及组织学分布 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(7): 832-840.
- [69] WEICH K, AFFOLTER V, YORK D, et al. Pigment intensity in dogs is associated with a copy number variant upstream of KITLG [J]. Genes, 2020, 11(1): 75.

(023)