

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2011.01171

Kit 基因对白马被毛褪色的影响

白东义¹, 杨丽华², 乌尼尔夫¹, 赵一萍¹, 赵启南¹, 哈斯高娃³, 芒来¹

1. 内蒙古农业大学动物科学学院, 呼和浩特 010018;
2. 内蒙古农业大学生命科学学院, 呼和浩特 010018;
3. 内蒙古锡林郭勒盟西乌珠穆沁旗农牧业局, 乌珠穆沁旗 026200

摘要: 马毛色是品种鉴定和个体识别的重要依据, 也是制定育种方案时必须考虑的重要性状之一。因此, 研究马被毛褪色已成为当今国际马毛色研究领域的重要内容, 试图弄清导致马被毛褪色的真正机理。目前已经发现, 许多马种被毛褪色表型个体中 3 号染色体上的 *kit* 基因存在不同的显著突变。研究结果表明马 *kit* 基因的正常表达与否与表皮中黑色素细胞及黑色素的形成密切相关, 从而控制是否出现褪色表型。然而, 研究证明在不同马种间褪色表型个体在该位点上出现的突变存在着较大的种间差异。具有被毛完全褪色表型的马群非常少见, 只是偶尔见于有些马种, 但在内蒙古锡林郭勒盟西乌珠穆沁旗生存着较大数量的被毛褪色表型个体, 被称为蒙古白马。然而, 造成其被毛褪色的机理还没有得到证实, 有趣的是至今为止在蒙古白马 *kit* 基因的 21 个外显子中还没有发现任何典型突变。因此, 文章对近些年国际上对马被毛褪色的分子研究进展做一比较系统的综合叙述, 为蒙古白马毛色形成的机理研究奠定基础, 为今后的马匹毛色研究及其育种工作提供有价值的参考依据。

关键词: *kit* 基因; 白马; 被毛; 褪色

Effects of *Kit* gene on coat depigmentation in white horses

BAI Dong-Yi¹, YANG Li-Hua², Unerhu¹, ZHAO Yi-Ping¹, ZHAO Qi-Nan¹, Hasigaowa³, Dugarjaviin Manglai¹

1. College of Animal Science, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China;
2. College of Life Science, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China;
3. Bureau of Agricultural and Livestock, West Ujimqin of Xilin Gol League, Inner Mongolia, West Ujimqin 026200, China

Abstract: Coat color of horse is an important basis for both species identification and individual recognition and is also one of the important references traits for breeding. Therefore, the research on the mechanism of coat fading has become an important part of horses' coat color study. It has been found that the white phenotype is closely related to the mutation of *kit* gene, which is located on chromosome 3. Investigated results showed that the formation of the epidermal melanoblast

收稿日期: 2011-03-11; 修回日期: 2011-04-08

基金项目: 中国农业大学与内蒙古农业大学联合项目, 中央高校基本科研业务费专项资金(编号: ZN200901), 教育部 2009 年度“高等学校博士学科点专项科研基金”联合资助项目(编号: 20091515110004), 农业部公益性行业科研专项(编号: 201003075), 内蒙古农业大学科技创新团队项目(批号: NDTD2010-12), 内蒙古自治区科学技术厅支撑计划项目(批准号: 20091404)资助

作者简介: 白东义, 在读博士生, 研究方向: 动物分子数量遗传学与马科学。Tel: 13848127409; E-mail: baidongyi1983@163.com

通讯作者: 芒来, 教授, 博士生导师, 研究方向: 动物分子数量遗传学与马科学。E-mail: dmanglai@yahoo.com.cn

网络出版时间: 2011-10-11 9:23:41

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20111011.0923.002.html>

and melanin relies on the expression of *kit* gene, which determines the presence of white phenotype. Nevertheless, studies results have shown that the mutation of *kit* gene in the white horse exhibited significant differences among species. Horses that the coat color completely faded are very rare and are found occasionally in a few species. However, a larger number of horses that coat color completely faded, called Mongolian white horse, are found in West Ujimqin, Xilin Gol League, Inner Mongolia. Therefore, genetic mechanism of color fading in Mongolian white horses is still not clear. No typical mutations have been observed in 21 exons of *kit* gene in Mongolian white horse. This paper summarized recent international studies on molecular mechanism of color fading and tried to lay the foundation for the study of formation mechanism of Mongolian white horse. The aim of this review is to provide some valuable references to horses coat color research and breeding.

Keywords: *kit* gene; white horses; coat color; depigmentation

马是一种极具观赏性的动物, 拥有华丽的被毛对其视觉感官显得格外珍贵。从古至今, 白毛色马一直深受人们的喜爱, 往往被认为是一种尊贵的象征, 其作为马的珍贵性状至少已有 2000 年的历史^[1]。由于通过眼观详细的分辨马毛色存在较大难度, 因此在观赏马匹或其育种工作中常常将几种马的毛色相互混淆, 将几种类似于白毛色的表型误认为白毛色。

马匹主要由骝、栗、黑等基础毛色形成, 这些毛色被不同程度的冲淡从而表现出如褐、海骊、鼠灰、斑毛、沙毛、银鬃和花尾等其它毛色。蒙古族人民将马的毛色划分的非常细腻, 但都是凭借牧马入多年的经验和感观能力去辨别, 没有任何科学数据做支撑。通过肉眼很难准确的鉴别复毛色和杂毛色, 尤其是对复杂的褪色表型, 因为他们在表型上没有十分典型的差异, 但或多或少都有白色被毛出现, 甚至有的为完全白色。有时几种毛色同时出现在同一个体上, 这将为鉴别带来更大的困难, 不能为制定可行的马匹育种方案提供有价值的信息。因此, 必须采用分子生物学技术才能准确的判定马匹的毛色类型。蒙古马是独立起源的世界上最古老的地方马种之一, 在长期的进化和自然选择过程中形成了复杂的毛色, 因此是研究马毛色的最佳模型。白马一直被蒙古族人民所崇尚, 不仅如此, 世界上所有马主都着迷于自己拥有的白马, 但许多马种褪色表型毛色形成的分子机理还没有得到证实。随着近些年分子遗传学技术的飞速发展, 导致马出现褪色被毛表型的分子机制逐渐被揭开。然而, 有关蒙古白马被毛褪色的形成机理研究甚少, 几乎空白。

1 易混淆褪色被毛的常见类型及特点

显性白是几种已知的马被毛褪色表型之一, 是以不同程度被毛褪色为特征的常染色体显性性状。由于皮肤褪色区域黑色素细胞不同程度的缺失, 从而导致从被毛的 50% 到近乎完全褪色, 存在着较大的表型差异^[2]。罕见的显性白个体拥有粉色皮肤和棕色的眼睛, 即显性白马的眼睛通常是有色的, 这可能是由于视网膜黑色素细胞的来源不同于皮肤黑色素的来源, 并非来自神经嵴而是由局部神经外胚层发育而来。与灰毛色马相比, 显性白马生来被毛就为白色, 并且皮肤也出现褪色。白色或几乎完全白色的马驹生于有色个体在不同马种已有报道。有些国家和地区限制对纯血白马的注册登记, 或根本不允许注册登记^[3], 将剥夺其终身参赛资格。

有些马出生时为有色, 但随着年龄的增加被毛逐渐变白, 然而他们的皮肤和眼睛都为黑色, 这种马被称为灰马。灰毛色马在出生时可能表现任何毛色类型, 但随着岁月的流逝, 逐渐形成全身的白色与有色被毛的混合, 这往往被误认为Roan毛色。经过几年后他们的被毛将变的越来越白, 最后大部分起始有色毛将完全变白。通常灰色毛首先在头部被发现, 特别是在眼睛周围。这是由灰色基因所引起的被毛逐渐褪色, 通常在 6~8 岁时完全变白^[4]。

Sabino 是一种皮肤和被毛为白色斑点模式的马毛色类型。其主要特征为在四肢、腹部和面部通常有不规则的斑点, 并拥有黑白相间的被毛。有些个体的一个或两个肢为黑色, 但大部分四肢都为白色, 眼睛为蓝色或棕色。而有些个体在躯干部有类似于Roan毛色模式的斑点, 尤其在肋腹部。Sabino 个体

的标示往往永久存在, 极显著的毛色变化并非该模式的特征。如果一匹马携带两个 *Sabino* 基因, 将在青年时代被毛显示斑点模式, 但有色毛将随着时间的转移而退去。如果这种毛色的马完全变白, 掩饰在起始有色区域下的皮肤将仍然为有色, 而起始被毛为白色部分的皮肤仍旧为粉色。

最近发现一种新的 *Sabino* 模式突变, 由于该种突变并非在所有 *Sabino* 模式毛色个体上都出现, 因此将这种突变命名为 *Sabino-1*^[5]。典型的 *Sabino-1* 模式毛色的马在面部和体端有不规则粗糙边缘的白色斑块, 也常常见于腹部。*Sabino-1* 为常染色体显性突变, 其基因的单拷贝被预测至少有两个肢为白色, 大部分白色在四肢的前部, 面部一般也为白色, 腹部或腹侧部产生斑点或黑白相间的毛色, 并且白色标示携有粗糙的边缘。如同 *Roan* 模式毛色, 在躯干或白色标示的周围有散在的白色被毛是 *Sabino-1* 的特征, 这种情况尤其见于杂合个体。非典型的 *Sabino-1* 常常很难与其他表型重叠形成的白色标示进行区别。虽然 *Sabino-1* 的眼睛可能为蓝色, 但这与 *Sabino-1* 无关。

当 *Sabino-1* 基因纯和时, 其出生的马驹至少有 90% 的粉色皮肤和白色被毛, 另外眼睛通常不是蓝色, 这种个体常用术语“*Sabino-白*”来表示, 用于区别纯和的 *Sabino-1* 和显性白马。*Sabino-白* 个体的被毛也为白色, 然而其额头与耳朵的毛色有时为黑色, 皮肤粉红, 眼睛为黑色^[2]。不进行 DNA 检测, 将很难区分显性白马和 *Sabino-白* 个体。在 *Sabino-1* 基因杂合情况下白色斑点模式将显得截然不同, 无色素的白色被毛区域来源于无色素的粉色皮肤。不是所有的白马都属于 *Sabino-白* 或显性白。比如 *Tobiano* 花斑致死白综合症能出现至少 90% 的白色被毛。*Cremello* 马类似于 *Sabino-白*, 然而他们有蓝色的眼睛, 粉红的皮肤和奶油色的被毛而并非白色。虽然携有 *Sabino-1* 基因的马可能是完全白色, 但未发现 *Sabino-1* 或 *Sabino* 的任何基因型有致死白综合症。患有致死白综合症的幼驹生来就有白色或近似白色的被毛, 总在出生后 72 小时内死亡^[6]。

典型的 *Roan* 毛色即不是 *Sabino* 也不是灰色, 其主要特征为有黑色的头和四肢。如果在同一个体上同时出现 *Sabino* 和 *Roan*, 造成其黑白相间毛色的真正原因究竟是 *Roan* 还是 *Sabino* 将很难确定, 尤其在

白色标示完全覆盖能显示典型特征的黑色头和腿部的情况下^[7]。在对纯血马和阿拉伯马等品种进行注册登记时, *Roan* 常常被登记为 *Sabino*。在注册登记克莱戴斯戴尔马、沙尔马和田纳西州走马时 *Sabino* 或 *Roan* 和 *Sabino* 两种毛色类型混合的马匹也曾被注册登记为 *Roan* 毛色^[8]。

Tobiano 也是一种拥有白色斑点的毛色模式, 以在耳朵和尾部之间向下延伸的白色被毛横穿过脊柱为特征, 并且在躯干部有轮廓鲜明的圆形白色斑点, 膝关节和附关节以下通常为白色。白色斑点下的皮肤为粉色, 然而黑色被毛区域下的皮肤为黑色, 并有像纯毛色马一样的白色头部标示, 但这些白色标示并非是由 *Tobiano* 基因所决定。该毛色模式马匹的眼睛通常为褐色, 但有些个体的眼睛可能是蓝色或部分蓝色^[9]。这类毛色个体的尾毛通常由两种颜色组成, 这种典型特征在非 *Tobiano* 个体上很少见。由于马匹育种人员对产生 *Tobiano* 幼驹非常感兴趣, 并且 *Tobiano* 白色斑点模式又是被显性基因所控制的性状, 因此 *Tobiano* 纯合个体在马匹育种工作中深受欢迎。

另外, 有些马匹毛色非常淡, 看似像白色但并非真正的白色。比如奶油色马和珍珠色马常被误认为白马, 他们的皮肤成微粉红色, 眼睛为微蓝色。但他们的被毛并非白色, 而是淡奶油色。因此, 在生产实践中应注意正确鉴别以上几种马毛色。

2 马被毛褪色机理研究的国际现状

马的毛色表现型与机体黑色素的形成密切相关。毛干的色素是由附着在毛囊中真皮乳头和邻近的角质细胞上的黑色素细胞产生, 角质细胞从黑色素细胞吸取色素并着色于生长着的毛干, 从而使被毛形成各种颜色。在胚胎发育的早期原基, 干细胞因子和他的受体 *kit* 信号对黑色素细胞的增值、分化和色素的产生至关重要。如果在原基没有干细胞因子/*kit* 信号, 将导致黑色素细胞的缺失或阻止黑色素释放到角质细胞中, 从而引起在毛囊的发育过程中产生色素过少或根本不产生色素^[10]。有色被毛马, 皮肤表皮中可见成熟的黑色素细胞并充满黑色素颗粒, 然而白毛色马则恰恰相反。这是由于 *Kit* 基因在某个位点上发生突变, 使黑色素细胞不能存活, 最终导致皮肤表层缺失黑色素细胞及其前体物而出现

褪色表型。

国际上将马的典型被毛褪色表型分为 4 种, 分别是显性白、Roan、Sabino和Tobiano(图 1), 主要是由于被毛和皮肤部分或完全褪色而引起, 并且已经证实这些褪色表型与 3 号染色体上的*kit*基因独立相关^[5]。马的*kit*基因与其他动物一样在色素沉着上扮演着重要角色, 至少发现以上 4 种典型的褪色表型与该基因的突变密切相关。

*kit*原癌基因编码表达黑色素细胞前体物的“肥大/干细胞生长因子受体(Mast/stem cell growth factor receptor)”, 属于免疫球蛋白家族, 其胞外由 5 个免疫球蛋白样结构域组成, 胞内包含了由ATP结合区和磷酸转移酶区组成的具有酪氨酸激酶活性的结构域^[11]。*kit*信号对成黑色素细胞、肥大细胞、精原细胞及胃肠道Cajal间质细胞的分化和生存至关重要^[12]。被称为干细胞因子(SCF)的*kit*配体(KITL)通过第二和第三胞外免疫球蛋白域与*kit*结合诱导受体二聚化。从而, 通过转磷酸和进一步的信号转导, 活化内

部的酪氨酸激酶域^[13]。*kit*基因对胚胎发育过程中胎儿肤色的形成至关重要, 其异常表达可引起黑色素细胞的缺失。然而其功能完全丢失可导致贫血, 从而引起胎儿期或围产期个体的死亡^[14]。显性或半显性遗传是由于单一的功能不全或变异导致*kit*受体与野生型的*kit*受体形成异型二聚体, 从而影响完全或部分显性。阻止受体活性的*kit*基因点突变常常影响显性或半显性, 因此与色素减少、贫血症和不孕症有关。阻止*kit*活性的突变也引起人类的斑驳病和鼠类的白色斑点^[15,16]。原癌基因*kit*的功能突变还参与胃肠道基质瘤、髓细胞性白血病、肥大细胞瘤的形成^[17]。

马的*kit*基因全长为 82 kb, 位于 3 号常染色体, 包含 21 个外显子, 类似于人和鼠的*kit*基因。其 mRNA 包含一个 2 919 bp 的开放阅读框, 编码含有 972 个氨基酸残基的蛋白。所编码的蛋白与人和鼠的同源性分别为 88%和 82%^[18]。黑色素细胞前体物的正常迁移、存活依赖于*kit*基因的正常表达及其配



显性白马



Roan毛色马



Sabino毛色马



Tobiano毛色马

图 1 马的典型被毛褪色表型(摘自相关马业网站)

体干细胞生长因子的活性。若 *kit* 基因正常表达就会产生黑色素细胞, 随后被黑色素颗粒充满, 使毛色表现为有色。反之, 如果 *kit* 发生突变影响黑色素细胞前体物的正常迁移, 黑色素细胞的形成也受到干扰, 最终导致毛囊缺失黑色素细胞和黑色素颗粒, 使毛色表现为白色^[19]。据统计, 到目前为止已在不同马种发现导致被毛褪色表型的 *kit* 基因突变有以下 13 种(表 1)。

表 1 *kit* 基因突变统计表

突变	类型	位点
W1(法国蒙塔格尼斯马)	无义突变	外显子 15
W2(纯血马)	错意突变	外显子 17
W3(阿拉伯马)	无义突变	外显子 14
W4(Camarillo 马)	错意突变	外显子 12
W5(纯血马)	移码突变	外显子 15
W6(纯血马)	错意突变	外显子 15
W7(纯血马)	剪接位点	内含子 2
W8(冰岛马)	剪接位点	内含子 15
W9(荷兰马)	错意突变	外显子 12
W10(夸特马)	移码突变	外显子 7
W11(德国挽马)	剪接位点	内含子 10
Sabino-1(各种品种)	剪接突变体	内含子 16
Tobiano(各种品种)	染色体倒置	

注: 尽管 W4 和 W9 都是在外显子 12 上发生的错意突变, 但它们涉及不同氨基酸的替换。

有关研究认为显性白与 *kit* 基因的表达差异有关, 被毛可能表现部分有色或完全白色, 但在出生后两年内色素通常减少或完全消失。1948 年 Castle^[20] 提出该位点纯和个体将导致死亡。然而, 1969 年 Pulos 和 Hutt^[21] 发现白马之间进行交配所产生的白色和有色个体后代的比例并不是 3:1 而是 2:1。因此, 他们假设这是由于在该位点的纯和使胚胎期或怀孕早期胎儿致死所造成。但当时该位点的纯和个体还没有被发现, 所有白马都为固性杂合。Haase 等^[22] 通过对白色和有色 Franches-Montagnes 马的 *kit* 基因进行测序, 他们发现了一个阻止 *kit* 基因产物并导致白马皮肤黑色素细胞缺失的突变。同时对来自其他品种的显性白个体也进行了分析, 在同一基因 *kit* 上发现了另外 3 种导致显性白毛色的突变。然而, 3 匹几乎完全白色的阿拉伯马在该基因携有不同位点的突变,

在 6 匹 Camarillo 白马也发现了新的突变, 5 匹白色纯血马也被发现造成白毛色的其他突变。研究结果显示, Franches-Montagnes 马的显性白是由 *kit* 基因的无义突变而引起, 然而在该基因的多重独立突变是造成其它几种不同马种显性白毛色的原因。这显示, *kit* 基因突变的独立事件导致不同马品种出现白毛色。因此, 在 *kit* 位点上还可能存在其他未知的突变。以上发现将允许对白毛色马做遗传学鉴定和更精确的分类。在 Franches-Montagnes 马家族报道被发现的白毛色个体, 已被追溯到 1957 年出生的白毛色母马 Gigale, 认为所有现存的 Franches-Montagnes 白马都是 Gigale 的后代。有同样具有褪色表型的 Camarillo 白马代表另一个著名的马家族, 他们的祖先也被追溯到生于 1912 年的公马 Sultan。

有关研究显示, 灰色是显性的, 灰色基因单拷贝的马总是遗有一些原始毛色, 然而纯和个体几乎完全为白色。许多灰马的眼睛、嘴和肛门周围的皮肤通常出现褪色现象, 但这并非是不健康的表现。据统计, 大于 70% 的杂种灰马在 15 岁后都将发生头部和尾部的真皮黑色素瘤, 而且纯合子比杂合子发生的机率高^[23]。但在地方品种中还未发现, 这证实地方品种的抗病性可能明显强于培育品种。最新研究结果显示灰马在 *STX-17* 基因的第 6 内含子区域存在一个 4.6 kb 的重复序列是造成该毛色的直接原因^[24]。

Sabino-1 斑点模式是由于 *kit* 基因的第 16 内含子突变而导致 17 外显子的部分跳跃而产生, 这种突变被定义为 Ki16+1037a(图 2)。Tobiano 斑点模式是由于大部分染色体倒置扰乱了 *kit* 基因潜在的顺势调节因子而引起。相比 Sabino 和 Tobiano, 有些马种在 Roan 或显性白纯和个体情况下致死的案例已经被报道。马 *kit* 基因的 17 外显子跳跃突变引起 Sabino 模式毛色, 而其他区域的突变是造成 Tobiano、典型的 Roan 和显性白表型的原因, 同时也与人类、鼠和猪被毛的褪色密切相关^[25]。*kit* 基因在鼠上被称为 W 位点, 其异常突变在鼠上已发现 90 多种, 导致从后腿的白色脚趾到只有黑色眼睛的各种白毛色表型^[26]。

由于在某些物种上的褪色突变可能引起健康问题, 比如繁殖能力下降和白血病。但在马上导致这些健康问题的佐证至今为止还未被发现, 在研究过的白马中还没有发现存在任何健康问题。现如今已

发现在世界各个品种的马匹导致褪色表型的 *kit* 基因突变有以下 11 种(图 3)。

第 16 内含子的突变导致 17 外显子的完全移码



图 2 *kit* 基因的 SB1 突变



图 3 不同品种被毛褪色表型马 *kit* 基因的 11 种突变(摘自网站 www.duncentralstation.com)

(1)第 15 外显子发生的无义突变导致从 15 外显子的突变点到外显子 21 之间的序列被删除; (2)第 17 外显子的错意突变, 从外显子 17 的突变点到外显子 21 之间 654 位点上的甘氨酸被亮氨酸取代; (3)第 4 外显子上发生的无义突变导致从外显子 4 的突变点到外显子 21 之间序列的删除; (4)第 12 外显子的错意突变, 从外显子 12 的突变点到外显子 21 的氨基酸丙氨酸被结氨酸替换; (5)第 15 外显子的移码突变, 外显子 15 的删除产生一个移码导致表达提前终止; (6)第 5 外显子上发生的错意突变, 从在外显子 5 的突变位点到外显子 21 产生甘氨酸和亮氨酸之间的替换; (7)在内含子 2 的 3'端发生的剪接位点突变, 改变外显子 2 到 21 外显子的阅读; (8)内含子 15 的 5'端发生剪接位点突变, 改变外显子 15 到外显子 21 之间的阅读; (9)12 外显子的错意突变, 从 12 外显子的突变位点到 21 外显子之间的甘氨酸与精氨酸之间进行替换; (10)第 7 外显子上的移码突变, 第七外显子的删除产生一个移码然而提前终止表达; (11)第 21 内含子 5'

端的剪接位点突变改变外显子 20 到外显子 21 的阅读。图中 1~21 代表 *kit* 基因的 21 个外显子, 有色部分是由于突变而导致的部分序列被删除。

3 蒙古马毛色遗传研究现状及展望

蒙古马作为独立起源的世界上最古老的马种之一, 在长期的自然进化和人工选择过程中, 形成了于优秀耐力基因、抗病基因、抗寒基因和复杂的毛色基因为一体的优良品种。因此, 充分挖掘其优秀独特基因, 全面做好保护和利用工作显得非常有必要, 同时蒙古马在动物的毛色遗传学研究和马匹育种学研究中是一种极佳的实验动物模型。因此, 通过近些年研究蒙古马的毛色形成机理逐渐被证实, 比如: 对与蒙古马有色个体形成有关的 *MC1R*、*ASIP*、*TYRP1* 等候选基因进行了研究, 并发现与其他马种毛色的形成机理相吻合。于此同时, 对与白毛色形成有关的 *kit*、*MATP*、*STX17*、*SBI* 等候选基因进行了研究。但在蒙古白马 *kit* 基因的 21 个外显子中没有发现任何典型的突变。因此, 可以初步判断蒙古白马的毛色形成可能存在着其他有趣的调控机理。

从有关显性白马研究的大量资料中可以发现, 显性白马的表型主要由 *kit* 基因所控制。显示 *kit* 基因的低表达, 并且主要是由于在 *kit* 基因上出现不同的多态而导致, 并在不同的品种间存在着较大差异。众所周知, 基因在机体内出现非正常的表达受很多因素的影响, 首先基因突变是最常见的一种, 另外外界因素导致基因的调控区发生不同的变化也是非常重要的因素。比如, 启动区的甲基化, miRNA 的干扰等。最新报道显示, 棕色杜洛克猪被毛逐渐褪色个体出现 *kit* 基因的低表达。并且在 *kit* 基因的启动子区域出现高度的甲基化, 从而直接影响转录因子与靶基因启动子区的正常结合, 或间接的改变染色体结构, 从而导致 *kit* 基因出现低表达。有趣的是在具有显性白特征蒙古白马的 *kit* 基因外显子区中没有发现任何多态。通过参考有关被毛褪色的文献, 我们认为对具有显性白特征的蒙古白马皮肤中 *kit* 基因表达量进行测定, 并对 *kit* 基因的启动子区是否存在甲基化进行验证是非常有必要的, 从而为揭示蒙古白马群中出现具有显性白表型个体的形成机理提供有价值的参考数据。

随着近些年世界马业的迅速崛起, 为我国现代马业带来了很大的机遇和生机。随着我国经济的飞

速发展, 人们生活水平的不断提高, 人们从对物质生活的追求逐渐转变为对精神生活的需求。因此, 我国骑乘马业和观赏马业也有了进一步发展的机遇, 并且存在不可估量的潜力, 从而对马匹育种提出了更高的要求, 培育出能够满足消费者喜爱的毛色马匹显得迫在眉睫, 这需要现代育种学的介入, 也需要控制毛色候选基因分子调控机理的支撑。另外, 毛色也是鉴别马匹品种和个体的重要依据, 能为马匹的档案管理提供宝贵的参考, 也能为诊断和治疗如黑色素肿瘤等疾病提供很好的依据。希望随着马毛色形成的分子机理的全部揭开, 能为今后马匹育种和生命科学的研究提供有价值的参考数据。

参考文献(References):

- [1] 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
- [2] 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
- [3] Castle WE. Coat color inheritance in horses and in other mammals. *Genetics*, 1954, 39(1): 35–44. DOI
- [4] 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
- [5] 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
- [6] 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
- [7] 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
- [8] Woolf CM. Multifactorial inheritance of common white markings in the Arabian horse. *J Hered*, 1990, 81(4): 250–256. DOI
- [9] Brooks SA, Lear T, 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](#)
- [10] Hwang KC, Cho SK, Lee SH, Park JY, Kwon DN, Choi YJ, Park C, Kim JH, Park KK, Hwang S, Park SB, Kim JH. Depigmentation of skin and hair color in the somatic cell cloned pig. *Dev Dyn*, 2009, 238(7): 1701–1708. [DOI](#)
- [11] Roskoski R Jr. Structure and regulation of Kit protein-tyrosine kinase-the stem cell factor receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 338(3): 1307–1315. [DOI](#)
- [12] Roskoski R Jr. Signaling by Kit protein-tyrosine kinase-the stem cell factor receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 337(3): 1–13. [DOI](#)
- [13] Blume-Jensen P, Claesson-Welsh L, Siegbahn A, Zsebo KM, Westermarck B, Heldin CH. Activation of the human c-kit product by ligand-induced dimerization mediates circular actin reorganization and chemotaxis. *EMBO J*, 1991, 10(13): 4121–4128. [DOI](#)
- [14] Rönstrand L. Signal transduction via the stem cell factor receptor/c-Kit. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61(19–20): 2535–2548. [DOI](#)
- [15] Giebel LB, Spritz RA. Mutation of the *KIT* (mast/stem cell growth factor receptor) protooncogene in human piebaldism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(19): 8696–8699. [DOI](#)
- [16] Spritz RA. Molecular basis of human piebaldism. *J Invest Dermatol*, 1994, 103(S5): 137S–140S. [DOI](#)
- [17] Furitsu T, Tsujimura T, Tono T, Ikeda H, Kitayama H, Koshimizu U, Sugahara H, Butterfield JH, Ashman LK, Kanayama Y. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest*, 1993, 92(4): 1736–1744. [DOI](#)
- [18] Fleischman RA, Saltman DL, Stastny V, Zneimer S. Deletion of the c-kit protooncogene in the human developmental defect piebald trait. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(23): 10885–10889. [DOI](#)
- [19] 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](#)
- [20] Castle WE. The ABC of color inheritance in horses. *Genetics*, 1948, 33(1): 22–35. [DOI](#)
- [21] Pulos WL, Hutt FB. Lethal dominant white in horses. *J Hered*, 1969, 60(2): 59–63. [DOI](#)
- [22] 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](#)
- [23] Cattanaach B. The 'dalmatian dilemma': white coat colour and deafness. *J Small Anim Pract*, 1999, 40(4): 193–200. [DOI](#)
- [24] 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. [DOI](#)
- [25] Chabot B, Stephenson DA, Chapman VM, Besmer P, Bernstein A. The proto-oncogene *c-kit* encoding a transmembrane tyrosine kinase receptor maps to the mouse *W* locus. *Nature*, 1988, 335(6185): 88–89. [DOI](#)
- [26] Geissler EN, Ryan MA, Housman DE. The dominant-white spotting (*W*) locus of the mouse encodes the *c-kit* proto-oncogene. *Cell*, 1988, 55(1): 185–192. [DOI](#)

•综合信息•

撤稿声明

2011年11月4日,《遗传》编辑部收到中国学术期刊(光盘版)电子杂志社的通知,2011年第6期《遗传》发表的“大足黑山羊与萨能奶山羊在发情周期内INH B、ACT A和FSH浓度变化”涉嫌一稿两投。经对比,该文与《中国畜牧杂志》第4期发表的“不同繁殖力山羊血浆中INH B、ACT A和FSH变化规律的研究”内容相似,两篇文章的图1、图2和表1均一致,文字复制比高达58%。

前者在《遗传》投稿日期:2010-09-22,修回日期:2010-12-17,网络出版时间:2011-04-19,印刷版出版时间:2011-06-20。

后者在《中国畜牧杂志》投稿时间:2010-09-07,修回日期:2010-11-20,印刷版出版日期:2011-04。

可见,作者是有意将同一份研究结果分别撰写成两篇文章,并几乎同时向两本刊物分别投稿,最后又在相近的时

间里分别公开发表。

经《遗传》编辑部与《中国畜牧杂志》编辑部调查并与通讯作者确认, 文章虽有细节改动, 但主要内容基本一致, 变相一稿多投。一稿多投实为学术不端行为, 应予以严肃处理。为此, 两刊均予以撤稿处理, 并通知作者和所在单位。

《遗传》编辑部
2011 年 11 月 7 日