

黑素皮质激素受体 1 (MC1R) 基因系统发育树与犬的毛色

杨前勇¹, 叶俊华¹, 任 军², 谢爱芳³, 徐 波⁴

(1. 公安部南昌警犬基地, 南昌 330100; 2. 江西省动物生物技术重点开放实验室, 江西农业大学, 南昌 330045; 3. 江西农业大学南昌商学院, 南昌 330045; 4. 南昌大学中德联合研究院, 南昌 330000)

摘要: 犬的驯养迄今约有 1 万多年, 由于不同环境和不同目的人工选择形成了犬品种间或品种内极丰富的毛色多样性。经证实, 这些犬的很多毛色类型与 MC1R 相关, MC1R 在一些物种中有同源基因, 文章阐述了犬 MC1R 多态性研究进展, 并选择其他 9 个有代表性的哺乳动物物种与犬 MC1R 同源基因进行了比较, 以此建立系统发育树。结果显示, 10 个物种的 MC1R 基因的分子进化关系与物种的经典分类学地位基本相符。

关键词: 犬; 毛色; MC1R 基因; 系统发育树

中图分类号: Q953

文献标识码: A

文章编号: 0253-9772(2006)03-0357-05

Melanocortin 1 Receptor (MC1R) Gene Phylogenetic Tree and Canine Coat Colors

YANG Qian-Yong¹, YE Jun-Hua¹, REN Jun², XIE Ai-Fang³, XU Bo⁴

(1. Ministry of Public Security, Nanchang Police Canine Base, Nanchang, 330100, China;
2. Jiangxi Provincial Key Laboratory for Animal Biotechnology, Jiangxi Agricultural University, Nanchang, 330100, China;
3. Nanchang business and commerce college, Jiangxi Agricultural University, Nanchang, 330100, China;
4. Ministry of Education, national key laborarory of food science, Nanchang University, Nanchang, 330100, China)

Abstract: Canines were domesticated approximately 10 000 years ago. The various environmental conditions and selective breeding resulted in abundant diversity of coat colors in domestic canines. Many canine coat colors are affected by *melanocortin 1 receptor* (MC1R). MC1R genes are homologous among different species. This article reviews the studies on MC1R polymorphism in the domestic canine. We also constructed a phylogenetic tree of MC1R genes by comparing the canine gene with those from nine representative mammalian species. Results show the gene phylogenetic tree accorded with Taxonomy of the ten mammals in the main.

Key words: canine; coat color; MC1R gene; phylogenetic tree

黑素皮质激素受体 (*Melanocortin 1 receptor*, MC1R) 又称促黑素细胞激素受体 (*Melanocyte stimulating hormone receptor*, MSHR), 是由毛色扩展位点编码而成。促黑素细胞激素 (MSH) 是多肽类

激素, 由腺垂体分泌, 遵循第二信使学说, MSH 与膜上的受体 (MC1R) 结合时, 激活 cAMP 酶系统, 产生 cAMP, 进而激活酪氨酸激酶等产生黑色素^[1]。MC1R 是哺乳动物发育的同源蛋白, 经证实, MC1R

收稿日期: 2005-04-14; 修回日期: 2005-06-10

基金项目: 公安部十五重点科技资助项目 (编号: 20017129501) 资助 [Supported by the 10th Five Years Key Program for Science and Technology Development of Ministry of Public Security (No. 20017129501)]

作者简介: 杨前勇 (1978—), 男, 江西乐平人, 研究方向: 警犬遗传育种, Tel: 0791-6081096; E-mail: yqyang100@sina.com

通讯作者: 叶俊华 (1957—), 男, 江西兴国人, 高级工程师。Tel: 0791-6081575

的变异是引起许多哺乳动物黑、红毛色性状变化的主要原因^[2],该基因功能改变则表达褐黑色素(phaeomelanin)的红色或黄色性状,反之表达真黑色素(eumelanin)的黑色或棕色性状^[3]。

犬的驯养迄今约有 1 万多年^[4],由于不同环境和不同目的人工选择形成了犬品种间或品种内极丰富的毛色多样性,犬的很多毛色类型经证实与 MC1R 相关,犬 MC1R 同源基因与 Agouti(野灰色位点)共同作用控制两种色素类型、数量和分布来产生各类色斑^[5]。2001 年该基因定位于犬 5 号染色体 80.7 Mb 的位置^[6]。

1 MC1R 基因在 10 个物种中的多态性和系统发育树

MC1R 在许多物种中有同源基因,根据最近公布于 NCBI-GenBank 中的 MC1R 编码蛋白序列,选择了其他 9 个有代表性的哺乳动物物种与犬进行了比较(GenBank 登录号为犬^[7]:AF064455;人^[8]:AY225228;牛^[9]:BTU39469;马^[10]:AF288357;猪^[11]:AY308993;猫^[12]:AB100089;美洲虎^[13]:AY237396;大猩猩^[14]:AY205088;北极狐^[15]:AJ786718;家鼠^[16]:AB177607)。结果如表 1 所示。

表 1 犬 MC1R 基因编码蛋白与 9 个哺乳动物同源蛋白的比较

Table 1 Protein sequence of the dog MC1R and comparison with nine mammalian homologs

动物种类 Animal species	编码蛋白 Protein sequence
犬 Canine	MVWVQKGPQRRL LGSLSNGESPA FPIDELAAANQT GPRCE E VSIENGLDLS LGLVSVVFENV LVVAA
人 Human	AV.S...S.PT.LQLG...A...SD...I...A...T
大猩猩 Gorilla	AV.S...S.PT.LQLG...A...D...L...I
牛 Cow	FALS...CP.LP.T.P.R...Q...D...I...
马 Horse	PL...S.L.VIGTL...E.P...D...L...F.
猪 Pig	PVLE.S.A.SSAP.A.RLG...NQT.Q...D...I...
猫 Cat	SV...S...A.S.G...L.V.D...G...
北极狐 Arctic fox	SG.C...A.T...K...D...
美洲虎 Jaguar	SV...S...A.RLG...V.D...
家鼠 House mouse	SL.L.KS...SNATS...T.S...T.W.V...F...
犬 Canine	IAKNRNLHSP MYYFIGCLAV SDLLVSVTNV LETAVMLLVE AGALAAQAAV VQQLDDIIDV LICGS
人 HumanC.C.L.....GS.....I.L...V.R...L...NV...IT.S.
大猩猩 GorillaC.C.L.....GS..VD.-LL.L.....R...L...NV...IT.S.
牛 CowC.....S.....P.L...V.T.....NV.....
马 HorseC.....MS...M.I.L.L...V.T.S.L...N.....
猪 PigVC.....S.....L.L.....NVM.....
猫 CatC.....SS.....L.....GR...R.....V.A
北极狐 Arctic foxC.....SS.....L...T.GR.....V...V.A
美洲虎 JaguarC.....SS.....L...T.GR.....V...V.A
家鼠 House mouse	.T.....C.L...M...SI...TIL.L...IV.RV.L...NL.....
犬 Canine	MVSSLCFLGA IAVDRYLSIF YALRYHSIVT LPRAWRAISA IWVASVLSST LFIAYYNHTA VLLCL
人 Human	.L.....I.....R.VA.....VF.....D.V.....
大猩猩 Gorilla	.L.....I.....R.....R.VA.....F.....D.....
牛 CowI.....V.....IA.....IT.L...T...KV.I...
马 HorseS.....L.....MM...V...V...V.....
猪 PigV.....G...A...AG.....H...G.
猫 CatI.....D.....
北极狐 Arctic foxI.....D.....
美洲虎 JaguarI.....D.....
家鼠 House mouseI.I.I.....R.VVG..MV.IV...T.K.....

续表 1

动物种类		编码蛋白
Animal species		Protein sequence
犬	Canine	VSFVAMLVL MAVLYVHMLA RARQHARGIA RLRKRQHSVH QGFGLKGAAT LTILLGIFFL CWGPF
人	Human	.V..L.....C..Q...H..RP..V.....
大猩猩	Gorilla	.V..L.....C..Q...H..RP..K...PV.....
牛	Cow	.GLL..A.....C.....Q...RPI.....V.....
马	Horse	.T.....C.....H..PI.....V.....
猪	PigA.....C..G.H..H.T.PTR..C.....V.L..A..
猫	CatC.....H..RP..L.....
北极狐	Arctic_fox
美洲虎	JaguarC.....H..RP..L.....
家鼠	House mouse	.T..L..A..I.A..FT..C..Q...Q.H..RR..IR..C.....
犬	Canine	FLHLSLMVLC PQHPICGCVF QNFNLFLTIL ICNSHDPFI YAFRSQELRK TLQEVVLCWSW
人	Human	...T.I...E..T..I.K.....A...A...L...H...R..K..LT...
大猩猩	Gorilla	...T.I...E..T..I.K.....A...A...L...H...R..K..LT...
牛	CowL...T...I.K.....A...A.V..L.....LQ...
马	HorseLL...T...K..K.....L.SA.V..L.....L...
猪	PigV.....T...K.V...A.V...V..L.....LQ...
猫	CatR.....K.....V..L.....L...
北极狐	Arctic_foxC..... ²
美洲虎	JaguarR.....K.....V..L.....L...
家鼠	House mouse	...L.I...T.S.I.K.....L..VLS.TV..L.....M..K..L...

在物种形成或进化的过程中,由于碱基的缺失、替换、插入等机制造成氨基酸序列发生变异,产生物种特征,特征相似的物种遗传背景接近,根据基因氨基酸序列的比对能较真实的描述物种之间基因进化关系。进而建立系统发生树(Phylogenetic Tree)。

犬、人、牛、马、猫、北极狐氨基酸序列长度为 317 个,大猩猩为 316 个,猪为 320 个,家鼠为 315 个,本文使用最新版 MEGA 3.0 软件^[17]编辑、排列和比较这些氨基酸序列。并采用相邻连接方法(NJ,neighbor joining)建立系统发生树(图 1)。

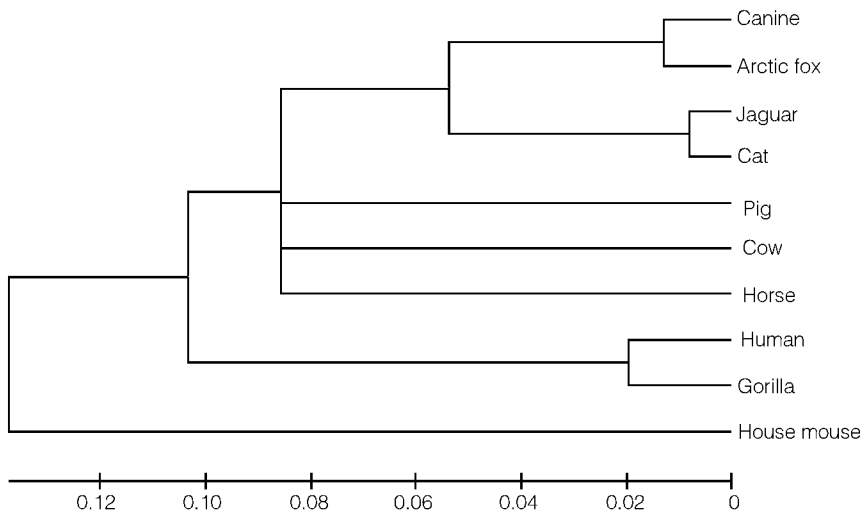


图 1 用 MEGA3.0 软件建立 10 个物种 MC1R 同源基因的 NJ 系统发育树

Fig.1 MC1R gene NJ phylogenetic tree of ten mammals by MEGA 3.0 software package

聚类结果与经典分类学分类结果基本一致(表2),同属犬科的犬与北极狐首先聚为一类,其次为猫科物种(猫与美洲虎),啮齿目鼠科物种(家鼠)早于其他物种最先遗传分化出来。然而蹄类为什么比灵长目在遗传进化中更接近于食肉目?

表2 10个物种在分类学上的地位

Table 2 Taxonomy of the ten mammals

目 Order	科 Family	种 Species	
	犬科	犬	Canine
食肉目 Carnivora	Canidae	北极狐	Arctic fox
	猫科	美洲虎	Jaguar
	Felidae	猫	Cat
奇蹄目 Perissodactyla	马科	马	Horse
	Equidae		
	猪科	猪	Pig
偶蹄目 Artiodactyla	Suidae	猪	Pig
	牛科	牛	cow
	bovidae		
灵长目 Primates	人科	人	Human
	Hominidae	大猩猩	Gorilla
啮齿目 Rodentia	鼠科	家鼠	
	Muridae	House mouse	

表1的比较结果还显示有些氨基酸具有物种特异性,如R9S的S(丝氨酸)是家鼠所特有的、N44D中的N(天冬酰胺)是人类所特有的、S49G中的G(甘氨酸)是猪所特有的、A65T中的T(苏氨酸)是犬所特有的等。

2 犬 MC1R 基因多态性与犬毛色多样性

由于家犬驯养时间长,自然选择和人工选择使得犬毛色多样性非常丰富,有些单个品种有几个毛色类型,如昆明犬有3个品系,根据毛色不同被命名为草黄、黑背、狼青。拉布拉多犬也有3种颜色,黄色、黑色、咖啡色等。

Little^[18]与Willis^[19]经过犬的毛色表型统计分析,推测犬毛色基因座约有10个,分别称为Agouti、Black、Colour、Dilution、Extension、Greying、Intensity、Merle、Spotting、Ticking等,这些基因座上有约33个等位基因,各等位基因相互作用,形成多样化的毛色表型;Robinson^[20]研究发现影响比利时牧羊犬

(Belgian Shepherd dog)的毛色的基因有显性黑色 dominant black (As), 显性黄色 dominant yellow (Ay)和银灰色 chinchilla (ch)等3个;Langebaek^[21]观察了6头少见的蓝毛犬的毛发和皮肤变化,发现这些性状是反常的;Sponenberg^[22]发现常染色体突变引起澳大利亚牧羊犬的黑色斜纹毛色。

Newton^[3]等人根据杜伯文犬(Doberman)尾部毛囊,采用RT-PCR技术分离获得MC1R基因。然后测定其他5个品种17头犬,其中3头是黑色,4头是黄色,并观测到这些品种MC1R基因在氨基酸90、105、159、306等4处因碱基替代导致氨基酸多态,但在单一品种中未发现多态。Everts^[7]对黄色拉布拉多犬和金毛猎犬的MC1R基因进行了测序和鉴定,并将结果公布于GenBank中,Schmutz^[2]对5头不同毛色的Large Munsterlander犬进行了测序,发现氨基酸105碱基A变换G导致苏氨酸(T)变成丙氨酸(A),Schmutz^[23]两年后又在MC1R及酪氨酸酶相关蛋白(tyrosinase related protein 1, TYRPI)与毛色的相关性研究中证实,MC1R基因与毛色相关,并且在氨基酸306座位上呈多态。Schmutz^[24]一年后再次研究MC1R与毛色类型黑面(melanistic mask)和斑点(brindle patterns)的相关性,并发现氨基酸264座位上呈多态,证实黑面受该基因影响而斑点与其无关。郭多^[25]分析111头杂种犬的MC1R多态性,并进行了部分基因测序,观测的多态性与国外报道基本相符,但没有证实与毛色相关。犬MC1R基因已知的多态性如图2所示。

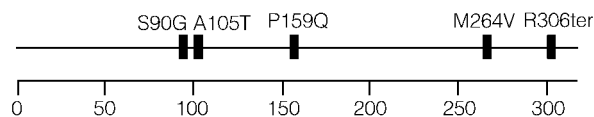


图2 犬 MC1R 基因多态性示意图

Fig.2 MC1R gene polymorphism in domestic canine

3 犬 MC1R 基因研究展望

犬MC1R基因已定位,同时犬全基因组测序也已初步完成^[26],但是还有很多毛色类型与MC1R的相关性等待研究,尤其是中国家犬毛色多样性极为丰富,从毛色角度研究它们的遗传背景,有利于我国优良犬种(如藏獒、昆明犬、冠毛犬等)的提纯、复壮和利用。

参考文献(References):

- [1] DENG Su-Hua, HUANG Lu-Sheng, GAO Jun, REN Jun, CHEN Ke-Fei. Effect of melanocortin receptor 1 gene on the formation of coat color in pigs. *Hereditas*(Beijing). 2001, 23(1):89~92.
邓素华,黄路生,高军,任军,陈克飞.黑素皮质激素受体 1(MC1R)基因与猪的毛色.遗传,2001,23(1):89~92.
- [2] Schmutz S M, Moker J S, Berryere T G, Christison K M, Dolf G. An SNP is used to map MC1R to dog chromosome 5. *Animal Genetics*. 2001, 32, 43~44.
- [3] Newton J M, Wilkie A L, He L, Jordan S A, Metallinos D L, Holmes N G, Jackson I J, Barsh G S. Melanocortin 1 receptor variation in the domestic dog. *Mammalian Genome*, 2000, 11(1): 24~30.
- [4] Diamond J. Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. *Nature*. 2002, 418, 700~707.
- [5] Kens J A, Newton J, Berryere T G, Rubin E H, Cheng J F, Schmutz S H, Barsh G S. Characterization of the dog Agouti gene and a nonagouti mutation in German shepherd dogs. *Mammalian Genome*, 2004, 15(10):798~808.
- [6] Breen M, Jouquand S, Renier C, Mellersh C S, Hitte C, Holmes N G, Chéron A, Suter N, Vignaux F, Bristow A E, Priat C, McCann E, André C, Boundy S, Gitsham P, Thomas R, Bridge W L, Spriggs H F, Ryder E J, Curson A, Sampson J, Ostrander E A, Binns M M, Galibert F. Chromosome-specific single-locus FISH probes allow anchorage of an 1800-marker integrated radiation-hybrid/linkage map of the domestic dog genome to all chromosomes. *Genome Research*, 2001, 11: 1784~1795.
- [7] Everts R E, Rothuizen J, van Oost B A. Identification of a premature stop codon in the melanocyte-stimulating hormone receptor gene (MC1R) in labrador and golden retrievers with yellow coat colour. *Animal Genetics*, 2000, 31(3): 194~199.
- [8] Kopatz S A, Aronstam R S, Sharma S V. Isolation of complete coding sequence for melanocortin 1 receptor MC1R (alpha melanocyte stimulating hormone receptor). Direct Submission (USA). 2003.
- [9] Joerg H, Fries H R, Meijerink E, Stranzinger G F. Red coat color in Holstein cattle is associated with a deletion in the MSHR gene. *Mammalian Genome*, 1996, 7(4): 317~318.
- [10] Rieder S, Taourit S, Mariat D, Langlois B, Guerin G. Mutations in the agouti (ASIP), the extension (MC1R), and the brown (TYRP1) loci and their association to coat color phenotypes in horses (Equus caballus). *Mammalian Genome*, 2001, 12(6): 450~455.
- [11] Shi K, Wang A, Li N, Deng X M. Single nucleotide polymorphism analysis on melanocortin receptor 1 (MC1R) of Chinese native pig. Direct Submission. 2003 (China).
- [12] Fukuzaki U, Kubo Y, Ishishita S, Tsuruma N, Takeuchi S, Nishida-Umehara C, Ando J, Matsuda Y, Yamamoto H. Molecular cloning and chromosomal localization of the feline MC1R gene. Direct Submission. 2003. Japan.
- [13] Eizirik E, Yuhki N, Johnson W E, Menotti-Raymond M, Hannah S S, O'Brien S J. Molecular genetics and evolution of melanism in the cat family. *Curr Biol*, 2003, 13(5), 448~453.
- [14] Mundy N I, Kelly J. Evolution of a pigmentation gene the melanocortin 1 receptor. Direct Submission. 2003(England).
- [15] Vage D I. A MC1R mutation prevent expression of the winter white coat phenotype of the arctic fox (Alopex lagopus). Direct Submission. (Norway)2004.
- [16] Wada A. Nucleotide substitution at the mouse Mc1r locus. Direct Submission. (Japan) 2004.
- [17] Kumar S, Tamura K, Nei M. Integrated software for molecular evolutionary genetics analysis and sequence alignment. *Briefings in Bioinformatics*, 2004, 5:150~163.
- [18] Willis M B. Genetics of the Dog. New York: N Y Howell, 1989.
- [19] Litter C C. The Inheritance of Coat Color in Dogs. Ithaca: N Y Comstock, 1957.
- [20] Robinson R. Inheritance of colour and coat in the belgian shepherd dog. *Genetica*, 1988, 76(2): 139~141.
- [21] Langebaek R. Variation in hair coat and skin texture in blue dogs. *Nord Vet Med*, 1986, 38(6):383~387.
- [22] Spontenberg D P, Lamoreux M L. Inheritance of tweed, a modification of merle, in Australian shepherd dogs. *Journal of Heredity*, 1985, 76(4):303~304.
- [23] Schmutz S M, Berryere T G, Goldfinch A D. TYRP1 and MC1R genotypes and their effects on coat color in dogs. *Mammal Genome*, 2002, 13(7): 380~387.
- [24] Schmutz S M, Berryere T G, Ellinwood N M, Kerns J A, Barsh G S. MC1R studies in dogs with melanistic mask or brindle patterns. *Journal of Heredity*, 2003, 94(1): 69~73.
- [25] GUO Duo, SU Yu-Hong, BA Cai-Feng, ZHU Bao-Qin, ZHANG Yi-Bo, LI Ning, CHEN Qing-Hua, GU Xue-Jing. The research on the relationship between the polymorphism of T105A locus in MC1R gene and coat color in dogs. *Hereditas*(Beijing), 2004, 26(4): 455~459.
郭多,苏玉虹,巴彩凤,朱宝芹,张轶博,李宁,陈清华,谷学静.犬MC1R基因T105A基因座多态性及与毛色性状相关性的研究.遗传,2004,26(4):455~459.
- [26] Kirkness E F, Bafna V, Halpern A L, Lery S, Remington K, Rusch D B, Helcher A L, Pop M, Wang W, Fraser C M, Venter J C. The dog genome: survey sequencing and comparative analysis. *Science*, 2003, 301:1898~1903.