

DOI: 10.13376/j.cbls/2022110

文章编号: 1004-0374(2022)08-0990-11

· 评述与综述 ·

哺乳动物黑色素生物合成及其调控机制研究进展

董 懿¹, 康馨月¹, 王春生^{2*}

(1 东北林业大学奥林学院, 哈尔滨 150040; 2 东北林业大学生命科学学院, 哈尔滨 150040)

摘 要: 黑色素对于调节哺乳动物皮肤颜色、抵御紫外线损伤以及新陈代谢等有重要作用。黑色素是一种由黑色素细胞以酪氨酸为底物合成的生物色素, 其合成过程涉及一系列错综复杂的酶促反应, 主要与酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白-1 和酪氨酸酶相关蛋白-2 的催化作用密不可分。包括基于阿黑皮素原介导的, PI3K/AKT、Wnt、MAPK 等在内的许多信号通路可通过调节小眼球相关转录因子的转录, 进而影响黑色素合成过程中关键酶的表达, 最终调节黑色素的合成。除此之外, 紫外线和可见光也可通过特定的信号通路影响黑色素的合成。表观遗传因素如 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化、染色质重塑复合物 (SWI/SNF)、microRNA、lncRNA 等也影响黑色素的合成。该文总结了哺乳动物黑色素合成及代谢的上游信号分子通路并揭示其调控规律, 同时对黑色素合成过程中的分子机制和表观遗传调控机制进行综述, 为黑色素相关领域的研究提供参考。

关键词: 黑色素生成; 小眼球相关转录因子; 黑色素生成调控; 信号通路; 表观遗传

中图分类号: Q291 **文献标志码:** A

Progress on the research of biosynthesis and regulation of mammalian melanin

DONG Yi¹, KANG Xin-Yue¹, WANG Chun-Sheng^{2*}

(1 Aulin College, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China;

2 College of Life Science, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China)

Abstract: As a kind of biological pigment synthesized by melanocytes with tyrosine, melanin can regulate skin color, resist UV rays, and promote metabolism in mammals. Meanwhile, melanin synthesis involves an intricate series of enzymatic reactions, mainly related to tyrosinase (TYR), tyrosinase-related protein-1 (TYRP-1), and tyrosinase-related protein-2 (TYRP-2). Based on the proopiomelanocortin (POMC)-mediated, PI3K/AKT, Wnt, MAPK, and other signaling pathways ultimately affect melanin synthesis by regulating the transcription of the microphthalmia-associated transcription factor, thereby affecting the expression of key enzymes in melanogenesis. In addition, UV and visible light can also affect melanin synthesis through specific signaling pathways. Moreover, epigenetic factors, including DNA methylation, histone acetylation, chromatin remodeling complex (SWI/SNF), microRNA, lncRNA, etc. also affect melanin synthesis. This article summarizes the upstream signaling molecular pathways in melanin synthesis and metabolism as well as reveals their regulation in mammals. In addition, the molecular mechanism and epigenetic regulation mechanism in the process of melanin synthesis were reviewed, which could provide references for future research in melanin-related fields.

Key words: melanogenesis; MITF; regulation of melanogenesis; signaling pathways; epigenetics

收稿日期: 2021-12-14; 修回日期: 2022-04-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(82001113); 黑龙江省自然科学基金面上项目(C2016012)

*通信作者: E-mail: wangchunsheng79@nefu.edu.cn; Tel: 13946012096

黑色素是决定哺乳动物皮肤和毛发颜色的关键成分, 普遍存在于皮肤、毛发和黏膜等结构中^[1]。黑色素可保护皮肤免受太阳紫外线(UV)辐射引起的DNA损伤和致病突变, 因为它不仅起到吸收紫外线和可见光的作用, 还具有清除自由基和抗氧化的能力, 限制紫外线对细胞大分子的影响, 从而保护细胞使其免受毒性损伤^[2]。黑色素的合成涉及一系列错综复杂的酶促和化学催化反应。其中, 酪氨酸向黑色素的转化主要与酪氨酸酶(tyrosinase, TYR)、酪氨酸酶相关蛋白-1(tyrosinase-related protein-1, TYRP-1)和酪氨酸酶相关蛋白-2(tyrosinase-related protein-2, TYRP-2)有关。黑色素的合成过程受到许多因子的调控, 这些因子激活小眼球相关转录因子(microphthalmia-associated transcription factor, MITF), 进而促进TYR、TYRP-1和TYRP-2等相关蛋白的表达, 最终通过不同的信号通路诱导黑色素的生成^[3]。越来越多的研究表明, DNA甲基化、组蛋白乙酰化、染色质重塑复合物、miRNA和lncRNA等表观遗传因素对黑色素的合成也有重要影响^[4]。本文深入地对黑色素形成过程的分子机制进行综述并揭示其调控机理。

1 黑色素的合成途径

黑色素细胞(melanin cell, MC)是黑色素的合成场所, 此类细胞主要分布于哺乳动物表皮和毛囊的基底层。MC含有几个与角质细胞(keratinocyte, KC)相连的树突状分支, 为成熟黑色素小体的运输提供通道, 使黑色素能转移到KC^[5]。每个MC与近40个KC密切相连, 构成黑色素生成单位^[6]。通过若干连续反应合成的黑色素在MC中被包装成黑色素小体, 同时向邻近的KC转移^[7]。

哺乳动物黑色素合成过程非常繁杂。TYR、TYRP-1和TYRP-2三种酶在黑色素的合成中发挥主要作用^[8]。其中, TYR在2类黑色素合成中发挥着重要作用^[9]。黑色素合成通常需经过下述2个步骤, 首先TYR催化酪氨酸生成L-二羟基苯丙氨酸多巴(L-dihydroxyphenylalanine, L-DOPA), 接着在TYR的作用下获得催化产物多巴醌(dopaquinone, DQ), 或经由氧化反应直接生成DQ。这是黑色素合成过程中的限速步骤, 也是关键步骤。多巴醌作为黑色素合成底物进入第二步反应, 该反应又分为两个部分: (1)若反应中有GSH(谷胱甘肽)或Cys(半胱氨酸)存在, 多巴醌可与其反应生成谷胱甘肽多巴或谷胱甘肽多巴, 再继续通过氧化聚合反应

生成褐黑素^[10]; (2)当二者均不存在时, DQ自身氧化环化形成多巴色素, 多巴色素可主动脱羧, 得到产物5,6-二羟基吲哚(5,6-dihydroxyindole, DHI), DHI在TYR作用下进一步氧化聚合生成真黑色素; 多巴色素亦可在TYRP-2作用下发生互变异构转化成5,6-二羟基吲哚羧酸(5,6-dihydroxyindole carboxylic acid, DHICA), DHICA在TYRP-1等酶的作用下进一步生成真黑色素。真黑色素同褐黑素结合, 得到混合黑色素(图1)^[11]。

2 调节黑色素合成的主要信号通路

在哺乳动物体内, 黑色素合成可由多种旁分泌细胞因子触发, 包括基于阿黑皮素原的信号因子、Wnt、干细胞因子、内皮素-1、一氧化氮、促肾上腺皮质激素、前列腺素、胸腺嘧啶二核苷酸和组胺等。目前的研究显示, 这些信号分子主要通过MITF调节黑色素合成, MITF作为一种转录因子与TYR、TYRP-1和TYRP-2的启动子区域的M-box基序结合来上调其表达(图2)^[12-13]。

2.1 与黑色素细胞刺激素相关通路

基于阿黑皮素原(proopiomelanocortin, POMC)的信号通路是现今研究最深入、关注度最高的信号途径之一^[14]。其经由cAMP/PKA(环磷酸腺苷/蛋白激酶A)实现对黑色素合成的高效调节。表皮角质形成细胞、黑色素细胞和朗格汉斯细胞中均可表达和分泌POMC^[15], 它通过蛋白水解的形式生成两种参与诱导哺乳动物黑色素生成的黑色素皮质肽, 即 α -黑色素细胞刺激素(α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH)和 β -黑色素细胞刺激素(β -melanocyte stimulating hormone, β -MSH)^[16], 它们与黑色素皮质素受体结合后对黑色素的合成进行调节。此受体为一类G蛋白偶联受体, 所含跨膜功能域的数量为7个, 具有组织特异性, 其最主要的功能是调控皮肤色素沉积, 进而影响人类肤色或动物毛色(图2)^[17]。

2.1.1 黑色素细胞刺激素调控黑色素合成过程

α -MSH具有长肽结构(内含13个氨基酸), 当 α -MSH与表达于MC表面的黑色素皮质素-1受体(melanocortin-1 receptor, MC1R)结合后, 诱导cAMP的合成, cAMP在结合2个调节亚基后将PKA激活。随后, 激活的PKA向细胞核转移, 并使cAMP反应元件结合蛋白(AMP response binding protein, CREB)磷酸化。CREB磷酸化后与MITF结合并将其激活, 进而刺激关键的黑色素生成相关酶如TYR、TYRP-1

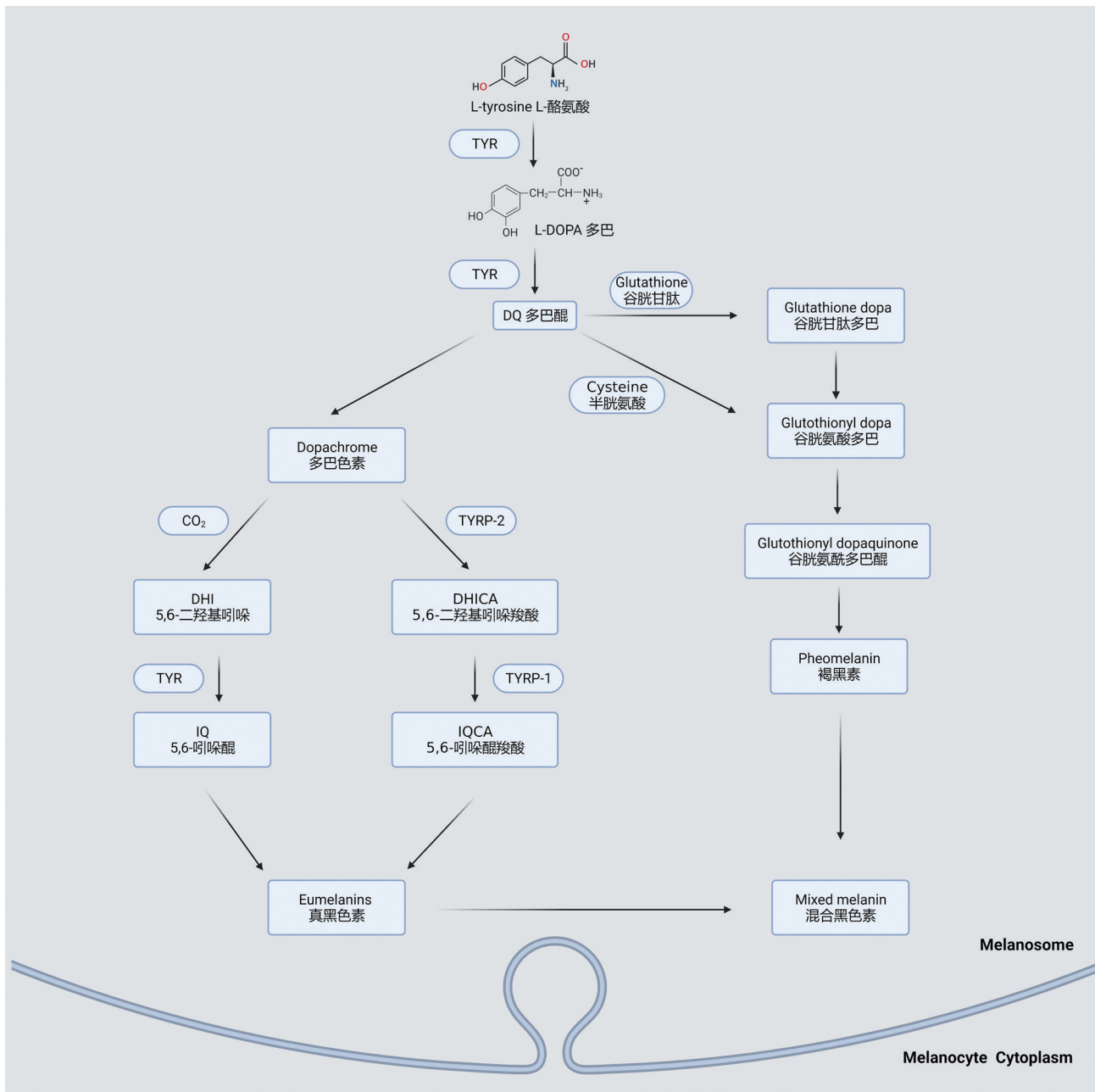


图1 黑色素的合成过程

和 TYRP-2 的转录^[18-19]。β-MSH 片段可以与黑色素皮质素受体 4 (melanocortin-4 receptor, MC4R) 结合, 由此对黑色素合成施以有效调节。类似于 α-MSH, β-MSH 也可以使腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC) 激活, 引发细胞内 cAMP 水平的上调, 进而导致 MITF 转录的精细调控。α-MSH 和 β-MSH 均有四种氨基酸构成的核心肽序列 (His-Phe-Arg-Trp), 故其在参与黑色素合成的调节中具有功能相似性。

2.1.2 Agouti参与真黑色素与褐黑素转换

Agouti 信号蛋白是一个旁分泌信号分子, 调节黑色素合成过程中真黑色素与褐黑素之间的转换,

其表达会引起褐黑素的产生, 不表达则会引起真黑色素的产生^[20]。Agouti 蛋白是 G 蛋白耦联型受体的天然拮抗剂, 以竞争的方式与 MC1R 或 MC4R 结合后起拮抗作用^[21], 引起 cAMP 水平下降, 进而降低 TYR 的表达。基于上述情况, 酪氨酸则经多巴和多巴醌转化为半胱氨酸多巴, 促进褐黑素的合成, 降低细胞中黑色素含量^[22]。

2.2 PI3K/AKT信号调节通路

PKA 是主要的 cAMP 细胞内靶标, 磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 拥有磷脂酰肌醇激酶活性及丝氨酸/苏氨酸激酶活性。蛋白激酶 B 是 PI3K/Akt 的

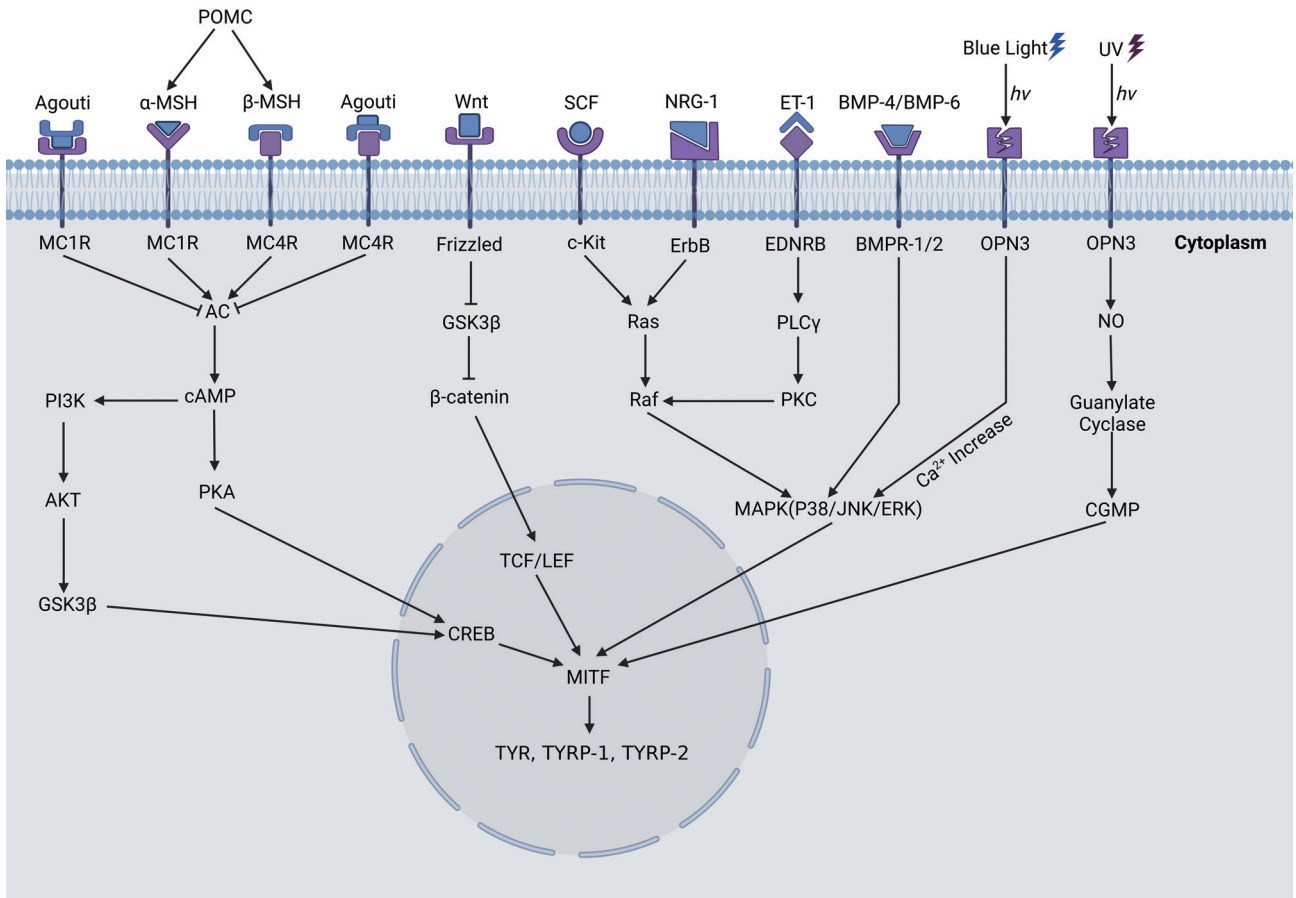


图2 调节黑色素合成的主要信号通路

关键效应物之一, 在 cAMP 的刺激下, PI3K 产生两种脂产物, 该产物与 Akt 结合后激活 Akt。活化的 Akt 在 Ser9 处磷酸化糖原合酶激酶 3β (GSK3β) 并促使其丧失活性, GSK3β 活性的降低增强了 MITF 与 M-box 的结合力。GSK3β 使 MITF 的 Ser298 位点发生磷酸化作用, 增强其与 TYR 启动子的结合进而调控黑色素生成 (图 2)^[23]。

2.3 Wnt 信号调节通路

在黑色素合成过程中, Wnt 是调节 MITF 表达的途径之一。在这个途径中, Wnt 与一种 G 蛋白偶联受体 Frizzled 结合, 使 GSK3β 失活, 最终导致 β-连环蛋白 (β-catenin) 的积累。这种累积的连环蛋白转到细胞核中, 与淋巴增强因子 -1/T 细胞因子转录因子 (Lef-TCF) 相互作用, 增加 MITF 的表达, 从而刺激黑色素合成^[24-25]。基于小鼠黑色素细胞的研究表明, Wnt1 可增加黑色素母细胞产生的黑色素细胞数量, Wnt3A 可诱导神经嵴细胞分化为黑色素细胞, 也可能作用于黑色素母细胞以维持 MITF 的表达并促进其分化为黑色素细胞^[25] (图 2)。Dickkopf1

(DKK1) 是 Wnt 途径的抑制剂。人成纤维细胞分泌的 DKK1 通过下调 β-catenin、GSK3β、MITF 和蛋白酶激活受体 -2 (PAR-2) 的表达, 进而抑制黑色素细胞功能。DKK1 已被证明可结合低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (LRP5/6) 并抑制 Wnt 信号^[26]。

2.4 MAPK 相关信号调节通路

2.4.1 干细胞因子相关信号通路

干细胞因子 (SCF 或 KIT 配体) 是由角质形成细胞或成纤维细胞分泌的生长因子^[27]。SCF/c-Kit 信号通路参与胚胎发育过程中黑色素细胞的形成。相关研究发现, 在 UVB 暴露或色素沉着障碍等致病条件下, SCF/c-Kit 信号通路会对黑色素合成起到一定的作用。表皮中衰老等作用可刺激角质形成细胞, 促进其生成数量更多的 SCF。配体 SCF 与位于细胞表面的 c-Kit 受体相结合, 促使 RAS 激活 B-RAF 激酶, 由此使丝裂原活化, 导致蛋白激酶级联反应的发生^[28]。这种激活级联反应诱发 MITF 磷酸化, 进而允许 CREB 的转录辅激活子 CBP/P300 的募集, 同时引发 TYR、TYRP-1 以及 TYRP-2 的转

录。在此过程中,细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38 等多个 MAPK 家族蛋白对调控黑色素的合成发挥着不可替代的作用^[29]。JNK 的磷酸化激活会使 MITF 发生降解,进而抑制黑色素的合成。相反,ERK 的激活会促使 CREB 发生磷酸化,CREB 结合 Cre 共识基序(位于 MITF 启动子区域),从而使 MITF 基因的表达上调^[30]。磷酸化的 p38 可激活 MITF 的表达,进而上调黑色素生成相关蛋白的表达,最终对黑色素合成施以促进作用。

2.4.2 内皮素相关信号通路

内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 与其受体 EDNRB 的相互作用是角质形成细胞和黑色素细胞之间关键的旁分泌作用之一^[31]。ET-1 与 EDNRB 结合,通过激活的磷脂酶 C γ 激活细胞内的 PKC,引发聚磷脂酰肌醇的水解,由此产生二酰甘油 (DAG)、三磷酸肌醇 (IP3)。活化的 PKC 直接磷酸化 Raf 或 Raf-1 后,Raf-1 诱导 MAPK 级联反应的发生^[32]。ET-1 通路和 SCF 通路之间存在相互作用,通过 ET-1 诱导的 PKC 激活和 SCF 诱导的 c-Kit 自身磷酸化,进而协同激活黑色素的合成^[33]。

2.4.3 Neuregulin1 相关信号通路

Neuregulin 1 (NRG1) 是一类由成纤维细胞分泌的因子,在重建的皮肤模型和黑色素细胞中有促进色素沉着的作用。NRG1 与 ErbB 家族受体结合,诱导 ErbB 家族蛋白的同源或异源二聚,进而激活 MAPK 途径,最终影响 MITF 的转录调节,增加黑色素的合成^[34]。

2.4.4 骨形态发生蛋白相关信号通路

骨形态发生蛋白 (bone morphogenic proteins, BMPs) 是一类分泌性信号分子,在调节人毛囊生长、表皮内稳态和皮肤色素沉着等方面发挥重要作用。BMP6、BMP4 在人黑色素细胞和角质形成细胞中均有表达^[35]。BMP6 通过上调酪氨酸酶的表达以及激活 MAPK 途径从而刺激黑色素生成,也可促进黑色素小体从黑色素细胞向角质形成细胞的转运。与上述调控机制相似,BMP4 通过靶向 MITF 并通过 MAPK/ERK 途径调节 TYR 的表达,进而抑制黑色素生成(图 2)^[36]。

2.5 光影响下的信号通路

2.5.1 紫外线刺激黑色素的合成

在受紫外线刺激的黑色素合成过程中,NO 起着至关重要的作用^[14]。一旦 NO 由角质形成细胞产生,将直接与含血红素的蛋白相互作用并激活鸟苷

环化酶,诱导 cGMP 的产生,从而刺激 MITF 的表达,进而促进黑色素生成^[37]。

2.5.2 蓝光诱导黑色素的合成

除太阳紫外线对人类皮肤色素沉着有影响外,蓝光也可参与皮肤色素沉着的过程^[38]。使用 415 nm 波长的蓝紫光刺激黑色素细胞中的视蛋白 3 (melanocyte GPCR OPN3) 后,细胞内钙离子浓度增加,从而激活 CREB、MAPK 信号通路和 MITF 的转录,进而造成酪氨酸酶含量的增加,最后促进黑色素合成(图 2)^[39-40]。

3 黑色素合成的表观遗传调控

表观遗传是指在不改变原始 DNA 序列的情况下,环境变化影响基因功能发生可遗传的改变,进而决定基因表达或沉默并影响表型。表观遗传机制包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码 RNA 等,它们相互协调,形成复杂的分子调控网络^[41]。表观遗传和黑色素生成之间的联系已经被初步揭示。

3.1 DNA 甲基化对黑色素合成的影响

DNA 甲基化是在甲基化转移酶的作用下,将甲基加到胞嘧啶的 5 号位形成 5-甲基胞嘧啶 (5mC) 的过程。基于人黑色素细胞的研究表明,DNA 甲基化可调控 MITF 的表达。MITF 基因编码区通常呈现 CpG 高度甲基化,而转录起始位点 (TSS) 的 CpG 呈现低甲基化状态。MITF 和 TYR 基因表达与 TSS 区 CpG 甲基化呈显著负相关^[42]。此外,DNA 甲基化和黑色素生成信号通路之间存在着的密切联系。在人类角质形成细胞中,Wnt1 启动子区域存在两个 CpG 岛,并且 Wnt1 启动子区域的 DNA 去甲基化上调了 Wnt1 基因的表达,这表明 DNA 甲基化可调节黑色素合成过程中的 Wnt 信号通路^[43]。DNA 甲基化与黑色素生成相关的旁分泌因子间存在相互作用^[44]。在角质形成细胞中,SCF 和 ET-1 基因持续低甲基化,其分泌的 SCF 和 ET-1 通过旁分泌作用促进黑色素细胞中黑色素合成^[43]。

3.2 组蛋白乙酰化调节黑色素的合成

组蛋白修饰是指由于组蛋白修饰酶催化残基的增加或去除引起组蛋白电荷的改变,进而影响组蛋白与 DNA 的结合和染色质状态的改变,最终实现基因转录的精确调控^[45]。组蛋白乙酰化是一种重要的组蛋白修饰方式,在黑色素合成过程中起重要调控作用^[46]。

改变 MITF 基因对应核小体区域组蛋白的乙

酰化可调节该基因选择性表达和动态激活。黑色素细胞 MITF 增强子的 H3K27 呈现乙酰化状态 (H3K27ac), 进而促进 MITF 基因表达^[47]。在受到紫外线刺激后, 角质形成细胞分泌 α -MSH, α -MSH 与黑色素细胞表面表达的 MC1R 结合, 激活腺苷酸环化酶 (AC), 上调黑色素细胞内 cAMP 的表达, 进而激活 PKA。活化的 PKA 使转录因子 CREB 磷酸化, 并导致 CBP/p300 的招募^[48]。CBP 与 MITF 的活化域结合, 最终导致 MITF 转录^[49]。上调的 MITF 直接促进碳酸酐酶 (CA14) 的表达, 从而导致 pH 升高。碱性环境下 CBP/p300 被激活, 随后增加包括 TYR、TYRP-1 和 TYRP-2 在内的下游黑色素生成相关基因启动子中的 H3K27ac 水平, 最终促进黑色素生成^[50]。因此, MITF 的上游激活和下游调控都依赖于 CBP/p300, pH 升高诱导 H3K27 的乙酰化, 这可能是 MITF 效应的放大机制 (图 3)。

在组蛋白乙酰化的过程中, 作为唯一一个可以识别并结合组蛋白乙酰化赖氨酸的结构域, 溴结构域 (Bromodomain, BRD) 在组蛋白翻译后修饰的过程中发挥重要的作用。Trivedi 等^[51]发现, BRD2 和 BRD4 可与 MITF 发生相互作用, BRD4 或 BRD2 的缺失使黑色素细胞中 MITF 启动子的募集受到影响, 进而抑制黑色素的合成。此外, 基于人黑色素细胞的研究表明, BRD 的缺失在 mRNA 和蛋白质水平上抑制 TYRP-1 的表达, 在蛋白质水平抑制 TYR 的表达, 最终降低了黑色素的合成量。

3.3 染色质重塑复合物调控黑色素合成

染色质重塑是指在基因表达复制和重组过程中, 利用水解 ATP 产生的能量重新排列核小体并改变染色质的结构, 最终导致基因激活或沉默^[52]。染色质重塑复合物主要包括 SWI/SNF 和 ISWI, 在黑色素合成调控的过程中起重要作用。

SWI/SNF 酶是 MITF 表达的关键因子, 也是

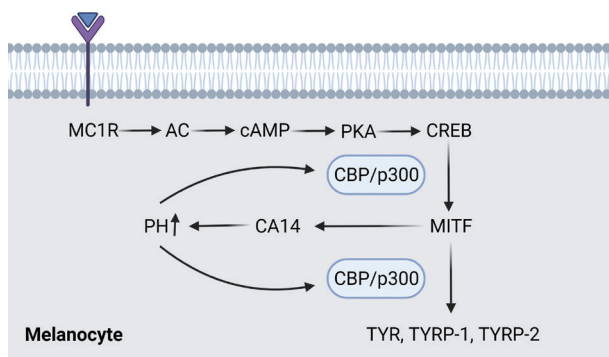


图3 组蛋白乙酰化调节黑色素的合成

MITF 功能的辅助因子。SWI/SNF 染色质重塑复合物的 ATPase 亚基 BRG1 与染色质解旋酶 DNA 结合蛋白 7 (CHD7) 形成 PBAF 复合物, PBAF 复合物与 MITF 结合后共定位 TYR、TYRP-1 和 TYRP-2 等基因的启动子, 促使启动子对应区域染色质解聚从而提高组蛋白乙酰化水平, 进而导致黑色素合成水平升高。作为一种强大的 MITF 内源性刺激因子和转录因子, SOX10 与 MITF 协同激活下游基因的转录, 在 MITF 和 SOX10 的表达过程中需要 BRG1 的参与, 而 BRG1 的沉默使 MITF 和 SOX10 的表达量下降。此外, SOX10 也可与 MITF 联合招募 BRG1, 共定位于黑色素生成相关基因 TYR、TYRP-1、TYRP-2 等位点, 促进黑色素合成。在衰老的黑色素细胞中, SWI/SNF 复合体可以破坏核小体并促进染色质凝集, 从而减少黑色素的合成^[53]。

3.4 MicroRNAs在黑色素合成调控中的作用

MicroRNA (miRNA) 是一类长度约为 22 个核苷酸的单链非编码 RNA, 其主要通过与 Argonaute (AGO) 蛋白形成 RNA 诱导沉默复合物 (RISC), 然后与靶基因的 mRNA 结合, 介导基因沉默。研究表明, 不同种类的 miRNAs 可通过调控黑色素合成相关酶 (表 1)、MITF (表 2) 和黑色素合成相关信号通路 (表 3) 进而影响黑色素的合成。

3.4.1 MicroRNAs作用于黑色素合成相关酶

MiR-1291、miR-155、miR-nov-66、miR-434-5p 和 miR-330-5p 由黑色素细胞产生, 直接靶向调控黑色素合成关键酶, 最终对黑色素的合成起负调控作用。Wu 等^[57]根据 miR-434-5p 设计出其同源物 miR-434, 发现其可以作用于 TYR, 从而抑制黑色素的合成。MiR-125b 可靶向负调控黑色素生成相关酶 SH3BP, 导致黑色素的合成过程受到抑制。基于小鼠黑色素细胞的研究表明, miR-145 通过调控包括 SOX9、MITF、TYR、TYRP-1 在内的黑色素合成相关蛋白, 进而抑制黑色素的合成。基于人黑色素细胞的研究表明, miR-145 可靶向调控与黑色素小体运输相关的 MYO5A 和 RAB27A, 进而导致黑色素减退。MiR-143-5p 可通过靶向 TAK1 对不同基因靶点进行多效调节。作为调节因子, miR-203 可通过靶向调控黑色素合成关键酶 TYR 和与黑色素小体转运相关的 kif5b 蛋白, 进而促进黑色素的合成。MiR-211 通过靶向调控 TGFBR2 基因, 提高 TYR 和 TYR-1 基因的 mRNA 水平, 进而促进黑色素的生成。MiR-21a-5p 和 miR-200c 通过靶向调控 SOX5 和 SOX1, 促进与黑色素合成相关的基因表达。

表1 作用于黑色素合成相关酶的miRNAs

MiRNA	来源	靶点	作用机制	对黑色素合成的影响
miR-1291	黑色素细胞	TYR	抑制黑色素合成中的关键酶	抑制 ^[54]
miR-155	黑色素细胞	TYRP-1	抑制黑色素合成中的关键酶	抑制 ^[55]
miR-nov-66	黑色素细胞	TYR	抑制黑色素合成中的关键酶	抑制 ^[56]
miR-434-5p	黑色素细胞	TYR	抑制黑色素合成中的关键酶	抑制 ^[57]
miR-330-5p	角质细胞	TYR	抑制黑色素合成中的关键酶	抑制 ^[58]
miR-434	黑色素细胞	TYR	抑制黑色素合成中的关键酶	抑制 ^[57]
miR-125b	黑色素细胞	SH3BP4	抑制黑色素合成中的相关酶	抑制 ^[59]
miR-145	黑色素细胞	SOX9、TYR、TYRP-1、MYO5A、RAB27A	对包括黑色素合成相关酶在内的多个靶点进行多效调节，进而减少色素的合成与积累	抑制 ^[60]
miR-143-5p	黑色素细胞	TAK1	影响黑色素合成中的相关酶	抑制 ^[61]
miR-203	黑色素细胞	TYR、Kif5b	促进黑色素合成中的关键酶，减少黑色素小体的运输	促进 ^[62]
miR-211	黑色素瘤细胞	TGFBR2	促进TYR、TYRP-1的表达	促进 ^[63]
miR-21a-5p	黑色素细胞	SOX5	促进黑色素合成中相关酶	促进 ^[64]
miR-200c	角质细胞	TYR、TYRP-1、TYRP-2	促进黑色素合成中的关键酶	促进 ^[65]

表2 作用于MITF的miRNAs

MiRNA	来源	靶点	作用机制	对黑色素合成的影响
miR-141a-3p	黑色素细胞	MITF	作用于MITF，间接影响黑色素合成	抑制 ^[66]
miR-200a-3p	黑色素细胞	MITF	作用于MITF，间接影响黑色素合成	抑制 ^[66]
miR-340	黑色素细胞	MITF	作用于MITF，间接影响黑色素合成	抑制 ^[67]
miR-218	黑色素细胞	MITF	作用于MITF，间接影响黑色素合成	抑制 ^[68]
miR-25	黑色素细胞	MITF	作用于MITF，间接影响黑色素合成	抑制 ^[69]
miR-183	黑色素细胞	MITF	作用于MITF，间接影响黑色素合成	抑制 ^[70]
miR-148a	黑色素细胞	MITF	作用于MITF，间接影响黑色素合成	抑制 ^[71]
miR-508-3p	黑色素细胞	MITF	作用于MITF，间接影响黑色素合成	抑制 ^[72]
miR-137	黑色素细胞	MITF	作用于MITF，间接影响黑色素合成	抑制 ^[73]
miR-143-5p	黑色素细胞	MITF	作用于MITF，间接影响黑色素合成	抑制 ^[61]
miR-200c	黑色素细胞	MITF	作用于MITF，间接影响黑色素合成	促进 ^[65]

表3 参与黑色素合成信号通路的miRNAs

MiRNA	来源	靶点	作用机制	对黑色素合成的影响
miR-488	角质细胞	POMC	抑制 α -MSH、 β -MSH信号通路	抑制 ^[74]
miR-21	黑色素细胞	α -MSH	抑制 α -MSH信号通路	抑制 ^[75]
miR-206	黑色素细胞	MC1R	抑制 α -MSH信号通路	抑制 ^[76]
miR-137	黑色素细胞	c-Kit	抑制SCF/c-Kit信号通路	抑制 ^[73]
miR-379	黑色素细胞	IGF1R	抑制MAPK/ERK信号通路	抑制 ^[77]
miR-27a-3p	黑色素细胞	Wnt3a	抑制Wnt 信号通路	抑制 ^[78]
miR-200c	角质细胞	SOX1	促进Wnt 信号通路	促进 ^[65]

3.4.2 MicroRNAs与MITF的相互作用

MiR-141a-3p、miR-200a-3p、miR-340、miR-218、miR-25、miR-183、miR-148a、miR-508-3p、miR-137和miR143-5p可抑制MITF mRNA的翻译过程，从而负调控一系列色素合成的相关基因，使黑色素的合成过程受到抑制。基于黑色素细胞的研究表明，

miR-200c可正调控MITF mRNA的翻译过程，进而促进黑色素的合成。Wang等^[79]发现MITF可影响多种miRNAs的含量，当人黑色素细胞中的MITF基因被敲除后，miR-1225-3p、miR-634、miR-197、miR-766和miR-574-5的含量显著升高；然而，miR-720和miR-1308的含量明显降低。MITF本身也能

通过直接与 miRNA 启动子结合来调控 miRNAs 的转录, 从而调节转录前 pre-miRNAs 的成熟。例如, MITF 可结合并抑制 miR-222/221 启动子活性^[80], 结合并激活 miR-148a 启动子。MiR-148a 负调控 MITF, 进而形成一个反馈环。Dicer 酶对 Pre-miRNA 的切割有组织性和细胞特异性^[81-82]。在黑色素细胞中, 与黑色素生成相关的途径被激活后, Dicer 酶的活性得以上调。MITF 可与 Dicer 启动子结合并上调 Dicer 酶基因的表达, 调节黑色素细胞中 miRNA 的含量, 进而影响黑色素合成^[83]。

3.4.3 MicroRNAs参与调控黑色素合成相关信号通路

此外, miRNA 也能通过调控 MITF 相关信号通路基因进而调节黑色素的合成, 例如 miR-488 可下调 POMC 水平, 从而抑制细胞中 α -MSH、 β -MSH 等旁分泌因子的产生, 最终减少黑色素的合成。MiR-21 和 miR-206 分别作用于 α -MSH 及其受体 MC1R, 进而抑制 α -MSH 信号通路。miR-137、miR-379 和 miR-27a-3p 分别通过抑制 SCF/c-Kit 通路、MAPK/ERK 通路和 Wnt 通路进而抑制黑色素的合成。Zhao 等^[65]发现角质细胞分泌的 miR-200c 可通过旁分泌途径转运至黑色素细胞中发挥作用, miR-200c 可作用于 SOX1, 解除了 SOX1 对 β -catenin 的抑制作用, 进而通过一系列黑色素调控途径, 促进黑色素的合成。

3.5 lncRNA在黑色素合成调控中的作用

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一种转录长度超过 200 nt 的非编码 RNA 分子, 在生物体尤其是哺乳动物体内广泛存在, 并调控表观遗传、转录及转录后水平的基因表达^[84-85]。Zeng 等^[86]发现, 当黑色素细胞受到 UVB 的照射后, 807 个 lncRNA 的含量受到调节, lnc-CD1D-2:1 的含量上调, 进而促进黑色素的合成。H19 是第一个被发现可以调节黑色素合成的 lncRNA。下调 H19 可激活 p53 蛋白的表达, 促进 α -MSH 的分泌, 进而通过旁分泌作用刺激黑色素生成^[87-88]; Pei 等^[89]发现, 当角质细胞受到 UVB 刺激后, 其 H19 的表达量降低, 进而通过旁分泌作用调节黑色素细胞中黑色素的合成。此外, Kim 等^[88]发现, 敲低 H19 可促进黑色素小体的转运。TUG1 通过抑制 ERK 通路负调控黑色素生成^[90]; UCA1 则可通过抑制 cAMP/PKA、ERK 和 JNK 信号通路来降低 CREB/MITF 含量, 从而减少黑色素的合成^[91]; ENST00000606533 将 miR-1291 作为竞争性内源 RNA 进而解

除对 TYR 的抑制, 最终促进黑色素的生成^[80]; SRA 通过促进 p38 的磷酸化以及抑制 TYRP-1 的活性来抑制黑色素生成^[92]。

4 总结与展望

黑色素对有害的紫外线伤害有良好的保护作用。哺乳动物黑色素的合成受到包括光线、激素、生长因子和细胞因子在内的几种外部和内部因素的调节, 这些因素通过调节与黑色素细胞刺激素相关的 PI3K/AKT、Wnt、MAPK 相关以及受光线诱导的多条细胞信号通路中 MITF 的表达进而影响与 TYR、TYRP-1、TYRP-2 相关的复杂酶促和化学催化反应, 最终调控黑色素的合成。同时, 包括 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化、染色质重塑复合物、miRNA 和 lncRNA 在内的表观遗传调控也对黑色素的合成起重要作用。探讨哺乳动物黑色素合成途径及其调控机制为寻找新的黑色素生成抑制剂或激活剂开辟了道路, 也对黑色素合成异常的相关疾病与药物研究提供生物学基础。

[参 考 文 献]

- [1] Lapierre-Landry M, Carroll J, Skala MC. Imaging retinal melanin: a review of current technologies. *J Biol Eng*, 2018, 12: 29
- [2] Swope VB, Abdel-Malek ZA. MC1R: front and center in the bright side of dark eumelanin and DNA repair. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 2667
- [3] Wan P, Hu Y, He L. Regulation of melanocyte pivotal transcription factor MITF by some other transcription factors. *Mol Cell Biochem*, 2011, 354: 241-6
- [4] Zhou SH, Zeng HL, Huang JH, et al. Epigenetic regulation of melanogenesis. *Ageing Res Rev*, 2021, 69: 101349
- [5] Moreiras H, Seabra MC, Barral DC. Melanin transfer in the epidermis: the pursuit of skin pigmentation control mechanisms. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 4466
- [6] Moreiras H, Pereira FJC, Neto MV, et al. The exocyst is required for melanin exocytosis from melanocytes and transfer to keratinocytes. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020, 33: 366-71
- [7] Crawford M, Liu N, Mahdipour E, et al. Integrin-linked kinase regulates melanosome trafficking and melanin transfer in melanocytes. *Mol Biol Cell*, 2020, 31: 768-81
- [8] Lai X, Wichers HJ, Soler-Lopez M, et al. Structure and function of human tyrosinase and tyrosinase-related proteins. *Chemistry*, 2018, 24: 47-55
- [9] Rzepka Z, Buszman E, Beberok A, et al. From tyrosine to melanin: signaling pathways and factors regulating melanogenesis. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2016, 70: 695-708
- [10] Amino Y, Takino Y, Kaneko M, et al. Synthesis, characterization, and evaluation of thiazolidine derivatives

- of cysteine for suppressing eumelanin production. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2016, 64: 1681-91
- [11] Nakajima H, Nagata T, Koga S, et al. Reduced glutathione disrupts the intracellular trafficking of tyrosinase and tyrosinase-related protein-1 but not dopachrome tautomerase and Pmel17 to melanosomes, which results in the attenuation of melanization. *Arch Dermatol Res*, 2014, 306: 37-49
- [12] Vachtenheim J, Borovanský J. "Transcription physiology" of pigment formation in melanocytes: central role of MITF. *Exp Dermatol*, 2010, 19: 617-27
- [13] D'Mello SA, Finlay GJ, Baguley BC, et al. Signaling pathways in melanogenesis. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 1144
- [14] Videira IF, Moura DF, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol*, 2013, 88: 76-83
- [15] Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*, 2007, 445: 843-50
- [16] Pillaiyar T, Namasivayam V, Manickam M, et al. Inhibitors of melanogenesis: an updated review. *J Med Chem*, 2018, 61: 7395-418
- [17] Wolf Horrell EM, Boulanger MC, D'Orazio JA. Melanocortin 1 receptor: structure, function, and regulation. *Front Genet*, 2016, 7: 95
- [18] Emaresi G, Ducrest AL, Bize P, et al. Pleiotropy in the melanocortin system: expression levels of this system are associated with melanogenesis and pigmentation in the tawny owl (*Strix aluco*). *Mol Ecol*, 2013, 22: 4915-30
- [19] Le Pape E, Wakamatsu K, Ito S, et al. Regulation of eumelanin/pheomelanin synthesis and visible pigmentation in melanocytes by ligands of the melanocortin 1 receptor. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2008, 21: 477-86
- [20] 刘琳玲, 邢秀梅, 王俊武, 等. Agouti基因的研究进展. *黑龙江畜牧兽医*, 2011, (15): 37-8
- [21] Matsuda N, Kasagi S, Nakamaru T, et al. Left-right pigmentation pattern of Japanese flounder corresponds to expression levels of melanocortin receptors (MC1R and MC5R), but not to agouti signaling protein 1 (ASIP1) expression. *Gen Comp Endocrinol*, 2018, 262: 90-8
- [22] 范瑞文, 董常生, 赫晓燕, 等. 哺乳动物毛色色素Agouti基因位点的研究进展. *动物医学进展*, 2004, 25: 59-61
- [23] Mosca S, Cardinali G, Flori E, et al. The PI3K pathway induced by α MSH exerts a negative feedback on melanogenesis and contributes to the release of pigment. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2021, 34: 72-88
- [24] De Robertis EM, Ploper D. Sperm motility requires Wnt/GSK3 stabilization of proteins. *Dev Cell*, 2015, 35: 401-2
- [25] Ploper D, De Robertis EM. The MITF family of transcription factors: role in endolysosomal biogenesis, Wnt signaling, and oncogenesis. *Pharmacol Res*, 2015, 99: 36-43
- [26] Yamaguchi Y, Passeron T, Watabe H, et al. The effects of dickkopf 1 on gene expression and Wnt signaling by melanocytes: mechanisms underlying its suppression of melanocyte function and proliferation. *J Invest Dermatol*, 2007, 127: 1217-25
- [27] Regazzetti C, Sormani L, Debayle D, et al. Melanocytes sense blue light and regulate pigmentation through Opsin-3. *J Invest Dermatol*, 2018, 138: 171-8
- [28] Wang Y, Viennet C, Robin S, et al. Precise role of dermal fibroblasts on melanocyte pigmentation. *J Dermatol Sci*, 2017, 88: 159-66
- [29] Wu LC, Lin YY, Yang SY, et al. Antimelanogenic effect of c-phycocyanin through modulation of tyrosinase expression by upregulation of ERK and downregulation of p38 MAPK signaling pathways. *J Biomed Sci*, 2011, 18: 74
- [30] Jin ML, Park SY, Kim YH, et al. Suppression of α -MSH and IBMX-induced melanogenesis by cordycepin via inhibition of CREB and MITF, and activation of PI3K/Akt and ERK-dependent mechanisms. *Int J Mol Med*, 2012, 29: 119-24
- [31] Zhang P, Liu W, Yuan X, et al. Endothelin-1 enhances the melanogenesis via MITF-GPNMB pathway. *BMB Rep*, 2013, 46: 364-9
- [32] Imokawa G, Ishida K. Inhibitors of intracellular signaling pathways that lead to stimulated epidermal pigmentation: perspective of anti-pigmenting agents. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 8293-315
- [33] Kim HJ, Yonezawa T, Teruya T, et al. Nobiletin, a polymethoxy flavonoid, reduced Endothelin-1 plus SCF-induced pigmentation in human melanocytes. *Photochem Photobiol*, 2015, 91: 379-86
- [34] Choi W, Wolber R, Gerwat W, et al. The fibroblast-derived paracrine factor neuregulin-1 has a novel role in regulating the constitutive color and melanocyte function in human skin. *J Cell Sci*, 2010, 123: 3102-111
- [35] Van Den Bossche K, Naeyaert JM, et al. The quest for the mechanism of melanin transfer. *Traffic*, 2006, 7: 769-78
- [36] Singh SK, Abbas WA, Tobin DJ. Bone morphogenetic proteins differentially regulate pigmentation in human skin cells. *J Cell Sci*, 2012, 125: 4306-19
- [37] Dong Y, Wang H, Cao J, et al. Nitric oxide enhances melanogenesis of alpaca skin melanocytes *in vitro* by activating the MITF phosphorylation. *Mol Cell Biochem*, 2011, 352: 255-60
- [38] Epstein H. The impact of visible light on skin. *Skinmed*, 2021, 19: 219-21
- [39] Olivatti TOF, Alcantara GP, Lemos A, et al. Standardization of organoid culture for evaluation of melanogenesis induced by UVB, UVA and visible light. *Anais Bras Dermatol*, 2020, 95: 46-51
- [40] Moreiras H, O'Connor C, Bell M, et al. Visible light and human skin pigmentation: the importance of skin phototype. *Exp Dermatol*, 2021, 30: 1324-31
- [41] Beerman I, Rossi Derrick J. Epigenetic control of stem cell potential during homeostasis, aging, and disease. *Cell Stem Cell*, 2015, 16: 613-25
- [42] Lauss M, Haq R, Cirenajwis H, et al. Genome-wide DNA methylation analysis in melanoma reveals the importance of CpG methylation in MITF regulation. *J Invest Dermatol*, 2015, 135: 1820-8
- [43] Yamada T, Hasegawa S, Iwata Y, et al. UV irradiation-induced DNA hypomethylation around WNT1 gene: implications for solar lentigines. *Exp Dermatol*, 2019, 28:

- 723-9
- [44] Bellei B, Picardo M. Premature cell senescence in human skin: dual face in chronic acquired pigmentary disorders. *Ageing Res Rev*, 2020, 57: 100981
- [45] Diallo I, Seve M, Cunin V, et al. Current trends in protein acetylation analysis. *Expert Rev Proteomics*, 2019, 16: 139-59
- [46] Lai IL, Lin TP, Yao YL, et al. Histone deacetylase 10 relieves repression on the melanogenic program by maintaining the deacetylation status of repressors. *J Biochem*, 2010, 285: 7187-96
- [47] Laurette P, Strub T, Koludrovic D, et al. Transcription factor MITF and remodeler BRG1 define chromatin organisation at regulatory elements in melanoma cells. *Elife*, 2015, 24: e06857
- [48] Vo N, Goodman RH. CREB-binding protein and p300 in transcriptional regulation. *J Biol Chem*, 2001, 276: 13505-8
- [49] Sato S, Roberts K, Gambino G, et al. CBP/p300 as a co-factor for the microphthalmia transcription factor. *Oncogene*, 1997, 14: 3083-92
- [50] Raja DA, Gotherwal V, Burse SA, et al. pH-controlled histone acetylation amplifies melanocyte differentiation downstream of MITF. *EMBO Rep*, 2020, 21: e48333
- [51] Trivedi A, Mehrotra A, Baum CE, et al. Bromodomain and extra-terminal domain (BET) proteins regulate melanocyte differentiation. *Epigenetics & Chromatin*, 2020, 13: 14
- [52] Zhou CY, Johnson SL, Gamarra NI, et al. Mechanisms of ATP-dependent chromatin remodeling motors. *Annu Rev Biophys*, 2016, 45: 153-81
- [53] Marathe HG, Watkins-Chow DE, Weider M, et al. BRG1 interacts with SOX10 to establish the melanocyte lineage and to promote differentiation. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45: 6442-58
- [54] Jiang L, Huang JH, Hu YB, et al. Identification of the ceRNA networks in α -MSH-induced melanogenesis of melanocytes. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13: 2700-26
- [55] Šahmatova L, Tankov S, Prans E, et al. MicroRNA-155 is dysregulated in the skin of patients with vitiligo and inhibits melanogenesis-associated genes in melanocytes and keratinocytes. *Acta Derm Venereol*, 2016, 96: 742-7
- [56] Yang S, Fan R, Shi Z, et al. Identification of a novel microRNA important for melanogenesis in alpaca (*Vicugna pacos*). *J Anim Sci*, 2015, 93: 1622-31
- [57] Wu DT, Chen JS, Chang DC, et al. MiR-434-5p mediates skin whitening and lightening. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2008, 1: 19-35
- [58] Rambow F, Bechadergue A, Saintigny G, et al. MiR-330-5p targets tyrosinase and induces depigmentation. *J Invest Dermatol*, 2014, 134: 2846-9
- [59] Kim KH, Lee TR, Cho EG. SH3BP4, a novel pigmentation gene, is inversely regulated by miR-125b and MITF. *Exp Mol Med*, 2017, 49: e367
- [60] Dynoodt P, Mestdagh P, Van Peer G, et al. Identification of miR-145 as a key regulator of the pigmentary process. *J Invest Dermatol*, 2013, 133: 201-9
- [61] Ji K, Zhang P, Zhang J, et al. MicroRNA 143-5p regulates alpaca melanocyte migration, proliferation and melanogenesis. *Exp Dermatol*, 2018, 27: 166-71
- [62] Noguchi S, Kumazaki M, Yasui Y, et al. MicroRNA-203 regulates melanosome transport and tyrosinase expression in melanoma cells by targeting kinesin superfamily protein 5b. *J Invest Dermatol*, 2014, 134: 461-9
- [63] Dai X, Rao C, Li H, et al. Regulation of pigmentation by microRNAs: MITF-dependent microRNA-211 targets TGF- β receptor2. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2015, 28: 217-22
- [64] Aguenouz M, Guarneri F, Oteri R, et al. Serum levels of miRNA-21-5p in vitiligo patients and effects of miRNA-21-5p on SOX5, Beta-Catenin, CDK2 and MITF protein expression in normal human melanocytes. *J Dermatol Sci*, 2021, 101: 22-9
- [65] Zhao C, Wang D, Wang X, et al. Down-regulation of exosomal miR-200c derived from keratinocytes in vitiligo lesions suppresses melanogenesis. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 12164-75
- [66] Itoh T, Fukatani K, Nakashima A, et al. MicroRNA-141-3p and microRNA-200a-3p regulate α -melanocyte stimulating hormone-stimulated melanogenesis by directly targeting microphthalmia-associated transcription factor. *Sci Rep*, 2020, 10: 2149
- [67] Goswami S, Tarapore RS, Poenitzsch Strong AM, et al. MicroRNA-340-mediated degradation of microphthalmia-associated transcription factor (MITF) mRNA is inhibited by coding region determinant-binding protein (CRD-BP). *J Biol Chem*, 2015, 290: 384-95
- [68] Guo J, Zhang JF, Wang WM, et al. MicroRNA-218 inhibits melanogenesis by directly suppressing microphthalmia-associated transcription factor expression. *RNA Biol*, 2014, 11: 732-41
- [69] Zhu Z, He J, Jia X, et al. MicroRNA-25 functions in regulation of pigmentation by targeting the transcription factor MITF in alpaca (*Lama pacos*) skin melanocytes. *Domest Anim Endocrinol*, 2010, 38: 200-9
- [70] Du B, Liu X, Khan A, et al. miRNA-183~96~182 regulates melanogenesis, cell proliferation and migration in B16 cells. *Acta Histochem*, 2020, 122: 151508
- [71] Malcov-Brog H, Alpert A, Golan T, et al. UV-protection timer controls linkage between stress and pigmentation skin protection systems. *Mol Cell*, 2018, 72: 444-56
- [72] Zhang J, Liu Y, Zhu Z, et al. Role of microRNA508-3p in melanogenesis by targeting microphthalmia transcription factor in melanocytes of alpaca. *Animal*, 2017, 11: 236-43
- [73] Jiang S, Yu X, Dong C. 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: 2115-21
- [74] Wang P, Li Y, Hong W, et al. The changes of micro-RNA expression profiles and tyrosinase related proteins in MITF knocked down melanocytes. *Mol BioSyst*, 2012, 8: 2924-31
- [75] Golan T, Messer AR, Amitai-Lange A, et al. Interactions of melanoma cells with distal keratinocytes trigger metastasis via notch signaling inhibition of MITF. *Mol*

- Cell, 2015, 59: 664-76
- [76] Proshkina E, Solovev I, Koval L, et al. The critical impacts of small RNA biogenesis proteins on aging, longevity and age-related diseases. *Ageing Res Rev*, 2020, 62: 101087
- [77] Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20: 5-20
- [78] Levy C, Khaled M, Robinson KC, et al. Lineage-specific transcriptional regulation of DICER by MITF in melanocytes. *Cell*, 2010, 141: 994-1005
- [79] Wang H, Ma S, Xue L, et al. miR-488 determines coat pigmentation by down-regulating the pigment-producing gene pro-opiomelanocortin. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2016, 62: 37-43
- [80] Lin KY, Chen CM, Lu CY, et al. Regulation of miR-21 expression in human melanoma via UV-ray-induced melanin pigmentation. *Environ Toxicol*, 2017, 32: 2064-9
- [81] Dong Z, Luo M, Wang L, et al. MicroRNA-206 regulation of skin pigmentation in Koi Carp (*Cyprinus carpio* L.). *Front Genet*, 2020, 12: 47
- [82] Liu B, Zhang J, Hu S, et al. MicroRNA-379 mediates pigmentation, migration and proliferation of melanocytes by targeting the insulin-like growth factor 1 receptor. *Exp Dermatol*, 2020, 29: 467-76
- [83] Zhao Y, Wang P, Meng J, et al. MicroRNA-27a-3p inhibits melanogenesis in mouse skin melanocytes by targeting Wnt3a. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 10921-33
- [84] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs. *Cell*, 2018, 172: 393-407
- [85] Slack FJ, Chinnaiyan AM. The role of non-coding RNAs in oncology. *Cell*, 2019, 179: 1033-55
- [86] Zeng Q, Wang Q, Chen X, et al. Analysis of lncRNAs expression in UVB-induced stress responses of melanocytes. *J Dermatol Sci*, 2016, 81: 53-60
- [87] Kim NH, Choi SH, Kim CH, et al. Reduced MiR-675 in exosome in H19 RNA-related melanogenesis via MITF as a direct target. *J Invest Dermatol*, 2014, 134: 1075-82
- [88] Kim NH, Lee CH, Lee AY. H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melasma. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2010, 23: 84-92
- [89] Pei S, Huang J, Chen J, et al. UVB-inhibited H19 activates melanogenesis by paracrine effects. *Exp Dermatol*, 2018, 27: 1120-5
- [90] Fu C, Chen J, Lu J, et al. Downregulation of TUG1 promotes melanogenesis and UVB-induced melanogenesis. *Exp Dermatol*, 2019, 28: 730-3
- [91] Pei S, Chen J, Lu J, et al. The long noncoding RNA UCA1 negatively regulates melanogenesis in melanocytes. *J Invest Dermatol*, 2020, 140: 152-63
- [92] Ho JC, Lee CH, Hong CH. Targeting steroid receptor RNA activator (SRA), a long non-coding RNA, enhances melanogenesis through activation of TRP1 and inhibition of p38 phosphorylation. *PLoS One*, 2020, 15: e0237577