

DOI: 10.13376/j.cbils/20220239

文章编号: 1004-0374(2022)11-1359-09

褪黑素在哺乳动物皮肤中的生物学功能及 对山羊绒生长的调控作用

贾纯琰^{1,2}, 付绍印³, 丽春^{4*}, 张文广^{1,5*}

(1 内蒙古农业大学动物科学学院, 内蒙古自治区动物遗传育种与繁殖重点实验室, 呼和浩特 010018;

2 内蒙古农业大学职业技术学院, 包头 014109; 3 内蒙古农牧业科学院, 呼和浩特 010031; 4 内蒙古民族大学动物科技学院, 通辽 028000; 5 内蒙古农业基因组大数据工程研究中心, 呼和浩特 010000)

摘要: 褪黑素 (melatonin, MT) 可促进山羊绒的生长, 提高山羊绒的产量, 增加养羊业的经济效益。本文阐述了哺乳动物皮肤中褪黑素的生物合成、代谢和功能, 对褪黑素调控山羊绒生长的国内外研究进展进行了综述, 对未来研究方向进行了展望, 期为绒山羊研究人员深入探索褪黑素促山羊绒生长的机理提供参考。

关键词: 褪黑素; 皮肤; 绒山羊; 进展

中图分类号: S827 **文献标志码:** A

Biological function of melatonin in mammal skin and regulatory effect on cashmere growth

JIA Chun-Yan^{1,2}, FU Shao-Yin³, LI Chun^{4*}, ZHANG Wen-Guang^{1,5*}

(1 Key Laboratory of Animal Genetics and Breeding in Inner Mongolia Autonomous Region, College of Animal Science, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China; 2 College of Vocational and Technical, Inner Mongolia Agricultural University, Baotou 014109, China; 3 Inner Mongolia Agricultural Research Institute, Hohhot 010031, China;

4 College of Animal Science and Technology, Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao 028000, China;

5 Inner Mongolia Engineering Research Center of Genomic Big Data for Agriculture, Hohhot 010010, China)

Abstract: Melatonin can accelerate cashmere growth and raise cashmere yield, also increase economic benefit. In this review, we described the biosynthesis, metabolism and function of melatonin in mammal skin, reviewed the regulation of melatonin on cashmere growth, and prospected the future research direction, hoping to provide references for researchers to further explore the role of melatonin in promoting cashmere growth.

Key words: melatonin; skin; cashmere goat; progress

绒山羊是目前世界上产绒量最高、绒纤维品质最好的山羊品种, 具有由无髓的绒和髓质发达的毛两类纤维组成的双层被毛。山羊绒生长最独特的特征是具有周期性, 可保护绒山羊免受季节性气候变化的环境影响。皮肤环境会影响绒毛生长, 绒毛生长周期也会影响皮肤的特性。毛囊是皮肤的附属器官, 也是一个再生器官, 它是皮肤中形成绒毛的基本单位, 控制绒毛的生长。毛囊的发育经过皮下组织、真皮和表皮, 具有复杂的周期性变化, 按不同发育时期分为: 分布在真皮底部的生长毛的初级毛

囊和分布在真皮层中部的生长绒的次级毛囊^[1]。绒山羊皮肤的次级毛囊在整个生命周期中经历了从快速生长阶段的生长期到细胞凋亡驱动的退行期, 再到一个相对静止的休止期的周期性转变^[2], 显示出完全自我再生的独特能力, 而初级毛囊变化不明显。

收稿日期: 2022-07-15; 修回日期: 2022-10-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(31672385)

*通信作者: E-mail: atcgnmbi@aliyun.com (张文广);
lichun1985@126.com (丽春)

毛囊的形成及其周期性生长依赖于表皮和真皮成分之间的信号转导, 真皮乳头提供毛囊生长和分化所需的诱导性短程信号并调节表皮毛囊的发育, 表皮的交互信号是维持真皮乳头发育所必需的^[3]。毛囊周期由存在于皮肤中的一系列调节因子控制。绒毛生长的模式和数量受遗传的限制和环境的影响, 如衰老、季节、营养不良或疾病^[4]。激素是已知的绒毛生长的生理调节剂, 其中褪黑素 (melatonin, MT) 广泛分布于单细胞生物、植物和动物中^[5]。在脊椎动物中, 褪黑素主要由松果体分泌, 也在松果体以外的其他器官和细胞中产生^[6], 皮肤中的褪黑素不仅对皮肤起保护作用^[7], 循环或局部褪黑素还影响毛皮动物毛皮颜色的季节性变化, 参与调控有毛皮哺乳动物的毛发生长^[8]。

1 皮肤中褪黑素的生物合成和代谢

1.1 皮肤中褪黑素的生物合成

皮肤是内外环境之间的关键屏障。当皮肤暴露在恶劣的环境时, 在进化过程中, 必须采用化学分子来保护其免受太阳光中的紫外线和传染性微生物的破坏及其他物理化学因素的刺激。皮肤中褪黑素的存在对皮肤起保护作用。哺乳动物皮肤表达褪黑素合成相关酶, 是具有褪黑素内在合成能力的外周器官, 包含将色氨酸转化为褪黑素所必需的整个通路^[9]。

皮肤褪黑素生物合成途径始于色氨酸羟化酶 (tryptophan hydroxylase, TPH) 对色氨酸 (tryptophan, Trp) 的羟基化反应, 在皮肤中该反应主要由色氨酸羟化酶-1 (TPH1) 催化; 生成的 5-羟基色氨酸 (5-hydroxytryptophan, 5-HTP) 被芳香氨基酸脱羧酶 (aromatic amino acid decarboxylase, AAAD) 进一步脱羧, 生成 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT), 又名血清素; 哺乳动物皮肤能够通过经典的芳烷基胺 N-乙酰转移酶 (arylalkylamine N-acetyltransferase, AANAT) 依赖途径和芳香胺 N-乙酰转移酶 (arylamine N-acetyltransferase, NAT) 替代途径将血清素乙酰化为 N-乙酰血清素 (N-acetylserotonin, NAS); 最后的合成步骤由 4-羟基吲哚-O-甲基转移酶 (4-hydroxyindole-O-methyl transferase, HIOMT) 催化, 将 NAS 甲基化为 N-乙酰基-5-甲氧基色胺, 又名褪黑素 (MT)^[10]。

1.2 皮肤中褪黑素的代谢

褪黑素由皮肤产生并在皮肤中代谢, 与褪黑素的合成相比, 其代谢途径更加复杂。在哺乳动物中, 皮肤中褪黑素的代谢与肝脏和视网膜中相似, 包括吲哚 (indolic)、犬尿酸 (kynuric) 和 NAS 途径 (图 2)。皮肤中褪黑素的主要代谢物为 5-甲氧基色胺 (5-methoxytryptamine, 5-MT)、5-甲氧基吲哚乙酸 (5-methoxyindole acetic acid, 5-MIAA)、5-甲氧基色氨酸 (5-methoxytryptophol, 5-MTP)、6-羟基褪黑素

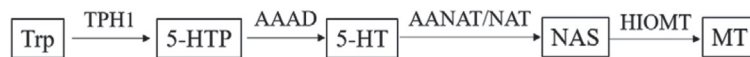


图1 皮肤中褪黑素合成的生化途径

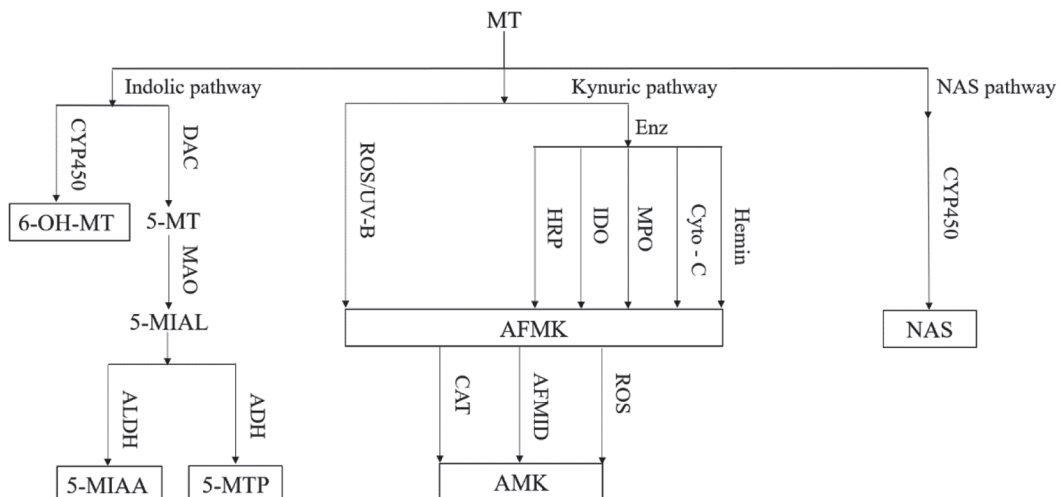


图2 皮肤中褪黑素降解的生化途径

(6-hydroxymelatonin, 6-OH-MT)、N1-乙酰基-N2-甲酰基-5-甲氧基犬尿胺(N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine, AFMK)、N1-乙酰基-5-甲氧基犬尿胺(N1-acetyl-5-methoxykynuramine, AMK)和NAS^[11]。

褪黑素降解的经典代谢途径: 大部分MT在肝脏中经细胞色素P450(cytochrome P450, CYP450)分解为6-OH-MT, 在硫酸转移酶的作用下, 6-OH-MT与硫酸盐结合形成6-羟基褪黑素硫酸盐经尿液排泄。但是, 肝脏并不是6-羟基褪黑素硫酸盐形成的唯一场所, 肝外器官也可催化生成大量内源性MT, 这部分MT经褪黑素脱乙酰酶(deacetylase, DAC)催化产生5-MT, 5-MT被单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)氧化形成5-甲氧基吲哚乙醛(5-methoxyindoleacetaldehyde, 5-MIAL), 之后经乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)催化转化为5-MIAA, 或经乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)催化转化为5-MTP^[11]。

犬尿酸途径: MT在活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)或UV-B辐射(波长为280~320 nm的紫外光)的作用下, 非酶促催化为AFMK。参与MT转化为AFMK的酶或假酶(enzymes/pseudoenzymes, Enz)包括: 辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)、吲哚胺二氧化酶(indoleamine dioxygenase, IDO)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、细胞色素C(cytochrome C, Cyto-C)或氯化血红素(Hemin)。此外, 过氧化氢酶(catalase, CAT)、芳胺犬尿酸甲酰胺酶(arylamine formamidase, AFMID)或ROS可促进AFMK向AMK的转化^[10]。

NAS途径: MT可由CYP450介导去甲基化代谢为NAS^[11]。

2 皮肤中褪黑素的功能

1958年, Lerner等^[12]首次提出褪黑素在皮肤中的作用: 从肉牛松果腺中提取褪黑素, 将其注射到两栖动物会使皮肤颜色变浅。皮肤是褪黑素生物调节的靶点, 褪黑素以单独或协同作用的内分泌、自分泌或旁分泌方式影响皮肤功能(图3)^[10], 而外源或内源褪黑素通过受体介导和非受体介导的作用机制调节皮肤细胞表型。

2.1 受体介导的褪黑素的生理功能

褪黑素的小体积和两性性有助于其渗透到所有细胞, 可作为激素、神经递质、细胞因子、生长因子或生物反应调节剂, 这些生物学功能是通过与

高亲和性的膜受体或低亲和性的核受体相互作用介导的^[13]。

2.1.1 褪黑素受体在皮肤中的表达

1975年, Heward和Hadley^[14]首次证明在两栖动物皮肤中存在褪黑素受体; 之后Slominski等^[15-16]先在小鼠皮肤黑色素瘤细胞中检测到定位于细胞核的褪黑素结合位点, 又在小鼠皮肤细胞膜组分中发现了特异性的褪黑素结合位点; 1996年, Dicks等^[17]发现在山羊真皮中存在褪黑素受体; 2005年, Slominski等^[18]发现在人皮肤细胞中存在褪黑素受体。

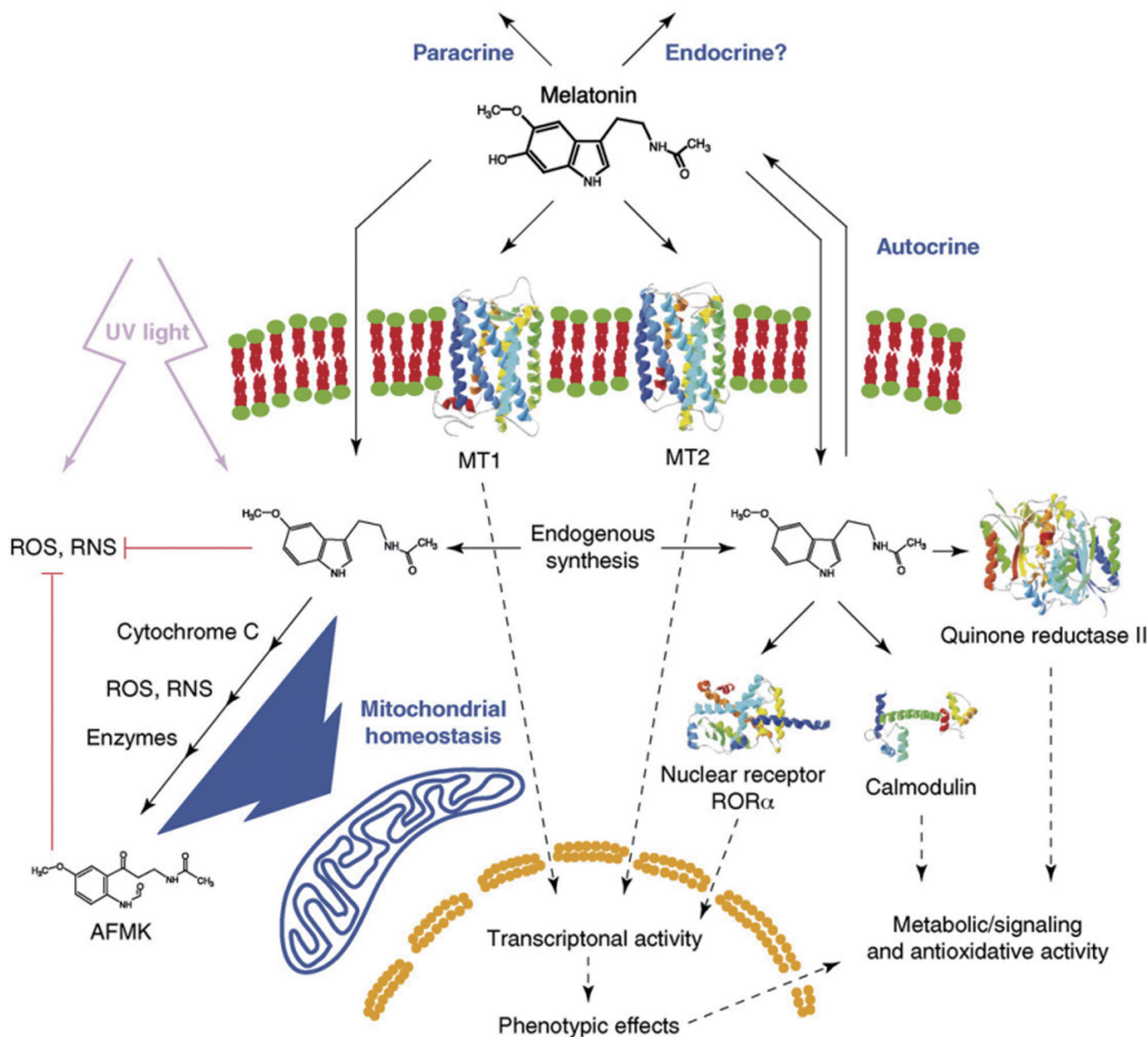
哺乳动物褪黑素受体包括膜受体和核受体。其中, 膜受体包括褪黑素膜受体1型和2型(MT1和MT2)^[18], 位于细胞外的褪黑素能识别膜受体, 通过与G蛋白偶联传递膜信号, 导致细胞内信号转导。20世纪90年代研究表明, 细胞内产生的褪黑素可直接结合核受体维甲酸相关孤儿受体(retinoic-acid-related orphan receptor, ROR)/维甲酸Z受体(retinoid Z receptor, RZR)^[19], 使后者与特定的DNA序列结合, 调节基因的表达。然而, ROR/RZR是否是褪黑素的核受体仍存在争议。近年研究表明, 核受体ROR α 不与褪黑素结合, 但它通过调节细胞昼夜节律振荡器与褪黑素相互关联^[20]; 此外, 褪黑素间接调节ROR活性, 而不是直接与ROR结合, ROR的表达模式和功能在一定程度上与褪黑素相关^[21]。

2.1.2 褪黑素受体激活的皮肤细胞表型效应

皮肤黑色素细胞中表达褪黑素受体MT1和MT2, 其为G蛋白偶联受体家族的一类效应器, 在皮肤中诱导色素聚集, 对皮肤色素沉着进行昼夜调节^[22]。皮肤中的褪黑素通过调节褪黑素受体的表达以剂量依赖方式刺激人皮肤成纤维细胞和表皮角质形成细胞中时钟基因的表达以及受体MT1在人皮肤成纤维细胞中的表达, 保护皮肤细胞免受紫外线诱导的DNA损伤^[23]; 褪黑素还可通过受体MT2刺激肌动蛋白细胞骨架重组, 增强小鼠皮肤伤口闭合^[24]; 此外, 褪黑素膜受体MT2和核受体ROR α 在小鼠皮肤中的转录水平以毛发周期依赖的方式波动, 在凋亡驱动的毛囊退行期达最高值, 参与调控毛发周期且抑制角质细胞凋亡^[25]。

2.2 非受体依赖的褪黑素的生理功能

在皮肤细胞中, 非受体依赖的褪黑素作用是通过与胞内蛋白醌还原酶2(quinone reductase 2, QR2)或钙调素(Calmodulin)相互作用介导的^[12]。褪黑



直接效应用实线表示，多重反应和信号用虚线表示。

图3 皮肤细胞中褪黑素的多效性^[10]

素是酶 QR2 (也被认为是褪黑素受体 3 型 (MT3)^[20]) 的调节因子, QR2 具有褪黑素结合位点, 在皮肤的表皮角质细胞、黑色素细胞和真皮成纤维细胞中大量表达, 参与细胞对氧化应激的抵抗^[26]。褪黑素及其代谢产物具有直接的非受体依赖的特性和行为, 其局部浓度可决定皮肤细胞表型。

2.2.1 非受体依赖的褪黑素直接影响皮肤细胞表型

褪黑素节律影响新西兰兔的皮肤发育, 恒定光照会造成褪黑素显著降低, 伴随表皮厚度显著减少、毛囊数量减少, 而外源褪黑素可逆转这种改变^[27]。局部应用褪黑素可保护人和猪的皮肤表皮细胞免受 UVB 诱导的 DNA 损伤^[28]。褪黑素作为辐射防护剂, 可用于大鼠放射性皮肤损伤的预防和治疗^[29]。褪黑

素还可通过调节促炎细胞因子水平发挥抗炎作用, 加速细胞增殖、血管生成和胶原沉积, 促进大鼠皮肤伤口愈合^[30]。此外, 褪黑素作为细胞保护途径的激活剂, 能显著提高人表皮角质形成细胞、真皮成纤维细胞的活力, 对皮肤具有抗突变、抑瘤、抗衰老作用^[31-32]。

2.2.2 非受体依赖的褪黑素代谢产物直接影响皮肤细胞表型

皮肤衰老过程伴随着皮肤细胞和免疫细胞的表型和功能变化以及胶原蛋白和弹性蛋白的结构和功能紊乱, 褪黑素作为潜在的衰老中和剂, 其代谢物控制的抗氧化系统可预防或逆转皮肤衰老^[33]。褪黑素代谢物 AFMK 和 AMK 可减弱紫外线诱导的人离

体皮肤结构和功能改变^[34]。褪黑素代谢物还通过刺激膜受体 MT1 和 MT2 抑制黑色素生成和黑色素细胞增殖, 其在黑色素细胞中积累, 通过清除自由基发挥抗氧化作用, 从而保护人皮肤细胞^[35]。人类皮肤和毛囊参与合成大量褪黑素, 其代谢物可通过抑制癌变和过度增殖或炎症等病理过程维持皮肤内稳态^[36]。而线粒体是皮肤细胞褪黑素代谢的中心枢纽, 褪黑素代谢物对线粒体氧化还原状态、生物能量稳态及细胞凋亡也具有调节作用^[37]。

3 褪黑素调控山羊绒生长

1989年, Welch 和 Betteridge^[38]首次提出褪黑素可促进绒山羊产绒期的绒生长。这三十多年来, 褪黑素促山羊绒生长的研究成果不断涌现, 在褪黑素影响绒山羊产绒性能和毛囊活力方面的研究成果较丰富; 近十年对褪黑素调控山羊绒生长的编码基因、非编码 RNA (noncoding RNA, ncRNA) 和信号通路的研究逐渐增多, 而最新的研究则关注褪黑素对出生后早期绒山羊皮肤毛囊发育的影响及妊娠母羊埋植褪黑素对母羊产绒量和羔羊毛囊发育的影响。

3.1 褪黑素对山羊绒生长的调控作用

3.1.1 褪黑素影响绒山羊产绒性能

外源褪黑素可提高不同品种绒山羊的绒产量。Welch 等^[39]发现, 褪黑素植入物或微胶囊的持续释放通过刺激新西兰绒山羊次级毛囊改变山羊绒的正常生长模式, 诱导山羊绒毛长度增加了 65%; Wuliji 等^[40]对非繁殖季节的西班牙山羊植入或口服褪黑素, 延长了春季羊绒生长期, 提高了绒产量; 岳春旺等^[41]在内蒙古白绒山羊的羊绒萌发前约一个月埋植褪黑素使羊绒萌发时间提前, 绒长度增加, 绒产量提高, 而对绒细度和粗毛生长没有影响, 确定最适褪黑素剂量为 2 mg/kg BW; 德吉等^[42]发现植入褪黑素显著影响藏西北绒山羊的纤维长度和生长速度。

在自然条件下山羊绒的季节性生长受光周期变化影响, 光周期变短或变长伴随褪黑素分泌增加或减少, 导致山羊绒生长加快或变缓。Klören 和 Norton^[43]在一年中短日照 (7 月至 10 月) 和长日照 (1 月至 4 月) 时段分别给澳大利亚绒山羊植入褪黑素, 发现短日照组绒生长持续时间长于长日照组, 提高了绒产量, 且不同性别绒山羊对植入褪黑素的反应没有差异; 贾志海等^[44]发现夏至后绒毛开始萌发, 秋季绒毛生长达高峰, 冬至后绒毛生长逐渐

变缓直至停止, 春分后绒毛逐渐脱落, 不同品种及同一品种不同个体虽然绒毛开始生长时间不同, 但快速生长及停止生长时间基本一致。

外源褪黑素可在非生绒期促山羊绒生长。柳建昌等^[45]在非生绒期给阿尔巴斯白绒山羊埋植褪黑素, 成功促进山羊绒生长并提高绒产量 15%~33.4%。段春辉等提出, 在非生绒期 (4 月和 6 月) 给内蒙古绒山羊埋植褪黑素是刺激羊绒生长和延长羊绒生长期的有效方法^[46]; 在羊绒生长缓慢期 (12 月至 4 月) 植入褪黑素, 仅在 2 月至 3 月期间增加了羊绒的生长速率, 不会增加产绒量或延长绒生长期^[47]; 在辽宁绒山羊的绒生长缓慢期植入褪黑素, 可在不改变羊绒纤维直径的情况下提高羊绒产量^[48]。党世彬等^[49]探索了在非生绒期植入褪黑素对 2~6 岁不同年龄内蒙古绒山羊产绒性能的影响, 发现外源褪黑素对不同年龄绒山羊增产效果不一致。

3.1.2 褪黑素影响绒山羊毛囊活力

褪黑素促山羊绒生长与毛囊活力有关。Ibraheem 等^[50]通过测定绒山羊生长期次级毛囊的体外活力, 证实了褪黑素可直接作用于绒山羊次级毛囊促进毛干伸长, 并提出体外促次级毛囊毛干伸长的最适褪黑素浓度为 300 ng/L; 曹春花等^[51]提出, 褪黑素促绒山羊毛囊干细胞增殖的最适浓度为 500 pg/mL; 张卫东等^[52]将山羊毛囊干细胞暴露于多种浓度的褪黑素和不同的培养时间, 证明了褪黑素调节次级毛囊干细胞的增殖, 揭示了褪黑素参与调节毛囊干细胞的多能性; 杨春合等^[53]研究了埋植褪黑素活性对内蒙古绒山羊的毛囊数量在连续两个羊绒生长周期中的影响, 确定埋植褪黑素对次级毛囊数量没有影响, 但加速了次级毛囊的再生, 增加了活跃的次级毛囊数量。

3.1.3 褪黑素对妊娠母羊产绒量和羔羊毛囊发育的影响

绒山羊妊娠后期不仅是胎儿发育时期, 也是毛囊发育成熟的重要时期。绒山羊皮肤生长毛的初级毛囊在出生时已充分发育且在整个生命周期中数量保持不变, 生长绒的次级毛囊的发生发育始于胚胎期, 在出生后早期发育完成, 妊娠期和出生后早期是研究绒山羊皮肤次级毛囊发育的关键时期。武子元等^[54]发现给妊娠母羊埋植褪黑素通过增加纤维长度和密度而提高妊娠母羊产绒量; 杨春合等提出, 褪黑素通过增强抗氧化酶活性、上调抗凋亡和下调促凋亡蛋白的表达, 增加出生后早期内蒙古阿尔巴斯绒山羊羔羊皮肤次级毛囊数量, 并有助于促进出

生后早期羔羊皮肤次级毛囊成熟,但对出生后早期羔羊皮肤初级毛囊数量影响不大^[55];还发现,给泌乳中后期的成年雌性内蒙古绒山羊埋植褪黑素,可在非生绒期诱导绒生长,增加绒产量、改善绒纤维质量,但降低了其产奶量,其单胎后代在出生后早期初级毛囊和次级毛囊数量没有改变,对次级毛囊发育和随后的产绒量没有负面影响^[56]。邓蓉蓉等^[57]提出对内蒙古绒山羊妊娠期埋植褪黑素能增加其子代羔羊1月龄成熟次级毛囊比例,促进其子代羔羊次级毛囊发育。

3.2 褪黑素对山羊绒生长的调控机制

3.2.1 褪黑素调控山羊绒生长相关的编码基因

褪黑素通过调控绒山羊皮肤毛囊发育相关的蛋白质编码基因的表达,来调节绒山羊皮肤毛囊发育、山羊绒生长和绒毛周期性生长。金梅等^[58]提出褪黑素调控 PLP2、FGF5 和 Noggin 的表达,通过抑制 BMP 途径影响辽宁绒山羊毛囊的发育。岳春旺^[59]提出褪黑素通过调控皮肤中 II 型脱碘酶的表达或改变皮肤中催乳素受体的可变剪接促进山羊绒生长。常子丽^[60]发现,在持续埋植褪黑素作用下,5 个基因与山羊绒的毛长显著相关: FGF5、MSX2、Notch1、Frizzled 和 PDGFRA; 2 个基因与毛细显著相关: β -catenin 和 ROR α ; 2 个基因既与毛长又与毛细显著相关: TGF β 2 和 delta1。柴圆等^[61]提出,褪黑素通过调节皮肤中与细胞能量代谢和细胞周期相关的基因从而激活硫代谢过程,为绒毛生长提供充足的含硫氨基酸。刘俊阳等^[62]提出,褪黑素通过上调内蒙古绒山羊皮肤组织 Wnt10b、 β -catenin 的表达,进而调节山羊绒周期性生长。丽春等^[63]针对褪黑素影响山羊绒生长季节变化的基因表达提出了毛囊周期的候选生物标志物。

3.2.2 褪黑素调控山羊绒生长相关的ncRNA

绒山羊基因组也可转录形成大量不能翻译成蛋白质,但可在转录和转录后水平行使调控功能的 ncRNA。惠太宇等^[64]通过 RNA-seq 技术首次鉴定了辽宁绒山羊皮肤中存在的 miRNA (microRNA),并分析了辽宁绒山羊和内蒙古绒山羊皮肤表达的 mRNA、长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 和环状 RNA (circular RNA, circRNA); 通过构建内源竞争 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 调控网络将 mRNA 与 ncRNA 的功能连接起来。研究发现,褪黑素可通过 lncRNA 调节山羊毛囊干细胞 (HFSC) 促毛囊伸长^[65],通过 Wnt 信号通路调控陕北白绒山羊 HFSC 增殖与分化^[66],还可调控绒山羊皮肤

HFSC 增殖并向成熟细胞类型转化^[67]。付绍印等^[68]发现,褪黑素通过调节 miRNA 的表达诱导内蒙古绒山羊二次生绒;王建蒙等^[69]发现,褪黑素通过改变 let-7 家族重要成员的表达影响相应靶基因的表达,进而调控内蒙古绒山羊皮肤毛囊的周期性生长。金梅等发现,褪黑素通过调节辽宁绒山羊皮肤成纤维细胞中 lncRNA MTC 的表达激活 NF- κ B 信号通路,从而调控毛囊发育^[70];还能通过介导辽宁绒山羊皮肤成纤维细胞中与绒毛生长相关的 4 个 lncRNA 的差异表达,从而增加羊绒密度和长度^[71]。

3.2.3 褪黑素调控山羊绒生长相关的信号通路

毛囊循环发生在绒山羊的整个生命周期中,远超过其他器官的循环寿命,这种循环再生需要许多动态的细胞信号。金梅等发现,褪黑素处理增加了辽宁绒山羊皮肤细胞中 LAMTOR3 的表达,通过诱导 MAPK 信号通路调节毛囊发育和羊绒生长^[72];提出 TNF、NOD 样受体和 NF- κ B 等信号通路调控褪黑素处理组辽宁绒山羊的绒生长^[73]。宗波^[74]探明了褪黑素通过 PI3K-Akt-mTOR 信号通路介导陕北白绒山羊毛乳头细胞增殖基因和抑制凋亡基因的表达,从而促进毛乳头细胞生长。

4 总结与展望

自 1989 年首次提出褪黑素可促进山羊绒生长提高绒产量,国内外学者在褪黑素促绒山羊绒生长的机制方面做了大量的研究,也取得了很多值得肯定的重要成果,提出了褪黑素在皮肤中的合成和代谢途径,发现褪黑素通过受体介导和非受体介导的作用机制调节皮肤细胞表型,帮助我们更好地理解皮肤中褪黑素的功能。通过探索体外促次级毛囊毛干伸长的最适褪黑素浓度及体内皮下埋植褪黑素的最适剂量,筛选到了与山羊绒品质显著相关的众多候选基因及参与调控山羊绒生长的关键信号通路,确定了于非生绒期 4 月和 6 月植入褪黑素是刺激羊绒生长和延长羊绒生长期的有效方法及植入褪黑素对绒山羊后代毛囊发育和产绒量的影响,这为提高山羊绒的产量提供了理论基础。但是,至今褪黑素促山羊绒生长的机理尚未完全解析。

在以往的褪黑素促山羊绒生长的研究中,更多的是对能编码蛋白的 mRNA 功能的关注,而对 ncRNA 的研究较少。绒山羊重要的经济性状产绒量是由微效多基因控制的数量性状,同时还受到 ncRNA 的调控。随着组学的发展,研究模式从单个基因、单个蛋白质上升到从整体的、系统的角度研

究所有基因、蛋白质及分子间的相互作用, 丰富了对生命体复杂度的认识。如何尝试从多组学层面联合分析发掘褪黑素作用下与山羊绒生长有关的ncRNA的生物学功能, 进而全面解析褪黑素促山羊绒生长的分子机制, 可为深入探索褪黑素促绒生长的机理提供更多的理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] Paus R, Müller RS, Veen C, et al. A comprehensive guide for the recognition and classification of distinct stages of hair follicle morphogenesis. *J Investig Dermatol*, 1999, 113: 523-32
- [2] Krause K, Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. *Semin Cutan Med Surg*, 2006, 25: 2-10
- [3] Müller RS, Handjiski B, Veen C, et al. A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages. *J Investig Dermatol*, 2001, 117: 1-15
- [4] Lerchl A, Schlatt S. Influence of photoperiod on pineal melatonin synthesis, fur color, body weight, and reproductive function in the female *Djungarian hamster*, *Phodopus sungorus*. *Neuroendocrinology*, 1993, 57: 359-64
- [5] Reiter RJ, Rosales CS, Tan DX, et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74: 3863
- [6] Kvetnoy I, Ivanov D, Mironova E, et al. Melatonin as the cornerstone of neuroimmunoendocrinology. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 1835
- [7] Rusanova I, Martínez RL, Florido J, et al. Protective effects of melatonin on the skin: future perspectives. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 4948
- [8] Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev*, 2001, 81: 449
- [9] Zhao D, Yu Y, Shen Y, et al. Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 249
- [10] Slominski A, Tobin DJ, Zmijewski MA, et al. Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions. *Trends Endocrinol Metab*, 2008, 19: 17-24
- [11] Slominski AT, Semak I, Fischer TW, et al. Metabolism of melatonin in the skin: why is it important? *Exp Dermatol*, 2017, 26: 563-8
- [12] Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc*, 1958, 80: 2587
- [13] Dubocovich ML, Riverabermudez MA, Gerdin MJ, et al. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front Biosci*, 2003, 8: 1093-108
- [14] Heward CB, Hadley ME. Structure-activity relationships of melatonin and related indoleamines. *Life Sci*, 1975, 17: 1167-77
- [15] Slominski A, Pruski D. Melatonin inhibits proliferation and melanogenesis in rodent melanoma cells. *Exp Cell Res*, 1993, 206: 189-94
- [16] Slominski A, Chassalevris N, Mazurkiewicz J, et al. Murine skin as a target for melatonin bioregulation. *Exp Dermatol*, 1994, 3: 45-50
- [17] Dicks P, Morgan CJ, Morgan PJ, et al. The localisation and characterisation of insulin-like growth factor-I receptors and the investigation of melatonin receptors on the hair follicles of seasonal and non-seasonal fibre-producing goats. *J Endocrinol*, 1996, 151: 55-63
- [18] Slominski A, Fischer TW, Zmijewski MA, et al. On the role of melatonin in skin physiology and pathology. *Endocrine*, 2005, 27: 137-48
- [19] Becker AM, Wiesenberg I, Schaeren WN, et al. Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. *J Biol Chem*, 1994, 269: 28531-4
- [20] Hardeland R. Melatonin and retinoid orphan receptors: demand for new interpretations after their exclusion as nuclear melatonin receptors. *Melatonin Res*, 2018, 1: 78-93
- [21] Ma HZ, Kang J, Fan WG, et al. ROR: nuclear receptor for melatonin or not? *Molecules*, 2021, 26: 2693
- [22] Bertolesi GE, Karen AL, Mackey EM, et al. The regulation of skin pigmentation in response to environmental light by pineal Type II opsins and skin melanophore melatonin receptors. *J Photochem Photobiol B*, 2020, 212: 112024
- [23] Dong K, Goyarts E, Rella A, et al. Age associated decrease of MT-1 melatonin receptor in human dermal skin fibroblasts impairs protection against UV-induced DNA damage. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 326
- [24] Lee SJ, Hyun JY, Yub OS, et al. Melatonin enhances the human mesenchymal stem cells motility via melatonin receptor 2 coupling with Gαq in skin wound healing. *J Pineal Res*, 2014, 57: 393-407
- [25] Kobayashi H, Kromminga A, Dunlop TW, et al. A role of melatonin in neuroectodermal-mesodermal interactions: the hair follicle synthesizes melatonin and expresses functional melatonin receptors. *FASEB J*, 2005, 19: 1-28
- [26] Bondy S, Campbell A. Mechanisms underlying tumor suppressive properties of melatonin. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 2205
- [27] Elsaid AG, Faheem NM. Impact of constant light exposure during pregnancy on skin of neonatal New Zealand rabbits: structural and ultrastructural study. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54: 1-9
- [28] Cezary S, Anna AB, Zorica J, et al. Melatonin and its derivatives counteract the ultraviolet B radiation-induced damage in human and porcine skin *ex vivo*. *J Pineal Res*, 2018, 65: e12501
- [29] Dheyauldeen S, Masoud N, Ahmed EM, et al. Biochemical and histopathological evaluation of the radioprotective effects of melatonin against γ ray-induced skin damage. *Curr Radiopharm*, 2019, 12: 72-81
- [30] Chen K, Tong C, Yang J, et al. Injectable melatonin-loaded carboxymethyl chitosan (CMCS)-based hydrogel accelerates wound healing by reducing inflammation and promoting angiogenesis and collagen deposition. *J Mater*

- Sci Technol, 2020, 63: 236
- [31] Beata KS, Ostrowska J, Kozłowska J, et al. Evaluation of polymeric matrix loaded with melatonin for wound dressing. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 5658
- [32] Majidinia M, Reiter RJ, Shakouri SK, et al. The role of melatonin, a multitasking molecule, in retarding the processes of ageing. *Ageing Res Rev*, 2018, 47: 198-213
- [33] Bocheva G, Slominski RM, Janjetovic Z, et al. Protective role of melatonin and its metabolites in skin aging. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 1238
- [34] Zillikens D, Fischer TW, Kruse N, et al. UVR-induced structural and functional alterations are attenuated by the melatonin metabolites AFMK and AMK in human *ex vivo* full skin. *Exp Dermatol*, 2016, 25: e14
- [35] Sevilla A, Chéret J, Slominski RM, et al. Revisiting the role of melatonin in human melanocyte physiology: a skin context perspective. *J Pineal Res*, 2022, 72: e12790
- [36] Day D, Burgess CM, Kircik LH. Assessing the potential role for topical melatonin in an antiaging skin regimen. *J Drugs Dermatol*, 2018, 17: 966-9
- [37] Slominski AJ, Zmijewski MA, Semak I, et al. Melatonin, mitochondria, and the skin. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74: 3913-25
- [38] Welch RAS, Betteridge K. Method of stimulating cashmere growth on cashmere-producing goats using melatonin: United States, 4855313[P]. 1988-11-05
- [39] Welch RAS, Gurnsey MP, Betteridge K, et al. Goat fibre response to melatonin given in spring in two consecutive years[C]. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production*, 1990, 50: 335-8
- [40] Wuliji T, Litherland A, Goetsch AL, et al. Evaluation of melatonin and bromocryptine administration in Spanish goats: III. Effects on hair follicle activity, density and relationships between follicle characteristics. *Small Ruminant Res*, 2006, 66: 11-21
- [41] 岳春旺, 张微, 孔祥浩, 等. 褪黑激素对内蒙古白绒山羊产绒性能的影响. *中国畜牧杂志*, 2007, 43: 32-3
- [42] 德吉, 旦巴, 吴玉江, 等. 光控和褪黑激素埋植对藏西北绒山羊生长和产绒性能的影响. *家畜生态学报*, 2019, 40: 35-8
- [43] Klören WRL, Norton BW. Melatonin and fleece growth in Australian cashmere goats. *Small Ruminant Res*, 1995, 17: 179-85
- [44] 贾志海, 张微, 朱晓萍. 山羊绒生长机理及生长调控技术. *新农业*, 2009, 12: 48-9
- [45] 柳建昌, 桂荣, 赵青山. 褪黑素对内蒙阿白山羊在非生绒季节促绒生长及绒产量的影响. *动物学杂志*, 1994: 46-50
- [46] Duan CH, Xu JH, Zhang Y, et al. Melatonin and cashmere growth in Inner Mongolian cashmere goats. *Can J Anim Sci*, 2016, 96: 108-11
- [47] Duan CH, Xu JH, Zhang Y, et al. Effects of melatonin implantation during the slow period of cashmere growth on fibre production. *S Afr J Anim Sci*, 2016, 46: 214-9
- [48] Duan CH, Xu JH, Zhang Y, et al. Effects of melatonin implantation on cashmere growth, hormone concentrations and cashmere yield in cashmere-perennial-type Liaoning cashmere goats. *Anim Prod Sci*, 2017, 57: 60-4
- [49] 党世彬, 武子元, 刘胜寒, 等. 埋植外源褪黑激素对不同年龄内蒙古绒山羊产绒性能的影响. *中国畜牧杂志*, 2019, 55: 107-9
- [50] Ibraheem M, Galbraith H, Scaife J, et al. Growth of secondary hair follicles of the Cashmere goat *in vitro* and their response to prolactin and melatonin. *J Anat*, 1994, 185: 135-42
- [51] 曹春花, 高峰, 王宏, 等. 不同浓度褪黑素刺激对内蒙古绒山羊毛囊干细胞增殖活性的影响. *中国畜牧兽医*, 2016, 43: 438-44
- [52] Zhang WD, Wang N, Zhang TT, et al. Roles of melatonin in goat hair follicle stem cell proliferation and pluripotency through regulating the Wnt signaling pathway. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 686805
- [53] Yang CH, Duan CH, Ren QC, et al. Effects of melatonin administration to cashmere goats on cashmere production and hair follicle characteristics in two consecutive cashmere growth cycles. *Domest Anim Endocrin*, 2021, 74: 106534
- [54] Wu ZY, Duan CH, Li Y, et al. Melatonin implantation during the non-growing period of cashmere increases the cashmere yield of female Inner Mongolian cashmere goats by increasing fiber length and density. *Span J Agric Res*, 2018, 16: e06sc01
- [55] Yang CH, Xu JH, Ren QC, et al. Melatonin promotes secondary hair follicle development of early postnatal cashmere goat and improves cashmere quantity and quality by enhancing antioxidant capacity and suppressing apoptosis. *J Pineal Res*, 2019, 67: e12569
- [56] Yang CH, Wu ZY, Li Y, et al. Effect of melatonin administration to lactating cashmere goats on milk production of dams and on hair follicle development in their offspring. *Animal*, 2020, 14: 1241-8
- [57] 邓蓉蓉, 解东祥, 刘胜寒, 等. 内蒙古绒山羊妊娠期埋植褪黑素对1月龄羔羊毛囊发育的影响. *中国畜牧杂志*, 2021, 57: 129-32
- [58] Jin M, Zhang Y, Piao J, et al. Expression of lipid-protein gene PLP2 in Liaoning cashmere goat. *Anim Biotechnol*, 2019, 30: 279-86
- [59] 岳春旺. 褪黑激素调控绒山羊绒毛生长机理的研究[D]. 北京: 中国农业大学, 2007
- [60] 常子丽. 持续埋植褪黑素对绒山羊绒毛生长特性和相关基因影响的研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2010
- [61] Chai Y, Sun YY, Liu B, et al. Role of sulfur metabolism gene and high-sulfur gene expression in wool growth regulation in the cashmere goat. *Front Genet*, 2021, 12: 715526
- [62] Liu JY, Mu Q, Liu ZH, et al. Melatonin regulates the periodic growth of cashmere by upregulating the expression of Wnt10b and β -catenin in Inner Mongolia cashmere goats. *Front Genet*, 2021, 12: 665834
- [63] Li C, Feng C, Ma GY, et al. Time-course RNA-seq analysis reveals stage-specific and melatonin-triggered gene expression patterns during the hair follicle growth cycle in *Capra hircus*. *BMC Genomics*, 2022, 23: 140

- [64] Hui TY, Zheng YY, Yue C, et al. Screening of cashmere fineness-related genes and their ceRNA network construction in cashmere goats. *Sci Rep*, 2021, 11: 21977
- [65] Wei G, Wang SH, Sun B, et al. Melatonin promotes cashmere goat (*Capra hircus*) secondary hair follicle growth: a view from integrated analysis of long non-coding and coding RNAs. *Cell Cycle*, 2018, 17: 1255-67
- [66] 张卫东. 褪黑素和lnc552调控绒山羊毛囊干细胞增殖和分化的研究[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2021
- [67] Hardeland R. Melatonin and the programming of stem cells. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 1971
- [68] Fu SY, Zhao HL, Zheng ZQ, et al. Melatonin regulating the expression of miRNAs involved in hair follicle cycle of cashmere goats skin. *Hereditas*, 2014, 36: 1235-42
- [69] 王建蒙, 付绍印, 丽春, 等. 褪黑激素对内蒙古绒山羊皮肤中let-7家族及其靶基因的影响. *畜牧兽医学报*, 2019, 50: 13
- [70] Jin M, Cao M, Cao Q, et al. Long noncoding RNA and gene expression analysis of melatonin-exposed Liaoning cashmere goat fibroblasts indicating cashmere growth. *Sci Nat*, 2018, 105: 9-10
- [71] Jin M, Zhang LJ, Cao Q, et al. The screening and identification of lncRNA related to villus growth in liaoning cashmere goats by MT and FGF5. *J Integr Agr*, 2019, 52: 738-54
- [72] Jin M, Cao M, Chu MX, et al. Gene expression and localization of LAMTOR3 in the skin cells of Liaoning cashmere goats. *Anim Biotechnol*, 2019, 30: 36-42
- [73] Jin M, Qiu X, Piao J, et al. Study on the roles of melatonin in regulating dermal fibroblast growth in Liaoning cashmere goats by transcriptome sequencing. *Anim Biotechnol*, 2021: 1-13
- [74] 宗波. 褪黑素对绒山羊初级毛囊毛乳头细胞增殖和凋亡的影响研究[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2021