



马荣, 杜海东, 曹彦龙, 赵占强, 尚方正, 王瑞军, 张燕军. 哺乳动物毛囊发生发育调控机制研究进展[J]. 中国农业大学学报, 2024, 29(05):40-55.
MA Rong, DU Haidong, CAO Yanlong, ZHAO Zhanqiang, SHANG Fangzheng, WANG Ruijun, ZHANG Yanjun. Research progress on the regulatory mechanisms of follicle morphogenesis and development in mammals[J]. *Journal of China Agricultural University*, 2024, 29(05):40-55.
DOI: 10.11841/j.issn.1007-4333.2024.05.04

哺乳动物毛囊发生发育调控机制研究进展

马荣¹ 杜海东² 曹彦龙² 赵占强² 尚方正¹ 王瑞军¹ 张燕军^{1*}

(1. 内蒙古农业大学 动物科学学院/农业农村部肉羊遗传育种重点实验室/内蒙古自治区羊遗传育种与繁殖重点实验室/内蒙古自治区高校动物遗传育种与繁殖重点实验室/内蒙古自治区山羊遗传育种工程技术研究中心, 呼和浩特 010018;
2. 宁夏中卫山羊选育场, 宁夏 中卫 755006)

摘要 胚胎期毛囊的发生发育是决定毛囊数量、毛被类型和毛品质的关键阶段, 挖掘该阶段的重要基因是育种工作者的重要内容之一。近年来, 关于毛囊发生发育相关重要基因的鉴定方面有一定的研究进展, 但由于毛囊结构复杂、细胞组成多样且细胞分化快等问题致使研究人员在完整毛囊细胞系的建立、主效基因的挖掘和基因功能的确定等方面进展缓慢。因此, 了解毛囊的基本结构、发育过程以及在该过程中发挥重要作用的信号途径/基因, 是解决以上问题关键所在。本文对哺乳动物毛囊形态结构及其在胚胎期发生发育过程(以小鼠为例)进行了系统的介绍, 归纳总结了与毛囊发生发育相关的关键信号通路以及目前已发现的重要遗传因子。结果表明: 1) 胚胎期真皮成纤维细胞、上皮细胞可进一步分化为各类毛囊细胞, 因此适时诱导/阻滞其分化是成功构建细胞群的关键。2) 在毛囊发生发育调控过程中, 同一信号通路中不同信号途径存在不同程度的偏向, 如 Wnt 信号通路偏向于 Wnt/ β -catenin 信号途径、Edar 信号通路偏向于 Eda-A1/Edar/Edaradd 信号途径, 而 TGF- β /BMP 信号通路则偏向于 Smads 依赖性信号途径。3) 毛囊发生发育过程中涉及多条信号通路和多个遗传因子共同调控, 其中 Wnt、Edar 信号是毛囊基板正常形成过程中不可或缺的信号通路, 而 TGF- β 信号通路是毛囊各类细胞分化和毛囊向下生长过程关键信号通路之一。综上, 对哺乳动物毛囊发生发育过程和机制有清晰地认识和理解, 是进一步挖掘与毛囊发育相关重要基因的重要基础, 其可为提高毛用型经济动物的生产性能提供重要理论依据。

关键词 毛囊; 发生发育; 信号通路; 非编码 RNA

中图分类号 S813.1

文章编号 1007-4333(2024)05-0040-16

文献标志码 A

Research progress on the regulatory mechanisms of follicle morphogenesis and development in mammals

MA Rong¹, DU Haidong², CAO Yanlong², ZHAO Zhanqiang², SHANG Fangzheng¹,
WANG Ruijun¹, ZHANG Yanjun^{1*}

(1. College of Animal Science/Key Laboratory of Mutton Sheep Genetics and Breeding, Ministry of Agriculture/Inner Mongolia Key Laboratory of Goat Genetics, Breeding and Reproduction/Inner Mongolia University Key Laboratory of Animal Genetics, Breeding and Reproduction/Inner Mongolia Engineering Research Center for Goat Genetics and Breeding, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China;
2. Zhongwei Goat Breeding Farm, Zhongwei 755006, China)

Abstract The morphogenesis and development of embryonic hair follicle during embryonic stage is a

收稿日期: 2023-08-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(32260816); 宁夏自然科学基金项目(2023AAC03898); 内蒙古自治区高等学校创新团队发展计划支持(NMGIRT2322)

第一作者: 马荣(ORCID: 0009-0005-6033-2116), 博士研究生, E-mail: 1095744164@qq.com

通讯作者: 张燕军(ORCID: 0000-0002-9575-415X), 教授, 主要从事动物遗传育种与繁殖研究, E-mail: imauzyj@163.com

crucial stage that determines the number of hair follicles, type and quality of hair follicles. Exploring the important genes in this stage is one of the important tasks for breeders. In recent years, there has been some research progress in the identification of important genes related to hair follicle development. However, due to the complex structure of the hair follicle, the variety of cellular composition and rapid cell differentiation, researchers have made slow progress in the establishment of a complete hair follicle cell line, the mining of the main gene, and the determination of the function of the gene. Therefore, understanding the basic structure of the hair follicle, its developmental process, and the signaling pathways/genes that play important roles in this process is the key to solving the above problems. In this paper, the morphological structure of the mammalian hair follicle and its developmental process during embryogenesis (taking mice as an example) were systematically introduced, and the key signaling pathways related to hair follicle morphogenesis and development as well as the important genetic factors that have been identified so far were summarized. The results showed that: 1) Embryonic dermal fibroblasts and epithelial cells can further differentiate into various types of hair follicle cells, so timely induction/inhibition of their differentiation is the key to successful construction of cell populations. 2) During the regulation of hair follicle genesis and development, different signaling pathways in the same signaling pathway have different degrees of bias, such as the Wnt signaling pathway being biased toward the Wnt/ β -catenin signaling pathway, the Edar signaling pathway is biased toward the Eda-A1/Edar/Edaradd signaling pathway, and the TGF- β /BMP signaling pathway is biased toward the Smads-dependent signaling pathway. 3) Multiple signaling pathways and genetic factors jointly regulate the morphogenesis and development of hair follicles. Wnt and Edar signaling pathways are indispensable for the normal formation of hair follicle placode, while TGF- β signaling pathway is one of the key signaling pathways in the differentiation of various hair follicle cells and the downward growth of hair follicles. In conclusion, a comprehensive comprehension of the process and mechanism of mammalian hair follicle development is an important basis for further exploration of key genes related to hair follicle development, which can provide a crucial theoretical foundation for enhancing the production performance of hairy economic animals.

Keywords follicle; morphogenesis and development; signaling pathway; non-coding RNA

毛发是哺乳动物的重要特征之一,是哺乳动物毛囊生长的副产物,具有物理保护、调节体温、保暖防潮等功能^[1]。毛囊是哺乳动物唯一一种可以在整个生命周期内进行周期性生长的器官,其细胞群多样、形态结构复杂,对皮肤稳态维持、体温调节以及新陈代谢等功能起着重要的作用;此外,其控制着毛发的生长,决定着动物被毛的品质和产量,是毛用型动物的重要经济性状。

毛囊作为皮肤一种可周期性生长的微小器官,最早发生于胚胎期,主要依赖于真皮和表皮间的一系列信号传导,诱导上皮细胞和真皮成纤维细胞有序的增殖和分化,进而形成完整的毛囊结构^[2]。毛囊中 Wnt、BMP、TGF- β 和 Notch 等信号的激活决定着毛囊的发育、在基质中的分布以及毛发的表型。不同哺乳动物的毛被类型差异较大,毛囊的大小、形态也有所不同,但其结构、发生发育过程是基本一致的,其中胚胎期毛囊的发生发育是决定动物毛品质、产量等经济性状的关键阶段^[3]。近年来,随

着高通量测序技术和生物学技术的不断快速发展,转录组学在生物学领域的研究和应用已极为广泛,结合毛囊发生发育动态生理过程,挖掘、鉴定在不同时空状态下相关重要信号分子的方法已成为探究毛囊发生发育进程的重要手段之一。目前,关于毛囊周期性生长、毛囊发育的重要基因/信号通路综合性评述已层次不穷,而系统、全面的描述哺乳动物在胚胎期毛囊发生发育过程中形态学、细胞学的动态变化以及在该过程中关键信号分子的研究还依旧匮乏。因此,本文深入、系统地介绍了哺乳动物毛囊形态结构以及其在胚胎期发生发育的动态变化过程,归纳、总结了影响哺乳动物毛囊基板形成、毛囊向下生长等过程中重要分子信号通路,以及目前已鉴定到的诱导/抑制毛囊细胞增殖、分化过程中的重要遗传因子,旨在为相关研究人员进一步构建完整毛囊细胞系、了解毛囊发生发育过程及其研究现状提供参考,为毛用型经济动物毛品质、产量的提高和进一步深入探究毛囊发生发育相

关的调控机制提供理论基础。

1 哺乳动物毛囊形态结构及其发生发育

1.1 哺乳动物毛囊形态结构

毛囊是皮肤的附属器官,决定着动物被毛的生长;其形态、大小在不同物种、不同部位存在较大的差异,但其基本结构是相似的,由上而下可逐步分为漏斗部、狭部、毛球上部 and 毛球^[4]。毛球位于毛囊末端的膨大部,主要由毛乳头细胞、毛母质细胞和黑色素细胞构成;毛乳头位于毛球的中央,由真皮成纤维细胞构成,其含有丰富的毛细血管和神经末梢,是发送、接收信号的诱导性结构,在毛囊的发育和周期性生长起主导作用^[5]。毛母质细胞位于毛乳头的上部和两侧,黑色素细胞则分散于它们之间;其属于上皮性细胞,可通过接收毛乳头信号而进一步分化形成内根鞘和毛干。此外,毛囊由外向内呈现为一个同心圆的分层,可依次分为结缔组织鞘、外根鞘、内根鞘和毛干^[4]。毛干位于毛囊的中央,主要是角质细胞,由髓质、皮质和毛小皮3层构成^[5]。内根鞘从内到外也可依次分为鞘小皮、Huxley层和Henle层^[6-7];外根鞘包裹着毛干和内根鞘,其类似于表皮的基底层和棘细胞层^[5]。内根鞘和外根鞘统称为上皮鞘,属于毛囊的表皮成分^[4]。毛囊的最外层为结缔组织鞘,也称为真皮鞘,是维持和再生毛乳头的重要物质基础,也是毛囊再生的必要结构^[8]。同时,在毛囊狭部有一明显隆突,该部位存有大量干细胞(毛囊干细胞、毛囊黑色素干细胞等),是毛囊再生的储备库^[9](图1)。

1.2 毛囊的发生发育

毛囊形成于胚胎期,主要依赖于真皮(Der)和表皮(Epi)间发生的一系列信号传导,诱导上皮细胞、真皮成纤维细胞群有序的增殖和分化,进而最终形成毛干(HS)、根鞘(RS)和毛乳头(DP)等^[2];根据上述两类细胞不断增殖、分化的结果,将毛囊发生发育共分为10个阶段,进一步详细的阐述了毛囊发生发育的基本过程。哺乳动物不仅在毛囊结构方面相似,而且毛囊的发生发育过程也极为相似,其都是在胚胎期开始发生发育,出生后发育基本完成,因此本文以模式动物小鼠在胚胎期毛囊的发生发育过程为例进行阐述。在第0阶段即毛囊形态发生前,小鼠表皮层仅为一层均匀的细胞,并没有任何特殊形态^[10]。第1阶段,真皮层发出“第一表皮信

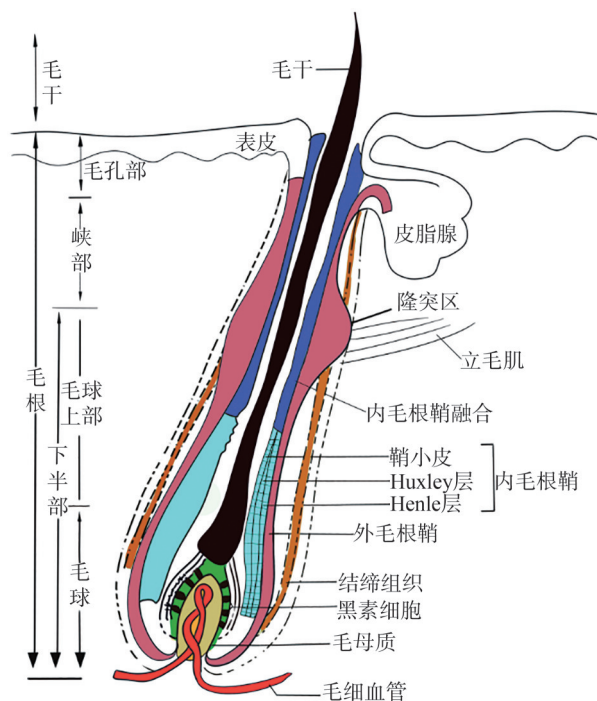


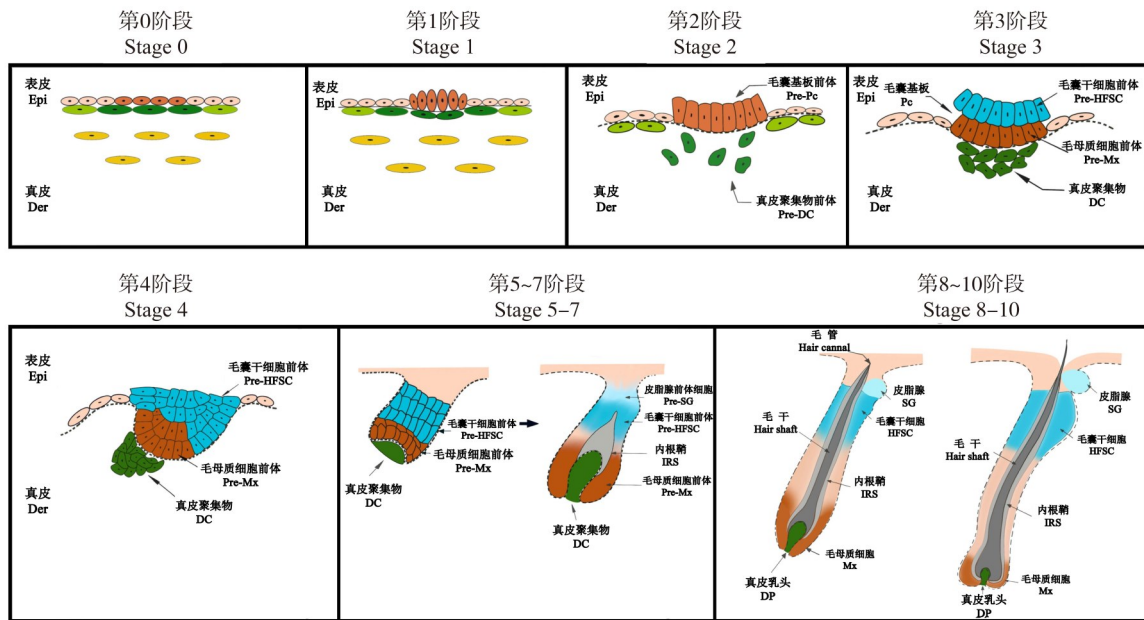
图1 毛囊结构示意图(自绘)

Fig. 1 Schematic representation of the hair follicle structure

号”诱导胚胎表皮逐渐增厚,进而形成毛囊基板前体(Pre-Pc)^[10]。在该阶段,表皮结构在形态上并未有明显的变化,但可检测到大量诱导毛囊发生的“信号”,标志着毛囊的发生。第2阶段,由第一阶段形成的毛囊基板前体发出“第一上皮信号”诱导大量真皮成纤维细胞聚集于毛囊基板底部,形成真皮聚集物前体(Pre-DC)^[11]。第3阶段,毛囊基板和真皮聚集物在形态学上更容易识别,变的更大、更厚的毛囊基板向下继续增殖且明显的内陷于真皮层,而逐渐增多的真皮聚集物则更加紧密的聚集于毛囊基板下方^[10]。同时,毛囊干细胞前体(Pre-HFSC)细胞也在该阶段出现^[12]。第4阶段,毛囊基板继续伸长并凹入真皮层中,真皮聚集物变得更加紧密且集中于底部,向更加成熟的毛乳头分化^[10];与此同时,毛囊干细胞前体明显的侧移^[13],其为后续即将形成的毛囊干细胞和皮脂腺(SG)细胞做准备^[14]。第5阶段,表皮细胞伸长,毛囊继续向下生长,将来的毛囊轴基本已经定位^[10]。此时,毛囊发生阶段结束,毛囊已从毛基质期转为毛钉期^[10]。第6阶段,在该时期的毛钉在形态上更加接近成熟的毛囊。此时,内根鞘(IRS)开始形成^[15];位于毛囊最底部的真皮聚集物逐步被毛母质前体细胞(Pre-Mx)包裹且在形态上越来越接近成熟的毛乳头^[16-17]。此外,成黑色素细

胞开始从表皮迁移到发育的毛囊中,且表皮的黑素细胞逐渐消失。第7阶段,毛管开始发育,内根鞘继续向上发育;真皮聚集物几乎被毛母质前体完全包裹,其上方可检测到黑色素颗粒细胞^[10]。第8阶段,毛管形态清晰可见,内根鞘生长至毛管所在平面的

高度;真皮聚集物被毛母质(Mx)完全包裹,并从真皮聚集物转为毛乳头^[10]。第9阶段,毛乳头凝缩为最小状态,成为成熟的毛乳头;毛干不断向上生长并进入毛管^[10]。第10阶段,毛囊完整结构基本形成,毛干生长并穿出体表^[10](图2)。



第0阶段:表皮层仅为一层均匀的细胞;第1阶段:表皮逐渐增厚,为形成毛囊基板前体做准备;第2阶段:毛囊基板前体发出“信号”诱导真皮成纤维细胞聚集,形成真皮聚集物前体;第3阶段:毛囊基板向下继续增殖并内陷于真皮层,真皮聚集物更加紧密的聚集于毛囊基板下方;第4阶段:毛囊基板继续向下凹陷,真皮聚集物变的更加紧密;与此同时,毛囊干前体细胞明显侧移,为后续形成的毛囊干细胞和皮脂腺细胞做准备;第5~7阶段:毛囊继续内陷于真皮层,毛囊轴已基本确定;该期间内根鞘、毛管等毛囊结构开始发育;第8~10阶段:毛乳头、皮脂腺和内根鞘等毛囊结构发育基本成熟;其中,毛干不断向上生长并穿出体表,标志着毛囊结构基本形成。

Stage 0: The epidermal cells are a uniform layer without any morphological signs of HF formation; Stage 1: The epidermis gradually thickens in preparation for the formation of the follicular placode precursor; Stage 2: The follicular placode precursor sends out 'signals' to induce the dermal fibroblasts to aggregate and form the dermal condensate precursor; Stage 3: The follicular placode continues to proliferate downwards and sinks into the dermis. And the dermal condensate are more tightly clustered below the follicular placode; Stage 4: The placode continued to grow downward, and the dermal condensate became more compact. At the same time, the hair follicle stem precursor cells were significantly lateralized to prepare for the formation of hair follicle stem cells and sebaceous gland cells; Stage 5-7: The hair follicle continues to sink into the dermis, and the axis of hair follicle has been basically determined. During this period, hair follicle structures such as inner root sheath and hair canal begin to develop; Stages 8-10: The development of hair follicle structures such as dermal papilla, sebaceous glands and inner root sheaths is basically mature. Among them, the hair shaft grows upward and penetrates out of the body surface, which indicates that the hair follicle structure is basically formed.

图2 毛囊发生发育不同阶段(自绘)

Fig. 2 Different stages of hair follicle development

10个阶段的完成标志着哺乳动物毛囊基本结构已形成,其发生发育过程也基本完成;此外,由于不同动物的妊娠期不同,毛囊发生发育时间节点也有所差异,但毛囊发生发育规律和基本结构是十分相似的。

2 毛囊发生发育的分子调控

毛囊发生发育以及毛囊完整结构的形成是上皮细胞和真皮成纤维细胞不断增殖和分化的结果,该动态变化过程受一系列相关因子及信号通路的

共同调控^[18]。与毛囊发生发育相关研究较多,目前发现毛囊发生发育涉及 Wnt、TGF- β 、BMP 和 EDAR 等多种不同的分子信号通路。此外,随着高通量测序技术的不断发展,有大量研究表明 lncRNA、miRNA 和 circRNA 等多种非编码 RNA 也参与着毛囊发生发育过程。不同信号通路、非编码 RNA 以及其他重要调控因子形成了一个复杂的分子调控网络,共同调控毛囊的发生发育,因此本文将主要从与毛囊发生发育相关的信号通路以及参与毛囊发生发育过程的非编码 RNA 两方面的研究进展进行归纳和总结,旨在进一步挖掘与毛囊发生发育相关的主效基因以及诱导/抑制毛囊细胞增殖、分化的遗传因子提供理论基础。

2.1 毛囊发生发育相关信号通路

2.1.1 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路是目前已知调控毛囊基板形成和毛囊细胞增殖和分化不可或缺的信号通路之一, Wnt 信号缺失则会抑制毛囊形态结构的形成,导致胎儿的毛囊无法正常发育^[19-20]。Wnt 信号通路最早发现于果蝇,随后在其他物种中也逐步被发现^[21];通常可分为经典 Wnt/ β -catenin 信号通路和非经典的 Wnt/PCP、Wnt/Ca²⁺ 信号通路^[22]。目前非经典 Wnt 信号通路在调控毛囊生长发育等方面研究较少,因此该部分主要对经典 Wnt 信号通路对毛囊发生发育的调控作用进行简要综述。在经典 Wnt/ β -catenin 信号通路中,首先由 Wnt 分泌蛋白与细胞膜上 Frizzled 受体家族成员相互作用,将信号传至胞内 Dsh 蛋白,活化后的 Dsh 蛋白与 GSK-3 β 、Axin 和 APC 组成的复合物结合,抑制 GSK-3 β 活性,阻止 β -catenin 降解,引起 β -catenin 在胞质内的积累并转运至核内与转录因子 Tcf/Lef 作用,从而控制下游靶基因的转录和表达^[18](图 3)。

Wnt 信号是目前已知最早诱导毛囊形成的发育信号。在毛囊基板形成过程中,由真皮层首先形成的 Wnt 信号诱导表皮形成毛囊基板;在诱导过程中,若 β -catenin 信号缺失则会抑制毛囊基板的形成^[10]。此外, Wnt/ β -catenin 信号途径在毛乳头功能的发挥和毛囊干细胞的增殖、分化等过程中也扮演着重要的角色^[5-7]。在裸鼠毛发重建试验中, *Wnt10b* 可以启动胚胎期毛囊的发育,通过 Wnt 信号通路促进毛干生长、毛母质细胞的增殖和内根鞘细胞的分化^[23];同时, *Wnt10b* 通过 Wnt/ β -catenin 信

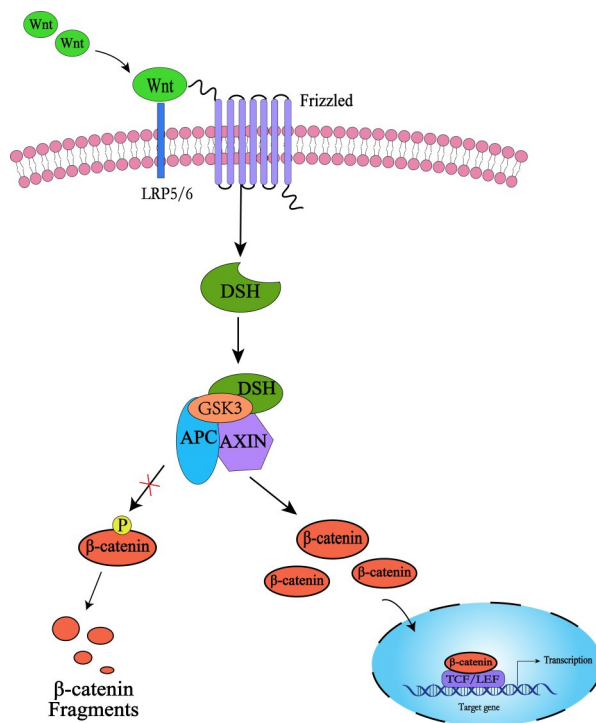


图3 Wnt/ β -catenin 信号途径(自绘)

Fig. 3 Wnt/ β -catenin signaling pathway

号通路促进獭兔真皮毛乳头细胞增殖,诱导真皮毛乳头细胞向 G1/S 期过渡并上调真皮毛乳头细胞中 β -catenin 的表达^[24]。 *Wnt5a* 在毛囊发育初期的真皮聚集物/真皮毛乳头中广泛表达;随着毛囊的发育,其在外根鞘、内根鞘等组织中表达,因此推测 *Wnt5a* 与毛囊根鞘的形成息息相关^[25]。除 Wnt 信号通路中的基因外,其他与毛囊发育相关基因通过与 Wnt 通路中基因相互作用,进而调控毛囊发育进程。如 *CXXC5* 与 Dsh 蛋白相互作用,降低真皮毛乳头细胞中碱性磷酸酶的活性,进而抑制真皮毛乳头细胞增殖^[26];在真皮毛乳头和外根鞘特异性表达的 *CCN2* 可以通过破坏 β -catenin 稳定性,抑制毛囊干细胞增殖和分化,阻碍毛囊发育^[27];毛囊细胞中 *Gsdma3* 可以促进 *Wnt5a* 的表达,抑制 β -catenin、Lef1 等关键效应因子,进而促进上皮性细胞的分化^[28]。此外, Lef/Tcf 家族成员 *Lef1* 的表达可以促进毛囊干细胞向毛囊各类细胞分化,而 *Lef1* 的表达则依赖于上游 Wnt/ β -catenin 信号的激活^[29-30](表 1)。因此, Wnt 信号是被众多学者公认的影响哺乳动物毛囊发生发育过程中最重要信号通路之一,是毛囊开始发生过程中诱导毛囊基板形成和向下迁移的重要遗传因子;其中,经典的 Wnt/ β

-catenin途径相较于其他2个信号途径而言,其在毛囊发生、毛乳头形成以及毛囊干细胞增殖和分化等毛囊发育重要过程中都占有不可替代的地位,该信号是保障毛囊能够正常生长发育的重要信号途径之一。

2.1.2 TGF- β /BMP 信号通路

转化生长因子- β (TGF- β)是一类多功能的多肽类生长因子,其最初从大鼠成纤维细胞株中发现,且自发现以来已有超过30多个TGF- β 超家族成员被陆续鉴定^[31]。TGF- β 超家族成员结构在物种间是高度保守的,其可基本分为TGF- β /Activin/Nodal和BMP/GDF/AMH 2个亚家族^[32]。TGF- β 信号通路主要通过调节细胞生长、增殖、分化及迁移等过程,参与组织

和器官的正常生长和发育、机体的免疫反应以及生殖发育等生物过程^[33-35]。Smads蛋白是从细胞质穿梭至细胞核的胞内蛋白,是信号从细胞质传至细胞核内不可或缺的“介质”,因此TGF- β 、BMP调控机制通常可被分为Smads依赖性信号途径和非Smads依赖性信号途径^[36]。在Smad依赖性通路中,TGF- β 或BMP信号与其各自特异性受体结合后,可以诱导I型受体和II型受体发生低聚反应形成异聚体,激活后的I型受体可以直接作用于细胞内信号传递蛋白R-Smad(TGF- β :Smad2和Smad3;BMP:Smad1、Smad5和Smad8),磷酸化后的R-Smads蛋白与Smad4结合形成转录复合物,并作为转录因子在核内聚集,参与靶基因的表达调控^[37-38](图4)。

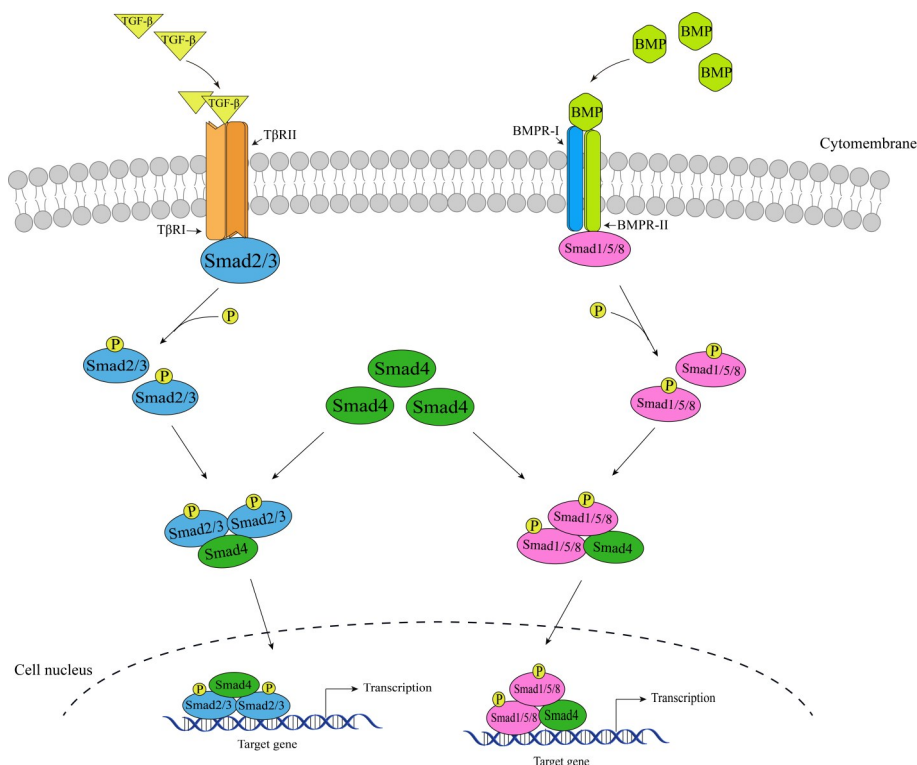


图4 TGF- β /BMP Smads 依赖性信号途径(自绘)

Fig. 4 TGF- β /BMP Smads dependence signaling pathways

TGF- β 信号被认为是毛囊发育、分化及向下生长的关键分子^[39]。TGF- β 2通过激活Smads依赖性信号途径,促进毛囊干细胞增殖和分化;同时,其可以促进靶基因TMEFF1转录,高表达的TMEFF1通过与BMP4结合,抑制BMP信号和毛囊干细胞再生^[40];此外,TGF- β 2的缺失会导致小鼠毛囊向下生长被抑制,毛囊数量明显减少且毛囊生长迟缓,表明TGF- β 2是毛囊形态发生所必须^[41]。除TGF- β 2

外,TGF- β 1和TGF- β 3也参与毛囊的发生发育过程。TGF- β 1是一种调节上皮细胞增殖、凋亡和上皮-间充质转化的细胞因子^[42],若小鼠敲除TGF- β 1后,其在出生后表现为表皮发育不全,且在出生后不久后死亡,表明TGF- β 1是表皮发育完全的重要基因;此外,胰岛素生长因子1(IGF-1)可作为抑制剂,抑制TGF- β 1表达,促进小鼠毛发生长,增加毛囊数量^[43];糖皮质激素受体(GR)可诱导Treg细胞

产生 $TGF-\beta 3$, $TGF-\beta 3$ 通过旁分泌激活毛囊干细胞中的 Smad2/3 信号, 促进毛囊干细胞的增殖和分化^[44](表 1)。

BMP 是 TGF- β 超家族中最大的亚家族, 其中 BMP2、BMP4 作为家族活性最高的成员之一, 其在毛囊发育过程中分别主要在毛囊内根鞘和外根鞘中表达^[45]; 同时, BMP4 信号更是上皮-间充质细胞转化过程中重要的信号分子^[45]。Park 等^[46]研究发现 BMP2 可以通过 Smad 依赖性信号通路促进 *Dlx3* 的转录, 进而促进毛囊发育过程中上皮-间充质细胞转化; *Noggin* 作为 BMP 信号的抑制剂, 可以与 BMP4 竞争性结合 BMP 受体, 抑制 BMP/Smads 信号通路, 诱导毛囊基板形成和毛囊发生^[47-48]。同时, 有研究发现 BMP4 可以与其抑制剂 *Noggin* 相互作用, 上调 Wnt/ β -catenin 信号途径中关键因子 *Lef* 的表达, 调节毛囊干细胞向皮脂腺、汗腺和表皮细胞分化, 但其具体机制还尚不清晰^[49](表 1)。以上结果表明, 在 TGF- β 超家族中的 TGF、BMP 信号分子主要通过 Smads 依赖性途径参与毛囊发育、向下生长以及毛囊干细胞分化等重要生理过程; 同时, TGF 与 BMP 间存在某种负反馈调控关系, 共同调控毛囊的发生发育。

2.1.3 Edar 信号通路

Edar 信号通路最早发现于人少汗型外胚层发育不良综合征疾病患者, 是调控胚胎发育早期皮肤附属物——头发、指甲、牙齿等形态发生发育过程的重要信号通路^[50]。该通路主要由配体 Eda、跨膜受体 Edar 和胞质内衔接蛋白 Edaradd 组成^[51]。目前, Edar 信号转导途径可分为 Eda-A1/Edar/Edaradd 途径和 Eda-A2/Eda2r 途径^[52-53]。在突变小鼠表型分析试验中发现, 将 Eda-A1/Edar/Edaradd 途径的 3 个关键基因突变后, 突变小鼠表现为初级毛囊缺失; 将 Eda-A2 突变后, 突变小鼠与正常小鼠表型没有明显的表型变化, 表明 Eda-A1/Edar/Edaradd 途径是影响初级毛囊正常发育的关键因素之一, 因此关于 Edar 信号通路对毛囊发生发育的影响的研究主要集中于 Eda-A1/Edar/Edaradd 信号途径^[54-56]。

Edar 信号途径是毛囊基板形成和上皮细胞分化的关键^[57]。有研究发现, 毛囊基板未形成前, 在毛囊上皮细胞中可以检测到大量的 Edar 和 Eda 信号; 毛囊基板形成后, Edar 信号在毛囊基板中高表

达, 而 Eda 信号则在毛囊基板以外部位持续表达^[58]。有研究发现, *Eda-A1* 可以直接或间接参与细胞粘附, 但其只能促进上皮细胞向基板迁移, 并通过这种方式调控毛囊基板的形成^[59]。然而, *Eda-A1* 需要在 IKK 和 NF- κ B 等多种调控因子的共同参与下实现靶基因调控^[60-61]。Schmidt-Ullrich 等^[62]发现, *Eda-A1* 信号在体内大部分依赖 IKK 典型 NF- κ B 通路介导, 即该途径被激活后 Eda-A1 首先水解并游离于细胞膜外, 游离的 Eda-A1 可聚合形成三连体复合物; 该复合物特异性结合于受体 Edar 的胞外域, 形成配体-受体异构体, 促使 Edar 的胞内域构型发生改变并招募胞内衔接蛋白 Edaradd; Edaradd 可以与特定 TRAF1、2、3、5、6 蛋白结合, 通过 IKK 复合物使 I- κ B 磷酸化, 使其被蛋白酶识别并水解, 从而释放 NF- κ B。胞内 NF- κ B 浓度升高后转入细胞核内, 进而调控下游毛囊发育相关靶基因的转录(图 5)。在 Eda-A1/Edar/Edaradd 信号途径中, TRAF6 缺失则会导致小鼠毛囊发育受损、皮脂腺发育不良^[63]。同时, 有研究发现其它基因也通过该信号途径间接影响着毛囊发育过程。如, 在小鼠毛囊再生过程中, 转录因子 *Gata6* 可以刺激 Eda 受体, 激活 Eda-A1/Edar/Edaradd 信号途径, 调控上皮(基质)祖细胞的更新和毛囊细胞系的分化^[64]; Eda/NF- κ B 和 Wnt/ β -catenin 信号途径可诱导 *FGF20* 在毛囊基板中表达, 该基因可以促进真皮聚集物聚集和毛乳头的形成^[65](表 1)。除 Eda-A1/Edar/Edaradd 通过下游 NF- κ B 调控靶基因的转录, 其也可以通过 NF- κ B 调整 Wnt、TGF- β 和 FGF 等信号通路的关键调控因子, 间接调控毛囊的生长发育过程^[57, 66]。如, Wnt/ β -catenin 和 TGF- β /activin/BMP 信号途径可以调控 Eda 及其受体 Edar^[67-68]; 同时, 在毛囊发生时 Eda 信号可通过增强 Wnt/ β -catenin 信号, 抑制 BMPs 信号, 间接调控毛囊基板的形成^[69]。

2.1.4 其他相关信号通路

除 Wnt、TGF- β /BMP 和 Edar 与毛囊发生发育密切相关的信号通路外, Notch、FGF、Shh 等信号通路也积极的调控着毛囊的生长发育。例如, Notch 与 TGF- β /BMP 信号通路联系紧密。Notch 可以通过抑制 TGF- β 表达, 促进毛囊细胞进入生长期, 也可维持毛囊基本形态结构; 当毛囊中的 Notch 大量缺失时, 内根鞘细胞增殖、分化过程被抑制, 正常毛囊形态结构形成受阻^[70]。*FGF20* 是真皮毛乳头形

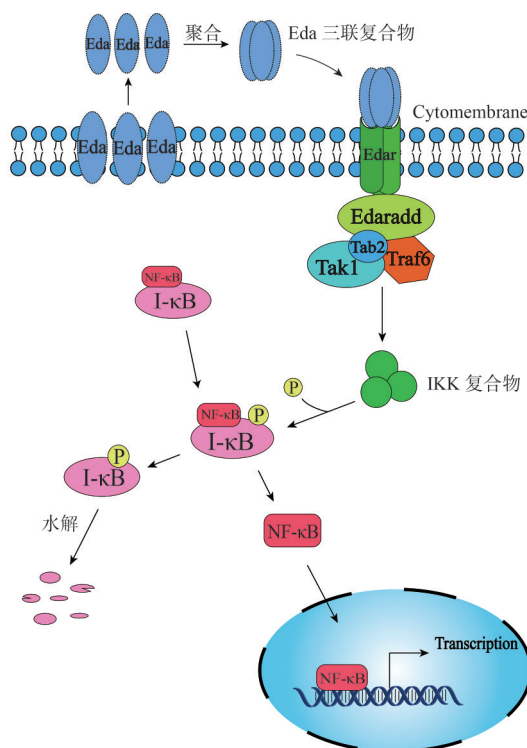


图5 Eda-A1/Edar/Edaradd 信号途径(自绘)

Fig. 5 Eda-A1/Edar/Edaradd signaling pathway

成的重要表皮信号之一,敲除 *FGF20* 使得真皮毛乳头形成受阻、次级毛囊大量减少,表明 *FGF20* 在诱导真皮成纤维细胞分化为毛乳头细胞中发挥着关键作用^[11,65]。在皮肤组织中特异性切除 *Shh* 信号通路受体中 *Smo* 会导致 *Shh* 信号通路受阻,影响真皮毛乳头中 *Noggin* 的表达,进而影响毛乳头的形成^[71]。

综上,毛囊发生发育的调控过程复杂多样,在每个信号通路中有不同的信号路径影响毛囊的发生发育;然而,同一信号通路中不同的信号路径对毛囊发育过程的调控方式和影响程度是不同的。如在毛囊基板形成和毛芽形态发生过程中可以检测到多个显著表达的 *Wnt*、*Edar* 信号,然而在该过程中 *Wnt* 信号传递和对毛囊发生发育的调控主要依赖于 *Wnt*/β-catenin 信号途径,*Edar* 信号通路则主要依赖于 *Eda*-A1/*Edar*/*Edaradd* 信号途径;在毛囊向下生长、毛囊干细胞分化,尤其是在毛囊的上皮-间充质细胞转化过程中,*TGF-β*/*BMP* 信号发挥着重要的作用,但这2种信号主要通过 *Smads* 依赖性信号途径进行传递。虽然不同通路中都有各自“偏向”的信号途径影响着毛囊发育,但是这并不意味着某一信号通路中的所有基因都是通过同一信号

路径来实现对毛囊发生发育的调控。毛囊发生发育是受多个调控因子和多个信号通路共同调控的,不同信号通路间会相互影响、共同调控毛囊的发生发育,这种复杂的调控机制是普遍存在的。

2.2 毛囊发生发育相关非编码 RNA

非编码 RNA(ncRNA)是指不具有编码蛋白质功能的 RNA 分子,其大致可以被分为看家 ncRNA 和调控性 ncRNA^[72]。看家 ncRNA 主要包括 rRNA、tRNA、snRNA 和 snoRNA;调控性 ncRNA 根据长度可以进一步分为小于 200 nt 的微小 RNA(miRNA)、小核 RNA(snRNA)和长度大于 200 nt 的长链非编码 RNA(lncRNA)和具有环状结构的环状 RNA(circRNA)^[72-73]。近年来,随着高通量测序技术的快速发展,越来越多的 ncRNA 被发现在生命活动过程中扮演中不可或缺的角色,其可作为调控因子在转录前和转录后水平调控基因的表达。

2.2.1 lncRNA

lncRNA 是一类长度大于 200 nt 且无蛋白编码能力(ORF≤100 个氨基酸)的 RNA 分子,其由 RNA 聚合酶 II 转录,因此与 mRNA 结构类似,通常在 5' 端具有 7mC 的帽子结构,部分在 3' 端有 poly 尾巴结构^[74]。lncRNA 作为体内重要的信号分子,其调控作用在整个基因组中普遍存在,涉及细胞周期、细胞分化以及表观遗传调控。大量研究表明,lncRNA 通过与众多关键因子、信号通路相互作用进而间接调控着毛囊的发生发育。在真皮乳头细胞中,lncRNA 通过调控毛发相关基因的表达而间接调控真皮乳头的形成、毛囊细胞的增殖和分化,其在真皮凝聚物形成和毛囊基板的形成中也发挥着重要作用^[75]。Nie 等^[76]构建并分析了绵羊胎儿皮肤组织 lncRNA 表达谱,发现在绵羊毛囊发育过程中差异表达的 lncRNA 62 个,其中 LOC_539599、XLOC_556463、XLOC_0150 81、XLOC_1285606、XLOC_297809 和 XLOC_764219 被证明对诱导初级毛囊发生具有潜在的调控作用。此外,关于与毛囊发育相关 lncRNA 的调控机制也逐步被挖掘。如研究发现,lncRNA PlncRNA-1 可促进毛囊干细胞的增殖和分化,添加 *TGF-β1* 的抑制剂——LY2109761 后,该促进作用被抑制且 *Wnt* 和 β-catenin 表达水平降低,表明 lncRNA PlncRNA-1 可能通过上调 *TGF-β1* 介导的 *Wnt*/β-catenin 信号通路促进毛囊干细胞的增殖和分化^[77];lncRNA-XIST 可以与 *Shh* 竞争性结

表1 毛囊发生发育相关信号通路中重要基因及其功能

Table 1 Important genes in signaling pathways related to hair follicle morphogenesis and development

信号通路 Signaling pathway	信号途径 Signal path	信号途径中关键基因 Key genes in the signaling pathway	功能 Function	文献 Reference
Wnt	Wnt/ β -catenin 信号途径	<i>Wnt10b</i>	促进毛干生长、毛母质细胞增殖和内根鞘分化	[23]
		<i>Wnt5a</i>	参与内根鞘、外根鞘的形成	[25]
		<i>β-catenin; Lef1</i>	促进毛囊干细胞向各毛囊细胞系分化;促进毛囊发 生发育	[28-30]
		<i>Gsdam3</i>	促进毛囊上皮性细胞分化	[28]
		<i>CXXC5</i>	抑制真皮毛乳头细胞增殖	[26]
		<i>CCN2</i>	抑制毛囊干细胞分化	[27]
TGF- β	Smads 依赖性 信号途径	<i>TGF-β1</i>	促进上皮细胞增殖和分化;调控上皮-间充质细胞 转化	[42]
		<i>TGF-β2</i>	促进毛囊干细胞增殖和分化;促进毛囊向下生长	[40-41]
		<i>TGF-β3</i>	促进毛囊干细胞增殖和分化	[44]
		<i>IGF-1</i>	促进毛发生长;增加毛囊数量	[43]
		<i>TMEFF1</i>	抑制毛囊干细胞再生	[40]
BMP	Smads 依赖性 信号途径	<i>BMP2</i>	在毛囊内根鞘中特异性表达;参与毛干发育	[45]
		<i>BMP4</i>	在毛囊外根鞘特异性表达;促进调控上皮-间充质 细胞转化;促进毛囊干细胞向皮脂腺和汗腺分化	[45,49]
		<i>Noggin</i>	BMP 信号抑制剂;诱导毛囊基板形成	[47-48]
		<i>Dlx3</i>	促进上皮-间充质细胞转化	[46]
Edar	Eda-A1/Edar/ Edaradd 信号途径	<i>Eda-A1</i>	促进上皮细胞向毛囊基板迁移	[59]
		<i>TRAF6</i>	维持毛囊、皮脂腺正常发育	[63]
		<i>FGF20</i>	促进真皮聚集体聚集和毛乳头形成	[65]
		<i>Gata6</i>	调控上皮(基质)祖细胞的更新;调控毛囊细胞系 分化	[64]

合 miR-424,进而激活 Hedgehog 信号通路,促进毛乳头介导的毛囊再生^[78];lncRNA 627.1 可以与 *Edar* 竞争性结合 miR-29a-5p,上调 Eda/Edar 信号通路中 *Edar* 的表达,促进毛囊干细胞增殖^[79];在绒山羊皮肤中鉴定到 lncRNA H19 可以通过 miR-214-3p/ β -catenin 调控轴促进真皮毛乳头细胞活力和增殖,进而影响绒山羊毛囊的发生发育^[80](表2)。

2.2.2 miRNA

miRNA 是一类长度约为 22 nt 的内源性非编码小 RNA,其在体内的合成包括 miRNA 形成和成熟 2 个过程^[81]。miRNA 最早于秀丽隐杆线虫内发现,随后在其他物种中被陆续发现并积极参与着个体的各种生理活动^[82-83]。miRNA 不仅数量众多,而且序列高度保守,具有组织和时空特异性^[84-85];其通过 5' 端的 6~8 个种子序列与其靶基因 mRNA 的 3' 端

非翻译区碱基互补或部分互补结合,使 mRNA 降解或抑制翻译,进而抑制基因的表达^[81]。近年来,大量研究证据证实 miRNA 作为有效调节因子参与生物发育和疾病发生过程,包括参与毛囊细胞增殖和分化、毛囊生长发育以及周期性生长等生物过程^[86-87]。敲除 miRNA 形成所需的酶基因(*Dicer* 基因)后,小鼠胚胎上皮前体细胞无法正常分化,且小鼠毛囊表现出明显的形态异常^[88],表明在毛囊发生发育过程中,miRNA 积极的参与其中。随着高通量测序技术的不断发展,与毛囊发生发育相关的 miRNA 被逐步的挖掘和报道,其对毛囊生长发育的调控机制也逐渐清晰。Li 等^[89]通过高通量测序构建了山羊、绵羊皮肤 miRNA 数据库,随后进行了差异分析,共发现差异表达的新 miRNA 107 个和已知 miRNA 1 246 个。此外,通过生物学技术对具体

miRNA 的调控机制进行探究。研究发现,miR-205 对 PI3K 信号通路的 *Pten* 和 *Inpp11* 等抑制因子存在负调控关系,敲除小鼠 miR-205 后,小鼠毛囊干细胞的增殖和分化受到明显抑制^[90];在真皮毛乳头细胞中高表达的 miR-181a-5p 可以通过靶向 *WIF1* (Wnt 信号通路的抑制剂),激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,进而抑制毛囊干细胞凋亡、促进其增殖^[19];miR-26a 在中卫山羊皮肤组织中显著差异表达,且其可以靶向抑制 *Smad1* 的表达,进而促进真皮毛乳头细胞的增殖^[91];在内蒙古绒山羊胚胎皮肤组织中显著差异表达的 miR-370-3p 可以通过靶向抑制 *TGF- β R2* 和

FGFR2 表达,抑制上皮细胞和真皮成纤维细胞的增殖,提高细胞迁移能力,诱导毛囊形态发生^[92];miR-218-5p 可以靶向结合 *SFRP2*,抑制 *SFRP2* 的表达,激活 Wnt/ β -catenin 信号途径,进而促进毛干的生长^[93](表 2)。

2.2.3 circRNA

circRNA 是一类具有稳定闭合环状的内源性非编码 RNA,没有 3' 端 PolyA 尾和 5' 端帽子结构;其表达比其他 ncRNA 稳定,不易被核酸外切酶 RNase R 降解^[94]。它主要通过 RNA 选择性剪接和反向剪接产生。大多数 circRNA 位于细胞质中,部

表 2 毛囊发生发育相关的非编码 RNA
Table 2 Non-coding RNA related to hair follicle morphogenesis and development

类别 Category	非编码 RNA Non-coding RNA	功能 Function	靶基因或调控对象 Target gene or regulator	信号途径 Signal path	文献 Reference
lncRNA	lncRNA PlncRNA-1	促进毛囊干细胞增殖和分化	<i>TGF-β1</i>	Wnt/ β -catenin	[77]
	lncRNA-XIST	促进毛囊再生	miR-424/Shh 信号轴	Hedgehog	[78]
	lncRNA627. 1	促进毛囊干细胞增殖	miR-29a-5p/Edar 信号轴	Eda/Edar	[79]
	lncRNA-H19	促进真皮毛乳头细胞增殖	miR-214-3p/ β -catenin 信号轴	Wnt/ β -catenin	[80]
miRNA	miR-205	促进毛囊干细胞增殖和分化	<i>Pten</i> ; <i>Inpp11</i>	PI3K-Akt	[90]
	miR-181a-5p	抑制毛囊干细胞凋亡,促进其增殖	<i>WIF1</i>	Wnt/ β -catenin	[19]
	miR-26a	促进毛乳头细胞增殖	<i>Smad1</i>	Smads 依赖性信号途径 (TGF- β)	[91]
	miR-370-3p	抑制上皮细胞、真皮成纤维细胞增殖;促进细胞迁移	<i>TGF-βR2</i> ; <i>FGFR2</i>	TGF- β 、PI3K、MAPK	[92]
	miR-218-5p	促进毛干生长	<i>SFRP2</i>	Wnt/ β -catenin	[93]
circRNA	circRNA-1926	促进次级毛囊干细胞向毛囊各细胞系分化	miR-148a/b-3p/CDK19 信号轴	Wnt/ β -catenin	[98]
	circRNA-0100		miR-153-3p/KLF5 信号轴	Wnt/ β -catenin	[99]
	circRNA-1967		miR-93-3p/Lef1 信号轴	Wnt/ β -catenin	[100]
	circRNA-0001141	促进真皮毛乳头细胞增殖,抑制其凋亡	miR-184/FGF10 信号轴	MAPK ; PI3K-Akt	[101]
	circCOL1A1	抑制毛囊干细胞分化,促进其凋亡	miR-149-5p/CMTM3 信号轴	MAPK	[102]

分位于细胞核中;因此,大部分 circRNA 是在转录后水平发挥调控功能^[95]。位于细胞质中 circRNA 通常可以作为 ceRNA 分子调控基因的表达,即其可以与 mRNA 竞争性结合靶向 miRNA,间接的调控靶基因的表达水平。随着 circRNA 的鉴定和功能的不断挖掘,关于 circRNA 对毛囊生长发育的调控也成为众多学者研究的热点之一。Zheng 等^[96]比较分析辽宁绒山羊和内蒙古绒山羊在毛囊生长期皮肤转录组数据库,共鉴定到 13 320 个 circRNA,差异表达的 circRNA 有 32 个,其中 circRNA128、circRNA6854、circRNA 4154 和 circRNA3620 在辽宁绒山羊皮肤组织中显著差异表达。Shang 等^[97]利用高通量测序获得了绒山羊不同胚胎期皮肤组织 circRNA 表达谱,共鉴定到 21 784 个 circRNA,其主要被富集到 Notch、NF- κ B 等与毛囊发生发育相关的信号通路中。随后,研究人员对 circRNA 的调控机制进行探究,发现其主要通过 ceRNA 机制对毛囊发生发育过程进行调控。如在绒山羊次级毛囊中发现, circRNA-1926 在毛干中特异性表达,并且其可通过靶向 miR-148a/b-3p 调控 *CDK19* 基因的表达,促进绒山羊次级毛囊干细胞向各毛囊细胞系分化^[98]; circRNA-0100 可以通过与 *KLF5* 竞争性结合 miR-153-3p,进而影响绒羊毛囊干细胞向各毛囊细胞系分化^[99]; circRNA-1967 可以与 Wnt/ β -catenin 信号途径中的 *Lef1* 竞争性结合 miR-93-3p,从而促进次级毛囊干细胞向各毛囊细胞系分化^[100]; circRNA-0001141 可通过 miR-184-FGF10 信号轴促进真皮乳头细胞增殖、抑制其凋亡^[101];在长三角洲白山羊颈部皮肤中显著差异表达的 circCOL1A1,可以通过靶向 miR-149-5p/CMTM3/AR 轴抑制毛囊干细胞增殖和分化,诱导细胞凋亡^[102](表 2)。

综上,哺乳动物毛囊的发生发育受编码蛋白质 RNA 和非编码 RNA 的共同调控。其中,非编码 RNA 往往是通过促进/抑制与毛囊发生发育相关信号通路中基因的表达而间接发挥调控作用。近年来,关于毛囊发生发育相关非编码 RNA 的研究大多集中于 lncRNA 和 miRNA, circRNA 调控毛囊发生发育的相关报道还相对较少;与此同时,关于 circRNA、lncRNA 相关研究大多集中于其作为 ceRNA 对毛囊发育过程的调控,尚处于研究起始阶段。因此,关于非编码 RNA 在毛囊生长发育中的研究还需进一步深入。

3 哺乳动物毛囊发生发育研究存在的问题

毛囊是决定哺乳动物被毛性状的根本因素之一,了解毛囊发生发育规律、挖掘毛囊发育重要基因、培育高产毛新品种是从根本上提高毛产量、增加农牧民收益的重要途径。随着高通量测序技术的快速发展,挖掘目标性状的功能基因是生物学家研究的热点,也是全基因组选择育种时代的主要目标;然而,性状是由多个基因共同调控的,如何获得性状的主效基因是工作中的重中之重。毛囊是一种结构复杂的微小器官,其通常包含 10 余种毛囊细胞群。近年来,在毛囊信号通路的鉴定和重要基因挖掘等方面有较大的进展,然而主效基因的挖掘和验证却依旧进展缓慢。由于毛囊的结构复杂且内嵌于真皮层,在剥离毛囊过程中往往会携带部分皮肤、结缔等组织结构,因此通过测序获得的基因通常存在较多的“背景噪音”,是干扰毛囊发育关键基因筛选的最主要因素。此外,完整毛囊细胞系构建困难是另一阻碍关键基因挖掘的根本因素。在毛囊细胞系的构建和相关试验的验证过程中,通常集中于成纤维、上皮以及乳头等细胞系中,而在毛囊发育过程中扮演重要角色的毛母质、黑色素粒、根鞘等细胞的研究却很少。同时,由于大多毛囊细胞往往具有“干细胞”特性,培养过程中如何诱导/抑制其分化是构建毛囊细胞系的重要节点。因此,通过了解毛囊发生发育、各细胞系增殖和分化的变化情况以及探究诱导/抑制毛囊细胞分化进程的遗传因子是构建完整毛囊细胞系的重要基础,可为进一步在细胞水平上探究基因表达变化情况提供重要保障。此外,随着体外细胞培养技术的不断更新迭代,类器官培养技术也逐步进入研究者的视野,但该技术在人类毛囊类细胞培养方面有所运用,而在毛用型经济动物毛囊类器官培养方面还未曾广泛应用。因此,利用先进的细胞培养技术可促进研究者对不同物种、不同阶段毛囊发生发育的探究,可进一步挖掘在不同毛囊发育阶段发挥重要作用的关键基因,可为今后培育优质、高产毛用型经济动物提供理论基础,为推动动物育种工作进展提供强有力的保障。

4 结论与展望

本文综述了哺乳动物毛囊形态结构及其发生

发育过程中细胞的动态变化过程,并对与毛囊发生发育相关的关键信号途径、非编码RNA(lncRNA、miRNA和circRNA)进行了归纳和总结。毛囊是一类结构复杂、可再生的微小器官,其承担着保护基体免受外界环境影响的重要功能;其最初发生始于哺乳动物胚胎期,并在出生后发育基本完成。毛囊的发生发育依赖于真皮与表皮间的一系列信号传导,诱导真皮成纤维细胞和上皮细胞不断的增殖和分化,进而在出生后形成完整的毛囊结构。在整个毛囊发育过程中,Wnt、TGF- β /BMP以及Edar等与毛囊发生发育相关信号通路在该过程中发挥着重要功能;其中Wnt、Edar信号是毛囊基板正常形成过程中不可或缺的信号通路,而TGF- β 信号通路是毛囊各类细胞分化和毛囊向下生长过程关键信号通路之一。关键信号通路、信号分子的探究有助于毛囊发育主效基因、诱导/抑制细胞分化因子的挖掘。此外,研究发现Wnt信号对毛囊发生发育的调控主要依赖于Wnt/ β -catenin信号途径,Edar信号通路则主要依赖于Eda-A1/Edar/Edaradd信号途径;在毛囊向下生长、毛囊干细胞分化,尤其是在毛囊的上皮-间充质细胞转化过程中,TGF- β /BMP信号发挥着重要的作用,但这两种信号主要通过Smads依赖性信号途径进行传递。

被毛是哺乳动物重要的经济性状之一,提高毛的品质和产量对于羊、兔、水貂等毛用型动物具有重要经济效益。毛囊作为皮肤的附属器官,决定着毛的品质和产量,其中胚胎期毛囊的发生发育是决定动物被毛品质和产量等经济性状的关键时期。近年来,高通量测序技术的快速发展促进了毛囊发生发育的基因、非编码RNA被陆续挖掘和鉴定,而主效基因的挖掘和验证却进展缓慢。其中,毛囊关键细胞系构建困难是阻碍其发展的根本因素之一。此外,关于毛囊发生发育非编码RNA机制的探究大多集中于其作为ceRNA对毛囊发育过程的调控,尚处于研究起始阶段;同时,随着生物技术的不断更新和发展,从RNA/DNA甲基化、组蛋白修饰等表观遗传学层面解析个体生命活动成为研究的热点,而关于毛囊发生发育的表观遗传学研究几乎处于空白,还有待进一步挖掘和探究。因此,通过现代分子技术手段,构建完整的毛囊细胞系、挖掘主效基因并加快解析关键基因/信号通路对毛囊发生发育的分子调控机制,对开展人工调控毛生长和加

快毛用型经济动物育种进程具有重要意义,可为家畜育种工作和经济动物毛品质的提高提供新的研究方向和思路。

参考文献 References

- [1] Souto E B, Fanguero J F, Fernandes A R, Cano A, Sanchez-Lopez E, Garcia M L, Severino P, Paganelli M O, Chaud M V, Silva A M. Physicochemical and biopharmaceutical aspects influencing skin permeation and role of SLN and NLC for skin drug delivery[J]. *Heliyon*, 2022, 8(2): e08938
- [2] Mapar M, Chopra D, Stephan L, Schrader A, Sun H Q, Schneeberger K, Albani M, Coupland G, Hülkamp M. Genetic and molecular analysis of root hair development in *arabis alpina* [J]. *Frontiers in Plant Science*, 2021, 12: 767772
- [3] Choi B Y. Hair-growth potential of ginseng and its major metabolites: A review on its molecular mechanisms [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(9): 2703
- [4] Lin X Y, Zhu L, He J. Morphogenesis, growth cycle and molecular regulation of hair follicles [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 899095
- [5] 冯自强, 孙永峰, 宋玉朴, 周宇轩, 张磊, 李晟毅, 闫晓敏, 许云鹏. Wnt/ β -catenin信号通路参与毛囊发育及周期循环调控的研究进展[J]. *中国畜牧杂志*, 2021, 57(6): 88-95
Feng Z Q, Sun Y F, Song Y P, Zhou Y X, Zhang L, Li S Y, Yan X M, Xu Y P. Research progress on the correlation between Wnt/ β -catenin signaling pathway and hair follicle [J]. *Chinese Journal of Animal Science*, 2021, 57(6): 88-95 (in Chinese)
- [6] 徐子健. Wnt/ β -catenin信号调控毛囊干细胞和微环境建立机制的研究[D]. 北京:中国农业大学, 2017
Xu Z J. Mechanism analyses of Wnt/ β -catenin signaling mediated long-term stem cell fate and niche location in hair follicle [D]. China Agricultural University, 2017 (in Chinese)
- [7] 闫海龙. 陕北白绒山羊毛囊干细胞增殖分化相关miRNA的鉴定及功能研究[D]. 杨凌:西北农林科技大学, 2019
Yan H L. Identification and functional study of miRNAs related to proliferation and differentiation of hair follicle stem cell in shaanbei white cashmere goats [D]. Yangling: Northwest A&F University, 2019 (in Chinese)
- [8] Heitman N, Sennett R, Mok K W, Saxena N, Srivastava D, Martino P, Grisanti L, Wang Z C, Ma'ayan A, Rompolas P, Rendl M. Dermal sheath contraction powers stem cell niche relocation during hair cycle regression[J]. *Science*, 2020, 367(6474): 161-166
- [9] 苏晨, 付思祺. 毛囊再生机制及干细胞诱导毛囊再生的研究进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2021, 32(10): 627-630
Su C, Fu S Q. Research progress on hair follicle regeneration mechanism and stem cell-induced hair follicle regeneration [J]. *Chinese Journal of Aesthetic and Plastic Surgery*, 2021, 32(10): 627-630 (in Chinese)
- [10] Saxena N, Mok K W, Rendl M. An updated classification of hair follicle morphogenesis[J]. *Experimental Dermatology*, 2019, 28(4): 332-344
- [11] Mok K W, Saxena N, Heitman N, Grisanti L, Srivastava D, Muraro M J, Jacob T, Sennett R, Wang Z C, Su Y T, Yang L M, Ma'ayan A, Ornitz D M, Kasper M, Rendl M. Dermal condensate niche fate specification occurs prior to formation and is placode progenitor dependent

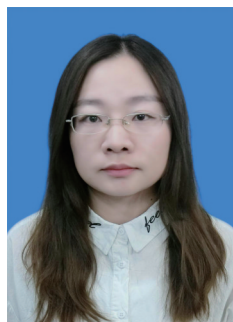
- [J]. *Developmental Cell*, 2019, 48(1): 32-48
- [12] Ouspenskaia T, Matos I, Mertz A, Fiore V, Fuchs E. Wnt-shh antagonism specifies and expands stem cells prior to niche formation[J]. *Cell*, 2016, 164(1/2): 156-169
- [13] Cetera M, Leybova L, Joyce B, Devenport D. Counter-rotational cell flows drive morphological and cell fate asymmetries in mammalian hair follicles[J]. *Nature Cell Biology*, 2018, 20: 541-552
- [14] Niemann C, Horsley V. Development and homeostasis of the sebaceous gland[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2012, 23(8): 928-936
- [15] Horsley V, O'Carroll D, Tooze R, Ohinata Y, Saitou M, Obukhanych T, Nussenzweig M, Tarakhovsky A, Fuchs E. Blimp1 defines a progenitor population that governs cellular input to the sebaceous gland[J]. *Cell*, 2006, 126(3): 597-609
- [16] Osawa M, Egawa G, Mak S S, Moriyama M, Freter R, Yonetani S, Beermann F, Nishikawa S I. Molecular characterization of melanocyte stem cells in their niche[J]. *Development*, 2005, 132(24): 5589-5599
- [17] Harris M L, Buac K, Shakhova O, Hakami R M, Wegner M, Sommer L, Pavan W J. A dual role for Sox10 in the maintenance of the postnatal melanocyte lineage and the differentiation of melanocyte stem cell progenitors[J]. *PLoS Genetics*, 2013, 9(7): e1003644
- [18] 张燕军. 内蒙古绒山羊胎儿期皮肤毛囊形态发生和发育规律及部分 Hox 基因家族成员研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2007
- Zhang Y J. Study on skin follicle morphogenesis, development in the fetal period and Hox genes of inner mongolian cashmere goats[D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2007 (in Chinese)
- [19] Zhao B H, Li J L, Zhang X Y, Dai Y Y, Yang N S, Bao Z Y, Chen Y, Wu X S. Exosomal miRNA-181a-5p from the cells of the hair follicle dermal papilla promotes the hair follicle growth and development via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 207: 110-120
- [20] Noramly S, Freeman A, Morgan B A. Beta-catenin signaling can initiate feather bud development[J]. *Development*, 1999, 126(16): 3509-3521
- [21] Sharma R P, Chopra V L. Effect of the Wingless (wg1) mutation on wing and haltere development in drosophila melanogaster [J]. *Developmental Biology*, 1976, 48(2): 461-465
- [22] 吴素芳, 马涛, 李健宇, 李建平, 张巧灵. 调控毛囊发育的 Wnt 信号通路研究进展[J]. *动物医学进展*, 2019, 40(4): 92-95
- Wu S F, Ma T, Li J Y, Li J P, Zhang Q L. Progress on Wnt signaling regulating hair follicle development[J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2019, 40(4): 92-95 (in Chinese)
- [23] Ouji Y, Yoshikawa M, Shiroy A, Ishizaka S. Promotion of hair follicle development and trichogenesis by Wnt-10b in cultured embryonic skin and in reconstituted skin [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2006, 345(2): 581-587
- [24] Wu Z Y, Zhu Y L, Liu H L, Liu G Y, Li F C. Wnt10b promotes hair follicles growth and dermal papilla cells proliferation via Wnt/ β -Catenin signaling pathway in rex rabbits[J]. *Bioscience Reports*, 2020, 40(2): BSR20191248
- [25] Reddy S, Andl T, Bagasra A, Lu M M, Epstein D J, Morrissey E E, Millar S E. Characterization of Wnt gene expression in developing and postnatal hair follicles and identification of Wnt5a as a target of Sonic hedgehog in hair follicle morphogenesis[J]. *Mechanisms of Development*, 2001, 107(1-2): 69-82
- [26] Lee S H, Seo S H, Lee D H, Pi L Q, Lee W S, Choi K Y. Targeting of CXXC5 by a competing peptide stimulates hair regrowth and wound-induced hair neogenesis[J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2017, 137(11): 2260-2269
- [27] Liu S X, Leask A. CCN2 modulates hair follicle cycling in mice[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2013, 24(24): 3939-3944
- [28] He L, Lei M X, Xing Y Z, Li Y H, Hu C Y, Chen P X, Lian X H, Yang T, Liu W Q, Yang L. Gsdma3 regulates hair follicle differentiation via Wnt5a-mediated non-canonical Wnt signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59): 100269-100279
- [29] Lyle S, Christofidou-Solomidou M, Liu Y, Elder D E, Albelda S, Cotsarelis G. Human hair follicle bulge cells are biochemically distinct and possess an epithelial stem cell phenotype [J]. *The Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 1999, 4(3): 296-301
- [30] 胡君. TCF4/ β -catenin 调控间充质干细胞向 HGF 的趋化性迁移[D]. 苏州: 苏州大学, 2013
- Hu J. TCF4/ β -catenin regulates the migration of mesenchymal stem cells toward HGF[D]. Soochow University, 2013 (in Chinese)
- [31] Vitt U A, Hsu S Y, Hsueh A J W. Evolution and classification of cystine knot-containing hormones and related extracellular signaling molecules [J]. *Molecular Endocrinology*, 2001, 15(5): 681-694
- [32] Shi Y G, Massagué J. Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus[J]. *Cell*, 2003, 113(6): 685-700
- [33] Monsivais D, Matzuk M M, Pangas S A. The TGF- β family in the reproductive tract [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2017, 9(10): a022251
- [34] Mullen A C, Wrana J L. TGF- β family signaling in embryonic and somatic stem-cell renewal and differentiation [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2017, 9(7): a022186
- [35] ten Dijke P, Arthur H M. Extracellular control of TGF- β signalling in vascular development and disease [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007, 8(11): 857-869
- [36] Owens P, Han G W, Li A G, Wang X J. The role of Smads in skin development[J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2008, 128(4): 783-790
- [37] Rishikaysh P, Dev K, Diaz D, Qureshi W M S, Filip S, Mokry J. Signaling involved in hair follicle morphogenesis and development [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(1): 1647-1670
- [38] 庞立健, 吕晓东, 赵仲雪, 刘创, 袁佳, 滑振, 郑炜东, 臧凝子, 杨丽, 任延毅. TGF- β 1 介导的 Smads 信号通路调控细胞“成纤维化”的作用机制浅析 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(3): 750-753
- Pang L J, Lv X D, Zhao Z X, Liu C, Yuan Q, Hua Z, Zheng W D, Zang N Z, Yang L, Ren Y Y. Analysis of the mechanism of TGF- β 1 mediated Smads signaling pathway regulating 'cell fibrosis' [J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2018, 29(3): 750-753 (in Chinese)
- [39] 封洋. 毛囊发生过程及调控方式的研究进展[J]. *中国畜牧杂志*, 2022, 58(9): 26-32
- Feng Y. Advances in mammalian hair follicle genesis and its regulation [J]. *Chinese Journal of Animal Science*, 2022, 58(9): 26-32 (in Chinese)
- [40] Oshimori N, Fuchs E. Paracrine TGF- β signaling counterbalances BMP-mediated repression in hair follicle stem cell activation [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(1): 63-75
- [41] Tasseff R, Bheda-Malge A, DiColandrea T, Bascom C C, Isfort R J, Gelinas R. Mouse hair cycle expression dynamics modeled as coupled mesenchymal and epithelial oscillators[J]. *PLoS Computational Biology*, 2014, 10(11): e1003914
- [42] Chalmers F E, Dusold J E, Shaik J A, Walsh H A, Glick A B. Targeted

- deletion of TGF- β 1 in basal keratinocytes causes profound defects in stratified squamous epithelia and aberrant melanocyte migration [J]. *Developmental Biology*, 2022, 485: 9-23
- [43] Li J J, Yang Z H, Li Z, Gu L J, Wang Y B, Sung C. Exogenous IGF-1 promotes hair growth by stimulating cell proliferation and down regulating TGF- β 1 in C57BL/6 mice *in vivo* [J]. *Growth Hormone & IGF Research: Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 2014, 24(2/3): 89-94
- [44] Liu Z, Hu X T, Liang Y Q, Yu J T, Li H B, Shokhirev M N, Zheng Y. Glucocorticoid signaling and regulatory T cells cooperate to maintain the hair-follicle stem-cell niche [J]. *Nature Immunology*, 2022, 23: 1086-1097
- [45] Wang X X, Liu Y H, He J, Wang J R, Chen X D, Yang R H. Regulation of signaling pathways in hair follicle stem cells [J]. *Burns & Trauma*, 2022, 10: tkac022
- [46] Park G T, Morasso M I. Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) transactivates Dlx3 through Smad1 and Smad4: Alternative mode for Dlx3 induction in mouse keratinocytes [J]. *Nucleic Acids Research*, 2002, 30(2): 515-522
- [47] McMahon J A, Takada S, Zimmerman L B, Fan C M, Harland R M, McMahon A P. Noggin-mediated antagonism of BMP signaling is required for growth and patterning of the neural tube and somite [J]. *Genes & Development*, 1998, 12(10): 1438-1452
- [48] Kan L X, Liu Y J, McGuire T L, Bonaguidi M A, Kessler J A. Inhibition of BMP signaling in P-Cadherin positive hair progenitor cells leads to trichofolliculoma-like hair follicle neoplasias [J]. *Journal of Biomedical Science*, 2011, 18(1): 92
- [49] Zhang W D, Wang N, Zhang T T, Wang M, Ge W, Wang X. Roles of melatonin in goat hair follicle stem cell proliferation and pluripotency through regulating the Wnt signaling pathway [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 686805
- [50] 李雪儿, 郑昕婷, 牟春燕. Edar信号通路调控毛囊发育的研究进展 [J]. *生命科学*, 2017, 29(1): 62-69
- Li X E, Zheng X T, Mou C Y. Research advances of Edar signaling pathway in hair follicle development [J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2017, 29(1): 62-69 (in Chinese)
- [51] Sadier A, Lambert E, Chevret P, Décimo D, Sémon M, Tohmé M, Ruggiero F, Ohlmann T, Pantalacci S, Laudet V. Tinkering signaling pathways by gain and loss of protein isoforms: The case of the EDA pathway regulator EDARADD [J]. *BMC Evolutionary Biology*, 2015, 15: 129
- [52] Lefebvre S, Mikkola M L. Ectodysplasin research: Where to next [J]. *Seminars in Immunology*, 2014, 26(3): 220-228
- [53] Koppinen P, Pispä J, Laurikkala J, Thesleff I, Mikkola M L. Signaling and subcellular localization of the TNF receptor Edar [J]. *Experimental Cell Research*, 2001, 269(2): 180-192
- [54] Headon D J, Emmal S A, Ferguson B M, Tucker A S, Justice M J, Sharpe P T, Zonana J, Overbeek P A. Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adapter in development [J]. *Nature*, 2001, 414: 913-916
- [55] Mustonen T, Pispä J, Mikkola M L, Pummila M, Kangas A T, Pakkasjärvi L, Jaatinen R, Thesleff I. Stimulation of ectodermal organ development by Ectodysplasin-A1 [J]. *Developmental Biology*, 2003, 259(1): 123-136
- [56] Newton K, French D M, Yan M H, Frantz G D, Dixit V M. Myodegeneration in EDA-A2 transgenic mice is prevented by XEDAR deficiency [J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2004, 24(4): 1608-1613
- [57] 王小佳, 贺建宁, 柳楠. EDA基因及其信号通路在动物皮肤毛囊发育中作用研究进展 [J]. *中国畜牧兽医*, 2015, 42(7): 1777-1786
- Wang X J, He J N, Liu N. Research progress on EDA gene and its role in the development of animal hair follicle [J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2015, 42(7): 1777-1786 (in Chinese)
- [58] 李国强, 纪彰畅, 李宇. 毛囊形态发生的分子机制 [J]. *国外医学(皮肤性病学分册)*, 2004, 30(1): 38-40
- Li G Q, Ji Y C, Li Y. Molecular mechanism of hair follicle morphogenesis [J]. *International Journal of Dermatology and Venereology*, 2004, 30(1): 38-40 (in Chinese)
- [59] 高淑媛, 于秀菊, 程筑琪, 刘宁, 赫晓燕. Eda和Edar在哺乳动物毛囊形成和生长发育中的作用研究进展 [J]. *动物医学进展*, 2016, 37(1): 81-84
- Gao S Y, Yu X J, Cheng J Q, Liu N, He X Y. Progress on roles of Eda and Edar in mammalian hair follicle formation and development [J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2016, 37(1): 81-84 (in Chinese)
- [60] Courtois G, Smahi A, Reichenbach J, Döflinger R, Cancrini C, Bonnet M, Puel A, Chable-Bessia C, Yamaoka S, Feinberg J, Dupuis-Girod S, Bodemer C, Livadiotti S, Novelli F, Rossi P, Fischer A, Israël A, Munnich A, Le Deist F, Casanova J L. A hypermorphic IkappaBalpha mutation is associated with autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia and T cell immunodeficiency [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2003, 112(7): 1108-1115
- [61] Kumar A, Eby M T, Sinha S, Jasmin A, Chaudhary P M. The ectodermal dysplasia receptor activates the nuclear factor-kappaB, JNK, and cell death pathways and binds to ectodysplasin A [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(4): 2668-2677
- [62] Schmidt-Ullrich R, Aebischer T, Hülsken J, Birchmeier W, Klemm U, Scheidereit C. Requirement of NF-kappaB/Rel for the development of hair follicles and other epidermal appendages [J]. *Development*, 2001, 128(19): 3843-3853
- [63] Naito A, Yoshida H, Nishioka E, Satoh M, Azuma S, Yamamoto T, Nishikawa S I, Inoue J I. TRAF6-deficient mice display hypohidrotic ectodermal dysplasia [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, 99(13): 8766-8771
- [64] Wang A B, Zhang Y V, Tumbar T. Gata6 promotes hair follicle progenitor cell renewal by genome maintenance during proliferation [J]. *The EMBO Journal*, 2017, 36(1): 61-78
- [65] Huh S H, Närhi K, Lindfors P H, Häärä O, Yang L, Ornitz D M, Mikkola M L. Fgf20 governs formation of primary and secondary dermal condensations in developing hair follicles [J]. *Genes & Development*, 2013, 27(4): 450-458
- [66] Kowalczyk-Quintas C, Schneider P. Ectodysplasin a (EDA)-EDA receptor signalling and its pharmacological modulation [J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2014, 25(2): 195-203
- [67] Durmowicz M C, Cui C Y, Schlessinger D. The EDA gene is a target of, but does not regulate Wnt signaling [J]. *Gene*, 2002, 285(1/2): 203-211
- [68] Laurikkala J, Pispä J, Jung H S, Nieminen P, Mikkola M, Wang X P, Saarialho-Kere U, Galceran J, Grosschedl R, Thesleff I. Regulation of hair follicle development by the TNF signal ectodysplasin and its receptor Edar [J]. *Development*, 2002, 129(10): 2541-2553
- [69] Mou C Y, Jackson B, Schneider P, Overbeek P A, Headon D J. Generation of the primary hair follicle pattern [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(24): 9075-9080

- [70] Demehri S, Kopan R. Notch signaling in bulge stem cells is not required for selection of hair follicle fate[J]. *Development*, 2009, 136(6): 891-896
- [71] Xiao Y, Thoresen D T, Miao L L, Williams J S, Wang C C, Atit R P, Wong S Y, Brownell I. A cascade of Wnt, Eda, and Shh signaling is essential for touch dome merkel cell development[J]. *PLoS Genetics*, 2016, 12(7): e1006150
- [72] 尚方正, 韩文静, 吴志红, 海尔汗, 马荣, 张燕军, 李金泉. 非编码RNA及其在畜禽中的应用研究进展[J]. *中国畜牧兽医*, 2021, 48(1): 235-247
Shang F Z, Han W J, Wu Z H, Hai E H, Ma R, Zhang Y J, Li J Q. Research advance on application of non-coding RNA in livestock and poultry[J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2021, 48(1): 235-247 (in Chinese)
- [73] Wang J H, Yan S S, Yang J H, Lu H Y, Xu D H, Wang Z Y. Non-coding RNAs in rheumatoid arthritis: From bench to bedside[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 10: 3129
- [74] Bhat S A, Ahmad S M, Mumtaz P T, Malik A A, Dar M A, Urwat U, Shah R A, Ganai N A. Long non-coding RNAs: Mechanism of action and functional utility[J]. *Non-Coding RNA Research*, 2016, 1(1): 43-50
- [75] 常永芳, 包鹏甲, 褚敏, 吴晓云, 梁春年, 阎萍. LncRNA在哺乳动物毛囊发育调控中的研究进展[J]. *生物技术通报*, 2019, 35(8): 205-212
Chang Y F, Bao P J, Chu M, Wu X Y, Liang C N, Yan P. Research progress on the regulation of LncRNA in the development of mammalian hair follicle[J]. *Biotechnology Bulletin*, 2019, 35(8): 205-212 (in Chinese)
- [76] Nie Y F, Li S M, Zheng X T, Chen W S, Li X E, Liu Z W, Hu Y, Qiao H S, Qi Q Q, Pei Q B, Cai D, Yu M, Mou C Y. Transcriptome reveals long non-coding RNAs and mRNAs involved in primary wool follicle induction in carpet sheep fetal skin[J]. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 446
- [77] Si Y, Bai J Z, Wu J, Li Q, Mo Y, Fang R H, Lai W. LncRNA PlncRNA-1 regulates proliferation and differentiation of hair follicle stem cells through TGF- β 1-mediated Wnt/ β -catenin signal pathway[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(1): 1191-1197
- [78] Lin B J, Zhu J Y, Ye J, Lu S D, Liao M D, Meng X C, Yin G Q. LncRNA-XIST promotes dermal papilla induced hair follicle regeneration by targeting miR-424 to activate hedgehog signaling[J]. *Cellular Signalling*, 2020, 72: 109623
- [79] Jiang Y, Liu H T, Zou Q, Li S J, Ding X D. MiR-29a-5p inhibits prenatal hair placode formation through targeting EDAR by ceRNA regulatory network[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 902026
- [80] Zhang Y L, Li F, Shi Y J, Zhang T T, Wang X. Comprehensive transcriptome analysis of hair follicle morphogenesis reveals that lncRNA-H19 promotes dermal papilla cell proliferation through the Chi-miR-214-3p/ β -catenin axis in cashmere goats[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(17): 10006
- [81] Huntzinger E, Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: Contributions of translational repression and mRNA decay[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2011, 12: 99-110
- [82] Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene Lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to Lin-14[J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854
- [83] 冉茂良, 陈斌, 尹杰, 杨岸奇, 李智, 蒋明. 猪 microRNA 组学研究进展[J]. *遗传*, 2014, 36(10): 974-984
Ran M L, Chen B, Yin J, Yang A Q, Li Z, Jiang M. Advances in porcine miRNAome[J]. *Hereditas*, 2014, 36(10): 974-984(in Chinese)
- [84] Sonkoly E, Wei T L, Janson P C J, Sääf A, Lundeberg L, Tengvall-Linder M, Norstedt G, Alenius H, Homey B, Scheynius A, Ståhle M, Pivarcsi A. MicroRNAs: Novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis[J]. *PLoS*, 2007, 2(7): e610
- [85] Ahmed M I, Alam M, Emelianov V U, Poterlowicz K, Patel A, Sharov A A, Mardaryev A N, Botchkareva N V. MicroRNA-214 controls skin and hair follicle development by modulating the activity of the Wnt pathway[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2014, 207(4): 549-567
- [86] Mardaryev A N, Ahmed M I, Vlahov N V, Fessing M Y, Gill J H, Sharov A A, Botchkareva N V. Micro-RNA-31 controls hair cycle-associated changes in gene expression programs of the skin and hair follicle[J]. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2010, 24(10): 3869-3881
- [87] Dong C S, Wang H D, Xue L L, Dong Y J, Yang L, Fan R W, Yu X J, Tian X, Ma S H, Smith G W. Coat color determination by miR-137 mediated down-regulation of microphthalmia-associated transcription factor in a mouse model[J]. *RNA*, 2012, 18(9): 1679-1686
- [88] Yi R, O'Carroll D, Pasolli H A, Zhang Z H, Dietrich F S, Tarakhovsky A, Fuchs E. Morphogenesis in skin is governed by discrete sets of differentially expressed microRNAs[J]. *Nature Genetics*, 2006, 38: 356-362
- [89] Li J P, Qu H E, Jiang H Z, Zhao Z H, Zhang Q L. Transcriptome-wide comparative analysis of microRNA profiles in the telogen skins of liaoning cashmere goats (*Capra hircus*) and fine-wool sheep (*Ovis aries*) by solexa deep sequencing[J]. *DNA and Cell Biology*, 2016, 35(11): 696-705
- [90] Wang J J, Fu Y H, Huang W M, Biswas R, Banerjee A, Broussard J A, Zhao Z H, Wang D M, Bjerke G, Raghavan S, Yan J, Green K J, Yi R. MicroRNA-205 promotes hair regeneration by modulating mechanical properties of hair follicle stem cells[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2023, 120(22): e2220635120
- [91] Ding Y Y, Xue X L, Liu Z F, Ye Y, Xiao P, Pu Y B, Guan W J, Mwacharo J M, Ma Y H, Zhao Q J. Expression profiling and functional characterization of miR-26a and miR-130a in regulating Zhongwei goat hair development via the TGF- β /SMAD pathway[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(14): 5076
- [92] Hai E H, Han W J, Wu Z H, Ma R, Shang F Z, Wang M, Liang L L, Rong Y J, Pan J F, Wang Z Y, Wang R J, Su R, Zhao Y H, Liu Z H, Wang Z X, Li J Q, Zhang Y J. Chi-miR-370-3p regulates hair follicle morphogenesis of inner mongolian cashmere goats[J]. *G3 Genes/Genomes/Genetics*, 2021, 11(5): jkab091
- [93] Zhao B H, Chen Y, Yang N S, Chen Q R, Bao Z Y, Liu M, Hu S S, Li J L, Wu X S. MiR-218-5p regulates skin and hair follicle development through Wnt/ β -catenin signaling pathway by targeting SFRP2[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(11): 20329-20341
- [94] Li Y Y, Zhang Y J, Zhang S, Huang D Y, Li B S, Liang G C, Wu Y N, Jiang Q L, Li L H, Lin C, Wei Z H, Meng L Z. CircRNA circARNT2 suppressed the sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to cisplatin by targeting the miR-155-5p/PDK1 axis[J]. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*, 2020, 23: 244-254
- [95] 杨平, 倪超, 陈思, 叶孟, 郭俊明. 环状RNA及其在胃癌中作用的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2017, 39(12): 1633-1641
Yang P, Ni C, Chen S, Ye M, Guo J M. Advances in circular RNAs and their roles in gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2017, 39(12): 1633-1641 (in Chinese)
- [96] Zheng Y Y, Hui T Y, Yue C, Sun J M, Guo D, Guo S L, Guo S P, Li B

- J, Wang Z Y, Bai W L. Comprehensive analysis of circRNAs from cashmere goat skin by next generation RNA sequencing (RNA-seq)[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 516
- [97] Shang F Z, Wang Y, Ma R, Di Z Y, Wu Z H, Hai E H, Rong Y J, Pan J F, Liang L L, Wang Z Y, Wang R J, Liu Z H, Zhao Y H, Wang Z X, Li J Q, Zhang Y J. Expression profiling and functional analysis of circular RNAs in inner mongolian cashmere goat hair follicles[J]. *Frontiers in Genetics*, 2021, 12: 678825
- [98] Yin R H, Zhao S J, Jiao Q, Wang Z Y, Bai M, Fan Y X, Zhu Y B, Bai W L. CircRNA-1926 promotes the differentiation of goat SHF stem cells into hair follicle lineage by miR-148a/b-3p/CDK19 axis[J]. *Animals: an Open Access Journal from MDPI*, 2020, 10(9): 1552
- [99] Zhao J Y, Shen J C, Wang Z Y, Bai M, Fan Y X, Zhu Y B, Bai W L. CircRNA-0100 positively regulates the differentiation of cashmere goat SHF-SCs into hair follicle lineage via sequestering miR-153-3p to heighten the KLF5 expression[J]. *Archives Animal Breeding*, 2022, 65 (1): 55-67
- [100] Zhu Y B, Wang Y R, Zhao J Y, Shen J C, Wang Z Y, Bai M, Fan Y X, Yin R H, Mao Y J, Bai W L. CircRNA-1967 participates in the differentiation of goat SHF-SCs into hair follicle lineage by sponging miR-93-3p to enhance LEF1 expression[J]. *Animal Biotechnology*, 2023, 34 (3): 482-494
- [101] Gao Y, Song W G, Hao F, Duo L, Zhe X S, Gao C Y, Guo X D, Liu D J. Effect of fibroblast growth factor 10 and an interacting non-coding RNA on secondary hair follicle dermal papilla cells in cashmere goats' follicle development assessed by whole-transcriptome sequencing technology[J]. *Animals: an Open Access Journal from MDPI*, 2023, 13 (13): 2234
- [102] Wang J, Wu X, Sun X M, Zhang L M, Wang Q, Qu J W, Wang Y H, Li Y J. The circular RNA CircCOL1A1 functions as a miR-149-5p sponge to regulate the formation of superior-quality brush hair via the CMTM3/AR axis[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 760466

责任编辑:秦梅



第一作者简介: 马荣,在读博士研究生。2019年毕业于内蒙古农业大学动物科学专业,获农学学士学位。同年考入本校,攻读硕士学位;2021年硕博连读,继续在本校攻读动物遗传育种与繁殖专业博士学位。研究方向为绒山羊分子遗传育种原理与方法,主要从事绒山羊毛囊发生发育相关非编码RNA的筛选及相关分子机制解析研究。研究生期间,获得自治区学业奖学金3次、自治区奖学金1次,以第一作者发表SCI 1篇、CSCD 1篇。主持内蒙古自治区研究生科研创新资助项目1项,参与国家重点研发项目1项、国家自然科学基金项目1项、内蒙古自治区科技重大专项项目1项、内蒙古自治区科技计划项目1项和宁夏回族自治区自然科学基金项目1项。



通讯作者简介: 张燕军,博士,内蒙古农业大学教授、博士研究生导师,自治区新世纪321人才、教育厅科技领军人才。现为国家畜禽遗传资源委员会羊专业委员会委员,“草原家畜遗传资源保护与利用”创新团队负责人,中国畜牧兽医学动物遗传育种学分会理事、养羊学会常务理事,内蒙古畜牧学会副理事长兼副秘书长。工作以来在绒山羊育种原理与方法、绒毛生长分子调控机理、肉羊新品中培育等领域做了大量科研工作,研究成果主要体现在绒山羊资源群体的构建、绒山羊育种方法的研究与应用、优质绒山羊标准化养殖技术集成与应用、绒山羊绒毛生长相关基因筛选与鉴定、新品种培育等方面。工作期间主持国家级、省部级科研项目11项,以第一或通讯作者发表科技论文70篇,其中SCI收录19篇;授权发明专利1项、实用新型专利1项;参与制定地方标准1个;主编、参编教材和科技丛书15部;获自治区教学成果一等奖1项、自治区农牧业丰收一等奖1项、吴常信动物遗传育种科技成果奖1项。