

·生物化学与分子生物学·

DOI:10.16605/j.cnki.1007-7847.2022.11.0226

OCA2 基因的研究进展

陈旭^{1,2}, 邢秀梅^{1*}, 刘欣²

(1. 中国农业科学院特产研究所, 中国吉林 长春 130112; 2. 东北林业大学 野生动物与自然保护地学院, 中国黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: *OCA2* 基因为哺乳动物重要的色素基因, 参与黑色素合成反应, 同时也是人眼睛颜色的主要调控基因。其编码一个 110 kD 大小的跨膜蛋白, 该蛋白质定位于黑色素体膜。研究表明, *OCA2* 主要通过影响黑色素体成熟、调节黑色素 pH 值以及参与黑色素合成途径第一步这 3 个方面影响黑色素合成。相邻基因 *HERC2* 的 rs12913832 增强子位点通过影响 *OCA2* 表达水平, 实现对人眼睛颜色的调控。同时, *OCA2* 基因是 II 型眼皮肤白化病(oculocutaneous albinism type II, *OCA2*)的致病基因, 与普拉德-威利综合征(Prader-Willi syndrome, PWS)、天使综合征(Angelman syndrome, AS)和黑色素瘤之间也存在间接关联, 这些患者通常表现出皮肤或头发低色素沉着。本文从分子生物学、细胞生物学和遗传学的角度对 *OCA2* 基因进行概述, 以期为进一步探究 *OCA2* 的分子机制以及相关疾病的诊疗提供思路和见解。

关键词: *OCA2* 基因; 白化病; 黑色素体; 黑色素细胞; pH 值; 眼睛颜色

中图分类号: Q75

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2023)05-0385-07

Research Progress of the *OCA2* Gene

CHEN Xu^{1,2}, XING Xiumei^{1*}, LIU Xin²

(1. Institute of Special Animal and Plant Sciences of CAAS, Changchun 130112, Jilin, China; 2. College of Wildlife and Protected Area, Northeast Forestry University, Harbin 150040, Heilongjiang, China)

Abstract: The *OCA2* gene is an important mammalian pigment gene that is involved in the melanin synthesis reaction, and is also a main regulator of human eye color. It encodes a 110 kD-sized transmembrane protein, which is located at the melanosome vesicle membrane. Studies have shown that *OCA2* affects the melanin synthesis through regulating maturation and pH value of melanosomes, and participating in the first step of the melanin synthesis pathway. The rs12913832 enhancer of the adjacent gene *HERC2* modulates the expression level of *OCA2* to ultimately control human eye color. In addition, *OCA2* is also the causative gene for oculocutaneous albinism type II (*OCA2*) and has indirect effects on diseases including Prader-Willi syndrome (PWS), Angelman syndrome (AS) and melanoma, with which patients usually show hypopigmentation of skin or hair. Herein, the research progress of the *OCA2* gene from the perspectives of molecular biology, cell biology and genetics is reviewed, so as to provide novel ideas for further exploring the molecular mechanisms of *OCA2* and the diagnosis and treatment of the related diseases.

Key words: *OCA2* gene; albinism; melanosome; melanocyte; pH value; eye color

(*Life Science Research*, 2023, 27(5): 385-391)

黑色素细胞源于神经嵴细胞^[1], 它广泛存在于动物皮肤、眼睛等组织器官, 能够合成并向周围组织分泌黑色素, 以减少紫外线对机体的损害。黑

色素的合成场所位于黑色素体, 这是黑色素细胞中由高尔基体-内质网-溶酶体形成的不连续的膜状细胞器^[2]。黑色素体发育成熟的过程共有 4 个不

收稿日期: 2022-11-16; 修回日期: 2023-03-30; 网络首发日期: 2023-09-20

基金项目: 中国农业科学院科技创新工程项目(CAAS-ASTIP-201X-ISAPS)

作者简介: 陈旭(1996—), 男, 四川德阳人, 硕士研究生; *通信作者: 邢秀梅(1973—), 女, 黑龙江绥化人, 博士, 研究员, 主要从事特种动物种质遗传资源研究, Tel: 0431-81919501, E-mail: xingxiumei2004@126.com。

同阶段, I~II 阶段的黑素体没有黑色素生成, 亦称前黑素体; 从 III 阶段开始黑色素合成并积累^[3-4]; 在 IV 阶段, 黑色素积累完成^[5], 黑素体变黑变暗, 成熟的黑素体向周围细胞扩散。酪氨酸是黑色素合成的底物, 在黑色素合成途径第一步中被酪氨酸酶(tyrosinase, TYR)催化形成 L-多巴, 随后 L-多巴被进一步氧化为多巴醌(DOPA quinone, DQ)。DQ 再通过两种途径合成两种色素: 第一种是通过酪氨酸酶相关蛋白 1 (tyrosinase-related protein 1, TYRP1) 和 TYRP2 等物质的催化形成真黑素; 第二种是经半胱氨酸催化等一系列反应形成褐黑素^[6]。

目前, 研究人员已经发现了 171 个与黑色素生成相关的基因^[7]。这些基因在黑素细胞发育、分化及黑色素合成、运输过程中行使着相应的功能^[8], 当某些基因发生突变导致黑色素合成减少、受阻或增加时, 会造成个体表型发生变化, 出现毛发/皮肤/眼睛等色素沉着稀释或加深、颜色改变、毛色分布变化等。例如, 一些基因突变导致个体出现白化病。

白化病是一种常染色体隐性遗传疾病, 目前为止, 人们已经发现了 22 种^[9]白化病类型。作为一种普遍的皮肤病, 目前白化病在世界范围内的发病率约为 1/20 000^[10]。由于黑色素沉着减少, 这种疾病会增加患者皮肤对紫外线的敏感性以及皮肤癌的患病风险^[11-12]。患者眼部由于黑色素含量异常会出现视力下降、畏光和眼球震颤等病征。其中, 最为常见的是 TYR 基因突变引起的 I 型眼皮肤白化病(oculocutaneous albinism type I, OCA1)、OCA2 基因突变引起的 II 型眼皮肤白化病(OCA2)以及 TYRP1 突变引起的 III 型眼皮肤白化病(O-CA3)等。当前, 与酪氨酸酶家族相关的报道在国内已有很多^[13-14], 而作为黑色素合成过程的主要参与基因之一, OCA2 基因的相关研究却很少, 本文对 OCA2 基因的结构、功能以及相关疾病进行简要概述, 以期为其进一步的分子机制研究提供参考。

1 OCA2 基因及其编码蛋白的结构

OCA2 基因位于人 15q11~q13 染色体段, 由 25 个外显子组成^[15], 人 OCA2 基因与小鼠 *p* 基因(*pink-eyed dilution*, 红眼稀释蛋白基因)同源。OCA2 基因编码 838 个氨基酸, 其编码产物经加工剪切后形成一个大小为 110 kD 的黑素体膜蛋白。OCA2 蛋白具有 12 个跨膜结构域^[16-17]和 3 个糖基化位点^[18](图 1), 与人硫酸盐转运蛋白^[19]、酵母磷酸盐渗透酶 Pho87^[20]同源。

2 OCA2 基因的功能

1994 年, Rosemblat 等^[21]对黑素细胞进行了亚细胞分离, 在黑素体中发现了 OCA2 蛋白。OCA2 蛋白在内质网中完成加工后, 通过蛋白质尾端的双亮氨酸基序(EEXLL)被运输到黑素体^[22]。该蛋白质最初被认为是一种黑素体酪氨酸转运蛋白^[23-24], 参与黑素体合成黑色素过程中底物的运输。1995 年, Gahl 等^[25]通过氨基酸摄取动力学实验, 发现并证明 OCA2 基因缺陷的黑素细胞(缺失组)和正常黑素细胞(正常组)之间的酪氨酸摄取率不存在差异, 这表明 OCA2 基因可能以其他功能形式参与黑色素合成过程。现有研究显示, OCA2 基因直接参与了动物眼睛^[26]、毛发和皮肤^[27-28]的色素沉着。其主要通过影响黑素体成熟、调节黑素体 pH 值以及参与黑色素合成途径第一步发挥作用。以下是对这 3 种功能的阐述。

2.1 OCA2 基因参与黑素体的成熟

早在 1973 年 Hearing 等^[29]就提出 OCA2 基因是调控黑素体成熟的基因, 他们通过检测 OCA2 突变的白化小鼠及正常小鼠视网膜和脉络膜上的黑素体含量, 发现白化小鼠眼中的成熟黑素体数量远远少于正常数量。1993 年, Hearing^[30]又通过免疫印迹技术检测了黑素体中的酪氨酸含量, 发现在缺失组的黑素体中, 酪氨酸含量仅为正常组

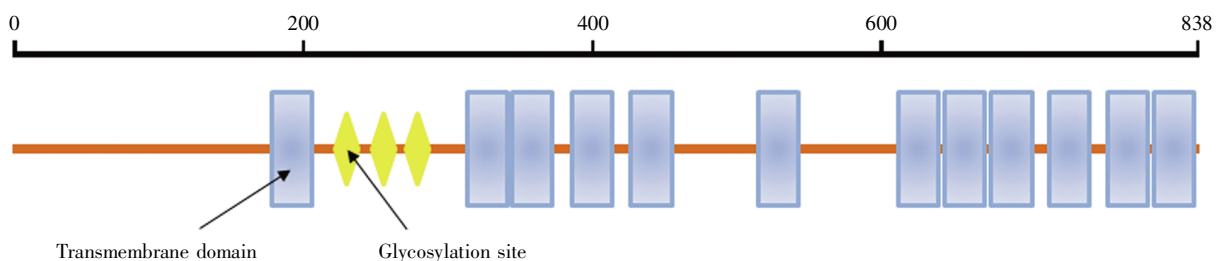


图 1 OCA2 蛋白结构示意图(参照文献[18]绘制)

Fig.1 Schematic diagram of OCA2 protein structure (drawn according to the Reference [18])

酪氨酸含量的30%,远远低于正常量。2002年,Toyofuku等^[31]通过免疫组织化学技术比较了缺失组和正常组中的黑色素含量,发现缺失组黑色素含量比正常组含量低50%,这很可能是由于OCA2缺失导致黑色素合成过程中底物的加工和运输发生障碍。另有研究表明,OCA2蛋白通过双亮氨酸基序与异四聚衔接蛋白(adaptor protein, AP)复合物中的保守位点结合,从而定位到黑素体^[32]。AP是一个由5个相关复合物组成的家族,功能上作为可溶性分选衔接子,参与细胞内许多蛋白质的运输和定位。Park等^[33]通过干扰小RNA (small interfering RNA, siRNA)干扰黑色素细胞OCA2转录,造成蛋白质表达量下调,并在透射电子显微镜下观察到,OCA2蛋白被抑制后,黑素体的形态、类型和数量发生明显变化,这说明OCA2蛋白很可能参与了黑素体成熟过程。相关研究报道,正常组黑色素细胞一般会存在更多成熟黑素体,而缺失组却有更多正处于I/II期的黑素体前体,两组细胞内的成熟黑素体在数量上存在明显差异^[34],这可能是由于OCA2基因参与黑素体成熟的II~III阶段,其缺失导致黑素体成熟过程受阻,黑色素合成数量减少或阻断。

2.2 OCA2基因参与黑色素合成途径第一步

OCA2与酪氨酸酶转移过程存在一定关联。酪氨酸酶主要参与黑色素合成途径的第一步反应,该蛋白质经内质网合成后,同样通过氨基酸序列中的双亮氨酸基序,与AP结合后被定位到黑素体^[35]。早在1965年Sidman等^[36]就发现,OCA2缺失小鼠黑色素细胞的黑色素合成量比正常小鼠黑色素细胞的合成量少。2002年,Chen等^[37]对缺失组进行了共聚焦显微镜观察和脉冲追踪分析,发现在细胞内检测不到酪氨酸酶的存在。Toyofuku等^[31]在研究中发现了类似的结果,他们通过免疫组织化学技术比较缺失组与正常组中的黑色素含量,发现两种细胞的黑色素含量存在明显差异,而且在缺失组的培养基中检测到了酪氨酸酶的存在。2004年,McCauley等^[38]在对黄鳍鱼进行研究的过程中发现了一类表现出黑色素细胞特异性酪氨酸酶活性的迁移细胞,这类细胞虽然不能分化为黑色素细胞,但能够将外源性L-多巴转化为黑色素,不过这类细胞对L-酪氨酸不产生反应。这种特殊的生物模型对探究OCA2基因的功能具有重大意义,在正常组黑素体中,L-酪氨酸经催化反应能够生成L-多巴醌。Klaassen等^[39]利

用这种生物模型,通过基因编辑技术敲除了黄鳍鱼OCA2基因,得到类似II型眼皮肤白化病表型的个体,突变型个体经L-多巴处理后有黑色素产生。1998年,Potterf等^[40]和Rosemblat等^[41]都发现,在高浓度酪氨酸条件下培养OCA2基因缺失的黑色素细胞,培养液中的黑色素含量会增加。L-多巴作为酪氨酸催化反应第一步的产物,直接参与到下一步黑色素合成,结合Potterf等和Rosemblat等给予OCA2缺失型黑色素细胞过量底物后培养液中黑色素生成量增加的现象,推测OCA2基因可能通过参与酪氨酸酶的后加工和运输,将酪氨酸酶定位到黑素体中,而缺失组因OCA2基因缺失导致酪氨酸酶被错误定位到胞外,运输到胞外的酪氨酸酶催化L-多巴的黑色素合成反应,从而促进胞外黑色素的合成。

2.3 OCA2基因调节黑素体pH值

许多生物大分子的功能活性都依赖于环境的pH值,只要保持pH值在大分子承受范围内,大分子就能拥有一定的活性进行功能表达^[42]。研究表明,黑素体与溶酶体类似,内部为酸性腔,膜表面都具有ATP驱动的质子泵,而OCA2蛋白与已知的阴离子转运蛋白共享保守的氨基酸序列,因此被认为与ATP质子泵、膜相关转运蛋白(membrane-associated transporter protein, MATP;也叫SLC45A2)共同调节黑素体内pH值,且OCA2蛋白在黑素体中先发挥作用,其过表达能够弥补SLC45A2缺乏导致的毛色稀释^[34]。Bellono等^[43]发现,皮肤和眼睛黑素体中存在一种由OCA2蛋白介导的新型氯选择性阴离子电导,他们认为这是黑色素产生所必需的阴离子通道。

Bhatnagar等^[44]采用蔗糖密度梯度离心法从B16鼠黑色素瘤组织中制备了轻度黑素体和重度黑素体,并通过二乙酸荧光素估算了黑素体内的pH值,证实黑素体内部是酸性的。Ramaiah^[45]也发现了同样的现象。另有研究报道,浅色黑素体内的pH值范围在4.2~4.6,随着黑素体变黑,黑素体内的pH值最终会下降到3.0^[46],说明黑素体变黑的过程即是黑素体逐渐成熟的过程。而缺失OCA2蛋白的黑素体和前体,其体腔并非酸性环境^[47],并且黑素体内的酪氨酸酶活性也因缺乏OCA2蛋白而受到影响,黑色素量也减少^[48],表明黑素体内的酸性环境是色素合成反应所必需的要素。需要指出的是,酪氨酸酶活性最佳的pH值为7.0^[49-50]。相关研究在检测人黑色素瘤细胞和黑色

素细胞裂解液中黑素体的最佳 pH 值范围时发现, 当 pH 值为 5.5 时, 黑素体几乎不产生黑色素, 而在 pH 值更低的环境下, 黑色素合成反应能正常进行^[51]。此外, 黑白人种黑素体内的 pH 值也存在差异, 增加白色人种黑色素细胞黑素体内的 pH 值后, 酪氨酸酶活性增加^[52], 这说明黑素体内的 pH 值低至一定界限后, 反而会抑制色素合成反应。近期研究表明, 黑素体 pH 值是动态变化的, 会从最初的极酸性最终变为中性^[53], pH 值的动态变化被认为是 OCA2 以及 SLC45A2 等调控黑素体酸性环境的蛋白质活性变化所致。

3 OCA2 基因对眼睛颜色的调控

OCA2 是影响眼睛颜色的主要基因, 能够控制眼睛内黑色素细胞和视网膜色素上皮内的黑色素量^[54]。粉红眼小鼠由于 *p* 基因突变导致眼睛真黑色素合成量减少, 眼睛呈粉红色。2006 年, Duffy 等^[55]对 3 839 对青少年双胞胎以及其家族成员的 OCA2 基因进行了筛查, 定位到 3 个与蓝眼关联性最高的 OCA2 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP): rs7495174 T/C, rs6497268 G/T 和 rs11855019 T/C。其中, 基因型为 TGT/TGG 的个体, 其眼睛颜色发生改变, 蓝眼的等位基因频率为 0.905, 棕色眼的等位基因频率为 0.095。在此之前, Zhu 等^[56]对 502 对双胞胎家庭成员的眼睛颜色进行了分筛, 通过 5~10 cM 基因组扫描(400~757 markers)、方差分析和亲缘之间的连锁分析, 在距离 OCA2 基因不到 1 cM 的 D15S1002 标记处发现了一个对数优势比(logarithm of the odd score, LOD score)为 19.2 的数量性状基因座(quantitative trait locus, QTL), 他们预测这个 QTL 很可能是导致大多数欧洲人眼睛颜色变化的主要原因。2008 年, Sturm 等^[57]和 Eiberg^[58]等都发现, 与 OCA2 基因相邻的 *HERC2* (*HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2*)基因, 其第 86 个内含子(rs12913832)中的 SNP 与蓝眼具有更强的相关性, 这个 SNP 正好位于 Zhu 等^[56]描述的 D15S1002 标记处。SNP rs12913832 位于非色素基因 *HERC2* 的内含子区, 这个位点的周围区域在动物中高度保守。*HERC2* rs12913832 位点的 SNP 与 OCA2 基因表达水平存在关联^[59]: 在携带 T 等位基因的深色人黑色素细胞的细胞核中, 转录因子 HLF1、LEF1、MITF 与 *HERC2* rs12913832 增强子结合后, 与 OCA2 启动子形成长染色质环, 导致

OCA2 表达升高; 在携带 C 等位基因的浅色黑色素细胞中, 染色质环的形成以及转录因子和 OCA2 的表达均减少。另有研究表明, rs12913832 位点与欧洲人群蓝眼表型强相关^[60]; rs12913832 T/C 单碱基变化与蓝眼和棕眼颜色相关^[61]; 在 rs-12913832 GG 基因型中, 绿眼人群占比更高^[62]。总的来讲, OCA2 基因对眼睛颜色的调控主要依赖于上游基因 *HERC2*, *HERC2* 基因关键位点 rs-12913832 直接影响 OCA2 蛋白表达量, 进而影响人眼黑色素合成, 从而实现眼睛颜色的调控。

4 OCA2 基因突变的致病性

4.1 II 型眼皮肤白化病

II 型眼皮肤白化病是一种与 OCA2 基因突变直接相关的疾病, 这种病在非洲人和非裔美洲人中比较常见, 其中高加索人发病率为 1/37 000, 非洲南部班图语系人发病率为 1/3 900, 非裔美洲人发病率为 1/15 000^[63]。除 2020 年 Lee 等^[64]发现的 2 例常染色体显性遗传 II 型眼皮肤白化病患者 c.2338G>A p.(G780S)(NM_000275)外, 目前有记录的 II 型眼皮肤白化病均为常染色体隐性遗传病。白发病数据库^[65](<http://albinismdb.med.umn.edu>)涵盖了目前发现的大部分白化病病例, 而 OCA2 基因突变位点主要集中在外显子区^[66], 包括无义突变、错义突变、缺失突变、移码突变等, 这些突变导致 OCA2 蛋白合成阻断或功能活性丧失。OCA2 基因内含子区以及剪接位点区等突变也可能导致 II 型眼皮肤白化病。2015 年, Saenko 等^[67]发现了 1 例白化玉米蛇(*Pantherophis guttatus*), 这是由于 OCA2 第 11 内含子中插入了 LTR 反转录转座子, 导致蛋白质合成阻断, 蛇皮肤的黑色边框呈无色素形态。2017 年, Caduff 等^[68]对 1 例德国绒毛犬白化病进行了全基因组测序检测, 发现其可能是由 OCA2 基因第 1 个内含子的 5' 剪接位点变异导致的, 这个位置对应人 OCA2 基因的前两个外显子。此外还有部分关于结构变异导致 II 型眼皮肤白化病的报道^[69-70]。

目前, 医学上探究白化病病因主要是通过全外显子组测序, 这种测序方法能够捕获序列变异, 确定大效应关联和药物靶点^[71]。但是, 全外显子组测序忽略了非编码区的变化对白化病产生的影响, 现阶段仍有一小部分白化病患者不能确定致病因素^[72-73]。尽管如此, 全外显子组测序仍然是探究白化病病因最直接的手段。Loftus 等^[74]在对已知

的 *OCA2* 基因编码区、内含子区、非编码调控区以及全基因组关联研究相关的色素沉着位点进行测序时,发现了一个 *OCA2* 复杂结构变体(complex structural variant, CxSV),该变体出现在 11 位 II 型眼皮肤白化病患者中。CxSV 是内含子 1 引入的一个 143 kb 的方向片段,这个片段包含了 *OCA2* 外显子 2~25 所有序列。而此前 Rooryck 等^[75]报道的一名 II 型眼皮肤白化病患者具有的重叠区域与 CxSV 类似。这些提示 CxSV 与 II 型眼皮肤白化病可能存在一定相关性,但由于目前仅发现少数 II 型眼皮肤白化病患者与 CxSV 相关联,因此暂时不能将其直接应用于白化病患者病因的初步筛查工作。

4.2 普拉德-威利综合征与天使综合征

人的普拉德-威利综合征(Prader-Willi syndrome, PWS)与天使综合征(Angelman syndrome, AS)均主要由染色体段 15q11~q13 缺失引起,这是两种不同类型的遗传性疾病^[76],此外也存在因该染色体倒置引起的 AS^[77]。PWS 的临床和行为特征包括幼年肥胖、食欲过盛、整体发育迟缓、面部畸形和一些行为障碍^[78-80],AS 患者通常表现出全身性发育迟缓、严重智力障碍、语言障碍、癫痫等^[81]。

研究表明,*SNORD116* 基因簇和 *UBE3A* 基因分别是 PWS 和 AS 的主要候选基因^[78]。而人 *OCA2* 的染色体定位也是 15q11~q13 区域,研究发现 PWS 和 AS 患者的 *OCA2* 基因呈半合子状态^[82-83],由于丢失了缺失区段的 *OCA2* 基因,患者通常会伴有低色素沉着现象^[82]。当患者母源性染色体 15q 关键区域缺失 1 个等位基因上的 *P* 基因,父源性等位基因发生 *P* 基因突变或缺失时,就会出现共患病^[84],因此,部分 PWS 和 AS 患者会伴随白化病的临床表现。周秋君等^[85]总结报道了 5 例同时患有 II 型眼皮肤白化病和天使综合征的病例,患者具有这两种病的临床特征。

4.3 黑色素瘤

OCA2 基因与黑色素瘤也存在关联,相关研究在对 300 多名黑色素瘤患者进行全外显子组测序后发现,*OCA2* 等位基因 p.V443I 在黑色素瘤病例中比较常见,该位点的变异可能更容易引起黑色素瘤^[11]。由于白化病患者的皮肤缺乏黑色素保护,所以受紫外线照射后更容易发生癌变,包括黑色素瘤、皮肤鳞状细胞癌^[86]等。有研究在对患有家族性黑色素瘤的 7 名患者进行基因测序以及电子显微镜检查时发现,该家系的 *OCA2* 基因存在

一个保守错义突变(V443I)和一个新的非保守错义突变(L734R)^[87]。

5 总结与展望

OCA2 基因在动物色素沉着方面起着重要作用,并在黑素体成熟过程中起到稳定黑素体形态和功能的作用。*OCA2* 基因缺陷会导致酪氨酸酶被错误定位到细胞外,从而影响黑色素第一步合成反应,并使黑素体内的 pH 值发生变化。眼睛颜色的差异与 *OCA2* 基因的表达量存在关联,*HERC2* 基因在调控 *OCA2* 基因表达上具有重要作用。目前,*OCA2* 基因与眼睛颜色表型的相关性研究主要集中于欧洲人群,亚洲人群和其他动物眼睛颜色的基因调控位点还少有相关的报道,*OCA2* 基因与 *HERC2* 基因是否也具有调控亚洲人群和其他动物眼睛颜色的结构区域仍需要进一步探究。

白化病的报道在国内外有很多,但仍存在少数未发现致病因素的白化病个体;而且,对于目前已知的白化病类型,其致病基因在除外显子外的其他位置是否存在着调控区域,也有待研究。此外,是否还存在未知的白化病类型,仍然需要进一步探索。目前并没有直接有效的白化病治疗手段,而已报道的部分白化病患者体内的酪氨酸酶的功能活性并没有完全丧失,只是定位错误而导致黑色素无法正常合成。因此,将患者体内的酪氨酸酶顺利定位到黑素体中的可行性研究,将可能有效地治疗或减轻这部分白化病患者病情,并间接降低皮肤癌的发病风险。

参考文献(References):

- [1] HEARING V J. The melanosome: the perfect model for cellular responses to the environment[J]. *Pigment Cell Research*, 2000, 13(Suppl. 8): 23-34.
- [2] COSTIN G E, HEARING V J. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress[J]. *The FASEB Journal*, 2007, 21(4): 976-994.
- [3] SETTY S R G, TENZA D, SVIDERSKAYA E V, et al. Cell-specific ATP7A transport sustains copper-dependent tyrosinase activity in melanosomes[J]. *Nature*, 2008, 454(7208): 1142-1146.
- [4] SITARAM A, DENNIS M K, CHAUDHURI R, et al. Differential recognition of a dileucine-based sorting signal by AP-1 and AP-3 reveals a requirement for both BLOC-1 and AP-3 in delivery of OCA2 to melanosomes[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2012, 23(16): 3178-3192.
- [5] RAPOSO G, MARKS M S. Melanosomes: dark organelles enlighten endosomal membrane transport[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007, 8(10): 786-797.
- [6] 郭敏,张大山,李祥龙. *TYR* 基因及其与动物毛色关系的研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医(GUO Min, ZHANG Dashan, LI Xianglong. Research progress of *TYR* gene and its relationship with animal hair color[J]. *Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine*), 2017(1): 83-85.

- [7] 章誉兴, 吴宏, 于黎. 哺乳动物毛色调控机制及其适应性进化研究进展[J]. 遗传(ZHANG Yuxing, WU Hong, YU Li. Progress on coat color regulation mechanism and its association with the adaptive evolution in mammals[J]. Hereditas), 2021, 43(2): 118–133.
- [8] STURM R A. Molecular genetics of human pigmentation diversity[J]. Human Molecular Genetics, 2009, 18(R1): R9–R17.
- [9] GARRIDO G, FERNÁNDEZ A, MONTOLIU L. HPS11 and OCA8: two new types of albinism associated with mutations in *BLOC1S5* and *DCT* genes[J]. Pigment Cell & Melanoma Research, 2021, 34(1): 10–12.
- [10] MARÇON C R, MAIA M. Albinism: epidemiology, genetics, cutaneous characterization, psychosocial factors[J]. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2019, 94(5): 503–520.
- [11] RAYNER J E, DUFFY D L, SMIT D J, *et al.* Germline and somatic albinism variants in amelanotic/hypomelanotic melanoma: increased carriage of *TYR* and *OCA2* variants[J]. PLoS One, 2020, 15(9): e0238529.
- [12] NATHAN V, JOHANSSON P A, PALMER J M, *et al.* Germline variants in oculocutaneous albinism genes and predisposition to familial cutaneous melanoma[J]. Pigment Cell & Melanoma Research, 2019, 32(6): 854–863.
- [13] 徐伟, 封竣淇, 黄兰, 等. *TYR* 基因研究进展[J]. 中国畜牧杂志(XU Wei, FENG Junqi, HUANG Lan, *et al.* Research progress on *TYR* gene[J]. Chinese Journal of Animal Science), 2017, 53(4): 23–27.
- [14] 杨舒黎, 毛华明. 酪氨酸酶基因研究进展[J]. 动物科学与动物医学(YANG Shuli, MAO Huaming. Advances in tyrosinase gene[J]. Animal Science and Veterinary Medicine), 2003, 20(9): 22–23.
- [15] LEE S T, NICHOLLS R D, JONG M T C, *et al.* Organization and sequence of the human *P* gene and identification of a new family of transport proteins[J]. Genomics, 1995, 26(2): 354–363.
- [16] GARDNER J M, NAKATSU Y, GONDO Y, *et al.* The mouse pink-eyed dilution gene: association with human Prader-Willi and Angelman syndromes[J]. Science, 1992, 257(5073): 1121–1124.
- [17] RINCHIK E M, BULTMAN S J, HORSTHEMKE B, *et al.* A gene for the mouse pink-eyed dilution locus and for human type II oculocutaneous albinism[J]. Nature, 1993, 361(6407): 72–76.
- [18] MESDAGHI S, MURPHY D L, SIMPKIN A J, *et al.* Structural insights into pink-eyed dilution protein (OCA2)[J]. Bioscience Reports, 2023, 43(7): BSR20230060.
- [19] VINCOURT J B, JULLIEN D, KOSSIDA S, *et al.* Molecular cloning of SLC26A7, a novel member of the SLC26 sulfate/anion transporter family, from high endothelial venules and kidney[J]. Genomics, 2002, 79(2): 249–256.
- [20] OLIVER S G, VAN DER AART Q J, AGOSTONI-CARBONE M L, *et al.* The complete DNA sequence of yeast chromosome III[J]. Nature, 1992, 357(6373): 38–46.
- [21] ROSEMBLAT S, DURHAM-PIERRE D, GARDNER J M, *et al.* Identification of a melanosomal membrane protein encoded by the pink-eyed dilution (type II oculocutaneous albinism) gene[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of USA, 1994, 91(25): 12071–12075.
- [22] SITARAM A, PICCIRILLO R, PALMISANO I, *et al.* Localization to mature melanosomes by virtue of cytoplasmic dileucine motifs is required for human OCA2 function[J]. Molecular Biology of the Cell, 2009, 20(5): 1464–1477.
- [23] LEE S T, NICHOLLS R D, BUNDEY S, *et al.* Mutations of the *P* gene in oculocutaneous albinism, ocular albinism, and Prader-Willi syndrome plus albinism[J]. The New England Journal of Medicine, 1994, 330(8): 529–534.
- [24] KUGELMAN T P, VAN SCOTT E J. Tyrosinase activity in melanocytes of human albinos[J]. Journal of Investigative Dermatology, 1961, 37: 73–76.
- [25] GAHL W A, POTTERF B, DURHAM-PIERRE D, *et al.* Melanosomal tyrosine transport in normal and pink-eyed dilution murine melanocytes[J]. Pigment Cell Research, 1995, 8(5): 229–233.
- [26] MARKERT C L, SILVERS W K. The effects of genotype and cell environment on melanoblast differentiation in the house mouse[J]. Genetics, 1956, 41(3): 429–450.
- [27] ZHANG J Q, LIU F Z, CAO J T, *et al.* Skin transcriptome profiles associated with skin color in chickens[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0127301.
- [28] CLARK B, ELKIN J, MARCONI A, *et al.* *OCA2* targeting using CRISPR/Cas9 in the Malawi cichlid *Astatotilapia calliptera*[J]. Royal Society Open Science, 2022, 9(4): 220077.
- [29] HEARING V J, PHILLIPS P, LUTZNER M A. The fine structure of melanogenesis in coat color mutants of the mouse[J]. Journal of Ultrastructure Research, 1973, 43(1/2): 88–106.
- [30] HEARING V J. Unraveling the melanocyte[J]. American Journal of Human Genetics, 1993, 52(1): 1–7.
- [31] TOYOFUKU K, VALENCIA J C, KUSHIMOTO T, *et al.* The etiology of oculocutaneous albinism (OCA) type II: the pink protein modulates the processing and transport of tyrosinase[J]. Pigment Cell Research, 2002, 15(3): 217–224.
- [32] SITARAM A, MARKS M S. Mechanisms of protein delivery to melanosomes in pigment cells[J]. Physiology, 2012, 27(2): 85–99.
- [33] PARK S, MORYA V K, NGUYEN D H, *et al.* Unrevealing the role of P-protein on melanosome biology and structure, using siRNA-mediated down regulation of *OCA2*[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2015, 403(1/2): 61–71.
- [34] LE L, ESCOBAR I E, HO T, *et al.* SLC45A2 protein stability and regulation of melanosome pH determine melanocyte pigmentation[J]. Molecular Biology of the Cell, 2020, 31(24): 2687–2702.
- [35] THEOS A C, TENZA D, MARTINA J A, *et al.* Functions of adaptor protein (AP)-3 and AP-1 in tyrosinase sorting from endosomes to melanosomes[J]. Molecular Biology of the Cell, 2005, 16(11): 5356–5372.
- [36] SIDMAN R L, PEARLSTEIN R, WAYMOUTH C. Pink-eyed dilution (*p*) gene in rodents: increased pigmentation in tissue culture[J]. Developmental Biology, 1965, 12(1): 93–116.
- [37] CHEN K, MANGA P, ORLOW S J. Pink-eyed dilution protein controls the processing of tyrosinase[J]. Molecular Biology of the Cell, 2002, 13(6): 1953–1964.
- [38] MCCAULEY D W, HIXON E, JEFFERY W R. Evolution of pigment cell regression in the cavefish *Astyanax*: a late step in melanogenesis[J]. Evolution and Development, 2004, 6(4): 209–218.
- [39] KLAASSEN H, WANG Y F, ADAMSKI K, *et al.* CRISPR mutagenesis confirms the role of *oca2* in melanin pigmentation in *Astyanax mexicanus*[J]. Developmental Biology, 2018, 441(2): 313–318.
- [40] POTTERF S B, FURUMURA M, SVIDERSKAYA E V, *et al.* Normal tyrosine transport and abnormal tyrosinase routing in pink-eyed dilution melanocytes[J]. Experimental Cell Research, 1998, 244(1): 319–326.
- [41] ROSEMBLAT S, SVIDERSKAYA E V, EASTY D J, *et al.* Melanosomal defects in melanocytes from mice lacking expression of the pink-eyed dilution gene: correction by culture in the presence of excess tyrosine[J]. Experimental Cell Research, 1998, 239(2): 344–352.

- [42] TALLEY K, ALEXOV E. On the pH-optimum of activity and stability of proteins[J]. *Proteins*, 2010, 78(12): 2699–2706.
- [43] BELLONO N W, ESCOBAR I E, LEFKOVITH A J, *et al.* An intracellular anion channel critical for pigmentation[J]. *eLife*, 2014, 3: e04543.
- [44] BHATNAGAR V, ANJALIAH S, PURI N, *et al.* pH of melanosomes of B 16 murine melanoma is acidic: its physiological importance in the regulation of melanin biosynthesis[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1993, 307(1): 183–192.
- [45] RAMAIAH A. Lag kinetics of tyrosinase: its physiological implications[J]. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 1996, 33(5): 349–356.
- [46] MANGA P, ORLOW S J. The *pink-eyed dilution* gene and the molecular pathogenesis of tyrosinase-positive albinism (*OCA2*)[J]. *The Journal of Dermatology*, 1999, 26(11): 738–747.
- [47] BRILLIANT M H. The mouse *p* (*pink-eyed dilution*) and human *P* genes, oculocutaneous albinism type 2 (*OCA2*), and melanosomal pH[J]. *Pigment Cell Research*, 2001, 14(2): 86–93.
- [48] PURI N, GARDNER J M, BRILLIANT M H. Aberrant pH of melanosomes in pink-eyed dilution (*p*) mutant melanocytes[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2000, 115(4): 607–613.
- [49] ZAIDI K U, ALI A S, ALI S A. Purification and characterization of melanogenic enzyme tyrosinase from button mushroom[J]. *Enzyme Research*, 2014, 2014: 120739.
- [50] IKEHATA K, NICELL J A. Characterization of tyrosinase for the treatment of aqueous phenols[J]. *Bioresource Technology*, 2000, 74(3): 191–199.
- [51] ANCANS J, TOBIN D J, HOOGDUIJN M J, *et al.* Melanosomal pH controls rate of melanogenesis, eumelanin/phaeomelanin ratio and melanosome maturation in melanocytes and melanoma cells[J]. *Experimental Cell Research*, 2001, 268(1): 26–35.
- [52] FULLER B B, SPAULDING D T, SMITH D R. Regulation of the catalytic activity of preexisting tyrosinase in black and Caucasian human melanocyte cell cultures[J]. *Experimental Cell Research*, 2001, 262(2): 197–208.
- [53] KOIRALA M, SHASHIKALA H B M, JEFFRIES J, *et al.* Computational investigation of the pH dependence of stability of melanosome proteins: implication for melanosome formation and disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(15): 8273.
- [54] ORLOW S J, BRILLIANT M H. The pink-eyed dilution locus controls the biogenesis of melanosomes and levels of melanosomal proteins in the eye[J]. *Experimental Eye Research*, 1999, 68(2): 147–154.
- [55] DUFFY D L, MONTGOMERY G W, CHEN W, *et al.* A three-single-nucleotide polymorphism haplotype in intron 1 of *OCA2* explains most human eye-color variation[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2006, 80(2): 241–252.
- [56] ZHU G, EVANS D M, DUFFY D L, *et al.* A genome scan for eye color in 502 twin families: most variation is due to a QTL on chromosome 15q[J]. *Twin Research and Human Genetics*, 2004, 7(2): 197–210.
- [57] STURM R A, DUFFY D L, ZHAO Z Z, *et al.* A single SNP in an evolutionary conserved region within intron 86 of the *HERC2* gene determines human blue-brown eye color[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2008, 82(2): 424–431.
- [58] EIBERG H, TROELSEN J, NIELSEN M, *et al.* Blue eye color in humans may be caused by a perfectly associated founder mutation in a regulatory element located within the *HERC2* gene inhibiting *OCA2* expression[J]. *Human Genetics*, 2008, 123(2): 177–187.
- [59] VISSER M, KAYSER M, PALSTRA R J. *HERC2* rs12913832 modulates human pigmentation by attenuating chromatin-loop formation between a long-range enhancer and the *OCA2* promoter[J]. *Genome Research*, 2012, 22(3): 446–455.
- [60] DONNELLY M P, PASCHOU P, GRIGORENKO E, *et al.* A global view of the *OCA2-HERC2* region and pigmentation[J]. *Human Genetics*, 2012, 131(5): 683–696.
- [61] STURM R A, LARSSON M. Genetics of human iris colour and patterns[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2009, 22(5): 544–562.
- [62] LONA-DURAZO F, THAKUR R, PAIRO-CASTINEIRA E, *et al.* Investigating the genetic architecture of eye colour in a Canadian cohort[J]. *iScience*, 2022, 25(6): 104485.
- [63] 段红蕾, 郑辉, 李洪义. 眼皮肤白化病 II 型相关的 *P* 基因突变与 DNA 多态性[J]. 遗传(DUAN Honglei, ZHENG Hui, LI Hongyi. Mutations and polymorphisms of the *P* gene associated with oculocutaneous albinism type II[J]. *Hereditas*, 2005, 27(6): 984–988.
- [64] LEE S Y, LEE E J, BYUN J C, *et al.* A new type of oculocutaneous albinism with a novel *OCA2* mutation[J]. *Yeungnam University Journal of Medicine*, 2020, 38(2): 160–164.
- [65] OETTING W S, GARRETT S S, BROTT M, *et al.* *P* gene mutations associated with oculocutaneous albinism type II (*OCA2*)[J]. *Human Mutation*, 2005, 25(3): 323.
- [66] YANG Q, YI S, LI M T, *et al.* Genetic analyses of oculocutaneous albinism types 1 and 2 with four novel mutations[J]. *BioMed Central Medical Genetics*, 2019, 20: 106.
- [67] SAENKO S V, LAMICHHANEY S, MARTINEZ BARRIO A, *et al.* Amelanism in the corn snake is associated with the insertion of an LTR-retrotransposon in the *OCA2* gene[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 17118.
- [68] CADUFF M, BAUER A, JAGANNATHAN V, *et al.* *OCA2* splice site variant in German Spitz dogs with oculocutaneous albinism[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0185944.
- [69] LASSEAUX E, PLAISANT C, MICHAUD V, *et al.* Molecular characterization of a series of 990 index patients with albinism[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2018, 31(4): 466–474.
- [70] SHAHZAD M, YOUSAF S, WARYAH Y M, *et al.* Molecular outcomes, clinical consequences, and genetic diagnosis of oculocutaneous albinism in Pakistani population[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 44185.
- [71] KOCH L. The power of large-scale exome sequencing[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2021, 22(9): 549.
- [72] KRUIJT C C, DE WIT G C, BERGEN A A, *et al.* The phenotypic spectrum of albinism[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(12): 1953–1960.
- [73] OKAMURA K, SUZUKI T. Current landscape of oculocutaneous albinism in Japan[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2021, 34(2): 190–203.
- [74] LOFTUS S K, LUNDH L, WATKINS-CHOW D E, *et al.* A custom capture sequence approach for oculocutaneous albinism identifies structural variant alleles at the *OCA2* locus[J]. *Human Mutation*, 2021, 42(10): 1239–1253.
- [75] ROORYCK C, MORICE-PICARD F, LASSEAUX E, *et al.* High resolution mapping of *OCA2* intragenic rearrangements and identification of a founder effect associated with a deletion in Polish albino patients[J]. *Human Genetics*, 2011, 129(2): 199–208.
- [76] MOLINA O, BLANCO J, VIDAL F. Deletions and duplications of the 15q11~q13 region in spermatozoa from Prader-Willi syndrome fathers[J]. *Molecular Human Reproduction*, 2010, 16(5): 320–328.
- [77] WEBB T, CLAYTON-SMITH J, CHENG X J, *et al.* Angelman syndrome with a chromosomal inversion 15 inv(p11q13) accompanied by a deletion in 15q11q13[J]. *Journal of Medical Genetics*, 1992, 29(12): 921–924.

- [58] CAO S L, SHRESTHA S, LI J R, *et al.* Melatonin-mediated mitophagy protects against early brain injury after subarachnoid hemorrhage through inhibition of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 2417.
- [59] WANG Y H, GAO X, TANG Y R, *et al.* The role of NF- κ B/NLRP3 inflammasome signaling pathway in attenuating pyroptosis by melatonin upon spinal nerve ligation models[J]. *Neurochemical Research*, 2022, 47(2): 335-346.
- [60] WANG Z V, HILL J A. Diabetic cardiomyopathy: catabolism driving metabolism[J]. *Circulation*, 2015, 131(9): 771-773.
- [61] CHE H, LI H, LI Y, *et al.* Melatonin exerts neuroprotective effects by inhibiting neuronal pyroptosis and autophagy in STZ-induced diabetic mice[J]. *The FASEB Journal*, 2020, 34(10): 14042-14054.
- [62] PATEL R, PARMAR N, PRAMANIK PALIT S, *et al.* Diabetes mellitus and melatonin: where are we? [J]. *Biochimie*, 2022, 202: 2-14.
- [63] JOHNSON A M F, OLEFSKY J M. The origins and drivers of insulin resistance[J]. *Cell*, 2013, 152(4): 673-684.
- [64] LÓPEZ-REYES A, MARTINEZ-ARMENTA C, ESPINOSA-VELÁZQUEZ R, *et al.* NLRP3 inflammasome: the stormy link between obesity and COVID-19[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 570251.
- [65] CODOÑER-FRANCH P, VALLS-BELLÉS V, ARILLA-CODOÑER A, *et al.* Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress[J]. *Translational Research*, 2011, 158(6): 369-384.
- [66] CINTI S, MITCHELL G, BARBATELLI G, *et al.* Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans[J]. *Journal of Lipid Research*, 2005, 46(11): 2347-2355.
- [67] GIORDANO A, MURANO I, MONDINI E, *et al.* Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis[J]. *Journal of Lipid Research*, 2013, 54(9): 2423-2436.
- [68] STIENSTRA R, VAN DIEPEN J A, TACK C J, *et al.* Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 2011, 108(37): 15324-15329.
- [69] DUEWELL P, KONO H, RAYNER K J, *et al.* NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1357-1361.
- [70] LIU Z J, GAN L, XU Y T, *et al.* Melatonin alleviates inflammation-induced pyroptosis through inhibiting NF- κ B/GSDMD signal in mice adipose tissue[J]. *Journal of Pineal Research*, 2017, 63(1): e12414.
- [71] TAN D X, MANCHESTER L C, REITER R J, *et al.* Significance of melatonin in antioxidative defense system: reactions and products[J]. *Biological Signals and Receptors*, 2000, 9(3/4): 137-159.
- [72] TAN S H, KARRI V, TAY N W R, *et al.* Emerging pathways to neurodegeneration: dissecting the critical molecular mechanisms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 111: 765-777.
- [73] REITER R J, TAN D X, ROSALES-CORRAL S, *et al.* The universal nature, unequal distribution and antioxidant functions of melatonin and its derivatives[J]. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2013, 13(3): 373-384.
- [74] HEVIA D, GONZÁLEZ-MENÉNDEZ P, QUIROS-GONZÁLEZ I, *et al.* Melatonin uptake through glucose transporters: a new target for melatonin inhibition of cancer[J]. *Journal of Pineal Research*, 2015, 58(2): 234-250.
- [75] TAN D X, REITER R J, MANCHESTER L C, *et al.* Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger[J]. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2002, 2(2): 181-197.
- [76] WONGPRAYOON P, GOVITRAPONG P. Melatonin attenuates methamphetamine-induced neurotoxicity[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2016, 22(8): 1022-1032.
- [77] HURTADO-ALVARADO G, DOMÍNGUEZ-SALAZAR E, PAVON L, *et al.* Blood-brain barrier disruption induced by chronic sleep loss: low-grade inflammation may be the link[J]. *Journal of Immunology Research*, 2016, 2016: 4576012.
- [78] KOH P O. Melatonin regulates the calcium-buffering proteins, parvalbumin and hippocalcin, in ischemic brain injury[J]. *Journal of Pineal Research*, 2012, 53(4): 358-365.
- [79] HE R J, CUI M, LIN H, *et al.* Melatonin resists oxidative stress-induced apoptosis in nucleus pulposus cells[J]. *Life Science*, 2018, 199: 122-130.
- [80] CUZZOCREA S, COSTANTINO G, GITTO E, *et al.* Protective effects of melatonin in ischemic brain injury[J]. *Journal of Pineal Research*, 2000, 29(4): 217-227.

(上接第 391 页)

- [78] BUITING K. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome[J]. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, 2010, 154C(3): 365-376.
- [79] SCHWARTZ L, CAIXÀS A, DIMITROPOULOS A, *et al.* Behavioral features in Prader-Willi syndrome (PWS): consensus paper from the International PWS Clinical Trial Consortium[J]. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2021, 13(1): 25.
- [80] UEMURA Y, OKA A, KUROSAKA H, *et al.* Comprehensive orthodontic treatment of a patient with Prader-Willi syndrome[J]. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 2021, 58(11): 1459-1467.
- [81] BIRD L M. Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects[J]. *The Application of Clinical Genetics*, 2014, 7: 93-104.
- [82] SPRITZ R A, BAILIN T, NICHOLLS R D, *et al.* Hypopigmentation in the Prader-Willi syndrome correlates with *P* gene deletion but not with haplotype of the hemizygous *P* allele[J]. *American Journal of Medical Genetics*, 1997, 71(1): 57-62.
- [83] NICHOLLS R D, SAITOH S, HORSTHEMKE B. Imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes[J]. *Trends in Genetics*, 1998, 14(5): 194-200.
- [84] SAITOH S, OISO N, WADA T, *et al.* Oculocutaneous albinism type 2 with a *P* gene missense mutation in a patient with Angelman syndrome[J]. *Journal of Medical Genetics*, 2000, 37(5): 392-394.
- [85] 周秋君, 龚潘, 焦荟如, 等. 1 例 Angelman 综合征合并眼皮肤白化病 2 型患者的临床和遗传学分析及文献回顾[J]. *北京大学学报(医学版)* (ZHOU QiuJun, GONG Pan, JIAO Xianru, *et al.* Clinical and molecular genetic analysis of Angelman syndrome with oculocutaneous albinism type 2: a case report and literature review[J]. *Journal of Peking University (Health Sciences)*), 2023, 55(1): 181-185.
- [86] CHAHAL H S, LIN Y, RANSOHOFF K J, *et al.* Genome-wide association study identifies novel susceptibility loci for cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 12048.
- [87] HAWKES J E, CASSIDY P B, MANGA P, *et al.* Report of a novel *OCA2* gene mutation and an investigation of *OCA2* variants on melanoma risk in a familial melanoma pedigree[J]. *Journal of Dermatological Science*, 2013, 69(1): 30-37.