



· 综述 ·

硬骨鱼类虹彩细胞的研究进展

田浚杉, 唐雨馨, 王晨旭*, 王德寿*

(西南大学生命科学学院, 淡水鱼类资源与生殖发育教育部重点实验室, 重庆 400715)

摘要: 虹彩细胞是硬骨鱼中一类常见的色素细胞, 含有大量的虹彩小体, 其内含有由鸟嘌呤晶体构成的高折射率的反射小板, 反射小板与低折射率的细胞质交替排列形成交替层的结构, 光被交替层反射后通过多层薄膜干涉, 使细胞呈现出彩虹般的颜色。虹彩细胞能在激素、交感神经系统或外界环境刺激的作用下通过改变反射小板的间距来实现颜色的变化。鸟嘌呤是虹彩细胞呈色和颜色变化的基础, 其合成途径已被详细解析。虹彩细胞由多能的神经嵴细胞分化而来, 从神经嵴细胞分化为成熟的虹彩细胞的谱系特化过程受到多个基因的调控, 目前已在模式生物斑马鱼中发现了一些关键基因, 并通过对这些基因间相互作用的研究初步解析了控制虹彩细胞特化的核心基因调控网络, 同时也发现了其他影响虹彩细胞特化、分化及存活的基因和信号通路。本文综述了硬骨鱼类虹彩细胞呈色及颜色变化的机制、鸟嘌呤合成途径及调控基因以及影响虹彩细胞发育和存活的基因和信号通路的研究进展, 并对未来的研究方向进行了展望, 期望能对虹彩细胞有更深入的认识, 并为研究虹彩细胞发育过程的基因调控提供参考。

关键词: 硬骨鱼类; 模式鱼类; 虹彩细胞; 鸟嘌呤合成; 颜色变化; 谱系特化; 基因调控; 信号通路

中图分类号: S 917.4

文献标志码: A

硬骨鱼类的体色为其提供了伪装和紫外线保护, 并在物种识别、配偶选择及其他生物行为和生理方面发挥了重要作用^[1-4]。体色由排列在皮肤中的色素细胞决定^[4-6]。色素细胞由神经嵴细胞(neural crest cells, NCCs)衍生而来^[7]。神经嵴是脊椎动物所特有的一个短暂的胚胎多能细胞群, 产生于神经管的背侧区域, 在胚胎发育过程中, 当神经管封闭后, 神经嵴细胞开始分化成包括色素细胞在内的多种细胞类型^[8-9]。从完全多能的神经嵴细胞分化成特定色素细胞的过程遵从渐进式命

运限制模型(the progressive fate restriction model)^[10], 并受到多个基因的调控^[11-12]。根据硬骨鱼类色素细胞所含有的色素类型或结构及其所呈现的颜色, 可将其主要分为黑色素细胞、黄色素细胞、红色素细胞、虹彩细胞、白色素细胞和蓝色素细胞六种^[13-16]。另外, 还在某些鱼类中发现了两种双色素细胞以及呈现荧光的色素细胞, 前者分别是存在于花斑连鳍鱼(*Synchiropus splenddidus*)中的红色素-蓝色素细胞(erythro-cyanophore)^[17]和拟雀鲷属紫背草莓鱼(*Pseudochromis diadema*)的红色素-

收稿日期: 2023-02-11 修回日期: 2023-04-27

资助项目: 国家自然科学基金(31872556, 31861123001); 重庆市水产科技创新联盟项目(2023); 国家级大学生创新创业训练计划项目(202210635098)

第一作者: 田浚杉(照片), 从事水产动物经济性状的遗传解析研究, E-mail: tianjunshan20@126.com

通信作者: 王晨旭, 从事鱼类体色形成机制研究, E-mail: wolfgang0625@163.com;

王德寿, 从事水产动物经济性状的遗传解析研究, E-mail: wdeshou@swu.edu.cn



虹彩细胞 (erythro-iridophores)^[15]。后者是在黑体矶塘鳢 (*Eviota atriventris*)^[18-19] 和三鳍鲷 (*Tripterygion delaisi*)^[20] 中发现的红色荧光色素细胞以及在异色秘鲮 (*Aphanius dispar*)^[21] 中发现的荧光色白色素细胞 (fluoro-leucophores)。色素细胞通过其所含有的特定色素对光的吸收或者基于光反射物质的干涉或散射现象进行呈色^[13, 21-23]。在不同的鱼类中, 各种色素细胞的数量、大小及分布具有种属特异性, 加上发育过程产生的不同变化, 导致了鱼类体色的多样性^[24]。

在各种色素细胞中, 目前对黑色素细胞的研究最为充分, 对其发育分化的基因调控和信号通路以及黑色素合成和运输调控等已有广泛和深入的研究^[25-28]。对黄色素细胞发育分化和色素合成通路的基因也有较多研究^[29]。而鱼类另一种常见的色素细胞——虹彩细胞, 其研究基础仍较为薄弱。虹彩细胞主要位于皮肤和眼睛中^[30], 一般为卵圆形或多边形, 大部分不具有树枝状突起, 仅少数例外^[31]。虹彩细胞的呈色方式与含有特定色素的光吸收细胞不同, 其通过由鸟嘌呤晶体构成的反射小板 (light-reflecting platelets) 和细胞质交替排列形成的具有折射率差异的交替层结构对光产生的多层薄膜干涉来呈现出像彩虹般的多种不同的颜色, 并带有闪烁的光泽^[32]。鸟嘌呤的正常合成是虹彩细胞呈色的基础, 其合成途径涉及到多步酶促反应, 已有研究报道了几种酶编码基因的突变体^[33-34]。由鸟嘌呤晶体构成的反射小板不仅是虹彩细胞呈色的关键, 也是引起虹彩细胞颜色变化的原因^[35-37]。

从神经嵴细胞分化为虹彩细胞的过程需要多个基因发挥作用, 该过程已在模式生物斑马鱼中有较多研究, 已发现影响虹彩细胞特化、分化及存活的关键基因和信号通路, 并初步解析了控制虹彩细胞谱系特化的核心基因调控网络^[11-12]。

本文综述了虹彩细胞的呈色及颜色变化机制、鸟嘌呤合成途径及调控基因以及影响虹彩细胞发育和存活的基因和信号通路的研究进展, 并对未来的研究方向进行了展望, 以期能让人们更深入认识虹彩细胞的生理特征和发育过程, 也为后续研究虹彩细胞发育的基因调控提供参考。

1 虹彩细胞呈色及颜色变化机制

虹彩细胞通过鸟嘌呤晶体构成的反射小板对光线的反射来呈现出结构色。因此, 对反射小板

超微结构的研究是理解呈色机制的关键。已通过扫描电镜及透射电镜在不同鱼类中观测到了虹彩细胞中反射小板的形态、大小、数量、间距等特征^[38-40]。反射小板还是虹彩细胞颜色变化的主要因素, 虽然在大多数时候, 反射小板的间距是固定的, 但当受到如激素、神经递质、光等刺激时, 反射小板可依赖细胞骨架引起的运动或倾斜角度的改变来使间距发生变化, 进而导致反射光波长改变, 引起虹彩细胞产生颜色变化^[35-37, 41-42]。

1.1 呈色机制

色素细胞具有由膜包裹的细胞器, 这种细胞器含有用于呈色的物质或结构, 可以快速地实现色素的合成或色素结构的组装^[43]。鱼类黑色素细胞通过黑色素小体中的真黑色素对光线的吸收使其呈现出黑色和棕色^[23, 43-44]; 黄色素细胞和红色素细胞通过分别包含在蝶啶小体和类胡萝卜素囊泡中的有色蝶啶和类胡萝卜素对可见光进行过滤或选择性吸收^[45-47], 使细胞呈现出黄色到红色的一系列颜色变化^[48]; 白色素细胞具有白色素小体, 其含有由尿酸组成的晶体结构, 这些晶体通过散射现象反射光线来呈现白色或银白色^[13, 37, 43, 45]; 蓝色素细胞通过蓝色素小体中的蓝色色素对光线的吸收使细胞呈现蓝色^[43]。

对不具有色素小体的虹彩细胞而言, 其呈色是多层薄膜干涉的结果^[49]。具有不同折射率的透明材料交替排列, 形成交替层, 当交替层的光学厚度 (物理厚度与折射率的乘积) 与光的波长相当时, 该交替层可充当反射体^[39]。当入射光与反射体相互作用时, 反射光形成相长干涉或相消干涉, 从而产生不同颜色^[50]。虹彩细胞内有大量的虹彩小体 (iridosomes)^[51], 其内含有与水结合的鸟嘌呤晶体^[39, 50], 由于鸟嘌呤晶体可以反射光线并呈薄板状^[39], 故也被称为反射小板。反射小板具有 1.83 的高折射率 (约为已知具有最高折射率的钻石材料的 75%), 而细胞质具有 1.33 的低折射率, 反射小板与其间的细胞质有序地交替排列, 形成交替层, 可反射从紫色到红色的特定光谱, 光在交替层的界面上进行反射后, 形成相长干涉来使虹彩细胞呈现出多种颜色^[37, 49]。某些情况下可能微量的次黄嘌呤和腺嘌呤也参与了呈色^[52]。虹彩细胞反射光的颜色取决于反射小板的间距 (细胞质间隔的厚度)、反射小板和细胞质的折射率以及光的入射角度^[35]。

斑马鱼具有两种亚型的虹彩细胞, 分别是排列松散呈星形的虹彩细胞, 分布在深色条纹中, 以及排列密集呈立方形的虹彩细胞, 分布在浅色条纹间^[53]。弗吉尼亚大学 Parichy 课题组近来的研究表明, 前者鸟嘌呤晶体排列有序且各晶体取向和晶体间距都大致相同, 后者鸟嘌呤晶体排列无序且各晶体取向和晶体间距都不同, 此外二者晶体的数量和大小也有差异。不同亚型鸟嘌呤晶体的各种差异导致了反射光谱的差异, 从而导致了虹彩细胞的颜色差异, 条纹中的虹彩细胞呈蓝色, 而条纹间的虹彩细胞呈银黄色^[54]。

1.2 颜色变化机制

黑色素细胞、黄色素细胞、红色素细胞、白色素细胞等含有色素小体并呈树突状的色素细胞通过色素小体的分散或聚集来实现颜色变化^[37]。在这些细胞中, 当色素小体分散时, 吸收的光变多, 产生的颜色变深; 反之, 当色素小体聚集在细胞核周围时, 颜色变浅^[37]。虹彩细胞不具有色素小体, 主要通过反射小板间距的变化引起的反射光波长的改变来改变颜色^[35]。基于间距变化与反射光波长的关系, 交替层的反射可分为“LR 响应”(longer-wavelength light-reflecting response, 较长波长的光反射响应)和“SR 响应”(shorter-wavelength light-reflecting response, 较短波长的光反射响应)。“LR 响应”即反射小板间距增加, 使得反射光的波长向更长的方向移动, “SR 响应”即反射小板间距减小, 使得反射光的波长向更短的方向移动^[55]。反射小板间距的变化通过其运动或倾斜角度的改变实现^[56]。反射小板具有两种运动方式, 一种是通过离心或向心的迁移来实现位置的改变(易位), 另一种是由反射小板构成的交替层堆叠像手风琴一样径向地进行扩张或压缩, 造成堆叠中所有相邻反射小板距离的同时变化^[37]。反射小板运动和倾斜角度改变的细胞机制分别在圆尾金翅雀鲷 (*Chrysiptera cyanea*) 和霓虹脂鲤 (*Paracheirodon innesi*) 中进行了探讨。其中微管-动力蛋白系统以及微管、动力蛋白和肌动蛋白分别参与了上述两个过程^[41-42, 57]。

激素、交感神经系统或外界环境的刺激可引起反射小板间距变化^[13, 33, 36]。 α -黑色素细胞刺激素 (α -melanophore-stimulating hormone, α -MSH) 可引起暗色沙塘鳢 (*Odontobutis obscura*)^[58]、蓝绿光鳃鱼 (*Chromis viridis*)^[59] 和霓虹脂鲤^[60] 的反

射小板发生 SR 响应。褪黑素 (melatonin, MT) 可引起暗色沙塘鳢^[61] 和蓝绿光鳃鱼^[59] 发生 LR 响应; 黑色素聚集激素 (melanin-concentrating hormone, MCH) 可引起蓝绿光鳃鱼发生 LR 响应^[59]。但可能由于激素受体的类型、位置和丰度等内在差异, 有的硬骨鱼对上述激素不产生应答反应^[37]。儿茶酚胺神经递质去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 通过结合 α -肾上腺素受体引起虹彩细胞发生 LR 响应^[13], 这在暗色沙塘鳢^[58, 62] 和拟刺尾鲷 (*Paracanthurus hepatus*)^[55] 中有观察到。光刺激可引发霓虹脂鲤发生 LR 响应^[36]。

2 鸟嘌呤合成途径及调控基因

鸟嘌呤 (guanine) 的合成从 5-磷酸-D-核糖-1-焦磷酸 (5-phospho-D-ribose-1-pyrophosphate, PRPP) 开始。PRPP 通过 10 个步骤转化为次黄苷酸 (inosine monophosphate, IMP), 这个过程被称为嘌呤从头生物合成 (De Novo purine biosynthesis, DNPB) (图 1)。然后 IMP 依次在 IMP 脱氢酶和 GMP 合成酶作用下形成鸟嘌呤核苷酸 (guanosine monophosphate, GMP)。最后 GMP 依次在核苷酸酶和多核苷酸磷酸化酶作用下形成鸟嘌呤^[33, 63]。此外, GMP 还可形成 GTP, 最后形成黄色素细胞呈色物质墨蝶呤和黑色素细胞呈色物质真黑色素^[33, 52]。在 DNPB 途径中, 许多原料需要从其他包括糖酵解、磷酸戊糖途径、一碳代谢、三羧酸循环和丝氨酸/甘氨酸代谢在内的代谢途径产生^[64]。

在斑马鱼中, *gart* 编码一个三功能的酶, 催化 IMP 合成的第 2、3、5 步反应; *paics* 编码一个双功能的酶, 催化 IMP 合成的第 6、7 步反应; *gmgs* 编码 GMP 合成酶, 催化黄嘌呤核苷酸 (xanthosinemonophosphate, XMP) 形成 GMP。*gart* 和 *paics* 突变体的胚胎都具有色素沉着缺陷, 几乎缺乏所有黄色素细胞产生的黄色色素和虹彩细胞产生颜色所需的鸟嘌呤, 并且黑色素细胞中的黑色素含量显著降低, 但黑色素细胞数量没有明显的减少。敲降 *gmgs* 使幼体黑色素细胞、虹彩细胞和黄色素细胞的色素沉着减少, 但色素细胞数量并没有明显的减少^[33]。*pnp4a* 编码嘌呤核苷磷酸化酶, 该酶在鸟嘌呤合成途径中催化了鸟嘌呤核苷向鸟嘌呤的转化。在青鳞 (*Oryzias latipes*) 中, *pnp4a* 突变产生的 *guanineless* (*gu*) 突变体在整个生命周期中虹彩细胞中的鸟嘌呤沉积显著减少^[34]。对斑马

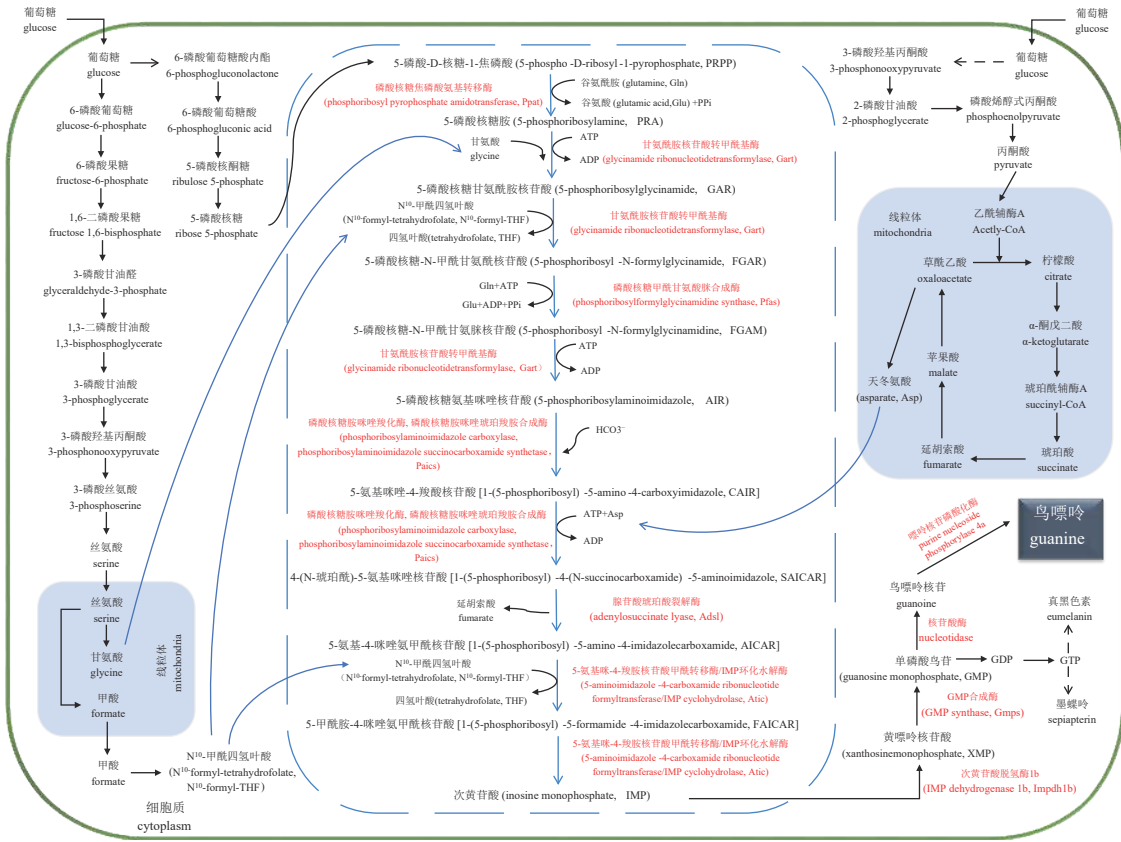


图 1 鸟嘌呤合成途径

真核生物鸟嘌呤合成从 PRPP 开始，PRPP 先经过 DNPB 途径 10 个步骤合成 IMP，IMP 再经过 4 个步骤合成鸟嘌呤，红字表示在斑马鱼中这 14 个步骤中所需的酶。DNPB 途径中，PRPP 来源于磷酸戊糖途径，所需的原料 Gly、N¹⁰-formyl-THF、Asp 与糖酵解、丝氨酸/甘氨酸代谢、一碳代谢、三羧酸循环有关。实线表示一步反应，虚线表示多步反应。黑色箭头连接每步反应的底物和产物，蓝色箭头表示从其他代谢途径中合成的产物被用于 DNPB 途径的原料。

Fig. 1 The guanine biosynthesis pathway

In eukaryotes, guanine biosynthesis begins with PRPP, which undergoes ten steps of the DNPB pathway to synthesize IMP. IMP then undergoes four steps to synthesize guanine. Red letters represent enzymes required in these fourteen steps in zebrafish. In the DNPB pathway, PRPP comes from the pentose phosphate pathway, and the required raw materials Gly, N¹⁰-formyl-THF, and Asp are related to glycolysis, serine/glycine metabolism, 1-carbon metabolism, and tricarboxylic acid cycle. Solid lines represent one-step reactions, while dashed lines represent multi-step reactions. Black arrows connect the substrate and product of each reaction step, while blue arrows indicate that products synthesized from other metabolic pathways are used as raw materials for the DNPB pathway.

鱼 *pnp4a* 进行时空表达模式分析表明 *pnp4a* 可作为虹彩细胞前体标记基因。*pnp4a* 首先于 20 hpf (hours post fertilization, 受精后时间) 时在头部表达, 24 hpf 时在神经嵴细胞迁移路径中表达, 42 hpf 时其表达的位置与已分化的虹彩细胞位置相似, 52 hpf 时表达 *pnp4a* 的细胞与已分化的虹彩细胞位置精确对应^[65]。

对斑马鱼黑色素细胞、虹彩细胞和 RPE (retinal pigment epithelium, 视网膜色素上皮) 进行转录组测序分析, 发现虹彩细胞中参与嘌呤代谢通路的许多基因的表达较其他两种色素细胞明显上调^[64]。对含有黑色素细胞和虹彩细胞的全蓝七彩

神仙鱼与不含色素细胞的全白七彩神仙鱼进行皮肤转录组比较, 发现可能参与鸟嘌呤转运的 *slc23a1* 和 *slc2a9* 以及可能参与虹彩细胞产生和运输的 *rab38* 在全蓝七彩神仙鱼中表达明显上调^[66]。对鲤 (*Cyprinus carpio*)-金鱼 (*Carassius auratus*) 核质杂种中的透明突变体和野生型进行 mRNA 和 miRNA 测序分析, 结果表明差异表达基因主要富集在鸟嘌呤代谢途径中, 透明突变体 *pnp5a* 表达下调, 另外 miR-146a 表达升高, 其主要富集的靶基因包括嘌呤核苷酸代谢过程, 这提示 *pnp5a* 和 miR-146a 可能参与虹彩细胞鸟嘌呤合成^[67]。这些研究表明比较转录组分析可作为一个有力的工具

来发掘与虹彩细胞呈色有关的基因。后续还需要进一步对其中筛选出的候选基因进行功能分析。

虽然真核生物鸟嘌呤合成途径以及斑马鱼中编码关键酶的基因已被详细解析, 但需要进一步鉴定调控鸟嘌呤的合成和运输入虹彩小体内的基因并进行功能验证。另外, 在人类中发现 DNPB 途径中的 9 种酶能组装成被称为嘌呤小体 (purinosomes) 的一种短暂的、无膜结合的蛋白复合物, 位于线粒体附近, 能提高代谢水平 [63, 68]。基于 DNPB 途径在真核生物中的保守性, 推测鱼类也可能存在类似的结构, 对这种结构进行研究也能

进一步认识基于鸟嘌呤晶体的呈色调控机理。

3 影响虹彩细胞发育和存活的基因

虹彩细胞的谱系特化过程被认为遵从渐进式命运限制模型, 并受多个基因调控 (图 2)。通过在斑马鱼胚胎中对 *tfec*、*mitfa*、*foxd3* 和 *ltk* 等不同标记基因的时空表达分析, 已对该过程有了初步认识 [11-12]。在虹彩细胞发育的渐进式命运限制模型基础上, 通过实验观察和数学建模, 控制虹彩细胞特化的核心基因调控网络 (gene regulatory network,

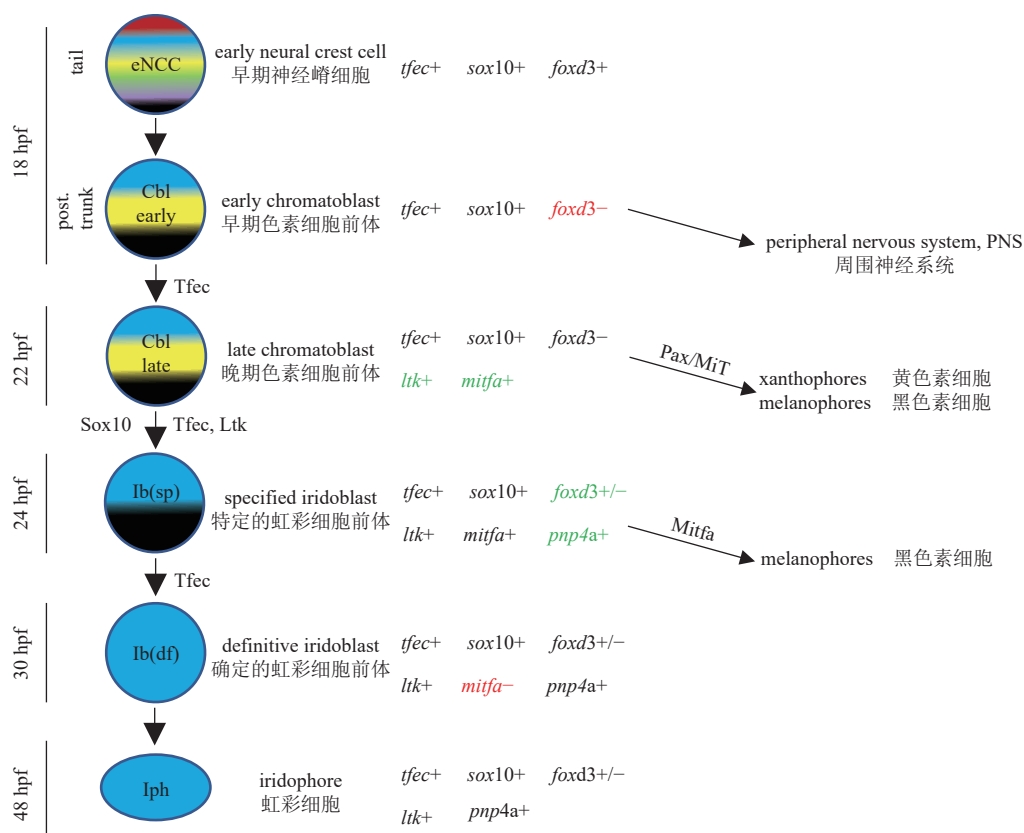


图 2 斑马鱼多能神经嵴细胞向虹彩细胞发育的渐进式命运限制模型 (引自 [12], 略有修改)

从神经嵴细胞分化为虹彩细胞经过了以下几个阶段: early Cbl、late Cbl、Ib (sp)、Ib (df) 和 Iph 时期。每种细胞类型所处的时间阶段被标注在左侧, 特有的基因表达谱被标注在右侧。球形表示细胞。早期神经嵴细胞具有分化成多种细胞的潜能, 用多种颜色填充; 色素细胞前体具有分化成 3 种色素细胞的潜能, 用 3 种颜色填充, 黑色、黄色和蓝色分别代表分化成黑色素细胞、黄色素细胞和虹彩细胞的潜能; 特定的虹彩细胞前体具有分化成黑色素细胞和虹彩细胞的潜能, 用黑色和蓝色填充; 确定的虹彩细胞前体和虹彩细胞用蓝色填充。hpf. 受精后时间。

Fig. 2 A progressive fate restriction model for iridophore development from multipotent neural crest cells (NCCs) in zebrafish (cited from [12], with slight modification)

The differentiation of NCCs to iridophores is comprised of the early Cbl, late Cbl, Ib (sp), Ib (df) and Iph stages. The time span of each cell phase is marked on the left, and the specific gene expression profile of each cell phase is marked on the right. Spheres indicate cells. Early neural crest cells have the potential to differentiate into a variety of cells, filled with a variety of colors; the chromatoblasts have the potential to differentiate into three types of pigment cells, filled with three colors; black, yellow, and blue respectively represent the potential to differentiate into melanophores, xanthophores, and iridophores. Specified iridophores iridoblasts have the potential to differentiate into melanophores and iridophores, filled with black and blue. The definitive iridophores and iridophores are filled with blue. hpf. hours post fertilization.

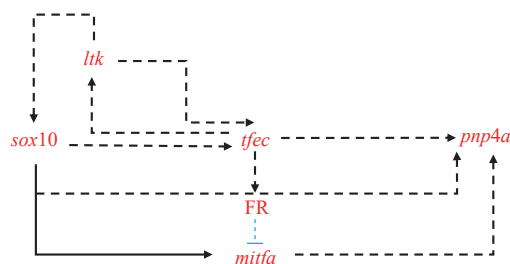


图3 控制斑马鱼虹彩细胞特化的核心基因调控网络 (引自^[11], 略有修改)

实线表示已知的相互作用 (Sox10 直接结合 *mitfa* 的启动子来激活 *mitfa* 表达^[69]), 虚线表示未知的相互作用 (尚不清楚 Sox10、Tfec 或 Mitfa 是否直接与下游基因的启动子结合; Ltk 依赖于细胞内级联反应和效应转录因子来激活基因表达, 但具体的级联过程和效应转录因子未知), 箭头表示转录激活作用, 蓝色边表示转录抑制作用。

Fig. 3 The core gene regulatory network governing iridophore specification in zebrafish (cited from^[11], with slight modification)

Solid lines represent known interactions (Sox10 directly binds to the promoter of *mitfa* to activate the expression of *mitfa*^[69]), dashed lines indicate the interactions which remain unknown (it is still unclear whether Sox10, Tfec or Mitfa directly bind to the promoter of the downstream gene; Ltk relies on intracellular cascade reactions and effector transcription factors to activate gene expression, but the specific cascade process and effector transcription factors are unknown), arrows indicate transcriptional activation, and blue edge indicates transcriptional repression.

GRN) 被初步解析 (图3)^[11, 69]。下文将对 GRN 以及影响虹彩细胞特化、分化、存活的基因进行介绍。

3.1 核心基因调控网络

通过对斑马鱼特定基因突变体中其他关键基因的时空表达分析, 构建了虹彩细胞发育基因调控网络 (图3)^[11]。斑马鱼 *sox10* 突变体中, 神经嵴腹侧迁移中的虹彩细胞前体中未检测到 *tfec* 的表达, 这表明 *sox10* 对维持 *tfec* 在虹彩细胞前体中的表达是必需的。 *ltk* 突变体从 30 hpf 开始, 位于躯干后部神经嵴背侧的 Ib (df) 的数量显著减少, 到 48 hpf 时在 Ib (df) 的位置未发现表达 *tfec* 的细胞。 *tfec* 突变体 24 hpf 时, 部分胚胎 *ltk* 的表达完全缺失, 这种缺失至少持续至 48 hpf, 表明 *tfec* 和 *ltk* 以正反馈回路的方式在特定的虹彩细胞前体中维持了彼此的表达。 *tfec* 突变体 30 hpf 时, *pnp4a* 的表达部分缺失, 48 hpf 时, *pnp4a* 在 Iph 位置上没有表达, 这表明 *pnp4a* 在虹彩细胞前体和虹彩细胞中的表达依赖于 *tfec*。 *mitfa* 突变体 24 和 30 hpf 时 *pnp4a* 的表达几乎完全消失, 这表明在迁移前和迁移中的神经嵴细胞中, *mitfa* 对

pnp4a 的表达均具有调控作用。 *sox10* 突变体 30 hpf 时, *pnp4a* 表达完全缺失, 表明 *sox10* 调控了 *pnp4a* 的表达, 这种调控可能是直接的, 也可能通过 *sox10* 对 *tfec* 的作用或 *sox10* 对 *mitfa* 的间接作用来实现。 *sox10* 在 Ib (sp) 开始后的表达依赖于 *ltk*, 但与 *ltk* 对 *tfec* 的作用无关。 Tfec 通过一种未知的因子 R (factor R, FR) 抑制了 *mitfa* 的表达^[11]。

3.2 相关基因

Sox10 是一种转录因子, 对于来自神经嵴的所有非外间充质源性细胞 (non-ectomesenchymal derivatives) 命运的特化至关重要^[70]。 *sox10* 在从迁移前的神经嵴细胞特化为成熟的虹彩细胞的过程中均有表达。在 *sox10* 的斑马鱼纯合突变体 *colourless* 中, 许多神经嵴细胞在神经管附近发生凋亡, 不能产生由神经嵴衍生而来的 3 种类型色素细胞^[69]。

Tfec 是一种基本的螺旋-环-螺旋/亮氨酸拉链类转录因子, 与 Mitf 一样同属于 MiT 家族^[71]。斑马鱼 *tfec* 在 18 hpf 时表达在躯干和尾部的迁移前的神经嵴细胞中, 随后只特异表达在虹彩细胞谱系中。 *tfec* 在虹彩细胞特化中发挥了关键作用, 并可能是该过程的主要调控因子^[12]。 *tfec* 的斑马鱼纯合突变体胚胎虹彩细胞几乎完全消失。注射由 *tfec* 启动子构建的野生型 *tfec* 的 cDNA, 可部分挽救突变体的表型。然而, 在野生型中过表达 *tfec*, 未导致虹彩细胞数量显著增加, 这说明 *tfec* 不足以单独驱动神经嵴细胞特化为虹彩细胞前体, 可能需要一个转录辅助因子参与^[12]。 *tfec* 突变还延迟了黑色素细胞和黄色素细胞的分化, 但对神经嵴的非色素细胞衍生物的发育不产生影响。 *tfec* 在虹彩细胞特化中的作用是否类似于 *mitfa* 对黑色素细胞的作用还有待研究, Tfec 调控的靶基因和驱动虹彩细胞特化的转录辅助因子也有待确定。另外, *tfec* 过表达可回救 *mitfa* 纯合突变体导致的黑色素细胞缺失的表型, *tfec* 和 *mitfa* 之间的相互作用也值得研究^[12]。

Foxd3 属于叉头类转录因子, 在迁移前的神经嵴细胞中表达, 对虹彩细胞的分化是必需的^[72]。斑马鱼 *foxd3* 被敲降后, 部分神经嵴衍生物出现了分化缺陷, 包括软骨细胞、外周神经元细胞、胶质细胞以及虹彩细胞。其中虹彩细胞大量减少, 而黑色素细胞和黄色素细胞数量无明显变化^[72]。 *foxd3* 与 *pnp4a* 在 24 dpf 时存在共定位表达, 并且

foxd3 是 *pnp4a* 表达的必要条件, 在 *foxd3* 突变体 22~24 hpf 时, *pnp4a* 的表达显著减少^[65]。但尚不清楚 Foxd3 是否通过直接结合 *pnp4a* 启动子来激活其表达。

小眼相关转录因子 *Mitf* 在黑色素细胞的特化中发挥了关键作用^[73], 可激活参与黑色素细胞分化和黑色素合成的基因^[73-74]。斑马鱼 *Mitfa* 是 *Mitf* 的同源物^[75], *mitfa* 突变体黑色素细胞大量减少并产生了多余异位的密集排列的虹彩细胞^[76]。进一步的研究表明, 黑色素细胞可促进这种虹彩细胞亚型的分化^[54]。此外, 本课题组在尼罗罗非鱼中的研究也表明, *mitf* 与罗非鱼色素细胞发育和分化密切相关, 敲除 *mitfa;mitfb* 的罗非鱼成体因黑色素细胞显著减少、黑色素合成不足, 红色素细胞显著增多及黄色素细胞的增大最终产生红黄色罗非鱼, 同时在罗非鱼 *mitf* 突变体中虹彩细胞也有所增加^[77]。

值得注意的是, *foxd3* 可通过结合 *mitfa* 启动子抑制其表达^[78-79]。斑马鱼中 *foxd3* 和 *mitfa* 之间的这种调控关系决定了“黑色素-虹彩细胞”(melano-iridoblast) 这种双向潜能细胞向黑色素细胞或虹彩细胞分化的命运^[65]。18 hpf 时, *foxd3* 在表达 *mitfa* 的神经嵴细胞中表达下调, 而在 24 hpf 时, 又恢复到原有水平。另外, 如上所述, 斑马鱼 *mitfa* 纯合突变体产生了过量的虹彩细胞, *foxd3* 纯合突变体虹彩细胞减少, 进一步发现 *mitfa;foxd3* 双突变体虹彩细胞的数量多于 *foxd3* 单突变体, 表明 *foxd3* 至少可以通过部分抑制 *mitfa* 的表达促进虹彩细胞发育、阻止黑色素细胞发育, 而部分虹彩细胞和黑色素细胞的分化可能以独立于 *foxd3/mitfa* 的调控方式进行^[65]。

对鲤和罗非鱼的研究发现, miR-429 通过识别并结合 *foxd3* 3'非翻译区降低 *foxd3* 的表达, 诱导 miR-429 沉默后 *foxd3* 表达升高、黑色素含量下降、*mitf* 的下游靶基因 *tyr*、*tyrp1*、*tyrp2* 表达显著下调^[80]。miRNAs 对虹彩细胞及体色发生基因的调控值得进一步关注。

gbx2 编码原肠期脑同源框蛋白 2, 该蛋白是同源域转录因子成员^[81]。*gbx2* 在斑马鱼迁移前的神经嵴细胞和虹彩细胞中均有表达。对斑马鱼 *gbx2* 进行敲降后, 48 hpf 时 *pnp4a* 的表达显著减少, 而黑色素细胞和黄色素细胞分化的标记基因 *dct* 和 *aox5* 的表达无明显变化; 72 hpf 时虹彩细胞的数量显著减少, 这些研究表明 *gbx2* 对虹彩细胞

特化是必需的^[82]。过表达 *Gbx2* N 端结构域能回救 *gbx2* 敲降导致虹彩细胞减少的表型。已有研究报告, *Gbx2* N 端核心结构域 (N-terminal core domain, NCR) 上的 engrailed homology 1 (EH1) 蛋白基序在斑马鱼中脑-后脑边界 (the midbrain-hind-brain boundary, MHB) 的特化和形态发生过程中发挥了抑制作用^[83], 这提示作为一种转录抑制因子的 *Gbx2* 可能通过 NCR 与其他抑制因子相互作用以介导虹彩细胞特化^[82]。此外, *gbx2* 敲降后 24 hpf 时表达 *sox10* 的神经嵴细胞部分凋亡。由于 *ltk* 突变体虹彩细胞数量减少可能是由神经嵴细胞凋亡造成的^[84], 而 *ltk* 突变体与 *gbx2* 突变体表型相似, 并且 *ltk* 在 *gbx2* 突变体中的表达减少, 所以 *Gbx2* 很可能是 *Ltk* 的上游调控因子^[82]。*Gbx2* 和 *Ltk* 的潜在相互作用仍需进一步研究, 相关研究也可能进一步丰富上述虹彩细胞核心基因调控网络。

alx4a 编码一种转录因子, 在虹彩细胞中高度富集^[64]。利用 DNA 甲基化和染色质可及性的表观遗传学方法发现, *alx4a* 对斑马鱼虹彩细胞发育有重要作用, 并已通过实验证实。斑马鱼 *alx4a* 被敲除后, 4 dpf 时突变体除眼睛外, 其余部位的虹彩细胞均完全消失, 这与 *shd*、*rse* 和 *tra* 突变体表型相似, 表明 *alx4a* 对虹彩细胞分化具有重要作用^[85]。眼睛中存在虹彩细胞的结果表明, 可能有一个额外的基因负责调控眼睛中虹彩细胞的分化, 类似于转录因子 *otx* 和 *mitfa* 分别调控眼睛和身体上黑色素细胞的分化^[86]。在色素前体细胞中异位表达 *alx4a* 后, 3 dpf 时虹彩细胞数量相比野生型有所增加, 这表明 *alx4a* 足以推动色素前体细胞向虹彩细胞分化^[85]。

mpv17 基因编码定位于线粒体内膜上的四次跨膜蛋白——线粒体内膜蛋白^[87], 在虹彩细胞中高度富集^[64], 并对虹彩细胞存活具有重要作用。斑马鱼 *mpv17* 天然突变产生了 *transparent (tra)* 突变体, *tra* 幼体和成体虹彩细胞均大量减少, 并且成体黑色素细胞也大量减少, 条纹变为斑点状, 身体变得透明。对虹彩细胞标记基因 *ednrba* 和 *pnp4a* 进行原位杂交, 发现 *mpv17* 不影响虹彩细胞特化和分化, 另外在幼体发育时期未检测到细胞凋亡, 表明 *mpv17* 可能维持了虹彩细胞的存活。通过体外细胞移植实验证明了 *mpv17* 在虹彩细胞中表现出细胞自主作用, 黑色素细胞的减少是虹彩细胞减少的结果^[88]。斑马鱼另一种 *mpv17* 纯合

突变体 *roy orbison* (*roy*) 胚胎和成体几乎完全缺乏虹彩细胞, 胚胎黑色素细胞发育基本正常, 但在成体中严重缺失。注射正常 *mpv17* mRNA 到突变体的胚胎中可回救 *roy* 眼睛和身体的虹彩细胞^[89]。将 *mitfa* 突变的 *nac*ⁿ² 株系与 *mpv17* 突变的 *roy*^{o9} 株系杂交产生双突变体 *casper*, 由于 *casper* 缺乏所有黑色素细胞和虹彩细胞, 其幼体和成体均透明, 现已广泛被应用在许多成像研究中^[89-90]。最近有研究通过 CRISPR/Cas9 技术敲除斑马鱼 *mpv17*, *mpv17*^{-/-} 突变体表型与 *tra* 和 *roy* 相似^[91]。尼罗罗非鱼 (*Oreochromis niloticus*) *mpv17* 突变体幼体和成体虹彩细胞几乎完全缺失, 黑色素细胞大量减少, 身体透明。对 30 dpf 皮肤的转录组测序结果表明, 与野生型相比, 突变体中参与嘌呤代谢通路的大量基因以及虹彩细胞标记基因 *ltk* 和 *tfec* 的表达均显著下调, 但 *mitfa* 表达无明显变化^[92]。

在人类和小鼠中发现, MPV17 参与维持了 mtDNA (mitochondrial DNA, 线粒体 DNA) 稳定性^[93-94], 并在斑马鱼中也发现了类似的作用。斑马鱼 *mpv17*^{-/-} 突变体线粒体嵴断裂引起的线粒体功能紊乱造成了肌肉和肝脏的发育缺陷以及能量供应缺陷^[90]。同样, 斑马鱼 *tra/roy* 突变体肝细胞线粒体膨大、线粒体嵴消失, 进而影响了呼吸链复合物的稳定性和数量, 最终导致线粒体氧化磷酸化受损、机体呼吸水平下降, 同时线粒体应激反应也被激活^[95]。

在斑马鱼中发现, 线粒体功能障碍下调 Wnt 信号通路并降低 *Foxd3* 表达^[96-97], 且 Wnt 信号通路正向调控 *Foxd3* 表达^[96], 这种线粒体-Wnt 信号通路-Foxd3 的关系最终调控神经嵴细胞的迁移和特化^[96]。而由于已知 Wnt 信号通路中 β -catenin 通过结合能与 *mitfa* 启动子结合的 Tcf/Lef 转录因子来激活 *mitfa* 表达^[98]、*Foxd3* 活性降低激活了 *mitfa* 表达并导致虹彩细胞不能正常分化^[65, 79], 所以斑马鱼线粒体功能障碍可能引起虹彩细胞和黑色素细胞异常, 但有待后续的实验证明。

bnc2 编码一种锌指蛋白, 对斑马鱼变态过程中 3 种色素细胞的存活以及早期虹彩细胞的分化和迁移具有重要作用。*bnc2* 突变体变态过程中 3 种色素细胞数量均减少, 并且都不能持续存在, 这表明色素细胞存活受到了影响。突变体中表达虹彩细胞前体标记基因 *pnp1* 的细胞数量减少并且其分布受到了限制, 这表明 *bnc2* 还影响了虹彩细胞分化和迁移。这 3 种色素细胞数量都减少可能

与它们之间的相互作用有关^[99]。

另外, 还发现 *fhl2a*、*fhl2b* 和 *saiyan* 对虹彩细胞早期发育具有重要作用。在斑马鱼中通过 CRISPR/Cas9 分别突变 *fhl2a/fhl2b* 和 *saiyan* 后, F₀ 4 dpf 时背侧虹彩细胞数量均明显减少^[100]。

目前发现的调控虹彩细胞特化和分化的基因多为转录因子, 但这些转录因子调控的下游靶基因尚不清楚。虹彩细胞命运特化牵涉到复杂的基因调控网络, 更多的关键基因需要被鉴定, 不同基因间的相互作用也需要深入研究。

4 影响虹彩细胞发育和存活的信号通路

4.1 Alkal/Ltk 信号通路

白细胞酪氨酸激酶 (leukocyte tyrosine kinase, LTK) 是受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 的一种, 其与另一个 RTK 成员间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 一起构成了 ALK/LTK 亚家族^[101]。在人类中, 分泌蛋白 ALKAL1 是 LTK 的强效配体, ALKAL2 是 ALK 和 LTK 的强效配体^[101-102]。斑马鱼拥有 3 个 ALKAL 同源物: Aug- β (Alkal1)、Aug- α 1 (Alkal2a) 和 Aug- α 2 (Alkal2b), 这 3 种 Alkal 通过与 LTK 而不是 Alk 结合来促进虹彩细胞特化、分化、增殖和存活^[83, 103-105]。

ltk 在斑马鱼迁移前的神经嵴细胞中表达, 之后在虹彩细胞谱系中持续稳定表达^[84]。*ltk* 功能缺失型突变体 *shady* (*shd*) 幼体和成体虹彩细胞减少, 成体黑色素细胞减少且条纹有缺陷^[84]。*shd* 在 50~72 hpf 时 *ltk* 和 *ednrba* 的表达完全缺失, 表明神经嵴细胞不能完成向虹彩细胞前体的特化, 这可能是由于神经嵴细胞凋亡所致^[84]。斑马鱼 *ltk* 功能获得性突变体 *moonstone* (*ltk^{mm}*) 幼体具有异位的虹彩细胞, 成体鳞片和鳍上的虹彩细胞数量增加^[103]。对该突变体的研究证明了 *ltk* 在虹彩细胞特化和存活中发挥作用, 并且还通过同型相互作用调控虹彩细胞的增殖^[103, 106]。

LTK 通过与不同的配体结合促进了斑马鱼神经嵴细胞和成体色素细胞前体向虹彩细胞的分化^[53, 104, 107]。Aug- α 1 和 Aug- α 2 共同促进胚胎期神经嵴细胞向虹彩细胞分化, 促进眼部和尾部虹彩细胞发育, 也共同促进成体眼部和身体虹彩细胞发育。Aug- α 2 和 Aug- β 共同促进成体眼部虹彩细胞发育^[104]。虹彩细胞发育的不同阶段 (胚胎和成体) 和不同位置 (眼睛和身体) 为什么需要不同的

配体来激活 LTK 尚不清楚。分别过表达 3 种 Alkal 都会导致 5 dpf 斑马鱼胚胎出现异位的虹彩细胞, 其中 Alkal2a 过表达后的表型最明显, 并且其成体虹彩细胞数量也增加, 这表明 Alkal/LTK 信号通路可促进虹彩细胞增殖^[105]。

4.2 内皮素信号通路

内皮素转化酶通过水解无活性的内皮素原产生有活性的内皮素, 内皮素通过与靶细胞膜上的内皮素受体结合激活下游信号^[108]。斑马鱼内皮素信号通路具有 11 个成员, 包括 4 种配体 (Edn1、Edn2、Edn3a 和 Edn3b), 4 种受体 (Ednraa、Ednrab、Ednrba 和 Ednrbb) 和 3 种内皮素转化酶 (Ece1、Ece2a 和 Ece2b)^[109]。Ednraa 有助于成体色素干细胞 (adult pigment stem cells, APSCs) 维持在静息状态^[110], Edn3b/Ednrba 以及 Ece2b 参与了虹彩细胞发育和条纹形成^[111]。

斑马鱼内皮素 3b (Edn3b) 是哺乳动物 Edn3 的旁系同源物。*edn3b* 敲降导致 48 hpf 和 5 dpf 虹彩细胞显著减少, 这表明虹彩细胞早期发育需要 Edn3b, 并且 Edn3b 可能作为 Ednrba 的潜在配体发挥作用^[111]。

Ednrba 属于 G 蛋白偶联受体家族, 在虹彩细胞质膜上有表达^[99]。斑马鱼中 *ednrba* 突变体 *rose* (*rse*) 的幼体具有同野生型一致的色素斑图, 但成体虹彩细胞和黑色素细胞数量减少并且条纹形成有缺陷^[112-113]。与 *shd* 和 *tra* 相似, *rse* 在虹彩细胞中表现出自主作用, 黑色素细胞减少和条纹的缺陷是由虹彩细胞缺失造成的^[114]。

斑马鱼 *ece2b* 编码内皮素转化酶 2b (Ece2b), *ece2b* 突变体 *karneol* (*kar*) 幼体无色素沉着缺陷, 但成体虹彩细胞和黑色素细胞大量减少, 并且只形成两条深色条纹, 类似于弱等位基因 *rse* 突变的表型。通过对 *kar* 变态过程中虹彩细胞的观察, 证明了 *ece2b* 在斑马鱼条纹形成过程中对虹彩细胞的增殖和聚集是必需的, 通过体外细胞移植实验证明了 *ece2b* 以非细胞自主的方式促进虹彩细胞发育^[112]。

4.3 PKA 信号通路

腺苷酸环化酶催化 ATP 生成 cAMP 后, cAMP 激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA), PKA 通过磷酸化蛋白质参与到细胞分化、生长等各种生命活动^[115]。在黑色素细胞中, cAMP-PKA

信号通路激活了 *mitf* 转录并参与了黑色素小体运输^[27-28]。在斑马鱼虹彩细胞中, PKA 的激活以独立于 *foxd3* 的方式抑制了虹彩细胞分化。在斑马鱼胚胎 17~20 hpf 时, 用可激活 PKA 的腺苷酸环化酶激活剂毛喉素 (forskolin) 对其进行处理, 4 dpf 时虹彩细胞数量显著减少, 而进一步用 PKA 的抑制剂 H-89 二盐酸盐 (H-89) 进行处理, 虹彩细胞数量显著增加。此外, 用 forskolin 处理过的胚胎 *pnp4a* 表达显著降低, 而 H-89 处理过的胚胎 *pnp4a* 表达显著升高, 表明 PKA 的激活抑制了虹彩细胞分化。这种抑制作用需要 *mitfa* 的活性。4 dpf 时, 用 forskolin 处理 *mitfa/nacre* 突变体显著减少了虹彩细胞的数量, 但减少的程度低于 forskolin 处理的野生型胚胎, 这表明部分虹彩细胞在缺失 *mitfa* 的情况下对 PKA 不敏感^[116]。已知 *foxd3* 通过抑制 *mitfa* 的表达增加了双向潜能细胞向虹彩细胞分化的可能^[65]。虽然用 forskolin 处理后的胚胎中 *mitfa* 表达区域增加、*pnp4a* 的表达降低, 但发现 *foxd3* 表达的区域也增加, 表明 PKA 并不通过调控 *foxd3* 的表达来抑制虹彩细胞分化^[116]。

目前关于以上这 3 种信号通路在虹彩细胞中的研究还不完善, Alkal/Ltk 信号通路和内皮素信号通路都只发现了相应的配体和受体, 但受体被激活后引发的下游细胞内级联反应尚不清楚。在虹彩细胞中, 尚不清楚 PKA 被激活后调控了哪些基因的转录而导致虹彩细胞分化被抑制。这些信号通路可能与已报道的影响虹彩细胞发育和存活的基因存在上下游调控关系, 未来可进一步研究相关基因及蛋白的互作。

上述 *tra*、*shd* 和 *rse* 等斑马鱼突变体不仅虹彩细胞有缺失, 条纹也有缺陷, 表明虹彩细胞对斑马鱼条纹形成具有重要作用^[53]。在斑马鱼条纹形成中, 虹彩细胞前体最先迁移到水平肌隔 (horizontal myoseptum), 进一步通过分化、增殖和迁移形成了密集的虹彩细胞并组织形成初级间隔纹^[117]。过去一直认为这种密集的虹彩细胞可转变成松散的虹彩细胞, 进而迁移和增殖形成条纹区, 之后松散的虹彩细胞又聚集成密集的虹彩细胞并形成次级间隔纹^[53, 117-118]。然而后来弗吉尼亚大学 Parichy 课题组发现虹彩细胞没有从间隔纹迁移到条纹区, 并且基于间隔纹和条纹区的虹彩细胞具有不同的鸟嘌呤晶体超微结构组织、排布方式、光学特性以及转录组基因表达谱特征, 提出了虹彩细胞在条纹形成作用中的原位分化模型 (the dif-

ferentiation *in situ* model), 即在变态过程中, 虹彩细胞前体根据微环境信号的差异分化成不同的虹彩细胞亚型^[54]。

5 总结与展望

由色素细胞构成的体色对鱼类生存繁衍、躲避敌害、种内种间交流等均具有重要作用。在各种色素细胞中, 目前对虹彩细胞的研究仍较为薄弱。本文综述了虹彩细胞的呈色及颜色变化机制、鸟嘌呤合成及调控基因、影响虹彩细胞发育和存活的基因及信号通路的研究进展, 有助于深化对虹彩细胞发育和存活的基因调控、与其他色素细胞间的相互作用以及鱼类体色的形成机制的认识。虹彩细胞的呈色机制和鸟嘌呤合成途径已被详细解析, 但对鸟嘌呤运输进虹彩小体的基因调控认识还不充分, 虽已通过转录组分析发现了可能参与该过程的部分基因, 但仍需进一步的功能验证。未来需要进一步鉴定虹彩细胞分化、迁移、增殖和存活等过程关键基因, 对已知的调控虹彩细胞发育的转录因子也需要鉴定其调控的下游靶基因, 并明确不同基因间的相互作用、信号通路和调控网络。由于真骨鱼类特有的第3轮基因组复制, 许多影响虹彩细胞呈色(鸟嘌呤合成)和发育的关键基因在真骨鱼类具有2个拷贝, 这些复制基因是否亚功能化和新功能化有待进一步研究。虹彩细胞和黑色素细胞之间的关系也值得关注, 这两种细胞被认为具有一个共同的前体细胞, 这一点可以从影响虹彩细胞发育的基因突变后导致了黑色素细胞的异常(反之亦然)得到支持, 但对这种前体细胞特有的特征如特定基因表达或沉默的认识还不充分, 其分化为虹彩细胞或黑色素细胞的决定因素和调控基因仍需进一步研究。如何通过虹彩细胞的基础研究创制出体色优良的新种质以服务水产养殖也是将来努力的方向。

(作者声明本文无实际或潜在的利益冲突)

参考文献 (References):

- [1] Endler J A. Natural and sexual selection on color patterns in poeciliid fishes[J]. *Environmental Biology of Fishes*, 1983, 9(2): 173-190.
- [2] Price A C, Weadick C J, Shim J, *et al.* Pigments, patterns, and fish behavior[J]. *Zebrafish*, 2008, 5(4): 297-307.
- [3] Hubbard J K, Uy J A C, Hauber M E, *et al.* Vertebrate pigmentation: from underlying genes to adaptive function[J]. *Trends in Genetics*, 2010, 26(5): 231-239.
- [4] Patterson L B, Parichy D M. Zebrafish pigment pattern formation: insights into the development and evolution of adult form[J]. *Annual Review of Genetics*, 2019, 53: 505-530.
- [5] Bagnara J T, Matsumoto J, Ferris W, *et al.* Common origin of pigment cells[J]. *Science*, 1979, 203(4379): 410-415.
- [6] Nüsslein-Volhard C, Singh A P. How fish color their skin: a paradigm for development and evolution of adult patterns: multipotency, plasticity, and cell competition regulate proliferation and spreading of pigment cells in zebrafish coloration[J]. *BioEssays*, 2017, 39(3): 1600231.
- [7] Le Douarin N M, Dupin E. Multipotentiality of the neural crest[J]. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2003, 13(5): 529-536.
- [8] Hirata M, Nakamura K I, Kondo S. Pigment cell distributions in different tissues of the zebrafish, with special reference to the striped pigment pattern[J]. *Developmental Dynamics*, 2005, 234(2): 293-300.
- [9] 王成辉. 鱼类体色变异的遗传基础研究进展简述[J]. *上海海洋大学学报*, 2012, 21(5): 737-742.
Wang C H. Brief summary on genetic basis of pigmentation in fish[J]. *Journal of Shanghai Ocean University*, 2012, 21(5): 737-742 (in Chinese).
- [10] Weston J A. Sequential segregation and fate of developmentally restricted intermediate cell populations in the neural crest lineage[J]. *Current Topics in Developmental Biology*, 1991, 25: 133-153.
- [11] Petratou K, Subkhankulova T, Lister J A, *et al.* A systems biology approach uncovers the core gene regulatory network governing iridophore fate choice from the neural crest[J]. *PLoS Genetics*, 2018, 14(10): e1007402.
- [12] Petratou K, Spencer S A, Kelsh R N, *et al.* The *MITF* paralog *tfec* is required in neural crest development for fate specification of the iridophore lineage from a multipotent pigment cell progenitor[J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0244794.
- [13] Fujii R. The regulation of motile activity in fish chromosome

- matophores[J]. *Pigment Cell Research*, 2000, 13(5): 300-319.
- [14] Grether G F, Kolluru G R, Nersissian K. Individual colour patches as multicomponent signals[J]. *Biological Reviews*, 2004, 79(3): 583-610.
- [15] Goda M, Ohata M, Ikoma H, *et al.* Integumental red-dish-violet coloration owing to novel dichromatic chromatophores in the teleost fish, *Pseudochromis diadema*[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2011, 24(4): 614-617.
- [16] Olsson M, Stuart-Fox D, Ballen C. Genetics and evolution of colour patterns in reptiles[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2013, 24(6-7): 529-541.
- [17] Goda M, Fujiyoshi Y, Sugimoto M, *et al.* Novel dichromatic chromatophores in the integument of the mandarin fish *Synchiropus splendidus*[J]. *The Biological Bulletin*, 2013, 224(1): 14-17.
- [18] Wucherer M F, Michiels N K. A fluorescent chromatophore changes the level of fluorescence in a reef fish[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e37913.
- [19] Greenfield D W, Suzuki T. *Eviota atriventris*, a new goby previously misidentified as *Eviota pellucida* Larson (Teleostei: Gobiidae)[J]. *Zootaxa*, 2012, 3197(1): 55-62.
- [20] Wucherer M F, Michiels N K. Regulation of red fluorescent light emission in a cryptic marine fish[J]. *Frontiers in Zoology*, 2014, 11(1): 1.
- [21] Hamied A, Alnedawy Q, Correia A, *et al.* Identification and characterization of highly fluorescent pigment cells in embryos of the Arabian killifish (*Aphanius dispar*)[J]. *iScience*, 2020, 23(11): 101674.
- [22] Bagnara J T, Matsumoto J. Comparative anatomy and physiology of pigment cells in nonmammalian tissues[M]//Nordlund J J, Boissy R E, Hearing V J, *et al.* The pigmentary system: physiology and pathophysiology. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd., 2006: 11-59.
- [23] Sköld H N, Aspöngren S, Cheney K L, *et al.* Fish chromatophores—from molecular motors to animal behavior[J]. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 2016, 321: 171-219.
- [24] Lorin T, Brunet F G, Laudet V, *et al.* Teleost fish-specific preferential retention of pigmentation gene-containing families after whole genome duplications in vertebrates[J]. *G3 Genes| Genomes| Genetics*, 2018, 8(5): 1795-1806.
- [25] Pavan W J, Raible D W. Specification of neural crest into sensory neuron and melanocyte lineages[J]. *Developmental Biology*, 2012, 366(1): 55-63.
- [26] Kimler V A, Taylor J D. Morphological studies on the mechanisms of pigmentary organelle transport in fish xanthophores and melanophores[J]. *Microscopy Research and Technique*, 2002, 58(6): 470-480.
- [27] Bang J, Zippin J H. Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signaling in melanocyte pigmentation and melanomagenesis[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2021, 34(1): 28-43.
- [28] Aspöngren S, Hedberg D, Sköld H N, *et al.* New insights into melanosome transport in vertebrate pigment cells[J]. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 2008, 272: 245-302.
- [29] 田雪, 彭念念, 李学军. 硬骨鱼类黑色素细胞的研究进展[J]. *水产学报*, 2022, 46(12): 2467-2475.
- Tian X, Peng N N, Li X J. Research development of xanthophore in Osteichthyes[J]. *Journal of Fisheries of China*, 2022, 46(12): 2467-2475 (in Chinese).
- [30] Gur D, Nicolas J D, Brumfeld V, *et al.* The dual functional reflecting iris of the zebrafish[J]. *Advanced Science*, 2018, 5(8): 1800338.
- [31] 于道德, 张少春, 宋静静, 等. 鱼类色素细胞及其生态学意义概述[J]. *广西科学院学报*, 2020, 36(2): 117-123.
- Yu D D, Zhang S C, Song J J, *et al.* Overview of fish pigment cells and the ecological significance[J]. *Journal of Guangxi Academy of Sciences*, 2020, 36(2): 117-123 (in Chinese).
- [32] Denton E J, Land M F. Mechanism of reflexion in silvery layers of fish and cephalopods[J]. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 1971, 178(1050): 43-61.
- [33] Ng A, Uribe R A, Yieh L, *et al.* Zebrafish mutations in *gart* and *paics* identify crucial roles for de novo purine synthesis in vertebrate pigmentation and ocular development[J]. *Development*, 2009, 136(15): 2601-2611.
- [34] Kimura T, Takehana Y, Naruse K. *pnp4a* is the causal gene of the medaka iridophore mutant *guanineless*[J]. *G3 Genes| Genomes| Genetics*, 2017, 7(4): 1357-1363.
- [35] Lythgoe J N, Shand J. The structural basis for irides-

- cent colour changes in dermal and corneal iridophores in fish[J]. *Journal of Experimental Biology*, 1989, 141(1): 313-325.
- [36] Gur D, Palmer B A, Leshem B, *et al.* The mechanism of color change in the neon tetra fish: a light-induced tunable photonic crystal array[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(42): 12426-12430.
- [37] Ligon R A, McCartney K L. Biochemical regulation of pigment motility in vertebrate chromatophores: a review of physiological color change mechanisms[J]. *Current Zoology*, 2016, 62(3): 237-252.
- [38] Levy-Lior A, Pokroy B, Levavi-Sivan B, *et al.* Biogenic guanine crystals from the skin of fish may be designed to enhance light reflectance[J]. *Crystal Growth & Design*, 2008, 8(2): 507-511.
- [39] Gur D, Leshem B, Oron D, *et al.* The structural basis for enhanced silver reflectance in koi fish scale and skin[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, 136(49): 17236-17242.
- [40] Levy-Lior A, Shimoni E, Schwartz O, *et al.* Guanine-based biogenic photonic-crystal arrays in fish and spiders[J]. *Advanced Functional Materials*, 2010, 20(2): 320-329.
- [41] Oshima N, Fujii R. Motile mechanism of blue damselfish (*Chrysiptera cyanea*) iridophores[J]. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 1987, 8(1): 85-90.
- [42] Oshima N, Nagaishi H. Study of the motile mechanism in neon tetra (*Paracheirodon innesi*) iridophores[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology-Part A: Physiology*, 1992, 102(2): 273-278.
- [43] Scharl M, Larue L, Goda M, *et al.* What is a vertebrate pigment cell?[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2016, 29(1): 8-14.
- [44] Kottler V A, Künstner A, Scharl M. Pheomelanin in fish?[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2015, 28(3): 355-356.
- [45] Menter D G, Obika M, Tchen T T, *et al.* Leucophores and iridophores of *Fundulus heteroclitus*: biophysical and ultrastructural properties[J]. *Journal of Morphology*, 1979, 160(1): 103-119.
- [46] Oliphant L W, Hudon J. Pteridines as reflecting pigments and components of reflecting organelles in vertebrates[J]. *Pigment Cell Research*, 1993, 6(4 Pt 1): 205-208.
- [47] Armstrong T N, Cronin T W, Bradley B P. Microspectrophotometric analysis of intact chromatophores of the Japanese medaka, *Oryzias latipes*[J]. *Pigment Cell Research*, 2000, 13(2): 116-119.
- [48] 刘晓东, 陈再忠. 鱼类色素细胞及体色调控[J]. *水产科技情报*, 2008, 35(1): 13-18.
- Liu X D, Chen Z Z. Pigment cells and body color regulation of fish[J]. *Fisheries Science & Technology Information*, 2008, 35(1): 13-18 (in Chinese).
- [49] Land M F. The physics and biology of animal reflectors[J]. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 1972, 24: 75-106.
- [50] Gur D, Politi Y, Sivan B, *et al.* Guanine-based photonic crystals in fish scales form from an amorphous precursor[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 52(1): 388-391.
- [51] Löllgen S, Weiher H. The role of the Mpv17 protein mutations of which cause mitochondrial DNA depletion syndrome (MDDS): lessons from homologs in different species[J]. *Biological Chemistry*, 2015, 396(1): 13-25.
- [52] Ziegler I. The pteridine pathway in zebrafish: regulation and specification during the determination of neural crest cell-fate[J]. *Pigment Cell Research*, 2003, 16(3): 172-182.
- [53] Singh A P, Schach U, Nüsslein-Volhard C. Proliferation, dispersal and patterned aggregation of iridophores in the skin prefigure striped coloration of zebrafish[J]. *Nature Cell Biology*, 2014, 16(6): 604-611.
- [54] Gur D, Bain E J, Johnson K R, *et al.* *In situ* differentiation of iridophore crystallotypes underlies zebrafish stripe patterning[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 6391.
- [55] Goda M, Fujii R. The blue coloration of the common surgeonfish, *Paracanthurus hepatus*-II. color revelation and color changes[J]. *Zoological Science*, 1998, 15(3): 323-333.
- [56] Mähger L M, Land M F, Siebeck U E, *et al.* Rapid colour changes in multilayer reflecting stripes in the paradise whiptail, *Pentapodus paradiseus*[J]. *Journal of Experimental Biology*, 2003, 206(Pt 20): 3607-3613.
- [57] Nagaishi H, Oshima N. Ultrastructure of the motile iridophores of the neon tetra[J]. *Zoological Science*, 1992, 9(1): 65-75.

- [58] Fujii R, Hayashi H, Toyohara J, *et al.* Analysis of the reflection of light from motile iridophores of the dark sleeper, *Odontobutis obscura obscura*[J]. *Zoological Science*, 1991, 8(3): 461-470.
- [59] Oshima N, Kasukawa H, Fujii R. Control of chromatophore movements in the blue-green damselfish, *Chromis viridis*[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology-Part C: Comparative Pharmacology*, 1989, 93(2): 239-245.
- [60] Nagaishi H, Oshima N. Neural control of motile activity of light-sensitive iridophores in the neon tetra[J]. *Pigment Cell Research*, 1989, 2(6): 485-492.
- [61] Iga T, Kinutani J, Maeno N. Motility of cultured iridophores from the freshwater goby *Odontobutis obscura*[J]. *Zoological Science*, 1990, 7: 401-407.
- [62] Maeno N, Iga T. Adrenergic mechanisms associated with the movement of platelets in iridophores from the freshwater goby, *Odontobutis obscura*[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology-Part C: Comparative Pharmacology*, 1992, 102(2): 233-237.
- [63] Pareek V, Tian H, Winograd N, *et al.* Metabolomics and mass spectrometry imaging reveal channeled de novo purine synthesis in cells[J]. *Science*, 2020, 368(6488): 283-290.
- [64] Higdon C W, Mitra R D, Johnson S L. Gene expression analysis of zebrafish melanocytes, iridophores, and retinal pigmented epithelium reveals indicators of biological function and developmental origin[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e67801.
- [65] Curran K, Lister J A, Kunkel G R, *et al.* Interplay between Foxd3 and Mitf regulates cell fate plasticity in the zebrafish neural crest[J]. *Developmental Biology*, 2010, 344(1): 107-118.
- [66] 李中军, 温彬, 马腾飞, 等. 蓝色七彩神仙鱼虹彩细胞呈色相关基因的发掘 [J/OL]. 水产学报: 1-12. (2022-12-15)[2023-04-27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1283.S.20221214.0951.001.html>.
Li Z J, Wen B, Ma T F, *et al.* Exploration of candidate genes related to iridophore presenting blue skin in discus fish (*Symphysodon haraldi*)[J/OL]. *Journal of Fisheries of China*: 1-12. (2022-12-15)[2023-04-27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1283.S.20221214.0951.001.html> (in Chinese).
- [67] Zhou L L, Liang H W, Zhou X Y, *et al.* Genetic characteristic and RNA-Seq analysis in transparent mutant of carp-goldfish nucleocytoplasmic hybrid[J]. *Genes*, 2019, 10(9): 704.
- [68] Pareek V, Pedley A M, Benkovic S J. Human de novo purine biosynthesis[J]. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 2021, 56(1): 1-16.
- [69] Elworthy S, Lister J A, Carney T J, *et al.* Transcriptional regulation of *mitfa* accounts for the *sox10* requirement in zebrafish melanophore development[J]. *Development*, 2003, 130(12): 2809-2818.
- [70] Delfino-Machin M, Madelaine R, Busolin G, *et al.* Sox10 contributes to the balance of fate choice in dorsal root ganglion progenitors[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0172947.
- [71] Lister J A, Lane B M, Nguyen A, *et al.* Embryonic expression of zebrafish MiT family genes *tfe3b*, *tfeb*, and *tfec*[J]. *Developmental Dynamics*, 2011, 240(11): 2529-2538.
- [72] Lister J A, Cooper C, Nguyen K, *et al.* Zebrafish Foxd3 is required for development of a subset of neural crest derivatives[J]. *Developmental Biology*, 2006, 290(1): 92-104.
- [73] Levy C, Khaled M, Fisher D E. MITF: master regulator of melanocyte development and melanoma oncogene[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2006, 12(9): 406-414.
- [74] Greenhill E R, Rocco A, Vibert L, *et al.* An iterative genetic and dynamical modelling approach identifies novel features of the gene regulatory network underlying melanocyte development[J]. *PLoS Genetics*, 2011, 7(9): e1002265.
- [75] Johnson S L, Nguyen A N, Lister J A. *mitfa* is required at multiple stages of melanocyte differentiation but not to establish the melanocyte stem cell[J]. *Developmental Biology*, 2011, 350(2): 405-413.
- [76] Lister J A, Robertson C P, Lepage T, *et al.* *nacre* encodes a zebrafish microphthalmia-related protein that regulates neural-crest-derived pigment cell fate[J]. *Development*, 1999, 126(17): 3757-3767.
- [77] Wang C X, Kocher T D, Wu J Z, *et al.* Knockout of microphthalmia-associated transcription factor (*mitf*) confers a red and yellow tilapia with few pigmented melanophores[J]. *Aquaculture*, 2023, 565: 739151.
- [78] Ignatius M S, Moose H E, El-Hodiri H M, *et al.* *col-*

- gate/hdac1* repression of *foxd3* expression is required to permit *mitfa*-dependent melanogenesis[J]. *Developmental Biology*, 2008, 313(2): 568-583.
- [79] Curran K, Raible D W, Lister J A. Foxd3 controls melanophore specification in the zebrafish neural crest by regulation of Mitf[J]. *Developmental Biology*, 2009, 332(2): 408-417.
- [80] Yan B, Liu B, Zhu C D, *et al.* microRNA regulation of skin pigmentation in fish[J]. *Journal of Cell Science*, 2013, 126(Pt 15): 3401-3408.
- [81] Nakayama Y, Inomata C, Yuikawa T, *et al.* Comprehensive analysis of target genes in zebrafish embryos reveals *gbx2* involvement in neurogenesis[J]. *Developmental Biology*, 2017, 430(1): 237-248.
- [82] Hozumi S, Shirai M, Wang J X, *et al.* The N-terminal domain of gastrulation brain homeobox 2 (*Gbx2*) is required for iridophore specification in zebrafish[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 502(1): 104-109.
- [83] Nakayama Y, Kikuta H, Kanai M, *et al.* *Gbx2* functions as a transcriptional repressor to regulate the specification and morphogenesis of the mid-hindbrain junction in a dosage- and stage-dependent manner[J]. *Mechanisms of Development*, 2013, 130(11-12): 532-552.
- [84] Lopes S S, Yang X Y, Müller J, *et al.* Leukocyte tyrosine kinase functions in pigment cell development[J]. *PLoS Genetics*, 2008, 4(3): e1000026.
- [85] Jang H S, Chen Y J, Ge J X, *et al.* Epigenetic dynamics shaping melanophore and iridophore cell fate in zebrafish[J]. *Genome Biology*, 2021, 22(1): 282.
- [86] Lane B M, Lister J A. *Otx* but not *Mitf* transcription factors are required for zebrafish retinal pigment epithelium development[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49357.
- [87] Sperl L E, Hagn F. NMR structural and biophysical analysis of the disease-linked inner mitochondrial membrane protein MPV17[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2021, 433(15): 167098.
- [88] Krauss J, Astrinides P, Frohnhöfer H G, *et al.* *transparent*, a gene affecting stripe formation in zebrafish, encodes the mitochondrial protein Mpv17 that is required for iridophore survival[J]. *Biology Open*, 2013, 2(7): 703-710.
- [89] D'Agati G, Beltre R, Sessa A, *et al.* A defect in the mitochondrial protein Mpv17 underlies the transparent *casper* zebrafish[J]. *Developmental Biology*, 2017, 430(1): 11-17.
- [90] White R M, Sessa A, Burke C, *et al.* Transparent adult zebrafish as a tool for *in vivo* transplantation analysis[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(2): 183-189.
- [91] Bian W P, Pu S Y, Xie S L, *et al.* Loss of *mpv17* affected early embryonic development via mitochondria dysfunction in zebrafish[J]. *Cell Death Discovery*, 2021, 7(1): 250.
- [92] 徐萌萌. *mpv17* 突变导致罗非鱼虹彩细胞缺失和精子延迟 [D]. 重庆: 西南大学, 2022.
- Xu M M. Mutation in *mpv17* results in loss of iridophores and delay of spermatogenesis in tilapia[D]. Chongqing: Southwest University, 2022 (in Chinese).
- [93] El-Hattab A W, Wang J L, Dai H Z, *et al.* *MPV17*-related mitochondrial DNA maintenance defect: new cases and review of clinical, biochemical, and molecular aspects[J]. *Human Mutation*, 2018, 39(4): 461-470.
- [94] Manini A, Abati E, Comi G P, *et al.* Mitochondrial DNA homeostasis impairment and dopaminergic dysfunction: a trembling balance[J]. *Ageing Research Reviews*, 2022, 76: 101578.
- [95] Martorano L, Peron M, Laquatra C, *et al.* The zebrafish orthologue of the human hepatocerebral disease gene *MPV17* plays pleiotropic roles in mitochondria[J]. *Disease Models & Mechanisms*, 2019, 12(3): dmm037226.
- [96] Costa R, Muccioli S, Brillo V, *et al.* Mitochondrial dysfunction interferes with neural crest specification through the FoxD3 transcription factor[J]. *Pharmacological Research*, 2021, 164: 105385.
- [97] Costa R, Peruzzo R, Bachmann M, *et al.* Impaired mitochondrial ATP production downregulates Wnt signaling via ER stress Induction[J]. *Cell Reports*, 2019, 28(8): 1949-1960.e6.
- [98] Dorsky R I, Raible D W, Moon R T. Direct regulation of *nacre*, a zebrafish *MITF* homolog required for pigment cell formation, by the Wnt pathway[J]. *Genes & Development*, 2000, 14(2): 158-162.
- [99] Lang M R, Patterson L B, Gordon T N, *et al.* *Basonucilin-2* requirements for zebrafish adult pigment pattern development and female fertility[J]. *PLoS Genetics*, 2009, 5(11): e1000744.
- [100] Salis P, Lorin T, Lewis V, *et al.* Developmental and

- comparative transcriptomic identification of iridophore contribution to white barring in clownfish[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2019, 32(3): 391-402.
- [101] Reshetnyak A V, Murray P B, Shi X R, *et al.* Augmentor α and β (FAM150) are ligands of the receptor tyrosine kinases ALK and LTK: hierarchy and specificity of ligand-receptor interactions[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(52): 15862-15867.
- [102] Reshetnyak A V, Mohanty J, Tomé F, *et al.* Identification of a biologically active fragment of ALK and LTK-Ligand 2 (augmentor- α)[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(33): 8340-8345.
- [103] Fadeev A, Krauss J, Singh A P, *et al.* Zebrafish leucocyte tyrosine kinase controls iridophore establishment, proliferation and survival[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2016, 29(3): 284-296.
- [104] Mo E S, Cheng Q N, Reshetnyak A V, *et al.* Alk and Ltk ligands are essential for iridophore development in zebrafish mediated by the receptor tyrosine kinase Ltk[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(45): 12027-12032.
- [105] Fadeev A, Mendoza-Garcia P, Irion U, *et al.* ALKALs are *in vivo* ligands for ALK family receptor tyrosine kinases in the neural crest and derived cells[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(4): E630-E638.
- [106] Walderich B, Singh A P, Mahalwar P, *et al.* Homotypic cell competition regulates proliferation and tiling of zebrafish pigment cells during colour pattern formation[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 11462.
- [107] Singh A P, Dinwiddie A, Mahalwar P, *et al.* Pigment cell progenitors in zebrafish remain multipotent through metamorphosis[J]. *Developmental Cell*, 2016, 38(3): 316-330.
- [108] Braasch I, Scharl M. Evolution of endothelin receptors in vertebrates[J]. *General and Comparative Endocrinology*, 2014, 209: 21-34.
- [109] Braasch I, Volff J N, Scharl M. The endothelin system: evolution of vertebrate-specific ligand-receptor interactions by three rounds of genome duplication[J]. *Molecular Biology and Evolution*, 2009, 26(4): 783-799.
- [110] Camargo-Sosa K, Colanesi S, Müller J, *et al.* Endothelin receptor Aa regulates proliferation and differentiation of Erb-dependent pigment progenitors in zebrafish[J]. *PLoS Genetics*, 2019, 15(2): e1007941.
- [111] Krauss J, Frohnhöfer H G, Walderich B, *et al.* Endothelin signalling in iridophore development and stripe pattern formation of zebrafish[J]. *Biology Open*, 2014, 3(6): 503-509.
- [112] Johnson S L, Africa D, Walker C, *et al.* Genetic control of adult pigment stripe development in zebrafish[J]. *Developmental Biology*, 1995, 167(1): 27-33.
- [113] Parichy D M, Mellgren E M, Rawls J F, *et al.* Mutational analysis of *Endothelin receptor b1 (rose)* during neural crest and pigment pattern development in the zebrafish *Danio rerio*[J]. *Developmental Biology*, 2000, 227(2): 294-306.
- [114] Frohnhöfer H G, Krauss J, Maischein H M, *et al.* Iridophores and their interactions with other chromatophores are required for stripe formation in zebrafish[J]. *Development*, 2013, 140(14): 2997-3007.
- [115] Vandamme J, Castermans D, Thevelein J M. Molecular mechanisms of feedback inhibition of protein kinase A on intracellular cAMP accumulation[J]. *Cellular Signalling*, 2012, 24(8): 1610-1618.
- [116] Cooper C D, Erickson S D, Yin S, *et al.* Protein kinase A signaling inhibits iridophore differentiation in zebrafish[J]. *Journal of Developmental Biology*, 2018, 6(4): 23.
- [117] Irion U, Singh A P, Nüsslein-Volhard C. The developmental genetics of vertebrate color pattern formation: Lessons from zebrafish[J]. *Current Topics in Developmental Biology*, 2016, 117: 141-169.
- [118] Fadeev A, Krauss J, Frohnhöfer H G, *et al.* Tight junction protein 1a regulates pigment cell organisation during zebrafish colour patterning[J]. *eLife*, 2015, 4: e06545.

Research advances of iridophores in Teleosts

TIAN Junshan , TANG Yuxin , WANG Chenxu ^{*} , WANG Deshou ^{*}

(Key Laboratory of Freshwater Fish Reproduction and Development, Ministry of Education, School of Life Sciences,
Southwest University, Chongqing 400715, China)

Abstract: The iridophore is a kind of common pigment cell in teleosts. It contains a large number of iridosomes, which contain reflecting platelets with high refractive index composed of guanine crystals. The reflecting platelets and the cytoplasm with low refractive index are alternately arranged to form alternating layers. After light is reflected by the alternating layers, the iridophores show an iridescent color through multilayer thin-film interference. Iridophores achieve color change by changing the distances between each of the reflecting platelets under the stimulation of hormones, sympathetic nervous system or external environment factors. Guanine is the basis for the coloration and color changes of iridophores, and its biosynthesis pathway has been analyzed in detail. Iridophores are differentiated from multipotent neural crest cells. The lineage specialization process of differentiation from neural crest cells to mature iridophores requires multiple genes. At present, some key genes have been found in the model organism, zebrafish, and the core gene regulatory network governing iridophore specification has been preliminarily analyzed through studying the interactions among those genes. At the same time, other genes and signaling pathways affecting the specialization, differentiation and survival of iridophores have also been found. This manuscript reviews advances of studies in the mechanism of coloration and color change of iridophores, the pathway and genes involved in guanine biosynthesis, as well as genes and signaling pathways affecting the development and survival of iridophores in teleosts. Prospects for future research directions are also provided. It is aimed at a deeper understanding of iridophores and providing a reference for studying gene regulation during iridophore development.

Key words: Teleosts; model fishes; iridophore; guanine biosynthesis; color change; lineage specification; gene regulation; signaling pathway

Corresponding authors: WANG Chenxu. E-mail: wolfgang0625@163.com;
WANG Deshou. E-mail: wdeshou@swu.edu.cn

Funding projects: National Natural Science Foundation of China (31872556, 31861123001); Chongqing Fishery Technology Innovation Union (2023); National Training Program of Innovation and Entrepreneurship for Undergraduates (202210635098)