

Выявление генов, вовлеченных в контроль белой окраски головы, у восьми российских пород крупного рогатого скота

Н.С. Юдин^{1,2}, Н.М. Белоногова¹, Д.М. Ларкин^{1,3} 

¹ Федеральное исследовательское учреждение Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

³ Королевский ветеринарный колледж, Лондонский университет, Лондон, Великобритания

Характерным признаком доместикизации является нарушение пигментации, приводящее к появлению пегости, вплоть до равномерной белой окраски тела животного. Целью работы была идентификация районов генома и генов-кандидатов, связанных с частным вариантом пегости, белой окраской головы, у представителей восьми российских пород крупного рогатого скота. После фильтрации для полногеномного анализа ассоциаций был использован набор из 131 709 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП). Ассоциативный анализ был проведен с помощью пакета EMMAX при использовании двух фенотипов: фенотип 1 – белая голова (при наличии преимущественно белого окраса) и туловище любого цвета (в том числе белого), фенотип 2 – белая голова и туловище обязательно небелого цвета. Для фенотипа 1 значимо ассоциированным оказался единственный ОНП BovineHD0500019319 на хромосоме 5. Этот же ОНП входил в состав кластера из трех значимых ОНП в районе 68803879–69365854 п. н., ассоциированного и с фенотипом 2. Внутри этого района находятся пять генов. Из них наиболее вероятным функциональным кандидатом является ген *SLC41A2*, в интроне которого локализован ОНП BovineHD0500019319. Ген *SLC41A2* кодирует белок потенциал-зависимого магниевого транспортера, который также может переносить ряд других катионов. Функция белка *SLC41A2* недостаточно изучена, однако известно, что другие белки этого семейства определяют окраску как кожи человека, так и шерсти животных. Положительные сигналы ассоциации для второго фенотипа обнаружены также на хромосомах 1–4, 6–15, 18, 19, 24, 27 и 29. Выявлено 37 районов генома крупного рогатого скота, достоверно ассоциированных с белой окраской головы.

Ключевые слова: крупный рогатый скот; аборигенный скот; порода; окраска; белая голова; полногеномный анализ ассоциаций; ген *SLC41A2*; доместикизация.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Юдин Н.С., Белоногова Н.М., Ларкин Д.М. Выявление генов, вовлеченных в контроль белой окраски головы, у восьми российских пород крупного рогатого скота. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018;22(2):217-223. DOI 10.18699/VJ18.350

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Yudin N.S., Belonogova N.M., Larkin D.M. Genes related to the white face colour pattern in eight Russian cattle breeds. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektzii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(2):217-223. DOI 10.18699/VJ18.350 (in Russian)

Received 14.11.2017
Accepted for publication 22.12.2017
© AUTHORS, 2018

 e-mail: dmlarkin@gmail.com

Genes related to the white face colour pattern in eight Russian cattle breeds

N.S. Yudin^{1,2}, N.M. Belonogova¹, D.M. Larkin^{1,3} 

¹ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³ Royal Veterinary College, University of London, London, UK

One of the major effects of domestication is change of animal coat colour to up to complete white colour of the whole body. It is possible that white colour of livestock animals had aesthetic significance for humans as well. The first step towards detection of genes and mutations controlling white colouring in animals is the genome-wide association studies. These studies, however, have not been done for the cattle breeds native to the Russian Federation. The aim of this study was therefore to identify genomic intervals and candidate genes that could be responsible for white face colouring in eight Russian cattle breeds. The data on genome-wide genotyping of 131,709 high-quality single nucleotide polymorphisms (SNPs) on 148 animals have been used in the program EMMAX. Association analysis has been performed using two related phenotypes: a) the white face with the rest of the body of any colour and b) white face with the rest of the body of different (non-white) colour. In the first case, the only statistically significant marker found was the SNP BovineHD0500019319 located on cattle chromosome (BTA) 5. The same SNP was the most significant within the cluster of three SNPs on BTA5: 68,803,879–69,365,854 associated also with the second phenotype. Five genes were found within this interval in the cattle genome, out of which the most likely functional candidate was *SLC41A2*, with the SNP BovineHD0500019319 found within its intronic sequence. *SLC41A2* encodes a magnesium transporter protein. However, the function of this gene is not well established. Other members of this gene family are the key genes controlling differences in human skin and animal coat colour. Additional significant association signals with the second phenotype have been detected in BTA 1–4, 6–15, 18, 19, 24, 27, and 29. Overall, 37 genomic intervals have been detected associated with white face colouring in eight Russian native cattle breeds.

Key words: cattle; native populations; breed; colouring; white face; genome-wide association studies; *SLC41A2*; domestication.

В ходе domestikации у животных, принадлежащих к разным таксонам, возникают сходные поведенческие, морфологические и физиологические модификации (отсутствие агрессивности по отношению к человеку; изменения окраски тела; морфологические деформации черепа, ушей и хвоста; более частые и внесезонные эстральные циклы, снижение веса мозга и размера зубов и т.д.) (Wilkins et al., 2014). Согласно концепции Д.К. Беляева, domestikация заключается в наследственном изменении поведения животных в условиях разведения в неволе, а многочисленные морфофизиологические преобразования домашних животных являются коррелированными ответами, связанными с селекцией по поведению (Belyaev, 1979; Трут, 2007). Один из характерных морфологических признаков domestikации – нарушение синтеза пигмента меланина, а также замедление темпов развития эмбриональных предшественников пигментных клеток (меланоцитов), приводящее к появлению белых пятен (пегости), вплоть до равномерной белой окраски тела (Прасолова, Трут, 1993). Такой фенотипический параллелизм наблюдается у крупного рогатого скота (КРС), лошадей, свиней, собак, кошек, американских норок, кур, голубей и др. (Трапезов, 2013; Ларкин, Юдин, 2016). Однако сходное изменение окраски даже у одного вида может быть связано с различными генами и биохимическими путями (Reissmann, Ludwig, 2013).

С развитием методов генотипирования ДНК стала возможной идентификация участков хромосом и отдельных генов, отвечающих за формирование окраски тела и пегости у животных, включая и сельскохозяйственные виды (Andersson, 2001; Seo et al., 2007; Cieslak et al., 2011; Schmutz, 2012). В настоящее время в геноме мыши (как наиболее изучаемого модельного вида) идентифицирован 171 ген, влияющий на окраску (Montoliu et al., 2017).

У млекопитающих меланоциты синтезируют два пигмента: эумеланин (черно-коричневые цвета) и феомеланин (желто-красные цвета) (D’Mello et al., 2016). В онтогенезе меланоциты образуются из клеток нервного валика (меланобластов). Созревание меланобластов, миграция и дифференцировка меланоцитов регулируются рядом сигнальных путей (например, endothelin receptor type B (EDNRB)/endothelin 3 (EDN3), v-kitHardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog (KIT)/KIT ligand (KITLG)) и транскрипционных факторов (например, microphthalmia associated transcription factor (MITF), paired box 3 (PAX3), sex-determining region Y (SRY), SRY-box 10 (SOX10)) (Sugumaran, Berek, 2016). Поэтому неудивительно, что при сравнении геномов пород домашних животных, отличающихся по окраске, в первую очередь находят следы селекции в генах *KIT*, *KITLG*, *MITF* и *PAX3* (Andersson, 2001; Schmutz, Berryere, 2007; Seo et al., 2007; Cieslak et al., 2011; Schmutz, 2012). При этом сходные фенотипы могут контролироваться различными генами как внутри одного вида, так и у разных видов. Например, присутствие или отсутствие пятнистости у крупного рогатого скота в ряде работ связывали с геном *KIT* (Seo et al., 2007; Schmutz, 2012), а у собак – с *MITF* (Schmutz, Berryere, 2007). Однако более вероятно, что в разных экспериментах и/или при рассмотрении многообразных вариантов окраски выявляется только часть генов окраски

(Andersson, 2009). Примером того, что схожая окраска может формироваться в результате разных биохимических процессов, является формирование белого окраса у лошадей, который связан с ранним поседением и определяется регуляторной мутацией (дупликацией) в интроне гена *STX17* (Rosengren Pielberg et al., 2008). Даже гены с большим эффектом (например, *KIT*) отвечают только за часть генетической дисперсии между пегими животными и животными с равномерной окраской, как было показано при сравнении семи пород КРС (Fontanesi et al., 2010).

Генетика пегости у домашних животных – предмет многочисленных исследований. К.Ф. Руде установил порядок возникновения белых пятен у животных с равномерной окраской: у лошадей в первую очередь пятна появляются на передней части головы, между холкой и серединой гривы, и на животе, сзади передних ног; у коров белое пятно появляется сначала на лбу, ближе к рогам, или на вымени (Руде, 1954). Классический генетический анализ позволил Т.А. Олсон (1981, 1999) предположить, что в генетическом контроле пегости принимают участие шесть локусов: *S* (spotting), *R* (roan), *Bt* (belting), *Bl* (blaze), *Bc* (brockling) и *Cs* (colour-sided). Мутация, непосредственно влияющая на фенотип, определена в настоящее время только для локуса *R* (Seitz et al., 1999). Локус *S* у гибридов герефордов картирован на хромосому 6 между микросателлитными маркерами BM4528 и EL03 (Grosz, MacNeil, 1999). В этом районе и находится ген *KIT*. L. Liu с коллегами (2009) сообщили об идентификации другого локуса, контролирующего фенотип spotting, на хромосоме 22 у гибридов голштинской и джерсейской пород в районе гена *MITF*. Путем ресеквенирования этого гена у представителей четырех итальянских пород КРС L. Fontanesi с коллегами (2012) установлено, что данный локус явно контролирует пегий фенотип, но это не единственный генетический фактор, контролирующий пегость у итальянских пород. Полногеномный анализ ассоциаций пропорции черного цвета в окраске быков-голландинов показал, что три локуса (*KIT*, *MITF* и локус на хромосоме 8) объясняют 24 % дисперсии по этому признаку (Hayes et al., 2010), а остальная часть дисперсии находится под контролем большого числа локусов с малым эффектом. Полногеномный анализ ассоциаций пегости у китайских голштинов выявил положительные сигналы в районе генов *KIT*, *IGFBP7* и *PDGFRA* (Fan et al., 2014). Таким образом, наследование пегости у животных имеет сложную генетическую основу, соответствующую количественному признаку (или даже ряду признаков).

Ситуация усложняется еще больше, если рассматривать частные варианты окраски. Мы уже упоминали формирование белой окраски у лошадей, обусловленной ранним поседением (Rosengren Pielberg et al., 2008). Локус, определяющий наличие «опоясывающего» пятна у КРС бурой швицкой породы, картирован в теломерном районе хромосомы 3 (Drögemüller et al., 2009). Показано также наличие общего гаплотипа 336 тыс. п. н., ассоциированного с данным признаком, у животных трех пород КРС (Drögemüller et al., 2010). Исследование генетики пигментации вокруг глаз у породы флеквик выявило 12 локусов, статистически достоверно ассоциированных с этим фенотипом (Pausch et al., 2012). Часть из них содержала гены



Fig. 1. Exemplary images of cattle breeds from Russia with a white head.
(a) Kazakh Whiteheaded, (b) Kalmyk, (c) Kostroma, (d) Ukrainian Whiteheaded, (e) Yakut, (f) Yaroslavl.

KIT, *KITLG*, *ERBB3*, *PAX3* и *MITF*, в то время как другие участки включали гены с менее очевидным влиянием на окраску.

Таким образом, для всестороннего понимания генетики окраски необходимы исследования как общих паттернов (например, монотонность или пятнистость), так и частных случаев (например, пигментация вокруг глаз или наличие черных пятен на кончиках ушей). Одному из таких частных случаев окраски, наличию белой головы, и посвящена настоящая работа.

Ранее мы с помощью полногеномного генотипирования провели анализ генетической структуры популяций и выявили историю происхождения 18 отечественных пород КРС (Yurchenko et al., 2018). Нас заинтересовало, что наличие белой головы зачастую является определяющим признаком породы, включенным в ее название, например: казахская белоголовая или украинская белоголовая. Поэтому целью настоящей работы была идентификация районов генома и генов-кандидатов, контролирующих белую окраску головы, у представителей восьми российских пород с помощью полногеномного анализа ассоциаций с использованием ранее полученного набора данных по генотипированию и фенотипированию.

Материалы и методы

Формирование выборок животных подробно описано нами ранее (Yurchenko et al., 2018). Анализ был проведен на выборке из восьми пород КРС (таблица) по цифровым фотографиям животных. Фенотип «белая голова» определяли в соответствии с общепринятой классификацией для паттерна окраски КРС «белая морда» (white face) – морда животного должна быть частично или полностью белой (Olson, 1999; Klungland, Vage, 2000; Schmutz, 2012) (рис. 1). Границу между головой и шеей проводили по

Breed sets and phenotypes

Breed	No. of animals	No. of white-headed animals
Phenotype 1: white head, rest of the body of any colour (including white)		
Bestuzhev	20	0
Buryat	23	0
Kazakh Whiteheaded	17	17
Kalmyk	23	7
Kostroma	16	6
Ukrainian Whiteheaded	10	10
Yakut	23	4
Yaroslavl	16	16
Total	148	60
Phenotype 2: white head, rest of the body of a colour other than white		
Bestuzhev	20	0
Buryat	22	0
Kazakh Whiteheaded	17	17
Kalmyk	23	7
Kostroma	10	0
Ukrainian Whiteheaded	10	10
Yakut	18	0
Yaroslavl	12	12
Total	132	46

краю и углу нижней челюсти к вершине сосцевидного отростка и далее по верхней выйной линии до инициона (Юдичев и др., 2013).

После первоначального анализа фотографий для исследования были выбраны животные двух фенотипов (см. таблицу). В каждом из них голова считалась белой при наличии преимущественно белого окраса (более 80 % площади). Животные с фенотипом 1 имели белую голову и туловище любого цвета (в том числе белого). При фенотипе 2 белая голова обязательно сочеталась с туловищем небелого цвета.

Исследование выполнили на выборке из нескольких пород, поскольку проведение анализа ассоциаций на ряде пород может улучшить его результаты, выявляя районы генома, вовлеченные в формирование признака у разных популяций (Raven et al., 2014). Венозную кровь собирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА К-2). Исследование проведено с соблюдением Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и одобрено Комиссией по биоэтике Института цитологии и генетики СО РАН (протокол № 37 от 28.11.2017).

ДНК выделяли из крови методом протеолитической обработки с последующей экстракцией фенолом (Sambrook, Russel, 2006). Генотипирование производили на чипе GeneSeek Genomic Profiler High-Density (GGP HD150K), содержащем около 139 тыс. однонуклеотидных полиморфных маркеров (ОНП). Фильтрацию ОНП выполняли с помощью программы PLINK (Purcell et al., 2007). Для полногеномного анализа ассоциаций использовали набор из 131 709 ОНП, оставшийся после исключения индивидов, генотипированных менее чем по 95 % всех ОНП; локусов, генотипированных менее чем у 99 % индивидов; ОНП с минимальной аллельной частотой менее 1 %; ОНП на половых хромосомах и с неизвестной хромосомной локализацией. Анализ проводили с помощью пакета EMMAX (Kang et al., 2010). Использовали статистическую модель $Y = B + SNP_j + e$, где Y – вектор фенотипических значений, B – фактор породы (матрица соответствия размером $n \times 8$, где n – общий объем выборки, 8 – число пород), SNP_j – вектор генотипов j -го ОНП и e – вектор остаточных ошибок. Для коррекции на множественные сравнения применяли поправку q -value < 0.05 (Storey, 2002). Гены внутри ассоциированных районов и в пределах ± 250 тыс. п. н. от них идентифицировали по сборке генома KPC UMD_3.1.1 с помощью браузера UCSC Genome Browser (Kent et al., 2002), с использованием референсного набора генов KPC (RefSeq).

Результаты и обсуждение

Значения факторов инфляции (λ), полученные при анализе наших данных, были 0.970 и 0.998 для первого и второго фенотипов соответственно. График (Q-Q plot) для обоих экспериментов представлен в Приложении 1¹. Для первого фенотипа значимо ассоциированным оказался единственный ОНП BovineHD0500019319 на хромосоме 5 (рис. 2; Приложение 2). Этот же ОНП входил в состав кластера из трех значимых ОНП в районе 68 803 879–69 365 854 п. н., ассоциированного со вторым фенотипом (см. Приложение

2), и был наиболее значимым из всех тестируемых ОНП (q -value = $2.88E-24$). Внутри района хромосомы 5 с координатами 68 803 879–69 365 854 п. н. локализованы пять генов: *SLC41A2*, *C5H12orf45*, *ALDH1L2*, *APPL2* и *C5H12orf75*. Из них наиболее вероятным функциональным кандидатом является ген *SLC41A2*, внутри интрона которого и находится ОНП BovineHD0500019319. Ген *SLC41A2* кодирует белок потенциал-зависимого транспортера магния и других катионов (Wabakken et al., 2003). При этом функция гена *SLC41A2* недостаточно изучена (Goymain, Quamme, 2005). Однако известно, что белки этого семейства (*SLC24A5*, *SLC36A1* и *SLC45A2*) входят в состав меланосом (Sharma et al., 2002). Мутации в генах *SLC24A5* и *SLC45A2* у человека вызывают альбинизм (Morice-Picard et al., 2014; Oki et al., 2017) и ассоциированы с цветом кожи и волос (Branicki et al., 2008; Basu Mallick et al., 2013). У рыбы *Danio rerio* мутации в гене *SLC45A2* приводят к гипопигментации кожи, которая исчезает при введении в эмбрионы соответствующей мПНК человека (Tsetskhladze et al., 2012). Делеция одного нуклеотида в гене *SLC45A2*, приводящая к образованию преждевременного стоп-кодона, обуславливает возникновение альбинизма у собак породы бульмастиф (Caduff et al., 2017). У овец уровень экспрессии мПНК *SLC45A2* на черных участках кожи существенно выше, чем на белых (Wang et al., 2016). У малой пустельги интенсивность оранжевого и светло-коричневого окраса оперения зависит от уровня экспрессии мПНК *SLC45A2* (Galván et al., 2017). Уровень экспрессии мПНК *SLC45A2* в коже у особей красной тилапии с пятнистой черной окраской выше, чем у особей с равномерной розовой окраской (Zhu et al., 2016). Характерная ярко-желтая, янтарная или оранжевая окраска радужной оболочки глаза (так называемый тигринный глаз) у лошадей породы Пасо Фино – также следствие мутаций в этом гене (Mack et al., 2017). У человека ген *SLC41A2* имеет схожий паттерн тканевой экспрессии с генами *SLC45A2* и *SLC24A5*, в том числе они экспрессируются в коже (BioGPS, 2017).

Положительные сигналы ассоциации для второго фенотипа обнаружены также на хромосомах 1–4, 6–15, 18, 19, 24, 27 и 29. Среди них привлекают внимание два района на хромосомах 7 и 10 (ОНП BovineHD0700006334 и Нармар32991-ВТА-125837 соответственно). На хромосоме 7 в этом районе локализованы гены *IL13*, *RAD50*, *IL5* и *IRF1*. Повышенное выделение интерлейкина 13 Т-клетками-хелперами второго типа наблюдается в диспластических родинках (невусах), представляющих собой внутридермальные или субэпидермальные скопления меланоцитов (Mitsui et al., 2016). Ген *RAD50* связан с гиперпигментацией и, по-видимому, подвергался отбору на фотопротекцию у африканских этнических групп (Izagirre et al., 2006). Интерлейкин 5 подавляет выработку меланина клетками глии после травматического повреждения периферического нерва (Rizvi et al., 2002). Белок IRF1 обуславливает наличие черно-белых полосок на плавниках у африканской рыбы *Neolamprologus meeli* (Ahi, Sefc, 2017).

На хромосоме 10 вблизи ОНП Нармар32991-ВТА-125837 находятся гены *VXS2* и *ABCD4*. Экспрессия белка Chx10, кодируемого геном *VXS2*, в развивающихся

¹ Приложения 1 и 2 см. по адресу:
<http://www.bionet.nsc.ru/vogis/download/pict-2018-22/appx4.pdf>

клетках пигментного эпителия сетчатки мышцы приводит к подавлению образования в них пигмента (Rowan et al., 2004).

ОНП BovineHD0400024003 на хромосоме 4 находится вблизи гена *WNT16*. Ранее с помощью полногеномного анализа ассоциаций было показано, что этот ген контролирует интенсивность черной окраски и степень пигментации сосков у коров голштинской породы в Китае (Fan et al., 2014). Ген *PPFIBP1*, расположенный вблизи ОНП BovineHD0500023392 на хромосоме 5, кодирует белок, относящийся к семейству липринов. Один из членов этого семейства ассоциирован с развитием меланомы (Luo et al., 2016). Сигнал на хромосоме 15 в районе ОНП BovineHD1500022401 может быть связан с геном *CRY2*. Показано, что белковый продукт этого гена обуславливает циркадный ритм пигментации волосяных фолликулов у человека (Hardman et al., 2015).

Интересно, что белая окраска головы характерна для ряда пород мясного направления селекции (казахская белоголовая и калмыцкая). Между тем вблизи ОНП Нармар32991-ВТА-125837 находится ген *ZNF410*, который при полногеномном анализе ассоциаций связан со структурой мышечных волокон, содержанием межмышечного жира и нежностью мяса у африканских пород мясного скота (Taye et al., 2017).

Район на хромосоме 11 с координатами 19.5 млн п. н. хотя и не содержит явных генов-кандидатов, которые могли бы влиять на окраску, тем не менее попадает в один из 12 локусов, ассоциированных с пигментацией вокруг глаз у КРС породы флетвик (Pausch et al., 2012). При этом ОНП BovineHD1100005968 находится на расстоянии всего в 156 тыс. п. н. от ОНП ВТВ-00753516, который был наиболее статистически значимым для этого локуса в работе Н. Pausch с коллегами (2012). Фенотип пигментации вокруг глаз в нашей выборке присутствовал у животных ярославской, серой украинской и калмыцкой пород. Так что вполне возможно, что в случае фенотипа 2 мы выявили район генома, связанный с пигментацией вокруг глаз.

В результате полногеномного анализа ассоциаций нами идентифицировано несколько локусов, которые потенциально могут участвовать в формировании фенотипа «белая голова» у восьми российских пород КРС. Эти локусы не содержат ранее идентифицированных основных генов окраски, хотя один локус перекрывается с ранее определенным районом, который был ассоциирован частным случаем фенотипа окраски головы у КРС (пигментация вокруг глаз). Причинами этого могут быть два фактора: 1) большое число пород в нашей выборке, предполагающее выявление общих межпородных локусов, тем самым снижение количества выявленных районов (как и наблюдалось для фенотипа 1); 2) структура выборки. В нашей работе использованы тауриновые породы КРС как европейского, так и азиатского происхождения (якутская, бурятская, калмыцкая). Существует гипотеза, что тауриновые породы азиатского происхождения – результат независимой доместикации *Bos taurus* в Азии (Zhang et al., 2013), что подтверждается и их сильной дивергенцией от других тауриновых пород (Yurchenko et al., 2018). Не исключено, что мы выявляем только те гены, которые имеют схожий эффект у филогенетически удаленных пород.

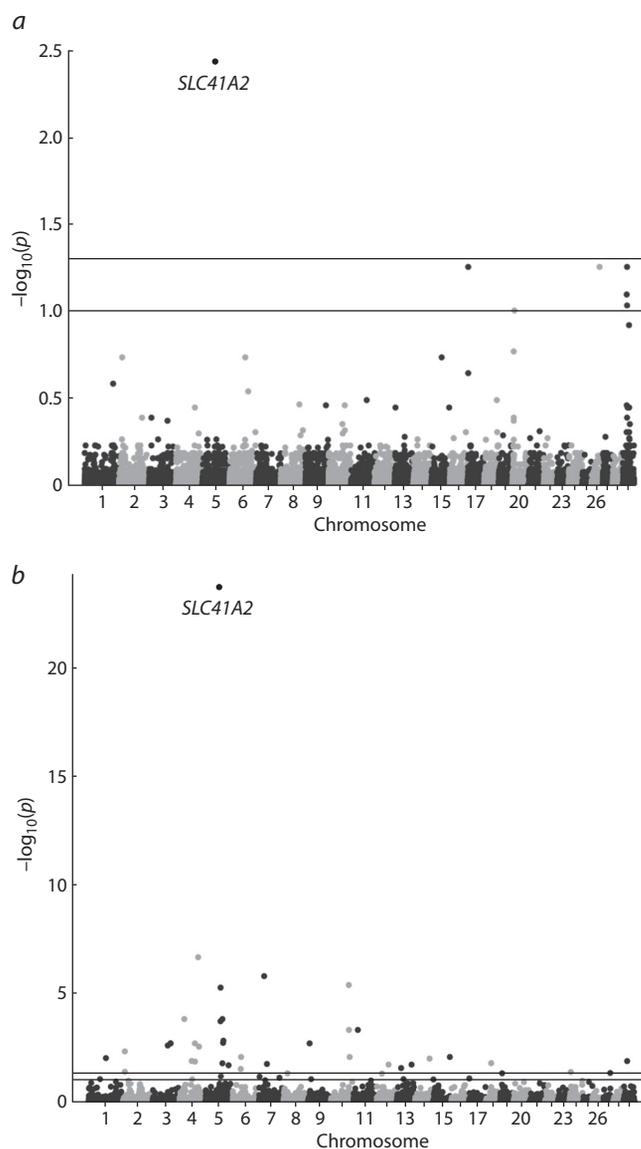


Fig. 2. Genome-wide association analysis of white head colouring in Russian cattle breeds.

(a) Phenotype 1: white head and the rest of the body of any colour (including white). (b) Phenotype 2: white head and the rest of the body of a colour other than white. SNPs sorted by autosome location: $-\log_{10}$ of raw p-values. The upper and lower horizontal lines indicate q-values of < 0.05 and < 0.10 , respectively.

Весьма вероятно, что имеет место и эффект, связанный с малым размером нашей выборки.

Таким образом, в ходе нашего исследования выявлено 37 районов генома КРС, ассоциированных с типом окраски головы. При этом наиболее достоверный сигнал получен в районе хромосомы 5 с координатами 68.8–69.4 млн п. н., содержащем ген *SLC41A2* – представителя генного семейства, несколько членов которого определяют окраску как кожи человека, так и шерсти животных. Полученные результаты можно использовать для последующего анализа этого района генома пород КРС с помощью секвенирования с целью поиска конкретных мутаций, приводящих к формированию белой окраски и пегости у ряда российских пород КРС.

Acknowledgments

This study was supported by the Russian Science Foundation, project 16-14-00090.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Ahi E.P., Sefc K.M. A gene expression study of dorso-ventrally restricted pigment pattern in adult fins of *Neolamprologus meeli*, an African cichlid species. *PeerJ*. 2017;5:e2843. DOI 10.7717/peerj.2843.
- Andersson L. Genetic dissection of phenotypic diversity in farm animals. *Nat. Rev. Genet.* 2001;2(2):130-138. DOI 10.1038/35052563.
- Andersson L. Genome-wide association analysis in domestic animals: a powerful approach for genetic dissection of trait loci. *Genetica*. 2009;136:341-349. DOI 10.1007/s10709-008-9312-4.
- Basu Mallick C., Iliescu F.M., Möls M., Hill S., Tamang R., Chaubey G., Goto R., Ho S.Y., Gallego Romero I., Crivellaro F., Hudjashov G., Rai N., Metspalu M., Mascie-Taylor C.G., Pitchappan R., Singh L., Mirazon-Lahr M., Thangaraj K., Vilems R., Kivisild T. The light skin allele of SLC24A5 in South Asians and Europeans shares identity by descent. *PLoS Genet.* 2013;9(11):e1003912. DOI 10.1371/journal.pgen.1003912.
- Belyaev D.K. Destabilizing selection as a factor in domestication. *J. Hered.* 1979;70:301-308.
- BioGPS. SLC41A2 (solute carrier family 41 member 2). 2017. Available at <http://biogps.org/#goto=genereport&id=84102>.
- Branicki W., Brudnik U., Draus-Barini J., Kupiec T., Wojas-Pelc A. Association of the SLC45A2 gene with physiological human hair colour variation. *J. Hum. Genet.* 2008;53(11-12):966-971. DOI 10.1007/s10038-008-0338-3.
- Caduff M., Bauer A., Jagannathan V., Leeb T. A single base deletion in the SLC45A2 gene in a Bullmastiff with oculocutaneous albinism. *Anim. Genet.* 2017;48(5):619-621. DOI 10.1111/age.12582.
- Cieslak M., Reissmann M., Hofreiter M., Ludwig A. Colours of domestication. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2011;86(4):885-899. DOI 10.1111/j.1469-185X.2011.00177.x.
- D'Mello S.A., Finlay G.J., Baguley B.C., Askarian-Amiri M.E. Signaling pathways in melanogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(7). pii: E1144. DOI 10.3390/ijms17071144.
- Drögemüller C., Demmel S., Engensteiner M., Rieder S., Leeb T. A shared 336 kb haplotype associated with the belt pattern in three divergent cattle breeds. *Anim. Genet.* 2010;41:304-307. DOI 10.1111/j.1365-2052.2009.01987.x.
- Drögemüller C., Engensteiner M., Moser S., Rieder S., Leeb T. Genetic mapping of the belt pattern in Brown Swiss cattle to BTA3. *Anim. Genet.* 2009;40:225-229. DOI 10.1111/j.1365-2052.2008.01826.x.
- Fan Y., Wang P., Fu W., Dong T., Qi C., Liu L., Guo G., Li C., Cui X., Zhang S., Zhang Q., Zhang Y., Sun D. Genome-wide association study for pigmentation traits in Chinese Holstein population. *Anim. Genet.* 2014;45(5):740-744. DOI 10.1111/age.12189.
- Fontanesi L., Scotti E., Russo V. Analysis of SNPs in the KIT gene of cattle with different coat colour patterns and perspectives to use these markers for breed traceability and authentication of beef and dairy products. *Ital. J. Anim. Sci.* 2010;9:e42. DOI 10.4081/ijas.2010.e42.
- Fontanesi L., Scotti E., Russo V. Haplotype variability in the bovine MITF gene and association with piebaldism in Holstein and Simmental cattle breeds. *Anim. Genet.* 2012;43:250-256. DOI 10.1111/j.1365-2052.2011.02242.x.
- Galván I., Moraleda V., Otero I., Álvarez E., Inácio Â. Genetic favouring of pheomelanin-based pigmentation limits physiological benefits of coloniality in lesser kestrels *Falco naumanni*. *Mol. Ecol.* 2017; 26(20):5594-5602. DOI 10.1111/mec.14322.
- Goytain A., Quamme G.A. Functional characterization of the human solute carrier, SLC41A2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 330:701-705. DOI 10.1016/j.bbrc.2005.03.037.
- Grosz M.D., MacNeil M.D. The "spotted" locus maps to bovine chromosome 6 in a Hereford-cross population. *J. Hered.* 1999;90:233-236.
- Hardman J.A., Haslam I.S., Farjo N., Farjo B., Paus R. Thyroxine differentially modulates the peripheral clock: lessons from the human hair follicle. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0121878. DOI 10.1371/journal.pone.0121878.
- Hayes B.J., Pryce J., Chamberlain A.J., Bowman P.J., Goddard M.E. Genetic architecture of complex traits and accuracy of genomic prediction: coat colour, milk-fat percentage, and type in Holstein cattle as contrasting model traits. *PLoS Genet.* 2010;6(9):e1001139. DOI 10.1371/journal.pgen.1001139.
- Izagirre N., García I., Junquera C., de la Rúa C., Alonso S. A scan for signatures of positive selection in candidate loci for skin pigmentation in humans. *Mol. Biol. Evol.* 2006;23(9):1697-1706. DOI 10.1093/molbev/msl030.
- Kang H.M., Sul J.H., Service S.K., Zaitlen N.A., Kong S.Y., Freimer N.B., Sabatti C., Eskin E. Variance component model to account for sample structure in genome-wide association studies. *Nat. Genet.* 2010;42(4):348-354. DOI 10.1038/ng.548.
- Kent W.J., Sugnet C.W., Furey T.S., Roskin K.M., Pringle T.H., Zahler A.M., Haussler D. The human genome browser at UCSC. *Genome Res.* 2002;12(6):996-1006.
- Klungland H., Vage D.I. Molecular genetics of pigmentation in domestic animals. *Curr. Genomics.* 2000;1:232-242.
- Larkin D.M., Yudin N.S. The genomes and history of domestic animals. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2016;4:123-128. (in Russian)
- Liu L., Harris B., Keehan M., Zhang Y. Genome scan for the degree of white spotting in dairy cattle. *Anim. Genet.* 2009;40:975-977. DOI 10.1111/j.1365-2052.2009.01936.x.
- Luo M., Mengos A.E., Mandarino L.J., Sekulic A. Association of liprin β -1 with kank proteins in melanoma. *Exp. Dermatol.* 2016;25(4):321-323. DOI 10.1111/exd.12933.
- Mack M., Kowalski E., Grahn R., Bras D., Penedo M.C.T., Bellone R. Two variants in SLC24A5 are associated with "tiger-eye" iris pigmentation in Puerto Rican Paso Fino horses. *G3 (Bethesda)*. 2017; 7(8):2799-2806. DOI 10.1534/g3.117.043786.
- Mitsui H., Kiecker F., Shemer A., Cannizzaro M.V., Wang C.Q.F., Gulati N., Ohmatsu H., Shah K.R., Gilleaudeau P., Sullivan-Whalen M., Cueto I., McNutt N.S., Suárez-Fariñas M., Krueger J.G. Discrimination of dysplastic nevi from common melanocytic nevi by cellular and molecular criteria. *J. Invest. Dermatol.* 2016;136(10):2030-2040. DOI 10.1016/j.jid.2015.11.035.
- Montoliu L., Oetting W.S., Bennett D.C. Color Genes. European Society for Pigment Cell Research. 2017. Available at <http://www.espcr.org/micemut>.
- Morice-Picard F., Lasseaux E., François S., Simon D., Rooryck C., Bieth E., Colin E., Bonneau D., Journel H., Walraedt S., Leroy B.P., Meire F., Lacombe D., Arveiler B. SLC24A5 mutations are associated with non-syndromic oculocutaneous albinism. *J. Invest. Dermatol.* 2014;134(2):568-571. DOI 10.1038/jid.2013.360.
- Oki R., Yamada K., Nakano S., Kimoto K., Yamamoto K., Kondo H., Kubota T. A Japanese family with autosomal dominant oculocutaneous albinism type 4. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017;58(2):1008-1016. DOI 10.1167/iovs.16-20612.
- Olson T.A. The genetic basis for piebald patterns in cattle. *J. Hered.* 1981;72:113-116.
- Olson T.A. Genetics of color variation. *The Genetics of Cattle*. Ed. R. Fries, A. Ruvinsky. Wallingford, 1999;33-53.
- Pausch H., Wang X., Jung S., Krogmeier D., Edel C., Emmerling R., Götz K.U., Fries R. Identification of QTL for UV-protective eye area pigmentation in cattle by progeny phenotyping and genome-wide association analysis. *PLoS ONE*. 2012;7:e36346. DOI 10.1371/journal.pone.0036346.
- Prasolova L.A., Trut L.N. Effect of the "Star" gene on the rate of melanoblast migration in silver fox (*Vulpes vulpes*) embryos.

- Doklady RAN = Proceedings of the Russian Academy of Sciences. 1993;329: 787-789. (in Russian)
- Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., Thomas L., Ferreira M.A., Bender D., Maller J., Sklar P., de Bakker P.I., Daly M.J., Sham P.C. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.* 2007;81(3):559-575. DOI 10.1086/519795.
- Raven L.A., Cocks B.G., Hayes B.J. Multibreed genome wide association can improve precision of mapping causative variants underlying milk production in dairy cattle. *BMC Genomics.* 2014;15:62. DOI 10.1186/1471-2164-15-62.
- Reissmann M., Ludwig A. Pleiotropic effects of coat colour-associated mutations in humans, mice and other mammals. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2013;24(6-7):576-586. DOI 10.1016/j.semcdb.2013.03.014.
- Rizvi T.A., Huang Y., Sidani A., Atit R., Largaespada D.A., Boissy R.E., Ratner N. A novel cytokine pathway suppresses glial cell melanogenesis after injury to adult nerve. *J. Neurosci.* 2002;22(22):9831-9840.
- Rosengren Pielberg G., Golovko A., Sundström E., Curik I., Lennartsson J., Seltenerhammer M.H., Druml T., Binns M., Fitzsimmons C., Lindgren G., Sandberg K., Baumung R., Vetterlein M., Strömberg S., Grabherr M., Wade C., Lindblad-Toh K., Pontén F., Heldin C.H., Sölkner J., Andersson L. A cis-acting regulatory mutation causes premature hair graying and susceptibility to melanoma in the horse. *Nat. Genet.* 2008;40:1004-1009. DOI 10.1038/ng.185.
- Rouillier K. Selected Biological Works. Moscow: USSR Academy of Sciences Publ., 1954. (in Russian)
- Rowan S., Chen C.M., Young T.L., Fisher D.E., Cepko C.L. Transdifferentiation of the retina into pigmented cells in ocular retardation mice defines a new function of the homeodomain gene *Chx10*. *Development.* 2004;131(20):5139-5152. DOI 10.1242/dev.01300.
- Sambrook J., Russell D.W. The Condensed Protocols from Molecular Cloning: a Laboratory Manual. N. Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2006.
- Schmutz S.M. Genetics of Coat Color in Cattle. *Bovine Genomics*. Ed. J. Womack. Oxford, 2012;20-33.
- Schmutz S.M., Berryere T.G. Genes affecting coat colour and pattern in domestic dogs: a review. *Anim. Genet.* 2007;38:539-549.
- Sharma S., Wagh S., Govindarajan R. Melanosomal proteins – role in melanin polymerization. *Pigment Cell Res.* 2002;15(2):127-133. DOI 10.1034/j.1600-0749.2002.1o076.x.
- Seitz J.J., Schmutz S.M., Thue T.D., Buchanan F.C. A missense mutation in the bovine MGF gene is associated with the roan phenotype in Belgian Blue and Shorthorn cattle. *Mamm. Genome.* 1999;10: 710-712.
- Seo K., Mohanty T.R., Choi T., Hwang I. Biology of epidermal and hair pigmentation in cattle: a mini-review. *Vet. Dermatol.* 2007;18(6): 392-400. DOI 10.1111/j.1365-3164.2007.00634.x.
- Storey J.D. A direct approach to false discovery rates. *J. R. Stat. Soc. Ser. B.* 2002;64:479-498. DOI 10.1111/1467-9868.00346.
- Sugumaran M., Berek H. Critical analysis of the melanogenic pathway in insects and higher animals. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(10):1753. DOI 10.3390/ijms17101753.
- Taye M., Kim J., Yoon S.H., Lee W., Hanotte O., Dessie T., Kemp S., Mwai O.A., Caetano-Anolles K., Cho S., Oh S.J., Lee H.K., Kim H. Whole genome scan reveals the genetic signature of African Ankole cattle breed and potential for higher quality beef. *BMC Genet.* 2017;18(1):11. DOI 10.1186/s12863-016-0467-1.
- Trapesov O.V. Domestication as the earliest intellectual achievement of mankind. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2013;17(4/2):872-883. (in Russian)
- Trut L.N. Domestication of animals as the historical process and as the experiment. *Informatsionnyy vestnik VOGiS = The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeders.* 2007;11(2):273-289. (in Russian)
- Tsetskhladze Z.R., Canfield V.A., Ang K.C., Wentzel S.M., Reid K.P., Berg A.S., Johnson S.L., Kawakami K., Cheng K.C. Functional assessment of human coding mutations affecting skin pigmentation using zebrafish. *PLoS ONE.* 2012;7(10):e47398. DOI 10.1371/journal.pone.0047398.
- Wabakken T., Rian E., Kveine M., Aasheim H.C. The human solute carrier SLC41A1 belongs to a novel eukaryotic subfamily with homology to prokaryotic MgtE Mg²⁺ transporters. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003;306(3):718-724.
- Wang H., Xue L., Li Y., Zhao B., Chen T., Liu Y., Chang L., Wang J. Distribution and expression of SLC45A2 in the skin of sheep with different coat colors. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2016;54(3):143-150. DOI 10.5603/FHC.a2016.0015.
- Wilkins A.S., Wrangham R.W., Fitch W.T. The “domestication syndrome” in mammals: a unified explanation based on neural crest cell behavior and genetics. *Genetics.* 2014;197(3):795-808. DOI 10.1534/genetics.114.165423.
- Yudichev Yu.F., Degtyarev V.V., Khonin G.A. *Anatomiya zhivotnykh. Tom 1 [Animal Anatomy. Vol. 1].* Orenburg: OGAU Publ., 2013. (in Russian)
- Yurchenko A., Yudin N., Aitnazarov R., Plyusnina A., Brukhin V., Soloshenko V., Lhasaranov B., Popov R., Paronyan I.A., Plemyashov K.V., Larkin D.M. Genome-wide genotyping uncovers genetic profiles and history of the Russian cattle breeds. *Heredity.* 2018; 120(2):125-137. DOI 10.1038/s41437-017-0024-3.
- Zhang H., Paijmans J.L., Chang F., Wu X., Chen G., Lei C., Yang X., Wei Z., Bradley D.G., Orlando L., O'Connor T., Hofreiter M. Morphological and genetic evidence for early Holocene cattle management in northeastern China. *Nat. Commun.* 2013;4:2755. DOI 10.1038/ncomms3755.
- Zhu W., Wang L., Dong Z., Chen X., Song F., Liu N., Yang H., Fu J. Comparative transcriptome analysis identifies candidate genes related to skin color differentiation in red tilapia. *Sci. Rep.* 2016;6:31347. DOI 10.1038/srep31347.