

소 *c-KIT* Receptor 유전자의 다형성에 관한 연구

장요순* · 김태현* · 윤두학* · 박응우* · 이해원* · 이학교** · 정일정*

농촌진흥청 축산기술연구소*, 환경대학교 생명공학과**

A Study on DNA Polymorphism of the Bovine *c-KIT* Receptor Gene

Y. S. Jang*, T. H. Kim*, D. H. Yoon*, E. W. Park*, H. W. Lee*, H. K. Lee** and I. C. Cheong*

National Livestock Research Institute, R.D.A, Omockchun-dong Suwon 441-350, Korea*

Genomic engineering, Hankyung National University, Ansong 456-800, Korea**

ABSTRACT

We considered *KIT* gene as a candidate gene for the white-spotting pattern in cattle. This study was carried out to detect genetic variation of *c-KIT* receptor gene and to investigate association between the mutation and the white-spotting pattern in cattle. PCR-RFLP analysis within intron 6 of *c-KIT* receptor gene were performed with 8 cattle breeds including Hanwoo, Angus, Brown Swiss, Charolais, Hereford, Holstein, Limousin and Simmental.

When PCR product of approximately 2,440 bp including intron 6 of *c-KIT* receptor gene was sequenced, four nucleotide substitutions were found within intron 6 of the bovine *c-KIT* receptor gene. In PCR-RFLP analysis, three alleles (A, B and C), two alleles (A and B) and two alleles (A and B) at each locus were identified by *Msp* I, *Bsr*B I and *Nde* I, respectively. Although frequencies of allele at each locus were different among cattle breeds, we could not get any evidence related with white or white spotting phenotypes in these mutations on intron 6 of *c-KIT* receptor gene. However, we can not entirely exclude the possibility that *c-KIT* receptor gene is responsible for white spotting phenotype in cattle. Thus, further studies need to detect other mutations in *c-KIT* receptor gene and to test association of those mutations and coat color phenotypes in cattle.

(Key words : White spot, *c-KIT* receptor, Polymorphism, PCR-RFLP, Bovine)

I. 서 론

동물에 있어 백모색은 근본적으로 두 가지의 기작에 의해 생기는데, 첫 번째는 “색소의 회석작용”으로서, melanocyte는 있지만 유색의 털 생성과정에서 불활성화되거나 제대로 영향을 미치지 못하여 백색의 모색을 나타내는 기작이

다. Tyrosinase가 특이적으로 영향을 받는 백색증을 그 예로 들 수 있다. 두 번째는 melanocyte가 없어 흰색을 나타내는 것으로, 영향을 받는 영역은 흰 반점을 생성하며, 영역이 넓게 나타나는 개체는 흰색 또는 거의 흰색으로 보이고 (Morris와 Sponenberg, 2001), 소에서도 색소의 회석작용 및 흰 반점 생성기작은 잘 알려져 있

Corresponding author : T. H. Kim, National livestock Research Institute, R.D.A, Omockchun-dong Suwon 441-350, Korea Tel: 031-290-1591 E-mail : kth6160@rda.go.kr

다. White-spotting 돌연변이는 Hereford, Pinzague, Holstein, Simmental 등과 같은 소 품종에서 발견되며, 몇몇 관련 유전자들이 흰 반점의 정도 및 양상을 조절하고, S 좌위 (spotting)를 비롯하여 Cs 좌위 (color-sided), R 좌위(roan, may be allelic with Cs), Bl 좌위 (Blaze), Bc 좌위 (brockling) 및 Bt 좌위 (belted) 등이 관여하는 것으로 알려져 있다 (Olson, 1992). 또한 S 좌위는 적어도 4개의 대립유전자 (S^H , S^H/S^+ , S^P , s)를 가지고, 그 중 S^H 대립유전자는 Hereford 품종에 존재하는 것으로 얼굴, 복부, 다리 및 꼬리가 흰색을 나타내며, 이형접합체일 때는 어깨위로 흰 줄무늬가 나타나고 wild type S^+ 에 대해 불완전우성을 나타내는데, 특히 S^H/S^+ 이형접합체일 경우에는 일반적으로 얼굴 주위만 희게 나타난다. S^P 대립유전자는 Pinzague, Longhorn 및 Florida cracker 품종에서 발견되며, 배측 (dorsal)을 따라 꼬리쪽으로 또는 엉덩이 앞쪽으로 뺨은 복측 (ventral)을 따라 흰색의 정도를 다양하게 나타내고, s 대립유전자는 열성으로서 Holstein 품종에서 나타나는 것처럼 흰색 영역을 불규칙하게 나타내게 한다 (Olson, 1992). Grosz와 MacNeil (1999)은 S 좌위가 소에서 표현형적으로 구별이 가능한 white face (S^H), lineback (S^P), recessive spotting (s) 및 non spotted pattern에 관여하며, 6번 염색체에 위치해 있고, mouse의 5번 염색체에 위치하고 있는 Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homologue (*Kit*), patch(*Ph*) 및 rump white (*Rw*) 좌위와 유전양식이 유사함을 보고하였다. 한편 Charlier 등 (1996)과 Seitz 등 (1999)은 Shorthorn 및 Belgian blue 품종에서는 roan 좌위가 흰색의 모색을 나타내는 것과 관련있으며, 이형접합체가 유색의 털과 흰색의 털이 섞여있는 형태를 나타내고, 동형접합체는 흰색만이 나타나는 것으로 보고하였다.

*KIT*은 specific ligand에 결합할 때 tyrosine kinase 활성을 갖는 growth factor receptor의 family 중 하나로서, neural crest-derived melano-

cyte, hematopoietic stem cell 및 원시생식세포 (primordial germ cell)과 같은 migratory stem cell과 관련이 있다 (Fleischman, 1993). *KIT*과 그것의 ligand인 *MGF* (mast cell growth factor)는 melanocyte, hematopoietic cell 및 생식세포의 성장 및 분화에 있어 중요한 역할을 하기 때문에 *KIT* 유전자나 *MGF* 유전자내의 기능이 상변이는 색소형성 이상, 빈혈 또는 불임이나 열성치사와 관련있다 (Pawson과 Bernstein, 1990). *c-KIT* 유전자 내의 돌연변이는 사람 (Spritz 등, 1993), 돼지 (Johansson 등, 1996) 및 생쥐 (Geissier 등, 1988; Nocka 등, 1990)에서 다양한 백모색 양상을 나타낸다는 보고가 있으며, 개에서 나타나는 흰 반점은 적어도 3개의 대립유전자를 갖는 S 좌위에 의해 조절되는 것으로 보고되었으며 (Metallinos와 Rine, 2000), 다른 여러 종류의 모색관련 유전자들을 분자수준에서 연구한 보고도 있다 (Newton 등, 2000).

한우와 다른 소 품종들을 구별하기 위하여 여러 기술적인 방법들이 시도되어 왔으며, 그 중 Holstein종 및 Angus종과의 구별이 가능한 유전자 감식법이 개발되었다 (김 등, 2000). 그러나 흰 반점을 갖고 있는 소 품종과 한우간에는 완전한 구별이 불가능하기에, 흰 반점 생성 관련 유전자 중 *c-KIT* receptor 유전자를 후보 유전자로 선정하고, 그 유전자 내의 변이성과 흰 반점 생성과의 관련성을 조사하기 위하여 본 연구를 수행하였다.

II. 재료 및 방법

1. 공시재료

소 8품종의 514두를 대상으로 하였으며, 한우와 Holstein 품종의 DNA 시료는 축산기술연구소, 축협 개량사업부 및 유우개량사업부에서, Angus와 Charolais 품종은 제주 제동목장 및 축산기술연구소에서 사육중인 소의 혈액으로부터 각각 확보하였다. Brown Swiss, Hereford,

Limousin 및 Simmental 품종의 DNA는 미국으로부터 수입된 정액에서 분리하여 이용하였다.

2. Genomic DNA 분리 및 정제

혈액으로부터 genomic DNA는 전혈 3 ml을 Wizard Genomic Purification Kit (Promega Co, USA)을 사용하여 분리하였으며, 정액 DNA는 0.9% NaCl/1 mM EDTA 용액을 사용하여 정액 보존액을 제거한 후, SDS를 이용하여 용해시키고, phenol/chloroform/isoamylalcohol (25:24:1)으로 분리 정제하였다.

3. Bovine *c-KIT* receptor 유전자의 증폭

소 *c-KIT* receptor 유전자를 증폭하기 위한 primer는 Kubota 등 (1994)이 발표한 소 *c-KIT* receptor cDNA (GenBank Accession No. D16680) 염기서열과 사람의 *KIT* 유전자 전체 염기서열 (GenBank acc. U63834)의 exon 및 intron 경계의 서열을 비교하여 제작하였다. 본 연구에서는 intron 6번 영역을 증폭하기 위해서 exon 6번 (E6FW: 5'-ATA AAg gAT TCA TTA ATA TCT TCC CTA Tg-3')과 7번 (E7RV: 5'-CAC gTA AAC ATT AAA TgT CAC gg-3') 영역의 염기서열을 이용하였다.

PCR은 genomic DNA 50 ng, PCR buffer [10mM Tris-HCl (pH8.3), 50mM KCl, 1.5mM MgCl₂], dNTPs 200 μM, 각각의 primer 20 pmole 및 *Taq* DNA polymerase (Takara Shuzo Co, Japan) 0.5U을 첨가하여 최종 25 μl가 되도록 하였으며, 94°C에서 5분간 미리 변성시킨 후, 94°C에서 30초, 62°C에서 30초, 72°C에서 2분으로 35회 반응시켰다 (PE 9600, Applied Biosystems, U.S.A.).

4. PCR 산물의 RFLP 분석

PCR-RFLP 분석을 위하여 PCR 증폭 산물 6

μl에 제한효소 *Msp* I, *Nde* I 및 *Bsr* B I 을 첨가하여 전체 량을 10 μl로 조정하여, 37°C에서 2시간 가량 반응시켰다. 각 제한효소에 의해 절단된 PCR 증폭산물은 1.5% agarose gel 전기영동하여, 유전자형을 결정하였으며 품종에 따른 유전자형 빈도를 계산하였다.

5. PCR 산물의 염기서열 결정

pGEM T-easy Vector System (Promega, USA)을 이용하여 PCR 산물들의 cloning을 실시하였고, 분리·정제한 plasmid DNA를 BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, U.S.A.)를 이용하여 염기서열 결정 반응을 실시하였다. 반응이 끝난 산물은 ABI 377 DNA Sequencer (Applied Biosystems, U.S.A.)를 사용하여 염기서열을 결정하였고, NCBI BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>)를 이용하여 상동성을 검색하였으며, DNA Sequence Navigator (Applied Biosystems, U.S.A.) program을 사용하여 품종간, 개체간 변이를 분석하였다.

III. 결과 및 고찰

소의 *c-KIT* receptor 유전자 중 tyrosine 분포가 높은 exon 6번 영역에서의 다형성을 우선적으로 탐색하고자 exon 6번, intron 6번 및 exon 7번의 일부를 포함하는 영역을 E6FW 및 E7RV primer를 이용하여 PCR 증폭하였다. PCR 산물은 염기서열 결정 결과 크기가 2,440 bp 이었으며, 2,136 bp가 intron 6번에 해당하며, 소 *c-KIT* receptor 유전자 intron 6번의 대략적인 genomic 구조는 Fig. 1과 같다. Exon 6번에서의 품종별 차이를 조사하기 위해 염기서열을 분석한 결과, 한우를 포함한 8품종간에는 exon 6번에서의 다형성은 없었으며, intron 6번 영역에서 4개의 염기치환이 발견되었는데, 이들 변이는 세 가지 제한효소 (*Msp* I, *Nde* I 및

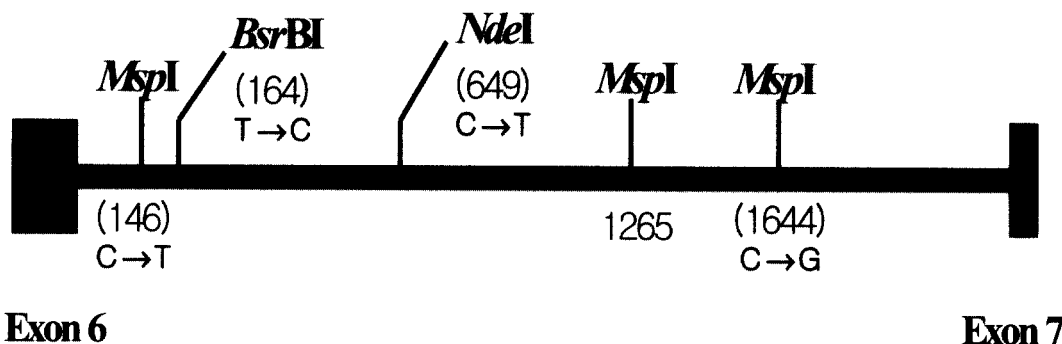


Fig. 1. The diagram outlines the partial genomic structure of the bovine *c-KIT* receptor gene including parts of exon 6, intron 6 and exon 7 as amplified by PCR. The *MspI*, *BsrBI* and *NdeI* sites are shown with their positions (numbers below the diagram).

BsrBI)를 이용한 PCR-RFLP 분석을 통하여 확인하였다 (Fig. 2). Intron 6번 영역 내에 *MspI* 절단부위는 3곳 (146번, 1265번 및 1644번) 있었으며, 3개의 대립유전자 A, B 및 C가 존재하였다 (Table 1). A 대립유전자는 제한효소 *MspI*에 의해 3군데 모두에서 절단되어 4개의 단편이 (335, 1119, 379 및 607 bp) 생겼으며, B 대립유전자는 1644번의 염기 C가 G로 치환됨으로 2곳 (146번 및 1265번)에서 절단되어 3개의 단편이 (335, 1119 및 986 bp) 생겼고, C 대립유전자는 146번의 염기 C가 T로 치환되어 *MspI* 효소에 의해 2군데에서 (1265번 및 1644번) 절단되어 3개의 단편이 (1454, 379 및 607 bp) 생겼다 (Fig. 2A).

소 *c-KIT* receptor 유전자의 intron 6번 영역에서의 *MspI* 다형성을 한우 307두, Angus 28두, Brown Swiss 30두, Charolais 19두, Hereford 30두, Holstein 40두, Limousin 30두 및 Simmental 30두의 DNA 시료에서 분석한 결과 (Table 2), AA, AB, AC, BB 및 BC의 유전자형이 관찰되었으나, CC 유전자형은 존재하지 않았다. 품종간 각 유전자형 빈도에는 분명한 차이가 있었으나, 품종구분에 활용할 수 있는 마커로의 이용은 어려울 것으로 판단되었다. 한

우는 A, B 및 C 대립유전자가 모두 발견되는 반면에 Angus, Brown Swiss, Hereford, Holstein 및 Simmental 품종에서는 A 대립유전자만이 존재하였다. Charolais 품종은 대부분의 개체가 A 대립유전자를 가졌고, C 대립유전자가 드물게 나타났으며, 모색이 짙은 적색부터 황갈색까지 다양하게 나타나는 것으로 알려진 Limousin 품종에서는 C 대립유전자는 발견되지 않았고, B 대립유전자가 0.18빈도로 나타났다.

한편, 소 *c-KIT* receptor 유전자 intron 6번에서는 *MspI* 다형성 이외에도 *BsrBI* 및 *NdeI* 다형성이 관찰되었으며, 각각 A 및 B 대립유전자가 존재함을 확인하였다. *BsrBI* 다형성은 intron 6번의 164번 염기 T가 C로 치환되어 *BsrBI*에 의해 절단되는 형태 (Fig. 2B)로서, 8개의 품종 344두를 분석한 결과 (Table 2), Brown Swiss 품종에서는 A 대립유전자는 관찰되지 않았으며, 흰색의 피모색을 띄는 Charolais 품종 및 흰색반점을 가진 Hereford 품종은 A 대립유전자의 빈도가 각각 0.33, 0.49로서 다른 품종에서보다 높은 빈도를 나타내었고, 한우 품종에서는 0.01로 극히 낮은 빈도를 나타내었다. 이와 같은 결과는 *BsrBI*에 의해 절단되는 A 대립유전자가 소의 흰 피모색과 관련이 있

Fig. 2. PCR-RFLP patterns in intron 6 of the bovine *c-KIT* receptor gene.

(A) *Msp* I PCR-RFLP analysis. M, pHY marker ; lane 1, PCR product ; lane 2, 3 & 4, AA ; lane 5 & 6, AB ; lane 7 & 8, BB ; lane 9 & 10, AC ; lane 11 & 12, BC (B) *Bsr*BI PCR-RFLP analysis. M, 100 bp DNA ladder ; lane 1, control ; lane 4, 5 & 16, AA ; lane 2, 3, 10, 13 & 15, AB ; lane 6, 7, 8, 9, 11, 12 & 14, BB (C) *Nde* I PCR-RFLP analysis. M, Lambda DNA /EcoRI + HindIII ; lane 1, control ; lane 4, 8 & 9, AA ; lane 2, 6 & 7, AB ; lane 3 & 5, BB.

Table 1. Allelic fragments in intron 6 of the bovine *c-KIT* receptor gene

Restriction enzyme	Allele	Fragment length (bp)
<i>Msp</i> I	A	146, 1120, 380, 490
	B	146, 1120, 870
	C	1266, 380, 490
<i>Nde</i> I	A	649, 1487
	B	2136
<i>Bsr</i> B I	A	164, 1972
	B	2136

을 것으로 추정 가능케 하며, 다른 다형성과의 연관성 분석 등의 추가적인 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

Nde I 다형성은 intron 6번의 649번 염기 C가 T로 치환되어 절단되는 형태로 2개의 대립유전자에 의해 3개의 유전자형 (AA, AB 및 BB)이 관찰되었다 (Fig. 2C). 효소 *Nde* I 에 의해 절단

되는 형태인 A 대립유전자가 Brown Swiss 품종을 제외한 다른 품종에서는 비교적 낮은 빈도로 나타났으며, Holstein 품종은 0.64로 A 대립유전자 출현빈도가 높은 편이었다 (Table 2). Table 2에서 보는바와 같이 품종간에 대립유전자의 빈도에 있어 많은 차이를 보이지만 흰색 반점과의 연관성은 없을 것으로 추정되며, 품종을 구분하기 위한 마커로서의 이용은 어려울 것으로 판단된다. *KIT* 수용체 유전자는 흰 반점에 관여하는 것으로 보이는 강력한 후보 유전자로서 연구가 활발히 진행되고 있다. Seitz 등 (1999)은 Belgian blue 및 Shorthorn 품종으로부터 MGF 유전자 내에서 한 개의 missense 돌연변이를 발견하였으며, 이 점 돌연변이 (point mutation)는 193번 아미노산인 alanine이 aspartic acid로 바뀌는 것으로서 원래의 털에 흰색의 털이 혼합되어 나타나는 형태인 조모색과 관련이 있는 것으로 보고하였다. 또한 Marklund 등 (1998)은 돼지의 흰 모색이 *KIT* 유전자 내에서 발견되는 한 개의 gene duplica-

Table 2. Allele frequencies of *Msp* I, *Bsr*B I and *Nde* I polymorphisms in intron 6 of the bovine *c-KIT* receptor gene in eight cattle breeds

Breeds	<i>Msp</i> I				<i>Bsr</i> B I			<i>Nde</i> I		
	N	Allele frequencies			N	Allele frequencies		N	Allele frequencies	
		A	B	C		A	B		A	B
Angus	28	1.00	0.00	0.00	28	0.17	0.83	28	0.10	0.90
Brown Swiss	30	1.00	0.00	0.00	28	0.00	1.00	30	1.00	0.00
Charolais	19	0.95	0.00	0.05	17	0.33	0.67	15	0.30	0.70
Hereford	30	1.00	0.00	0.00	24	0.49	0.51	27	0.32	0.68
Holstein	40	1.00	0.00	0.00	38	0.02	0.98	38	0.64	0.36
Limousin	30	0.82	0.18	0.00	30	0.10	0.90	28	0.23	0.77
Simmental	30	1.00	0.00	0.00	29	0.12	0.88	29	0.37	0.63
Hanwoo	307	0.68	0.30	0.02	150	0.01	0.99	115	0.20	0.80

tion과 intron 17번의 첫번째 염기 G가 A로 바뀌므로 인하여, exon 17번이 skipping되는 splice 돌연변이로 인하여 나타나는 것으로 보고하였으며, 유색과 흰색 털을 가진 돼지에서는 *KIT* 유전자의 exon 5번 및 19번 영역, 그리고 exon 6번, 9번 및 18번 영역에서 missense 돌연변이와 잠재성 돌연변이 (silent mutation)가 또한 존재하는 것을 보고하였다. 말은 다양한 모색패턴을 가지는데, Marklund 등 (1999)은 조모색을 갖는 개체와 그렇지 않은 개체에서 *KIT* 유전자의 exon 4번 및 21번 영역 존재하는 missense 돌연변이 및 exon 15번, 19번, 20번 영역에서 SNP (single nucleotide polymorphism)를 발견하였으며, exon 3번, 13번 및 15번 영역이 skipping 되어 생기는 몇몇 splice variant를 확인하였고, exon 1번과 2번 영역 사이 및 exon 10번과 11번 영역 사이에 LINE1 관련 염기서열이 삽입된 유전자 산물이 존재하는 것으로 보고하였다. 한편 Olsen 등 (2000)은 노르웨이 소 DNA를 이용하여 *c-KIT* 유전자의 intron 3번에서 단일염기 치환에 의한 변이를 발견하였지만, 노르웨이 6개지역 품종 및 아프리카 품종

에 대한 추가분석 결과로부터 노르웨이 소 품종 특이적인 변이는 아닌 것으로 보고하였다.

이상에서 보는 바와 같이 소 *c-KIT* receptor 유전자의 intron 6번 영역에서 확인된 4개의 염기치환은 품종에 따라 다른 빈도를 보였으나, 이들 염기치환과 흰 반점과의 연관성에 대한 증거는 발견하지 못하였다. 그러나 이들 변이 및 다른 영역에서의 변이와 모색 발현양상과의 관련성을 완전히 배제할 수 없으므로 다른 exon 및 intron 영역에서의 변이 탐색 등에 관한 연구가 더 이루어져야 할 것으로 판단된다. 또한 소에 있어 흰 반점은 한 개 이상의 유전자가 관여하여 생길 것으로 추정되며, 흰 반점에 관여하는 유전자를 밝히기 위해서는 *KIT* ligand에 속하는 여러 유전자들의 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

IV. 요약

소의 흰 반점 관련 후보유전자로 *c-KIT* receptor 유전자를 선정하여, *c-KIT* receptor 유전자내의 변이를 탐색하고 변이가 흰반점 표현

형과 연관성이 있는지를 분석하였다. 한우, Angus, Brown Swiss, Charolais, Hereford, Holstein, Limousin 및 Simmental 등 8개 품종의 DNA 시료를 사용하여 *c-KIT* receptor 유전자의 intron 6번 영역에서 다형성을 조사하고 분석하였다. *c-KIT* receptor 유전자의 intron 6번 영역에서는 4개의 염기치환이 발견되어, *Msp* I, *BsrB* I 및 *Nde* I 제한효소를 이용하여 PCR-RFLP 분석을 실시하였다. Intron 6번을 포함하는 영역의 PCR 산물 크기는 2,440 bp 이었다. *Msp* I 다형성은 PCR-RFLP 분석 결과 3개의 대립유전자가 존재하였으며, 한우품종에서는 3개의 대립유전자 모두가 발견되었고, CC 형태의 유전자형을 제외한 5개의 유전자형 (AA, AB, AC, BC 및 BB)을 확인하였다. Angus, Brown Swiss, Hereford, Holstein 및 Simmental 품종에서는 A 대립유전자만을 갖는 것으로 조사되었고, 한우는 44%만 AA 유전자형을 나타내었다. *BsrB* I 다형성은 2개의 대립유전자로서 3개의 유전자형이 나타나는 것을 확인하였으며, Charolais 및 Hereford 품종이 다른 소 품종에 비하여 A 대립유전자의 빈도가 높게 나타났다. *Nde* I 다형성을 분석한 결과 Brown Swiss 품종에서는 *Nde* I 에 의해 절단되는 형태인 A 대립유전자만 관찰되었으며, Holstein 품종은 92%, Simmental 품종은 72%가 절단되는 형태를 나타내어, 모색이 흰색을 띠는 소 품종에서 절단되는 형태가 많았다. 소 *c-KIT* receptor 유전자의 intron 6번 영역에서 확인된 4개의 염기치환은 품종에 따라 다른 빈도를 보였으나, 이들 염기치환과 흰 반점과의 연관성에 대한 증거는 발견하지 못하였다. 그러므로 소의 흰 반점과 *c-KIT* receptor 유전자 내의 변이와의 관련성은 다른 영역에 대한 추가적인 분석과, 이미 보고된 다른 모색관련 유전자의 다형성과의 연관성 분석 등과 같은 연구가 필요한 것으로 판단된다.

V. 인 용 문 헌

1. Charlier, C., Denys, B., Belanche, J. I., Coppieters, W., Grobet, L., Womack, J., Hanset, R. and Georges, M. 1996. Microsatellite mapping of the bovine roan locus: a major determinant of White Heifer Disease. *Mammal. Genome.* 7: 138-142.
2. Fleischman, R. A. 1993. From white spots to stem cell: the role of the *Kit* receptor in mammalian development. *Trends Genet.* 9:285-290.
3. Geissler, E. N., Ryan, M. A. and Housman, D. E. 1988. The dominant white spotting (*W*) locus of the mouse encodes the *c-kit* proto-oncogene. *Cell.* 55:185-192.
4. Grosz, M. D. and MacNeil, M. D. 1999. The "spotted" locus maps to bovine chromosome 6 in a Hereford-Cross population. *J. Hered.* 90:233-236.
5. Johansson, M. M., Chaudhary, R., Hellmen, E., Hoyheim, B., Chowdhary, B. and Andersson, L. 1996. Pigs with the dominant white coat color phenotype carry a duplication of the *KIT* gene encoding the mast/stem cell growth factor receptor. *Mammal. Genome.* 7(11):822-830.
6. Kubota, T., Hikono, H., Sasaki, E. and Sakurai, M. 1994. Sequence of a bovine *c-kit* proto-oncogene cDNA. *Gene.* 141:305-306.
7. Marklund, S., Kijas, J., Rodriguez-Martinez, H., Ronnstrand, L. and Funari, K. 1998. Molecular basis for the dominant white phenotype in the domestic pig. *Genome Res.* 8: 826-833.
8. Marklund, S., Moller, M., Sandberg, K. and Andersson, L. 1999. Close association between sequence polymorphism in the *KIT* gene and the roan coat color in horses. *Mammal. Genome.* 10(3):283-288.
9. Metallinos, D. and Rine, J. 2000. Exclusion of EDNRB and *KIT* as the basis for white spotting in Border Collies. *Genome Biol.* 1(2):RESEARCH0004
10. Morris, C. A. and Sponenberg, D. P. 2001. A possible dominant white gene in Jersey cattle. *Genet. Sel. Evol.* 33:61-67.
11. Newton, J. M., Wilkie, A. L., He, L., Jordan, S. A., Metallinos, D. L., Holmes, N. G., Jackson, I.

- J. and Barsh, G. S. 2000. Melanocortin 1 receptor variation in the domestic dog. *Mammal. Genome.* 11(1):24-30.
12. Nocka, K., Tan, J. C., Chiu, E., Chu, T. Y., Ray, P., Traktman, P. and Besmer, P. 1990. Molecular bases of dominant negative and loss of function mutations at the murine *c-kit*/white spotting locus: W37, Wv, W41 and W. *EMBO J.* 9(6):1805-1813.
13. Olson, T. A. 1992. In *Quantitative genetics*. In: *Genetics aspects of beef cattle production in the southern region*. Auburn. Alabama: Auburn University. Tess M. W. and Thrift F.A. (eds.) Grosz, M. D., and MacNeil, M. D. 1999. The "spotted" locus maps to bovine chromosome 6 in a Hereford-Cross population. *J. Hered.* 90:233-236.
14. Olsen, H. G., Vage, D. I., Lien, S. and Klunghland, H. 2000. A DNA polymorphism in the bovine *c-kit* gene. *Anim. Genet.* 31(1):71.
15. Pawson, T. and Bernstin, A. 1990. Receptor tyrosine kinase: genetic evidence for their role in *Drosophila* and mouse development. *Trends Genet.* 11:350-356.
16. Seitz, J. J., Schmutz, S. M., Thue, T. D. and Buchanan, F. C. 1999. A missense mutation in the bovine MGF gene is associated with the roan phenotype in belgian blue and shorthorn cattle. *Mammal. Genome.* 10:710-712.
17. Spritz, R. A., Holmes, S. A., Itin, P. and Kuster, W. 1993. Novel mutations of the *KIT* (mast/stem cell growth factor receptor) proto-oncogene in human piebaldism. *J. Invest. Dermatol.* 101(1): 22-25.
18. 김태현, 윤두학, 박응우, 이해영, 오성종, 정일정, 탁태영, 김경남, 한재용. 2000. 소 품종별 Melanocortin Receptor 1 (MC1R) 유전자의 유전자형 빈도에 관한 연구. *한국동물자원과학지.* 42(6): 735-744.
- (접수일자 : 2002. 9. 9 / 채택일자 : 2002. 11. 12)