

제주마에서 총마 모색의 유전 양상과 후보 유전자좌위의 유전적 다형성

한상현 · 이종언 · 김남영 · 고문석 · 정하연 · 이성수*

농촌진흥청 국립축산과학원 제주출장소

Received March 4, 2009 / Accepted May 5, 2009

Genetic Polymorphisms of Candidate Loci and Inheritance Ppatters of Gray Coat Color in Jeju Horses. Sang-Hyun Han, Chong-Eon Lee, Nam-Young Kim, Moon-Suck Ko, Ha-Yeon Jeong and Sung-Soo Lee*. *Jeju-Substation, National Institute of Animal Science, RDA, Jeju 690-150, Korea* - This study was undertaken to reveal the relationship between genetic variations and inheritance patterns and the development of a systemic white coat color frequently observed in Jeju horses. It was determined that the white coat color occurred in all basic coat colored (black, bay and chestnut) horses by combining the phenotype and *MC1R* genotypes. There were no polymorphisms found in Jeju horses tested for mutational loci in the *KIT* gene, which were previously reported as potential mutations of the congenital dominant white coat color in other horse breeds in heterogeneity. The horses that had the 4.6-kb duplication in the *STX17* intron 6 specifically showed the depigmented white coat color. Based on observation and *STX17* genotypes, this depigmented whitening is defined as 'Chongma' (whitening, progressive graying with age-Gray) in Jeju horses. Pedigrees showed that this is an autosomal dominant inheritance pattern distinct from the bovine albinism caused by an autosomal recessive passion eye color. Because the gray phenotype is generally not completely expressed early in Jeju horses, it often makes them indistinguishable from other horses. Further studies are recommended for classification between the gray coat color and its similar phenotypes, such as the roan with its mixed hair colors appearing since neonatal period, acquired white hairs on wounded skin by veterinary treatment, and vitiligo-like skin pigmentation. However, study results revealing the relationship between the gray phenotype and genetic background suggested that useful information may be provided in regards to molecular breeding of Jeju horses.

Key words : Horse, *MC1R*, *KIT*, *STX17*, gray coat color

서 론

포유동물에서 모색의 발현은 기본적으로 두 가지 색소, 즉 eumelanin (black/brown)과 pheomelanin (yellow/red)의 생합성과 이들 색소가 침착되는 특이세포인 melanocyte의 분포에 따라 결정되며, melanocyte의 분포는 발생단계에서 결정된다. 말의 기본모색은 *Extension (E)*와 *Agouti (A)* 좌위에 의해 주로 조절되며, *E* 좌위에 암호화된 *melanocortin 1 receptor (MC1R)* g.901C>T가 적모색과 관련되어 있고[7], *A* 좌위의 *agouti signaling protein (ASIP)* exon 2 11-bp 결실돌연변이가 *MC1R* 유전자형과 상호작용을 통해 흑모색 발현에 깊은 관련이 있다고 보고되었다[14].

말의 모색은 매우 다양하고, 제주마에서도 기본 모색은 흑모색의 '가라(black)', 적모색의 '적다(chestnut)', 적갈색의 '유마(bay)'와 몸통, 갈기 등에 흰색 벨트가 출현하는 '윌라(tobiano, sabino 등)' 등으로 크게 구분된다. 말의 다양한 모색 중 사람들의 호감을 많이 사는 백모색은 현재까지 두 가지 유전적 배경에 의해 발생하는 것으로 간주되고 있다. 첫째는

생시에 무색소 피부와 모발, 채색된 눈을 보유하고 출생하는 경우로 상동염색체성 우성백색 유전형질로 유전자형의 이형접합(*W/-*)에서 백모색이 출현하고, 동형접합(*W/W*)은 치사인자로 작용한다고 보고되었다[5,12]. 인간을 비롯한 여러 동물에서 열성동형(*ca*) 유전으로 발생하는 albinism [1-3,6,13,17]과는 유전 양상과 눈의 망막세포에서 색소 침착 여부가 서로 다른 양상을 보인다. 또 다른 유전적 배경으로는 제주마의 모색 중 '총마'에 해당하며, 유색의 기본모색이나 백모발이 조금 산재한 형태로 출생하여 성장하면서 점진적으로 퇴색되어 (progressive graying with age) 최종적으로 백화되는 (whitening) 형질이다. 총마 표현형은 우성 *G*와 열성 *g*대립인자형의 분포에 의해 발현여부가 결정되나, 개체에 따라 완전한 전신백화, 얼룩이나 점 등 다양한 형태로 출현하여 *G* 유전자위 이외에 또 다른 유전적 조절인자가 함께 작용하는 것으로 추정되고 있다[10,11,19,20].

현재 제주마에서 백모색 출현 양상은 완전한 전신 백모색, 얼룩 등 다양하게 관찰되고 있다. 모색에 대한 전통적인 분류법과 개체에 대한 육안관찰로 총마로 구분하고 있으나 모색 발현에 대한 유전적 배경과 유전 양상 등에 연구보고는 전무한 실정이다. 이에 본 연구는 제주마 집단을 대상으로 백모색 출현의 원인으로 제기되고 있는 유전자좌위에 대한 유

*Corresponding author

Tel : +82-64-754-5710, Fax : +82-64-754-5713

E-mail : lee6470@rda.go.kr

전자형 분석과 표현형과의 상관 여부를 구명하고자 수행하였다.

재료 및 방법

공시동물과 DNA 추출

본 연구에 이용된 시료는 농촌진흥청 국립축산과학원 제주 출장소에 사육 중이거나 농가에서 수집한 제주마 216 두의 혈액이나 DNA를 이용하였다. 혈액에서 DNA 분리는 Sambrook 등의 방법[15]을 변형하여 수행하였다. 경정맥에서 채취한 전혈을 red cell lysis solution을 이용하여 적혈구를 용해한 후, 회수한 백혈구에 nuclei lysis buffer를 첨가하고 55°C에서 진탕혼수소에서 overnight 반응하여 단백질을 제거하였다. Phenol-chloroform을 이용하여 단백질을 분리 제거한 후, ethanol 침전법으로 DNA를 회수하여 TE buffer에 용해하였다. 준비한 DNA 용액은 NanoDrop ND-1000 spectrophotometer (NanoDrop Technologies, USA)로 흡광도를 측정 후 A₂₆₀/A₂₈₀ 1.8 이상인 DNA 용액들을 100 ng/μl로 희석하여 PCR 증폭을 위한 주형으로 이용하였다.

MC1R, KIT, STX17 유전자형 결정

말의 기본모색을 결정하는 주요 인자인 MC1R 유전자형은 Marklund 등의 방법[7]에 따라 TaqI-RFLP 방법으로 결정하였다. 선천성 우성 백모색 여부를 확인하기 위해 Haase 등[5]에 의해 보고된 핵심 SNP 중 nonsense 돌연변이 exon 4 c.706A>T, exon 15 c.2151C>G는 각각의 exon을 PCR로 증폭한 후 SSCP와 DNA sequencing을 통해 확인하였다. 우성 백모색의 원인으로 보고된 Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog (KIT) 유전자의 exon 12 c.1805C>T, exon 13 c.1960G>A는 각각 HaeIII, DdeI-RFLP를 통해 결정하였다. 총마 현상의 주요인으로 보고된 syntaxin 17 (STX17) intron 6에서의 4.6-kb 중복(duplication)과 비중복에 대한 유

전자형은 기존에 고안한 3 개의 프라이머들[10]을 이용하여 long PCR 방법으로 결정하였다. 집단분석에는 4.6-kb 중복 서열 특이적인 프라이머를 고안하여 일반적인 PCR 방법으로 증폭된 절편의 보유 여부를 판독하고, 중복이 발견된 경우 다시 long PCR로 확인하였다. PCR 반응에 이용한 모든 프라이머의 서열은 Table 1에 제시하였다. 각각의 유전자형 결정을 위한 PCR 반응은 1×반응완충액, 20 mM dNTP, 각각 10 pmol 프라이머, 2 units i-Taq DNA polymerase (Intron Biotechnology, Korea)와 50-60 ng genomic DNA를 혼합하고, PTC-200 (MJ Research, USA)을 이용하여 95°C, 3 분 초 기변성 후, 94°C-30 초, annealing-45 초, 72°C-45 초로 구성된 연쇄반응을 35 회 반복한 후 72°C에서 5 분간 최종 신장하였다. Long PCR은 1×반응완충액, 40 mM dNTP, 2 units LA-Taq DNA polymerase (TaKaRa, Japan), 50-60 ng genomic DNA, DupForward 3.75 pmol, DupReverseN 2.5 pmol, DupReverseD 5 pmol을 혼합하여, PTC-200 (MJ Research, USA)을 이용하여 94°C 2 분 초기변성 후, 94°C-20 초, 68°C-10 분으로 구성된 연쇄반응을 30 회 반복한 후 72°C에서 15 분간 최종 신장하였다. 증폭산물은 유전자형 결정에 바로 이용하거나 염기변이 확인을 위한 DNA sequencing에 이용하였다.

Single stranded conformation polymorphism (SSCP) 분석과 DNA sequencing

KIT 유전자의 exon 4 c.706A>T, exon 15 c. 2151C>G의 유전자형 결정을 위한 SSCP 분석은 PCR산물과 denaturing solution (95% formamide/10 mM EDTA, 5% glycerol)을 1:3으로 혼합한 후 95°C에서 3 분간 변성한 후 10% polyacrylamide gel 상에서 전개하고, EtBr 염색하여 변이형을 검출하였다. 정제된 PCR 산물을 주형으로 dye-termination 반응을 수행한 후, MegaBace1000 (Amersham Pharmacia, USA)을 이용하여 염기서열을 결정하였다.

Table 1. Primer sequences used in this study

Target	Sequence (5'→3')	Reference
KIT exon 4	4F 5'-GGATGCGTGATTTAATTGC-3' 4R 5'-CACACCAGCTGAGCCATC-3'	Haase et al. [5]
KIT exon 12, 13	1213F 5'-CACACCTTTGATAGCTTTG-3' 1213R 5'-TTTGGATGCAACATACGTG-3'	
KIT exon 15	15F 5'-AAAGCCATCTAGCTCCTG-3' 15R 5'-CAACCCCTTAAGTCCATTG-3'	
STX17 intron 6 4.6-kb duplication scanning	ngF 5'-GAGCCTGTTTCTGCTTATGCTTCTCTTAGGT-3' gF 5'-ACCAAAGTTGTGCCCTTAATCCTATCATA-3' R 5'-GAAGCAGAAAGCATCCTTGCAGTAATTGTT-3'	This study
STX17 intron 6 long PCR genotyping	DupF 5'-GGAACATAAAGTAGATTTGGTGGGAAAG-3' DupRN 5'-TTCTGATAAATGCATAAACCCACGTAAC-3' DupRD 5'-TTCCAATTCTGAGATTTTCATTTCTAA-3'	Pielberg et al. [9]

Table 2. Basic coat color patterns and *MC1R* genotypes in Jeju horses

Genotype	No. of animals detected	Frequency	Basic coat color	Frequency
<i>E/E</i>	12	0.055	black (4) bay (8)	0.018 0.037
<i>E/Ē</i>	99	0.454	black (36) bay (63)	0.165 0.289
<i>Ē/Ē</i>	107	0.491	chestnut (107)	0.491

총마 가계도 분석

제주마 집단에서 총마 모색의 유전 양상을 추적하기 위해 3 가계를 선정하여 Mendelian 유전 양상 여부와 분석한 유전자형에 따른 표현형과의 일치 여부를 판별하였다.

결과 및 고찰

관찰 및 사진 기록과 *MC1R* 유전자형을 이용하여 개체별 기본 모색을 결정하였다. *MC1R* 분석 결과 기본 모색은 흑모색인 가라(black), 적모색인 적다(chestnut), 갈색인 유마(bay) 등으로 구분되었고(Table 2), 출생 시부터 백모색 belt가 흰으로 출현하는 율리는 모색 구분에서 제외하였다. *MC1R* 유전자형 *EE*는 총 12 개체에서 출현하고 가라와 유마로 구분되고, *EĒ* 역시 가라와 유마로, *ĒĒ*는 모두 적다 모색으로 관찰되었다. *MC1R* 유전자형 *EE*나 *EĒ*에서 유마의 출현은 말의 기본 모색 결정에 핵심적으로 작용하는 또 다른 인자인 *Agouti* 유전자형의 분포에 따라 결정되는 것으로 11-bp 결실돌연변이가 없는 경우, *Agouti*의 활성에 의해 MSH와 수용체인 *MC1R*의 결합이 길항되어 pheomelanin 수준이 증가하여 유마 모색이 발생하는 것으로 알려져 있다[14].

Fig. 1은 연구에 활용된 중빈마 중 3 두의 자마(2, 4세)와 성마(8, 10세)시기의 모습이다. A, C, E는 2002년, B, D, F는 동일한 중빈마의 2008년 모습이다. A, C에서 흑모와 백모가 혼재된 양상이나, 6년이 경과한 B와 D는 몸통은 거의 백화된 모습을 보이고 있다. 반면, A와 동년생(1998년)이고 C(2000년)보다 2세가 더 많은 E는, 2008년까지도 백화현상이 뚜렷하게 진행되지 않았음을 보여주었다. E는 출생 시부터 적다(붉은색) 모색에 흰 띠가 있는 율리이면서, 적모 부위에 백모가 산재된 조모색(roan)을 나타내는 경우이다. 현재까지 제주마 집단에서 선천성 백마 발생은 보고된 바 없고, 백모색은 모두 총마 형질의 발현에 의한 것으로 간주되고 있다. 총마 형질이 발현되는 모색을 *MC1R* 분석 및 표현형 자료와 비교했을 때, 가라, 유마, 적다 등 기본 모색 모두에서 발생됨을 확인하였다.

KIT 유전자에 대한 연구[5]에서 exon 4와 15의 nonsense 돌연변이(c.706A>T, p.K236X; c.2151C>G, p.Y717X)와 exon 12, 13의 missense 돌연변이(c.1805C>T, p.A602V; c.1960G>A, p.G654R)들이 Thoroughbred와 Franches-Montagnes, Arabian 품종에서 선천성 백마와 품종 전체가 백모색을 보이는



Fig. 1. Three mares used in pedigree analysis. A, C and E were photographed in 2002, and B, D and F did in 2008, respectively. A and C had turn into the gray coat color but E not. When three mares intercrossed with non-gray sire, A bore two gray foals, B produced a gray filly and a non-gray filly, and C was delivered of a non-gray colt, respectively.

Camarillo White에서 이형접합자들이 백마현상을 유발하는 원인으로 제기되었다. 반면, 본 연구에서 조사된 제주마 집단에서는 전신 또는 거의 전신에 백모색이 출현하는 개체들에서 해당 SNP들은 다형성은 관찰되지 않고, 우성백색 대립인자형도 발견되지 않았다(Table 3). 백모 발생을 유발할 수 있는 또 다른 유전적 요인으로 제기된 *Gray* 유전좌위는 출생 시는 기본 모색을 나타내나, 연령의 경과에 따라 점진적으로 탈색된(depigmented) 모발로 대체되는 현상으로 최종적으로 백화되는 gray 모색에 해당하며, 제주마에서는 총마로 판별하고 있다. 이에 gray 모색 발현의 원인으로 제기된 *STX17* intron 6에서의 4.6-kb 중복[10]에 대한 유전자형(*G*, *g*)의 분포 및 모색 연관을 조사하였다. 제주마 집단에서 4.6-kb 반복단위는 중복(*G*)과 비중복(*g*) 서열로 구분되었고, 총마 모색을 나타내는 모든 개체들에서 예외 없이 4.6-kb 중복형(*G*)으로 관찰되었다. 특히, 총마 2 두에서 동형접합(*GG*)이 관찰되어, 동형접합에

Table 3. Genotype distribution at *KIT* and *STX17* genes in Jeju horses

Locus	Non-gray (n=183)	Gray (n=35)
<i>KIT</i> exon 4 c.706A>T	TT (183)	TT (35)
<i>KIT</i> exon 12 c.1805C>T	CC (183)	CC (35)
<i>KIT</i> exon 13 c.1960G>A	GG (183)	GG (35)
<i>KIT</i> exon 15 c.2151C>G	CC (183)	CC (35)
<i>STX17</i> intron 6 4.6-kb duplication	<i>gg</i> (174)	<i>gg</i> (0)
	<i>Gg</i> (9)	<i>Gg</i> (33)
	<i>GG</i> (0)	<i>GG</i> (2)

*younger than 1 year after birth.

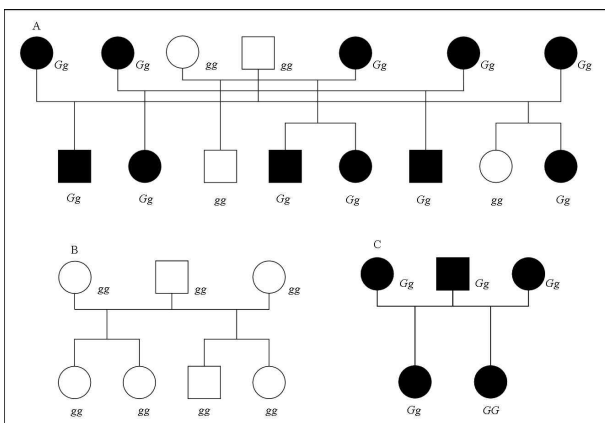


Fig. 2. Pedigrees showed the Mendelian inheritance pattern of gray coat color in Jeju horses. A, progeny produced by intercrosses between non-gray sire and gray/non-gray mares appeared gray and non-gray coat color. B, progeny were produced from non-gray parents. C, progeny were produced from gray parents. All gray horses have at least one of *G* allele in *Gray* locus, but non-gray horses have not *G* allele.

의해 치사되는[5,12] *W* 좌위의 유전 양상과 완전히 대비되어 *KIT* 유전자 다형성 분석 결과를 뒷받침해 주었다(Table 3).

가계도 분석에서 총마 형질은 상동염색체성 우성으로 전달되는 양상을 나타내었다(Fig. 2). A는 비총마인 적다 종모마×총마, 비총마 종번마의 교배이며, B는 양친이 모두 총마가 아닌 교배, C는 양친 모두 총마인 교배이다. 총마×총마 교배는 자손이 모두 총마로, 비총마×비총마 교배는 자손이 모두 비총마로 확인되었다. A에서는 자손에서 총마, 비총마가 모두 출현하였다. 또한 유전자형 *Gg*를 보유하면 모두 총마로 발생하는 우성 형질이며, 성(sex)에 연관되지 않는 상동염색체성 유전형질이 확인되었다. 이상의 결과는 제주마에서 출현하는 백모색은 총마 모색의 발현에 의한 것이며, 상동염색체 우성 유전형질이라는 보고[10]와 정확히 일치하는 양상을 나타내었다. 총마 유전 양상은 인간을 비롯한 포유동물에서 보고된 무색소증, 즉 albinism이 상동염색체 열성유전 양상을 보인다는 점

[4,13]과도 뚜렷한 차이를 보였다. 말에서 *endothelin receptor B* 유전자의 dinucleotide 돌연변이에 의해 발생하는 백색치사 증후군(lethal white foal syndrome)에서도 백색 또는 거의 백색에 가까운 모색을 나타내지만, 소화기 폐쇄(intestinal blockage)나 aganglionsis 등의 임상증상을 수반하고 생후 24 시간 내에 사망하는 것으로 알려져[9,16,21], 점진적 백화현상과는 매우 큰 차이를 보이며, 조사된 제주마 집단에서는 *endothelin receptor B*와 연관된 백색치사증후군과 유사한 표현형은 발견되지 않았다.

총마의 상당 수(15세 이상에서 70-80%)에서 melanoma가 발생하며 수명을 감소시키는 것으로 보고되었고[10], melanoma의 발생과 모발 색소의 소실이 백화현상과 밀접한 관련이 있는 것을 토대로 공통된 유전적 배경에 의해 백화현상과 melanoma 발생이 일어난다는 가설을 제기하였으나, 사람의 피부악성 melanoma는 *STX17*과 무관하다는 연구가 보고되기도 하였다[22]. 하지만 melanoma의 발생뿐만 아니라 백반증 유사 피부 탈색(vitiligo-like depigmentation), 얼룩이나 blood mask와 같은 표현형이 총마에서 빈번하게 수반되어 출현하는 것으로 보고되었다[10,18,20]. Melanoma 발생으로 수명단축, 피부색 이상 등에 의한 선호도 감소 등 예상치 못한 경제적 손실이 발생할 수 있다는 면이나 현재 우리나라의 마 산업의 위상이 점점 고조되고 있고, 개체군의 팽창이 진행되고 있는 현 시점에서 제주마에서도 melanoma와 총마의 연관 등 유전형질에 대한 조사가 선행되어야 할 것으로 사료된다.

반면, 집단 전체에 대한 *STX17* 유전자형의 분포 분석에서 비총마의 적다, 유마, 가라 기본 모색만을 나타내는 어린 망아지 9 두에서 4.6-kb 중복 대립인자 *G*가 관찰되었다. 하지만 해당 개체들이 1세가 되지 않은 상태이며, 부모 중 적어도 한 쪽에서 총마 모색이 관찰되어 아직 발현되지 않은 것으로 추정되었다. 또한 개체관리 기록과 사진 판독에서 겨울 털갈이를 끝내지 않은 1세 이하의 자마 시기에는 총마의 판별이 쉽지 않았다. 이러한 결과들은 총마 발현이 적어도 배발생단계(embryogenesis)에 결정되는 것이 아니라, 출생시 보유했던 털을 완전히 교체하는 시기부터 발현되는 후기 유전자에 의한 것으로 추정된다. 하지만 일부는 출생 직후 백모발이 많이 관찰되어 차후 총마로 발생할 소지를 추정할 수 있는 개체도 확인되었다. 뿐만 아니라, 백모가 전신에 걸쳐 나타나는 총마와 달리, 머리 등 일정부분 국한된 영역을 나타내는 조모색 역시 생시부터 백모가 출현하며 그 영역도 확장되어 나타나기도 하기 때문에 자마시기에 육안관찰만으로 총마와 조모색을 완전히 구분하는 데는 무리가 따른다고 하겠다. 말과 돼지에서 조모색의 원인으로 *ECA25*와 *KIT* 유전자 유전 변이를 제안된 바 있으나[8,19], 모색결정에 있어 색소세포의 이주와 밀접한 관계가 있는 *KIT* 유전자의 기능상실이나 저하를 유발할 수 있는 돌연변이와 *MC1R* 유전자형 등과 제주마에서 조모색 발생의 상관관계 및 유전 양상 등에 대한 연구는 현재까지

보고되지 않고 있어 추가적인 분석의 필요성이 요구된다. 이외에도 상처치료나 약물에 의해 모색의 백화, 백반증 유사 피부 탈색 등도 종종 관찰되어(data not shown), 총마와 유사한 형태의 백화현상에 대한 보다 명확한 설명을 위해서 지속적인 연구가 필요하다고 하겠다.

연구 결과 제주마의 백모색증은 출생 시부터 나타나는 선천성 우성백색 유전좌위 *W*가 아닌 *Gray* 유전좌위에 의해 발생하는 백화현상(총마)이며, *STX17* 유전자형에 영향을 받음을 확인하였다. 특히 총마 모색은 천연기념물로 지정 보호되고 있는 제주재래마 집단에서 빈번하게 관찰되는 형질이며, 우리나라에 도입된 대표적인 품종인 Thoroughbred에서는 발생빈도가 드문 것으로 알려져 있어 *STX17* 분석 자료가 품종식별을 위한 분자 표지인자로도 유용한 정보를 제공할 것으로 사료된다. 말의 모색은 호감을 유발할 수 있는 매우 중요한 경제형질 중 하나로 간주되고 있어, 향후 총마 뿐만 아니라 선호도가 높은 모색들을 중심으로 유전 양상을 구명하고 원인 유전자형을 발굴한다면 원하는 모색의 자마 생산을 위한 분자유종체계를 구축할 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

본 연구는 제주마에서 빈번하게 관찰되는 선천성 백모색 발생의 유전 양상과 유전적 변이와의 상관을 구명하기 위해 수행하였다. 백모색은 표현형과 *MC1R* 유전자형 분석 자료의 조합을 근거로 결정한 가라, 유마, 적다 등 모든 기본 모색에서 관찰되었다. 제주마에서는 타 품종들에서 *KIT* 유전자의 이형 접합성에 의해 발생하는 선천성 백색에 대한 잠재적 돌연변이들은 발견되지 않았다. *STX17* 유전자의 intron 6에서 4.6-kb 중복을 보유한 개체들에서 특이적으로 탈색된 백모색이 관찰되었다. 관찰기록과 *STX17* 유전자형에 따라 제주마에서 관찰되는 탈색된 백화현상은 총마(점진적 백화증, Gray)로 확인되었다. 가계도 분석에서 총마 형질은 상동염색체성 우성유전형질로 나타났으며 상동염색체성 열성형질인 albinism과도 구분되었다. 제주마에서 총마 모색이 자마 시기에는 명확하게 발현되는 않으며, 종종 다른 표현형들과 혼동을 일으키기도 하기 때문에, 총마와 이와 유사한 표현형으로 출생 시부터 혼합 모색을 나타내는 조모색, 상처 치료 후 백화, 백반 유사 피부 백색증 등에 대한 추가 연구가 요구된다고 하겠다. 그럼에도 불구하고 총마와 유전적 배경의 관계를 구명한 본 연구 결과는 제주마에서 분자유종을 위한 유용한 정보를 제공할 것으로 사료된다.

References

- Blaszczyk, W. M., L. Arning, K. P. Hoffmann, and J. T. Epplen. 2005. A *Tyrosinase* missense mutation causes albinism in the Wistar rat. *Pigment Cell Res.* **18**, 144-145.
- Blaszczyk, W. M., C. Distler, G. Dekomien, L. Arning, K. P. Hoffmann, and J. T. Epplen. 2007. Identification of a tyrosinase (*TYR*) exon 4 deletion in albino ferrets (*Mustela putorius furo*). *Anim. Genet.* **38**, 421-423.
- Giebel, L. B., M. A. Musarella, and R. A. Spritz. 1991. A nonsense mutation in the *tyrosinase* gene of Afghan patients with tyrosinase negative (type IA) oculocutaneous albinism. *J. Med. Genet.* **28**, 464-467.
- Gronskov, K., J. Ek, and K. Brondum-Nielsen. 2007. Oculocutaneous albinism. *Orphanet. J. Rare Dis.* **2**, 43.
- Haase, B., S. A. Brooks, A., Schlumbaum, P. J. Azor, E. Bailey, F. Alaeddine, M. Mevissen, D. Burger, P. A. Poncet, S. Rieder, and T. Leeb. 2007. Allelic heterogeneity at the equine *KIT* locus in dominant white (*W*) horses. *PLoS Genet.* **3**, e195.
- Imes, D. L., L. A. Geary, R. A. Grahn, and L. A. Lyons. 2006. Albinism in the domestic cat (*Felis catus*) is associated with a tyrosinase (*TYR*) mutation. *Anim. Genet.* **37**, 175-178.
- Marklund, L., M. J. Moller, K. Sandberg, and L. Andersson. 1996. A missense mutation in the gene for melanocyte-stimulating hormone receptor (*MC1R*) is associated with the chestnut coat color in horses. *Mamm. Genome* **7**, 895-899.
- Marklund, S., M. J. Moller, K. Sandberg, and L. Andersson. 1999. Close association between sequence polymorphism in the *KIT* gene and the roan coat color in horses. *Mamm. Genome* **10**, 283-288.
- Metallinos, D. L., A. T. Bowling, and J. Rine. 1998. A missense mutation in the endothelin-B receptor gene is associated with Lethal White Foal Syndrome: an equine version of Hirschsprung Disease. *Mamm. Genome* **9**, 426-431.
- Pielberg, R. G., A. Golovko, E. Sundstrom, I. Curik, J. Lennartsson, M. H. Seltenhammer, T. Druml, M. Binns, C. Fitzsimmons, G. Lindgren, K. Sandberg, R. Baumung, M. Vetterlein, S. Stromberg, M. Grabherr, C. Wade, K. Lindblad-Toh, F. Ponten, C. H. Heldin, J. Solkner, and L. Andersson. 2008. A *cis*-acting regulatory mutation causes premature hair graying and susceptibility to melanoma in the horse. *Nat. Genet.* **40**, 1004-1009.
- Pielberg, G., S. Mikko, K. Sandberg, and L. Andersson. 2005. Comparative linkage mapping of the *grey* coat colour gene in horses. *Anim. Genet.* **36**, 390-395.
- Polus, W. L. and F. B. Hutt. 1969. Lethal dominant white in horses. *J. Hered.* **60**, 59-63.
- Oetting, W. S. and R. A. King. 1999. Molecular basis of albinism: mutations and polymorphisms of pigmentation genes associated with albinism. *Hum. Mutat.* **13**, 99 - 115.
- Rieder, S., S. Taourit, D. Mariat, B. Langlois, and G. Guerin. 2001. Mutations in the agouti (*ASIP*), the extension (*MC1R*), and the brown (*TYRP1*) loci and their association to coat color phenotypes in horses (*Equus caballus*). *Mamm. Genome* **12**, 450-455.
- Sambrook, J., E. F. Fritsch, and T. Maniatis. 1989. *Molecular cloning: a laboratory manual*. 2nd Ed. Cold Spring Harbor Laboratory.
- Santschi E. M., A. K. Purdy, S. J. Valberg, P. D. Vrotsos, H. Kaese, and J. R. Mickelson. 1998. Endothelin receptor

- B polymorphism associated with lethal white foal syndrome in horses. *Mamm Genome* **9**, 306-309.
17. Schmutz, S. M., T. G. Berryere, D. C. Ciobanu, A. J. Mileham, B. H. Schmitz, and M. Fredholm. 2004. A form of albinism in cattle is caused by a *tyrosinase* frameshift mutation. *Mamm Genome* **15**, 62-67.
18. Sponenberg, D. P. 2003. *Equine Coat Color Genetics*. Blackwell. Ames, U.S.A.
19. Swinburne, J. E., A. Hopkins, and M. M. Binns. 2002. Assignment of the horse grey coat color gene to ECA25 using whole genome scanning. *Anim Genet.* **33**, 338-342.
20. Shutton, R. H. and G. T. Coleman. 1997. *Melanoma and gray-ing horse* (RIRDC Research Paper Series). pp. 1-34. Barton, Australia.
21. Yang, G. C., D. Croaker, A. L. Zhang, P. Manglick, T. Cartmill, and D. Cass. 1998. A dinucleotide mutation in the endothelin-B receptor gene is associated with lethal white foal syndrome (LWFS); a horse variant of Hirschsprung disease (HSCR). *Hum Mol. Genet.* **7**, 1047-1052.
22. Zhao, Z. Z., D. L. Duffy, S. A. Thomas, N. G. Martin, N. K. Hayward, and G. W. Montgomery. 2009. Polymorphisms in the *syntaxin 17* gene are not associated with human cutaneous malignant melanoma. *Melanoma Res.* [Epub ahead of print].