

Pälsfärgen hos nötkreatur och dess påverkan på tillväxt och mjölkproduktion

*The coat colour in cattle and its effect on growth and milk
production*

Elin Svensson



Självständigt arbete • 15 hp

Husdjursagronom

Uppsala 2019

Pälsfärgen hos nötkreatur och dess påverkan på tillväxt och mjölkproduktion

The coat colour in cattle and its effect on growth and milk production

Elin Svensson

Handledare: Elisabeth Jonas, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjursgenetik
Examinator: Anna Maria Johansson, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjursgenetik

Omfattning: 15 hp
Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E
Kurstitel: Självständigt arbete i husdjursvetenskap
Kursansvarig inst.: Institutionen för husdjurens utfodring och vård
Kurskod: EX0865
Program/utbildning: Husdjursagronom

Utgivningsort: Uppsala
Utgivningsår: 2019
Omslagsbild: Elin Svensson
Elektronisk publicering: <https://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Nötkreatur Pälsfärg genetik mjölkproduktion tillväxt värmestress

Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjursgenetik

Sammanfattning

Många av nötkreatursraserna som används för kött- eller mjölkproduktion har sin egen karakteristiska pälsfärg skapad av mutationer i olika gener. Trots att pälsfärgen hos nötkreatursraserna skiljer sig åt och är en egenskap som är lätt för lantbrukaren att se selekteras nötkreatur i Sverige idag inte på pälsfärgen. I exempelvis Bolivia använder lantbrukarna pälsfärgen vid selektion då de tror att det finns ett samband mellan pälsfärg och till exempel beteende. Då egenskaper så som mjölkproduktion och tillväxt är viktiga vid hållning av nötkreatur i Sverige undersöks det i denna litteraturstudie om det finns något samband mellan pälsfärg och förbättrad produktion samt om det i framtiden skulle finnas en fördel att selektera på pälsfärgen och då öka produktionen. Pälsfärgen styrs av flera olika gener där det är främst tre gener *ASIP*, *KIT* och *KITLG* som även kan påverka produktion. Dock är det ännu inte känt vilken mutation av genen som ger fördelar för produktionen och ökar den ekonomiska lönsamheten samt vilken pälsfärg den mest lönsamma mutationen kodar för. Produktionen kopplat till pälsfärg påverkas även av miljöfaktorer där de nötkreatur med ljusare pälsfärg upplever mindre värmestress och kan då bibehålla sin produktion bättre än de med mörkare pälsfärg något som kan vara en viktig aspekt i framtiden när klimatet förändras och medeltemperaturen stiger. Vidare forskning behövs för att kunna undersöka om pälsfärg och produktion kan vara sammankopplade och vilken pälsfärg som i så fall skulle vara mest fördelaktig.

Abstract

Many of the cattle breeds used for beef or milk production have their own characteristic coat colour created by mutations in different genes. Although the coat colour of the cattle breeds differs and is a trait that is easy for the farmers to observe, it is currently not selected for in Sweden. For example, in Bolivia, farmers use the coat colour when selecting because they believe that coat colour and for example behaviour are connected. Since characteristics such as milk production and growth are important traits in cattle in Sweden, this literature study investigates whether there is any connection between coat colour and improved production and whether there would be an advantage in the future to select for the coat colour to improve the production and economic profitability. The coat colour is controlled by several different genes, among those three main genes *ASIP*, *KIT* and *KITLG* also affect production. However, it is not yet known which mutation of the gene that provides benefits to production and which connection to coat colour that creates the most profitable combination. Production associated with coat colour is also affected by environmental factors. Cattle with lighter coat colour experience less heat stress and can then maintain their production better than those with darker coat colour. This can be an important aspect in the future when the climate changes and the average temperature rises. This propose that further research is needed to study if coat colour and production can be interconnected and which coat colour would in that case be most advantageous.

Introduktion

Dagens nötkreatur *Bos taurus* förekommer i flera olika raser där en del har sina egna karakteristiska pälsfärger och egenskaper. *Bos taurus* är en av två ekonomiskt viktiga underarter till *Bos primigenius*, där *Bos indicus* med ursprung i Indien och Asien är den andra (Upadhyay, 2019). Ursprunget till olika raser av *Bos taurus* och hur de delas in har ofta haft bakgrund i vilken pälsfärg de har samt deras geografiska ursprung (Felius *et al.*, 2011). De olika raserna har uppstått vid selektion av de ursprungliga nötkreatureren på olika geografiska platser och det har då bildats skillnader mellan nötkreatureren som sedan gett upphov till olika raser. Trots att man inte avlat specifikt på pälsfärg skiljer sig färgen på pälsen mellan olika raser. Varje ras har olika egenskaper förutom pälsfärg som utmärker dem från de andra, så som hög mjölkproduktion, muskelsammansättning och effektiv tillväxt. Vid selektion av föräldradjur till nästkommande generation är det idag dessa egenskaper man selekterat på och inte pälsfärgen på djuret (Stella *et al.*, 2010; Kemper *et al.*, 2014). Dock är produktions-egenskaper svåra att se och lantbrukaren behöver produktionsdata för att göra en framgångsrik selektion. Redan idag förekommer selektion på pälsfärg i exempelvis Bolivia på Creolekor då djurägare där tror att det finns ett samband mellan pälsfärg och exempelvis beteende (personlig kommunikation Elisabeth Jonas, 2019) en selektion som visar att det är fullt möjligt att selektera på pälsfärgen dock återstår det att se om det finns någon fördel produktionsmässigt.

Syftet med litteraturstudien är att undersöka hur pälsfärg hos nötkreatur påverkar djurens produktion. Skulle det finnas fördelar med att förutom produktionsegenskaper även selektera på pälsfärgen? Litteratur med studier där pälsfärgen kartlagts samt studier som undersökt gener som påverkar tillväxt och mjölkproduktionen går igenom för att sedan sammanställas för att få en överblick över pälsfärgs-genetiken och om det finns gener med koppling till både produktion och pälsfärg. Även pälsfärgens påverkan på produktionen vid yttre påverkan av värme och solstrålning undersöks.

- Varför har de olika raser just den pälsfärgen de har? Varför är Charolais inte röda exempelvis?
- Finns det någon pälsfärg som skulle kunna bidra till att mjölkproduktionen eller tillväxten ökar extra mycket?
- Finns det pälsfärger som är fördelaktiga för bibehållen produktion i torka och varmare väder?

För att svara på dessa frågor jämförs olika genetiska studier på mjölkproduktion och tillväxt med genetiken för pälsfärgen, för att se om någon gen skulle kunna påverka både pälsfärgen som uttrycks och samtidigt påverka mjölkproduktion eller tillväxt. Även studier kring värme-stress och påverkan på produktion vid direkt solljus och varmare perioder hos nötkreatur med olika pälsfärger analyseras för att utifrån dessa uppgifter sedan försöka dra slutsatser kring sambandet mellan pälsfärg och viktiga produktionsegenskaper. För att begränsa arbetet undersöks enbart nötkreatursraser inom underarten *Bos taurus* med ursprung i Europa samt enbart produktionsegenskaperna tillväxt och mjölkproduktion då dessa varit de huvudsakliga anledningarna till avelsarbete.

Ursprungliga pälsfärgen hos nötkreatur

Den ursprungliga pälsfärgen hos nötkreatur som än idag förekommer hos vissa individer benämns som vild typ (Olson, 1980). För nötkreatur utgår man från uroxen *Bos primigenius* som är förfader till de flesta om inte alla raser av *Bos taurus*. Enligt väggmålningar och äldre beskrivningar var uroxen till största del rödbrun eller svartbrun med ljusare ring runt mulen och mörkare färg på extremiteterna så som huvud, nacke, fötter och bakdel. Proportionerna av andelen mörkare färg varierade mellan individer och tjurarna var generellt mörkare än korna. Vid födsel hade kalvarna ljusare färg, de som blev rödbruna som vuxna föddes röda och fick sedan mörkare färg efter första pälsfällningen. Än idag ser man liknade pälsfärg hos vilda släktingar till *Bos taurus* så som bison och banteng där tjurarna har liknade mörk pälsfärg. Dock skiljer sig utseendet på korna mellan dessa arter, banteng kon har betydligt ljusare pälsfärg medans bison kon har samma färg som tjurarna. Den vilda typen på pälsfärg förekommer även i några av de moderna *Bos taurus* raser så som Brown Swiss, Jersey och Longhorn samt vid korsningar mellan dessa eller Brahman och raser med röd pälsfärg (Olsson, 1980).

Pigmentsyntesen

Däggdjurs pälsfärg och pigmentering styrs av vilket pigment, även kallat melanin, som produceras av melanocyterna eller förhållandet i mängd mellan de olika melanintyperna (Sjaastad *et al.*, 2016). De finns två varianter av melanin: feomelanin (phaeomelanin) som ger röd pälsfärg och eumelanin som ger svart pälsfärg. För att producera dessa pigment i melanocyterna krävs en polymerisering av aminosyran tyrosin i flera steg. Första steget är en katalysering av tyrosin med hjälp av enzymet tyrosinas kodat av genen *TYR* där omfattande polymerisering av tyrosinet leder till eumelanin produktion. Mängden tyrosinas som är involverat i katalyseringen bestäms av aktiviteten av melanocyt stimulerande hormon (MSH). MSH aktiverar α melanocyt stimulerande hormon receptorn som är kopplad till G proteiner och använder cAMP som intracellulär budbärare för att aktivera enzymet tyrosinas. Förhöjd koncentration av cAMP är nödvändig för en eumelaninsyntes och är MSH receptorn inaktiverad sker en melaninsyntes av feomelanin (Sjaastad *et al.*, 2016). I eumelanin syntesen ingår även enzymet 5,6-dihydroxyindol-2-karboxylsyraoxidas som kodas av genen *TYRP1* och detta enzym katalyserar en oxidation av intermediärer (Ruvinsky, 2015). För att syntesen av eumelanin ska ske krävs även premelansomalt protein (PMEL) som kodas av genen *PMEL* (Theos *et al.*, 2005).

Basen för pälsfärgen

Basen för pigmentproduktionen av eumelanin eller feomelanin styrs av allelerna på lokuset *Extension* (E) (Adalsteinsson *et al.*, 1995; Klungland *et al.*, 1995). Tabell 1 visar att det fram till idag finns fyra alleler på lokuset *Extension* (E) som lokaliserats i olika studier. Dessa alleler är E^D som är dominant för svart, E^+ vildtypen som ger alla kombinationer av färger och e som är recessiv röd (Klungland *et al.*, 1995) samt E^1 som hittats i franska nötkreatursraser så som Aubrac och Gasconne med brun, röd, ljusgrå eller grå pälsfärg (Rouzaud *et al.*, 2000; Maudet & Taberlet, 2002). De fyra allelerna kodar för genen Melanocortin 1 receptor (*MC1R*) som via microsatellit analys lokaliserat till kromosom 18 (Klungland *et al.*, 1995). Vid

jämförelser av olika raser och individer med E⁺ allelen och utan den dominanta E^D allelen är pälsfärgen som uttrycks inte homogen. Klungland *et al.* (1995) fann individer i de lokala norska raserna Döläfe och Vestlandsk raukolle samt inom isländska nötkreatur som var hetero eller homozygota för E⁺ allel som visade både recessiv svart samt brun pälsfärg förutom röd. Anledningen till denna variation tror författarna beror på *Agouti* alleler som blockerar MSH receptorn och producerar feomelanin istället för förväntade eumelanin.

Agouti lokuset

Lokuset *Agouti* (A) hos nötkreatur är inte lika väl studerat som lokuset *Extension* och inte heller lika väl studerat som exempelvis lokuset *Agouti* hos möss (Royo *et al.*, 2005). Hos flera däggdjur finns ett samband mellan lokusen *Agouti* och *Extension* och produktion av feomelanin eller eumelanin i melanocyterna (Searle, 1968). I studier på möss har man funnit att lokuset *Agouti* kodar för agouti signalerings protein (ASIP) (Bultman *et al.*, 1992; Graphodatskaya *et al.*, 2006) och ASIP-genen producerar en agoutipeptid som sedan binder till MC1R (Lu *et al.*, 1994). När denna bindning sker agerar ASIP som antagonist till MSH då bindningen av ASIP till MC1R förhindrar interaktion mellan MC1R och MSH och medför då en feomelaninsyntes (Lu *et al.*, 1994). I studie av Schlapfer *et al.* (2001) lokaliserades ASIP-genen hos nötkreatur till kromosom 13. ASIP finns uttryckt i flera vävnader hos nötkreatur förutom pälsen (Girardot *et al.*, 2005; Graphodatskaya *et al.*, 2006; Albrecht *et al.*, 2012) men studier gjorda på nötkreatur kring ASIP:s medverkan i pigmentproduktion är tvetydiga i huruvida ASIP-genen påverkar pälsfärgen som hos möss.

I studie av Royo *et al.* (2005) gjordes genetiska tester för att undersöka lokuset *Agouti* och ASIP:s roll i uttryck av pälsfärgen hos nötkreatur med vildtypen E⁺. Deras resultat hittade dock inte något samband mellan ASIP och pälsfärg och de föreslår då att ASIP genen inte är med och påverkar pälsfärgen då andra studier funnit liknade resultat hos människan och gris. Däremot fann Graphodatskaya *et al.* (2006) i sin studie med genetiska tester att ASIP hos nötkreatur kan sänka MC1R-aktiviteten och binda till olika varianter av α MSH. Som syns i tabell 1 finns det idag endast en känd allel som eventuellt finns på lokuset *Agouti*. Girardot *et al.* (2006) kom i sin studie fram till att när ASIP transskript 2C uttrycks i kombination med allelen E⁺ bildas brun tigrerad pälsfärg och de döpte allelen bakom denna ASIP-gen till A^{br}. I studien av Albrecht *et al.* (2012) hittades dock flera nötkreatur med denna ASIP-allel, dock ej homozygoter, och allelen E⁺ utan den tigrerade pälsfärgen vilket indikerar att detta inte är hela sanningen och fortsatt forskning behövs. Ytterligare alleler på lokuset *Agouti* är föreslagna i litteraturen och spekuleras ha effekt på pälsfärgen men inga studier finns gjorda på dessa (Olson, 1999).

Tabell 1: Sammanfattning av olika pälsfärger och vilka gener som är orsaken till dessa samt i vilka raser de olika pälsfärgsfenotyperna förekommer

Gen	Placering (kromosom)	Allel	Pälsfärg	Raser	Lokus
MC1R	18	E ⁺ E ^D e E ^l	Vild typ (svart, röd och brun) Svart Röd Röd, Brun, grå eller ljusgrå	Jersey, Brown Swiss Angus, Galloway Angus, Charolais, Limosin, Hereford, mfl Aubrac, Gasconne	Extension (E)
ASIP	13	A ^{br}	Tigererad (röd och svart, gul och grå)	Highland Cattle, Jersey och Normande	Agouti (A)
TYR	29	C ⁺ c c ^P	Vild typ full pälsfärg Fullständig albinism Vit kropp men färgad mule, ben och öron	Alla raser Enstaka Braunwies och Brown Swiss Vita Galloway	Albino/Colored (C)
TYRP1	8	B b	Vild typ (svart, röd) Brun	Alla raser Vissa Dexter individer	Brown (B)
PMEL	5	D ⁺ D ^c D ^H	Vild typ normal pälsfärg Cream vit Silverdun (homozygot) Dun (heterozygot)	Alla raser utom Charolais Charolais Vissa Galloway och Highland Cattle	Dilution (D)
KIT	6	S ^H C _{S6}	Vitt huvud, mage och ben Colour sidedness (Färgade sidor med vita fält	Hereford Brown Swiss	Spotting (S)
	29	C _{S29} S ⁺	dorsalt och ventralt) samt helt vitt (C _{S29}) Vild typ med inga vita fält	Belgian Blue, Vit Galloway Alla raser utan vita fält	
MITF	22	s	Skäckfärgade, svart och vit eller röda och vita	Holstein och Simmental	
KITLG	5	R r	Enstaka vita hår i färgad bakgrund (ej skäck) Vild typ ej något oregebundet vit	Belgian Blue och Shorthorn Alla andra raser	Roan (R)
HES6	3	Bt ⁺ Bt	Vild typ inget bälte runt midjan Vitt bälte runt midjan	Alla raser Galloway, Brown Swiss och Lakenvelder	Belted (Bt)

Mutationer som skapar andra färger

Som tidigare beskrivet är generna *TYR*, *TYRP1* och *PMEL* aktiva i melanocyterna och har stor del i melaninsyntesen (Ruvinsky, 2015). Mutationer i dessa gener ger en pälsfärgsdilution av olika slag vilket innebär att pigmenten svart eller rött späds ut i olika grad och leder till förändrade fenotypiska uttryck i pälsfärgen (Theos *et al.*, 2005)

Som framgår av tabell 1 är genen *TYR* lokaliserad till kromosom 29 hos nötkreatur (Schmutz & Moker, 1999) och lokuset *Albino* (Ruvinsky, 2015). Mutationer i allelerna på lokuset *Albino* leder till albinism och idag är två alleler som ger albinism kända hos däggdjur, cc vilket ger fullständig albinism med röda ögon och c^Pc^P som ger delvis albinism med färgad mule, öron och ben medans resten av pälsen är vit (Ruvinsky, 2015). Båda typerna av albinism förekommer hos enstaka nötkreatur i alla raser och är inte mer förekommande i någon specifik ras. Dock förekommer recessiva alleler i låg frekvens i exempelvis Braunveih och Brown Swiss utan att ge fenotypiskt uttryck. Vildtypallelen på lokuset *Albino* benämns C⁺ och ger normal pälsfärg (Ruvinsky, 2015).

Som visas i tabell 1 är *TYRP1* genen lokaliserad till kromosom 8 hos nötkreatur och lokuset *Brown* (Berryere *et al.*, 2003). I studien av Berryere *et al.* (2003) fann de att mutation i *TYRP1* genen ger en aminosyraförändring från histidin på plats 434 till tyrosin som leder till brun pälsfärg. Denna mutation hittades i studien endast hos Dexter kor och ej i andra raser. Även andra raser med brun pälsfärg studerades utan att de fann denna mutation vilken då gör att den bruna färgen hos övriga raser troligtvis uppkommer av andra gener. Allelerna på lokuset *Brown* är B som ger aminosyran histidin och b ger tyrosin. För att Dexter kor ska få brun pälsfärg krävs genotypen E^D/_ och b/b (Berryere *et al.*, 2003).

En kandidatgen för dilution av pigment hos nötkreatur som undersökts är *SILV c.64G>A* även benämnd som *PMEL c.64G>A*, en *PMEL* gen, denna gen har hittats hos Charolais (Gutierrez-Gil *et al.*, 2007; Kuehn & Weikard, 2007). I studier har de hitintills inte kunnat utesluta den genen men inte heller kunnat säkerställa att det är genen som skapar dilutionen till Charolais krämfärgade päls. Något som dock har lokaliserat är att den vita färgen hos Charolais är orsakad av allelen D^c på lokuset *Dilution* på kromosom 5 (Gutierrez-Gil *et al.*, 2007). Samma studie visar även att Charolais egentligen borde ha röd pälsfärg då större delen av Charolais korna har genotypen e/e på lokuset *Extension* men på grund av en blekning av feomelanin orsakad av D^c bildas den kräm vita färgen. Charolais är homozygota för D^c vilket gör att feomelanin bleks helt medans nötkreatur heterozygota för D^c endast blir till hälften blekta, eumelanin bleks till grått (exempelvis svart Angus x Charolais korsning) och feomelanin bleks till ljus röd eller gul (exempelvis röd Angus x Charolais) (Gutierrez-Gil *et al.*, 2007; Kuehn & Weikard, 2007). En annan *PMEL* mutation, *PMEL: c.50_51delTTC*, med samma funktion som *PMEL c.64G>A* har hittats hos Highland Cattle och Galloway (Schmutz & Dreger, 2013). I samma studie visade de att den speciella funktion som dessa båda mutationerna av *PMEL* har, är att de kodar för ett annat *PMEL* protein där leucin på plats 18 förloras. Dilution hos Highland Cattle och Galloway yttrar sig som beige färg (dun) om heterozygota och färgen ljus beige (silverdun) om homozygota för orsakande allelen bakom dilution D^h. Övriga raser har vildtypen D⁺ allelen som ej påverkar produktionen av feomelanin och eumelanin (Olson, 1999).

Gener som skapar mönster i pälsen

I tidiga klassiska genetiska studier har man dragit slutsatsen att skäckmönster i nötkreaturs pälsfärg likt den hos exempelvis Holstein och Herefords vita huvud beror på lokuset *Spotting* (S) (Olson, 1981). De alleler som finns på lokuset *Spotting* är S^H (Herefords mönster), S^{CS} ("Colour sidedness"), S⁺ (Vildtypen som finns hos de utan vit mönster) (Reinsch *et al.*, 1999) och s (recessivt fläckigt mönster hos bland annat holstein) (Olson, 1981). I studien av Olson (1981) fann man att S^H och S^{CS} är codominanta till varandra och ofullständigt dominanta till S⁺ samt att alla dessa tre alleler är dominanta över s. Lokuset *Spotting* är lokaliserat till kromosom 6 (Grosz & MacNeil, 1999) och på samma kromosom har genen *KIT* även lokaliserats vilket gjort att genen *KIT* ses som en kandidatgen för skäckfärgen hos nötkreatur (Liu *et al.*, 2009; Reinsch *et al.*, 1999). I studie av Fontanesi *et al.* (2010) kunde de se att genen *KIT* orsakade S^H allelens uttryck hos Hereford men de kunde inte säkerställa att *KIT* var orsaken till Holsteins pälsfärg. Antagligen är det istället flera gener inblandade i den fenotypen. Signifikanta QTL för de vita fälten i pälsen hos Holstein har även hittats på kromosomerna 18 och 22 utöver den redan redovisade på kromosom 6 (Liu *et al.*, 2009). I samma studie samt i en studie av Fontanesi *et al.* (2012) fann de att det på kromosom 22 finns genen Microphthalmia-associerad transskript faktor (*MITF*). Genen *MITF* är hos andra däggdjur associerad med pigmentering i pälsen. Med anledning av detta ses *MITF* som ytterligare en kandidatgen för skäckfärg hos nötkreatur tillsammans med *KIT* och den ännu okända genen på kromosom 18 (Fontanesi *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2009).

Fenotypen "Colour sidedness" som innebär färgade sidor med vita fält dorsalt och ventralt förekommer bland annat hos Belgian Blue och Brown Swiss. I studie av Durkin *et al.* (2012) fann de att fenotypen är orsakad av en allel Cs₂₉ på kromosom 29 som uppstått genom en urklippning eller amplifiering av ett 429-kilobas kromosom 6 segment inklusive genen *KIT* som flyttats till kromosom 29. Hos dessa individer fanns det troligtvis då två kopior av *KIT* på kromosom 6 och två modifierade kopior av *KIT* på kromosom 29. Denna typ av allel Cs₂₉ fann författarna hos Belgian Blue. Durkin *et al.* (2012) hittade även att en andra Cs allel (Cs₆) på kromosom 6 är inblandad i colour sided fenotypen och denna allel uppstår när segmentet som förflyttats till kromosom 29 dock utan genen *KIT* flyttas tillbaka nära genen *KIT* på kromosom 6. Denna förflyttning modifierar *KIT* som redan finns på kromosom 6 vilket gör att en ny allel bildas. Denna Cs₆ allel hittades hos Brown Swiss (Durkin *et al.*, 2012). Vidare undersökning i studien fann att dessa två alleler är ansvariga för nästan alla om inte alla "colour sidedness" fenotyperna hos olika raser. Allelen Cs₂₉ har även setts orsaka variationer av vitt hos vita Galloway (Brenig *et al.*, 2013).

En pälsfärgsfenotyp som förekommer i bland annat Belgian Blue och Shorthorn är färgen roan som innebär att djuret har normal pälsfärg men att det förekommer enstaka vita hår insprängt i pälsen i större eller mindre utsträckning och då inte som i exempelvis Holstein med tydliga vita och svarta fält (Seitz *et al.*, 1999). Som visas i tabell 1 är roan fenotypen lokaliserad till kromosom 5 och en mutation av genen *KITLG*, tidigare benämnd *MGF*, hittades i de djur som visade roan fenotyp (Seitz *et al.*, 1999; Ruvinsky, 2015). Mutationen av *KITLG* bildar allelen R som kodar för aspartinsyra vid aminosyra nummer 193 i lokuset *Roan*

istället för alanin som allelen *r* kodar för och mutationen skapar då en annan pälsfärgsfenotyp då vita hårstå bildas vid detta aminosyraskifte (Seitz *et al.*, 1999).

Både Galloway och Brown Swiss samt Lakenvelder kan ha pälsfärgen belted, det vill säga ett vitt parti likt ett bälte runt midjan. Denna färg finns på lokuset *Belted* lokaliserat till kromosom 3 där den dominanta allelen *Bt* ger de vita bältet och vildtypen benämns *Bt*⁺ (Droegemueller *et al.*, 2009; Ruvinsky, 2015). En möjlig kandidatgen är *HES6* men vidare forskning behövs då det ej finns någon mutation av genen som skulle kunna orsaka denna förändrade fenotyp. Vilket gör att så länge det inte *HES6* endast finns hos enstaka djur bör det inte vara denna genen ensam som ger fenotypen belted (Droegemueller *et al.*, 2010).

Gener med koppling till pälsfärg som påverkar produktionen

Generna *KIT* och *KITLG* har i studier visat sig kunna vara relaterade till reproduktionen hos nötkreatur (Koch *et al.*, 2009; Panwar *et al.*, 2015). *KIT* genen kodar för *mast cell growth receptor Kit* som är en tyrosinas kinase receptor och *KITLG* genen kodar för ett ligand av tyrosinas kinas receptorn (*Kit*) (Koch *et al.*, 2009; Ruvinsky, 2015). Genen *KIT* finns enligt flera studier uttryckt i könscellerna och verkar ha en viktig roll i den tidiga follikelgenesen (Choi & Rajkovic, 2006; Koch *et al.*, 2009). Även genen *KITLG* har en viktig roll i follikelgenesen, *KITLG* finns uttryckt i somatiska cellerna till könscellerna (Panwar *et al.*, 2015). Vidare fann de att *KITLG* stimulerar tillväxt av theca cellerna i äggstockarna under alla stadier av follikel utvecklingen. I studien av Koch *et al.* (2009) fann man att *KIT* finns uttryckt i de flesta av de somatiska celltyperna av folliklar och gulkroppar hos nötkreatur och ger upphov till posttranslationella modifieringar.

Generna som påverkar mjölkproduktionen och mjölkens olika komponenter har i studier visat sig vara många. I studier på italienska Holstein kor undersökte man 25 kandidatgener för olika ekonomiskt viktiga egenskaper i mjölkproduktionen så som mjölmängd, fettmängd, proteinmängd, fettprocent, proteinprocent och somatiska celler i mjölken (Fontanesi *et al.*, 2014). I studien fann de att genen *KIT* har signifikant koppling till somatiska celler. Övriga 24 kandidatgener som undersöktes var gener som ej påverkar pälsfärgen. Även kinesiska Holstein har studerats och där hittades 27 kandidatgener som kan påverka mjölkens komposition. Dock var det inga gener av dessa 27 som setts påverka pälsfärgen (Zhou *et al.*, 2019).

Flera studier har föreslagit att agoutigenen (*ASIP*) hos nötkreatur inte enbart påverkar pigmentering utan även är inblandad i andra vävnader (Sumida *et al.*, 2004; Girardot *et al.*, 2005; Graphodatskaya *et al.*, 2006). I en studie av Sumida *et al.* (2004) fann man att *ASIP* är uttryckt i fettvävnaden vilket gör att man i studien föreslagit att *ASIP* reglerar fetma hos nötkreatur för köttproduktion. Den agouti allel som identifierats hos Normande korna i Frankrike *A*^{br} var enligt preliminära data överuttryckt i rasens vävnader, dock är det ingen data som analysers och undersöks vidare i studien (Girardot *et al.*, 2006). Författarna beskriver vidare att om deras icke redovisade data stämmer kan *A*^{br} allelen vara intressant inom kött och mjölkproduktionen. Detta då Normande korna är den franska ras som har högst fettkoncentration i mjölken och *A*^{br} allelen kan vara en möjlig orsak till detta men vidare forskning behövs för att säkerställa att denna agoutiallel är relaterad till hög fettkoncentration (Girardot *et al.*, 2006).

En gen som bevisats påverka tillväxten är *POMC* på kromosom 11 och mutationen *POMC c:288C>T* där en C allel byts mot T vilket leder till minskat uttryck av *POMC* som i sin tur leder till minskad produktion av α MSH vilket ger bättre aptit (Deobald & Buchanan, 2011). Vidare beskriver författarna att den ökade aptiten kan vara orsaken till den ökade slaktkroppsvikten som mutationen *POMC c:288C>T* i studien ser ut att leda till.

Pälsfärgens roll för värmestress

Signifikanta skillnader har hittats mellan mjölkproduktion och pälsfärg där mjölkproduktionen minskat hos Holsteinkor med högre andel mörkare pälsfärg (*Prabhakar et al.*, 2018). En annan studie har även funnit liknade skillnader mellan mjölkproduktion och pälsfärg men de har dock ej varit signifikanta (*Lee et al.*, 2016). Även när korna fick tillgång till skugga i tropisk miljö fann man samma skillnader där de individer med högre andel vit pälsfärg hade ökad mjölkproduktion (*Maia et al.*, 2005).

Vid en studie gjord på *Bos indicus* i Kenya fann Finch & Western, (1977) att höjden över havet påverkade vilken pälsfärg som var bäst lämpad för korna. Värmestressen minskade ju högre upp över havet djuren befann sig då temperaturen sjönk vilket gjorde att skillnaden mellan den mörka och vita pälsen med avseende på värmestress försvann. Däremot gjorde höjden att det blev betydligt svalare på natten vilket för *Bos indicus*, vars nedre kritiska temperatur är högre än *Bos taurus*, gjorde att det snarare blev fråga om köldstress i stället. De kor med mörkare pälsfärg hade då en fördel eftersom de när solen kom fram absorberade värmen från solens strålar bättre än de med ljus pälsfärg. De med mörkare pälsfärg kunde då spara energi eftersom de inte behövde använda lika mycket energi för att upprätthålla kroppstemperaturen och den sparade energin kunde då användas till produktion. I studien fann de även att de vita korna drack mindre vatten jämfört med de svarta korna vilket gjorde de vita korna mer lämpade för en miljö med periodvis sämre vattentillgång (Finch & Western, 1977).

Diskussion

Pälsfärgen hos vissa av dagens nötkreatursraser skiljer sig från de ursprungliga nötdjuren som endast hade färgerna rödbrun eller svartbrun medans det idag förekommer svarta, röda, vita, svartvita och rödvita i olika kombinationer. De pigment som kan produceras hos nötkreaturen är endast två, antingen rött eller svart genom melaninerna feomelanin respektive eumelanin (Ruvinsky, 2015). Mutationer av olika gener så som *PMEL*, *KIT*, *TYR*, *TYRP1*, *MITF*, *KITLG* och eventuellt *ASIP* och *HES6* har skapat andra fenotypiska uttryck än den ursprungliga svarta eller röda pälsfärgen. För de flesta av pälsfärgsfenotyperna har dock inte den orsakande genen lokaliserats med säkerhet. För flera fenotyper har man i studier hitta kandidatgener och möjliga mutationer men vid vidare kontroll av dessa har resultaten varken kunnat säkerställa eller utesluta att den genen är orsaken.

Grunden för pälsfärgen bestäms av lokuset *Extension* på kromosom 18 där *MC1R* genen är verksam och påverkar vilket av pigmenten eumelanin och feomelanin som ska produceras (Klungland *et al.*, 1995). Denna del av pälsfärgsgenetiken hos nötkreatur är den som är mest studerad där studier med forskning på nötkreatur tillsammans med forskning på andra arter kunnat hitta genen och de olika allelerna som uttrycker olika fenotyper. Dock är det

fortfarande oklart hur vildallelen E^+ och allelen E^1 fungerar, då båda allelerna uttrycker flera olika pälsfärgsfenotyper vardera. I studien av Klungland *et al.*, (1995) gjordes antagande om att lokuset *Agouti* påverkade vilken fenotyp som uttrycktes om allelen E^+ finns på lokuset *Extension*. Dock motsäger studier kring lokuset *Agouti* detta antagande då man inte hittat några samband mellan lokusen *Extension* och *Agouti* samt genen *ASIP* (Royo *et al.*, 2005). Andra studier har också hittat att *ASIP* kan sänka *MC1R* aktiviteten och binda till α MSH vilket då skulle påverka vilket pigment som bildas (Graphodatskaya *et al.*, 2006). Dock är studierna tydliga med att det behövs ytterligare forskning för att undersöka *ASIP*:s och lokuset *Agouti*:s roll vidare. Några tydliga alleler i lokuset *Agouti* hos nötkreatur har heller ännu inte hittats. Olson (1999) nämner tre stycken möjliga *agouti* alleler som flera författare har spekulerat har effekt på pälsfärgen men där inga studier ligger till grund för antagandena och forskningsbelägg för dessa spekulationer behövs. En allel som tagits upp i detta arbete är A^{br} , där man i en studie hittade denna hos tigrerade Normande kor med E^+ allelen. Dock kunde man i en senare studie hitta individer med båda E^+ och A^{br} allelerna utan pälsfärgsfenotypen vilket innebär att mer forskning behövs för att hitta hela sanningen.

Genen *ASIP* inverkar eventuellt inte enbart på pälsfärgsfenotypen utan har i studier även setts påverka fettansättningen hos nötkreatur (Sumida *et al.*, 2004). Dock har det i studien inte framkommit vilken mutation av *ASIP* som är fördelaktig och inga studier har heller än studerat sambandet mellan fettansättningen och pälsfärgen hos nötkreaturen. Detta innebär att man ännu inte kan säga om det skulle vara möjligt att selektera för pälsfärgen och få ökad fettansättning. Dels behöver man i forskningen reda ut huruvida genen *ASIP* påverkar pälsfärgsfenotypen eller ej samt att man i studier kring fettansättningen behöver undersöka hur de olika mutationerna påverkar fettansättningen. Girardot *et al.* (2006) indikerade att fettkoncentrationen i mjölken eventuellt kunde påverkas av allelen A^{br} och dess gen *ASIP* då de i studien enbart hittade denna variant av *ASIP* i Normandekorna, en ras med högre fetthalt i mjölken än andra raser. Skulle denna variant av *ASIP* ge högre fettkoncentration och det visar sig att den är kopplad till tigrerad pälsfärg skulle det i framtiden finnas en ekonomisk fördel att avla för denna pälsfärg då mejerierna betalar för kilogram fett i mjölken vilket med högre fetthalt skulle ge bättre betalt.

Kandidatgenen för dilution hos nötkreatur, *PMEL*, har ännu inte i de studier som är gjorda kunnat säkerställas eller uteslutas vara den orsakande genen bakom pälsfärgsfenotypen vilket innebär att det fortfarande finns en risk att det inte är genen *PMEL* som orsakar fenotypen dilution. Likaså har man för fenotypen belted ännu inte säkerställt vilken gen som är den orsakande genen. Droegemueller *et al.* (2010) fann en möjlig kandidatgen i *HES6*, dock är denna gen *HES6* inte en muterad variant av en annan *HES6* vilket antingen bör innebära att endast ett fåtal djur bär *HES6* alternativt att det är fler gener inblandade för att uttrycka denna fenotyp. Vidare forskning kring *HES6* förekomst i nötkreatur samt dess inblandning i fenotypen belted behövs för att bekräfta eller utesluta *HES6* som orsaken till fenotypen Belted.

Även för skäckfärgen hos bland annat Holstein har man i studierna ännu inte helt säkerställt vilken eller vilka gener det är som orsakar fenotypen. Studier gjorda fram till idag har hittat tre kandidatgener, *KIT* på kromosom 6, *MITF* på kromosom 22 och en ännu okänd gen på kromosom 18 (Liu *et al.*, 2009; Fontanesi *et al.*, 2012). Ingen forskning har ännu hittat den

sista genen som via QTL lokaliserats till kromosom 18 vilket innebär att fram till den genen blivit identifierad är det svårt att avskriva eller tillskriva de andra två generna som de som orsakar Holsteins pälsfärg. Genen *KIT* har dock kunnat säkerställas vara den orsakande genen bakom Herefords pälsfärgsfenotyp med vitt huvud, mage och ben (Fontanesi *et al.*, 2010). Durkin *et al.* (2012) visade även att *KIT* är orsaken bakom "Colour sidedness" och Brening *et al.* (2013) visade att den vita färgen hos vit Galloway också är orsakad av *KIT* och samma allel som "colour sidedness". Det är dock oklart om det verkligen är samma förändring på *KIT* som ger dessa två fenotyper (colour sidedness och vit pälsfärg) eller om det är någon skillnad på dem och allelen egentligen ska skiljas åt för de olika fenotyperna. Det är även i litteraturen nu oklart om alla alleler som tidigare kategoriserats till *Spotting* lokuset nu kan ha den indelningen då allelen "colour sidedness" fått namnet Cs och inte S^{cs} som tidigare.

Genen *KIT* tillsammans med genen *KITLG* som ger roan pälsfärgen (Seitz *et al.*, 1999) har hittats ha koppling till reproduktionen hos nötkreatur och spela en viktig roll i follikelgenesen (Choi & Rajkovic, 2006; Koch *et al.*, 2009; Panwar *et al.*, 2015). Något som man i de studierna dock inte visat är vilken effekt genmutationerna har samt vilken mutation som är en fördelaktig. Inga studier har heller gjorts mellan sambandet av *KIT* och *KITLG* mutationerna som ger upphov till olika pälsfärgsfenotyper och *KIT* och *KITLG* i könscellerna. Om det finns någon mutation som ger en fördel för reproduktionen, skulle det då finnas möjlighet att med hjälp av pälsfärgsfenotyp selektera för ökad produktion vad gäller dräktighet och förmågan att producera avkommor. Genen *KIT* har även koppling till somatiska celler i mjölken (Fontanesi *et al.*, 2014); vilken variant av genen som skulle ge minst somatiska celler framgår inte av studien och vidare litteratursökning har heller inte kunnat visa detta. Skulle det i studier framkomma vilken variant av *KIT* som ger minst mängd somatiska celler skulle avel för en viss pälsfärg kunna vara fördelaktig då förhöjt celltal i mjölken ger sämre betalt från mejeriet.

En gen som inte hittats generera pälsfärgsfenotyp men som påverkar tillväxten är *POMC* där en mutation av genen leder till ökad tillväxt (Deobald & Buchanan, 2011). Anledningen till den ökade tillväxten tror författarna beror på att *POMC* påverkar produktionen av α MSH och där mindre produktion av α MSH ökar aptiten hos djuren. Dock är även α MSH involverat i produktionen av melanin och några studier om hur och om den minskade produktionen av α MSH som mutationen av *POMC* bidrar till påverkar vilken pälsfärg som uttrycks finns ej. Skulle pälsfärgsfenotypen ändras hos djur som bär den positiva mutationen finns det i framtiden en möjlighet att genom selektion på pälsfärg öka tillväxten hos djuren. Idag har man ännu inte undersökt om pälsfärgen ändras hos djur med genen och en möjlighet finns att pälsfärgen trots minskad produktion av α MSH inte förändras vilket innebär att innan selektion på pälsfärg ska bli aktuellt kring *POMC* behövs studier som undersöker huruvida *POMC* påverkar pälsfärgen också.

Värmestress är en miljöfaktor som påverkar vilken gen som uttrycker pälsfärg som är mest fördelaktig vid varmare klimat. I framtiden där varmare klimat kan bli aktuellt på grund av högre medeltemperatur kan vissa pälsfärger vara mer fördelaktiga för produktionen av mjölk och tillväxt. Som visas i litteraturen har man i studier sett ett samband mellan ljusare pälsfärg samt ökad andel vit pälsfärg i flerfärgade kor och bättre bibehållen produktion när individer med olika pälsfärger får samma förutsättningar i temperatur och solstrålning (Maia *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2016; Prabhakar *et al.*, 2018). Även vattenförbrukningen har man i studier

funnit vara mindre hos de nötkreaturen med ljusare pälsfärg än de med mörkare färg (Finch & Western, 1977). Det är en aspekt som kan bli mer aktuell att ta hänsyn till i framtiden om det skulle bli brist på rent vatten och grundvattennivåerna blir lägre.

Skulle kunskapen kring vilka gener som påverkar pälsfärg och produktionsegenskaper öka är det enklare att se om det finns någon fördel med att avla på pälsfärg. Det gör också att man i framtiden skulle kunna göra genomisk selektion där pälsfärg också är inkluderat om framtida studier visar att det skulle finnas en fördel med en viss färg. Eftersom pälsfärg endast styrs av ett fåtal gener och där man idag vet vilka alleler som är dominanta emot varandra samt enkelt kan förutspå vilken pälsfärgsfenotyp avkomman kommer få vid korsning av olika individer utifrån deras pälsfärgsfenotyp, är selektion på pälsfärg i praktiken enkel att utföra. Dock är det fortsatt oklart om det finns någon vinning produktionsmässigt med att göra denna selektion.

Ett dilemma som finns med selektion på pälsfärg idag är att många svenska lantbrukare har valt den ras de håller på grund av pälsfärg. De rastypiska pälsfärgerna är även djupt rotade hos många lantbrukare. Holstein ska vara svarta och vita, Charolais creamfärgade och Angus röd eller svart och så vidare. Något som gör att få skulle tänka sig att avla fram nya individer med förändrad pälsfärg även om de skulle ge en förbättrad produktion och ekonomisk vinning. Det är heller inte idag möjligt att som enskilt land eller lantbrukare avla på förändrad pälsfärg och samtidigt registrera avkomman i stamboken då det avkomman ej kommer vara renrasig samt ej leva upp till rasens standard. Risken är även att pälsfärgen hos nötkreaturen skulle bli väldigt homogen och den mångfald som finns idag kan försvinna.

Slutsats

För att kunna selektera på pälsfärgen för att få ökad produktion måste pälsfärgsgenetiken bli fullständigt kartlagd. Vissa gener behöver fortfarande hittas eller konfirmeras vara dem som orsakar en fenotyp. Även de tre gener (*ASIP*, *KIT* och *KITLG*) som hittas i litteraturen som kan inverka på både pälsfärg och produktion måste studeras vidare för att säkerställa vilken mutation av dessa som är mest fördelaktig. Idag är studierna kring pälsfärg, *ASIP*, *KIT* och *KITLG* inte tillräckligt fullständiga för att kunna dra slutsatsen att selektion för en viss pälsfärg skulle ge fördelaktiga produktionsframsteg. Förslagsvis skulle framtida studier undersöka både pälsfärgen och produktion kring genen i en och samma studie för att få en tydlig bild över om det finns något samband och fördel med att selektera på pälsfärgen och därmed få förbättrad produktion. För att en selektion på pälsfärg och förändring av rasernas pälsfärg i framtiden ska bli aktuell behövs det troligtvis mycket bättre underlag med säkra argument och bevis över att produktionen förbättras för att en lantbrukare ska göra valet att selektera på pälsfärg och ändra pälsfärgen på en ras.

Referenslista

- Adalsteinsson, S., Bjarnadottir, S., Vage, D. & Jonmundsson, J. (1995). Brown coat color in icelandic cattle produced by the loci extension and agouti. *Journal of Heredity* **86**(5): 395–398. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a111609>
- Albrecht, E., Komolka, K., Kuzinski, J. & Maak, S. (2012). Agouti revisited: transcript quantification of the ASIP gene in bovine tissues related to protein expression and localization. *PLoS ONE* **7**(4): e35282. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035282>
- Berryere, T.G., Schmutz, S.M., Schimpf, R.J., Cowan, C.M. & Potter, J. (2003). TYRP1 is associated with dun coat colour in Dexter cattle or how now brown cow? *Animal Genetics* **34**(3): 169–175. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2052.2003.00985.x>
- Brenig, B., Beck, J., Floren, C., Bornemann-Kolatzki, K., Wiedemann, I., Hennecke, S., Swalve, H. & Schütz, E. (2013). Molecular genetics of coat colour variations in White Galloway and White Park cattle. *Animal Genetics* **44**(4): 450–453. <https://doi.org/10.1111/age.12029>
- Bultman, S., Michaud, E. & Woychik, R. (1992). Molecular characterization of the mouse agouti locus. *Cell* **71**(7): 1195–1204. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(05\)80067-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(05)80067-4)
- Choi, Y. & Rajkovic, A. (2006). Genetics of early mammalian folliculogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences* **63**(5): 579–590. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5394-7>
- Deobald, H.M. & Buchanan, F.C. (2011). Characterization of two Pro-opiomelanocortin gene variants and their effects on carcass traits in beef cattle. *Bmc Genetics* **12**(2). <https://doi.org/10.1186/1471-2156-12-2>
- Droegemueller, C., Demmel, S., Engensteiner, M., Rieder, S. & Leeb, T. (2010). A shared 336 kb haplotype associated with the belt pattern in three divergent cattle breeds. *Animal Genetics* **41**(3): 304–307. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2009.01987.x>
- Droegemueller, C., Engensteiner, M., Moser, S., Rieder, S. & Leeb, T. (2009). Genetic mapping of the belt pattern in Brown Swiss cattle to BTA3. *Animal Genetics* **40**(2): 225–229. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2008.01826.x>
- Durkin, K., Coppieters, W., Droegemueller, C., Ahariz, N., Cambisano, N., Druet, T., Fasquelle, C., Haile, A., Horin, P., Huang, L., Kamatani, Y., Karim, L., Lathrop, M., Moser, S., Oldenbroek, K., Rieder, S., Sartelet, A., Soelkner, J., Stalhammar, H., Zelenika, D., Zhang, Z., Leeb, T., Georges, M. & Charlier, C. (2012). Serial translocation by means of circular intermediates underlies colour sidedness in cattle. *Nature* **482**(7383): 81–U103. <https://doi.org/10.1038/nature10757>
- Felius, M., Koolmees, P.A., Theunissen, B. & Lenstra, J.A. (2011). On the breeds of cattle-historic and current classifications. *Diversity* **3**(4): 660–692. <https://doi.org/10.3390/d3040660>
- Finch, V. & Western, D. (1977). Cattle colors in pastoral herds - natural selection or social preference. *Ecology* **58**(6): 1384–1392. <https://doi.org/10.2307/1935090>
- Fontanesi, L., Calo, D.G., Galimberti, G., Negrini, R., Marino, R., Nardone, A., Ajmone-Marsan, P. & Russo, V. (2014). A candidate gene association study for nine economically important traits in Italian Holstein cattle. *Animal Genetics* **45**(4): 576–580. <https://doi.org/10.1111/age.12164>
- Fontanesi, L., Scotti, E. & Russo, V. (2012). Haplotype variability in the bovine MITF gene and association with piebaldism in Holstein and Simmental cattle breeds. *Animal Genetics* **43**(3): 250–256. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2011.02242.x>
- Fontanesi, L., Tazzoli, M., Russo, V. & Beever, J. (2010). Genetic heterogeneity at the bovine KIT gene in cattle breeds carrying different putative alleles at the spotting locus. *Animal Genetics* **41**(3): 295–303. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2009.02007.x>
- Girardot, M., Guibert, S., Laforet, M.-P., Gallard, Y., Larroque, H. & Oulmouden, A. (2006). The insertion of a full-length *Bos taurus* LINE element is responsible for a transcriptional deregulation of the Normande Agouti gene. *Pigment Cell Research* **19**(4): 346–355. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0749.2006.00312.x>
- Girardot, M., Martin, J., Guibert, S., Leveziel, H., Julien, R. & Oulmouden, A. (2005). Widespread

- expression of the bovine Agouti gene results from at least three alternative promoters. *Pigment Cell Research* **18**(1): 34–41. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0749.2004.00195.x>
- Graphodatskaya, D., Joerg, H., Asai-Coakwell, M., Janett, F. & Stranzinger, G. (2006). Expression and function of agouti signaling protein in cattle. *Animal Science Journal* **77**(1): 33–41. <https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2006.00317.x>
- Grosz, M.D. & MacNeil, M.D. (1999). The “spotted” locus maps to bovine chromosome 6 in a hereford-cross population. *Journal of Heredity* **90**(1): 233–236. <https://doi.org/10.1093/jhered/90.1.233>
- Gutierrez-Gil, B., Wiener, P. & Williams, J.L. (2007). Genetic effects on coat colour in cattle: dilution of eumelanin and pheomelanin pigments in an F2-Backcross Charolais x Holstein population. *Bmc Genetics* **8**(56). <https://doi.org/10.1186/1471-2156-8-56>
- Kemper, K.E., Saxton, S.J., Bolormaa, S., Hayes, B.J. & Goddard, M.E. (2014). Selection for complex traits leaves little or no classic signatures of selection. *Bmc Genomics* **15**(246) <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-246>
- Klungland, H., Vage, D., Gomezraya, L., Adalsteinsson, S. & Lien, S. (1995). The role of melanocyte stimulating hormone (MSH) receptor in bovine coat color determination. *Mammalian Genome* **6**(9): 636–639. <https://doi.org/10.1007/BF00352371>
- Koch, D., Sakurai, M., Hummitzsch, K., Hermsdorf, T., Erdmann, S., Schwalbe, S., Stolzenburg, J.-U., Spanel-Borowski, K. & Ricken, A.M. (2009). KIT variants in bovine ovarian cells and corpus luteum. *Growth Factors* **27**(2): 100–113. <https://doi.org/10.1080/08977190802707571>
- Kuehn, C. & Weikard, R. (2007). An investigation into the genetic background of coat colour dilution in a Charolais x German Holstein F-2 resource population. *Animal Genetics* **38**(2): 109–113. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2007.01569.x>
- Lee, C.N., Baek, K.S. & Parkhurst, A. (2016). The impact of hair coat color on longevity of Holstein cows in the tropics. *Journal of Animal Science and Technology* **58**(41). <https://doi.org/10.1186/s40781-016-0123-3>
- Liu, L., Harris, B., Keehan, M. & Zhang, Y. (2009). Genome scan for the degree of white spotting in dairy cattle. *Animal Genetics* **40**(6): 975–977. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2009.01936.x>
- Lu, D., Willard, D., Patel, I., Kadwell, S., Overton, L., Kost, T., Luther, M., Chen, W., Woychik, R., Wilkison, W. & Cone, R. (1994). Agouti protein is an antagonist of the melanocyte stimulating hormone receptor. *Nature* **371**(6500): 799–802. <https://doi.org/10.1038/371799a0>
- Maia, A.S.C., da Silva, R., Bertipaglia, E.C.A. & Munoz, M.C. (2005). Genetic variation of the hair coat properties and the milk yield of Holstein cows managed under shade in a tropical environment. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* **42**(3): 180–187.
- Maudet, C. & Taberlet, P. (2002). Holstein’s milk detection in cheeses inferred from melanocortin receptor 1 (MC1R) gene polymorphism. *Journal of Dairy Science* **85**(4): 707–715. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74127-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74127-1)
- Olson, T. (1999). Genetics of colour variation. I: Fries, R. & Ruvinsky, A. (red.), *The Genetics of Cattle*. 1 edition. Wallingford: CAB international, ss. 33–53.
- Olson, T. (1981). The genetic basis for piebald patterns in cattle. *Journal of Heredity* **72**(2): 113–116. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a109437>
- Olson, T. (1980). Choice of a wild-type standard in color genetics of domestic cattle. *Journal of Heredity* **71**(6): 442–444. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a109410>
- Panwar, D., Rawal, L., Sehgal, N. & Ali, S. (2015). Cross talk between KGF and KITLG proteins implicated with ovarian folliculogenesis in buffalo *bubalus bubalis*. *PLoS ONE* **10**(6): e0127993 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127993>
- Prabhakar, A., Rashid, S.A., Tomar, A.K.S. & Channa, G.P. (2018). Effect of coat characteristics on milk production and milk composition traits in Tharparkar cattle. *Journal of Entomology and*

Zoology Studies 6(5): 939-941. Tillgänglig:

<http://www.entomoljournal.com/archives/2018/vol6issue5/PartO/6-5-197-201.pdf> [2019-05-22]

- Reinsch, N., Thomsen, H., Xu, N., Brink, M., Looft, C., Kalm, E., Brockmann, G.A., Grupe, S., Kuhn, C., Schwerin, M., Leyhe, B., Hiendleder, S., Erhardt, G., Medjugorac, I., Russ, I., Forster, M., Reents, R. & Averdunk, G. (1999). A QTL for the degree of spotting in cattle shows synteny with the KIT locus on chromosome 6. *Journal of Heredity* 90(6): 629–634. <https://doi.org/10.1093/jhered/90.6.629>
- Rouzaud, F., Martin, J., Gallet, P.F., Delourme, D., Goulemot-Leger, V., Amigues, Y., Menissier, F., Leveziel, H., Julien, R. & Oulmouden, A. (2000). A first genotyping assay of French cattle breeds based on a new allele of the extension gene encoding the melanocortin-1 receptor (Mc1r). *Genetics Selection Evolution* 32(5): 511–520. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-32-5-511>
- Royo, L.J., Alvarez, I., Fernandez, I., Arranz, J.J., Gomez, E. & Goyache, F. (2005). The coding sequence of the ASIP gene is identical in nine wild-type coloured cattle breeds. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 122(5): 357–360. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0388.2005.00541.x>
- Ruvinsky, A. (2015). Molecular Genetics of Coat Colour Variation. I: Garrick, D.J. & Ruvinsky, A. (red.), *The Genetics of Cattle*. 2 edition. Wallingford: CAB International, ss. 67-89
- Schlapfer, J., Stahlberger-Saitbekova, N., Womack, J.E., Gaillard, C. & Dolf, G. (2001). Assignment of six genes to bovine chromosome 13. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 118(3): 189–196. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0388.2001.00285.x>
- Schmutz, S.M. & Dreger, D.L. (2013). Interaction of MC1R and PMEL alleles on solid coat colors in Highland cattle. *Animal Genetics* 44(3): 9–13. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2012.02361.x>
- Schmutz, S.M. & Moker, J.S. (1999). In situ hybridization mapping of TYR and CCND1 to cattle chromosome 29. *Animal Genetics* 30(1): 241–242. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2052.1999.00404-20.x>
- Searle, A.G. (1968). *Comparative genetics of coat colour in mammals*. London: Logos Press
- Seitz, J.J., Schmutz, S.M., Thue, T.D. & Buchanan, F.C. (1999). A missense mutation in the bovine MGF gene is associated with the roan phenotype in Belgian Blue and Shorthorn cattle. *Mammalian Genome* 10(7): 710–712. <https://doi.org/10.1007/s003359901076>
- Sjaastad, O.V., Sand, O., Hove, K., 2016. Physiology of domestic animals., third. ed. Scandinavian Veterinary Press, Oslo.
- Stella, A., Ajmone-Marsan, P., Lazzari, B. & Boettcher, P. (2010). Identification of selection signatures in cattle breeds selected for dairy production. *Genetics* 185(4): 1451–1461. <https://doi.org/10.1534/genetics.110.116111>
- Sumida, T., Hino, N., Kawachi, H., Matsui, T. & Yano, H. (2004). Expression of agouti gene in bovine adipocytes. *Animal Science Journal* 75(1): 49–51. <https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2004.00154.x>
- Theos, A.C., Truschel, S.T., Raposo, G. & Marks, M.S. (2005). The silver locus product Pmel17/gp100/Silv/ME20: controversial in name and in function. *Pigment Cell Research* 18(5): 322–336. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0749.2005.00269.x>
- Upadhyay, M., 2019. *Genomic variation across European cattle: contribution of gene flow*. Diss. Uppsala: Sveriges Lantbruksuniversitet och Wageningen Universitet. <https://doi.org/10.18174/469250>
- Zhou, C., Li, C., Cai, W., Liu, S., Yin, H., Shi, S., Zhang, Q. & Zhang, S. (2019). Genome wide association study for milk protein composition traits in a Chinese Holstein population using single-step approach. *Frontiers in Genetics* 10(72). <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00072>