



Молекулярно-генетические основы формирования окраски оперения у кур

А.В. Макарова, О.В. Митрофанова, А.Б. Вахрамеев, Н.В. Дементьева 


Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных – филиал Федерального научного центра животноводства – ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста, Пушкин, Санкт-Петербург, Россия
 e-mail: dementevan@mail.ru

Окраска оперения – важный признак у птиц, нередко определяющий принадлежность к тому или иному виду или породе. Окраска является результатом действия веществ, которые поглощают определенную длину волны и формируют так называемые пигментные цвета, и оптическим эффектом, обусловленным интерференцией света, отраженного биологическими микроструктурами пера. Основой для формирования окраски служит синтез меланина. Эумеланин ответственен за черные и коричневые оттенки, а феомеланин отвечает за красновато-коричневые оттенки. Молекулярно-генетический механизм появления того или иного типа окраски еще до конца не изучен, поскольку на один и тот же признак могут влиять несколько генов. Первичная пигментация оперения определяется взаимодействием полиморфных вариантов гена *MC1R* и генов, участвующих в регуляции меланогенеза. Гены-модификаторы вызывают изменение окраски любого генотипа по локусу *E* и могут как уменьшать или увеличивать экспрессию эумеланина, так и разрушать меланоциты. Вторичная пигментация оперения определяется белыми пятнами или специфическим распределением эумеланина на отдельных перьях. Современные методы анализа ДНК, такие как секвенирование, полногеномный анализ с использованием чипов различной плотности, анализ экспрессии генов, позволяют получать новые данные о генах, определяющих окраску оперения. Ключевые слова: *Gallus domesticus*; куры; окраска оперения; гены; локус; экспрессия; маркеры.

Для цитирования: Макарова А.В., Митрофанова О.В., Вахрамеев А.Б., Дементьева Н.В. Молекулярно-генетические основы формирования окраски оперения у кур. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019;23(3):343-354. DOI 10.18699/VJ19.499

Molecular-genetic bases of plumage coloring in chicken

A.V. Makarova, O.V. Mitrofanova, A.B. Vakhrameev, N.V. Dementeva 

Russian Research Institute of Farm Animal Genetics and Breeding – Branch of the L.K. Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry, Pushkin, St. Petersburg, Russia
 e-mail: dementevan@mail.ru

The color of plumage in birds is an important feature, often determining descent to a particular species or breed. It serves as a key factor in the interaction of birds with each other due to their well-developed visual perception of the surrounding world. In poultry including chickens, the color of the plumage can be treated as a genetic marker, useful for identifying breeds, populations and breeding groups with their specific traits. The origin of diverse color plumage is the result of two interrelated physical processes, chemical and optical, due to which pigment and structural colors in the color are formed. The pigment melanin, which is presented in two forms, eumelanin and pheomelanin, is widely spread in birds. The basis for the formation of melanin is the aromatic amino acid tyrosine. The process of melano-genesis involves many loci, part of the complex expression of plumage color genes. In birds, the solid black color locus encodes the melanocortin 1 receptor (*MC1R*), mutations in which lead to a change in receptor activation and form different variants of the *E* locus. Using the GWAS analysis, possible genes affecting the formation of color in chickens were detected. The biosynthesis and types of melanin are affected by the activity of the enzyme tyrosinase, and mutations in the tyrosinase gene (*TYR*) cause albinism in different species. The formation mechanism of brown, silver, gold, lavender and a number of other shades is determined by the influence on the work of the *MC1R* genes and *TYR* specific modifier genes. Thus, locus *I* currently associated with the *PMEL17* gene inhibits the expression of eumelanin, and the *MLPH* gene affects tyrosinase function. Research on the mechanisms of formation of the secondary coloring of plumage in chickens is being actively conducted nowadays. The formation of a marble feather pattern is associated with the mutation of the endothelin B2 receptor (*EDNRB2*), in the coding part of the gene of which a polymorphism is found associated with the *mo* locus. The molecular base that causes the feather banding (locus *B* and autosomal recessive banding) is identified. Today, only some genes that determine the color of the plumage of chickens are studied and described. Different genes can produce similar plumage patterns, and different phenotypes can be determined by the polymorphism of a single gene. Using molecular methods, you can more accurately identify these differences. This overview shows the nature of melanin coloration in birds using

the example of chickens of various breeds and also attempts to systematize knowledge about the molecular-genetic mechanisms of the appearance of various types of coloration.

Key words: chickens; coloring plumage; genes; locus; expression; markers.

For citation: Makarova A.V., Mitrofanova O.V., Vakhrameev A.B., Dementeva N.V. Molecular-genetic bases of plumage coloring in chicken. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektcii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2019;23(3):343-354. DOI 10.18699/VJ19.499 (in Russian)

Введение

Важный признак у птиц, нередко определяющий принадлежность к тому или иному виду или породе, – это окраска оперения. Именно окраска оперения легла в основу разработки таких парадигм в биологии, как теория видообразования. Цвет оперения во многом определяет то, как животные общаются друг с другом, играет важную роль в адаптации к условиям окружающей среды (Cott, 1940). Среди птиц широко распространены узоры пера, возникшие под давлением естественного отбора (Roulin, 2004; Roulin, Ducrest, 2013).

Окраска оперения является результатом двух разных, но взаимосвязанных физических процессов: 1) химический механизм создает окраску как результат действия веществ, которые поглощают определенную длину волны и формируют так называемые пигментные цвета; 2) оптический механизм, обусловленный интерференцией света, отраженного биологическими микроструктурами пера, создает структурные цвета. Благодаря оптическому механизму возникают цвета, которые не могут генерироваться одними только пигментами, однако специализированные микроструктуры часто требуют присутствия пигментов, которые поглощают определенные длины волн для получения структурных цветов (D'Alba et al., 2012). Следовательно, пигментные и структурные цвета являются не результатом двух независимых процессов, а скорее, основой, ответственной за все разнообразие окраски.

Птицы характеризуются большим разнообразием цвета оперения. Это связано с тем, что у них, в отличие от млекопитающих и человека, визуальное восприятие сородичей, взаимодействие с ними играет ведущую роль (Negro et al., 2016). Пигменты, ответственные за это разнообразие, откладываются не только в перьях, но и в неоперенных частях тела, таких как клюв и ноги. У птиц описаны три группы пигментов, дающих вариации окраски оперения: меланин, каротиноиды и необычные цвета (например, порфирин). Большинство из этих пигментов присутствуют только в определенных группах птиц (Lopes et al., 2016; Vreelsford et al., 2017; Cooke et al., 2017). Наиболее широко распространены меланины и каротиноиды. Обычно меланины встречаются чаще, а у некоторых видов (например, ласточки) уровень меланина на порядок выше, чем уровень каротиноидов (McGraw et al., 2004).

У сельскохозяйственных птиц, в том числе у кур, окраска оперения может служить генетическим маркером, полезным для идентификации пород, популяций и селекционных групп со свойственными им признаками (Моисеева и др., 2012; Mitrofanova et al., 2017). Молекулярно-генетический механизм появления того или иного типа окраски еще до конца не изучен, поскольку на один и тот же признак могут влиять несколько генов. Одни гены обуславливают первичные эффекты окраски, другие

играют роль модификаторов и регуляторов, влияющих на зональное и региональное распределение пигмента, распределение его внутри отдельных перьев (полосатость, пятнистость, окаймленность и другие узоры пера) (Юрченко и др., 2015). Это разделение условно, и проявление пигмента может различаться в окраске пуха, ювенального и взрослого оперения кур (Серебровский, 1926; Crawford, 1991; Yang et al., 2017).

В настоящем обзоре мы рассматриваем природу меланиновой окраски у птиц на примере кур различных пород, а также молекулярно-генетические механизмы появления разных типов этой окраски. В качестве примера различной окраски приведены генофондные породы из биоресурсной коллекции «Генетическая коллекция редких и исчезающих пород кур» (<http://vniigen.ru/ckp-geneticheskaya-kollekciya-redkix-i-ischezayushhix-porod-kur/>).

Биохимия синтеза меланина

Самым распространенным пигментом у птиц является меланин, у которого описаны два типа – эумеланин и феомеланин. Эумеланин – более крупная форма, ответственная за черные и коричневые оттенки, феомеланин отвечает за красновато-коричневые оттенки. Эти пигменты продуцируются эндогенно в периферических тканях, таких как кожа, в специализированных клетках меланоцитах.

Меланоциты наиболее распространены в коже, волосах, фолликулах перьев и в глазах (Dupin, Le Douarin, 2003). Обнаружены они и во внутреннем ухе, пищевode, щитовидной железе, костях, сердце и даже в мозге, например, нейромеланин (Zucca et al., 2014).

У млекопитающих и птиц меланин производится в небольших органеллах, называемых меланосомами, которые содержат все ферменты, необходимые для процесса пигментации. В зависимости от структуры и расположения меланосом, цвет окраски оперения птиц может претерпевать изменения (Maia et al., 2013; Nordén et al., 2018). На рис. 1 представлено строение фолликула пера во время фазы покоя и роста. Покоящиеся клетки-предшественники меланоцитов присутствуют в основании пера. Если перо сорвано или потеряно в результате линьки, клетки-предшественники меланоцитов активируются и мигрируют вверх по растущему стволу пера, делятся и дифференцируются в меланоциты, продуцирующие пигмент.

Птичьи меланины образуются из ароматической аминокислоты тирозин (Lerner, Fitzpatrick, 1950). Фермент тирозиназа катализирует начальную стадию окисления тирозина до допахинона, который является промежуточным продуктом синтеза обоих типов меланина. В случае, если в работу включаются дополнительные ферменты TRP1 и TRP2/DCT, произойдет синтез черного эумеланина. Кроме генетического контроля, на меланогенез могут влиять экологические или физиологические воздействия,

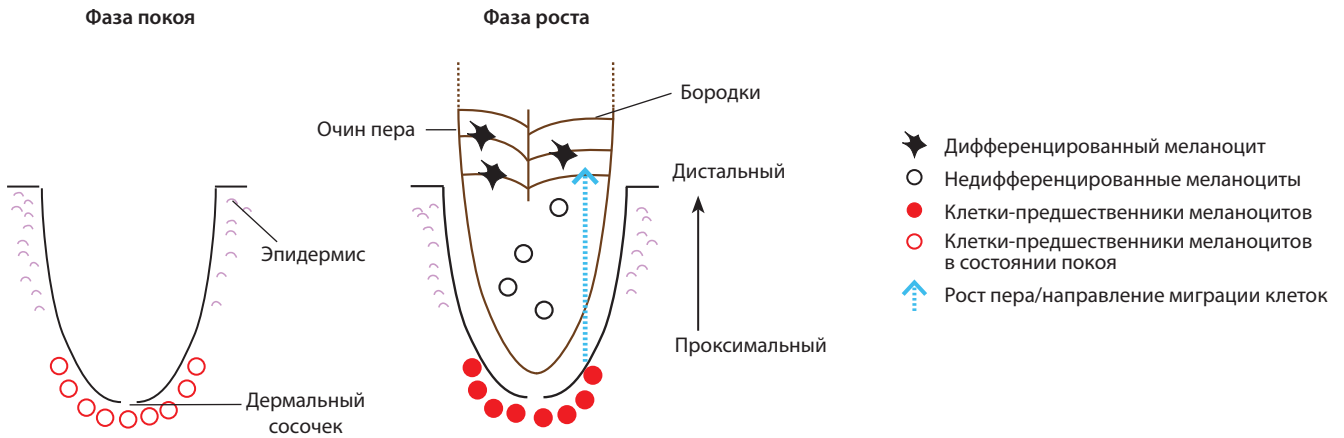


Рис. 1. Строение фолликула пера во время покоя и роста, по (Schwochow-Thalmann, 2018).

а окраска будет зависеть от сезона, пола и формы покрова. На меланин влияют четыре класса гормонов: андрогены, эстрогены, гормоны гипофиза (лютеинизирующий гормон) и гормоны щитовидной железы. Меланин может взаимодействовать с другими пигментами, давая сложную окраску перьев. Дополнительно еще накладывается окраска, обусловленная структурой пера (Rzepka et al., 2016).

Желтый пигмент требует дополнительной аминокислоты – цистеина. Например, при высоком уровне цистеина в окружающей среде может быть повышен синтез феомеланина (Smit et al., 1997; Land, Riley, 2000). Подобная ситуация наблюдается и под влиянием других факторов (Ancans et al., 2001), когда концентрация или активность *TYR* низка (Ozeki et al., 1997; Ito et al., 2000) либо активируются пути, которые подавляют производство эумеланина, например сигнальный путь агути (Takeuchi et al., 2000; Wolff, 2003). Более высокая экспрессия *TRP1* и *TRP2/DCT* коррелирует с темной пигментацией у ряда птиц, таких как куры, утки, китайские расписные перепела, голуби и гуси (Galvan, Solano, 2016; Galvan et al., 2017). Кроме того, некоторые гормоны, такие как α -меланотарный стимулирующий гормон (α MSH), а также стероидные гормоны (тестостерон) влияют на меланогенез, как правило, путем увеличения продуцирования эумеланина (Strasser, Schwabl, 2004; Eising et al., 2006) (рис. 2).

Учитывая разнообразие пигментов птиц и их функций, понимание моле-



Рис. 2. Влияние уровня тестостерона на половой диморфизм окраски фавероль лососевой (а, б) и итальянской куропатчатой (в, г).

Здесь и далее на photographs представлены генофондные породы из биоресурсной коллекции «Генетическая коллекция редких и исчезающих пород кур». Авторы всех фотографий А. Санганаева, А.Б. Вахрамеев.



Рис. 3. Снижение активности *MC1R* от эумеланинового полностью черного цвета, аллель *E* (панциревская порода) (а), через березовую окраску, аллель E^R (узбекская бойцовая) (б) к усилению феомеланиновой окраски у e^{Wh} (нью-гемпшир) (в) до палевой у e^Y (леггорн) (г).

кулярной основы этих процессов остается недостаточно изученным. Больше всего к настоящему времени накоплено знаний о синтезе меланина.

Процесс меланогенеза включает фазы со множеством локусов, участвующих в сложной экспрессии генов окраски оперения (Doucet et al., 2004; Baiao et al., 2007; Uy et al., 2009; Johnson et al., 2012). Молекулярные исследования у млекопитающих и птиц показали, что локус сплошной черной окраски кодирует рецептор меланокортина 1 (*MC1R*) (Takeuchi et al., 1996; Mundy, 2005). Этот рецептор встроен в мембрану меланоцитов и кодируется небольшим геном (менее 1000 п. н.). При связывании его с антагонистом α MSH происходит изменение конформации рецептора, активация аденилилциклазы, вызывающая переход АТФ в циклическую форму АМФ. Увеличение уровня циклического АМФ ведет к активации транскрипционных факторов *CREB* (cAMP response element-binding protein) и *MITF* (microphthalmia-associated transcription factor) (Schiaffino, 2010). Более высокая активность *MC1R* обычно приводит к более темной пигментации, тогда как низкая активность способствует производству феомеланина (García-Borron et al., 2005).

Первичная пигментация оперения

Базовое или зональное распределение черного эумеланина по всему телу кур определяется мутациями гена *MC1R*, приводящими к изменению активизации рецептора, что объясняет варианты окраски локуса *E* у кур (Smyth, 1990; Sazanov et al., 1998; Kerje et al., 2003; Ling et al., 2003; Hoque et al., 2013). Локус *E* включает аллели: *E* – полностью черная окраска (минорка, черный

австралорп, панциревская); E^R – березовая окраска (юрловская голосистая порода); e^{Wh} – доминантная пшеничная (нью-гемпшир); e^+ – дикий тип окраски (итальянская куропатчатая, см. рис. 2, в, г); e^b – коричневая (загорская лососевая, фавероль, см. рис. 2, а, б); e^{bc} – баттеркап (сицилийский баттеркап); e^y – рецессивная пшеничная окраска (род-айланд) (рис. 3). Эти аллели влияют на распределение меланиновых пигментов (эумеланин и феомеланин) в перьях (Серебровский, 1926; Somes et al., 1988; Davila et al., 2014).

Исследования S. Davila с коллегами (2014) показали, что гаплотипы гена *MC1R* объясняют изменения окраски кур по локусу *E* у различных пород. Обнаружено 11 гаплотипов по семи значимым SNP. Найдена ассоциация распределения этих гаплотипов по аллелям локуса *E*. Наибольшее число гаплотипов известно для пород с черной, березовой и голубой окраской оперения, тогда как куропатчатые и красные породы были мономорфными. По мнению авторов, мутация Glu92Lys может быть ответственной за активацию рецептора для продуцирования эумеланина, являясь необходимым, но не всегда достаточным условием для максимальной экспрессии черного фенотипа (Davila et al., 2014). Другая мутация Arg213Cys может быть причиной потери или снижения функции рецептора для продуцирования эумеланина, а мутация Ala137Thr – кандидатом для ослабления эффекта Glu92Lys. Наблюдаемая совместная сегрегация аллелей и полиморфизмов *E* в *MC1R* подтверждает, что локус *E* эквивалентен *MC1R*.

В последнее время были предприняты попытки проведения полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) черной окраски оперения с отдельными SNP на чипах различной плотности. Общее исследование (Park et al., 2013) с помощью чипа Illumina 60K выявило 12 значимых SNP, ассоциированных с окраской. В интронной области *AKT3* найден SNP (rs14339964), расположенный на хромосоме 3, который, как известно, является одним из ключевых генов в образовании клеток меланомы (Tsao et al., 2012). Таким образом, авторы делают заключение, что мутации *AKT3*

могут быть связаны с пигментацией оперения. Другие два SNP (GGaluGA344987 и rs14641648 на хромосомах 3 и 8 соответственно) расположены в межгенной области около генов *KRT7* и *PAP2*, которые связаны с пигментацией. *PAP2* (*LPPR5*) увеличивает пигментацию (Shan et al., 2009), а *KRT7* входит в семейство генов кератина и связан с меланокитарными опухолями (Blum et al., 2010). Обнаруженный полиморфизм в интроне гена *DDX6*, возможно, тоже связан с окраской, так как является подтвержденным геном заболевания кожи витилиго (Tang et al., 2012).

В работе (Yang et al., 2017) с помощью чипа Affymetrix 600K HD выявлены 13 значимых SNP в десяти генах. Найдены наиболее вероятные, влияющие на синтез эумеланина кандидатные гены *SHN* и *NUAK*. Основываясь на предыдущих исследованиях модельных видов, авторы предположили, что гены киназы *NUAK 1* и сигнальный ген *SHN* могут играть роль в развитии клеток меланобластов во время эмбрионального периода, что также влияет на пигментацию пера (Yang et al., 2017).

На биосинтез и типы меланина оказывает влияние активность тирозиназы (Chang et al., 2006). Отсутствие ее функции приводит к полной потере меланина в коже, пере, сетчатке и вызывает альбинизм у разных видов. Тирозиназа – важный фермент в биогенезе меланина в пигментных клетках (Niwa et al., 2002). В исследованиях W. Liu с соавторами (2010) гены тирозиназы (*TYR*) и меланокортина 1 (*MC1R*) были приняты в качестве основных генов, участвующих в пигментации оперения цыплят. Профили изменения цвета оперения и уровни экспрессии генов *TYR* и *MC1R* наблюдались от рождения до возраста 112 дней. Уровень экспрессии *TYR* был максимальным в суточном возрасте, а потом резко снижался в течение изученных возрастов; уровень экспрессии *MC1R* был наивысшим на 28-й день. Экспрессия *TYR* у цыплят, несущих аллели E/E и E/e в локусе *MC1R*, была выше от рождения до 28 дней, чем у тех, которые несут аллели e/e. Эти исследования показали, что механизмы, влияющие на окраску пуха в суточном возрасте, и механизмы, регулирующие окраску оперения в более позднем возрасте, различны. Кроме того, хотя ген *TYR* во взаимодействии с геном *MC1R* являются определяющими факторами окраски оперения, разные фенотипы не соответствовали разным генотипическим классам как для генов *TYR*, так и для *MC1R*, а рецессивная белая вариация гена *TYR* не могла полностью блокировать синтез меланина до 28 дней. Поэтому суточные цыплята были окрашены в соответствии с аллелем локуса E (Liu et al., 2010).

В исследовании (Chang et al., 2006) была показана вставка полноразмерного ретровируса внутри интрона 4 гена *TYR* у рецессивных белых цыплят (Chang et al., 2006; Kuliawat, Santambrogio, 2009), приводящая к нарушению экспрессии тирозиназы. Такой рецессивный эпистаз характерен для некоторых белоокрашенных пород, например шелковой (рис. 4). Делеция в гене *TYR6* нуклеотидов (-GACTGG) привела к аутосомальному альбинизму (Tobita-Teramoto et al., 2000).

Гены *MC1R* и *TYR* служат молекулярно-генетической основой для формирования окраски оперения у кур. Другие гены являются модификаторами их экспрессии.



Рис. 4. Шелковая порода кур. Рецессивный эпистаз гена *TYR*.

Гены-модификаторы

Изменение окраски любого генотипа по локусу E может быть индуцировано доминантным аллелем I, который ингибирует экспрессию эумеланина, разрушая меланоциты. Локус I ассоциирован с геном *PMEL17*, расположенным на хромосоме 33 у кур, которая кодирует специфический для меланоцитов белок и имеет важное значение для нормального развития эумеланосом (Keeling et al., 2004; Kerje et al., 2004; Natt et al., 2007). Локус I имеет четыре аллеля: доминантный белый (I); Smoky (I^S), частично восстанавливает пигментацию и дает сероватый фенотип, является рецессивным для доминантного белого, но частично доминирующим для аллеля дикого типа (i); Dun (I^D) ингибирует только экспрессию эумеланина и дает коричневую окраску (Galeotti et al., 2003; Karlsson et al., 2010; Gaudet et al., 2011). Доминантный белый был обнаружен у белого леггорна и связан со вставкой 9 п. н. в экзоне 10 *PMEL17*, что привело к введению трех аминокислот в трансмембранную область. Аналогично появилась делеция пяти аминокислот в трансмембранной области в белке, кодируемом Dun. Аллель Smoky появился уже у белого леггорна и включает в себя как инсерцию в экзоне 10, так и делецию 12 нуклеотидов в экзоне 6, исключая четыре аминокислоты из белка.

Темно-коричневая (Db) мутация у цыплят уменьшает экспрессию черного эумеланина и усиливает экспрессию красного феомеланина, но только в определенных частях оперения. Авторы работы (Gunnarsson et al., 2011) предположили ассоциацию фенотипа Db с делецией 8.3 кб, расположенной на хромосоме 1 на 14 кб выше гена *SOX10*, который является важным фактором транскрипции в меланоцитах и других типах клеток. Механизм действия этой мутации приводит к уменьшению экспрессии гена *SOX10*, что снижает синтез ключевых ферментов, таких как тирозиназа. Далее тирозиназа приводит к сдвигу в сторону более феомеланистического (красноватого) цвета оперения, являющегося характерной особенностью генотипа Db. Темно-коричневый аллель особенно интересен, поскольку он влияет на характер пигментации, а не на ее наличие или отсутствие. Простой диагностический тест для определения генотипа Db облегчит изучение других локусов, связанных с окраской пера.

Еще одним геном, влияющим на экспрессию тирозиназы, является ген *MLPH* (Vaez et al., 2008; Bed'hom et



Рис. 5. Серебристая окраска оперения (а, б) – аллель S (первомайская порода), и золотистая окраска (в, г) – аллель s (полтавская глинистая порода).

al., 2012; Xu et al., 2016). Изучая голубую (LAV) окраску оперения кур на основании ортологии с геном, встречающимся у мышей, M. Vaez с коллегами (2008) обнаружили однонуклеотидный полиморфизм, ослабляющий окраску гена E. Позднее у перепелов были найдены мутации в гене *MLPH*, приводящие к формированию лавандовой окраски оперения (Bed'hom et al., 2012). Связь окраски LAV с мутациями в этом гене была подтверждена на примере кур породы Ани (Xu et al., 2016).

На хромосоме Z у *Gallus gallus* расположен ген, определяющий золотистость и серебристость оперения (Gunnarsson et al., 2007). Он образует серию аллелей: S*S (серебристый), S*N (дикий тип/золотистый) и S*AL (связанный с полом несовершенный альбинизм) (рис. 5).

В ортологичном локусе AL у японского перепела (*Coturnix japonica*) также был найден альбинизм (AL*A), связанный с полом. Определяет окраску белок SLC45A2, который играет важную роль в сортировке везикул в меланоцитах. Мутация 106delT в аллеле S*AL кур приводит к сдвигу рамки считывания, образованию стоп-кодона и деградации соответствующей мРНК.

Мутация у японского перепела AL*A вызывает проскальзывание рамки считывания в экзоне 4. Две независимые миссенс-мутации Tyr277Cys и Leu347Met ассоциированы с серебристым аллелем у кур. Особенностью вариантов SLC45A2 является специфическое ингибирование красного феомеланина у серебристых цыплят (Gunnarsson et al., 2007). Остается неизвест-

ным, почему мутации в этом локусе вызывают почти полное отсутствие как эумеланина, так и феомеланина, тогда как некоторые доминирующие миссенс-мутации вызывают специфическое ингибирование производства феомеланина.

E. Oribe с соавторами (2012) изучали сигнальный белок агутти (ASIP), паракринный фактор, который стимулирует синтез феомеланина и ингибирует синтез эумеланина в фолликулярных меланоцитах. У млекопитающих дистальный промотор гена *ASIP* действует исключительно на вентральной стороне тела, создавая защитную пятнистую окраску пигментации и стимулируя синтез феомеланина на брюшной стороне. *ASIP* продуцирует пятнистость у цыплят и взрослых самок, аналогичную млекопитающим. Кроме того, промотор класса 1 этого гена играет важную роль в создании половых различий, контролируемых эстрогеном.

Вторичная окраска оперения

Вторичная пигментация оперения определяется белыми пятнами или специфическим распределением эумеланина на отдельных перьях (Smyth, 1990). Молекулярно-генетические исследования значительно расширили область знаний генетических механизмов формирования такой окраски. У некоторых пород кур по всему миру встречается пестрая окраска оперения, где кончик опахала окрашен в белый цвет. Формирование такого мраморного рисунка пера связывают с мутацией эндотелинового рецептора B2 (*EDNRB2*), расположенного на хромосоме 4 (Kinoshita et al., 2014). Благодаря этим исследованиям был обнаружен полиморфизм в кодирующей области гена *EDNRB2*, приводящий к замещению Arg332His, который ранее описан как локус mo.

Другая мутация G1008T вызывает замещение аминокислоты Cys244Phe в экзоне 5 и провоцирует дефектное связывание белка с эндотелинами. В результате такой замены нарушаются дифференцировка, пролиферация и миграция меланоцитов. Оперение кур mo^w/mo^w осветляется до почти белой окраски с несколькими частично пигментированными перьями. Доказано, что такой фенотип не связан

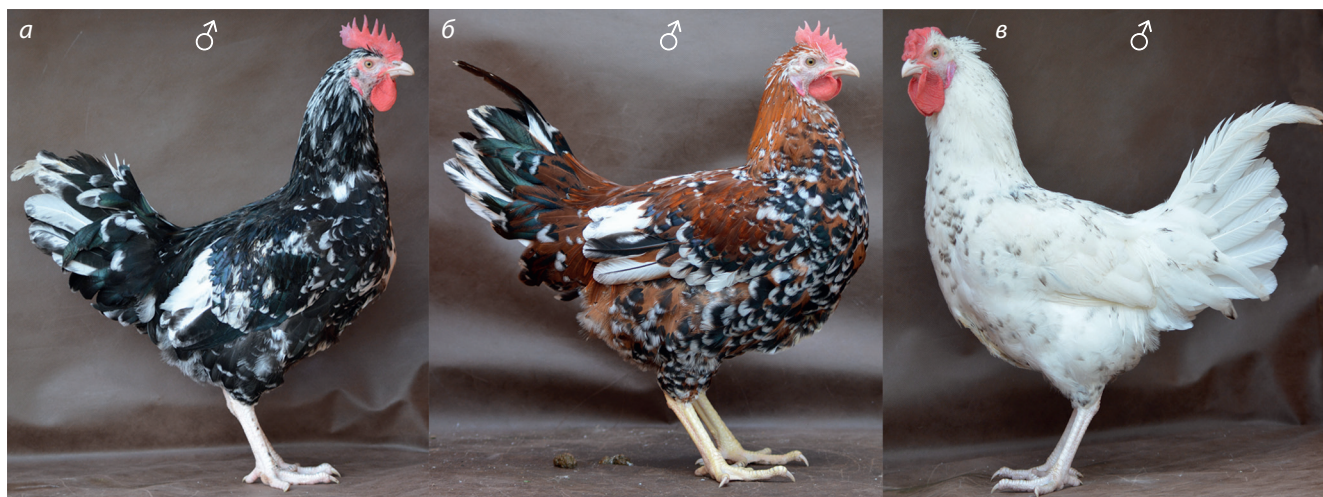


Рис. 6. Три различных фенотипа в разных сочетаниях гена *mo* с другими генами окраски: а – черно-пестрая окраска оперения (австралорп черно-пестрый); б – ситцевая окраска оперения (ленинградская ситцевая); в – белая слабо-пестрая окраска оперения (пушкинская порода).

с геном тирозиназы и имеет аутосомно-рецессивный тип наследования по сравнению с пигментированным фенотипом. В отличие от альбиносов, мутантные цыплята mo^w/mo^w имели окрашенную радужную оболочку глаз и несколько пигментированных пятен на беловато-желтом пухе. Эта мутация присутствовала также у особей четырех японских пород с белым оперением. Результаты свидетельствуют о том, что сигнализация *EDN3* (эндотелин 3) – *EDNRB2* необходима для нормальной пигментации у птиц (Kinoshita et al., 2014).

R. Somes (1980) говорит о шести фенотипах, получаемых в различных сочетаниях гена *mo* с другими генами окраски. В биоресурсной «Генетической коллекции редких и исчезающих пород кур» сохраняются несколько пород, содержащих аллель *mo* в своем генотипе и имеющих три различных фенотипа (рис. 6): ситцевые породы кур, черно-пестрый австралорп и пушкинская порода.

В современных породах кур нередко встречается полосатая окраска оперения, сцепленная с полом, которая характеризуется полностью белой полосой на основном фоне оперения и вызвана так называемым barring-эффектом. Ослабление окраски наблюдается как у оперения взрослой птицы, так и у пуха суточных цыплят (Campo, 1991; Алексеевич и др., 2000; Dorshorst, Ashwell, 2009).

Сцепленная с полом полосатость определяется В-локусом, связанным



Рис. 7. Плимутрок. Более светлая окраска оперения петуха (B1/B1) по сравнению с курицей (B1/-).

с геном *CDKN2A* (Hellström et al., 2010, 2011). Лocus В осветляет дермальный пигмент в плюснах, клюве и ограничивает распространение черного пигмента, создавая полосатый узор пера (Jerome, 1939). Так как ген В расположен в хромосоме Z, гомозиготным он может быть только у петухов, а курицы гемизиготны. Степень ослабления пигментации зависит от гомо- или гетерозиготного состояния аллеля (Коган, 1979) (рис. 7).

В исследованиях (Schwochow Thalmann et al., 2017) установлено, что сцепленный с полом полосатый рисунок оперения у кур связан с двумя некодирующими и двумя кодирующими мутациями, влияющими на транскрипцию APФ в локусе супрессора опухоли *CDKN2A*. Эти мутации образуют четыре функционально разных аллеля – BN, B1, B2 и B0. Последний аллельный вариант характеризуется экстремальным разбавлением меланина (Schwochow Thalmann et al., 2017). Эти аллельные варианты формировались из четырех SNP, расположенных в области 12 кб, включая экзон 1 *CDKN2A*. Два SNP находились в некодирующих областях: SNP1 – в промоторе, SNP2 – в инт-

Локусы, формирующие основные типы окраски оперения у кур

Локус	Хромо-сома	Генотип	Окраска	Порода	Тип мутации	Лит. источник
<i>MC1R</i>	11	E	Черный	Минорка, черный австралорп	Гаплотип H1 (G274A)	Dávila et al., 2014
		E ^R	Березовая	Юрловская голосистая	Гаплотипы H1, H4, H5, H6	
		e ^{Wh}	Доминантный пшеничный	Нью-гемпшир	Гаплотип H7 (A427G)	
		e ⁺	Дикий тип	Итальянская куропатчатая	Гаплотип H0 (референсная последовательность)	
		e ^b	Коричневый	Загорская, фавероль	Гаплотип H9 (4SNP)	
		e ^{bc}	Светло-палевая (баттеркап)	Сицилийский баттеркап	Гаплотипы H10, H7, H1	
		e ^y	Рецессивная пшеничная	Некоторые линии род-айланд	Гаплотип H11 (C637T)	
<i>EDN3</i>	20	FM	Черная кожа и внутренние ткани	Китайские шелковые	Дупликация и инверсия в гене <i>EDN3</i>	Dorshorst et al., 2011
<i>SOX10</i>	1	Db	Темно-коричневая	Фризские куры	Делеция 8.3 кб перед сайтом транскрипции <i>SOX10</i>	Gunnarsson et al., 2011
<i>CDKN2A</i>	Z	B0	Белый	Гибриды леггорна и красной джунглевой курицы	Сочетание трех SNP: двух в промоторе гена, SNP в интроне, сочетание двух SNP	Schwochow Thalmann et al., 2017
		B1	Черные и белые полосы	Плимутрок	Сочетание трех SNP в промоторе гена, SNP в интроне, сочетание двух SNP	
		B2	Светлый петух, полосатая курица	Гибриды леггорна и красной джунглевой курицы	Сочетание трех SNP: в промоторе гена, SNP в интроне, сочетание двух SNP	
<i>PMEL17</i>	33	I (доминантный белый)	Белый (W), серовато-коричневый	Белый леггорн	9 п. н. инсерция в экзоне 10	Kerje et al., 2004
		D	Более светлый, чем дикий тип	Дан	Делеция 15 п. н.	
		S	Дымчатый (темно-серый)	Белый леггорн	12 п. н. делеция в экзоне 6	
<i>SLC45A2</i>	Z	Al	Белый	Гибриды леггорна и красной джунглевой курицы	Делеция T нуклеотида в позиции 106 гена	Gunnarsson et al., 2007
		S	Серебристый	Юрловская голосистая	Две независимые миссенс-мутации Tyr277Cys и Leu347Met	
<i>MLPH</i>	7	LAV*L	Лавандовый	Орпингтон	Замена C103T	Vaez et al., 2008
<i>TYR</i>	1	C*C	Белый	Китайская шелковая	7.7 кб вставка в интроне 4	Chang et al., 2006
		c ^a	Белый	Линия белых леггорнов	Делеция 6 п. н. (-GACTGG)	Tobita-Teramoto et al., 2000
<i>EDNRB2</i>	4	mo ^w	Рецессивный белый	Минохики	Замена G1008T в экзоне 5	Kinoshita et al., 2014
		mo	Пятнистый	Карликовый кохинхин, черно-пестрый австралорп	Полиморфизм TC300T, A320G и G1272A	

роне 1. Другие два SNP являются миссенс-мутациями. SNP3 вызывает замещение валина аспарагиновой кислотой (V9D), в то время как SNP4 вызывает замещение аргинина цистеином (R10C). Гаплотип B1 формируют SNP1, SNP2, SNP3. Гаплотип B2 включает SNP1, SNP2, SNP4, а B0 – SNP1, SNP2.

Кроме сцепленной с полом полосатой окраски оперения, у кур существует аутосомный полосатый рисунок оперения. Черные полосы на белом или красном фоне в

этом случае индуцированы, возможно, не блокировкой, а усилением меланогенеза на фоне рецессивных вариантов E. Молекулярная основа такой экспрессии еще недостаточно изучена.

Изменение цветового типа в значительной степени зависит от изменения количества эумелановых и феомелановых пигментов пера (Guernsey et al., 2013), что создает множество различных вариаций в основной окраске оперения. Например, коричневая окраска в разных по-

родах кур меняется от темно-коричневой (род-айланд) до золотистой или палевой (брама палевая, опытная царскосельская популяция).

Гены, регулирующие изменчивость окраски, могут иметь плейотропный эффект и влиять на другие продуктивные признаки кур. Появляется возможность использования их в качестве маркера интенсивности роста и идентификации некоторых заболеваний птицы. Так, ген эндотелинового рецептора *EDNRB2* связан со способностью тибетских куриц к гипоксической адаптации в горных условиях (Zhang et al., 2017). Полиморфизм в промоторе гена тирозиназы *TYR* определяет черную окраску кожи и костей у цыплят, что важно при отборе птицы по этим признакам (Yu et al., 2017). Взаимодействия между генами пигментации и окружающей средой могут способствовать образованию меланомы и опухолей (Gudbjartsson et al., 2008; Ibarrola-Villava et al., 2012). У перепелов несколько мутаций в гене *MLPH*, сцепленных с лавандовой окраской оперения, приводят к снижению живой массы (Bed'hom et al., 2012).

Характеристика локусов, картированных на хромосомах кур и определяющих базовые варианты окраски оперения, а также основные гены, участвующие в процессах пигментации оперения у кур, приведены в таблице.

Эволюция гена *MC1R*

Рецептор меланокортина 1, играющий важную роль в формировании окраски оперения у кур, является представителем целого семейства G-белок-связывающих рецепторов, которые участвуют в ряде важных функций организма, включая регулирование энергетического баланса.

Эндогенными лигандами-агонистами в меланокортикальной системе являются α -меланоцит-стимулирующий гормон (α -MSH) и адренотропный гормон (АКТГ). В настоящее время известно, что пять подтипов MCR опосредуют действие этих лигандов (Schiöth, 2001). По-видимому, все они встречаются у большинства млекопитающих, а также у кур (Takeuchi, Takahashi, 1998).

Рецептор меланокортина 1 (*MC1R*) экспрессируется главным образом в коже и определяет ее пигментацию, а также цвет волос или меха у большинства млекопитающих, что было показано на примере нескольких мутаций в этом гене (Rees et al., 1999). У цыплят мутации в гене *MC1R* коррелируют с пигментацией пера (Takeuchi et al., 1996). Этот рецептор также опосредует противовоспалительное действие пептидов MSH.

Довольно мало известно об эволюционном происхождении семейства генов рецептора меланокортина. MCR курицы обнаруживаются в гораздо более широком диапазоне тканей по сравнению с млекопитающими, но их физиологическое воздействие до сих пор неясно.

В работе (Schiöth et al., 2003) авторы использовали доступную сравнительную картографическую информацию для определения вероятной хромосомы, ассоциированной с геном *MC1R*. У *Gallus domesticus MC1R* расположен на GGA11, что подтверждено в двухцветных экспериментах FISH, которые однозначно показали последовательную гибридизацию меченного биотином *MC1R* на той же хромосоме, что и меченных дигоксигенином ADL02232 и MCW0097. Последние, как известно, присутствуют на

GGA11 (Schiöth et al., 2003). В этой работе проведен также филогенетический анализ семейства MCR на основе метода максимальной экономии (MEGA2) с использованием полноразмерных аминокислотных последовательностей каждого из рецепторов. Было показано, что гены, отвечающие за MCR1-рецепторы, формируют отдельный кластер генов, возникший, вероятно, в ходе дупликации.

Заключение

Окраска оперения у птиц служит ключевым фактором при взаимодействии птиц между собой благодаря их хорошо развитому зрительному восприятию окружающего мира. У сельскохозяйственных птиц, в том числе у кур, окраска оперения определяет декоративные качества и является маркером для идентификации пород, популяций и селекционных групп. Многообразие окраски оперения складывается в результате двух взаимосвязанных физических процессов – химического и оптического, благодаря которым формируются пигментные и структурные цвета. Самым распространенным пигментом у птиц является меланин, для которого описаны два типа – эумеланин и феомеланин. Пигментация оперения вызвана распределением черного эумеланина по всему телу кур и определяется мутациями гена *MC1R*, в котором описано несколько гаплотипов, объясняющих изменения окраски кур по локусу E у различных пород.

На меланогенез могут оказывать влияние гормоны и ферменты. Гены *EDN3*, *SOX10*, *PMEL17*, *SLC45A2*, *MLPH* и *TYR* являются молекулярно-генетическими модификаторами при формировании окраски оперения у кур. Мутации в этих генах изменяют уровень экспрессии, что определяет биосинтез и типы меланина. Некоторые ингибируют или уменьшают образование черного эумеланина, другие увеличивают количество красного феомеланина. Описаны варианты специфического распределения пигментов на отдельных перьях, формирующие мраморный и полосатый рисунок, что связывают с мутацией эндотелинового рецептора B2 (*EDNRB2*) и мутациями в гене *CDKN2A*. В нашем обзоре рассматривается природа меланиновой окраски у птиц на примере кур различных пород, а также сделана попытка систематизировать знания о молекулярно-генетических механизмах появления различных типов окраски.

Несмотря на то что геном кур хорошо изучен, описаны еще не все гены, влияющие на окраску. Дополнительные сложности связаны с тем, что разными генами иногда продуцируется одинаковый рисунок оперения, а полиморфизмом одного гена могут определяться различные фенотипы. Применение новых современных методов анализа ДНК, таких как секвенирование, полногеномный анализ с использованием чипов различной плотности, экспрессионный анализ на птице из биоресурсных популяций, позволит получить новые данные о генах, определяющих окраску оперения.

Список литературы / References

- Алексеевич Л.А., Барабанова Л.В., Суллер И.Л. Генетика одомашненных животных. СПб.; Ломоносов, 2000.
[Alekseevich L.A., Barabanova L.V., Suller I.L. Genetics of Domesticated Animals. St. Petersburg–Lomonosov, 2000. (in Russian)]

- Коган З.М. Признаки экстерьера и интерьеря у кур. Новосибирск, 1979.
[Kogan S.M. Features of the Exterior and Interior of Chickens. Novosibirsk, 1979. (in Russian)]
- Моисеева И.Г., Романов М.Н., Никифоров А.А., Авруцкая Т.Б. Исследования по генетике кур к 120-летию со дня рождения выдающегося советского генетика А.С. Серебровского (1892–1948). Генетика. 2012;48(9):1021-1038.
[Moiseyeva I.G., Romanov M.N., Nikiforov A.A., Avrutskaya T.B. Studies in chicken genetics. Commemorating the 120th anniversary of the outstanding soviet geneticist A.S. Serebrovsky (1892–1948). Russ. J. Genet. 2012;48(9):869-885. DOI 10.1134/S1022795412090074.]
- Серебровский А.С. Генетика домашней курицы. М., 1926.
[Serebrovsky A.S. Genetics of Domestic Chicken. Moscow, 1926. (in Russian)]
- Юрченко О.П., Вахрамеев А.Б., Макарова А.В. Аддитивные взаимодействия генов в формировании окрасок оперения у кур. Генетика и разведение животных. 2015;4:41-45.
[Yurchenko O.P., Vakhrameev A.B., Makarova A.V. Additive interactions of genes in the formation of plumage colors in chickens. Genetika i Razvedenie Zhivotnykh = Genetics and Animal Breeding. 2015;4:41-45. (in Russian)]
- Ancans J., Tobin D.J., Hoogduijn M.J., Smit N.P., Wakamatsu K., Thody A.J. Melanosomal pH controls rate of melanogenesis, eumelanin/phaeomelanin ratio and melanosome maturation in melanocytes and melanoma cells. Exp. Cell Res. 2001;268:26-35. DOI 10.1006/excr.2001.5251.
- Baiao P.C., Schreiber E., Parker P.G. The genetic basis of the plumage polymorphism in red-footed boobies (*Sula sula*): a *melanocortin-1 receptor (MC1R)* analysis. J. Hered. 2007;98(4):287-292. DOI 10.1093/jhered/esm030.
- Bed'hom B., Vaez M., Coville J.L., Gourichon D., Chastel O., Follett S., Burke T., Minvielle F. The lavender plumage colour in Japanese quail is associated with a complex mutation in the region of *MLPH* that is related to differences in growth, feed consumption and body temperature. BMC Genomics. 2012;13:442. DOI 10.1186/1471-2164-13-442.
- Blum A., Hartmann K., Rutten A. Braunliche Verfärbung der linken Brustwarze bei einer 60-jährigen Patientin. Der Hautarzt. 2010;61:64-68. DOI 10.1007/s00105-009-1885-z.
- Brelsford A., Toews D.P.L., Irwin D.E. Admixture mapping in a hybrid zone reveals loci associated with avian feather coloration. Proc. Biol. Sci. 2017;284:1866. DOI 10.1098/rspb.2017.1106.
- Campo J.L. Use of the sex-linked barring (*B*) gene for chick sexing on an eumelanotic Columbian background. Poult. Sci. 1991;70(7):1469-1473. DOI 10.3382/ps.0701469.
- Chang C.M., Coville J.L., Coquerelle G., Gourichon D., Oulmouden A., Tixier-Boichard M. Complete association between a retroviral insertion in the tyrosinase gene and the recessive white mutation in chickens. BMC Genomics. 2006;5:7-19. DOI 10.1186/1471-2164-7-19.
- Cooke T.F., Fischer C.R., Wu P., Jiang T.X., Xie K.T., Kuo J., Doctorov E., Zehnder A., Khosla C., Chuong C.M., Bustamante C.D. Genetic mapping and biochemical basis of yellow feather pigmentation in budgerigars. Cell. 2017;171(2):427-439.e21. DOI 10.1016/j.cell.2017.08.016.
- Cott H.B. Adaptive Coloration in Animals. London, UK: Methuen & Co., Ltd, Oxford Univ. Press, 1940.
- Crawford R.D. Poultry Breeding and Genetics. Ser.: Developments in Animal and Veterinary Sciences; 22, Elsevier, 1991.
- D'Alba L., Kieffer L., Shawkey M.D. Relative contributions of pigments and biophotonic nanostructures to natural color production: a case study in budgerigar (*Melopsittacus undulatus*) feathers. J. Exp. Biol. 2012;215:1272-1277. DOI 10.1242/jeb.064907.
- Davila S.G., Gil M.G., Resino-Talavan P., Campo J.L. Association between polymorphism in the melanocortin 1 receptor gene and E locus plumage color phenotype. Poult. Sci. 2014;93(5):1089-1096. DOI 10.3382/ps.2013-03611.
- Dorshorst B.J., Ashwell C.M. Genetic mapping of the sex-linked barring gene in the chicken. Poult. Sci. 2009;88(9):1811-1817. DOI 10.3382/ps.2009-00134.
- Dorshorst B., Molin A.M., Rubin C.J., Johansson A.M., Strömstedt L., Pham M.H., Chen C.F., Hallböök F., Ashwell C., Andersson L. A complex genomic rearrangement involving the endothelin 3 locus causes dermal hyperpigmentation in the chicken. PLoS Genet. 2011;7(12):e1002412. DOI 10.1371/journal.pgen.1002412.
- Doucet S.M., Shawkey M.D., Rathburn M.K., Mays H.L., Montgomerie R. Concordant evolution of plumage colour, feather microstructure and a melanocortin receptor gene between mainland and island populations of a fairy-wren. Proc. R. Soc. Lond. B, Biol. Sci. 2004;271(1549):1663-1670. DOI 10.1098/rspb.2004.2779.
- Dupin E., Le Douarin N.M. Development of melanocyte precursors from the vertebrate neural crest. Oncogene. 2003;22(20):3016-3023.
- Eising C.M., Muller W., Groothuis T.G.G. Avian mothers create different phenotypes by hormone deposition in their eggs. Biol. Lett. 2006;2:20-22. DOI 10.1098/rsbl.2005.0391.
- Galeotti P., Rubolini D., Dunn P.O., Fasola M. Colour polymorphism in birds: causes and functions. J. Evol. Biol. 2003;16(4):635-646. DOI 10.1046/j.1420-9101.2003.00569.x.
- Galvan I., Garcia-Campa J., Negro J.J. Complex plumage patterns can be produced only with the contribution of melanins. Physiol. Biochem. Zool. 2017;90(5):600-604. DOI 10.1086/693962.
- Galvan I., Solano F. Bird integumentary melanins: biosynthesis, forms, function and evolution. Int. J. Mol. Sci. 2016;17(4):520. DOI 10.3390/ijms17040520.
- Garcia-Borrón J.C., Sanchez-Laorden B.L., Jimenez-Cervantes C. Melanocortin-1 receptor structure and functional regulation. Pigment Cell Res. 2005;18(6):393-410.
- Gaudet P., Livstone M.S., Lewis S.E., Thomas P.D. Phylogenetic-based propagation of functional annotations within the Gene Ontology consortium. Rief. Bioinform. 2011;12(5):449-462. DOI 10.1093/bib/bbr042.
- Gudbjartsson D.F., Sulem P., Stacey S.N., Goldstein A.M., Rafnar T., Sigurgeirsson B., Benediksdóttir K.R., Thorisdóttir K., Ragnarsson R., Sveinsdóttir S.G., Magnússon V., Lindblom A., Kostulas K., Botella-Estrada R., Soriano V., Juberias P., Grasa M., Saez B., Andres R., Scherer D., Rudnai P., Gurdau E., Koppova K., Kiemeny L.A., Jakobsdóttir M., Steinberg S., Helgason A., Gretarsdóttir S., Tucker M.A., Mayordomo J.I., Nagore E., Kumar R., Hansson J., Olafsson J.H., Gulcher J., Kong A., Thorsteinsdóttir U., Stefansson K. *ASIP* and *TYR* pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. Nat. Genet. 2008;40:886-891. DOI 10.1038/ng.161.
- Guernsey M.W., Ritscher L., Miller M.A., Smith D.A., Schoneberg T., Shapiro M.D. A Val85Met mutation in melanocortin-1 receptor is associated with reductions in eumelanin pigmentation and cell surface expression in domestic rock pigeons (*Columba livia*). PLoS One. 2013;8(8):e74475. DOI 10.1371/journal.pone.0074475.
- Gunnarsson U., Hellstrom A.R., Tixier-Boichard M., Minvielle F., Bed'hom B., Ito S., Jensen P., Rattink A., Vereijken A., Andersson L. Mutations in *SLC45A2* cause plumage color variation in chicken and Japanese quail. Genetics. 2007;175(2):867-877. DOI 10.1534/genetics.106.063107.
- Gunnarsson U., Kerje S., Bed'hom B., Sahlqvist A.S., Ekwall O., Tixier-Boichard M., Kampe O., Andersson L. The Dark brown plumage color in chickens is caused by an 8.3-kb deletion upstream of *SOX10*. Pigment Cell Melanoma Res. 2011;24(2):268-274. DOI 10.1111/j.1755-148X.2011.00825.x.
- Hellström A.R., Sundström E., Gunnarsson U., Bed'Hom B., Tixier-Boichard M., Honaker C.F., Sahlqvist A.S., Jensen P., Kampe O., Siegel P.B., Kerje S., Andersson L. Sex-linked barring in chickens is controlled by the *CDKN2A/B* tumour suppressor locus. Pigment Cell Melanoma Res. 2010;23(4):521-530. DOI 10.1111/j.1755-148X.2010.00700.x.
- Hellström A.R., Watt B., Fard S.S., Tenza D., Mannström P., Narfström K., Ekesten B., Ito S., Wakamatsu K., Larsson J., Ulfen-

- dahl M., Kullander K., Raposo G., Kerje S., Hallböök F., Marks M.S., Andersson L. Inactivation of *Pmel* alters melanosome shape but has only a subtle effect on visible pigmentation. *PLoS Genet.* 2011;7(9):e1002285. DOI 10.1371/journal.pgen.1002285.
- Hoque M.R., Jin S., Heo K.N., Kang B.S., Jo C., Lee J.H. Investigation of MC1R SNPs and their relationships with plumage colors in Korean native chicken. *Asian Australas. J. Anim. Sci.* 2013;26(5):625-629. DOI 10.5713/ajas.2012.12581.
- Ibarrola-Villava M., Hu H.-H., Guedj M., Fernandez L.P., Descamps V., Basset-Seguín N., Bagot M., Bensussan A., Saiag P., Fargnoli M.C., Peris K., Aviles J.A., Lluch A., Ribas G., Soufir N. *MC1R*, *SLC45A2* and *TYR* genetic variants involved in melanoma susceptibility in Southern European populations: results from a meta-analysis. *Eur. J. Cancer.* 2012;48:2183-2191. DOI 10.1016/j.ejca.2012.03.006.
- Ito S., Wakamatsu K., Ozeki H. Chemical analysis of melanins and its application to the study of the regulation of melanogenesis. *Pigment Cell Res.* 2000;13(8):103-109.
- Jerome F.N. Autosex linkage in Barred Plymouth Rock. *Poult. Sci.* 1939;18(18):437-440.
- Johnson J.A., Ambers A.D., Burnham K.K. Genetics of plumage color in the Gyrfalcon (*Falco rusticolus*): analysis of the melanocortin 1 receptor gene. *J. Hered.* 2012;103:315-321. DOI 10.1093/jhered/ess023.
- Karlsson A.C., Kerje S., Andersson L., Jensen P. Genotype at the *PMEL17* locus affects social and explorative behaviour in chickens. *Br. Poult. Sci.* 2010;51(2):170-177. DOI 10.1080/00071661003745802.
- Keeling L., Andersson L., Schutz K.E., Kerje S., Fredriksson R., Carlborg O., Cornwallis C.K., Pizzari T., Jensen P. Chicken genomics: feather-pecking and victim pigmentation. *Nature.* 2004;431(7009):645-646. DOI 10.1038/431645a.
- Kerje S., Lind J., Schutz K., Jensen P., Andersson L. Melanocortin 1-receptor (*MC1R*) mutations are associated with plumage colour in chicken. *Anim. Genet.* 2003;34(4):241-248. DOI 10.1046/j.1365-2052.2003.00991.x.
- Kerje S., Sharma P., Gunnarsson U., Kim H., Bagchi S., Fredriksson R., Schutz K., Jensen P., von Heijne G., Okimoto R., Andersson L. The *Dominant white*, *Dun* and *Smoky* color variants in chicken are associated with insertion/deletion polymorphisms in the *PMEL17* gene. *Genetics.* 2004;168(3):1507-1518. DOI 10.1534/genetics.104.027995.
- Kinoshita K., Akiyama T., Mizutani M., Shinomiya A., Ishikawa A., Younis H.H., Tsudzuki M., Namikawa T., Matsuda Y. *Endothelin receptor B2 (EDNRB2)* is responsible for the tyrosinase-independent recessive white (*mo^w*) and mottled (*mo*) plumage phenotypes in the chicken. *PLoS One.* 2014;9(1):e86361. DOI 10.1371/journal.pone.0086361.
- Kuliawat R., Santambrogio L. A mutation within the transmembrane domain of melanosomal protein Silver (Pmel17) changes luminal fragment interactions. *Eur. J. Cell Biol.* 2009;88(11):653-667. DOI 10.1016/j.ejcb.2009.07.001.
- Land E.J., Riley P.A. Spontaneous redox reactions of dopaquinone and the balance between the eumelanin and pheomelanin pathways. *Pigment Cell Res.* 2000;13:273-277.
- Lerner A.B., Fitzpatrick T.B. Biochemistry of melanin formation. *Physiol. Rev.* 1950;30(1):91-126.
- Ling M.K., Lagerstrom M.C., Fredriksson R., Okimoto R., Mundy N.I., Takeuchi S., Schiöth H.B. Association of feather colour with constitutively active melanocortin 1 receptors in chicken. *Eur. J. Biochem.* 2003;270(7):1441-1449. DOI 10.1046/j.1432-1033.2003.03506.x.
- Liu W.B., Chen S.R., Zheng J.X., Qu L.J., Xu G.Y., Yang N. Developmental phenotypic-genotypic associations of tyrosinase and melanocortin 1 receptor genes with changing profiles in chicken plumage pigmentation. *Poult. Sci.* 2010;89(6):1110-1114. DOI 10.3382/ps.2010-00628.
- Lopes R.J., Johnson J.D., Toomey M.B., Ferreira M.S., Araujo P.M., Melo-Ferreira J., Andersson L., Hill G.E., Corbo J.C., Carneiro M. Genetic basis for red coloration in birds. *Curr. Biol.* 2016;26(11):1427-1434. DOI 10.1016/j.cub.2016.03.076.
- Maia R., Rubenstein D.R., Shawkey M.D. Key ornamental innovations and diversification in an avian radiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013;110(26):10687-10692. DOI 10.1073/pnas.1220784110.
- McGraw K.J., Safra R.J., Evans M.R., Wakamatsu K. European barn swallows use melanin pigments to color their feathers brown. *Behav. Ecol.* 2004;15:889-891.
- Mitrofanova O.V., Dementeva N.V., Krutikova A.A., Yurchenko O.P., Vakhrameev A.B., Terletskiy V.P. Association of polymorphic variants in *MSTN*, *PRL*, and *DRD2* genes with intensity of young animal growth in pushkin breed chickens. *Cytol. Genet.* 2017;51(3):179-184. DOI 10.3103/S0095452717030082.
- Mundy N.I. A window on the genetics of evolution: *MC1R* and plumage colouration in birds. *Proc. R. Soc. Lond. B, Biol. Sci.* 2005;272:1633-1640. DOI 10.1098/rspb.2005.3107.
- Natt D., Kerje S., Andersson L., Jensen P. Plumage color and feather pecking – behavioral differences associated with *PMEL17* genotypes in chicken (*Gallus gallus*). *Behav. Genet.* 2007;37(2):399-407. DOI 10.1007/s10519-006-9125-0.
- Negro J.J., Blasco R., Rosell J., Finlayson C. Potential exploitation of avian resources by fossil hominins: an overview from ethnographic and historical data. *Quat. Int.* 2016;421:6-11. DOI 10.1016/j.quaint.2015.09.034.
- Niwa T., Mochii M., Nakamura A., Shiojiri N. Plumage pigmentation and expression of its regulatory genes during quail development – histochemical analysis using *Bh* (black at hatch) mutants. *Mech. Dev.* 2002;118(1-2):139-146. DOI 10.1016/S0925-4773(02)00256-3.
- Nordén K.K., Faber J., Babarović F., Stubbs T.L., Selly T., Schiffbauer J.D., Štefanić P.P., Mayr G., Smithwick F., Vinther J. Melanosome diversity and convergence in the evolution of iridescent avian feathers – implications for paleocolor reconstruction. *Evolution.* 2018;73-1:15-27. DOI 10.1111/evo.13641.
- Oribe E., Fukao A., Yoshihara C., Mendori M., Rosal K.G., Takahashi S., Takeuchi S. Conserved distal promoter of the agouti signaling protein (*ASIP*) gene controls sexual dichromatism in chickens. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2012;177(2):231-237. DOI 10.1016/j.ygcen.2012.04.016.
- Ozeki H., Ito S., Wakamatsu K., Ishiguro I. Chemical characterization of pheomelanogenesis starting from dihydroxyphenylalanine or tyrosine and cysteine. Effects of tyrosinase and cysteine concentrations and reaction time. *Biochim. Biophys. Acta.* 1997;1336(3):539-548.
- Park M.N., Choi J.A., Lee K.T., Lee H.J., Choi B.H., Kim H., Kim T.H., Cho S., Lee T. Genome-wide association study of chicken plumage pigmentation. *Asian Australas. J. Anim. Sci.* 2013;26(11):1523-1528. DOI 10.5713/ajas.2013.13413.
- Rees J.L., Birch-Machin M., Flanagan N., Healy E., Phillips S., Todd C. Genetic studies of the human melanocortin-1 receptor. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999;885:134-142.
- Roulin A. The evolution, maintenance and adaptive function of genetic colour polymorphism in birds. *Biol. Rev.* 2004;79:815-848. DOI 10.1017/S1464793104006487.
- Roulin A., Ducrest A.L. Genetics of colouration in birds. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2013;24(6-7):594-608. DOI 10.1016/j.semdb.2013.05.005.
- Rzepka Z., Buszman E., Beberok A., Wrześniak D. From tyrosine to melanin: signaling pathways and factors regulating melanogenesis. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2016;70:695-708. DOI 10.5604/17322693.1208033.
- Sazanov A., Masabanda J., Ewald D., Takeuchi S., Tixier-Boichard M., Buitkamp J., Fries R. Evolutionarily conserved telomeric location of *BBC1* and *MC1R* on a microchromosome questions the identity of *MC1R* and a pigmentation locus on chromosome 1 in chicken. *Chromosome Res.* 1998;6(8):651-654. DOI 10.1023/A:1009269830117.
- Schiaffino M.V. Signaling pathways in melanosome biogenesis and pathology. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010;42(7):1094-1104. DOI 10.1016/j.biocel.2010.03.023.
- Schiöth H.B. The physiological role of melanocortin receptors. *Vitam. Horm.* 2001;63:195-232. DOI 10.1016/S0083-6729(01)63007-3.
- Schiöth H.B., Raudsepp T., Ringholm A., Fredriksson R., Takeuchi S., Larhammar D., Chowdhary B.P. Remarkable synteny conservation

- of melanocortin receptors in chicken, human, and other vertebrates. *Genomics*. 2003;81(5):504-509.
- Schwochow-Thalman D. Molecular Identification of Colour Pattern Genes in Birds. Uppsala: Swed. Univ. Agric. Sci., 2018;9:1652-6880.
- Schwochow Thalman D., Ring H., Sundstrom E., Cao X., Larsson M., Kerje S., Höglund A., Fogelholm J., Wright D., Jemth P., Hallböök F., Bed'Hom B., Dorshorst B., Tixier-Boichard M., Andersson L. The evolution of *Sex-linked barring* alleles in chickens involves both regulatory and coding changes in *CDKN2A*. *PLoS Genet*. 2017;13(4):1006665. DOI 10.1371/journal.pgen.1006665.
- Shan X., Zhang Y., Peng W., Wang Z., Xie D. Molecular mechanism for jasmonate-induction of anthocyanin accumulation in *Arabidopsis*. *J. Exp. Bot.* 2009;60:3849-3860.
- Smit N.P., Van der Meulen H., Koerten H.K., Kolb R.M., Mommaas A.M., Lentjes E.G., Pavel S. Melanogenesis in cultured melanocytes can be substantially influenced by L-tyrosine and L-cysteine. *J. Invest Dermatol.* 1997;109:796-800.
- Smyth J.R. Genetics of Plumage, Skin and Eye Pigmentation in Chickens. In: Crawford R.D. (Ed.). *Poultry Breeding and Genetics. Ser.: Developments in Animal and Veterinary Sciences*; 22. Elsevier, 1990;109-168.
- Somes R.G. The mottling gene, the basis of six plumage color patterns in the domestic fowl. *Poult. Sci.* 1980;59(7):1370-1374. DOI 10.3382/ps.0591370.
- Somes R.G., Jr. International Registry of Poultry Genetic Stocks. Storrs Agric. Exp. Station. 29. 1988. <https://opencommons.uconn.edu/saes/29>
- Strasser R., Schwabl H. Yolk testosterone organizes behavior and male plumage coloration in house sparrows (*Passer domesticus*). *Behav. Ecol. Sociobiol.* 2004;56:491-497. DOI 10.1007/s00265-004-0810-9.
- Takeuchi S., Suzuki H., Yabuuchi M. A possible involvement of melanocortin 1-receptor in regulating feather color pigmentation in the chicken. *Biochim. Biophys. Acta*. 1996;14(1308(2)):164-168. DOI 10.1016/0167-4781(96)00100-5.
- Takeuchi S., Takahashi S. Melanocortin receptor genes in the chicken-tissue distributions. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1998;112(2):220-231.
- Takeuchi S., Teshigawara K., Takahashi S. Widespread expression of Agouti-related protein (AGRP) in the chicken: a possible involvement of AGRP in regulating peripheral melanocortin systems in the chicken. *Biochim. Biophys. Acta.* 2000;1496:261-269.
- Tang X.-F., Zhang Z., Hu D.-Y., Xu A.-E., Zhou H.-S., Sun L.-D., Gao M., Gao T.-W., Gao X.-H., Chen H.-D. Association analyses identify three susceptibility loci for vitiligo in the Chinese Han population. *J. Invest. Dermatol.* 2012;133:403-410.
- Tobita-Teramoto T., Jang G.Y., Kino K., Salter D.W., Brumbaugh J., Akiyama T. Autosomal albino chicken mutation (*c^a/c^a*) deletes hexanucleotide (-ΔGACTGG817) at a copper-binding site of the tyrosinase gene. *Poult. Sci.* 2000;79(1):46-50.
- Tsao H., Chin L., Garraway L.A., Fisher D.E. Melanoma: from mutations to medicine. *Genes Dev.* 2012;26:1131-1155.
- Uy J.A., Moyle R.G., Filardi C.E., Cheviron Z.A. Difference in plumage color used in species recognition between incipient species is linked to a single amino acid substitution in the melanocortin 1 receptor. *Am. Nat.* 2009;174:244-254. DOI 10.1086/600084.
- Vaez M., Follett S.A., Bed'hom B., Gourichon D., Tixier-Boichard M., Burke T. A single point-mutation within the melanophilin gene causes the *lavender* plumage colour dilution phenotype in the chicken. *BMC Genet.* 2008;9:7. DOI 10.1186/1471-2156-9-7.
- Wolff G.L. Regulation of yellow pigment formation in mice: a historical perspective. *Pigment Cell Res.* 2003;16:2-15.
- Xu J.G., Xie M.G., Zou S.Y., Liu X.F., Li X.H., Xie J.F., Zhang X.Q. Interactions of allele *E* of the *MC1R* gene with *FM* and mutations in the *MLPH* gene cause the five-gray phenotype in the Anyi tile-like gray chicken. *Genet. Mol. Res.* 2016;15(2). DOI 10.4238/gmr.15027633.
- Yang L., Du X., Wei S., Gu L., Li N., Gong Y., Li S. Genome-wide association analysis identifies potential regulatory genes for eumelanin pigmentation in chicken plumage. *Anim. Genet.* 2017;48(5):611-614.
- Yu S., Liao J., Tang M., Wang Y., Wei X., Mao L., Zeng C. A functional single nucleotide polymorphism in the tyrosinase gene promoter affects skin color and transcription activity in the black-boned chicken. *Poult. Sci.* 2017;96(11):4061-4067. DOI 10.3382/ps/pex217.
- Zhang Y., Gou W., Ma J., Zhang H., Zhang Y., Zhang H. Genome methylation and regulatory functions for hypoxic adaptation in Tibetan chicken embryos. *Peer J.* 2017;5:e3891. DOI 10.7717/peerj.3891.
- Zucca F.A., Basso E., Cupaioli F.A., Ferrari E., Sulzer D., Casella L., Zecca L. Neuromelanin of the human substantia nigra: an update. *Neurotox Res.* 2014;25(1):13-23. DOI 10.1007/s12640-013-9435-y.

ORCID ID

A.V. Makarova orcid.org/0000-0002-3281-4581
O.V. Mitrofanova orcid.org/0000-0003-4702-2736
A.B. Vakhrameev orcid.org/0000-0001-5166-979X
N.V. Dementeva orcid.org/0000-0003-0210-9344

Благодарности. Исследование поддержано программой государственного задания АААА-А18-118021590129-9.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 15.11.2018. После доработки 16.02.2019. Принята к публикации 18.02.2019.