



UNIwersytet
PRZYRODNICZY
W POZNANIU

Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu
Wydział Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach

Dziedzina: Nauki ścisłe i przyrodnicze

Dyscyplina naukowa: Biologia

mgr Michał Antkowiak

Geny otyłości: analiza wariantów strukturalnych w genomie psa
domowego (*Canis lupus familiaris*)

Genes of obesity: analysis of structural variants in genome of
Domestic dog (*Canis lupus familiaris*)

Praca doktorska wykonana w Katedrze Genetyki i Podstaw Hodowli Zwierząt
pod kierunkiem prof. dra hab. Macieja Szydlowskiego

Poznań 2023

Streszczenie

Otyłość psa domowego (*Canis lupus familiaris*) jest istotnie powiązana z dobrostanem. Nieprawidłowe zwiększenie masy ciała związane jest z licznymi schorzeniami, takimi jak cukrzyca, zespół metaboliczny, czy stłuszczenie wątroby. Labrador retriever jest jedną z kilku ras z predyspozycją do otyłości. Warianty strukturalne to duże mutacje, które (obok m.in. polimorfizmów pojedynczego nukleotydu) mogą potencjalnie kształtować ryzyko otyłości. Przykładowo, u człowieka zwielenokrotnienie liczby kopii genu *AMY1* (kodującego amylazę ślinową) obniża ryzyko otyłości. Celem badań była ocena udziału wariantów strukturalnych w kształtowaniu ryzyka otyłości psa. Badaniami objęto 109 psów rasy labrador retriever, a także 60 lisów rudych (*Vulpes vulpes*), 53 lisów polarnych (*Alopex lagopus*) i 39 jenotów azjatyckich (*Nyctereutes procyonoides procyonoides*). Warianty strukturalne zidentyfikowano na podstawie pośrednich wyników sekwencjonowania całogenomowego oraz z zastosowaniem emulsyjnego PCR.

Uzyskane dane nie wskazują na związek pomiędzy liczbą kopii genu amylazy trzustkowej, *AMY2B*, a masą ciała i otyłością psów rasy labrador retriever. Wynik ten nie wyklucza prawdziwości znanej tezy, że zwiększenie liczby kopii genu ma związek z domestykacją i wzrostem udziału skrobi w diecie. Jednocześnie, jest zgodny z ogólną wiedzą, że otyłość jest przede wszystkim zaburzeniem uczucia głodu i sytości, a nie skuteczności trawienia. Obserwowano zwielenokrotnienie genu *AMY2B* w populacjach lisa rudego, lisa polarnego oraz jenota azjatyckiego, jednak średnia liczba kopii oraz poziom zmienności w populacjach były niskie. Jeżeli zwiększenie liczby kopii *AMY2B* jest odpowiedzią ewolucyjną na obecność skrobi w diecie, niską zmienność można tłumaczyć relatywnie krótką historią hodowli tych gatunków i niskim udziałem skrobi w diecie. Za pomocą emulsyjnego PCR ustalono obecność wariantów strukturalnych w sześciu z siedmiu genów wytypowanych na podstawie pośrednich danych sekwencjonowania całogenomowego. Wynik ten potwierdza powszechną obecność wariantów strukturalnych w genomie psa oraz przydatność metody sekwencjonowania z użyciem krótkich odczytów do wstępnej identyfikacji wariantów strukturalnych. Dla sześciu genów (*ALPL*, *SGSM1*, *RYS3*, *SLC12A6*, *KCTD8* oraz *VPS26C*) wykryto korelację pomiędzy obecnością wariantów strukturalnych a wskaźnikiem kondycji ciała (BCS) i/lub otyłością w populacji psów rasy labrador retriever. Uzyskane dane sugerują, że powszechna otyłość psa, w przeciwieństwie do otyłości poligenicznej człowieka, może być uwarunkowana wariantami, które mają jednocześnie wysoką częstość i duży wpływ na ryzyko otyłości. Fakt, że zidentyfikowane tu geny leżą poza szlakami sygnałowymi, które są ważne dla otyłości człowieka, wskazuje, że źródła zmienności genetycznej dla otyłości człowieka i psa mogą być różne.

06.07.2023 r.

Amalia

Abstract

Obesity in domestic dogs (*Canis lupus familiaris*) is closely linked to overall well-being. Abnormal weight gain is associated with various diseases, including diabetes, metabolic syndrome, and fatty liver. The Labrador Retriever is one breed known to be predisposed to obesity. Structural variants, which are substantial genetic mutations that can influence the risk of obesity, along with other factors such as single nucleotide polymorphisms, may play a role. For instance, in humans, an increase in the number of copies of the *AMY1* gene (which encodes salivary amylase) is associated with a reduced risk of obesity. This study aimed to evaluate the contribution of structural variants to the risk of obesity in dogs. The study encompassed 109 Labrador Retrievers, along with 60 red foxes (*Vulpes vulpes*), 53 arctic foxes (*Alopex lagopus*), and 39 raccoon dogs (*Nyctereutes procyonoides procyonoides*). Structural variants were identified using intermediate results from genome-wide sequencing and droplet digital PCR.

The data did not indicate a relationship between the copy number of the pancreatic amylase gene, *AMY2B*, and the body weight or obesity prevalence in Labrador Retrievers. This finding does not refute the widely known hypothesis that an increase in gene copies is related to domestication and an elevated proportion of starch in the diet. Simultaneously, it aligns with the general understanding that obesity primarily stems from hunger and satiety imbalances rather than digestive efficiency. While an increase in *AMY2B* copies was observed in red foxes, arctic foxes, and raccoon dogs, the average copy number and variability within these populations were low. This limited variability can be attributed to these species' relatively short breeding history and the low proportion of starch in their diet, assuming that an increase in *AMY2B* copies is an evolutionary response to starch consumption. The utilization of droplet digital PCR confirmed the presence of structural variants in six out of the seven genes selected from the intermediate genome-wide sequencing data. This outcome underscores the widespread occurrence of structural variants in the canine genome and the effectiveness of short-read sequencing for pre-identification of such variants. For six genes (*ALPL*, *SGSM1*, *RYR3*, *SLC12A6*, *KCTD8*, and *VPS26C*), a correlation was found between the presence of structural variants and the body condition index (BCS) and/or obesity in the Labrador Retriever population. These findings suggest that common obesity in dogs, in contrast to human polygenic obesity, may be influenced by variants that are both highly prevalent and have a large effect on obesity risk. The identification of genes outside the signaling pathways associated with human obesity indicates potential differences in the genetic factors contributing to obesity between humans and canines.

06.07.2023r.

Antoniuk