

Bioinformatic Analysis of the Canine Genes Related to Phenotypes for the Working Dogs

Yun-Jeong Kwon^{1*}, Jungwoo Eo^{1*}, Bong-Hwan Choi², Yuri Choi¹, Jeong-An Gim¹, Dahee Kim¹,
Tae-Hun Kim², Hwan-Hoo Seong² and Heui-Soo Kim^{1*}

¹Department of Biological Sciences, College of Natural Sciences, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

²Division of Animal Genomics & Bioinformatics, National Institute of Animal Science, Rural Development Administration, Suwon 441-706, Korea

Received October 20, 2013 / Revised November 12, 2013 / Accepted November 13, 2013

Working dogs, such as rescue dogs, military watch dogs, guide dogs, and search dogs, are selected by in-training examination of desired traits, including concentration, possessiveness, and boldness. In recent years, genetic information has been considered to be an important factor for the outstanding abilities of working dogs. To characterize the molecular features of the canine genes related to phenotypes for working dogs, we investigated the 24 previously reported genes (*AR*, *BDNF*, *DAT*, *DBH*, *DGCR2*, *DRD4*, *MAOA*, *MAOB*, *SLC6A4*, *TH*, *TPH2*, *IFT88*, *KCNA3*, *TBR2*, *TRKB*, *ACE*, *GNB1*, *MSTN*, *PLCL1*, *SLC25A22*, *WFIKKN2*, *APOE*, *GRIN2B*, and *PIK3CC*) that were categorized to personality, olfactory sense, and athletic/learning ability. We analyzed the chromosomal location, gene-gene interactions, Gene Ontology, and expression patterns of these genes using bioinformatic tools. In addition, variable numbers of tandem repeat (VNTR) or microsatellite (MS) polymorphism in the *AR*, *MAOA*, *MAOB*, *TH*, *DAT*, *DBH*, and *DRD4* genes were reviewed. Taken together, we suggest that the genetic background of the canine genes associated with various working dog behaviors and skill performance attributes could be used for proper selection of superior working dogs.

Key words : Chromosomal location, expression, gene-gene network, Gene Ontology, working dogs

서 론

전 세계에는 350종 이상의 다양한 개(*Canis lupus familiaris*) 품종이 존재하는데, 이들은 형태학, 행동학 및 질병 연구에 널리 이용되는 동물 모델뿐만 아니라 특수한 목적에 이용되는 특수견으로서 현대 사회에서 중요한 역할을 수행한다. 개는 탁월한 운동신경과 후각능력, 호전성, 전투력으로 말미암아 군견, 안내견 및 탐지견 등으로 이용되어왔다. 이러한 개의 다양한 품성 및 특수한 능력은 종 또는 개체 간 큰 차이를 보이며 이는 다양한 요인에 의해 결정된다[55, 67].

개의 품성 및 다양한 능력을 이해함에 있어 환경적 요인뿐만 아니라 유전적 요인이 고려되어야 하며 훈련을 통한 특수견 선발 과정에서 개의 특정 능력과 가능성을 판단할 수 있는 유전적 인자를 발굴하여 이용하는 것은 경제적인 측면에서도 중요할 것으로 사료된다. 특수견으로서의 특수한 능력 및 품

성은 이를 결정짓는 다양한 유전자와 직접적으로 관련되어 있으며 이전 연구에 따르면, 특정 유전자의 변이 또는 발현에 따라 품성 및 특수한 능력의 표현형 양상이 달라짐이 보고된 바가 있다[26, 32, 33, 61]. 생쥐에서도 현재까지 보고된 유전자의 발현 데이터로부터 행동이나 품성으로 나타나는 표현형이 밀접한 연관성을 가지고 있음이 확인되었다[64]. 또한 마이크로어레이 기법을 이용한 유전자 발현 분석 연구를 통하여 뇌에서의 특정 유전자의 발현 차이와 포유류(기억형성, 저장) 및 설치류(생물학적 주기, 수면, 고통, 후각반응)의 행동양상과의 관계가 보고되었다[15, 44]. 앞에서 언급된 연구결과를 토대로 유전자의 활성을 비롯한 유전적 요인과 그로 인한 품성 관련된 표현형(성격 또는 행동)과의 연관성이 깊을 것으로 사료되는 바, 개의 다양한 유전자를 탐색하고 그 기능을 밝혀 개의 특수한 능력 및 품성과의 연관성을 밝히는 것이 중요하며, 이들은 특수견 선발 과정에서 개의 특수한 능력에 따른 판단 기준으로 활용 될 수 있을 것으로 사료된다.

포유류의 중추신경계에서, 도파민은 운동 능력 활성화, 목표 지향적인 행동, 보상, seizure activity 간질성 발작 등에 관여하는 중요한 호르몬이다[20, 23, 59, 66]. Dopamine D4 receptor (*DRD4*), tyrosine hydroxylase (*TH*), dopamine β -hydroxylase (*DBH*) 및 dopamine transporter (*DAT*) 등의 도파민 신경전달 기전과 관련 유전자는 최근 인간을 비롯한 포유동물에서 행동유전학 관련 분야에서 다양한 관점에서 연구되어 왔다

*Authors contributed equally.

*Corresponding author

Tel : +82-51-581-2962, Fax : +82-51-510-2259

E-mail : khs307@pusan.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

[26, 27]. 도파민 호르몬은 보상 체계, 인지, 이동 조절 및 집중력 등에 영향을 주는 것으로 알려져 있는 바[49], 도파민 신경 전달 기전과 관련된 유전자들로부터 전사 및 번역되는 단백질들이 복잡한 네트워크를 형성하며 행동 양상에 영향을 미치는 것으로 사료된다. 이러한 도파민 신경전달경로와 관련된 유전자들의 유전적 다형성은 활동성 및 충동성 관련 형질의 표현형에 영향을 주는 것으로 알려져 있다[26, 32, 33]. 다양한 개 품종에서 *DRD4*, *TH*, *DBH* 및 *DAT* 유전자의 반복서열 다형성이 보고된 바 있다[27]. German Shepherd에서 *TH* 유전자 인트론 영역에 존재하는 VNTR (Variable Tandem Repeat)은 활동성 및 충동성과 연관 있음이 알려져 있으며[33], *DRD4* 유전자의 VNTR은 사회적 충동성과 같은 행동 양상과의 관련성이 보고되었다[26]. 또한 인간의 *DRD4* 유전자의 경우, 3번 엑손에 존재하는 VNTR영역 반복 서열의 다양한 형태가 주의력결핍 과잉행동장애(attention deficit / hyperactivity disorder, ADHD)와 같은 질병과 관련이 있음이 보고되었다[26].

본 연구에서는 개의 특수한 능력 및 품성에 영향을 미칠 수 있는 유전자들을 탐색하고 이들의 분자적인 특징을 분석하고 토의하였다. 24개의 유전자(*AR*, *BDNF*, *DAT*, *DBH*, *DGCR2*, *DRD4*, *MAOA*, *MAOB*, *SLC6A4*, *TH*, *TPH2*, *IFT88*, *KCNA3*, *TBR2*, *TRKB*, *ACE*, *GNB1*, *MSTN*, *PLCL1*, *SLC25A22*, *WFIKKN2*, *APOE*, *GRIN2B*, *PIK3CG*)를 이전 연구들을 바탕으로 선택하여 품성, 후각, 운동 및 학습과의 관련성을 중심으로 분류하였으며, 다양한 생물정보학적 기법을 통한 분석을 통하여 이 유전자들의 염색체상의 위치, 유전자들 간 네트워크, 기능 및 발현을 종합적으로 비교 분석하였다.

재료 및 방법

유전자들의 염색체 상의 위치 및 특징 분석

특수견의 능력 및 품성에 영향을 미칠 수 있는 24개의 유전자를 유사한 기능에 따라 품성 관련 유전자(*AR*, *BDNF*, *DAT*, *DBH*, *DGCR2*, *DRD4*, *MAOA*, *MAOB*, *SLC6A4*, *TH*, *TPH2*), 후각 관련 유전자(*IFT88*, *KCNA3*, *TBR2*, *TRKB*), 운동 관련 유전자(*ACE*, *GNB1*, *MSTN*, *PLCL1*, *SLC25A22*, *WFIKKN2*), 학습 관련 유전자(*APOE*, *GRIN2B*, *PIK3CG*)로 분류한 다음, NCBI 데이터 베이스에서 제공하는 웹 기반의 Map Viewer (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/mapview/>) 프로그램을 이용하여 각 유전자들의 염색체 상의 위치를 알아보았으며, GeneCards® (<http://www.genecards.org/>) 데이터 베이스를 이용하여 각 유전자들의 기능 및 특징을 조사하였다.

유전자들 간의 네트워크 분석

특수견의 능력 및 품성에 영향을 미칠 수 있는 24개의 유전자들이 서로 형성하는 네트워크를 알아보기 위하여 웹 기반의 GENEMANIA (<http://www.genemania.org>) 데이터 베이스

를 이용하였다. 이 데이터 베이스에서 제공하는 네트워크 항목인 pathway, co-expression, physical interactions, co-localization, shared protein domains, predicted 등으로부터 관련 네트워크 정보를 얻을 수 있었다.

Gene Ontology 분석

품성, 후각, 운동, 학습 관련 유전자들의 전반적인 Gene Ontology를 분석하기 위해 웹 기반의 Gorilla (<http://cbl-gorilla.cs.technion.ac.il/>) 프로그램을 이용하였다. 이 프로그램은 mHG 통계적 구조 방법에 근거를 두어, 독립적으로 각각의 GO term에 대해 적절한 threshold를 찾아 가장 유의한 enrichment 수치를 도출하였으며, 각각의 *p*-values는 0.05 이하로 설정하였다. 14,676개의 Human Reference 유전자들 Background set로 하여, 분석하려는 24개 유전자 Target set를 입력하여 Gene Ontology 전체 데이터를 얻을 수 있었다. 그 중, 33개의 Biological process ontology, 12개의 Molecular function ontology, 8개의 Cellular component ontology에 해당하는 GO term을 선택하였고 각 GO term과 관련된 유전자들의 비율(%)을 그래프로 시각화하였다.

유전자들의 *in silico* 발현 분석

개에서 특수한 기능 및 품성 관련 유전자들의 발현을 종합적으로 알아보기 위해 NCBI - Gene Expression Omnibus (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 데이터 베이스를 이용하였다. 데이터 베이스에서 제공하는 마이크로어레이 발현 데이터 중, 각 유전자의 정상 조직 10개(뇌, 심장, 소장, 신장, 간, 폐, 림프절, 췌장, 골격근, 비장)에서의 발현 데이터를 획득하였고 이를 House keeping gene인 SDHA 유전자로 표준화한 다음, Heat map 형식으로 시각화하였다. 모든 유전자들의 조직별 발현 데이터는 t-test와 *q*-value를 이용하여 유의성을 확인하였다. 각각의 *p*-value는 0.01 이하로 설정하였다.

결과 및 고찰

특수견의 능력 및 품성 관련 유전자들의 염색체상의 위치 및 특징

개의 유전체는 총 39쌍의 염색체(상염색체 28쌍, 성염색체 1쌍)으로 구성되어 있다. 본 연구에서는 이전 연구를 토대로[2, 5, 7, 10, 12, 17, 18, 30, 36, 48, 40, 42, 56, 60, 62, 63, 68] 개의 특수한 능력 및 품성과 관련된 24개의 유전자들을 선택하여 품성, 후각, 운동 및 관련 유전자로 분류하고, NCBI 데이터 베이스를 이용하여 각 유전자의 염색체상의 위치를 탐색하였으며, 각 유전자들은 개의 다양한 염색체에 위치하고 있는 것을 확인할 수 있었다(Table 1).

품성 관련 유전자들(*AR*, *BDNF*, *DAT*, *DBH*, *DGCR2*, *DRD4*, *MAOA*, *MAOB*, *SLC6A4*, *TH*, *TPH2*)은 9, 10, 21, 26,

Table 1. List of the canine candidate genes related to four categories of phenotypes for the working dog

	Gene symbol	Gene name	Chromosomal location	RefSeq accession
Personality	AR	Androgen receptor	CFA24, X	NM_001003053 NM_001003053
	BDNF	Brain-derived neurotrophic factor	CFA21	NM_001002975
	DAT	Dopamine transporter	CFA34	NM_001136500
	DBH	Dopamine beta-hydroxylase	CFA09	NM_001005263
	DGCR2	DiGeorge syndrome critical region gene 2	CFA26	-
	DRD4	Dopamine receptor D4	-	-
	MAOA	Monoamine oxidase A	CFAX	NM_001002969
	MAOB	Monoamine oxidase B	CFAX	NM_001002970
	SLC6A4	Solute carrier family 6	CFA09	NM_001110771
	TH	Tyrosine hydroxylase	CFA18	NM_001002966
	TPH2	Tryptophan hydroxylase 2	CFA10	NM_001197120
Olfactory sense	IFT88	Intraflagellar transport 88 homolog (Chlamydomonas)	CFA25	-
	KCNA3	Potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 3	CFA06	-
	TBR2(EOMES)	Eomesodermin	CFA23	-
	TrkB(NTRK2)	Neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 2	-	-
Athletic ability	ACE	angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 1	CFA09	-
	GNB1	Guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 1	CFA05	NM_001003236
	MSTN	Myostatin	CFA37	NM_001002959
	PLCL1	Phospholipase C-like 1	CFA37	-
	SLC25A22	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier: glutamate), member 22	-	-
	WFIKKN2	WAP, follistatin/kazal, immunoglobulin, kunitz and netrin domain containing 2	CFA09	-
Learning ability	APOE	Apolipoprotein E	CFA01	-
	GRIN2B	Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B	CFA27	NM_001008719
	PIK3CG	Phosphoinositide-3-kinase, catalytic, gamma polypeptide	CFA18	-

34번 및 X 염색체에 각각 위치하고 있다. 특히 *AR*, *MAOA*, *MAOB* 유전자는 공통적으로 X 염색체에 존재함을 확인할 수 있었으며, 이 세 유전자는 남성적인 성향에 관여하는 테스토스테론(testosterone) 호르몬에 의해 mRNA 발현이 함께 조절된다는 연구가 보고된 바 있다[53]. 또한 품성 관련 유전자로 분류된 유전자들 중 *DAT*, *DBH*, *DRD4*, *TH*는 도파민 신경전달물질 체계에 관여하는 유전자로 알려져 있으며, 이 유전자에서 발견되는 반복서열 다형성은 다양한 개 품종에서 연구된 바 있다[27]. 이처럼 특정 신호전달경로와 관련된 유전자들의 다형성과 개의 행동 및 품성과 같은 표현형의 관계를 규명한 많은 연구가 진행되어왔다. 그 예로 본 연구에서 품성 관련 유전자로 분류된 *AR*의 CAG 서열 반복횟수에 따라 *AR* 유전자 전사활성이 조절됨이 알려져 있는데[16], Japanese Akita Inu 품종에서 CAG 반복 서열이 공격성과 관련이 있음이 보고되었으며[16], 또한 *DRD4* 유전자의 2번 인트론에 위치한 유전적 다형성이 충동성과 연관성이 있음이 보고 되었다[26]. 특정 유전자의 개체 별 유전적 변이는 유전자의 암호 또는 비 암호 영역에서 다양하게 나타나며, 이는 분자적 수준에서 유전자 발현 조절에 영향을 줄 수 있을 뿐만 아니라 다양한 형질과도 직접적인 관련이 있음을 알 수 있었다. 따라서 다양한 개 품종에서 앞서 제시한 유전자들의 변이를 탐색하는 것 또한 특수

목적전에 적합한 잠재적 능력을 판단하는데 중요한 역할을 할 것이라 사료된다.

개의 후각, 운동 및 학습능력은 특수한 목적전으로 이용됨에 있어 주요하게 고려되는 특징으로 본 연구에서는 후각과 관련된 유전자(*IFT88*, *KCNA3*, *TBR2*, *TRKB*), 운동 관련 유전자(*ACE*, *GNB1*, *MSTN*, *PLCL1*, *SLC25A22*, *WFIKKN2*), 학습(*APOE*, *GRIN2B*, *PIK3CG*)에 대해 탐색하였다. 후각관련 유전자는 6, 23, 25번 염색체, 운동관련 유전자는 5, 9, 37번 염색체, 학습관련 유전자는 1, 18, 27번 염색체에 존재함을 확인할 수 있었다(Table 1). 특히 개는 다른 포유류 종과 비교하여 뛰어난 후각능력을 지니고 있어 후각만으로 특정 물질을 인지하거나 다양한 개체의 체취를 구별할 수 있다. 본 연구에서 조사한 후각 관련 유전자들에 대해 개에서 염색체상 위치는 알려져 있으나 유전자 구조, 염기서열(ReqSeq) 및 기능에 대한 연구가 미비한 실정이며, 현재까지 개의 후각능력과 관련하여 코 내부 점막 및 다양한 요소 등 구조 분석이나[1, 34] 개의 후각 훈련에 대한 연구[28] 중심으로 보고되었다. 본 연구는 개 품종에서 도파민 신경전달경로에 관련된 인자들을 포함한 여러 품성 관련 유전자들에 비해 분자생물학적 연구가 부족한 후각, 운동, 학습능력에 대한 후보 유전자들을 제시하고 이들이 특수전의 중요한 유전 인자로 작용할 수 있음을 시사한다.

각 유전자의 염색체상의 위치를 조사한 결과, 전반적으로 9번 및 X 염색체에 많은 유전자가 존재함을 확인할 수 있었다. 개의 특수한 능력 및 품성과 관련된 다양한 유전자들을 탐색하고 각각의 염색체상의 위치와 그 특징을 분석함으로써 이는 특수견 선별에 있어 주요하게 고려되는 유전인자를 이해하는데 기초적인 정보제공에 기여할 것으로 판단된다.

특수견의 능력 및 품성 관련 유전자들의 네트워크 분석

품성, 후각, 운동 및 학습과 관련된 총 24개의 유전자들 (Table 1) 간 형성되는 네트워크 및 그 특징을 규명하기 위하여 웹 기반의 GENEMANIA (<http://www.genemania.org>) 프로그램을 이용하여 상호 네트워크를 분석하였다(Fig. 1). 이를 통해 유전자들 사이 pathway, co-expression, physical interactions, co-localization 등의 연관성을 확인할 수 있었다. 그 결과, 24개의 유전자들은 상호 유사하게 발현(co-expression) 되는 양상을 보이거나 같은 조직 및 세포에 존재(co-localization) 하였으며, co-expression의 연관성을 가지는 유전자는 24개의 유전자 중 26.47%, co-localization의 관련성을 보이는 유전자는

10.28%로 나타났다. 그 중 특히 *SLC6A4* 유전자는 co-expression과 co-localization 네트워크 영역에서 다른 유전자들과 가장 많은 상호 작용을 하고 있음을 알 수 있었다. *PIK3CG*, *ACE*, *MAOB*, *TPH2* 유전자와 co-expression의 특징을 보였고, *GRIN2B*, *GNB1*, *ACE*, *MAOA* 유전자와 co-localization의 상호관계가 있었다. 또한 24개 유전자 중 7개 유전자(*AR*, *DBH*, *PLCL1*, *TH*, *MAOA*, *SLC6A3*, *MAOB*)와 높은 co-expression 연관성을 가지는 Dopa decarboxylase (*DDC*) 유전자를 새롭게 발견할 수 있었다. *DDC* 유전자로부터 전사/번역되는 탈카복실화효소(Dopa decarboxylase)는 DOPA (decarboxylation of L-3,4-dihydroxyphenylalanine)를 도파민으로 분해하여 활성화 시켜주는 역할을 하는 것으로 알려져 있다[11].

학습 관련 유전자 *APOE*, *GRIN2B*, *PIK3CG*는 35.49%의 co-expression 관계의 특징을 보였다. 품성 관련 유전자로 분류하였던 유전자 중 *AR*과 *DGCR2*를 제외한 모든 유전자들이 56.11%의 co-expression 연관성이 나타났으며, 특히 이들 중 *DAT*와 *DRDA*는 도파민 호르몬 신경전달경로에 직접적으로 관여하는 것으로 보고된 바 있다[58]. 도파민 호르몬은 체내에

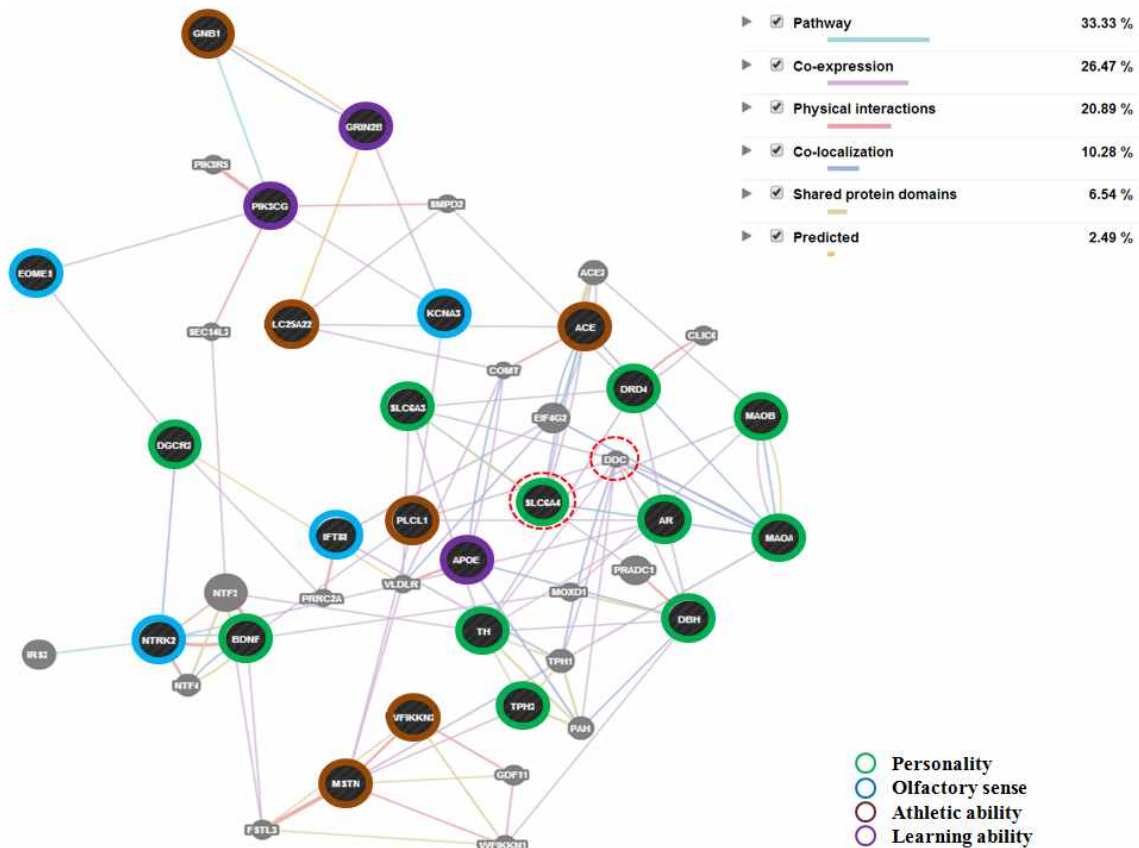


Fig. 1. Gene-gene network analysis of the canine genes related to phenotypes using GENEMANIA database. Network legend that we analyzed includes pathway, co-expression, physical interactions, co-localization, shared protein domains, and predicted. Network of the genes including candidates that we selected (black) and the other genes (gray) was visualized. The 24 genes were classified to 4 categories: personality- (green), olfactory sense- (blue) and athletic (brown) / learning (purple) ability-related genes.

서 생성되는 신경전달물질(neurotransmitter) 중 하나이며 노르에피네프린과 에피네프린 합성체의 전구물질로서 신경세포의 흥분 전달에 관여한다. 이러한 도파민 호르몬은 뉴런의 도파민 수용체와 결합하고 이는 G단백질(GTP-binding-protein)과 결합하여 2차 전령(secondary messenger)를 활성화시키거나 특정 신호전달체계를 조절하는 생리학적 기능을 가진다. *DAT* 유전자는 신경전달물질인 도파민 호르몬을 시냅스 영역에서 세포질 안으로 이동시켜주는 수송 단백질을 암호화하는 유전자로서[21] 이 유전자의 유전적 다형성은 과잉행동장애, 신경정신분열증, 조울증 등과 같은 정신의학적 질병이나 행동장애를 일으키는 원인으로 알려져 있다[19, 21]. 또한 *DRD4* 유전자는 도파민 수용체를 암호화하는 유전자로서 감정이나 복잡한 행동을 조절하는 뇌의 영역에서 주로 작용하며, 이 과정에서 G단백질이 관여하는 것으로 알려져 있다. *DRD4* 유전자는 중독과 관련된 도파민 신경전달 경로에 관여하여 감정적 행동이나 동기적 행동을 조절하는 것으로 알려져 있다[13].

특수견의 능력 및 품성과 관련된 유전자들 간 네트워크 분석을 통하여 유전자들 사이 긴밀한 상호작용을 이루고 있음을 확인할 수 있었다. 특히 중추신경계에서 세로토닌 신호 전달 조절에 관여하는 세로토닌 운반체 단백질을 전사/번역하는 *SLC6A4*가 네트워크의 중심 유전자임을 알 수 있었다. 또한 개의 품성을 비롯한 특수한 능력과 관련된 유전자들과 상호작용하고 있는 *DDC* 유전자를 새롭게 찾을 수 있었다. 이와 같은 결과는 유전자들의 다양한 상호작용을 통해 개의 특수한 능력 및 품성에 복잡하게 영향을 주고 있음을 시사한다.

용하고 있는 *DDC* 유전자를 새롭게 찾을 수 있었다. 이와 같은 결과는 유전자들의 다양한 상호작용을 통해 개의 특수한 능력 및 품성에 복잡하게 영향을 주고 있음을 시사한다.

Gene Ontology를 통한 특수견의 능력 및 품성 관련 유전자 기능 분석

특수견의 능력 및 품성과 관련된 24개 유전자 대해 전반적인 어떤 생물학적 기능에 기여하는지 예측하기 위하여 웹 기반의 GORILLA 프로그램을 이용하여 GO (Gene Ontology) 분석을 수행하였다. 모든 GO term은 세 가지 ontology (biological process, molecular function, cellular component)에 따라 구분되었으며 각각의 GO term은 Table 2에 정리하였다 (p -value < 0.005).

Biological process 관련 GO term을 분석한 결과, 유전자가 24개 중 50% 이상이 single-multicellular organism process (GO:0044707), multicellular organismal process (GO:0032501), anatomical structure development (GO:0048856), single-organism developmental process (GO:0044767), transport (GO:0006810), regulation of biological quality (GO:0065008), regulation of multicellular organismal process (GO:0051239) 와 관련 있음을 확인하였다(Fig. 3A). 총 24개의 유전자 중 67%의 유전자는 multicellular organismal process과 single-multicellular organism process에 상당한 비중을 차지하여 기능적

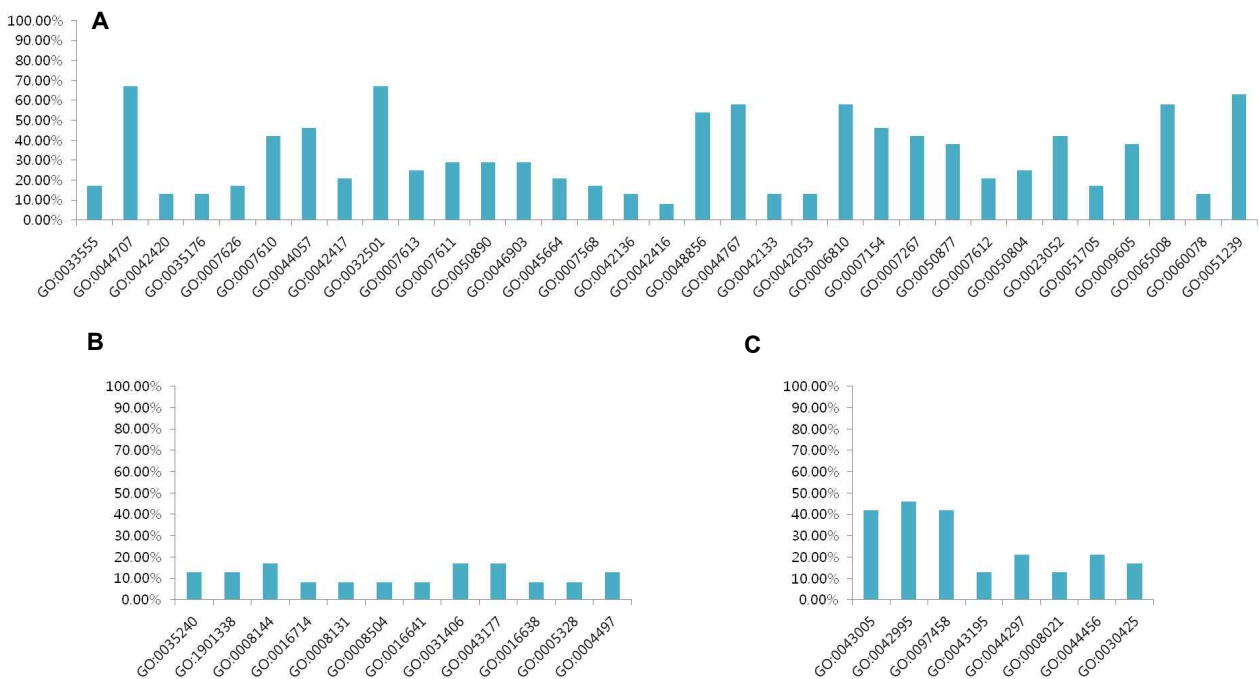


Fig. 2. Gene Ontology (GO) analysis of the canine genes related to phenotypes using web-based Gorilla database. GO terms were categorized to (A): 33 Biological process ontology, (B): 18 Molecular function ontology, (C): 8 Cellular component ontology. Bar-graph represents the percentage (%) of genes involved in certain gene ontology (GO) term among 24 canine genes related to phenotypes. (p -value<0.05)

Table 2. List of Go terms

GO Terms from the biological process Ontology					
GO:0033555	multicellular organismal response to stress	GO:0044707	single-multicellular organism process	GO:0042420	dopamine catabolic process
GO:0035176	social behavior	GO:0007626	locomotory behavior	GO:0007610	behavior
GO:0044057	regulation of system process	GO:0042417	dopamine metabolic process	GO:0032501	multicellular organismal process
GO:0007613	memory	GO:0007611	learning or memory	GO:0050890	cognition
GO:0046903	secretion	GO:0045664	regulation of neuron differentiation	GO:0007568	aging
GO:0042136	neurotransmitter biosynthetic process	GO:0048856	anatomical structure development	GO:0044767	single-organism developmental process
GO:0042416	dopamine biosynthetic process	GO:0042053	regulation of dopamine metabolic process	GO:0006810	transport
GO:0042133	neurotransmitter metabolic process	GO:0007267	cell-cell signaling	GO:0050877	neurological system process
GO:0007154	cell communication	GO:0050804	regulation of synaptic transmission	GO:0023052	signaling
GO:0007612	learning	GO:0009605	response to external stimulus	GO:0065008	regulation of biological quality
GO:0051705	multi-organism behavior	GO:0051239	regulation of multicellular organismal process	GO:0060078	regulation of postsynaptic membrane potential
GO Terms from the molecular function Ontology					
GO:0035240	dopamine binding	GO:1901338	catecholamine binding	GO:0008144	drug binding
GO:0031406	carboxylic acid binding	GO:0008131	primary amine oxidase activity	GO:0005328	neurotransmitter:sodium symporter activity
GO:0004497	monooxygenase activity	GO:0043177	organic acid binding	GO:0008504	monoamine transmembrane transporter activity
GO:0016714	oxidoreductase activity, acting on paired donors, with incorporation or reduction of molecular oxygen, reduced pteridine as one donor, and incorporation of one atom of oxygen				
GO:0016641	oxidoreductase activity, acting on the CH-NH2 group of donors, oxygen as acceptor				
GO:0016638	oxidoreductase activity, acting on the CH-NH2 group of donors				
GO Terms from the cellular component Ontology					
GO:0043005	neuron projection	GO:0042995	cell projection	GO:0097458	neuron part
GO:0043195	terminal bouton	GO:0044297	cell body	GO:0008021	synaptic vesicle
GO:0044456	synapse part	GO:0030425	dendrite		

연관성이 높음을 확인하였으며, behavior (GO:0007610)와 관련 있는 유전자는 24%임을 확인할 수 있었다(Fig. 3A).

Molecular function으로 분류된 GO term에서는 전체 24개의 유전자 중 4개 이하(17% 이하)의 낮은 GO 수치를 나타내었다(Fig. 3B). 반면, Cellular component 관련 GO term에서는 neuron projection (GO:0043005), cell projection (GO:0042995) 및 neuron part (GO:0097458)에서 각각 42%, 46%, 42%의 GO 수치가 나타났다(Fig. 3C). Cell body (GO:0044297)와 synapse part (GO:0044456)에서는 전체 유전자의 21%, 나머지 GO term에 대해서는 17% 이하의 비중으로 연관성이 낮았다(Fig. 3C).

이와 같은 GO분석 결과를 통해 24개의 특수한 능력 및 품성에 관련된 유전자들에 대해 종합적인 시각으로 생물학적인 의미와의 관계를 살펴볼 수 있다. 생물정보학적인 측면에서

여러 데이터에 대한 통합이 무엇보다도 필수적인 바, 특수건의 능력 및 품성과 관련된 유전자들에 대해 GO의 세가지 ontology에 따른 의미적 유사성 결과를 통합하는 것도 흥미로운 연구주제가 될 것으로 사료된다.

특수건의 능력 및 품성 관련 유전자들의 *in silico* 발현 분석 앞서 분석한 24개 유전자들이 개의 다양한 조직에서 어떠한 발현 양상을 보이는지 예측하기 위해 *in silico* 발현 분석을 수행하였다. NCBI - Gene Expression Omnibus (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 데이터 베이스 기반의 마이크로어레이 발현 데이터를 이용하여, 개의 10개 조직(뇌, 심장, 소장, 신장, 간, 폐, 림프절, 위장, 골격근, 비장)에서 각 유전자들의 발현 양상을 예측하였다. 그 결과, *AR*, *DAT*, *IFT88*, *GNBL*,

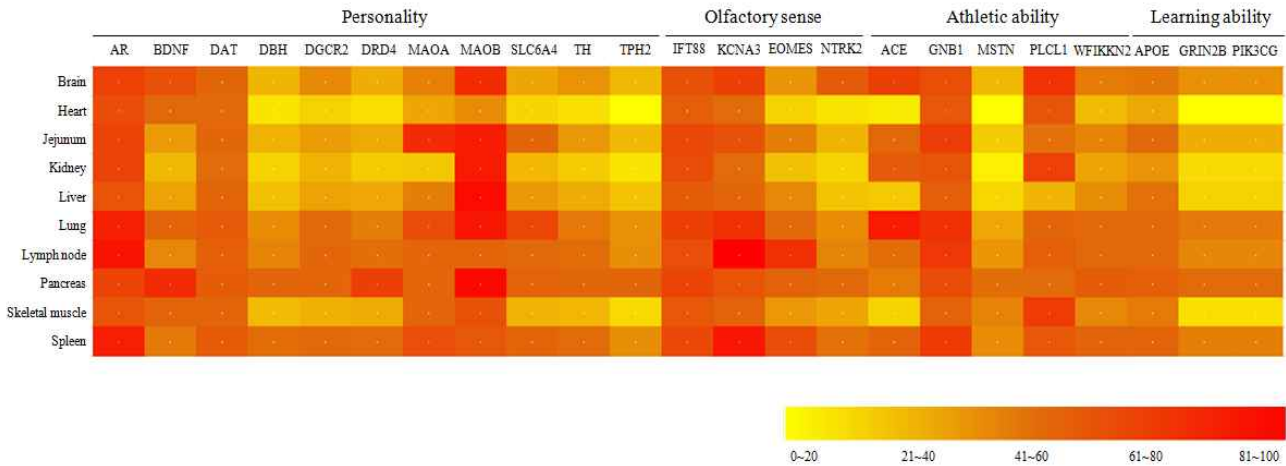


Fig. 3. Heatmap of gene expression profiles of the canine genes associated with phenotypes. Genes on the horizontal lines separate the 4 clusters via associated phenotype. 10 normal tissues (brain, heart, jejunum, kidney, liver, lung, lymph node, pancreas, skeletal muscle, and spleen) are on the vertical lines. Values increase from dark to bright.

APOE 유전자는 모든 조직에서 비슷한 발현 양상을 보였으며, 이 외 대부분의 유전자들은 특정 조직에서 특이적으로 발현되는 양상을 보였다(Fig. 3).

특히 품성 관련 유전자로 분류된 *AR*은 뇌를 비롯한 다양한 조직에서 높은 발현을 보였다. *AR*은 성호르몬인 안드로겐의 수용체를 암호화하는 유전자로서 주로 정소 조직 및 정소의 다양한 세포타입에서 발현되며[31, 69], 전립샘 암 조직 및 세포에서도 발현되는 단백질로 알려져있다[6]. 또한 생쥐의 쥐에서 *AR* 타입별 mRNA 발현을 조사한 연구 결과에 따르면, 다양한 뇌 영역에서 발현되며 특히 alpha 2A와 alpha 2C 타입은 뇌의 선조체에서 amygdaloid complex, 시상하부(hypothalamus) 및 후각체계(olfactory system)에서 강한 발현을 보였다[65].

BDNF, *DGCR2*, *MAOB* 등 개의 품성과 관련이 있는 몇몇 유전자를 비롯하여 학습과 관련된 유전자는 대체적으로 뇌 조직에서 높은 발현양상을 보였다. Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*)는 설치류의 해마 영역에서 높은 발현을 보이며 이는 기억의 지속성에 관여하는 것으로 알려져있으며[8, 9, 35, 39, 41, 43, 47, 52, 57], 기억력과 관련된 훈련 후 그 발현이 현저하게 증가함이 보고되었다[24, 51, 57]. 또한 뇌에서 전반적으로 다양한 부위에서 발현되는 Monoamine oxidase type A (*MAOA*)와는 달리 type B (*MAOB*) 유전자는 시상하부, 해마, 뇌줄기 및 후신경구와 같은 특정 뇌 영역에서 전사됨이 알려져있다[25]. 다양한 종에서 연구된 결과와 더불어 본 연구 결과는 품성 관련 유전자의 뇌 조직 특이적인 발현이 개의 품성 및 행동양상에 직접적으로 또는 간접적으로 영향을 줄 수 있는 가능성을 제시한다.

후각 관련 유전자, *IFT88* 및 *KCNA3*은 전체적으로 다양한 조직에서 발현되는 반면 나머지 유전자들은 상대적으로 낮은 발현양을 보이며 몇몇 조직에 특이적인 발현 양상이 예측되었

다. Intraflagellar transport 88 (*IFT88*)은 다른 유전자들에 비해 다양한 조직에서 높은 발현을 나타냄을 확인할 수 있었다. *IFT88*은 감각 섬모에 주요한 단백질로 생쥐 모델을 이용한 연구에서 이 유전자의 정상적인 발현은 포유류의 후각 세포의 후각 섬모의 유지에 필수임이 보고되었다[40]. 또한 운동 관련 유전자, *GNB1*은 in silico 발현 분석 결과 10개 조직에서 전반적으로 높은 발현 양상을 보였는데, 이 유전자는 G단백질 공역 수용체(G protein-coupled receptor)를 암호화하며 이는 비 스테로이드계 에스트로겐 수용체 매커니즘을 통해 발현이 매개되는 것으로 알려져있다[48]. 운동 관련 유전자, Angiotensin I-converting enzyme (*ACE*)의 경우, 다양한 유전자형이 알려져있으며[29, 46], 동형접합체(homozygote)인 *ACE-DD* 유전자형보다 *ACE* allele을 포함하고 있는 *ACE-II*와 *ACE-ID* 유전자형에서 뛰어난 지구력 및 훈련능력이 관찰됨이 보고되었다[4, 46]. 이러한 운동능력과 관련성은 ACE 단백질의 발현 양 차이로 설명될 수 있다[3, 4, 54]. 이를 통해 후각, 운동 등 개의 특수한 능력과 관계된 유전자의 발현 양상은 그 역할을 이해함에 있어 매우 중요하며, 이와 관련된 개의 잠재적인 능력의 차이를 뒷받침할 수 있을 것이라 사료된다.

생물정보학적인 분석을 통해 다양한 조직에서의 발현양상을 예측함으로써 본 데이터를 통해 개의 품성, 후각, 운동 및 학습과 관련된 유전자들의 전반적인 발현양상을 살펴볼 수 있었다. 다양한 조직에서 발현이 되는 유전자를 비롯하여 특정 조직에서 특이적으로 발현되는 유전자를 탐색함으로써 이들의 역할 및 네트워크 속에서 상호작용과의 관계를 규명하는데 중요한 정보가 될 것으로 판단된다.

본 연구에서는 특수견으로서의 특수한 능력 및 품성과 관련된 24개의 유전자에 대한 생물정보학적 분석을 수행하였다. 네 카테고리(품성, 후각, 운동, 학습)로 분류한 유전자들의 염색체상의 위치 및 특징, 네트워크분석을 통한 상호작용, 다양

한 조직에서의 발현차이 등을 생물정보학적으로 비교 분석하였다. 본 연구를 통해 개의 주요한 형질에 관련된 유전자에 대한 전반적인 특징을 살펴볼 수 있었다. 각 유전자의 기능과 더불어 유전적 다형성 및 발현 양상이 표현형에 영향을 미칠 수 있음이 보고된 바, 본 연구는 다양한 후보 유전자들을 제시하고 있다. 이는 유전자의 기능 연구 및 개의 특수한 표현형과의 관계를 밝힐 수 있는 연구의 기초 자료로 활용될 수 있을 것으로 사료된다. 또한 훈련 및 시험을 통한 특수 목적견 선별 방법과 더불어 본 연구에서 분석한 후보 유전자들은 핵심적인 유전 인자로 응용되어 신속하고 정확한 특수견 선발에 기여할 수 있을 것으로 전망된다.

감사의 글

본 논문은 농촌진흥청 공동연구사업(과제번호: PJ009254)의 지원에 의해 이루어진 것임.

References

- Adams, D. R. and Hotchkiss, D. K. 1983. The canine nasal mucosa. *Anat Histol Embryol* **12**, 109-125.
- Alia-Klein, N., Goldstein, R. Z., Kriplani, A., Logan, J., Tomasi, D., Williams, B., Telang, F., Shumay, E., Biegon, A., Craig, I. W., Henn, F., Wang, G. J., Volkow, N. D. and Fowler, J. S. 2008. Brain monoamine oxidase A activity predicts trait aggression. *J Neurosci* **28**, 5099-5104.
- Almeida, S. S., Barros, C. C., Moraes, M. R., Russo, F. J., Haro, A. S., Rosa, T. S., Alves, M. F., Pesquero, J. B., Carmona, A. K., Bacurau, R. F. and Araujo, R. C. 2010. Plasma Kallikrein and Angiotensin I-converting enzyme N- and C-terminal domain activities are modulated by the insertion/deletion polymorphism. *Neuropeptides* **44**, 139-143.
- Alvarez, R., Terrados, N., Ortolano, R., Iglesias-Cubero, G., Reguero, J. R., Batalla, A., Cortina, A., Fernández-García, B., Rodríguez, C., Braga, S., Alvarez, V. and Coto, E. 2000. Genetic variation in the reninangiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol* **82**, 117-120.
- Auerbach, J. G., Benjamin, J., Faroy, M., Geller, V. and Ebstein, R. 2001. DRD4 related to infant attention and information processing: a developmental link to ADHD? *Psychiatr Genet* **11**, 31-35.
- Baek, K. H., Hong, M. E., Jung, Y. Y., Lee, C. H., Lee, T. J., Park, E. S., Kim, M. K., Yoo, J. H. and Lee, S. W. 2012. Correlation of AR, EGFR, and HER2 Expression Levels in Prostate Cancer: Immunohistochemical Analysis and Chromogenic In Situ Hybridization. *Cancer Res Treat* **44**, 50-56.
- Balestri, M., Calati, R., Serretti, A. and De Ronchi, D. 2013. Genetic modulation of personality traits: a systematic review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol* [Epub ahead of print].
- Bekinschtein, P., Cammarota, M., Igaz, L. M., Bevilacqua, L. R., Izquierdo, I. and Medina, J. H. 2007. Persistence of long-term memory storage requires a late protein synthesis- and BDNF- dependent phase in the hippocampus. *Neuron* **53**, 261-277.
- Bekinschtein, P., Cammarota, M. and Medina, J. H. 2013. BDNF and memory processing. *Neuropharmacology* doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.024.
- Chan, D. K., Mellick, G. D., Hung, W. T. and Woo, J. 2003. Genetic and environmental risk factors and their interactions for Parkinson's disease in a Chinese population. *J Clin Neurosci* **10**, 313-315.
- Christie, A. E., Fontanilla, T. M., Roncalli, V., Cieslak, M. C. and Lenz, P. H. 2013. Identification and developmental expression of the enzymes responsible for dopamine, histamine, octopamine and serotonin biosynthesis in the copepod crustacean *Calanus finmarchicus*. *Gen Comp Endocrinol* doi: 10.1016/j.ygcen.2013.10.003.
- Comings, D. E., Chen, C., Wu, S. and Muhleman, D. 1999. Association of the androgen receptor gene (AR) with ADHD and conduct disorder. *Neuroreport* **10**, 1589-1592.
- Baik, J. H. 2013. Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits* **7**, 152.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., Taylor, A. and Poulton, R. 2002. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* **297**, 851-854.
- Cavallaro, S., Dagata, V. and Alkon, D. L. 2002. Programs of gene expression during the laying down of memory formation as revealed by DNA microarrays. *Neurochem Res* **27**, 1201-1207.
- Chamberlain, N. L., Driver, E. D. and Miesfeld, R. L. 1994. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res* **22**, 3181-3186.
- Colley, B., Tucker, K. and Fadool, D. A. 2004. Comparison of modulation of Kv1.3 channel by two receptor tyrosine kinases in olfactory bulb neurons of rodents. *Receptors Channels* **10**, 25-36.
- Fahnestock, M., Marchese, M., Head, E., Pop, V., Michalski, B., Milgram, W. N. and Cotman, C. W. 2010. BDNF increases with behavioral enrichment and an antioxidant diet in the aged dog. *Neurobiol Aging* **33**, 546-554.
- Faraone, S. V., Spencer, T. J., Madras, B. K., Zhang-James, Y. and Biederman, J. 2013. Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on in vivo dopamine transporter functioning: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* doi: 10.1038/mp.2013.126.
- Gainetdinov, R. R., Jones, S. R. and Caron, M. G. 1999. Functional hyperdopaminergia in dopamine transporter knock-out mice. *Biol Psychiatry* **46**, 303-311.
- Giros, B. and Caron, M. G. 1993. Molecular characterization of the dopamine transporter. *Trends Pharmacol Sci* **14**, 43-49.
- Gong, P., Xi, S., Shen, G., Li, S., Zhang, P., Cao, G., Zhang, F., Shen, Y., Feng, T. and Ma, H. 2013. The effects of DBH, MAOA, and MAOB on attentional biases for facial expressions. *J Mol Neurosci* **49**, 606-613.
- Haddad, P. M. and Dursun, S. M. 2008. Neurological com-

- plications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Hum Psychopharmacol* **23**, 15-26.
24. Hall, J., Thomas, K. L. and Everitt, B. J. 2000. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. *Nat Neurosci* **3**, 533-535.
 25. Hashizume, C., Suzuki, M., Masuda, K., Momozawa, Y., Kikusui, T., Takeuchi, Y. and Mori, Y. 2003. Molecular cloning of canine monoamine oxidase subtypes A (MAOA) and B (MAOB) cDNAs and their expression in the brain. *J Vet Med Sci* **65**, 893-898.
 26. Hejjas, K., Kubinyi, E., Ronai, Z., Szekely, A., Vas, J., Miklosi, A., Sasvari-Szekely, M. and Kereszturi, E. 2009. Molecular and behavioral analysis of the intron 2 repeat polymorphism in the canine dopamine D4 receptor gene. *Genes Brain Behav* **8**, 330-336.
 27. Hejjas, K., Vas, J., Kubinyi, E., Sasvari-Szekely, M., Miklosi, A. and Ronai, Z. 2007. Novel repeat polymorphisms of the dopaminergic neurotransmitter genes among dogs and wolves. *Mamm Genome* **18**, 871-879.
 28. Hepper, P. G. and Wells, D. L. 2006. Perinatal olfactory learning in the domestic dog. *Chem Senses* **31**, 207-212.
 29. Jones, A., Montgomery, H. E. and Woods, D. R. 2002. Human performance: a role for the ACE genotype? *Exerc Sport Sci Rev* **30**, 184-190.
 30. Kim, J. I., Lee, H. R., Sim, S. E., Baek, J., Yu, N. K., Choi, J. H., Ko, H. G., Lee, Y. S., Park, S. W., Kwak, C., Ahn, S. J., Choi, S. Y., Kim, H., Kim, K. H., Backx, P. H., Bradley, C. A., Kim, E., Jang, D. J., Lee, K., Kim, S. J., Zhuo, M., Collingridge, G. L. and Kaang, B. K. 2011. PI3K γ is required for NMDA receptor-dependent long-term depression and behavioral flexibility. *Nat Neurosci* **14**, 1447-1454.
 31. Kimura, N., Mizokami, A., Oonuma, T., Sasano, H. and Nagura, H. 1993. Immunocytochemical localization of androgen receptor with polyclonal antibody in paraffin-embedded human tissues. *J Histochem Cytochem* **41**, 671-678.
 32. Konno, A., Inoue-Murayama, M. and Hasegawa, T. 2011. Androgen receptor gene polymorphisms are associated with aggression in Japanese Akita Inu. *Biol Lett* **7**, 658-660.
 33. Kubinyi, E., Vas, J., Hejjas, K., Ronai, Z., Brúder, I., Turcsán, B., Sasvari-Szekely, M. and Miklósi, A. 2012. Polymorphism in the tyrosine hydroxylase (TH) gene is associated with activity-impulsivity in German Shepherd Dogs. *PLoS One* **7**, e30271.
 34. Kumar, P., Kumar, S. and Singh, Y. 1994. Histology of nasal turbinates in dog. *Indian J Anim Sci* **64**, 1050-1053.
 35. Leal, G., Comprido, D. and Duarte, C. B. 2013. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology* doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.005.
 36. Lee, S. J. 2010. Extracellular Regulation of Myostatin: A Molecular Rheostat for Muscle Mass. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem* **10**, 183-194.
 37. Lit, L., Belanger, J. M., Boehm, D., Lybarger, N., Haverbeke, A., Diederich, C. and Oberbauer, A. M. 2013. Characterization of a dopamine transporter polymorphism and behavior in Belgian Malinois. *BMC Genet* doi: 10.1186/1471-2156-14-45.
 38. Ludwig, K. U., Roeske, D., Herms, S., Schumacher, J., Warnke, A., Plume, E., Neuhoff, N., Bruder, J., Remschmidt, H., Schulte-Körne, G., Müller-Myhsok, B., Nöthen, M. M. and Hoffmann, P. 2010. Variation in GRIN2B contributes to weak performance in verbal short-term memory in children with dyslexia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **153B**, 503-511.
 39. Martínez-Moreno, A., Rodríguez-Durán, L. F. and Escobar, M. L. 2011. Late protein synthesis-dependent phases in CTA long-term memory: BDNF requirement. *Front Behav Neurosci* **5**, 61.
 40. McIntyre, J. C., Davis, E. E., Joiner, A., Williams, C. L., Tsai, I. C., Jenkins, P. M., McEwen, D. P., Zhang, L., Escobado, J., Thomas, S., Szymanska, K., Johnson, C. A., Beales, P. L., Green, E. D., Mullikin, J. C.; NISC Comparative Sequencing Program, Sabo, A., Muzny, D. M., Gibbs, R. A., Attié-Bitach, T., Yoder, B. K., Reed, R. R., Katsanis, N. and Martens, J. R. 2012. Gene therapy rescues cilia defects and restores olfactory function in a mammalian ciliopathy model. *Nat Med* **18**, 1423-1428.
 41. Merceron-Martínez, D., Almaguer-Melian, W., Serrano, T., Lorigados, L., Pavón, N. and Bergado, J. A. 2013. Hippocampal neurotrophins after stimulation of the basolateral amygdala, and memory improvement in lesioned rats. *Restor Neurol Neurosci* **31**, 189-197.
 42. Mizuguchi, R., Naritsuka, H., Mori, K., Mao, C. A., Klein, W. H. and Yoshihara, Y. 2012. Tbr2 deficiency in mitral and tufted cells disrupts excitatory-inhibitory balance of neural circuitry in the mouse olfactory bulb. *J Neurosci* **32**, 8831-8844.
 43. Mizuno, K., Dempster, E., Mill, J. and Giese, K. P. 2012. Long-lasting regulation of hippocampal Bdnf gene transcription after contextual fear conditioning. *Genes Brain Behav* **11**, 651-659.
 44. Mong, J., Easton, A., Kow, L. M. and Pfaff, D. 2003. Neural, hormonal and genetic mechanisms for the activation of brain and behavior. *Eur J Pharmacol* **7**, 229-231.
 45. Mong, J. A., Devidze, N., Frail, D. E., O'Connor, L. T., Samuel, M., Choleris, E., Ogawa, S. and Pfaff, D. W. 2003. Estradiol differentially regulates lipocalin-type prostaglandin D synthase transcript levels in the rodent brain: evidence from high-density oligonucleotide arrays and *in situ* hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* **100**, 318-323.
 46. Myerson, S., Hemingway, H., Budget, R., Martin, J., Humphries, S. and Montgomery, H. 1999. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol* **87**, 1313-1316.
 47. Nagappan, G., Zaitsev, E., Senatorov, V. V. Jr, Yang, J., Hempstead, B. L. and Lu, B. 2009. Control of extracellular cleavage of ProBDNF by high frequency neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci USA* **106**, 1267-1272.
 48. Naragoni, S., Sankella, S., Harris, K. and Gray, W. G. 2009. Phytoestrogens regulate mRNA and protein levels of guanine nucleotide-binding protein, beta-1 subunit (GNB1) in MCF-7 cells. *J Cell Physiol* **219**, 584-594.

49. Nieoullon, A. 2002. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* **67**, 53-83.
50. Nieoullon, A. and Amalric, M. 2002. Dopaminergic receptors: structural features and functional implications. *Rev Neurol* **158**, S59-68.
51. Ou, L. C., Yeh, S. H. and Gean, P. W. 2010. Late expression of brain-derived neurotrophic factor in the amygdala is required for persistence of fear memory. *Neurobiol Learn Mem* **93**, 372-382.
52. Pang, P. T., Teng, H. K., Zaitsev, E., Woo, N. T., Sakata, K., Zhen, S., Teng, K. K., Yung, W. H., Hempstead, B. L. and Lu, B. 2004. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science* **306**, 487-491.
53. Purves-Tyson, T. D., Handelsman, D. J., Double, K. L., Owens, S. J., Bustamante, S. and Weickert, C. S. 2012. Testosterone regulation of sex steroid-related mRNAs and dopamine-related mRNAs in adolescent male rat substantia nigra. *BMC Neurosci* **13**, 95.
54. Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P. and Soubrier, F. 1990. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* **86**, 1343-1346.
55. Robinson, G. E. and Ben-Shahar, Y. 2002. Social behavior and comparative genomics: new genes or new gene regulation? *Genes Brain Behav* **1**, 197-203.
56. Rodriguez, G. A., Burns, M. P., Weeber, E. J. and Rebeck, G. W. 2013. Young APOE4 targeted replacement mice exhibit poor spatial learning and memory, with reduced dendritic spine density in the medial entorhinal cortex. *Learn Mem* **20**, 256-266.
57. Sartori, C. R., Pelágio, F. C., Teixeira, S. A., Valentinuzzi, V. S., Nascimento, A. L., Rogério, F., Muscará, M. N., Ferrari, E. A. and Langone, F. 2009. Effects of voluntary running on spatial memory and mature brain-derived neurotrophic factor expression in mice hippocampus after status epilepticus. *Behav Brain Res* **203**, 165-172.
58. Schmack, K., Sekutowicz, M., Rössler, H., Brandl, E. J., Müller, D. J. and Sterzer, P. 2013. The influence of dopamine-related genes on perceptual stability. *Eur J Neurosci* doi: 10.1111/ejn.12339.
59. Schultz, W. 2002. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* **36**, 241-263.
60. Shimada, S., Kitayama, S., Walther, D. and Uhl, G. 1992. Dopamine transporter mRNA: dense expression in ventral midbrain neurons. *Brain Res Mol Brain Res* **13**, 359-362.
61. Takeuchi, Y., Hashizume, C., Arata, S., Inoue-Murayama, M., Maki, T., Hart, B. L. and Mori, Y. 2009. An approach to canine behavioral genetics employing guidedogs for the blind. *Anim Genet* **40**, 217-224.
62. Takeuchi, Y., Hashizume, C., Chon, E. M., Momozawa, Y., Masuda, K., Kikusui, T. and Mori, Y. 2005. Canine tyrosine hydroxylase (TH) gene and dopamine beta-hydroxylase (DBH) gene: their sequences, genetic polymorphisms, and diversities among five different dog breeds. *J Vet Med Sci* **67**, 861-867.
63. Vaughan, D., Huber-Abel, F. A., Graber, F., Hoppeler, H. and Flück, M. 2013. The angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism alters the response of muscle energy supply lines to exercise. *Eur J Appl Physiol* **113**, 1719-1729.
64. Wahlsten, D., Metten, P., Phillips, T. J., Boehm, S. L. 2nd, Burkhart-Kasch, S., Dorow, J., Doerksen, S., Downing, C., Fogarty, J., Rodd-Henricks, K., Hen, R., McKinnon, C. S., Merrill, C. M., Nolte, C., Schalomon, M., Schlumbohm, J. P., Sibert, J. R., Wenger, C. D., Dudek, B. C. and Crabbe, J. C. 2003. Different data from different labs: lessons from studies of gene-environment interaction. *J Neurobiol* **54**, 283-311.
65. Wang, R., Macmillan, L. B., Fremeau, R. T. Jr, Magnuson, M. A., Lindner, J. and Limbird, L. E. 1996. Expression of alpha 2-adrenergic receptor subtypes in the mouse brain: evaluation of spatial and temporal information imparted by 3 kb of 5' regulatory sequence for the alpha 2A AR-receptor gene in transgenic animals. *Neuroscience* **74**, 199-218.
66. White, D. M. and Van Cott, A. C. 2007. Clozapine (Clozaril), seizures, and EEG abnormalities. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* **47**, 190-197.
67. Whitfield, C. W., Cziko, A. M. and Robinson, G. E. 2003. Gene expression profiles in the brain predict behavior in individual honey bees. *Science* **302**, 296-299.
68. Zhang, Y., Zhang, C., Yuan, G., Yao, J., Cheng, Z., Liu, C., Liu, Q., Wan, G., Shi, G., Cheng, Y., Ling, Y. and Li, K. 2010. Effect of tryptophan hydroxylase-2 rs7305115 SNP on suicide attempts risk in major depression. *Behav Brain Funct* **6**, 49.
69. Zhou, Q., Nie, R., Prins, G. S., Saunders, P. T., Katzenellenbogen, B. S. and Hess, R. A. 2002. Localization of androgen and estrogen receptors in adult male mouse reproductive tract. *J Androl* **23**, 870-881.

초록 : 특수 목적견으로서의 품성 및 능력 관련 유전자들에 관한 생물정보학적 분석

권윤정^{1*} · 어정우^{1*} · 최봉환² · 최유리¹ · 김정안¹ · 김다희¹ · 김태현² · 성환후² · 김희수^{1*}

(¹부산대학교 자연과학대학 생명과학과, ²농촌진흥청 국립축산과학원 축산생명환경부 동물유전체과)

특수 목적견(구조견, 군견, 안내견 및 탐지견)은 집중력, 소유욕, 대담성 등을 기반으로 한 훈련시험을 통해 선별된다. 최근 특수견으로서의 특수한 능력 및 품성에 대해 유전적인 정보가 중요한 인자로 다뤄지고 있다. 본 연구에서는 특수견으로서의 개의 특수한 능력 및 품성과 관련된 유전자들의 분자적인 특징을 고찰하고자 하였다. 이전 연구에서 보고된 24개의 유전자(*AR*, *BDNF*, *DAT*, *DBH*, *DGCR2*, *DRD4*, *MAOA*, *MAOB*, *SLC6A4*, *TH*, *TPH2*, *IFT88*, *KCNA3*, *TBR2*, *TRKB*, *ACE*, *GNB1*, *MSTN*, *PLCL1*, *SLC25A22*, *WFIKKN2*, *APOE*, *GRIN2B*, *PIK3CG*)를 선택하여 품성, 후각, 운동 및 학습능력 관련 유전자, 네 가지 카테고리로 분류하였다. 본 연구에서는 생물학적인 기법을 이용하여 이 유전자들의 염색체상의 위치, 유전자들 간의 네트워크를 통한 상호관계를 조사하였으며, 어떤 생물학적 기능과 관련이 있는지 Gene Ontology 분석과 데이터베이스를 기반으로 *in silico* 발현 양상을 살펴보았다. 또한 이전 연구를 통하여 품성 관련 유전자들의 다양한 유전적 다형성에 대한 보고를 조사하였다. 본 연구는 특수견으로서 주요하게 고려되는 개의 고유한 능력 및 품성 관련된 유전자에 대해 분자적 특징을 제시하고 있다. 이 후보 유전자들은 개의 특수한 표현형과의 관계를 밝힐 수 있는 연구의 기초자료로서 이용될 수 있을 뿐만 아니라 핵심적인 유전인자로 응용되어 신속하고 정확한 특수견 선발에 기여할 수 있을 것으로 전망된다.