주요 가축들의 유용유전자 및 질병관련 유전자 연구현황

이준헌* · 박찬규**
충남대학교 동물자원학부 형질전환복제돼지 연구센터*, 건국대학교 축산대학 동물생명공학전공**

Current Research Status for Economically Important and Disease Related Genes in Major Livestock Species

J. H. Lee* and C. Park**
Division of Animal Science & Resources, Research Center for Transgenic Cloned Pigs, Chungnam National University, Daejeon 305-704, Korea*,
Department of Animal Biotechnology, College of Animal Husbandry, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea**

ABSTRACT

Great success has been being achieved in identification and utilization of candidate genes affecting economically important as well as disease related traits in animals for the past two decades. This article reviews the current status of candidate genes in animals, with particular emphasis on the disease causing genes in livestock. Two different types of phenotypes, monogenic and polygenic, are also described. Finally, commercialized animal DNA markers, which can be used for the molecular breeding in near future, are discussed.
(**Key words** : Candidate genes, Livestock, DNA markers, Molecular breeding)

Ⅰ. 서 론

동물유전정보의 분석 및 이용에 대한 기술은 21세기 동물산업의 핵심기술 분야로 간주되고 있다. 유전정보를 이용한 동물자원의 생산성 향상, 기능성 동물식품 생산, 동물을 이용한 유용단백질의 생산 등은 향후 축산을 포함한 국내 동물산업의 기술력 유지에 매우 중요한 요소로 예상된다. 특히, 생물유전정보의 특허화가 인정되어 중요한 지적 재산권으로 취급되고 있는 현실을 고려할 때 이에 대한 현황 파악은 매우 중요하다고 할 수 있다.

현재 사람, 생쥐, 쥐 등에서는 이미 유전체 염기서열의 분석이 완료되어 포스트게놈(post-genome)의 시대로 접어들어 신약개발 등을 목표로 많은 연구들이 진행되고 있다(Weinshilboum와 Wang, 2004). 가축에서도 소, 돼지, 개 등의 염기서열 분석이 진행 또는 계획 중에 있으며 닭의 경우 최근에 draft genome sequence가 발표되었다(Hillier 등, 2004). 특히 구조유전체학(structural genomics)의 단계를 지나 기능유전체학(functional genomics)의 단계로 접어들면서 생명체를 구성하고 있는 수많은 유전자들의 기능 이해를 통한 유전체내에 잠재되어 있는 유전정보의 능동적 활용이라는 측면에서 현대유전학은 과거의 수동적인 유전정보 이용에 대립되는 적극적인 과학이라 할 수 있다. 또한 의학이나 동식물 산업 분야에 있어서는 유전정보의 효과

Corresponding author : C. Park, Department of Animal Biotechology, College of Animal Husbandry, Konkuk University, 1 Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 143-701, Korea. Tel : 02-450-3697, Fax : 02-455-1044, E-mail : chankyu@konkuk.ac.kr

적 이용이 가져올 수 있는 성과들은 매우 클 것이다.

사양기술과 사육환경이 전반적으로 개선된 현재의 동물사육 여건에서는 동물의 유전능력 향상에 의한 생산성 증대가 더욱더 강조되어야 할 부분이며 현재 많은 유전자들이 그 특이적 기능과 연관되어 개발자들에 의해 이용의 독점권이 주장되고 있다. 이러한 면에서 현재의 유용유전자 관련연구는 이미 관련유전자의 발굴뿐만 아니라 유전자의 작용기전을 밝히는 한 차원 높은 방향으로 나아가고 있다(Lee, 2004; Van Laere 등, 2003).

최근 일부의 분자표지인자들과 유용유전자들이 상업적으로 이용되기 시작하고 있다. 특히 질적형질(qualitative traits)로 분류되는 단일유전자 형질들에 대한 연구는 다수의 유용한 결과들이 도출되었다(Park 등, 1997; Dekkers, 2004). 비록 대동물에서는 생쥐의 경우와 같이 유전자 제거동물의 생산을 이용한 유전자 기능의 검정은 아직 종특이성에 따른 기술적인 어려움으로 이루어지지 않고 있으나 가계분석을 통한 단일유전자의 발굴은 현재 대부분의 기술적인 문제점들은 극복이 되었으며 특이형질을 보유하는 가계를 발굴하는 것이 오히려 중요한 과제로 등장하였다. 이와는 대조적으로 여러 유전자들의 복합적인 상호작용에 의해 표현형이 결정되는 양적형질(quantitative traits)의 경우는 형질에 관계하는 유전자들의 발굴 및 이용이 단일유전자 연구에 비해 느리게 진전되고 있으며 유전체 염기서열 분석, SNP, DNA 칩 등의 새로운 연구기법들을 이용한 여러 가지 시도들이 계속적으로 수행되고 있다(Jungerius 등, 2003; Perez- Enciso 등, 2003; Wang 등, 2004).

동물유용유전자의 탐색, 개발 및 이용에 대한 국제적 연구현황의 시기적절한 분석은 동물유전학 연구와 관련한 많은 연구자들에게 유용한 자료로 이용될 수 있을 것이다. 본 논문에서는 소, 돼지, 가금의 유용유전자 및 질병유발유전자 발굴연구에 대하여 현재까지 발표된 주요 연구결과들에 대한 분석 및 이를 통한 향후 연구방향 등에 대하여 기술하였다.

Ⅱ. 본 론

1. 동물유용유전자 이용의 체계

동물 유전체 및 특이유전자의 분석 등을 통한 동물유전정보를 동물육종 또는 분자농업(molecular farming) 등에 이용하기 위해서는 분자유전학, 집단유전학, 동물생명공학 등에 있어서의 유기적인 상호협력이 필요하다. 동물유전정보의 이용에 필요한 단계별 구체적인 내용을 진행과정의 순서대로 요약하면 1) 동물유전자원의 보존 및 확보를 하기위하여 먼저 특성을 가지는 동물집단 확보, 2) 확보된 동물집단으로부터 특이적인 유전자 또는 유전기전의 발굴, 3) 발굴된 유용유전자를 집단이나 개체에 적용하여 산업화 시키는 작업 등이 될 것이다. 이와 관련된 세부 각 항목들에 대한 내용이 Fig. 1에 도시되어 있다.

2. 유전자형 분석에 이용되고 있는 유용유전자

(1) 단일유전자형질(monogenic traits)

유용유전자 및 경제형질에 관련된 유전자들의 발굴을 위해서 사용되는 방법에는 표현형과의 연관관계의 분석을 이용한 전통적이면서 체계적인 방법이라 할 수 있는 유전체 탐색법(genome scanning)과 다른 종에서의 결과를 바탕으로 하는 비교유전체 기법을 사용하거나 유전자의 이미 알려진 기능을 바탕으로 하는 후보유전자 접근법(candidate gene approach)의 두 가지의 방법이 전략적 차원에서 이용이 되고 있다. 방법적인 면 이외에도 형질에 미치는 유전자의 특성에 따라서 유용유전자의 발굴과정 및 결과의 명확성이 달라질 수 있는데, 예를 들자면 돌연변이성 동물을 이용하는 경우 대부분의 경우에 단일유전형질에 포함이 되며 그 표현형 또한 명확하여 유전자 발굴에 매우 유용한 소재가 될 수 있다.

현재 가축유용유전자 연구에 있어서는 돌연변이 가축을 대상으로 하여 변이된 유전자를 찾아내어 표현형과의 상관관계를 성공적으로 검정한 예들이 많이 존재하며 이를 통하여 특

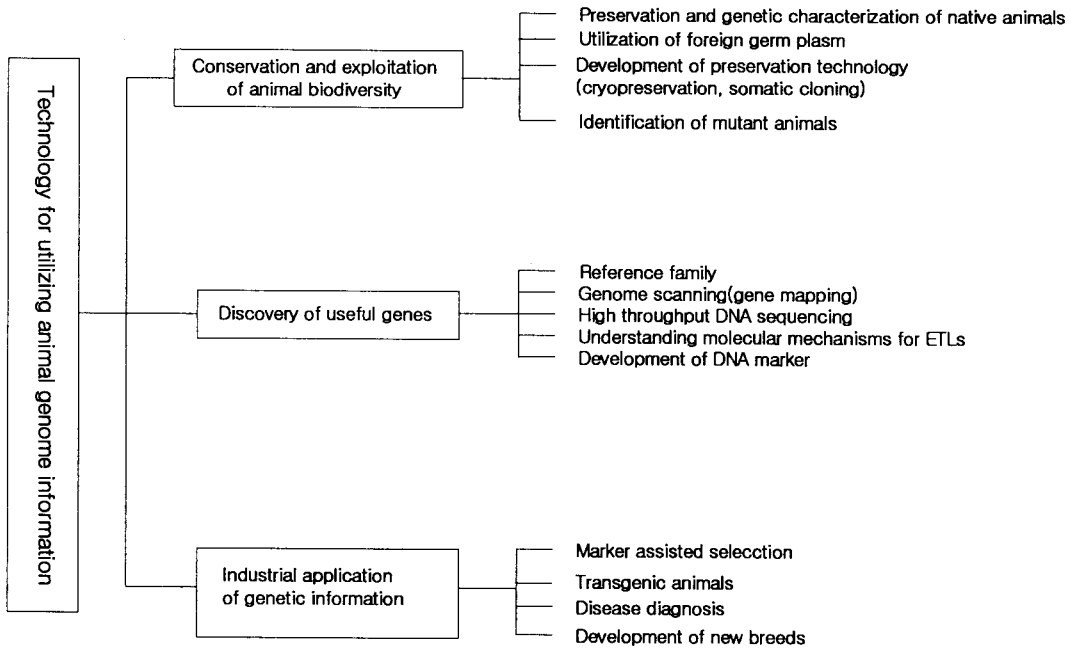

Fig. 1. Technology tree for analyzing and utilizing animal genome information.

정 형질에 대한 분자생물학적 기전을 이해하는 출발점이 되어왔다. 또한 하나의 동물 종에서 특정형질에 대한 연관관계가 나타나면 동물들의 생리학적 유사성에 기인하여 다른 동물 종에서도 비슷한 작용을 할 가능성이 높다. 현재까지 돌연변이 가축을 이용하여 그 원인 유전자를 밝혀낸 내용들을 살펴보면 Table 1 및 Table 2와 같다. 돌연변이 가축집단을 통해서 발굴해낸 표현형 관련 유전자의 대부분의 경우는 특정 질병에 관련된 유전자들이다. 특히 소에서 많은 돌연변이성 질병유전자들이 밝혀져 있다.

돼지에서는 ryanodine receptor가 칼슘채널에 관계되는 유전자로써 돼지 스트레스증후군(PSS: Porcine Stress Syndrome)에 의한 PSE육의 발생과 깊은 관계가 있으며 양돈육종에 큰 공헌을 하였다. 또한 fucosyltransferase 유전자는 자돈의 장내 대장균 번식에 대한 감수성을 감소시켜 부종병에 저항성을 가지는 자돈을 선발하는 유전자로 이용이 되고 있다. 에스트로겐 수용체(estrogen receptor)는 양돈에서 산자수 증대를 위한 마커로 이용되고 있으며 PIT1 유전자는 성장율과 육질에 관계하는 유전자 마커로 이용이 되고 있다. 사료섭취량에 영향을 미치는 것으로 알려진 MC4R 유전자는 돼지의 성장과 육질에 관계된 유전자 마커로 널리 활용되고 있다. 또한 최근에 IGF2가 근육량과 관계가 있음이 밝혀졌으며 RN 표현형을 가진 개체를 연구하여 알려진 PRKAG3 유전자는 육질 특히 근육내 글라이코겐 함량과 밀접한 관계가 있는 유전자로 밝혀졌다.

면양에서는 CLPG 유전자와 육량 증대의 관계가 밝혀졌으며, 특정 PrP 대립유전자와 Scrapie 질병의 감수성, BMP15 및 BMPIB 수용체와 다산성의 관계가 있다고 밝혀졌다. 말에서도 모색관련 유전자들과 유전질병에 관련된 몇몇 돌연변이 유전자들이 밝혀져 있다. 이러한 유전자들은 모두 각각의 동물 종들과 관련된 유전자검사연구소 또는 육종기관 등에서 유전자 검사에 이용이 되고 있다.

(2) 다유전자형질(polygenic traits)

표현형으로 비정상임을 명확히 구분할 수 있으며 표현형과 관련된 유전자형을 분석하였을 때 null mutation 또는 stop codon에 기인하여 정상의 기능을 가진 단백질이 생성되지 않을

Table 1. List of genes showing clear mutant phenotypes in cattle

Genes	Related phenotypes	References
CD18	BLAD(bovine leukocyte adhesion deficiency)	Shuster et al. (1992)
Uridine monophosphate synthase	DUMPS(deficiency of uridine monophosphate synthase)	Schwenger et al. (1993)
Red factor	Coat color	Joerg et al. (1996)
Dermatan sulfate proteoglycan	Ehlers-Danlos syndrome	Tajima et al. (1999)
TGLA116 linked genes	Weaver disease	Georges et al. (1993)
CVM(complex vertebral malformation)	Complex vertebral malformation	Nielson et al. (2003)
F11	F11 deficiency(blood clotting failure)	Haton et al. (2000)
Arginino succinate synthetase	Citrullinemia	Dennis et al. (1989)
Beta mannosidase	Neuronal degeneration(beta mannosidosis)	Leipprandt et al. (1999)
LYST	Chediak-Higashi syndrome	Yamakuchi et al. (2000)
Alpha-glucosidase	Generalized glycogenosis (muscle weakness and uncoordinated gait)	Dennis et al. (2000)
MCSU(molybdopterin cofactor sulfurase)	Xanthinuria type II	Watanabe et al. (2000)
Claudin-16	Chronic interstitial nephritis	Hirano et al. (2000)
Paracellin-1	Renal tubular dysplasia	Ohba et al. (2000)
Limbin	Chondrodysplastic dwarfism	Takeda et al. (2002)
Kit	Coat color	Olsen et al (2000)
Myophosphorylase	Pyophosphorylase deficiency, exercise intolerance, pain, myoglobinuria	Soethout et al. (2002)
Myostatin	Muscle hypertonia	McPherron and Lee (1997)

때는 염기서열이 변화된 유전자의 표현형에 대한 영향을 명확하게 판정할 수 있다. 그러나 이렇게 명확한 경우가 아닌 염기의 단순치환에 의해 단백질이 생성되며 그 표현형의 차이가 크지 않을 경우 표현형과 유전자형과의 관계를 설명하는 것은 매우 복잡하다. 기준집단을 이용한 유전체 탐색을 통하여 QTL의 위치를 결정한 다음 QTL 영역내의 유전자를 조사하여 염기의 변이가 발생한 유전자를 DNA 마커로 사용하였을 때, 표현형의 변화와 유전

Table 2. List of genes showing clear mutant phenotypes in swine, horse, and sheep

Species	Genes	Related phenotypes	References
Pig	Ryanodine receptor	Porcine stress syndrome	Fuji et al. (1991)
	Fucosyltransferase	Oedema	Meijerink et al. (2000)
	COL10A1	Chondrodysplastic dwarfism	Nielsen et al. (2000)
	KIT	Coat color	Pielberg et al. (2002)
	MC1R	Coat color	Kijas et al. (2001)
	P450C1(CYP27B1)	Pseudo vitamin D-deficiency rickets	Chavez et al. (2003)
	LDLR	Hypercholesterolemia	Haslerrapacz et al. (1998)
	Factor H	Hereditary porcine membrano-proliferative glomerulonephritis type II, hemolytic uremic syndrome	Hegasy et al. (2002)
	IGF2	Muscle development	Nezer et al. (1999) Jeon et al. (1999)
	PRKAG3(RN, protein kinase adenosine monophosphate activated gamma3 subunit)	Increase in glycogen content	Milan et al. (2000)
Horse	Chestnut factor	Coat color	Marklund et al. (1996)
	White factor	Endothelin-B	Metallinos et al. (1998)
	DNA-protein kinase catalytic subunit	Severe combined immuno deficiency(SCID)	Shin et al. (2000)
	Muscle sodium channel	Hyperkalemic periodic paralysis	Meyer et al. (1999)
Sheep	PrP	Scrapie sensitivity	Weissmann et al. (2002)
	Callipyge(CLPG)	Muscle hypertrophy	Charlier et al. (2001)
	BMP15	Infertility	Galloway et al. (2000)
	BMPIB receptor	High prolificacy	Davis et al. (2002)
	FGFR3	Chondrodysplasia	Cockett et al. (1999)

자형의 변화의 상관관계가 높을 경우 후보유전자(candidate gene)란 명칭을 사용하게 된다. 이들 후보유전자들의 변이와 표현형과의 분자기전이 확인되는 경우 변이유발유전자로 확정이 될 수 있다.

소와 돼지에서 현재까지 경제형질과 관련하여 밝혀진 후보유전자들을 Table 3에 정리하였다. 이러한 후보유전자들은 실제로 유전자의 기능적인 측면을 고려하면 표현형과 밀접한 관계를 가지며 대부분이 질병유전자가 아닌 경제형질에 관련된 양적형질 유전자이다. 그러므로 이러한 유전자들에 대한 관심도는 실제로 돌연변이 유전자 보다 높으며 그 기전이 밝혀질 경우 활용가능성도 매우 높다.

소의 경우 육질 연도와 관련하여 calpain과 calpain의 억제제인 calpastatin이 유전자 마커로

Table 3. List of genes with effects on production traits by their polymorphism

Species	Genes	Traits	References
Cattle	NRAMP1	Disease resistance	Feng et al. (1996)
	BoLA-DR	Mastitis resistance	Sharif et al. (2000)
	BoLA-DR/DQ	Dermatophilosis	Maillard et al. (2003)
	TLR4(toll-like receptor 4)	Disease resistance	White et al. (2003)
	CSNAS1	Milk production	Lin et al. (1986)
	Kappa casein	Milk protein	Tsiaras et al. (2005)
	Beta lactoglobulin	Milk protein	Ikonen et al. (1999)
	Growth hormone receptor	Milk production	Blott et al. (2003)
	DGAT1(acylCoA : diacyl-glycerol acyltransferase)	Milk fat, milk production	Winter et al. (2002)
Cattle and pigs	Calpastatin	Meat tenderness	Ciobanu et al. (2004)
	Calpain(CAPN1)	Meat tenderness	Page et al. (2004)
	Leptin and leptin pathway genes	Fat metabolism	Geary et al. (2003)
Pigs	MC4R	Fat deposition, growth, feed consumption	Kim et al. (2000)
	Estrogen receptor	Litter size	Short et al. (1997)
	PIT1(pituitary transcription factor 1)	Grow rate, meat quality	Yu et al. (1995)
	CTSB(cathepsin B)	Back fat thickness	Russo et al. (2002)
	CSTB(cystatin B)	Daily weight gain	Russo et al. (2002)
	C3	Complement activity in immune reaction	Mekchay et al. (2003)
	Lhx3(homeodomain TF)	Growth and reproduction	Smith et al. (2001)
	SF1	Growth and reproduction	Smith et al. (2001)
	PRLR	Reproduction	Linville et al. (2001)
	FSH beta	Reproduction	Linville et al. (2001)
	PTGS2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2)	Reproduction	Linville et al. (2001)
	RBP4(retinol-binding protein 4)	Litter size	Rothschild et al. (2000)
	CDKN3(cyclin-dependent protein kinase inhibitor 3)	Congenital splay leg	Maak et al. (2003)
	FAT1	Fat deposition	Moller et al. (2004)
	H-FABP	Intramuscular fat	Gerbens et al. (2001)
	A-FABP	Intramuscular fat	Gerbens et al. (2001)

육종에 이용이 되고 있다. 그 외에도 산유형질, 근내지방도, 질병저항성 등에 있어서 후보유전자로써 고려되고 있는 유전자들이 나타나있다. 돼지의 경우도 지방침착, 등지방, 사료섭취, 일당증체량, 성장률, 면역성, 번식형질, 근내지방도 등에 대한 염기서열 변화가 존재하는 후보유전자들이 발굴되어 이에 대한 기전을 밝히기 위한 연구가 계속적으로 진행되고 있으며 관련 유전자들이 Table 3에 나타나 있다. 가금의 경우 이러한 후보유전자들에 대한 연구 자료가 별로 존재하지 않았으며 아마도 가금의 경우 가축의 두당 가치가 소나 돼지의 경우보다 낮아서 경제형질과 관련된 유용유전자 이용에 대한 직접적인 연구의 빈도수가 적은 것이 그 원인으로 생각된다.

3. 가축의 유전질병 연구현황

가축의 유전능력 향상을 위한 우수한 집단, 품종 및 계통의 조성을 위한 육종과정에서 특정 대립유전자의 집단 내에서의 비율이 증가될 수도 있다. 또한 조성된 집단의 특성을 유지하기 위해서는 제한된 집단 내에서의 교배가 이루어지는데 이러한 과정을 통해서 열성(recessive) 질병유전자가 존재할 경우 집단 내에서 이를 제거하는 것은 매우 어려웠다. 그러나 유전정보 분석기술이 발달하면서 분자유전학기법을 적용하여 멘델법칙을 따르는 유전성 질병의 원인 유전자의 규명이 가능하여졌으며 유전자 검사를 통하여 불량유전자를 집단 내에서 제거하는 작업이 보다 쉽게 진행될 수 있게 되었다. 또한 규명된 유전자 및 분자기전에 대한 정보는 동물분자육종 기법을 개발하는데 이용될 수 있다. 동물의 유전성 질병에 대한 자료를 축적하고 있는 OMIA 데이터베이스(www.angis.org.au/databases/BRIX/omia)의 2005년 2월 현재로 정리되어있는 자료를 이용하여 소, 돼지, 닭, 말, 염소, 양 등의 주요 가축들에 있어서의 가축의 유전성 질병 현황분석을 실시하였다(Table 4). 이들 가축들로부터 유전적 소인이 확인된 질병의 숫자는 총 1,163가지였으며 이 중에서 단일유전자성으로 분류된 질병은 총 244가지였다. 단일 유전자성 유전질병 중에서 유전질병 유발 유전자가 밝혀진 것이 총 68가지였으며 이러한 숫자는 향후 점차 증대될 것이다. 또한 소, 돼지, 닭의 경우에 유전자가 밝혀진 유전질병에 대한 유전자 및 인용문헌에 대한 자료를 Table 5, 6 및 7에 정리하였다.

4. 상업화된 동물유용유전자

유용유전자의 발굴 및 유전자의 기능분석 등의 유용유전자 관련기술 개발의 목적은 유용유전자 연구에서 확보된 지식을 산업화에 적용하는 것이다. 그러나 초기에 대다수의 유전학자들이

Table 4. Statistics for genetic abnormalities in major livestock animals

	Inherited genetic abnormalities	Monogenic abnormalities	Genetic abnormalities with identified genes	Human disease model
Cattle	357	56	26	117
Pigs	203	33	9	65
Chicken	174	63	10	34
Horses	184	26	9	9
Goats	66	8	5	24
Sheep	179	59	9	62
Total	1,163	244	68	

* data source: Online mendelian inheritance in animals (OMIA).

Table 5. Genetic abnormalities with identified mutations in cattle

Genetic abnormalities	Mutated genes	References
Anhidrotic ectodermal dysplasia	ED1	Drogemuller et al. (2002)
Chediak-higashi syndrome	LYST	Kunieda et al. (1999)
Chondrodysplasia	LIMBIN	Takeda et al. (2002)
Chronic interstitial nephritis with diffuse zonal fibrosis	Claudin-16	Hirano et al. (2000)
Citrullinaemia	ASS	Dennis et al. (1989)
Coat colour, extension	MSHR	Joerg et al. (1996)
Coat colour, roan	KIT	Seitz et al. (1999)
Complex vertebral malformation	CVM	Nagahata et al. (2002)
Deficiency of uridine monophosphate synthase	UMPS	Harlizius et al. (1996)
Ehlers-danlos syndrome	DSPG	Tajima et al. (1999)
Ehlers-danlos syndrome, type VII	Procollagen I amino proteinase	Colige et al. (1999)
Factor xi deficiency	F11	Marron et al. (2004)
Glycogen storage disease II	Alpha-glucosidase	Mcphee and Reichmann (1990)
Glycogen storage disease V	Myophosphorylase	Tsujino et al. (1996)
Goitre, familial	TG	Ricketts et al. (1985)
Leukocyte adhesion deficiency	CD18	Nagahata et al. (2000)
Mannosidosis, alpha	Alpha-mannosidase,	Berg et al. (1997)
Mannosidosis, beta	Beta-mannosidase	Leipprandt et al. (1999)
Maple syrup urine disease	Pre-E1-alpha-subunit of the branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase	Zhang et al. (1990)
Muscular hypertrophy	GDF8	Grobet et al. (1998)
Myoclonus	Alpha 1 subunit of the inhibitory glycine receptor	Pierce et al. (2001)
Protoporphyria	FECH	Jenkins et al. (1998)
Renal dysplasia	Claudin-16	Hirano et al. (2002)
Sex reversal: XY female	SRY	Kawakura et al. (1996)
Spherocytosis	Red cell band3	Inaba et al. (1996)
Trimethylaminuria	Flavin-containing mono-oxygenase 3	Lunden et al. (2002)

Table 6. Genetic abnormalities with identified mutations in pigs

Genetic abnormalities	Mutated genes	References
Coat colour, agouti	MC1R	Kim and Rothschild (2001)
Coat colour, dominant white	KIT	Sakurai et al. (1996)
Coat colour, extension	MSHR	Gustafsson et al. (2001)
Hypercholesterolaemia	LDLR	Grunwald et al. (1999)
Malignant hyperthermia	RYR1	Fujii et al. (1991)
Meat quality	PRKAG3	Milan et al. (2000)
Melanoma, sinclair swine cutaneous malignant	CMM1	Pathak et al. (1997)
Membranoproliferative glomerulonephritis type II	Factor H	Hegasy et al. (2002)
Resistance to oedema disease	ECF18R	Frydendahl et al. (2003)

Table 7. Genetic abnormalities with identified mutations in chicken

Genetic abnormalities	Mutated genes	References
Analphalipoproteinaemia	ABCA1	Attie et al. (2002)
Dwarfism, sex-linked	GHR	Vasilatosyounken et al. (1997)
Feather colour, albinism	Tyrosinase	Tobita-Teramoto et al. (2000)
Feathering, Z-linked	EV21-k	Fadly and Smith (1997)
Henny feathering	Aromatase	Matsumine et al. (1991)
Nanomelia	Aggrecan	Li et al. (1995)
Resistance to avian sarcoma and leukosis viruses, subgroup b	CAR1	Smith et al. (1998)
Restricted ovulator	VLDL receptor	Nimpf et al. (1989)
Riboflavinuria	Riboflavin-binding protein	Maclachlan et al. (1993)
Ribosomal DNA deficiency	rRNA gene	Delany et al. (1995)

기대하였던 예상과는 달리 생명시스템 내의 특정 형질과 관련된 유전자들의 발굴 및 이들 유전자들의 상호작용은 매우 복잡하여 가축생산이나 유용단백질의 생산에 적합한 유용유전자들의 대량 개발 및 산업화가 매우 느리게 진행되고 있다.

현재까지 산업화에 이용되고 있는 유용유전자 이용 기술들의 대부분은 생물학적 기전이 이해된 단일유전자형질 또는 유전자의 기능에 의존하지 않는 개체 및 품종식별용 유전자 마커를 이용한 기술들이며 가축생산의 현장에서 제한적으로 이용이 되고 있다. 그러므로 유용유전자의 상품화부분은 동물산업선진국에서도 아직 초기단계이며, 그동안의 많은 연구결과들은 유전자의 상품화를 위해서는 유전자의 작용기전의 이해가 동반되어야 한다는 것을 제시하고 있다.

현재 상표로 등록되어 상업적으로 이용되고 있는 조사 가능한 자료를 정리한 결과가 Table 8에 나타나 있다. 소에서 가장 많은 유전자 관련 상품들이 이용되고 있으며 이러한 기술을 개발 또는 이용하는 기업들의 경우는 대부분 종축산업에 관계하는 기업들이다. 호주의 Genetic Solution Pty 사의 경우 thyloglobulin과 calpain의 내생억제제인 calpastatin을 근내지방도와 육질의 연도와 관련한 DNA 마커로 이용하고 있

Table 8. A list of commercialized DNA-based products for animal molecular breeding

Species	Product names	Nationality(company)	Genes	Purposes
Cattle	GeneSTAR Marbling	Australia (Genetic Solution Pty. Ltd.)	TG	DNA test for intra-muscular fat
	GeneSTAR Tenderness	Australia (Genetic Solution Pty. Ltd.)	CAST	DNA test for meat tenderness
	Sire TRACE	Australia (Genetic Solution Pty. Ltd.)	Microsatellites	Parentage testing
	DoubleBLACK	USA (Frontier beef systems)	MC1R	Test for black coat color
	Sure TRAK	USA (Frontier beef systems)	Microsatellites	Individual identification
	TenderGENE	USA (Frontier beef systems)	CAPN1	DNA test for meat tenderness
	ParentMATCH	USA (Frontier beef systems)	Microsatellites	Parentage testing
	TraceBack	Island (IdentiGEN)	Microsatellites	Individual identification
	ZebuCheck	Island (IdentiGEN)	Zebu specific poly-morphism	Test for Zebu specifi-city
	CMP (Chro Mo Probe)	USA (Genetic Visions)	PRL	Milk yield
Sheep	Booroola	New Zealand (GenoNZ AgResearch)	FecB gene	Prolificacy
	Bioclip	Australia (Biological wool harvesting company pyt limited)	Urogestron epidermal growth factor	Wool harvesting sys-tem
Pigs	PICmarq	England (PIC)	11 DNA markers	Test for multiple QTL
	DR marker	USA (Sygen International plc)	Fucosyltransferase	Test for E. coli F18 sensitivity

으며 이들 유용유전자 마커들의 개발에는 1990년도 초기부터 호주가 CSIRO(Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization)를 기반으로 적극적으로 소의 유용유전자 이용기술 개발에 참여한 결과로 생각된다. 또한 미국 USDA-MARC(Meat Animal Research Center)에서는 근육아세포(myoblast)의 이동에 관계하는 calpain 유전자를 육질연도 마커로 개발하여 소 종축회사인 Frontier beef system사에서 이를 이용하고 있다. 미국의 Genetic vision사에서는 prolactin을 산유량과 관련한 마커로써 이용하고 있다. 종축에서 검정 모색의 고정을 위해서 MC1R 유전자를 이용한 DoubleBLACK 시스템이 Frontier beef system에서 이용되고 있다. 그 외의 경우에는 Sire TRACE, Sure TRACK, Parent MATCH, TraceBack, ZebuCheck 등의 산업화된 시스템이 존재하는데 모두가 DNA의 다형성(polymorphism)을 친자감별 및 개체식별에 이용하는 경우이다. 이러한 유전자의 기능과 관련되지 않은 비기능성 영역에 대한 DNA 마커의 경우도 가축육종회사의 입장에서는 DNA 마커의 유용한 활용법으로 사용되고 있으며, 특히 최근의 축산물 품질인증제와 관계하여 이용도가 증가하고 있다.

면양의 경우 부룰라(Booroola) 품종에서 주로 나타나는 다산성에 대한 연구가 뉴질랜드에서 약 10년 전부터 수행되어 온 결과 최근 다산성과 관련된 유전자가 밝혀져 FecB 유전자를 유전자 마커로 이용하고 있으며 또한 호주에서는 면양에서 양털깎기의 번거로움을 제거하기 위하여 자동으로 탈모를 유도하는 urogestron epidermal growth factor 시스템을 개발하여 Bioclip 이라는 명칭으로 이용하고 있다.

돼지의 경우 Sygen International PLC의 자회

사인 PIC는 지난 30여 년동안 양적유전학을 이용한 개량프로그램에서 최근에 우수한 형질과 연관된 DNA 마커들을 개발하여 핵군농장의 전두수를 검사하여 선발에 이용하고 있다. 현재 상용화되고 있는 형질별 DNA 검사는 총 11종으로서 모돈의 산자수 증대를 위한 DNA 검사 4종, 비육돈의 육질 향상을 위한 DNA 검사 4종, 모색형질 조절을 위한 DNA 검사 1종, 자돈의 대장균 감염 감수성 진단 DNA 검사 1종 및 사료효율과 관련된 형질 개선을 위한 DNA 검사 1종이 포함되어 있다. 이러한 DNA 마커들은 우수 종돈 선발의 정확성과 강도를 높이기 위한 분자육종 프로그램에 활용되고 있는데 특히 유전력이 낮아 기존의 통계적 방법으로 개량이 어려웠던 질병저항성, 육질, 번식관련 형질들의 개량에 중점적으로 이용되고 있다.

Ⅲ. 요 약

지난 20여 년간 동물 유용유전자의 탐색, 개발 및 이용에 관한 연구는 괄목할 만한 성과를 거두었으며 본 논문에서는 동물유전학 연구를 하는 연구자들에게 유용한 자료를 제공하기 위하여 주요 가축들의 유용유전자 및 질병관련 유전자 연구현황을 분석함과 동시에 향후 연구방향 등을 제시하였다. 현재 유전자형 분석에 이용되는 유용유전자는 크게 특정질병에 관련된 유전자들이 포함되는 monogeneic phenotypes과 polygenic phenotypes을 나타내는 QTL 관련 유전자들로 구분할 수 있으며 이러한 유전자들과 관련하여 지금까지 밝혀진 내용들을 중심으로 기술하였다. 또한 현재 상업화되어 이용중인 가축의 유용유전자를 기술함으로서 DNA marker를 이용한 분자육종학의 가능성을 제시하였다.

Ⅳ. 사 사

본 연구는 농촌진흥청 바이오그린21사업의 과제인 "한국재래돼지의 유전체 대량 염기서열 분석"의 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

Ⅴ. 인 용 문 헌

1. Attie, A. D., Hamon, Y., Brooks-Wilson, A. R., Gray-Keller, M. P., MacDonald, M. L. E., Rigot, V., Tebon, A., Zhang, L. H., Mulligan, J. D., Singaraja, R. R., Bitgood, J. J., Cook, M. E., Kastelein, J. J. P., Chimini, G. and Hayden, M. R. 2002. Identification and functional analysis of a naturally occurring E89K mutation in the ABCA1 gene of the WHAM chicken. J. of Lipid Res. 43:1610-1617.
2. Berg, T., Healy, P. J., Tollersrud, O. K. and Nilssen, O. 1997. Molecular heterogeneity for bovine alpha-mannosidosis - PCR based assays for detection of breed-specific mutations. Res. Vet. Sci. 63:79-282.
3. Blott, S., Kim, J. J., Moisio, S., Schmidt-Kuntzel, A., Cornet, A., Berzi, P., Cambisano, N., Ford, C., Grisart, B., Johnson, D., Karim, L., Simon, P., Snell, R., Spelman, R., Wong, J., Vilkki, J., Georges, M., Farnir, F. and Coppieters, W. 2003. Molecular dissection of a quantitative trait locus: a phenylalanine-to-tyrosine substitution in the transmembrane domain of the bovine growth hormone receptor is associated with a major effect on milk yield and composition. Genetics 163(1):253-66.
4. Charlier, C., Segers, K., Karim, L., Shay, T., Gyapay, G., Cockett, N. and Georges, M. 2001. The callipyge mutation enhances the expression of coregulated imprinted genes in cis without affecting their imprinting status. Nat. Genet. 27:367-369.
5. Chavez, L. S., Serda, R., Choe, S., Davidi, L., Harmeyer, J. and Omdahl, J. L. 2003. Molecular basis for pseudo vitamin D-deficiency rickets in the Hannover pig. J. Nutr. Biochem. 14:378-385.
6. Ciobanu, D. C, Bastiaansen, J. W., Lonergan, S. M., Thomsen, H., Dekkers, J. C., Plastow, G. S. and Rothschild, M. F. 2004. New alleles in calpastatin gene are associated with meat quality traits in pigs. J. Anim. Sci. 82(10):2829-2839.
7. Cockett, N. E., Shay, T. L., Beever, J. E., Nielsen, D., Albretsen, J., Georges, M., Peterson, K., Stephens, A., Vernon, W., Timofeevskaia, O., South, S., Mork, J., Maciulis, A. and Bunch, T. D. 1999. Localization of the locus causing Spider Lamb Syndrome to the distal end of ovine Chromosome 6. Mamm. Genome 10:35-38.
8. Colige, A., Sieron, A. L., Li, S. W., Schwarze, U., Petty, E., Wertelecki, W., Wilcox, W., Krakow, D., Cohn, D. H., Reardon, W., Byers, P. H., Lapiere, C. M., Prockop, D. J. and Nusgens, B. V. 1999. Human Ehlers-Danlos syndrome type VIIC and

bovine dermatosparaxis are caused by mutations in the procollagen IN-proteinase gene. Am. J. Hum. Genet. 65:308-317.

9. Davis, G. H., Galloway, S. M., Ross, I. K., Gregan, S. M., Ward, J., Nimbkar, B. V., Ghalsasi, P. M., Nimbkar, C., Gray, G. D., Subandriyo, Inounu, I., Tiesnamurti, B., Martyniuk, E., Eythorsdottir, E., Mulsant, P., Lecerf, F., Hanrahan, J. P., Bradford, G. E. and Wilson, T. 2002. DNA tests in prolific sheep from eight countries provide new evidence on origin of the Booroola (FecB) mutation. Biol. Reprod. 66(6):1869-1874.
10. Dekkers, J. C. 2004. Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock: Strategies and lessons. J. Anim. Sci. 82:E313-328.
11. Delany, M. E., Taylor, R. L. and Bloom, S. E. 1995. Teratogenic development in chicken embryos associated with a major deletion in the rRNA gene cluster. Dev. Growth Differ. 37:403-412.
12. Dennis, J. A., Healy, P. J., Beaudet, A. L. and Obrien, W. E. 1989. Molecular Definition of Bovine Argininosuccinate Synthetase Deficiency. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:7947-7951.
13. Dennis, J. A., Moran, C. and Healy, P. J. 2000. The bovine alpha-glucosidase gene: coding region, genomic structure, and mutations that cause bovine generalized glycogenosis. Mamm. Genome 11:206-212.
14. Drogemuller, C., Peters, M., Pohlenz, J., Distl, O. and Leeb, T. 2002. A single point mutation within the ED1 gene disrupts correct splicing at two different splice sites and leads to anhidrotic ectodermal dysplasia in cattle. J. Mol. Med. 80(5): 319-323.
15. Fadly, A. M. and Smith, E. J. 1997. Role of contact and genetic transmission of endogenous VIRUS-21 in the susceptibility of chickens to avian leukosis virus infection and tumors. Poult. Sci. 76:968-973.
16. Feng, J., Li, Y., Hashad, M., Schurr, E., Gros, P., Adams, L. G. and Templeton, J. W. 1996. Bovine natural resistance associated macrophage protein 1 (Nramp1) gene. Genome Res. 6(10):956-964.
17. Frydendahl, K., Kare Jensen, T., Strodl Andersen, J., Fredholm, M. and Evans, G. 2003. Association between the porcine Escherichia coli F18 receptor genotype and phenotype and susceptibility to colonisation and postweaning diarrhoea caused by *E. coli* O138:F18. Vet. Microbiol. 93:39-51.
18. Fujii, J., Otsu, K., Zorzato, F., Deleon, S., Khanna, V. K., Weiler, J. E., Obrien, P. J. and Maclennan, D. H. 1991. Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. Science 253:448-451.
19. Galloway, S. M., McNatty, K. P., Cambridge, L. M., Laitinen, M. P. E., Juengel, J. L., Jokiranta, T. S., McLaren, R. J., Luiro, K., Dodds, K. G., Montgomery, G. W., Beattie, A. E., Davis, G. H. and Ritvos, O. 2000. Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (BMP15) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner. Nat. Genet. 25:279-283.
20. Geary, T. W, McFadin, E. L., MacNeil, M. D., Grings, E. E., Short, R. E., Funston, R. N. and Keisler, D. H. 2003. Leptin as a predictor of carcass composition in beef cattle. J. Anim. Sci. 81:1-8.
21. Georges, M., Dietz, A. B., Mishra, A., Nielsen, D., Sargeant, L. S., Sorensen, A., Steele, M. R., Zhao, X. Y., Leipold, H. W., Womack, J. E. and Lathrop, M. 1993. Microsatellite mapping of the gene causing Weaver Disease in cattle will allow the study of an associated quantitative trait locus. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:1058-1062.
22. Gerbens, F., Verburg, F. J., Van Moerkerk, H. T., Engel, B., Buist, W., Veerkamp, J. H. and te Pas, M. F. 2001. Associations of heart and adipocyte fatty acid-binding protein gene expression with intramuscular fat content in pigs. J. Anim. Sci. 79(2):347-54.
23. Grobet, L., Poncelet, D., Royo, L. J., Brouwers, B., Pirottin, D., Michaux, C., Menissier, F., Zanotti, M., Dunner, S. and Georges, M. 1998. Molecular definition of an allelic series of mutations disrupting the myostatin function and causing double-muscling in cattle. Mamm. Genome 9:210-213.
24. Grunwald, K. A. A., Schueler, K., Uelmen, P. J., Lipton, B. A., Kaiser, M., Buhman, K. and Attie, A. D. 1999. Identification of a novel Arg → Cys mutation in the LDL receptor that contributes to spontaneous hypercholesterolemia in pigs. J. Lipid Res. 40:475-485.
25. Gustafsson, A. C., Kijas, J. M. H., Alderborn, A., Uhlen, M., Andersson, L. and Lundeberg, J. 2001. Screening and scanning of single nucleotide polymorphisms in the pig melanocortin 1 receptor gene (MC1R) by pyrosequencing. Anim. Biotechnol. 12:145-153.
26. Harlizius, B., Schober, S., Tammen, I. and Simon, D. 1996. Isolation of the bovine uridine monophosphate synthase gene to identify the molecular basis of DUMPS in cattle. J. Anim. Breed. Genet. 113:303-309.
27. Haslerrapacz, J., Ellegren, H., Fridolfsson, A. K.,

Kirkpatrick, B., Kirk, S., Andersson, L. and Rapacz, J. 1998. Identification of a mutation in the low density lipoprotein receptor gene associated with recessive familial hypercholesterolaemia in swine. Am. J. Med. Genet. 76:379-386.

28. Haton, B. M., Robinson, J. L. and Beever, J. E. 2000. Identification of the mutation responsible for factor XI deficiency in Holstein cattle. Proceedings of Plant and Animal Genome (PAG) VIII conference.
29. Hegasy, G. A., Manuelian, T., Hogasen, K., Jansen, J. H. and Zipfel, P. F. 2002. The molecular basis for hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II: point mutations in the factor H coding sequence block protein secretion. Am. J. Pathol. 161(6):2027-2034.
30. Hillier, L. W., Miller, W., Birney, E., Warren, W., Hardison, R. C., Ponting, C. P., Bork, P., Burt, D. W., Groenen, M. A. and Delany, M. E. 2004, Sequence and comparative analysis of the chicken genome provide unique perspectives on vertebrate evolution. Nature 432:695-716.
31. Hirano, T., Hirotsune, S., Sasaki, S., Kikuchi, T. and Sugimoto, Y. 2002. A new deletion mutation in bovine Claudin-16 (CL-16) deficiency and diagnosis. Anim. Genet. 33:118-122.
32. Hirano, T., Kobayashi, N., Itoh, T., Takasuga, A., Nakamaru, T., Hirotsune, S. and Sugimoto, Y. 2000. Null mutation of PCLN-1/Claudin-16 results in bovine chronic interstitial nephritis. Genome Res. 10:659-663.
33. Ikonen, T, Ojala, M. and Ruottinen, O. J. 1999. Associations between milk protein polymorphism and first lactation milkproduction traits in Finnish Ayrshire cows. Dairy Sci. 82:1026-1033.
34. Inaba, M., Yawata, A., Koshino, I., Sato, K., Takeuchi, M., Takakuwa, Y., Manno, S., Yawata, Y., Kanzaki, A., Sakai, J., Ban, A., Ono, K. and Maede, Y. 1996. Defective anion transport and marked spherocytosis with membrane instability caused by hereditary total deficiency of red cell band 3 in cattle due to a nonsense mutation. J. Clin. Invest. 97:1804-1817.
35. Jenkins, M. M., Leboeuf, R. D., Ruth, G. R. and Bloomer, J. R. 1998. A novel stop codon mutation (X417L) of the ferrochelatase gene in bovine protoporphyria, a natural animal model of the human disease. Biochim. Biophys. Acta - Molecular Basis of Disease 1408:18-24.
36. Jeon, J. T, Carlborg, O., Tornsten, A., Giuffra, E., Amarger, V., Chardon, P., Andersson-Eklund, L., Andersson, K., Hansson, I., Lundstrom, K. and Andersson, L. 1999. A paternally expressed QTL affecting skeletal and cardiac muscle mass in pigs maps to the IGF2 locus. Nat. Genet. 21(2):157-158.
37. Joerg, H., Fries, H. R., Meijerink, E. and Stranzinger, G. F. 1996. Red coat color in Holstein cattle is associated with a deletion in the MSHR gene. Mamm. Genome 7(4):317-318.
38. Jungerius, B. J., Rattink, A. P., Crooijmans R. P., van der Poel, J. J., van Oost, B. A., tePas, M. F. and Groenen, M. A. 2003. Development of a single nucleotide polymorphism map of porcine chromosome 2. Anim. Genet. 34:429-437.
39. Kawakura, K., Miyake, Y. I., Murakami, R. K., Kondoh, S., Hirata, T. I. and Kaneda, Y. 1996. Deletion of the SRY region on the Y chromosome detected in bovine gonadal hypoplasia (XY female) by PCR. Cytogenet. Cell Genet. 72:183-184.
40. Kijas, J. M. H., Moller, M., Plastow, G. and Andersson, L. 2001. A frameshift mutation in MC1R and a high frequency of somatic reversions cause black spotting in pigs. Genetics 158:779-785.
41. Kim, K. S., Larsen, N., Short, T., Plastow, G. and Rothschild, M. F. 2000. A missense variant of the porcine melanocortin-4 receptor (MC4R) gene is associated with fatness, growth, and feed intake traits. Mamm. Genome 11(2):131-135.
42. Kim, K. S. and Rothschild, M. F. 2001. Mapping of the porcine agouti-related protein (AGRP) gene to chromosome 6. Anim. Genet. 32:325-326.
43. Kunieda, T., Nakagiri, M., Takami, M., Ide, H. and Ogawa, H. 1999. Cloning of bovine LYST gene and identification of a missense mutation associated with Chediak-Higashi syndrome of cattle. Mamm. Genome 10(12):1146-1149.
44. Lee, S. J. 2004. Regulation of muscle mass by myostatin. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 20:61-86.
45. Leipprandt, J. R., Chen, H., Horvath, J. E., Qiao, X. T., Jones, M. Z. and Friderici, K. H. 1999. Identification of a bovine beta-mannosidosis mutation and detection of two beta-mannosidase pseudogenes. Mamm. Genome 10:1137-1141.
46. Li, H. and Schwartz, N. B. 1995. Gene structure of chick cartilage chondroitin sulfate proteoglycan (aggrecan) core protein. J. Mol. Evol. 41:878-885.
47. Lin, C. Y., McAllister, A. J., Ng-Kwai-Hang, K. F. and Hayes, J. F. 1986. Effects of milk protein loci on first lactation production in dairy cattle. J. Dairy Sci. 69:704-712.
48. Linville, R. C., Pomp, D., Johnson, R. K. and Rothschild, M. F. 2001. Candidate gene analysis for loci affecting litter size and ovulation rate in swine. J. Anim. Sci. 79(1):60-67.

49. Lunden, A., Marklund, S., Gustafsson, V. and Andersson, L. 2002. A nonsense mutation in the FMO3 gene underlies fishy off-flavor in cow's milk. Genome Res. 12:1885-1888.
50. Maak, S., Jaesert, S., Neumann, K. and von Lengerken, G. 2003. Characterization of the porcine CDKN3 gene as a potential candidate for congenital splay leg in piglets. Genet Sel Evol. 35(Suppl. 1):S157-165.
51. Maclachlan, I., Nimpf, J., White, H. B. and Schneider, W. J. 1993. Riboflavinuria in the rd chicken - 5'-splice site mutation in the gene for riboflavin-binding protein. J. Biol. Chem. 268: 23222-23226.
52. Maillard, J. C., Berthier, D., Chantal, I., Thevenon, S., Sidibe, I., Stachurski, F., Belemsaga, D., Razafindraibe, H. and Elsen, J. M. 2003. Selection assisted by a BoLA-DR/DQ haplotype against susceptibility to bovine dermatophilosis. Genet. Sel. Evol. 35(Suppl. 1):S193-200.
53. Marklund, L., Moller, M. J., Sandberg, K. and Andersson, L. 1996. A missense mutation in the gene for melanocyte-stimulating hormone receptor (MC1R) is associated with the chestnut coat color in horses. Mamm. Genome 7:895-899.
54. Marron, B. M., Robinson, J. L., Gentry, P. A. and Beever, J. E. 2004. Identification of a mutation associated with factor XI deficiency in Holstein cattle. Anim. Genet. 35(6):454-456.
55. Matsumine, H., Herbst, M. A., Ou, S. H. I., Wilson, J. D. and Mcphaul, M. J. 1991. Aromatase Messenger RNA in the Extragonadal Tissues of Chickens with the Henny-Feathering Trait Is Derived from a Distinctive Promoter Structure That Contains a Segment of a Retroviral Long Terminal Repeat - Functional Organization of the Sebright, Leghorn, and Campine Aromatase Genes. J. Biol. Chem. 266:19900-19907.
56. Mcphee, C. P. and Reichmann, K. G. 1990. A genetic analysis of lysosomal enzyme activities in Brahman cattle. Aust. J. Agric. Res. 41:205-211.
57. McPherron, A. C. and Lee, S. J. 1997. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94:12457-12461.
58. Meijerink, E., Neuenschwander, S., Fries, R., Dinter, A., Bertschinger, H. U., Stranzinger, G. and Vogeli, P. 2000. A DNA polymorphism influencing alpha(1,2)fucosyltransferase activity of the pig FUT1 enzyme determines susceptibility of small intestinal epithelium to Escherichia coli F18 adhesion. Immunogenetics 52:129-136.
59. Mekchay, S., Ponsuksili, S., Schellander, K. and Wimmers, K. 2003. Association of the porcine C3 gene with haemolytic complement activity in the pig. Genet. Sel. Evol. 35(Suppl. 1):S83-96.
60. Metallinos, D. L., Bowling, A. T. and Rine, J. 1998. A missense mutation in the endothelin-B receptor gene is associated with Lethal White Foal Syndrome: an equine version of Hirschsprung disease. Mamm. Genome 9:426-431.
61. Meyer, T. S., Fedde, M. R., Cox, J. H. and Erickson, H. H. 1999. Hyperkalaemic periodic paralysis in horses: a review. Equine Vet. J. 31:362-367.
62. Milan, D., Jeon, J. T., Looft, C., Amarger, V., Robic, A., Thelander, M., Rogel-Gaillard, C., Paul, S., Iannuccelli, N., Rask, L., Ronne, H., Lundstrom, K., Reinsch, N., Gellin, J., Kalm, E., Le Roy, P., Chardon, P. and Andersson, L. 2000. A mutation in PRKAG3 associated with excess glycogen content in pig skeletal muscle. Science 288:1248-1251.
63. Moller, M., Berg, F., Riquet, J., Pomp, D., Archibald, A., Anderson, S., Feve, K., Zhang, Y., Rothschild, M., Milan, D., Andersson, L. and Tuggle, C. K. 2004. High-resolution comparative mapping of pig Chromosome 4, emphasizing the FAT1 region. Mamm. Genome 15(9):717-731.
64. Nagahata, H., Higuchi, H. and Kasamatsu, M. 2000. Analysis of cell-mediated cytotoxicity of CD18-deficient bovine neutrophils. Comparative Haematology International 10:102-104.
65. Nagahata, H., Oota, H., Nitanai, A., Oikawa, S., Higuchi, H., Nakade, T., Kurosawa, T., Morita, M. and Ogawa, H. 2002. Complex vertebral malformation in a stillborn Holstein calf in Japan. J. Vet. Med. Sci. 64:1107-1112.
66. Nezer, C., Moreau, L., Brouwers, B., Coppieters, W., Detilleux, J., Hanset, R., Karim, L., Kvasz, A., Leroy, P. and Georges, M. 1999. An imprinted QTL with major effect on muscle mass and fat deposition maps to the IGF2 locus in pigs. Nat. Genet. 21(2):155-6.
67. Nielsen, U. S., Aamand, G. P., Andersen, O., Bendixen, C., Nielsen, V. H. and Agerholm, J. S. 2003. Effects of complex vertebral malformation on fertility traits in Holstein cattle. Livest. Prod. Sci. 79:233-238.
68. Nielsen, V. H., Bendixen, C., Arnbjerg, J., Sorensen, C. M., Jensen, H. E., Shukri, N. M. and Thomsen, B. 2000. Abnormal growth plate function in pigs carrying a dominant mutation in type X collagen. Mamm. Genome 11(12):1087-1092.
69. Nimpf, J., Radosavljevic, M. J. and Schneider, W.

J. 1989. Oocytes from the mutant restricted ovulator hen lack receptor for very low density lipoprotein. J. Biol. Chem. 264:1393-1398.

70. Ohba, Y., Kitagawa, H., Kitoh, K., Asahina, S., Nishimori, K., Yoneda, K., Kunieda, T. and Sasaki, Y. 2000. Homozygosity mapping of the locus responsible for renal tubular dysplasia of cattle on bovine Chromosome 1. Mamm. Genome 11:316-319.
71. Olsen, H. G., Vage, D. I., Lien, S. and Klungland, H. 2000. A DNA polymorphism in the bovine c-kit gene. Anim. Genet. 31:71.
72. Page, B. T., Casas, E., Quaas, R. L., Thallman, R. M., Wheeler, T. L., Shackelford, S. D., Koohmaraie, M., White, S. N., Bennett, G. L., Keele, J. W., Dikeman, M. E. and Smith, T. P. 2004. Association of markers in the bovine CAPN1 gene with meat tenderness in large crossbred populations that sample influential industry sires. J. Anim. Sci. 82(12):3474-3481.
73. Park, C. and Lewin, H. A. 1997. Current progress in cattle (linkage) mapping. Kor. J. Anim. Sci. 39:225-236.
74. Pathak, S. and Amoss, M. S. 1997. Genetic predisposition and specific chromosomal defects associated with sinclair swine malignant melanomas. Int. J. Oncol. 11:53-57.
75. Perez-Enciso, M., Toro, M. A., Tenenhaus, M. and Gianola, D. 2003. Combining gene expression and molecular marker information for mapping complex trait genes: a simulation study. Genetics 164:1597-1606.
76. Pielberg, G., Olsson, C., Syvanen, A. C. and Andersson, L. 2002. Unexpectedly high allelic diversity at the KIT locus causing dominant white color in the domestic pig. Genetics 160:305-311.
77. Pierce, K. D., Handford, C. A., Morris, R., Vafa, B., Dennis, J. A., Healy, P. J. and Schofield, P. R. 2001. A nonsense mutation in the alpha 1 subunit of the inhibitory glycine receptor associated with bovine myoclonus. Mol. Cell. Neurosci. 17:354-363.
78. Ricketts, M. H., Pohl, V., de Martynoff G., Boyd, C. D., Bester, A. J., van Jaarsveld, P. P. and Vassart, G. 1985. Defective splicing of thyroglobulin gene transcripts in the congenital goitre of the Afrikander cattle. EMBO J. 4:731-737.
79. Rothschild, M. F., Messer, L., Day, A., Wales, R., Short, T., Southwood, O. and Plastow, G. 2000. Investigation of the retinol-binding protein 4 (RBP4) gene as a candidate gene for increased litter size in pigs. Mamm. Genome 11(1):75-77.
80. Russo, V., Fontanesi, L., Davoli, R., Nanni Costa, L., Cagnazzo, M., Buttazzoni, L., Virgili, R. and Yerle, M. 2002. Investigation of candidate genes for meat quality in dry-cured ham production: the porcine cathepsin B (CTSB) and cystatin B (CSTB) genes. Anim. Genet. 33(2):123-131.
81. Sakurai, M., Zhou, J. H., Ohtaki, M., Itoh, T., Murakami, Y. and Yasue, H. 1996. Assignment of c-kit gene to swine chromosome 8P12-P21 by fluorescence *in situ* hybridization. Mamm. Genome 7:397.
82. Schwenger, B., Schober, S. and Simon, D. 1993. DUMPS cattle carry a point mutation in the uridine monophosphate synthase gene. Genomics 16(1):241-44.
83. Seitz, J. J., Schmutz, S. M., Thue, T. D. and Buchanan, F. C. 1999. A missense mutation in the bovine MGF gene is associated with the roan phenotype in Belgian Blue and Shorthorn cattle. Mamm. Genome 10:710-712.
84. Sharif, S., Mallard, B. A. and Sargeant, J. M. 2000. Presence of glutamine at position 74 of pocket 4 in the BoLA-DR antigen binding groove is associated with occurrence of clinical mastitis caused by Staphylococcus species. Vet. Immunol. Immunopathol. 76(3-4):231-238.
85. Shin, E. K., Rijkers, T., Pastink, A. and Meek, K. 2000. Analyses of TCRB rearrangements substantiate a profound deficit in recombination signal sequence joining in SCID foals: Implications for the role of DNA-dependent protein kinase in V(D)J recombination. J. Immunol. 164:1416-1424.
86. Short, T. H., Rothschild, M. F., Southwood, O. I., McLaren, D. G., de Vries, A., van der Steen, H., Eckardt, G. R., Tuggle, C. K., Helm, J., Vaske, D. A., Mileham, A. J. and Plastow, G. S. 1997. Effect of the estrogen receptor locus on reproduction and production traits in four commercial pig lines. J. Anim. Sci. 75(12):3138-42.
87. Shuster, D. E., Kehrli, M. E., Ackermann, M. R. and Gilbert, R. O. 1992. Identification and Prevalence of a Genetic Defect That Causes Leukocyte Adhesion Deficiency in Holstein Cattle. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:9225-9229.
88. Smith, E. J., Brojatsch, J., Naughton, J. and Young, J. A. T. 1998. The CAR1 gene encoding a cellular receptor specific for subgroup b and d avian leukosis viruses maps to the chicken tvb locus. J. Virol. 72: 3501-3503
89. Smith, T. P., Showalter, A. D., Sloop, K. W., Rohrer, G. A., Fahrenkrug, S. C., Meier, B. C. and Rhodes, S. J. 2001. Identification of porcine Lhx3 and SF1 as candidate genes for QTL affecting growth and reproduction traits in swine. Anim. Genet. 32(6):344-50.

90. Soethout, E. C., Verkaar, E. L., Jansen, G. H., Muller, K. E. and Lenstra, J. A. 2002. A direct StyI polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) test for the myophosphorylase mutation in cattle. J. Vet. Med. A Physio. Pathol. Clin. Med. 49:289-290.
91. Tajima, M., Miyake, S., Takehana, K., Kobayashi, A., Yamato, O. and Maede, Y. 1999. Gene defect of dermatan sulfate proteoglycan of cattle affected with a variant form of Ehlers-Danlos syndrome. J. Vet. Intern. Med. 13:202-205.
92. Takeda, H., Takami, M., Oguni, T., Tsuji, T., Yoneda, K., Sato, H., Ihara, N., Itoh, T., Kata, S. R., Mishina, Y., Womack, J. E., Moritomo, Y., Sugimoto, Y. and Kunieda, T. 2002. Positional cloning of the gene LIMBIN responsible for bovine chondrodysplastic dwarfism. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99:10549-10554.
93. Tobita-Teramoto, T., Jang, G. Y., Kino, K., Salter, D. W., Brumbaugh, J. and Akiyama, T. 2000. Autosomal albino chicken mutation (c(a)/c(a)) deletes hexanucleotide (-Delta GACTGG817) at a copper-binding site of the tyrosinase gene. Poult. Sci. 79:46-50.
94. Tsiaras, A. M., Bargouli, G. G., Banos, G. and Boscos, C. M. 2005. Effect of kappa-casein and beta-lactoglobulin loci on milk production traits and reproductive performance of Holstein cows. J. Dairy Sci. 88:327-334.
95. Tsujino, S., Shanske, S., Valberg, S. J., Cardinet, G. H., Smith, B. P. and Dimauro, S. 1996. Cloning of bovine muscle glycogen phosphorylase cDNA and identification of a mutation in cattle with myophosphorylase deficiency, an animal model for McArdle's disease. Neuromuscul. Disord. 6:19-26.
96. Van Laere, A. S., Nguyen, M., Braunschweig, M., Nezer, C., Collette, C., Moreau, L., Archibald, A. L., Haley, C. S., Buys, N., Tally, M., Andersson, G., Georges, M. and Andersson, L. 2003. A regulatory mutation in IGF2 causes a major QTL effect on muscle growth in the pig. Nature 425:832-836.
97. Vasilatosyounken, R., Dunnington, E. A., Siegel, P. B. and Mcmurtry, J. P. 1997. Tissue-specific alterations in insulin-like growth factor-i concentrations in response to 3,3',5-triiodo-l-thyronine supplementation in the growth hormone receptordeficient sex-linked dwarf chicken. Gen. Comp. Endocrinol. 105:31-39.
98. Wang, X., Korstanje, R., Higgins, D. and Paigen, B. 2004. Haplotype analysis in multiple crosses to identify a QTL gene. Genome Res. 14:1767-1772.
99. Watanabe, T., Ihara, N., Itoh, T., Fujita, T. and Sugimoto, Y. 2000. Deletion mutation in Drosophila ma-l homologous, putative molybdopterin cofactor sulfurase gene is associated with bovine xanthinuria type II. J. Biol. Chem. 275(29):21789- 21792.
100. Weinshilboum, R. and Wang, L. 2004. Pharmacogenomics: bench to bedside. Nat. Rev. Drug. Discov. 3(9):739-748.
101. Weissmann, C., Enari, M., Klohn, P. C., Rossi, D. and Flechsig, E. 2002. Transmission of prions. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99:16378-16383.
102. White, S. N., Taylor, K. H., Abbey, C. A., Gill, C. A. and Womack, J. E. 2003. Haplotype variation in bovine Toll-like receptor 4 and computational prediction of a positively selected ligand-binding domain. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 100(18): 10364-10269.
103. Winter, A., Kramer, W., Werner, F. A., Kollers, S., Kata, S., Durstewitz, G., Buitkamp, J., Womack, J. E., Thaller, G. and Fries, R. 2002. Association of a lysine-232/alanine polymorphism in a bovine gene encoding acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase (DGAT1) with variation at a quantitative trait locus for milk fat content. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99(14):9300-5.
104. Yamakuchi, H., Agaba, M., Hirano, T., Hara, K., Todoroki, J., Mizoshita, K., Kubota, C., Tabara, N. and Sugimoto, Y. 2000. Chediak-Higashi syndrome mutation and genetic testing in Japanese black cattle (Wagyu). Anim. Genet. 31:13-19.
105. Yu, T. P., Tuggle, C. K., Schmitz, C. B. and Rothschild, M. F. 1995. Association of PIT1 polymorphisms with growth and carcass traits in pigs. J. Anim. Sci. 73(5):1282-1288.
106. Zhang, B., Healy, P. J., Zhao, Y., Crabb, D. W. and Harris, R. A. 1990. Premature translation termination of the Pre-E1-Alpha-Subunit of the branched chain Alpha-Ketoacid Dehydrogenase as a cause of Maple Syrup Urine Disease in Polled Hereford calves. J. Biol. Chem. 265:2425-2427.

(접수일자 : 2005. 3. 9. / 채택일자 : 2005. 5. 10.)