

한우 유전체 정보를 활용한 육질관련 DNA chip 및 산업화 시스템 개발에 관한 연구

Development of DNA chip and industrialized
system associated with meat quality of Korean
cattle using bovine genome information

주관연구기관: (주)에스엔피제네틱스
협동연구기관: 서울대학교

농림수산식품자료실



0015553

농림부

제 출 문

농림부 장관 귀하

본 보고서를 “한우 유전체 정보를 활용한 육질관련 DNA chip 및 산업화 시스템 개발에 관한 연구” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2007 년 12 월 31 일

주관연구기관명 : (주)에스엔피제네틱스

총괄연구책임자 : 신 형 두

세부연구책임자 : 신 형 두

협동연구기관명 : 서울대학교

협동연구책임자 : 김 희 발

연 구 원 : 정 현 섭 외 12명

요 약 문

I. 제 목

한우 유전체 정보를 활용한 육질관련 DNA chip 및 산업화 시스템 개발에 관한 연구

II. 연구개발의 목적 및 필요성

현재 우리 나라의 전통적인 육종에 의한 육질 우수 한우 발굴 및 육종에 관한 연구는 많은 한계점이 있으며, 특히 육질 표현형 관련 표지유전자 발굴에 관한 연구는 단편적으로 이루어져왔고 그 결과 현재 몇 개의 유전자가 발굴 되었으나 분자 유전학적 기법을 이용한 한우의 육질 발굴에 대한 체계적인 연구를 위해서는 절대적으로 부족한 상황임. 이미 농업 선진국에서는 우수 형질에 관련된 주요 유전자들 (Leptin, Thyloglobulin, Calpastatin 등)이 규명되었고, 소, 돼지, 닭 등에서도 SNP (Single Nucleotide Polymorphism, 단일염기 다형성) 발굴 및 EST (Expressed Sequence Tags, 기능성 유전자 부위) project가 1990년대 중반 이후 시작되어, 기능성 유전자 부위와 경제형질과의 관련성 분석 연구가 활발히 추진되고 있음. 국내의 경우, 2002년부터 시작된 쇠고기 수입개방 대응 차원의 한우 경쟁력 제고를 위한 유전자원 확보와 육질 관련 contents를 이용한 한우 유전능력 제고가 필요하며, 국가 산업의 주요한 부분을 차지할 생명공학 산업의 보호 차원에서 독자적인 유전자원의 확보가 시급한 상황임.

III. 연구개발 내용 및 범위

본 연구는 한우의 근육 및 지방 세포로부터 세포의 분화와 관련하여 대량 발굴된 표지유전자의 bioinformatics를 이용한 기능적 분석·분류를 통하여 유용유전자 contents 확보하고, 발굴된 후보유전자에서 genetic marker 발굴을 통한 한우 특유의 SNP 정보 획득하여 한우 특유의 SNP DB 구축하고자 함. 또한, 대규모 genome scanning, Haplotype 및 Linkage Disequilibrium (LD) analysis를 통한 육질과 관련되는 SNP contents을 대량 발굴하고, 검증된 주요 유전자 SNP를 기존 고전 선발 방법 (예, 선발지수)에 조합한 모델을 개발 및 한우 집단에 적용하여 발굴된 육질 관련 SNP contents를 이용한 중모우 선발 및 이를 이용한 한우 개량의 방법 제시하고자 함.

IV. 연구개발 결과 및 활용에 대한 건의

한우 육질관련 유전자 21개에서 SNP 535개를 발굴하고, DB SNP 3,072개를 선정하여 한우 437두에서 genotyping하였으며, 통계분석을 통하여 한우 육질관련 DNA chip contents를 대량 발굴하였음. 생물 정보학을 이용하여 대량의 SNP 탐지 기술을 개발하였으며 탐지기술의 정교화함. 또한 단백질 도메인 특이적 SNP 패턴 추출 기법 및 육질 지방대사관련 유전자의 SNP변이에 따른 단백질 구조변화를 모델링하고 육질 관련 QTL 영역 내의 SNP를 추출함. 본 연구를 통해 발굴된 SNP는 한우 특이 SNP DB 구축에 활용하여 한우 SNP 연구기반 확립하고 한우 육질관련 DNA chip 제작에 contents로 활용하여 우수 한우 육종에 이용 가능할 것임. 또한 생물정보학을 이용하여 개발된 SNP 연구기술은 대량의 소 SNP 발굴 및 발굴된 SNP의 기능 예측기술로 활용하여 SNP 연구의 효율성을 증대할 수 있을 것임.

SUMMARY

(영문 요약문)

I. Title: Development of DNA chip and industrialized system associated with meat quality of Korean cattle using bovine genome information

II. Introduction and goal of study

The study on high meat quality in Korean cattle (Hanwoo) by traditional methods has a many limitation. There should be need to perform a high-throughput investigation of genetic marker against high meat quality trait by high molecular biology technology because few investigation of genetic marker has been performed in Korea. In case of advanced countries, several important genes (Leptin, Thyloglobulin, Calpastatin etc.) were already discovered. They have been actively performed a SNP discovery and EST project relating with economical trait begin from 1990 year. In case of domestic situation, independent possession of genetic resource should be need for conquest a beef market opening and Intellectual Property Rights.

III. Contents of study

In the study, we will obtain a useful gene contents through a functional analysis by bioinformatics against candidate genes in relating with adipose or muscle cell differentiation. And then, we will construct a Hanwoo specific SNP database after obtain Hanwoo specific SNP informations by genetic marker discovery in candidate genes. In addition, SNP contents of meat quality will be discovered by genome scanning, haplotype analysis, and Linkage Disequilibrium analysis. Verified SNPs and SNP contents of meat quality will be applied to improvement of Hanwoo breed.

IV. Proposal on practical application and research result

We discovered 535 SNP in 21 candidate genes and selected 3,072 SNPs in DB SNP for genotyping. After these SNPs genotyped in 437 cattle, we developed many DNA chip contents associated with meat quality by statistical analysis. We also developed elaborated high-throughput SNP scanning technology using bioinformatics. We performed a protein structure change remodeling according to SNP variation in lipid metabolism related genes, and extracted SNPs within meat quality related QTL region. Discovered SNPs will be applied to research material and breed development in Korean cattle (Hanwoo) through construction of SNP database. New SNP research technology by bioinformatics will be applied to high-throughput SNP screening in bovine and prediction of function in discovered SNPs. Therefore, these result will be highly helpful to increase a efficiency of SNP research.

CONTENTS

(영 문 목 차)

Chapter I. Introduction

Part 1. Development of DNA chip contents associated with meat quality of Korean cattle using bovine genome information	1
1. Introduction	1
2. Object	2
Part 2. SNP screening associated with meat quality and lipid metabolism using bioinformatics	3
1. Introduction and object	3
Part 3. Goal of study	4
Part 4. Contents of study	4

Chapter 2. Skill condition

1. Domestic skill condition	3
2. International skill condition	3

Chapter 3. Result

Part 1. Development of DNA chip contents associated with meat quality of Korean cattle using bovine genome information	6
1. Contents	6
2. Result	13
가. Published paper and patent	13
1) List of paper	13
2) List of patent	13
3) Summary	14
나. Result list of sequence variants discovery and genotyping	29
다. Result of sequence variants discovery in candidate genes	30
라. Result of stastical analysis and genotyping in candidate genes	63
마. Result of high-throughput SNP screening associated marbling score (MS) using DB	90
Part 2. SNP screening associated with meat quality and lipid metabolism using bioinformatics	95
1. Contents	95
가. Scanning high-throughput SNP	95
나. Extraction of protein domain specific SNP	96
다. Protein structure cahnge modeling in SNP variation associated with meat lipid metabolism	97
라. Elaboration of SNP scanning in bovine	98
마. SNP extraction in QTL region associated meat quality	99
2. Result	100
가. Candidated SNP within QTL region	100
나. cSNPer	101
다. BtSNPdb	103

라. nsSNP annotation	105
Chapter 4. Achievement of goal and contribution to relative area	108
Chapter 5. Plan of practical application	108
Chapter 6. International skill information in research term	110
Chapter 7. Reference	111
Appendix.	
Published papers	
Copies of patent	

목 차

제1장. 연구개발과제의 개요

제1절 한우 육질관련 DNA chip contents 개발 (제1세부)	1
1. 연구개발의 필요성	1
2. 목적	2
제2절 생물정보학을 이용한 육질관련 SNP의 탐색 (제1협동)	3
1. 연구개발의 필요성 및 목적	3
제3절 연구목표	4
제4절 추진내용	4

제2장. 국내외 기술개발 현황

1. 국외현황	5
2. 국내현황	5

제3장. 연구개발수행 및 결과

제1절 한우 육질관련 DNA chip contents 개발 (제1세부)	6
1. 연구내용	6
2. 연구결과	13
가. 대표연구성과(논문 및 특허)	13
1) 발표논문 목록	13
2) 특허출원 목록	13
3) 발표논문 요약	14
나. Sequence Variants Discovery 및 genotyping 분석결과 목록	29
다. 육질관련 후보유전자 Sequence Variants Discovery 결과	30
라. 육질관련 SNP 발굴 유전자 genotyping 및 통계분석 결과	63
마. DB SNP를 이용한 근내지방도(marbling score) 관련 SNP 대량 발굴 결과	90
제2절 생물정보학을 이용한 육질관련 SNP의 탐색 (제1협동)	95
1. 연구내용	95
가. 대량 SNP 탐지	95
나. 단백질 도메인 특이적 SNP 패턴 추출	96
다. 육질 지방대사관련 유전자의 SNP변이에 따른 단백질 구조변화 모델링	97
라. 소의 SNP 탐지기법 정교화	98
마. 육질 관련 QTL 영역 내의 SNP추출	99
2. 연구결과	100
가. 육질 관련 QTL 영역 내의 SNP 후보	100
나. cSNPer : EST에 생기는 SNP의 종류 판별	101
다. BtSNPdb : 소의 QTL 중심의 인터페이스에 기반한 SNP 데이터베이스	103
라. 구조 모델링에 근거한 nsSNP의 annotation	105

제4장. 목표달성도 및 관련분야에의 기여도	108
-------------------------------	-----

제5장. 연구개발결과의 활용계획	108
제6장. 연구개발과정에서 수집한 해외과학기술정보	110
제7장. 참고문헌	111

첨부.

발표논문

특허출원사본

제 1 장 연구개발과제의 개요

제 1 절 한우 육질관련 DNA chip contents 개발 (제1세부)

1. 연구개발의 필요성

- 전통적인 육종에 의한 육질 우수 한우 발굴 및 육종의 한계점
- 육질 표현형 관련 표지유전자 발굴에 관한 연구는 단편적으로 이루어져왔고 그 결과 현재 몇 개의 유전자가 발굴 되었으나 분자 유전학적 기법을 이용한 한우의 육질 발굴에 대한 체계적인 연구를 위해서는 절대적으로 부족함
- 농업 선진국에서 우수 형질에 관련된 주요 유전자들 (Leptin, Thyloglobulin, Calpastatin 등)이 규명되었고, 실제 산업에 적용하여 평가하고 있으며 이로 인하여 종축 개량의 가속화를 기대하고 있음
- 미국, 유럽, 일본 등지에서 소, 돼지, 닭 등에서도 SNP (Single Nucleotide Polymorphism, 단일염기 다형성) 발굴 및 EST (Expressed Sequence Tags, 기능성 유전자 부위) project가 1990년대 중반 이후 시작되었고, 기능성 유전자 부위와 경제형질과의 관련성 분석 연구가 추진되고 있음
- 국민 식생활 및 국민보건에 부합하는 한우 생산의 필요성 대두
- 최근 대량 염기 서열 및 대량 유전자 발현 분석 기술의 개발로 가축에서 많은 유전자 chip들이 만들어 지고 있으며, 한국의 제한된 육종 개량 조건하에서 한우 육질 관련 유전자들을 검색 및 규명하는데 한계가 있는 실정임
- 2003년 소의 genome project가 시작된 이래 2004년 95% 완료되어 일반에 공개되기 시작하였고, 2005년 99%이상의 완성도를 가진 정보를 이용할 수 있을 것으로 예상됨. 현재 소는 25,000 - 30,000개의 유전자를 가진 것으로 분석되었으며 이 결과를 바탕으로 한우의 육질 판별과 관련된 유전자의 연구는 가속화 될 것으로 기대됨
- 2002년부터 시작된 쇠고기 수입개방 대응 차원의 한우 경쟁력 제고를 위한 유전자원 확보와 육질 관련 contents를 이용한 한우 유전능력 제고가 필요하며, 기능성 유전자원의 경우 특히 제한적 공개가 이루어지고 있으며, 향후 국가간 경쟁의 심화로 정보획득이 용이치 않을 것이고, 국가 산업의 주요한 부분을 차지할 생명공학 산업의 보호 차원에서 독자적인 유전자원의 확보가 시급함
- Chip을 이용한 microarray 연구는 표현형에 영향을 주는 분자생물학적 연계성을 조절할 수 있는 찾는 수단을 제공할 수 있을 뿐만 아니라 상업적으로 이용이 가능한 유전자 marker를 제공할 것임
- 기존의 *In-silico* 상에서의 게놈 전체에 대한 SNP 데이터를 수집하는 기법은 false positive SNP이 다량 포함되는 등 문제점 존재

- *In-silico* 상의 SNP 탐지 기법은 향후 동물생명공학연구에 있어 근본적인 자료로써 이용될 것으로 전망되며, 소의 육질과 관련된 SNP를 탐색하는 실제적인 연구를 기반으로 하여 크게는 SNP 탐지에 관한 구체적이고 표준적 모델이 필요한 시점임
- 동물의 출생, 성장, 유지, 생산활동 등에 관여하는 여러 생체 메카니즘을 조절하여 표현형질로 나타나게 하는 것은 근본적으로 유전체의 정보, 특히 기능성 유전자의 발현 및 조절여부에 달려있어 기능성 유전자 내 SNP의 발굴을 통한 유전표지인자의 개발이 필요함
- 한우의 경제적 가치의 제고를 위해서는 유전체의 정보를 해석하고 형질과의 관련성을 이해하는 것이 필수적이며, 육질관련 유전표지인자 개발은 생명공학 산업의 주 대상으로써 이의 확보여부가 경쟁지위의 우열을 결정할 것임
- 한우 육종 관련 분야의 생명공학 기술 우위 거점 확보를 위한 SNP 분석 기술과 분자 지표로서의 대량의 SNP 발굴 기술 개발이 필요함
- 최근 새로운 technology의 급속한 발전에 의하여 육질관련 유전표지인자 개발의 가속화 가능
- 10대 성장동력 사업으로의 국가 시책에 부응

2. 목적

- Bioinformatics와 expression profiling 기법을 이용한 육질관련 유전자 발굴
- 한우의 근육 및 지방 세포로부터 세포의 분화와 관련하여 대량 발굴된 표지유전자의 bioinformatics를 이용한 기능적 분석·분류를 통하여 유용유전자 contents 확보
- 발굴된 후보유전자에서 genetic marker 발굴을 통한 한우 특유의 SNP 정보 획득
- 한우 특유의 SNP DB 구축
- 대규모 genome scanning, Haplotype 및 Linkage Disequilibrium analysis를 통한 육질과 관련된 SNP contents을 대량 발굴
- 검증된 주요 유전자 SNP를 기존 고전 선발 방법(예, 선발지수)에 조합한 모델을 개발 및 한우 집단에 적용
- 발굴된 육질 관련 SNP contents를 이용한 종모우 선발 및 이를 이용한 한우 개량의 방법 제시
- 형질관련 SNP contents를 기반으로 DNA chip 개발과 이를 통한 한우 품종개량 기반확보 및 한우 국제 경쟁력 제고

제 2 절 생물정보학을 이용한 육질관련 SNP의 탐색 (제1협동)

1. 연구개발의 목적 및 필요성

- ncDNA 및 유전자의 활성을 조절하는 RNA 외에 모든 유전자의 기능은 단백질 단위에서 이뤄진다. 또한, 단백질의 기능은 도메인 단위에서 결정된다. 때문에 도메인 특이적인 SNP를 찾으려는 시도가 점차 많아지고 있으며, 세계적인 유수의 그룹들이 몇 개의 큰 컨소시엄으로 나누어져 앞 다퉈 경쟁 중에 있음
- 이들은 SNP으로부터 종의 다양성과 인종적인 차이 및 표현형의 차이, 그리고 유전적 질병과 관련된 유용 정보를 얻으려는 목적을 갖고 있으며, 큰 자금력과 인력을 바탕으로 많은 자료를 생성하고 있음
- 세계 유수의 생물데이터베이스는 1,000,000 개에 이르는 SNP 정보를 포함하고 있으며, 선도 그룹은 NCBI의 dbSNP, ENSEMBL, UCSC의 게놈 브라우저 등이 있으나, 이들은 기존의 SNP annotation 데이터를 분류하고, 저장해놓은 단순 DB들임
- 기존의 *In-silico* 상에서의 게놈 전체에 대한 SNP 데이터를 수집하는 기법은 false positive SNP이 다량 포함되는 등 몇몇 문제점이 존재함
- *In-silico* 상의 SNP 탐지 기법은 향후 동물생명공학연구에 있어 근본적인 자료로써 이용될 것으로 전망하며, 소의 육질과 지방대사 관련 SNP을 탐색하는 실제적인 연구를 기반으로 하여 크기는 SNP 탐지에 관한 구체적이고 표준적 모델이 필요한 시점임
- 한우의 지방대사는 사람의 비만을 연구하는 데 중요 모델로써 중간 비교유전체 방법을 적용하기에 최적의 연구임

제 3 절 연구목표

세부과제명	연구목표	비고
○ 제 1 세부: 한우 육질관련 DNA chip contents 개발	○ 대규모 한우 시료에서 통계분석을 통한 육질 관련 DNA chip contents 개발	
○ 제 1 협동: 생물정보학을 이용한 육질관련 SNP의 탐색	○ 한우 육질관련 유전자 탐색 및 SNP 변이의 기능 분석	

제 4 절 추진내용

세부 및 협동과제명	추진내용
○ 제 1세부: 한우 육질관련 DNA chip contents 개발	<ul style="list-style-type: none"> ○ 한우 지방 및 근육세포 분화 등 육질관련 후보유전자 Sequence Variants Discovery ○ Web-based automated analysis ○ 한우 육질관련 후보유전자 변이의 분석집단 내 대량 탐색 ○ 통계분석을 통한 육질관련 DNA chip contents 발굴 : 다양한 통계기법을 이용하여 육질과 SNP의 상관관계 규명과 chip contents 개발
○ 제 1협동: 생물정보학을 이용한 한우 육질관련 SNP의 탐색	<ul style="list-style-type: none"> ○ 소에서의 대량 EST 서열 탐색서버 구축 ○ EST 서열처리 파이프라인 구축 ○ 육질 관련 유전자 특이적 Alternative splicing 분류 ○ 소의 단백질 도메인의 조직별 분류 및 데이터베이스화 ○ 비교유전체학적 방법을 이용한 보존된 서열 검색 ○ 단백질 구조 모델링 ○ 육질관련 SNP에 따른 단백질 구조 변화패턴의 예측 및 적용

제 2 장 국내외 기술개발 현황

1. 국외현황

- 2007년 이전까지 소의 유전체 지도가 작성되지 않았기 때문에 경제형질 관련 마커는 microsatellite를 이용하거나, 몇몇 경제형질 관련 유전자의 서열의 변이를 분석하여 SNP 동정하는 수준에 머물러 있음
- Hawken 등 (2004)은 소에서 적은 수의 EST와 mRNA 서열을 이용하여 SNP을 탐지하는 데이터 베이스를 구축하였음
- 방대한 양의 EST와 홀 지놈 샷건 시퀀싱에 의한 게놈 서열이 공개된 중, 쥐와 제브라 다니오 등에서는 최근 Guryev 등 (2005)은 *In-silico* 상에서 SNP을 수집하는 시스템에 관한 논문이 활발히 발표되고 있음
- 2007년 현재, 미국에서는 산업적으로 쓰이고 있는 GeneSTAR Quality Grad, GeneSTAR Tenderness, Igenity Tender-GENE 등의 유전자 표지 검정키트의 연관성을 검정하고, 정확한 품질척도를 개발하기 위해 국립육질평가 콘소시움이 구성되었음
- 관련 연구결과들이 데이터베이스로 정리되어 제공되고 있으며, 대표적인 DB는
OGMDB ; Obesity Gene Map Database <http://obesitygene.pbrc.edu/>
GOLD.db ; Genomics Of Lipid-associated Disorders <http://gold.tugraz.at>

2. 국내현황

- 한우의 mitochondria genome sequence 분석함 (축산연구소)
- 한우 종축 개량용 표지유전자 개발은 미비한 실정임
- 소에서 육질관련 연구뿐 아니라, 경제형질 관련 연구는 전무하며, 작은 수의 SNP에 대한 다양성을 살펴보는 연구가 시도되었음
- 충북대학교 김관석 교수팀은 비교유전체 기법을 사용하여 돼지의 QTL에 상응하는 coding SNP을 동정하여 SNP 지도를 구축하였음

제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과

제 1 절. 한우 육질관련 DNA chip contents 개발 (제1세부)

1. 연구수행 내용

○ 한우 시료 및 정보 확보 (축산연구소)

- 축산연구소 보유 한우 후대검정 시료의 단계적 확보를 통한 육질관련 genetic contents의 체계적 기반 확립
- 현재 축산연구소와 긴밀한 협력을 통해 437두의 한우 시료 확보됨

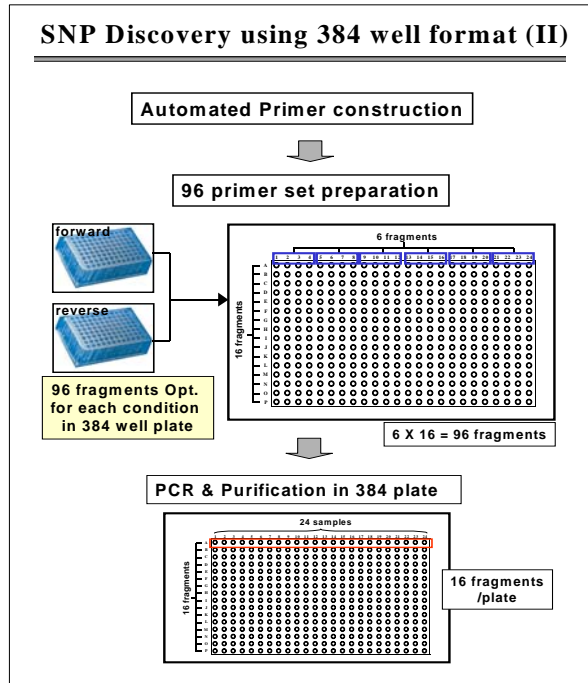
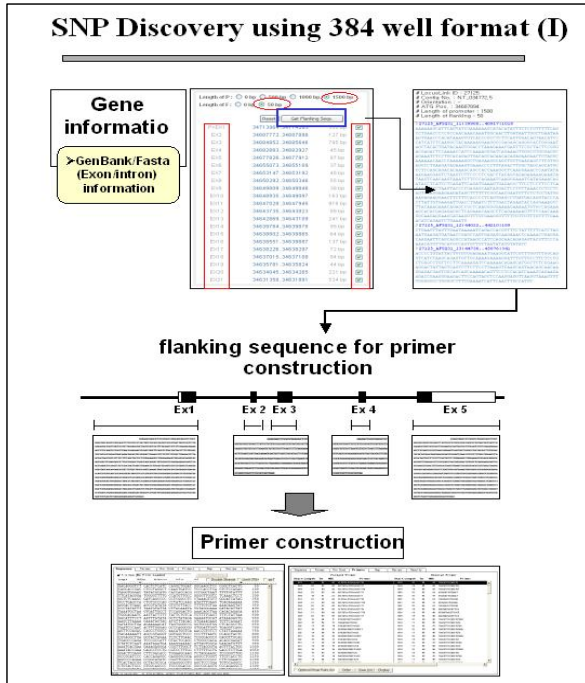
○ 한우 육질관련 후보유전자 선정

- 분석대상 유전자는 한우의 표현형으로 나타나 육질과 관련되는 것으로 예상되는 single gene 이나 gene family, pathway gene 또는 특정 chromosome 영역에서 선정할 수 있음. 이밖에 한우 외의 동물에서 표현 형질과 연관되는 것으로 밝혀진 유전자와 유사한 염기서열을 가진 유전자를 선정하거나, 각종 세포의 expression profiling 결과를 바탕으로 후보 유전자를 선정함

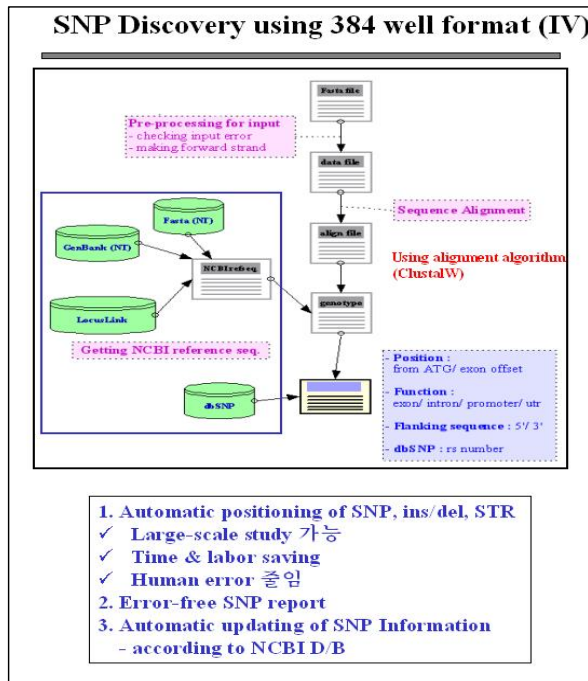
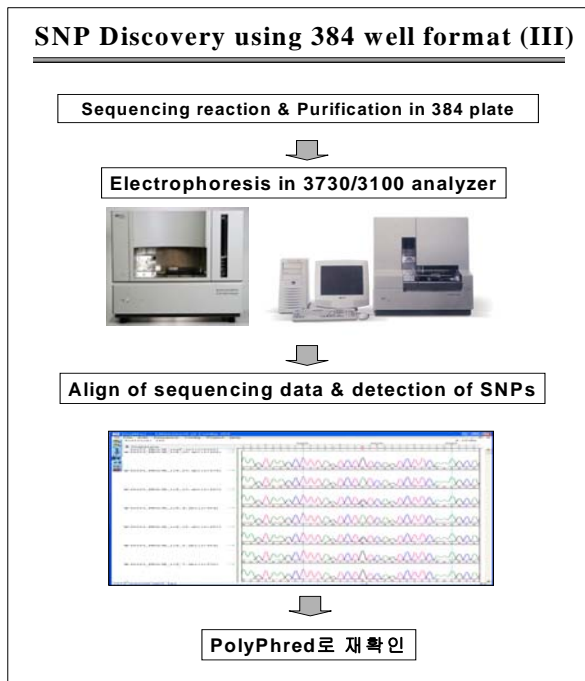
○ 한우 육질관련 후보유전자 Sequence Variants Discovery

- 제 1협동 분석결과를 통해 발굴된 한우 육질관련 유전자를 DNA chip contents 발굴의 후보로 선정하여 육질 판별용 genetic contents 개발
- Direct sequencing은 예비연구가 필요한 여타의 방법에 비해 sequence variants discovery가 빠르고 용이하며 가장 정확한 결과를 얻을 수 있는 장점이 있으며, 24 두의 한우 DNA를 이용한 direct sequencing은 5% 이상의 frequency를 지닌 polymorphism을 찾아낼 수 있는 확률이 약 90%에 달하며, 최소의 연구비로 최고의 결과를 얻을 수 있으며, 연구를 보다 고효율화하기 위해 384 well microplate system을 이용한 direct sequencing을 수행함
- Primer construction에서부터 적정실험, sequencing과 align을 통한 polymorphism 발굴, polymorphism reporting까지의 일련의 과정들을 system화 및 automation화함으로써 대량의 연구가 가능하게 됨
- (주)에스엔피제네틱스가 자체적으로 구축한 web-based gene information system을 통해 육

질관련 후보유전자의 5' region과 exon 등 필요한 염기서열 부분을 필요한 길이별로 자동적으로 선택하여 받아 PCR primer를 construction 함 (SNP Discovery using 384 well format(I) 참조)



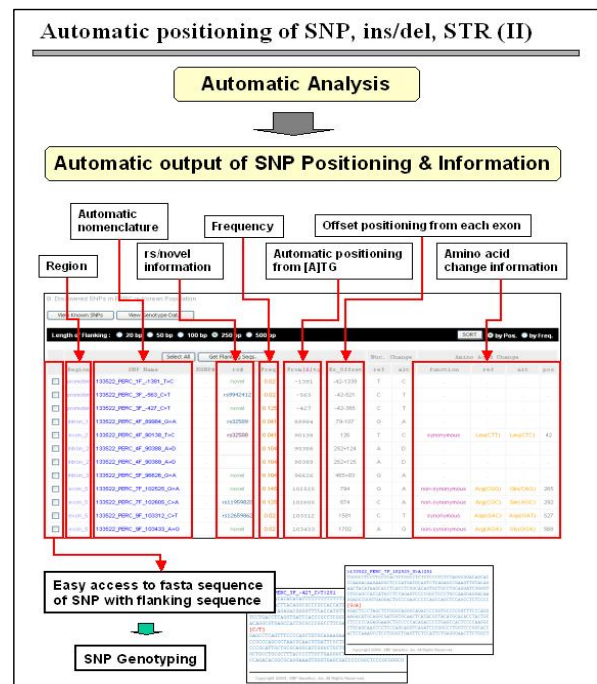
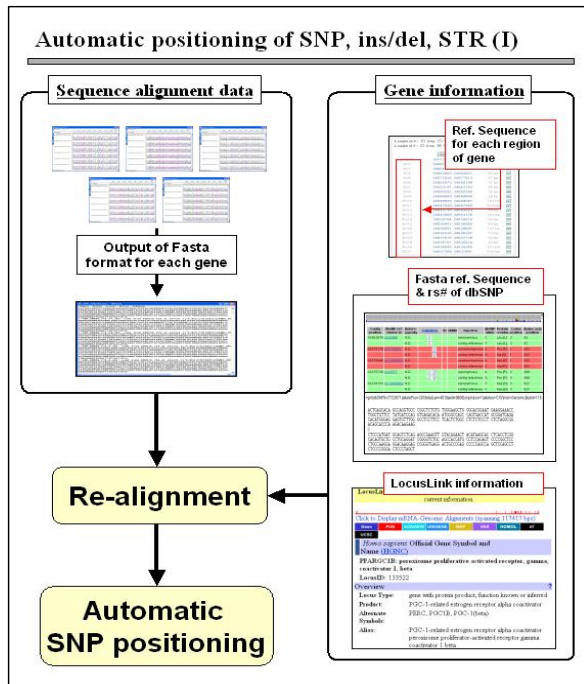
- 제작된 PCR primer 들은 96 deep well plate format으로 forward 및 reverse plate를 각각 제작하고 이를 384 well Opt plate system에서 조건 당 PCR optimization을 수행함으로써 고 효율의 optimization을 수행함 (SNP Discovery using 384 well format(II) 참조)



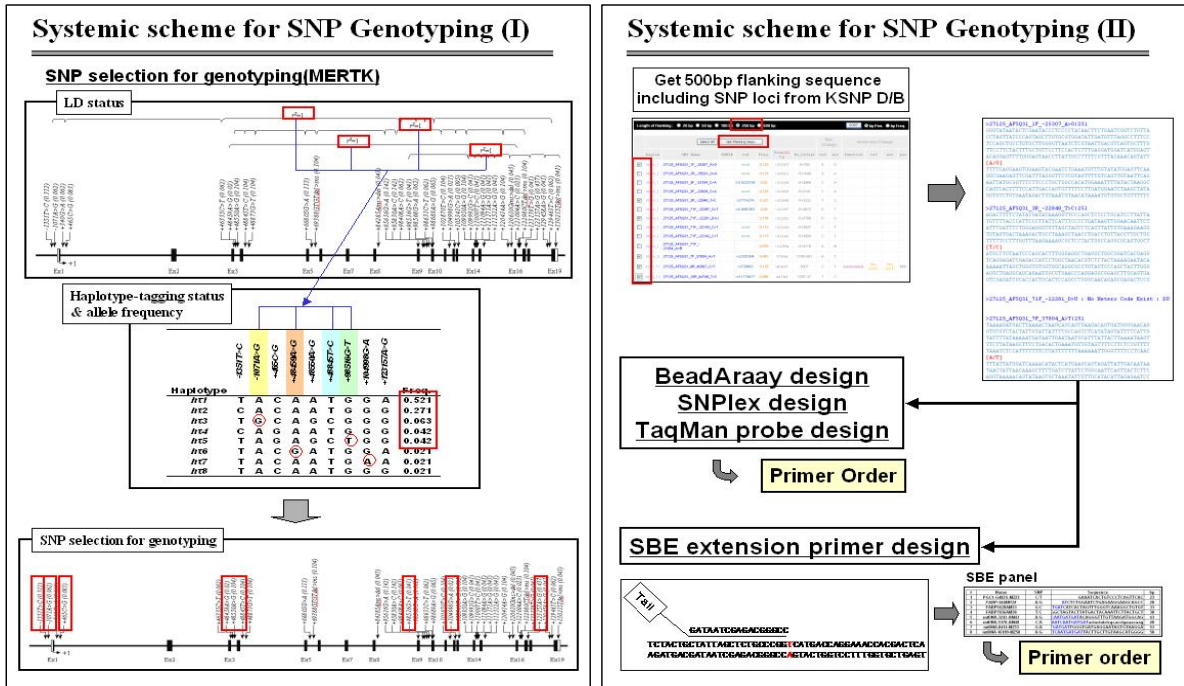
- 384 well format으로 구성된 sequencing plate를 이용하여 plate 당 16 fragment의 sequencing reaction 및 purification을 수행한 후, high-throughput system인 3730/3100 analyzer를 이용한 전기영동 및 DNASTar, Polyphred 등의 프로그램을 이용한 alignment를 수행함으로써 하루에 3,000 run/analysis 이상의 고 효율의 output이 가능한 최신의 system을 적용함 (Sequence Variants Discovery using 384 well format(III) 참조)
- 이를 통해 large-scale study 가 가능하고, 실험에서 분석까지 소요되는 시간 등을 절약할 수 있으며, 실험자의 발생 가능한 오류를 최소화 할 수 있음. 또한 Error-free polymorphism report를 통한 data의 신뢰성을 확보하고 구축된 SNP information이 NCBI D/B의 update에 따라 효율적으로 관리될 수 있어 SNP genotyping 및 통계분석을 통한 육질 표지 유전자 발굴에 최적화된 조건을 제공함 (SNP Discovery using 384 well format(IV) 및 SNP Database 참조). 이러한 혁신적인 system의 적용 및 기반기술이 구축되어 월 225 Mbp의 염기서열 분석이 가능함 (Capacity of DNA sequencing 참조)

○ Automatic positioning of SNP, insdel, STR

- Alignment 된 염기서열은 web-based analysis system에 입력하여 alignment algorithm인 ClustalW를 이용하여 re-alignment를 수행한 후 D/B화하고, NCBI reference sequence 및 dbSNP data와 자동적으로 비교함으로써 발굴된 SNP, insdel 및 STR의 automatic positioning을 구현함 (Automatic positioning of SNP, insdel, STR (I) 참조)

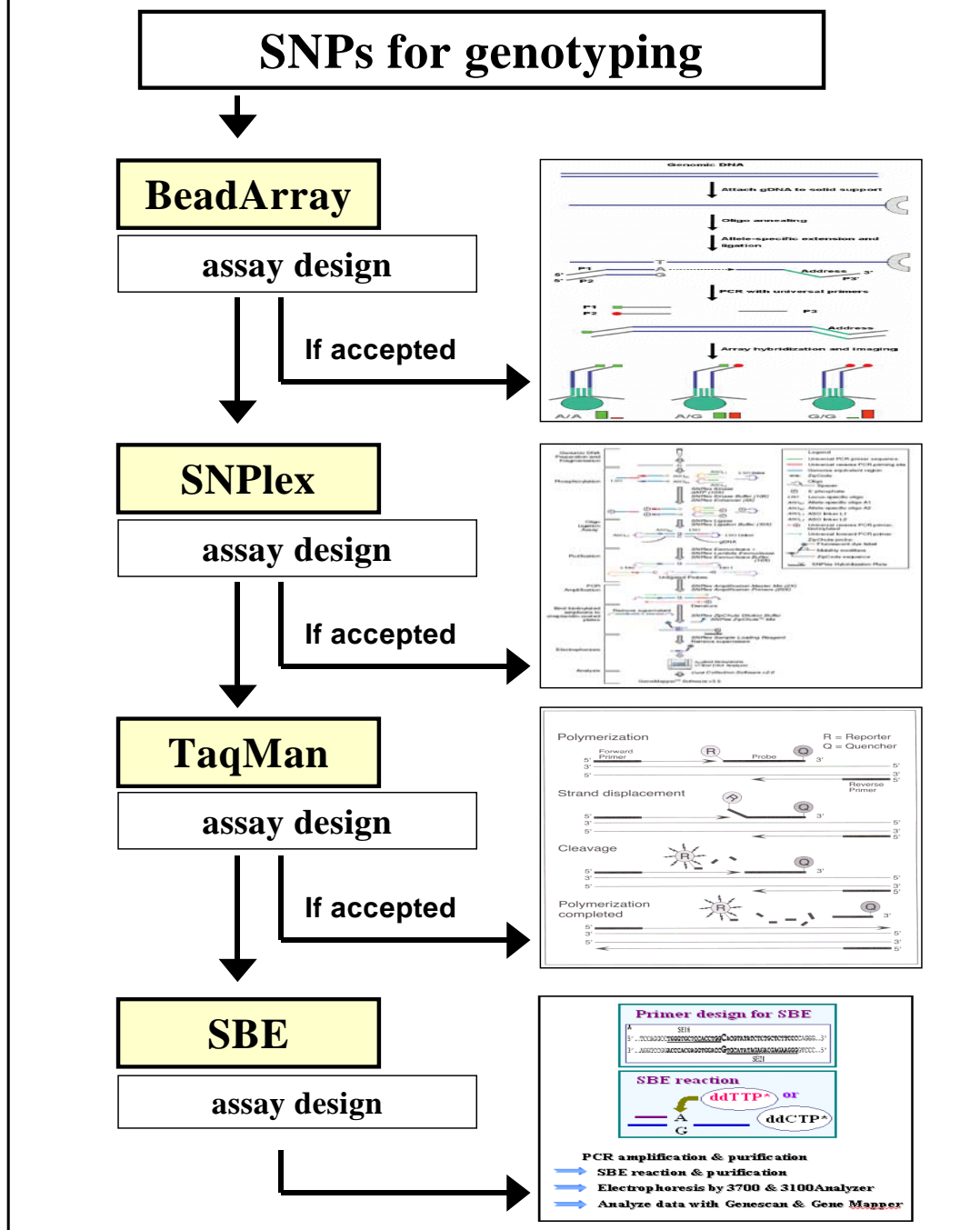


○ 한우 육질관련 후보유전자 변이의 분석집단 내 대량 탐색



- Sequence variants discovery 과정을 통해 한우에서 발굴된 SNP들은 LD status, haplotype-tagging status 및 allele frequency를 종합적으로 고려하여 선별하며, 자체 구축된 SNP D/B에서 SNP information 및 500 bp의 flanking sequence를 실시간으로 제공받아 Illumina BeadArray pool, SNPlex pool 및 TaqMan probe design을 수행하며, SBE extension primer를 위해 SNP locus 앞 또는 뒤까지의 염기서열을 tail sequence의 길이를 조정하여 multiplex panel을 구축함 (Systemic scheme for SNP Genotyping (I) 및 (II) 참조)
- Illumina BeadArray technology, SNPlex, TaqMan, 및 SBE 의 4가지 기법은 각각 typing 할 SNP의 규모에 따라 적절하게 선택·운용함으로써 단기간에 대량의 시료에서 다수의 SNP를 효율적으로 genotyping 할 수 있음. 우선 1,536 SNP들을 한번에 multiplex로 genotyping이 가능한 pool을 구성하고, 그 다음에 48 SNP들을 하나의 panel로 만들어 genotyping을 수행할 수 있는 SNPlex pool을 구성하고 pool에 포함되지 않은 SNP들은 TaqMan probe system을 이용하며, 최종적으로 SBE 기법을 위한 extension primer를 자체적으로 design함으로써 실험여건에 따른 최적의 기법을 선택함

Systemic scheme for SNP Genotyping



- 384 well microplate를 이용한 High-throughput genotyping system 이용으로 대량의 genotype를 분석하며, 실험 자동화를 위해 ABI 3100/3730 analyzer, 7900HT system, GeneAmp PCR System 9700, Hydra robot 등의 automation 장비를 이용함. 결과는 Gene-mapper, GeneScan, Genotyper 등 다양한 Software를 이용하여 분석함으로써 “557,000 genotype/일” 이상의 고효율로 SNP screening을 수행함

Performance & Advantage of SNP Genotyping Technology

	BeadArray	SNPlex	TaqMan	SBE
Multiplicity	1,536-plex	48-plex	Monoplex	5~10-plex
Conversion rate	Over 93%	Over 90%	Over 85%	Over 95%
Cost	Very low	Low	Relatively high	Relatively low
Accuracy	Very high	Very high	Very high	High
Experimental time required	3 days /Exp. cycle	3 days /Exp. cycle	3 hours /Exp. cycle	Over 1 weeks /Exp. cycle
Capacity	Over 3,600,000 Genotype/week	Over 270,000 Genotype/week	Over 100,000 Genotype/week	Over 30,000 Genotype/week

- High-throughput SNP genotyping and sequencing system의 이용

High-throughput SNP genotyping and sequencing system



○ 통계분석을 통한 육질관련 genetic contents 발굴

- (주)에스엔피제네틱스에서 그간 축적한 다양한 분석 기법을 이용하여 유전적 표지자와 관련된 다양한 genetic analysis (allele frequency, HWE, haplotype construction & frequency, Linkage Disequilibrium co-efficiency(|D'|, X² P value, r², d'²)를 수행함
- 또한 case-control analysis, multiple regression analysis 등의 다양한 통계 기법을 semi-automated scheme을 적용하여 SNP 및 haplotype의 육질관련 형질과의 연관성을 분석함. 즉, 시료의 genotype data와 통계 집단의 특성을 merging하여 library를 구성하고 육질관련성 분석을 위한 기본적인 분석 code를 자동화하여 SAS 시스템을 통한 분석을 수행함.
- 이를 통해 복잡한 분석 단계를 단순화하고 오류가능성을 배제함으로써 신속·정확한 결과를 얻어낼 수 있는 매우 효율적인 analysis system을 이용할 수 있음
- 집단분석을 통해 한우 육질관련 genetic contents를 개발함

Genetic & Statistical analysis

- **HWE, Heterozygosity**
- **Haplotype & LD analysis**
- **X² tests**
- **Fisher's Exact tests**
- **Logistic Regression**
- **Regression**
- **MHC**
- **Cox Relative Hazards Model**
- **Survival Analysis**
- **DCA**

2. 연구결과

가. 대표연구성과 (논문 및 특허)

1) 발표논문 목록

번호	저자명	논문명	학술지명	권,호 (페이지)	발행일
1	Hyun Sub Cheong, Du-Hak Yoon, Lyoung Hyo Kim, Byung Lae Park, Hye Won Lee, Sohng Namgoong, Eun Mi Kim, Eui Ryong Chung, Il-Cheong Cheong and Hyoung Doo Shin	Association Analysis between Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP3) Polymorphisms and Carcass Traits in Cattle	Asian-Aust. J. Anim. Sci.		In press
2	Seoae Cho, Tae Sung Park, Du-Hak Yoon, Hyun Sub Cheong, Sohng Namgoong, Byung Lae Park, Hye Won Lee, Chang Soo Han, Eun Mi Kim, Il-Cheong Cheong, Hee-bal Kim & Hyoung Doo Shin	Identification of genetic polymorphisms in <i>FABP3</i> and <i>FABP4</i> and putative association with back fat thickness in Korean native cattle	BMB Reports		In press
3	H.S. Cheong, D. Yoon, L.H. Kim, B.L. Park, H.W. Lee, C.S. Han, E.M. Kim, H. Cho, E.R. Chung, I. Cheong, H.D. Shin	Titin-cap (TCAP) polymorphisms associated with marbling score of beef	Meat Science	77:257 - 263	2007
4	Sunjin Moon, Hyoung Doo Shin, Hyun Sub Cheong, Hye Young Cho, Sohng Namgoong, Eun Mi Kim, Chang Su Han, Samsun Sung and Hee-bal Kim	BcSNPdb: Bovine Coding Region Single Nucleotide Polymorphisms Located Proximal to Quantitative Trait Loci	Journal of Biochemistry and Molecular Biology	40:95-99	2007
5	Hyun Sub Cheong, Du-Hak Yoon, Lyoung Hyo Kim, Byung Lae Park, Yoo Hyun Choi, Eui Ryong Chung, Yong Min Cho, Eng Woo Park, Il-Cheong Cheong, Sung-Jong Oh, Sung-Gon Yi, Taesung Park and Hyoung Doo Shin	Growth hormone-releasing hormone (GHRH) polymorphisms associated with carcass traits of meat in Korean cattle	BMC Genetics	7:35	2006
6	Park, Jun Hyung, Hee Kyung Park, Byeong Chul Kang, Eun Sil Song, Hyun Jung Jang, and Cheol Min Kim	Development of Genus- and Species-Specific Probe Design System for Pathogen Detection Based on 23S rDNA	J. Microbiol. Biotechnol.	16(5):740-747	2006
7	Hyun Sub Cheong, Du-Hak Yoon, Byung Lae Park, Lyoung Hyo Kim, Joon Seol Bae, Sohng Namgoong, Hae Won Lee, Chang Soo Han, Ji On Kim, Il-Cheong Cheong, Hyoung Doo Shin	A Single Nucleotide Polymorphism in <i>CAPNI</i> Associated With Marbling Score in Korean Cattle	BMC Genetics		In revision

2) 특허 출원 목록

번호	출원명칭	발명자	출원번호	출원일자
1	한우의 도체 형질과 연관된 선장 호르몬-방출 호르몬 유전자 다형성	(주)에스엔피제네틱스, 신형두	10-2005-0114635	2005.11.29
2	한우 도체 형질과 연관된 랩틴 다형성	(주)에스엔피제네틱스, 신형두	10-2005-0114636	2005.11.29
3	소의 근내 지방도와 연관되어 있는 티틴-캡 다형성	(주)에스엔피제네틱스, 신형두	10-2007-0033640	2007.04.05

3) 발표논문 요약

가) 소의 도체형질(Carcass traits)과 Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP3) 다형성간의 연관성 연구 결과

(영문제목: Association Analysis between Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP3) Polymorphisms and Carcass Traits in Cattle)

Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP3)은 IGF의 생활성을 조절하는 조절자(modulator)로, 사육소 (beef cattle)의 성장을 촉진시키는데 관여하는 후보유전자로 알려져 있음. 본연구에서는 한우를 대상으로 IGFBP3 유전자의 다형성을 조사한 결과 총 22개의 다형성을 발굴하였음.

이중 4개의 다형성(-854G>C, -100G>A, +421G>T and +3863C>A)을 선별하여 437두의 육우를 대상으로 genotyping을 수행하였음 (table 1).

Name	Position	Genotype				Frequency	Heterozygosity
-854G>C	Promoter	G	CG	C	N	0.371	0.467
		173	195	62	430		
-100A>G	5'UTR	A	AG	G	N	0.470	0.498
		124	208	98	430		
+421G>T	Intron1	G	GT	T	N	0.322	0.436
		174	245	18	437		
+3863C>A	Intron2	C	AC	A	N	0.230	0.354
		248	171	14	433		

Rare allele frequencies, heterozygosity calculated in Korean male beef cattle.

Promoter 부위에 위치하는 -854G>C 다형성의 경우, marbling score (MS)와 관련성을 보였음 (P=0.03). 본 연구는 상업적인 육우의 생산 전략에 유용한 정보로 유용한 활용이 기대됨 (table 4).

Trait	Loci	Location	Genotype			p
			C/C*	C/R*	R/R*	
CW	-854G>C	Promoter	173(309.78±33.61)	195(312.02±31.00)	62(312.94±38.30)	0.51
	-100A>G	5'UTR	124(309.10±35.33)	208(312.51±33.94)	98(312.62±29.89)	0.33
	+421G>T	Intron1	174(312.05±32.98)	245(311.21±34.17)	18(309.33±27.60)	0.99
	+3863C>A	Intron2	248(310.11±33.56)	171(313.28±32.42)	14(313.07±41.55)	0.45
	<i>ht2</i>	-	306(311.30±34.17)	122(311.57±31.19)		0.77
	<i>ht3</i>	-	323(311.29±32.71)	103(311.59±35.36)	2(313.50±41.72)	0.97
	<i>ht4</i>	-	341(312.23±33.04)	83(309.95±33.96)	4(268.00±9.02)	0.08
	MS	-854G>C	Promoter	173(2.32±1.40)	195(2.20±1.31)	62(1.82±1.03)
-100A>G		5'UTR	124(1.99±1.20)	208(2.30±1.37)	98(2.26±1.36)	0.12
+421G>T		Intron1	174(2.20±1.31)	245(2.22±1.36)	18(1.67±0.59)	0.38
+3863C>A		Intron2	248(2.31±1.37)	171(2.04±1.26)	14(2.14±1.17)	0.08
<i>ht2</i>		-	306(2.16±1.30)	122(2.25±1.36)		0.57
<i>ht3</i>		-	323(2.24±1.36)	103(2.03±1.20)	2(2.00±0.00)	0.17
<i>ht4</i>		-	341(2.14±1.30)	83(2.41±1.41)	4(1.75±0.96)	0.23

Genotype and haplotype distributions, means, standard deviations (SD), p values controlling for sire and age at slaughter as covariates was shown. *C/C, C/R, and R/R represent the common allele, heterozygotes and homozygotes for the rare allele, respectively. Significant associations are shown in boldface.

나) 한우의 back fat tickness 형질과 FABP3 및 FABP4 다형성과의 관련성 연구

(영문제목: Identification of genetic polymorphisms in *FABP3* and *FABP4* and putative association with back fat thickness in Korean native cattle)

본 연구의 목적은 beef cattle adipocyte fatty-acid binding protein 3 and 4 (*FABP3* and *FABP4*) 유전자의 다형성이 도체 무게(carcass weight) 및 back fat thickness 형질과 어떤 관련성이 있는지 알아보기 위함임.

24두의 한우를 대상으로 direct DNA sequencing에 의해 *FABP3* 및 *FABP4* 유전자에서 총 20개의 다형성을 동정하였음 (table 1).

Table 1. Genotypes and minor allele frequencies of 20 polymorphisms in *FABP3* and *FABP4* discovered in 24 unrelated Korean native cattle

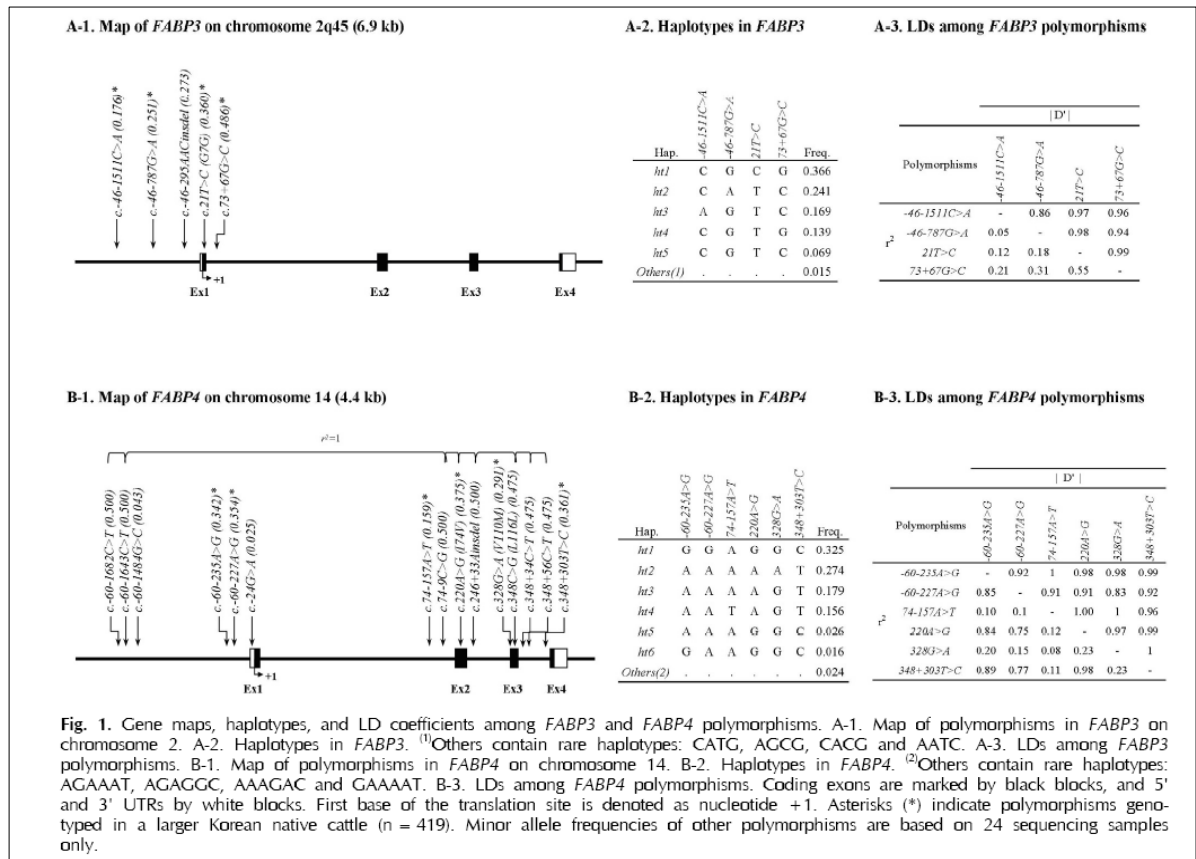
Gene	SNP name	Position	AA change	Genotype (N. of cattle)			Total N. of cattle	Minor allele frequency	Heterozygosity	HWE
FABP3	c.-46-1511C>A	Promoter	•	C(17)	AC(2)	A(3)	N(22)	0.182	0.298	0.005
	c.-46-787G>A	Promoter	•	G(15)	AG(9)	A(0)	N(24)	0.188	0.305	0.528
	c.-46-295AACinsdel	Promoter	•	ins(10)	insdel(12)	del(0)	N(22)	0.273	0.397	0.213
	c.21T>C (G7G)	Exon1	G7G	T(16)	CT(8)	C(0)	N(24)	0.167	0.278	0.619
	c.73+67G>C	Intron1	•	C(5)	CG(16)	G(3)	N(24)	0.458	0.497	0.244
FABP4	c.-60-1682C>T	Promoter	•	C(5)	CT(13)	T(5)	N(23)	0.500	0.500	0.822
	c.-60-1643C>T	Promoter	•	C(5)	CT(13)	T(5)	N(23)	0.500	0.500	0.822
	c.-60-1484G>C	Promoter	•	G(21)	CG(2)	C(0)	N(23)	0.043	0.083	0.977
	c.-60-235A>G	Promoter	•	G(8)	AG(5)	A(6)	N(19)	0.447	0.494	0.125
	c.-60-227A>G	Promoter	•	G(8)	AG(6)	A(5)	N(19)	0.421	0.488	0.308
	c.-24C>A	5'UTR	•	G(19)	AG(1)	A(0)	N(20)	0.025	0.049	0.993
	c.74-157A>T	Intron1	•	A(18)	AT(4)	T(0)	N(22)	0.091	0.165	0.896
	c.74-9C>G	Intron1	•	C(5)	CG(12)	G(5)	N(22)	0.500	0.500	0.913
	c.220A>G (I74V)	Exon2	I74V	A(5)	AG(12)	G(5)	N(22)	0.500	0.500	0.913
	c.246+33Ainsdel	Intron2	•	ins(5)	insdel(12)	del(5)	N(22)	0.500	0.500	0.913
	c.328C>A (V110M)	Exon3	V110M	G(9)	AG(10)	A(1)	N(20)	0.300	0.420	0.696
	c.348C>G (L116L)	Exon3	L116L	C(4)	CG(13)	G(3)	N(20)	0.475	0.499	0.399
	c.348+34C>T	Intron3	•	C(4)	CT(13)	T(3)	N(20)	0.475	0.499	0.399
	c.348+56C>T	Intron3	•	C(4)	CT(13)	T(3)	N(20)	0.475	0.499	0.399
	c.348+303T>C	Intron3	•	C(5)	CT(12)	T(3)	N(20)	0.450	0.495	0.638

이중, 발굴된 다형성의 minor allele frequency(MAF)등을 고려하여 10개의 다형성을 선별하여 419두를 대상으로 genotyping 분석을 수행함 (table 2).

Table 2. Genotypes and minor allele frequencies of 10 polymorphisms in *FABP3* and *FABP4* genotyped in a larger Korean native cattle (n = 419)

Gene	SNP name	Position	AA change	Genotype (N. of cattle)			Total N. of cattle	Minor allele frequency	Heterozygosity	HWE
FABP3	c.-46-1511C>A	Promoter	•	C(284)	AC(111)	A(17)	N(412)	0.176	0.290	0.354
	c.-46-787G>A	Promoter	•	G(230)	AG(159)	A(24)	N(413)	0.251	0.376	0.879
	c.21T>C (G7G)	Exon1	G7G	T(162)	CT(166)	C(55)	N(383)	0.360	0.461	0.504
FABP4	c.73+67G>C	Intron1	•	G(114)	CG(179)	C(103)	N(396)	0.486	0.500	0.166
	c.-60-235A>G	Promoter	•	A(179)	AG(193)	G(47)	N(419)	0.342	0.450	0.897
	c.-60-227A>G	Promoter	•	A(122)	AG(127)	G(38)	N(287)	0.354	0.457	0.863
	c.74-157A>T	Intron1	•	A(291)	AT(118)	T(7)	N(416)	0.159	0.267	0.444
	c.220A>G (I74V)	Exon2	I74V	A(159)	AG(201)	G(55)	N(415)	0.375	0.469	0.791
	c.328C>A (V110M)	Exon3	V110M	G(206)	AG(161)	A(37)	N(404)	0.291	0.413	0.793
	c.348+303T>C	Intron3	•	T(147)	CT(179)	C(44)	N(370)	0.361	0.461	0.643

FABP 유전자에서 선별된 10개의 다형성을 사용하여, SNP genotyping, haplotype 분석, linkage disequilibrium 연구등을 수행하였음 (fig. 1).



FABP4 유전자내의 220A>G (I74V)과 348+303T>C 다형성의 경우, back fat thickness (BF) 형질과 관련성을 보임 (P=0.02 and 0.01) (table 3).

Table 3. Association analyses of *FABP3* and *FABP4* polymorphisms with carcass traits (CW and BF) among Korean native cattle

Traits	Gene	SNP	Position	C/C	C/R	R/R	P
CW	<i>FABP3</i>	c.-46-1511C>A	Promoter	284 (313.36 ± 34.09)	111 (306.59 ± 34.34)	17 (304.94 ± 30.10)	0.33
		c.-46-787G>A	Promoter	230 (312.51 ± 34.82)	159 (309.16 ± 32.07)	24 (306.88 ± 35.44)	0.76
		c.21T>C (G7G)	Exon1	162 (307.27 ± 34.77)	166 (313.70 ± 31.00)	55 (307.58 ± 39.79)	0.21
		c.73+67G>C	Intron1	114 (314.60 ± 38.40)	179 (313.89 ± 31.26)	103 (302.31 ± 33.77)	0.04
		FABP3_ht1	.	178 (308.48 ± 34.43)	194 (314.44 ± 30.89)	62 (310.23 ± 37.81)	0.36
		FABP3_ht2	.	249 (312.99 ± 34.46)	161 (309.55 ± 31.50)	24 (307.25 ± 35.94)	0.74
		FABP3_ht3	.	302 (313.75 ± 33.44)	117 (306.88 ± 33.67)	15 (299.20 ± 27.10)	0.18
		FABP3_ht4	.	320 (309.18 ± 33.23)	107 (317.74 ± 31.62)	7 (315.57 ± 58.15)	0.13
		FABP3_ht5	.	375 (311.22 ± 33.52)	58 (312.60 ± 33.55)	1 (305.00)	0.99
		FABP4	c.-60-235A>G	Promoter	179 (313.26 ± 32.55)	193 (309.16 ± 34.84)	47 (309.77 ± 33.00)
	c.-60-227A>G	Promoter	122 (309.28 ± 32.32)	127 (302.83 ± 32.39)	38 (306.13 ± 31.18)	0.23	
	c.74-157A>T	Intron1	291 (310.75 ± 33.79)	118 (311.59 ± 34.42)	7 (319.14 ± 21.04)	0.84	
	c.220A>G (I74V)	Exon2	159 (313.33 ± 33.66)	201 (308.75 ± 33.19)	55 (313.22 ± 36.22)	0.21	
	c.328G>A (V110M)	Exon3	206 (311.50 ± 34.47)	161 (308.99 ± 33.03)	37 (312.00 ± 27.41)	0.85	
	c.348+303T>C	Intron3	147 (312.82 ± 34.35)	179 (306.73 ± 33.06)	44 (311.68 ± 35.34)	0.10	
	FABP4_ht1	.	193 (313.70 ± 32.85)	200 (309.22 ± 34.41)	41 (311.15 ± 31.56)	0.14	
	FABP4_ht2	.	234 (311.86 ± 34.33)	162 (310.18 ± 33.34)	38 (313.68 ± 28.74)	0.85	
	FABP4_ht3	.	287 (311.37 ± 32.07)	139 (310.41 ± 36.62)	8 (329.25 ± 19.34)	0.22	
	FABP4_ht4	.	306 (310.88 ± 33.26)	121 (312.24 ± 34.64)	7 (319.14 ± 21.04)	0.64	
	BF	<i>FABP3</i>	c.-46-1511C>A	Promoter	284 (0.72 ± 0.29)	111 (0.68 ± 0.26)	17 (0.62 ± 0.27)
c.-46-787G>A			Promoter	230 (0.69 ± 0.27)	159 (0.72 ± 0.30)	24 (0.68 ± 0.33)	0.69
c.21T>C (G7G)			Exon1	162 (0.70 ± 0.29)	166 (0.72 ± 0.28)	55 (0.69 ± 0.28)	0.57
c.73+67G>C			Intron1	114 (0.71 ± 0.27)	179 (0.73 ± 0.29)	103 (0.69 ± 0.28)	0.24
FABP3_ht1			.	178 (0.70 ± 0.28)	194 (0.71 ± 0.28)	62 (0.68 ± 0.26)	0.60
FABP3_ht2			.	249 (0.70 ± 0.26)	161 (0.71 ± 0.29)	24 (0.72 ± 0.35)	0.96
FABP3_ht3			.	302 (0.72 ± 0.29)	117 (0.67 ± 0.26)	15 (0.60 ± 0.27)	0.08
FABP3_ht4			.	320 (0.70 ± 0.28)	107 (0.70 ± 0.27)	7 (0.89 ± 0.31)	0.20
FABP3_ht5			.	375 (0.70 ± 0.28)	58 (0.74 ± 0.26)	1 (0.80)	0.72
FABP4			c.-60-235A>G	Promoter	179 (0.72 ± 0.28)	193 (0.70 ± 0.29)	47 (0.69 ± 0.28)
c.-60-227A>G		Promoter	122 (0.73 ± 0.28)	127 (0.69 ± 0.25)	38 (0.64 ± 0.28)	0.10	
c.74-157A>T		Intron1	291 (0.71 ± 0.28)	118 (0.68 ± 0.27)	7 (0.73 ± 0.28)	0.80	
c.220A>G (I74V)		Exon2	159 (0.74 ± 0.28)	201 (0.68 ± 0.27)	55 (0.69 ± 0.30)	0.02	
c.328G>A (V110M)		Exon3	206 (0.70 ± 0.29)	161 (0.70 ± 0.26)	37 (0.77 ± 0.31)	0.23	
c.348+303T>C		Intron3	147 (0.75 ± 0.29)	179 (0.69 ± 0.28)	44 (0.66 ± 0.27)	0.01	
FABP4_ht1		.	193 (0.72 ± 0.28)	200 (0.69 ± 0.28)	41 (0.66 ± 0.27)	0.16	
FABP4_ht2		.	234 (0.70 ± 0.29)	162 (0.69 ± 0.25)	38 (0.77 ± 0.31)	0.15	
FABP4_ht3		.	287 (0.69 ± 0.27)	139 (0.73 ± 0.29)	8 (0.83 ± 0.37)	0.18	
FABP4_ht4		.	306 (0.71 ± 0.28)	121 (0.68 ± 0.27)	7 (0.73 ± 0.28)	0.68	

Genotype and haplotype distributions, means, standard deviations (SD), P values controlling for sire and age at slaughter as covariates was shown. *C/C, C/R, and R/R represent the common allele, heterozygotes and homozygotes for the rare allele, respectively.

본 연구 결과를 통해, FABP4 유전자내 다형성이 사육소 (beef cattle)의 BF 형질에 중요한 유전자 요인으로 작용할 것으로 추정됨.

다) 소고기의 육질과 관련된 titin-gap 유전자의 다형성 연구

(영문제목: Titin-cap (TCAP) polymorphisms associated with marbling score of beef)

Marbling Score (MS)는 사육소의 도체 품질에 큰 영향을 미치는 중요한 양적형질 (qualitative trait)임. 본 연구는 한우에서 titin-gap 유전자 (TCAP)의 유전적 다형성과 도체품질간의 관련성을 연구하였음.

한우 24두를 대상으로 direct DNA sequencing 방법을 사용하여 1.2kb 크기의 TCAP 유전자에 존재하는 다형성을 조사하였음 (table 3).

Locus	Region	A.A. change	Genotype/no. of subjects			Total	Frequency	Heterozygosity
<i>g.83G>A</i>	Exon1	Arg18Gln	G	AG	A	23	0.022	0.043
			22	1	0			
<i>g.227C>T</i>	Intron1	-	C	CT	T	434	0.407	0.483
			158	199	77			
<i>g.310G>T</i>	Intron1	-	G	GT	T	437	0.096	0.174
			368	54	15			
<i>g.346G>A</i>	Intron1	-	G	AG	A	424	0.432	0.491
			151	180	93			
<i>g.592-597CTGCAG[Leu-Gln]insdel</i>	Exon2	112Leu-Gln insdel	ins	insdel	del	437	0.342	0.450
			191	193	53			

Rare allele frequencies and heterozygosity calculated in Korean cattle.

이중 4개의 다형성을 선택하여, 사육소 437두를 대상으로 genotyping을 수행하였음.

4개의 다형성에 대한 pair-wise linkage 분석 결과 강력한 linkage disequilibrium (LD)을 보였으며, 3가지의 주요 haplotype (freq.>0.2)이 발견되었다 (fig. 1).

통계분석 결과, intron 1 (*g.346G>A*)와 exon 2 (*g.595-597CTGCAG[Leu-Gln]insdel*) 다형성이 marbling score (MS)와 유의한 관련성을 나타내었음 ($P^{\text{cor.}}=0.003$ and 0.02). Haplotype 중 ht2[C-G-G-del]은 (MS)와 유의한 관련성을 나타내었음 ($P^{\text{cor.}}=0.0004$) (table 4).

본 연구결과는 TCAP 유전자의 다형성이 사육소의 도체 품질을 결정하는 중요한 유전적 요인중 하나일 것으로 사료됨.

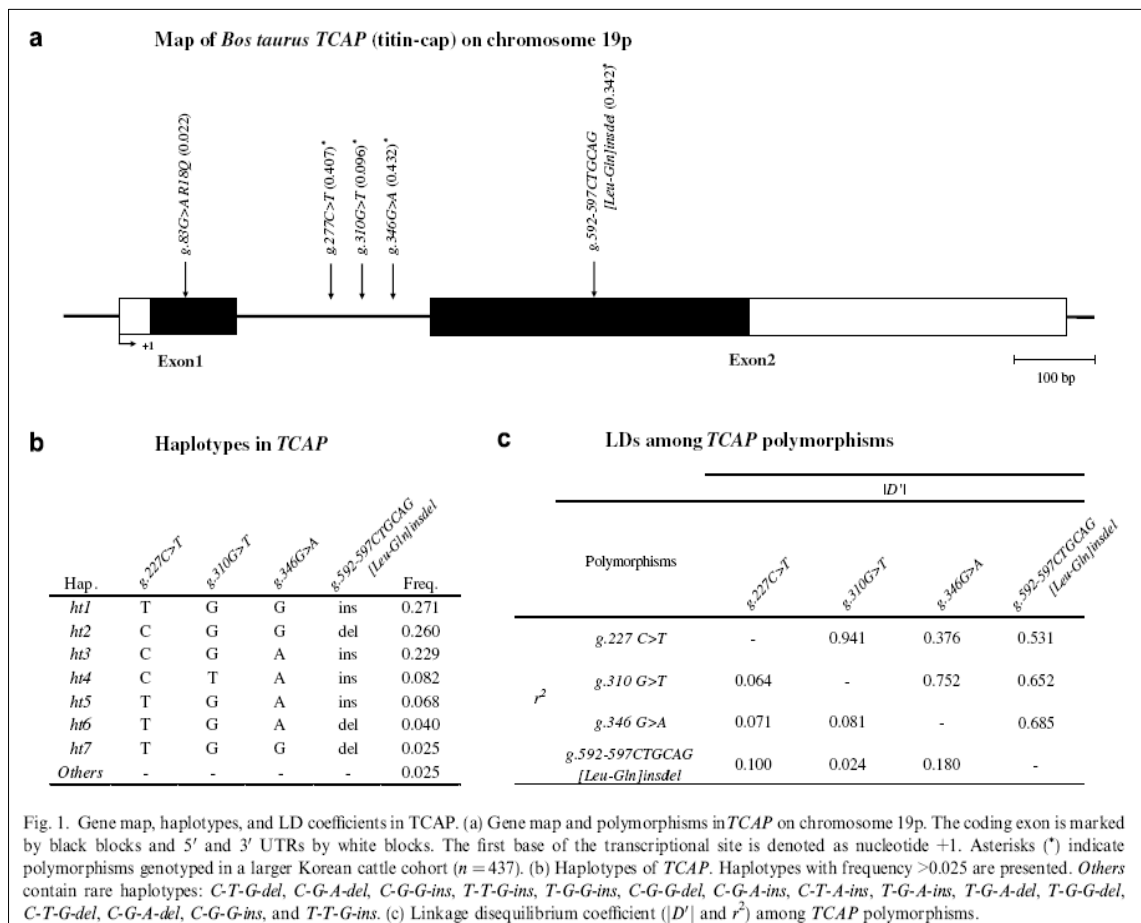


Table 4
Association analyses of *TCAP* polymorphisms with carcass traits (CW and MS) among Korean native cattle

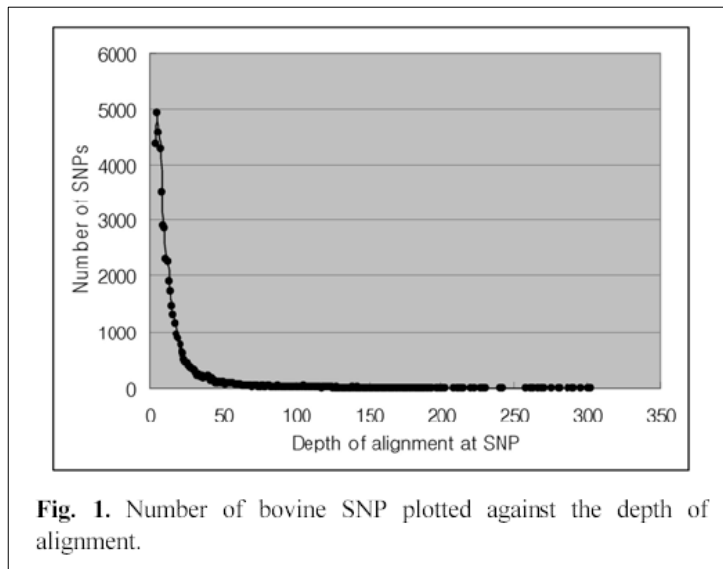
Trait	Loci	Location	Amino acid change	Genotype			P	$P^{cor.}$
				C/C ^a $N(\text{mean} \pm \text{SD})^b$	C/R ^a $N(\text{mean} \pm \text{SD})^b$	R/R ^a $N(\text{mean} \pm \text{SD})^b$		
CW	g.227C>T	Intron1	-	158(310.07 ± 32.99)	199(311.90 ± 33.25)	77(313.08 ± 35.28)	0.44	NS
	g.310G>T	Intron1	-	368(311.68 ± 33.12)	54(312.46 ± 34.54)	15(302.60 ± 36.91)	0.30	NS
	g.346G>A	Intron1	-	151(313.05 ± 33.86)	180(311.11 ± 32.95)	93(310.25 ± 34.59)	0.64	NS
	g.592-597CTGCAG [Leu-Gln]insdel	Exon2	112Leu-Gln insdel	191(311.41 ± 34.00)	193(312.67 ± 34.03)	53(307.32 ± 28.76)	0.77	NS
	ht1	-	-	233(309.39 ± 32.86)	171(314.25 ± 33.25)	33(311.73 ± 37.71)	0.33	NS
MS	ht2	-	-	245(310.91 ± 33.46)	157(314.24 ± 34.35)	35(303.00 ± 27.19)	0.63	NS
	ht3	-	-	260(311.40 ± 33.30)	154(311.18 ± 34.50)	23(314.22 ± 27.53)	0.63	NS
	g.227C>T	Intron1	-	158(2.16 ± 1.36)	199(2.28 ± 1.38)	77(2.01 ± 1.06)	0.75	NS
	g.310G>T	Intron1	-	368(2.26 ± 1.33)	54(1.78 ± 1.14)	15(1.93 ± 1.39)	0.02	NS
	g.346G>A	Intron1	-	151(2.46 ± 1.36)	180(2.13 ± 1.32)	93(1.85 ± 1.19)	0.0008	0.003
	g.592-597CTGCAG [Leu-Gln]insdel	Exon2	112Leu-Gln insdel	191(2.02 ± 1.23)	193(2.26 ± 1.37)	53(2.55 ± 1.35)	0.005	0.02
	ht1	-	-	233(2.12 ± 1.30)	171(2.29 ± 1.41)	33(2.12 ± 0.86)	0.54	NS
	ht2	-	-	245(1.98 ± 1.21)	157(2.39 ± 1.38)	35(2.74 ± 1.50)	0.0001	0.0004
ht3	-	-	260(2.27 ± 1.32)	154(2.06 ± 1.31)	23(2.09 ± 1.41)	0.14	NS	

Genotype and haplotype distributions and P -values controlling for sire and age at slaughter as covariates are shown.
NS: not significant
^a C/C, C/R, and R/R represent the common allele, and heterozygotes and homozygotes for the rare allele, respectively.
^b $N(\text{mean} \pm \text{SD})$: Number of animals (mean of values ± standard deviations). To achieve a simple correction for multiple testing of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in linkage disequilibrium (LD) with each other, the effective number of independent marker loci (3.77) in *TCAP* was calculated using the software SNPSpD (<http://genepi.qimr.edu.au/general/daleN/SNPSpD/>), on the basis of the spectral decomposition (SpD) of matrices of pairwise LD between SNPs (Nyholt, 2004). $P^{cor.}$ represents the simple corrected P -value. Significant associations are shown in boldface.

라) 양적 형질좌 부근에 존재하는 소과 코딩 부위의 다형성 연구

(영문제목: BcSNPdb: Bovine Coding Region Single Nucleotide Polymorphisms Located Proximal to Quantitative Trait Loci)

양적 형질좌에 존재하는 소과 코딩 부위의 다형성이 bovine QTL fine mapping 연구를 촉진시키기 위해 동정되었음. 총 692,763 bovine SNPs 가 39,432 UniGene clusters로 부터 추출되었으며, 53,446개의 후보 SNP가 depth>3의 조건에서 발견되었음 (fig. 1).



경험적으로 in silico SNPs를 검증할 목적으로 186두 (14 breeds, 100 교잡종 포함)를 분석하였음.

불규칙적으로 선별한 40개의 후보 SNP의 genotyping 결과, 43%가 0.009에서 0.498 빈도 범위에서 존재하는 것으로 나타남.

Non-synonymous SNP를 동정하기 위해, ESTs 상의 발생가능한 framshift error를 수정하기 위해, 본 연구에서는 protein-sequence referencing에 의한 coding region을 결정할 수 있는 프로그램을 개발하였고, 17,735개의 nsSNPs를 동정하였음.

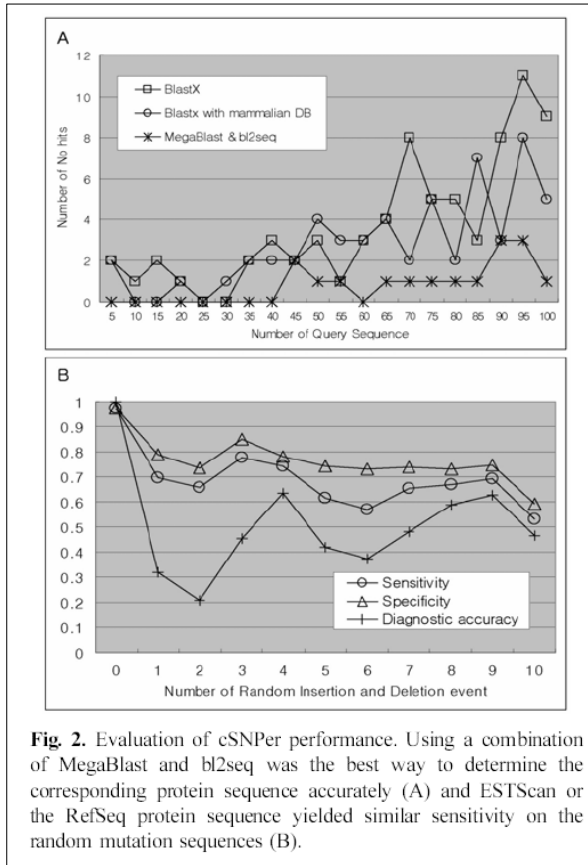


Fig. 2. Evaluation of cSNPer performance. Using a combination of MegaBlast and bl2seq was the best way to determine the corresponding protein sequence accurately (A) and ESTScan or the RefSeq protein sequence yielded similar sensitivity on the random mutation sequences (B).

SNP와 양적 형질 정보(quantitative traits information)는 bovine SNP 데이터베이스 (BcSNPdb, <http://snugenome.snu.ac.kr/BtcSNP>)에 정리되어 있으며, 최근에는 43가지 다른 종류의 양적형질이 이용 가능함 (fig. 3).

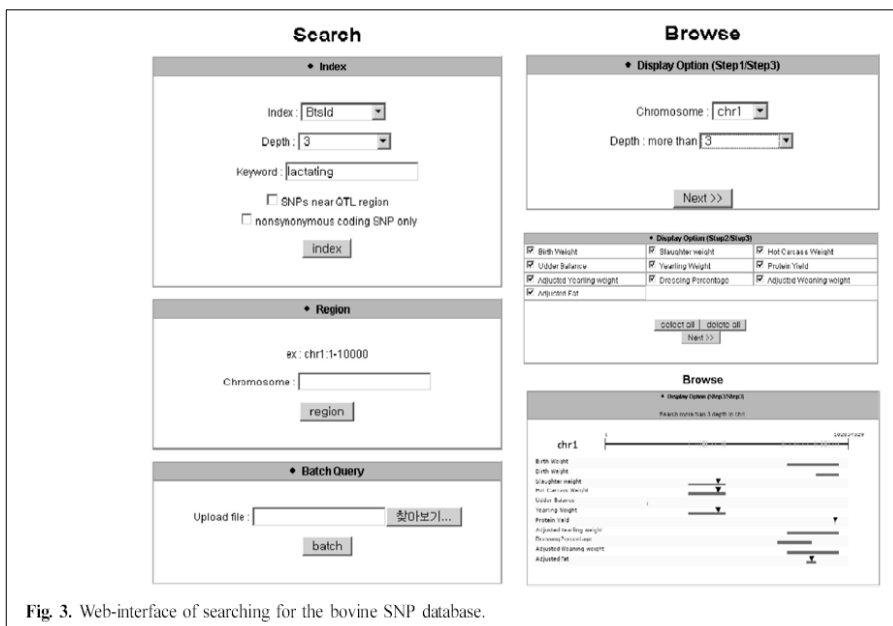


Fig. 3. Web-interface of searching for the bovine SNP database.

본 연구의 결과, 소의 경제적으로 중요한 형질에 영향을 미치는 genomic variation을 탐색하는

유용한 자원으로서 SNP가 사용될 수 있음을 보여줌.

마) 한우의 도체 형질과 Growth hormone-releasing hormone (GHRH) 유전자 다형성과의 관련성 연구

(영문제목: Growth hormone-releasing hormone (GHRH) polymorphisms associated with carcass traits of meat in Korean cattle)

Cold carcass weight (CW)와 longissimus muscle area (EMA)는 사육소에서 중요한 양적 형질임. 본 연구에서는 Growth hormone-releasing hormone (GHRH) 유전자에서 몇개의 다형성을 발굴하였으며, 한우를 대상으로 CW와 EMA 형질과의 관련성을 분석하였음.

24두의 한우를 대상으로 direct DNA sequencing 방법을 수행하여 12개의 다형성을 9kb 유전자 부위에서 발견함 (table 1 and fig. 1).

Table 1: Genotype and allele frequencies of 12 polymorphisms detected in GHRH

Name	Region	Genotype				Minor allele frequency	Heterozygosity	HWE*
-4241A>T	5'UTR	AA	AT	TT	N	0.290	0.412	0.903
		214#	180	34	428			
-4144G>A	Intron1	GG	AG	AA	N	0.091	0.165	0.896
		18	4	0	22			
-3195T>A	Intron1	TT	AT	AA	N	0.409	0.484	0.255
		140	222	63	425			
-2846C>T	Intron1	CC	CT	TT	N	0.021	0.041	0.995
		23	1	0	24			
-2298A>C	Intron1	AA	AC	CC	N	0.300	0.420	0.159
		8	12	0	20			
-618T>A	Intron1	TT	AT	AA	N	0.278	0.401	0.365
		217	183	27	427			
+114C>A	Intron2	CC	AC	AA	N	0.311	0.429	0.894
		199	186	39	424			
+2042A>G	Intron3	AA	AG	GG	N	0.193	0.311	0.968
		276	134	15	425			
+2279C>T	Intron3	CC	CT	TT	N	0.299	0.419	0.792
		206	184	35	425			
+2555G>A	Intron3	GG	AG	AA	N	0.250	0.375	0.777
		13	7	2	22			
+3744G>A	Intron4	GG	AG	AA	N	0.043	0.083	0.977
		21	2	0	23			
+4522T>C	Intron4	TT	CT	CC	N	0.021	0.041	0.995
		23	1	0	24			

* P value for deviation of genotype distribution from Hardy-Weinberg equilibrium (HWE)
 #number of animals with that particular genotype

이들중 6개의 다형성을 선별하여 428두를 대상으로 genotyping을 수행하였으나, Haplotype 분석결과, 0.1 이상의 빈도를 가지는 5개의 haplotype을 발견하였음 (table 3).

통계분석 결과, -4241A>T 다형성이 CW와 EMA와 유의한 관련성이 있음을 발견함 (table 4).

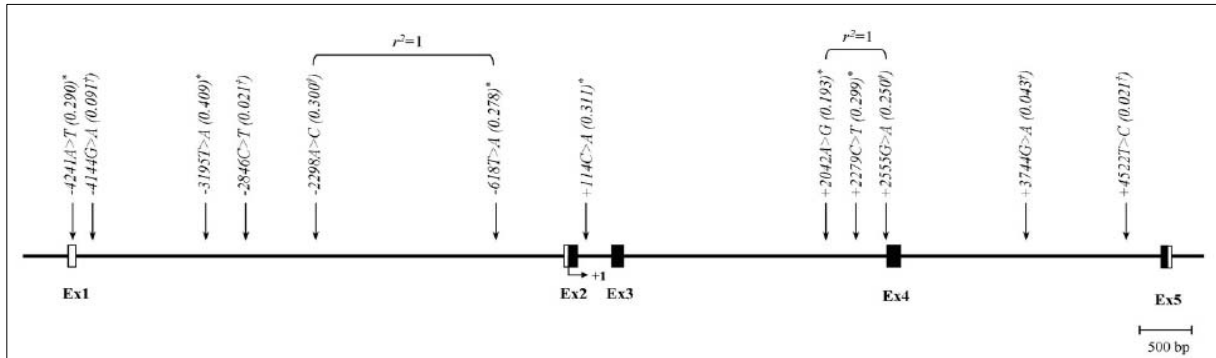


Figure 1

Map of SNPs in *GHRH* on chromosome 13. The exons are marked by black block, and 5' and 3' UTRs indicated by open blocks. First base of translational site is denoted as nucleotide +1. Asterisks (*) indicate polymorphisms genotyped in a larger Korean cattle ($n = 428$). †The minor allele frequency based on 24 sequencing samples only, which is different with minor allele frequency of absolutely linked SNP genotyped in larger population.

Table 3: Haplotypes and frequencies of *GHRH* among Korean native cattle.

Haplotype	-4241A>T	-3195T>A	-618T>A	+114C>A	+2042A>G	+2279C>T	Frequency
ht1	A	T	T	A	A	C	0.189
ht2	A	A	T	C	A	C	0.183
ht3	T	A	T	C	G	C	0.162
ht4	A	T	A	C	A	C	0.122
ht5	A	T	T	A	A	T	0.114
ht6	T	T	A	C	A	T	0.060
ht7	A	T	A	C	A	T	0.059
ht8	T	A	T	C	A	T	0.047
ht9	A	T	A	C	G	C	0.019
Others*	0.048

*Others contain rare haplotypes: AATCAT, AAACAC, TTTAAT, TTACGC, ATTCAT and TTACAC.

본 연구 결과, *GHRH*의 다형성이 사육소의 도체 생상에 영향을 미치는 중요한 유전적 요인의 하나일 것으로 추정됨.

본 연구결과를 통해 동정된 sequence 다형성과 haplotype 정보는 사육소의 상업적인 생산에 유용한 정보를 제공할 것으로 기대됨.

Table 4: Association analyses of the *GHRH* polymorphisms with carcass traits (CW and EMA) among Korean native cattle

Trait	Loci	Location	Genotype			<i>P</i>	<i>pCOR</i>	<i>PWY</i>	<i>Q^{SAM}</i>
			C/C*	C/R*	R/R*				
CW	-4241A>T	5'UTR	214(306.2 ± 32.5)	180(315.3 ± 33.1)	34(321.7 ± 36.4)	0.005	0.025	0.025	0.025
	-3195T>A	Intron1	140(306.6 ± 35.1)	222(312.6 ± 32.5)	63(314.6 ± 30.8)	0.449		0.952	
	-618T>A	Intron1	217(311.9 ± 30.9)	183(310.6 ± 36.3)	27(309.9 ± 34.7)	0.859		0.995	0.859
	+114C>A	Intron2	199(314.2 ± 34.5)	186(308.8 ± 31.9)	39(309.5 ± 35.7)	0.496		0.952	
	+2042A>G	Intron3	276(310.0 ± 35.2)	134(313.6 ± 29.6)	15(317.8 ± 29.1)	0.835		0.995	
	+2279C>T	Intron3	206(308.7 ± 32.4)	184(313.3 ± 32.8)	35(316.9 ± 40.9)	0.815		0.995	
	<i>ht1</i>	.	282(313.5 ± 33.1)	129(306.6 ± 34.0)	16(308.9 ± 34.2)	0.219		0.474	0.377
	<i>ht2</i>	.	285(311.8 ± 33.9)	128(309.3 ± 32.1)	14(316.3 ± 36.9)	0.594		0.509	0.554
	<i>ht4</i>	.	330(312.5 ± 32.5)	90(307.3 ± 37.3)	7(302.4 ± 20.1)	0.174	0.931	0.474	0.59
	<i>ht5</i>	.	332(311.2 ± 34.0)	93(311.6 ± 32.0)	2(299.5 ± 29.0)	0.340		0.474	0.401
	EMA	-4241A>T	5'UTR	214(74.1 ± 8.2)	180(75.7 ± 8.7)	34(78.2 ± 9.3)	0.009	0.046	0.064
-3195T>A		Intron1	140(75.2 ± 7.6)	222(75.0 ± 8.9)	63(75.6 ± 9.6)	0.583		0.991	
-618T>A		Intron1	217(75.2 ± 8.2)	183(75.2 ± 9.1)	27(74.1 ± 7.7)	0.742		0.998	
+114C>A		Intron2	199(75.1 ± 9.5)	186(75.0 ± 7.8)	39(75.3 ± 6.4)	0.945		0.998	0.95
+2042A>G		Intron3	276(75.1 ± 8.5)	134(75.1 ± 8.9)	15(76.8 ± 9.0)	0.799		0.998	
+2279C>T		Intron3	206(74.3 ± 9.3)	184(75.6 ± 7.6)	35(77.5 ± 8.6)	0.920		0.998	
<i>ht1</i>		.	282(75.2 ± 8.8)	129(75.0 ± 8.3)	16(76.1 ± 5.9)	0.716		0.713	0.671
<i>ht2</i>		.	285(75.6 ± 8.2)	128(74.3 ± 9.1)	14(74.3 ± 9.9)	0.402		0.574	0.486
<i>ht4</i>		.	330(75.7 ± 8.3)	90(73.7 ± 9.3)	7(68.3 ± 6.0)	0.022	0.12	0.088	0.089
<i>ht5</i>		.	332(75.2 ± 8.9)	93(74.9 ± 7.1)	2(76.0 ± 2.8)	0.316		0.528	0.572

Genotype and haplotype distributions, means, standard deviations (SD), *P* values controlling for sire and age at slaughter as covariates was shown. *C/C, C/R, and R/R represent the common allele, heterozygotes and homozygotes for the rare allele, respectively. To achieve a simple correction for multiple testing of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in linkage disequilibrium (LD) with each other, the effective number of independent marker loci (5.35) in *GHRH* was calculated using the software SNPSpD [23], on the basis of the spectral decomposition (SpD) of matrices of pairwise LD between SNPs [24]. *pCOR* represents the simple corrected *P* value. The permutation based *P* values, *PWY* were obtained by the Westfall and Young's method [25]. The FDR values *Q^{SAM}* were estimated using the permutation test [26].

바) 23S rDNA에 기반한 병원체 동정을 위한 속 및 종 특이적인 프로브 디자인 시스템의 개발 연구

(영문제목: Development of Genus- and Species-Specific Probe Design System for Pathogen Detection Based on 23S rDNA)

병원성 bacteria DNA의 독특한 보존 부위를 증폭하는 것은 병원성 미생물을 빠르게 동정하는 방법으로, 속 및 종 특이적인 염기서열의 증폭은 속과 종 수준의 genotyping에 응용할 수 있음.

분자 진단을 위한 probe 제작을 위해, strand-alone program 혹은 Web application 같은 tool 이 유용하지만, 기존의 프로그램은 한번에 소수의 probe만을 디자인 할수 있는 단점이 있으며, 이는 large-scale 이나 자동화된 probe 디자인에는 부적합 함.

따라서, diagnostic array 개발을 위한 특이적인 probe의 high-throughput design을 위해서는 자동화된 design tool이 필수적임. 아래 그림은 probe design system 개발을 위한 개념도임 (fig. 1).

본 연구에서는, 병원체 검출을 위한 속 및 종 특이적인 probe의 디자인을 위한 Web-based automatic system을 개발하였으며, 본 시스템은 <http://www.miprobe.com> 에서 사용 가능함.

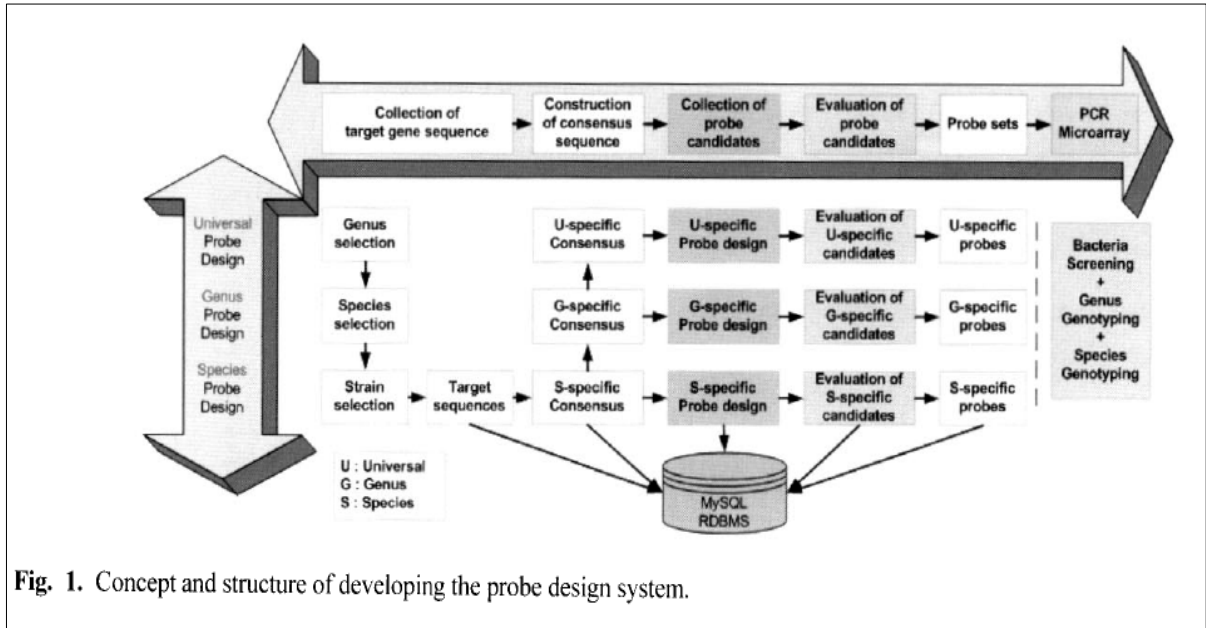


Fig. 1. Concept and structure of developing the probe design system.

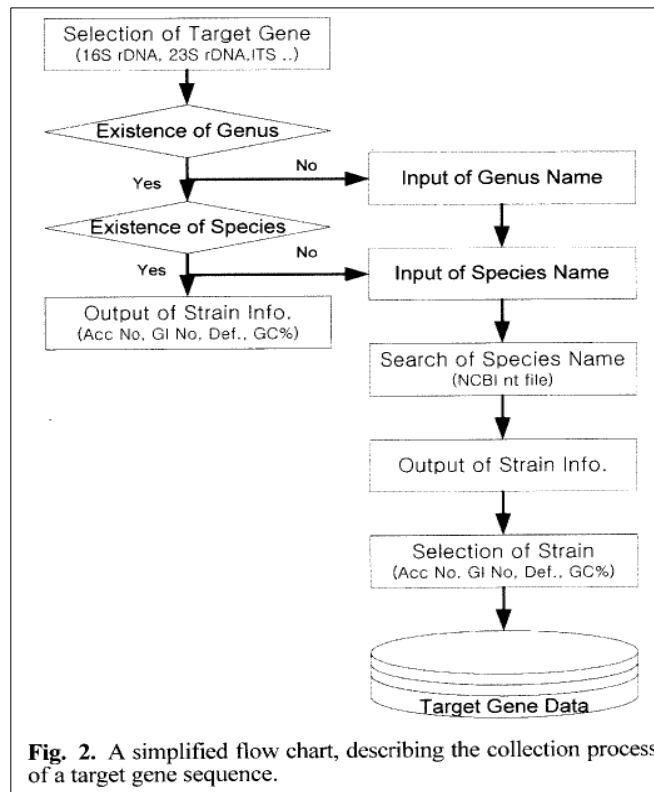


Fig. 2. A simplified flow chart, describing the collection process of a target gene sequence.

Fig. 2는 target gene sequence의 collection process를 도식화 한것으로, genus 및 speciese 의 존재 유무에 따라 strain info.가 구분되도록 제작됨.

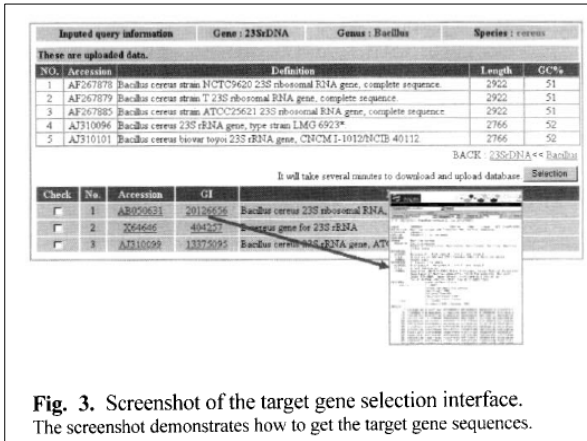


Fig. 3. Screenshot of the target gene selection interface. The screenshot demonstrates how to get the target gene sequences.

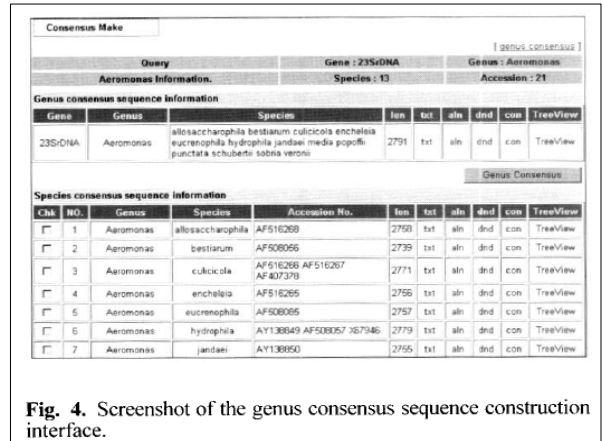


Fig. 4. Screenshot of the genus consensus sequence construction interface.

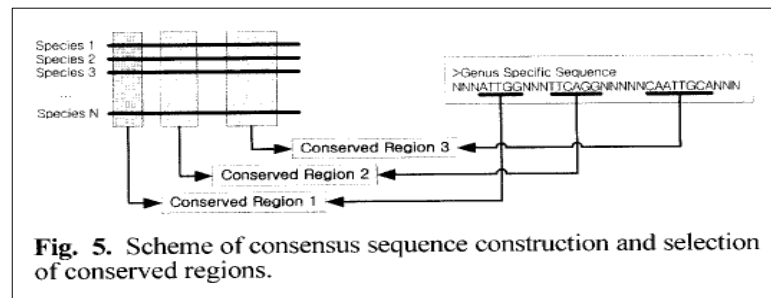


Fig. 5. Scheme of consensus sequence construction and selection of conserved regions.

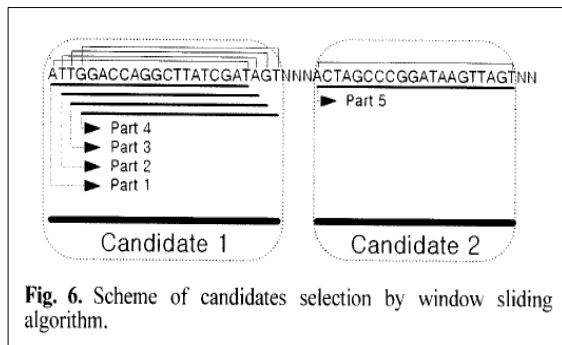


Fig. 6. Scheme of candidates selection by window sliding algorithm.

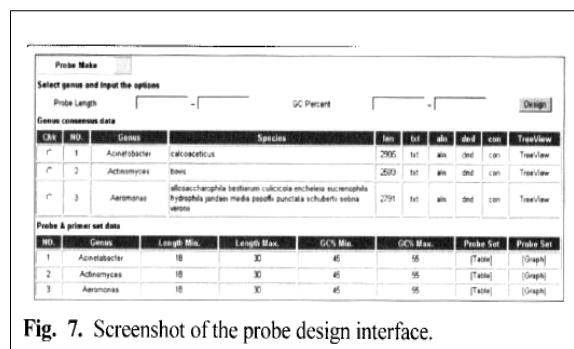


Fig. 7. Screenshot of the probe design interface.

Fig. 3은 target gene의 선택을 위한 인터페이스 화면이며, fig. 4는 genus consensus sequence 구축을 위한 인터페이스 화면임. Fig. 5는 consensus sequence의 구축과 보존 부위의 선별을 도식화한 그림임.

Fig. 6은 window sliding 알고리즘을 사용한 후보 염기서열의 선별을 도식화한 그림이며, fig. 7은 probe design 인터페이스 화면임.

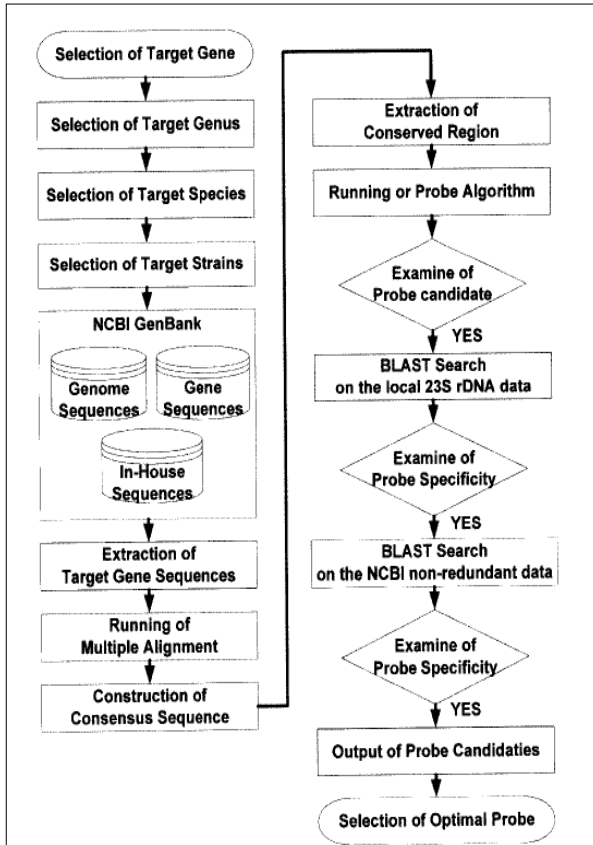


Fig. 9. A simplified flow chart, describing the species-specific probes design of the system.

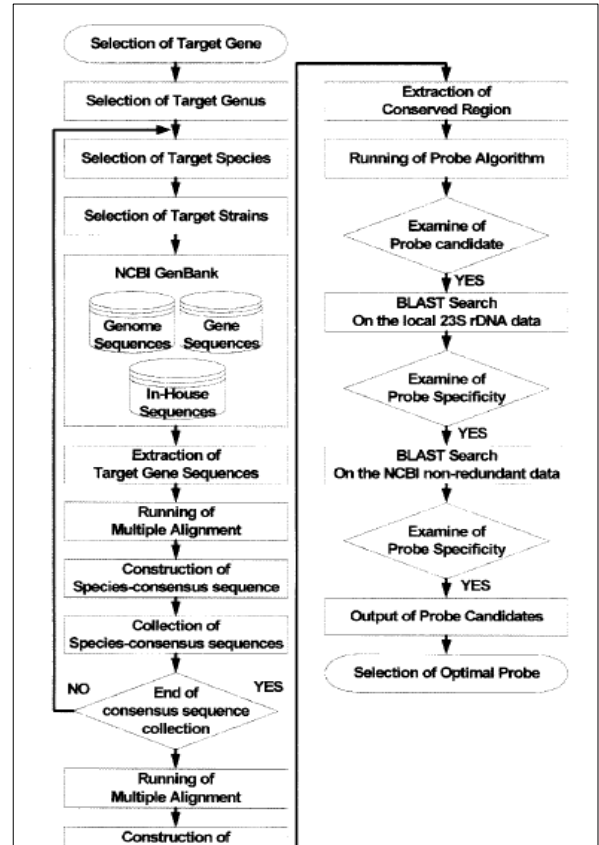
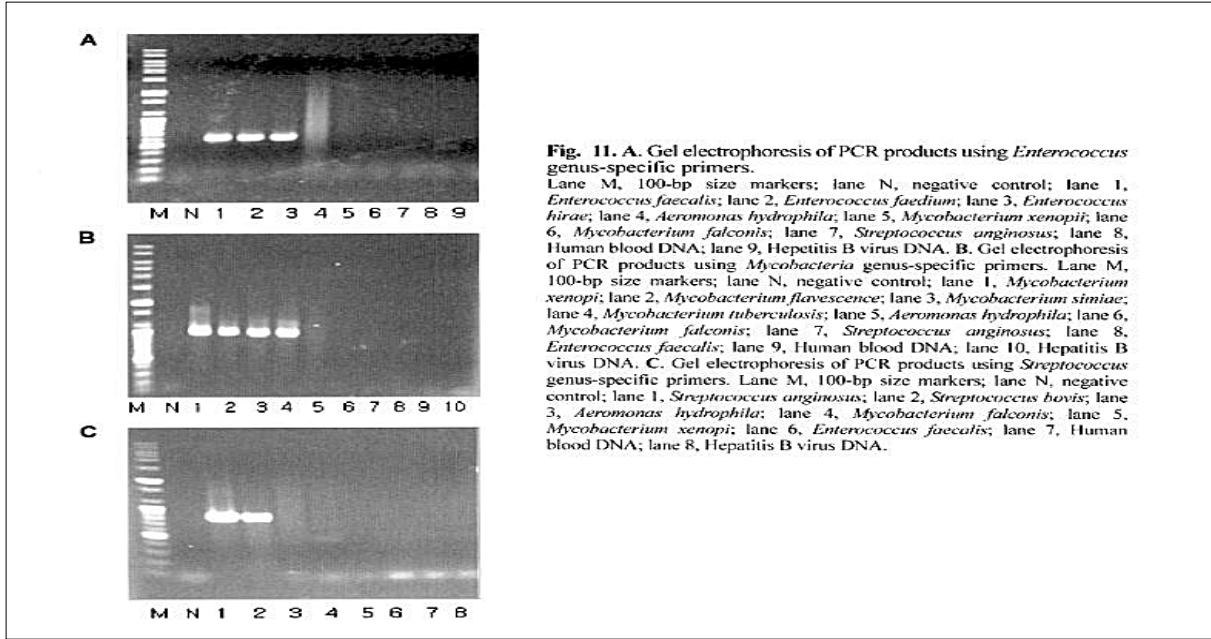


Fig. 10. A simplified flow chart, describing the genus-specific probes design of the system.

Fig. 9는 species-specific probe design의 단계를, fig. 10은 genus-specific probe design의 단계를 간략하게 단계별로 나타낸 것임.

본 연구에서는 제작된 PCR primer의 성능 검사를 25 genus 및 100개의 species을 포함하는 전염성 박테리아를 대상으로 수행하였으며, 그중 3개 genus (*Enterococcus*, *Mycobacteria* and *Streptococcus*)에서 최적화된 genus-specific primer를 발굴했음. *Enterococcus* genus-specific primers로 PCR을 수행한 결과, *Enterococcus* 에서만 유일하게 599 bp의 band가 검출되었음 (fig. 11).



사) 한우에서 Marbling score와 관련된 CAPN1 유전자의 다형성 연구

(영문제목: A Single Nucleotide Polymorphism in CAPN1 Associated With Marbling Score in Korean Cattle)

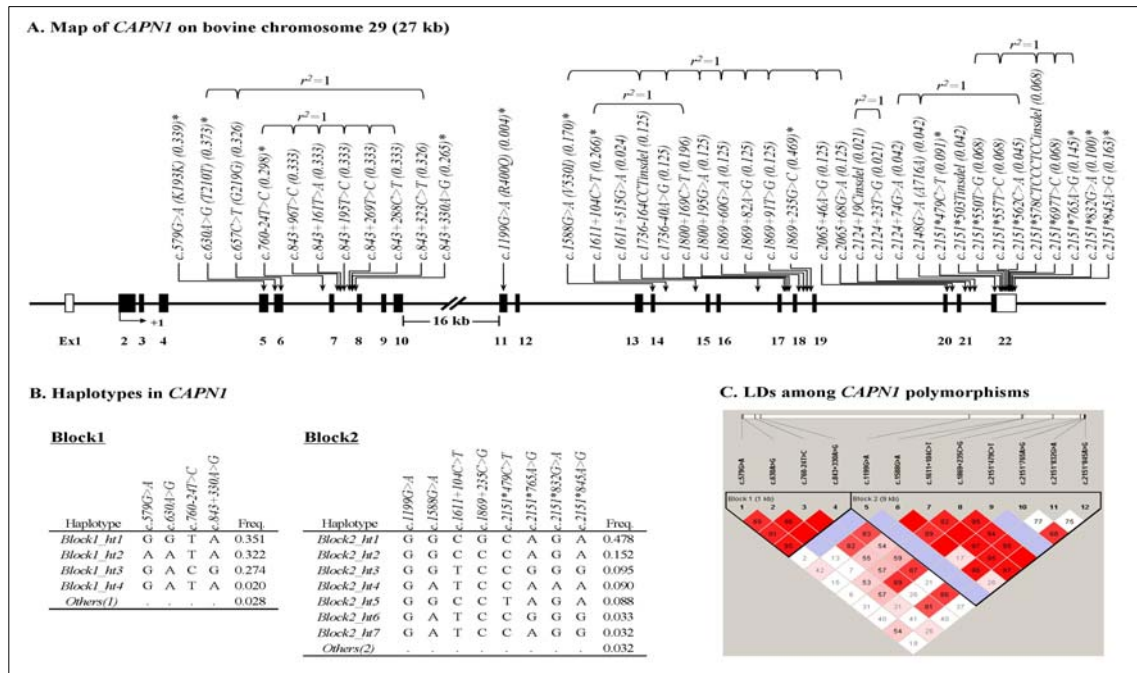


Table 2. Association analyses of *CAPN1* polymorphisms with carcass traits (CW and MS) among Korean native cattle

Trait	Polymorphism	Position	Amino acid change	Genotype			P	P ^{cor}	
				C/C	C/R	R/R			
				N(LSMEAN±SE)	N(LSMEAN±SE)	N(LSMEAN±SE)			
CW	<i>c.579G>A</i>	Exon5	K193K	187(309.56±2.58)	177(311.93±2.57)	53(314.91±4.99)	0.33	NS	
	<i>c.630A>G</i>	Exon6	T210T	174(312.17±2.61)	180(311.14±2.53)	67(310.88±4.20)	0.16	NS	
	<i>c.760-24T>C</i>	Intron6	.	210(312.93±2.24)	161(306.26±2.72)	43(319.27±4.92)	0.11	NS	
	<i>c.843+330A>G</i>	Intron7	.	224(312.42±2.21)	156(306.68±2.65)	31(323.82±6.18)	0.69	NS	
	<i>c.1199G>A</i>	Exon11	R400Q	417(311.43±1.50)	3(294.47±19.76)	.	0.46	NS	
	<i>c.1588G>A</i>	Exon14	V530I	289(311.78±1.93)	111(309.62±3.27)	15(311.41±9.12)	0.84	NS	
	<i>c.1611+104C>T</i>	Intron14	.	227(311.32±2.26)	155(311.06±2.74)	33(313.20±5.98)	0.88	NS	
	<i>c.1869+235C>G</i>	Intron18	.	128(313.33±3.15)	189(308.92±2.50)	102(312.55±3.23)	0.73	NS	
	<i>c.2151*479C>T</i>	3'UTR	.	342(311.37±1.78)	65(304.72±4.80)	5(321.32±16.27)	0.49	NS	
	<i>c.2151*765A>G</i>	3'UTR	.	307(310.08±2.01)	96(310.63±4.15)	12(311.52±11.10)	0.23	NS	
	<i>c.2151*832G>A</i>	3'UTR	.	335(311.67±1.75)	75(309.30±4.14)	4(315.85±19.01)	0.84	NS	
	<i>c.2151*845A>G</i>	3'UTR	.	293(308.97±2.07)	112(312.82±3.75)	12(317.88±10.33)	0.11	NS	
	<i>Block2_hf2</i>	.	.	300(310.77±1.86)	95(314.78±3.50)	15(300.73±8.72)	0.85	NS	
	<i>Block2_hf3</i>	.	.	335(310.25±1.80)	72(316.69±4.68)	3(303.60±20.41)	0.46	NS	
	MS	<i>c.579G>A</i>	Exon5	K193K	187(2.10±0.10)	177(2.39±0.10)	53(2.00±0.19)	0.85	NS
		<i>c.630A>G</i>	Exon6	T210T	174(2.19±0.10)	180(2.29±0.10)	67(2.09±0.17)	0.64	NS
		<i>c.760-24T>C</i>	Intron6	.	210(2.18±0.09)	161(2.26±0.11)	43(2.16±0.20)	0.69	NS
<i>c.843+330A>G</i>		Intron7	.	224(2.18±0.09)	156(2.21±0.11)	31(2.16±0.25)	0.78	NS	
<i>c.1199G>A</i>		Exon11	R400Q	417(2.21±0.06)	3(1.77±0.79)	.	0.47	NS	
<i>c.1588G>A</i>		Exon14	V530I	289(2.21±0.08)	111(2.24±0.13)	15(2.12±0.37)	0.60	NS	
<i>c.1611+104C>T</i>		Intron14	.	227(2.19±0.09)	155(2.17±0.11)	33(2.56±0.24)	0.22	NS	
<i>c.1869+235C>G</i>		Intron18	.	128(2.30±0.13)	189(2.23±0.10)	102(2.12±0.13)	0.09	NS	
<i>c.2151*479C>T</i>		3'UTR	.	342(2.34±0.07)	65(1.56±0.19)	5(0.94±0.65)	0.0007	0.02	
<i>c.2151*765A>G</i>		3'UTR	.	307(2.19±0.08)	96(2.33±0.17)	12(2.67±0.45)	0.08	NS	
<i>c.2151*832G>A</i>		3'UTR	.	335(2.20±0.07)	75(2.31±0.17)	4(1.10±0.76)	0.13	NS	
<i>c.2151*845A>G</i>		3'UTR	.	293(2.15±0.08)	112(2.42±0.15)	12(2.77±0.41)	0.06	NS	
<i>Block2_hf2</i>		.	.	300(2.11±0.07)	95(2.56±0.14)	15(2.20±0.35)	0.28	NS	
<i>Block2_hf3</i>		.	.	335(2.14±0.07)	72(2.54±0.19)	3(2.28±0.82)	0.21	NS	

Genotype and haplotype distributions and *P*-values controlling for sire and age at slaughter as covariates are shown.

C/C, C/R, and R/R represent the common allele, and heterozygotes and homozygotes for the rare allele, respectively.

N(LSMEAN±SE): Number of animals (least square mean of values ± standard errors).

Marbling score (MS)는 소의 육질에 영향을 미치는 중요한 양적 형질임. 본 연구에서는 micromolar calcium-activated neutral protease gene (micro-calpain, *CAPN1*) 유전자의 다형성과 한우의 carcass traits와의 관련성을 분석하였음. 24두의 한우를 대상으로 direct DNA sequencing를 수행한 결과, *CAPN1* 유전자의 exons and their flanking 부위에서 39개의 다형성을 발굴하였으며, 이중 12개의 다형성을 빈도 기준을 선별하여 421두를 대상으로 genotyping을 수행하였음. 통계분석 결과, 3'UTR (*c.2151*479C>T*) 다형성이 MS와 중요한 관련성을 보였음($P^{cor}=0.02$). 본 연구는 *CAPN1* 유전자의 다형성이 소의 육질에 관여하는 중요한 유전자 요인임을 암시함.

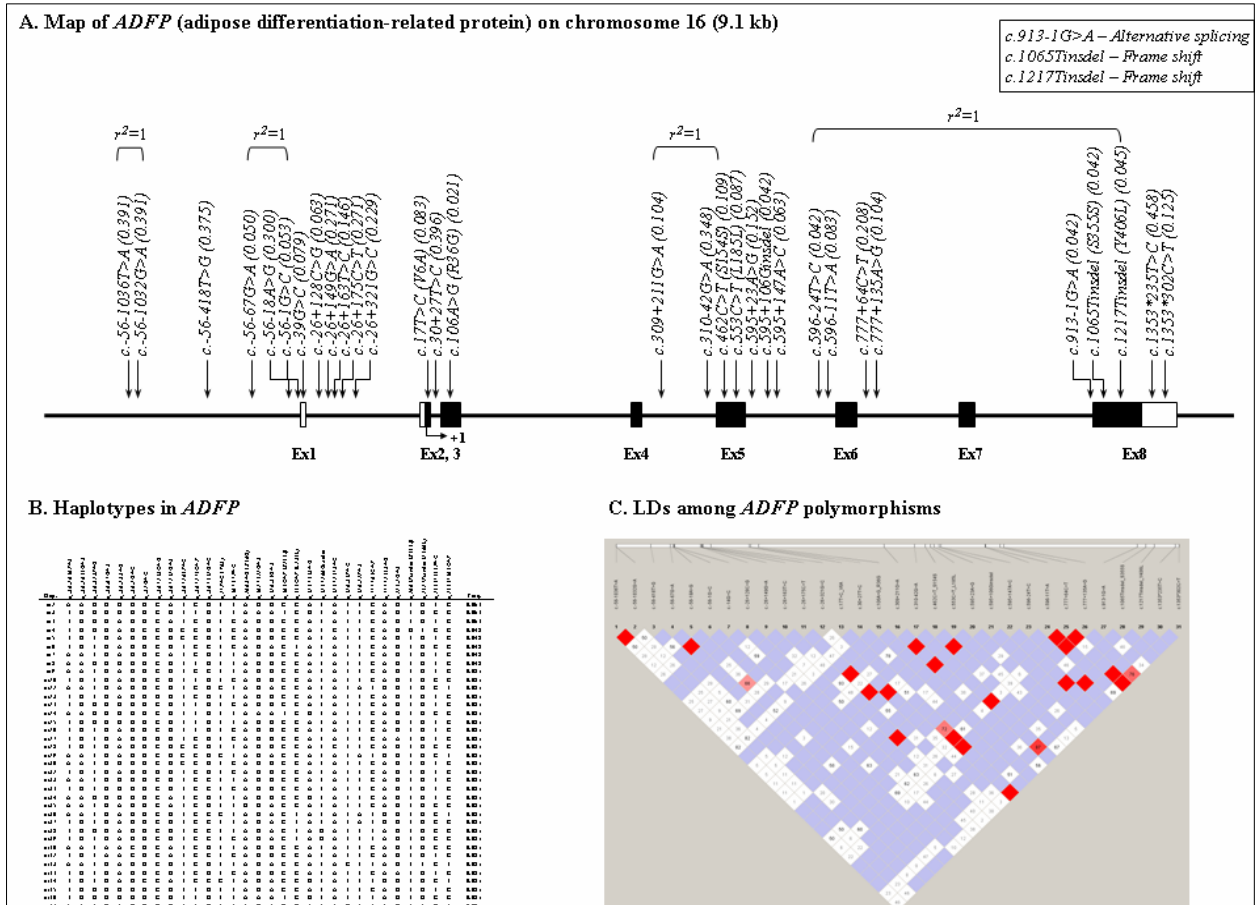
나. Sequence Variants Discovery 및 genotyping 분석결과 목록

No	Gene	Full name	No. of SNP	Genotyping
1	ADFP	Adipose differentiation-related protein	31	21
2	CAPN1	Calcium-activated neutral protease 1	42	15
3	FABP3	Fatty acid binding protein 3	5	4
4	FABP4	Fatty acid binding protein 4	15	6
5	GDF8	Myostatin	33	8
6	OLR1	Oxidised low density lipoprotein receptor 1	28	10
7	PPARG	Peroxisome proliferative activated receptor, gamma	5	4
8	PRL	Prolactin	14	10
9	RETN	Resistin	4	3
10	TG	Thyroglobulin	104	32
11	APOE	Apolipoprotein E	29	9
12	FGF1	Fibroblast growth factor, acidic	7	4
13	FGF2	Fibroblast growth factor 2 (basic)	10	3
14	SPP1	Secreted phosphoprotein 1	9	3
15	UCP1	Uncoupling protein 1	42	12
16	ADRB2	Adrenergic, beta-2, receptor, surface	16	6
17	ADRB3	Adrenergic, beta-3, receptor	26	10
18	FGFR1	Fibroblast growth factor receptor 1	43	10
19	POU1F1	POU domain, class 1, transcription factor 1	31	9
20	NPY	Neuropeptide Y	33	6
21	IGF1	Insulin-like growth factor 1 (somatomedin C)	8	5
22	DB SNP	NCBI	3,072	3,072
Total			3,607	3,262

다. 육질관련 후보유전자 Sequence Variants Discovery 결과

1) ADFP (adipose differentiation-related protein)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) 한우 ADFP 유전자 지도 및 LD, haplotype

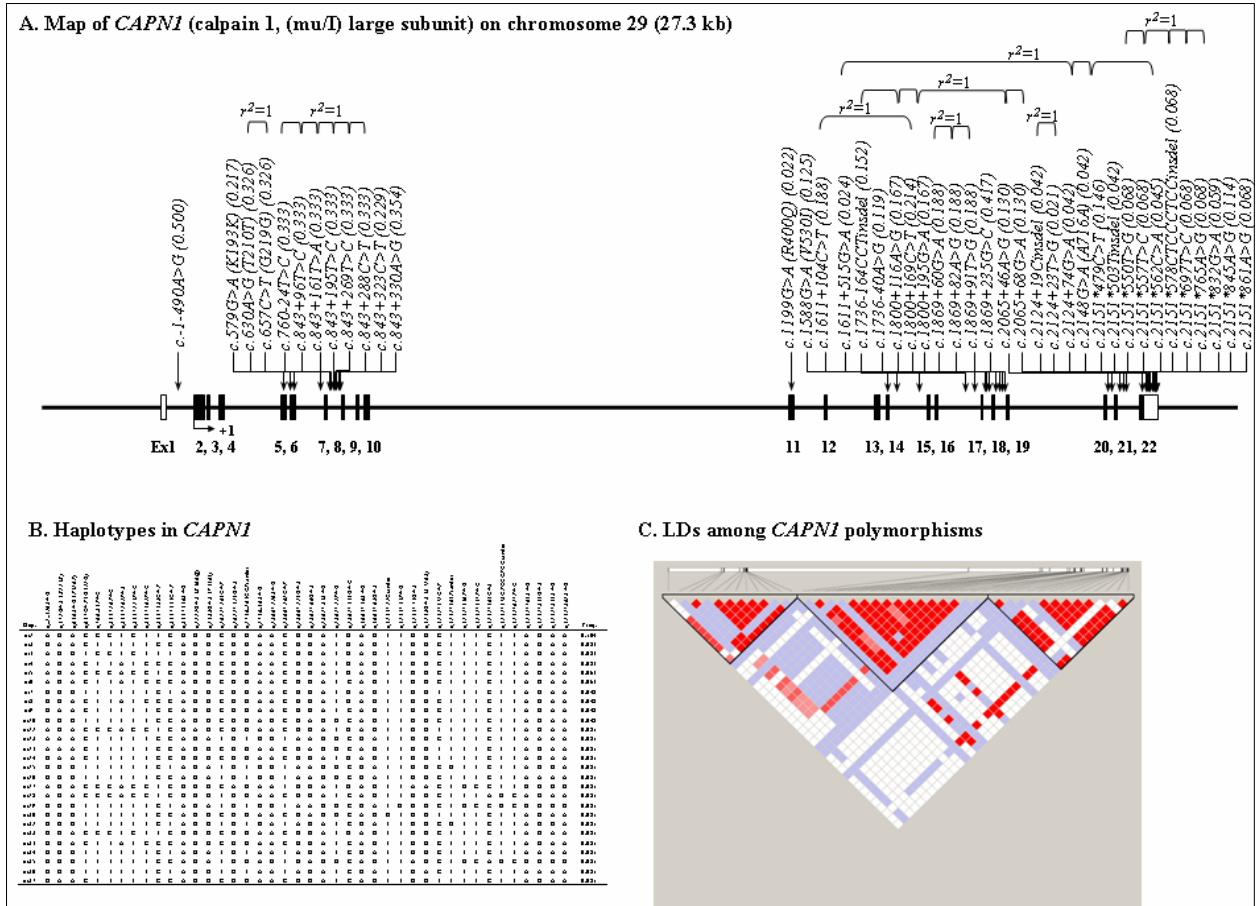


나) 한우 ADFP에서 발굴된 SNP 정보

No	Gene	Gene ID	SNP Name	Position	Freq	Major	Minor	AA change
1	ADFP	280981	c.-56-1036T>A	Promoter	0.391	T	A	.
2	ADFP	280981	c.-56-1032G>A	Promoter	0.391	G	A	.
3	ADFP	280981	c.-56-418T>G	Promoter	0.375	T	G	.
4	ADFP	280981	c.-56-67G>A	Promoter	0.050	G	A	.
5	ADFP	280981	c.-56-18A>G	Promoter	0.300	A	G	.
6	ADFP	280981	c.-56-1G>C	Promoter	0.053	G	C	.
7	ADFP	280981	c.-39G>C	E1	0.079	G	C	.
8	ADFP	280981	c.-26+128C>G	I1	0.063	C	G	.
9	ADFP	280981	c.-26+149G>A	I1	0.271	G	A	.
10	ADFP	280981	c.-26+163T>C	I1	0.146	T	C	.
11	ADFP	280981	c.-26+175C>T	I1	0.271	C	T	.
12	ADFP	280981	c.-26+321G>C	I1	0.229	G	C	.
13	ADFP	280981	c.17T>C (V6A)	E2	0.083	T	C	V6A
14	ADFP	280981	c.30+27T>C	I2	0.396	T	C	.
15	ADFP	280981	c.106A>G (R36G)	E3	0.021	A	G	R36G
16	ADFP	280981	c.309+211G>A	I4	0.104	G	A	.
17	ADFP	280981	c.310-42G>A	I4	0.348	G	A	.
18	ADFP	280981	c.462C>T (S154S)	E5	0.109	C	T	S154S
19	ADFP	280981	c.553C>T (L185L)	E5	0.087	C	T	L185L
20	ADFP	280981	c.595+23A>G	I5	0.152	A	G	.
21	ADFP	280981	c.595+106Ginsdel	I5	0.042	Ginsdel	.	.
22	ADFP	280981	c.595+147A>C	I5	0.063	A	C	.
23	ADFP	280981	c.596-24T>C	I5	0.042	T	C	.
24	ADFP	280981	c.596-11T>A	I5	0.083	T	A	.
25	ADFP	280981	c.777+64C>T	I6	0.208	C	T	.
26	ADFP	280981	c.777+135A>G	I6	0.104	A	G	.
27	ADFP	280981	c.913-1G>A	I7	0.042	G	A	.
28	ADFP	280981	c.1065Tinsdel (S355S)	E8	0.042	Tinsdel	.	S355S
29	ADFP	280981	c.1217Tinsdel (Y406L)	E8	0.045	Tinsdel	.	Y406L
30	ADFP	280981	c.1353*235T>C	E8	0.458	T	C	.
31	ADFP	280981	c.1353*302C>T	E8	0.125	C	T	.

2) CAPN1 (Calcium-activated neutral protease 1)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) 한우 CAPN1 유전자 지도 및 LD, haplotype

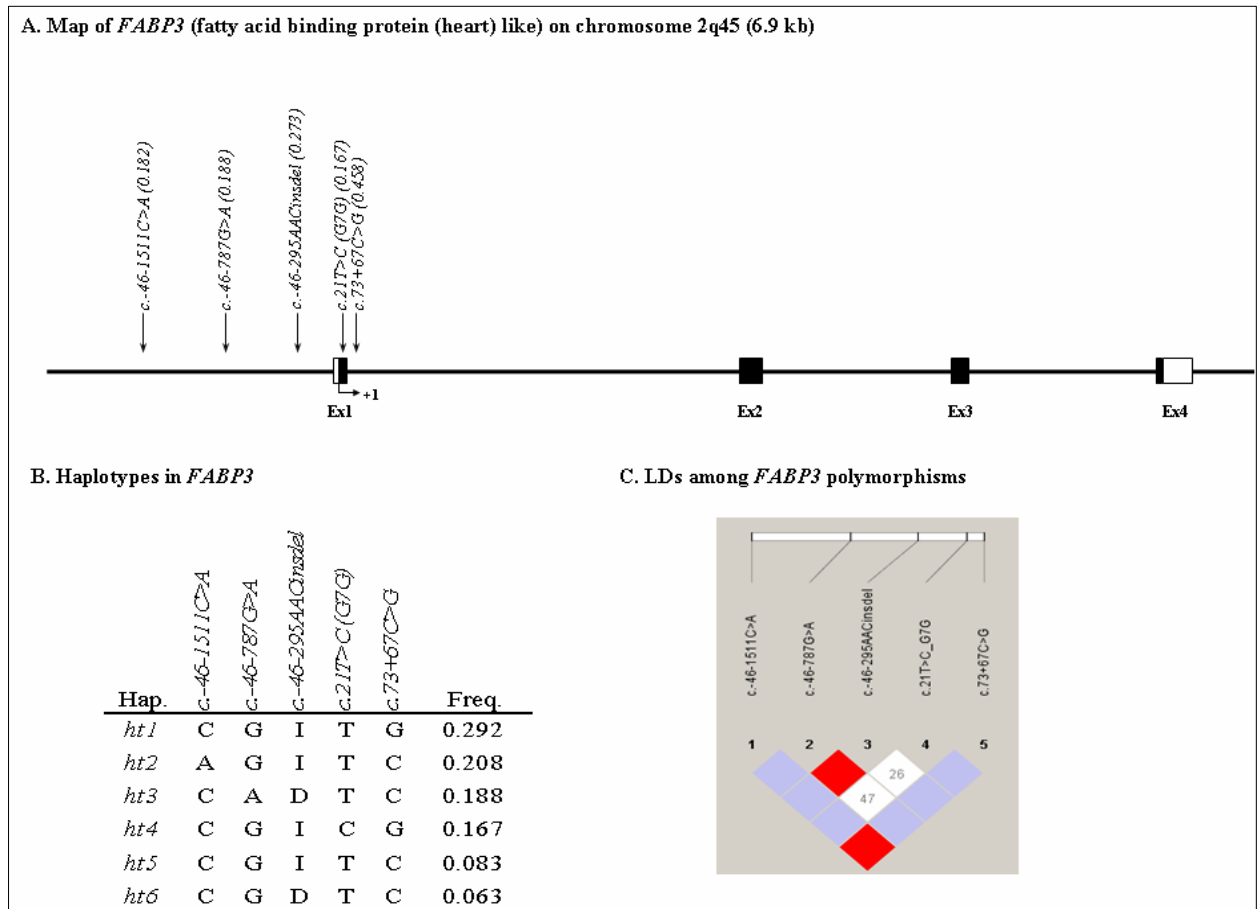


나) 한우 CAPN1에서 발굴된 SNP 정보

No	Gene	Gene ID	SNP Name	Position	Freq	Major	Minor	AA change
1	CAPN1	281661	c.-1-490A>G	I1	0.500	A	G	.
2	CAPN1	281661	c.579G>A (K193K)	E5	0.217	G	A	K193K
3	CAPN1	281661	c.630A>G (T210T)	E6	0.326	A	G	T210T
4	CAPN1	281661	c.657C>T (G219G)	E6	0.326	C	T	G219G
5	CAPN1	281661	c.760-24T>C	I6	0.333	T	C	.
6	CAPN1	281661	c.843+96T>C	I7	0.333	T	C	.
7	CAPN1	281661	c.843+161T>A	I7	0.333	T	A	.
8	CAPN1	281661	c.843+195T>C	I7	0.333	T	C	.
9	CAPN1	281661	c.843+269T>C	I7	0.333	T	C	.
10	CAPN1	281661	c.843+288C>T	I7	0.333	C	T	.
11	CAPN1	281661	c.843+323C>T	I7	0.229	C	T	.
12	CAPN1	281661	c.843+330A>G	I7	0.354	A	G	.
13	CAPN1	281661	c.1199G>A (R400Q)	E11	0.022	G	A	R400Q
14	CAPN1	281661	c.1588G>A (V530I)	E14	0.125	G	A	V530I
15	CAPN1	281661	c.1611+104C>T	I14	0.188	C	T	.
16	CAPN1	281661	c.1611+515G>A	I14	0.024	G	A	.
17	CAPN1	281661	c.1736-164CCTinsde l	I16	0.152	CCTinsde l	.	.
18	CAPN1	281661	c.1736-40A>G	I16	0.119	A	G	.
19	CAPN1	281661	c.1800+116A>G	I17	0.167	A	G	.
20	CAPN1	281661	c.1800+169C>T	I17	0.214	C	T	.
21	CAPN1	281661	c.1800+195G>A	I17	0.167	G	A	.
22	CAPN1	281661	c.1869+60G>A	I18	0.188	G	A	.
23	CAPN1	281661	c.1869+82A>G	I18	0.188	A	G	.
24	CAPN1	281661	c.1869+91T>G	I18	0.188	T	G	.
25	CAPN1	281661	c.1869+235G>C	I18	0.417	G	C	.
26	CAPN1	281661	c.2065+46A>G	I20	0.130	A	G	.
27	CAPN1	281661	c.2065+68G>A	I20	0.130	G	A	.
28	CAPN1	281661	c.2124+19Cinsdel	I21	0.042	Cinsdel	.	.
29	CAPN1	281661	c.2124+23T>G	I21	0.021	T	G	.
30	CAPN1	281661	c.2124+74G>A	I21	0.042	G	A	.
31	CAPN1	281661	c.2148G>A (A716A)	E22	0.042	G	A	A716A
32	CAPN1	281661	c.2151*479C>T	E22	0.146	C	T	.
33	CAPN1	281661	c.2151*503Tinsdel	E22	0.042	Tinsdel	.	.
34	CAPN1	281661	c.2151*550T>G	E22	0.068	T	G	.
35	CAPN1	281661	c.2151*557T>C	E22	0.068	T	C	.
36	CAPN1	281661	c.2151*562C>A	E22	0.045	C	A	.
37	CAPN1	281661	c.2151*578CTCCCT CCinsdel	E22	0.068	CTCCCT CCinsdel	.	.
38	CAPN1	281661	c.2151*697T>C	E22	0.068	T	C	.
39	CAPN1	281661	c.2151*765A>G	E22	0.068	A	G	.
40	CAPN1	281661	c.2151*832G>A	E22	0.059	G	A	.
41	CAPN1	281661	c.2151*845A>G	E22	0.114	A	G	.
42	CAPN1	281661	c.2151*861A>G	E22	0.068	A	G	.

3) FABP3 (fatty acid binding protein 3)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) 한우 FABP3 유전자 지도 및 LD, haplotype

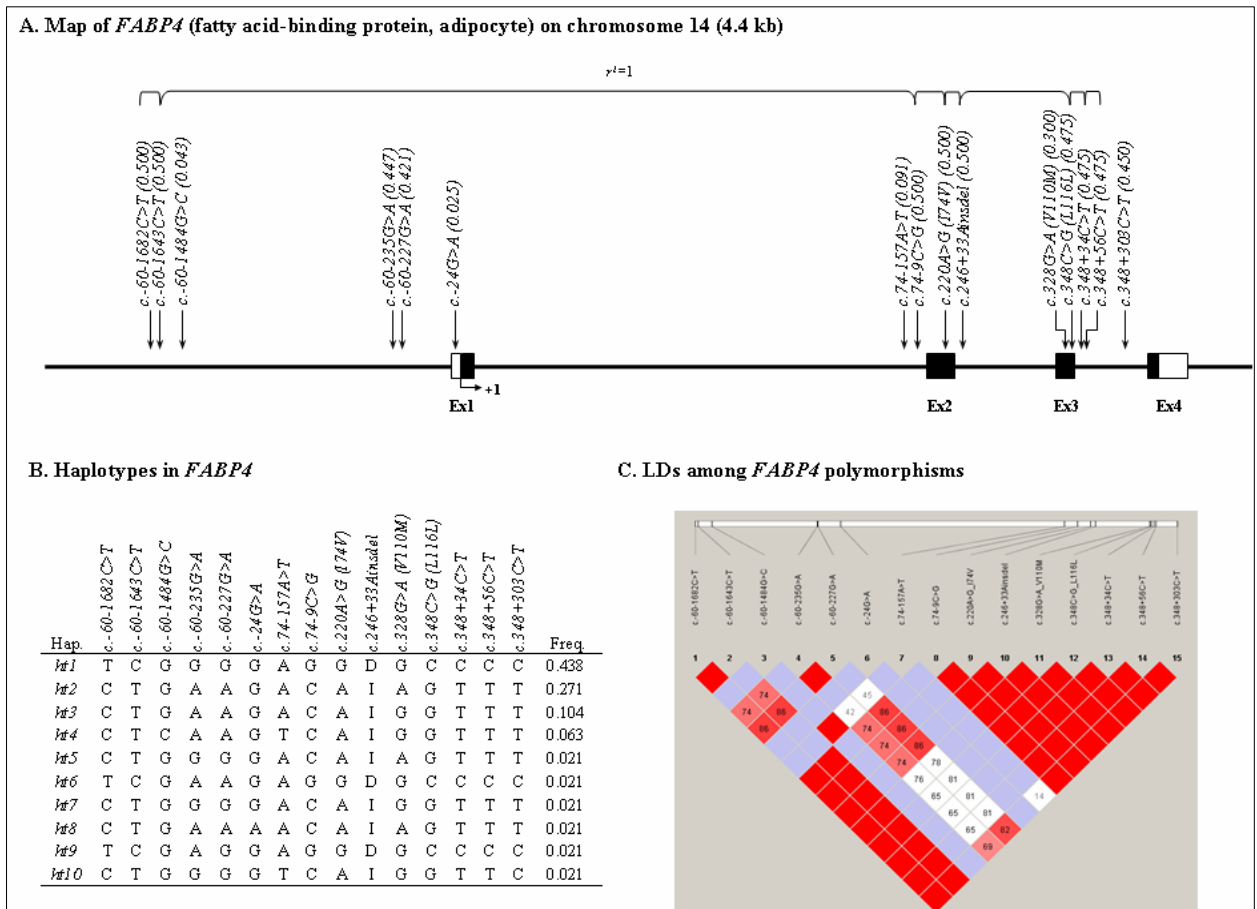


나) 한우 FABP3에서 발굴된 SNP 정보

No	Gene	Gene ID	SNP Name	Position	Freq	Major	Minor	AA change
1	FABP3	281758	c.-46-1511C>A	Promoter	0.182	C	A	.
2	FABP3	281758	c.-46-787G>A	Promoter	0.188	G	A	.
3	FABP3	281758	c.-46-295AACinsdel	Promoter	0.273	AACinsdel	.	.
4	FABP3	281758	c.21T>C (G7G)	E1	0.167	T	C	G7G
5	FABP3	281758	c.73+67C>G	II	0.458	C	G	.

4) FABP4 (fatty acid binding protein 4)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) 한우 FABP4 유전자 지도 및 LD, haplotype



나) 한우 FABP4에서 발굴된 SNP 정보

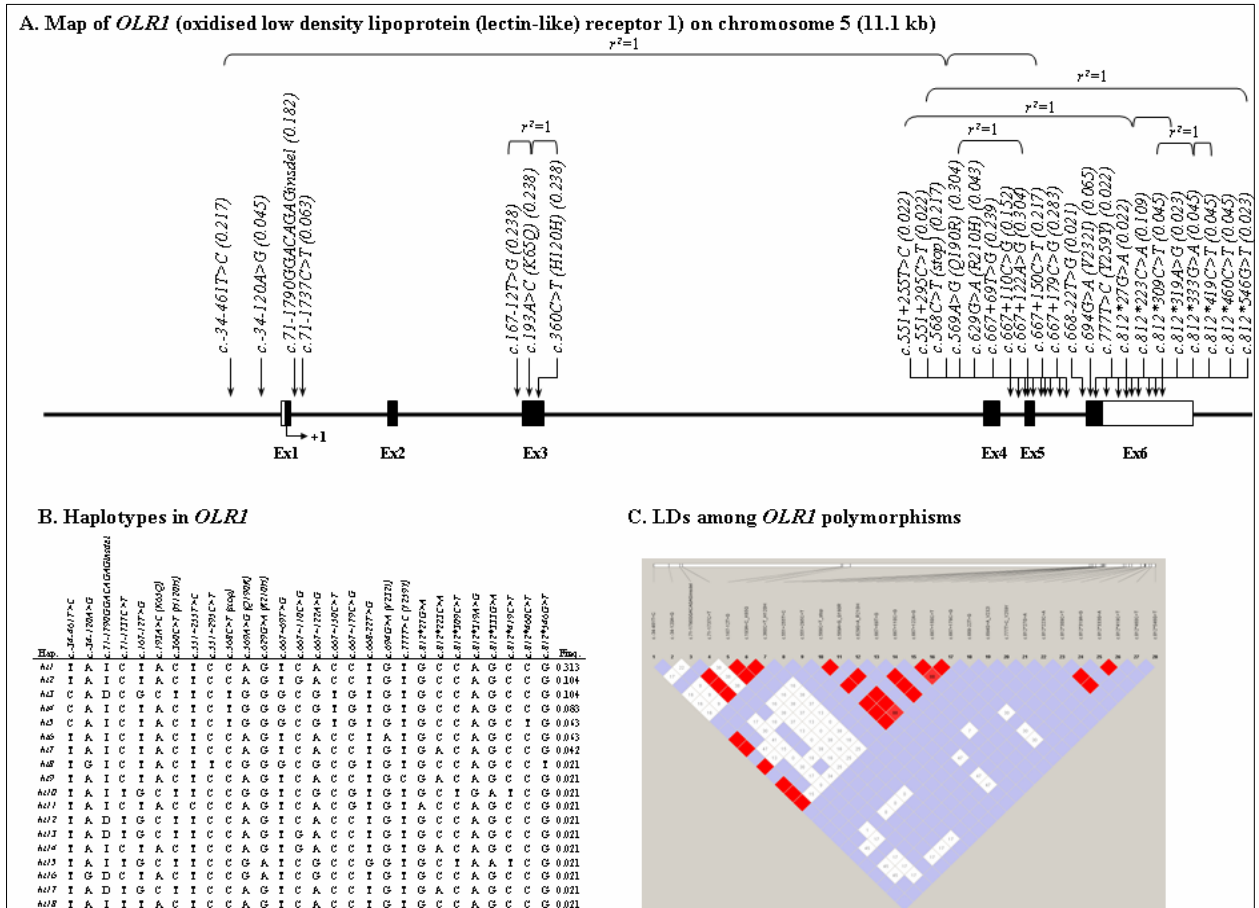
No	Gene	Gene ID	SNP Name	Position	Freq	Major	Minor	AA change
1	FABP4	281759	c.-60-1682C>T	Promoter	0.500	C	T	.
2	FABP4	281759	c.-60-1643C>T	Promoter	0.500	C	T	.
3	FABP4	281759	c.-60-1484G>C	Promoter	0.043	G	C	.
4	FABP4	281759	c.-60-235G>A	Promoter	0.447	G	A	.
5	FABP4	281759	c.-60-227G>A	Promoter	0.421	G	A	.
6	FABP4	281759	c.-24G>A	E1	0.025	G	A	.
7	FABP4	281759	c.74-157A>T	I1	0.091	A	T	.
8	FABP4	281759	c.74-9C>G	I1	0.500	C	G	.
9	FABP4	281759	c.220A>G (I74V)	E2	0.500	A	G	I74V
10	FABP4	281759	c.246+33Ainsdel	I2	0.500	Ainsdel	.	.
11	FABP4	281759	c.328G>A (V110M)	E3	0.300	G	A	V110M
12	FABP4	281759	c.348C>G (L116L)	E3	0.475	C	G	L116L
13	FABP4	281759	c.348+34C>T	I3	0.475	C	T	.
14	FABP4	281759	c.348+56C>T	I3	0.475	C	T	.
15	FABP4	281759	c.348+303C>T	I3	0.450	C	T	.

나) 한우 GDF8에서 발굴된 SNP 정보

No	Gene	Gene ID	SNP Name	Position	Freq	Major	Minor	AA change
1	GDF8	281187	c.373+393A>T	I1	0.238	A	T	.
2	GDF8	281187	c.373+403GTGTTGinsdel	I1	0.286	GTGTTGinsdel	.	.
3	GDF8	281187	c.373+477G>A	I1	0.079	G	A	.
4	GDF8	281187	c.373+538T>G	I1	0.342	T	G	.
5	GDF8	281187	c.373+603A>C	I1	0.105	A	C	.
6	GDF8	281187	c.373+648A>G	I1	0.342	A	G	.
7	GDF8	281187	c.373+803T>G	I1	0.326	T	G	.
8	GDF8	281187	c.373+877A>G	I1	0.043	A	G	.
9	GDF8	281187	c.374-501A>G	I1	0.031	A	G	.
10	GDF8	281187	c.374-230G>T	I1	0.458	G	T	.
11	GDF8	281187	c.374-82Ainsdel	I1	0.458	Ainsdel	.	.
12	GDF8	281187	c.374-55C>T	I1	0.500	C	T	.
13	GDF8	281187	c.374-51C>T	I1	0.031	C	T	.
14	GDF8	281187	c.374-50G>A	I1	0.458	G	A	.
15	GDF8	281187	c.374-16Tinsdel	I1	0.458	Tinsdel	.	.
16	GDF8	281187	c.414C>T (C138C)	E2	0.458	C	T	C138C
17	GDF8	281187	c.747+236T>C	I2	0.458	T	C	.
18	GDF8	281187	c.747+297A>G	I2	0.458	A	G	.
19	GDF8	281187	c.747+321C>A	I2	0.458	C	A	.
20	GDF8	281187	c.747+358A>T	I2	0.458	A	T	.
21	GDF8	281187	c.747+424A>G	I2	0.458	A	G	.
22	GDF8	281187	c.748-660T>C	I2	0.458	T	C	.
23	GDF8	281187	c.748-483C>T	I2	0.458	C	T	.
24	GDF8	281187	c.748-418A>G	I2	0.458	A	G	.
25	GDF8	281187	c.748-352C>T	I2	0.458	C	T	.
26	GDF8	281187	c.748-281C>G	I2	0.458	C	G	.
27	GDF8	281187	c.748-81Tinsdel	I2	0.458	Tinsdel	.	.
28	GDF8	281187	c.1128*342T>C	E3	0.458	T	C	.
29	GDF8	281187	c.1128*487A>G	E3	0.458	A	G	.
30	GDF8	281187	c.1128*503G>A	E3	0.458	G	A	.
31	GDF8	281187	c.1128*510A>G	E3	0.458	A	G	.
32	GDF8	281187	c.1128*617G>A	E3	0.458	G	A	.
33	GDF8	281187	c.1128*711C>T	E3	0.458	C	T	.

6) OLR1 (oxidised low density lipoprotein receptor 1)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) 한우 OLR1 유전자 지도 및 LD, haplotype

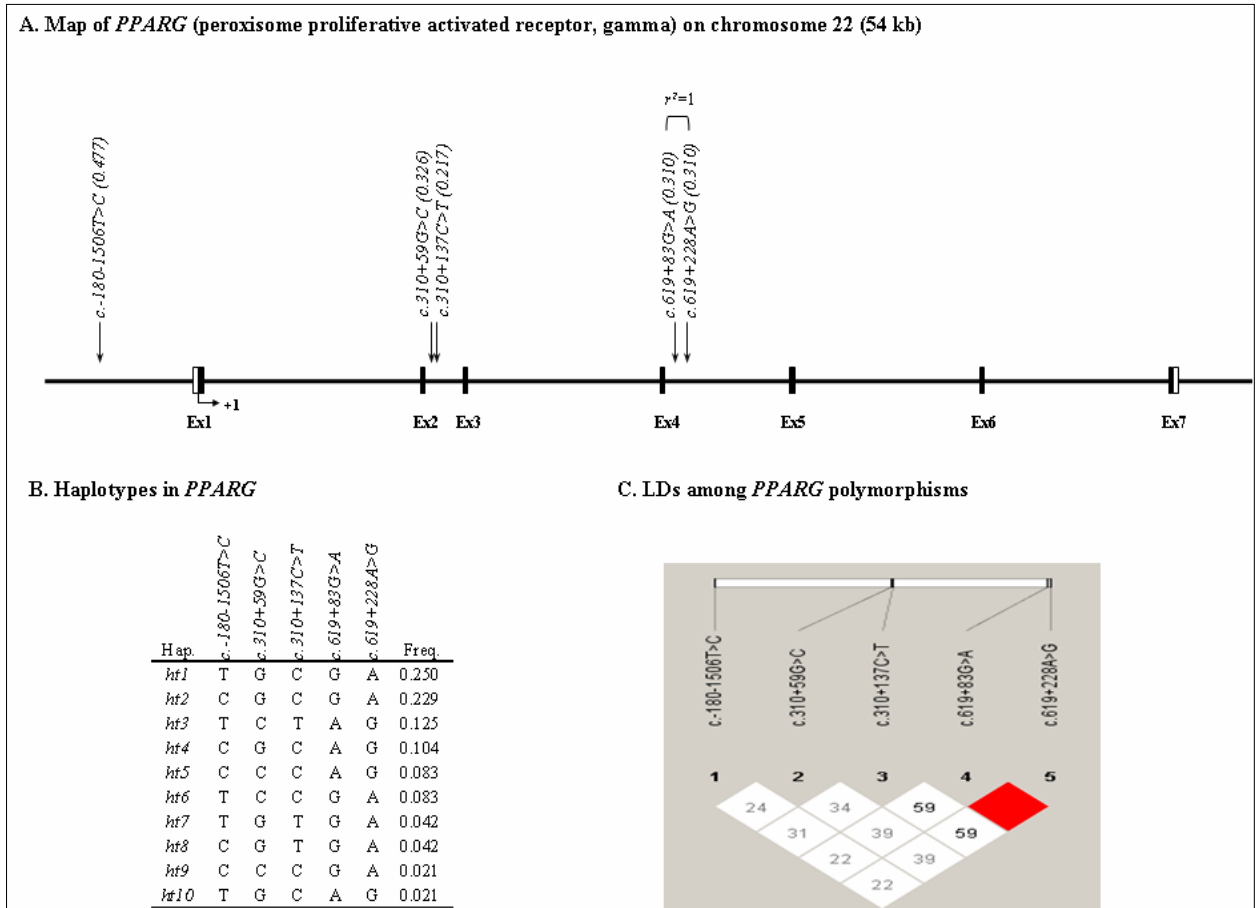


나) 한우 OLR1에서 발굴된 SNP 정보

No	Gene	Gene ID	SNP Name	Position	Freq	Major	Minor	AA change
1	OLR1	281368	c.-34-461T>C	Promoter	0.217	T	C	.
2	OLR1	281368	c.-34-120A>G	Promoter	0.045	A	G	.
3	OLR1	281368	c.71-1790GGACAGA Ginsdel	I1	0.182	GGACAG AGinsdel	.	.
4	OLR1	281368	c.71-1737C>T	I1	0.063	C	T	.
5	OLR1	281368	c.167-12T>G	I2	0.238	T	G	.
6	OLR1	281368	c.193A>C (K65Q)	E3	0.238	A	C	K65Q
7	OLR1	281368	c.360C>T (H120H)	E3	0.238	C	T	H120H
8	OLR1	281368	c.551+255T>C	I4	0.022	T	C	.
9	OLR1	281368	c.551+295C>T	I4	0.022	C	T	.
10	OLR1	281368	c.568C>T (stop)	E5	0.217	C	T	stop
11	OLR1	281368	c.569A>G (Q190R)	E5	0.304	A	G	Q190R
12	OLR1	281368	c.629G>A (R210H)	E5	0.043	G	A	R210H
13	OLR1	281368	c.667+69T>G	I5	0.239	T	G	.
14	OLR1	281368	c.667+110C>G	I5	0.152	C	G	.
15	OLR1	281368	c.667+122A>G	I5	0.304	A	G	.
16	OLR1	281368	c.667+150C>T	I5	0.217	C	T	.
17	OLR1	281368	c.667+179C>G	I5	0.283	C	G	.
18	OLR1	281368	c.668-22T>G	I5	0.021	T	G	.
19	OLR1	281368	c.694G>A (V232I)	E6	0.065	G	A	V232I
20	OLR1	281368	c.777T>C (Y259Y)	E6	0.022	T	C	Y259Y
21	OLR1	281368	c.812*27G>A	E6	0.022	G	A	.
22	OLR1	281368	c.812*223C>A	E6	0.109	C	A	.
23	OLR1	281368	c.812*309C>T	E6	0.045	C	T	.
24	OLR1	281368	c.812*319A>G	E6	0.023	A	G	.
25	OLR1	281368	c.812*333G>A	E6	0.045	G	A	.
26	OLR1	281368	c.812*419C>T	E6	0.045	C	T	.
27	OLR1	281368	c.812*460C>T	E6	0.045	C	T	.
28	OLR1	281368	c.812*546G>T	E6	0.023	G	T	.

7) PPARG (peroxisome proliferative activated receptor, gamma)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) 한우 PPARG 유전자 지도 및 LD, haplotype

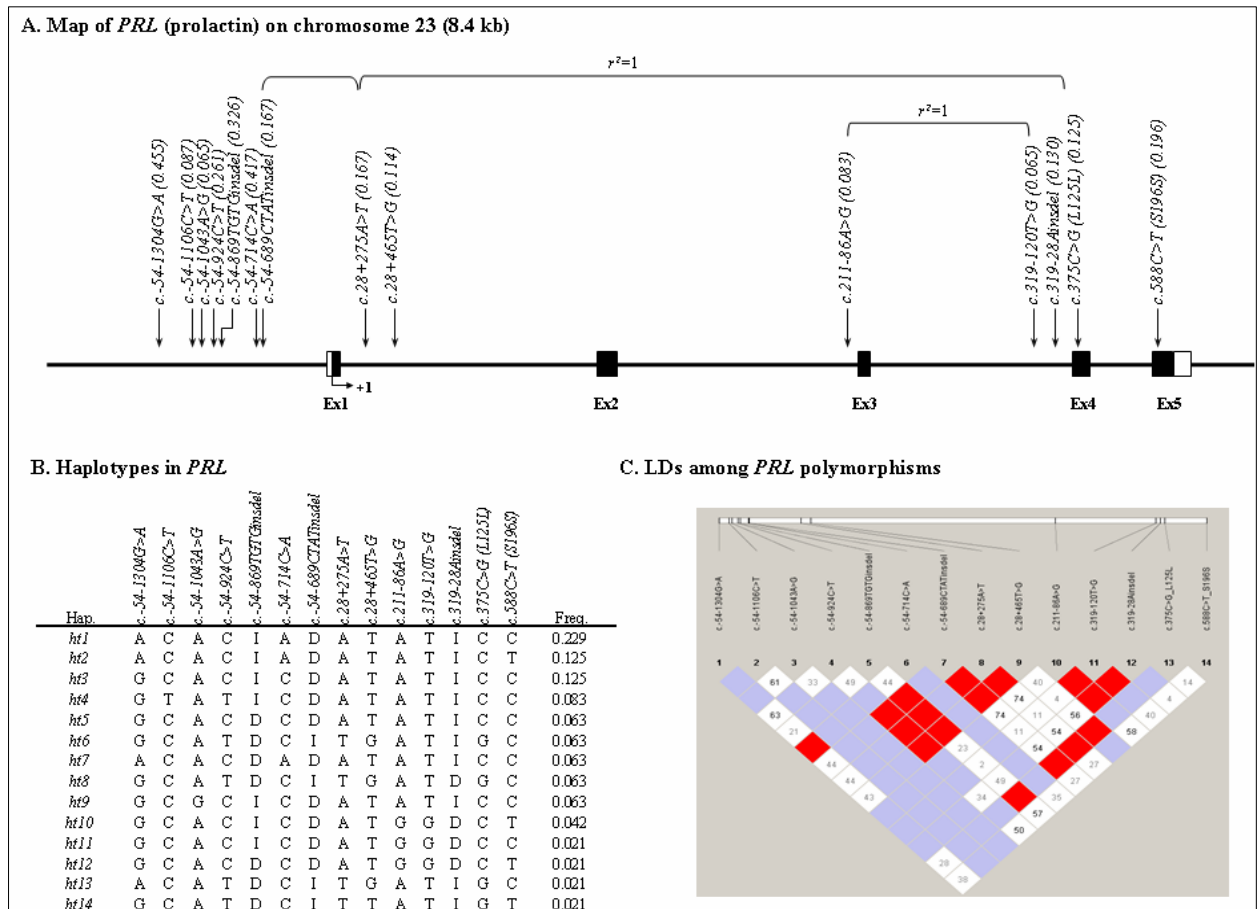


나) 한우 PPARG에서 발굴된 SNP 정보

No	Gene	Gene ID	SNP Name	Position	Freq	Major	Minor	AA change
1	PPARG	281993	c.-180-1506T>C	Promoter	0.477	T	C	.
2	PPARG	281993	c.310+59G>C	I2	0.326	G	C	.
3	PPARG	281993	c.310+137C>T	I2	0.217	C	T	.
4	PPARG	281993	c.619+83G>A	I4	0.310	G	A	.
5	PPARG	281993	c.619+228A>G	I4	0.310	A	G	.

8) PRL (prolactin)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) 한우 PRL 유전자 지도 및 LD, haplotype

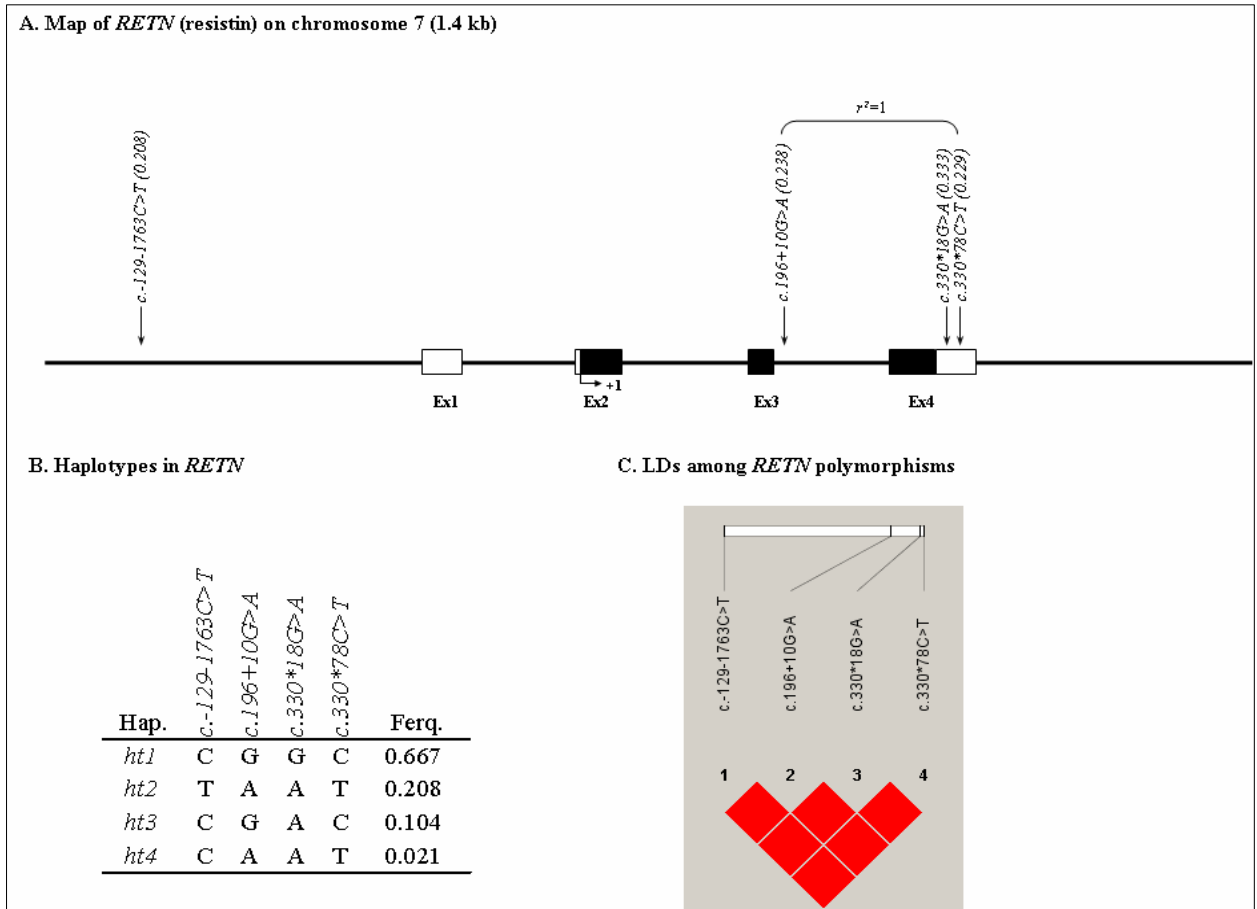


나) 한우 PRL에서 발굴된 SNP 정보

No	Gene	Gene ID	SNP Name	Position	Freq	Major	Minor	AA change
1	PRL	280901	c.-54-1304G>A	Promoter	0.455	G	A	.
2	PRL	280901	c.-54-1106C>T	Promoter	0.087	C	T	.
3	PRL	280901	c.-54-1043A>G	Promoter	0.065	A	G	.
4	PRL	280901	c.-54-924C>T	Promoter	0.261	C	T	.
5	PRL	280901	c.-54-869TGTGinsdel	Promoter	0.326	TGTGinsdel	.	.
6	PRL	280901	c.-54-714C>A	Promoter	0.417	C	A	.
7	PRL	280901	c.-54-689CTATinsdel	Promoter	0.167	CTATinsdel	.	.
8	PRL	280901	c.28+275A>T	I1	0.167	A	T	.
9	PRL	280901	c.28+465T>G	I1	0.114	T	G	.
10	PRL	280901	c.211-86A>G	I2	0.083	A	G	.
11	PRL	280901	c.319-120T>G	I3	0.065	T	G	.
12	PRL	280901	c.319-28Ainsdel	I3	0.130	Ainsdel	.	.
13	PRL	280901	c.375C>G (L125L)	E4	0.125	C	G	L125L
14	PRL	280901	c.588C>T (S196S)	E5	0.196	C	T	S196S

9) RETN (resistin)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) 한우 RETN 유전자 지도 및 LD, haplotype

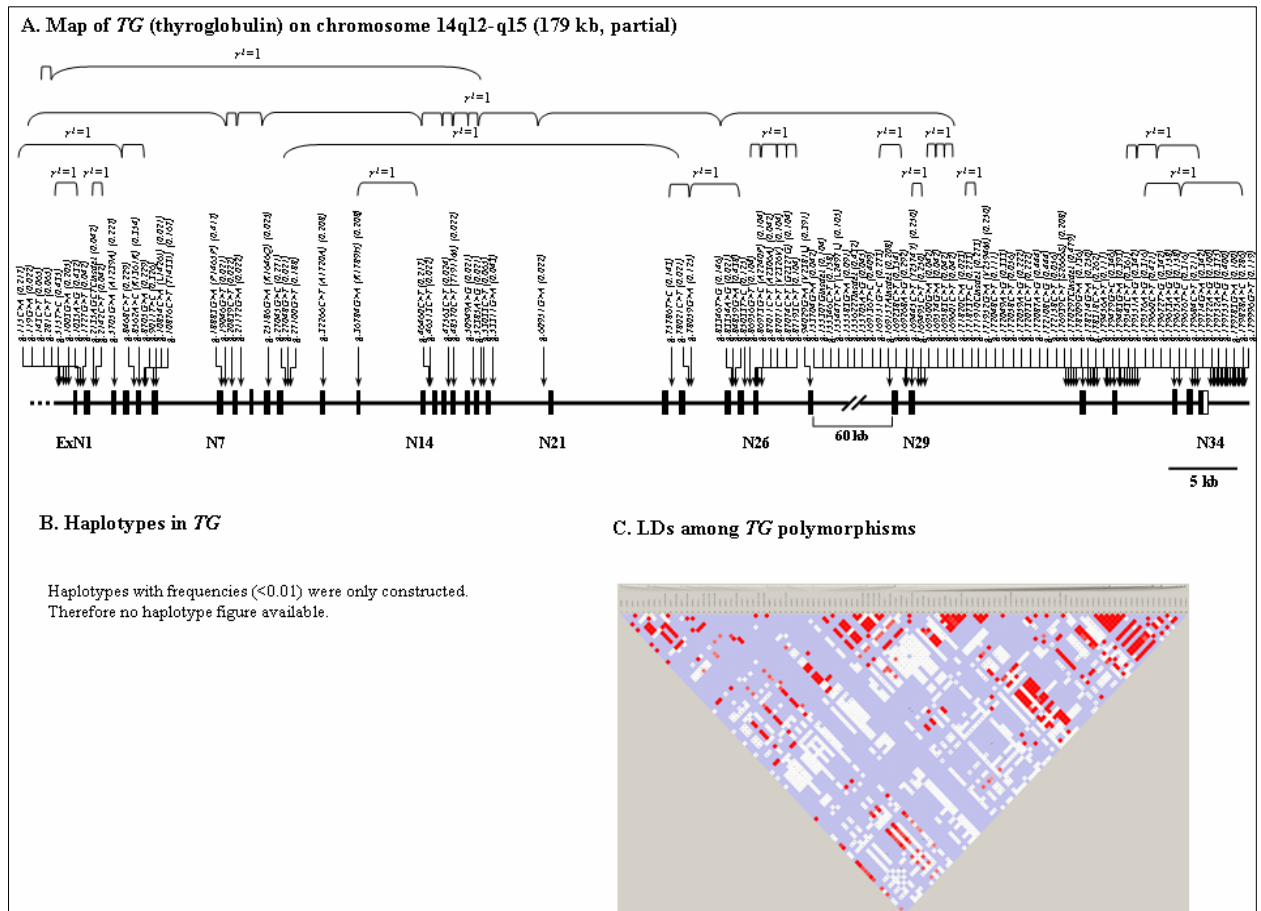


나) 한우 RETN에서 발굴된 SNP 정보

No	Gene	Gene ID	SNP Name	Position	Freq	Major	Minor	AA change
1	RETN	369020	c.-129-1763C>T	Promoter	0.208	C	T	.
2	RETN	369020	c.196+10G>A	I3	0.238	G	A	.
3	RETN	369020	c.330*18G>A	E4	0.333	G	A	.
4	RETN	369020	c.330*78C>T	E4	0.229	C	T	.

10) TG (thyroglobulin)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) 한우 TG 유전자 지도 및 LD, haplotype



나) 한우 TG에서 발굴된 SNP 정보

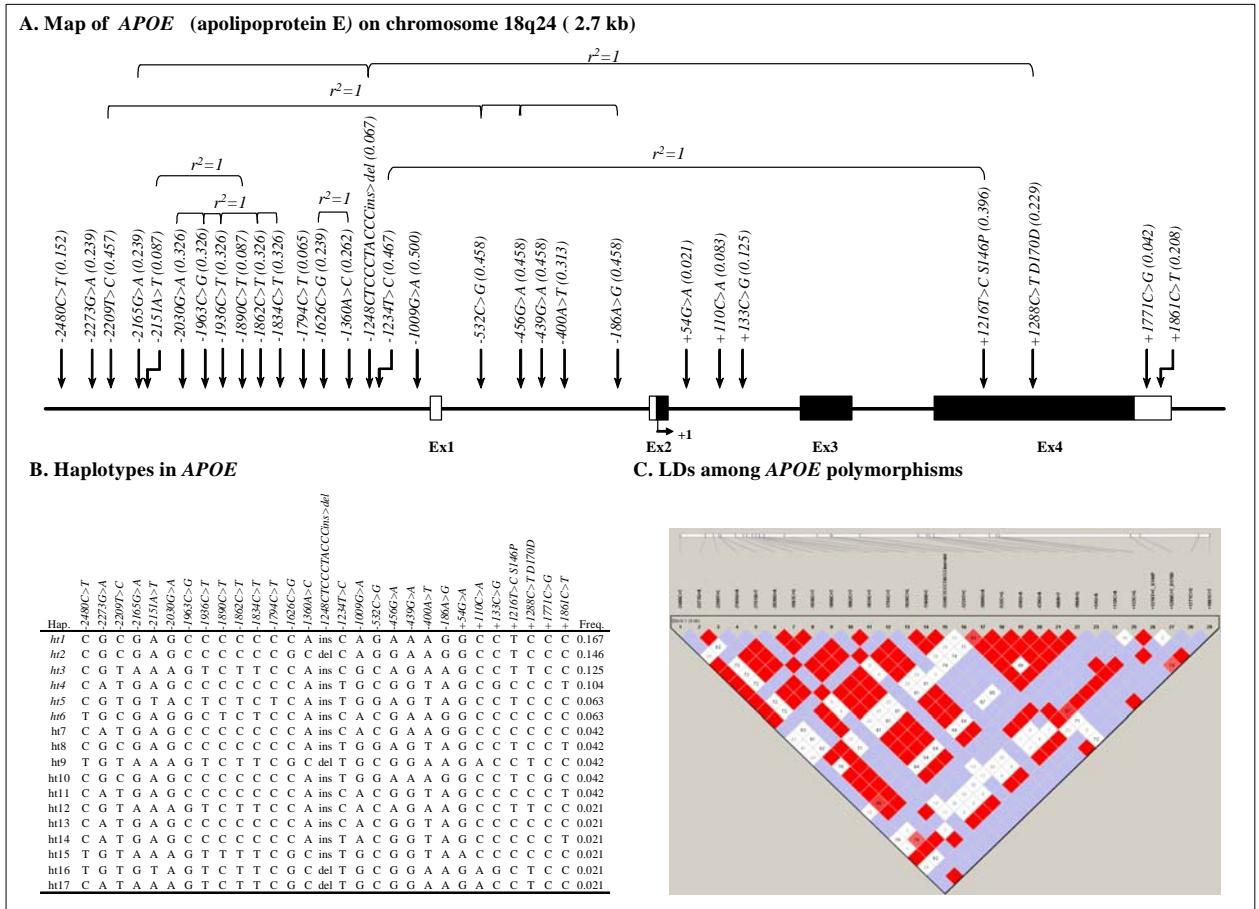
No	Gene	Gene ID	SNP Name	Position	Freq	Major	Minor	AA change
1	TG	280706	g.115C>A	IN0	0.217	C	A	.
2	TG	280706	g.119G>A	IN0	0.022	G	A	.
3	TG	280706	g.143C>T	IN0	0.065	C	T	.
4	TG	280706	g.281C>T	IN0	0.065	C	T	.
5	TG	280706	g.515T>C	IN0	0.435	T	C	.
6	TG	280706	g.1003G>A	IN1	0.205	G	A	.
7	TG	280706	g.1035A>G	IN1	0.432	A	G	.
8	TG	280706	g.1727G>T	IN1	0.042	G	T	.
9	TG	280706	g.2135AGCTCinsdel	IN2	0.042	AGCTCinsdel	.	.
10	TG	280706	g.2142C>T	IN2	0.042	C	T	.
11	TG	280706	g.5705G>A (A1239A)	EN3	0.227	G	A	A1239A
12	TG	280706	g.8468C>T	IN4	0.229	C	T	.
13	TG	280706	g.8562A>C (R1361R)	EN5	0.354	A	C	R1361R
14	TG	280706	g.8705G>A	IN5	0.229	G	A	.

No	Gene	Gene ID	SNP Name	Position	Freq	Major	Minor	AA change
15	TG	280706	g.9011T>C	IN5	0.326	T	C	.
16	TG	280706	g.10854C>A (L1426I)	EN6	0.021	C	A	L1426I
17	TG	280706	g.10876C>T (T1433I)	EN6	0.167	C	T	T1433I
18	TG	280706	g.18883G>A (P1465P)	EN7	0.417	G	A	P1465P
19	TG	280706	g.19046G>T	IN7	0.021	G	T	.
20	TG	280706	g.20839C>T	IN7	0.022	C	T	.
21	TG	280706	g.21172G>A	IN8	0.022	G	A	.
22	TG	280706	g.25186G>A (R1646Q)	EN10	0.025	G	A	R1646Q
23	TG	280706	g.27045G>C	IN11	0.271	G	C	.
24	TG	280706	g.27048G>T	IN11	0.021	G	T	.
25	TG	280706	g.27100G>T	IN11	0.188	G	T	.
26	TG	280706	g.32266C>T (A1720A)	EN12	0.208	C	T	A1720A
27	TG	280706	g.36784G>A (R1789H)	EN13	0.208	G	A	R1789H
28	TG	280706	g.46460C>T	IN14	0.217	C	T	.
29	TG	280706	g.46513C>T	IN14	0.022	C	T	.
30	TG	280706	g.47563C>T	IN16	0.024	C	T	.
31	TG	280706	g.48570C>T (T1911M)	EN17	0.022	C	T	T1911M
32	TG	280706	g.50949A>G	IN18	0.021	A	G	.
33	TG	280706	g.52385A>G	IN19	0.021	A	G	.
34	TG	280706	g.53033C>T	IN19	0.065	C	T	.
35	TG	280706	g.53311G>A	IN20	0.043	G	A	.
36	TG	280706	g.60951G>A	IN20	0.022	G	A	.
37	TG	280706	g.75786T>C	IN22	0.143	T	C	.
38	TG	280706	g.78021C>T	IN23	0.021	C	T	.
39	TG	280706	g.78059G>A	IN23	0.125	G	A	.
40	TG	280706	g.83346T>G	IN24	0.146	T	G	.
41	TG	280706	g.83354A>G	IN24	0.021	A	G	.
42	TG	280706	g.84859G>A	IN24	0.438	G	A	.
43	TG	280706	g.85033T>C	IN25	0.125	T	C	.
44	TG	280706	g.86956G>T	IN25	0.104	G	T	.
45	TG	280706	g.86973G>C (A2240P)	EN26	0.104	G	C	A2240P
46	TG	280706	g.87011C>T (A2306A)	EN26	0.042	C	T	A2306A
47	TG	280706	g.87071C>T (V2326V)	EN26	0.104	C	T	V2326V
48	TG	280706	g.87074C>T (G2327G)	EN26	0.104	C	T	G2327G
49	TG	280706	g.87193C>T	IN26	0.104	C	T	.
50	TG	280706	g.94029G>A (V2381L)	EN27	0.391	G	A	V2381L
51	TG	280706	g.153704G>A	IN27	0.042	G	A	.
52	TG	280706	g.155307Ginsdel	IN28	0.104	Ginsdel	.	.
53	TG	280706	g.155346C>T	IN28	0.158	C	T	.
54	TG	280706	g.155447C>T (L2497L)	EN29	0.105	C	T	L2497L
55	TG	280706	g.155583G>A	IN29	0.091	G	A	.
56	TG	280706	g.155622Tinsdel	IN29	0.432	Tinsdel	.	.
57	TG	280706	g.155705A>G	IN29	0.045	A	G	.
58	TG	280706	g.169136T>C	IN29	0.409	T	C	.
59	TG	280706	g.169151G>C	IN29	0.273	G	C	.
60	TG	280706	g.169157Ainsdel	IN29	0.208	Ainsdel	.	.
61	TG	280706	g.169238C>T	IN29	0.354	C	T	.

No	Gene	Gene ID	SNP Name	Position	Freq	Major	Minor	AA change
62	TG	280706	g.169268A>G	IN29	0.292	A	G	.
63	TG	280706	g.169445C>T (Y2574Y)	EN30	0.250	C	T	Y2574Y
64	TG	280706	g.169495C>T	IN30	0.250	C	T	.
65	TG	280706	g.169500G>A	IN30	0.042	G	A	.
66	TG	280706	g.169574G>A	IN30	0.042	G	A	.
67	TG	280706	g.169583C>T	IN30	0.042	C	T	.
68	TG	280706	g.169601C>T	IN30	0.042	C	T	.
69	TG	280706	g.171820C>A	IN30	0.023	C	A	.
70	TG	280706	g.171873T>C	IN30	0.273	T	C	.
71	TG	280706	g.171910Cinsdel	IN30	0.273	Cinsdel	.	.
72	TG	280706	g.171952G>A (V2594M)	EN31	0.250	G	A	V2594M
73	TG	280706	g.172048C>T	IN31	0.111	C	T	.
74	TG	280706	g.172049A>G	IN31	0.333	A	G	.
75	TG	280706	g.172058C>T	IN31	0.056	C	T	.
76	TG	280706	g.172059A>G	IN31	0.222	A	G	.
77	TG	280706	g.172073C>T	IN31	0.222	C	T	.
78	TG	280706	g.172087A>G	IN31	0.444	A	G	.
79	TG	280706	g.172108C>G	IN31	0.444	C	G	.
80	TG	280706	g.172158C>T	IN31	0.056	C	T	.
81	TG	280706	g.176939C>T (S2666S)	EN32	0.208	C	T	S2666S
82	TG	280706	g.177029TCinsdel	IN32	0.479	TCinsdel	.	.
83	TG	280706	g.178209G>A	IN33	0.136	G	A	.
84	TG	280706	g.178214G>A	IN33	0.250	G	A	.
85	TG	280706	g.178318C>T	IN33	0.262	C	T	.
86	TG	280706	g.179456A>T	3'down	0.111	A	T	.
87	TG	280706	g.179479G>C	3'down	0.346	G	C	.
88	TG	280706	g.179483G>A	3'down	0.393	G	A	.
89	TG	280706	g.179543C>T	3'down	0.361	C	T	.
90	TG	280706	g.179551A>G	3'down	0.342	A	G	.
91	TG	280706	g.179576A>G	3'down	0.316	A	G	.
92	TG	280706	g.179660C>T	3'down	0.421	C	T	.
93	TG	280706	g.179672T>G	3'down	0.342	T	G	.
94	TG	280706	g.179673A>G	3'down	0.158	A	G	.
95	TG	280706	g.179675A>G	3'down	0.158	A	G	.
96	TG	280706	g.179676T>C	3'down	0.316	T	C	.
97	TG	280706	g.179684C>T	3'down	0.211	C	T	.
98	TG	280706	g.179714G>A	3'down	0.342	G	A	.
99	TG	280706	g.179722A>G	3'down	0.100	A	G	.
100	TG	280706	g.179752A>G	3'down	0.375	A	G	.
101	TG	280706	g.179755T>G	3'down	0.400	T	G	.
102	TG	280706	g.179783G>A	3'down	0.100	G	A	.
103	TG	280706	g.179828A>C	3'down	0.286	A	C	.
104	TG	280706	g.179996G>T	3'down	0.119	G	T	.

11) APOE (Apolipoprotein E)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) APOE 유전자 지도 및 LD, haplotype

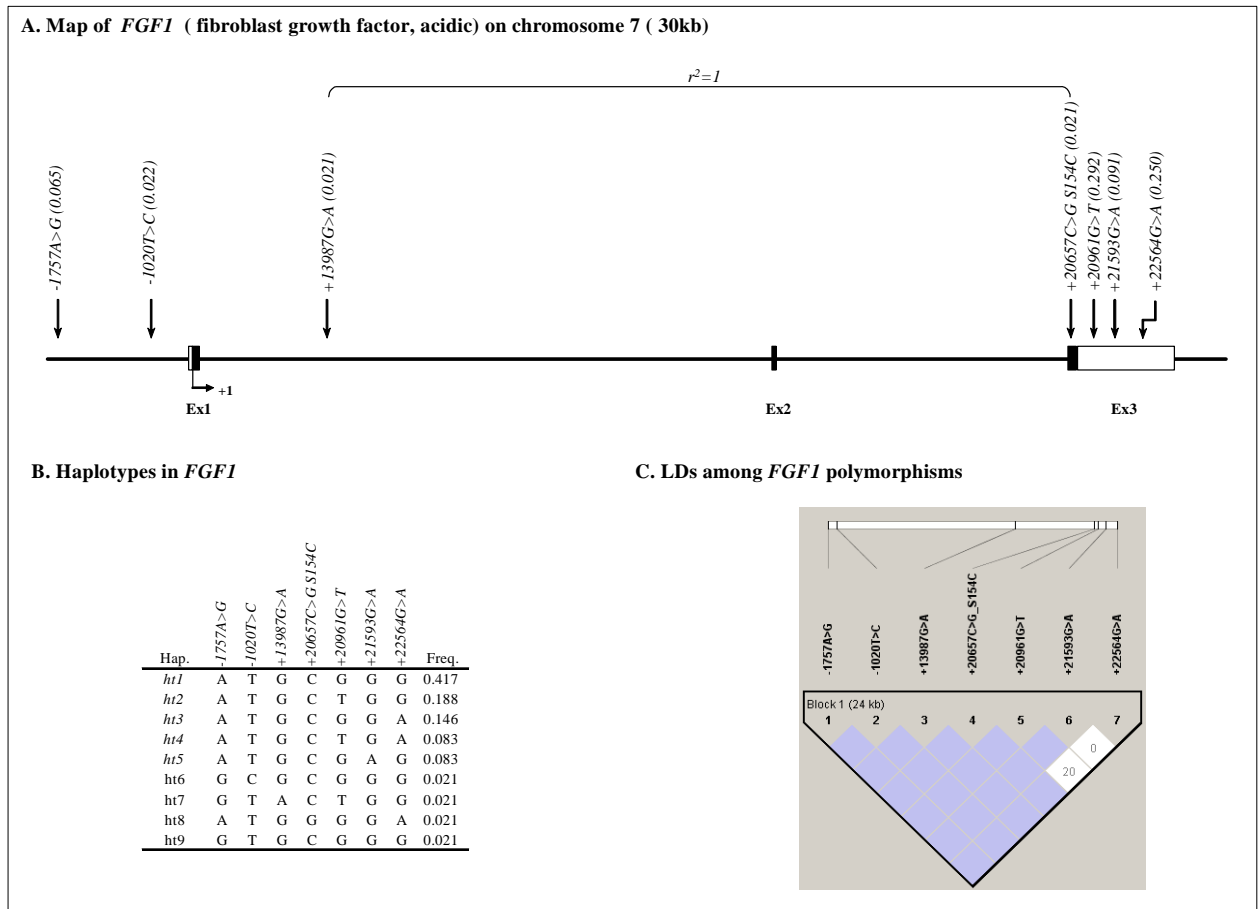


나) APOE SNP 발굴 결과

No	Gene	Gene ID	SNP name	Position	AA change	MAF
1	APOE	281004	-2480C>T	Promoter	.	0.152
2	APOE	281004	-2273G>A	Promoter	.	0.239
3	APOE	281004	-2209T>C	Promoter	.	0.457
4	APOE	281004	-2165G>A	Promoter	.	0.239
5	APOE	281004	-2151A>T	Promoter	.	0.087
6	APOE	281004	-2030G>A	Promoter	.	0.326
7	APOE	281004	-1963C>G	Promoter	.	0.326
8	APOE	281004	-1936C>T	Promoter	.	0.326
9	APOE	281004	-1890C>T	Promoter	.	0.087
10	APOE	281004	-1862C>T	Promoter	.	0.326
11	APOE	281004	-1834C>T	Promoter	.	0.326
12	APOE	281004	-1794C>T	Promoter	.	0.065
13	APOE	281004	-1626C>G	Promoter	.	0.239
14	APOE	281004	-1360A>C	Promoter	.	0.262
15	APOE	281004	-1248CTCCCTACCCins>del	Promoter	.	0.067
16	APOE	281004	-1234T>C	Promoter	.	0.467
17	APOE	281004	-1009G>A	Promoter	.	0.500
18	APOE	281004	-532C>G	Intron1	.	0.458
19	APOE	281004	-456G>A	Intron1	.	0.458
20	APOE	281004	-439G>A	Intron1	.	0.458
21	APOE	281004	-400A>T	Intron1	.	0.313
22	APOE	281004	-186A>G	Intron1	.	0.458
23	APOE	281004	+54G>A	Intron1	.	0.021
24	APOE	281004	+110C>A	Intron2	.	0.083
25	APOE	281004	+133C>G	Intron2	.	0.125
26	APOE	281004	+1216T>C S146P	Exon4 (CDS)	S146P	0.396
27	APOE	281004	+1288C>T D170D	Exon4 (CDS)	D170D	0.229
28	APOE	281004	+1771C>G	Exon4 (3'UTR)	.	0.042
29	APOE	281004	+1861C>T	Exon4 (3'UTR)	.	0.208

12) FGF1 (Fibroblast growth factor, acidic)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) FGF1 유전자 지도 및 LD, haplotype

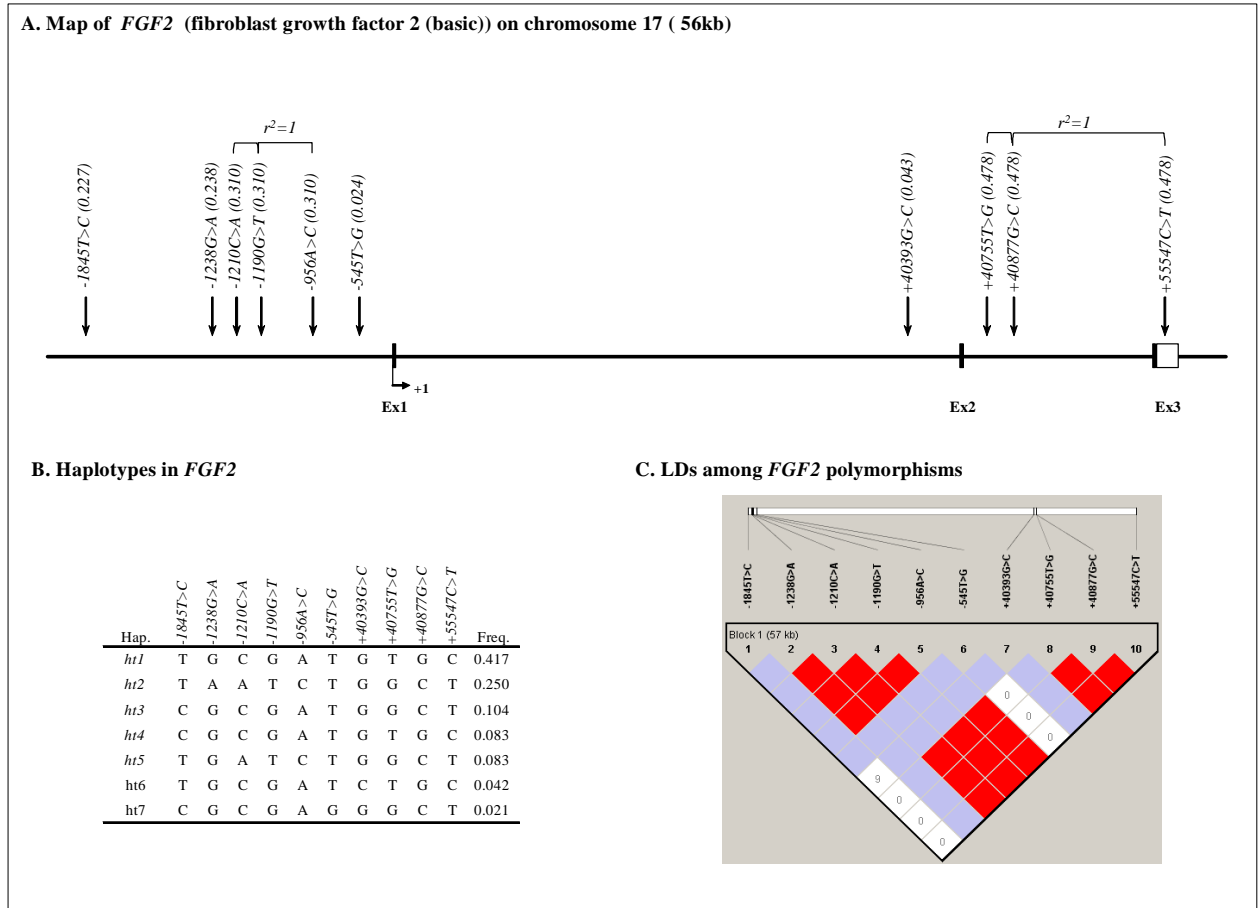


나) FGF1 SNP 발굴 결과

No	Gene	Gene ID	SNP	Position	AA change	MAF
1	FGF1	281160	-1757A>G	Promoter	.	0.065
2	FGF1	281160	-1020T>C	Promoter	.	0.022
3	FGF1	281160	+13987G>A	Intron1	.	0.021
4	FGF1	281160	+20657C>G S154C	Exon3 (CDS)	S154C	0.021
5	FGF1	281160	+20961G>T	Exon3 (3'UTR)	.	0.292
6	FGF1	281160	+21593G>A	Exon3 (3'UTR)	.	0.091
7	FGF1	281160	+22564G>A	Exon3 (3'UTR)	.	0.250

13) FGF2 (Fibroblast growth factor 2 (basic))의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) FGF2 유전자 지도 및 LD, haplotype

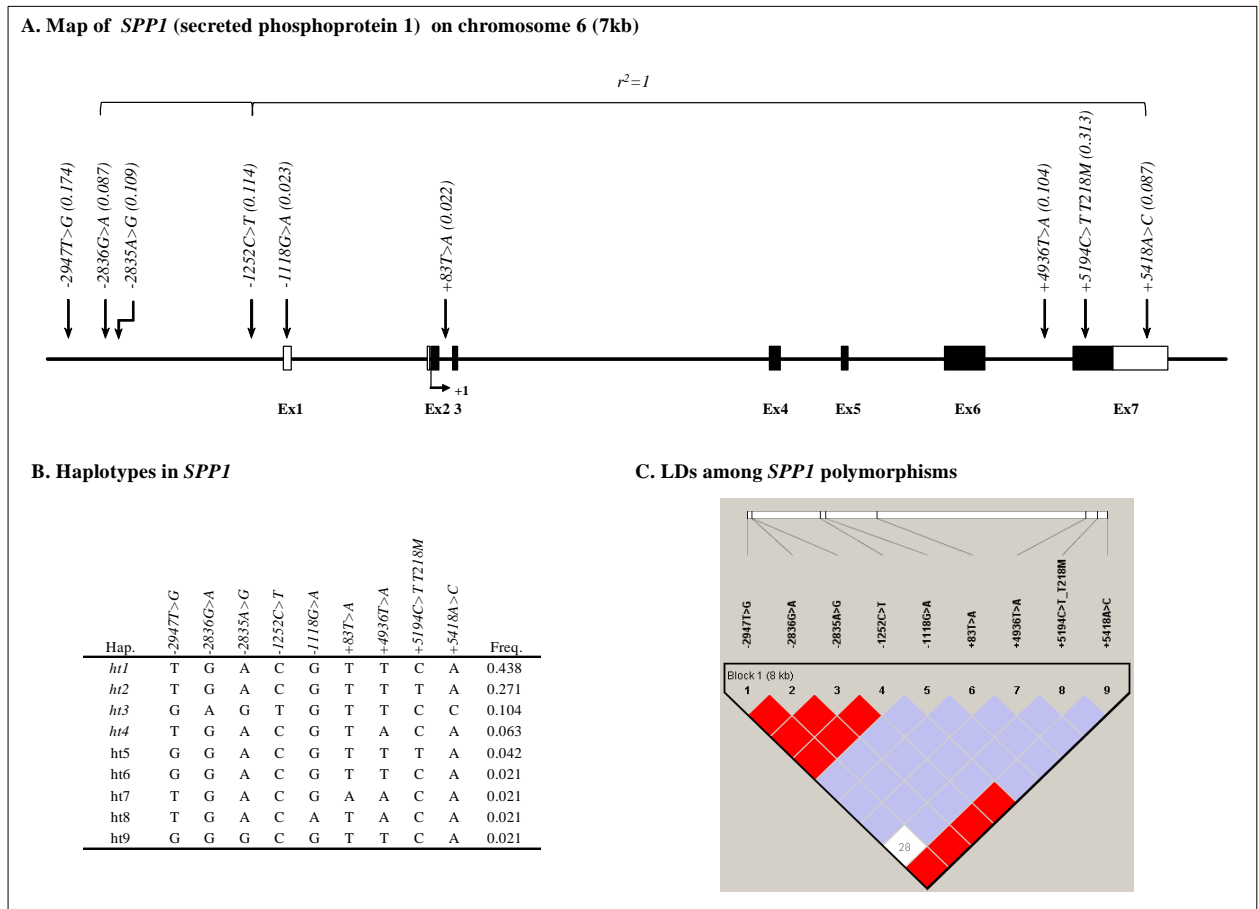


나) FGF2 SNP 발굴 결과

No	Gene	Gene ID	SNP	Position	AA change	MAF
1	FGF2	281161	-1845T>C	Promoter	.	0.227
2	FGF2	281161	-1238G>A	Promoter	.	0.238
3	FGF2	281161	-1210C>A	Promoter	.	0.310
4	FGF2	281161	-1190G>T	Promoter	.	0.310
5	FGF2	281161	-956A>C	Promoter	.	0.310
6	FGF2	281161	-545T>G	Promoter	.	0.024
7	FGF2	281161	+40393G>C	Intron1	.	0.043
8	FGF2	281161	+40755T>G	Intron2	.	0.478
9	FGF2	281161	+40877G>C	Intron2	.	0.478
10	FGF2	281161	+55547C>T	Exon3 (3'UTR)	.	0.478

14) SPP1 (Secreted phosphoprotein 1)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) SPP1 유전자 지도 및 LD, haplotype

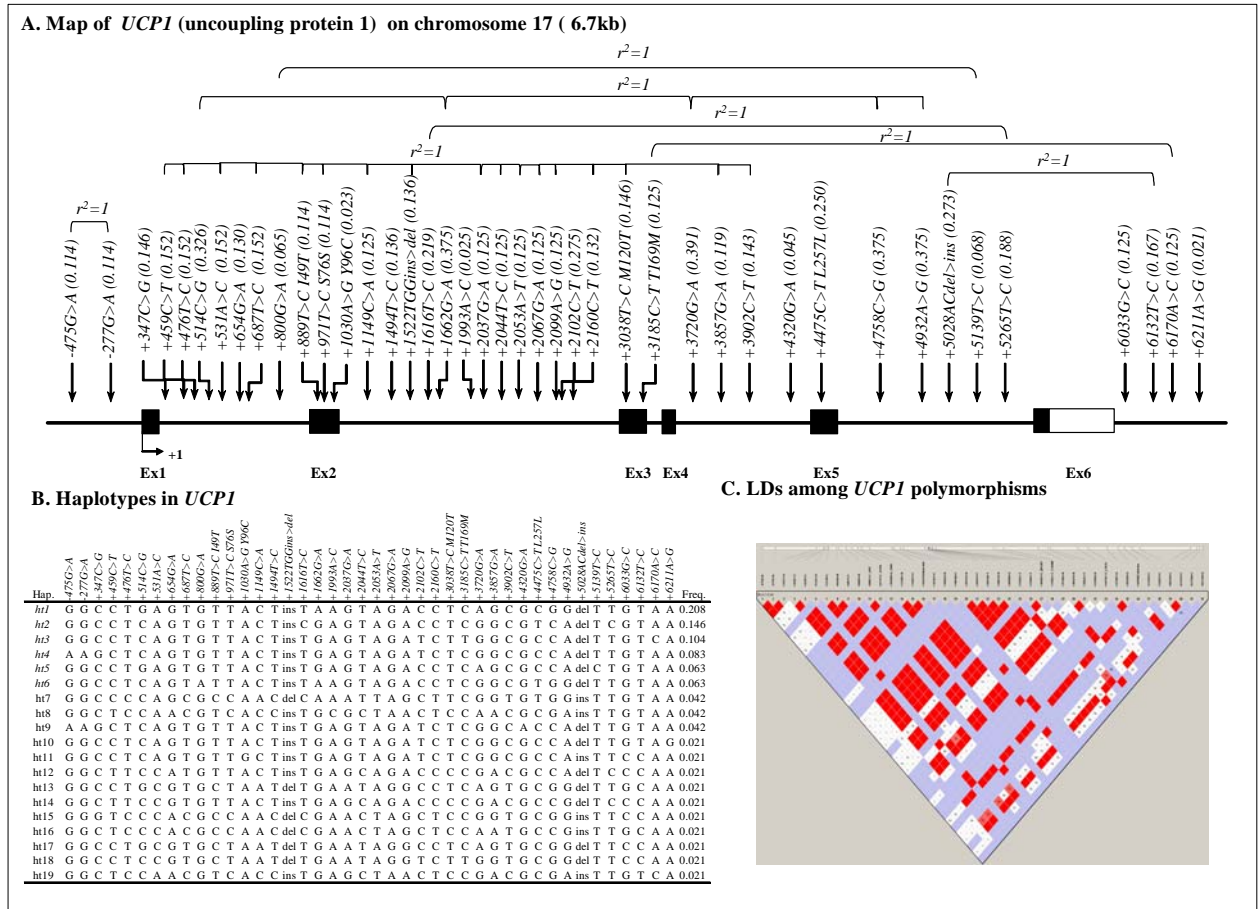


나) SPP1 SNP 발굴 결과

No	Gene	Gene ID	SNP	Position	AA change	MAF
1	SPP1	281499	-2947T>G	Promoter	.	0.174
2	SPP1	281499	-2836G>A	Promoter	.	0.087
3	SPP1	281499	-2835A>G	Promoter	.	0.109
4	SPP1	281499	-1252C>T	Promoter	.	0.114
5	SPP1	281499	-1118G>A	Exon2 (5'UTR)	.	0.023
6	SPP1	281499	+83T>A	Intron2	.	0.022
7	SPP1	281499	+4936T>A	Intron6	.	0.104
8	SPP1	281499	+5194C>T T218M	Exon7 (CDS)	T218M	0.313
9	SPP1	281499	+5418A>C	Exon7 (3'UTR)	.	0.087

15) UCP1 (Uncoupling protein 1)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) UCP1 유전자 지도 및 LD, haplotype

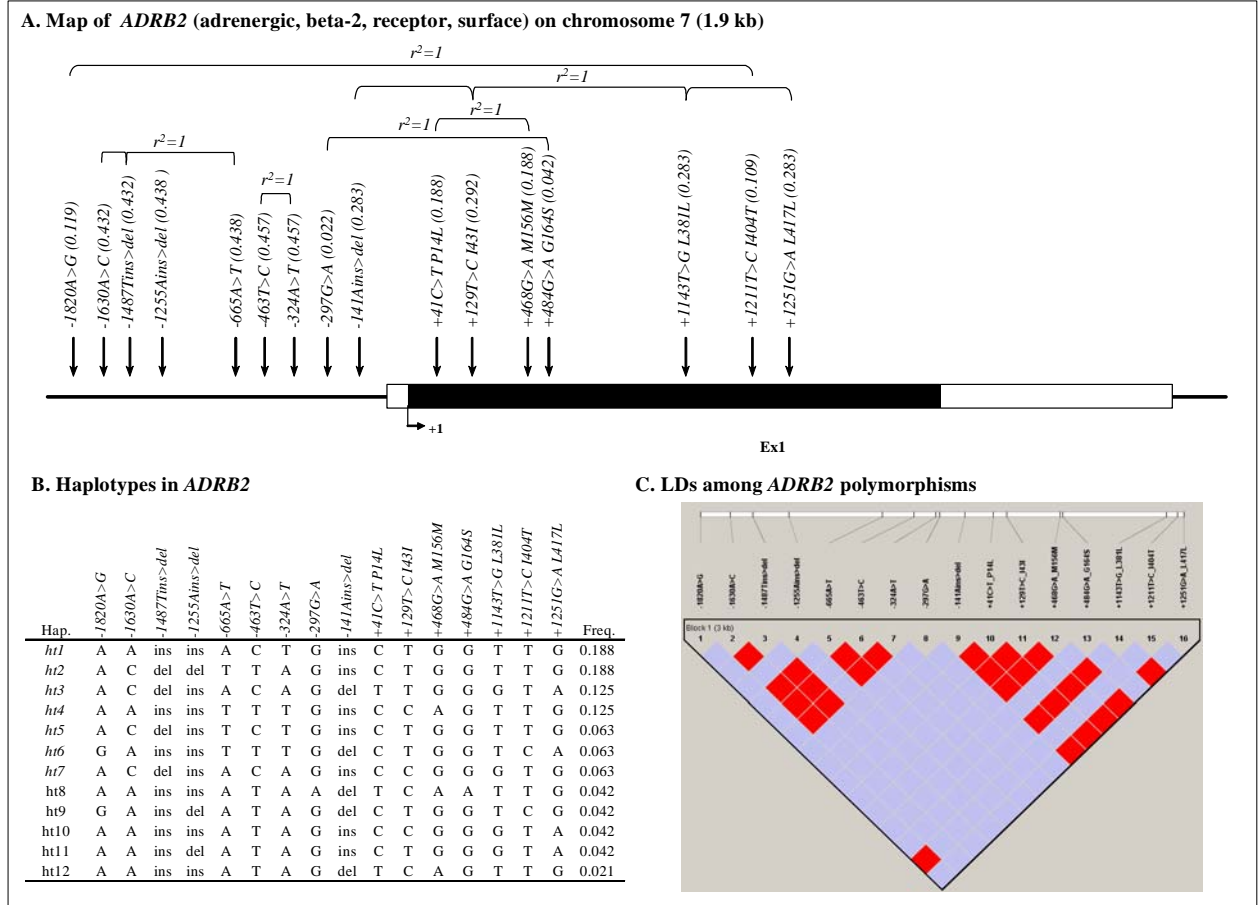


나) UCP1 SNP 발굴 결과

No	Gene	Gene ID	SNP	Position	AA change	MAF
1	UCP1	281561	-475G>A	Promoter	.	0.114
2	UCP1	281561	-277G>A	Promoter	.	0.114
3	UCP1	281561	+347C>G	Intron1	.	0.146
4	UCP1	281561	+459C>T	Intron1	.	0.152
5	UCP1	281561	+476T>C	Intron1	.	0.152
6	UCP1	281561	+514C>G	Intron1	.	0.326
7	UCP1	281561	+531A>C	Intron1	.	0.152
8	UCP1	281561	+654G>A	Intron1	.	0.130
9	UCP1	281561	+687T>C	Intron1	.	0.152
10	UCP1	281561	+800G>A	Intron1	.	0.065
11	UCP1	281561	+889T>C I49T	Exon2 (CDS)	I49T	0.114
12	UCP1	281561	+971T>C S76S	Exon2 (CDS)	S76S	0.114
13	UCP1	281561	+1030A>G Y96C	Exon2 (CDS)	Y96C	0.023
14	UCP1	281561	+1149C>A	Intron2	.	0.125
15	UCP1	281561	+1494T>C	Intron2	.	0.136
16	UCP1	281561	+1522TGGins>del	Intron2	.	0.136
17	UCP1	281561	+1616T>C	Intron2	.	0.219
18	UCP1	281561	+1662G>A	Intron2	.	0.375
19	UCP1	281561	+1993A>C	Intron2	.	0.025
20	UCP1	281561	+2037G>A	Intron2	.	0.125
21	UCP1	281561	+2044T>C	Intron2	.	0.125
22	UCP1	281561	+2053A>T	Intron2	.	0.125
23	UCP1	281561	+2067G>A	Intron2	.	0.125
24	UCP1	281561	+2099A>G	Intron2	.	0.125
25	UCP1	281561	+2102C>T	Intron2	.	0.275
26	UCP1	281561	+2160C>T	Intron2	.	0.132
27	UCP1	281561	+3038T>C M120T	Exon3 (CDS)	M120T	0.146
28	UCP1	281561	+3185C>T T169M	Exon3 (CDS)	T169M	0.125
29	UCP1	281561	+3720G>A	Intron4	.	0.391
30	UCP1	281561	+3857G>A	Intron4	.	0.119
31	UCP1	281561	+3902C>T	Intron4	.	0.143
32	UCP1	281561	+4320G>A	Intron4	.	0.045
33	UCP1	281561	+4475C>T L257L	Exon5 (CDS)	L257L	0.250
34	UCP1	281561	+4758C>G	Intron5	.	0.375
35	UCP1	281561	+4932A>G	Intron5	.	0.375
36	UCP1	281561	+5028ACdel>ins	Intron5	.	0.273
37	UCP1	281561	+5139T>C	Intron5	.	0.068
38	UCP1	281561	+5265T>C	Intron5	.	0.188
39	UCP1	281561	+6033G>C	3'flanking	.	0.125
40	UCP1	281561	+6132T>C	3'flanking	.	0.167
41	UCP1	281561	+6170A>C	3'flanking	.	0.125
42	UCP1	281561	+6211A>G	3'flanking	.	0.021

16) ADRB2 (Adrenergic, beta-2, receptor, surface)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) ADRB2 유전자 지도 및 LD, haplotype

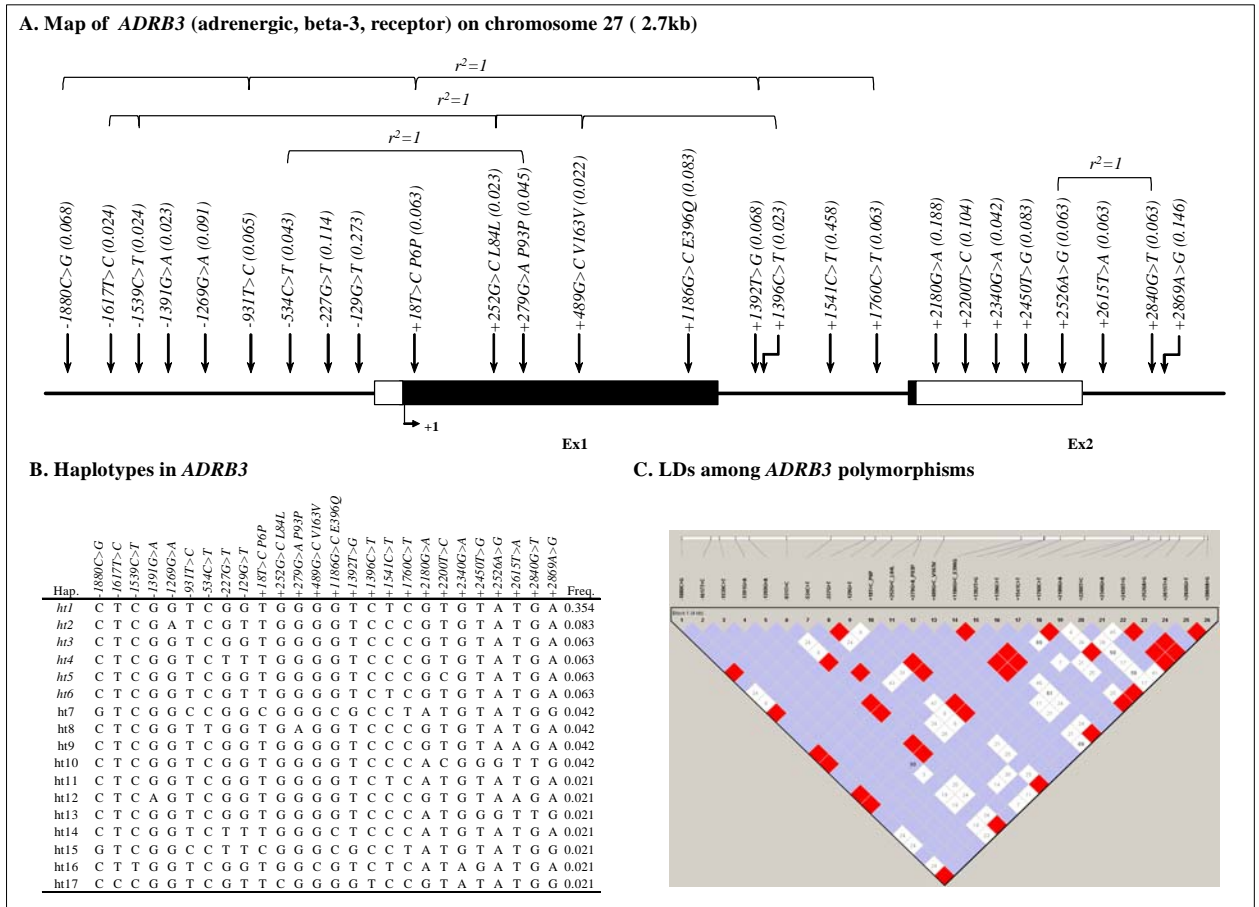


나) ADRB2 SNP 발굴 결과

No	Gene	Gene ID	SNP	Position	AA change	MAF
1	ADRB2	281605	-1820A>G	Promoter	.	0.119
2	ADRB2	281605	-1630A>C	Promoter	.	0.432
3	ADRB2	281605	-1487Tins>del	Promoter	.	0.432
4	ADRB2	281605	-1255Ains>del	Promoter	.	0.261
5	ADRB2	281605	-665A>T	Promoter	.	0.438
6	ADRB2	281605	-463T>C	Promoter	.	0.457
7	ADRB2	281605	-324A>T	Promoter	.	0.457
8	ADRB2	281605	-297G>A	Promoter	.	0.022
9	ADRB2	281605	-141Ains>del	Promoter	.	0.283
10	ADRB2	281605	+41C>T P14L	Exon1 (CDS)	P14L	0.188
11	ADRB2	281605	+129T>C I43I	Exon1 (CDS)	I43I	0.292
12	ADRB2	281605	+468G>A M156M	Exon1 (CDS)	M156M	0.188
13	ADRB2	281605	+484G>A G164S	Exon1 (CDS)	G164S	0.042
14	ADRB2	281605	+1143T>G L381L	Exon1 (CDS)	L381L	0.283
15	ADRB2	281605	+1211T>C I404T	Exon1 (CDS)	I404T	0.109
16	ADRB2	281605	+1251G>A L417L	Exon1 (CDS)	L417L	0.283

17) ADRB3 (Adrenergic, beta 3, receptor)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) ADRB3 유전자 지도 및 LD, haplotype

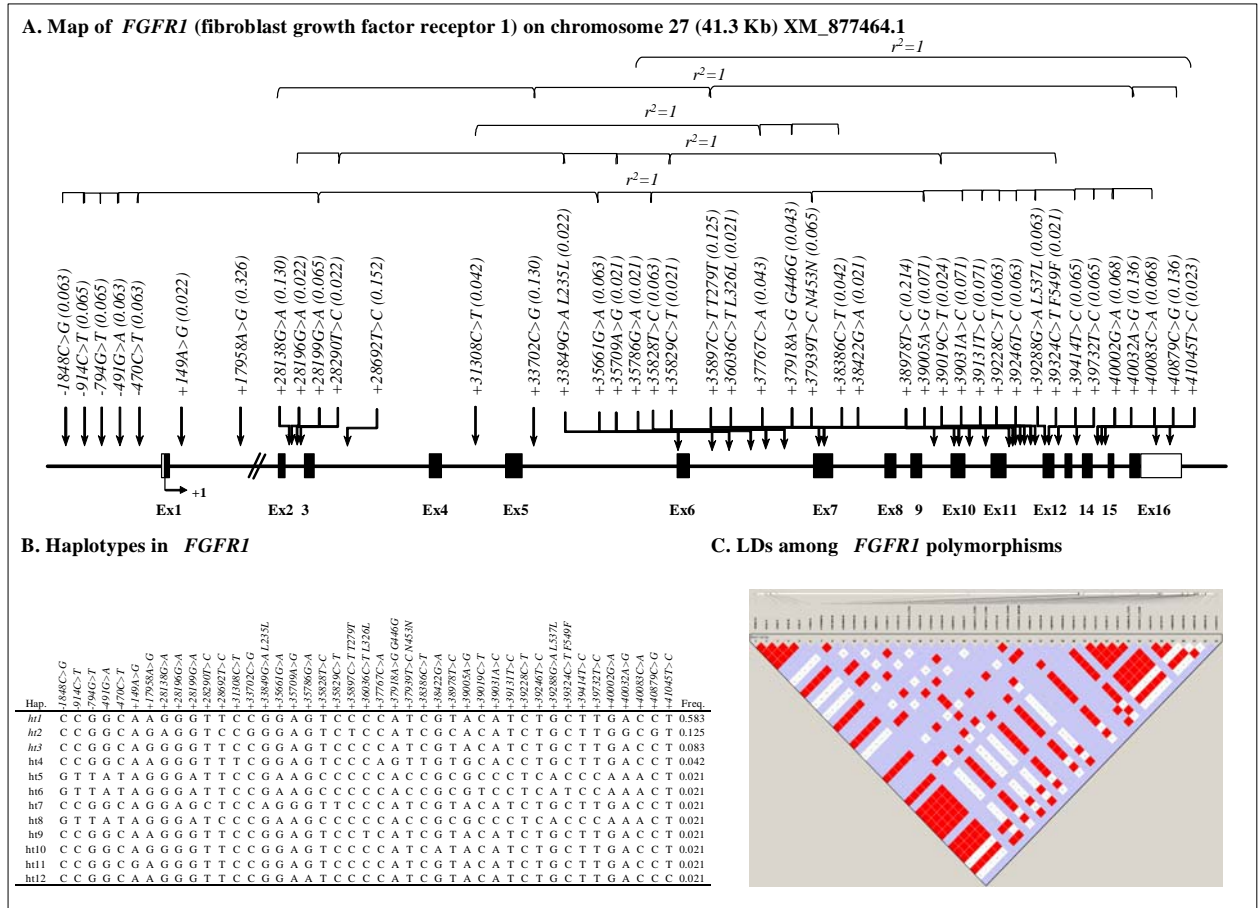


나) ADRB3 SNP 발굴 결과

No	Gene	Gene ID	SNP	Position	AA change	MAF
1	ADRB3	281606	-1880C>G	Promoter	.	0.068
2	ADRB3	281606	-1617T>C	Promoter	.	0.024
3	ADRB3	281606	-1539C>T	Promoter	.	0.024
4	ADRB3	281606	-1391G>A	Promoter	.	0.023
5	ADRB3	281606	-1269G>A	Promoter	.	0.091
6	ADRB3	281606	-931T>C	Promoter	.	0.065
7	ADRB3	281606	-534C>T	Promoter	.	0.043
8	ADRB3	281606	-227G>T	Promoter	.	0.114
9	ADRB3	281606	-129G>T	Promoter	.	0.273
10	ADRB3	281606	+18T>C P6P	Exon1 (CDS)	P6P	0.063
11	ADRB3	281606	+252G>C L84L	Exon1 (CDS)	L84L	0.023
12	ADRB3	281606	+279G>A P93P	Exon1 (CDS)	P93P	0.045
13	ADRB3	281606	+489G>C V163V	Exon1 (CDS)	V163V	0.022
14	ADRB3	281606	+1186G>C E396Q	Exon1 (CDS)	E396Q	0.083
15	ADRB3	281606	+1392T>G	Intron1	.	0.068
16	ADRB3	281606	+1396C>T	Intron1	.	0.023
17	ADRB3	281606	+1541C>T	Intron1	.	0.458
18	ADRB3	281606	+1760C>T	Intron1	.	0.063
19	ADRB3	281606	+2180G>A	Exon2 (3'UTR)	.	0.188
20	ADRB3	281606	+2200T>C	Exon2 (3'UTR)	.	0.104
21	ADRB3	281606	+2340G>A	Exon2 (3'UTR)	.	0.042
22	ADRB3	281606	+2450T>G	Exon2 (3'UTR)	.	0.083
23	ADRB3	281606	+2526A>G	Exon2 (3'UTR)	.	0.063
24	ADRB3	281606	+2615T>A	3'flanking	.	0.063
25	ADRB3	281606	+2840G>T	3'flanking	.	0.063
26	ADRB3	281606	+2869A>G	3'flanking	.	0.146

18) FGFR1 (Fibroblast growth factor receptor 1)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) FGFR1 유전자 지도 및 LD, haplotype

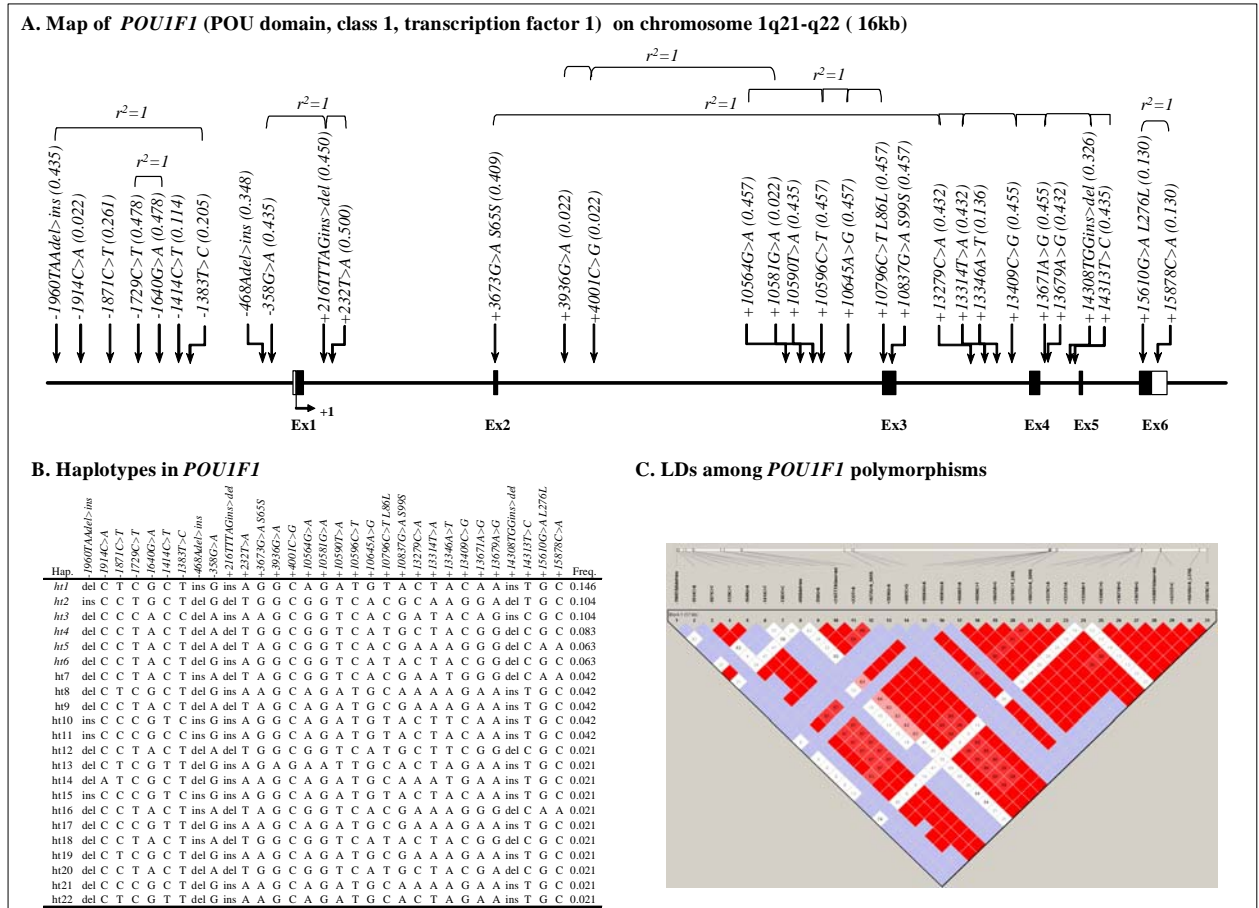


나) FGFR1 SNP 발굴 결과

No	Gene	Gene ID	SNP	Position	AA change	MAF
1	FGFR1	281768	-1848C>G	Promoter	.	0.063
2	FGFR1	281768	-914C>T	Promoter	.	0.065
3	FGFR1	281768	-794G>T	Promoter	.	0.065
4	FGFR1	281768	-491G>A	Promoter	.	0.063
5	FGFR1	281768	-470C>T	Promoter	.	0.063
6	FGFR1	281768	+149A>G	Intron1	.	0.022
7	FGFR1	281768	+17958A>G	Intron1	.	0.326
8	FGFR1	281768	+28138G>A	Intron2	.	0.130
9	FGFR1	281768	+28196G>A	Intron2	.	0.022
10	FGFR1	281768	+28199G>A	Intron2	.	0.065
11	FGFR1	281768	+28290T>C	Intron2	.	0.022
12	FGFR1	281768	+28692T>C	Intron3	.	0.152
13	FGFR1	281768	+31308C>T	Intron4	.	0.042
14	FGFR1	281768	+33702C>G	Intron5	.	0.130
15	FGFR1	281768	+33849G>A L235L	Exon6 (CDS)	L235L	0.022
16	FGFR1	281768	+35661G>A	Intron6	.	0.063
17	FGFR1	281768	+35709A>G	Intron6	.	0.021
18	FGFR1	281768	+35786G>A	Intron6	.	0.021
19	FGFR1	281768	+35828T>C	Intron6	.	0.063
20	FGFR1	281768	+35829C>T	Intron6	.	0.021
21	FGFR1	281768	+35897C>T T279T	Exon7 (CDS)	T279T	0.125
22	FGFR1	281768	+36036C>T L326L	Exon7 (CDS)	L326L	0.021
23	FGFR1	281768	+37767C>A	Intron9	.	0.043
24	FGFR1	281768	+37918A>G G446G	Exon10 (CDS)	G446G	0.043
25	FGFR1	281768	+37939T>C N453N	Exon10 (CDS)	N453N	0.065
26	FGFR1	281768	+38386C>T	Intron10	.	0.042
27	FGFR1	281768	+38422G>A	Intron10	.	0.021
28	FGFR1	281768	+38978T>C	Intron11	.	0.214
29	FGFR1	281768	+39005A>G	Intron11	.	0.071
30	FGFR1	281768	+39019C>T	Intron11	.	0.024
31	FGFR1	281768	+39031A>C	Intron11	.	0.071
32	FGFR1	281768	+39131T>C	Intron11	.	0.071
33	FGFR1	281768	+39228C>T	Intron11	.	0.063
34	FGFR1	281768	+39246T>C	Intron11	.	0.063
35	FGFR1	281768	+39288G>A L537L	Exon12 (CDS)	L537L	0.063
36	FGFR1	281768	+39324C>T F549F	Exon12 (CDS)	F549F	0.021
37	FGFR1	281768	+39414T>C	Intron12	.	0.065
38	FGFR1	281768	+39732T>C	Intron13	.	0.065
39	FGFR1	281768	+40002G>A	Intron14	.	0.068
40	FGFR1	281768	+40032A>G	Intron14	.	0.136
41	FGFR1	281768	+40083C>A	Intron14	.	0.068
42	FGFR1	281768	+40879C>G	Exon16 (3'UTR)	.	0.136
43	FGFR1	281768	+41045T>C	Exon16 (3'UTR)	.	0.023

19) POU1F1 (POU domain, class 1, transcription factor 1)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) POU1F1 유전자 지도 및 LD, haplotype

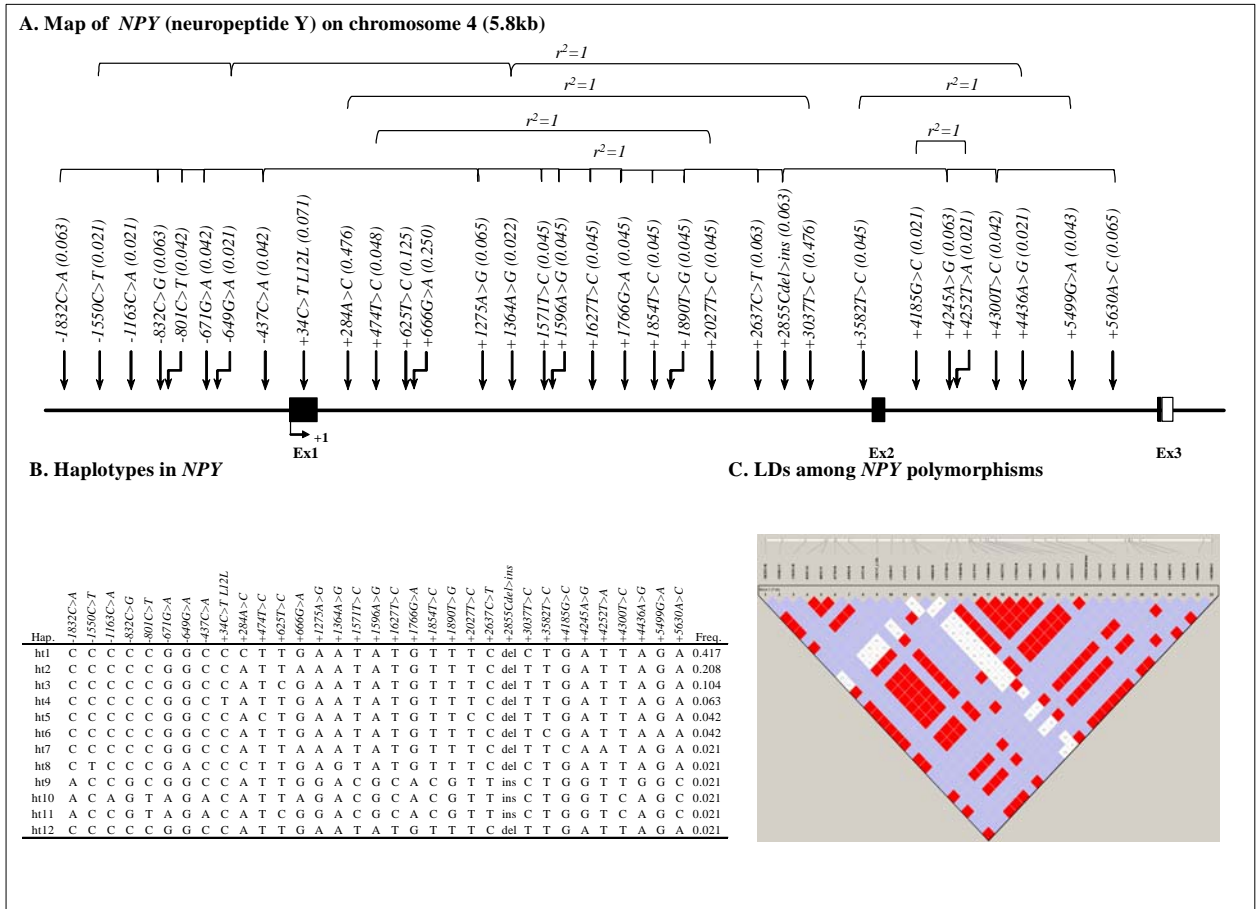


나) POU1F1 SNP 발굴 결과

No	Gene	Gene ID	SNP	Position	AA change	MAF
1	POU1F1	282315	-1960TAA del >ins	Promoter	.	0.435
2	POU1F1	282315	-1914C>A	Promoter	.	0.022
3	POU1F1	282315	-1871C>T	Promoter	.	0.261
4	POU1F1	282315	-1729C>T	Promoter	.	0.478
5	POU1F1	282315	-1640G>A	Promoter	.	0.478
6	POU1F1	282315	-1414C>T	Promoter	.	0.114
7	POU1F1	282315	-1383T>C	Promoter	.	0.205
8	POU1F1	282315	-468A del >ins	Promoter	.	0.348
9	POU1F1	282315	-358G>A	Promoter	.	0.435
10	POU1F1	282315	+216TTTAGins>del	Intron1	.	0.450
11	POU1F1	282315	+232T>A	Intron1	.	0.500
12	POU1F1	282315	+3673G>A S65S	Exon2 (CDS)	S65S	0.409
13	POU1F1	282315	+3936G>A	Intron2	.	0.022
14	POU1F1	282315	+4001C>G	Intron2	.	0.022
15	POU1F1	282315	+10564G>A	Intron2	.	0.457
16	POU1F1	282315	+10581G>A	Intron2	.	0.022
17	POU1F1	282315	+10590T>A	Intron2	.	0.435
18	POU1F1	282315	+10596C>T	Intron2	.	0.457
19	POU1F1	282315	+10645A>G	Intron2	.	0.457
20	POU1F1	282315	+10796C>T L86L	Exon3 (CDS)	L86L	0.457
21	POU1F1	282315	+10837G>A S99S	Exon3 (CDS)	S99S	0.457
22	POU1F1	282315	+13279C>A	Intron3	.	0.432
23	POU1F1	282315	+13314T>A	Intron3	.	0.432
24	POU1F1	282315	+13346A>T	Intron3	.	0.136
25	POU1F1	282315	+13409C>G	Intron3	.	0.455
26	POU1F1	282315	+13671A>G	Intron4	.	0.455
27	POU1F1	282315	+13679A>G	Intron4	.	0.432
28	POU1F1	282315	+14308TGGins>del	Intron4	.	0.326
29	POU1F1	282315	+14313T>C	Intron4	.	0.435
30	POU1F1	282315	+15610G>A L276L	Exon6 (CDS)	L276L	0.130
31	POU1F1	282315	+15878C>A	Exon6 (3'UTR)	.	0.130

20) NPY (Neuropeptide Y)의 SNP 발굴지도, LD, haplotype 및 SNP 정보

가) NPY 유전자 지도 및 LD, haplotype



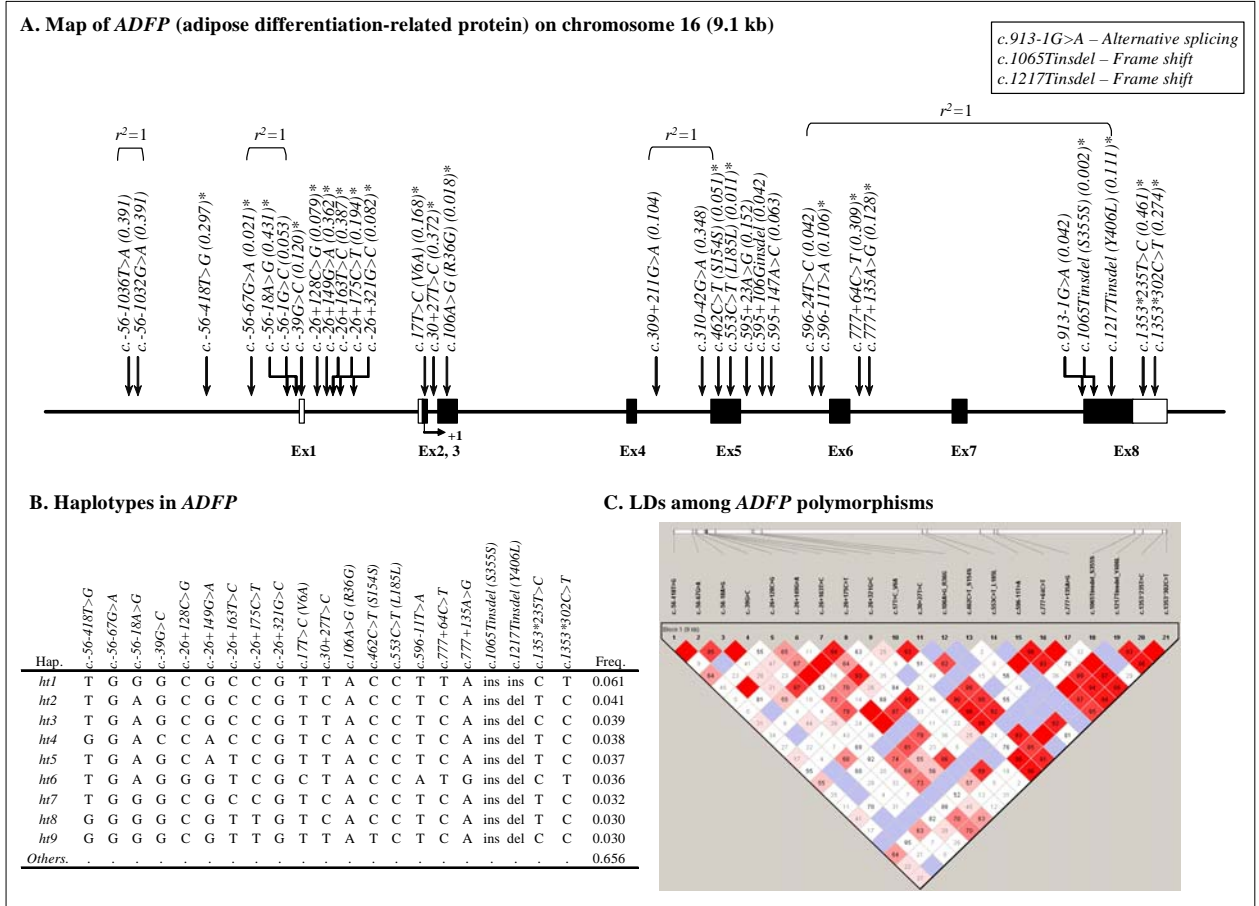
나) NPY SNP 발굴 결과

No	Gene	Gene ID	SNP	Position	AA change	MAF
1	NPY	504216	-1832C>A	Promoter	.	0.063
2	NPY	504216	-1550C>T	Promoter	.	0.021
3	NPY	504216	-1163C>A	Promoter	.	0.021
4	NPY	504216	-832C>G	Promoter	.	0.063
5	NPY	504216	-801C>T	Promoter	.	0.042
6	NPY	504216	-671G>A	Promoter	.	0.042
7	NPY	504216	-649G>A	Promoter	.	0.021
8	NPY	504216	-437C>A	Promoter	.	0.042
9	NPY	504216	+34C>T L12L	Exon1 (CDS)	L12L	0.071
10	NPY	504216	+284A>C	Intron1	.	0.476
11	NPY	504216	+474T>C	Intron1	.	0.048
12	NPY	504216	+625T>C	Intron1	.	0.125
13	NPY	504216	+666G>A	Intron1	.	0.250
14	NPY	504216	+1275A>G	Intron1	.	0.065
15	NPY	504216	+1364A>G	Intron1	.	0.022
16	NPY	504216	+1571T>C	Intron1	.	0.045
17	NPY	504216	+1596A>G	Intron1	.	0.045
18	NPY	504216	+1627T>C	Intron1	.	0.045
19	NPY	504216	+1766G>A	Intron1	.	0.045
20	NPY	504216	+1854T>C	Intron1	.	0.045
21	NPY	504216	+1890T>G	Intron1	.	0.045
22	NPY	504216	+2027T>C	Intron1	.	0.045
23	NPY	504216	+2637C>T	Intron1	.	0.063
24	NPY	504216	+2855Cdel>ins	Intron1	.	0.063
25	NPY	504216	+3037T>C	Intron1	.	0.476
26	NPY	504216	+3582T>C	Intron1	.	0.045
27	NPY	504216	+4185G>C	Intron2	.	0.021
28	NPY	504216	+4245A>G	Intron2	.	0.063
29	NPY	504216	+4252T>A	Intron2	.	0.021
30	NPY	504216	+4300T>C	Intron2	.	0.042
31	NPY	504216	+4436A>G	Intron2	.	0.021
32	NPY	504216	+5499G>A	Intron2	.	0.043
33	NPY	504216	+5630A>C	Intron2	.	0.065

라. 육질관련 SNP 발굴 유전자 genotyping 및 통계분석 결과

1) ADFP (adipose differentiation-related protein)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) ADFP 유전자 지도 및 LD, haplotype



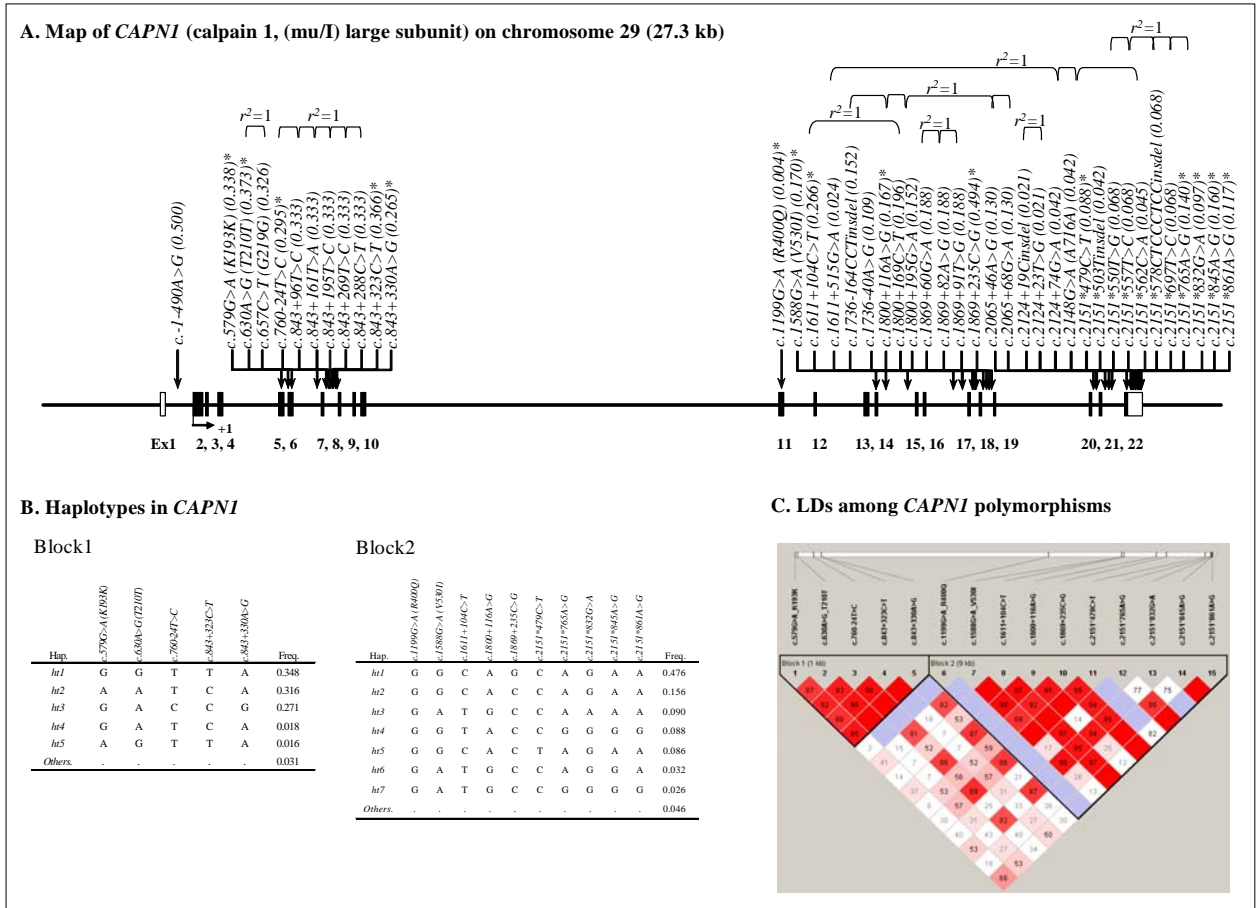
나) ADFP genotyping SNP의 통계분석 결과

SNP	Position	AA change	<i>P</i> -values of co-dominant model			
			CW	EMA	BF	MS
<i>c.-56-418T>G</i>	Promoter	.	0.51	0.34	0.34	0.46
<i>c.-56-67G>A</i>	Promoter	.	0.53	0.46	0.49	0.40
<i>c.-56-18A>G</i>	Promoter	.	0.14	0.08	0.98	0.009
<i>c.-39G>C</i>	5'UTR	.	0.88	0.53	0.19	0.43
<i>c.-26+128C>G</i>	Intron	.	0.36	0.98	0.18	0.19
<i>c.-26+149G>A</i>	Intron	.	0.56	0.33	0.72	0.26
<i>c.-26+163T>C</i>	Intron	.	0.82	0.92	0.77	0.05
<i>c.-26+175C>T</i>	Intron	.	0.70	0.45	0.54	0.44
<i>c.-26+321G>C</i>	Intron	.	0.71	0.93	0.37	0.44
<i>c.17T>C (V6A)</i>	Exon	V6A	0.22	0.04	0.43	0.19
<i>c.30+27T>C</i>	Intron	.	0.04	0.48	0.55	0.19
<i>c.106A>G (R36G)</i>	Exon	R36G	0.53	0.85	0.15	0.31
<i>c.462C>T (S154S)</i>	Exon	S154S	0.15	0.68	0.09	0.04
<i>c.553C>T (L185L)</i>	Exon	L185L	0.57	0.21	0.57	0.15
<i>c.596-11T>A</i>	Intron	.	0.85	0.05	0.04	0.22
<i>c.777+64C>T</i>	Intron	.	0.24	0.09	0.75	0.91
<i>c.777+135A>G</i>	Intron	.	0.30	0.02	0.31	0.26
<i>c.1065Tinsdel (S355S)</i>	Exon	S355S	0.61	0.42	0.72	0.72
<i>c.1217Tinsdel (Y406L)</i>	Exon	Y406L	0.84	0.21	0.23	0.67
<i>c.1353*235T>C</i>	3'UTR	.	0.03	0.19	0.22	0.41
<i>c.1353*302C>T</i>	3'UTR	.	0.31	0.32	0.77	0.93
<i>ADFP_ht1</i>	.	.	0.47	0.78	0.47	0.35

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

2) CAPN1 (Calcium-activated neutral protease 1)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) CAPN1 유전자 지도 및 LD, haplotype



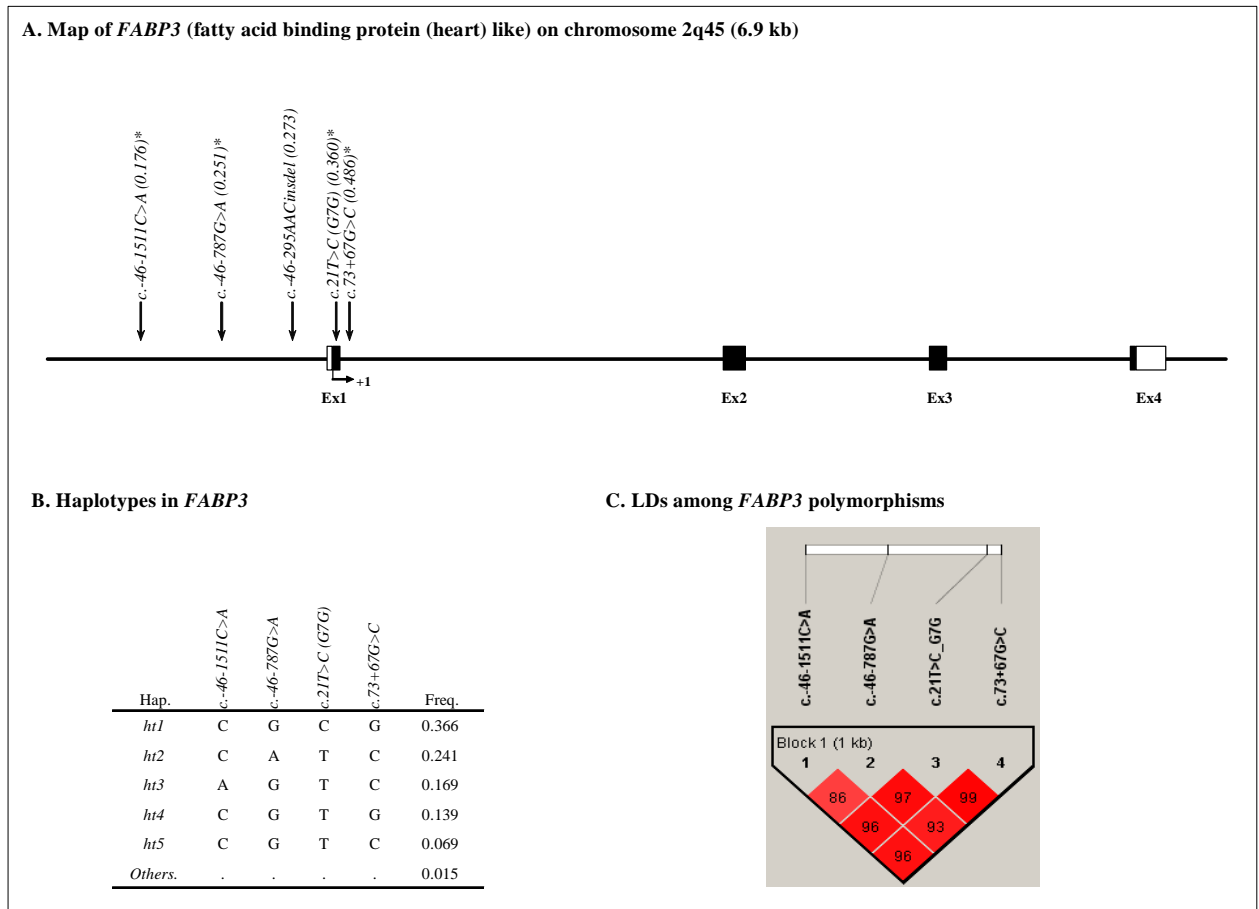
나) CAPN1 genotyping SNP의 통계분석 결과

SNP	Position	AA change	<i>P</i> -values of co-dominant model			
			CW	EMA	BF	MS
<i>c.579G>A (K193K)</i>	Exon	K193K	0.35	0.20	0.43	0.66
<i>c.630A>G (T210T)</i>	Exon	T210T	0.78	0.06	0.22	0.85
<i>c.760-24T>C</i>	Intron	.	0.92	0.25	0.21	0.89
<i>c.843+323C>T</i>	Intron	.	0.68	0.09	0.29	0.95
<i>c.843+330A>G</i>	Intron	.	0.82	0.18	0.14	0.92
<i>c.1199G>A (R400Q)</i>	Exon	R400Q	0.39	0.21	0.50	0.58
<i>c.1588G>A (V530I)</i>	Exon	V530I	0.69	0.30	0.56	0.97
<i>c.1611+104C>T</i>	Intron	.	0.87	0.54	0.73	0.35
<i>c.1800+116A>G</i>	Intron	.	0.95	0.72	0.85	0.38
<i>c.1869+235C>G</i>	Intron	.	0.86	0.74	0.97	0.34
<i>c.2151*479C>T</i>	3'UTR	.	0.46	0.40	0.39	0.0001
<i>c.2151*765A>G</i>	3'UTR	.	0.88	0.58	0.56	0.28
<i>c.2151*832G>A</i>	3'UTR	.	0.71	0.35	0.65	0.99
<i>c.2151*845A>G</i>	3'UTR	.	0.30	0.54	0.97	0.07
<i>c.2151*861A>G</i>	3'UTR	.	0.75	0.91	0.78	0.31
<i>CAPN1_BL1_ht1</i>	.	.	0.35	0.14	0.33	0.88
<i>CAPN1_BL1_ht2</i>	.	.	0.63	0.39	0.40	0.61
<i>CAPN1_BL1_ht3</i>	.	.	0.98	0.15	0.16	0.70
<i>CAPN1_BL2_ht1</i>	.	.	0.85	0.93	0.94	0.53
<i>CAPN1_BL2_ht2</i>	.	.	0.78	0.56	0.42	0.17
<i>CAPN1_BL2_ht3</i>	.	.	0.87	0.53	0.67	0.62
<i>CAPN1_BL2_ht4</i>	.	.	0.59	0.91	0.38	0.13
<i>CAPN1_BL2_ht5</i>	.	.	0.65	0.60	0.32	0.006

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

3) FABP3 (fatty acid binding protein 3)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) FABP3 유전자 지도 및 LD, haplotype



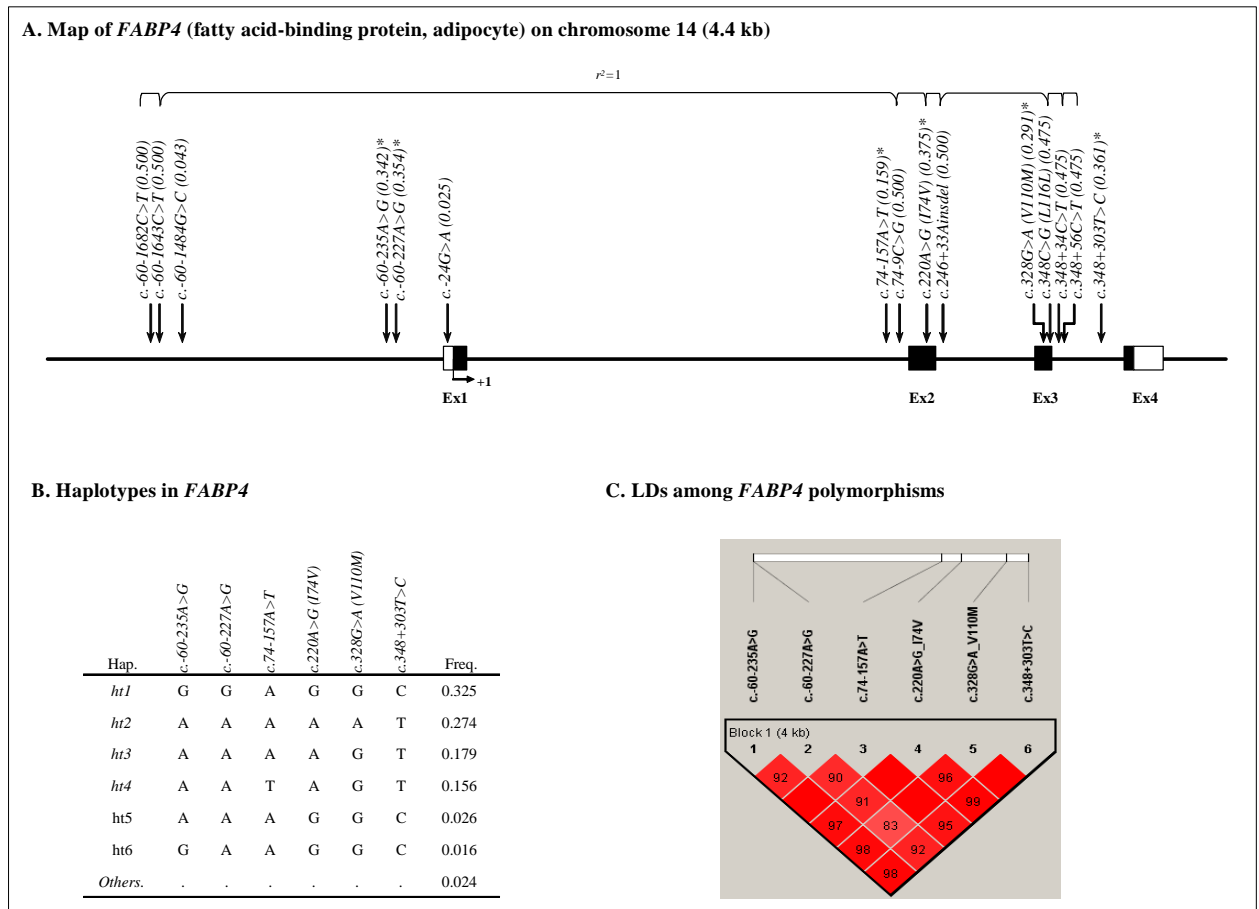
나) FABP3 genotyping SNP의 통계분석 결과

SNP	Position	AA change	P-values of co-dominant model			
			CW	EMA	BF	MS
c.-46-1511C>A	Promoter	.	0.61	0.63	0.06	0.35
c.-46-787G>A	Promoter	.	0.74	0.81	0.70	0.61
c.21T>C (G7G)	Exon	G7G	0.76	0.27	0.62	0.43
c.73+67G>C	Intron	.	0.39	0.71	0.14	0.97
FABP3_ht1	.	.	0.78	0.35	0.46	0.82
FABP3_ht2	.	.	0.85	0.72	0.61	0.51
FABP3_ht3	.	.	0.33	0.83	0.05	0.34
FABP3_ht4	.	.	0.22	0.23	0.42	0.94
FABP3_ht5	.	.	0.88	0.87	0.30	0.18

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

4) FABP4 (fatty acid binding protein 4)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) FABP4 유전자 지도 및 LD, haplotype



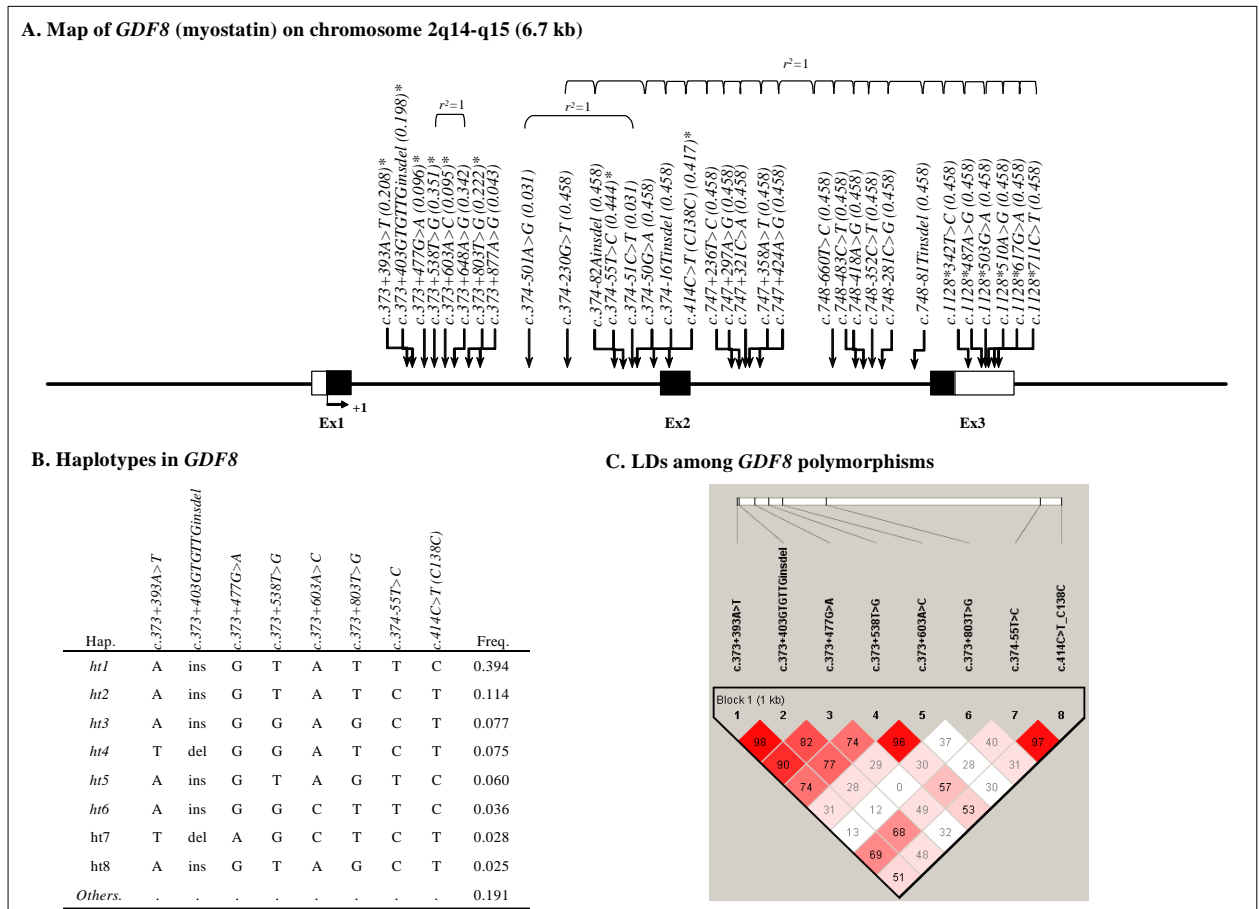
나) FABP4 genotyping SNP의 통계분석 결과

SNP	Position	AA change	P-values of co-dominant model			
			CW	EMA	BF	MS
c.-60-235A>G	Promoter	.	0.06	0.37	0.10	0.33
c.-60-227A>G	Promoter	.	0.23	0.55	0.09	0.80
c.74-157A>T	Intron	.	0.51	0.77	0.75	0.58
c.220A>G (I74V)	Exon	I74V	0.13	0.93	0.02	0.52
c.328G>A (V110M)	Exon	V110M	0.81	0.24	0.09	0.99
c.348+303T>C	Intron	.	0.23	0.66	0.009	0.54
FABP4_ht1	.	.	0.06	0.30	0.06	0.24
FABP4_ht2	.	.	0.95	0.19	0.16	0.62
FABP4_ht3	.	.	0.30	0.06	0.43	0.83
FABP4_ht4	.	.	0.27	0.90	0.87	0.60

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

5) GDF8 (myostatin)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) GDF8 유전자 지도 및 LD, haplotype



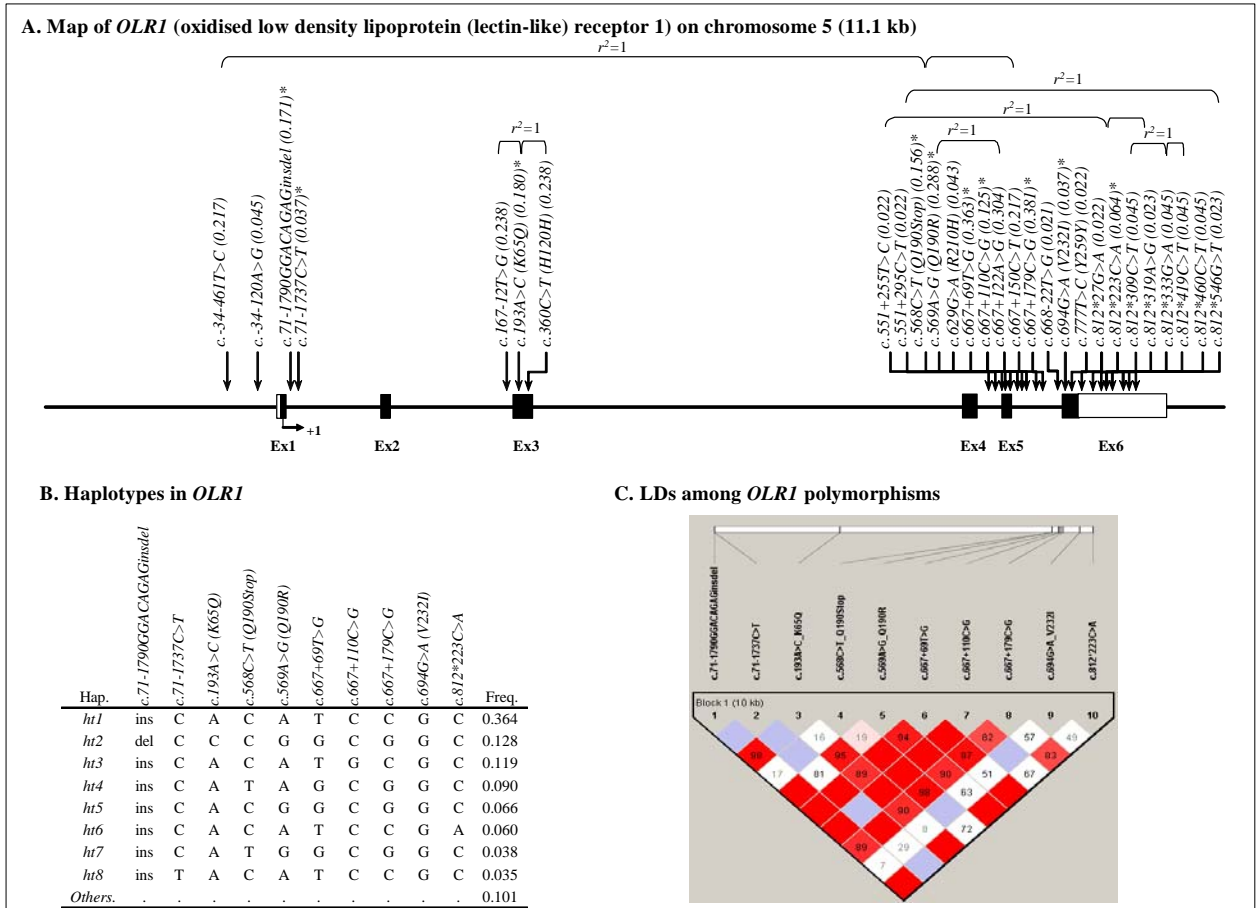
나) GDF8 genotyping SNP의 통계분석 결과

SNP	Position	AA change	P-values of co-dominant model			
			CW	EMA	BF	MS
c.373+393A>T	Intron	.	0.95	0.20	0.31	0.92
c.373+403GTGTTGinsdel	Intron	.	0.93	0.12	0.06	0.94
c.373+477G>A	Intron	.	0.67	0.25	0.85	0.40
c.373+538T>G	Intron	.	0.91	0.20	0.68	0.27
c.373+603A>C	Intron	.	0.95	0.29	0.29	0.86
c.373+803T>G	Intron	.	0.29	0.08	0.29	0.40
c.374-55T>C	Intron	.	0.46	0.13	0.03	0.93
c.414C>T (C138C)	Exon	C138C	0.78	0.06	0.09	0.80
GDF8_ht1	.	.	0.40	0.03	0.07	0.59
GDF8_ht2	.	.	0.48	0.82	0.01	0.06
GDF8_ht3	.	.	0.04	0.16	0.08	0.18
GDF8_ht4	.	.	0.25	0.92	0.37	0.10
GDF8_ht5	.	.	0.80	0.90	0.59	0.55

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

6) OLR1 (oxidised low density lipoprotein receptor 1)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) OLR1 유전자 지도 및 LD, haplotype



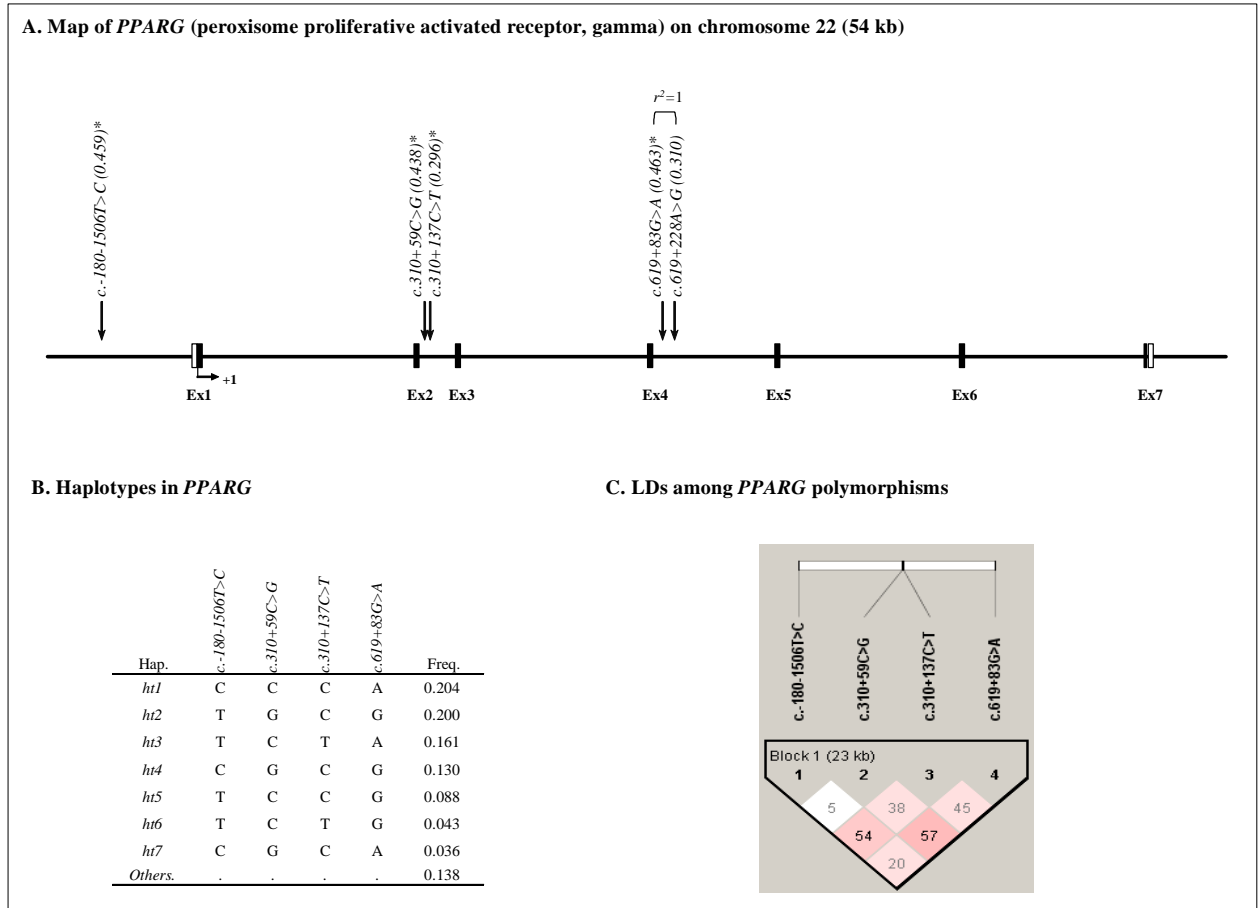
나) OLR1 genotyping SNP의 통계분석 결과

SNP	Position	AA change	<i>P</i> -values of co-dominant model			
			CW	EMA	BF	MS
<i>c.71-1790GGACAGAGinsdel</i>	Intron	.	0.19	0.81	0.72	0.07
<i>c.71-1737C>T</i>	Intron	.	0.08	0.47	0.10	0.90
<i>c.193A>C (K65Q)</i>	Exon	K65Q	0.19	0.94	0.69	0.16
<i>c.568C>T (Q190Stop)</i>	Exon	Q190Stop	0.33	0.86	0.37	0.38
<i>c.569A>G (Q190R)</i>	Exon	Q190R	0.62	0.82	0.72	0.64
<i>c.667+69T>G</i>	Intron	.	0.65	0.74	0.50	0.73
<i>c.667+110C>G</i>	Intron	.	0.17	0.08	0.11	0.31
<i>c.667+179C>G</i>	Intron	.	0.93	0.83	0.70	0.47
<i>c.694G>A (V232I)</i>	Exon	V232I	0.05	0.79	0.43	0.31
<i>c.812*223C>A</i>	3'UTR	.	0.08	0.27	0.09	0.18
<i>OLR1_ht1</i>	.	.	0.98	0.74	0.84	0.28
<i>OLR1_ht2</i>	.	.	0.27	0.87	0.50	0.14
<i>OLR1_ht3</i>	.	.	0.32	0.16	0.14	0.27
<i>OLR1_ht4</i>	.	.	0.41	0.95	0.73	0.20
<i>OLR1_ht5</i>	.	.	0.40	0.71	0.62	0.04
<i>OLR1_ht6</i>	.	.	0.09	0.40	0.03	0.07

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

7) PPARG (peroxisome proliferative activated receptor, gamma)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) PPARG 유전자 지도 및 LD, haplotype



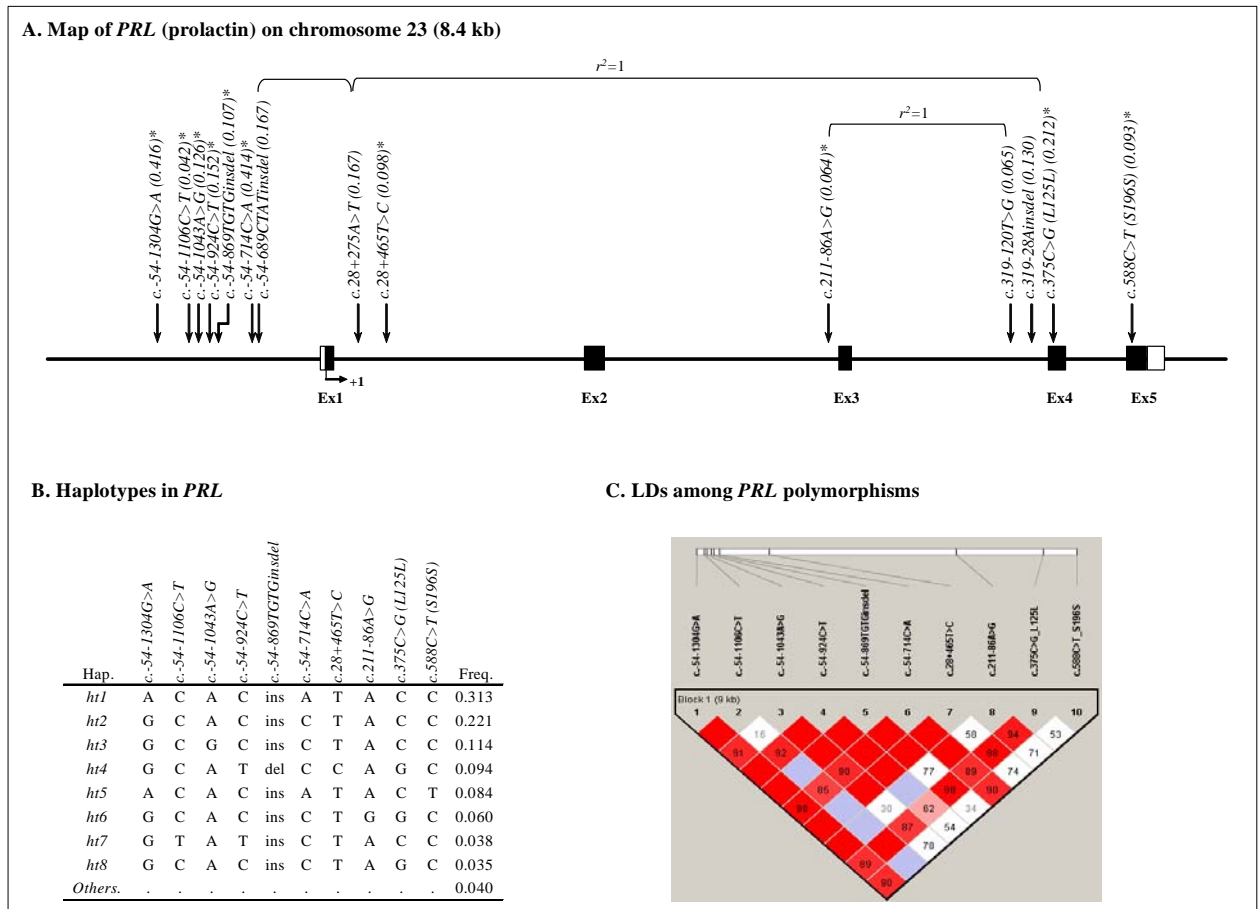
나) PPARG genotyping SNP의 통계분석 결과

SNP	Position	AA change	P-values of co-dominant model			
			CW	EMA	BF	MS
c.-180-1506T>C	Promoter	.	0.37	0.56	0.40	0.92
c.310+59C>G	Intron	.	0.81	0.64	0.97	0.05
c.310+137C>T	Intron	.	0.76	0.72	0.64	0.31
c.619+83G>A	Intron	.	0.34	0.71	0.18	0.92
PPARG_ht1	.	.	0.20	0.58	0.74	0.41
PPARG_ht2	.	.	0.87	0.60	0.44	0.30
PPARG_ht3	.	.	0.80	0.57	0.33	0.79
PPARG_ht4	.	.	0.54	0.33	0.30	0.28
PPARG_ht5	.	.	0.50	0.70	0.82	0.55

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

8) PRL (prolactin)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) PRL 유전자 지도 및 LD, haplotype



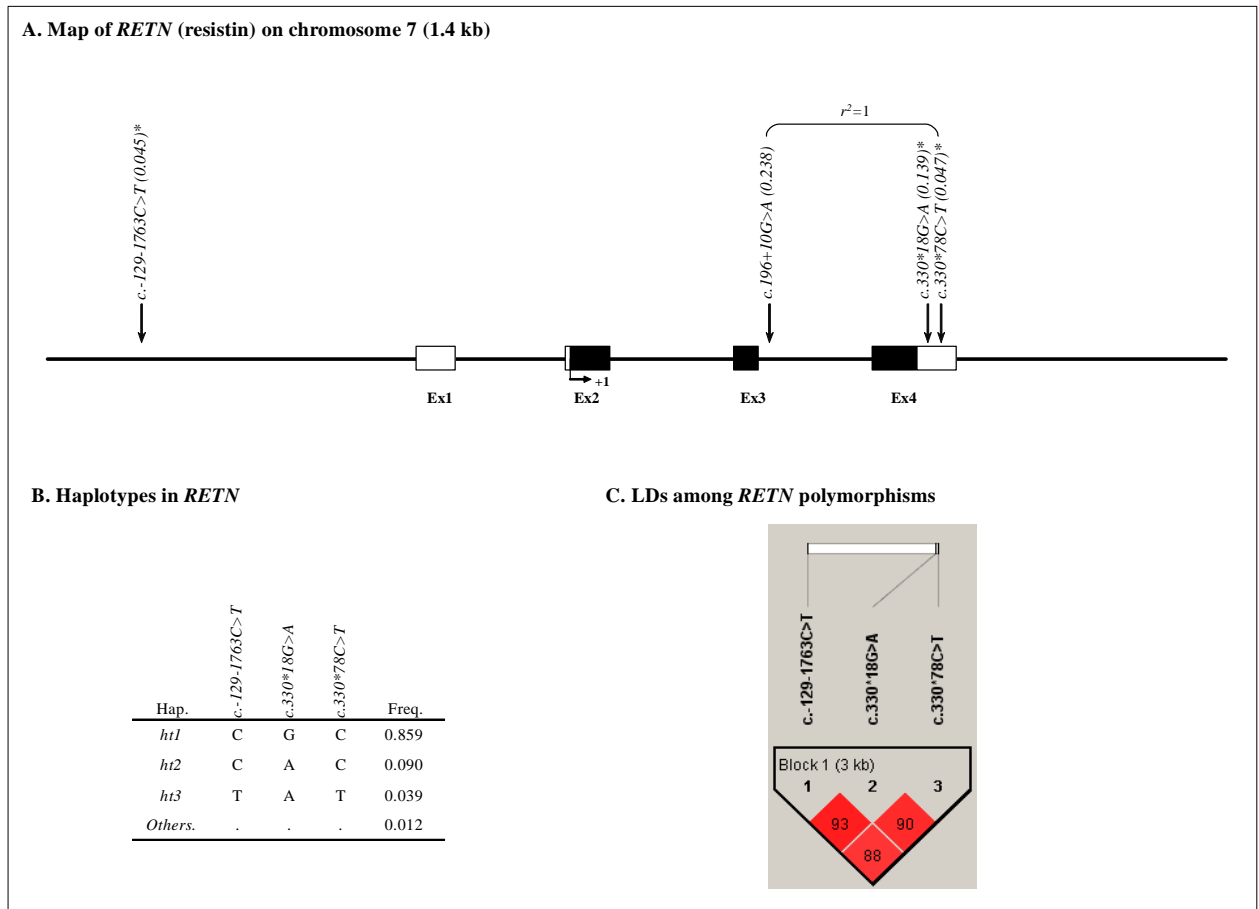
나) PRL genotyping SNP의 통계분석 결과

SNP	Position	AA change	<i>P</i> -values of co-dominant model			
			CW	EMA	BF	MS
<i>c.-54-1304G>A</i>	Promoter	.	0.15	0.21	0.39	0.03
<i>c.-54-1106C>T</i>	Promoter	.	0.17	0.44	0.15	0.22
<i>c.-54-1043A>G</i>	Promoter	.	0.41	0.36	0.62	0.33
<i>c.-54-924C>T</i>	Promoter	.	0.37	0.66	0.11	0.25
<i>c.-54-869TGTGinsdel</i>	Promoter	.	0.99	0.87	0.41	0.65
<i>c.-54-714C>A</i>	Promoter	.	0.16	0.27	0.33	0.06
<i>c.28+465T>G</i>	Intron	.	0.91	0.59	0.29	0.62
<i>c.211-86A>G</i>	Intron	.	0.33	0.03	0.48	0.25
<i>c.375C>G (L125L)</i>	Exon	L125L	0.70	0.29	0.68	0.29
<i>c.588C>T (S196S)</i>	Exon	S196S	0.36	0.91	0.78	0.63
<i>PRL_ht1</i>	.	.	0.49	0.60	0.13	0.04
<i>PRL_ht2</i>	.	.	0.74	0.49	0.55	0.10
<i>PRL_ht3</i>	.	.	0.87	0.76	0.33	0.26
<i>PRL_ht4</i>	.	.	0.33	0.39	0.16	0.82
<i>PRL_ht5</i>	.	.	0.99	0.93	0.30	0.84
<i>PRL_ht6</i>	.	.	0.18	0.05	0.97	0.19

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

9) RETN (resistin)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) RETN 유전자 지도 및 LD, haplotype



나) RETN genotyping SNP의 통계분석 결과

SNP	Position	AA change	<i>P</i> -values of co-dominant model			
			CW	EMA	BF	MS
<i>c.-129-1763C>T</i>	Promoter	.	0.25	0.59	0.20	0.33
<i>c.330*18G>A</i>	3'UTR	.	0.71	0.83	0.53	0.63
<i>c.330*78C>T</i>	3'UTR	.	0.54	0.65	0.38	0.45
<i>RETN_ht1</i>	.	.	0.68	0.71	0.67	0.39
<i>RETN_ht2</i>	.	.	0.97	0.95	0.98	0.79

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

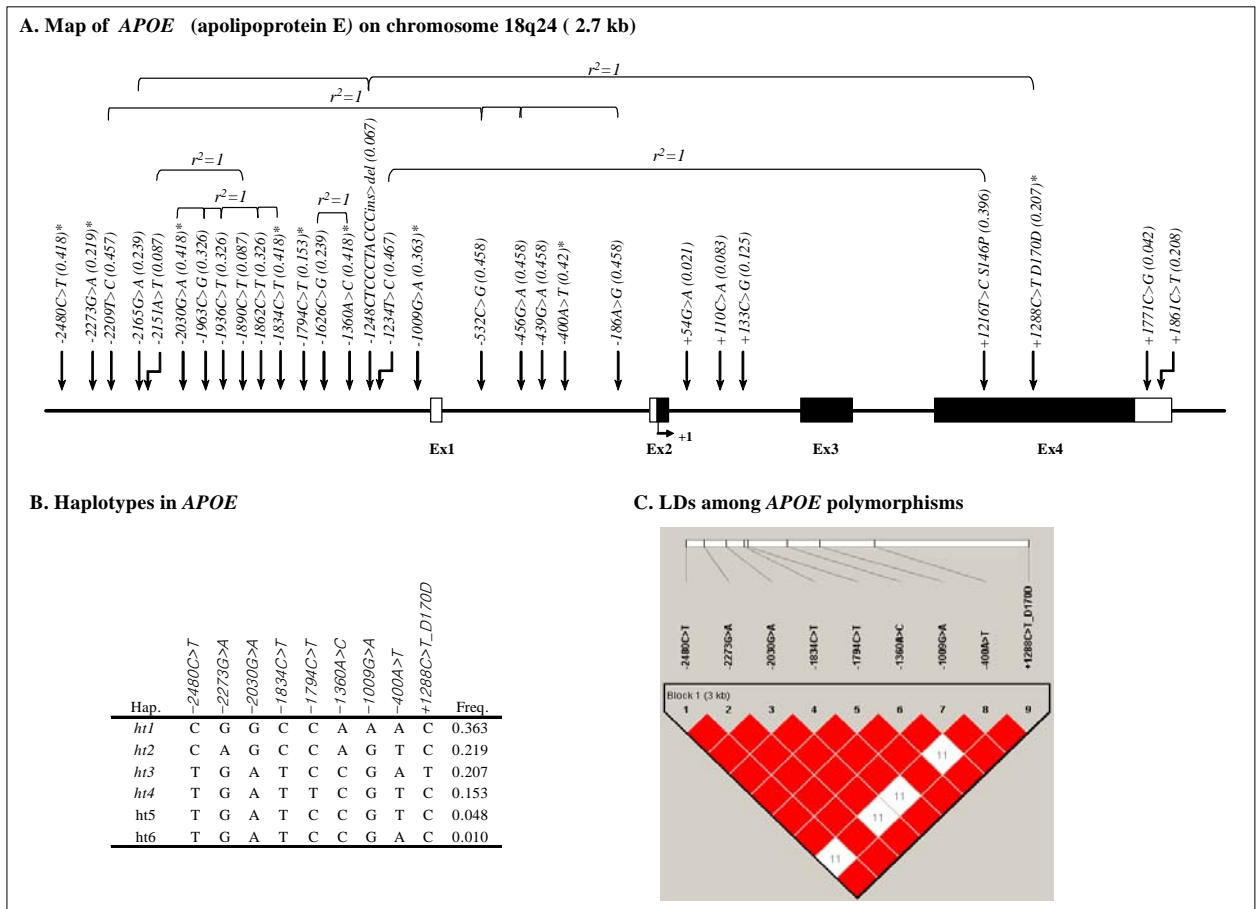
다) TG genotyping SNP의 통계분석 결과

SNP	Position	AA change	P-values of co-dominant model			
			CW	EMA	BF	MS
<i>g.115C>A</i>	Intron	.	0.08	0.03	0.28	0.43
<i>g.143C>T</i>	Intron	.	0.06	0.37	0.66	0.25
<i>g.515T>C</i>	Intron	.	0.15	0.02	0.15	0.05
<i>g.1003G>A</i>	Intron	.	0.61	0.63	0.32	0.08
<i>g.5705G>A (A1239A)</i>	Exon	A1239A	0.81	0.32	0.17	0.25
<i>g.8562A>C (R1361R)</i>	Exon	R1361R	0.93	0.29	0.07	0.005
<i>g.9011T>C</i>	Intron	.	0.79	0.52	0.16	0.02
<i>g.10854C>A (L1426I)</i>	Exon	L1426I	0.29	0.56	0.16	0.01
<i>g.10876C>T (T1433I)</i>	Exon	T1433I	0.74	0.62	0.67	0.04
<i>g.18883G>A (P1465P)</i>	Exon	P1465P	0.94	1.00	0.44	0.37
<i>g.27045G>C</i>	Intron	.	0.52	0.68	0.25	0.05
<i>g.27100G>T</i>	Intron	.	0.22	0.04	0.32	0.74
<i>g.32266C>T (A1720A)</i>	Exon	A1720A	1.00	0.70	0.69	0.05
<i>g.36784G>A (R1789H)</i>	Exon	R1789H	0.38	0.21	0.91	0.84
<i>g.48570C>T (T1911M)</i>	Exon	T1911M	0.27	0.56	0.42	0.50
<i>g.75786T>C</i>	Intron	.	0.48	0.26	0.81	0.15
<i>g.83346T>G</i>	Intron	.	0.88	0.94	0.85	0.11
<i>g.84859G>A</i>	Intron	.	0.11	0.12	0.85	0.14
<i>g.86973G>C (A2240P)</i>	Exon	A2240P	0.79	0.93	0.42	0.40
<i>g.94029G>A (V2381L)</i>	Exon	V2381L	0.54	0.75	0.30	0.93
<i>g.155307Ginsdel</i>	Intron	.	0.44	0.60	0.51	0.23
<i>g.155346C>T</i>	Intron	.	0.25	0.20	0.14	0.62
<i>g.155583G>A</i>	Intron	.	0.50	0.33	0.37	0.04
<i>g.169136T>C</i>	Intron	.	0.68	0.42	0.32	0.72
<i>g.169151G>C</i>	Intron	.	0.57	0.16	0.28	0.61
<i>g.171873T>C</i>	Intron	.	0.92	0.44	0.76	0.29
<i>g.171952G>A (V2594M)</i>	Exon	V2594M	0.33	0.26	0.36	0.35
<i>g.176939C>T (S2666S)</i>	Exon	S2666S	0.55	0.31	0.37	0.44
<i>g.177029TCinsdel</i>	Intron	.	0.04	0.02	0.82	0.48
<i>g.178209G>A</i>	Intron	.	0.39	0.12	0.46	0.72
<i>g.178214G>A</i>	Intron	.	0.57	0.51	0.26	0.44
<i>g.178318C>T</i>	Intron	.	0.66	0.88	0.97	0.15
<i>TG_BL1_ht1</i>	.	.	0.33	0.93	0.08	0.09
<i>TG_BL1_ht2</i>	.	.	0.06	0.07	0.59	0.61
<i>TG_BL1_ht3</i>	.	.	0.37	0.10	0.48	0.42
<i>TG_BL1_ht4</i>	.	.	0.36	0.47	0.51	0.12
<i>TG_BL1_ht5</i>	.	.	0.28	0.09	0.76	0.26
<i>TG_BL2_ht1</i>	.	.	0.54	0.50	0.89	0.77
<i>TG_BL2_ht2</i>	.	.	0.37	0.74	0.61	0.82
<i>TG_BL2_ht3</i>	.	.	0.67	0.89	0.73	0.27
<i>TG_BL3_ht1</i>	.	.	0.08	0.04	0.73	0.04
<i>TG_BL3_ht2</i>	.	.	0.41	0.35	0.39	0.44
<i>TG_BL3_ht3</i>	.	.	0.46	0.14	1.00	0.21
<i>TG_BL3_ht4</i>	.	.	0.87	0.11	0.17	0.68
<i>TG_BL3_ht5</i>	.	.	0.40	0.90	0.04	0.56

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

11) *APOE* (apolipoprotein E)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) *APOE* 유전자 지도



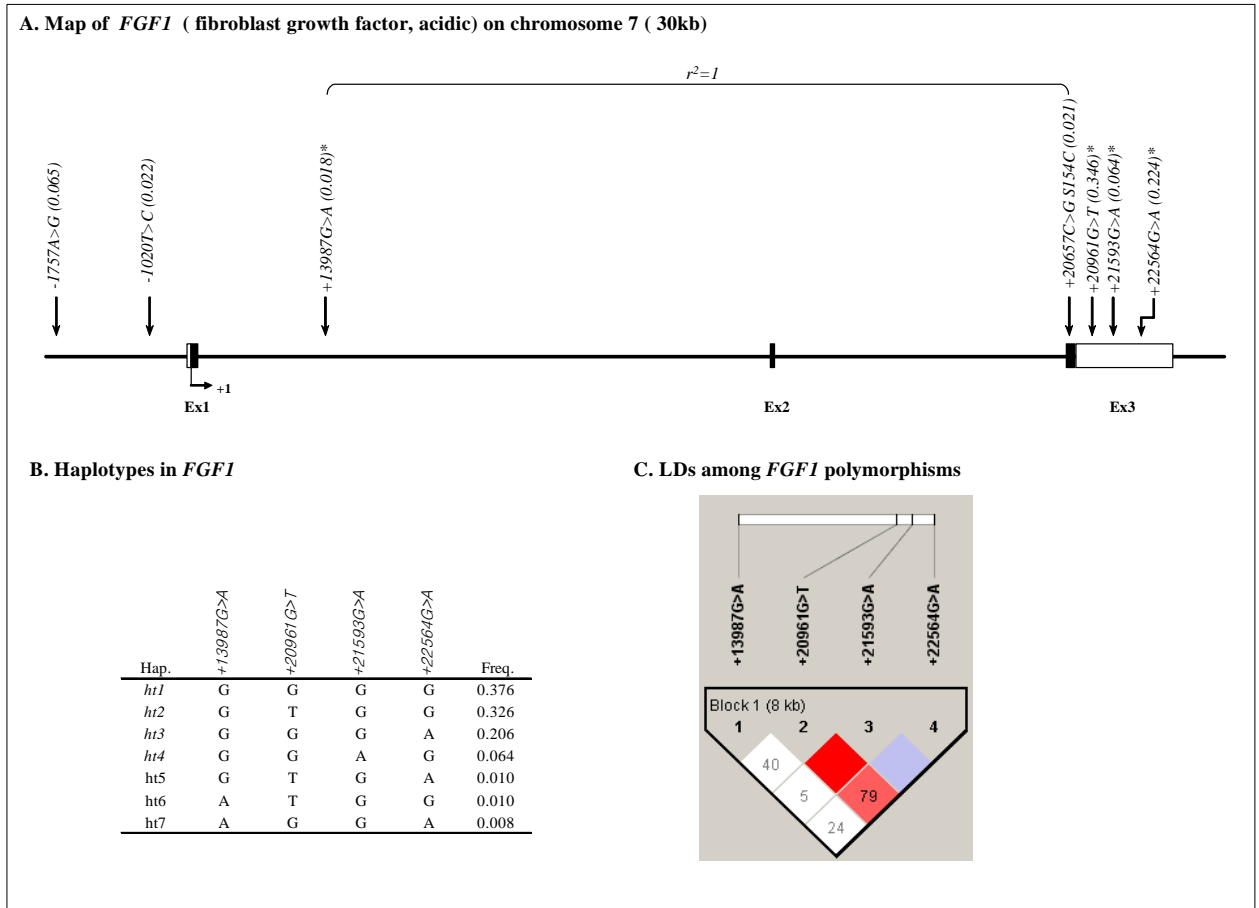
나) *APOE* genotyping SNP의 통계분석 결과

SNP	Position	AA change	P-values of co-dominant model			
			CW	BF	EMA	MS
-2480C>T	Promoter	.	0.92	0.62	0.27	0.07
-2273G>A	Promoter	.	0.79	0.33	0.17	0.22
-2030G>A	Promoter	.	0.92	0.62	0.27	0.07
-1834C>T	Promoter	.	0.92	0.62	0.27	0.07
-1794C>T	Promoter	.	0.44	0.89	0.14	0.45
-1360A>C	Promoter	.	0.92	0.62	0.27	0.07
-1009G>A	Promoter	.	0.90	0.75	0.98	0.42
-400A>T	Intron1	.	0.91	0.24	0.99	0.58
+1288C>T_D170D	Exon4	D170D	0.84	0.39	0.87	0.11
<i>APOE</i> _ht1	.	.	0.90	0.75	0.98	0.42
<i>APOE</i> _ht2	.	.	0.79	0.33	0.17	0.22
<i>APOE</i> _ht3	.	.	0.84	0.39	0.87	0.11
<i>APOE</i> _ht4	.	.	0.44	0.89	0.14	0.45

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

12) *FGF1* (fibroblast growth factor, acidic)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) *FGF1* 유전자 지도



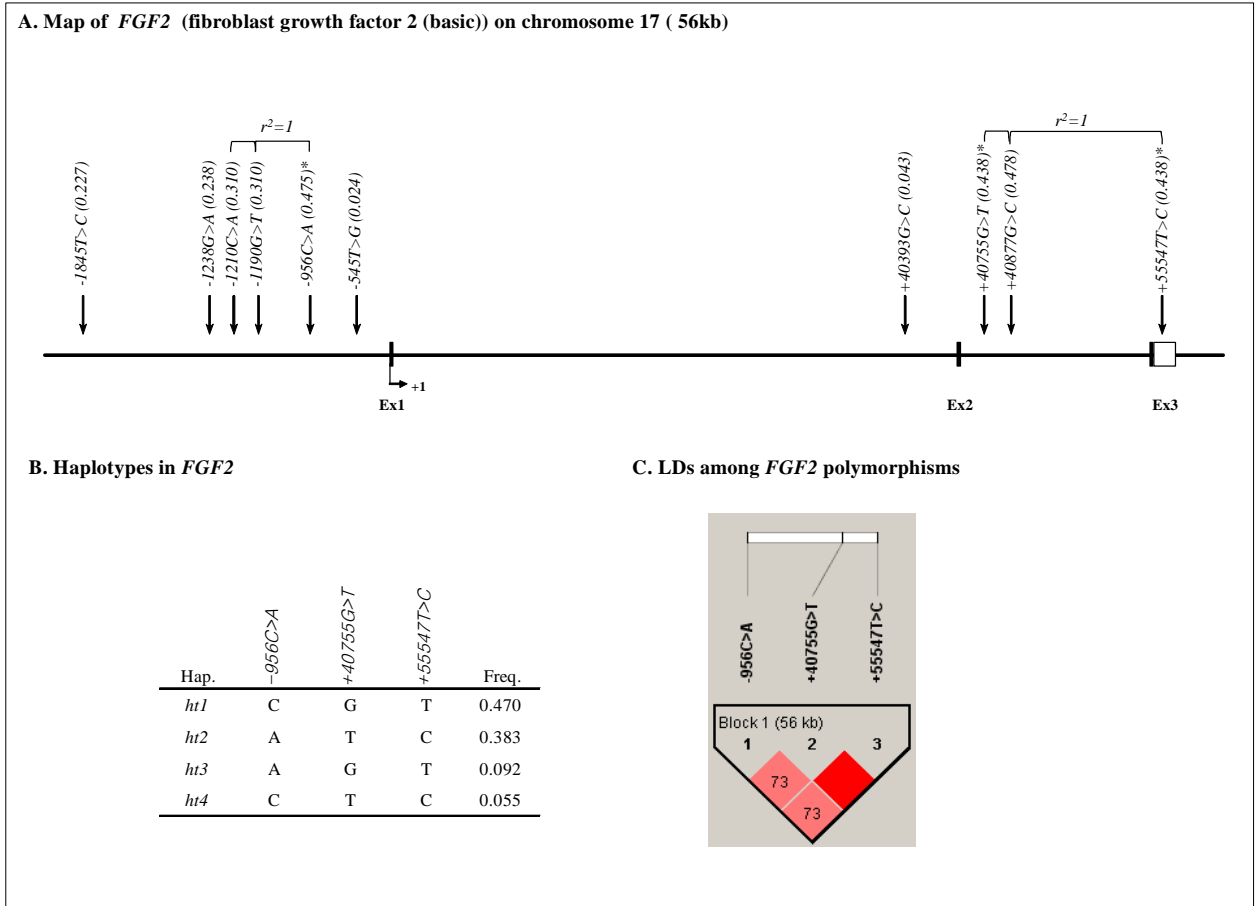
나) *FGF1* genotyping SNP의 통계분석 결과

SNP	Position	AA change	P-values of co-dominant model			
			CW	BF	EMA	MS
+13987G>A	Intron1	.	0.58	0.34	0.73	0.50
+20961G>T	Exon3 (3'UTR)	.	0.14	0.40	0.81	0.04
+21593G>A	Exon3 (3'UTR)	.	1.00	0.88	0.95	0.45
+22564G>A	Exon3 (3'UTR)	.	0.26	0.84	0.45	0.10
<i>FGF1</i> _ht1	.	.	0.75	0.42	0.35	0.73
<i>FGF1</i> _ht2	.	.	0.27	0.34	0.78	0.16
<i>FGF1</i> _ht3	.	.	0.18	0.93	0.50	0.03
<i>FGF1</i> _ht4	.	.	1.00	0.88	0.95	0.45

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

13) *FGF2* (fibroblast growth factor 2, (basic))의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) *FGF2* 유전자 지도



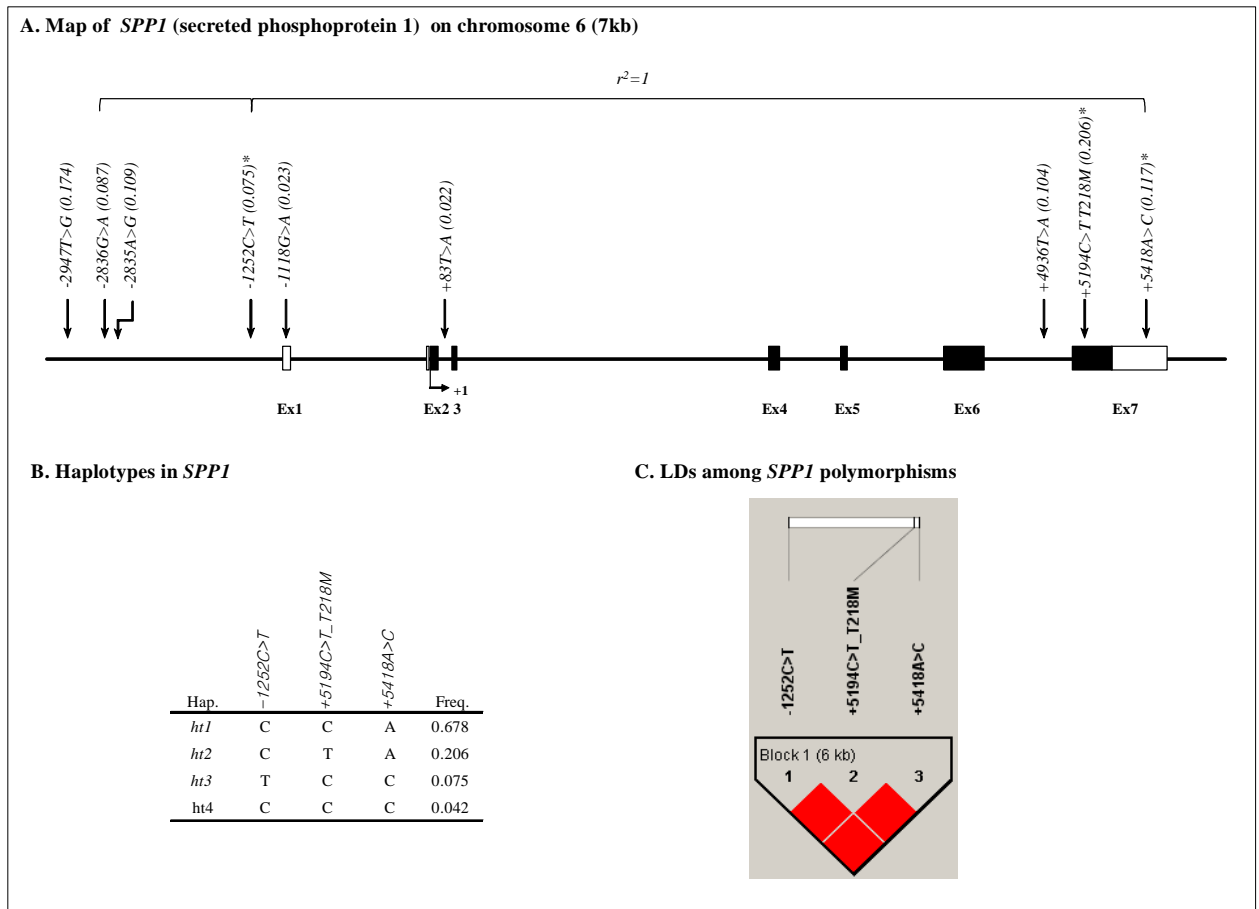
나) *FGF2* genotyping SNP의 통계분석 결과

SNPID	Position	AA change	P-values of co-dominant model			
			CW	BF	EMA	MS
-956C>A	Promoter	.	0.15	0.62	0.90	0.22
+40755G>T	Intron2	.	0.10	0.70	0.57	0.79
+55547T>C	Exon3 (3'UTR)	.	0.10	0.70	0.57	0.79
<i>FGF2</i> _ht1	.	.	0.04	0.45	0.58	0.52
<i>FGF2</i> _ht2	.	.	0.27	0.54	0.93	0.71
<i>FGF2</i> _ht3	.	.	0.53	0.03	0.95	0.09
<i>FGF2</i> _ht4	.	.	0.25	0.59	0.12	0.14

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

14) *SPP1* (secreted phosphoprotein 1)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) *SPP1* 유전자 지도



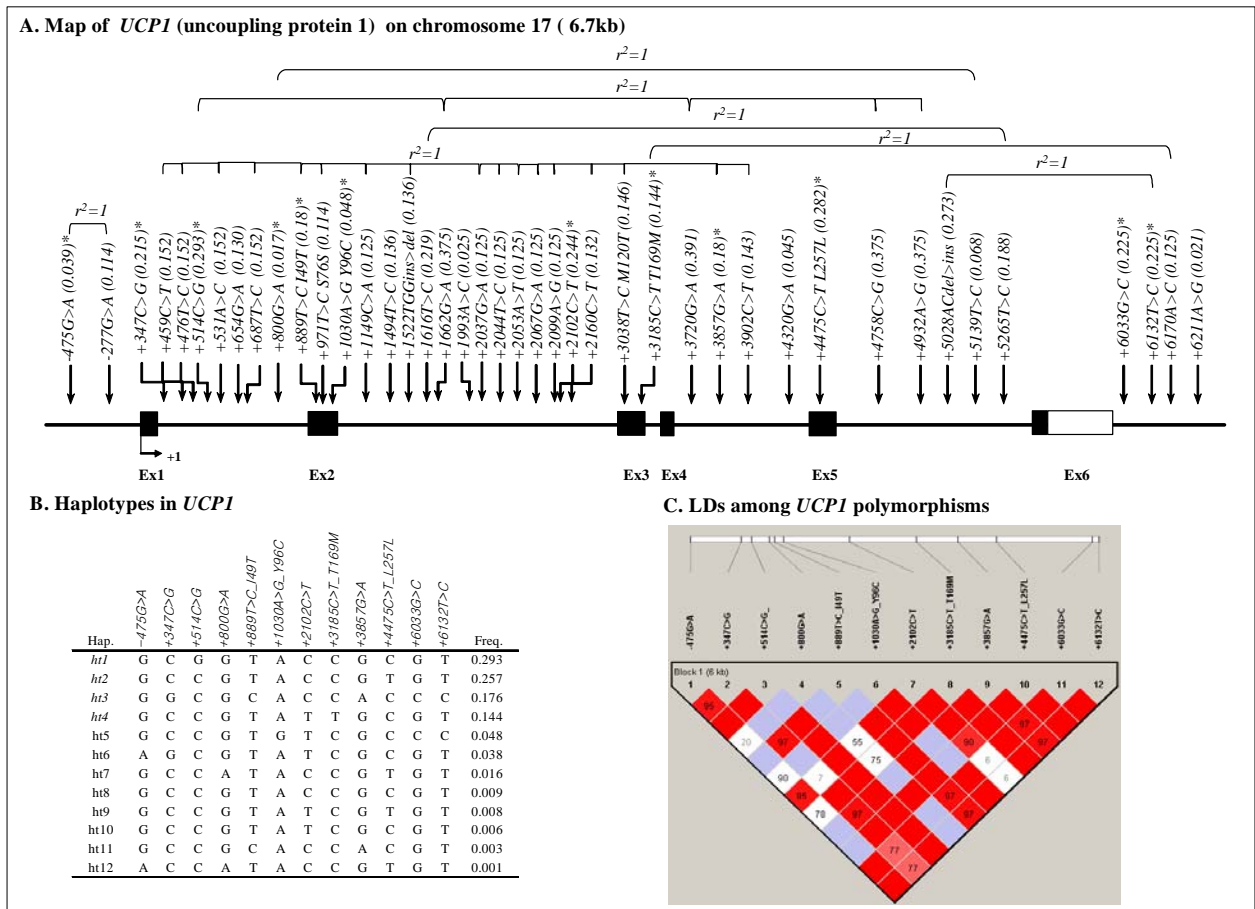
나) *SPP1* genotyping SNP의 통계분석 결과

SNPID	Position	AA change	P-values of co-dominant model			
			CW	BF	EMA	MS
-1252C>T	Promoter	.	0.75	0.50	0.53	0.08
+5194C>T_T218M	Exon7	T218M	0.83	0.53	0.52	0.27
+5418A>C	Exon7 (3'UTR)	.	0.10	0.29	0.15	0.35
SPP1_ht1	.	.	0.18	0.85	0.11	0.75
SPP1_ht2	.	.	0.83	0.53	0.52	0.27
SPP1_ht3	.	.	0.75	0.50	0.53	0.08

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

15) *UCP1* (uncoupling protein 1)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) *UCP1* 유전자 지도



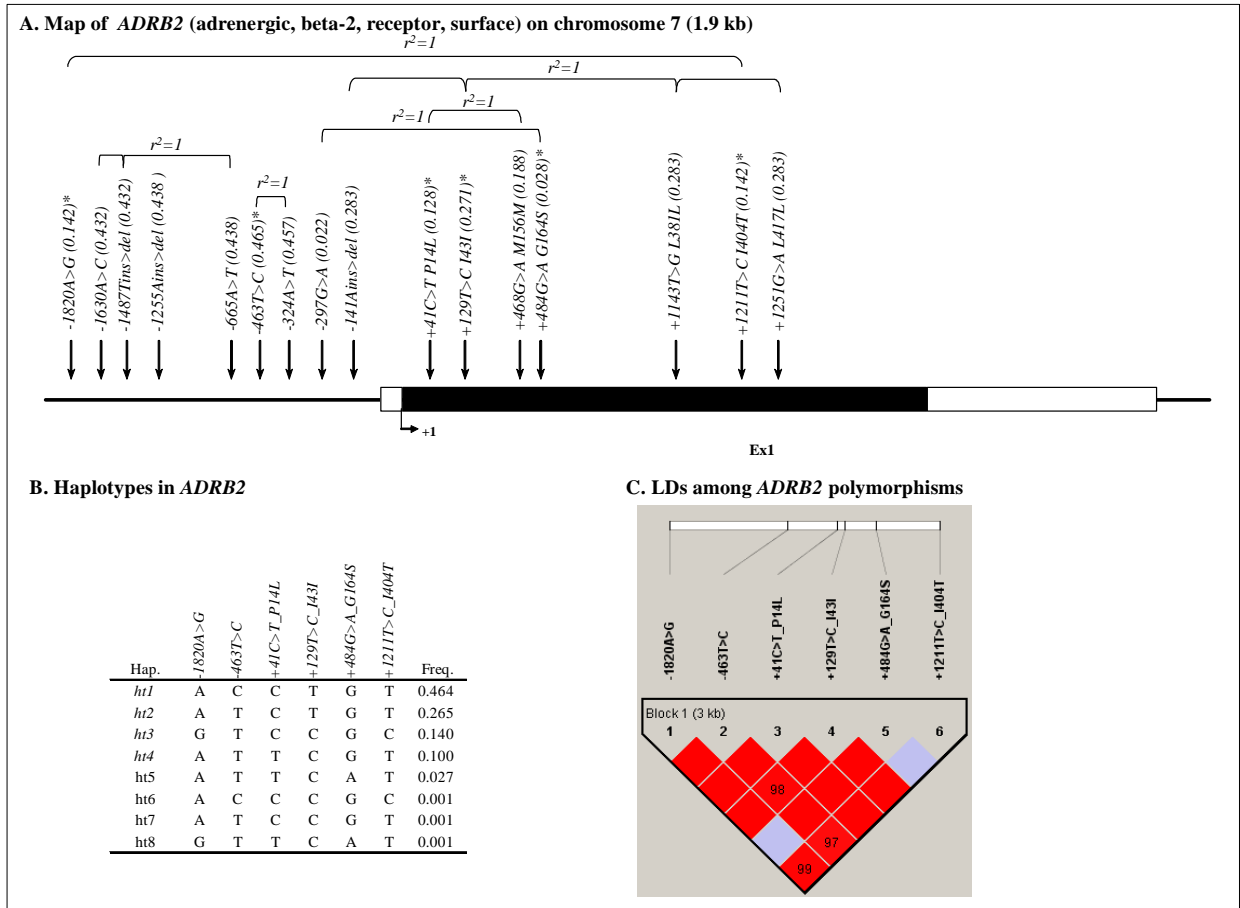
나) *UCP1* genotyping SNP의 통계분석 결과

SNPID	Position	AA change	P-values of co-dominant model			
			CW	BF	EMA	MS
-475G>A	Promoter	.	0.62	0.28	0.32	0.98
+347C>G	Intron1	.	0.22	0.18	0.68	0.57
+514C>G	Intron1	.	0.69	0.43	0.60	0.19
+800G>A	Intron1	.	0.82	0.44	0.85	0.06
+889T>C_I49T	Exon2	I49T	0.29	0.45	1.00	0.78
+1030A>G_Y96C	Exon2	Y96C	0.76	0.45	0.55	0.89
+2102C>T	Intron2	.	0.96	0.89	0.49	0.90
+3185C>T_T169M	Exon3	T169M	0.78	0.95	0.51	0.81
+3857G>A	Intron4	.	0.29	0.45	1.00	0.78
+4475C>T_L257L	Exon5	L257L	0.17	0.68	0.75	0.10
+6033G>C	3'flanking	.	0.41	0.72	0.67	0.75
+6132T>C	3'flanking	.	0.41	0.72	0.67	0.75
UCP1_ht1	.	.	0.69	0.43	0.60	0.19
UCP1_ht2	.	.	0.30	0.53	0.77	0.51
UCP1_ht3	.	.	0.28	0.41	0.90	0.67
UCP1_ht4	.	.	0.78	0.95	0.51	0.81

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

16) *ADRB2* (adrenergic, beta-2, receptor, surface)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계 분석 결과

가) *ADRB2* 유전자 지도



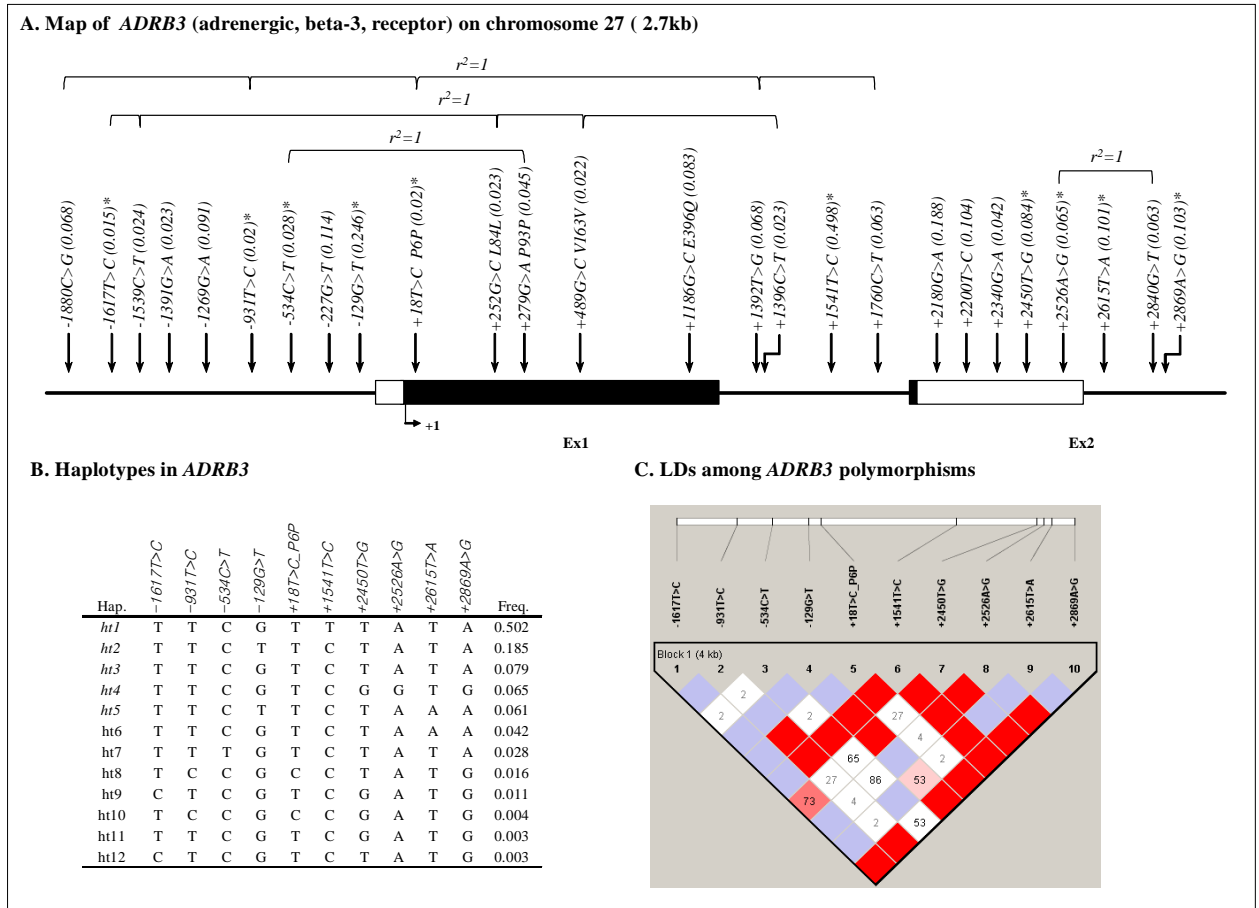
나) *ADRB2* genotyping SNP의 통계분석 결과

SNP	Position	AA change	P-values of co-dominant model			
			CW	BF	EMA	MS
-1820A>G	Promoter	.	0.38	0.96	0.71	0.21
-463T>C	Promoter	.	0.72	0.75	0.85	0.40
+41C>T_P14L	Exon1	P14L	0.07	0.44	0.49	0.90
+129T>C_I43I	Exon1	I43I	0.74	0.45	0.78	0.50
+484G>A_G164S	Exon1	G164S	0.19	0.71	0.76	0.52
+1211T>C_I404T	Exon1	I404T	0.24	0.90	0.70	0.37
<i>ADRB2</i> _ht1	.	.	0.90	0.79	0.87	0.29
<i>ADRB2</i> _ht2	.	.	0.84	0.27	0.91	0.06
<i>ADRB2</i> _ht3	.	.	0.38	0.96	0.71	0.21
<i>ADRB2</i> _ht4	.	.	0.19	0.52	0.55	0.63

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

17) *ADRB3* (adrenergic, beta-3, receptor, surface)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계 분석 결과

가) *ADRB3* 유전자 지도



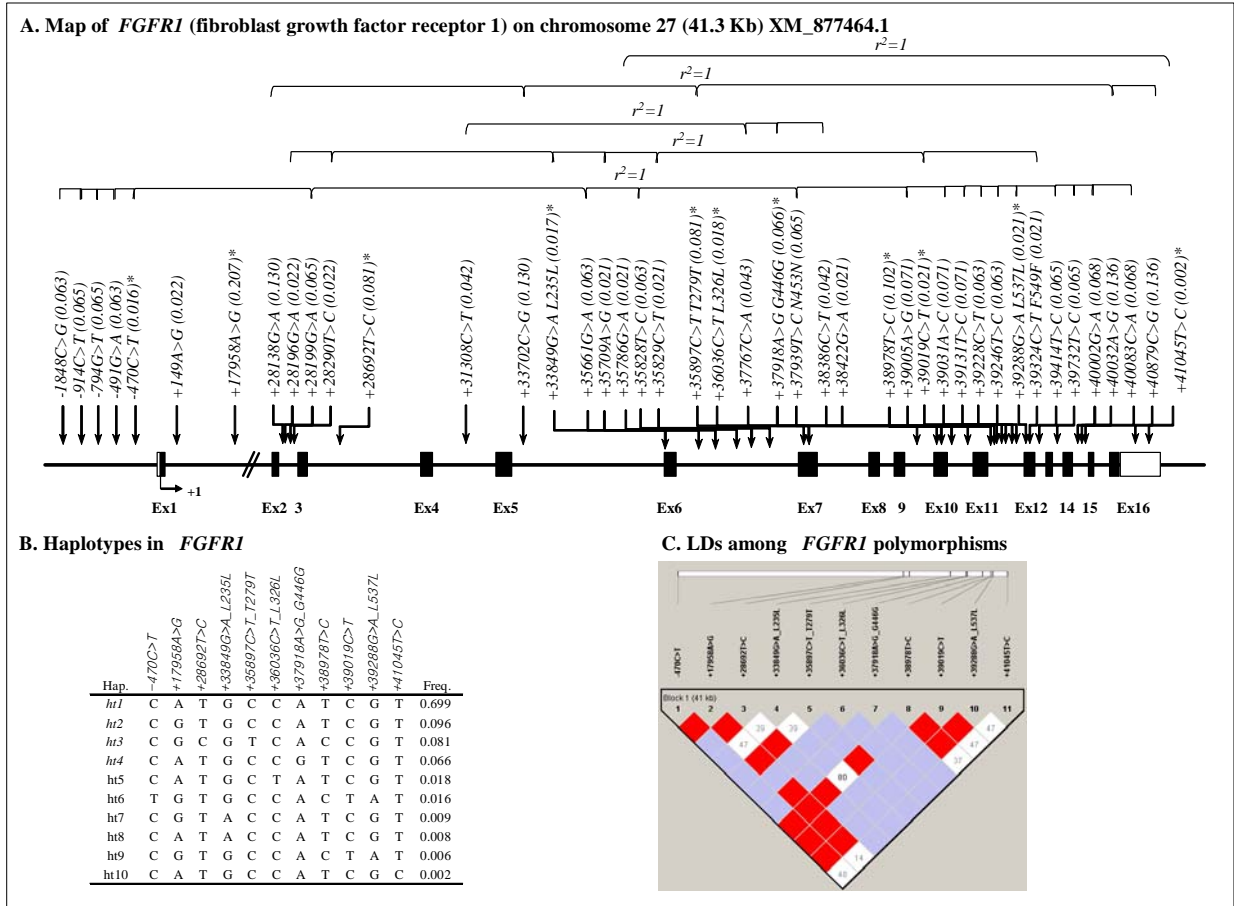
나) ADRB3 genotyping SNP의 통계분석 결과

SNP	Position	AA change	P-values of co-dominant model			
			CW	BF	EMA	MS
-1617T>C	Promoter	.	0.83	0.30	0.22	0.60
-931T>C	Promoter	.	0.37	0.85	0.27	0.38
-534C>T	Promoter	.	0.75	0.23	0.26	0.91
-129G>T	Promoter	.	0.80	0.06	0.17	0.21
+18T>C_P6P	Exon1	P6P	0.37	0.85	0.27	0.38
+1541T>C	Intron1	.	0.54	0.14	0.19	0.95
+2450T>G	Exon2 (3'UTR)	.	0.27	0.61	0.84	0.67
+2526A>G	Exon2 (3'UTR)	.	0.23	0.43	0.86	0.87
+2615T>A	3'flanking	.	0.19	0.29	0.77	0.33
+2869A>G	3'flanking	.	0.66	0.88	0.38	0.84
ADRB3_ht1	.	.	0.54	0.14	0.19	0.95
ADRB3_ht2	.	.	0.81	0.07	0.14	0.04
ADRB3_ht3	.	.	0.32	0.58	0.85	0.11
ADRB3_ht4	.	.	0.23	0.43	0.86	0.87
ADRB3_ht5	.	.	0.93	0.62	0.98	0.26

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

18) *FGFR1* (fibroblast growth factor receptor 1)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) *FGFR1* 유전자 지도



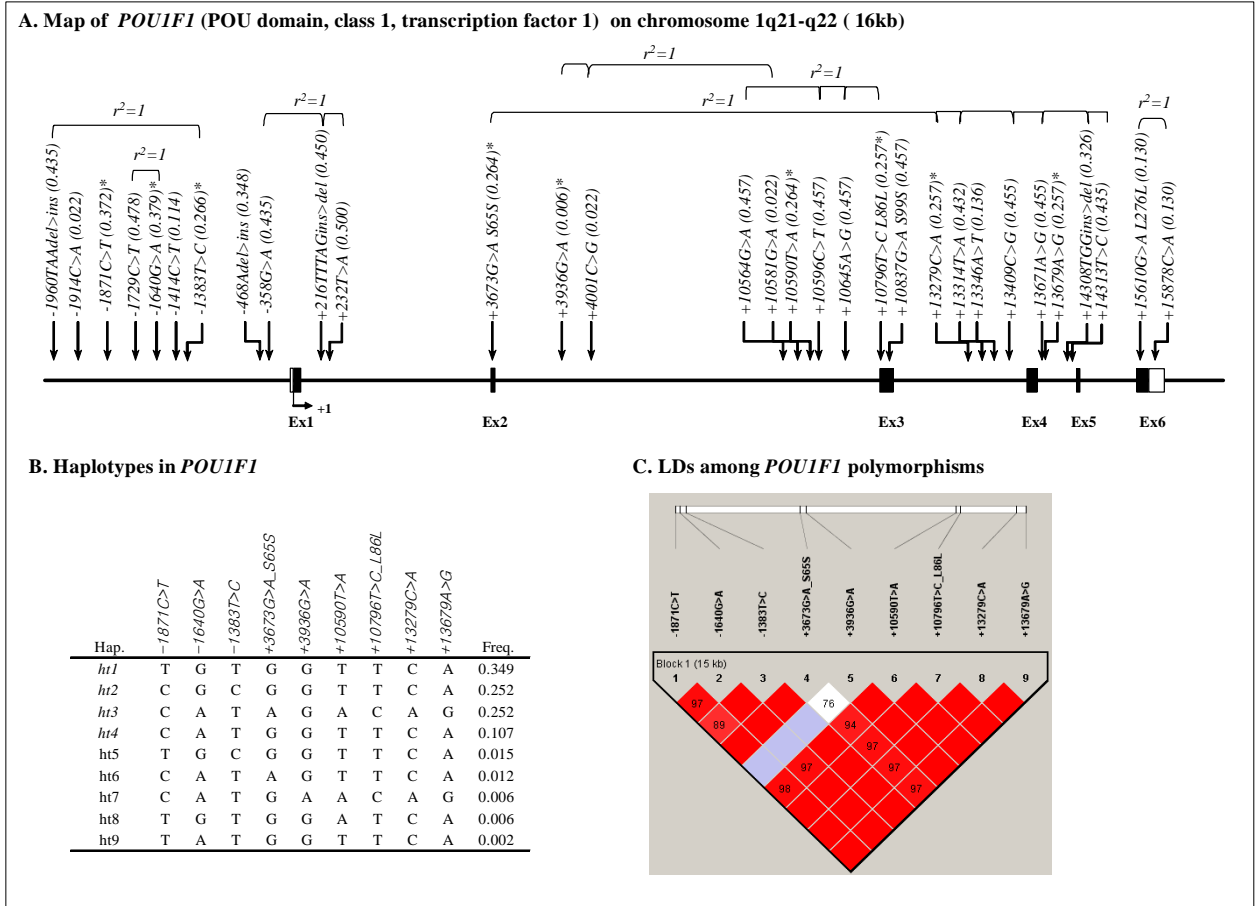
나) *FGFR1* genotyping SNP의 통계분석 결과

SNP	Position	AA change	P-values of co-dominant model			
			CW	BF	EMA	MS
-470C>T	Promoter	.	0.25	0.50	0.19	0.19
+17958A>G	Intron1	.	0.48	0.49	0.07	0.57
+28692T>C	Intron3	.	0.45	0.70	0.23	0.16
+33849G>A_L235L	Exon6	L235L	0.79	0.93	0.13	0.86
+35897C>T_T279T	Exon7	T279T	0.45	0.70	0.23	0.16
+36036C>T_L326L	Exon7	L326L	0.86	0.77	0.37	0.97
+37918A>G_G446G	Exon10	G446G	0.06	0.48	0.61	0.78
+38978T>C	Intron11	.	0.22	0.99	0.05	0.50
+39019C>T	Intron11	.	0.28	0.53	0.09	0.30
+39288G>A_L537L	Exon12	L537L	0.28	0.53	0.09	0.30
FGFR1_ht1	.	.	0.66	0.37	0.24	0.44
FGFR1_ht2	.	.	0.64	0.36	0.96	0.74
FGFR1_ht3	.	.	0.45	0.70	0.23	0.16
FGFR1_ht4	.	.	0.06	0.48	0.61	0.78

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

19) *POU1F1* (POU domain, class 1, transcription factor 1)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) *POU1F1* 유전자 지도



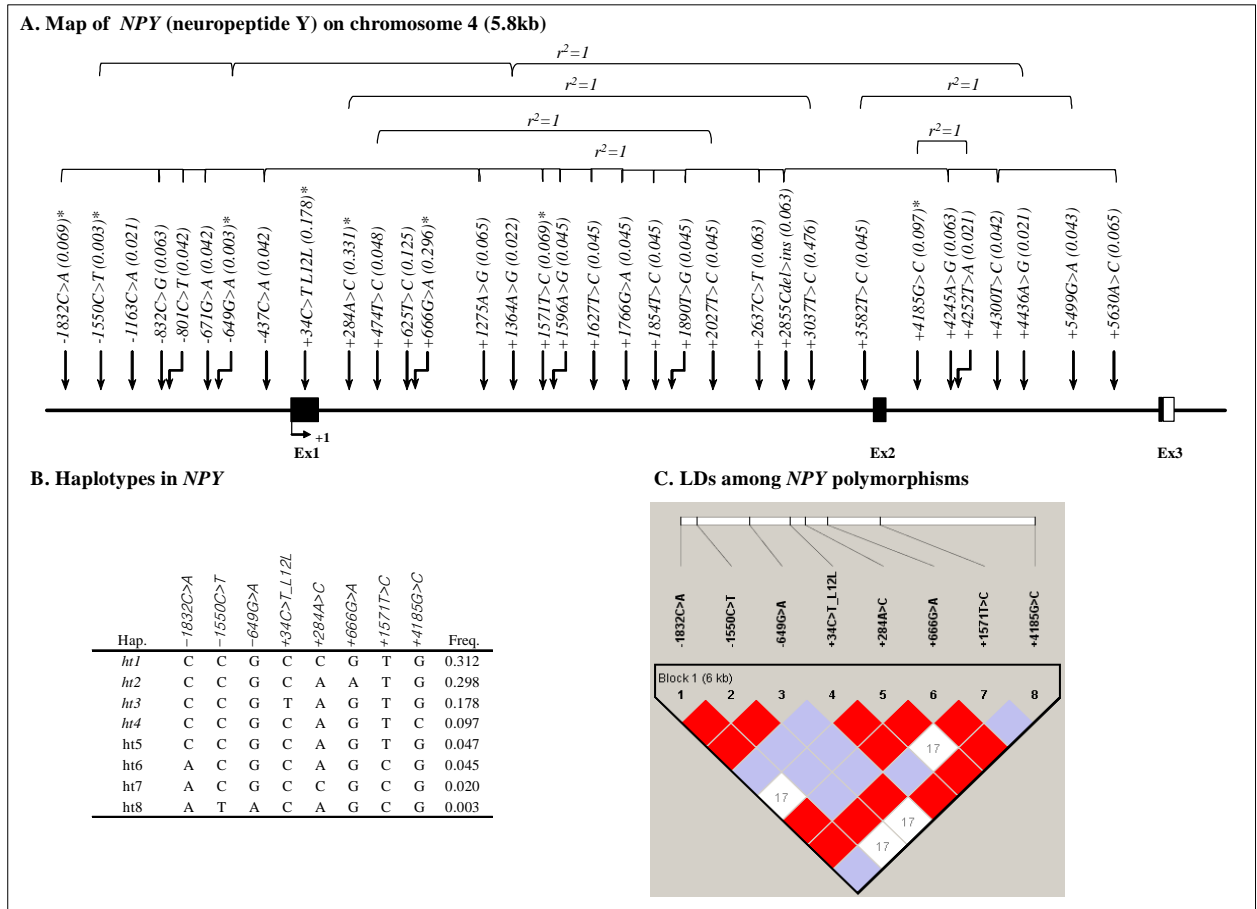
나) *POU1F1* genotyping SNP의 통계분석 결과

SNPID	Position	AA change	P-values of co-dominant model			
			CW	BF	EMA	MS
-1871C>T	Promoter	.	0.62	0.98	0.93	0.36
-1640G>A	Promoter	.	0.17	0.93	0.78	0.66
-1383T>C	Promoter	.	0.07	0.58	0.68	0.98
+3673G>A_S65S	Exon2	S65S	0.56	0.11	0.63	0.12
+3936G>A	Intron2	.	0.81	0.04	0.33	0.13
+10590T>A	Intron2	.	0.51	0.21	0.76	0.37
+10796T>C_L86L	Exon3	L86L	0.55	0.20	0.71	0.41
+13279C>A	Intron3	.	0.55	0.20	0.71	0.41
+13679A>G	Intron4	.	0.55	0.20	0.71	0.41
POU1F1_ht1	.	.	0.72	0.64	0.85	0.65
POU1F1_ht2	.	.	0.06	0.94	0.82	0.65
POU1F1_ht3	.	.	0.59	0.07	0.54	0.24
POU1F1_ht4	.	.	0.28	0.16	0.90	0.36

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

20) *NPY* (neuropeptide Y)의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) *NPY* 유전자 지도



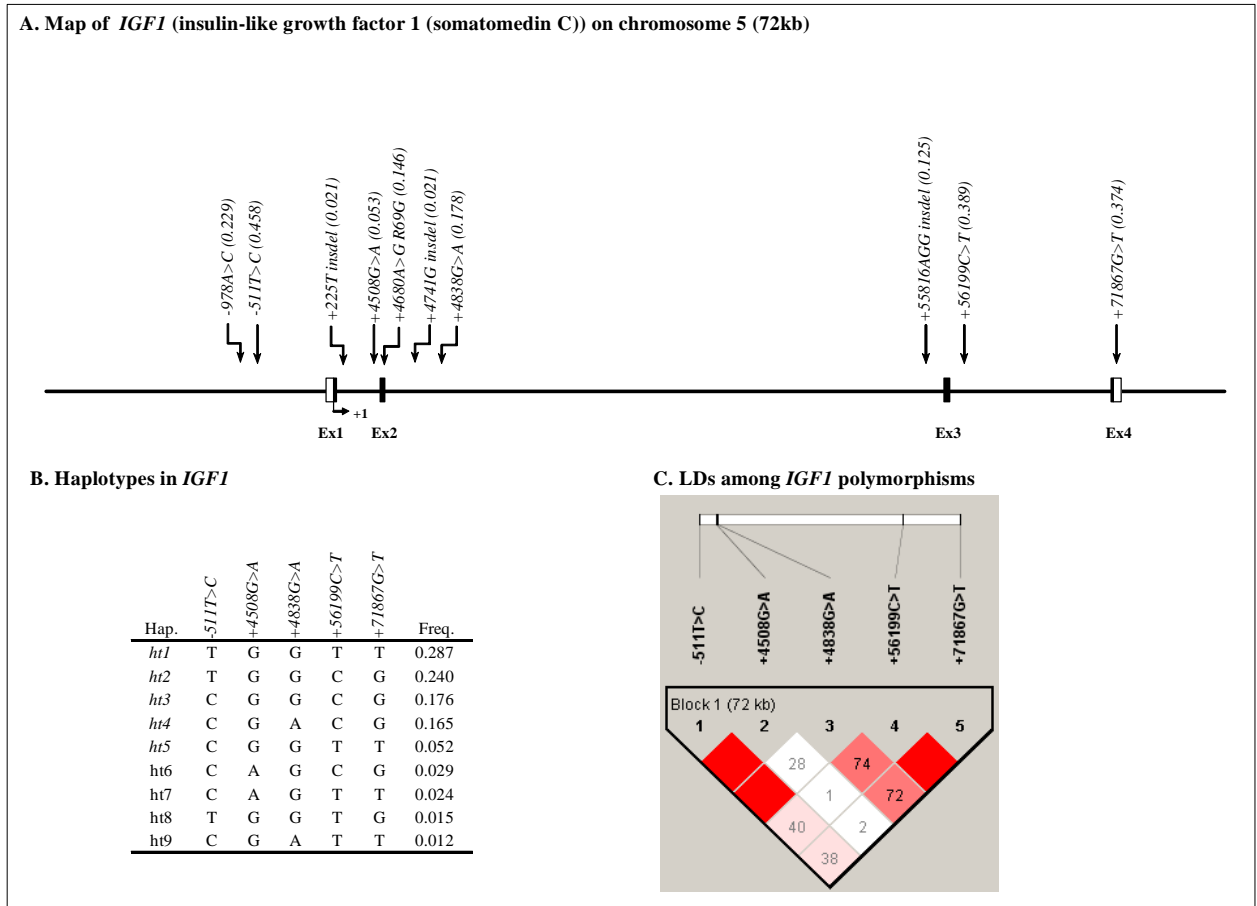
나) *NPY* genotyping SNP의 통계분석 결과

SNPID	Position	AA change	P-values of co-dominant model			
			CW	BF	EMA	MS
-1832C>A	Promoter	.	0.17	0.82	0.73	0.79
+34C>T_L12L	Exon1	L12L	0.90	0.57	0.94	0.16
+284A>C	Intron1	.	0.25	0.32	0.75	0.55
+666G>A	Intron1	.	0.82	0.85	0.80	0.63
+1571T>C	Intron1	.	0.17	0.82	0.73	0.79
+4185G>C	Intron2	.	0.93	0.54	0.62	0.58
NPY_ht1	.	.	0.41	0.48	0.89	0.45
NPY_ht2	.	.	0.97	0.65	0.59	0.51
NPY_ht3	.	.	0.90	0.57	0.94	0.16
NPY_ht4	.	.	0.93	0.54	0.62	0.58

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

21) *IGF1* (insulin-like growth factor 1 (somatomedin C))의 유전자 지도, LD, haplotype 및 통계분석 결과

가) IGF1 유전자 지도



나) IGF1 genotyping SNP의 통계분석 결과

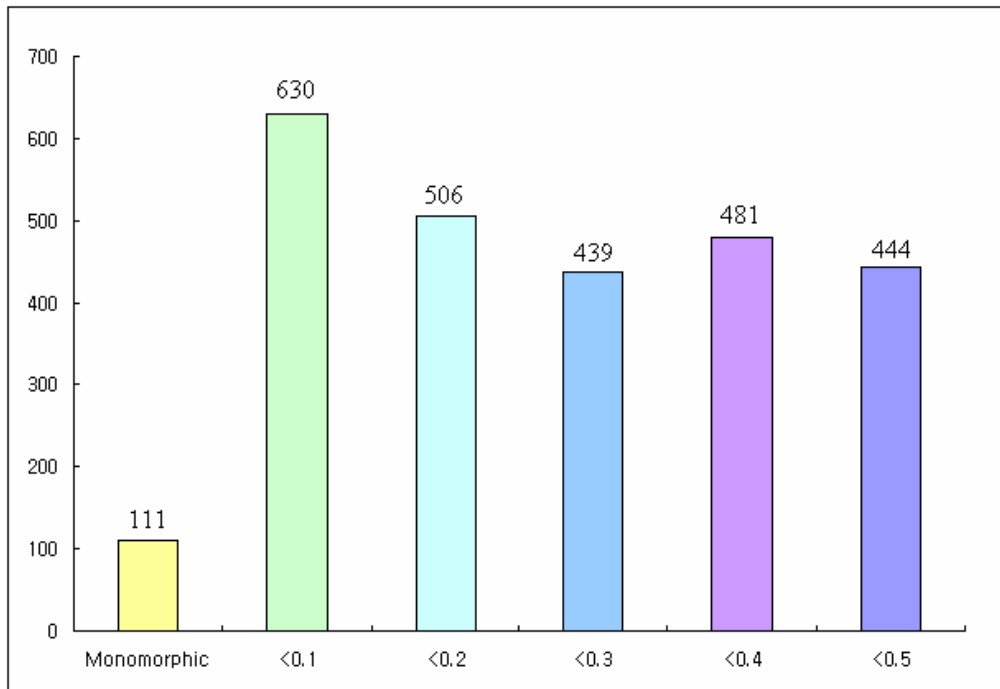
SNPID	Position	AA change	P-values of co-dominant model			
			CW	BF	EMA	MS
-511T>C	Promoter	.	0.08	0.94	0.02	0.23
+4508G>A	Intron1	.	0.35	0.21	0.37	0.15
+4838G>A	Intron2	.	0.76	0.91	0.52	0.57
+56199C>T	Intron3	.	0.08	0.29	0.34	0.41
+71867G>T	Exon4 (3'UTR)	.	0.12	0.10	0.41	0.60
IGF1_ht1	.	.	0.10	0.48	0.08	0.87
IGF1_ht2	.	.	0.77	1.00	0.36	0.08
IGF1_ht3	.	.	0.009	0.39	0.11	0.50
IGF1_ht4	.	.	0.81	0.48	0.73	0.46
IGF1_ht5	.	.	0.96	0.79	0.59	0.02

CW: cold carcass weight, BF: back fat thickness, EMA: longissimus muscle area, MS: marbling score

마. DB SNP를 이용한 근내지방도 (marbling score) 관련 SNP 대량 발굴 결과

- 소 SNP DB에 등록된 SNP 가운데 총 3,072개 SNP의 probe를 제작하여 한우 512두에서 genotyping한 결과 2,611개의 SNP가 성공적으로 genotyping되어 약 86%의 genotyping 성공률을 보였음.
- 2,611개 SNP의 call rate는 99.6%로 매우 높았으며 반복실험의 정확도는 100%를 보였음

그림. 한우 512두에서 대량 genotyping된 SNP의 빈도 분석



- 통계분석을 위한 한우 512두의 혈액 및 도체정보확보하였음
- DB의 SNP를 이용하였음에도 monomorphic SNP가 111개 (4.25%)로 DB 정보의 정확성을 확인하였으며 monomorphic SNP를 제외한 SNP의 평균 minor allele frequency가 0.23으로 통계분석에 적절하였음
- 통계분석결과 184개의 SNP가 육질 (Marbling score, P-value<0.01)과 연관되었음을 밝힘

표. DB SNP를 이용한 근내지방도 (marbling score) 관련 SNP의 통계분석 결과 (P-value<0.01)

N	SNP	Chr	Gene	C/C	C/R	R/R	P-value
1	Btau00214	Chr9	.	372(4.45±2.49)	127(3.87±2.38)	13(2.77±1.88)	0.003
2	Btau00309	Chr6	LOC516706	453(4.13±2.44)	57(5.26±2.46)	2(5.00±4.24)	0.004
3	Btau00431	Chr9	.	159(4.50±2.40)	246(4.29±2.56)	106(3.83±2.31)	0.01
4	Btau00511	Chr29	LDHA	503(4.23±2.46)	8(7.00±1.20)	.	0.009
5	Btau00543	.	.	348(4.44±2.47)	155(3.92±2.43)	9(3.33±2.78)	0.002
6	Btau00625	.	.	424(4.36±2.47)	82(3.84±2.38)	6(3.50±3.33)	0.008
7	Btau00673	Chr2	LOC614508	110(3.75±2.47)	250(4.32±2.51)	152(4.53±2.37)	0.003
8	Btau00695	.	.	399(4.38±2.49)	109(3.85±2.37)	4(3.50±1.73)	0.001
9	Btau00721	.	.	446(4.40±2.48)	65(3.34±2.16)	1(2.00)	0.000007
10	Btau00724	Chr10	LOC522464	295(4.53±2.51)	188(3.98±2.37)	29(3.38±2.40)	0.002
11	Btau00728	.	LOC539836	344(4.06±2.41)	156(4.74±2.58)	12(3.83±2.08)	0.0001
12	Btau00742	Chr6	.	229(4.48±2.49)	232(4.10±2.46)	51(4.02±2.39)	0.01
13	Btau00743	Chr23	LOC537895	417(4.43±2.46)	43(4.07±2.55)	37(3.08±2.03)	0.008
14	Btau00900	Chr4	LOC534599	250(4.12±2.39)	222(4.32±2.54)	39(4.95±2.46)	0.003
15	Btau00948	.	.	263(4.66±2.54)	209(3.81±2.36)	40(4.05±2.15)	0.0004
16	Btau01038	Chr3	LOC615787	245(4.41±2.46)	225(4.20±2.50)	41(3.68±2.32)	0.002
17	Btau01125	.	.	433(4.37±2.50)	76(3.70±2.20)	3(3.67±3.79)	0.0005
18	Btau01203	Chr5	LOC521057	386(4.33±2.52)	115(4.17±2.37)	11(2.73±1.10)	0.005
19	Btau01300	Chr7	LOC541183	221(4.07±2.32)	221(4.39±2.58)	70(4.46±2.57)	0.004
20	Btau01425	Chr12	.	467(4.37±2.48)	43(3.12±2.07)	2(5.00±1.41)	0.003
21	Btau01461	Chr23	.	148(4.80±2.47)	220(4.10±2.41)	142(3.92±2.48)	0.0009
22	Btau01481	Chr14	LOC531435	339(4.35±2.51)	151(4.18±2.41)	22(3.55±2.13)	0.007
23	Btau01506	Chr3	.	227(3.93±2.38)	239(4.46±2.48)	46(4.87±2.66)	0.001
24	Btau01512	Chr9	.	456(4.18±2.46)	55(5.04±2.44)	.	0.01
25	Btau01513	Chr9	.	456(4.16±2.45)	56(5.09±2.45)	.	0.006
26	Btau01540	Chr12	.	212(4.44±2.55)	229(4.24±2.44)	71(3.83±2.31)	0.003
27	Btau01555	Chr15	LOC513275	243(4.54±2.47)	213(4.11±2.52)	55(3.60±2.12)	0.007
28	Btau01634	.	LOC540245	153(4.64±2.57)	276(4.18±2.41)	83(3.86±2.42)	0.008
29	Btau01840	Chr7	.	183(4.00±2.46)	261(4.28±2.44)	67(4.88±2.53)	0.01
30	Btau01848	Chr8	LOC514753	189(4.02±2.34)	254(4.33±2.54)	69(4.67±2.51)	0.01
31	Btau01913	Chr3	LOC534180	203(4.62±2.47)	235(4.08±2.46)	73(3.90±2.37)	0.007
32	Btau01965	.	LOC515738	393(4.43±2.51)	116(3.73±2.25)	3(3.00±1.73)	0.0002
33	Btau02114	.	LOC508691	259(4.43±2.47)	203(4.22±2.49)	50(3.56±2.27)	0.01
34	Btau02167	Chr1	LOC514554	350(4.48±2.46)	147(3.78±2.47)	15(3.93±1.94)	0.00008
35	Btau02350	Chr11	LOC507624	208(3.92±2.36)	244(4.35±2.50)	60(5.10±2.54)	0.00003
36	Btau02369	Chr13	LOC540147	96(4.50±2.55)	236(4.47±2.52)	179(3.87±2.33)	0.002
37	Btau02422	ChrX	.	207(4.56±2.52)	249(4.06±2.42)	54(4.07±2.35)	0.01
38	Btau02423	Chr17	LOC613357	424(4.19±2.46)	78(4.58±2.50)	10(5.00±2.40)	0.01
39	Btau02437	.	.	164(3.73±2.32)	243(4.46±2.43)	104(4.69±2.64)	0.0008
40	Btau02444	.	.	318(4.51±2.55)	175(3.83±2.33)	18(4.06±1.86)	0.00006
41	Btau02986	Chr25	LOC538362	211(4.70±2.51)	247(4.04±2.41)	53(3.64±2.30)	0.0006
42	Btau02987	Chr25	LOC538362	211(4.70±2.51)	245(4.01±2.40)	55(3.78±2.39)	0.001
43	Btau03033	Chr11	.	282(4.03±2.37)	187(4.53±2.52)	43(4.60±2.80)	0.004
44	Btau03048	Chr29	LOC507834	239(4.06±2.41)	223(4.37±2.53)	49(4.73±2.45)	0.005
45	Btau03055	Chr4	.	347(4.49±2.53)	140(3.96±2.32)	25(2.76±1.76)	0.00002
46	Btau03073	.	.	494(4.21±2.45)	18(5.61±2.64)	.	0.01

N	SNP	Chr	Gene	C/C	C/R	R/R	<i>P</i> -value
47	Btau03074	.	.	377(4.34±2.53)	126(4.02±2.30)	9(4.22±2.22)	0.004
48	Btau03085	Chr8	XRRA1	276(4.47±2.52)	178(4.06±2.46)	54(3.67±2.06)	0.0004
49	Btau03092	.	.	143(5.02±2.58)	253(4.05±2.30)	116(3.79±2.49)	0.000008
50	Btau03095	.	.	138(4.66±2.45)	268(4.34±2.46)	105(3.53±2.37)	0.0007
51	Btau03124	.	.	98(4.58±2.49)	255(4.35±2.48)	158(3.94±2.42)	0.01
52	Btau03129	Chr11	.	293(3.97±2.39)	111(4.66±2.45)	108(4.67±2.60)	0.007
53	Btau03137	Chr24	.	510(4.25±2.46)	2(8.50±0.71)	.	0.006
54	Btau03178	.	.	424(4.35±2.49)	83(3.88±2.34)	5(3.40±2.61)	0.01
55	Btau03188	.	.	287(4.42±2.53)	198(4.15±2.39)	27(3.44±2.26)	0.008
56	Btau03201	.	.	246(3.89±2.40)	217(4.38±2.43)	47(5.64±2.53)	0.0005
57	Btau03217	.	.	294(4.44±2.51)	183(4.14±2.40)	35(3.46±2.32)	0.004
58	Btau03234	Chr9	COL9A1	81(4.94±2.43)	239(4.16±2.47)	191(4.08±2.43)	0.003
59	Btau03239	.	LOC508027	170(4.50±2.42)	258(4.26±2.51)	84(3.81±2.39)	0.01
60	Btau03243	Chr25	.	311(4.50±2.51)	182(3.93±2.38)	19(3.58±2.32)	0.007
61	Btau03319	Chr9	.	458(4.16±2.42)	50(5.06±2.69)	3(7.33±0.58)	0.000009
62	Btau03325	Chr20	LOC533461	151(4.91±2.29)	247(4.09±2.52)	114(3.78±2.43)	0.001
63	Btau03340	Chr19	LOC508144	76(4.72±2.72)	244(4.25±2.39)	192(4.10±2.46)	0.005
64	Btau03416	Chr17	.	336(4.52±2.52)	156(3.83±2.33)	18(3.39±2.03)	0.006
65	Btau03467	.	.	312(4.04±2.39)	175(4.52±2.59)	25(5.20±2.27)	0.001
66	Btau03477	.	LOC514267	187(3.88±2.49)	238(4.41±2.42)	87(4.69±2.47)	0.002
67	Btau03497	Chr13	LOC508361	169(4.56±2.47)	253(4.21±2.49)	90(3.88±2.37)	0.0007
68	Btau03498	Chr13	LOC508361	390(4.41±2.49)	113(3.73±2.33)	7(4.00±2.16)	0.00009
69	Btau03530	.	.	142(4.85±2.47)	263(4.08±2.44)	107(3.94±2.44)	0.0003
70	Btau03533	Chr25	LOC538362	292(4.59±2.47)	189(3.80±2.39)	27(3.52±2.39)	0.0007
71	Btau03534	Chr25	LOC538362	296(4.61±2.47)	192(3.83±2.40)	24(3.42±2.41)	0.0006
72	Btau03535	Chr25	LOC538362	293(4.60±2.47)	194(3.85±2.41)	24(3.42±2.41)	0.001
73	Btau03538	Chr12	GAP1IP4BP	356(4.44±2.49)	138(3.96±2.41)	18(3.22±2.07)	0.0002
74	Btau03539	Chr12	GAP1IP4BP	356(4.44±2.49)	138(3.96±2.41)	18(3.22±2.07)	0.0002
75	Btau03543	.	NFE2L2	251(4.10±2.40)	215(4.46±2.55)	45(4.24±2.47)	0.01
76	Btau03558	.	.	340(4.52±2.43)	148(3.86±2.48)	23(3.13±2.42)	0.01
77	Btau03574	Chr1	APP	288(4.51±2.48)	193(3.95±2.45)	31(3.90±2.29)	0.01
78	Btau03597	.	.	145(4.74±2.42)	276(4.23±2.48)	91(3.59±2.38)	0.007
79	Btau03618	.	.	336(4.07±2.39)	155(4.59±2.62)	21(4.95±2.38)	0.003
80	Btau03625	Chr22	.	323(4.39±2.49)	166(4.19±2.44)	23(2.96±1.94)	0.003
81	Btau03645	.	.	239(3.97±2.30)	213(4.38±2.56)	60(5.02±2.61)	0.00006
82	Btau03664	.	.	314(4.16±2.38)	174(4.33±2.59)	23(5.26±2.54)	0.007
83	Btau03688	Chr2	.	396(4.15±2.43)	104(4.49±2.56)	10(6.70±1.83)	0.01
84	Btau03715	Chr6	.	137(3.99±2.38)	267(4.23±2.47)	107(4.66±2.51)	0.01
85	Btau03783	.	.	112(3.83±2.36)	249(4.17±2.50)	150(4.72±2.44)	0.003
86	Btau03792	Chr28	CHRM3	407(4.43±2.49)	102(3.63±2.31)	3(2.67±1.15)	0.002
87	Btau03795	.	.	199(4.57±2.51)	244(4.07±2.46)	68(4.10±2.31)	0.002
88	Btau03800	.	.	142(4.18±2.25)	239(4.21±2.50)	130(4.47±2.65)	0.004
89	Btau03803	.	LOC535984	238(4.11±2.32)	215(4.33±2.58)	59(4.64±2.63)	0.01
90	Btau03805	.	LOC535984	244(4.09±2.32)	212(4.36±2.58)	56(4.68±2.65)	0.007
91	Btau03808	Chr7	.	223(3.97±2.34)	171(4.35±2.51)	113(4.67±2.61)	0.00003
92	Btau03850	.	.	439(4.36±2.50)	71(3.65±2.23)	1(4.00)	0.0003

N	SNP	Chr	Gene	C/C	C/R	R/R	<i>P</i> -value
93	Btau03854	Chr13	CACNB2	238(4.02±2.42)	215(4.41±2.48)	57(4.70±2.50)	0.005
94	Btau03885	.	.	401(4.43±2.54)	98(3.52±2.09)	12(4.50±2.02)	0.0002
95	Btau03901	Chr10	.	332(4.39±2.48)	153(4.08±2.44)	27(3.74±2.49)	0.004
96	Btau03922	Chr28	.	480(4.34±2.45)	30(3.23±2.60)	2(2.50±0.71)	0.01
97	Btau03952	Chr6	LOC618163	242(3.94±2.39)	228(4.46±2.45)	42(5.02±2.79)	0.002
98	Btau03954	Chr6	LOC618163	242(3.94±2.39)	227(4.46±2.45)	43(5.02±2.76)	0.002
99	Btau03956	Chr14	.	321(4.46±2.51)	173(4.10±2.36)	17(2.35±1.77)	0.003
100	Btau03957	.	.	209(4.65±2.51)	233(3.92±2.42)	69(4.20±2.37)	0.0004
101	Btau03989	Chr18	.	356(4.52±2.53)	145(3.59±2.21)	11(4.82±2.09)	0.00006
102	Btau04020	.	LOC537613	475(4.17±2.46)	35(5.34±2.31)	2(7.50±0.71)	0.002
103	Btau04100	Chr7	LOC614947	141(4.63±2.60)	252(4.26±2.41)	118(3.79±2.35)	0.002
104	Btau04106	Chr11	.	203(4.05±2.44)	243(4.30±2.47)	65(4.83±2.48)	0.008
105	Btau04113	.	LOC508028	314(4.45±2.45)	177(4.02±2.45)	19(3.16±2.46)	0.003
106	Btau04114	.	LOC508028	314(4.45±2.45)	178(4.05±2.47)	19(3.16±2.46)	0.004
107	Btau04137	Chr18	.	365(4.40±2.49)	134(4.00±2.42)	13(3.23±1.96)	0.003
108	Btau04158	.	.	282(4.50±2.45)	190(4.03±2.52)	39(3.64±2.24)	0.004
109	Btau04188	.	LOC509420	92(3.84±2.19)	246(4.24±2.49)	173(4.55±2.55)	0.001
110	Btau04209	.	LOC532616	258(4.50±2.46)	194(4.11±2.52)	57(3.63±2.24)	0.005
111	Btau04215	Chr4	.	388(4.34±2.52)	118(4.06±2.31)	6(3.67±1.75)	0.004
112	Btau04219	.	.	424(4.16±2.45)	83(4.87±2.48)	5(3.00±3.08)	0.009
113	Btau04229	Chr5	LOC532718	277(4.07±2.35)	199(4.48±2.55)	35(4.49±2.85)	0.002
114	Btau04236	.	LOC509550	371(4.46±2.46)	131(3.79±2.39)	10(3.20±2.78)	0.003
115	Btau04242	Chr20	.	266(4.11±2.36)	199(4.41±2.57)	47(4.51±2.62)	0.008
116	Btau04253	.	.	444(4.14±2.47)	66(5.05±2.38)	2(5.00±0.00)	0.01
117	Btau04254	Chr19	LOC617955	460(4.35±2.50)	52(3.54±2.08)	.	0.00001
118	Btau04262	Chr11	.	383(4.16±2.40)	117(4.42±2.66)	12(6.17±1.85)	0.009
119	Btau04326	.	.	252(3.89±2.41)	218(4.76±2.46)	42(3.95±2.50)	0.005
120	Btau04357	.	.	248(4.05±2.50)	216(4.29±2.43)	48(5.25±2.27)	0.002
121	Btau04438	Chr17	.	398(4.38±2.46)	105(3.89±2.44)	9(3.33±2.74)	0.009
122	Btau04463	Chr14	.	381(4.41±2.47)	122(3.86±2.44)	8(2.88±1.64)	0.0007
123	Btau04476	Chr21	LOC510723	444(4.36±2.50)	65(3.72±2.16)	3(2.00±1.73)	0.01
124	Btau04488	.	.	358(4.13±2.49)	145(4.59±2.40)	9(4.56±2.30)	0.01
125	Btau04519	Chr11	.	348(4.12±2.40)	151(4.56±2.63)	12(4.42±2.02)	0.01
126	Btau04565	.	.	385(4.48±2.48)	116(3.70±2.33)	11(2.73±2.10)	0.000002
127	Btau04566	.	.	385(4.48±2.48)	116(3.70±2.33)	11(2.73±2.10)	0.000002
128	Btau04592	.	.	315(4.51±2.49)	166(3.86±2.35)	28(3.89±2.53)	0.002
129	Btau04593	Chr5	LOC535401	209(4.02±2.43)	239(4.26±2.40)	61(5.08±2.70)	0.006
130	Btau04602	Chr5	.	278(4.47±2.54)	199(4.02±2.40)	35(4.00±2.21)	0.003
131	Btau04650	Chr4	.	266(4.53±2.47)	203(4.05±2.36)	41(3.54±2.67)	0.007
132	Btau04691	.	.	317(4.46±2.51)	176(4.00±2.40)	19(3.47±1.98)	0.0003
133	Btau04725	.	.	203(4.64±2.50)	247(4.19±2.37)	58(3.33±2.47)	0.001
134	Btau04747	Chr1	LOC532989	121(4.02±2.52)	243(4.19±2.41)	144(4.57±2.49)	0.006
135	Btau04749	.	.	364(4.19±2.47)	137(4.42±2.46)	11(4.82±2.52)	0.01
136	Btau04754	Chr9	.	231(4.14±2.46)	218(4.18±2.49)	62(4.98±2.38)	0.01
137	Btau04763	.	LOC616062	305(4.48±2.44)	187(3.93±2.51)	19(4.21±2.25)	0.01
138	Btau04783	Chr14	.	240(4.62±2.50)	216(4.06±2.43)	54(3.57±2.28)	0.003

N	SNP	Chr	Gene	C/C	C/R	R/R	<i>P</i> -value
139	Btau04814	Chr16	.	425(4.11±2.44)	85(4.96±2.47)	2(7.50±0.71)	0.001
140	Btau04843	Chr23	.	192(4.70±2.60)	251(4.09±2.38)	68(3.66±2.25)	0.00001
141	Btau04846	Chr6	.	478(4.30±2.49)	32(3.72±2.04)	1(1.00)	0.005
142	Btau04857	Chr2	LOC505075	184(4.55±2.48)	239(4.13±2.50)	78(4.00±2.34)	0.006
143	Btau04905	Chr23	.	361(4.01±2.40)	135(4.87±2.52)	15(5.00±2.62)	0.004
144	Btau04929	.	.	313(4.14±2.45)	165(4.30±2.48)	34(5.24±2.44)	0.01
145	Btau04973	Chr26	.	73(3.89±2.30)	255(4.15±2.58)	183(4.56±2.35)	0.008
146	Btau04988	Chr5	LOC532718	447(4.38±2.49)	64(3.48±2.14)	1(1.00)	0.0003
147	Btau04989	Chr5	LOC532718	447(4.38±2.49)	64(3.48±2.14)	1(1.00)	0.0003
148	Btau05000	Chr8	.	127(4.37±2.57)	249(4.31±2.46)	136(4.07±2.40)	0.01
149	Btau05015	.	LOC513431	423(4.40±2.49)	81(3.70±2.32)	7(3.14±2.12)	0.002
150	Btau05051	Chr29	.	208(4.65±2.44)	226(4.07±2.52)	78(3.79±2.26)	0.0002
151	Btau05052	Chr17	.	349(4.09±2.41)	146(4.55±2.59)	17(5.29±2.14)	0.008
152	Btau05053	Chr17	.	349(4.09±2.41)	146(4.55±2.59)	17(5.29±2.14)	0.008
153	Btau05071	Chr29	.	149(4.79±2.42)	256(4.18±2.50)	107(3.74±2.35)	0.0007
154	Btau05114	Chr29	.	210(4.02±2.46)	235(4.31±2.39)	66(4.91±2.66)	0.0002
155	Btau05123	Chr15	PPP3CA	453(4.17±2.46)	54(4.96±2.49)	3(6.00±2.00)	0.01
156	Btau05138	.	.	321(4.41±2.56)	165(4.01±2.22)	25(3.80±2.58)	0.0008
157	Btau05139	.	.	219(4.54±2.53)	218(4.22±2.42)	60(3.30±2.25)	0.0002
158	Btau05141	.	.	248(4.40±2.49)	215(4.27±2.43)	47(3.40±2.38)	0.002
159	Btau05195	.	.	400(4.06±2.42)	105(5.07±2.47)	3(4.67±3.21)	0.0002
160	Btau05208	.	.	234(3.98±2.48)	216(4.39±2.37)	62(4.89±2.65)	0.01
161	Btau05214	Chr29	LOC504824	278(4.01±2.39)	203(4.54±2.49)	31(4.74±2.79)	0.007
162	Btau05231	Chr29	.	493(4.20±2.47)	18(5.83±1.98)	1(7.00)	0.01
163	Btau05250	Chr4	.	427(4.14±2.42)	77(4.99±2.61)	8(4.13±2.70)	0.003
164	Btau05259	Chr18	LOC505329	481(4.18±2.47)	30(5.67±1.99)	.	0.01
165	Btau05269	.	.	251(4.10±2.40)	210(4.37±2.48)	51(4.65±2.71)	0.01
166	Btau05329	.	LOC518815	350(4.15±2.39)	142(4.57±2.57)	19(4.26±2.96)	0.002
167	Btau05340	.	.	161(3.93±2.44)	246(4.36±2.35)	103(4.55±2.72)	0.006
168	Btau05364	.	.	281(4.05±2.45)	205(4.48±2.45)	24(5.21±2.57)	0.01
169	Btau05366	.	LOC618036	346(4.15±2.44)	150(4.45±2.49)	16(5.00±2.83)	0.007
170	Btau05370	Chr21	LOC538493	141(3.78±2.37)	255(4.31±2.52)	114(4.75±2.34)	0.007
171	Btau05401	.	.	127(3.58±2.30)	266(4.42±2.49)	119(4.65±2.47)	0.00008
172	Btau05437	Chr1	.	118(3.81±2.41)	253(4.30±2.48)	140(4.59±2.44)	0.01
173	Btau05442	Chr16	.	167(4.56±2.52)	250(4.32±2.42)	94(3.54±2.37)	0.003
174	Btau05515	.	LOC519093	148(4.07±2.35)	258(4.24±2.49)	106(4.59±2.57)	0.009
175	Btau05516	.	.	185(4.70±2.54)	245(4.05±2.42)	82(3.91±2.35)	0.0002
176	Btau05585	Chr1	.	182(4.56±2.53)	258(4.20±2.47)	72(3.74±2.21)	0.004
177	Btau05590	Chr16	.	385(4.14±2.45)	115(4.63±2.51)	9(5.44±2.19)	0.008
178	Btau05604	.	LOC505383	327(4.01±2.38)	164(4.61±2.58)	21(5.48±2.36)	0.004
179	Btau05612	Chr25	LOC532273	418(4.15±2.47)	91(4.69±2.42)	3(7.00±1.00)	0.01
180	Btau05648	Chr21	.	329(4.05±2.42)	153(4.71±2.46)	30(4.33±2.82)	0.009
181	Btau05673	.	.	71(3.44±2.24)	220(4.00±2.53)	220(4.79±2.37)	0.0000008
182	Btau05721	Chr8	LOC532684	333(4.35±2.53)	156(4.13±2.35)	22(3.86±2.36)	0.01
183	Btau05767	Chr12	.	212(4.44±2.55)	229(4.24±2.44)	71(3.83±2.31)	0.003
184	Btau05787	.	LOC508691	259(4.43±2.47)	203(4.22±2.49)	50(3.56±2.27)	0.01

Genotype distributions, means, standard deviations (SD), and *P*-value of codominant model are shown. C/C, C/R, and R/R represent the common allele, heterozygotes and homozygotes for the rare allele, respectively.

제 2 절 생물정보학을 이용한 육질관련 SNP의 탐색 (제 1협동)

1. 연구내용

가. 대량 SNP 탐색

전체 EST 서열은 그림과 같은 파이프라인을 통해 처리되며, 최종적으로 개개의 유전자에 대한 SNP 정보가 축적된다. 여기서 생산된 소의 SNP 데이터는 타연구의 기본 자료로 이용된다. 이 자료로부터 양질의 SNP 데이터를 얻기 위해 효율적이고, 정밀한 알고리즘을 개발한다.

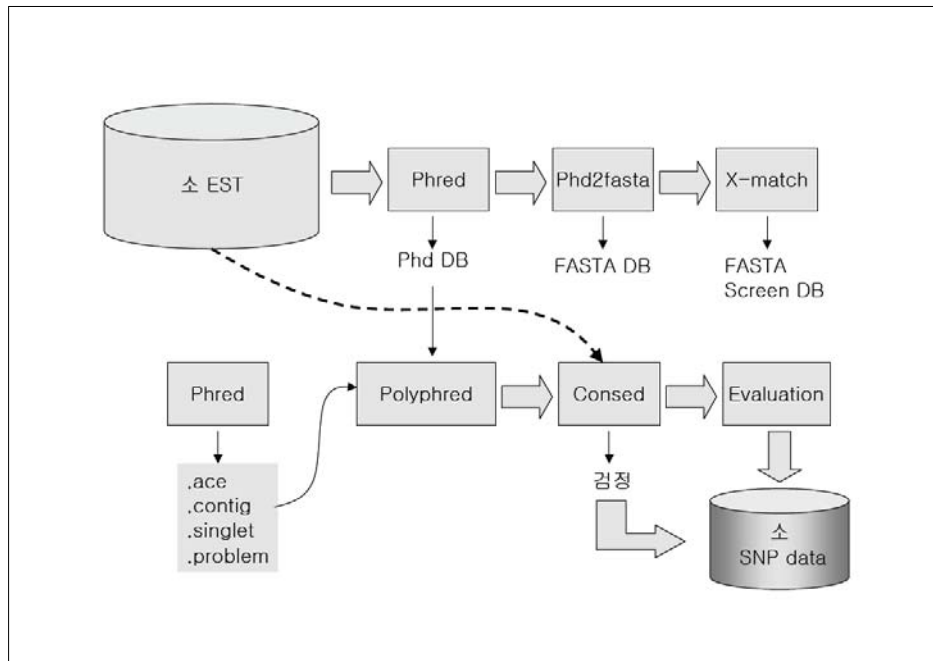
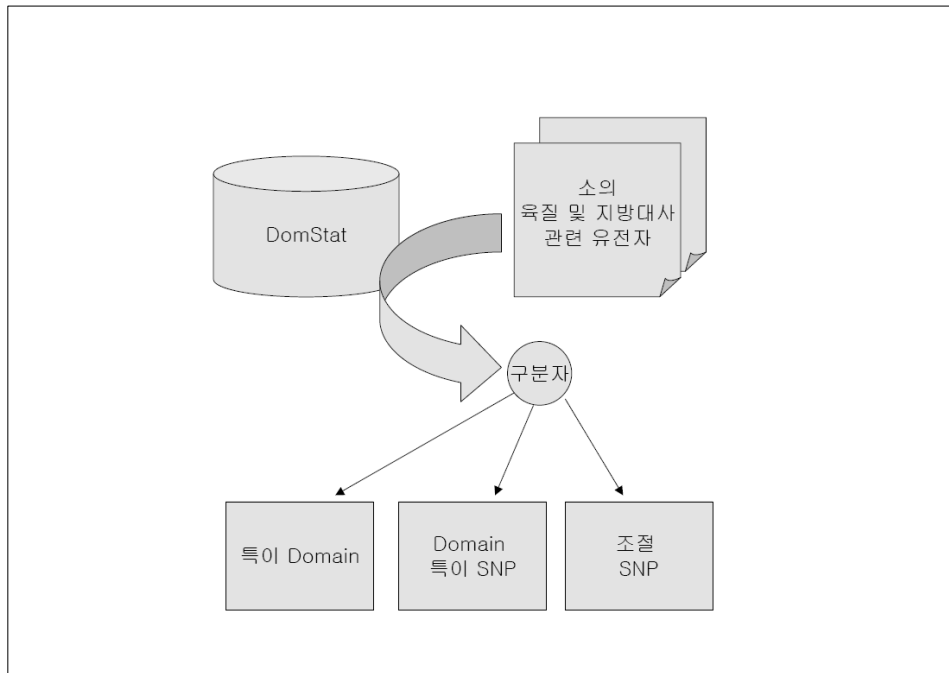


그림 84 육질 및 지방대사관련 SNP 탐색 체계도

나. 단백질 도메인 특이적 SNP 패턴 추출



유전자의 기능은 번역된 단백질의 도메인의 작용에 의해 나타난다. 따라서 domain 데이터를 분석하여 조직별로 정보를 분류·축적하고, 이를 바탕으로 DomStat 데이터베이스를 구축하며, DomStat로부터 육질 및 지방대사와 관련된 domain 서열만을 따로 추출하여, 이들 domain 서열 상에 존재하는 SNP를 따로 분류하고 추출하고, 타세부과제에서 후보 SNP에 대한 실험적으로 검증검정하여, 실제적으로 활용 할 수 있는 연구가 되도록 한다.

다. 육질 지방대사관련 유전자의 SNP변이에 따른 단백질 구조변화 모델링

bovine nsSNP database가 만들어지면 얻어진 단백질 서열로부터 모델링을 통해 데이터베이스 annotation한다. 각각의 ncSNP에 대해 분자적 수준에서 구조적인 변화를 일으키는지, 아닌지를 판별하는 화학적 모델링 기법을 이용함으로써 기능적으로 중요한 SNP를 탐지하는 것으로, 그 과정은 다음과 같다.

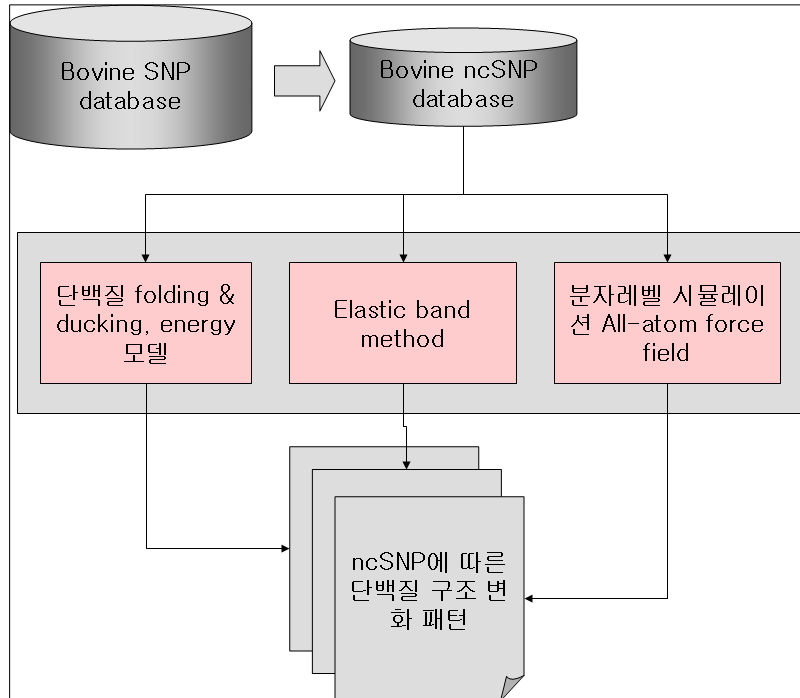


그림 86 ncSNP의 분자구조 예측 과정

라. 소의 SNP 탐지기법 정교화

In-silico 상에서 High-throughput 방법으로 소 SNP을 탐지하는 방법은 정확도에 있어서 한계를 가지기 때문에 검증 과정은 필수적이다.

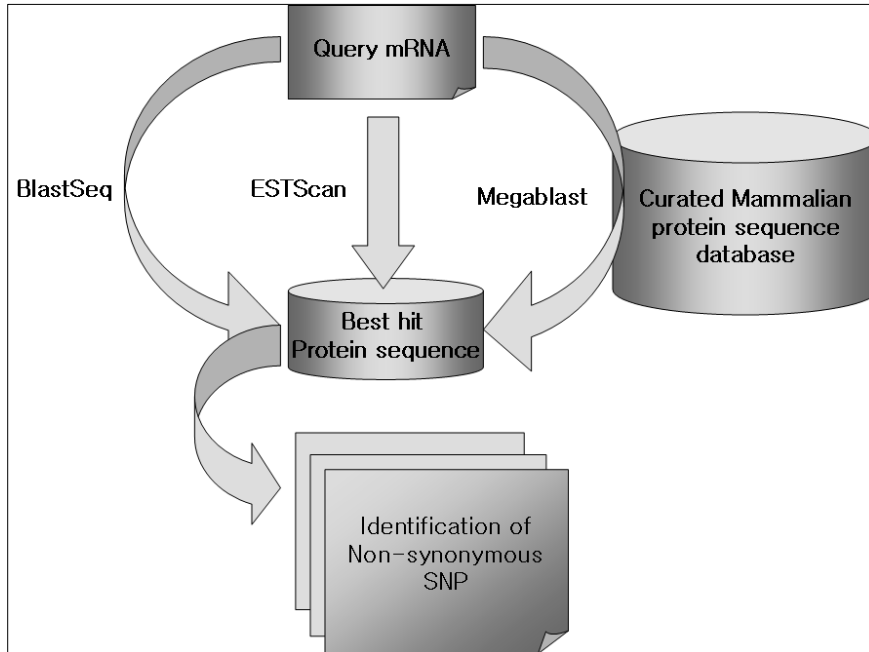


그림 87 단백질 변환 SNP 탐지 과정

이 검증으로부터 알고리즘 및 기법상의 효율 및 정확도를 높일 수 있다. 검증 단계는 크게 몇 단계의 SNP 필터링 작업으로 구성된다. 소 SNP은 모두 발현되는 유전자이므로 각 SNP이 포함된 mRNA 시퀀스를 BLAST를 이용해서 mRNA 시퀀스 데이터베이스와 단백질 시퀀스 데이터베이스에 유사도가 높은 best hit 단백질 시퀀스를 추출한다. 또한 각 SNP이 포함된 mRNA 시퀀스를 다시 소 지놈 시퀀스에 alignment를 하여서 각각 시퀀스의 지놈상의 위치를 찾아낸다. 그런 각 지놈의 위치에 해당하는 mRNA 시퀀스, 단백질 시퀀스, 지놈시퀀스를 병렬로 비교하여 consensus mRNA의 시퀀스가 되는 기준 mRNA 시퀀스를 뽑되 코돈 단위로 정확하게 단백질로 번역되는 단위로 추출한다. 그런 다음 시퀀싱 에러 자리에 존재하는 SNP은 모두 제거한다. 여기서 뽑은 단백질 서열을 기준으로 하여서 SNP 자리에서의 단백질 시퀀스가 변화하는지, 혹은 변화하지 않는지에 따라서 ncSNP을 구분한다.

마. 육질 관련 QTL 영역 내의 SNP추출

소의 QTL(양적형질)은 다양하게 세분화되어서 연구되어왔으며 이는 산업적으로 매우 중요하며 축산업을 고부가 산업으로 이끌고 효율성을 높이는 데 기여하고 있다. 현재까지 30 여 종류의 육질 관련 QTL 부분에 대한 연구 결과가 공개되어 있는 상태이다. 그러나 지금까지의 QTL 연구는 주로 USDA MARC 마커를 이용해 그 영역을 탐지해 온 것이다. 즉, 유전적 지도(Genetic map)에 기초한 것이므로 본 연구의 SNP 후보를 QTL에 따라 세부적으로 분류하기 위해서는 물리적 지도(Physical map)가 필요하다. 소의 지놈은 전체 중 60% 가량에 대해 시퀀싱이 완료되었으며, 이에 대한 어셈블이 끝난 상태로 세계적 지놈데이터베이스인 UCSC Genome Bioinformatics에 공개되어 있다. ncSNP 뿐만 아니라 cSNP을 포함한 모든 mRNA 시퀀스에 대해 지놈상의 위치를 찾아내고, 해당 mRNA가 포함된 QTL 영역 정보를 얻어서 최종적으로 본 연구진이 찾아내어 데이터베이스 제작을 수행한다.

2. 연구 결과

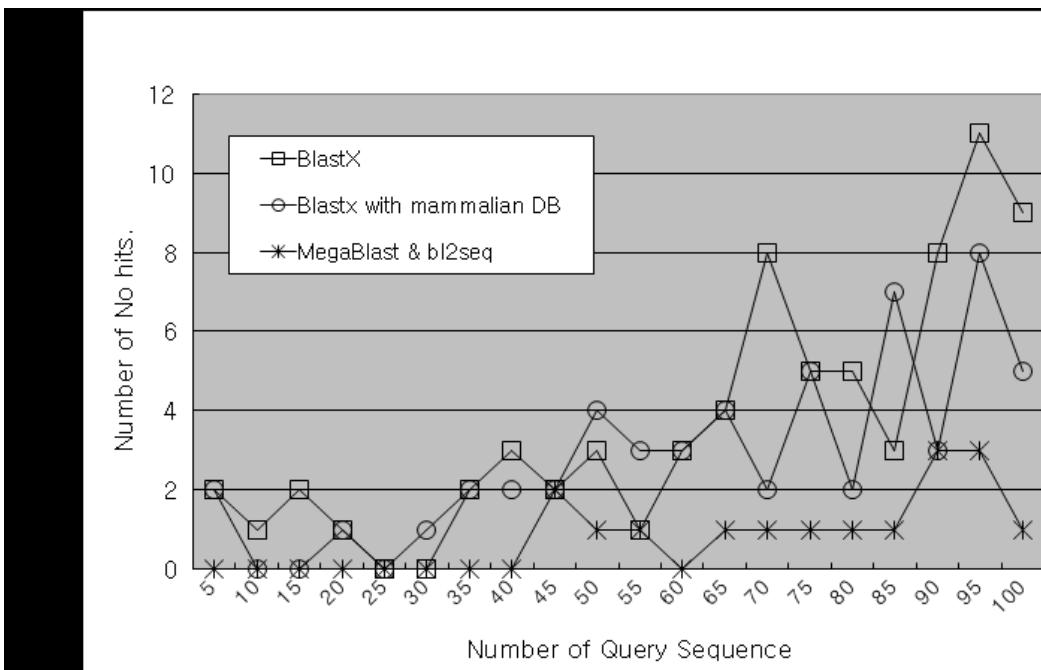
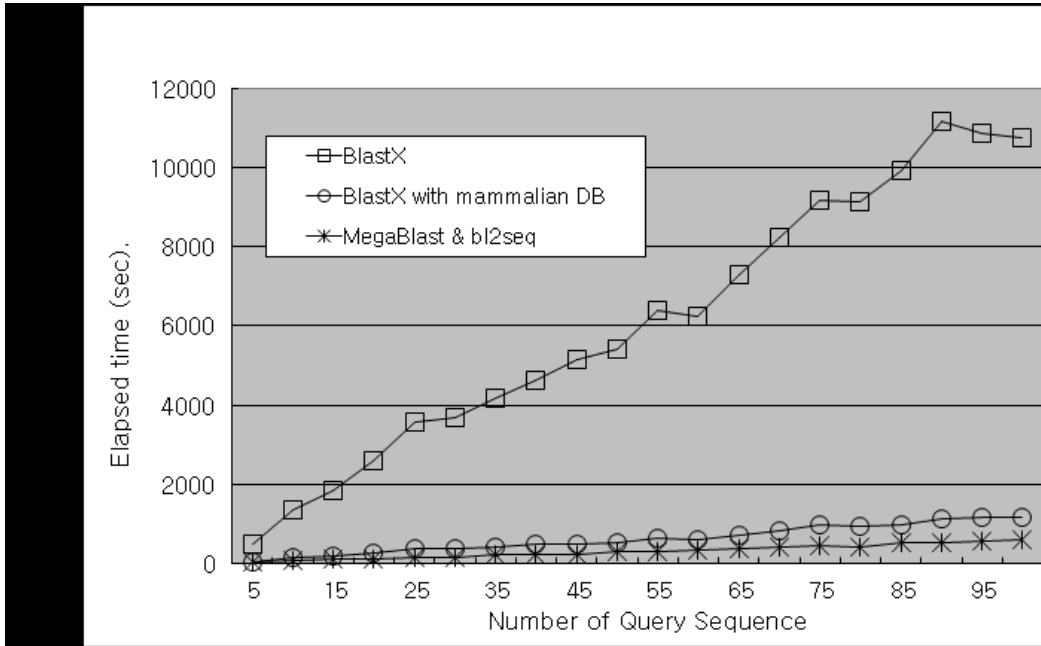
가. 육질 관련 QTL 영역 내의 SNP 후보

형질		SNPs
Carcass Quality	Adjusted Fat (AF)	229
	Meat tenderness	3327
	Rib Muscle (RIBM)	12
	Ribeye Muscle area (RMA)	198
	Marbling score (MARBLE)	1818
Carcass Yield	Backfat EBV (BF)	740
	Dressing percentage (DP)	4437
	Fat depth (FAT)	778
	Hot carcass weight (HCW)	3386
	Kidney pelvic and heart fat (KPH)	1207
	Live weight (LW)	596
	LMA (LM area)	86
	Longissimus muscle area (LMA)	869
	Rib bone (RIBB)	1758
	Rib fat (RIBF)	940
	Slaughter weight (SW)	814
	Yield grade	1828

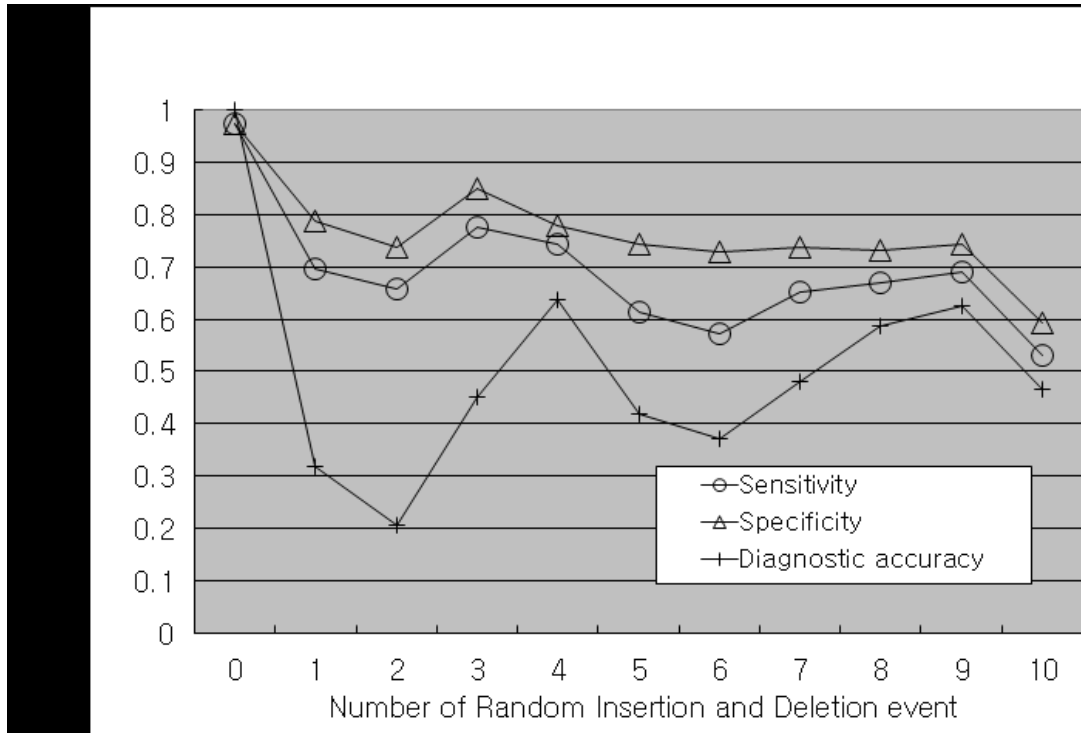
이는 크게 두 가지로 이용된다. 모델링 실험 등에서 다루게 될 1차적 후보 SNP으로 단백질 도메인 특이적 SNP과 단백질 구조 모델링 실험에 쓰인다. QTL 영역과 비 QTL 영역 사이의 SNP의 발현 양태를 비교함으로써 QTL 영역 특이적인 SNP이 생기는 현상을 연구하는 데 활용된다. 따라서 지속적으로 지놈 프로젝트가 진행되는 추이에 따라 연구 자료를 업데이트하며, 비교유전체학적 접근법을 이용하는 등 QTL 영역을 추정하는 데 정확도를 높이는 연구를 지속한다.

나. cSNPer : EST에 생기는 SNP의 종류 판별

cSNPer의 효율성을 세 가지 항목에서 검정하였다.



검색에 걸리는 시간은 늘지 않으면서, hit역시 손실이 없었다.



EST 당 포함된 SNP의 개수가 늘수록 검색의 민감도나 정확도가 다소간 줄어드나 현실적으로 한 EST가 가진 SNP의 개수는 크지 않으므로 실질적인 효율성에 문제되지 않는 수준임을 알 수 있다.

cSNPer

Introduction cSNPer Example Download Link SNUGenome

cSNPer Example

▶ STEP 1 (copy & paste EST sequence in FASTA format)

```
>gn|UG|Bt#S11932462
AGAAACTAGCTGTTGTACatgtttaaagaaagaaaaagatcacatatttatTTCTT
TTAAAAATTAGGACCTGGATTTTGACAATGTCGGATTACACTATATCCCTGTTTGCTT
TGGATACACCACTGACTTCTGTTTCTGGAAGCACAGATACAGTGCTTAAGCAACCAAG
ATATTAACCTAACCATGAAGAAAGTATTCAATACATGGCACTCTTTTGTAATATTC
CCAATGTGGTTGGACCAGATGTTGAAAAGGAAATAACAAGGATGGAAAATGGAGCATGCA
GCTCCCTTTCTGGTGATGATGACGACAGTGCCTCTATGTTTGAAGAAATCAGAGACTGAGA
ACCCCCACGAAAGGATTCCCTTAGAAGTAAACACACGGAAGCGGACAACCATCAGAGA
GGGAGCAATACCTGCCTGGAGCCATTGCACCTTTTAAATGTTAACACAGCAGCAATAAGG
AGCAAGAACCaaagaaaaagaaaaagaaaaagaaaaagaaagcaagccagatgata
aaaatgaaaaataaaaaggaccagaaaaagaaaaagaaaaagaaaaagcaagacaaga
aaaaagaaagaggaagaaagcaagataaagaaagaaagaaagaaagaaagaaagTCGTGGTTA
TTGATCCCTCAGGAAATACGTATTACAACCTGGCTGTTCTGCATCACCTTACCTGTTATGT
ATAACTGGACCATGATTATTGCAAGAGCATGTTTGGATGAACCTCAGTCTGATTACCTAG
AATACTGGCTTGCTTTTGATTACTTATCAGATGTAGTCTATCTTCTTGATATGTTTGTAC
GAACAAGGACAGGTTACCTAGAACAAAGGACTACTGGTGAAGGAAGAGCGTAAACTCATAG
```

▶ STEP 2 (SNP position and variants)

```
>gn|UG|Bt#S11932462
6     A/G
50    G/A
1896  T/C
1897  A/G
>gi|28974485|gb|AY217034.1|
```

Submit

mRNA 서열을 입력받으면 빠른 속도로 레퍼런스 단백질을 찾고, mRNA와 레퍼런스 단백질 서열을 비교하여 정확한 코돈을 mRNA에서 뽑아냄으로써 정확하게 SNP의 종류를 판별할 수 있는 웹-도구를 제작하였다. 이 웹-툴은 인터랙티브하게 사용자가 염기서열을 입력하고 염기서열 내에서의 SNP 위치를 입력하면 다음의 예처럼 해당 SNP이 coding 부분인지, UTR부분인지를 판별하며, 만약 coding 부분의 SNP이면 synonymous와 non-synonymous SNP인지를 판별한다.

<i>cSNPer</i>	
Introduction	cSNPer
DogGI TC36933	
Strand	+
Best Hit	NP_001003006
UTR Region	1- 66
Coding Region	67- 537, 538- 539, 540- 1619, 1620- 1666, 1667- 1726
Error Region	538- 539
Variant	23 : 5-UTR 80 : non-syn
SEQUENCE	<pre> 1 GGCTGCGGGG CCTCTGGCGA GCGTGGACCC GGACATGTGA CCGGTGTGT GCTGTGCCCG 61 CAGGAGATGC TGCAGGATAA GGGCCTGTCTG GAGAGCGAGG AGCCCTTCCG GCGCCCGGGC 121 TCCCGCTCTG GCGAGGCCAG CGCTTCCAAC GCCGCCAACG CCCCCGAGCC CGCGCTGGCT 181 GCGCCCGGGC TCAGCGGAGC CGCGCTCGGC AGCCCCCGGG GCCCGGGGCG CGACGCCGCC 241 GCCGCCGCCG CGCCCGCCGC CGCCCGCAGAG CAGACCATCG AGAACATCAA GGTGGGCTCG 301 CATGAGAAAG AGCTCTGGAA GAAGTTTCAC GAGGCGGGCA CCGAGATGAT CATCACCAAG 361 GCGGGCAGGA GGATGTTCCC CAGCTACAAG GTAAAAGTCA CAGGCATGAA CCCCAGAGCC 421 AAGTACATCC TGCTGATTGA CATCGTCCCT GCGGATGACC ACCGCTACAA GTTCTGTGAC 481 AACAAATGGA TGGTGGCGGG GAAGGCTGAG CCTGCCATGC CAGGACGGCT CTATGTCAC </pre>

다. BtSNPdb : 소의 QTL 중심의 인터페이스에 기반한 SNP 데이터베이스

1) SNP 통계

총 39,432 UniGene cluster로부터 692,763 개의 bovine SNP을 뽑았으며, 이 가운데 depth가 3이상인 SNP의 개수는 53,446개이다. EST 한 개당 3에서 302개의 SNP이 존재한다. 이는 소의 발현 유전자 서열내에서 SNP 빈도는 724bp 당 한 개의 SNP이 있다. 또한 coding 영역내의 SNP은 총 24316개며 이 가운데 non-synonymous SNP은 17,735(35%)개 었다. 5'-UTR에는 2602개 3'-UTR에는 15,688개의 SNP이 존재하였다. 결과 도표는 다음과 같다.

	synonymous		non-synonymous		5'UTR		3'UTR	
	SNP	%	SNP	%	SNP	%	SNP	%
QTL	4340	9.4	5849	12.6	895	1.9	11239	24.2
non-QTL	2011	4.3	2735	5.9	419	0.9	5341	11.5

2) SNP 검정

이 가운데 무작위 추출한 40개의 SNP를 실험적으로 검정한 결과는 다음과 같았다.

	SNP (%)	monomorphic(%)
sample	18 (43%)	22 (57%)

이 결과는 *in-silico* 상에서 예측한 전체 SNP의 43%가 실제로 실제 *in-vivo*에서 관측가능함을 함축한다.

3) SNP 데이터베이스의 웹-인터페이스

이들 모든 SNP에 대한 위치를 소지놈 상에서 판별하였다. 또한, QTL 마커의 위치를, 해당 마커의 서열을 이용하여 소지놈 상에서 판별하였다. 이 두 정보를 통합하는 작업을 거쳐, 현재 BtSNPdb는 42개의 QTL에 대한 영역별로 SNP의 정보를 검색할 수 있다.

BtSNPdb
An online database for Bovine coding SNPs located proximal to quantitative trait loci
snugenome.ac.kr

Browse

◆ Display Option (Step3/Step3)

Search more than 2 depth in chr1

HOME:
[Introduction](#)
[About us](#)

DATABASE
[Search](#)
[Browse](#)
[Statistics](#)

HELP
[Reference](#)
[Link](#)

Department of Food and Animal Biotechnology, School of Agricultural Biotechnology, Seoul National University
San 56-1 Sillim-dong Gwanak-gu Seoul 151-742 Korea(+82-2-880-4822)
Last updated \$Date: 2006/03/12 17:55:27 \$ GMT

또한 다음 같은 키워드 검색 유저인터페이스를 제공하며, 그 결과를 리스트로 출력하는 옵션을 제공한다.

BaSNPdb
An online database for Bovine coding SNPs located proximal to quantitative trait loci
snugenome.ac.kr

Search

9972 SNPs are found in 2693 UniGene cluster

ORDER	Local ID	GENE	mRNA ID	Chromosome	QTL region
1	BTS_000016	LOC408001	NM_001001169.1	-	-
2	BTS_000051	ATP5B	NM_175796.2	chr5	Birth Weight Dressing Percentage Fat Depth Fat Yield Follicle Stimulating Hormone Concentration Longissimus Muscle Area Marbling Score Meat Tenderness Protein Yield Retail Product Yield Rib Bone Rib Fat Yield Grade
3	BTS_000053	ATP5B	NM_175796.2	chr5	Birth Weight Dressing Percentage Fat Depth Fat Yield Follicle Stimulating Hormone Concentration Longissimus Muscle Area Marbling Score Meat Tenderness Protein Yield Retail Product Yield Rib Bone Rib Fat Yield Grade

HOME:
[Introduction](#)
[About us](#)

DATABASE:
[Search](#)
[Browse](#)
[Statistics](#)

HELP:
[Reference](#)
[Link](#)

라. 구조 모델링에 근거한 nsSNP의 annotation

1) ACET (I444T, F477V)

이 단백질의 두 SNP 모두 neutral mutation을 가져온다고 알려져 있다. 두 SNP 모두 dynamics simulation에서 보여진 RMSD 변화가 1 Angstrom 내로 미미하고 (그림1), electrostatic potential의 변화는 9.1와 7.8로 disease-causing mutation의 >100 보다 훨씬 미약하였다.

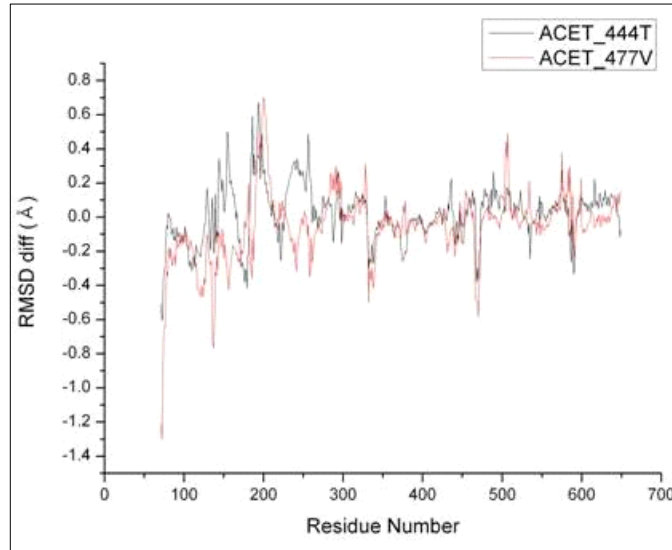


그림 95) 300K, 400ps MD simulation에서 mutation의 residue별 RMSD - native의 residue별 RMSD

2) CLCR (R80W)

이 단백질의 SNP 역시 neutral mutation이라고 알려져 있다. Molecular dynamics simulation에서 결과 residue 별 RMSD 변화는 1~2 Angstrom 정도이다 (그림2). 위의 ACET 경우보다 RMSD가 더 큰 것은 이 단백질은 실험구조가 알려져 있지 않아 모델 구조를 사용하였기 때문인데, 이로부터 모델의 부정확성이 dynamics 결과에 영향을 줄 수 있다. 그렇지만 아래 disease-causing mutation의 경우 4~8 Angstrom보다는 그 값이 작아서 모델 구조의 불확실성에도 불구하고 neutral 과 non-neutral mutation을 구별할 수 있음을 보였다. electrostatic potential의 변화는 37.4로 실험구조가 있는 경우보다는 크지만 non-neutral mutation의 경우보다는 훨씬 작음을 알 수 있다.

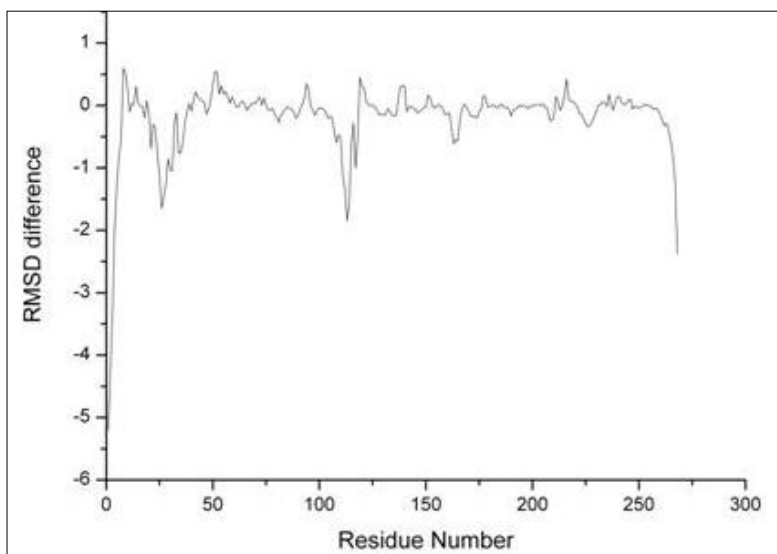


그림 96) 300K, 400ps MD simulation에서 mutation의 residue 별 RMSD - native의 residue 별 RMSD

2) ASSY (V269M, E270Q)

이 단백질의 SNP는 질병을 일으킨다고 알려져 있다. Molecular dynamics simulation에서 결과 residue 별 RMSD 변화는 4~8 Angstrom 정도이다 (그림3).

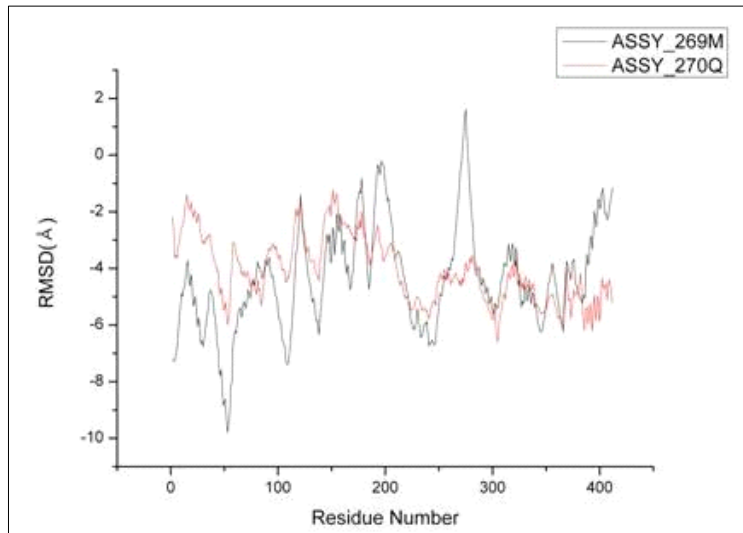


그림 97) 300K, 400ps MD simulation에서 mutation의 residue별 RMSD - native의 residue 별 RMSD

이 단백질도 실험구조가 알려져 있지 않아 모델 구조를 사용하였다. 그렇지만 neutral인 CLCR 보다 RMSD fluctuation이 훨씬 크고, electrostatic potential의 변화도 171과 161로 neutral mutation의 경우보다 훨씬 크다. nsSNP에 의한 영향이 이미 알려진 단백질 set에 대하여 molecular modeling과 dynamics simulation, 그리고 electrostatic potential 계산 등의 방법으로 neutral mutation인지 아닌지를 구별할 수 있었다. 그리고 실험 구조가 없더라도 모델 구조를 사용하여 의미 있는 결과를 얻을 수 있음을 보였다.

제 4 장 목표달성도 및 관련분야에의 기여도

연구 내용	달성도	관련분야의 기여도 (선진국 대비 기술력)
- 후보유전자의 genetic contents 대량 발굴	100%	100%
- 한우 시료 및 정보 확보	100%	100%
- EST로부터 SNP 탐색 기술	100%	90%
- 경제형질 관련 마커 SNP 탐지 기술	100%	90%
- SNP 변이와 단백질 구조 모델링 기술	100%	40%
- 육질 및 지방세포 분화관련 유전자 정보량	100%	80%

제 5 장 연구개발결과의 활용계획

- 육질관련 특정 유전자들의 분자 생화학적 기전을 규명에 활용
- 대규모 육질 관련 유전표지인자 개발로 한우 육종의 계열화 가능
- 검색 되어진 유전자를 한우 집단에 적용한 후 다음 세대에 미치는 유전 개량 정도를 육종가와 유전자를 동시에 고려한 조합 선발 모델로 분석하여 그 유전자의 한우 집단의 형질 개선에 있어서 상대적인 공헌도를 평가 가능
- 유용 genetic contents 개발시 특허에 의한 경제적 이윤 창출
- 대가축 유전자원 특허화를 통한 향후 20년간의 신품종 개발 우선권 확보
- 가축의 질병 및 유용유전자의 기능분석으로 신약개발 가능
- 인간 관련 생화학·분자생물학적 기작 연구에 활용
- 국제적인 육질 관련 유전자 및 genetic contents 확보 경쟁에서의 우위확보
- SNP 연구를 통한 기능성 유전자 분석연구에 정보제공을 통한 한우 유전체 정보 다양화
- 유전자, 유전자 산물의 배타적 이용권, 국제특허권의 제약 극복
- 기능성 유전자부위의 SNP 발굴 및 기능연구에 의한 한우 유전체 정보의 획득
- 한우의 기능성 유전체학 분야의 학문적 발전
- 고도 연구 기능 인력이 이끄는 선진국형 농축산국으로 부상
- 본 SNP 탐색과정을 통하는 것은 육질 및 지방대사 관련 유용표지 SNP을 발굴하기위한 실제 In-vitro 실험에 들어가기 앞서 상당한 수준의 정확도를 가지고 관련된 SNP의 후보를 좁혀놓음으로써, 자금과 시간을 절약시켜 소의 경제형질 연구의 효율성을 높여줌

- 지방대사 조절유전자 및 단백질을 탐색하고 정보를 얻음으로써, 이 정보는 가깝게는 육종 및 생명공학 기법에 적용되어 관련 유전자를 조절한 개체를 생산하거나 검정하는 데 표지인자로 이용될 수 있을 것으로 기대됨. 더불어 이들 자료는 차세대 생물학에서 가장 중요한 기법이 될 것으로 논의가 모아지고 있는 발현 조절 SNP에 대한 분석기법을 개발 하는 데 필수적인 자료로써 사용될 수 있을 것으로 기대함
- 기존의 SNP 연구방식은 유전자면 유전자, ncDNA면 ncDNA등 목적 구간 전체에 대한 서열을 분석하고, SNP를 탐지하며, haplotype 및 Linkage disequilibrium 정를 얻고, synonymous SNP과 non-synonymous SNP을 구분하지 않았기 때문에 엄청난 시간과 자금이 소요되었음. 이에 반해 본 과제의 기법은 non-synonymous SNP 구간의 서열을 먼저 추출하고, 그 구간내의 유용 SNP을 탐색함으로써 시간과 자금을 극적으로 줄일 것임. 본 과제의 접근 방식이 가진 무엇보다 중요한 점은 궁극적으로 육질 및 지방대사에 대한 복합적인 유전자 네트워크에 대한 SNP 지도를 그리게 됨으로써 값싸고 쉽게 활용 가능한 로드맵으로써 사용할 수 있을 것으로 기대됨
- 경제형진 관련 표적 유전자의 관련 SNP의 후보를 줄임과 동시에 수집한 데이터의 정확도를 높일 수 있을 것으로 기대함. 이들 SNP은 실제 SNP 발굴 및 검정에 드는 기간과 비용을 극적으로 줄여, 육질과 지방대사 능력의 바로메타로써 쓰이며, 육종산업에 바로 적용이 가능하기 때문에, 육질계량 시스템의 발달에 크게 기여할 것으로 기대됨
- 단백질 구조모델을 이용한 SNP의 영향성 평가 방법을 bovine nsSNP 데이터에 적용한다면 기존의 여러 통계적 방법이 확실하게 구별할 수 없는 경우에도 더 정확한 nsSNP에 대한 annotation을 구현할 수 있을 것으로 기대됨

제 6 장 연구개발과정에서 수집한 해외과학기술정보

- USDA 산하 ARS (Agricultural Research Service)에서는 2006년 1월 10,000개의 SNP를 1,200 Holstein에서 genotyping하는 project를 시작했으며 이어서 haplotype, holstein-specific HapMap project 등을 진행할 예정임
- Hawken 등 (2004)은 소에서 EST와 mRNA 서열을 이용하여 SNP를 탐지하는 데이터베이스를 구축하였음
- 또한, BCM-HGSC (Baylor College of Medicine-Human Genome Sequencing Center)에서는 2004년 9월 공개된 bovine 3X genome coverage sequence와 2005년 10월 공개된 6X genome coverage sequence를 이용해 114,958개의 SNP를 발굴했음
- Bovine Genome Project의 결과물인 다량의 sequence를 이용한 gene annotation 및 SNP discovery 등의 정보가 다수 확보되고 있음
- 소의 경제형질에 관련된 특정 유전자의 SNP 변이 동정
 - 소의 경제형질에 관련된 유전체 부위를 탐지하기 위해 microsatellite marker와 SNP의 genotype을 이용하는 연구는 계속 진행중임
- 소 유전체 서열의 출판
 - 유전적 지도와 Radiation hybrid 지도를 통합한 물리적 지도 작성
2007년 8월, 소 BAG map은 서양 소의 세 품종에서 DNA 샘플을 채취하여, HindIII 제한효소를 이용하여 290,797 BAC 클론을 생산하고 이들을 어셈블함하여 전체 크기 2433 Mb의 유전체가 출판됨
 - 이로써, QTL 및 QTN 탐지하는 연구뿐 아니라, 다양한 집단유전체학의 연구가 탄력을 받을 것으로 예상됨
- 산업적으로 응용된 소의 형질 검사 키트

표 1 산업적으로 시판된 소의 형질에 대한 DNA 검사 키트

유전자	형질	회사	웹사이트
Thyroglobulin	Marbling	Genetic Solutions	www.geneticsolutions.com.au
Leptin	marbling	Merial	www.merial.com
Calpastain	Tenderness	Genetic Solutions	www.geneticsolutions.com.au
μ-Calpain	Tenderness	Frontier Beef Systems	www.frontierbeefsystems.com
Myostatin	Double muscling	GenMARK	www.genmarkag.com
Kappa Casein β-lactoglobulin	Milk yield protein content	GenMARK Genetic Visions	www.genmarkag.com www.geneticvisions.net
CD18	leukocyte Adhesion	ImmGen	www.immgen.com
	Deficiency (BLAD)		
Argininosuccinate synthetase	Citrullinemia	GenMARK Genetic Visions	www.genmarkag.com www.geneticvisions.net
Uridine	Deficiency of Uridine	GenMARK	www.geneticvisions.net www.immgen.com
Monophosphate Synthase	Monophosphate Synthase	Genetic Visions ImmGen	

제 7 장 참고문헌

1. Association Analysis between Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP3) Polymorphisms and Carcass Traits in Cattle. Cheong HS, Yoon DH, Kim LH, Park BL, Lee HW, Namgoong S, Kim EM, Chung ER, Cheong IC, Shin HD. AJAS. 2008. In press.
2. BcSNPdb: Bovine coding region single nucleotide polymorphisms located proximal to quantitative trait loci. Sunjin Moon et al. JBMB. 2007. 40:95-99.
3. Development of Genus- and Species-Specific Probe Design System for Pathogen Detection Based on 23s rDNA. Park JH, Park HK, Kang BC, Song ES, Jang HJ, Kim CM. J. Microbiol. Biotechnol. 2006. 16:5 740-747.
4. Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH) Polymorphisms Associated With Carcass Traits of Meat in Korean Cattle. Cheong HS, Yoon DH, Kim LH, Park BL, Choi YH, Chung ER, Cho YM, Park EW, Cheong IC, Oh SJ, Yi SG, Park T, Shin HD. BMC Genet. 2006. 7:35.
5. Identification of genetic polymorphisms in *FABP3* and *FABP4* and putative association with back fat thickness in Korean native cattle. Seoae Cho, Tae Sung Park, Du-Hak Yoon, Hyun Sub Cheong, Sohng Namgoong, Byung Lae Park, Hye Won Lee, Chang Soo Han, Eun Mi Kim, Il-Cheong Cheong, Heebal Kim & Hyoung Doo Shin. BMB Reports. 2008. In press.
6. Titin-cap (TCAP) Polymorphisms Associated With Marbling Score of Meat In Korean Cattle. Cheong HS, Yoon DH, Kim LH, Park BL, Lee HW, CS Han, Kim EM, Cho HY, Chung ER, Cheong IC, Shin HD. Meat Science. 2007. 77:257-263.
7. Bell, C. G., Meyre, D., Samson, C., Boyle, C., Lecoeur, C., Tauber, M., *et al.* (2005). Association of melanin-concentrating hormone receptor 1 5' polymorphism with early-onset extreme obesity. *Diabetes* **54**, 3049-55.
8. Brym, P., Kaminski, S. & Wojcik, E. (2005). Nucleotide sequence polymorphism within exon 4 of the bovine prolactin gene and its associations with milk performance traits. *J Appl Genet* **46**, 179-85.
9. Brym, P., Malewski, T., Starzynski, R., Flisikowski, K., Wojcik, E., Rusc, A., *et al.* (2007). Effect of new SNP within bovine prolactin gene enhancer region on expression in the pituitary gland. *Biochem Genet* **45**, 743-54.
10. Cheng, H. C., Zhang, F. W., Deng, C. Y., Jiang, C. D., Xiong, Y. Z., Li, F. E., *et al.* (2007). NNAT and DIRAS3 genes are paternally expressed in pigs. *Genet Sel Evol* **39**, 599-607.
11. Cohen-Zinder, M., Seroussi, E., Larkin, D. M., Loor, J. J., Everts-van der Wind, A., Lee, J. H., *et al.* (2005). Identification of a missense mutation in the bovine ABCG2 gene with a major effect on the QTL on chromosome 6 affecting milk yield and composition in Holstein cattle. *Genome Res* **15**, 936-44.
12. Fahrenkrug, S. C., Freking, B. A., Smith, T. P., Rohrer, G. A. & Keele, J. W. (2002). Single nucleotide polymorphism (SNP) discovery in porcine expressed genes. *Anim Genet* **33**, 186-95.
13. Guillet-Claude, C., Birolleau-Touchard, C., Manicacci, D., Fourmann, M., Barraud, S., Carret, V., *et al.* (2004). Genetic diversity associated with variation in silage corn digestibility for three O-methyltransferase genes involved in lignin biosynthesis. *Theor Appl Genet* **110**,

126-35.

14. Haegeman, A., Williams, J. L., Law, A., Van Zeveren, A. & Peelman, L. J. (2003). Mapping and SNP analysis of bovine candidate genes for meat and carcass quality. *Anim Genet* **34**, 349-53.
15. Hawken, R. J., Barris, W. C., McWilliam, S. M. & Dalrymple, B. P. (2004). An interactive bovine in silico SNP database (IBISS). *Mamm Genome* **15**, 819-27.
16. Heaton, M. P., Keen, J. E., Clawson, M. L., Harhay, G. P., Bauer, N., Shultz, C., *et al.* (2005). Use of bovine single nucleotide polymorphism markers to verify sample tracking in beef processing. *J Am Vet Med Assoc* **226**, 1311-4.
17. Hinds, D. A., Stuve, L. L., Nilsen, G. B., Halperin, E., Eskin, E., Ballinger, D. G., *et al.* (2005). Whole-Genome Patterns of Common DNA Variation in Three Human Populations. *Science* **307**, 1072-1079.
18. Hu, Z. L. Reecy, J. M. (2007). Animal QTLdb: beyond a repository. A public platform for QTL comparisons and integration with diverse types of structural genomic information. *Mamm Genome* **18**, 1-4.
19. Innan, H. Kim, Y. (2004). Pattern of polymorphism after strong artificial selection in a domestication event. *PNAS* **101**, 10667-10672.
20. Iseli, C., Jongeneel, C. V. & Bucher, P. (1999). ESTScan: a program for detecting, evaluating, and reconstructing potential coding regions in EST sequences. *Proc Int Conf Intell Syst Mol Biol*, 138-48.
21. Kent, W. J. (2002). BLAT--the BLAST-like alignment tool. *Genome Res* **12**, 656-64.
22. Kim, H., Schmidt, C. J., Decker, K. S. & Emara, M. G. (2003). A double-screening method to identify reliable candidate non-synonymous SNPs from chicken EST data. *Anim Genet* **34**, 249-54.
23. Kollers, S., Megy, K. & Rocha, D. (2005). Analysis of public single nucleotide polymorphisms in commercial pig populations. *Anim Genet* **36**, 426-31.
24. Lee, K. T., Park, E. W., Moon, S., Park, H. S., Kim, H. Y., Jang, G. W., *et al.* (2006). Genomic sequence analysis of a potential QTL region for fat trait on pig chromosome 6. *Genomics* **87**, 218-224.
25. Li, W. H., Wu, C. I. & Luo, C. C. (1985). A new method for estimating synonymous and nonsynonymous rates of nucleotide substitution considering the relative likelihood of nucleotide and codon changes. *Mol Biol Evol* **2**, 150-74.
26. Lindblad-Toh, K. & Wade, C. M. & Mikkelsen, T. S. & Karlsson, E. K. & Jaffe, D. B. & Kamal, M., *et al.* (2005). Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* **438**, 803-19.
27. Liu, B.-H. (1998). *Statistical genomics : linkage, mapping, and QTL analysis*. CRC Press, Boca Raton.
28. Meyre, D., Bouatia-Naji, N., Tounian, A., Samson, C., Lecoeur, C., Vatin, V., *et al.* (2005). Variants of ENPP1 are associated with childhood and adult obesity and increase the risk of glucose intolerance and type 2 diabetes. *Nat Genet* **37**, 863-7.
29. Moon, S., Shin, H. D., Cheong, H. S., Cho, H. Y., Namgoong, S., Kim, E. M., *et al.* (2007).

- BcSNPdb: bovine coding region single nucleotide polymorphisms located proximal to quantitative trait loci. *J Biochem Mol Biol* **40**, 95–9.
30. Moore, S. S., Li, C., Basarab, J., Snelling, W. M., Kneeland, J., Murdoch, B., *et al.* (2003). Fine mapping of quantitative trait loci and assessment of positional candidate genes for backfat on bovine chromosome 14 in a commercial line of *Bos taurus*. *J Anim Sci* **81**, 1919–25.
 31. Nickerson, D. A., Tobe, V. O. & Taylor, S. L. (1997). PolyPhred: automating the detection and genotyping of single nucleotide substitutions using fluorescence-based resequencing. *Nucleic Acids Res* **25**, 2745–51.
 32. Nkrumah, J. D., Sherman, E. L., Li, C., Marques, E., Crews, D. H., Jr., Bartusiak, R., *et al.* (2007). Primary genome scan to identify putative quantitative trait loci for feedlot growth rate, feed intake, and feed efficiency of beef cattle. *J Anim Sci* **85**, 3170–81.
 33. Page, B. T., Casas, E., Heaton, M. P., Cullen, N. G., Hyndman, D. L., Morris, C. A., *et al.* (2002). Evaluation of single-nucleotide polymorphisms in CAPN1 for association with meat tenderness in cattle. *J Anim Sci* **80**, 3077–85.
 34. Pant, S. D., Schenkel, F. S., Leyva-Baca, I., Sharma, B. S. & Karrow, N. A. (2007). Identification of single nucleotide polymorphisms in bovine CARD15 and their associations with health and production traits in Canadian Holsteins. *BMC Genomics* **8**, 421.
 35. Ramensky, V., Bork, P. & Sunyaev, S. (2002). Human non-synonymous SNPs: server and survey. *Nucleic Acids Res* **30**, 3894–900.
 36. Sachidanandam, R., Weissman, D., Schmidt, S. C., Kakol, J. M., Stein, L. D., Marth, G., *et al.* (2001). A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* **409**, 928–33.
 37. Smith, T. P., Casas, E., Rexroad, C. E., 3rd, Kappes, S. M. & Keele, J. W. (2000). Bovine CAPN1 maps to a region of BTA29 containing a quantitative trait locus for meat tenderness. *J Anim Sci* **78**, 2589–94.
 38. Snelling, W. M., Casas, E., Stone, R. T., Keele, J. W., Harhay, G. P., Bennett, G. L., *et al.* (2005). Linkage mapping bovine EST-based SNP. *BMC Genomics* **6**, 74.
 39. Stone, R. T., Casas, E., Smith, T. P., Keele, J. W., Harhay, G., Bennett, G. L., *et al.* (2005). Identification of genetic markers for fat deposition and meat tenderness on bovine chromosome 5: development of a low-density single nucleotide polymorphism map. *J Anim Sci* **83**, 2280–8.
 40. Svensson, E. M., Anderung, C., Baubliene, J., Persson, P., Malmstrom, H., Smith, C., *et al.* (2007). Tracing genetic change over time using nuclear SNPs in ancient and modern cattle. *Anim Genet* **38**, 378–83.
 41. Van Eenennaam, A. L., Li, J., Thallman, R. M., Quaas, R. L., Dikeman, M. E., Gill, C. A., *et al.* (2007). Validation of commercial DNA tests for quantitative beef quality traits. *J Anim Sci* **85**, 891–900.
 42. Wade, C. M., Kulbokas, E. J., 3rd, Kirby, A. W., Zody, M. C., Mullikin, J. C., Lander, E. S., *et al.* (2002). The mosaic structure of variation in the laboratory mouse genome. *Nature* **420**, 574–8.

43. Weikard, R., Kuhn, C., Goldammer, T., Freyer, G. & Schwerin, M. (2005). The bovine PPARGC1A gene: molecular characterization and association of an SNP with variation of milk fat synthesis. *Physiol Genomics* **21**, 1-13.
44. Wheeler, D. L., Barrett, T., Benson, D. A., Bryant, S. H., Canese, K., Church, D. M., *et al.* (2005). Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res* **33**, D39-45.
45. Wong, G. K. & Liu, B. & Wang, J. & Zhang, Y. & Yang, X. & Zhang, Z., *et al.* (2004). A genetic variation map for chicken with 2.8 million single-nucleotide polymorphisms. *Nature* **432**, 717-22.
46. Wright, S. I., Bi, I. V., Schroeder, S. G., Yamasaki, M., Doebley, J. F., McMullen, M. D., *et al.* (2005). The Effects of Artificial Selection on the Maize Genome. *Science* **308**, 1310-1314.
47. Wu, R. Lin, M. (2006). Functional mapping - how to map and study the genetic architecture of dynamic complex traits. *Nat Rev Genet* **7**, 229-37.
48. Zenger, K. R., Khatkar, M. S., Cavanagh, J. A., Hawken, R. J. & Raadsma, H. W. (2007). Genome-wide genetic diversity of Holstein Friesian cattle reveals new insights into Australian and global population variability, including impact of selection. *Anim Genet* **38**, 7-14.