

최신 SNP 분석 방법

김봉철, PhD

팬젠노믹스, 유전자 분석팀, 서울대학교 연구공원 219호

Human Genome Project가 종료된 후 뜨거운 관심을 끌고 있는 분야는 인류 population에 존재하는 genetic variation을 발굴하고 그 기능을 규명하는 작업이다. Genetic variation에서 가장 큰 비중을 차지하는 SNP(Single Nucleotide polymorphism)에 대한 연구는 SNP의 발굴(discovery), 빈도의 조사(scoring), 연관관계(association) 분석으로 나눌 수 있다.

SNP의 발굴을 위한 가장 보편적인 방법은 여전히 Sanger method을 이용한 염기서열 분석(sequencing)이다. 하지만 많은 비용을 요구하는 sequencing 작업을 줄이기 위하여 SSCP(Single Strand Conformation Polymorphism)나 최근 등장한 높은 민감도를 가진 DHPLC (Denaturing High-Performance Liquid Chromatography) 등은 단일 염기의 변화로 발생한 single-혹은 double-strand DNA의 conformation 차이를 감지를 통해서 특정 DNA fragment에 SNP가 존재함을 확인하고 sequencing을 통해 이를 밝히는 방법이 활용되고 있다. SNP discovery와는 달리 SNP scoring 분야에서는 눈에 띄는 기술의 발전이 이루어지고 있다. 대표적인 예로서, DNA polymerase의 dye terminator incorporation을 이용한 primer extension(mini-sequencing, primer termination) 기술과 DNA hybridization을 이용한 oligonucleotide chip 기술이 널리 쓰이고 있다. 특히 primer extension 방법의 경우 automatic sequencer를 활용하여 fluorescent ddNTP를 detection하거나 MALDI-TOF를 이용하여 산물을 분석하는 방법이 개발되어 대용량의 SNP분석을 가능하게 하고 있다. 또한 Invader Assay와 Rolling Circle Amplification(RCA) 그리고 TaqMan probe를 이용한 allele discrimination은 분석하고자 하는 DNA fragment를 PCR로 증폭할 필요없이 직접 genomic DNA로부터 SNP 분석을 할 수 있게 한다.

SNP의 연관관계 분석에 있어서 또 다른 발전은 각각의 SNP보다는 한 copy의 gene locus에 위치한 SNP 조합 즉 SNP haplotype의 중요성이 부각되고 있다는 것이다. Diploid genomic DNA로부터 haplotype을 결정한다는 것은 기술적인 어려움이 있고 또한 상당한 비용을 요구한다는 점에서 보편적으로 채택되지는 않았다. 그러나 haplotype은 이분화된 genotype이 아니라 보다 많은 경우의 수로 genotype을 세분화할 수 있으므로 연관관계 연구에 있어서 높은 해상력을 발휘하고 또한 linkage disequilibrium에 의하여 발굴되지 않은 원인 SNP의 추적을 가능하게 한다.