

돼지 유전자지도 작성 연구동향(上)



정 영 철 박사
((주)선진 기술연구소 소장)

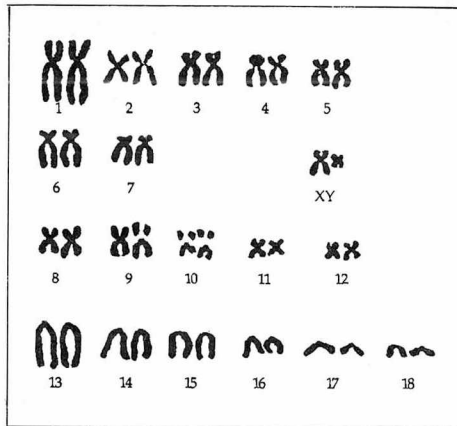
1. 서론

유전자는 생물이 생명활동을 유지하고 유전적 정보를 후손에게 전달하는 유전물질(DNA)로서, 체세포의 핵과 세포질에 염색체와 미토콘드리아에 DNA의 형태로 존재한다.

체세포내에는 동일한 염색체 2개가 1개조(組)를 이루어 사람의 경우에는 23개조 46개(2n), 돼지는 19개조 38개(2n)가 존재한다. 그러나 정충, 난자 등 생식세포에는 각조 한개씩(n)인 사람의 경우 23개(n), 돼지는 19개(n)가 존재하게 된다.

생명에 필요한 유전정보인 각조 한개씩의 염색체, 즉 사람의 경우 23개, 돼지는 19개의 염색체 한세트를 게놈(genome)이라고 한다(그림 1).

동물에는 약 60조개의 체세



〈그림 1〉돼지의 염색체로서 19개조 38개로 구성되어 있다. 이것은 수컷이 것으로서 성염색체가 XY인 반면 암퇘지의 염색체는 성염색체가 XX로 되어 있다.

포가 있고 각 체세포의 염색체에는 DNA가 두줄의 나선형으로 꼬인 압축된 상태로 존재하고 있다. DNA는 한단위가 핵산염기와 당(糖)과 인산이 결합된 형태이며 핵산염기는 아데닌(A), 구아닌(G), 사이토신(C), 티아민(T)의 4종류로서, 항상 A는 T와, G는 C와 함께 결합된 연쇄로 형태를 유지하고 있다. 이 4가지의 배열순서

가 달라짐에 따라서 유전적 기능이 다른 유전자가 결정된다.

그 한개의 위치를 1 basepair(bp)라고 한다. 두줄이 항상 같이 있어서 1bp는 아래 위로 2개의 핵산염기 한쌍의 결합체인 것이다. 돼지에는 약 30억(3×10⁹)bp의 핵산염기와 이 가운데 약 10만개의 유전자가 있다. 만일 DNA 핵산염기를 활자 1개로 표시한다면, 국정교과서에 글자

간 간격은 물론, 도표 등 다른 공간없이 뾰뚱하게 인쇄할 경우 23개조인 사람 유전자 DNA 연쇄의 경우 75만쪽이나 된다.

책 1권이 3백쪽일 경우 책을 쌓은 높이는 50m에 달하며 그 높이는 거의 15층 건물의 높이와 동일한 것이다(그림 2). 만일 이 유전자의 핵산염기배열을 알 수 있다면, 그것은 마치 지도를 가지고 여행하는 것이나 같아서 획기적인 가축의 개량은 물론 인체의 수많은 유전적 문제도 쉽게 구명할 수 있을 것이다. 그러나 현재의 기술로 그 배열을 구명하기 위해서는 대단한 인적, 물적 자원과 장기간의 시간이 요구된다. 한곳에서만 이것을 구명한다면 수백

년이 걸릴 것이다. 더구나 핵산염기의 배열을 아는 것도 중요하지만 유전자도 제대로 밝혀져 있지 않은 상태이다. 차선의 방법으로 “표지 가능 유전자 (Marker gene)”라고 하는 것을 이용하여 유전자 지도를 만드는 것이다.

다행히 동일한 염색체내에 근접하게 위치한 두개의 유전자는 후손에게 거의 유사한 유전적 전달을 하므로, 이러한 표지유전자(유전적 기능이 없는)와 실제 관심있는 유전자(유전적 기능이 있는)를 서로 연결이 되었다고 하여 연관 유전자(Linked genes)라고 하며, 이러한 함께 연관된 여러 유전자들을 Linkage group이라고 한다. 물

론 유전적 기능이 있는 유전자도 Marker gene이 될 수 있고, Linkage group으로 분류가 가능하다.

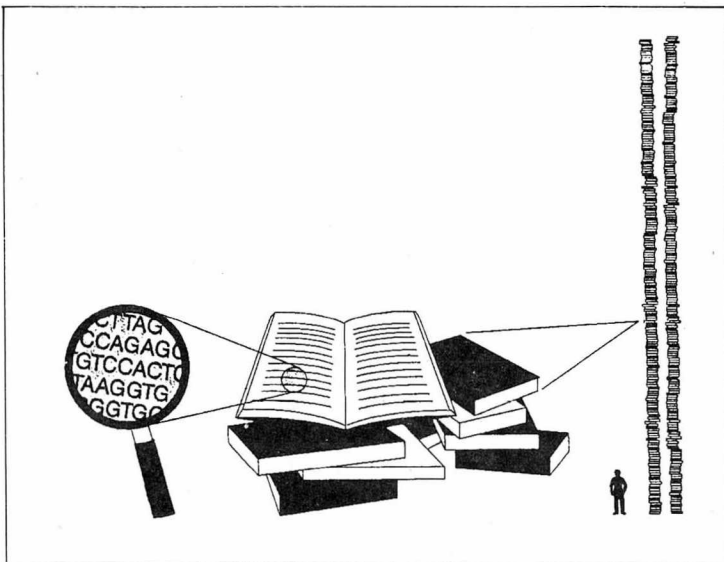
따라서 현재 진행되고 있는 유전자지도는 이러한 유전자간의 Link된 상태와 그 거리를 염색체상에 표시하는 작업이 주된 연구사업이고, 밝혀진 유전자에 대해서는 핵산염기의 배열을 밝히는 작업(Sequencing)이 동시에 진행되고 있는 것이다.

2. 유전자지도 작성의 목적

가축의 개량은 1940년대 미국의 J. Lush가 주도한 수확 및 통계적 방법을 이용하여, 측정된 가축의 능력(표현형가)을 분석함으로써 눈에 보이지 않는 내재된 유전적 능력(유전형가)을 파악하고 개량하여 왔다.

그 통계적 분석방법의 유전적 학문을 양적 유전학이라고 하는데, 그 전제조건은 우리가 관심이 있는 경제형질(양적 형질)에 관련되는 유전자가 수십 개 내지는 수백 개가 조금씩 고르게 역할을 한다는 전제조건이었다.

그러나 분자생물학의 발달로 그 중에서도 몇 개의 유전자 혹은 단편의 DNA 연쇄는 양적 형



〈그림 2〉사람의 염색체는 23개조로 구성되어 있는데 염색체내에 나선형으로 꼬인 DNA 핵산염기를 풀어서 글자로 표현하면, 3백쪽 책을 쌓을 때 높이가 50m까지 달하여 약 15층 건물 높이가 된다.

질에 큰 영향을 준다는 것이 밝혀졌다(Soller와 Beckman, 1982). 양적 형질에 보다 큰 영향을 주는 이러한 유전적 표지인자를 QTL(Quantitative Trait Loci)이라고 한다. 더구나 QTL을 기존의 통계적 방법과 동시에 사용하면 보다 정확한 육종가를 계산할 수 있어서, 이를 이용한 종축선발을 Marker Assisted Selection(MAS)이라고도 한다.

유전자 지도의 첫번째 목표는 QTL의 발견과 그것의 경제형질 개량효과, 또 QTL과 축군의 유전적 배경, 환경적 요인간의 상호작용의 규명 등이다. 또 그 효과에 따른 장기적, 유전적 개량방법과 목표 등을 결정할 수 있다.

둘째는 QTL로 효과가 확인된 유전자를 분리추출(Cloning)하여 유전자 형질 전환가축(Transgenic Animal)을 만들 수 있다. 예를 들어서 새끼를 많이 낳는 중국 재래종의 다산성을 발현하는 유전자를 산육성이 좋은 서양품종에 도입함으로써, 산육성과 다산성 모두를 동시에 개량할 수 있는 것이다.

셋째는 포유동물간에도 핵산염기 배열과 유전자는 상당부분 유사하다(유전자별로 70%~99%). 그러나 배열의 다른 정도가 포유동물의 진화과정을

설명할 수 있는 훌륭한 근거가 되고 있다.

넷째는 특히 사람과 돼지간의 유전적 핵산염기의 배열이 대단히 유사하여 돼지의 유전자지도로 유전자 이상이 있는 돼지를 모델로 함으로써 인체의 유전적 질병을 치료할 수 있는 도구로 이용할 수 있다.

3. 유전자지도 작성 이론과 방법

가. 프로젝트 연구목적

유전자지도 작성 프로젝트는 크게 세 가지 연구목적이 있는데 두 가지 방법의 유전자 지도 작성과 영구적 유전적 물질의 보존이다.

지도의 작성은 크게 두 가지로 나누어서 교배를 통하여 교차율(Recombination rate)로 거리를 추정하여 만드는 유전적 연관(連關) 지도(Genetic linkage map)와, 직접 DNA 연쇄나 유전자를 사용하여 염색체상에 실제의 위치와 거리로 나타내어 염색체상에 위치를 표현하는 물리적 지도(Physical map)의 방법으로 분류할 수 있다.

그러나 유전자지도에는 모두가 동시에 표현된다. 밝혀진 유용한 유전자를 가축이 없이도 영속적으로 보존 가능한 세포

배양 Line과 염색체 Library를 조성함으로써 프로젝트는 최종 연구목적을 달성하게 된다.

나. 유전적 연관 지도(Genetic Linkage Map) 작성 방법

유전적 연관 지도의 작성은 기본적으로 유전적 배경이 현격히 다른 축군끼리의 계속적인 교배로 용이하다. 두 개의 유전자간의 거리측정 또는 연관 정도의 측정은 유전적으로 상이한 부모간의 교배를 통하여 후손에 나타나는 유전적 특성으로 가능하기 때문이다. 즉 교배시 부모 각각의 염색체가 재조합되어 새로운 염색체를 형성할 때 염색체간의 교차(Crossing over)현상으로 가까운 유전자간에는 재조합시 교차(Recombination)가 어려우나 먼 거리에 있을수록 교차의 빈도가 높아진다.

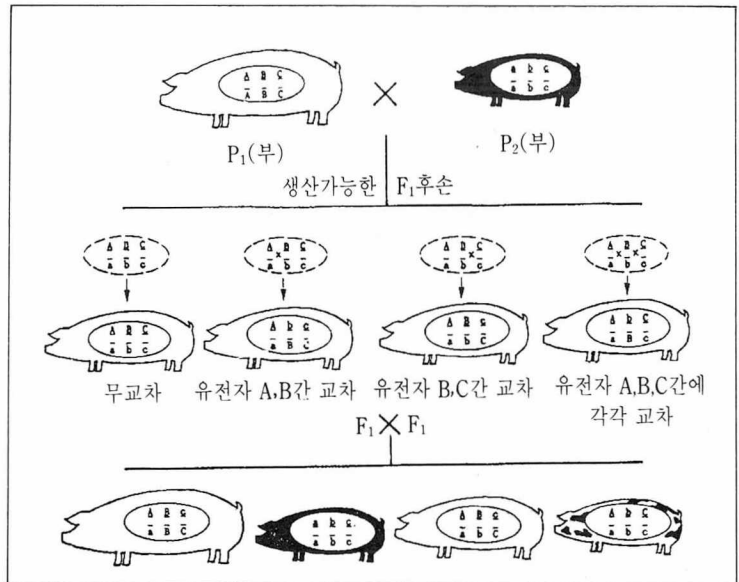
교차율은 0에서 50까지이고, 단위는 % (후손중 나타나는 비율) 또는 Morgan으로 표시하여 유전자간의 거리로 표현하게 된다. 가축 육종학자에게 관심이 있는 것은 표지 유전자간의 위치확인고 그것의 유무와 거리에 따라서 경제형질간의 상관관계가 어떻게 달라지느냐 하는 것이다. 만일 경제형질과 표지유전자 혹은 표지 DNA간

에 높은 상관관계가 있다면, 그 유전자 혹은 DNA는 QTL이 되는 것이다(그림 1).

근래에는 경제형질과 상관관계가 있는 유전자간의 linkage 정도를 Log 지수거리로 나타내는 LOD 스코어가 개발되어 유전자지도 작성을 보다 용이하게 하고 있다(Lander와 Botstein, 1989). Lod 스코어가 3.0 이상이 되어야 QTL로 인정을 받게 된다. 따라서 표지유전자 혹은 표지 DNA는 가능한 한 유전적으로 높은 다형현상을 나타낼수록 좋은 Marker의 후보가 되는 것이다.

유전적 배경이 다른 두 개의 축군을 교배시켜서 생산한 F₁끼리 또 교배를 하여 F₂를 생산하면서 유전자좌(locus), 혹은 DNA 절편과 경제형질과의 비교를 통하여 QTL을 찾아내고, 유전적 연관지도를 작성해 나가는 것이다(그림 2).

유전적 연관지도 작성은 먼저 사람과 쥐, 돼지 등에 보존되어 온 공존하는 혈청학적(예: 혈액형), 생화학적 유전자좌를 이용한다. 유전적 표지(Marker)를 위해서는 세 종류의 DNA 절편을 주로 사용하고 있다. DNA 연쇄를 효소를 이용하여 절단하면 비교적 크기(길이)가 큰 다형현상(多型現像)을 보이는 DNA 절편 RFLP



<그림 3> 유전적 연관지도(Genetic linkage map) 작성과 양적 형질 유전자(QTL) 발견원리. 교배시 유전자간의 교차에 의해서 돼지의 유전적 능력이 달라진다. 교차율 혹은 조환가(Recombination rate)는 부모가 생산한 후손중에서 교차된 후손의 두수비율로 계산하며 그것은 유전적 연관도 또는 유전자간의 거리를 나타내는 수치가 된다. 유전자 A, B간 보다는 A, C간의 교차율이 높아서 교차율은 A, B간 보다는 A, C간이 더 높아지므로 염색체상 유전자지도에서의 위치는 A-B-C의 순서로 표시된다.

성숙 체중이 큰 돼지(또는 일당증체중이 큰 돼지)를 선발할 경우, F₁, F₂ 세대를 지나면서 유전자 B/b가 성숙체중을 크게 하고 b/b가 작게 하는 유전자로 밝혀지면 유전자 B 또는 b는 QTL이 되는 것이다.

(Restriction Fragment Length Polymorphism)와 크기가 작고 반복적으로 불규칙한 다형현상을 보이는 VNTR(Variable Number of Tandem Repeat) DNA 절편이 나타나게 된다. VNTR은 다시 10bp 전후의 크기를 가진 Minisatellite와 2~3bp 크기의 Microsatellite로 구분할 수 있다. 특성있는 다형현상을 보이는 DNA 절편은 유전자좌(locus)로 분류가 된다.

RFLP 유전자좌는 품종간의 차이는 보이지만 면역관계의 MHC 유전자외에는 개체별 차이가 적어서, 유전자지도 작성에는 개체별 차이가 큰 VNTR, 그 중에서도 Microsatellite를 많이 사용하고 있다. 돼지에는 모든 염색체내에 고르게 VNTR 유전자좌가 약 65,000~100,000 개 존재하고 있으며, 현재는 그 중 약 200개의 DNA 배열이 밝혀졌다(Winter 등, 1992).

<다음호에 계속>