

원 저

RAPD 다형성 분석을 통한 사상체질간 유전적 상관관계에 관한 연구

이휘철, 조동욱*, 조중호, 서영우, 이창수
건국대학교 생화학교실, 한국한의학연구원*

Abstract

A Study on Genetic Relationship between Sasang Constitutions by the Polymorphic Analysis of RAPD

Hwi-Cheul Lee, Dong-Wuk Cho*, Joong-Ho Cho, Young-Woo Seo, Chang-Soo Lee

Department of Biochemistry, Konkuk University, Chungju-city, Korea, Korea Institute of Oriental Medicine, Seoul, Korea*

This study was carried out to establish genetic understanding of three Sasang constitutions of Taeumin, Soeumin and Soyangin by Random Amplified Polymorphic DNA(RAPD) analysis. We have applied RAPD analysis to pooled DNA sample as a means to achieve rapid screening of large numbers of primers for their capacity to reveal constitutions-specific polymorphisms. From an initial 440 primers, 13 polymorphic primers between different constitutions were selected.

Bandsharing(BS) and mean average percentage difference(MAPD) calculated within and between three constitutions using RAPD fingerprint data showed a higher degree of homogeneity within than between the constitutions and indicated measurable divergence between three constitutions. The RAPD bandsharing(BS) values ranged from 0.71 to 0.73 between the three constitutions. The interconstitution divergence was narrower between Taeumin and Soeumin, than between the other paired constitution comparisons. The genetic distance between the three constitutions was measured by BS values. Genetic distance by RAPD analysis was 0.007 between Taeumin and Soeumin, and 0.014 between Soyang and the others.

In conclusion, the genetic distance of Teamin and Soumin was closer than that of Soyangin in the analysis of RAPD by using 440 primers. (*J Korean Oriental Med 2000;20(4):62-68*)

Keywords : Sasang constitutions, Random Amplified Polymorphic DNA(RAPD), Bandsharing(BS), Mean average percentage difference(MAPD), Genetic distance

緒 論

인간의 체질에 대해서는 동서고금을 막론하고 상당한 관심의 대상이 되어왔다. 서양에서는 A.D. 2세기경 갈레누스(Galenus)가 히포크라테스(Hippocrates)

의 '4액체설'을 바탕으로 하여 인간을 다혈질, 담즙질, 흑담즙질 그리고 점액질의 4유형 체질로 분류하였고, 20세기초 크레치메르(Kretschmer)는 정신신체의학적 관점에서 인간을 비만형, 세장형, 투쟁형의 3대유형¹⁾으로 분류하였다. 또한 시가우드(Sigeaud)는 호흡형, 소화형, 근육형, 뇌형의 4형 체질로 분류하였다. 이 밖에도 ABO식 혈액형에 의한 분류와 발생학적 관점을 기초로 한 1940년대 셸던(Sheldon)의 '배엽기원설'²⁾과 1963년 겔(Gell)과 쿠브스(Coobus)에

· 접수 : 2000년 2월 17일 · 수정 : 3월 25일 · 채택 : 3월 29일
· 교신저자 : 이창수, 충북 충주시 단월동 322
건국대 충주캠퍼스 (T. 0441-840-3572)

*본 연구는 1998년도 보건복지부 연구비 지원에 의해 수행되었음.

의한 '알러지 4형' 등 다양한 관점에서 인간의 분류는 시도되어져 왔다²⁾.

한편 동양에서는 '황제내경'에서 체형의 기능과 감정을 결부한 '통천편'의 오태인론과 오운육기 적(五運六氣的) 관점에서 분류한 음양25인론^{4,5,6)}이 있고, 명나라 장개빈⁷⁾의 음양인론, 우리나라에서는 동무 이제마(1837~1900)⁸⁾선생에 의해 창안된 사상의학 즉, '사상구조론'을 바탕으로 태양인, 태음인, 소양인, 소음인의 네가지를 설정²⁾하고 각 체질에 대한 생리, 병리, 진단, 감별법, 치료와 약물에 이르기까지 서로 연계를 갖고서 임상에 응용할 수 있는 새로운 방향을 제시하고 있다⁹⁾. 그러나 앞서 제시된 인간의 체질 분류방법들은 거시적인 방법으로서 현대의학에 비추어 볼 때 그 방법들은 새로운 과학적 방법들에 의해 재조명될 필요성이 있다. 그래서 최근 체질에 따른 특성을 규명하기 위한 생화학적 연구^{10,11)}와 체질적 속성이 내재되어 있다고 할 수 있는 DNA 수준에서도 이를 해석하려는 시도가 되어지고 있다^{12,13)}.

이미 인종을 분류하기 위한 수단으로 혈액형 및 DNA 다형성을 이용한 방법이 이용되고 있으며^{14,15)}, 식물의 종 및 품종의 분류 동정을 위하여 형태학적, 세포학적, 해부학적 그리고 생리 생태학적 방법 등 여러 가지 방법으로 비교 분류된 것들이 최근의 분자 생물학의 발달로 DNA 수준에서도 분류 연구가 이루어지고 있다^{16,17)}. 또한 동물에서도 DNA 다형성을 이용한 종간 또는 종내의 개체간 유전적 상관관계가 연구되어지고 있으며, 현재 국내에선 한우와 비한우의 쇠고기 판별에도 응용되고 있다^{18,19)}.

위와 같은 연구방법의 기초가 된 DNA 다형성을 검출하는 대표적인 RFLP(Restriction Fragment Length Polymorphism)법은 제한효소에 의한 DNA 단편을 막에 전사시킨 후에 probe를 이용하여 다형성을 검출하는 방법이다^{20,21)}. 이는 방사성 동위원소를 사용해야 하는 위험성과 시간과 노력이 많이 필요하다. 그러나 PCR(Polymerase Chain Reaction) 반응으로 증폭된 DNA의 길이 차이에 의해 DNA 다형성을 검출하는 방법이 최근 주목받고 있으며, 그중 RAPD(Random Amplified Polymorphic DNA)법은 10-mer

의 random primer(410종류) 중에서 몇가지를 이용하여도 기존의 RFLP법에 의해서 나타날 수 있는 DNA 변이보다도 월등히 많은 다형성을 찾을 수 있다는 것이 밝혀졌다²¹⁾. 이 분석법은 기술이 용이하고 신속하며, 소량(수ng)의 DNA만으로도 분석이 가능하며 상대적으로 RFLP법보다 위험성이 적고 경제적이어서 현재 많이 응용되는 기술이다^{18,19,23)}.

따라서 본 연구는 사상체질의 체질간 유전적 차이와 유사성을 RAPD 분석법으로 전체 게놈 DNA를 대상으로 조사하여 그들의 유전적 상관관계를 살펴 보았다.

材料 및 方法

1. 체질판별 및 혈액준비

사상체질의 판별은 경희의료원 동서종합건강진단 센터에 1996년 4월부터 7월과 1997년 7월부터 9월까지 내원한 남녀를 대상으로 한국한의학연구원 임상연구부와 경희대학교 한의과대학의 사상의학교실이 공동으로 수행하였다. 유전적분석 연구에 사용된 혈액시료는 한국한의학연구원 임상연구부와 경희대학교 한의과대학의 사상의학교실에서 실시한 체질판별이 일치한 경우의 개인들로부터 각 2ml씩 채취하여 사용하였다. 사상체질중 비율²⁴⁾이 가장 낮은 태양인(0.03%~0.04%)은 본 실험에서 제외하고 나머지 세가지 체질(태음인 50%, 소양인 30% 그리고 소음인 20%)을 가지고 분석에 사용하였다.

2. DNA 시료의 준비

혈액 샘플에서 게놈 DNA의 추출은 Blin과 Stafford의 방법²⁵⁾을 사용했다. 냉동 보관된 혈액을 0.6ml 취해 같은 양의 phosphate buffered saline(NaCl 8g, KCl 0.2g, Na₂HPO₄ 1.44g, KH₂PO₄ 0.24g, pH 7.4)을 처리 후 원심분리했다. 침전물에 추출용액(10mM Tris-Cl, 0.1M EDTA, 20 μ g/ml RNase, 0.5% SDS)을 넣은 후 37 $^{\circ}$ C water bath에 3시간 동안 반응시켰다. 반응 후 0.5M Tris-Cl로 처리된 phenol을 처리하여 단백질을 변성시키고 에탄올을 첨가하여

DNA를 침전시켰다. 침전된 DNA는 건조시킨 후 TE(10mM Tris-HCl, 1mM EDTA, pH 8.0)용액에 DNA를 녹였으며 RAPD 분석을 위해 동일한 체질 10개체의 DNA를 동량으로 혼합하여 혼합시료의 상태로 분석에 사용되었다.

3. 체질별 RAPD 분석

RAPD 분석에 사용된 primer는 B1~B20, C1~C20, D1~D20, E1~E20, F1~F20, G1~G20, H1~H20, I1~I20, J1~J20, L1~L20, M1~M20, N1~N20, O1~O20, P1~P20, S1~S20, T1~T20, U1~U20, V1~V20, W1~W20, X1~X20, Y1~Y20 그리고 Z1~Z20으로 구성된 440 종류의 10-mer random primer(50ng/ μ l, OPERON TECHNOLOGIES, INC.)이다. PCR 반응은 100mM Tris-Cl, pH8.3, 50mM KCl, 15mM MgCl₂, 0.001% gelatin, 각 100 μ M의 dATP, dCTP, dGTP, dTTP, 50ng의 게놈 DNA와 1Unit의 Taq DNA polymerase가 혼합된 최종 50 μ l의 반응액에서 수행되었다. DNA 증폭은 초기 이중가닥 DNA를 단일가닥 DNA로 하기 위해 95 $^{\circ}$ C에서 5분간 가열한 후 다시 95 $^{\circ}$ C에서 1분간 반응시키고 DNA 분자에 primer의 상보적 결합을 위해 36 $^{\circ}$ C에서 1분간 반응시켰다. 그리고 내열성 Taq DNA polymerase의 최적 온도인 72 $^{\circ}$ C까지 온도를 올려 2분간 반응을 시켜 DNA를 합성시켰다. 이 단계를 40번 반복한 후 최종 72 $^{\circ}$ C에서 10분간 더 DNA를 합성시켰다. 혼합시료에 대한 RAPD 분석으로 체질간 다양한 DNA 밴드 형태를 보이는 primer는 그 PCR 생성물을 주형 DNA로 앞서 보여준 동일한 PCR 조건으로 2차 PCR 증폭을 수행했다. 2차 PCR에서는 체질별로 다양성을 보이는 DNA 혼합 시료의 각 개체들에 대해 RAPD 분석을 실시하였다. DNA 증폭산물은 agarose gel(1.8%) 전기영동으로 분리 분석되었다.

4. 통계적 분석 및 분지도 작성

1) Bandsharing(BS)

체질간 또는 체질내의 유전적 유사도를 나타내는 bandsharing은 RAPD 형태에 따른 각 개체의 DNA

밴드의 유무에 따라 1 또는 0으로 각각 매겨 다음 공식을 사용하여 산출되었다²⁶⁾.

$$BS=2(B_{ab})/(B_a+B_b)$$

여기서 B_{ab}는 a와b 개체에서 공유하는 밴드 수이며, B_a는 a개체에서 나타난 총 밴드 수이고, B_b는 b개체에서 나타난 총 밴드 수이다.

2) Mean average percentage difference(MAPD) 체질간 유전적 차이도는 다음 공식을 사용하여 산출되었다²⁷⁾.

$$\text{Percentage difference(PD)}=N_{ab}/(N_a+N_b) \times 100$$

$$\text{Average percentage difference(APD)}=1/C \sum_{i=1}^C PD_i$$

$$\text{Mean Average percentage difference (MAPD)}$$

$$=1/R \sum_{i=1}^R APD_i$$

여기서 N_{ab}는 하나의 primer에 대해 두 개체간 다른 단편의 수이고, N_a는 a개체에서 나타난 단편의 수이고, N_b는 b개체에서 나타난 단편의 수이고, C는 체질간 비교 횟수이고, R은 사용한 random primer의 수이다.

3) 분지도 작성

RAPD 분석에 의한 밴드의 검출 유무에 따라 1 또는 0으로 표시해 계산되어진 bandsharing 값은 이용해 NTSYS-pc software program(Version 1.70)에 입력하여 UPGMA(unweighted pair-group method using average)분석 방법을 이용해 체질간 유전적 거리를 구해 분지도가 작성 되었다.

結果 및 考察

1. 사상체질인의 RAPD 다형성 분석

체질별로 분류된 태음인, 소음인, 소양인의 유전적 상관관계를 조사하기 위하여 체질간 RAPD 다형성을 440종류의 random primer를 사용하여 비교 분석하였다. 체질간 DNA 다형성을 보여주는 RAPD 분석용 random primer를 신속히 선별하기 위하여 체질별 10개체의 DNA 시료를 동량으로 혼합하여 DNA 분석을 실시하였다²⁸⁾.

RAPD 분석에 사용된 440종류의 primer 중에서 체질별 동량으로 혼합된 DNA에 대한 다형성을 보여주는 13종류의 primer가 선발되었고, 그중 5종류의 primer에 대한 다형성 결과가 Fig. 1에 나타나 있다. 이렇게 선별된 primer를 가지고 각 체질별로 RAPD 분석을 실시했다. Table 1의 결과는 13종류의 primer에 대한 각 체질별 검출되는 최저 및 최고 밴드 수와 평균 밴드 수를 보여 주고 있으며, 여기서 각 체질별로 공통적으로 검출되는 밴드들의 수는 제외시켰다. 또한 혼합시료에 대한 체질별 다형성은 개체별 분석에서도 DNA 다형성을 보여주었다. 그러나 다형성을 보여주는 primer라도 Table 1의 체질 특이적 밴드의 검출 빈도에서 보여주는 것처럼 분석에 사용된 모든 primer는 특정한 사상체질인에게 특이적으로 관찰되는 DNA 밴드를 보여주지 못했다.

체질간 DNA 다형성을 보여주는 13종류의 primer에 대한 RAPD 밴드의 검출양상을 바탕으로 유전적 유사도를 나타내는 bandsharing(BS) 값을 구하였다 (Table 2). 이론적으로 BS 값이 1이면 동일 개체, 즉 일란성 쌍생아의 경우가 되고 BS 값이 0이면 유전적 관계는 없는 것을 나타낸다. 같은 체질내의 BS 값은 태음인이 0.737이고, 소음인이 0.788 그리고 소양인이 0.735의 유전적 동질성을 나타내었다. 한편 체질

간의 BS 값(0.71~0.73)은 체질간의 조합에 관계없이 같은 체질내의 값(0.735~0.788) 보다 수치가 낮게 나타남을 알 수 있었다(Table 3). 이렇게 같은 체질내

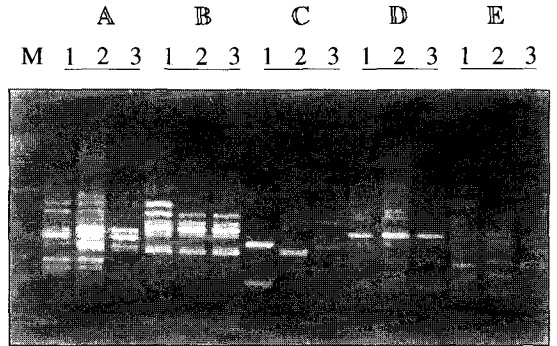


Fig. 1. RAPD fingerprints of constitution-specific DNA pools of Taeumin(1), Soeumin(2) and Soyangin(3) constitutions detected with five different primers: A(C5; 5'GATGACCGCC3'), B(D7; 5'TTGGCACGGG3'), C(J8; 5'CATACC GTGG3'), D(N4; 5'GACCGACCA3') and E(U20; 5'ACCTCGGCAC3'). The PCR reaction was carried out with random primer and a genomic DNA extracted from blood. The amplification products were separated by electrophoresis in a 1.8% agarose gel, stained with ethidium bromide and photographed under U. V. illumination. M; DNA size markers of 1Kb ladder(Gibco).

Table 1. Number and Frequency of RAPD Bands per Primer in Three Sasang Constitutions

Primers	No. bands*			No. specific bands†		
	Taeumin	Soeumin	Soyangin	Taeumin	Soeumin	Soyangin
C5	3-5(4.1)	4-7(5.0)	3-7(5.1)	0.2	0.8	0.8
D7	2-6(3.9)	4-7(5.0)	2-7(4.7)	0.2	0.8	0.8
D14	2-4(3.1)	2-4(2.9)	2-3(2.8)	nd‡	nd	nd
G13	2-4(3.1)	2-4(3.0)	3-5(3.8)	nd	nd	nd
H5	2-3(2.1)	1-2(1.8)	1-2(1.0)	0.7	0.5	0.3
J4	2-6(4.6)	4-6(4.8)	3-6(4.5)	nd	nd	nd
J8	2-6(4.1)	2-6(4.9)	2-6(3.7)	0.6	0.8	0.2
J17	2-5(4.0)	2-5(4.4)	1-5(3.4)	nd	nd	nd
N4	4-8(5.4)	5-8(6.7)	3-8(5.2)	0.5	1.0	0.4
N18	1-6(3.7)	1-4(2.6)	1-6(4.3)	nd	nd	nd
U20	4-6(5.1)	4-6(5.5)	3-7(5.2)	0.5	0.7	0.3
W3	3-7(5.3)	2-7(4.8)	2-6(3.9)	0.5	0.6	0.2
Y13	1-3(2.0)	1-3(2.3)	1-3(2.0)	nd	nd	nd

* ; Number of bands (average).

† ; Frequency of apparent constitutions-specific bands.

‡ ; not determined.

Table 2. Bandsharing within Three Sasang Constitutions

Primers	Taeumin (n=10)	Soeumin (n=10)	Soyangin (n=10)
C5	0.811	0.843	0.770
D7	0.635	0.640	0.645
D14	0.895	0.884	0.877
G13	0.755	0.721	0.805
H5	0.804	0.708	0.626
J4	0.725	0.797	0.644
J8	0.426	0.729	0.864
J17	0.826	0.850	0.675
N4	0.789	0.852	0.723
N18	0.637	0.608	0.697
U20	0.840	0.864	0.830
W3	0.723	0.706	0.614
Y13	0.713	0.778	0.791
Average	0.737±0.033	0.767±0.025	0.735±0.026

Table 3. Bandsharing(BS) and Mean Average Percentage Difference(MAPD) between Three Sasang Constitutions

Primers	Taeumin/Soeumin		Soeumin/Soyangin		Soyangin/Taeumin	
	BS	MAPD	BS	MAPD	BS	MAPD
C5	0.79	11.2	0.78	11.3	0.78	14.0
D7	0.61	39.5	0.60	37.7	0.59	39.9
D14	0.85	14.5	0.87	10.1	0.84	15.7
G13	0.76	24.2	0.76	24.7	0.76	24.1
H5	0.76	21.6	0.69	31.2	0.71	28.4
J4	0.78	22.2	0.74	27.7	0.70	29.6
J8	0.58	35.2	0.70	29.7	0.52	48.4
J17	0.82	12.8	0.73	23.9	0.73	22.6
N4	0.79	15.3	0.72	19.3	0.73	17.1
N18	0.60	25.5	0.63	22.1	0.63	28.0
U20	0.72	14.6	0.80	19.8	0.80	19.4
W3	0.71	29.0	0.67	18.7	0.64	20.0
Y13	0.74	25.3	0.80	21.7	0.74	25.9
Average	[BS]	0.73±0.024	[BS]	0.73±0.021	[BS]	0.71±0.025
	[MAPD]	22.4±2.24		22.9±2.12		25.6±2.70

유전적 유사도는 다른 체질간 보다도 높게 나타남을 알 수 있다. 체질간 유전적 유사도는 태음인과 소양인 사이에서 0.71로 가장 낮게 나타났으며, 태음인과 소음인, 소음인과 소양인 사이에서 각각 0.73의 수치를 보였다. 또한 일반적으로 유전적 유사도는 종간 보다는 종내에서 높게 나타난다는 것이 BS값을 통하여 보고되고 있다.²⁸⁾

한편 체질간 Mean Average Percentage Difference (MAPD) 즉, 유전적 차이도는 태음인과 소음인 사이

에서 22.4±2.70로 가장 낮게 나타났고, 소음인과 소양인 사이에서 22.9±2.12, 소양인과 태음인 사이에서 25.6±2.70의 순으로 나타났다. 즉 RAPD 분석에 의한 체질간 유전적 차이도는 태음인과 소음인 사이에서 가장 낮게 나타나 다른 체질간보다 유전적으로 가까우며, 태음인과 소양인 사이에서 가장 높게 나타나 유전적으로 멀다는 사실을 시사한다. 한편 Gwakisa 등의 연구결과²⁹⁾에서도 살펴볼 수 있듯이 특정 primer에 대해 종간 유전적 유사도가 높은 것은

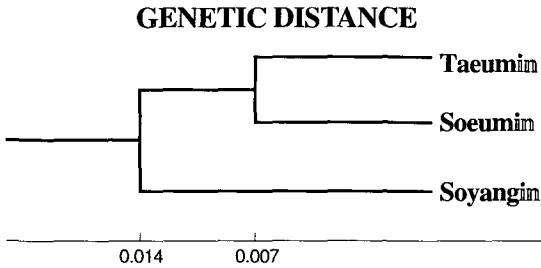


Fig. 2. Dendrogram showing genetic distance among Sasang constitutions by using bandsharing within the constitutions for thirteen random primers, constructed by UPGMA clustering method.

낮은 유전적 차이도를 보여줬다. 마찬가지로 체질간의 BS 값과 MAPD 값도 Gwakisa 등에 의해 보고된 종간 BS 값이 높을수록 MAPD 값이 낮게 나타나는 결과의 경향과 일치했다.

2. 사상체질인의 유전적 상관관계

체질간 유전적 상관관계는 RAPD 분석의 BS 값을 UPGMA 분석방법으로 체질간 유전적 거리를 분지도화해서 살펴 보았다(Fig. 2). RAPD의 BS 값에 의한 유전적 거리는 태음인과 소음인 사이에서 0.007이었고, 이 두체질과 소양인과의 사이는 0.014로 나타났다. 이것은 체질간 유전적 차이도에서 나온 결과와 일치하는 것으로 태음인과 소음인의 사이가 소양인보다는 유전적으로 거리가 가까우며 유전적 동질성이 높다고 할 수 있다. 한국인의 사상체질간의 유전적 거리의 차이가 0.007에서 0.014사이로 경미하게 보이는 것은 계놈 DNA 전체를 대상으로한 분석과 유전적 동질성이 매우 높은 하나의 집단 즉, 한국인 내에서 또 다시 사상체질 집단으로 나누었기 때문이라 생각한다. 이러한 이유는 Nei 등²⁹⁾이 단백질·혈액·HLA 및 면역글로불린의 유전자좌와 DNA 표지인자를 이용해 보고한 인종간에 외형적으로 확실하게 구분이 되는 유럽인, 아시아인, 아프리카인의 유전적 차이가 0.012~0.049의 범위에 걸쳐 나타나는 것에서도 알 수 있듯이 한국인 체질간의 유전적 차이가 인종간 보다는 더 작을 수 밖에 없다는 사실을 간접

적으로 뒷받침해 준다. 본 연구는 DNA 수준에서 체질간 유전적 상관관계를 RAPD 분석법을 통하여 살펴 보았고, 그 결과 사상체질은 체질간 보다는 같은 체질내에서 유전적 유사도가 높다는 것을 밝혔으며, 태음인과 소음인 사이가 유전적으로 소양인보다 더 가깝게 나타났음을 알 수 있었다.

參考文獻

1. 윤길영. 사상체질의학론. 서울: 종일문화사. 1980:17-28, 163-182, 363-366.
2. 홍순용, 이을호. 사상의학원론. 서울: 수문사, 1973: 36-78, 377-391.
3. 고병희. 사상체질변증소고. 제3의학 1(2): 1996: 147-171.
4. 홍원식. 황제내경영추해석. 서울: 고문사. 1975: 262-266, 293-296.
5. 양유걸. 황제내경영추역해. 대북: 약군출판. 사업유한공사. 1977: 440-451.
6. 장은암, 마원대. 황제내경소문영추합편. 대북: 대련국풍출판사. 1977: 406-411.
7. 장개빈. 경악전서. 대북: 중국동방서점. 1961: 27.
8. 이제마. 사상의학원론. 행림출판사. 1985: 36, 69-72, 133-144.
9. 조황성. 동양의학의 새로운 가능성. 한국의 사상체질 의학 연구. 제1차 한의학과 중의학 학술세미나 초록집. 1996: 1-40.
10. 김경용, 김달래. 체질별 혈청지질 성분의 분석에 관한 실험적 고찰. 사상의학회지. 1993;5(1): 139-145.
11. 김대성, 김경요, 한종련. 체질에 따른 혈중 호르몬 특성에 관한 연구. 사상의학회지. 1992;4(1): 193-211.
12. 조동욱, 이창수, 고병희, 조황성. 유전자 지문법을 이용한 사상체질의 유전적 분석 연구. 사상의학회지. 1996; 8(2): 151-164.
13. 조동욱, 이창수, 고병희, 홍석철, 이의주, 권건혁, 조황성. 사상의학의 객관화를 위한 유전적 분석 연구. 한국한의학연구소 논문집 1996; 2(1): 402-406.
14. Cavalli-Sforza, L. L. and Edwards, A. W. F. Analysis of human evolution; in Proc. 11th Int. Congr. Genet., (Pergamon, Oxford 1964), 1964: 923-933.
15. Bonne-Tamir, B., Johnson, M. J., Natali, A., Wallace, D. C. and Cavalli-Sforza, L. L. Human mitochondrial DNA types in two Israeli populations. A comparative study at the DNA level. Am. J. Hum. Genet. 1986; 38: 341-351.

16. Jean-Marc, D. and Benoit, S. L. RAPD and other PCR-based analyses of plant genomes using DNA extracted from small leaf Disks. *PCR Methods and Applications* 1992;1: 175-180.
17. Tanksley, S. D., Young, N. D., Paterson, A. H. and Bonierbale, M. W. RFLP mapping in plant breeding : New tools for an old science. *Bio Technology*. 1992;7: 257-264
18. 이창수, 유명복, 나기준, 조병대, 최병규. 핵산분석법에 의한 한우의 판별. *한국축산학회지*. 1994;36(4): 369-373
19. 이창수, 상병찬. RAPD 분석법에 의한 소 품종 판별용 표지유전자의 검출 최적화. *한국축산식품학회지* 1995;15(1): 35-39.
20. Rocha, J. L., Baker, J. F., Womack, J. E., Sanders, J. O. and Taylor, J. F. Statistical associations between restriction fragment length polymorphism and quantitative traits in beef cattle. *J. Anim. Sci.* 1992;70: 3360.
21. Krawets, S. A., Bricker, R. A., Connor, W., Church, R. B. and Dixon, G., H. Restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis of bovine nuclear protein genes. *Theor. Appl. Genet.* 1988; 75: 402.
22. Williams, J. G., Kubelik, A. R., Livak, K. J., Rafalski, J. A. and Tingey, S. V. DNA polymorphisms amplified by arbitrary primers are useful as genetic markers. *Nucleic Acids Res.* 1990;18(22): 6531-6535.
23. Smith E. J., Jones C. P., Bartlett J. and Nestor K. E. Use of randomly amplified polymorphic DNA markers for the genetic analysis of relatedness and diversity in chickens and turkeys. *Poultry Sci.* 1996; 75: 579-584.
24. 이제마. *동의수세보원*. 서울, 여강출판사, 1992; 305.
25. Blin, N. and Stafford, D. W. A general method for isolation of high molecular weight DNA from eukaryotes. *Nucleic Acids Res.* 1976; 3: 2303.
26. Lynch M. *The similarity index and DNA fingerprinting*. *Mol. Biol. Evol* 1990;7: 478-484.
27. Gilbert, D. A., Lehman, N., O'Brien, S. J. and Wayne, R. K. Genetic fingerprinting reflects population differentiation in the California Channel Island fox. *Nature* 1990; 344: 764-766.
28. Gwakisa P. S., Kemp, S. J. and Teale, A. J. Characterization of Zebu cattle breeds in Tanzania using random amplified polymorphic DNA markers. *Animal Genet.* 1994;25: 89-94.
29. Nei, M. and Gregory, L. Genetic relationships of Europeans, Asians and Africans and the origin of modern Homo sapiens. *Hum. Hered.* 1989;39: 276-281.