돼지의 QTL 검색을 위한 유의적 임계수준(Threshold) 결정

이학교* · 전광주**

축산기술연구소*, 한경대학교**

Determination of Significance Threshold for Detecting QTL in Pigs

H. K. Lee* and G. J. Jeon**

National Livestock Research Institute, Korea*,

Dept. of Genomic Engineering, Genomic Informatics Center, Hankyong National Univ., Korea**

ABSTRACT

Interval mapping using microsatellite markers was employed to detect quantitative trait loci (QTL) in the experimental cross between Berkshire and Yorkshire pigs. In order to derive critical values (CV) for test statistics for declaring significance of QTL, permutation test (PT) of Churchill and Doerge method(1994) and the analytical method(LK) of Lander and Kruglyak(1995) were used by each trait and chromosome. 525 F_2 progeny phenotypes of five traits(carcass weight, loin eye area, marbling score, cholesterol content, last back fat thickness) and genotypes of 125 markers covering the genome were used. Data were analyzed by line cross regression interval mapping with an *F*-test every by 1cM. PT CV were based on 10,000 permutations. CV at genome-wise test were 10.5 for LK and ranged from 8.1 to 8.3 for PT, depending on the trait. CV, differed substantially between methods, led to different numbers of quantitative trait loci (QTL) to be detected. PT results in the least stringent CV compared at the same % level.

(**Key words** : QTL, Significance threshold, Permutation test, Pig)

Ⅰ. 서 론

분자생물학적 기법의 발달과 가축에 대한 이들 기법의 응용사례가 급격히 진행됨에 따라 특정 경제형질(quantitative traits)에 관여되는 여러 종류의 후보유전자(candidate gene)의 발견과 경제형질 유전자 좌위(economic trait loci; ETL)의 해석 등으로 가축 육종의 새로운 전기가 마련되고 있다. 또한 돼지에 있어서 역시 불과 몇 년 동안 진행되어 온 국제적 pig mapping project의 노력 덕분에 상당한 수준의 경제형질 및 특정 유전표지간 연관 유전자지도가 작성되어 왔다(Archibald 등 1994; Rohrer 등 1996). 따라서 돼지뿐 아니라 주요 경제가축의 경제형질의 유전분산에 상당한 부분을 차지할 수 있는 QTL의 실체가 염색체 상에 나타날 수 있게 되었다. 최근 이러한 연관지도에 근거한 몇몇 연구는 돼지에 있어서 성장과 체조성에 영향을 미치는 QTL이 염색체상에 존재한다는 보고를 잇따라 발표하고 있으며 Andersson 등(1994)이 유럽 야생종 돼지와 랜드레이스 품종간 교배를 통한 reference family에서 이들 주요경제형질에

Corresponding author : H. K. Lee, Division of Animal Biotechnology, National Livestock Research Institute, Suweon 441-744, Korea.

대한 QTL 존재여부를 전체 게놈수준에서 밝혀내게 됨으로써 그동안 이론적으로만 제시되고 있던 분자육종의 전환점을 알리게 되었다. 세밀한 유전적 표지 연관 지도가 완성되어 감에 따라 경제형질에 영향을 주는 개개의 구조유전자들의 위치와 실체가 확인되며 이에 따라 분자육종 전략개발이 더욱 가속화 될 전망이다. QTL 탐색을 위한 실험에서 least square method (Haley와 Knott, 1992) 또는 maximum likelihood (Lander와 Botstein, 1989) 계산과정에 근거한 interval mapping 방법이 가장 일반적으로 사용되어 왔다. 이러한 Interval mapping 방법으로 전체 게놈 내 QTL이 각각의 가능한 위치에서 존재할 것으로 가정된 통계적 모형을 설정한다. 이때 보통 1~2cM 단위로 그 위치를 설정하게 되고 같은 위치에서 QTL의 존재여부를 검정하는 과정을 반복하게 된다. 각각의 위치에서 또는 1cM단위의 위치에서 특정 QTL의 존재여부를 제시할 수 있는 검정 통계량 (F-statistics)이 계산되고 이때 여러 가지 통계적 방법으로 정해진 임계수준(threshold)에 의해 이들 수준보다 높은 값의 검정 통계량이 산출되는 지점에 바로 QTL이 존재할 것으로 예측하게 된다. 그러나 염색체상의 특정 위치에서 단일유전표지(single marker)의 QTL 효과를 검정하는 차원과 달리 genome 전반에서 수행한 실험자료를 통해 QTL의 위치를 찾기 위해서는 복합적인 가설(multiple hypothesis)에 대한 검정이 수행되어야 한다. 특히 이러한 검정은 서로 독립적이지 않은 동일 염색체 내에 위치한 marker들을 포함하게 되어 적절한 QTL 효과를 검정하기 위해서는 검정 간의 관련성(dependency)을 고려하여 산출된 검정 통계량에 대한 type I error율을 제어할 수 있는 수준에서 검정 통계량의 임계수준이 결정되어야 한다. 이에 따라 genome 전반에 걸쳐 실험에서 추정된 QTL 검정통계량이 우연히 특정한 임계수준을 넘게 되는지의 여부에 관한 분석과 이들 분석을 통해 제 1종 오차율(type I error rate)을 제어할 수 있는 임계값 설정을 위한 수리적 분석 모형을 제시하였다(Lander와 Botstein, 1989; Lander와 Kruglyak, 1995). 또한 게놈 내 광범위한 위치에서 각각 산출된 검정 통계량 간의 연관성 및 대상 genetic marker를 통해 탐색하고자 하는 QTL 연관 형질들의 상이한 표현형 분포 등으로 인해 QTL의 존재여부를 결정하기 위한 threshold의 설정방법이 최근 몇 년간 많은 논란이 되어 왔다(Churchill와 Doerge, 1994). Lander와 Kruglyak (1995)은 아주 조밀한 유전적 표지연관 지도를 통해 게놈수준의 실험에서 발생되는 제 1종 오차율 수준을 설정할 수 있도록 엄격한 threshold를 제시한 바 있으나 현재수준의 가축에서 적용되는 연관지도에서 적용하기에는 다소 적합하지 않은 것으로 알려지고 있다. 이는 QTL 분석에서 매우 엄격한 임계값이 적용 될 경우 genome scan을 통해 QTL 탐색을 위한 기회를 원천적으로 상실시키는 우려가 제기됨에 따라 이를 보완할 수 있는 방법에 대한 연구결과가 제시되고 있다. 그 중 실제 적용된 한 가지 방법으로 Fisher(1935)가 제안한 permutation test 개념에 근거를 두어 genetic marker map에서 단일 염색체 수준(chromosome-wise)과 게놈전체 수준(genome-wise)에서 1종 오차율을 조절하는 유의한 threshold의 설정 방법이 제안된 바 있으며, 이러한 방법이 진행되고 있는 가축 QTL 연관지도 작성에 가장 보편적으로 활용되고 있다. 본 연구는 10~20cM 간격으로 설정된 초위성체 유전적 표지(microsatellite marker)를 이용하여 게놈 전반에 걸친 경제형질 연관 QTL의 존재여부를 검정하기 위해, 제시된 threshold의 설정방법 중 permutation test에 의한 방법과 Lander와 Kruglyak(1995)에 의한 방법 간의 차이를 비교하고 이에 따라 분석 대상 집단 내에 형질별 genome-wise 및 chromosome-wise 수준에서의 제 1종 오류 확률에 따른 threshold의 설정에 관하여 고찰하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. Data 및 QTL 분석

1세대에서 순종 Berkshire(grand sire)와 Yorkshire(grand dam)를 사용하여 3세대의 원가계

(reference family)를 조성하였다. 이들 2품종 순종간 교배를 통해 F_1을 생산하였고 F_1에서 종모돈(boar) 8두와 28두의 종빈돈(gilt)을 선발하여 F_2세대를 조성하였다. 총 525두의 3세대 F_2 자손을 육성하여 표현형을 조사하였고, 게놈 전체의 QTL 존재여부를 검색하기 위해 염색체당 평균 15-20cM의 간격으로 좌표가 될 수 있는 125종의 다형적(polymorphic) 초위성체 유전자 표지(microsatellite(MS) marker)를 이용하여 개체별 유전자형을 조사하였다(Malek 등, 2001). QTL 탐색과 관련된 threshold 수준 설정을 위해 육질, 성장형질 등에 대해 조사된 40여개의 형질 기록 중 도체중(carcass weight), 최후 늑골 등지방 두께(last rib back fat thickness), 등심 단면적(loin eye area), 등심조직 내 콜레스테롤 함량(cholesterol content)과 근내지방 교잡도(marbling score) 등의 5개 형질 기록을 이용하였다. Maximum likelihood 방법에 의한 연관분석에 의해 염색체내 설정된 marker들의 상대적 연관 거리(linkage map distance)를 추정하였고(CRIMAP version 2.4; Green 등, 1990) 이 과정에서 유전자 표지들 간 최적의 염색체별 순서를 정하기 위해 flips option을 사용하였으며, 최종적인 marker 순서를 얻기 위해 fixed option을 이용하였다. Haley와 Knott(1994)의 의해 개발된 program을 통해 QTL 분석을 하였는데 이는 least square regression interval mapping 방법으로 설정된 위치(1cM)마다 QTL 존재여부를 가늠하는 single QTL 모델에 따라 분석을 실시하였다. 개체마다의 marker genotype은 게놈전체의 1cM 단위에서 잠정적인 QTL이 F_2 자손에게 전달될 수 있는 확률값을 계산하기 위해 사용되었다. 이러한 확률 값은 주어진 염색체의 위치에서 QTL로 가정되어 각각의 품종으로부터 전달될 수 있는 대립유전자에 대한 전달확률이 추정되는데, 이렇게 추정된 각각의 유전자형이 F_2에 전달될 조건확률로부터 QTL에 대한 상가적(additive), 우성(dominance) 계수가 산출되었다. 기본적으로 본 분석에서 reference family를 구성하고 있는 두 품종들은 각각의 QTL에 대해서 동형접합체(homozyogote)를 가진다는 가정을 하는 line cross 개념에 근거를 두었으며 분석에 사용된 모든 F_2 개체에 대해 genome 전체에 1cM 간격으로 인접된 microsatellite의 유전자형에 따라 breed origin probability를 추정하였는데, 즉 품종별로 두 개의 allele을 갖는 Berkshire allele (P_{AA})과 Yorkshire allele(P_{BB}) 및 각 품종별로 하나의 allele을 갖는 P_{AB} 또는 P_{BA} 유전자형에 대한 확률값을 추정할 수 있게 된다. 이러한 확률값을 통해 우성계수(dominance coefficient) ($P_d = P_{AB}+P_{BA}$)와 상가적 계수(dditive coefficient) ($P_a = P_{AA} - P_{BB}$)를 추정하였다. additive(a) 및 dominance(d) 효과는 P_a와 P_d에 대한 F_2 개체의 표현형의 회귀분석을 통해 다음과 같은 식으로 추정되었다.

$$y_i = b_o + a\,P_{ai} + d\,P_{di} + e_i$$

여기서 y는 i 번째 개체의 표현형이고 b_o는 overall mean이며 a와 d는 QTL의 additive 및 dominance 효과로 각각 i 번째 개체별 P_{ai}와 P_{di}에 대한 개체 각각의 표현형의 regression coefficient들이다(de Koning, 2000a).

2. Significance threshold 설정

Permutation test 게놈수준에서의 1종 오류확률을 설정하여 1cM 단위에서 발생되는 QTL 존재 여부 관련 검정통계량(*F*-statistics)에 대한 threshold를 결정하기 위해 permutation test를 수행하였다(Churchill와 Doerge, 1984). 형질별 및 염색체별로 조사된 개체의 유전자형과 표현형 자료를 대상으로 permutation test를 실시하여 자료구조를 임의로 흩트려 genetic marker와 분석대상 형질간의 연관성을 파괴키는 resampling 자료 set을 만들어 설정된 program(Haley와 Knott, 1994)에 의해 QTL 분석을 실시하였다. 이와 같은 과정을 10,000회 이상 반복하여 각각의 자료 set당 Maximum 통계량(F-statistics)을 계산하였으며 이들 10,000개의 통계량의 분포에서 경험적인 1종 오류 확률수준에 이르는 지점의 통계량을 설정하여 이들을 각각의 형질별 임계값(threshold value)으로 정하였다(chromosome-wise significance threshold). Genome-wise

significance의 경우 각각의 형질별로 추정하게 되는데 19개 전체 chromosome에서 수행된 permutation test data set에서 산출된 최대 통계량의 값을 통합하여 하나의 분포로 만들어 형질별로 만들어진 이들의 분포에서 제 I종 오류확률 값을 나타내는 지점의 검정통계량을 임계값으로 정하였다.

*Lander*와 *Kruglyak's method* : 주어진 *F*-statistics에 대한 실험에서 기대되는 false-positive 값(u(F))을 산출하기 위해 다음의 계산식을 이용하였다.

$$u(F) = [\ C + 2GpF(dfn)][(F,dfn,dfd)] \quad \cdots\cdots \quad (1)$$

여기서 dfn과 dfd는 *F*-분포에서 분자와 분모에 해당되는 자유도이며 α(F, dfn, dfd)는 주어진 F-value에 대한 유의적인 확률값이다. 분석에 이용된 chromosome 수(C)는 19, 연관유전자길이(G)는 20.5cM를 적용하였고 본 연구에서는 상가적 효과(additive genetic effect) 및 우성효과(dominance effect)에 대한 회귀모형을 적합시킴에 따라 dfn=2, dfd=520, p는 crossover 비율계수로서 본 연구에서는 Lander와 Kruglayk (1995)이 제시한 1.5를 적용하였다. *F*-분포에 따른 threshold 값(F)을 초과하는 test들의 개수를 통해 chromosome 또는 genome 전체에 걸쳐 적어도 1차례이상 threshold 값(F)을 초과하는 확률값이 다음과 같이 계산될 수 있다.

$$\alpha LK\ (F,dfn,dfd) = 1 - e^{u(F)} \quad \cdots\cdots\cdots \quad (2)$$

또한 여기서 chromosome 및 genome 전반에서 α* 수준에서 각각 최소 한 차례이상의 false-psitive값이 기대되는 통계량의 threshold 값($F_{Lk,a}$)은 $\alpha_{LK}(T) = \alpha$*에 의해서 산출되어 진다.

Ⅲ. 결과 및 고찰

Table 1은 Bershire와 Yorkshire 두 품종간 교배를 통해 F_1을 생산하고 이들 F_1으로부터 교배에 의해 생산된 F_2 집단의 조사된 경제형질 중 일부 QTL 존재여부를 설정하기 위해 염색체내 위치별 추정된 통계량(*F*-statistics)에 대한 threshold 결정에 사용될 조사형질의 일반능력이다. 육질이 우수하고 성장에 있어서 다소 떨어질 것으로 예측되는 Bershire종과 성장형질에서 상대품종보다 뛰어난 Yorkshire 각각에서 관련성 있는 QTL이 고정되어 있을 것으로 가정하고 이들이 F_1과 F_2 세대로 넘어가면서 분리되어 염색체내에서 위치를 확인할 수 있는 각각의 초위성체 DNA 표지(microsatellite marker) 사이에 존재하게 될 가능성을 확인하게 된다. F_2 집단내 각 형질의 변이가 매우 심한 것으로 나타나 일반적으로 선정된 부계와 모계 각각 품종의 유전적 차별성이 존재하여 이를 형질과의 연관성 있는 QTL 존재를 예측하게 해주는 간접적 지표가 되고 있다.

각각의 형질별 및 대상염색체별로 적용되어야 할 검정 통계량(*F*-statistis)에 대한 threshold 수준이 각기 다르게 나타나 있다(Table 2). 이는 각 형질별, 염색체별로 QTL 분석에서 추정된 통계량(*F*-statistics)이 각각 다른 분포특성을 나타내게 되는데 본 연구에서 분석된 permutation test 과정에서 생성된 10,000회의 Data set에서 추정된 maximum *F*-statistic 분포는 거의 형질별 및 염색체별로 유사한 분포를 나타내었다. 즉 chromosome-wise threshold의 경우 다소

Table 1. Mean and standard deviations for traits of interest measured on 525 F_2 animal

Traits Analyzed QTL mapping	Mean	Std Dev	Range
Carcass weight (kg)	87.08	5.733	67.58-113.40
Last Rib Back Fat (cm)	3.16	0.609	1.27-5.08
Loin Eye Area (cm^2)	35.59	5.684	17.42-55.81
Cholesteral content (mg/100g)	57.72	8.291	28.11-79.15
Marbling score (1-5)	3.80	0.732	2-5

Table 2. Chromosome-wise *F*-statistic threshold derived by permutation test and L&K method

Traits	5%		1%	
	L&K	PT	L&K	PT
Carcass weight	6.7-7.2(6.9)	4.4-5.3(5.0)	8.2-9.2(8.9)	6.0-7.1(6.8)
Last Rib Back Fat	6.2-7.2(6.9)	4.4-5.4(5.0)	8.2-9.2(8.9)	6.1-7.4(6.9)
Loin Eye Area	6.2-7.2(6.9)	4.4-5.3(4.8)	8.2-9.2(8.9)	6.2-7.2(6.7)
Cholesteral content	6.2-7.2(6.9)	4.3-5.3(5.0)	8.2-9.2(8.9)	6.3-7.1(6.8)
Marbling score	6.2-7.2(6.9)	4.3-5.4(5.0)	8.2-9.2(8.9)	5.9-7.1(6.7)

L&K = Lander&Kruglayk, PT = Permutation test.

형질별로 차이를 보이기는 하지만 뚜렷한 차이를 나타내지 못하고 있다. 각 분석 대상 genome 전체(20.5cM)에서 대상 형질 각각과 연관된 QTL 위치를 검정할 경우 발생되는 type I 오차율에 해당하는 검정통계량(*F*-statistic) threshold가 Table 3에 나타나 있다. 5% α 오류가 예상되는 F값에 대한 threshold 값의 경우도 chromosome 수준에서 추정된 형질별 임계값(threshold)과 유사한 경향치가 추정되어 형질별로 커다란 차이를 나타내고 있지 않다(8.11~8.32). 그러나 1% genome-wise threshold의 경우는 형질별로 높은 다양성을 보이고 있다. 형질별 분포 및 random sampling에 의해 이러한 분포가 상이하게 나타나는 것으로 생각되며 일반적으로 genome scan을 통해 QTL 존재여부를 분석할 경우 가장 보편적인 threshold 수준인 5% 및 1% false positive 오차 확률을 적용시켜 특정 염색체 위치에서의 경제형질 연관 QTL 존재 여부를 검정하고 있다. 본 연구의 경우 QTL 위치 확인을 위한 임계값(threshold)의 수준을 적용함에 있어 실제 분석에 이용된 자료로부터 경험적인 검정 통계량 분포를 이용한 (pemutation test) threshold 적용이 필요할 것으로 생각된다. 특히 유전표지(microsatellite marker)가 염색체내 10cM~20cM 정도의 간격으로 분포되어 비교적 조밀도가 낮은 한계성을 가짐과 동시에 분석대상 형질들의 상이한 분포 특성을 감안하여 검정통계량에 대한 임계값을 실제의 경험적인 통계량 분포를 이용하는 것이 매우 합리적일 것으로 생각된다(spelman 등, 1996). 분석에 사용된 5종류의 형질과 연관성이 있는 것으로 보이는 QTL의 위치를 permutation test에 의해 형질별, 염색체별로 설정된 threshold에 따라 염색체 1번의 48cM 위치에 F_2 집단의 marbling score(MS) 변이중 4.3%를 차지하는 QTL이 존재하는 것으로 분석되었으며(table 4) 이 위치에 존재하게 되는 QTL의 false positive 오차는 분석대상 전체 게놈수준에서 5% 이내로 추정되어 근내지방 관련 형질과의 연관성이 높은 QTL의 존재를 강력히 시사해주고 있다. 이러한 결과는 다른 품종간 교배 reference family를 사용하여 염색체 1번과 3번 각각에서 근내지방도에 영향을 주는 QTL이 존재할 가능성이 있다고 보고한 de Koning 등

Table 3. Genome-wise *F*-statistic thresholds derived by permutation test and L&K method

Traits	5%		1%	
	L&K	PT	L&K	PT
Carcass weight	10.5	8.2	12.3	10.0
Last Rib Back Fat	10.5	8.3	12.3	10.1
Loin Eye Area	10.5	8.2	12.3	9.9
Cholesteral content	10.5	8.3	12.3	10.0
Marbling score	10.5	8.1	12.3	9.8

L&K = Lander&Kruglayk, PT = Permutation test.

Table 4. Evidence for QTL significance 5% chromosome-wise level for 5 traits derived, estimated significance levels(*F*-value), location and % of F_2 variance explained by each QTL

SSC	Traits	F-value [a]	Location(cM)	% variance [b]
1	Last Rib Back Fat(cm)	6.61	66	3.03
1	Loin Eye Area(cm^2)	10.34**	29	4.21
1	Marbling score(1-5)	8.42*	48	4.30
4	Carcass weight(kg)	11.76**	123	5.97
4	Loin Eye Area(cm^2)	7.87	92	4.20
4	Last Rib Back Fat(cm)	5.86	101	3.18
5	Last Rib Back Fat(cm)	9.51*	113	4.83
7	Last Rib Back Fat(cm)	7.27	74	3.69
7	Carcass weight(kg)	7.69	95	4.68
8	Carcass weight(kg)	7.33	48	3.36
8	Marbling score(1-5)	5.92	40	3.61
10	Marbling score(1-5)	5.11	3	3.24
12	Last Rib Back Fat(cm)	4.78	81	4.52
13	Last Rib Back Fat(cm)	5.35	36	2.69
13	Carcass weight(kg)	5.52	54	2.61
14	Last Rib Back Fat(cm)	5.29	57	2.09
14	Carcass weight(kg)	5.51	58	2.30

[a] Chromosome-wise *F*-sattistic thresholds at the 5% level, as determied by permutation test.

[b] % Variance = genetic variance at the QTL based on estimated additive and dominance effects, as a percent of the residual variance in the F_2.

** Significant at the 5% genome-wise level.

* Significant at the 1% genome-wise level.

(1999)의 결과와 유사한 경향을 보이고 있다. 일반적으로 최근의 몇몇 연구결과를 보면 체내 지방 축적과 관련된 형질에 영향을 주는 QTL이 염색체 4, 6, 7 및 13에 존재할 것으로 예측하는 보고(Moser, 1998; Nezer, 1999; Pasek 등, 1999)와 본 연구결과를 비교해 보면 4번과 7번 그리고 13번에서는 유사한 연구결과를 나타내었으며 몇몇 보고자와 달리 염색체 1번, 5번 14번에서 동 형질에 영향을 주는 QTL의 존재 가능성을 시사해 주고 있으며 특히 5번 염색체에서는 매우 강력한 QTL 존재 가능성을 보여주고 있다(Marklund 등, 1999; Yu 등, 1995; Andersson 등, 1994; Rothschild 등, 1995; Bidanel 등, 1996; 1996; Moser 등, 1998; Wang 등, 1998).

Fig. 1는 1번 염색체에서 등심단면적(LEA)와 연관된 QTL 분석결과를 나타낸 그림인데 1번 염색체의 연관지도(cM) 단위에서 각각 1%

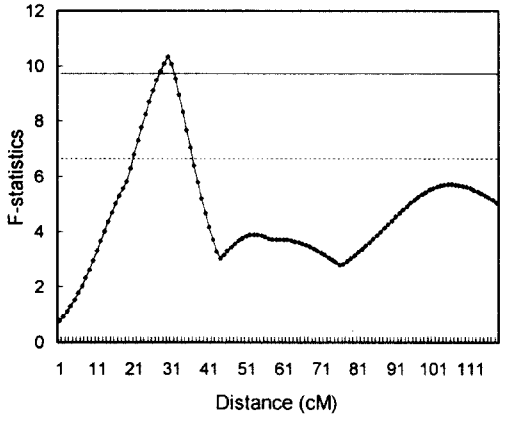

Fig. 1. *F*-statistic profile of LEA for SSC1. The *F*-statistic is plotted against the relative position in centimorgan(cM). Threshold (false positive error rate) are for 5% chromosome-wise(-----) and 1% genome-wise (——)

Table 5. Number of detected QTL based on different significance thresholds at the genome-wise level

Traits	5%		1%	
	L&K	PT	L&K	PT
Carcass weight	1	1	0	1
Last Rib Back Fat	0	1	0	0
Loin Eye Area	0	1	0	1
Cholesterol content	0	0	0	0
Marbling score	0	1	0	0
total	1	4	0	2

L&K = Lander&Kruglayk, PT = Permutation test.

Chromosome-wise threshold와 genome-wise threshold를 넘는 유의적인 통계량을 가진 QTL이 약 30cM 주변 부위에 존재한다는 것을 강력히 시사해 주고 있다.

본 연구에서는 검정통계량에 대한 임계값을 정함에 있어 각각 다른 2종류의 방법에 의해 추정하였다. 분석에 이용된 5개의 형질에 대해 게놈 전체 5%의 수준에서 LK방법을 적용할 경우 단 1개의 QTL이 유의적으로 인정되며 PK 방법에 의한 임계값을 적용할 경우 5% 수준에서는 4개의 QTL이 유의한 것으로 인정되고 아울러 1%의 경우 2종류의 QTL 존재에 대한 통계적인 근거를 제시하게 된다(Table 5). 따라서 본 연구의 결과로 미루어보아 게놈 전체에서의 개관적 QTL 존재 여부 및 개략적인 위치의 확증을 위해 산출된 검정통계량의 수준을 정하는 임계값은 PT의 방법을 적용할 경우 true negative error를 최소화하여 QTL 탐색의 보다 많은 기회를 부여 할 수 있으며 특히 양적형질에 영향을 미치는 유전자 존재 가능성 예상 지역에서의 보다 많은 genetic marker를 통한 미세 지도작성과 특정 지역의 QTL로서의 후보유전자 추적을 위한 연구설정의 전 단계(initial stage)에서 중요한 정보를 제공할 수 있으리라 생각된다.

Ⅳ. 요 약

양적형질 유전자좌위(Quantitative trait loci; QTL) 연관지도 작성을 위해 regression interval mapping method에 의해 Berkshire종과 Yorkshire종간 교배를 통해 생산된 F_2 집단에서 실시하였다. 염색체내 QTL 위치를 결정하기 위해 regression 모델을 통해 계산된 검정통계량(*F*-statistic)에 대한 유의적인 threshold 수준의 설정은 permutation test 및 Lander와 kruglyak (1995)에 의해 제시된 방법으로 산출하였다. 525두 F_2 개체에 대해 조사된 기록 중 5형질(도체중, 등심 단면적, 근내지방 교잡도, 콜레스테롤 함량, 척추 늑골 등지방 두께) 기록을 분석에 이용하였고 genome 전체에 걸친 125개의 microsatellite marker에 대해 3세대 집단 모두 개체에 대해 유전자형을 조사하였다. 회귀분석 모형에 따라 additive 및 dominance 효과를 추정하였으며 이때 모든 회귀계수 값과 *F*-검정통계량은 각각 1cM 단위로 추정하였다. 각 형질별, 염색체별로 10,000회의 permutation에 의해 genome-wise 및 chromosome-wise threshold를 추정하였다. Lander와 Kruglyak(1995)에 의해 제시된 방법으로 산출된 threshold 값은 매우 높게 추정되어 이러한 threshold의 적용시 실제로 QTL 존재 여부를 인정할 수 있는 경우의 수가 permutation에 의해 유도된 threshold를 적용했을 때보다 상대적으로 적은 결과를 보였다. 5% genome-wise threshold의 경우 형질별로 다소 상이한 경향을 나타냈으며 분석에 활용된 5개 형질에 대해 총 4개의 QTL이 5% genome-wise 수준에서 검색되었다.

Ⅴ. 인 용 문 헌

1. Andersson L, Haley CS, Ellegren H, Knott SA,

Johansson M. et al. 1994. Genetic mapping of quantitative trait loci for growth and fatness in pigs. Science 263, 1771-1774.
2. Archibald A, Brown J, Couperwhite S, McQueen H, Nicholson D et al. 1994. The PiGMaP consortium linkage map of the pig (Sus scrofa). Mamm Genome 6, 157-175.
3. Bidanel, J. P., Milan, D., Chevalet, C., Woloszyn, N., Caritez, J. C., Gruand, J., Le Roy, P., Bonneau, M., Renard, C., Vaiman, M., Gellin, J., and Ollivier, L. 1996. Chromosome 7 mapping of a quantitative trait locus for fat androstenone level in Meishan X Large White F2 entire male pigs. Proceedings EAAP meetings.
4. Churchill G. A. and Doerge R. W. 1994. Empirical threshold values for quantitative trait mapping. Genetics 138, 963-971.
5. de Koning, D., Janss, L. L. G., Rattink, A. P. van Oers PAM. and de Vries B. J. 1999. Detection of quantitative trait loci for back fat thickness and intramuscular fat content in Pigs (Sus scrofa). Genetics 152, 1679-1690.
6. de Koning, D., Harlizius, B., Rattink, A. P., Bovenhuis, H. and Groenen, M. A. M. 2000a. Detection and characterization of quantitative trait loci for carcass and meat quality traits in pigs. Proc Europ Assoc Anim Prod 6, 3
7. de Koning, D, Rattink, A. P., Harlizius, B., van Arendonk, A. M. J. and Brascamp, W. E. 2000b. Genome- wide scan for body composition in pigs reveals important role of imprinting. Proc Natl Acad Sci 97, 7947-7950.
8. Fisher, R. A. 1935. The logic of inductive inference. J. Roy. Stat. Soc. 98:39-54.
9. Green, P., Falls, K. and Crooks, S. 1990. Documentation for CRIMAP, version 2.4. Washington Univ. School of Medicine, St. Louis, MO.
10. Haley, C. S., Knott, S. A. and Elsen, J. M. 1994. Mapping quantitative trait loci in crosses between outbred lines using least squares. Genetics 136, 1195-1207.
11. Haley, C. S. and Knott, S. A. 1992. A simple regression method for mapping quantitative trait loci in line crosses using flanking markers. Heredity 69, 315-324.
12. Lander, E. S. and Bostein, D. 1989. Mapping mendelian factors underlying quantitative traits using RFLE linlage maps. Genetics 121:185-190.
13. Lander, E. S. and Kruglyak, L. 1995. Genetic dissection of complex traits: guide lines for interpreting and reporting linkage results. Nature Gentetics 11, 315-324.
14. Marklund, L., Nystrom, P., Stren, S., Andersson, L., Andersson, E. and L. 1999. Confirmed quantitative trait loci for fatness and growth on pig chromosome 4. Heredity 82, 134-141.
15. Moser, G., Muller, E., Beeckmann, P., Yue, G. and Geldermann, H. 1998. Mapping QTLs in F_2 generations of Wild Boar, Pietran and Meishan pigs. Proc 6th World Congress Quantitative Genetics of Livestock 26:478-481.
16. Nezer, C., Moreau, L., Brouwers, B., Coppieters, W. and Detilleux, J. 1999. An imprinted QTL with major effect on muscle mass and fat deposition maps to the IGF2 locus in pigs. Nat Genet 21, 155-156.
17. Pasek, A., Wilkie, P., Flickeenger, G., Rohrer, G. and Alexander. L 1999. Interval mapping of growth in divergent swine cross. Mamm Genome 10, 117-122.
18. Rohrer, G. A., Alexander, L. J., Hu, Z., Smith T. P. L. and Keele, J. W. 1996. A comprehensive map of the porcine genome. Genome Res 6, 371-391.
19. Rothschild, M. F., Liu, H. C., Tuggle, C. K., Yu, T. P. and Wang, L. 1995. Analysis of chromosome 7 genetic markers for growth and carcass performance traits. J Anim Breed Genet 112, 341-348.
20. Spelman, R. J., Coppieters, W., Karim, L., Van Arendonk, J. A. M. and Bovenhui, H. 1996. Quantitative trait loci analysis for five milk production traits on chromosome six in the Holstein-Friesan population. Genetics 144:1799-1808.
21. Wang, L., Yu, T. P., Tuggle, C. K., Liu, H. C. and Rothschild, M. F. 1998. A directed search for quantitative trait loci on chromosomes 4 and 7 in the pig. J Anim Sci 76, 2560-2567.
22. Yu, T-P, Wang, L, Tuggle, C. K. and Rothschild, M. F. 1999. Mapping fatness and growth on pig chromosome 13: a search in the region close to the pig PIT1 gene. J Anim Breed Genet 16, 269-280.

(접수일자 : 2001. 11. 29 / 채택일자 : 2002. 2. 4)