

종설

소의 경제형질 관련 후보 유전자 및 Microarray 연구현황

유성란* · 이준현**

충남대학교 농업생명과학대학 동물자원과학부*, 형질전환복제돼지연구센터**

Current Research Status for Economically Important Candidate Genes and Microarray Studies in Cattle

S. L. Yu* and J. H. Lee**

Division of Animal Science & Resources*, Research Center for Transgenic Cloned Pigs**

College of Agriculture & Life Sciences, Chungnam National University

ABSTRACT

Researches in livestock are currently actively progressing to improve economically important traits using DNA markers. In cattle, the candidate genes have been selected based on their known functions in the target QTL (quantitative trait locus) region in order to identify QTN (quantitative trait nucleotide) for improving productivities. In this review, molecular genetic studies for the meat related traits, one of the major determinant of market prices, have been fully described. Also recent emerging microarray technique for identifying candidate genes in cattle has been discussed. In case of microarray, cDNA microarrays have been replaced to oligoarrays in order to minimize the experimental errors in cattle. Since the first draft of bovine genome sequences was appeared in the public domain, more markers in relation to the quantitative traits will be discovered in a short period of time and genes affecting difficult-to-measure traits, such as disease resistance, can also be selected for marker assisted selection in near future.

(Key words : Candidate genes, Cattle, DNA marker, Microarray, Quantitative trait locus)

I. 서론

주요 경제가축 중 소는 약 9,000~11,000년 전부터 이미 사람들에 의해 가축화되었고, 주요한 식량 자원으로써 사람들의 건강과 밀접한 관계를 가지고 오랜 기간 동안 우량한 개체들을 선발하여 왔다. 오래전의 개체선발은 측정된 표현형만을 기초로 하여 선발, 개량되어져 왔으나 1990년대를 기점으로 하여 형질과 관련된 marker의 정보를 이용한 육종으로 유전적 능력을 개량하는 시대가 열리게 되었다. 유전

자의 선택은 첫째, 유전자의 기능이 이미 알려져 있어 이 기능을 바탕으로 하는 후보유전자 접근(candidate gene approach) 방법과 둘째, 다른 종에서의 결과를 바탕으로 하는 비교유전체 방법을 이용한 위치 후보 유전자 접근(positional candidate gene approach) 방법, 그리고 세 번째로 소의 genome 전체에 고루 존재하는 microsatellite를 이용하거나 이미 bovine genome project를 통해 얻어진 염기서열의 결과를 이용하여 전체 genome 중 경제형질에 영향을 줄 수 있는 economic trait loci(ETL)을 찾아내는 whole genome scan 방

Corresponding author : J. H. Lee (Research Center for Transgenic Cloned Pigs, Division of Animal Science & Resources, College of Agriculture & Life Sciences, Chungnam National University, Daejeon 305-704, Korea.)

Tel : 042-821-5779, Fax : 042-825-9754, e-mail : junheon@cnu.ac.kr

법들이 주로 이용되어지고 있다. 이로써 얻어진 결과들은 DNA marker를 선발하고 선발된 marker의 정보를 바탕으로 개체를 선발하는 방법인 marker assisted selection(MAS)에 이용되고 있다. 최근에는 MAS를 동물 산업에 있어 핵심기술 분야로 여겨 현재 여러 나라들에서 연구되어지고 있다. 그 결과 소뿐만 아니라 돼지 및 양 등에서도 개체를 선발하는데 산업적으로 이용하고 있다. 그 뿐 아니라 최근까지 소에서 200개 이상의 양적형질좌위(quantitative trait locus; QTL)와 28개의 monogenic traits가 보고되어 지고 있다(Sonstegard와 Van Tassell, 2004). 지금까지의 연구는 형질과 관련된 유전자의 선별이 많이 이루어졌으나 이 유전자들의 변이만으로는 원인 유전자라고 단정 지을 수 없다. 따라서 후보 원인 유전자의 기능에 대한 연구도 활발히 진행되고 있으며 이 분야를 연구하는 학문인 기능 유전체학(functional genomics)이 생기게 되었다. 현재 유전자 기능에 대한 연구들은 주로 사람과 쥐를 이용해서 많이 보고되고 있다. 사람의 경우는 사람의 조직에서 유래한 세포주, 쥐의 경우는 ES(embryonic stem) cell과 확립된 세포주들을 이용하여 유전자를 knock out 시켜 유전자의 발현을 막거나 유전자를 과발현시켜 이들 유전자의 기능을 알아내고 있다. 하지만, 소에서는 직접적으로 유전자 기능을 확인하는 실험이 어렵기 때문에 같은 환경조건에서 다른 형질을 나타내는 개체를 선별하여 서로 비교하므로 형질관련 유전자를 찾고 이 유전자의 특정 single nucleotide polymorphism(SNP)들을 확인하는 방향으로 연구가 진행이 되고 있을 뿐 아니라 최근에는 소에서도 기능 유전체학의 한 분야인 microarray가 제작되어 이를 이용하여 형질 관련 유전자를 선발하는 실험들이 진행되고 있다. microarray는 많은 수의 유전자 발현을 한 번에 볼 수 있는 이점이 있어 2000년대 들어서면서부터 차츰 많은 연구가 이루어지고 있다. 최근 이 microarray를 이용한 실험들은 소의 면역반응에 따른 차등발현 유전자들의 분석과 품종간, 조직간 및 발달 단계에 따라 유전자의 발현을 비교 분석하였으며 이 분야는 현재 상당히 빠른 속도로 발전되므로 앞으로

더 많은 연구결과가 보고될 것으로 예상된다. 궁극적으로 이런 연구 결과들은 소의 유전자의 기능을 유추하여 더욱 많은 후보 유전자들과 원인 유전자들을 밝혀내는 방향으로 연구가 진행될 것으로 사료된다. 따라서 본 논문에서는 소에서 현재까지 밝혀진 경제형질 관련 후보유전자들과 기능 유전체학의 한 부분으로 최근 소의 경제형질관련 유전자를 찾기 위한 방법 중 하나인 microarray를 이용한 연구동향에 대하여 살펴봄으로서 현재까지 발표된 소의 경제형질 관련 유전자를 재검토함은 물론 미래의 연구 방향을 제시하여 주는 중요한 기반이 될 것으로 생각된다.

II. 본 론

1. 경제형질에 영향을 미치는 주요 유전자

(1) 후보유전자 접근방법(Candidate gene approach)

후보유전자 접근방법은 크게 두 가지로 나뉜다. 첫째, 형질발현에 영향을 미치는 유전자나 생화학적 경로 등에서 이미 기능이 알려져 있는 유전자를 후보유전자로 선택하거나 둘째, 다른 종에서 형질과 관련이 있는 것으로 알려진 유전자를 선택하여 형질과의 연관성을 규명하는 방법으로 최근까지는 형질이 다르게 나타나는 개체에서 특정 SNP를 조사하였고 이를 개체 선발에 이용하는 회사들이 설립되어 유전자 검사를 통하여 몇 개의 형질만이 선별되고 있는 실정이다. 하지만 대부분의 경제형질은 하나의 형질에 많은 유전자들이 작용하기 때문에 밝혀진 유전자들이 형질관련 유전자들인지를 밝히기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

가. 육질관련 후보유전자(Candidate genes for meat quality)

육우에 있어서 육질과 관련된 중요한 형질들은 meat tenderness, marbling score 등이 있다. 이 형질에 관여하는 유전자들은 소에 비해 돼지에서 많이 보고되었을 뿐 아니라 돼지에서는

이를 산업적으로도 활용하고 있다(Dekkers, 2004). 그러나 최근에는 소에 대한 연구가 많이 늘어나고 있는 실정으로 이와 관련된 유전자들에 대한 연구 보고가 많이 나오고 있는데 육우는 주로 육질에 관여하는 유전자들의 선발이 주요 관심사이다. 따라서 앞으로 육질에 대한 유전 정보들이 더욱 늘어날 것으로 사료된다.

최근까지 소에서 육질과 관련이 있는 후보 유전자들은 다음과 같다. Meat tenderness에는 대표적으로 micromolar calcium-activated neutral protease 1(CAPN1), calpastatin(CAST) 유전자들이 알려져 있고, marbling score와 관련이 있는 유전자는 diacylglycerol O-acyltransferase 1(DGAT1), leptin(LEP), 및 thyroglobulin(TG) 유전자 등이 있다. 이 유전자들 중 SNP와 형질과의 연관성을 확인하여 확실히 형질과 관련이 있는 원인 유전자들은 특허를 통해 상업적으로 이용하고 있다.

Meat tenderness와 관련이 있는 유전자인 CAPN1은 cystein protease를 encode하고 postmortem tenderization시 첫 번째 효소 역할을 하여 Warner Bratzler Shear Force(WBSF) scores를 줄여 meat tenderness에 영향을 주는 유전자로 알려져 있으며(Geesink와 Koochmariaie, 1999; Juszcuk-Kubiak 등, 2004), meat tenderness QTL이 존재하는 것으로 알려진 BTA29의 염색체 말단에 위치하고 있고 세 개의 SNP가 존재한다고 보고되어 있다(Smith 등, 2000; Page 등, 2002; Juszcuk-Kubiak 등, 2004). 이 SNP들 중에서 Page 등(2002)에 의해 보고된 2개의 SNP는 American Simmental Association(ASA)과 Cycle VII populations에서 조사한 결과 shear force에 중요한 관련성을 보였다. 이 연구결과를 바탕으로 미국의 GENESEEEK 사(<http://www.geneseek.com/index.sp>)에서 meat tenderness DNA marker로서 유전자 검사를 하고 있고, 호주의 Genetic Solutions사(<http://geneticsolutions.com.au>)에서는 CAPN1과 CAST 두 개의 유전자를 GeneSTAR® Tenderness DNA marker로 사용하고 있다. 최근에는 Casas 등(2005)이 CAPN1 유전자의 경우에 *Bos indicus*에서도 meat tenderness 및 hump height와 관련이 있음을 보고하였다.

CAST는 postmortem tenderization을 조절하는

calpain의 억제제(endogenous inhibitor)로 BTA7에 위치하고 있다(Bishop 등, 1993). 이 유전자는 Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP), Single-Strand Conformation Polymorphism (SSCP) 및 Polymorphic microsatellite들의 방법에 의해 다형현상(polymorphism)들이 확인되었다(Bishop 등, 1993; Lonergan 등, 1995; Cockett 등, 1995; Chung 등, 1999; Nonneman 등, 1999; Chung 등, 2001). 이 유전자의 다형현상들을 이용하여 Genetic Solutions사에서 GeneSTAR® Tenderness DNA marker 실험에 사용하고 있다.

Marbling score와 관련이 있는 유전자로 알려진 DGAT1 유전자는 유우의 BTA14 염색체에 위치하고 있으며 missense mutation을 통해 유우의 구성분과 유량에 관련이 된다고 보고되어졌다(Grisart 등, 2002). 하지만, 최근 Moore 등(2003) 및 Thaller 등(2003)에 의하면 우유뿐만 아니라 근육 내 지방 축적에도 확실한 효과가 나타나는 것으로 보고하였는데 근육 중 *semitendinosus*에서만 효과가 있고 *longissimus dorsi*에서는 DGAT1에 의해서 효과가 나타나지 않는다고 보고하였다.

TG는 갑상선 호르몬의 전구단백질로 BTA4에 위치하고 marbling score와 관련되어 있음이 Barendse(1999)에 의해 밝혀졌다. 호주의 Genetic Solutions 사에서는 이 유전자를 이용하여 GeneSTAR® marbling marker로 사용하고 있다.

LEP는 지방세포(adipocyte)에서 현저하게 분비되는 호르몬으로 사료의 흡수, 에너지 평형, 번식력 및 면역기능을 조절하고 이 호르몬의 수준이 증가하게 되면 체내의 지방 덩어리가 증가하게 되므로 비만과 관련이 있는 유전자로 BTA4에 위치하는 것으로 밝혀졌다. 또한 이 유전자 내에 존재하는 SNP에 의해 leptin mRNA량이 변화하고 이를 통해 carcass fat content가 달라진다(Buchanan 등, 2002). 이 결과를 가지고 LEP의 혈청의 농도를 조사한 결과 carcass composition (marbling, back fat depth, percentage of kidney, pelvic and heart fat relative to carcass weight (KPH) fat)이 연관되어 있음을 확인하였다(Geary 등, 2003). 이 다형현상을 이용하여 Igenity사(<http://us.igenity.com/>)에서 육우의 carcass quality grade

와 우유의 유량을 검사하고 있다. 또한, 임 등 (2004)에 의해 LEP 유전자의 exon2에 존재하는 SNP를 한우에서 확인한 결과 한우도체율과 도체중에 유의성을 나타내었다.

lipoprotein lipase(LPL)는 유미미립(chylomicron)과 초저밀도지질단백질에 존재하는 중성지방(triglyceride)을 가수분해하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 유전자로서 한우에서 SNP를 조사하여 형질과 비교한 결과 intron 5에서 나타나는 SNP에 의해 근내지방도와 유의성이 있음을 확인하였다(이 등, 2004).

나. 체구성을 위한 후보 유전자(Candidate genes for body composition)

육우에 있어서 중요한 경제형질 중 하나인 육량에 영향을 미친다고 알려진 유전자는 myostatin(MSTN)이다. 이 유전자는 muscle hypertrophy locus(mh)인 BTA2의 centromeric end 부위에 위치하며 “double muscling” 표현형을 나타내는 주요 원인 유전자로 밝혀졌다(Charlier 등, 1995; Smith 등, 1997). MSTN은 transforming growth factor- β superfamily의 member로 skeletal muscle mass의 negative regulator 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 따라서 이 유전자를 이용하여 knock out mice를 만들 경우 제대로 기능을 하지 못하게 되어 근비대증(muscular hypertrophy phenotype)이 나타났다(McPherron 등, 1997). 소에서도 같은 현상이 나타나는데 주로 Belgian Blue cattle breed(BBCB)의 경우 MSTN 유전자내에 11 bp가 삭제되어 나타났고, Austriana breed에서도 같은 돌연변이가 관찰되었다(Grobet 등, 1997; 1998). 대조적으로는 Piedmontese는 exon 3에 missense mutation에 의해서 근비대증이 나타났으며(McPherron과 Lee, 1997) 이외에도 유럽의 10개 소 품종에서(Belgian Blue, Blonde d'Aquitaine, Charolais, Gasconne, Limousin, Maine-Anjou, Parthenaise, Asturiana, Rubia Gallega, Piedmontese) 7개의 다른 다형현상이 밝혀졌다(Grobet 등, 1998).

Myophosphorylase(PYGM) 유전자는 codon 489번이 missense mutation이 일어나게 되면 myophosphorylase 결핍(McArdle's disease)이 일어나게 되는데 phosphorylase는 근육 내 glycogen을

glycosyl 단위로 방출시키는 효소로 이 유전자의 돌연변이에 의해서 exercise intolerance, 근육통(myalgia) 및 미오글로빈뇨증(myoglobinuria)이 나타나게 된다. 하지만, 이 돌연변이는 Charolais에서만 나타나고 상염색체성 열성유전자의 형태로 유전된다고 알려져 있다(Angelos 등, 1995; Tsujino 등, 1996; Soethout 등, 2002).

몸을 구성하는 근육의 증가와 관련이 있는 GHR은 BTA20에 위치하고 있는 유전자로(Moody 등, 1995; Solinas-Toldo 등, 1995) 성장호르몬과 상호작용하여 세포의 성장과 대사에 작용하는 유전자로 알려져 있다. 이 유전자의 exon 10번 내에 다형현상이 존재하는데 이 다형현상을 Piedmontese Breed에 분석한 결과 drip losses와 밀접한 관계가 있음을 확인하였다(Di Stasio 등, 2005).

다. 우유와 관련된 후보 유전자(Candidate genes for milk related traits)

유단백질은 casein(α S1-CN, α S2-CN, β -CN 및 κ -CN) 및 whey protein(β -lactoglobulin와 α -lactoalbumin)들을 주요 단백질로 구성하고 있는데, 이 유전자들의 유전학적 다형현상으로 몇 가지 다형이 나타나고 이로 인해 유량, 유 성분 그리고 치즈의 양에 변화가 나타난다고 알려져 있다(Martin 등, 2002). Casein들 중에서 kappa-casein(κ -CN, CASK, CSN3)은 우유의 교질입자(micelle)를 안정화시키는 유단백질로 오래전부터 연구가 되어져 왔다. 이 유전자는 몇 가지 대립유전자 변이체(allelic variant)들을 가지는데 B 변이체에서 유단백질량과 유함유량에 좋은 효과를 보였다. 또한 β -lactoglobulin의 AA 유전자형에서 유단백질량에 긍정적인 효과(positive effect)를 보였고 BB 유전자형에서는 유지방 함유량에 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다(Tsiaras 등, 2005).

Diacylglycerol o-acteltransferase 1(DGAT1) 유전자는 cellular diacylglycerol와 장내 지방 흡수(intestinal fat absorption), 지단백질의 집합(lipoprotein assembly), 지방조직의 형성(adipose tissue formation) 및 비유기(lactation)와 같은 생리학적 과정의 대사에 중요한 역할을 한다

(Cases 등, 1998). 이 유전자는 BTA14에 위치하고 유지방 성분에 주요한 효과를 가지는 양적형질좌위를 mapping하면서 위치후보 유전자로 알려졌고(Grisart 등, 2002; Winter 등, 2002) 이 유전자의 아미노산 lysine이 alanine(K232A)으로 대체되므로 New Zealand, Dutch, German, Israeli Holstein-Friesian(HF) 및 Polish Black-and-White cattle에서 유성분 및 유량 형질에 관련이 있는 것을 확인하였다(Grisart 등, 2002; Spelman 등, 2002; Thaller 등, 2003; Weller 등, 2003; Grisart 등, 2004; Pareek 등, 2005).

Signal transducers and activators of transcription 5A(STAT5A) 유전자를 생쥐의 genome에서 제거한 결과 이 유전자가 유선의 발달에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 보고되어졌다(Teglund 등, 1998). 이를 토대로 Brym 등(2004)에 의해 STAT5A의 intron 9에서 위치하는 SNP를 찾고 이를 Polish Black-and-White 및 Jersey 종에서 조사한 결과 Jersey에서 유량과 유단백, 유지방량이 유전자형에 따라 다르게 나타나는 것을 보고하였다.

LEP 유전자는 육질과도 관련이 있는 유전자로 Liefers 등(2002; 2003)에 의해 홀스타인종 암소에서 다형현상과 유단백질의 퍼센트를 조사한 결과 현저한 차이를 보였다. 이 다형현상을 이용하여 Igenity사(<http://us.igenity.com/>)에서 유우의 유량을 검사하는 DNA marker로 이용하고 있다.

Growth hormone receptor(GHR) 유전자는 transmembrane 단백질로 성장호르몬과 결합하는 수용체이다. 성장 호르몬은 비유기의 시작과 유지에 있어서 중요한 유전자로 알려져 있다. 성장호르몬에 결합하는 GHR은 BTA20에서 위치하며 유량과 유성분에 강한 효과를 가지고 있는 유전자로 위치후보 유전자로 알려져 있다(Barendse 등, 1997; Arranz 등, 1998). 이 유전자의 transmembrane 부위에 위치하는 아미노산 phenylalanine이 tyrosine (F297Y)으로 대체되면 유량과 유성분에 변화가 일어난다(Blott 등, 2003).

Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 alpha(PPARGC1A) 유전자는 에너지, 지방 및 glucose 대사에서 중요한 역할을 하는 유전자로 BTA6에서 유지방 합성과 관련

이 있는 후보 유전자로 확인되었다. 이 유전자의 polymorphism들을 조사한 결과 11개의 SNP들이 존재하였고 그 중 intron 9의 SNP가 유지방에서 관련성이 있다고 보고되었다(Weikard 등, 2005).

라. 기타 형질의 관련된 후보 유전자(Candidate genes for other traits)

소의 경제형질은 이외에도 congenital defects와 appearance 등의 형질이 있다. congenital defects를 일으킬 수 있는 유전자는 최근까지 27개의 유전자가 밝혀져 있으며(Dekkers, 2004; Lee와 Park, 2005; <http://www.angis.org.au/Databases/BIRX/omnia/>), appearance에 관련된 유전자는 melanocyte-stimulating hormone receptor(MSHR)와 mast cell growth factor(MGF) 유전자로 이 유전자들에 의해 모색이 결정된다고 알려져 있다(Joerg 등, 1996; Seitz 등, 1999). 이밖에도 모색에 영향을 주는 유전자들은 <http://skyway.usask.ca/~schmutz/colors.html>에서 확인할 수 있다.

(2) Genome scan approach

소의 염색체는 29쌍의 상염색체와 한 쌍의 성염색체 XX 또는 XY로 구성되어 있으며 사람과 비슷한 3백만 염기쌍으로 구성되어 있다. 이 genome 중 양적형질과 관련된 중요한 경제형질에 영향을 주는 유전자와 관련된 염색체 위치를 양적 형질좌위라 하고 이 부위는 전체 genome에 널리 퍼져 있는 많은 informative marker인 microsatellites를 이용하여 추정하여 왔다. 하지만, 최근에는 사람의 whole genome sequence가 공개된(International Human Genome Sequencing Consortium, 2004) 후 몇몇 동물의 whole genome project들도 시작되었는데 bovine genome project는 Human Genome Sequencing Center인 Baylor 의과대학에서 2003년부터 시작하였고, 2004년 10월에 free public databases에 3.3-fold coverage를 가진 초안이 공개되어졌으며 최근 2005년 7월에는 6.2-fold draft가 계속적으로 sequencing되어져 두 번째 초안이 보고되었다. 최근 보고에 의하면 7~8-fold가 2006년 3월에 assembly될 것으로 예상하고 있다

(<http://www.genome.gov/>). 따라서 이 염기서열을 이용하여 우리가 알고 있는 양적 형질좌위의 경제형질과 관련된 유전자를 직접 찾아나가는 방법이 시도되어지고 있다.

가. 양적 형질좌위지도(Quantitative trait locus mapping)

양적 형질좌위지도 작성을 위해서는 우선 resource population이 조성되어야 하고 이 집단에 속한 개체들의 표현형 성적이 측정되어야 한다. 또한 측정치와 marker와의 연관관계에 기초하여 양적 형질좌위가 결정되어진다. 따라서 resource population의 조성은 양적 형질좌위지도에 있어서 매우 중요한 부분을 차지하고 있다. 육우의 resource population은 현재 세계적으로 3개 연구 그룹에 의해 만들어져 있는데 호주의 CSIRO group은 Charolais × Brahman F1 bulls의 half-sib family(Davis 등, 1998), 미국의 Texas A&M group은 Angus × Brahman F2 와 double reciprocal

backcross로 full-sib families(Taylor 등, 1998), 또 다른 그룹인 U. S. Meat Animal Research Center (USMARC)에서는 몇 가지 mapping populations 를 만들었는데 single *Bos taurus* × *Bos indicus* F1 bull을 *Bos taurus* 암컷과 교배한 halfsib (Stone 등, 1999)과 하나의 Belgian Blue × MARC III(1/4 Angus, 1/4 Herford, 1/4 Red Poll, 1/4 Pinzgauer) sire와 하나의 Piedmontese × Angus sire를 기초로 한 halfsib을 조성하여 연구에 이용하고 있다(Casas 등, 2000; 2001; 2003; 2004). 이 그룹들은 모두 성장과 육질을 중심으로 연구를 하고 있고 *Bos taurus*와 *Bos indicus* 종을 서로 교배하여 실험 설계에 이용하고 있다. 최근에 USDA의 다른 그룹에서는 Hereford × composite double backcross populations (1/2 Red Angus, 1/4 Tarentaise, 1/4 Charolais)를 확립하였다(Grosz와 MacNeil, 2001; MacNeil와 Grosz, 2002). 이와 같은 집단을 이용하여 양적 형질좌위의 위치는 Table 1과 Table 2에 나타나 있다.

Table 1. Summary of QTL locations affecting growth traits using microsatellite markers in cattle¹⁾

Trait	BTA	Position (marker)	Reference
BWT	1	(BMS1789~BMS4014) 100~135 cM	Stone 등(1999) Casas 등(2003)
	2	117~129 cM (BM2113~OARFCB11) 31~ 75 cM	Casas 등(2000), Kim 등(2003) Casas 등(2003)
	3	113~128 cM (BM2924~RM309) 21~ 58 cM	Kim 등(2003) Casas 등(2003)
	4	95~105 cM (BPGM~RM88)	Kim 등(2003)
	5	90 cM 38~ 56 cM (CSSM34~ETH10) 53~ 75 cM	Davis 등(1998) Kim 등(2003) Casas 등(2003)
	6	48~ 51 cM 0~ 7 cM (BMS1095~BM6026)	Davis 등(1998), Casas 등(2000) Kim 등(2003)
	7	2 cM	Stone 등(1999)
	14	0 and 42 cM	Davis 등(1998)
	18	116 cM	Davis 등(1998)
	20	0~ 24 cM	Casas 등(2004)
	21	4 cM 52~ 73 cM (TGLA337~CSSM18) 0~ 10 cM 50~ 63 cM	Davis 등(1998) Kim 등(2003) Casas 등(2003) Casas 등(2004)

Table 1. Continued

Trait	BTA	Position (marker)	Reference
YWT	1	56~ 72 cM (BM1312~SST)	Kim 등(2003)
	2	16~ 22 cM (CSSM50~TEXAN2)	Kim 등(2003)
		0~ 6 cM (TGLA44~BM3627)	
	5	38~ 56 cM (CSSM34~ETH10)	Kim 등(2003)
		72~ 94 cM (BM1819~BM315)	
	6	48~ 51 cM (BMS2508~BM3026)	Casas 등(2000)
	11	0~ 21 cM (TEXAN11~BM716)	Kim 등(2003)
13	96~102 cM (AGLA232~BM6548)	Kim 등(2003)	
25	0~ 16 cM (BMC4216~BM4005)	Kim 등(2003)	
SWT	1	56~ 72 cM (BM1312~SST)	Kim 등(2003)
	2	6~ 9 cM (BM3627~TGLA431)	Kim 등(2003)
		60~ 81 cM (TEXAN8~TGLA226)	
	17	14~ 51 cM (TEXAN20~BM8125)	Kim 등(2003)
23	8~ 23 cM (BM47~BM1258)	Kim 등(2003)	
WWT	11	21~ 44 cM (BM716~TGLA327)	Kim 등(2003)
	12	73~ 87 cM (EAB~ILSTS33)	Kim 등(2003)
	29	42~ 57 cM	Casas 등(2003)
RPYD	1	37~ 72 cM	Casas 등(2004)
	2	(TEXAN-2~BMS353)	Stone 등(1999)
	3	(BMS2790~BMS835)	Casas 등(2000)
		55~ 83 cM	Casas 등(2004)
	5	62~ 72 cM (BL4~BMS1248)	Casas 등(2000)
	9	63~ 92 cM	Casas 등(2003)
	12	43~ 64 cM	Casas 등(2003)
	13	(BM9248~INRA196)	Stone 등(1999)
	18	84 cM	Stone 등(1999)
		79~ 85 cM	Casas 등(2003)
	19	0~ 15 cM	Casas 등(2003)
	26	5 cM	Stone 등(1999)
		15~ 41 cM	Casas 등(2004)
29	40~ 62 cM	Casas 등(2003)	
HCW	1	56~ 72 cM (BM1312~SST)	Kim 등(2003)
	2	9~ 18 cM (TGLA431~TGLA61)	Kim 등(2003)
	4	(BL1024~TGLA116)	Casas 등(2001)
	6	48~ 51 cM	Casas 등(2000)
	10	0~ 30 cM	Casas 등(2003)
	13	60~ 96 cM (TGLA381~AGLA232)	Kim 등(2003)
	14	31~ 68 cM (RM11~BM4513)	Kim 등(2003)
		48~ 51 cM	Mizoshita 등(2004)
	16	32~ 57 cM	Casas 등(2004)
	18	41~ 48 cM (BR4406~BM8151)	Kim 등(2003)
11~ 38 cM		Casas 등(2003)	

Table 1. Continued

Trait	BTA	Position (marker)	Reference
HCW	22	47~ 75 cM (BM2613~BM4102)	Kim 등(2003)
	23	8~ 23 cM (BM47~BM1258)	Kim 등(2003)
	29	4~ 45 cM (ILSTS15~OARHH22) 45~ 58 cM	Kim 등(2003) Casas 등(2003)
LMA	4	52~ 67 cM	Mizoshita 등(2004)
	5	53~ 75 cM	Casas 등(2003)
	6	48~ 51 cM 0~ 26 cM	Casas 등(2000) Casas 등(2003)
	14	19 cM	Stone 등(1999)
	26	18 cM	Stone 등(1999)
YG	1	41~ 77 cM	Casas 등(2004)
	2	38~ 79 cM	Casas 등(2003)
	5	62~ 72 cM	Casas 등(2000)
	11	27~ 80 cM	Casas 등(2003)
	14	0~ 24 cM	Casas 등(2003)
	19	0~ 37 cM	Casas 등(2003)
ABF	1	0~ 2 cM (AGLA17~BM6438) 123~128 cM (BL28~BM3205)	Kim 등(2003)
	19	(KHGH1) 67~ 72 cM (DIK39~MAP2C)	Taylor 등(1999) Kim 등(2003)
RibM	13	(BM9248~INRA196)	Stone 등(1999)
	26	8 cM	Stone 등(1999)
RibF	18	84 cM	Stone 등(1999)
	26	6 cM	Stone 등(1999)
FATYD	1	38~ 74 cM	Casas 등(2004)
	17	0~ 63 cM	Casas 등(2004)
	18	84 cM	Stone 등(1999)
	26	6 cM 16~ 38 cM	Stone 등(1999) Casas 등(2004)
KPH	2	58~ 81 cM (NPY3R~TGLA226)	Kim 등(2003)
	3	69~ 85 cM	Casas 등(2004)
	11	90 cM	Stone 등(1999)
	15	0~ 15 cM (MGTG13B~SPS115) 21~ 69 cM	Kim 등(2003) Casas 등(2003)
	16	39~ 73 cM	Casas 등(2004)

¹⁾ Note that different authors used different resource populations and therefore the map locations in cM will be different among authors.

BWT = birth weight; WWT = weaning weight; YWT = yearling weight; SWT = slaughter weight; RPYD = retail product yield; HCW = hot carcass weight; LMA = longissimus muscle area; YG = USDA yield grade; ABF = adjusted subcutaneous fat thickness between the 12th and 13th ribs; RibM = rib muscle; RibF = rib fat; FATYD = fat trim yield; KPH = percentage of kidney, pelvic and heart fat relative to carcass weight.

Table 2. Summary of QTL locations affecting meat quality traits using microsatellite markers in cattle.

Trait	BTA	Position (marker)	Reference
MAR	2	120~122 cM	MacNeil와 Grosz (2002)
		45~ 70 cM	Casas 등(2004)
	3	(BMS819~BMS835)	Casas 등(2001)
		0~ 42 cM	Casas 등(2003)
		9~ 74 cM	Casas 등(2004)
	4	52~ 62 cM	Mizoshita 등(2004)
	8	BMS1864~BMS678	Casas 등(2001)
	9	46~ 76 cM	Casas 등(2003)
	14	30~ 87 cM	Casas 등(2003)
	16	25~ 55 cM	Casas 등(2004)
17	21 cM	Casas 등(2000)	
23	21~ 42 cM	Casas 등(2003)	
FAT	27	60 cM	Casas 등(2000)
		12~ 51 cM	Casas 등(2003)
	2	21~ 60 cM	Casas 등(2003)
	3	23~ 46 cM	Casas 등(2003)
	5	62~ 72 cM (BL4~BM1248)	Casas 등(2000)
WBS	7	44~ 71 cM	Casas 등(2003)
	8	(BMS1864~BM310)	Casas 등(2001)
	14	0~ 22 cM	Casas 등(2003)
	4	(BL1024~BMS1237)	Casas 등(2001)
WBS	9		Casas 등(2001)
	20	52~ 75 cM	Casas 등(2003)
	29	56~ 65 cM (BMS2149~BMS1948)	Casas 등(2000)
30~ 65 cM		Casas 등(2003)	

MAR = marbling score; FAT = fat depth; WBS = Warner-Bratzler shear force.

나. 양적 형질좌위의 미세지도작성(Fine mapping of the QTL region)

genome scan에 의하여 밝혀진 유효한 양적형질좌위는 보통 20~30 cM의 간격을 가지는데 이 염색체 부위에는 수 없이 많은 유전자가 존재하게 된다. 따라서 이 부위의 해상도를 향상시키기 위해 여러 방법이 이용되고 있다. 우선 이 부위에 microsatellite markers의 수를 늘려 2~3 cM 간격의 미세지도(fine mapping)을 작성하고 양적 형질좌위가 줄어들었을 경우 BAC contig를 만들거나 유전자 기능에 기초한 위치 후보유전자를 찾아나가는 방법을 주로 이용하고 있다.

소에서 미세지도작성은 현재까지 주로 성장, 등지방 두께 및 유량과 관련된 형질의 양적 형질 부위에서 연구되어지고 있다. 성장관련 양적

형질좌위 중 생시 체중(birth weight; BWT), 이 유전 일당증체량(average daily gain; PWADG), 일당증체량(average daily gain on feed; ADGF)과 관련된 염색체 BTA5의 양적 형질좌위가 미세지도로 작성되었고(Li 등, 2002), 이를 더 세밀하게 미세지도로 작성하여 이유 후 일당증체량(PWADG)과 일당증체량(ADGF)이 myogenic factor 5(myf5) 유전자에 의해 차이가 나타나는 것을 확인하였다(Li 등, 2004). 최근에는 Kneeland 등(2004)에 의해 성장과 관련이 있다고 알려진 염색체 BTA2, 6, 14, 19, 21 및 23의 양적 형질좌위가 미세지도로 작성되어졌다.

등지방두께는 육질과 관련이 있는 양적 형질좌위로 염색체 BTA2, 5, 6, 14, 19, 21 및 23에서 미세지도로 작성되었고(Moore 등, 2003; Li 등, 2004), BTA6과 14에서는 유량 관련 양적

형질좌위가 미세지도로 작성이 되어져 이를 통해 염색체 BTA6에서 osteopontin(SPP1)과 ATP-binding cassette, sub-family G(WHITE), member 2(ABCG2) 유전자가 유량과 관련된 위치 후보 유전자로 확인되었다(Riquet 등, 1999; Farnir 등, 2002; Olsen 등, 2004; Schnabel 등, 2005; Cohen-Zinder 등, 2005).

2. Microarray

최근 연구결과에 의하면 사람을 포함한 대부분의 가축은 한 개의 세포에 약 30,000~40,000 개의 유전자를 포함하고 있다고 알려져 있다(Pennisi, 2003). 이들 유전자는 모든 세포에서 한꺼번에 발현되는 것이 아니라 세포의 환경과 발달 단계 등에 따라 유전자의 발현이 조절되므로 이 변화가 누적되어 서로 다른 기능적 세포가 나타나게 되고, 이런 세포들이 모여 개체를 이루게 된다. 따라서 어떠한 자극에 의한 유전자의 발현은 특정 단백질에만 국한 되는 것이 아니라 다양한 단백질들의 특성이 전체적으로 조화되어 결정된다고 추측할 수 있다. 하지만, 분자생물학의 전통적 방법으로는 “one gene in one experiment” 기초로 연구되어져 유전자 발현의 변화는 northern blot(Kroczek, 1993), suppression subtractive hybridization 및 differential display PCR(DD-PCR)(Konietzko와 Kuhl, 1998) 등에 의해 한 번의 실험에 한 개의 유전자 변화만을 확인할 수 있었다. 이러한 실험적 한계를 극복하기 위해서 serial analysis of gene expression(SAGE)(Velculescu 등, 1995), DNA microarrays(Schena 등, 1995) 및 oligonucleotide microarrays(Fodor 등, 1993)와 같은 분자생물학적 방법들이 제시되었다. 이 방법들 중 microarray는 하나의 chip에서 전체 genome을 모니터링할 수 있는 새로운 방법으로 최근 10여 년 동안에 많이 발전되어졌고 앞으로도 계속적으로 연구되어 질 것이다. microarray는 arrayer를 이용해 glass slide에 수천에서 수만 개의 유전자를 집적시켜 놓은 것을 말하는데 이 cDNA microarray 분석은 1990년대 Stanford University에서 애기장대(*Arabidopsis*)의 유전자 발현량을

분석하기 위해서 처음 사용하였다(Schena 등, 1995). 이 후 현재까지 사람, 동물 및 식물 등에서 많은 microarray가 제작되어져 산업적 뿐만 아니라 실험에 적당한 microarray들이 실험실마다 제작되어지고 이를 이용한 연구가 활발히 진행되고 있는데 소의 분야에서도 각 실험실과 연구하는 분야에 따라 여러 가지의 microarray가 만들어져 현재 실험이 진행되어 지고 있다(Table 3).

Microarray는 유전자를 집적하는 방법에 따라 pin, inkjet, photolithography, gel pads 및 microelectrodes microarray으로 나뉘고 microarray에 사용한 DNA에 따라 short oligonucleotides(15~25 nucleotides), long oligonucleotides(50~120 nucleotides) 및 PCR-amplified complimentary DNA(100~3,000 base pair)로 분류 할 수 있다(Gabig와 Wegrzyn, 2001). 만들어진 DNA microarray 분석은 microarray 집적방법에 따라 크게 두 가지로 나눌 수 있는데 첫째, 보편적으로 사용하는 방법은 DNA microarray에 두 개의 다른 RNA samples에 cy3과 cy5 형광dye를 붙여 발현의 차이를 확인하는 two-colour 분석방법과 둘째, photolithography에 의해 만들어진 microarray에 하나의 sample에 하나의 dye를 붙인 후 hybridization하는 one-color 분석방법이 주로 사용되고 있다(Howbrook 등, 2003). 최근에는 DNA microarray 뿐만 아니라 단백질 및 조직 microarrays도 만들어져 사용되고 있다(Lueking 등, 2005; Watanabe 등, 2005).

(1) Previous experiments for DNA hybridization

DNA microarray은 DNA-DNA hybridization의 원리를 이용한 방법으로 Watson과 Crick(1953)에 의해 처음으로 DNA가 double helix 구조를 가지고 특이적 염기쌍의 상호작용(specific base pairing interaction)(A-T와 G-C)하는 것을 보고한 이후 DNA-DNA hybridization을 이용한 실험들로 발전하게 되었다. 이 원리를 이용한 실험은 Denhardt(1966) 및 Gillespie와 Spiegelman (1965)에 의해 nitrocellulose filter에 고정된 핵산에 radiolabeled probe를 hybridization하여 검출하는 실험이 처음 보고되었고, 이 실험이 확대되어

Table 3. Summary of recent studies using bovine microarrays

Type of array	Origin of DNA	Manufacturer	Reference
cDNA microarray	Total leukocyte	CAFG in Michigan State Univ.	Yao 등(2001)
	Spleen, brain and placenta	Illinois Univ.	Band 등(2002) Everts 등(2005)
	placenta	NIAS in Japan	Hashizume 등(2002)
	M. longissimus dorsi and subcutaneous fat	CSIRO in Australia	Revert 등(2003)
	Several tissue	NBFGC in USA	Suchyta 등(2003)
	Mammary gland	Michigan State Univ.	Suchyta 등(2003)
	Oocyte	Michigan State Univ.	Yao 등(2004)
	Immune-neuroendocrine	Guelph Univ. in Canada	Tao 등(2004)
cDNA macroarray	Fetal liver	NIAS in Japan	Herath 등(2004)
	23 skeletal muscles	INRA in France	Sudre 등(2005)
Oligo microarray	23,000 transcripts and 19,000 UniGene Clusters	Affymetrix company	http://www.affymetrix.com/products/arrays/specific/bovine.affx
	10,000 SNPs	Affymetrix company	http://www.affymetrix.com/products/arrays/specific/bovine.affx
	380,000 elements	Oligo Microarray Consortium in USA	http://www.bovinegenome.org/
	90 elements	IAGB in Poland	Kaminski 등(2005)

Southern(1975)에 의해서 complex population의 DNA 단편에서 특이적 염기서열을 검출할 수 있는 실험이 보고되어 현재까지 이용되고 있다. 이외에도 Grunstein와 Hogness(1975)는 수많은 박테리아 콜로니들에서 외래유전자의 특이적 염기서열을 가진 콜로니를 선발하는데 이용하였다. microarray 분석방법 역시 DNA-DNA의 hybridization의 기본 원리를 이용하여 수행되어지고 있다.

(2) 소에서 cDNA microarray를 이용한 연구 현황

소의 microarray 연구는 최근 5년 전부터 다양한 microarray를 이용하여 보고되기 시작하였고 최근까지 이용되고 있는 소의 cDNA microarray들은 다양한 조직을 이용하여 유전자의 발현을 분석하기 위해 만들어졌는데, 이 cDNA microarray와 이를 이용한 실험들을 살펴

보면 다음과 같다.

처음으로 Michigan State University의 Center for Animal Functional Geomics(CAFG)에서 소의 전체 백혈구(bovine total leukocyte; BOTL) cDNA library를 제작하였고 이 표준화된 라이브러리(normalized library)에서 유래된 expressed sequence tags(EST)를 이용하여 소의 면역학을 연구하기 위한 BOTL cDNA microarray가 제작되었다(Yao 등, 2001). 이 microarray는 EST와 면역반응기능을 가진 것으로 알려진 유전자들을 첨가하여 더 새로운 microarray를 계속해서 만들어지고 있다. 이 BOTL cDNA microarray는 소가 바이러스 감염의 유무에 따라 말초혈액 단핵세포(peripheral blood mononuclear cells; PBMCs) 또는 혈액 호중구(blood neutrophils)를 비교하여 소의 백혈구에서 바이러스 감염에 따른 유전자 발현의 차이를 효과적으로 연구하기 위해서 사용되고 이 실험들을 통하여 많은 논문이 보고

되었다(Yao 등, 2001; Burton 등, 2001; Coussens 등, 2002; Coussens 등, 2003; Madsen 등, 2004; Burton 등, 2005; Coussens 등, 2005; Hill 등, 2005; Pareek 등, 2005).

이후 여러 곳에서 소의 cDNA microarray가 제작되었다. 미국 일리노이 대학교에서는 소의 비장과 태반에서 cDNA library들을 만들고 이들 표준화된 library에서 유래된 EST를 이용하여 CattleArray 3800TM gene chips을 만들었고 이 microarray를 이용하여 태아와 성체의 비장, 뇌 및 태반 유전자 발현을 비교하는 실험(Band 등, 2002)과 interleukin (IL)-2와 ConA에 의해 자극을 받은 말초 γ/δ T 세포에서 유전자 발현을 비교한 결과가 보고되었다(Deng 등, 2005). 이 microarray를 새롭게 하여 CattleArray 7600TM gene chips를 만들어 현재 Pyxis Genomics사 (<http://www.pyxisgenomics.com/>)에서 판매하고 있다(Everts 등, 2005).

일본의 National Institute of Agrobiological Sciences(NIAS)에서는 일본의 화우의 자궁으로부터 태반 cDNA library를 만들고 이를 표준화한 EST를 이용하여 utero-placenta cDNA microarray를 제작하였고 이 microarray를 이용하여 핵이식한 소에서 착상과 태반의 발달에서 유전자 발현을 조사하여 보고하였다(Hashizume 등, 2002). 그리고 임신과 임신 유지를 위한 유전자의 발현, 착상전의 시기 동안의 유전자 발현 및 영양막(trophoblast)에 특이적으로 발현하는 유전자의 윤곽을 알고자 이 microarray가 이용되었다(Ishiwata 등, 2003; Ushizawa 등, 2004; Ushizawa 등, 2005).

호주의 Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO)에서는 24개월령의 Angus 송아지에서 채취한 *M. longissimus dorsi* (LD)와 피하 지방(subcutaneous fat; SC)을 이용하여 cDNA libraries를 제작하였고 이 library에서 유래된 EST를 이용하여 근육과 지방 cDNA microarray를 제작하였다(Revert 등, 2003). 이 cDNA microarray는 주로 근육의 비교 실험에 이용되었는데, Brahman과 Brahman composite steers에서는 영양 제한급식(nutritional restriction)에 의한 유전자 발현, 화우와 홀스타인의 *longissimus*

*dorsi*의 근육내 지방조직(intramuscular adipose tissue) 사이의 유전자 발현 및 지방형성(adipogenesis)을 유도한 섬유모세포(fibroblast cell)와 유도하지 않은 세포 사이의 유전자 발현을 profile한 결과들을 보고하였다(Revert 등, 2003; Lehnert 등, 2004; Revert 등, 2004; Byrne 등, 2005; Wang 등, 2005a; 2005b).

이외에도 National Bovine Functional Genomics Consortium's(NBFGC)에 의해 얻어진 여러 종류의 다른 조직 유래 EST들을 이용한 cDNA microarray는 18,263개의 clone을 포함하고 이 microarray는 통합된 기능 유전체학의 자료(integrated functional genomics resources)로 사용하기 위해서 제작되었다(Suchyta 등, 2003b). 미국 미시간 주립대학의 경우 유선의 유전자 발현을 조사하기 위한 소의 유선(bovine mammary gland; BMAM) cDNA microarray (Suchyta 등, 2003a)와 초기 배 발달과 난포 발달에 중요한 유전자를 확인하기 위한 난모세포(oocyte) cDNA microarray를 제작하였다(Yao 등, 2004). 캐나다의 Guelph University에서는 면역-신경내분비축(immune-neuroendocrine axis)의 활성이나 면역 반응동안 발현되는 것으로 알려진 167개의 유전자를 선택하여 이 유전자들을 PCR로 유전자를 증폭하고 이를 이용한 면역-내분비(immune-endocrine) cDNA microarray를 제작하였다(Tao 등, 2004). 일본의 NIAS에서는 화우와 홀스타인 유래 태아의 간을 이용한 cDNA microarray를 제작하였고 이 microarray는 임신시 태아의 간에서 유전자 발현을 확인하기 위해서 이용하였다(Herath 등, 2004). 프랑스의 l'institut national de la recherche agronomique(INRA)에서는 23개의 다른 근육에서 cDNA libraries를 만들고 이 library들을 이용하여 membrane에 cDNA macro-array를 만들어 근육의 발생과 성장에서 유전자 발현의 양상을 보고하였다(Sudre 등, 2005).

하지만, 초기 실험에서는 소의 microarray의 유전자 ontology가 확립되지 않았기 때문에 사람의 micro- 또는 macromicroarray를 이용하여 소에서의 발현차이를 확인하는 실험들을 실시하였고, 최근에는 자체 제작된 bovine cDNA microarray의 문제점들을 보완하기 위해서 중간

의(cross-species) hybridization의 실험이 실행되어 지고 있다(Robert 등, 2002; Dalbies-Tran와 Mermillod, 2003; Hernandez 등, 2003; Sudre 등, 2003; Adjaye 등, 2004; Nino-Soto 등, 2005; Carinci 등, 2005; Wilson 등, 2005).

(3) Oligomicroarray

membrane을 이용한 DNA hybridization이 발전되어 1980년대 후반과 1990년대 초반에는 oligonucleotides probe을 가지고 있는 glass plate를 만들어 first hybridization 실험이 실행되기 시작하였다(Khrapko 등, 1989; Fodor 등, 1991; Maskos와 Southern, 1992; Lamture 등, 1994; Guo 등, 1994). 이 oligomicroarray 실험들의 많은 원리를 이용하고 발전시켜 첫 번째 cDNA microarray 분석에 사용되었을 뿐만 아니라 더욱 발전된 최근의 cDNA와 oligo microarray의 기초가 되었다.

하지만, 사람과 쥐에서는 oligomicroarray가 연구에 많이 이용되고 있으나 소에서는 cDNA microarray에 비해 oligomicroarray을 이용한 연구 보고는 많지 않다. 현재 소의 oligomicroarray는 affymetrix사에 의해 만들어져 시판되고 있는 GeneChip® Bovine Genome array (<http://www.affymetrix.com/products/arrays/specific/bovine.affx>)가 대표적이다. 이 microarray는 Bovine UniGene Build 57과 GeneBank® mRNA들로 구성되어 있는데 23,000 transcript들과 19,000 UniGene Cluster들을 포함하고 있다. 하지만, 2004년에 시판이 되기 시작해서 현재까지 이 micorarray를 이용한 보고는 없는 상태이다. 최근 2006년에는 10,000여 개의 SNP들을 포함하고 있는 GeneChip® Bovine Mapping 10K SNP Kit가 판매되기 시작하였다. 이 microarray는 bovine genome project에서 사용된 4개의 breed(Holstein, Angus, Limousin 및 Hereford)에서 얻어진 SNP들을 이용하여 만들어진 것이다. 더불어 최근 미국에서는 Missouri, Texas A&M, Minnesota 및 Iowa State 대학에서 소의 Oligo Microarray Consortium(USDA NRI 2005-25604-15615)을 만들어 소의 oligo의 도안과 annotate를 위한 새로운 EST 집약화 방법을 만들 예정이다(<http://www.bovinegenome.org/>). Li

등(2005)에 의해서는 고밀도 소의 oligomicroarray 제작되었는데 이 microarray는 60개의 염기로 구성된 oligo로 380,000개 이상이 집적되어져 있고 이 microarray를 이용하여 유선 발달과 관련된 연구를 할 예정이다. 가장 최근에 보고된 소의 oligomicroarray는 MilkProtChip으로 이 micorarray는 arrayed primer extension(APEX) 기술을 이용한 것으로 유단백질 생합성에 관여하는 것으로 알려진 유전자들의 SNP들을 가지고 유전자형을 검사하는데 이용하였다(Kaminski 등, 2005).

III. 요약

최근 가축에 있어서 DNA marker를 이용하여 경제적으로 유용한 유전자를 찾아내는 연구가 활발히 진행되고 있다. 소의 경우 생산성을 향상시키기 위하여 경제형질관련 양적 형질좌위에 존재하는 후보 유전자를 선발한 후 형질변이의 원인이 되는 염기서열을 찾아 표지인자로 이용을 하고 있다. 본 연구는 소의 중요 경제형질인 육질 및 육량과 관련된 분자유전학적 연구와 더불어 경제형질관련 후보유전자를 찾아내기 위하여 최근에 많이 이용되고 있는 microarray에 대하여 고찰하였다. 특히 microarray의 경우 cDNA microarray에서 oligoarray를 제작하여 이용함으로써 실험의 오차를 최대한 줄이는 방향으로 연구가 진행되고 있다. 소의 형질 관련 유전자에 관한 연구는 bovine genome sequencing이 끝난 현 시점에서 연구의 속도가 가속화될 것으로 생각되며 경제형질 원인 유전자의 분석 뿐 아니라 질병 저항성과 환경에 영향을 많이 받는 유전자를 확인하여 선발에 이용하기 위한 연구가 계속될 것으로 생각된다.

IV. 사 사

본 연구는 농촌진흥청 바이오그린21사업(과제 번호: 20050301034442)의 지원 및 한국과학재단 우수연구센터육성사업(R11-2002-100-01007-0)의 지원에 의해 이루어진 연구결과의 일부이며 연

구비 지원에 감사드립니다.

V. 인 용 문 헌

1. Adjaye, J., Herwig, R., Herrmann, D., Wruck, W., Benkahl, A., Brink, T. C., Nowak, M., Carnwath, J. W., Hultschig, C., Niemann, H. and Lehrach, H. 2004. Cross-species hybridisation of human and bovine orthologous genes on high density cDNA microarrays. *BMC Genomics*. 5:83.
2. Angelos, S., Valberg, S. J., Smith, B. P., McQuarrie, P. S., Shanske, S., Tsujino, S., DiMauro, S. and Cardinet3rd, G. H. 1995. Myophosphorylase deficiency associated with rhabdomyolysis and exercise intolerance in 6 related Charolais cattle. *Muscle Nerve*. 18:736-740.
3. Arranz, J. J., Coppieters, W., Berzi, P., Cambisano, N., Grisart, B., Karim, L., Marcq, F., Moreau, L., Mezer, C., Riquet, J., Simon, P., Vanmanshoven, P., Wagenaar, D. and Georges, M. 1998. A QTL affecting milk yield and composition maps to bovine chromosome 20: a confirmation. *Anim. Genet*. 29:107-115.
4. Band, M. R., Olmstead, C., Everts, R. E., Liu, Z. L. and Lewin, H. A. 2002. A 3800 gene microarray for cattle functional genomics: comparison of gene expression in spleen, placenta, and brain. *Anim. Biotechnol*. 13:163-172.
5. Barendse, W. 1999. Assessing lipid metabolism. International patent application PCT/AU98/00882, international patent publication WO 99/23248.
6. Barendse, W., Vaiman, D., Kemp, S. J., Sugimoto, Y., Armitage, S. M., Williams, J. L., Sun, H. S., Eggen, A., Agaba, M., Aleyasin, S. A., Band, M., Bishop, M. D., Buitkamp, J., Byrne, K., Collins, F., Cooper, L., Coppettiers, W., Denys, B., Drinkwater, R. D., Easterday, K., Elduque, C., Ennis, S., Erhardt, G. and Li, L., *et al.* 1997. medium-density genetic linkage map of the bovine genome. *Mamm. Genome*. 8:21-28.
7. Bishop, M. D., Koohmaraie, J., Killefer, J. and Kappes, S. 1993. Rapid Communication: Restriction Fragment Length Polymorphisms in the Bovine Calpastatin Gene. *J. Anim. Sci.* 71:2277.
8. Blott, S., Kim, J. J., Moio, S., Schmidt-Kuntzel, A., Cornet, A., Berzi, P., Cambisano, N., Ford, C., Grisart, B., Johnson, D., Karim, L., Simon, P., Snell, R., Spelman, R., Wong, J., Vilkki, J., Georges, M., Farnir, F. and Coppieters, W. 2003. Molecular dissection of a quantitative trait locus: a phenylalanine-to-tyrosine substitution in the transmembrane domain of the bovine growth hormone receptor is associated with a major effect on milk yield and composition. *Genetics*. 163:253-266.
9. Brym, P., Kaminski, S. and Rusc, A. 2004. New SSCP polymorphism within bovine STAT5A gene and its associations with milk performance traits in Black-and-White and Jersey cattle. *J. Appl. Genet*. 45:445-452.
10. Buchanan, F. C., Fitzsimmons, C. J., Van Kessel, A. G., Thue, T. D., Winkelman-Sim, D. C. and Schmutz, S. M. 2002. Association of a missense mutation in the bovine leptin gene with carcass fat content and leptin mRNA levels. *Genet. Sel. Evol.* 34:105-116.
11. Burton, J. L., Madsen, S. A., Chang, L. C., Weber, P. S., Buckham, K. R., van Dorp, R., Hickey, M. C. and Earley, B. 2005. Gene expression signatures in neutrophils exposed to glucocorticoids: a new paradigm to help explain "neutrophil dysfunction" in parturient dairy cows. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 105:197-219.
12. Burton, J. L., Madsen, S. A., Yao, J., Sipkovsky, S. S. and Coussens, P. M. 2001. An immunogenomics approach to understanding periparturient immunosuppression and mastitis susceptibility in dairy cows. *Acta Vet. Scand.* 42:407-424.
13. Byrne, K. A., Wang, Y. H., Lehnert, S. A., Harper, G. S., McWilliam, S. M., Bruce, H. L. and Reverter, A. 2005. Gene expression profiling of muscle tissue in Brahman steers during nutritional restriction. *J. Anim. Sci.* 83:1-12.
14. Carinci, F., Piattelli, A., Degidi, M., Palmieri, A.,

- Perrotti, V., Scapoli, L., Martinelli, M., Laino, G. and Pezzetti, F. 2005. Genetic effects of anorganic bovine bone(Bio-Oss((R))) on osteoblast-like MG63 cells. *Arch. Oral Biol.* 51:154-163.
15. Casas, E., Keele, J. W., Shackelford, S. D., Koohmaraie, M. and Stone, R. T. 2004. Identification of quantitative trait loci for growth and carcass composition in cattle. *Anim. Genet.* 35:2-6.
16. Casas, E., Shackelford, S. D., Keele, J. W., Koohmaraie, M., Smith, T. P. and Stone, R. T. 2003. Detection of quantitative trait loci for growth and carcass composition in cattle. *J. Anim. Sci.* 81:2976-2983.
17. Casas, E., Shackelford, S. D., Keele, J. W., Stone, R. T., Kappes, S. M. and Koohmaraie, M. 2000. Quantitative trait loci affecting growth and carcass composition of cattle segregating alternate forms of myostatin. *J. Anim. Sci.* 78:560-569.
18. Casas, E., Stone, R. T., Keele, J. W., Shackelford, S. D., Kappes, S. M. and Koohmaraie, M. 2001. A comprehensive search for quantitative trait loci affecting growth and carcass composition of cattle segregating alternative forms of the myostatin gene. *J. Anim. Sci.* 79:854-860.
19. Casas, E., White, S. N., Riley, D. G., Smith, T. P., Breneman, R. A., Olson, T. A., Johnson, D. D., Coleman, S. W., Bennett, G. L. and Chase, C. C. Jr. 2005. Assessment of single nucleotide polymorphisms in genes residing on chromosomes 14 and 29 for association with carcass composition traits in *Bos indicus* cattle. *J. Anim. Sci.* 83:13-19.
20. Casas, S., Smith, S. J., Zheng, Y. W., Myers, H. M., Lear, S. R., Sande, E., Novak, S., Collins, C., Welch, C. B., Lulis, A. J., Erickson, S. K. and Farese, R.V. Jr. 1998. Identification of a gene encoding an acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase, a key enzyme in triacylglycerol synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95:13018-13023.
21. Charlier, C., Coppieters, W., Farnir, F., Grobet, L., Leroy, P. L., Michaux, C., Mni, M., Schwens, A., Vanmanshoven, P. and Hanset, R., *et al.* 1995. The mh gene causing double-muscling in cattle maps to bovine Chromosome 2. *Mamm. Genome.* 6:788-792.
22. Chung, H. Y., Davis, M. E. and Hines, H. C. 1999. A DNA polymorphism of the bovine calpastatin gene detected by SSCP analysis. *Anim. Genet.* 30(1):80.
23. Chung, H. Y., Davis, M. E. and Hines, H. C. 2001. Genetic variants detected by PCR-RFLP in intron 6 of the bovine calpastatin gene. *Anim. Genet.* 32:53.
24. Cockett, N. E., Shay, T. L., Green, R. D. and Hancock, D. L. 1995. Rapid communication: a TaqI restriction fragment length polymorphism in the bovine calpastatin gene. *J. Anim. Sci.* 73: 3790.
25. Cohen-Zinder, M., Seroussi, E., Larkin, D. M., Looor, J. J., Everts-van der Wind, A., Lee, J. H., Drackley, J. K., Band, M. R., Hernandez, A. G., Shani, M., Lewin, H. A., Weller, J. I. and Ron, M. 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.* 15:936-944.
26. Coussens, P. M., Colvin, C. J., Rosa, G. J., Perez Laspiur, J. and Elftman, M. D. 2003. Evidence for a novel gene expression program in peripheral blood mononuclear cells from *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*-infected cattle. *Infect. Immun.* 71:6487-6498.
27. Coussens, P. M., Colvin, C. J., Wiersma, K., Abouzied, A. and Sipkovsky, S. 2002. Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells from cattle infected with *Mycobacterium paratuberculosis*. *Infect. Immun.* 70:5494-5502.
28. Coussens, P. M., Pudrith, C. B., Skovgaard, K., Ren, X., Suchyta, S. P., Stabel, J. R. and Heegaard, P. M. 2005. Johne's disease in cattle is associated with enhanced expression of genes encoding IL-5, GATA-3, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 1 and 2, and factors

- promoting apoptosis in peripheral blood mononuclear cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 105:221-234.
29. Dalbies-Tran, R. and Mermillod, P. 2003. Use of heterologous complementary DNA array screening to analyze bovine oocyte transcriptome and its evolution during *in vitro* maturation. *Biol. Reprod.* 68:252-261.
 30. Davis, G. P., Hetzel, D. J. S., Corbet, N. J., Scacheri, S., Lowden, S., Renaud, J., Mayne, C., Stevenson, R., Moore, S. S. and Byrne, K. 1998. The mapping of quantitative trait loci for birth weight in a tropical beef herd. 6th World Congr. Genet. Appl. Livest. Prod. 26:441-444.
 31. Dekkers, J. C. 2004. Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock: strategies and lessons. *J. Anim. Sci.* 82:E313-328.
 32. Deng, M., Liu, J., Pelak, C. N., Lancto, C. A. and Abrahamsen, M. S. 2005. Regulation of apoptotic pathways in bovine gamma/delta T cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 105:15-23.
 33. Denhardt, D. T. 1966. A membrane-filter technique for the detection of complementary DNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 23:641-646.
 34. Di Stasio, L., Destefanis, G., Brugiapaglia, A., Albera, A. and Rolando, A. 2005. Polymorphism of the GHR gene in cattle and relationships with meat production and quality. *Anim. Genet.* 36: 138-140.
 35. Everts, R. E., Band, M. R., Liu, Z. L., Kumar, C. G., Liu, L., Loo, J. J., Oliveira, R. and Lewin, H. A. 2005. A 7872 cDNA microarray and its use in bovine functional genomics. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 105:235-245.
 36. Farnir, F., Grisart, B., Coppieters, W., Riquet, J., Berzi, P., Cambisano, N., Karim, L., Mni, M., Moisisio, S., Simon, P., Wagenaar, D., Vilkki, J. and Georges, M. 2002. Simultaneous mining of linkage and linkage disequilibrium to fine map quantitative trait loci in outbred half-sib pedigrees: revisiting the location of a quantitative trait locus with major effect on milk production on bovine chromosome 14. *Genetics.* 161:275-287.
 37. Fodor, S. P., Rava, R. P., Huang, X. C., Pease, A. C., Holmes, C. P. and Adams, C. L. 1993. Multiplexed biochemical assays with biological chips. *Nature.* 364:555-556.
 38. Fodor, S. P., Read, J. L., Pirrung, M. C., Stryer, L., Lu, A. T. and Solas, D. 1991. Light-directed, spatially addressable parallel chemical synthesis. *Science.* 251:767-773.
 39. Gabig, M. and Wegrzyn, G. 2001. An introduction to DNA chips: principles, technology, applications and analysis. *Acta Biochim. Pol.* 48:615-622.
 40. Geary, T. W., McFadin, E. L., MacNeil, M. D., Grings, E. E., Short, R. E., Funston, R. N. and Keisler, D. H. 2003. Leptin as a predictor of carcass composition in beef cattle. *J. Anim. Sci.* 81:1-8.
 41. Geesink, G. H. and Koochmarai, M. 1999. Effect of calpastatin on degradation of myofibrillar proteins by mu-calpain under postmortem conditions. *J. Anim. Sci.* 77:2685-2692.
 42. Gillespie, D. and Spiegelman, S. 1965. A quantitative assay for DNA-RNA hybrids with DNA immobilized on a membrane. *J. Mol. Biol.* 12: 829-842.
 43. Grisart, B., Coppieters, W., Farnir, F., Karim, L., Ford, C., Berzi, P., Cambisano, N., Mni, M., Reid, S., Simon, P., Spelman, R., Georges, M. and Snell, R. 2002. Positional candidate cloning of a QTL in dairy cattle: identification of a missense mutation in the bovine DGAT1 gene with major effect on milk yield and composition. *Genome Res.* 12:222-231.
 44. Grisart, B., Farnir, F., Karim, L., Cambisano, N., Kim, J. J., Kvasz, A., Mni, M., Simon, P., Frere, J. M., Coppieters, W. and Georges, M. 2004. Genetic and functional confirmation of the causality of the DGAT1 K232A quantitative trait nucleotide in affecting milk yield and composition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101:2398-2403.
 45. Grobet, L., Martin, L. J., Poncelet, D., Pirottin, D., Brouwers, B., Riquet, J., Schoeberlein, A., Dunner, S., Menissier, F., Massabanda, J., Fries,

- R., Hanset, R. and Georges, M. 1997. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscling phenotype in cattle. *Nat. Genet.* 17:71-74.
46. Grobet, L., Poncelet, D., Royo, L. J., Brouwers, B., Pirottin, D., Michaux, C., Menissier, F., Zanotti, M., Dunner, S. and Georges, M. 1998. Molecular definition of an allelic series of mutations disrupting the myostatin function and causing double-muscling in cattle. *Mamm. Genome.* 9:210-213.
47. Grosz, M. D. and MacNeil M. D. 2001. Putative quantitative trait locus affecting birth weight on bovine chromosome 2. *J. Anim. Sci.* 79:68-72.
48. Grunstein, M. and Hogness, D. S. 1975. Colony hybridization: a method for the isolation of cloned DNAs that contain a specific gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 72(10):3961-5.
49. Guo, Z., Guilfoyle, R. A., Thiel, A. J., Wang, R. and Smith, L. M. 1994. Direct fluorescence analysis of genetic polymorphisms by hybridization with oligonucleotide arrays on glass supports. *Nucleic Acids Res.* 22:5456-5465.
50. Hashizume, K., Ishiwata, H., Kizaki, K., Yamada, O., Takahashi, T., Imai, K., Patel, O. V., Akagi, S., Shimizu, M., Takahashi, S., Katsuma, S., Shiojima, S., Hirasawa, A., Tsujimoto, G., Todoroki, J. and Izaïke, Y. 2002. Implantation and placental development in somatic cell clone recipient cows. *Cloning Stem Cells.* 4:197-209.
51. Herath, C. B., Shiojima, S., Ishiwata, H., Katsuma, S., Kadowaki, T., Ushizawa, K., Imai, K., Takahashi, T., Hirasawa, A., Tsujimoto, G. and Hashizume, K. 2004. Pregnancy-associated changes in genome-wide gene expression profiles in the liver of cow throughout pregnancy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 313:666-680.
52. Hernandez, A., Karrow, N. and Mallard, B. A. 2003. Evaluation of immune responses of cattle as a means to identify high or low responders and use of a human microarray to differentiate gene expression. *Genet. Sel. Evol.* 35:S67-S81.
53. Hill, E. W., O'Gorman, G. M., Agaba, M., Gibson, J. P., Hanotte, O., Kemp, S. J., Naessens, J., Coussens, P. M. and MacHugh, D. E. 2005. Understanding bovine trypanosomiasis and trypano-tolerance: the promise of functional genomics. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 105:247-258.
54. Howbrook, D. N., van der Valk, A. M., O'Shaughnessy, M. C., Sarker, D. K., Baker, S. C. and Lloyd, A. W. 2003. Developments in microarray technologies. *Drug Discov. Today.* 8:642-651.
55. International Human Genome Sequencing Consortium. 2004. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature.* 431:931-945.
56. Ishiwata, H., Katsuma, S., Kizaki, K., Patel, O. V., Nakano, H., Takahashi, T., Imai, K., Hirasawa, A., Shiojima, S., Ikawa, H., Suzuki, Y., Tsujimoto, G., Izaïke, Y., Todoroki, J. and Hashizume, K. 2003. Characterization of gene expression profiles in early bovine pregnancy using a custom cDNA microarray. *Mol. Reprod. Dev.* 65:9-18.
57. Joerg, H., Fries, H. R., Meijerink, E. and Stranzinger, G. F. 1996. Red coat color in Holstein cattle is associated with a deletion in the MSHR gene. *Mamm. Genome.* 7:317-318.
58. Juszczuk-Kubiak, E., Sakowski, T., Flisikowski, K., Wicinska, K., Oprzadek, J. and Rosochacki, S. J. 2004. Bovine mu-calpain (CAPN1) gene: new SNP within intron 14. *J. Appl. Genet.* 45:457-460.
59. Kaminski, S., Ahman, A., Rusc, A., Wojcik, E. and Malewski, T. 2005. MilkProtChip--a microarray of SNPs in candidate genes associated with milk protein biosynthesis--development and validation. *J. Appl. Genet.* 46:45-58.
60. Khrapko, K. R., Lysov, Yu. P., Khorlynn, A. A., Shick, V. V., Florentiev, V. L. and Mirzabekov, A. D. 1989. An oligonucleotide hybridization approach to DNA sequencing. *FEBS Lett.* 256:118-122.
61. Kim, J. J., Farnir, F., Savell, J. and Taylor, J. F. 2003. Detection of quantitative trait loci for growth and beef carcass fatness traits in a cross between *Bos taurus* (Angus) and *Bos indicus* (Brahman) cattle. *J. Anim. Sci.* 81:1933-1942.

62. Kneeland, J., Li, C., Basarab, J., Snelling, W. M., Benkel, B., Murdoch, B., Hansen, C. and Moore, S. S. 2004. Identification and fine mapping of quantitative trait loci for growth traits on bovine chromosomes 2, 6, 14, 19, 21, and 23 within one commercial line of *Bos taurus*. *J. Anim. Sci.* 82:3405-3414.
63. Konietzko, U. and Kuhl, D. 1998. A subtractive hybridisation method for the enrichment of moderately induced sequences. *Nucleic Acids Res.* 26:1359-1361.
64. Kroczek, R. A. 1993. Southern and northern analysis. *J. Chromatogr.* 618:133-45.
65. Lamture, J. B., Beattie, K. L., Burke, B. E., Eggers, M. D., Ehrlich, D. J., Fowler, R., Hollis, M. A., Kosicki, B. B., Reich, R. K., Smith, S. R., Varam, R. S. and Hogan, M. E. 1994. Direct detection of nucleic acid hybridization on the surface of a charge coupled device. *Nucleic Acids Res.* 22:2121-2125.
66. Lee, J. H. and Park, C. 2005. Current research status for economically important and disease related genes in major live stock species. *J. Anim. Sci. & Technol. (Kor.)* 47:325-340.
67. Lehnert, S. A., Wang, Y. H. and Byrne, K. A. 2004. Development and application of a bovine cDNA microarray for expression profiling of muscle and adipose tissue. *Aust. J. Exper. Agr.* 44:1127-1133.
68. Li, C., Basarab, J., Snelling, W. M., Benkel, B., Kneeland, J., Murdoch, B., Hansen, C. and Moore, S. S. 2004. Identification and fine mapping of quantitative trait loci for backfat on bovine chromosomes 2, 5, 6, 19, 21, and 23 in a commercial line of *Bos taurus*. *J. Anim. Sci.* 82:967-972.
69. Li, C., Basarab, J., Snelling, W. M., Benkel, B., Murdoch, B. and Moore, S. S. 2002. The identification of common haplotypes on bovine chromosome 5 within commercial lines of *Bos taurus* and their associations with growth traits. *J. Anim. Sci.* 80:1187-1194.
70. Li, C., Basarab, J., Snelling, W. M., Benkel, B., Murdoch, B., Hansen, C. and Moore, S. S. 2004. Assessment of positional candidate genes *myf5* and *igf1* for growth on bovine chromosome 5 in commercial lines of *Bos taurus*. *J. Anim. Sci.* 82:1-7.
71. Li, R. W., Capuco, A. V., Meyer, M., Boisclair, Y. and Van Amburg, M. 2005. Developing High-Density Bovine Oligo Microarrays To Investigate Genes Involved In Mammary Gland Development [abstract]. BARC Poster Day. Paper No. 40.
72. Liefers, S. C., te Pas, M. F., Veerkamp, R. F. and van der Lende, T. 2002. Associations between leptin gene polymorphisms and production, live weight, energy balance, feed intake, and fertility in Holstein heifers. *J. Dairy Sci.* 85:1633-1638.
73. Liefers, S. C., Veerkamp, R. F., te Pas, M. F., Delavaud, C., Chilliard, Y. and van der Lende, T. 2003. Leptin concentrations in relation to energy balance, milk yield, intake, live weight, and estrus in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 86:799-807.
74. Lonergan, S. M., Ernst, C. W., Bishop, M. D., Calkins, C. R. and Koohmaraie, M. 1995. Relationship of restriction fragment length polymorphisms (RFLP) at the bovine calpastatin locus to calpastatin activity and meat tenderness. *J. Anim. Sci.* 73:3608-3612.
75. Lueking, A., Cahill, D. J. and Mullner, S. 2005. Protein biochips: A new and versatile platform technology for molecular medicine. *Drug Discov. Today.* 10:789-794.
76. MacNeil, M. D. and Grosz, M. D. 2002. Genome-wide scans for QTL affecting carcass traits in Hereford × composite double backcross populations. *J. Anim. Sci.* 80:2316-2324.
77. Madsen, S. A., Chang, L. C., Hickey, M. C., Rosa, G. J., Coussens, P. M. and Burton, J. L. 2004. Microarray analysis of gene expression in blood neutrophils of parturient cows. *Physiol. Genomics.* 16:212-221.
78. Martin, P., Szymanowska, M., Zwierzchowski, L. and Leroux, C. 2002. The impact of genetic

- polymorphisms on the protein composition of ruminant milks. *Reprod. Nutr. Dev.* 42:433-459.
79. Maskos, U. and Southern, E. M. 1992. Oligonucleotide hybridizations on glass supports: a novel linker for oligonucleotide synthesis and hybridization properties of oligonucleotides synthesised *in situ*. *Nucleic Acids Res.* 20:1679-1684.
 80. McPherron, A. C. and Lee, S. J. 1997. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94:12457-12461.
 81. McPherron, A. C., Lawler, A. M. and Lee, S. J. 1997. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature.* 387:83-90.
 82. Mizoshita, K., Watanabe, T., Hayashi, H., Kubota, C., Yamakuchi, H., Todoroki, J. and Sugimoto, Y. 2004. Quantitative trait loci analysis for growth and carcass traits in a half-sib family of purebred Japanese Black (Wagyu) cattle. *J. Anim. Sci.* 82: 3415-3420.
 83. Moody, D. E., Pomp, D., Barendse, W. and Womack, J. E. 1995. Assignment of the growth hormone receptor gene to bovine chromosome 20 using linkage analysis and somatic cell mapping. *Anim. Genet.* 26:341-343.
 84. Moore, S. S., Li, C., Basarab, J., Snelling, W. M., Kneeland, J., Murdoch, B., Hansen, C. and Benkel, B. 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.* 81:1919-1925.
 85. Nino-Soto, M. I., Nuber, U. A., Basrur, P. K., Ropers, H. H. and King, W. A. 2005. Differences in the pattern of X-linked gene expression between fetal bovine muscle and fibroblast cultures derived from the same muscle biopsies. *Cytogenet. Genome Res.* 111:57-64.
 86. Nonneman, D., Kappes, S. M. and Koohmaraie, M. 1999. Rapid communication: a polymorphic microsatellite in the promoter region of the bovine calpastatin gene. *J. Anim. Sci.* 77:3114- 3115.
 87. Olsen, H. G., Lien, S., Svendsen, M., Nilsen, H., Roseth, A., Aasland Opsal, M. and Meuwissen, T. H. 2004. Fine mapping of milk production QTL on BTA6 by combined linkage and linkage disequilibrium analysis. *J. Dairy Sci.* 87:690-698.
 88. Page, B. T., Casas, E., Heaton, M. P., Cullen, N. G., Hyndman, D. L., Morris, C. A., Crawford, A. M., Wheeler, T. L., Koohmaraie, M., Keele, J. W. and Smith, T. P. 2002. Evaluation of single-nucleotide polymorphisms in CAPN1 for association with meat tenderness in cattle. *J. Anim. Sci.* 80: 3077-3085.
 89. Pareek, R., Wellnitz, O., Van Dorp, R., Burton, J. and Kerr, D. 2005. Immunorelevant gene expression in LPS-challenged bovine mammary epithelial cells. *J. Appl. Genet.* 46:171-177.
 90. Pareek, C. S., Czarnik, U., Zabolewicz, T., Pareek, R. S. and Walawski, K. 2005. DGAT1 K232A quantitative trait nucleotide polymorphism in Polish Black-and-White cattle. *J. Appl. Genet.* 46:85-87.
 91. Pennisi, E. 2003. Bioinformatics. Gene counters struggle to get the right answer. *Science.* 301: 1040-1041.
 92. Reverter, A., Byrne, K. A., Brucet, H. L., Wang, Y. H., Dalrymple, B. P. and Lehnert, S. A. 2003. A mixture model-based cluster analysis of DNA microarray gene expression data on Brahman and Brahman composite steers fed high-, medium-, and low-quality diets. *J. Anim. Sci.* 81:1900-1910.
 93. Reverter, A., Wang, Y. H., Byrne, K. A., Tan, S. H., Harper, G. S. and Lehnert, S. A. 2004. Joint analysis of multiple cDNA microarray studies via multivariate mixed models applied to genetic improvement of beef cattle. *J. Anim. Sci.* 82: 3430-3439.
 94. Riquet, J., Coppieters, W., Cambisano, N., Arranz, J. J., Berzi, P., Davis, S. K., Grisart, B., Farnir, F., Karim, L., Mni, M., Simon, P., Taylor, J. F., Vanmanshoven, P., Wagenaar, D., Womack, J. E. and Georges, M. 1999. Fine-mapping of quantitative trait loci by identity by descent in outbred

- populations: application to milk production in dairy cattle. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96: 9252-9257.
95. Robert, C., McGraw, S., Massicotte, L., Pravetoni, M., Gandolfi, F. and Sirard, M. A. 2002. Quantification of housekeeping transcript levels during the development of bovine pre-implantation embryos. *Biol. Reprod.* 67:1465-1472.
 96. Schena, M., Shalon, D., Davis, R. W. and Brown, P. O. 1995. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science.* 270:467-470.
 97. Schnabel, R. D., Kim, J. J., Ashwell, M. S., Sonstegard, T. S., Van Tassell, C. P., Connor, E. E. and Taylor, J. F. 2005. Fine-mapping milk production quantitative trait loci on BTA6: analysis of the bovine osteopontin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102:6896-6901.
 98. Seitz, J. J., Schmutz, S. M., Thue, T. D. and Buchanan, F. C. 1999. A missense mutation in the bovine MGF gene is associated with the roan phenotype in Belgian Blue and Shorthorn cattle. *Mamm. Genome.* 10:710-712.
 99. Smith, T. P. L., Lopez-Corrales, N. L., Kappes, S. M. and Sonstegard, T. S. 1997. Myostatin maps to the interval containing the bovine mh locus. *Mamm. Genome.* 8:742-744.
 100. Smith, T. P., Casas, E., Rexroad3rd, C. E., Kappes, S. M. and Keele, J. W. 2000. Bovine CAPN1 maps to a region of BTA29 containing a quantitative trait locus for meat tenderness. *J. Anim. Sci.* 78:2589-2594.
 101. Soethout, E. C., Verkaar, E. L., Jansen, G. H., Muller, K. E. and Lenstra, J. A. 2002. A direct StyI polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) test for the myophosphorylase mutation in cattle. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 49:289-290.
 102. Solinas-Toldo, S., Mezzelani, A., Hawkins, G. A., Bishop, M. D., Olsaker, I., Mackinlay, A., Ferretti, L. and Fries, R. 1995. Combined Q-banding and fluorescence *in situ* hybridization for the identification of bovine chromosomes 1 to 7. *Cytogenet. Cell Genet.* 69:1-6.
 103. Sonstegard, T. S. and van Tassell, C. P. 2004. Bovine genomics update: making a cow jump over the moon. *Genet. Res.* 84:3-9.
 104. Southern, E. M. 1975. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J. Mol. Biol.* 98:503-517.
 105. Spelman, R. J., Ford, C. A., McElhinney, P., Gregory, G. C. and Snell, R. G. 2002. Characterization of the DGAT1 gene in the New Zealand dairy population. *J. Dairy Sci.* 85:3514-3517.
 106. Stone, R. T., Keele, J. W., Shackelford, S. D., Kappes, S. M. and Koohmaraie, M. 1999. A primary screen of the bovine genome for quantitative trait loci affecting carcass and growth traits. *J. Anim. Sci.* 77:1379-1384.
 107. Suchyta, S. P., Sipkovsky, S., Halgren, R. G., Kruska, R., Elftman, M., Weber-Nielsen, M., Vandehaar, M. J., Xiao, L., Tempelman, R. J. and Coussens, P. M. 2003. Bovine mammary gene expression profiling using a cDNA microarray enhanced for mammary-specific transcripts. *Physiol. Genomics.* 16:8-18.
 108. Suchyta, S. P., Sipkovsky, S., Kruska, R., Jeffers, A., McNulty, A., Coussens, M. J., Tempelman, R. J., Halgren, R. G., Saama, P. M., Bauman, D. E., Boisclair, Y. R., Burton, J. L., Collier, R. J., DePeters, E. J., Ferris, T. A., Lucy, M. C., McGuire, M. A., Medrano, J. F., Overton, T. R., Smith, T. P., Smith, G. W., Sonstegard, T. S., Spain, J. N., Spiers, D. E., Yao, J. and Coussens, P. M. 2003. Development and testing of a high-density cDNA microarray resource for cattle. *Physiol. Genomics.* 15:158-164.
 109. Sudre, K., Leroux, C., Cassar-Malek, I., Hocquette, J. F. and Martin, P. 2005. A collection of bovine cDNA probes for gene expression profiling in muscle. *Mol. Cell. Probes.* 19:61-70.
 110. Sudre, K., Leroux, C., Pietu, G., Cassar-Malek, I., Petit, E., Listrat, A., Auffray, C., Picard, B.,

- Martin, P. and Hocquette, J. F. 2003. Transcriptome analysis of two bovine muscles during ontogenesis. *J. Biochem. (Tokyo)*. 133:745-756.
111. Tao, W., Mallard, B., Karrow, N. and Bridle, B. 2004. Construction and application of a bovine immune-endocrine cDNA microarray. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 101:1-17.
112. Taylor, J. F., Coutinho, L. L., Herring, K. L., Gallagher Jr, D. S., Brenneman, R. A. Burney, N., Sanders, J. O., Turner, J. W., Smith, S. B. Miller, R. K., Savell, J. W. and Davis, S. K. 1998. Candidate gene analysis of GH1 for effects on growth and carcass composition of cattle. *Anim. Genet.* 29:194-201.
113. Teglund, S., McKay, C., Schuetz, E., van Deursen, J. M., Stravopodis, D., Wang, D., Brown, M., Bodner, S., Grosveld, G. and Ihle, J. N. 1998. Stat5a and Stat5b proteins have essential and nonessential, or redundant, roles in cytokine responses. *Cell.* 93:841-850.
114. Thaller, G., Kramer, W., Winter, A., Kaupe, B., Erhardt, G. and Fries, R. 2003. Effects of DGAT1 variants on milk production traits in German cattle breeds. *J. Anim. Sci.* 81:1911-1918.
115. Thaller, G., Kuhn, C., Winter, A., Ewald, G., Bellmann, O., Wegner, J., Zuhlke, H. and Fries, R. 2003. DGAT1, a new positional and functional candidate gene for intramuscular fat deposition in cattle. *Anim. Genet.* 34:354-357.
116. Tsiaras, A. M., Bargouli, G. G., Banos, G. and Boscors, C. M. 2005. Effect of Kappa-Casein and Beta-Lactoglobulin loci on milk production traits and reproductive performance of holstein cows. *J. Dairy Sci.* 88:327-334.
117. Tsujino, S., Shanske, S., Valberg, S. J., Cardinet3rd, G. H., Smith, B. P. and DiMauro, S. 1996. Cloning of bovine muscle glycogen phosphorylase cDNA and identification of a mutation in cattle with myophosphorylase deficiency, an animal model for McArdle's disease. *Neuromuscul. Disord.* 6:19-26.
118. Ushizawa, K., Herath, C. B., Kaneyama, K., Shiojima, S., Hirasawa, A., Takahashi, T., Imai, K., Ochiai, K., Tokunaga, T., Tsunoda, Y., Tsujimoto, G. and Hashizume, K. 2004. cDNA microarray analysis of bovine embryo gene expression profiles during the pre-implantation period. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2:77.
119. Ushizawa, K., Takahashi, T., Kaneyama, K., Tokunaga, T., Tsunoda, Y. and Hashizume, K. 2005. Gene expression profiles of bovine trophoblastic cell line (BT-1) analyzed by a custom cDNA microarray. *J. Reprod. Dev.* 51:211-220.
120. Velculescu, V. E., Zhang, L., Vogelstein, B. and Kinzler, K. W. 1995. Serial analysis of gene expression. *Science.* 270:484-487.
121. Wang, Y. H., Byrne, K. A., Reverter, A., Harper, G. S., Taniguchi, M., McWilliam, S. M., Mannen, H., Oyama, K. and Lehnert, S. A. 2005. Transcriptional profiling of skeletal muscle tissue from two breeds of cattle. *Mamm. Genome.* 16:201-210.
122. Wang, Y. H., Reverter, A., Mannen, H., Taniguchi, M., Harper, G. S., Oyama, K., Byrne, K. A., Oka, A., Tsuji, S. and Lehnert, S. A. 2005. Transcriptional profiling of muscle tissue in growing Japanese Black cattle to identify genes involved with the development of intramuscular fat. *Aust. J. Experi. Agric.* 45: 809-820.
123. Watanabe, A., Cornelison, R. and Hostetter, G. 2005. Tissue microarrays: applications in genomic research. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 5:171-181.
124. Watson, J. D. and Crick, F. H. C. 1953. Molecular structure of nucleic acid. A structure for deoxy-ribose nucleic acid. *Nature.* 171:737-738.
125. Weikard, R., Kuhn, C., Goldammer, T., Freyer, G. and 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.
126. Weller, J. I., Golik, M., Seroussi, E., Ezra, E. and Ron, M. 2003. Population-wide analysis of a QTL affecting milk-fat production in the Israeli Holstein population. *J. Dairy Sci.* 86: 2219-2227.

127. Wilson, H. L., Aich, P., Roche, F. M., Jalal, S., Hodgson, P. D., Brinkman, F. S., Potter, A., Babiuk, L. A. and Griebel, P. J. 2005. Molecular analyses of disease pathogenesis: application of bovine microarrays. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 105:277-87.
 128. Winter, A., Kramer, W., Werner, F. A., Kollers, S., Kata, S., Durstewitz, G., Buitkamp, J., Womack, J. E., Thaller, G. and Fries, R. 2002. Association of a lysine-232/alanine polymorphism in a bovine gene encoding acyl-CoA: diacylglycerol acyltransferase (DGAT1) with variation at a quantitative trait locus for milk fat content. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99:9300-9305.
 129. Yao, J., Burton, J. L., Saama, P., Sipkovsky, S. and Coussens, P. M. 2001. Generation of EST and cDNA microarray resources for the study of bovine immunobiology. *Acta Vet. Scand.* 42:391-405.
 130. Yao, J., Ren, X., Ireland, J. J., Coussens, P. M., Smith, T. P. and Smith, G. W. 2004. Generation of a bovine oocyte cDNA library and microarray: resources for identification of genes important for follicular development and early embryogenesis. *Physiol. Genomics.* 19:84-92.
 131. 이한주, 이승환, 조용민, 윤호백, 전봉균, 오성중, 권무식, 윤두학. 2004. 한우 lipoprotein lipase 유전자 intron 5번의 polymorphism과 경제형질과의 관련성 분석. *한국동물자원과학회지.* 46(6): 947-956.
 132. 임현진, 오재돈, 공홍식, 전광주, 이학교, 이승수, 윤두학, 김종대, 조병욱. 2004. PCR-RFLP를 이용한 한우 Leptin gene의 유전자형 변이와 경제형질과의 관련성 분석. *한국동물자원과학회지.* 46(3):295-300.
- (접수일자 : 2006. 2. 20. / 채택일자 : 2006. 4. 17.)