대구외지 2008;34:450-455

인간 게놈의 단일염기변형 (Single Nucleotide Polymorphism; SNP)에 대한 이해

오정환 · 윤병욱

경희대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2008;34:450-455)

UNDERSTANDING OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM OF HUMAN GENOME

Jung-Hwan Oh, Byung-Wook Yoon

Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Kyung-Hee University

A Single Nucleotide Polymorphism (SNP) is a small genetic change or variation that can occur within a DNA sequence. It's the difference of one base at specific base pair position. SNP variation occurs when a single nucleotide, such as an A, replaces one of the other three nucleotide letters-C, G, or T. On average, SNP occur in the human population more than 1 percent of the time. They occur once in every 300 nucleotides on average, which means there are roughly 10 million SNPs in the human genome.

Because SNPs occur frequently throughout the genome and tend to be relatively stable genetically, they serve as excellent biological markers. They can help scientists locate genes that are associated with disease such as heart disease, cancer, diabetes. They can also be used to track the inheritance of disease genes within families.

SNPs may also be associated with absorbance and clearance of therapeutic agents. In the future, the most appropriate drug for an individual could be determined in advance of treatment by analyzing a patient's SNP profile. This pharmacogenetic strategy heralds an era in which the choice of drugs for a particular patient will be based on evidence rather than trial and error (so called "personalized medicine").

Key words: Single Nucleotide Polymorphism (SNP), Biological Marker, Personalized Medicine

Ⅰ. 서 론

1990년 인간 게놈의 완벽한 DNA 서열을 규명하기 위해 Human Genome Project (HCP)가 미국 국립 보건국과 에너지국에 의하여 공식적으로 시작되어, 인간 DNA에서 20,000-25,000개의 유전자를 발견하고, 약 30억 개 염기서열의 DNA를 조합하였다. 이 연구의 가장 큰 성과는 인간 게놈의 빠른 분석과 평가를 위한 유전 역학적 방법을 제공할 수 있게 되었다는 것이다[1,2].

DNA서열 연구 후 각 개인의 유전자 변형의 종류와 빈도에 대한 관심이 높아지면서 대량의 SNP의 발굴을 위하여 1999년 12개의 다국적 제약회사, 영국의 Wellcome trust, 인간유전체사업을 수행했던 4개 기관(The Whitenhead Institute, Sanger Center, Washington University, Stanford University)이 참여한 The SNP Consortium(TSC)이 설립되었고 2001년 연구가 완료되었을 때 총 180만여 개의 단일염기변형 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP)을 발굴하는 성과를 거두었다[3,4].

또 다른 유전학 변이 연구의 큰 발전은 International HapMap Projection(Phase I and Phase)로[5-7], 이 project의 목표는 서로 다른 민족간 haplotype block의 genome map을 완성하고 모든 게놈에 걸쳐 SNP를 확인, 서로의 연관성을 확립하고 정상군과 질병군의 게놈에서 유전적 마커들을 비교하는 것 이었다. 이 연구는 네 개의 서로 다른 민족인 나이지리아 요루바의 30세대, 미국 유타주의 유럽피언 30세대, 도쿄의 일본인 45명, 중국 베이징의 45명을 대상으로 269 DNA 표본을 연구하여 1000만개의 Single Nucleotides Polymorphisms (SNPs)를 발표하였다[4-6]. 이 연구로 인하여 다른 인간의 유전자가 99.9% 유사하고, 나머지의 0,1%가 특정의 질환에 관한 감수성이나 약제에 대한 부작용 등의 개체 차이에 관여하고 있다고 추정되고 있다. 이 0.1%의 부분에 포함되는 유전자 다형의 대부분을 차지하는 것이 SNP이다. 현재 SNP는 출현빈도가 높고 게놈을 탐색하데 필요한 신뢰성이 높은 유전자변형으로 알려져 있다.

실제로 인간 게놈의 다양성은 단일염기변형에서부터 현미

오 정 환

130-701 서울시 동대문구 회기동 1 번지

경희대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실

Jung-Hwan Oh

Dept. of OMFS, School of Dentistry, Kyung Hee Univ.

1 Heogidong, Dongdaemungu, Seoul, 130-701, Korea

Tel: 82-2-958-9440 Fax: 82-2-966-4572

E-mail: omsojh@khu.ac.kr

경으로 관찰할 수 있는 염색체수준까지 여러 형태로 이루어져 있다. 여기에는 variable number of tandem repeat (VNTRs; e.g., mini- and microsatellites), Alu elements, SNPs, 그리고 구조적 변형 (즉, copy number variations, segmental duplication, inversion, translocation)등이 포함되는데[1], 여기서는 암[8-10], 당뇨병[11], 심장병[12]과 같은 질환 또는 약물의 대사에[13-15] 관여할 수 있는 유전변이 연구에 중요한 생물학적 마커 (biologic marker)로서 주목 받고 있는 단일염기변형 (SNP)에 대한 문헌고찰을 통해 임상의학적 연구에 도움이 되고자 한다.

2. 단일염기변형 (SNP)란 무엇인가?

유전정보의 단위인 유전자 (gene)는 DNA, RNA 등 핵산분자의 형태로 저장되어 각 개체의 특성에 직, 간접적으로 영향을 미치며, 각 유전자는 특정 유전형질의 대립되는 유전형질을 가지는 데 이를 대립형질 (Allele, 예를 들면, 빨간 꽃 또는 노란 꽃) 이라고 한다. 한 개체의 전체적인 유전정보를 염색체 (chromosome)라고 한다. 사람은 아버지로부터 23개, 어머니로부터 23개의 염색체를 물려받아 23쌍 (46개)의 염색체를 가지며, 이들은 22쌍의 상염색체 (autosomes)와 한 쌍의 성염책체 (sex chromosome)로 구성된다[1,7]. 특정 유전자가 상염색체에 위치한 경우에는 두 개의 동일한 유전자를 가지고 되고 두 개의 동일 유전자에서 유전 변이형이 존재하는 경우에 두 유전자의 조합에 따라 동일한 변이형 AA, 또는 BB, 그리고 둘이 다른 조합인 AB의 변이형을 가질 수 있게 된다[1,16].

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs, "snips"라고 발음)는 2개의 대립유전자형 (bi-allele)이 서로 조합을 이루어 존재하는 유전변이형이다. 즉, 특정 염기 쌍 부위에서 하나의 염기가 다른 것으로 대치된 것이다. Cytosine이 thymine으로, Adenine이 Guanine으로 치환된 유전변이다 (Fig. 1). 예를 들어, AAGGTTA의 DNA segment가 ATGGTTA로 변이된 경우 두 번째 염기 A가 T로 치환된 단일염기변이 (SNP)이다[1,2,5-7]. "Polymorphism" 용어는 인구의 1% 이상에서 발생하는 변이에 사용되고, 1% 이상이 되지 않는 것을 "mutation"이라고 한다. 이론적으로 SNP가 존재하는 위치에 4가지 다른 염기서열 (A, T, G, C)이 존재할 수 있지만 거의 모든 경우에 2개의 대립유전자형이 존재하고 있다. Venture 등[2]은 SNP에서 두 대립 유전자형의 조합에 대한 분포를 조사한 연구를 하여 A/T와 C/T 조합이 각각 30%씩 총 60%의 SNP 조합형을 구성하고 있고, 나머지 A/C, A/T, C/G, T/G가 각각 약 10%씩을 구성하는 것으로 보고하였다.

SNP는 유전자변이형 중에서 가장 많이 존재하는 형태이며 약 290 base pair (bp)당 하나의 SNP가 존재하는 것으로 추정하고 있다. 이 추정을 근거로 인간 유전체 전체 염기서열 30억 개에 존재하는 SNP는 약 1,000만 개가 있을 것으로 추정되고 있다. (Kruglyak and Nickerson)

SNP는 존재하는 위치에 따라 유전자의 promoter 등 전사활성 조절에 관계하는 영역에 존재하는 "regulatory SNP (rSNP)", 유전자의 exon부분으로 아미노산 변이를 일으키는 영역에 존재하는 "coding SNP (cSNP)", 유전자의 intron 부분에 존재하는 "intronic SNP (iSNP)", 유전자의 exon부분에 있고, 유전자와 유전자 사이에 존재하는 genomic SNP (gSNP), 아미노산의 서열을 변경시키는 유무에 따라 "synonymous SNP" (아미산 변화 없음)와 "nonsynonymous SNP" (nsSNP, 아미노산 서열을 바꿈)등으로 분류된다.

유전자 구조를 근거로 하여 전체 인간 유전체를 구분하면 exon이 차지하는 비율이 1-1.5%, intron 영역이 약 24%, 그리고 대부분 75%의 intergenic DNA로 구성되어있는데, 이중에서 특히 단백질의 생물학적 기능을 변화시킬 가능성이 높은 cSNP와 rSNP가 주목 받고 있다[16,17].

3. SNP의 해석 및 개발

SNP는 변이율이 낮고, 인간 게놈에서 발생 빈도가 높고 세대간 안정성이 높아 고효율 유전자 분석에 매우 유용하여 physical mapping이나 genetic mapping을 위한 표식자 (marker)로서 사용될 수 있다. 또한 게놈상에 거의 균등하게 존재하여 질환에 대한 감수성이나 약제에 대한 부작용에 관한 유전자를 탐색하는 신뢰성이 높은 유전자다형 (genetic variation)이다. Linkage disequilibrium (LD)에 기초하여 병에 걸린 집단과 병에 걸리지 않은 대조군 집단 사이에 유전자형 (genotype)을 비교하면 특정 유전자형이 병에 걸린 집단의 유전자형과 연관성을 보이는데, 이러한 연구를 통하여 특정 질병과 돌연변이의 표식자 (marker)를 mapping할 수 있게 됨으로써 질병과 관련된 유전자를 발견할 수 있다[18-20]. 기본적인 SNP의 개발과정은 먼저 SNP를 보유하고 있는 DNA의 염기 서열을 얻고 SNP를 포함하는 DNA를 증폭하기 위하여 PCR을 시행한다. 다음으로 sequencing 및 DNA chip 기술 등을 이용하여 SNP를 동정하고 SNP를 게놈 상의 위치에 mapping한다. 또한 SNP의 allele frequency를 결정하고 genotyping assay를 개발한다. 대량의 유전변이형 정보를 체계적으로 수집하고 일반 연구자에게 전달하기 위하여 SNP database를 구축할 필요가 있게 되었으며 다수의 연구기관 및 연구그룹에서 SNP 관련 database가 운영되고 있다. 대표적인 SNP database로 dbSNP (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/), HapMap (http://www.hapmap.org/), 그리고 The SNP Consortium (ITSC, http://www.hapmap.org/) 등이 있으며, 지금까지 dbSNP에는 중복되지 않는 SNP가 총 12,137,015개가 수록되어 있다. SNP database에 축적된 대량의 SNP정보는 일반인들에게 제공되어 새롭게 특정 후보 유전자의 SNP를 다시 발굴할 필요 없이 대부분의 필요한 SNP 정보를 database 검색을 통해 쉽게 이용할 수 있다.

4. SNP의 Genotyping

SNP의 genotyping에는 다양한 분석법들이 사용되고 있는데,

그 중 대표적인 방법으로는 TaqMan 분석법[1,6,21-22], Pyrosequencing[1,16,23], Oligonucleotide array[1,16,24] (예, Affymetrix GeneChip® Array) 등이 있다.

4.1 TagMan 분석법

TagMan 방법은 Tag polymerase의 5"-nuclease 성질을 이용하는 방법으로, 반응에는 한 쌍의 TagMan® Probe (Applied Biosystems, USA)와 한 쌍의 PCR primer가 사용된다. TagMan probe는 5'-말단에는 짧은 파장의 fluorophore (reporter dye), target DNA에 특이적인 sequence, 3'-말단에는 장파장의 fluorophore (quencher dye)의 세 부분으로 구성되어 있다. TagMan® probe에 reporter dye와 quencher dye가 모두 결합되어 있을 때는 reporter dye가 quencher에 의하여 빛을 발하지 못하지만 SNP가 위치한 부위와 상보적으로 완전히 일치하는 TagMan® probe는 PCR의 annealing단계에서 결합되고, extension단계에서 Taq polymerase의 5'-nuclease 활성에 의하여 5'-말단부의 reporter dye가 quencher dye로부터 분리되어 새로 형성된 strand의 수에 비례하여 짧은 파장의 형광빛을 발한다 (Fig. 2)

4.2 Pyrosequencing

Pyrosequencing은 작은 규모의 DNA에 사용되는 mini-sequencing 방법이다. 이 방법은 PCR로 증폭된 template DNA에 sequencing primer, DNA 중합효소와 각 염기 (A, G, T, C)가 차례로 첨가되어 염기서열을 결정하게 된다. 반응 동안 DNA는 하나의 nucleotide에 의해 길어지고 pyrophosphate가 방출된다. Pyrophosphate는 ATP sulfurylase에 의해 Adenosine phosphosulfate와 함께 ATP를 생성한다. Luciferase는 ATP를 사용하여 Luciferin을 Oxyluciferin으로 활성화시키고 빛을 방출한다. 한편 Apyrase는 사용되지 않은 triphosphates를 제거하여 반응용액을 원상으로 회복하여 새로운 반응을 반복하게 된다. Luciferase에 의한 발광반응은 프로그램에 의해 pyrogram으로 나타나게 되고 빛의 강도는 중합효소반응에 의해 합성된 염기서열에서 삽입된 염기의 수와 비례하므로 homozygote는 heterozygote peak의 두 배가 된다. 따라서 pyrosequencing 방법은 정량적인 측정도 가능하다 (Fig. 3).

4.3 Oligonucleotide array

Affymetrix사에서 개발된 GeneChip® array는 대표적인 oligonucleotide array 방법으로 처음에는 AIDS virus의 reverse transcriptase의 변이를 검사하기 위해 개발되었다. Oligonucleotide array는 동시에 많은 양의 짧은 DNA절편 (즉, oliginucleotide)을 분석할 수 있는 방법으로 진단목적이나 큰 규모의 DNA sequencing에도 사용될 수 있다.

일반적으로 20-25개 nucleotide 정도의 길이를 가진 single-stranded DNA가 사용된다. 기본적인 과정은 cDNA array와 유사하며, array를 위해 먼저 세포로부터 mRNA를 추출하여 in vitro transcription과정을 통해 cDNA, fragmented Biotin-labeled cRNA로 변환시킨다. 증폭한 cRNA 분자를 chip의 표면에 있는 25-mer oligos에 hybridization시킨 후 fluorescent light를 confocal laser로 스

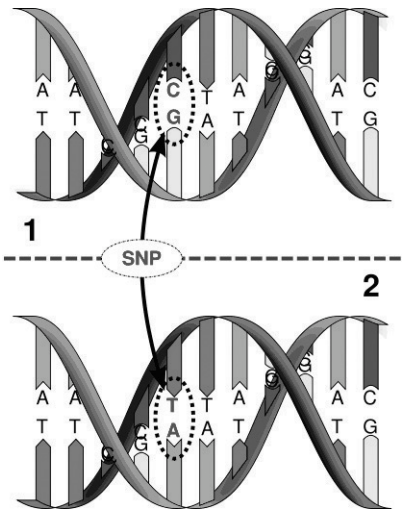

Fig. 1. Single nucleotide polymorphism (SNP).

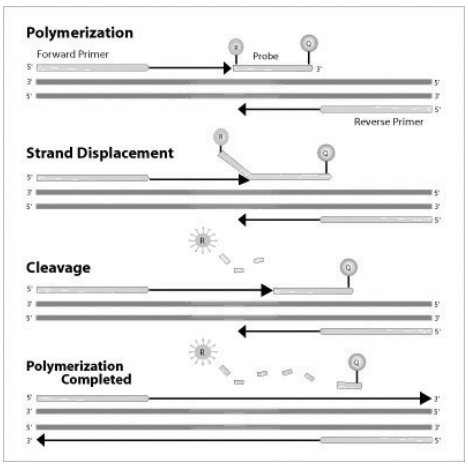

Fig. 2. Schematic representation of TaqMan assay. The 5' nuclease reaction showing the mechanism of probe cleavage resulting in a fluorescent signal (by Applied Biosystems).

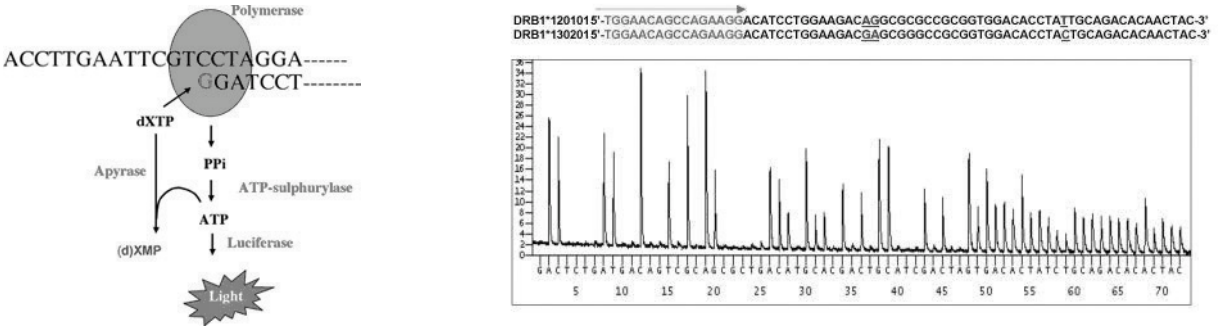

Fig. 3. Pyrosequencing.

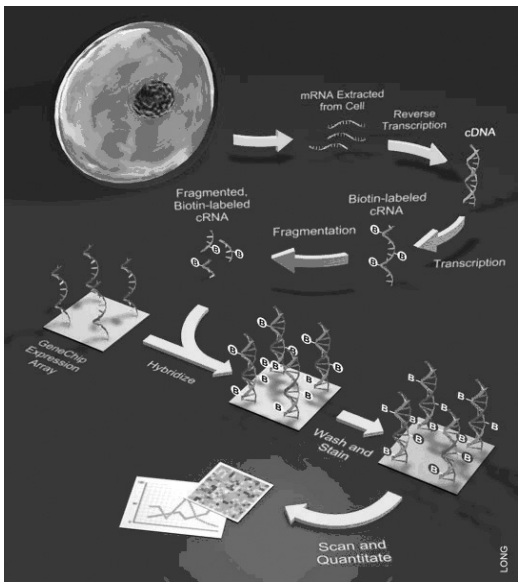

Fig. 4. Affymetrix GeneChip® Array (Image courtesy of Bioteach).

캔하여 array에 있는 신호의 분포 패턴을 컴퓨터로 분석한다.

Affymetrix GeneChip® Assay는 자동화되어 시행하기가 간편하고 대량의 probe의 분석능력을 가지고 있어 genome-wide SNP genotyping이 가능한 장점이 있으나 SNP chip에 올려진 SNP site가 제한효소 (restriction enzyme)에 의해 특정 부위의 SNP site만이 선별되어 연구자가 개별적인 필요성에 의해 자체 제작하기는 매우 어렵다 (Fig. 4).

5. 단일염기변형 일배체형 (Haplotype)과 Linkage Disequilibrium (LD)

일반적으로 서로 다른 독립된 두 염색체 위에 존재하는 두 개의 유전좌위 (locus, 복수형loci)는 각각 독립적으로 분리되어 다음 세대에 전달된다. 하지만 염색체에는 세대를 건너 유전정보가 교환될 때 블록 단위로 다량의 서열이 파괴되지 않고 (즉, 유전자 조합에 의하여 잘 분리되지 않는) 서로 연관되어 (linked) 후대에 그대로 전해지는 DNA의 서열이 있는데 이를 "Haplotype (haploid genotype의 합성어)"이라 하고, 가까이에 존재하는 SNP와 연관된 haplotype을 SNP haplotype이라고 하고 동일한 염색체 상에 존재하는 SNP marker들의 조합을 의미한다 (Fig. 5). 염색체 상에서 haplotype의 위치를 표시하는 것을 haplotype map이라 하고 유전자 질환의 복잡한 유전적 변이를 발견하는 데 사용된다[5-7,25-27].

전체 haplotype 중에서 특정 haplotype을 구분할 수 있는 최소한의 SNP들을 Tag SNP라고 한다. 즉, haplotype을 구성하는 모든 SNP들을 genotyping하기엔 노력과 비용이 너무 많이 들기 때문에 Tag SNP를 이용하면 SNP수는 최대한 줄이면서도 전체 집단의 가능한 많은 유전변이를 구분할 수 있다.

염색체 사이의 유전정보 교환은 다양한 개체, 다양한 환경에 발생하는데 분자 수준에서의 유전정보 교환은 "유전자재조합 (recombination)"이라는 기전에 의한 DNA 절편의 교환이 일어난다. 두 개의 DNA 분자가 절단되어 서로 다른 부위와 교환되는 "crossover" 또는 대체되는 "gene conversion"에 의하여 유전자재조합(recombination)이 형성된다. Crossover나 conversion이 일어나는 부위의 DNA서열이 서로 거의 동일한 경우를 "homologous recombination"이라 하고(Fig. 6), 거의 연관성이 없는 부위에 발생하는 경우 "non-homologous recombination"이라 한다. Non-homologous recombination은 비교적 드물게 발생하며 재조합이 발생하는 부위를 인식할 수 있는 특이한 단백질이 필요하다. 또한 유전자재조합이 빈번하게 발생하는 부위를 "hotspot"이라고 하고, 거의 발생하지 않는 부위를 "cold spot"이라고 한다[1,16,28].

"Linkage disequilibrium"은 둘 또는 그 이상의 유전좌위 (loci)에서 대립형질들(alleles)의 non-random관계를 연구하는 쓰이는 용어로, 두 유전자위에서 일어나는 대립유전자들 또는 유전마커들의 조합의 이론적 예측치와 실제 발생치의 결과, 차이를 의미한다. 한 집단에서 2개 이상의 부위에 존재하는 대립유

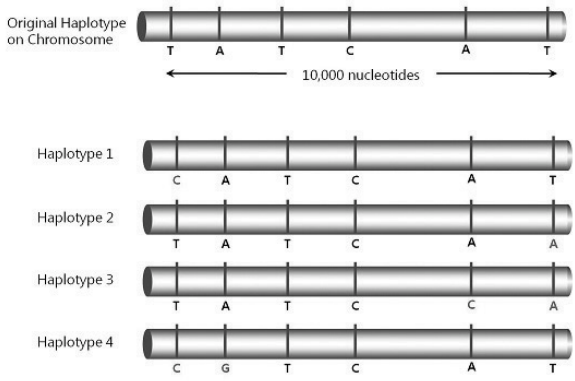

Fig. 5. Haplotypes are combinations of gene variants, or SNPs, that are likely to be inherited together within the same chromosomal region. An original haplotype evolved over time to create four newer haplotypes that each differ by a few nucleotides (red).

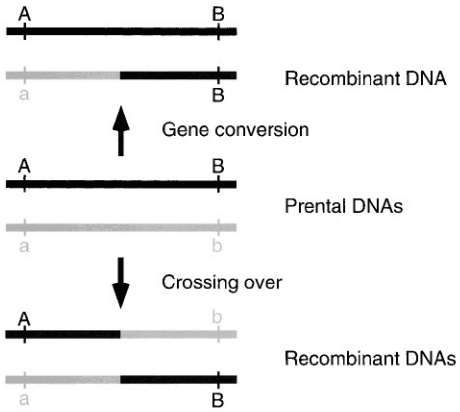

Fig. 6. Homologous recombination (Crossing over, gene conversion).

전자 간의 통계적 관련성을 나타내는 지표로 사용되고 있다. 동일한 염색체에 존재하는 2개의 SNP site간의 거리가 아주 멀면 감수분열 과정에서 교차(crossover)가 빈번히 발생하여 서로 다른 조합이 독립적으로 발생하게 된다. 그러나 만약 2개의 SNP site 간의 거리가 매우 가까우면 2개의 SNP는 서로 연관(linked)되어 다음 세대에 같이 전달되게 된다. 이를 정리한 것을 "Haplotype block"이라고 한다[25-27].

LD를 측정하는 방법은 D' 과 r^2값을 사용하는데 두 가지 측정치 모두 0에서 1 사이의 값을 갖게 된다. D' =0인 경우는 Linkage equilibrium 상태로 두 loci의 대립유전자가 연관되어 있지 않고 임으로 유전자 재조합(DNA recombination)이 일어났다는 것을 의미한다. 일반적으로 D' 값이 낮을수록 두 site 간에 강한 유전자 재조합이나 돌연변이(mutation)가 빈번하게 일어났음을 의미한다. r^2 값도 두 유전자의 재조합이나 돌연변이에 의해 영향을 받으며 D' 값보다 엄격하다. 예를 들어, D' =1인 경우 complete LD라고 하고 r^2=1인 경우에는 perfect LD라고 한다[16].

6. SNP vs Disease diagnosis and Drug development

인간의 대부분 질환은 단일 유전자의 유전변이에 의하여 발생되지 않고 환경, 생활습관뿐만 아니라 다양한 유전자들의 복합적 상호관계에 의하여 발생한다. 유전요소들은 질병에 대한 감수성이나 저항성에 기여하고 질환의 정도나 예후에 영향을 미친다. 각 개인의 유전자에는 다양한 유전변이를 포함한 특징적인 SNP를 가지고 있다. 대부분의 SNP는 질병과 직접적인 연관이 없고 특정 질병과 연관된 유전자의 주변에 위치하여 인간게놈지도 상의 biological marker로서 사용되지만, 경우에 따라 SNP가 질병을 유발할 수도 있어 질병유발유전자를 발견하는 연구에 사용되기도 한다.

질병유발 유전자를 포함하고 있는 질병을 검진하기 위한 유전테스트를 개발하기 위하여 과학자들은 질병에 이환된 환자의 혈액샘플을 채취하여 SNP 패턴을 밝히기 위해 DNA를 분석하고 비이환자의 DNA와 비교, 분석하는 "association study" 통하여 두 집단간의 차이를 발견할 수 있다. SNP는 질병의 진단 목적 이외에도 한 가계에서 물림되는 유전적 질환을 추적하는데 사용되고 암[8-12], 당뇨병[11], 심장질환[11] 등의 연구에도 이용될 수 있다. SNP가 유전자 안에 또는 유전자 근처의 regulatory region에 존재하는 경우 유전자의 기능, 단백질의 생물학적 기능을 변화시켜 직접적으로 질병을 유발할 수 있다.

또한 SNP는 치료약물의 흡수와 배설에 연관된 것으로 알려져 있다[13-15]. 현재로서는 환자가 특정약물에 대해서 어떻게 반응할지 알 수가 없다. 한 치료법이 어떤 환자에서는 효과적이지만 어떤 환자에서는 비효과적이다. 어떤 환자는 한 특정 약물에 대해서 부작용을 경험하기도 한다. 지금까지 제약회사는 평균적 환자에 반응하는 약물을 개발하고 있지만 앞으로는 치료 전 환자의 SNP를 분석하여 개인에 적합한 맞춤형 약물을 사용할 수 있는 맞춤형 의학 (personalized medicine)이 가능해질 것이다.

7. 요 약

Genome-wide association study는 인간 질병과 연관된 유전자들을 발견하는데 새로운 방법이다. 이 방법은 특정 질환을 가진 환자에 많이 나타나는 SNP를 연구하는데 한 번에 수백 또는 수천 개의 SNP를 찾을 수 있다. 연구자들은 이러한 연구의 자료를 이용하여 특정한 질환의 발병에 감수성에 기여하는 유전자의 위치를 정확하게 파악할 수 있다.

SNP genotyping 연구는 유전자의 차이에 의하여 어떤 사람들은 심장병, 암과 당뇨병과 같은 질환이 더 쉽게 발병하고 어떤 사람들은 약물에 대한 부작용 발생이 많이 일어나는지를 설명해 줄 수 있을 것이다. 또한 이 연구는 새로운 약물 및 치료법의 개발, 임상 약물실험, 의학연구, 개인의 유전 정보에 근거한 질

환 유무의 진단, 그리고 법의학 분야에서도 널리 이용될 수 있다. 이를 위해서는 각 개인의 SNPs를 보다 빠르고 저렴하게 분석할 수 있는 방법들이 개발되어야 할 것이다.

참고문헌

1. Clark P. David. Molecular biology: Understanding the genetic revolution. 1st Ed. Burlington: Elsevier Inc. 2005.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW et al: The sequence of the human genome. Science 2001;291:1304-1353
3. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt S et al: The International SNP Map Working Group: A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. Nature 2001;409:928-933.
4. Thorisson GA, Stein LD: The SNP consortium website:past, present and future. Nucleic Acids Res 2003;31(1):124-127
5. The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. Nature 2003;426: 789-796.
6. The International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. Nature 2005;437:1299-1320.
7. The International SNP Map Working Group. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. Nature 2001;409:928-933.
8. Bayani J, Selvarajah S, Maire G et al: Genomic mechanisms and measurement of structural and numerical instability in cancer cells. Seminars in Cancer Biol 2007;17:5-18.
9. Zho G, Zhai Y, Cui Y et al: MDM2 promoter SNP309 is associated with risk of occurrence and advanced lymph node metastasis of nasopharygeal carcinoma in china population. Clin Cancer Res 2007:13(9):2627-33.
10. Girard L, Zoechbauer-Mueller S, Virmani AK et al: Genome-wide allelotyping of lung cancer identifies new regions of allelic loss, difference between small cell lung cancer and non-small cell lung cancer, and loci clustering. Cancer Res 2000;60:4894-4906.
11. Harding AH, Loos RJ, Luan J et al: Polymorphisms in the gene encoding sterol requlatory element-binding factor-1c are associated with type 2 diabetes. Diabetetlolgia 2006;49(11):2642-2648.
12. Jung CH, Rhee EJ, Kim SY et al: Associatios between two single nucleotide polymorphisms of Adiponetin gene and coronary artery diseases. Endocrine J 2006;53(5):671-677.
13. Oscarson M: Pharmacogenetics of drug metabolizing enzyme: importance for personalized medicine. Clin Chem Lab Med 2003;41(4):573-580.
14. De La Vega FM, Dailey D, Ziegle J et al: New generation pharmacogenomic tools: a SNP linkage disequlibrium Map, validated SNP assay resource, and high-throughput instrumentation system for large-scale genetic studies. Biotechniques 2002;suppl:48-50.
15. Deeken JF, Figg WD, Bates SE, Sparreboom A: Toward indivisualized treatment: prediction of anticancer drug disposition and toxicity with pharmacogenetics. Anticancer Drugs 2007; 18(2):111-126.
16. 이종극. 질병 유전체 분석법, 서울: 월드사이언스, 2006.
17. Cargill M, Altshuler D, Ireland J et al. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. Nat Genet 1999;22(3):231-238.
18. Ardlie KG, Kruglyak L, Seielstad M: Patterns of linkage disequilibrium in the human genome. Nature Reviews Genet 2002; 3(4):299-309
19. Wall JD, Pritchard JK: Haplotype blocks and linkage disequlilbrium in the human genome. Nature Reviews Genet;4:587-597.
20. Conrad DF, Jakobsson M, Coop G: A worldwide survey of haplotype variation and linkage disequilibrium in the human genome. Nat Genet 2006:38(11):1227-1228.
21. McGuigan FE, Ralston SH: Single nucleotide polymorphism detection: allelic discrimination using TaqMan. Psychiatr Genet 2002;12(3):133-6.
22. Livak KJ: Allelic discrimination using fluorogenic probes and the 5' nuclease assay. Genet Anal 1999;14(5-6):143-9.
23. Tost J, Gut IG: DNA methylation analysis by pyrosequencing. Nat Protocol 2007;2(9):2265-2275.
24. Xiao Y, Segal MR, Yeh RF: A multi-array multi-SNP genotyping algorithm for Affymetrix SNP microarrays. Bioinformatics 2007;23(12):1459-1467.
25. Stephens M, Smith NJ, Donnelly P: A new statistical method for haplotype reconstruction from population data. Am J Hum Genet 2001;68:978-989.
26. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ: Haploview:analysis and visulalization of LD and haplotype maps. Bioinformatics 2005; 1:263-265.
27. Gabriel SB et. al.: The structure of Haplotype blocks in the human genome. Science 2002;296:2225-2229.
28. Shibata T: Function of homologous DNA recombination. Rolem Revoew 2001;41:21-23.