

동물의 생산성증대를 위한 유전정보이용의 현재와 미래

박 찬 규

제주대학교 농업생명과학대학 동물자원과학과

Application of animal genetic information to improve animal productivity

Chan Kyu Park

Department of Animal Biotechnology College of Agricultural and Life Sciences Cheju National University

ABSTRACT : Increased emphasis has been placed on the characterization of domestic animal genomes and performance as a new method to further increase the selection efficiency of animals. Despite its scientific immaturity, the rapid progress made in animal genome mapping has already exceeded expectations. For cattle, four linkage and two cytogenetic maps have been produced. Several monogenic traits have been characterized at the DNA level and the identification of loci influencing polygenic traits has been intensively studied world wide. Using DNA markers to improve the genetic performance of animals for the economic traits such as growth, carcass quality, milk production, reproduction, and disease resistance will become an important aspect of animal breeding.

서 언

생물체의 유전정보(DNA) 및 유전정보의 발현에 의해 생산된 단백질들의 분자수준에서의 작용기전의 분석 및 인위적 조작을 통하여 원하는 형질을 가진 생물체를 직접 창출하거나 생물체의 생산시스템을 변화시켜 새로운 가치를 창출하는 생명공학은 농업

분야, 의료분야, 환경분야, 산업자원 분야 등에서 인류에게 많은 도움을 줄 수 있는 기술로 예측되고 있다. 유용유전자의 발굴 및 기능이해는 응용연구위주의 생명공학분야의 활성화를 위해 선행되어야 할 과제로 분자유전학 또는 유전체학의 주요 연구내용이다. 현재 사람, 생쥐, 초파리 등은 이미 염기서열의 분석이 완료되어 유전체 내에 포함되어있는 정보들을 이해하는 연구가 활발히 진행 중에 있으며 또한 다수의 동물들에 있어서 유전체 염기서열분석이 현재 진행되고 있다.

유전체학 (genomics), 유전자지도 작성 (genome mapping), 생물정보과학 (bioinformatics), 유전체 정보해독 (genome sequencing), DNA정보 이용 등의 새로운 용어들이 추가된 현대유전학은 멘델 (Mendel)의 법칙에서 출발된 전통유전학에서의 유전 (inheritance)의 개념을 분자생물학적 시각에서 설명하려는 시도로서 해석될 수 있을 것이다. 이미 유전체학의 시대 (genomic era)를 지나 기능유전체학 (functional genomics)의 시대로 접어들면서 생명체를 구성하고 있는 수많은 유전자들의 기능이해를 통한 유전체내에 잠재되어 있는 유전정보의 능동적 활용이라는 측면에서, 과거의 수동적인 유전정보이용에 대립되는 새로운 유전학의 의미가 탄생되고 있다. 특히 의학이나 동식물생산산업분야 등에 있어서는 유전정보의 효과적 이용이 가져올 수 있는

성과들은 매우 클 것으로 생각된다.

동물유전체연구현황

개량종 가축들과 재래종 가축들을 비교할 때 생산 능력 면에 있어서 많은 차이를 보여준다. 이러한 생산능력의 차이는 사육기술의 발달에 따른 영양소 공급의 향상과 사육환경의 개선에 의한 부분들도 있지만 동물들의 유전능력 (genetic potential) 향상 또한 중요한 요인이다. 더욱이 사육기술과 사육환경이 전반적으로 개선된 현재의 동물사육 여건에서는 동물의 유전능력 향상에 의한 생산성향상이 더욱더 강조되어야 할 부분이다. 지금까지의 동물의 유전능력개량은 능력검정을 통한 우량 표현형 (phenotypes) 을 가지는 개체를 선발하여 후대번식에 이용하는 방법이 기본구조를 이루고 있다. 최근의 유전정보에 대한 학문적인 이해가 깊어짐에 따라 1990년대를 시작으로 유전정보 즉 유전자 (DNA)를 이용한 동물의 유전능력개량 방법에 대한 관심이 높아졌다. 그 결과 유전자를 이용한 동물의 선발 (marker assisted selection) 이나 동물사육의 경제성향상에 도움을 줄 수 있는 특이유전자 발굴(identification of economic trait loci) 에 대한 학문적 연구들이 많이 이루어지고 있다.

현재 소에서는 약 1700개의 DNA 표지인자 (DNA marker)가 유전자지도 (linkage map) 위에 나타나있고 돼지에서도 약 1400개, 말에서는 약 350개, 닭에서는 약 900개정도가 지도위에 그 위치가 밝혀져 있다 (표 1). 또한 특이유전자의 발굴을 위하여 거대분자 단편 DNA 라이브러리 (large insert DNA library)가 각 종(species) 별로 제작되었으며 주요 가축인 돼지와 소의 경우 박테리아인공염색체(BAC, bacterial artificial chromosome) library 와 효모인공염색체(YAC, yeast artificial chromosome) library를 합해 6개가 돼지에서 만들어 졌으며 소의 경우 모두 8개가 만들어 졌다.

유전정보 분석기술

유전자의 기능이해 및 특이유전자의 발견을 위해 유전체탐색(genome scanning), 위치클로닝(positional cloning), 비교유전체분석(comparative genome analysis), 유전자미세발현분석(DNA microarray), 방사선융합세포맵핑(radiation hybrid mapping), 유전자적중(gene targeting), 유전자변형동물생산(transgenic animal production) 등의 기술이 현재 이용되고 있는 대표적인 실험기법들이다. 각각의 기술을 간략히 설명하면 다음과 같다. 1)유전체탐색: 많은 수의 유전자표지인

Table 1. Current status of genetics maps of important animals.

| species | haploid chromosome number(n) | No. of coding gene (type I) DNA marker | No. of Microsatellite (type II) DNA marker | Genome length(cM) |
|-----------|------------------------------|--|--|-------------------|
| human | 23 | >30000 | ~8000 | 3300 |
| mice | 20 | 6992 | 7377 | 1450 |
| cats | 19 | ~500 | 254 | 3300 |
| dogs | 39 | 218 | 276 | 2700 |
| minks | 15 | 77 | 0 | - |
| cattle | 30 | 400-500 | 1236 | 2990-3532 |
| goats | 30 | 257 | 307 | 3100 |
| sheep | 27 | 254 | 504 | 3063 |
| pigs | 19 | 369 | ~1000 | 2300-2500 |
| horses | 32 | 53 | 309 | 2000 |
| chicken | 39 | 220 | 677 | 4000-4200 |
| Zebrafish | 25 | 275 | 2000 | 2145 |

비고: Modified from O'Brien et al. (1999).

자 (DNA 마커)를 이용하여 동물의 유전정보전체를 구성하는 유전자들 중에서 우량유전자 또는 질병유전자 등의 경제형질에 관련된 유전자들의 위치를 유전자지도 상에 결정하는 방법이다. 2) 위치클로닝: 유전체탐색에 의하여 발굴된 관심유전자들은 위치클로닝이라는 방법을 이용하여 유전체탐색에 의해 결정된 유전자지도상에서의 위치를 기본으로 특정우량유전자를 클로닝(조작 가능한 형태로 분리)하여 실용적으로 이용할 수 있게 시험관속에 원하는 유전자를 분리하는 기술을 말한다. 3) 비교유전체분석: 비교유전체 분석이란 생명체간의 유전정보의 공통성을 이용하여 가축의 유전정보 연구에 비하여 상대적으로 앞서있는 사람이나 생쥐 등의 연구결과를 가축의 경제형질관련 유전자발굴 등에 이용하는 기술이다. 4) 유전자미세발현분석: 유전자미세발현분석은 DNA 칩(DNA chip) 또는 마이크로어레이(microarray)라고 불리는 기술로 컴퓨터 칩 또는 현미경 슬라이드와 같은 작은 판위에 수많은 유전자들을 심어놓고 일정세포조직에서 발현되는 유전자들을 한꺼번에 1~2만개 정도 동시에 검사를 할 수 있는 방법으로 세포현상의 분자생물학적 기전의 이해 및 유전자의 발현변화분석을 위해 현재 사용되고 있다. 5) 방사선융합세포매핑: 방사선융합세포매핑은 세포를 방사선에 노출시켜 염색체들의 인공적인 절단을 유도하여 절단된 염색체 절편 속에 함께 존재하는 유전자는 서로 간에 근접하는 유전자라는 원리를 이용하여 유전자의 위치를 X-선을 사용한 물리적인 방법에 의해 결정하는 방법이다. 6) 유전자적중: 유전자적중은 특정유전자가 제거된 동물을 만들어 제거된 유전자의 생체체내에서의 기능을 밝히는 방법이다. 7) 유전자변형동물생산: 유전자변형동물생산은 외부의 DNA를 동물에 삽입시켜 인위적으로 유전자를 발현시키는 방법으로 유전자의 기능이해 및 생물반응기 (bio-reactor)와 같은 동물의 산업적 이용을 위한 시도으로써 많이 사용된다. 이상의 방법들이 현재 동물의 유전정보의 이해 및 우량유전자발굴 등의 이용방법의 개발을 위해 사용되고 있는 중요한 실험기법들이다.

유용유전자 발굴현황

표현형은 결국 유전자형이 발현된 결과이다. 유전자형을 선발의 기준으로 사용(DNA marker assisted selection: Soller 1978) 했을 때, 표현형선발보다 저렴한 비용으로 보다 정확하게 동물의 유전적 능력을 판별할 수 있다는 이론 하에 시도되었던 유전자 표지인자 (DNA marker)를 이용한 동물의 선발은 유전정보에 대한 우리들의 이해가 깊어짐에 따라 현재의 표현형 위주의 유전력 개량에 의한 동물의 생산성증대의 효율을 높일 수 있는 많은 가능성을 내포하고 있다.

경제형질은 그 유전형태의 차이에 따라 양적형질과 질적형질로 나누어진다. 단일유전자변이가 대부분인 질적형질의 경우 DNA 표지인자를 이용한 분자유종이 이미 가능한 상태에 도달해 있으며 대표적인 결과들이 Table 2에 나타나 있다. 그 중에서 현재 산업적으로 가장 두드러지게 사용되고 있는 경우가 돼지에서 PSS(porcine stress syndrome) 유발유전자의 경우로 물돼지생산과 관련된 유전자를 제거하여 양돈산업의 효율성을 크게 높인 경우이다. 또한 최근에 돼지의 근육에서 높은 glycogen의 양을 유발시켜 가공시의 육량(meat processing yield)을 감소시키는 유전자 형태가 규명되었으며 이 형질은 gamma subunit of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) 유전자의 돌연변이에 의해 일어났음이 밝혀졌다. 소에서는 최근에 double muscling이라는 표현형을 유발시키는 유전자의 발견이 이루어졌다. Double muscling 표현형을 가진 소는 살코기의 양이 정상적인 소에 비해 20%정도 많이 생산됨으로 실제 비육우에서 이용될 경우 두당 생산성 향상에 크게 기여할 것으로 보인다. 그러나 이 double muscling은 태아의 크기가 또한 과대해 분만 시에 어려움이 있다는 문제점 때문에 실제 사용을 위해서는 태아의 크기를 줄이는 연구가 필요한 실정이다.

그러나 질적형질의 경우와는 달리 양적형질에 대한 분자유종학의 적용은 아직도 그 실제적 이용에 있어서는 많은 진전을 보지 못하고 있다. 증체율, 육질, 번식성적, 산유량 등의 대부분의 가축의 경제형

질을 포함하는 양적형질의 경우 많은 연구결과들이 발표되고 있음에도 불구하고 그 내용 면에서는 아쉽게도 DNA 표지인자를 양적형질의 선발에 이용할 수 있는 실제적 단계가 아닌 유전자의 위치와 특정 양적형질의 연관을 특정의 실험집단에서 발견했다는 보고 등에 그치고 있다. 양적형질에 대한 유전정보의 이용이 어려운 이유는 양적형질관련유전자들의 발견 작업이 몇 가지 명백한 이유들 때문에 쉽게 해결되지 않고 있기 때문이다. 첫째이유로는 양적형질들은 많은 숫자의 유전자들의 작용이 종합된 상태에서 그 표현형이 나타나므로 현재의 10년 이내의 단기간의 연구만으로는 양적형질에 관련된 모든 유전자들을 전부 찾아내기가 힘들다는 점이다. 그러므로 DNA 표지인자를 이용한 선발이 표현형에 의한 선발만큼이나 그 효과를 거둘 수 없다는 점이다. 즉 여러 개의 유전자를 한꺼번에 선발을 하여야하는데 그렇게 되기 위해선 현재의 동물유전학에 더욱더 많은 노력과 투자가 요구되어지고 있다. 둘째로는 대부분의 가축들이 개방형집단(outbred population)이기 때문에

개체 간에 보유유전자형이 달라 유전자간의 상호작용(epistasis)에 의해서 발생하는 결과를 예측하기가 어렵다는 점이다. 즉 유전적배경(genetic background)의 차이에 의해 한 개체에서는 효과가 있었던 유전자 선발이 다른 개체에서는 효과가 없을 수도 있다는 것이다. 그러나 비록 marker assisted selection에 사용되지는 않았지만 Arranz (1998) 등은 소 염색체 20번상에 산 유량에 영향을 미치는 quantitative trait loci (QTL) 이 있음을 발견하고 실제로 그 후대를 통해서 QTL의 효과를 검정하였다는 발표를 하였다. 특히 산유량 양적형질유전자 탐색(QTL detection)의 경우, 소의 인공수정체계의 발달에 기인하여 지금까지 발표된 정보를 합할 경우 그 양적인 면에서는 대단한 정보의 규모를 나타내고 있다. 하지만 positional cloning을 통한 milk QTL들의 유전자들이 밝혀질 때까지는 보다 많은 연구가 이루어져야할 것 같다. 돼지에 있어서는 Marklund (1999) 등이 염색체 4번에서 지방축적과 성장률에 대한 QTL을 발견하고 backcross를 통해 그 결과를 재확인하였다고 발표하였다.

Table 2. Disease and qualitative trait loci for cattle, pigs, and sheep identified by genome scanning.

| species | traits | genes or chromosomes | references |
|---------|--|---|----------------------------|
| cattle | chronic interstitial nephritis with diffuse zonal fibrosis | chromosome 1 | Kobayashi et al.(2000) |
| | Ehlers-Danlos syndrome | dermatan sulfate proteoglycan | Tajima et al.(1999) |
| | double muscling | somatostatin | Grobet et al.(1997) |
| | coat colors | mast cell growth factor | Charlier et al.(1996) |
| | coat colors | melanocyte-stimulating hormone receptor | Joerg et al.(1996) |
| | bovine leukemia virus resistance | MHC | Xu et al.(1993) |
| | leukocyte adhesion deficiency | CD18 | Shuster et al.(1992) |
| | Weaver disease | Chromosome 4 | George et al.(1993) |
| | citrullinemia | Arginino succinate synthetase | Dennis et al.(1989) |
| | DUMPS | Uridine monophosphate synthase | Schwenger et al.(1993) |
| pigs | porcine stress syndrome on malignant hyperthermia | Ryanodine receptor1 | Fuji et al.(1991) |
| | hypercholesterolemia | Low density lipoprotein receptor | Hasler-Rapacz et al.(1998) |
| | coat color | kit | Giuffra et al.(1999) |
| | coat color | Melanocortin-1 receptor | Kijas et al.(1998) |
| | fatness, growth, feed intake | Melanocortin-4 receptor | Kim et al.(2000) |
| | meat quality (glycogen content) | PRKAG3 | Milan et al.(1998) |
| sheep | fecundity | Chromosome 6 | Montgomery et al.(1993) |
| | Callipyge (muscular hypertrophy) | chromosome 18, 6 imprinted transcripts | Charlier et al.(2001) |
| | infertility | BMP15 | Galloway et al.(2000) |
| | chondrodysplasia (spider lamb) | FGFR3 | Cockett et al.(1999) |

유전정보이용의 전망

현재 과학은 향후 10년의 예측이 어려울 만큼 빠르게 발전하고 있다. 자유전 및 분자유종학, 세포공학 부분의 발전 또한 매우 빠르게 진보되고 있다. 이제 약 10년 정도의 역사를 가진 유전정보와 유전자의 인위적 조절에 의한 동물의 생산성 증대기술에 대한 연구는 전문가의 식견으로도 10년 후에 일어날 기술내용의 예측이 쉽지 않다. 유전자탐색에 의한 우량유전자의 발견, 4~6만개에 달하는 포유동물유전자들의 기능이해, 경제형질에 관련된 생화학적경로의 이해 등을 통하여 앞으로의 동물과학은 현재의 동물과학에 비해 많은 변화를 가져올 것이다.

앞에서도 밝혔던 것처럼 현재 질적형질에 대한 유전자의 발굴 및 이용기술은 이미 상업화수준에 도달해있다. 그러나 유전정보이용기술이 실제적으로 산업에 이용되기 위해서는 농민들을 포함한 실제 가축사육자들에게 경제적인 이윤을 가져올 수 있는 형질에 관련이 되어있어야만 한다. 질적형질의 경우 앞으로 이루어져야 될 일은 경제형질에 직접적으로 많은 영향을 미치는 유전자들의 발굴이 많이 이루어져야 할 것이다. 현재 진행중인 유전체염기서열분석, 대규모 유전자발현분석, 및 특이유전집단의 발굴 등을 통한 연구가 계속적으로 이루어질 경우 질적형질의 경우 실제 동물생산에 이용되는 유전자이용기술의 숫자가 늘어날 것으로 생각된다.

양적형질의 경우 DNA 유전정보를 동물생산에 이용하기 위해서는 향후 더욱더 많은 연구가 우선적으로 이루어져야할 것으로 생각된다. 그러나 비록 양적형질에 대한 분자표지인자 선발(marker assisted selection)이 현재 산업현장에서는 널리 이용이 되고 있지는 못하지만 최근까지 발표된 수많은 논문들의 발표숫자는 실제로 이 분야에 대한 기대가 얼마나 큰지를 잘 대변해주고 있다. 현재의 상대적으로 느린 발전단계에서 벗어나 DNA 표지인자의 양적형질에의 이용을 앞당기기 위해 새로운 연구전략들이 시도되고 있다. 과거의 단순히 양적형질과 연관된 DNA 마커를 통계적 처리를 이용하여 찾아 이용하겠다는 전략에서 벗어나 양적형질의 분자생물학적 이해를 통한

고능력동물과 저능력동물 간의 유전자 발현의 차이를 분석하려는 시도(DNA microarray or DNA chip technology)와 사람처럼 가축의 유전체 전체의 유전정보의 염기배열을 밝히려는 (genome sequencing) 계획까지 진전이 되고 있다. 그러므로 양적형질에 관한 유전정보를 이용한 동물의 생산성 증대는 많은 가능성을 보여주고 있으나 향후연구결과에 따라서 그 사용범위의 정도가 달라질 것으로 생각되며 이 분야에 대한 지속적인 연구와 고찰이 필요하다. 이와는 별도로 소 등의 가축의 유선에서 유용한 유전자를 발현시켜 유용한 단백질을 생산하는 생체반응기(bioreactor)의 개발 등도 현재 일부에서 시도되고 있으며 동물의 체세포복제기술 또한 미래를 향한 동물자원을 이용하는 새로운 분야로 자리매김하고 있다.

학문적인 단계에서 개발되어지고 있는 지식과 기술을 적용하기에 현재는 어려운 단계에 있다고 하여도 향후 많은 기술들이 동물생산에 실제로 적용이 될 것이다. 과거 인공수정(artificial insemination)과 수정난이식(embryo transfer)기술 등이 학문적인 기술로 여겨졌으나 현재 실제 축산현장에서 가축의 유전능력개량을 위한 중요한 수단으로 사용되고 있다. 우리 모두가 인식해야 할 점은 새로이 개발된 기술의 적용타당성의 평가와 실용화 그리고 신기술의 이해를 위한 노력이 필요한 것이지 작금의 현실에 적합성이 결여된다는 이유만으로 우리의 현실과 상관이 없다고 생각하지는 말아야 할 것이다. 광대히 흐르는 물결을 되돌리기가 어려운 것처럼 분자유전학 및 분자유종학 그리고 유전정보를 이용한 동물의 생산성증대방안의 동물산업에서의 비중은 점차 증대될 것이다. 과거의 표현형위주의 동물생산성 증대기술로 회귀할 가능성은 아주 희박하다는 것을 인식하여 미래를 대비하여야 할 것으로 생각한다.

인용논문

1. Arranz JJ, Coppieters W, Berzi P, Cambisano N, Grisart B, Karim L, Marcq F, Moreau L, Mezer C, Riquet J, Simon P, Vanmanshoven P, Wagenaar

- D. Georges M. 1998. A QTL affecting milk yield and composition maps to bovine chromosome 20: a confirmation. *Anim Genet* 29:107-115.
2. Charlier C. Denys B. Belanche JI. Coppieters W. Grobet L. Mini M. Womack J. Hanset R. George M. 1996. Microsatellite mapping of the bovine roan locus: a major determinant of White Heifer Disease. *Mamm Genome* 7:138-142.
 3. Cockett NE. Shay TL. Beever JE. Nielsen D. Albrechtsen J. Georges M. Peterson K. Stephens A. Vernon W. Timofeevskaja O. South S. Mork J. Maciulis A. Bunch TD. 1999. Localization of the locus causing Spider Lamb Syndrome to the distal end of ovine Chromosome 6. *Mamm Genome*. 10:35-38.
 4. Dennis JA. Healy PJ. Beaudet AL. O'Brien WE. 1989. Molecular definition of bovine argininosuccinate synthetase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 86:7947-7951.
 5. Fujii J. Otsu K. Zorzato F. de Leon S. Khanna VK. Weiler JE. O'Brien PJ. MacLennan DH. 1991. Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. *Science*. 253:448-451.
 6. Galloway SM. McNatty KP. Cambridge LM. Laitinen MP. Juengel JL. Jokiranta TS. McLaren RJ. Luiro K. Dodds KG. Montgomery GW. Beattie AE. Davis GH. Ritvos O. 2000. Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (BMP15) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner. *Nat Genet*. 25:279-283.
 7. Georges M. Drinkwater R. King T. Mishra A. Moore SS. Nielsen D. Sargeant LS. Sorensen A. Steele MR. Zhao X. et al. 1993. Microsatellite mapping of a gene affecting horn development in *Bos taurus*. *Nat Genet*. 4:206-210.
 8. Giuffra E. Evans G. Tornsten A. Wales R. Day A. Looft H. Plastow G. Andersson L. 1999. Identification of a mutation in the low density lipoprotein receptor gene associated with recessive familial hypercholesterolemia in swine. *Mamm Genome* 10:1132-1136.
 9. Grobet L. Martin LJ. Poncelet D. Pirottin D. Brouwers B. Riquet J. Schoeberlein A. Dunner S. Menissier F. Massabanda J. Fries R. Hanset R. Georges M. 1997. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscling phenotype in cattle. *Nat Genet* 17:71-74.
 10. Hasler-Rapacz J. Ellegren H. Fridolfsson AK. Kirkpatrick B. Kirk S. Andersson L. Rapacz J. 1998. The Belt mutation in pigs is an allele at the Dominant white (I/KIT) locus. *Am J Med Genet* 76:379-386.
 11. Joerg H. Fries HR. Meijerink E. Stranzinger GF. 1996. Red coat color in Holstein cattle is associated with a deletion in the MSHR gene. *Mamm Genome* 7:317-318.
 12. Kijas JM. Wales R. Tornsten A. Chardon P. Moller M. Andersson L. 1998. Melanocortin receptor 1 (MC1R) mutations and coat color in pigs. *Genetics* 150:1177-1185.
 13. Kim KS. Larsen N. Short T. Plastow G. Rothschild MF. 2000. A missense variant of the porcine melanocortin-4 receptor (MC4R) gene is associated with fatness, growth, and feed intake traits. *Mamm Genome*. 11:131-135.
 14. Kobayashi N. Hirano T. Maruyama S. Matsuno H. Mukoujima K. Morimoto H. Noike H. Tomimatsu H. Hara K. Itoh T. Imakawa K. Nakayama H. Nakamaru T. Sugimoto Y. 2000. Genetic mapping of a locus associated with bovine chronic interstitial nephritis to chromosome 1. *Anim Genet* 31:91-95.
 15. Milan D. Jeon JT. Looft C. Amarger V. Robic A. Thelander M. Rogel-Gaillard C. Paul S. Iannuccelli N. Rask L. Ronne H. Lundstrom K. Reinsch N. Gellin J. Kalm E. Roy PL. Chardon

- P. Andersson L. 2000. A mutation in PRKAG3 associated with excess glycogen content in pig skeletal muscle. *Science* 288:1248-1251.
16. Montgomery GW, Crawford AM, Penty JM, Dodds KG, Ede AJ, Henry HM, Pierson CA, Lord EA, Galloway SM, Schmack AE, et al. 1993. The ovine Booroola fecundity gene (FecB) is linked to markers from a region of human chromosome 4q. *Nat Genet.* 4:410-414.
17. O'Brien SJ, Menotti-Raymond M, Murphy WJ, Nash WG, Wienberg J, Stanyon R, Copeland NG, Jenkins NA, Womack JE, Marshall Graves JA. 1999. The promise of comparative genomics in mammals. *Science* 286:458-462.
18. Schwenger B, Schober S, Simon D. 1993. DUMPS cattle carry a point mutation in the uridine monophosphate synthase gene. *Genomics.* 16:241-244.
19. Shuster DE, Kehrli ME Jr, Ackermann MR, Gilbert RO. 1992. Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 89:9225-9229.
20. Soller M. 1978. The use of loci associated with quantitative effects in dairy cattle improvement. *Anim Prod* 27:133-139.
21. Tajima M, Miyake S, Takehana K, Kobayashi A, Yamato O, Maede Y. 1999. Gene defect of dermatan sulfate proteoglycan of cattle affected with a variant form of Ehlers-Danlos syndrome. *J Vet Intern Med* 13:202-205.
22. Xu A, van Eijk MJ, Park C, Lewin HA. 1993. Polymorphism in BoLA-DRB3 exon 2 correlates with resistance to persistent lymphocytosis caused by bovine leukemia virus. *J Immunol.* 151:6977-6985.