

[연수강좌]

영양유전체학의 임상적 이용

조 은 진

파마코디자인

개 요

Nutrigenomics, 혹은 nutrigenetics는 유전체학(genomics)과 영양학(nutritional science), 의학(medicine)이 결합하여 탄생한 새로운 분야로서, 특정 음식과 영양분의 흡수 및 대사가 유전자의 영향을 받을 수 있다는 사실에 바탕을 두고 있다.

특히 인간 유전체 프로젝트(Human Genome Project; HGP)의 성공과, 분자생물학 영역에서의 강력한 도구의 등장은 의학과 영양학에 있어서 새로운 영역으로 우리를 인도하였고, 단지 영양학적인 입장에서만 바라보던 영양학이 이제는 의학적인 측면으로 부각되기 시작한 것이다.

제약업체들은 인간 유전체 프로젝트의 결과로부터, 환자의 유전적 구성에 근거한 신약의 개발에 유용한 자료들을 기대하고 있다. 이러한 영역은 약물 유전체학(pharmacogenomics)이라 불리운다. 마찬가지로, 식품제조업체들 역시 소비자들의 유전적 타입(genotype)에 근거하여 건강을 증진하고 질병을 예방할 수 있는 음식과 생물활성화적 영양소들(nutritional bioactives)에 대한 상업적 입지를 점유하기를 기대하고 있다. 현재 분자영양학은 - 유전자와 영양이 상호작용하는 (gene-nutrient interaction) - 두 가지의 새로운 영역은 방향으로 펼쳐지고 있다. 한 가지는 유에서 영양소나 음식이 유전자 발현(gene expression)의 조절생물활성화 효과에 초점을 두는 것이다.(nutrigenomics) 다른 하나는 유전적구조의 다양성이(polymorphism of genotype) 의해 어떤 개인의 영양소와 음식 섭취후에 생물활성화 반응에 있어서 어떠한 영향을 주는지를 연구하는 것이다.(nutrigenetics)

유전적 차이에 대한 구체적인 예를 들어 보면, 미국 버클리대학 로널드 크라우스 박사(Dr. Ronald M. Krauss)의 주장에 따르면 수백만 명의 사람들이 "나쁜" LDL 콜레스테롤 레벨이 정상치보다 높지만, 모든 사람들에게 똑같이 위험한 것

은 아니다. 크라우스 박사는 LDL-콜레스테롤과 관련해 유전적으로 A 그룹과 B 그룹이 있다는 것을 확인했다. A 그룹에 속한 사람은 입자가 크고 밀도가 낮은 LDL-콜레스테롤이 많은 반면, B 그룹은 입자가 작고 조밀하게 모여있는 LDL-콜레스테롤이 주류를 이룬다. LDL-콜레스테롤 가운데 위험한 것은 B 그룹에 많이 있는 작은 입자이다. 입자가 작고 잘 뭉쳐 동맥을 쉽게 막기 때문이다. 하지만, B 그룹은 저지방 고단수화물 식이요법으로 LDL(작은 입자와 큰 입자 모두) 레벨을 효과적으로 낮추는 것이 가능하다. 반면에 A 그룹은 같은 식이요법을 쓸 경우 큰 입자는 줄지만 보다 상대적으로 위험한 작은 입자는 오히려 증가하게 되므로 A 그룹에 속한 사람은 저지방, 고단수화물 식이요법을 써서는안된다. 따라서, 유전적으로 B 타입에 속하는 사람들은 저지방 다이어트로 효과를 볼 수 있는 사람들인 것이다(Elliot V, 2001).

분자영양학 분야에서의 발전이 이렇게 전개됨에 따라, 새로운 기술적 혁신과 신경향이 예측되어질 수 있다.



그림 1. 영양학의 발달 단계 (출처: Supplement to the Journal of the American Dietetic Association, December 2003 Suppl 2 Volume 103 Number 12)

현재가 기능성 식품(functional foods) 시장이라면 조만간

개인의 유전자 타입(genotype)에 따라서 필요한 영양을 공급하는 방향으로 시장이 움직일 것이라고 생각되어진다. 이는, 영양과학에 있어서 많은 변화의 힘들로 인해, 새롭고 강력한 영향력을 가진 3가지 요소가 등장하였기 때문이다: (a)인간 유전체 프로젝트의 성공 (b)인터넷과 같은 매체를 통한 건강과 영양 관련 정보에 대한 전례 없는 접근 용이성 (c)매우 강력한 힘을 가진 신(新)소비자의 출현 등이 그것이다. 결국에는 최근 미국 조사에서 예측하고 있는 점으로 미국 소비자의 33%가 2010년까지 영양유전체학의 정보를 수집하고 그것에 근거하여 행동할 것이라는 것이다.¹⁾

영양유전체학과 영양유전학: 정의와 구분

영양학적 유전체학(nutritional genomics) 또는 영양유전체학(nutrigenomics)이라는 용어는 앞에서 언급하였듯이, 영양이 인간의 유전자에 영향을 주는 데 대한 연구인 nutrigenomics와, 반면에 인간 개개인의 유전적 차이에 의해 각 개인의 영양에 대한 반응이 서로 다르다는 것을 연구하는 nutrigenetics, 이 두 가지로 나눌 수 있다.

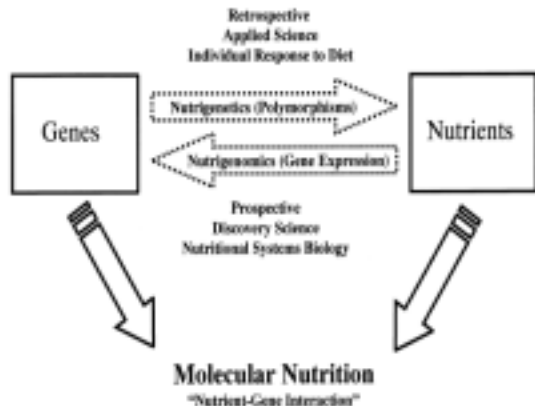


그림 2. nutrigenetics와 nutrigenomics와의 차이 (출처: Supplement to the Journal of THE AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION, December 2003 Suppl 2 Volume 103 Number 12)

엄밀한 의미에서 그림2 에서 볼 수 있듯이, nutrigenomics (그림3 참조)는 각 영양소들에 의한 유전자 발현(gene expression)의 조절을 연구하고 예측하는 영역이다. 이러한 맥락에서 영양유전체학(nutrigenomics)은 유전자의 RNA 발현을 보는 마이크로어레이(microarray) 기술에 의해 가능해진 분자생물학의 패러다임과 생물학 데이터를 분석하는 생물정보학

(bioinformatics)의 통합에 의해 발전하는 과학이다.^{4,5)} 반면, nutrigenetics는 특정한 영양소들에 임상적으로 반응하는 개인들 간의 유전적 변이(genetic variation)를 분석하는 과학이므로 영양유전학은 유전적 다형성(genetic polymorphisms)과 임상적 경험의 결합에 의해 이끌려지는 응용과학이라 할 수 있다. 이것을 그림으로 요약하면 다음과 같다.

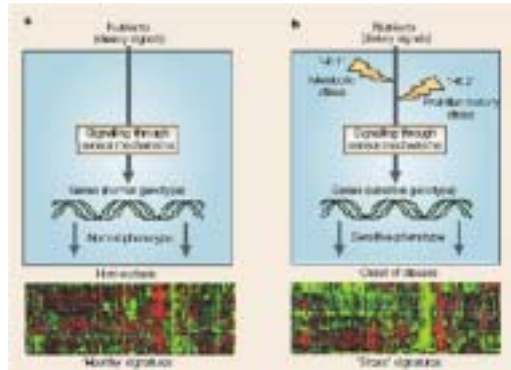


그림 3. 영양소 섭취에 따른 유전자 발현 패턴을 연구하는 Nutrigenomics (출처 : Genetics, 2003 April, Vol. 4, p.317)

이런 영양유전학적 관점에서 본다면, 개인의 유전적다형성 (genetic polymorphisms) 대한 지식에 근거하여 소비자의 유전적타입(genotype)에 따른 맞춤 영양학적 접근이 가능해진다고 할 수 있다. 특히 의료의 영역이 치료의 영역에서 예방의 영역으로 넘어가는 시점에서 영양유전학적 전망은, 좀더 과학적인 측면에서 영양학을 접근하는 것이 가능해지는 것이 라 할 것이다.

Patients and Disease	Genetics of Drug Metabolism + Genetics of the Drug Target = Heterogeneity of Drug Response	Pharmacogenetics	
	<table border="1"> <tr> <td>Absorption Distribution Metabolism Excretion</td> <td>Pathogenesis Susceptibility</td> <td>Efficity Toxicity</td> </tr> </table>		Absorption Distribution Metabolism Excretion
Absorption Distribution Metabolism Excretion	Pathogenesis Susceptibility	Efficity Toxicity	
Consumers and Health	Genetics of Nutrient Metabolism + Genetics of the Nutrient Target = Heterogeneity of Nutrient Response	Nutrigenomics	
	<table border="1"> <tr> <td>Absorption Distribution Metabolism Excretion</td> <td>Susceptibility Pathogenesis</td> <td>Prevention Treatment</td> </tr> </table>		Absorption Distribution Metabolism Excretion
Absorption Distribution Metabolism Excretion	Susceptibility Pathogenesis	Prevention Treatment	

그림 4. PHARMACOGENOMICS와 NUTRIGENOMICS 와의 차이(출처: Supplement to the Journal of THE AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION, December 2003 Suppl 2 Volume 103 Number 12)

그림 4에서 보듯이 치료의학에서 주로 병리학적인 측면이 강조되었다면 예방의학에서는 유전적 감수성이 더욱더 중요

한 역할을 하고 있으며, 약물의 치료효과에 대한 관심은 예방효과에 대한 관심으로 바뀌는 것이다.

예를 들어, Gleevec(Novartis, Basel, Switzerland)와 Herceptin (Genetech, San Francisco, CA)은 질병의 **유전학적** 측면에 근거한 만성골수백혈병과 유방암 치료에 처방되는 약물이다.⁶⁾ 이와 유사하게, 일상적인 유전학적 검사에 근거하여 phenylalanine-restricted tyrosine 보충 식사와 galactose-free 식사 방식이 영양학적 치료로써 type-1 페닐케톤뇨와 galactosemia(galactose 1-phosphate uridylyltransferase 부족증)에 처방된다.^{7,8)} 하지만 위의 예처럼 모든 유전자가 직접적으로 질병이나 영양학적 특징을 대변해주지는 않는다. 오히려 간접적으로 질병의 발병과 치료 그리고 예방에 영향을 주는 경우가 훨씬 일반적이라 할 수 있다. 예를 들어, apolipoprotein E의 다형성 가운데 일정 타입은 알츠하이머 질병의 유발율을 예측하는데 일정 정도 역할을 하며, Cognex의 임상적 효과⁹⁾와 비타민 E의 잠재적 식이 장점¹⁰⁾에 중요한 marker의 역할을 한다. apolipoprotein E의 예는 유전자 다형성의 중요성에 대한 측면을 부각시키고 약물유전학과 영양유전학 사이의 진행 중인 대화에 대한 가치를 부각시키는 예로 유용하다.

단일염기다형성(SNP)의 중요성

여기서 잠깐 SNP(단일염기다형성, Single Nucleotide Polymorphism)개념에 대한 이해가 먼저 필요하다고 생각된다.

SNP는 유전학적으로 ‘집단 내에서 가장 적은 빈도수를 보이는 single base allele 의 빈도가 최소 1% 이상 관찰되는 nucleotide level 에서의 다형성(polymorphism)’이라고 정의 내릴 수 있다(Silber, 2001). 기본적으로 SNP의 성격은 marker이고 그 활용도 역시 다른 marker 들과 크게 다를 바가 없으나 다만 기존의 marker 들에 비해 보다 촘촘하고 안정적인 지도를 작성할 수 있다는 점과, 이러한 특성에 따라 사람마다 키, 피부와 머리 색깔, 성격, 병에 대한 감수성 등이 분명하게 다르다는 점, 마찬가지로 의약품의 대사과 반응 역시 환자별로 다양하게 나타난다는 점 등이 기존 nutrigenetics의 연구에 중요한 단서가 될 수 있다고 하겠다. 개인별로 나타나는 이 영양소 대사에 대한 차이는 대개 유전적 성향 때문에 발생하는데 SNP이 이러한 현상을 설명할 수 있는 유용한 marker로 판단되는 것이다.

현재까지의 연구로는, DNA 서열 1.91 Kb 당 약 한 개, 혹은 1.80 Kb 당 1개의SNP가 있다고 알려져 있다.¹¹⁾ 그러면 인간의 유전자에는 수없이 많은 SNP들이 있을 것인데, 과연 어떤 SNP이 임상적으로 의미가 있는 것일까? 이것이 현재 핵심적인 논

쟁거리이다. 영양유전학 패러다임에 있어서 SNP이 실제적으로 유용하기 위해서 SNP는 다음과 같은 일련의 특징들을 지니고 있어야 한다.

1. 관심을 갖는 일반 모집단에서의 높은 빈도를 보여야 한다.
2. 생물학적인 물질대사에 영향을 주어서 단백질 발현 조절에 영향을 주어야 한다.
3. 더불어 임상적 효과의 대리 측정치를 제공하는 부수적인 생물학적 지표를 가져야 한다는 것 등이다.

현재까지의 연구에서는, 이러한 기준에 모두 일치하는 SNP들은 단지 몇 가지에 그치고 있지만, 우리는 이것들을 통해 많은 것들을 알 수가 있다. 그중 대표적인 것이 methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR)과 interleukin 1(IL-1)의 예이다. 이 둘의 차이는 MTHFR의 주요 변이는 유전자 상의 코딩(coding)이 이루어지는 영역에 존재한다면, IL-1의 주요 변이는 코딩 영역 바깥(uncoding 영역)에 있다는 것이다. 이 차이는 일단 MTHFR은 의 SNP은 coding 영역에 있으므로 이 SNP에 의하여 생화학적 효과는 효소의 substrate나 cofactor에 Km을 증가시킨다.¹²⁾ 즉 MTHFR 677C->T 변이는 위치 222에서 발린을 알라닌으로 변화 시켜 결과적으로 효소 활동성의 감소와 더불어 FAD에 대해 증가된 Km 야기한다.¹³⁾ 게다가 현재 우리나라의 변이의 분포를 보면 MTHFR 변형 형태인 TT 다형성은 10%-20%로 상대적으로 많다고 할 수 있다. 즉 MTHFR의 역할은 엽산과 메티오닌 물질대사의 조절에 핵심적인 역할을 수행하면서 호모시스테인 수준을 조절하는 것으로서 만약 이 유전자의 변이가 있다면, 임상적 효과의 생물학적 지표를 제공 할 수 있다. 만약 MTHFR 변형 형태인 TT를 가지고 있는 경우 Michaelis-Menton 동력학에 일관되게 Km의 감소를 가져오므로 엽산이 풍부한 식사나 엽산 보충제에 의해서 적절한 수준에서 호모시스테인 감소를 유도하여 미연에 고호모시스테인증을 방지될 수 있다. 반면에 UNCODING 영역에서 임상적으로 중요한 SNP들은 유전자 생성물에 양적으로 영향을 미치는 중요한 DNA의 조절 영역에 위치하고 있다. 이것은 IL-1 β 의 프로모터 -31 영역에서 “기능획득(gain-of -function)” 다형성(polymorphism)을 예로 들 수 있는데 IL-1 β 는 사람들로 하여금 전감염 상태를 야기하도록 할 수 있다.^{15,16)} IL-1 생물학은 두개 전감염 사이토킨(IL-1 α 와 IL-1 β)에 더하여 항염 수용체-차단 단백질(IL-1 ra)에 대해 부호화 하는 유전자 군집의 한 부분으로써 유전 복잡성의 다중수준의 주제이다.¹⁷⁾ 이전에 언급한 기준에 일관되게 IL-1 수준들은 long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids와 항산화^{18,19)} 그리고 효과에 대한 생물지표를 제공하는 C-반응 단백질 수준에 의해 전사 수준

에서 조절될 수 있을 것이다.²⁰⁾

결론

이런 식으로 영양유전체학적 입장에서 SNP는 사람의 개인적인 유전적타입(genotype)을 이해하고, 나아가서는 맞춤 영양학 표식자 로써 우리의 건강을 관리하고 최적화하는 가능성을 제시한다. 하지만 엄밀히 말하자면 이것은 아직도 요원하면서도 먼 목표이다. 그렇지만 우리가 그러한 목표를 향해 여행을 시작했다는 것도 동일하게 진실된 표현일 것이다. 특히 최근 연구를 통해 몇몇 임상에 중요한 SNP들이 계속하여 나타나고 있으며, 현재 전세계적으로 많은 연구가 되어가고 있다. 예를 들자면 DLAT 네덜란드에서 열린 국제 영양유전체학 학회²¹⁾, 그리고 “음식, 유전체학과 인간 유전학” ILSI 북미 심포지움²²⁾ 등에서 이러한 조짐에 대한 결과들이 발표되고 있고. 또한 정부²⁴⁾와 학교²³⁾에서 영양유전체학의 실험실이 건립되고 미국에서는 Functional Foods Against Colorectal Cancer와 같은 국제 연구 기금이 만들어 지고 있다.²⁵⁾ 마지막으로 가장 중요한 것은 영양유전체학이 과학이라는 영역에 도달하고 있으며 또한 일부이긴 하지만 영양유전체 상담²⁶⁾과 DNA BANK²⁷⁾에 근거한 새로운 비즈니스의 형태가 제한된 영역 안에서 소비자의 영역에 다가 가고 있다는 것이다.

미래에 대한 기대

이것은 현시점에서 우리들에게 주는 조언이다. 현재 nutrigenetics와 nutrigenomics에 거는 기대 중 하나는, 영양학적인 중요 유전자들과 또 그와 연관된 SNP들을 발견하고 타당성이 입증하여서 질병의 예방하고 건강을 최적화하는데 필요한 전략을 만드는 것이다. 즉 과거에는 주로 논의 되는 관점은 어떤 비타민이나 영양소가 부족하면 무슨 문제가 발생한다는 것이 논점이라면 현재 논점은 유전자 타입 그룹별에 적합한 필요한 용량을 찾는 것이다.

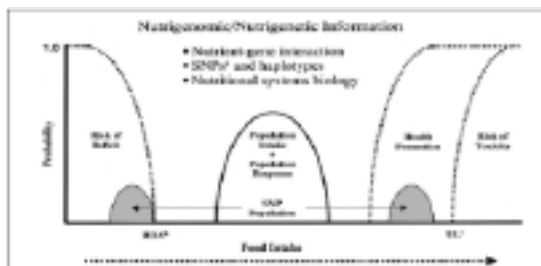


그림 5. 현 시점에서 nutrigenetic와 nutrigenomics 전략 (SNP : single nucleotide polymorphism, RDA: Recommended Dietary Allowance, UL: Upper limits)

건강 증진과 질병의 예방이 영양과학 및 의료의 장기적인 목표이다. 최근 분자 생물학 분야에서의 강력한 도구들이 등장하였고, 생물정보학 등 연관분야의 발전에 힘을 얻어 이러한 목표를 향한 진보에 놀랄만한 가속도가 더해지고 있다. 항상 그렇듯이, 이런 변화에 대해 보수적인 입장에서 바라보는 이와, 먼저 받아들이려는 이 사이에는 갈등이 있을 수 있다. 이러한 갈등은 올바른 과학과 의학적 조언을 통해서 서로 지속적으로 의사소통을 하고, 현시점에서 최선의 방법을 임상 치료자들에게 정확히 제시할 때 갈등의 폭이 줄어들 것이라 믿는다. 이런 점에서 임상 의사는 단지 치료 영역에 머물러 있는 의료의 영역을 예방 쪽으로 확장시키는 동시에, 분자생물학적 지식과 영양학적 지식을 가지고 접근하도록 노력해야 하며, 영양학자들도 어느 정도는 자신의 역할을 다시 정의함에 따라 새로운 영역을 찾는 특별한 기회를 가지게 될 것이다. 예를 들어 영양학자들은 새로운 훈련과 교육을 통해 “영양유전학 상담자”의 역할을 수행할 수 있을 것이다. 유사하게, 식품산업체들은 대중-시장(mass-market)이 대중-맞춤 고객(mass-customization)로 옮겨가는데 있어서 도전적인 새로운 비즈니스 수요와 만날 수 있다고 기대할 수 있다.

Peter Medaw는 현명한 사람은 미래에 대한 수요를 창출시키지만 바보들은 미래를 예견만 하려고 한다고 말했다.²⁸⁾

참고문헌

1. Massoud M, Ragozin H, Schmid G, Spalding L. Forecast: Nutrigenomics and consumers in 2010. The Future of nutrition: Consumers engage with science. Menlo Park, CA: Institute for the Future; 2001:87-100. Publication SR-731.
2. DellaPenna D. Nutritional genomics: Manipulating plant micronutrients to improve human health. *Science*. 1999;285:375-379.
3. Lindpaintner K. The role of pharmacogenomics in drug discovery and therapy. *Pharmacogenomics: The Search of Individualized Therapies*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH; 2002:127-142.
4. Elliott R, Ong TJ. Nutritional genomics. *BMJ*. 2002;324:1438-1442.
5. Ommen BV, Stierum R. Nutrigenomics: Exploiting systems biology in the nutrition and health arena. *Curr Opin Biotechnol*. 2002;13:517-521.
6. *Physicians Desk Reference Electronic Library*, Thomson,

- MICROMEDEX, January 2002.
7. Longo N. Inherited disorders of amino acid metabolism and storage. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2001: 2301-2306.
 8. Chen YT. Glycogen storage diseases and other inherited disorders of carbohydrate metabolism. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2001:2288-2289.
 9. Poirier J, Delisle MC, Quirion R, Aubert I, Farlow M, Lahiri D, Hui S, Bertrand P, Nalbantoglu J, Gilfix BM, Gauthier S. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:12260-12264.
 10. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Wilson RS, Scherr PA. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA*. 2002;287: 3230-3237.
 11. Chakravarti A. Single nucleotide polymorphisms: To a future of genetic medicine. *Nature*. 2001;409:822-823.
 12. Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased Km): Relevance to genetic disease and polymorphisms. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:616-658.
 13. Yamada K, Chen Z, Rozen R, Matthews RG. Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:14853-14858.
 14. Ashfield-Watt PAL, Pullin CH, Whiting JM, Clark ZE, Moat SJ, Newcombe RG, Burr ML, Lewis MJ, Powers HJ, McDowell IFW. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C3T genotype modulates homocysteine responses to a folate-rich diet or a low-dose folic acid supplement: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:180-186.
 15. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KEL, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS. *Nature*. 2000;404:398-402.
 16. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KEL, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman M, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS. *Nature*. 2001;412:99-100.
 17. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996;87: 2095-2147.
 18. Mantzioris E, Cleland LG, Gibson RA, Neumann MA, Demasi M, James MJ. Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:42-48.
 19. Devaraj S, Jialal L. -Tocopherol decreases interleukin-1 release from activated human monocytes by inhibition of 5-lipoxygenase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1125-1133.
 20. Madsen T, Skou HA, Hansen VE, Fog L, Christensen JH, Tøgt E, Schmidt EB. C-Reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2001;88:1139-1142.
 21. International Nutrigenomic Conferences. Bastiaanse-Communications, The Netherlands. Available at: genomics@bastiaanse-communications.com.
 22. ILSI North American annual meeting. Symposium: "Food, Genomics and Human Genetics" January 21, 2003, Miami, Florida.
 23. National Center of Excellence in Nutritional Genomics established at the University of California, Davis, and the Children's Hospital Oakland Research Institute. The center is supported by a five-year grant of \$6.5 million from the National Center on Minority Health and Health Disparities, a division of the National Institutes of Health. Available at: <http://nutrigenomics.ucdavis.edu>.
 24. USDA/Tufts University, Dr. Jose Ordovas, Director of the Nutrigenomics Laboratory (personal communication).
 25. Stierum R, Burgemeister R, Helvoort AV, Peijnenburg A, Schutze K, Seidelin M, Vang O, Ommen BV. Functional foods against colorectal cancer: An example project integrating functional genomics, nutrition and health. *Nutr Met b Cardiovasc Dis*. 2001;4(suppl):1-5.
 26. Sciona, Ltd. 25 Broadmarsh Innovation Centre, Harts Farm Way, Havant, HANTS P09 1HS, United Kingdom. Available at: <http://www.sciona.com>.
 27. Guttmacher AE. Human genetics on the web. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2001;2:213-233.
 28. Campbell P. Tales of the expected. *Nature*. 1999;402(suppl):C7-C9.