

## 유전성 대사질환의 유전자진단의 최신지견

서울아산병원 의학유전학센터\*, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년병원†

김구환\* · 이범희\*, † · 유한옥\*, †

### 서 론

유전자 진단은 특정한 질병 또는 상태의 원인을 확인할 목적으로 관련된 유전자를 분석하는 것으로, 질병유전자에서의 돌연변이를 확인함으로써 질병에 대한 확진에 도움을 주고, 그 가계에서의 유전상담의 기초를 제공한다. 이는 산전 진단 및 추후 유전자 진단 등의 기초자료로 활용된다. 유전자진단의 흐름은 질병유전자의 탐색, 유전자진단방법의 결정, 결과물의 해석, 판독 및 보고의 순서를 보이며, 임상목적의 유전자 진단의 경우 대부분 단일 유전자의 돌연변이를 가지는 질환에 한하여 진행이 가능하다<sup>1)</sup>. 유전자진단법에 대한 기술 및 정보력의 눈부신 발전으로 최근 임상적으로 유전자 진단이 가능한 유전자의 수는 1993년도 100여건에서 2010년도 2,068건으로 크게 증가하였다<sup>2)</sup>. 현재 서울아산병원 의학유전학센터에서도 85종의 유전성대사질환 관련 유전자(Table 1)를 포함한 250여종의 유전자에 대한 유전자진단이 가능하며 진단 가능한 유전자수가 지속적으로 증가하고 있다. 이에 따라 유전자검사에 대한 의뢰정도도 매년 증가하고 있는 추세이지만, 그 양성율은 18.5%를 보여, 유전자검사를 통하여 진단되지 않은 검사건수가 훨씬 많음을 보였다<sup>3)</sup>. 최근, 차세대염기서열분석기술(Next Generation Sequencing, NGS) 등의 기술 발달로 다중유전자 관련 질환이나, 유전자가 알려지지 않은 새로운 유전성 질환에 대한 분석이 가능하지만, 그 비용이나 정확도, 추가적인 검증실험 등의 이유로 임상적 확진 검사에 이용하기에는 좀 더 많은 기술과 정보의 축

적이 필요하다<sup>4)</sup>. 임상적인 진단을 목적으로 한 유전자 검사는 거의 생거(Sanger) 염기서열분석법을 이용하고 있다. 염기서열 분석법을 통한 유전자 진단의 결과물이 돌연변이인 경우, 데이터베이스 및 문헌조사를 통하여 질환에 대한 확진이 가능하지만, 보고되지 않은 새로운 변이의 경우, 병인 돌연변이의 가능성에 대해 예측프로그램으로 돌연변이의 가능성을 예측하거나, 기능연구 등을 통하여 환자가 보인 새로운 변이에 대한 병인 가능성에 대하여 추가적인 검증이 필요하다. 본 저자는 생거 염기서열 방법에서 나타난 유전자 변이, 특히 missense 변이의 해석에 이용되는 데이터베이스 및 시험관내의 기능연구에 대한 내용을 논의해 보고자 한다.

### 본 론

#### 1. 확진검사로서의 유전자진단의 효용성

1999년부터 2010년까지 서울아산병원 의학유전학센터로 의뢰된 유전자검사의 양성율은 18.5%이었으며, 이 중 대사질환에 관련된 유전자 검사는 약 2,401여건으로, 양성율은 30.8%이었다<sup>3)</sup>. 이러한 양성율을 가지는 원인으로는 대사경로상의 관련 유전자를 모두 검사하거나, 드물게 유전자진단의 효용성에 대한 오해로 잘못된 처방을 내리는 경우, 또는 모호한 임상상을 가진 환자를 유전자검사에 진단을 의존하는 경우를 들 수 있겠다. 예를 들면, galactosemia, urea cycle defect 또는 glycogen storage disease 등과 같은 대사경로상의 이상으로 인한 대사질환의 대부분은 각 단계의 결핍된 단백질 수준을

**Table 1.** 서울아산병원 의학유전학센터의 유전성대사질환 유전자검사 항목 (2011.6.기준)

OMIM	Disease	OMIM	Gene	location
#250950	3-methylglutaconic aciduria 1	*600529	<i>AUH</i>	Chr.9
#210200	3-methylcronylglycinuria	*609010	<i>MCCA</i>	3q25-q27
		*609014	<i>MCCB</i>	5q12-q13
#143890	AD familial hypercholesterolemia	*606945	<i>LDLR</i>	19p13.2
#300100	Adrenoleukodystrophy	*300371	<i>ABCD1</i>	Xq28
+107400	Alpha-1 Antitrypsin deficiency	+107400	<i>SERPINA1</i>	14q32.1
#207800	Arginase deficiency	*608313	<i>ARG1</i>	6q23
#207900	Arginino-succinyl Lyase deficiency	*608310	<i>ASL</i>	7cen-q11.2
#237300	Carbamoylphosphate synthetase I deficiency	*608307	<i>CPS1</i>	2q35
#212140	Carnithine deficiency	*603377	<i>SLC22A5</i>	5q31.1
#255110	Carnitine palmitoyltransferase II deficiency	*600650	<i>CPT2</i>	1p32
#219700	CFTR-related disorders	*602421	<i>CFTR</i>	7q31.2
#605814	Citrin dieficiency	*603859	<i>SLC25A13</i>	7q21.3
#215700	Citrullinemia	*603470	<i>ASS</i>	9q34.1
#220100	Cystinuria	*104614	<i>SLC3A1</i>	2p16.3
#177000	Erythropoietic protoporphyria	*612386	<i>FECH</i>	18q21.3
#301500	Fabry disease	*300644	<i>GLA</i>	Xq22
#162000	Familial hyperuricemia	*191845	<i>UMOD</i>	16p12.3
#227810	Fanconi Bickel syndrome	*138160	<i>SLC2A2</i>	3q26.1-q26.3
#230400	Galactosemia	*606999	<i>GALT</i>	9p13
#230200	Galactosemia type 2	*604313	<i>GALK</i>	17q24
#230350	Galactosemia type 3	*606953	<i>GALE</i>	1p36-p35
#256540	Galactosialidosis	*613111	<i>PPGB</i>	20q13.1
#230800	Gaucher disease	*606463	<i>GBA</i>	1q21
#231670	Glutaricacidemia type 1	*608801	<i>GCDH</i>	19p13.2
#231680	Glutaricacidemia type 2	*608053	<i>ETFA</i>	15q23-q25
		*130410	<i>ETFB</i>	19q13.3
		*231675	<i>ETFDH</i>	4q32-qter
#232500	Glycogen storage disease type 4	*607839	<i>GBE1</i>	3p12
+232200	Glycogen storage disease type Ia	+232200	<i>G6PC</i>	17q21
#232220	Glycogen storage disease type Ib	*602671	<i>SLC37A4</i>	11q23
#232400	Glycogen storage disease type III	*610860	<i>AGL</i>	1p21
#234500	Hartnup disease	*608893	<i>SLC6A19</i>	5p15.33
#229600	Hereditary fructose intolerance	*612724	<i>ALDOB</i>	9q22.3
	HFE-associated hereditary hemochromatosis	+235200	<i>HFE</i>	6p21.3
#238970	HHH syndrome	*603861	<i>ORNT1</i>	13q14
#236250	Homocystinuria	*607093	<i>MTHFR</i>	1p36.3
+236200	Homocystinuria	+236200	<i>CBS</i>	21q22.3
+309900	Hunter syndrome	+309900	<i>IDS</i>	Xq28
#607014	Hurler syndrome	*252800	<i>IDUA</i>	4p16.3
#259900	Hyperoxaluria type 1	*604285	<i>AGXT</i>	2q36-q37
#239500	Hyperprolinemia 1	*606810	<i>PRODH</i>	22q11.2
#307800	Hypophosphatemic Rickets	*300550	<i>PHEX</i>	Xp22.2-p22.1
#602390	Juvenile hemochromatosis	*608374	<i>HJV</i>	1q21
		*606464	<i>HAMP</i>	19q13

**Table 1 (Continue).** 서울아산병원 의학유전학센터의 유전성대사질환 유전자검사 항목 (2011.6.기준)

OMIM	Disease	OMIM	Gene	location
#245200	Krabbe disease	*606890	<i>GALC</i>	14q31
#609016	LCHAD deficiency	*600890	<i>HADHA</i>	2p23
		*143450	<i>HADHB</i>	2p23
#300322	Lesch-Nyhan syndrome	*308000	<i>HPRT1</i>	Xq26-q27.2
#309000	LOWE syndrome	*300535	<i>OCRL</i>	Xq26.1
#222700	Lysiuric protein intolerance	*603593	<i>SLC7A7</i>	14q11.2
#248600	Maple Syrup Urine disease	*238331	<i>DLD</i>	7q31-q32
		*248610	<i>DBT</i>	1p31
		*608348	<i>BCKDHA</i>	6q14
		*248611	<i>BCKDHB</i>	19q13.1-q13.2
#253200	Maroteaux-Lamy syndrome	*611542	<i>ARSB</i>	5q11-q13
#250850	MAT deficiency	*610550	<i>MAT1A</i>	10q22
#201450	MCAD deficiency	*607008	<i>ACADM</i>	1p31
#232600	McArdle disease (GSD V)	*608455	<i>PYGM</i>	11q13
#309400	Menkes disease	*300011	<i>ATP7A</i>	Xq12-q13
#250100	Metachromatic leukodystrophy	*607574	<i>ARSA</i>	22q13.31-qter
#251000	Methylmalonic academia	*609058	<i>MUT</i>	6p21
		*607481	<i>MMAA</i>	4q31.1-q31.2
		*607568	<i>MMAB</i>	12q24
#237310	NAGS deficiency, Hyperammonemia	*608300	<i>NGAS</i>	17q21.31
#257220	Niemann-Pick disease	*607623	<i>NPC1</i>	18q11-q12
		*601015	<i>NPC2</i>	14q24.3.
#311250	Ornithine transcarbamylase deficiency	*300461	<i>OTC</i>	Xp21.1
#168300	Paramyotonia Congenita	+603967	<i>SCN4A</i>	17q23.1-q25.3
#261600	Phenylalanine hydroxylase deficiency	*612349	<i>PAH</i>	12q24.1
#232300	Pompe syndrome	*606800	<i>GAA</i>	17q25.2-q25.3
+176100	Prophyria cutaea tarda	+176100	<i>UROD</i>	1p34
#606054	Propionic academia	*232000	<i>PCCA</i>	13q32
		*232050	<i>PCCB</i>	3q21-q22
#261640	PTPS deficiency	*612719	<i>PTS</i>	11q22.3-q23.3
#266150	Pyruvate carboxylase deficiency	*608786	<i>PC</i>	11q13.4-q13.5
+261680	Pyruvate carboxylase deficiency	+261680	<i>PCK1</i>	20q13.31
+261650	Pyruvate carboxylase deficiency	+261650	<i>PCK2</i>	14q11.2-q12
#268800	Sandhopff disease	*606873	<i>HEXB</i>	5q13
#272800	Tay-Sachs disease	*606869	<i>HEXA</i>	15q23-q24
#276710	Tyrosinemia III	*609695	<i>HPD</i>	12q24-qter
+276700	Tyrosinemia type I	+276700	<i>FAH</i>	15q23-q25
#264700	Vitamin D dependent Rickets type 1	*609506	<i>CYP27B1</i>	12q13.1-q13.3
#201475	VLCAD deficiency	*609575	<i>ACADVL</i>	17p13
#277900	Wilson disease	*606882	<i>ATP7B</i>	13q14.3-q21.1

확인함으로써 결핍된 유전자를 선별하거나, 엄정한 임상상의 구분으로 결핍 가능성이 있는 표적유전자의 범위를 좁힐 수 있다<sup>5-7)</sup>. 결론적으로 임상적으로

신중하게 선별된 유전자검사를 진행함으로써 전체 유전자검사 건수에 대비한 양성율을 높이는 노력을 기울여야 할 것으로 보인다.

## 2. 생거 염기서열분석법을 통하여 발견된 변이의 분석

염기서열 분석을 이용한 유전자검사에서 reference sequence와 상이하게 나온 염기 변이는 병인이 되는 돌연변이인지 또는 병인과 연관성이 없는 다형성(polymorphism)인지 여부를 결정하여야 한다. 이를 위하여 돌연변이데이터베이스나 Single-nucleotide polymorphism (SNP) 데이터베이스를 이용한다. 돌연변이 데이터베이스로는 Human Gene Mutation Database<sup>8)</sup> (HGMD, available in <http://www.hgmd.org>)를 주로 이용하며, 보고된 돌연변이의 경우 PubMed로 연결된 문헌의 조사를 통하여 해당 돌연변이에 대한 기능연구가 진행되었는지 여부를 확인하여야 한다. HGMD는 유료데이터베이스이지만, 간단한 등록을 통하여 2년 6개월 이전의 data를 무료로 이용할 수 있다. 한국인에게서 보고되는 돌연변이에 대한 데이터베이스도 KMD (Korean mutation dataset, available in <http://cdc.kmd.go.kr>)에서 이용이 가능하다. 다형성의 확인을 위한 데이터베이스는 MutDB<sup>9)</sup> (available in <http://www.mutdb.org>)를 이용하며, non-synonymous SNP와 함께, 빈번하게 보고되는 돌연변이도 함께 기록되어 있어 변이의 분석에 도움을 준다. MutDB는 검색된 유전자에 대해 단백질 데이터베이스인 Uniprot (Universal protein resource, available in <http://www.uniprot.org>)과 연결링크를 제공하고 있어 돌연변이가 단백질내의 어느 도메인에 위치하는지의 정보도 손쉽게 확인할 수 있다. 또 다른 SNP에 관련된 데이터베이스는 dbSNP (available in <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>)가 있다. 그러나 dbSNP는 변이에 대한 기존 등록번호를 미리 알고 있지 않으면 검색이 어려운 단점이 있어 검색데이터베이스로는 잘 사용하지 않는다.

이러한 데이터베이스들 내에 보고되어 있지 않은, 환자에게서 발견된 새로운 missense 변이에 대해

서는 정상군에서 해당 변이가 1% 이내로 존재하는지 여부를 확인하는 polymorphism test를 먼저 시행한다. 정상군에서 발견되지 않는 missense 변이는 시험관내 기능연구를 통한 기능의 결핍여부를 검증해 주어야 하나, 이 과정은 많은 시간과 비용이 소요되므로, 예측프로그램을 통해 in silico로 예측 분석을 먼저 시행해 볼 수 있다. 여기에 사용되는 예측 프로그램으로는 Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT, available in <http://sift.bii.a-star.edu.sg/>)<sup>10)</sup>와 Polymorphism phenotype (Polyphen, available in <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph/>), 그리고 Panther<sup>11)</sup> (available in <http://www.pantherdb.org/tools/csnpscoreform.jsp>) 등이 있다. SIFT는 유사한 기능을 가지는 유전자군의 염기서열의 상동성(homology)과 각각의 아미노산의 물리적 특성을 고려하여 변이가 단백질 기능에 어느 정도 영향을 미치는지를 측정하는 도구이다. SIFT 분석을 위해서는 GenBank (available in <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>)에 등록되어 있는 GI (gene identifier) 번호를 사용하는 것이 편리하다. 분석된 결과치가 0.05 이하일 때 돌연변이일 가능성이 더 높은 것으로 판단할 수 있다. Polyphen은 단백질의 구조 또는 기능적인 위치에서의 아미노산 변이를 파악하여 돌연변이의 가능성을 예측하는 프로그램으로 uniprot database의 등록번호를 필요로 한다. 분석은 sequence annotation, multiple alignment, 단백질의 구조변이 예측을 이용한다. 특정 기능을 가지는 도메인 내에 변이가 존재하거나, ligand binding 부위, 또는 disulfied 등의 bond를 형성하는 부위에서의 변이 여부를 판단하여 돌연변이 가능성을 예측하거나 (Position-Specific Independent Counts, PSIC score 없음), multiple alignment를 통하여 예측된 경우 PSIC score는 >2.0 이상을 보일 때 돌연변이로 예측된다. 또 다른 예측프로그램으로 사용되는 Panther는 진화적으로 얼마만큼 보존되어 있는지에 대한 분석으로, 진화 과정의 한 가지에 속해 있는 서로 다른 종간의 상동

유전자내의 염기서열에 따른 위치별 보존 여부를 확인(multiple alignment)함으로써 돌연변이의 가능성을 예측한다. Panther를 이용한 분석을 위해서는 FASTA 양식의 아미노산서열데이터를 필요로 한다. 분석된 수치는 subPSEC (substitution position-specific evolutionary conservation) score로 나타나며, >0.5 이상을 보일 때 돌연변이에 가까운 것으로 판단된다. 이 외에도 PolyDoms, MAPP, SNPs3D, ANNOVAR, Sequence variant analyzer 등의 예측 프로그램이 다수 있다.

위의 예측프로그램 등은 최근의 차세대염기서열 분석기법을 이용한 유전체 염기서열 등에서 나오는 다량의 non-synonymous 변이들에 대한 여과장치로도 많이 사용되고 있다.

### 3. 시험관 내에서의 기능연구를 통한 돌연변이의 확정

예측프로그램의 사용은 *in silico*로 시간 비용이 많이 들지는 않지만, 그 결과가 예측에 지나지 않으며, 병인 돌연변이라는 증명은 되지 못한다. 이를 증명하기 위하여 시험관내에서 특정 돌연변이가 단백질의 기능에 영향을 미치는지 확인해야 한다.

대사경로의 결핍에 의한 대사질환의 경우, 그 기질의 처리여부를 시험관내에서 확인함으로써 돌연변이 또는 다형성을 판단할 수 있다. 그 예로 오르니틴-카바모일전이효소 결핍증 (ornithin-transcarbamylase deficiency)의 경우, 환자에서 발견된 OTC 유전자의 변이가 유도된 플라즈미드 벡터를 숙주세포에서 발현시킨 후, OTC의 기질인 ornithine과 carbamyl phosphate를 혼합하여 그 산물인 citrulline이 어느 정도 생성되는지의 여부로 발견된 변이가 기능에 영향을 미치는지 아닌지를 판단할 수 있다<sup>12)</sup>. 라이소좀축적질환의 하나인 파브리병의 경우는 4-methylumbelliferyl (MU)이라는 형광물질이 붙은 기질을 이용하여 환자에서 발견된 GLA 변이가 유도된 플라즈미드 벡터를 발현시켜

4-MU에 의한 형광도가 어느 정도 발현되는지의 여부로 돌연변이임을 판단한다<sup>13)</sup>.

전사조절인자의 유전자에서의 결핍의 경우는 promoter assay등을 통해서 기능의 비활성화 여부를 확인할 수 있다. Adrenal hypoplasia, congenita의 원인 유전자인 *NROB1 (DAX1)*의 산물은 *SF1* (steroidogenesis factor-1)과 상호작용하여 *STAR* 유전자의 발현을 억제하는 역할을 한다. 환자에서 발견된 돌연변이가 유도된 플라즈미드 벡터와, 이와 상호작용할 수 있는 *SF1*의 산물, 그리고 *STAR* 유전자의 promoter 부위만이 luciferase 유전자와 fusion되어 promoter의 영향에 의해 luciferase의 발현이 조절되는 벡터를 모두 혼합하여, luciferase의 발현 억제 정도를 확인함으로써 환자에서 보인 변이의 기능 결핍 여부를 확인할 수 있다<sup>14)</sup>.

질환관련 유전자의 산물이 세포막에 위치하며 운반체의 기능을 하는 경우는 조금 복잡하다. 직접적인 단백질 산물의 기능을 확인하기가 어려우므로, 유사유전자가 결손된 개체를 이용한 보상현상을 관찰함으로써 기능 연구를 수행할 수 있다. 그 예로 월슨병의 원인 유전자인 *ATP7B* (ATPase, Cu(2+)-transporting, beta polypeptide)에서 발견되는 변이에 대한 기능 연구는, 인간 *ATP7B*의 유사유전자인 *Ccc2*가 결실된 효모(yeast, *Saccharomyces cerevisiae*) 모델을 이용하여 환자에서 보인 *ATP7B* 변이 산물이 *Ccc2* 결실 효모의 생존에 영향을 미치는지의 여부를 확인함으로써 환자에서 보인 변이가 돌연변이임을 확인할 수 있다.

이러한 기능 연구를 통하면 missense 변이에 대한 직접적인 증거를 제시할 수 있지만, 그 과정이 시간과 비용, 노력이 상당히 드는 과정이어서, 임상 검사를 위한 통상적인 검사로는 진행하기가 힘들다.

## 결론

유전자진단은 임상적으로 진단하기 어려운 질환의 유형에 대한 확진에 많은 도움을 준다. 또한, 유

전자형-표현형의 상관관계가 잘 연구된 질환의 경우, 환자의 예후 예측에도 많은 도움을 준다. 하지만, 유전자진단을 위한 시간과 비용이 다른 임상검사에 비하여 많이 드는 검사임에는 분명하다. 유전자검사, 특히 대사질환에 대한 유전자검사의 처방은 임상정보, 효소분석 등을 통한 관련유전자의 선정 작업이 선행되어야 한다.

다수의 사람들이 유전자 검사를 통하면 질환에 대한 모든 정보를 알 수 있을 것이라고 생각한다. 유전자검사 결과 밝혀진 유전자 변이가 환자의 임상증상을 반영하지는 지의 여부를 알 수 없는 경우가 많아, 변이된 유전자에 의해 발현된 단백질 산물의 기능이 결핍되는 지의 여부 확인이 추가적으로 연구되어야 한다. 이 과정은 시간, 노력, 비용이 많이 드는 과정으로 통상적인 유전자검사의 범주에 넣을 수는 없으므로, 임상유전자검사의 결과물은 대부분 기능연구를 진행하지 않은 상태로 의뢰인에게 전달된다. 이와 같은 아직 알려지지 않은 유전자 변이는 예측 프로그램 등으로 돌연변이일 가능성이 어느 정도인지 예측할 수 있어, 병인 돌연변이로 판단하는 데 도움을 준다. 그러나 이 결과물만으로 그 질환의 병인 돌연변이라는 "단언"은 피해야하며, 질환의 진단에 있어서 유전자검사에 의한 결과물의 비중은 환자에게서 보이는 표현형 보다는 더 저평가되어야 할 것이다.

환자군에서 밝혀지는 돌연변이 자료의 축적은 추후에 무작위 집단에서의 선별검사에 이용될 수 있다. 그러나 침투성이 약한(low penetrance) 돌연변이의 경우, 집단선별검사는 신중한 고찰이 필요하다<sup>15)</sup>. 집단선별검사를 위한 질환 돌연변이는 임상증상 관찰을 통한 전자형-표현형 상관관계뿐 아니라, 기능연구를 통한 결핍의 정도에 따른 전자형-표현형 상관관계의 증거가 추가되어야 할 것이다.

최근에 개개인의 유전자 전체를 읽을 수 있는 염기서열 분석기법들이 소개되면서, 다수의 유전자가 연관된 질환군이나, 관련유전자를 모르는 질환군에 대한 유전자의 발굴 및 그 유전자의 돌연변이 규명

이 가능해 졌다. 임상적인 유전자검사에 응용할 수 있을 지는 모르겠으나, 이러한 새로운 기법으로 발굴된 유전자와 그 유전자의 변이들에 대해서도 역시 기능연구를 통하여 기능에 영향을 미치는 돌연변이임을 확인해야 하는 과정이 반드시 필요하다.

유전자진단의 과정에 있어서 시험관내의 기능연구는 추가적으로 진행되어야 할 필수과정으로 여겨져야 되며, 이러한 기능연구에 소요되는 비용에 대하여 사회 국가적 차원에서의 논의가 시작되어야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

- 1) 김구환. 유전성 대사 질환의 DNA 진단. 2004. 대한 유전성대사질환 학회지 제4권 제1호 pp.107-113.
- 2) GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1993-2011. Available at <http://www.genetests.org>.
- 3) 김구환. Clinical molecular genetics testing in single gene disorders; 10years experience at AMC. unpublished data.
- 4) Schadt EE, Turner S, Kasarskis A. A window into third-generation sequencing. *Hum Mol Genetics* 2010;19:R227-40.
- 5) Holden HM, Rayment I, Thoden JB. Structure and function of enzymes of the Leloir pathway for galactose metabolism. 2003;278:43885-8.
- 6) Bronsnan ME, Bronsnan JT. 2007. Orotic acid excretion and arginine metabolism. 2007;137:1656S-1661S.
- 7) Ozen H. Glycogen storage disease: New perspectives. *World J Gastroenterol* 2007;13:2541-53.
- 8) Stenson PD, Mort M, Ball E, et al. The Human Gene Mutation Database: 2008 update. *Genomic Med* 2009;1:13.
- 9) Dantzer J, Moad C, Heiland R, Mooney S. MutDB services: interactive structural analysis of mutation data. *Nucleic Acid Research* 2005;33: W311-4.
- 10) Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nature Protocol* 2009;4:1073-82.

- 11) Thomas PD, Campbell MJ, Kejariwal A, et al. PANTHER: A Library of Protein Families and Subfamilies Indexed by Function. *Genome Research* 2003;13:2129-41.
- 12) Kim GH, Choi JH, Lee HH, et al. Identification of novel mutations in the human ornithine transcarbamylase (OTC) gene of Korean patients with OTC deficiency and transient expression of the mutant proteins in vitro. 2006;27:1159.
- 13) Park JY, Kim GH, Kim SS, et al. Effects of a chemical chaperone on genetic mutations in alpha-galactosidase A in Korean patients with Fabry disease. *Exp Mol Med*. 2009;31:1-7.
- 14) Choi JH, Park JY, Kim GH, et al. Functional effects of DAX-1 mutations identified in patients with X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Metabolism* 2011 In press.
- 15) Waalen J, Beutler E. Genetic Screening for low penetrance variants in protein coding genes. *Ann Rev Genomics Hym Genet* 2009;10:431-50.