

조혈세포의 분화과정에서 발현되는 유전자의 3' UTR 염기서열의 변화가 유전자 기능의 조절에 미치는 영향에 대한 연구

이 상 규[#]

시카고 대학교 의학과

(Received January 14, 2005; Revised March 22, 2005)

Frequent Changes of 3' UTR Sequences in the Genes Expressed During Hematopoietic Differentiation Implicates the Importance of 3' UTR in Regulation of Gene Function

Sanggyu Lee[#]

Department of Medicine, University of Chicago, 5841 S. Maryland, MC2115, Chicago, IL 60637 USA

Abstract — The 3' UTR (3' untranslated region) plays important roles in controlling gene expression through regulating 3' polyadenylation, mRNA export, subcellular localization, translational efficiency, and mRNA stability. Changes in the 3' UTR sequence in an expressed transcript can result in functional changes of the genes that are expressed in pathological conditions compared with those genes expressed in normal physiologic conditions. A genome-wide survey of 3' UTR variation was performed for the genes expressed during hematopoietic differentiation from CD34+ stem/progenitor cells to CD15+ myeloid progenitor cells. Wide-spread differential usage of the 3' UTR was observed from the genes expressed during this cellular transition. This study implies that the 3' UTR can be a highly coordinated region for post-transcriptional regulation of the function of expressed genes.

Keywords □ 3' UTR, SAGE, hematopoietic differentiation

유전자 발현은 여러 단계에서 조절될 수 있으며, 발현되는 전사체의 3' UTR(Untranslated region)이 이러한 조절과정에 있어서 중요한 역할을 한다는 연구 결과가 보고 되고 있다.¹⁻⁵⁾ 유전자의 생리학적 기능에 있어서 3' UTR의 중요성과 3' UTR의 변화로 인한 유전자의 병리학적인 연관성 등을 보여주는 연구도 진행되었다.⁶⁻¹⁰⁾ 유전자의 발현에 있어서 3' UTR의 관련성 정도를 genome 수준에서 조사하기 위하여, 인간 CD34+ 조혈모세포로부터 CD15+ myeloid 전구세포로 분화되는 과정에서 발현되는 유전자에 대한 정보를 SAGE(Serial Analysis of Gene Expression)¹¹⁾ 방법을 사용하여 획득하였다.^{12,13)} 일반적으로 SAGE는 주어진 시료로부터 genome-wide로 발현되는 유전자 정보를 정량적 뿐만 아니라 정성적으로 분석할 수 있는 기법으로서 mRNA 또는 cDNA의 3' 말단으로부터 평균적 약 140 bp 상단 부분에 존재하는 최종 CATG 다음의 10 bp tag를 수집한다.

인간에서 3' UTR의 길이는 평균적으로 약 700 bp가 되므로, SAGE tag은 본질적으로 3' UTR 부분에 존재하게 된다. 같은 유전자로부터 발현되는 전사체에 있어서 최종 CATG 다음 염기서열의 변화로 인해 다른 SAGE tag이 생길수 있기 때문에, 주어진 SAGE tag이 다른 tag과 중복되지 않는 경우에는 SAGE만 사용하여 직접적으로 3' UTR을 확인할 수 없다. 그리고 UniGene database는 동종의 cDNA들을 묶어서 각각의 고유 유전자를 나타내는 cluster로 지정을 하는데, *in silico* 상에서 이 UniGene cluster¹⁴⁾에 포함되어 있는 cDNA로 부터 SAGE tag들을 추출할 수 있다. 본 연구에서는 CD34+ 조혈모세포와 CD15+ myeloid 전구세포로부터 수집된 SAGE tag비교, 분석하여 발현 양상이 다른 전사체에 대한 정보를 획득하였고, 특히 *in silico* 상에서 획득한 SAGE tag과 실제적으로 관찰된 SAGE tag을 비교 분석하여 동일 유전자에서 발현되지만 다른 3' UTR을 가진 전사체를 확인하였다.

실험 방법

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 1-773-702-6788 (팩스) 1-773-702-3003
(E-mail) salee@medicine.bsd.uchicago.edu

Comparison and Analysis of the SAGE tags. CD34+ 조혈모

세포와 CD15+ myeloid 전구세포^{11,12})로부터 획득한 SAGE 결과를 SAGEmap database와 비교하여 각가의 SAGE tag에 해당되는 유전자 정보를 얻었으며, IDEG6(<http://telethon.bio.unipd.it/bioinfo/IDEG6>)를 사용하여 통계적인 분석을 하였다.

cDNA synthesis. Trizol(Invitrogen, CA USA)을 사용하여 분리된 CD34+ 조혈모세포와 CD15+ myeloid 전구세포를 용질하였으며, Invitrogen사의 지침에 따라 total RNA를 추출하였다. mRNA는 Dynal(Oslo, Norway)사의 방법에 따라 oligo(dT)25 bead를 사용하여 분리하였다. cDNA는 Invitrogen사의 cDNA synthesis kit를 사용하였으며, 제조사의 방법을 변형하여 분리하였다.¹³⁾

GLGI confirmation. SAGE tag으로부터 이에 해당하는 3' cDNA를 얻기 위하여 GLGI(Generation of longer cDNA fragments for Gene Identification)를 사용하였다. 이 과정에서 SAGE tag은 sense primer로 사용되고 cDNA의 3' 말단에 존재하는 universal anti-sense primer 부분이 PCR(polymerase chain reaction)을 위한 anti-sense primer로 사용되어 졌다. GLGI 후 얻어진 3' EST(expressed sequence tag)는 GenBank의 BLAST 서비스(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>)를 이용하여 비교, 분석하였다.

결과 및 고찰

CD34+ 및 CD15+ 세포로부터 각각 14,212종류 및 13,559종류의 단일 UniGene cluster와 염기서열이 일치하는 SAGE tag을 동정하였다. 그리고 적어도 두 종류의 SAGE tag과 일치하는 3,420개의 UniGene cluster를 동정하였으며(Table IA), 총 39%의 SAGE tag이 이들 cluster에 포함되었다. 전체 3,420 UniGene cluster 중 1,159종류가 CD34+ data set에, 1,089종류

가 CD15+ data set에만 존재하였고, 1,172종류가 두가지 data set에 함께 존재하였다. 이들 cluster 중에 55%가 두가지 다른 tag에 대한 염기서열을 포함하였고, 나머지 45%는 적어도 세 가지 이상의 tag에 대한 염기서열을 가지고 있었다(Table IB). 이들 중 Hs. 256309(DKFZp434D179)는 160종류의 SAEG tags을 보유하고 있었는데 이 중 63종류는 CD34+ 세포에서, 71종류는 CD15+ 세포에서, 그리고 26종류는 CD34+ 세포에서 뿐만 아니라 CD15+ 세포에서도 발견되었다(Table II).

Genomic 위치에 대한 검증을 위하여, 100종류의 UniGene cluster를 무작위로 선택하였다. 이 100종류의 UniGene cluster에서 281종류의 SAGE tag을 얻었으며, 이 SAGE tag에 일치하는 cDNA 염기서열을 250종류 선택하여 인간 유전체(human genome)와 염기서열을 비교한 결과, 244종류의 cDNA는 인간 유전체에 일치되었고 나머지 6종류의 cDNA는 일치되는 염기서열이 인간 유전체에서 발견되지 않았다. 또한 244종류의 일치되는 cDNA 중에는 40종류가 같은 cluster에 속한 염기서열과 달리 각기 다른 염색체에 위치하였으며, 204종류의 cDNA는 같은 cluster안의 다른 염기서열과 같은 염색체 상에 위치한 것으로 나타났다. 204종류의 cDNA 중에 197종류는 genomic 염기서열 100 kb 안에서 존재하였고, 나머지 7종류는 374 kb안에 존재하였다. 77종류의 cluster가 동일한 유전체 위치에 있는 cDNA를 보유하고 있었는데, 52종류의 cluster는 각각 일치하는 하나의 cDNA를, 그리고 25종류의 cluster는 염기서열이 일치하는 두 종류 이상의 cDNA를 보유했다(Table III). 이는 전체적으로 77%의 UniGene cluster가 동일한 유전체 위치에 존재하는 것을 보여준 것이며, 종합적으로는 SAGE tag이 동일한 유전자에서 유래했지만 다른 3' UTR을 갖는 UniGene cluster의 대부분의 cDNA와 염기서열에 일치하는 것은 이러한 염기서열이 공통의 genomic origin으로부터 발생한 것임을 보여주는 것이다.

Table I - Relationship between SAGE tags and matched UniGene clusters

A. Number of SAGE tags and UniGene clusters identified in the analysis

Items	Only in CD34+	Only in CD15+	Both	Total
UniGene clusters	1,159 (34)	1,089 (32)	1,172 (34)	3,420 (100)
SAGE tags matched UniGene clusters	2,618 (24)	2,535 (23)	5,668 (52)	10,821 (100)

B. Number of SAGE tags distributed in matched UniGene clusters

No. UniGene clusters	No. UniGene clusters (%)	CD34	CD15	Both*
>10 tags/cluster	56 (2)	0	0	56
9 tags/cluster	19 (0.6)	0	0	19
8 tags/cluster	47 (1)	0	0	47
7 tags/cluster	70 (2)	0	5	65
6 tags/cluster	97 (3)	3	2	92
5 tags/cluster	180 (5)	12	17	151
4 tags/cluster	373 (11)	40	49	284
3 tags/cluster	683 (20)	172	175	336
2 tags/cluster	1,894 (55)	932	841	121

*The SAGE tags in this group may be present or absent in each cell type.

Table II - Transcripts with the same or different 3' UTR from Hs.256309 in CD34+ and CD15+ cells

UniGene cluster	SAGE tag	Cell type		Description	UniGene cluster	SAGE tag	Cell type		Description	
		CD34+	CD15+				CD34+	CD15+		
Hs.256309	CTTAGTTTTA	1	1	Homo sapiens mRNA; cDNA DKFZp434D179 (from clone DKFZp434D179)/ cds=UNKNOWN/	GTGCAACCCT	-	2			
					TGACTAATTG	1	1			
					TCCAAGAAAA	-	2			
					GAGAGTAAGT	-	1			
					AAGAAATAGA	2	-			
					TTGGCTCTTT	1	-			
		CCAAGGTTGA	-		1	TCAGTAAACT	-	1		
		AATTTTCATAT	1		-	TATTCAGAA	1	1		
		CTGGAACAAA	-		5	TGGTATATGG	-	1		
		CCATTACTGA	-		1	ATGCTAAATG	1	-		
		GCGTAATGGG	-		1	TAAGGTACTC	1	-		
		TATTCTCAGT	-		1	AGGTGAGTGG	2	3		
		GTCTTCCACC	1		1	GAATTGTAAG	1	-		
		GTTTTATTAT	1		-	CCTCCTTAGG	1	-		
		CCAAGCGTGC	-		1	CCTATGGTCC	3	-		
		GGACACGTTT	1		-	AGAGTTTCTT	-	1		
		CCATCACACT	1		-	TTTATGGTAC	-	5		
		CACTCTAAGA	-		1	CCACCCCAA	1	-		
		TGGTCAATGG	-		1	ACAAAGTAAT	1	-		
		GCTACCCATA	2		-	CTGTGGCTAA	-	1		
		GAAAACCTCTG	-		1	CTGTAGCTGC	2	1		
		AAAACATCAA	1		-	TTACAGTAAT	2	2		
		TTTATCTGAT	-		1	GCCGACTTCA	1	-		
		CTGGCAGGGG	1		4	TGCCAGCTAC	-	1		
		CTGGCCCTAG	-		5	TTCTACTGAG	2	-		
		GGTAGCTCAG	-		2	AGTTAAAGGG	1	-		
		TGAAAACAGC	-		1	AACGTATCTA	7	1		
		TAATTTTGAA	24		10	CTCACTAATG	-	1		
		AAGTAAGTCT	1		-	CGGAGCCGGC	1	2		
		AAAAAGAAAC	4		-	TCAAAAGTGT	1	-		
		ACAGAAACAA	-		1	GTTGCAAAAT	-	1		
		AATATTTTGG	-		1	AGTCTTCTAT	-	2		
		AAACCATTCA	-		1	GTCTGATATT	1	-		
		GTGTGTAACA	-		1	AGATCAGGAG	-	2		
		TGTTGCAAGA	-		1	CTGCTCCTGA	-	1		
		TAAATTTTAT	1		-	TCTTCTGTAG	-	1		
		GCATTGAGTG	-		1	CTTFAAATCC	1	-		
		AGTCTGTTGT	-		1	CTGATGGGAT	-	1		
		ACCCAGAGCA	1		-	TTTGCAATA	1	-		
		TGGTCTTCTG	-		1	GTGGCGGACA	4	1		
		CTTACATTGA	-		6	AATAAGGATG	1	-		
		ACAGATACTG	1		3	ACTTTGTTTA	-	1		
		ATACAGTTTG	4		2	AATAATCATA	1	-		
		ACCAGGTTTT	1		-	CTAAATACAT	-	1		
		ATTCAACAAT	5		-	CCGGACCTGT	-	8		
	AGCTTGAGTT	2	-	ATGGCAAGGT	1	1				
	GATGCAGTGC	1	1	CAAGCCTACA	1	-				
	AGCATTCAAT	1	-	GGTGGATCAC	-	1				
	GTAGGAAAAA	-	1	GCCTTTGTAG	2	-				
	GGAACGAAAT	1	-	CATCTAGTAA	1	-				
	TTAATGATGT	2	-	TATTTTACAC	-	1				
	GGAAGGACAT	-	1	GTTTGGATAG	-	1				
	GACGTTATGC	2	-	TGAAAAGAGA	1	-				
	CAATATACTT	-	1	AAACTCGAGC	3	1				
	GGGAAGTTAT	-	1	TCAACTTCTT	-	1				
	GTGTGCTGCA	1	-	AAGCCCTTTC	1	-				
	ATGATTATTT	1	-	TTCATTTGAA	-	2				
	GTGTGAAAAA	1	-	ACAAATGTGT	-	1				

Table II - Continued

UniGene cluster	SAGE tag	Cell type		Description	UniGene cluster	SAGE tag	Cell type		Description
		CD34+	CD15+				CD34+	CD15+	
	CATTTGGAAA	-	1		AACATAAAAA	2	-		
	GTATATGCAC	2	-		CCACAGCTCT	-	1		
	ACGATTGATG	3	-		GTTTAAATAT	-	2		
	CCCCCCAAA	1	-		CACTGCCAGT	-	1		
	TACTCAACCA	-	1		ATCAAAGTGG	-	1		
	TTTTCCCTGAG	1	-		TTGTATTCCT	-	1		
	GTTTTTTAAA	-	1		GTTCCCTAAGT	2	-		
	CCTGTCATCT	1	1		CAAACATAAG	-	1		
	CCCAGCTTGA	2	-		AAGCTAAAAC	-	1		
	CTGGCGTGTG	1	1		CAGTTTGTCC	1	-		
	GCTTTCCTCC	1	-		CTCTGTAGTG	1	-		
	GTGTGGAGGT	-	1		GTGTCACTTG	2	-		
	AGTGGACCCT	3	-		TCTCTGGGCT	1	-		
	AATTCCAACCT	1	-		CATATCCAG	-	1		
	AATGCTGTTG	1	-		CATACGCAGA	-	1		
	GGAGTTTTGA	2	2		TCAAAGAGGA	-	1		
	AATGCCTCTC	1	-		CCACACAAAA	1	1		
	TGGTAACTAA	-	1		TAATTTTGGGA	16	12		
	CTGCTAGGGG	4	3		TATTGAGTTA	1	1		
	ATAGGATTCC	1	-		CAGACAAAAC	-	1		
	ATATTGCCAG	1	1		GCAGGATGAA	1	2		
	TTCCCGCAGT	-	1		AGCCGAGATG	-	1		
	AATGCTGTTT	3	-		TGAACCCGGG	-	4		
	AGCTTGCGCT	2	-		TTTCATACAC	-	1		
	ATTTGACAAT	1	-						

조혈세포 분화과정에서 발현되는 유전자의 3' UTR 변화는 본 연구에 의해 다빈도로 검출되었는데, 이들은 다음과 같은 세가지 분류로 구분될 수 있다.

첫째, 다른 3' UTR을 갖는 동일 유전자의 여러 전사체는 한가지 세포형에서만 존재한다는 것이다. 예를 들어, fragile-X syndrome과 관련있는 유전자인 FMR1(fragile X mental retardation protein 1 homolog)과 상동형인 FXR1(fragile site mental retardation 1)의 경우 translation 과정을 조절할 수 있으며, 이는 신경세포 분화과정에 있어서 매우 중요한 작용을 하는 것으로 보고 되었다.^{15,16)} 본 연구에서는 CD34+ 세포 내의 FXR1 유전자로부터 6종류의 각기 다른 염기서열을 가지는 3' UTR을 발견하였는데, 이는 fragile-X 유전자가 조혈세포분화의 초기 단계에서만 여러 종류의 3' UTR을 가진 전사체로 발현된다는 것을 나타내는 것이다. 더욱이 세포가 일단 myeloid 계통 세포로 분화되었을 때는 이들 전사체는 발현되지 않았는데, 이는 세포 분화 단계가 성숙될 수록 이 유전자의 기능은 소멸되는 것으로 판단된다. 그러나 CD45 유전자의 경우는 이와 상반되는 성격을 가지고 있다. CD45 분자는 신호전달 체계에 있어서 음성적 조절을 하는 tyrosine phosphatase로서¹⁷⁻¹⁹⁾ 이 유전자는 coding region 내부에서의 alternative splicing로 인하여 여러 종류의 전사체를 가진다. 본 연구에서는 유일하게 CD15+ 세포에서만 존재하는 3종류의 3' UTR을 가진 염기서열을 분리하였는데(Table

IV), 여기서 CD45 유전자는 CD34+ 세포에서는 전사가 이뤄지지 않는 반면, myeloid 계통 세포로 분화될 시에는 각기 다른 세가지 3' UTR을 갖는 multiple isoform으로 발현되었다.

둘째, 동일한 유전자로부터 전사되어 동일한 3' UTR을 갖는 여러 전사체는 두가지 세포 형태에서도 비슷한 수준의 발현 양을 나타내었다. 예를 들어, prothymosin α 는 thymus에 존재하는 thymosin- α -1의 전구체로서 이는 T 세포분화에 관여하는데,²⁰⁾ 본 연구에서는 prothymosin α 에서 발현되는 7종류의 각기 다른 3' UTR을 가진 염기서열이 발견되었으며, 이들이 CD34+ 조혈모세포와 CD15+ myeloid 전구 세포에서 동일한 수준으로 존재하고 있는 것을 보아, 이러한 각각의 전사체는 양쪽 세포의 기능에 필요한 역할을 하는 것으로 판단된다.

셋째, 동일한 유전자에서 전사되어 동일한 3' UTR을 갖거나 혹은 다른 3' UTR을 갖더라도 매우 다른 수준으로 발현되는 유전자의 경우는 두가지 세포형 모두 에서 존재한다. 예를 들어, cathepsin S는 MHC class II 분자의 peptide 항원을 T 세포에 전달 하는데 있어서 중요한 분자로서,^{21,22)} 본 실험에서는 cathepsin S에 대한 각기 다른 3' UTR을 가지는 4종류의 염기서열이 분리되어 졌으며, 이들 중 2가지 종류는 오직 CD15+ 세포에서만 존재하였다(ATTAATGTGT; 3 copy, GTGTAATTGT; 35 copy). ACCAGTGAAG과 일치하는 염기서열은 두가지 세포형에서 모두 존재하였으나, CD34+ 세포에서의 경우 2 copy만

Table III – Sequences in a UniGene cluster represent alternatively spliced forms of the same gene**A. Summary of genomic location for sequences in 100 clusters matched by SAGE tags**

Items	Numbers
Total UniGene clusters	100
Total SAGE tags within the 100 Unigene clusters	281
Total qualified cDNA sequences matched by SAGE tags	250
cDNA sequences matched to known genomic location	244
Total UniGene clusters with sequences matched to the same genomic location	77
<i>one cDNA sequences within a cluster</i>	52
<i>more than one cDNA sequence within the same cluster</i>	25
Total UniGene clusters with sequences matched to different genomic locations	23
cDNA sequences within the clusters	40

B. Examples of genomic location of cDNA sequences matched by SAGE tags in one UniGene cluster

Unigene cluster	SAGE tag	Matched cDNA	Genomic Location of cDNA
Hs.111801 (Arsenate resistance protein ARS2)	GAGACTGGCT	BE646076	chr7q22.1:102295048-102296207
	TATGGGCTGG	AI333756	chr7q22.1:102293595-102294043
	CCCCGTATGG	BC000082	chr7q22.1:102296224-102299624
Hs.195453 (Ribosomal protein S27)	CACAAACGGT	BC002658	chr12p13.32:3412203-3412545
	TTCTCGTGTG	BF445045	chr12p13.22:3412236-3412545
	CACAAACGGG	AA689560	chr12p13.32:3412219-3412439
	CATCTGCTTT	T50144	chr12p13.32:3412217-3412304
	CACAAGCGGT	AW440664	chr12p13.32:3412208-3412454
	CACAAACGGG	N22458	chr12p13.32:3412217-3412490
	AAGTAGGAAT	BE045254	chr12p13.32:3412216-3412453
Hs.87409 (Thrombospondin 1)	CACCAACGGT	BE965291	chr12p13.32:3412204-3412536
	GCTTCTTTG	AW193072	chr15q14:35051280-35051641
	AATAATCCTT	AB040372	chr15q14:35050989-35051310
	ATAATTCAGG	AV660617	chr15q14:35050760-35051190
	AAGTATATGC	AW769422	chr15q14:35051911-35052307
Hs.289052 (Bcl-2 related proline-rich protein)	AAGGCAGGGA	R74420	chr19q13.42:66457438-66457785
	TAACTGGAGG	AA814616	chr19q13.42:66457809-66458014
	TCTCTAAAAA	H69813	chr6p21.1:46907934-46908103

이 존재하였고, CD15+ 세포에서는 12 copy가 발견되었다.

3' UTR의 조절 기능은 여러가지 요소, 예를 들면, 3' UTR안에 존재하는 *cis*-element,^{23,24)} *cis*-element와 상호작용을 하는 *trans*-factor,²⁵⁾ 그리고 3' UTR의 길이²⁶⁾ 등에 기인한다. 3' UTR 염기서열의 변화는 3' UTR의 topology에 영향을 미치고, 이로인해 *cis-trans* 또는 *cis-cis* 상호작용에도 영향을 미친다. 또한 alternative splicing²⁷⁻³⁰⁾과 alternative polyadenylation³¹⁾도 같은 유전자로부터 발현되는 전사체에서 다른 3' UTR을 만들어 내는데 관여하는데, 하나의 유전자에서 발현되는 주 전사체는 여러 조절 과정을 통하여 alternative splicing 형태로 전환될 수 있다. 그리고 3' UTR이 마지막 exon³²⁾ 내에 주로 존재하기 때문에 3' UTR에서의 alternative splicing은 일반적인 exon-intron 기작을 사용하지 않고, 기존에 알려져 있지 않는 다른 기작을 사용할 것으로 판단된다. Differential polyadenylation은 3' UTR에 위치하는 다른 polyA 신호(AAUAAA)의 사용을 통하여 이루어 지는데, genomic mapping에 의해 확인된 198개의 cDNA 중 107개가 전사체의 3' 말단에서 5' 방향으로 50 bp 안에 polyadenylation 신호를 가지고 있었다.

이 연구는 조혈세포 분화과정에서 발현되는 유전자의 3' UTR을 genome-wide하게 조사한 것으로, SAGE tag이 주로 전사체의 3' 말단으로부터 평균적으로 약 140 bp 정도 upstream에 위치하기 때문에 3' UTR로부터 더 upstream 지역에서 일어나는 많은 염기적 변화는 SAGE로는 확인할 수가 없다. 그러므로 같은 유전자로부터 다른 3' UTR을 가지고 발현되는 전사체의 실제적인 숫자는 더 많으리라 사료된다. 이러한 3' UTR의 다양성은 3' UTR이 발현되는 유전자의 기능의 전사 후 조절에 있어서 중요한 역할을 한다는 것을 보여주는 것이다.

CD34+ 조혈모세포로부터 CD15+ myeloid 전구세포로 분화되는 과정이 block되면 악성 신생물 증식(Malignant neoplastic proliferation)과 미성숙한 조혈 줄기세포가 축적이 되며 또한 과도한 미성숙 비 임파성 전구 골수 세포(Immature non-lymphatic bone marrow precursor cells)의 축적은 세포 증식의 증가와 apoptosis의 감소를 유발하는데, 이 결과 백혈병 종류 중의 하나인 급성 myeloid성 백혈병이 나타날 수 있다. 본 실험에서 획득한 결과는 그러한 백혈병과 관계된 유전자를 동정하는데 있어서 적절한 비교물로 사용될 수 있을 것이다.

Table IV – Examples of alternative splicing used for genes expressed in CD34+ and CD15+ cells

Gene	SAGE tag	in CD34+ cells	in CD15+ cells
Fragile-X mental retardation protein 1 homolog FXR1 (Hs.82712)	AGGTCTTCTT	1	-
	GTAGTAACAT	3	-
	TTAGTCTTCA	2	-
	TTAGTTTTCA	2	-
	GCCCCTTCAG	2	-
	GTCCTTCAAA	1	-
Prothymosin alpha (Hs.250655)	AGAATTTGCA	10	11
	GTTTATATAT	-	1
	TAACAGGAAA	1	1
	TTCATTATAA	49	71
	GTGGGGCACG	22	7
	TCAGACGCAG	81	119
Ribosomal protein S30 (Hs.177415)	TCAGACGCAA	1	1
	TAGCCTCACT	1	-
	TTGGCCGGGA	1	1
	AGCCTTGATC	6	2
	TACTGTGAGC	2	1
	CTAAGCGGCG	-	425
	GTTCCCGGC	1	-
	GTGTTAGGAC	1	2
	GTTCCCTTGG	-	1
	TATGAAAACA	-	11
Transmembrane 4 superfamily member 1 (Hs.3337)	AAGAGTCCAG	2	2
	AAACTCACGC	-	2
	GAAGACTATG	2	-
	AGCTTCCAGC	2	14
	ACGGAAGTTT	-	2
	TATTTTACCT	4	2
MLLT2 (Hs.114765)	GAGTGACCCT	-	10
	ATCACATTCA	1	-
	GTATTTTACC	-	2
	GGGAAGGGAG	1	2
	GGGAAAGGAA	-	3
	TGGCTCCTCC	16	80
Lymphocyte cytosolic protein 1 (Hs.76506)	AAGCTGGTTT	-	2
	ATAGAGGGCG	-	3

참고문헌

- 1) Sonenberg, N. : mRNA translation: influence of the 5' and 3' untranslated regions. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **4**, 310 (1994).
- 2) Decker, C. J. and Parker, R. : Diversity of cytoplasmic functions for the 3' untranslated region of eukaryotic transcripts. *Curr. Opin. Cell Biol.* **7**, 386 (1995).
- 3) Wickens, M., Anderson, P. and Jackson, R. J. : Life and death in the cytoplasm: messages from the 3' end. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **7**, 220 (1997).
- 4) Gallie, D. R. : A tale of two termini: a functional interaction between the termini of an mRNA is a prerequisite for efficient translation initiation. *Gene.* **216**, 1 (1998).
- 5) Varani, G. : Delivering messages from the 3' end. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 4288 (2001).
- 6) Groenen, P.J., Wansink, D. G., Coerwinkel, M., van den Broek, W., Jansen, G. and Wieringa, B. : Constitutive and regulated modes of splicing produce six major myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) isoforms with distinct properties. *Hum. Mol. Genet.* **9**, 605 (2000).
- 7) Davis, B. M., McCurrach, M. E., Taneja, K. L., Singer, R. H. and Housman, D. E. : Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 7388 (1997).
- 8) Rimokh, R., Berger, F., Bastard, C., Klein, B., French, M., Archimbaud, E., Rouault, J. P., Santa Lucia, B., Duret, L., Vuillaume, M. and *et al.* : Rearrangement of CCND1 (BCL1/PRAD1) 3' untranslated region in mantle-cell lymphomas and t(11q13)-associated leukemias. *Blood.* **83**, 3689 (1994).
- 9) Russell, J. E. and Liebhaber, S. A. : The stability of human beta-globin mRNA is dependent on structural determinants

- positioned within its 3' untranslated region. *Blood*. **87**, 5314 (1996).
- 10) Conne, B., Stutz, A. and Vassalli, J. D. : The 3' untranslated region of messenger RNA: A molecular 'hotspot' for pathology? *Nat. Med.* **6**, 637 (2000).
 - 11) Velculescu, V. E., Zhang, L., Vogelstein, B. and Kinzler, K. W. : Serial analysis of gene expression. *Science* **270**, 484 (1995).
 - 12) Zhou, G., Chen, J., Lee, S., Clark, T., Rowley, J. D. and Wang, S. M. : The pattern of gene expression in human CD34(+) stem/progenitor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 13966 (2001).
 - 13) Lee, S., Zhou, G., Clark, T., Chen, J., Rowley, J. D. and Wang, S. M. : The pattern of gene expression in human CD15+ myeloid progenitor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 3340 (2001).
 - 14) Schuler, G. D., Boguski, M. S., Stewart, E. A., Stein, L. D., Gyapay, G., Rice, K., White, R. E., Rodriguez-Tome, P., Aggarwal, A., Bajorek, E., Bentolila, S., Birren, B. B., Butler, A., Castle, A. B., Chiannikulchai, N., Chu, A., Clee, C., Cowles, S., Day, P. J., Dibling, T., Drouot, N., Dunham, I., Duprat, S., East, C., Hudson, T. J. and *et al.* : A gene map of the human genome. *Science* **274**, 540 (1996).
 - 15) Siomi, M. C., Siomi, H., Sauer, W. H., Srinivasan, S., Nussbaum, R. L. and Dreyfuss, G. : FXR1, an autosomal homolog of the fragile X mental retardation gene. *EMBO J.* **14**, 2401 (1995).
 - 16) Inoue, S. B., Siomi, M. C. and Siomi, H. : Molecular mechanisms of fragile X syndrome. *J. Med. Invest.* **47**, 101 (2000).
 - 17) Ralph, S. J., Thomas, M. L., Morton, C. C. and Trowbridge, I. S. : Structural variants of human T200 glycoprotein (leukocyte-common antigen). *EMBO J.* **6**, 1251 (1987).
 - 18) Trowbridge, I. S. : CD45. A prototype for transmembrane protein tyrosine phosphatases. *J. Biol. Chem.* **266**, 23517 (1991).
 - 19) Lynch, K. W. and Weiss, A. : A model system for activation-induced alternative splicing of CD45 pre-mRNA in T cells implicates protein kinase C and Ras. *Mol. Cell Biol.* **20**, 70 (2000).
 - 20) Goodall, G. J., Dominguez, F. and Horecker, B. L. : Molecular cloning of cDNA for human prothymosin alpha. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**, 8926 (1986).
 - 21) Driessen, C., Bryant, R. A., Lennon-Dumenil, A. M., Villadangos, J. A., Bryant, P. W., Shi, G. P., Chapman, H. A. and Ploegh, H. L. : Cathepsin S controls the trafficking and maturation of MHC class II molecules in dendritic cells. *J. Cell Biol.* **147**, 775 (1999).
 - 22) Shi, G. P., Villadangos, J. A., Dranoff, G., Small, C., Gu, L., Haley, K. J., Riese, R., Ploegh, H. L. and Chapman, H. A. : Cathepsin S required for normal MHC class II peptide loading and germinal center development. *Immunity* **10**, 197 (1999).
 - 23) Peng, S. S., Chen, C. Y. and Shyu, A. B. : Functional characterization of a non-AUUUA AU-rich element from the c-jun proto-oncogene mRNA: evidence for a novel class of AU-rich elements. *Mol. Cell Biol.* **16**, 1490 (1996).
 - 24) Zaidi, S. H. and Malter, J. S. : Amyloid precursor protein mRNA stability is controlled by a 29-base element in the 3'-untranslated region. *J. Biol. Chem.* **269**, 24007 (1994).
 - 25) Zaidi, S. H. and Malter, J. S. : Nucleolin and heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C proteins specifically interact with the 3'-untranslated region of amyloid protein precursor mRNA. *J. Biol. Chem.* **270**, 17292 (1995).
 - 26) Tanguay, R. L. and Gallie, D. R. : Translational efficiency is regulated by the length of the 3' untranslated region. *Mol. Cell Biol.* **16**, 146 (1996).
 - 27) Lopez, A. J. : Alternative splicing of pre-mRNA: developmental consequences and mechanisms of regulation. *Annu. Rev. Genet.* **32**, 279 (1998).
 - 28) Smith, C. W. and Valcarcel, J. : Alternative pre-mRNA splicing: the logic of combinatorial control. *Trends Biochem. Sci.* **25**, 381 (2000).
 - 29) Mironov, A. A., Fickett, J. W. and Gelfand, M. S. : Frequent alternative splicing of human genes. *Genome Res.* **9**, 1288 (1999).
 - 30) Brett, D., Hanke, J., Lehmann, G., Haase, S., Delbruck, S., Krueger, S., Reich, J. and Bork, P. : EST comparison indicates 38% of human mRNAs contain possible alternative splice forms. *FEBS Lett.* **474**, 83 (2000).
 - 31) Beaudoin, E., Freier, S., Wyatt, J. R., Claverie, J. M. and Gautheret, D. : Patterns of variant polyadenylation signal usage in human genes. *Genome Res.* **10**, 1001 (2000).
 - 32) Mignone, F., Gissi, C., Liuni, S. and Pesole, G. : Untranslated regions of mRNAs. *Genome Biol.* **3**, REVIEWS0004 (2002).