한국가금학회지 제 36권 제 3호, 207~213 (2009)
Korean J. Poult. Sci. Vol. 36, No.3, 207~213 (2009)

한국재래닭의 ADSL 유전자 내 단일염기변이를 이용한 경제형질과의 연관성 분석

이진아 · 전세아 · 오재돈 · 박경도 · 최강덕 · 전광주 · 이학교 · 공홍식†
한경대학교 유전정보연구소

Identification of Novel Single Nucleotide Polymorphisms on ADSL Gene Using Economic Traits in Korean Native Chicken

J. A. Lee, S. A. Jeon, J. D. Oh, K. D. Park, K. D. Choi, G. J. Jeon, H. K. Lee and H. S. Kong†
Genomic Informatics Center, Hankyong National University, Korea

ABSTRACT Adenylosuccinate lyase (ADSL) deficiency is a disease of purine metabolism which affects patients both biochemicall and behaviorally. An obstacle of this purine nucleotide cycle(PNC) can be caused brain functional disorder and growth disorder. So ADSL deficiency, which is associated with sever mental retardation, autistic features and energy metabolism. This study was performed to identify SNP on ADSL gene in chicken. The nucleotides were observed as T to C (7724th nucleotide), C to T (7732nd nucleotide), G to T (10108th nucleotide), A to T (10356th nucleotide), G to A(10375th nucleotide), A to C (10402nd nucleotide), A to T (12716th nucleotide), T to A (12717th nucleotide), C to T (15491st nucleotide), C to T (15542nd nucleotide) and C to T (15550th nucleotide). The nucleotide substitutions at 15542nd and 15550th (GeneBank accession no. AY665559) were found as missense mutation (alanine → valine, proline → serine, respectively). This study will be useful for farther researches for identifying association between these SNPs and energy metabolism in chicken. The C15550T SNP showed three genotypes, CC, CT, TT by digestion with the genotype TT had significantly faster the first lay day (150.0) than CT (162.0, P<0.05) and genotype TT (150.0, P<0.05) had significantly higher the egg production rate than CT (172.4, P<0.05). According to result of this study, a C15550T was found to have a significantly effect first lay day and mean egg production. It will be possible to use SNP marker on selecting chicken to improve important economic traits, which is the first lay day and mean egg production.

(Key words : ADSL, SNP, missense mutation, Korean native chicken)

서 론

양계 분야는 체계적 산업화가 시행된 지 오랜 기간이 소요되었음에도 아직 이렇다 할 국산 종계를 보유하지 못한 실정이며, 더욱이 한국 고유의 재래가축인 한국 재래닭에 대해서는 기본적인 유전 정보가 미흡함에 따라 이들의 개량 목표가 뚜렷하지 못하고 이에 따른 활용 대책이 미진한 형편이다. 최근 양계 산업은 분자유전학과 세포유전학에서 이룩한 결과를 이용하여 가금육종에 응용이 가시화되고 있다. 기존의 육종 방법은 경제형질 등의 검정기록을 이용한 전통적인 통계육종학적인 접근이 활용되었으나 현재의 육종에 있어서는 신체 메카니즘 및 호르몬 대사 작용 등을 고려한 분자유전학과 세포유전학적인 방법이 대두 화되고 있다.

골격근에서 암모니아 생성의 주요 경로는 퓨린대사회로(purine nucleotide cycle: PNC)에 의해 이루어진다(Lowenstein, 1972; Goodman과 Lowenstein, 1977). 운동 중에 암모니아는 골격근에서 PNC에 우선적으로 생성된다고 하는 것이 일반적인 견해인데 이는 아데닐레이트 탈아미노효소(또는 AMP deaminase)의 활성도가 골격근에서 높기 때문이다(Meyer와 Terjung, 1979; Babij 등, 1983; Banister 등, 1983; Buono 등, 1984). 퓨린대사회로의 이상은 뇌기능 장애와 성장 장애에 영향을 미칠 수 있으며 운동하는 근육 내 중요한 기능을 담당한다. 운동하는 동안 퓨린대사회로의 계속적인 활동을 위해서 근육단백질은 aspartate를 필요로 하고 이를 얻기 위해서는 아미노질소(amino nitrogen)가 공급되어야만 한다. 퓨린대사회로의 2가지 경로에서 작용하는 효소인 ADSL(adenylosuccinate lyase ; EC 4.3.2.2.) 의 결핍이나 염기서열 내 변이는 임상적으로 자폐증, 정신발육지체, 근육쇠약 그리고 간질

† To whom correspondence should be addressed : kebinkhs@hknu.ac.kr

을 갖는 특징이 있다(Van den Berghe 등, 2001; Spiegel 등, 2006). 인간의 ADSL 유전자내 약 20개 정도의 변이가 위와 같은 질병을 유발시키는데 영향을 미친다고 보고되었다(Marie 등, 1999; Kmoch 등, 2000; Van den Berghe 등, 2001). ADSL 유전자는 인간의 경우 심각한 질병을 초래함에 있어 많은 연구가 진행된 반면 가축에서의 연구는 아직까지 미진한 실정이지만 성장과 에너지 대사에 있어 경제형질과 관련하여 매우 중요한 유전자로 사료된다. 따라서 본 연구에서는 한국재래닭의 ADSL 유전자내 염기서열 변이 지역을 탐색하여 추후 분자유전학적인 개량 또는 육종 전략에 활용하고자 실시하였다.

재료 및 방법

1. 공시 재료

본 연구의 공시재료는 농촌진흥청 국립축산과학원에서 보유하고 있는 검정자료(시산일령, 산란률)를 보유한 서로 다른 가계의 한국재래닭 88수를 선발하여 혈액을 EDTA가 함유된 tube에 채혈하였으며, 수집된 혈액으로부터 genomic DNA를 정제하여 공시재료로 이용하였다.

2. Genomic DNA의 추출

공시축의 혈액으로부터 DNA의 분리 및 추출은 Genomic DNA Extraction kit(Bioneer^{TM})으로 지침서에 따라 실행되었고, 분리된 DNA는 TE Buffer(10mM Tris-HCl, pH 7.4 1mM EDTA)에 용해하였으며 PCR(Polymerase Chain Reaction) 증폭을 위한 주형으로 이용하였다.

3. Primer 설계 및 유전자 증폭

ADSL 유전자(GeneBank accession no. AY665559) 내 변이 지역을 탐색하기 위해서 Table 1에서 제시한 primer를 사용하여 PCR증폭에 이용하였다. Primer 제작을 위하여 변이가 예상되는 4개의 exon 지역(exon 5, exon 9, exon 11, exon 13)을 대상으로 염기서열을 분석하기 위하여 각 exon 지역을 포함한 PCR 산물을 증폭할 수 있는 primer를 제작하였다. 제작된 primer를 이용하여 PCR 증폭을 실시한 결과 각각 346 bp (exon 5), 414 bp(exon 9), 443 bp(exon 11) 그리고 483 bp(exon 13)의 증폭된 산물을 direct sequencing기법을 통하여 염기서열을 결정하여 최종 Primer를 제작하였다.

제작된 primer 쌍을 이용하여 PCR 반응을 위한 annealing 온도는 gradient PCR 분석을 통해 최적 온도를 결정하였고, PTC 100 peltier thermal cycler(MJ Research, USA)을 이용하여 PCR 반응을 수행하였다. PCR 반응액은 Template DNA 1 μL(20 ng/μL), 각각의 Primer 쌍 0.1 μL(10 pmole), dNTP 1 μL(2.5 mM), 10 X Buffer 1.2 μL 및 Taq polymerase 0.06 μL (0.5 U/μL)를 첨가하여 PCR 반응 액을 총 10 μL로 조정한 후 94 ℃에서 pre-denaturation 4분, 94℃에서 denaturation 40초, 각 primer에 가장 적당한 annealing 온도에서 40초, primer extension 72 ℃ 1분으로 총 35 cycle로 실행 후 final extension을 72 ℃ 20분 동안 수행하였으며 증폭된 PCR 산물은 ethidium bromide를 첨가한 2% agarose gel에서 전기 영동하여 증폭여부를 확인하였다.

4. RFLP를 이용한 유전자형 분석

ADSL 유전자의 SNP 탐색을 위한 PCR 산물 내에 존재하는 변이 지역의 유전자형 확인을 위해 PCR 증폭 산물을 제

Table 1. Primer information for PCR analysis

Primer	Sequence of forward and reverse primers (5'→3')	Annealing temp. (℃)	Product size (bp)	Gene bank accession No.
ADSL-P5	cagcgaaggatggtcctttt ttttgatgccagaacctcca	56.5	346	AY665559
ADSL-P9	caggacctgcatcttcctga tccgatctttgagagaaaacca	57.8	414	AY665559
ADSL-P11	ttccacagtaacgttccagaca agagagcggagtctggcttt	58.7	443	AY665559
ADSL-P13	cacacacacgcacacacaca tacacacaacggatggaggc	58.2	483	AY665559

한효소 Hinf Ⅰ(GAWTC)를 이용하여 절단된 유형에 따라 유전자형을 분석하였다.

5. 통계적 분석

닭에서의 ADSL 유전자 각 개체별 유전자형에 대한 연관성을 분석하기 위하여 아래의 식을 이용하였으며 SAS Package(Version 9.1)를 사용하여 분석하였다.

$$Y_{ik} + \mu + G_i + e_{ik}$$

Y = 대상 형질에 대한 관측치
μ = 대상 형질의 전체 평균
G = 유전자형 효과
e_{ik} = 임의 오차

결 과

닭 ADSL 유전자내 염기변이 지역을 탐색하기 위하여 NCBI의 EST 데이터베이스와 SNP 데이터베이스의 정보를 이용하여 multiple align등을 통해 변이가 예상되는 지역을 탐색하여 발견된 변이지역에 유전자형과 대립유전자형의 빈도를 분석하였다(Table 2).

그 결과 intron 5에서 2개, intron 8에서 1개, intron 9에서 3개, intron 10에서 2개, intron 12에서 1개 그리고 exon 13에서 2개 총 11개의 변이지역을 확인할 수 있었다(Fig 1). 이 중 exon 13 지역의 2개의 변이 지역은 모두 아미노산이 바뀌는 missense mutation으로 확인되었다. Exon 13 지역에 위치한 15542bp(GeneBank accession no. AY6695559)는 C 염기가 T로 바뀌는 것을 확인하였으며 이는 ADSL 유전자의443번째 아미노산 alanine(A)이 valine(V)으로 바뀌는 missense mutation인 것으로 확인되었다. 또한 15550 bp 역시 C 가 T로 바뀌는 것을 확인하였고 아미노산 서열이 proline(P)에서 serine(S)으로 치환되었음을 확인하였다.

Table 2는 본 연구를 통해 검출된 변이지역을 대상으로 변이에 따른 유전자형과 대립유전자형의 빈도를 나타낸 것이다. G10108T 지역은 G 염기가 T로 치환되었으며 T 대립유전자의 빈도가 0.48로 나타나 가장 높은 변이가 나타난 것으로 확인되었으며 G10375A와 A10402C 지역의 염기변이가 일어난 대립 유전자의 빈도는 각각 0.285와 0.255로 나타나 비교적 높은 것으로 검출되었다. 반면 missense mutation으로 확인된 C15542T 지역과 C15550T 지역은 두 지역 모두 C 염기가 T 염기로 치환되었으며 T 대립 유전자의 빈도는 0.055(C15542T)와 0.0701(C15550T)로 나타나 염기치환의 빈도는 다소 낮은 것으로 나타났다. 한국재래닭 ADSL 유전자들의 변이 지역과 NCBI에 등록된 변이 지역간의 비교를 실시하

Table 2. Distribution and genotype frequencies of detected SNP on ADSL gene in Korean native chicken

Mutation position	Genotype	Frequency	Allele	Frequency
T+7724C	TT	0.71(62)	T	0.835
	TC	0.25(22)	C	0.165
	CC	0.04(4)		
C+7732T	CC	0.89(78)	C	0.945
	CT	0.11(10)	T	0.055
G+10108T	GG	0.22(19)	G	0.520
	GT	0.60(53)	T	0.480
	TT	0.18(16)		
A+10356T	AA	0.93(82)	A	0.965
	AT	0.07(6)	T	0.035
G+10375A	GG	0.39(34)	G	0.585
	GA	0.39(34)	A	0.415
	AA	0.22(20)		
A+10402C	AA	0.39(34)	A	0.585
	AC	0.39(34)	C	0.415
	CC	0.22(20)		
A+12716T	AA	0.82(72)	A	0.910
	AT	0.18(16)	T	0.090
T+12717A	TT	0.43(38)	T	0.715
	TA	0.57(50)	A	0.285
C+15491T	CC	0.53(47)	C	0.745
	CT	0.43(38)	T	0.255
	TT	0.04(3)		
C+15542T	CC	0.89(78)	C	0.945
	CT	0.11(10)	T	0.055
C+15550T	CC	0.86(76)	C	0.930
	CT	0.14(12)	T	0.070

( ): Mean number of chickens.

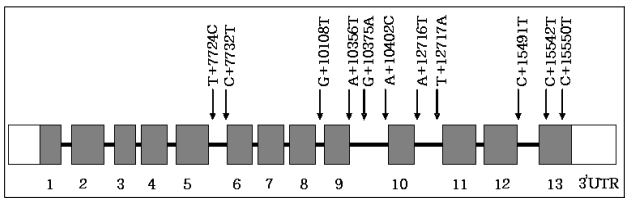

Fig. 1. Identification of sequence polymorphism in ADSL (GeneBank accession no. AY665559). Coding exons are marked by shaded blocks and 5' and 3' UTR by white blocks.

였다(Table 3). SNP 데이터베이스에 등록된 ADSL 유전자내 염기서열 변이지역은 5개로 확인되었으며 exon 2 지역에서 2개(G3713A, C3797T), exon 11 지역에서 1개(A12827C) 그리고 exon 13에서 2개(C15542T, A15574del)가 등록되었다. 이 중 exon 13 지역의 C15542T는 missense mutation인 것으로 확인되었다. 본 연구를 통해 분석된 변이지역은 총 11개의 지역으로 intron 지역에서 9개, exon 지역에서 2개가 검출되었다. SNP 데이터베이스에 등록된 변이 지역 중 C15542T 변이는 본 연구에서도 검출이 되었으며 다른 변이지역(G3713A, C3797T, A12827C, 15574)은 본 연구에서 검출되지 않았다. 본 연구에서 검출된 missense mutation중 C15550T 지역은 SNP 데이터베이스에 등록되어 있지 않은 신규로 탐색된 SNP 지역인 것으로 확인되어 제한 효소 Hinf Ⅰ을 이용하여 C15550T 지역의 유전자형을 분석한 결과 Fig. 2와 같이 180 bp, 245 bp, 483 bp 크기의 유전자의 다형성을 확인하였다. 그리고 유전형의 빈도는 CC가 86.4%, CT가 12.5%, TT는 1.1%로 CC가 가장 높은 출현 빈도를 보였다(Table 4).

Table 3. Showing the SNP information of NCBI SNP D/B and this study on ADSL gene

Nucleotide position	Mutation	Function	Region	Amino acid position
3713†	g→a	Silent mutation	Exon 2	59
3797†	c→t	Silent mutation	Exon 2	87
7724*	t→c	−	Intron 5	−
7732*	c→t	−	Intron 5	−
10108*	g→t	−	Intron 8	−
10356*	a→t	−	Intron 9	−
10375*	g→a	−	Intron 9	−
10402*	a→c	−	Intron 9	−
12716*	a→t	−	Intron 10	−
12717*	t→a	−	Intron 10	−
12827†	a→c	Silent mutation	Exon 11	369
15491*	c→t	−	Intron 12	−
15542†*	c→t	Missense mutation	Exon 13	443
15550*	c→t	Missense mutation	Exon 13	446
15574†	a del	Frame shift	Exon 13	454

†: Registered SNP of NCBI SNP D/B.
*: Detected mutation in this study.

C15550T 지역의 변이와 경제형질 간의 연관성을 분석한 결과 시산일령의 경우 CC 유전자형은 172.40으로 다른 유전자형들에 비해 시산일령이 느린 것으로 나타났으며(TT: 150.00, CT: 162.00) 이를 통하여 유의적인 연관성을 확인하였다. 산란수에 있어서도 TT 유전자형(94.00)에 비해 CC유전자형(74.30)에서 낮은 산란수를 나타내고 있으며 유의적인 연관성을 확인하였다(Table 5). 이는 CC 유전자형을 지닌 개체들이 느린 시산일령을 나타냄으로 인해 영향을 미치는 것으로 사료된다.

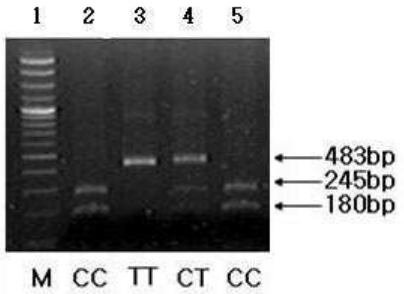

Fig. 2. Electrophoresis patterns of the chicken ADSL by digested with restriction enzyme Hinf 1. (lane 1: size marker (M), lane 2, 5: CC genotype, lane 4: CT genotype, lane 3: TT genotype).

Table 4. Genotype and allele frequency of the C15550T polymorphism in chicken ADSL gene

Genotype	Genotype frequency	Gene frequency
CC	0.864	C=0.93 T=0.07
CT	0.125	
TT	0.011	
Total	1.0	1.0

Table 5. Effect of the polymorphism in the ADSL gene on the economic trait in the chicken

C15550T genotype	The first lay day (day)	Mean of egg weight (g)	Mean egg production	Body weight 150 (g)	Body weight 270 (g)
CC	172.4 ± 1.46[b]	39.65 ± 0.55	74.30 ± 1.53[b]	2,146.2 ± 30.85	2,521.5 ± 37.6
CT	162.0 ± 4.62[a]	36.85 ± 1.76	86.00 ± 4.85[ab]	2,100.7 ± 97.57	2,559.3 ± 119.0
TT	150.0 ± 12.24[a]	37.00 ± 4.65	94.00 ± 12.85[a]	2,165.0 ± 258.16	2,645.0 ± 314.9

±: Means standard deviation.

고 찰

퓨린대사회로(purine nucleotide cycle)의 이상은 뇌기능 장애와 성장 장애에 영향을 미칠 수 있다. Adenylosuccinate lyase는 퓨린 합성 시 두 개의 다른 반응을 촉진시키는 효소이며 또한 이것은 적절한 세포의 물질대사를 유지하기 위한 필수적인 역할을 하기 때문에 인간 ADSL 유전자내 변이는 자폐성향의 정신 발육지체를 포함하여 성장 및 에너지 대사에 심한 임상결과를 초래 할 수 있음을 여러 연구 등에서 보고되어진 바 있다(Edery 등, 2003; Jaeken 등, 1988; Van den Bergh 등, 1993; Stone 등 1992). Valérie 등(2000)은 ADSL 결핍 환자들을 대상으로 염기서열 변이를 분석한 결과 S395R 변이와 A2V 변이가 함께 검출되었을 경우 조기사망이라는 심각한 임상 증례를 보였으며, 가장 심각한 missense mutation은 M26L으로 이 변이는 ADSL의 안정성과 신체 활동성에 관하여 저감 효과가 있는 특징이 있음을 보고하였다. 또한 R303C 변이는 fumarate lyase에 가장 근접하게 위치해 있어 구조변화에 원인이 될 수 있음이 보고되었고, R426H 변이는 T450S 와 같이 변이가 검출되었을 경우 정서 및 지능발달의 원인이 된다고 보고하였다.

이와 같이 ADSL 유전자내 변이지역은 성장과 에너지 대사 작용에 있어 크게 영향을 미치고 있음을 알 수가 있다. 따라서 가축의 경우도 ADSL 유전자내 변이지역은 성장과 에너지대사에 많은 영향을 미치고 있을 것으로 사료된다. 가축의 성장은 경제형질의 발현에 매우 중요한 요인이 되며 이는 경제적인 측면과 직접적으로 연관되어 있어 ADSL 유전자내 변이지역에 대한 연구는 매우 중요한 역할을 할 것으로 기대되어 진다. 하지만 아직까지 경제가축 등의 ADSL 유전자와 관련된 연구는 미흡한 실정에 있다. 따라서 본 연구는 한국재래닭의 ADSL 유전자 내 변이지역을 탐색하여 변이지역을 토대로 한 성장 또는 에너지 대사와의 연관성 등을 분석하는데 기초 자료로 유용하게 활용될 것으로 사료된다.

본 연구는 닭 ADSL 유전자내 염기변이 지역을 탐색하기 위하여 NCBI에 등록되어 있는 ADSL sequence 정보와 mRNA sequence 등을 이용하여 multiple align 등을 통하여 변이 예상지역을 탐색하여 exon 2의 G3713A과 C3797T, exon 11의 A12827C, exon 13의 C15542T과 15574를 탐색하였다. 그리고 실제 실험을 통하여 intron 5의 T7724C, C7732T, intron 8의 G10108T, intron 9의 A10356T, G10375A, A10402C, intron 10의 A12716T, T12717A, intron 12의 C15491T, exon 13의 C15550T의 변이지역을 탐색하였다.

이중 1개 지역은 기존의 SNP 데이터베이스에 등록된 것이며 나머지 10개의 지역은 신규 SNP 지역으로 확인되었다. 또한 exon 13 번 지역은 poly(a)가 부가되는 3' UTR 지역과 근접한 곳으로써 이 지역은 세포에 도입한 RNA의 안정성이 상승해 단백질의 발현이 크게 향상되는 지역으로 매우 중요하다 할 수 있다. 이 지역에 존재하는 SNP는 C15543T, C15550T으로 C15543T는 기존 NCBI의 SNP 데이터 베이스에 등록된 missense mutation으며, C15550T는 본 연구를 통해 발견 된 missense mutation이다. 향후 추가적인 분자유전학적 분석을 통해 더 많은 연구들이 진행된다면 ADSL 유전자의 유전적 기능과 분자유전학적 해석에 유용하게 활용 될 것이다. SNP 데이터베이스에 등록된 ADSL 유전자 내 염기변이지역은 5개이며, C15542T를 제외한 4개의 지역은 본 연구에서는 염기변이가 확인 되지 않았다. 반면 한국재래닭 집단에서 C15550T 지역이 신규 missense mutation으로 확인되었으며, 시산일령과 산란수에 있어 유의적인 연관성을 확인하였다. 이는 NCBI에 등록되어 있는 ADSL 유전자와 관련된 SNP 데이터베이스는 4개의 집단(Red Jungle Fowl, White Plymouth Rock, White Leghorn, A local Chinese strain)에서 탐색된 것이고, 본 연구는 한국재래닭을 이용하여 SNP는 탐색하였기 때문에 새로운 SNP를 발견 할 수 있었다.

이러한 결과들은 한국재래닭 집단을 대상으로 분석하였기 때문에 각 집단의 유전적 특성에 따라 많은 차이를 보이는 것으로 사료된다. 또한 최근 자국이 보유한 재래가축의

유전자원의 확보와 보존은 자국의 경쟁력을 높이는데 매우 중요한 역할을 할 것으로 기대되고 있다. 이러한 시대적 흐름을 볼 때 한국재래닭의 유전적 특성에 관한 연구는 매우 중요하다 할 수 있다.

따라서 한국재래닭을 대상으로 한 QTL 분석과 SNP 탐색 등은 고유 유전자원의 확보와 보존에 매우 중요한 역할을 담당할 것이며 본 연구를 통해 탐색된 SNP 지역은 추가적인 연구를 통해 가축의 ADSL 유전자를 이용한 분자육종전략에 기초 자료로써 중요하게 활용될 것으로 사료된다.

요 약

퓨린 합성의 반응을 촉진시키며 뇌기능장애, 성장장애 그리고 에너지대사에 핵심적인 역할을 하는 ADSL(Adenylosuccinate lyase)의 exon 영역을 중심으로 PCR을 수행하여 DNA 염기서열 분석을 통해 한국재래닭에서 단일염기다형성을 확인하였다. 염기분석 결과 총 11개(intron 5: T7724C, C7732T intron 8: G10108T intron 9: A10356T, G10375A, A10402 intron 10: A12716T, T12717A intron 12: C15491T exon 13: C15542T, C15550T)를 확인할 수 있었으며 특히 exon 13지역의 변이들은 각각 아미노산이 바뀌는 missense mutation 임이 확인되었다(Alanine → Valine, Proline → Serine). 또한 C15542T 변이는 NCBI의 SNP 데이터베이스에 등록된 것으로 확인되었고, C15550T는 SNP 데이터베이스에 등록되지 않은 신규 변이지역으로 확인되었다. 이는 단백질 발현이 향상되는 3' UTR 지역 근처인 exon 13 부위이며 추가적으로 ADSL 유전자의 아미노산 변이가 닭 집단의 성장 및 에너지 대사와의 연관성 검증을 통해 본 연구 결과는 중요하게 활용될 것으로 기대된다.

사 사

본 연구는 한경대학교 2008연도 학술연구조성비의 지원에 의하여 수행되었다.

인용문헌

Babji PS, Mattews SM, Rennie MJ 1983 Changes in blood ammonia, lactate and amino acids in relation to workload to workload during bicycle ergometer exercise in man. Europ J Appl Physiol 50:405-411.

Banister EW, Griffiths J 1972 Blood levels of adrenergic amines during exercise. J Appl Physiol 33:674-676.

Buino MJ, Clamcy TR, Cook JR 1984 Blood lactate and ammonium ion accumulation during graded exercise un humans. J Appl Physiol 54:582-586.

Edery P, Chabrier S, Ceballos-Picot I, Marie S, Vincent MF, Tardieu M 2003 Intrafamilial variability in the phenotypic expression of adenylosuccinate lyase deficiency: a report on three patients, Am J Med Genet 120A. 2:185-190.

Goodman MN, Lowenstein JM 1977 The purine nucleotide cycle; studies of ammonia production by skeletal muscle *in situ* and in perfused preparations. J Biol Chem 252:5054-5060.

Jaeken J, Wadman SK, Duran M, van Sprang FJ, Beemer FA, Holl RA, Theunissen PM, De Cock P, Van den Bergh F, Vincent MF, Van den Berghe G 1988 Adenylosuccinase - deficiency: an inborn error of purine nucleotide synthesis. Eur. J Pediatr 148:126-131.

Kmoch S, Hartmannová H, Stiburková B, Krijt J, Zikánová M, Sebesta I 2000 Human adenylosuccinate lyase (ADSL), cloning and characterization of full-length cDNA and its isoform, gene structure and molecular basis for ADSL deficiency in six patients. Hum Mol Genet 9:1501-1513.

Lowenstein JM 1972 Ammonia production in muscle and other tissues: the purine nucleotide cycle. Physiol Rev 52:382-414.

Marie S, Cuppens H, Heuterspreute M, Jaspers M, Zambrano Tola E, Gu XX, Legius E, Vincent MF, Jaeken J, Cassiman JJ, Van den Berghe G 1999 Mutationanalysis in adenylosuccinate lyase deficiency: eight novel mutations in the re-evaluated full ADSL coding sequence. Hum Mutat 13:197-202.

Meyer RA, Terjung RL 1979 Differences in ammonia and adenylate metabolism in contracting fast and slow muscle. Am J Physiol 237:C111-C118.

Spiegel EK, Colman RF, Patterson D 2006 Adenylosuccinate lyase deficiency. Mol Genet Met 89:19-31.

Stone RL, Aimi J, Barshop BA, Jacken J, Van den Berghe G, Zalkin H,. Dixon JE 1992 A mutation in adenylosuccinate lyase associated with mental retardation and autistic features. Nat Genet 1:59-63.

Valérie R, Sandrine M, Marie-Françoise V, Van den Berghe G

2000 Clinical, biochemical and molecular genetic correlations in adenylosuccinate lyase deficiency. Hum Mol Genet 9(14): 2159-2165.

Van den Bergh F, Vincent MF, Jaeken J, Van den Berghe G 1993 Residual adenylosuccinase activities in fibroblasts of adenylosuccinase deficient children: parallel deficiency with adenylosuccinate and succinyl-AICAR in profoundly retarded patients and non-parallel deficiency in a mildly retarded girl. J Inherit Metab Dis 16:415-424.

Van den Berghe G, Jaeken J 2001 Adenylosuccinate lyase deficiency. Pages 2653-2662. In: The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases, vol. II, 8th ed. Scriver CP, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, eds. McGraw-Hill, NY.

(접수: 2009. 8. 7, 수정: 2009. 9. 23, 채택: 2009. 9. 25)