

**ROLE OF MYB AND MYB TARGET GENE: *C/EBP β*
IN HEMATOPOIESIS**



**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENT FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
(MEDICAL TECHNOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2008**

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

กลไกที่โปรตีน Myb มีผลต่อการทำงานของยีน *C/EBPβ*
(ROLE OF MYB AND MYB TARGET GENE: *C/EBPβ* IN
HEMATOPOIESIS)

วิชนันท์ แย้มกมล 4536729 MTMT/D

ปร.ด. (เทคนิคการแพทย์)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: พิมพิชฌา ปัทมสิริวัฒน์ Ph.D.,

Karl-Heinz Klempnauer, Ph.D., พลภัทร โรจน์นครินทร์ M.D., Ph.D.,

ณัฐพงษ์ วงศ์จินดานนท์ Ph.D.

บทคัดย่อ

Retroviral oncogene *v-myb* เป็น Oncogene ที่กลายพันธุ์มาจาก *c-myb* proto-oncogene *v-Myb* โปรตีน เป็น Transcription factor ที่มีอิทธิพลต่อขบวนการผลิตเม็ดเลือดขาวชนิด Myelomonocytic cell ตามปกติ *v-Myb* จะมีผลโดยตรงต่อยีนเป้าหมายอย่างเฉพาะเจาะจง *C/EBPβ* [CCAAT box/enhancer binding protein beta] เป็นยีนเป้าหมายตัวหนึ่งของ *v-Myb* และ *C/EBPβ* มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการสร้างเม็ดเลือดขาวชนิด Myelomonocytic cell ในระยะที่เซลล์เจริญแก่ตัวทำหน้าที่อย่างจำเพาะ [Differentiation] จากการศึกษาพบว่า โปรตีน Myb สามารถกระตุ้นการแสดงออกของยีน *C/EBPβ* ได้ โดยทำงานทั้งที่ Promoter และ Enhancer แต่โดยกลไกที่ต่างกัน กล่าวคือ ที่ Promoter ของ *C/EBPβ* ยีน โปรตีน Myb จะทำงานร่วมกับโปรตีน *C/EBPβ* เพื่อกระตุ้นการแสดงออกของยีน *C/EBPβ* แต่ที่ Enhancer โปรตีน Myb และ *C/EBPβ* ไม่ได้ทำงานร่วมกัน ดังนั้น คณะผู้ศึกษาจึงศึกษาสืบค้นโปรตีนอื่นที่อาจจะทำงานร่วมกับ Myb ในการกระตุ้นการแสดงออกของ *C/EBPβ* บน Enhancer ด้วยวิธีการ *in vivo* footprinting และ Reporter gene experiment ผลการศึกษาพบว่า Ets-1, Ets-2 transcription factor และ p300 co-activator ทำงานร่วมกับ Myb โปรตีน และสามารถกระตุ้น *C/EBPβ* ยีนได้ จากผลงานนี้สามารถสรุปบทบาทของ Myb โปรตีน ต่อการกระตุ้นการแสดงออกของ *C/EBPβ* ยีน ได้ว่า ที่ Promoter ของ *C/EBPβ* ยีน โปรตีน Myb จะทำงานร่วมกับ *C/EBPβ* แต่ที่ Enhancer โปรตีน Myb จะทำงานร่วมกับโปรตีน Ets-1, Ets-2 และ p300

129 pp.

ROLE OF MYB AND MYB TARGET GENE: *C/EBPβ* IN HEMATOPOIESIS**VICHANAN YAMKAMON 4536729 MTMT/D****Ph.D. (MEDICAL TECHNOLOGY)****THESIS ADVISORS: PIMPICHA PATMASIRIWAT, Ph.D.,
KARL – HEINZ KLEMPNAUER, Ph.D., PONLAPAT ROJNUCKARIN,
M.D., Ph.D., NUTTAPONG WONGJINDANON, Ph.D.****ABSTRACT**

The retroviral oncogene *v-myb* is a mutated and truncated version of the *c-myb* proto-oncogene. It encodes a transcription factor (v-Myb), which disrupts myelomonocytic differentiation resulting in cellular transformation. Generally, biological effects of v-Myb are caused by deregulation of specific target genes. The CCAAT box/enhancer binding protein beta (*C/EBPβ*), which plays an important role during myelomonocytic differentiation, has been shown to be regulated by Myb protein. It appears that Myb stimulates *C/EBPβ* expression by a dual mechanism which is acting on the promoter as well as on an enhancer of *C/EBPβ* gene. Here we have addressed the mechanism by which v-Myb affects *C/EBPβ* expression. We have found that the mechanisms by which Myb acts on the *C/EBPβ* promoter and enhancer are different from each other; while Myb activation of the promoter requires the cooperation with *C/EBPβ*, activation of the enhancer by Myb is *C/EBPβ* independent. Other transcription factors have been identified as Myb cooperative partners by *in vivo* footprinting and reporter gene experiments. Interestingly, our results indicate that Ets-1, Ets-2 and p300 are Myb cooperative factors at the *C/EBPβ* enhancer. Taken together, our study suggests that Myb can affect the activation of both *C/EBPβ* promoter and enhancer in different mechanism and by different Myb partners.

**KEY WORDS : *C/EBPβ* / MYB / ETS / P300 /
HEMATOPOIETIC REGULATION**

129 pp.