4036959 PYBC/M : สาขาวิชา : ชีวเคมี ; ภ.ม. (ชีวเคมี)

จุฑามาศ เชื้อทอง : การศึกษาความหลากหลายของเอนไซม์โปรติเอสของเชื้อ HIV-1 ซับไทป์อี จากผู้ป่วยคนไทยที่ไม่เคยได้รับยาต้านเชื้อ HIV มาก่อน (*IN VIVO* SEQUENCE VARIABILITY OF VIRAL PROTEASE OF HIV-1 SUBTYPE E FROM THERAPY-NAIVE THAI PATIENTS) คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : วิเชษฐ์ ลีลามานิตย์, Ph.D., สกล พันธุ์ยิ้ม, Ph.D. 91 หน้า. ISBN 974-663-048-2

HIV-1 แบ่งลักษณะทางพันธุกรรมได้หลายกลุ่มย่อยตามความแตกต่างของลำดับยีนส่วน *env* และ *gag* ในประเทศไทยผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV-1 กลุ่มย่อยอีมีประมาณ 90% ในขณะที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV-1 กลุ่มย่อยบีมี 10% เนื่องจากพบว่าการเปลี่ยนแปลงยีนของเอนไซม์โปรติเอสของเชื้อ HIV-1 อาจก่อให้เกิดเชื้อที่ดื้อต่อยาได้ และความไวต่อยาของเชื้อ HIV-1 กลุ่มย่อยอีต่อยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรติเอสยังไม่มีการศึกษามาก่อน ข้อมูลความหลากหลายของลำดับยีนโปรติเอสของกลุ่มย่อยอีในระดับ *in vivo* จะทำให้ความเข้าใจของการตอบสนองของเอนไซม์ต่อตัวยับยั้งของเชื้อ HIV-1 กลุ่มย่อยอีชัดเจนขึ้น การศึกษาครั้งนี้ได้วิเคราะห์ลำดับสายพันธุกรรมของเอนไซม์โปรติเอสจำนวน 100 สาย จากผู้ป่วยคนไทยที่ไม่เคยได้รับยาต้านเชื้อ HIV ชนิดใดๆมาก่อนจำนวน 10 คน วิธีการทดลองกล่าวโดยสรุปคือ ใช้เทคนิค polymerase chain reaction ในการเพิ่มปริมาณยีนโปรติเอสจาก DNA ของโปรไวรัสซึ่งแยกได้จากเซลล์เม็ดเลือดขาว จากข้อมูลพบว่าลำดับสายพันธุกรรมของโปรติเอสกลุ่มย่อยอีมีลักษณะจำเพาะและแตกต่างจากลำดับสายพันธุกรรมของโปรติเอสอ้างอิงของกลุ่มย่อยบีคือ HIVHXB2CG อย่างชัดเจนใน 8 ตำแหน่งคือ V3I I13V E35D M36I S37N R41K H69K และ L89M ความแปรปรวนของโปรติเอสวิเคราะห์ในผู้ป่วยคนเดียวกันมีลักษณะที่คล้ายกันและต่างจากผู้ป่วยคนอื่นๆ ความถี่ของการเปลี่ยนกรดอะมิโนที่ตำแหน่งสำคัญซึ่งสัมพันธ์กับการดื้อต่อยาต่ำมาก พบเพียง 1 โคลนที่กรดอะมิโนตำแหน่ง 82 เปลี่ยนจาก valine เป็น isoleucine และความถี่ของการเปลี่ยนกรดอะมิโนที่ตำแหน่งซึ่งสัมพันธ์กับการดื้อต่อยารองลงมาคือที่ตำแหน่ง 10 36 63 และ 88 พบเพียง 1.18% นอกจากนี้มีการวิเคราะห์ลำดับดีเอ็นเอที่อยู่ส่วนหน้าและส่วนหลังของลำดับยีน PR ซึ่งอยู่ในส่วนตัดระหว่าง p6* กับ PR และ PR กับ RT ตามลำดับ พบว่าความถี่ของการเปลี่ยนลำดับกรดอะมิโนของส่วนหน้าเป็น 45.20% ในขณะที่บริเวณส่วนหลังไม่มีการเปลี่ยนแปลงโดยสิ้นเชิง

4036959 PYBC/M: MAJOR : BIOCHEMISTRY ; M.Sc. in Pharm.
(BIOCHEMISTRY)
KEY WORDS : HIV-1 SUBTYPE E / HIV-1 PROTEASE /
HIV DRUG RESISTANCE / PROTEASE INHIBITORS
JUTHAMAS CHUETHONG : IN VIVO SEQUENCE VARIABILITY OF VIRAL PROTEASE OF HIV-1 SUBTYPE E FROM THERAPY-NAIVE THAI PATIENTS. THESIS ADVISORS : WICHET LEELAMANIT, Ph.D., SAKOL PANYIM, Ph.D. 91 p. ISBN 974-663-048-2

HIV-1 isolates are genetically classified into different subtypes according to *env* and *gag* coding sequences. In Thailand, approximately 90% of infected subjects are infected with HIV-1 subtype E while less than 10% are infected with HIV-1 subtype B, respectively. Since any mutation in HIV-1 protease (PR) may generate protease-resistant strains and also the susceptibility of HIV-1 subtype E to protease inhibitors has not been investigated, information on *in vivo* sequence diversity of subtype E PR will lead us to a better understanding of the sensitivity of HIV-1 subtype E protease to inhibitors. We have analyzed 100 protease-coding sequences from 10 therapy-naive Thai patients collected between 1996-1997. Briefly, polymerarse chain reaction technique was used to amplify protease-coding regions from the proviral DNA isolated from peripheral blood mononuclear cells. The data indicated that the protease sequences of subtype E were unique and clearly different from the HIVHXB2CG, the referent strain for subtype B, at eight positions (V3I, I13V, E35D, M36I, S37N, R41K, H69K, and L89M). Protease variants analyzed from a same subject were nearly homogeneous and different from patient to patient. The frequency of critical drug-resistant substitutions was very low. Only V82I was identified in one clone. The frequency of the secondary drug-resistant substitutions including L10I, M36I, L63P, and N88S was 1.18%. In addition, the upstream and the downstream domains of HIV-1 protease, which are located at the p6*/PR and the PR/RT cleavage sites, respectively, were analyzed. The frequency of amino acid variations of the upstream domain was 45.20%, while the amino acid sequences of the downstream domains were absolutely conserved.