

**IDENTIFICATION OF
SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS (SNPs) OF
CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN (CETP) GENE IN
THAI POPULATION**

NIMMITTA CHOOCHUENMANAKIT

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
(BIOCHEMISTRY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2004**

**ISBN
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

การตรวจค้นหา SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS (SNPs) บนยีน
CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN (CETP) ในคนไทย
(IDENTIFICATION OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS (SNPs) OF
CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN (CETP) GENE IN THAI
POPULATION)

นิมิตตา ชูชื่นมานะกิจ 4436033 SIBC/M

วท.ม. (ชีวเคมี)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: กล้าอัปสร พงศ์พีพร, Ph.D., นิธิ มหานนท์, พบ., ธวัชชัย พีร
พัฒน์ดิษฐ์, พบ.

บทคัดย่อ

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) หรือ สนิป คือ ความหลากหลายทางพันธุกรรมระหว่างมนุษย์แต่ละคนที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์เพียงหนึ่งตำแหน่ง โดยความแตกต่างนี้ต้องมีค่าที่พบในประชากรมากกว่า 1% ซึ่งความแตกต่างนี้เองเป็นผลที่ทำให้มนุษย์แต่ละคนหรือคนแต่ละกลุ่มประชากรมีความแตกต่างกัน โดยปกติแล้ว SNP นั้นไม่ได้เป็นสาเหตุใหญ่ที่ทำให้เกิดโรคโดยตรง แต่ก็อาจส่งผลต่อการเกิดโรคได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีความผิดปกติเกิดขึ้นในหลายๆตำแหน่ง ดังนั้นการจัดทำแผนที่สนิป (SNP maps) ของยีนที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการเกิดโรค (candidate genes) จะสามารถนำมาใช้ในการพยากรณ์ความเสี่ยงของการเกิดโรคได้ นอกจากนี้ SNP ยังสามารถนำมาใช้ในงานทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenomics) เพื่อใช้ค้นหาตัวใหม่ และนำไปประยุกต์ใช้ในการศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาเฉพาะบุคคล (personalized medicine) ได้ อย่างไรก็ตามความหลากหลายทางพันธุกรรมนี้จะแตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มประชากร ทั้งในด้านรูปแบบและความถี่ ไม่สามารถนำเอาข้อมูล SNP ของประชากรแต่ละกลุ่มมาแทนกันได้ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องจัดทำฐานข้อมูล SNP ในแต่ละกลุ่มประชากรขึ้นมา การวิจัยนี้เป็นการตรวจค้นหา SNP ของยีน Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) ในประชากรไทย ยีน CETP นี้เป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 16 (16q21) ประกอบด้วย 16 exons, 15 introns และเป็นหนึ่งในยีนที่คาดว่าเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน

CETP คือโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็นตัวขนส่งโคเลสเตอรอลเอสเทอร์และไตรกลีเซอไรด์ ระหว่างไลโปโปรตีนแต่ละชนิด ดังนั้น CETP จึงมีความสัมพันธ์กับปริมาณและขนาดของไลโปโปรตีน และเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ CETP ต่อลักษณะที่แสดงออกของไลโปโปรตีนในประชากรไทย การวิจัยนี้จึงได้ทำการค้นหา SNP ของยีน CETP โดยทำการศึกษาจากกลุ่มประชากรไทยจำนวน 33 คน (66 alleles) โดยวิธี PCR-SSCP และ direct DNA sequencing ผลการศึกษาพบว่า มี SNP จำนวน 11 ตำแหน่งที่เหมือนกับฐานข้อมูลสาธารณะ: C-629A, G+279/in1A (TaqIB), C+8/in7T, T+24/in9G, G+29/in9A, I405V, R451Q, G-30/in15A, G+84A, G+184C, A+218G และ 2 ตำแหน่งที่เป็น SNP ที่ยังไม่เคยค้นพบมาก่อน (CETP_X1: ทำให้เกิดการเปลี่ยนกรดอะมิโนที่ตำแหน่งนอร์ทรีนใน exon 3 และ CETP_X2: ใน intron 6) ซึ่ง SNP แต่ละตำแหน่งที่พบนี้ จะถูกนำมาวัดความถี่และศึกษาความสัมพันธ์ต่อการแสดงออกของลักษณะทางกายภาพในประชากรไทย ต่อไป

98 หน้า. ISBN 974-04-5420-8

IDENTIFICATION OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS (SNPs) OF CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN (CETP) GENE IN THAI POPULATION

NIMMITTA CHOOCHUENMANAKIT 4436033 SIBC/M

M.Sc. (BIOCHEMISTRY)

THESIS ADVISOR: KLAI-UPSORN PONGRAPEEPORN, Ph.D., NITHI MAHANONDA, M.D., THAVATCHAI PEERAPATDIT, M.D.

ABSTRACT

Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are DNA sequence variations that occur at least 1% in population but cause difference among individuals. SNPs generally do not directly cause disease but they may make a small contribution to disease. So, it has been expected that SNP maps of candidate genes will help identify genotypes involving in phenotypes of complex diseases. SNPs, however, are genetic variations that may be specific to each population. So, SNPs identification of disease candidate genes for each population will be necessary. This study presents SNPs of Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) gene totally identified from 66 alleles of Thai subjects. CETP gene, located on chromosome 16q21, is one of candidate genes for Coronary Heart Disease (CHD). The product of CETP gene is a plasma glycoprotein that mediates the transfer of neutral lipids among blood lipoproteins. This capacity of CETP leads to the speculation that blood concentration of CETP may be associated with levels and sizes of blood lipoproteins. To understand the role of CETP gene in determining lipoprotein phenotypes in Thai population, all of common polymorphisms of this gene were identified by PCR-SSCP and direct DNA sequencing techniques. Thirteen SNPs were identified in this study. Eleven positions are known SNPs which publicized on online database: C-629A, G+279/in1A (TaqIB), C+8/in7T, T+24/in9G, G+29/in9A, I405V, R451Q, G-30/in15A, G+84A, G+184C and A+218G.. Two positions are novel SNPs that may be population specific. These SNPs are CETP_X1 that causing changing amino acid at highly conservative position in exon 3 and CETP_X2 that causing base substitution in intron 6. All of these SNPs will be validated for allele frequency and used for further studies: association analysis among affecting phenotypes, finding genetic markers for disease prediction and pharmacogenetic studies.

KEY WORDS: CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN (CETP)/ SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS (SNPs)/ CORONARY HEART DISEASE (CHD)/ LIPOPROTEINS/ GENETICS

98 P. ISBN 974-04-5420-8