



**POLYMORPHISMS AT THE 5'-FLANKING REGION, EXONS 1, 8, 13,  
AND 18 OF LOW DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTOR GENE IN  
THAI SUBJECTS**

**With compliments**  
of  
*ธีระศักดิ์ พิมสาวต* *ว. พิมสาวต*

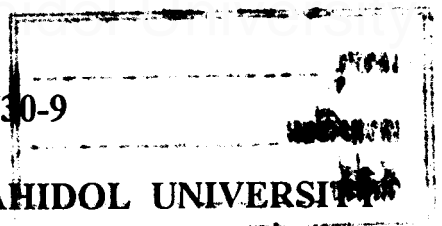
**THEERASAK PIMSAWAT**

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

TH  
T345D  
1999

Copyright by 1999

ISBN 974-662-730-9



**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

**311346 e.2**

3936022 SIBC/M : MAJOR : BIOCHEMISTRY ; M.Sc. (BIOCHEMISTRY)

KEY WORDS : LOW DENSITY LIPOPROTEIN / GENOTYPE / PHENOTYPE /  
POLYMORPHISMS / POLYMERASE CHAIN REACTION

THEERASAK PIMSAWAT : POLYMORPHISMS AT THE 5'-FLANKING REGION,  
EXONS 1, 8, 13, AND 18 OF LOW DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTOR GENE IN THAI  
SUBJECTS. THESIS ADVISOR : KLAI-UPSORN PONGRAPEEPORN Ph.D., NEDNAPIS  
TIRAWANCHAI Ph.D. 82 p. ISBN 974-662-730-9

The low density lipoprotein (LDL) receptor plays an important role in cholesterol homeostasis. A mutation in this gene causes the autosomal dominant disorder namely familial hypercholesterolemia (FH) and associated with coronary heart disease (CHD). In addition, a number of common LDL receptor gene polymorphisms have been identified and some of these polymorphisms were found to be associated with variation of cholesterol levels in several populations. However, this kind of data has never been reported in Thai subjects. In this study, the genotypes of some restriction sites: *HincII* (5'-flanking region), *AvaII* (exons 1,13), *StuI* (exon 8), and *NcoI* (exon 18) at the LDL receptor gene in 145 Thai subjects have been investigated by PCR-RFLP technique. The result shows that among the tested samples, there were no polymorphisms in *HincII* (5'-flanking region), *AvaII* (exon 1) and *StuI* (exon 8) sites. In contrast, there were polymorphisms at *AvaII* (exon 13), and *NcoI* (exon 18) sites. The genotype frequencies at the *AvaII* sites were 57.9%, 36.6%, and 5.5% for the (-/-), (+/-), and (+/+) genotypes, respectively. The genotype frequencies at the *NcoI* (exon 18) restriction sites were 17.9%, 50.4%, and 31.7% for the (-/-), (+/-), and (+/+) genotypes, respectively. Both of the *AvaII* and *NcoI* polymorphisms were not significantly associated with cholesterol levels ( $P > 0.05$ ). However, the (+/+) *AvaII* genotypes tend to have higher total cholesterol and LDL-cholesterol and also tend to have lower HDL-cholesterol levels than (-/+) and (-/-) genotypes. Similarly, the similar trend was seen for *NcoI* genotypes except that the LDL-cholesterol levels were slightly lower in the (+/+) *NcoI* genotype when compared with the (-/-) genotype.

3936022 SIBC/M : สาขาวิชา: ชีวเคมี; วท.ม. (ชีวเคมี)

ธีระศักดิ์ พิมพ์สวัสดิ์: ความหลากหลายของยีน LDL receptor ใน 5'-flanking region, exon 1, 8, 13 และ 18 ในคนไทย (POLYMORPHISMS AT THE 5'-FLAKNING REGION, EXONS 1, 8, 13 AND 18 OF LOW DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTOR GENE IN THAI SUBJECTS). คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: คล้ายอัปสร พงศ์รพีพร, Ph.D., เนตรนภิส ธีระวัลย์ชัย, Ph.D. 82 หน้า ISBN 974-662-730-9

LDL receptor มีความสำคัญในการรักษาระดับ cholesterol ในกระแสเลือด การกลายพันธุ์ของยีนนี้ทำให้เกิดโรคพันธุกรรมที่เรียกว่า Familial hypercholesterolemia ซึ่งโรคนี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจ ได้มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน LDL receptor กับระดับของ cholesterol ในเลือดในหลายประเทศ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานเรื่องนี้ในคนไทย การทดลองนี้ได้เลือกเอาตำแหน่งการตัดของเอนไซม์ *HincII* ใน 5'-flanking region, *AvaII* ใน exon 1 และ exon 13, *SstI* ใน exon 8 และ *NcoI* ใน exon 18 ของยีน LDL receptor มาหาความหลากหลายของ genotype ในคนไทยจำนวน 145 คน และทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของ genotype กับระดับของ cholesterol จากการศึกษาในคนไทยจำนวน 145 คนพบว่าที่ตำแหน่งการตัดของเอนไซม์ *HincII* ใน 5'-flanking region, *AvaII* ใน exon 1 และ *SstI* ใน exon 8 ไม่มีความหลากหลายของยีน LDL receptor แต่ได้พบความหลากหลายของยีน LDL receptor ที่ตำแหน่งการตัดของเอนไซม์ *AvaII* ใน exon 13 และ *NcoI* ใน exon 18 ซึ่งมี genotype ที่ได้จากการตัดของเอนไซม์ *AvaII* คือ ตัดไม่ได้ทั้ง 2 alleles จำนวน 84 คน (57.9%), ตัดได้ 1 allele จำนวน 53 คน (36.6%) และตัดได้ทั้ง 2 alleles จำนวน 8 คน (5.5%) ส่วนการย่อยของเอนไซม์ *NcoI* พบว่าตัดไม่ได้ทั้ง 2 alleles จำนวน 26 คน (17.9%) ตัดได้ 1 allele จำนวน 73 คน (50.4%) และตัดได้ทั้ง 2 alleles จำนวน 46 คน (31.7%) และจากการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง genotype กับระดับของ cholesterol พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของระดับ cholesterol ในแต่ละ genotype ของ *AvaII* และ *NcoI* ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% แต่อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่มคนที่มี genotype ที่ตัดด้วยเอนไซม์ *AvaII* หรือ *NcoI* ได้ทั้ง 2 alleles จะมีแนวโน้มว่าระดับของ cholesterol และ LDL-cholesterol สูงกว่ากลุ่มคนที่มี genotype ที่ถูกตัดได้ 1 allele และ กลุ่มคนที่มี allele ที่เอนไซม์ไม่สามารถตัดได้ และยังพบอีกว่ากลุ่มคนที่มี genotype ที่ตัดด้วยเอนไซม์ *AvaII* หรือ *NcoI* ได้ทั้ง 2 alleles จะมีแนวโน้มว่าระดับของ HDL-cholesterol ต่ำกว่ากลุ่มคนที่มี genotype ที่ถูกตัดได้ 1 allele และ กลุ่มคนที่มี allele ที่เอนไซม์ไม่สามารถตัดได้