ในผู้ป่วย MODY คนไทยพบความผิดปกติของยีน *HNF-1α* ที่มีการเพิ่ม 14 นิวคลีโอไทด์ทำให้เกิดการหยุดการสร้างโปรตีนของ HNF-1 α เร็วกว่าปกติ ทำให้ได้ HNF-1 α โปรตีนที่มีกรดอะมิโนขาดหายไปจำนวน 76 กรดอะมิโน เมื่อสังเคราะห์ยีน *HNF-1* α ที่ปกติและที่มีมิวเตชั่นในหลอดทดลองและในเซลล์เพาะเลี้ยงพบ HNF-1 α โปรตีนขนาดเดียวกันกับที่คาดการณ์ไว้ เมื่อทดสอบความสามารถในการจับของโปรตีนต่อสาย DNA- พบว่าทั้ง HNF-1 α โปรตีนที่ปกติและที่มีมิวเตชั่นสามารถจับกับ promoter ของยีน *GLUT2* ของคนได้เช่นเดียวกัน แต่ความสามารถในการกระตุ้น promoter ของยีน *GLUT2* และ *L-PK* ของคนในเซลล์เพาะเลี้ยงให้ผลที่ต่างกัน โดย HNF-1 α โปรตีนที่มีมิวเตชั่นให้ผลลดลงประมาณ 55-60 เปอร์เซ็นต์เมื่อเทียบกับ HNF-1 α โปรตีนที่ปกติ เห็นได้ว่า HNF-1 α โปรตีนที่มีมิวเตชั่นสามารถในการกระตุ้น promoter ของยีนเป้าหมายได้ลดลง โดยยีนเหล่านี้เกี่ยวข้องกับการทำงานของเซลล์ในตับอ่อน ซึ่งน่าจะเป็นสาเหตุของการทำงานที่ผิดปกติของเซลล์ตับอ่อนในผู้ป่วย MODY คนไทยที่มีความผิดปกติของยีนแบบนี้

ABSTRACT

218761

A novel frameshift mutation attributable to 14-nucleotide insertion in *hepatocyte nuclear factor-1* α (*HNF-1* α) encoding a truncated HNF-1 α (G554fsX556) with 76-amino acid deletion at its carboxyl terminus was identified in a Thai family with maturity-onset diabetes of the young (MODY). The wild-type and mutant HNF-1 α proteins were expressed by *in vitro* transcription and translation (TNT) assay and by transfection in HeLa cells. The wild-type and mutant HNF-1α could similarly bind to human glucose-transporter 2 (*GLUT2*) promoter examined by electrophoretic mobility shift assay (EMSA). However, the transactivation activities of mutant HNF-1α on human *GLUT2* and rat *L-type pyruvate kinase* (*L-PK*) promoters in HeLa cells determined by luciferase reporter assay were reduced to approximately 55-60% of the wild-type protein. These results suggested that the functional defect of novel truncated HNF-1 α (G554fsX556) on the transactivation of its target-gene promoters would account for the β-cell dysfunction associated with the pathogenesis of MODY.