

Abstract

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is the most common polymorphism and enzymopathy in humans, affecting approximately 400 million people worldwide. Over 200 point mutations have been identified in *g6pd* and the molecular mechanisms underlying the severity of G6PD variants differ. We report the detailed functional and structural characterization of 11 recombinant human G6PD variants: G6PD Asahi, G6PD A, G6PD Guadalajara, G6PD Acrokorinthos, G6PD Ananindeua, G6PD A⁽²⁰²⁾, G6PD Sierra Leone, G6PD A⁽⁶⁸⁰⁾, G6PD A⁽⁹⁶⁸⁾, G6PD Mount Sinai and G6PD No name. G6PD Guadalajara, G6PD Mount Sinai and G6PD No name are inactive variants and, correlating with the observed clinical manifestations, exhibit complete loss of enzyme activity. Protein structural instability, causing a reduction in catalytic efficiency, contributes to the clinical phenotypes of all variants. In double and triple mutants sharing the G6PD A mutation, we observed cooperative interaction between two and three mutations to cause protein dysfunction. The G6PD A (Asn126Asp) mutation exhibits no effect on protein activity and stability, indicating that the additional mutations in these G6PD variants significantly contribute to enzyme deficiency. We provide insight into the molecular basis of G6PD deficiency, which can explain the severity of clinical manifestations observed in individuals with G6PD deficiency.

Key words: G6PD deficiency, Stability, Catalytic efficiency

บทคัดย่อ

ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD เป็นโรคที่แพร่หลาย โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ประมาณ 400 ล้านคนทั่วโลก ในปัจจุบันนี้มีรายงานภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD มากกว่า 200 ชนิด โดยภาวะพร่องเอนไซม์ G6PDแต่ละชนิดเกิดจากการกลายพันธุ์บนยีน G6PD ส่งผลให้ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD แต่ละชนิดมีกลไกระดับโมเลกุลที่ส่งผลต่อความรุนแรงของการแสดงออกของโรคแตกต่างกัน ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาผลของการการกลายพันธุ์ต่อการทำงานและโครงสร้างของเอนไซม์ G6PD ทั้งหมด 11 ชนิด ได้แก่ G6PD Asahi, G6PD A, G6PD Guadalajara, G6PD Acrokorinthos, G6PD Ananindeua, G6PD A⁻⁽²⁰²⁾, G6PD Sierra Leone, G6PD A⁻⁽⁶⁸⁰⁾, G6PD A⁻⁽⁹⁶⁸⁾, G6PD Mount Sinai และ G6PD No name โดยจากการศึกษาพบว่า การกลายพันธุ์ 3 แบบ ได้แก่ G6PD Guadalajara, G6PD Mount Sinai และ G6PD No name ส่งผลอย่างรุนแรงต่อการทำงานของเอนไซม์ ทำให้เอนไซม์ไม่สามารถทำงานได้ ซึ่งสอดคล้องกับการแสดงออกของโรคที่พบในผู้ป่วย นอกจากนี้ยังพบว่า การกลายพันธุ์ที่นำมาศึกษาส่งผลต่อเสถียรภาพทางโครงสร้างของเอนไซม์ G6PD ทำให้ประสิทธิภาพในการทำงานของเอนไซม์แย่ง และเป็นกลไกที่ส่งผลต่อการแสดงออกของโรค จากการศึกษากับปฏิสัมพันธ์แบบมีส่วนร่วมของการกลายพันธุ์แบบ 2 และ 3 ตำแหน่ง โดยพบว่า G6PD A ซึ่งเป็นการกลายพันธุ์ที่ไม่ส่งผลต่อการทำงานของเอนไซม์ แต่เมื่อมีการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นในตำแหน่งที่ 2 หรือ 3 จะส่งผลอย่างมากต่อการทำงานของเอนไซม์ ผลการวิจัยนี้จึงสามารถอธิบายถึงกลไกระดับโมเลกุลที่ส่งผลต่อความรุนแรงต่อการแสดงออกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ที่พบในผู้ป่วยได้

คำหลัก: ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD, เสถียรภาพ, ประสิทธิภาพในการเร่งปฏิกิริยา