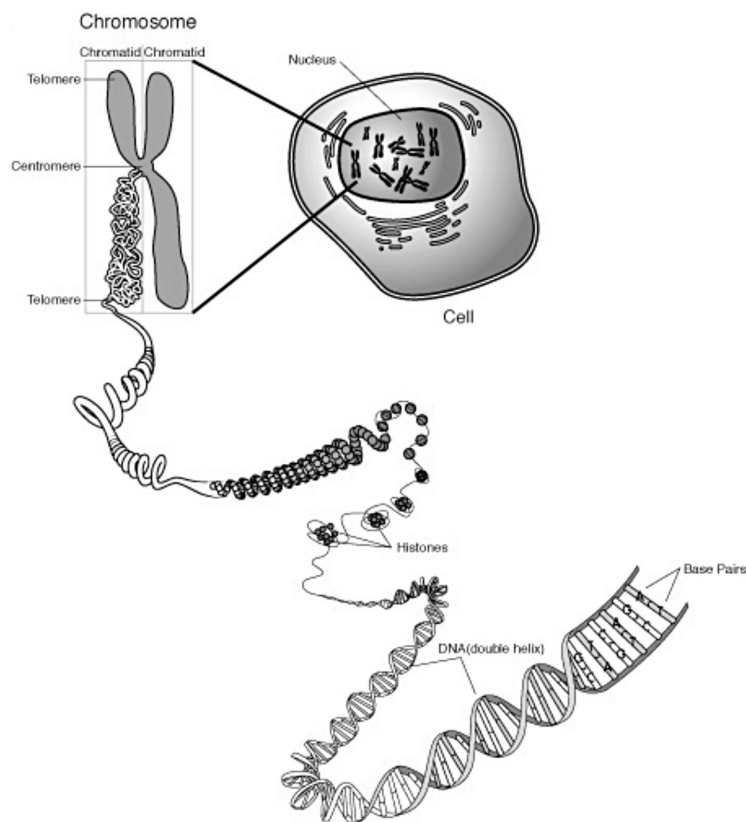


หมวกโครโมโซม

มานพ พิทักษ์ภากร*, สมชัย บวรกิตติ**

โครโมโซม (คำสมาสภาษากรีก chroma กับ soma แปลเป็นภาษาอังกฤษว่า colored body และเป็นภาษาไทยว่า เทห์ติดสี) เป็นโครงสร้างในนิวเคลียสของเซลล์และในเนื้อเซลล์ ไรโบนิวเคลียสของสิ่งมีชีวิต (รูปที่ ๑ ก) เนื่องจากการตรวจด้วย กล้องจุลทรรศน์ปรากฏรูปลักษณะและโครงสร้างไม่ชัดเจน ต้องย้อมตัวอย่างตรวจด้วยสีจิมล่า หรือสีอื่นๆ รวมทั้งสีเรืองแสง แล้วแต่จุดประสงค์ รูปร่างเป็นท่อนขดเส้นด้ายคู่ แต่ละท่อน

เรียกว่า โครมาติด ซึ่งติดกันตรงกลางท่อน ที่เรียกว่า เซนโทรเมียร์ (แต่ตำแหน่งอาจไม่อยู่ตรงกลางเสมอไป) สิ่งที่อยู่ภายในโครมาติด คือ **นิวคลีโอไทด์** ที่ประกอบด้วยโปรตีน และกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก (ดีเอ็นเอ) ๑ โมเลกุล มีหน้าที่เป็นตัวแจ้งสารสนเทศพันธุกรรมของเซลล์ที่ถ่ายทอดจากบิดามารดา เซลล์มนุษย์มีโครโมโซม ๔๖ ตัว (๒๓ ตัวในโครมาติดแต่ละท่อน ซึ่งรวมโครโมโซมเพศ ๒ ตัวด้วย)



รูปที่ ๑ ก ภาพจำลองโครโมโซม ในนิวเคลียสของเซลล์มนุษย์ แสดงสายดีเอ็นเอขดคู่ และเบสคู่ AT CG และทีโลเมียร์ (แหล่งที่มา <http://www.accessexcellence.org/AB/GG/chromosome.html>)

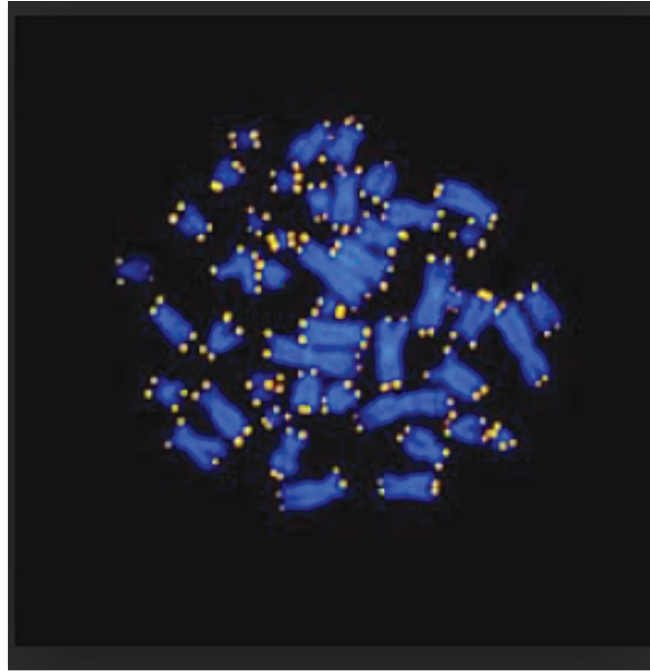
* สาขาวิชาเวชพันธุศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

** สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา

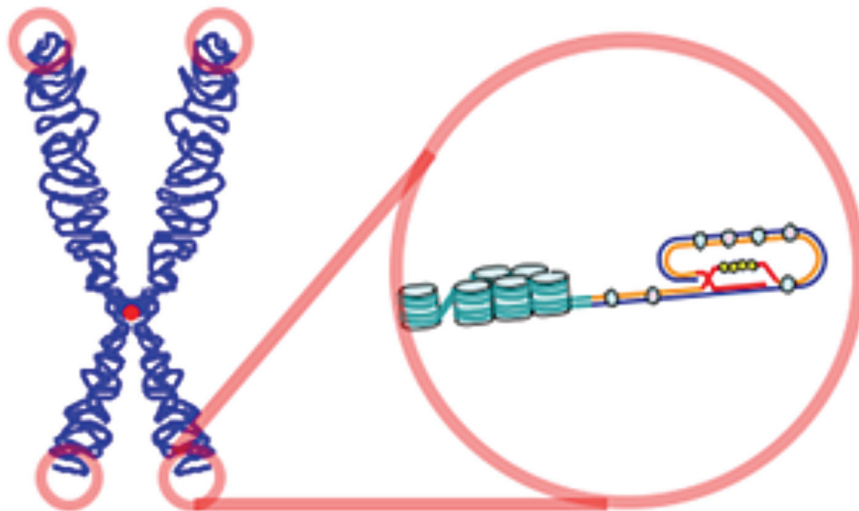
บรรยายในการประชุมสำนักวิทยาศาสตร์ วันที่ ๑๘ กุมภาพันธ์ พ.ศ. ๒๕๕๘

ดีเอ็นเอที่ส่วนปลายของโครมาทิด เรียกว่า ทีโลเมียร์ มาจากคำสมาสภาษากรีก Telos (end) กับ meros (part) (รูปที่ ๑ ข และ ๑ ค) เป็นบริเวณที่มีลำดับนิวคลีโอไทด์ซ้ำๆ (repetitive nucleotide sequence) ในมนุษย์ มีอักษรเบส ๖ ตัว คือ TTAGGG แตกต่างจากลำดับในสายดีเอ็นเอในโมริโมโซมหลัก (รูปที่ ๒) ซึ่งมีลำดับอักษรเบสคู่ ATGC ในแต่ละสาย ดีเอ็นเอมีถึง ๓ พันล้านอักษร ซึ่งมีความยาวประมาณ ๖ ฟุต^{๑๑}

ทีโลเมียร์ที่ปลายโมริโมโซมนี้ ทำหน้าที่ปกป้อง โมริโมโซมจากการเสื่อมสลายที่จะเกิดการเชื่อมต่อกันของ โมริโมโซมข้างเคียง มีลักษณะประดุจปลอกพลาสติกหรือ โลหะที่ปลายเชือกผูกกรองเท้าเพื่อป้องกันการหลุดลุ่ย จึงอาจเรียกว่า “หมวกโมริโมโซม” หรือ “chromosome caps” ในภาษาอังกฤษ



รูปที่ ๑ ข ภาพโมริโมโซมและทีโลเมียร์ ย้อมสี แสดงทีโลเมียร์สีเหลืองอยู่ที่ปลายโครมาทิดสีน้ำเงิน (แหล่งที่มา <http://en.m.wikipedia.org/wiki/Telomere>)



รูปที่ ๑ ค ภาพจำลองแสดงโมริโมโซมและการผลิตซ้ำทีโลเมียร์ (แหล่งที่มา <http://en.m.wikipedia.org/wiki/Telomere>)

OUR GENETIC CODE CONSISTS OF THREE BILLION LETTERS

(A, T, C, and G) . . .

AND THIS CODE IS REPLICATED TWICE WITHIN . . .
EACH ONE . . . OF OUR

FIFTY TRILLION CELLS.

A typical paragraph might read:

AAATTCCTTTAGGGATTTAGGCCCTGAGAAAATCCGGCCC-
CGCCTCCTAGAGATCTCGATATTTAGGGGGATTTGGGGCC-
CATTTTAGGGGGATTATTATATAAATACCCCTATATATAAAAAGAG
GATTTTCTTCCATACTTTTCTCCAAAATTTTGGGGGCCCAT-
TATATTTAAATACTTCCCTGTAATGTTGGAGGAAATATTTG-
TAAATATAAATAAAGAGATTTATATATTAGAGAGAGGCCAG . . .

รูปที่ ๒ แหล่งที่มาตัวอย่างบันทึกลำดับรหัสสายดีเอ็นเอ (ATCG) ในเซลล์ของมนุษย์ซึ่งในแต่ละคน ประมาณร้อยละ ๙๘.๕ จะเหมือนกัน (แหล่งที่มา Enriqueza J. As the Future Catches You. New York: Random House, Inc. 2001, p.79, 81)

ประวัติทีโลเมียร์

มีบทความสำคัญเชิงประวัติศาสตร์เขียนโดย Greider และ Blackburn ในวารสาร Scientific American พ.ศ. ๒๕๕๒ ซึ่งบรรยายการวารสารเดียวกันแจ้งว่าบทความนี้ได้ลงพิมพ์แล้วตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. ๒๕๓๙ ก่อนรับรางวัลโนเบลด้านสรีรวิทยาและแพทยศาสตร์ มีใจความว่า เมื่อประมาณต้นๆ ทศวรรษของ พ.ศ. ๒๕๓๓ นักพันธุกรรมศาสตร์ ๒ คน คือ Barbara McClintock ที่มหาวิทยาลัยมิสซูรี โคโลัมเบีย และ Hermann J. Muller ที่มหาวิทยาลัยเอ็ดินเบิร์ก สกอตแลนด์ ต่างคนต่างศึกษาโมโรโมโลมของสิ่งมีชีวิตพบว่า ที่ส่วนปลายโมโรโมโลมมีองค์ประกอบที่ทำให้โมโรโมโลมมีเสถียรภาพ Muller ได้ให้ชื่อโมโรโมโลมส่วนนี้จากภาษากรีกว่า ‘telomere’ และ McClintock ได้ตั้งข้อสังเกตว่าโมโรโมโลมที่ขาดครอบส่วนปลายนี้จะมาติดกัน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างและในความปลอดภัย

ข้อมูลข้างต้นนี้จึงแตกต่างจากข้อมูลฝ่ายรัสเซียที่อ้างว่าเมื่อประมาณต้นๆ ทศวรรษ พ.ศ. ๒๕๑๓ นักพฤกษศาสตร์ชาวรัสเซียชื่อ Aleksey Olovnikov ได้ตั้งข้อสังเกตว่าการก่อและการสึกหรอของส่วนปลายโมโรโมโลมในการถอดแบบโมเลกุลดีเอ็นเอ เมื่อมีการแบ่งตัวของเซลล์เป็นเหตุให้เซลล์ชราและตาย’ โอลิโอฟนาคอฟได้ลงพิมพ์บทความไว้เมื่อ พ.ศ. ๒๕๑๔ (จาก <http://www.telegraph.co.uk/sponsored/rbth/6396300/No-Nobel-physiology-and-medic...> เปิดอ่าน ๒๗ มกราคม พ.ศ. ๒๕๕๘) และมีผู้กล่าวอ้างว่างานของโอลิโอฟนาคอฟนี้เป็นแนวคิดที่ทำให้ Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider และ Jack W. Szostak (รูปที่ ๓) ศึกษาพบทีโลเมียร์และทีโลเมอเรสจนได้รับรางวัลโนเบลสาขาสรีรวิทยาและแพทยศาสตร์ พ.ศ. ๒๕๕๒ และกล่าวว่า Aleksey Olovnikov ควรมีส่วนร่วมได้รับรางวัลโนเบลในครั้งนั้นด้วย ในฐานะผู้ริเริ่มความคิดเรื่องทีโลเมียร์

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009



Photo: U. Montan
Elizabeth H. Blackburn
Prize share: 1/3



Photo: U. Montan
Carol W. Greider
Prize share: 1/3



Photo: U. Montan
Jack W. Szostak
Prize share: 1/3

รูปที่ ๓ ผู้ได้รับรางวัลโนเบล พ.ศ. ๒๕๕๒ ร่วมกัน จากการค้นพบโครงสร้างทีโลเมียร์ที่ช่วยป้องกันการเสื่อมสลายของโมรโมโซม

Elizabeth Blackburn เป็นชาวออสเตรเลียโดยกำเนิด ได้รับปริญญาทางชีวเคมีจากมหาวิทยาลัยเมลเบิร์น ในช่วงที่เธอเป็นนักศึกษาปริญญาเอกที่มหาวิทยาลัยเคมบริดจ์ ได้ศึกษาเกี่ยวกับทีโลเมียร์ และต่อมาเมื่อมาทำงานวิจัยที่มหาวิทยาลัยเยล ได้ทำการถอดรหัสดีเอ็นเอของสัตว์เซลล์เดียว *Tetrahymena* (“pond scum”) พบลำดับอักษรดีเอ็นเอ ๖ ตัวคือ TTGGGG และ Jack W. Szostak นักวิจัยที่โรงเรียนแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยฮาร์วาร์ดที่บอสตัน ได้ทราบผลงานลำดับทีโลเมียร์ของสัตว์เซลล์เดียว *Tetrahymena thermophile* ของ Blackburn ในการประชุม Gordon Research Conference พ.ศ. ๒๕๒๓ จึงไปศึกษาทีโลเมียร์ของยีสต์ พบลำดับ

รหัสดีเอ็นเอ (TG)₁₋₃(TG)₂₋₃ ทั้งสองคนตั้งข้อสังเกตว่าต้องมีเอ็นไซม์ที่ไปช่วยทีโลเมียร์ให้คืนความยาวที่สั้นลงจากการแบ่งตัวของเซลล์และถอดแบบโมรโมโซม ต่อมาในช่วงที่ ดร.แบล็คเบิร์น เป็นศาสตราจารย์ชีววิทยาโมเลกุลและพันธุกรรมศาสตร์ ที่มหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนีย เบิร์กลีย์ Carol W. Greider นักศึกษาลูกศิษย์ของเธอ ซึ่งต่อมา เป็นศาสตราจารย์ชีววิทยาโมเลกุลและพันธุกรรมศาสตร์ ที่โรงเรียนแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยจอห์นฮอปกินส์ ได้ศึกษาพบเอ็นไซม์ telomerase ที่ทำหน้าที่ปกป้องโมรโมโซมใน พ.ศ. ๒๕๒๗ ซึ่งเป็นผลงานส่วนหนึ่งที่ทำให้ Blackburn, Greider และ Jack Szostak ได้รับรางวัลโนเบลร่วมกัน

ปัจฉิมลิขิต

ปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับทีโลเมียร์ได้ก้าวหน้าไปมาก เพราะทีโลเมียร์และทีโลมิเรสเป็นโครงสร้างสำคัญเกี่ยวกับอายุขัยของมนุษย์ ที่อาจเป็นทั้งตัวแฉ่งและตัวชะลอชีวิตเซลล์ร่างกายมนุษย์ อาจช่วยชะลอชราภาพและทำให้มนุษย์มีสุขภาพต่างจากตัวเลขวัยวุฒิ ซึ่งอาจจะทำให้มนุษย์มีอายุยืนยาวเป็นพันปี

เรื่องเกี่ยวกับทีโลเมียร์ยังมีอีกมาก เช่น สาเหตุที่ผู้หญิงมีอายุยืนกว่าผู้ชาย ปัจจัยการทำลายทีโลเมียร์ การเสริมสร้างทีโลมิเรสเพื่อชะลออัตราการการทำลายทีโลเมียร์ ปัจจัยการเป็นมะเร็งต่างๆ ซึ่งผู้เขียนจะได้ทบทวนวรรณกรรมและศึกษาวิจัยนำข้อมูลมาเสนอในโอกาสต่อไป

เอกสารอ้างอิงและใช้ในการเรียบเรียง

๑. สุภาวรรณ เศรษฐบรรจง, Satitsri S, Thongnoppakhun W, Tirawanchai N. The study on telomere length for age estimation in a Thai population. *Am J Forensic Med Pathol* 2014;35:148-53.
๒. Abbott A. Chromosome protection scoops Nobel Prize for physiology or medicine awarded for uncovering role of telomerase. *Nature* 2009;461:706-7.
๓. Wikipedia. Barbara McClintock [internet]. 2015 [cited 2015 February 16]. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Barbara_McClintock.
๔. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell* 2001;106:661-73.

๔. Callaway E. Telomerase reverses ageing process: Nature News [internet]. 2015 [cited 2015 February 16]. Available from: <http://www.nature.com/news/2010/101128/full/news.2010.635.html>.
๖. Chromosome Fact Sheet. National Human Genome Research Institute. [internet]. 2015 [cited 2015 February 16]. Available from: <http://www.genome.gov/2652412>.
๗. Chuaire L. Telomere and telomerase: Brief review of a history initiated by Hermann Muller and Barbara McClintock [internet]. 2015 [cited 2015 February 16]. Available from: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/466/1053>.
๘. De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, Van Criekinge W, De Backer GG, et al. Paternal age at birth is an important determinant of offspring telomere length. *Hum Mol Genet* 2007; 16:3097-102.
๙. Episkopou H, Draskovic I, Van Beneden A, Tilman G, Mattiussi M, Gobin M, et al. Alternative lengthening of telomeres is characterized by reduced compaction of telomeric chromatin. [internet]. 2015 [cited 2015 February 16]. Available from: <http://nar.oxfordjournals.org/content/early/2014/02/05/nar.gku.114.full>.
๑๐. Greider CW, Blackburn EH. Telomerase and cancer [internet]. 2015 [cited 2015 February 16]. Available from: <http://www.scientificamerican.com/article/telomeres-telomerase-and/>.
๑๑. Luganskaya D, Novosky V. No Nobel physiology and medicine award for Russian gerontologist Aleksey Olovnikov. In: Rossiyskaya Gazeta (Russia) 11:45AM BST 21 Oct 2009 [internet]. 2015 [cited 2015 February 16]. Available from: <http://www.telegraph.co.uk/sponsored/rbth/6396300/No-Nobel-physiology-and-medicine-award-for-Russian-gerontologist-Aleksey-Olovnikov.html>.
๑๒. Maintenance of chromosome by telomeres and the enzyme telomerase [internet]. 2015 [cited 2015 February 16]. Available from: <http://www.nobelprize.org/nobelprizes/medicine/laureates/2-medicine-prize-2009.pdf>.
๑๓. McClintock B. The fusion of broken chromosomes ends of sister half-chromatids following chromatid breakage at meiotic anaphases. *Missouri Agricultural Experiment Station Research Bulletin* 1938;290:1-48.
๑๔. McClintock B. The behavior in successive nuclear divisions of a chromosome broken at meiosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1939;25:405-16.
๑๕. McKnight TD, Shippen DE. Plant telomere biology. *Plant Cell* 2004;16:794-803.
๑๖. Muller HJ. The remaking of chromosomes. *Collecting Net* 1938;8:182-98.
๑๗. Norris J. The Nobel Prize and Pond Scum as a "Model" Organism. [internet]. 2015 [cited 2015 February 16]. Available from: <http://www.ucsf.edu/news/2009/10/8203/model-organism-choice-sets-stage-nobel-priz...>
๑๘. Okuda K, Bardeguet A, Gardner JP, Rodriguez P, Ganesh V, Kimura M, Skurnick J, Awad G, Aviv A. Telomere length in the newborn. *Pediatr Res* 2002; 52:377-81.
๑๙. Rodriguez J. As the future catches you. *New York: Random House* 2001. p.79, 81.
๒๐. Three Americans win Nobel prize for medicine. *Pediatric Research* 2002;52:377-81. [cited 2015 February 16]. Available from: <http://www.telegraph.co.uk/news/worldnews/europe/sweden/6261594/Three-Americans-win-Nobel-prize-for-medicine.html>.
๒๑. Wikipedia. Barbara McClintock [internet]. 2015 [cited 2015 February 16]. Available from: <http://en.m.wikipedia.org/wiki/Telomere>.