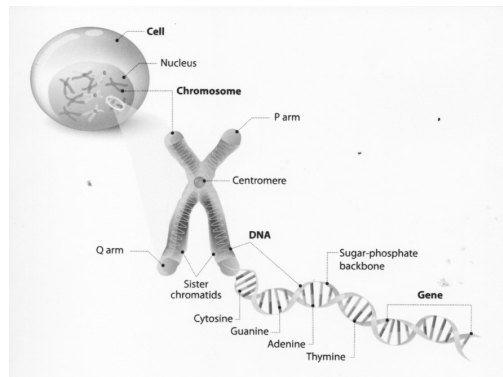


บทความพื้นวิชา

เรื่องหมวกไซโรโมโซม

สมชัย บวรกิตติ พ.ด., Hon.MRCP, FRCP, FRACP, Hon.FACP
ราชบัณฑิต สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตสภา



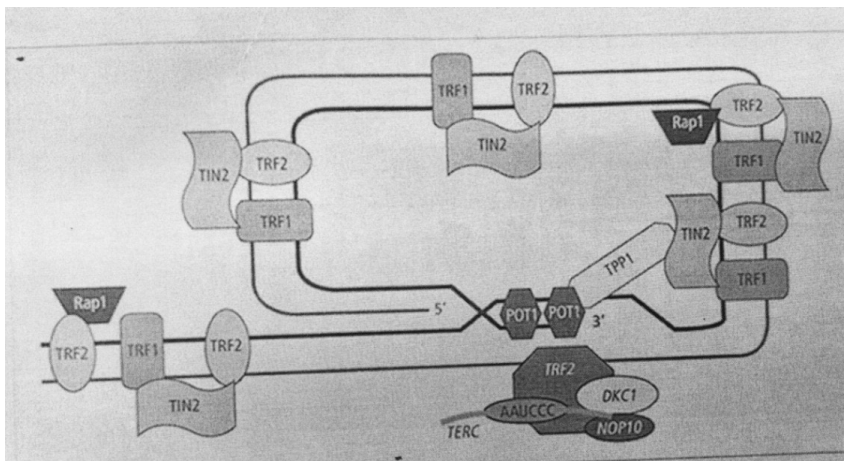
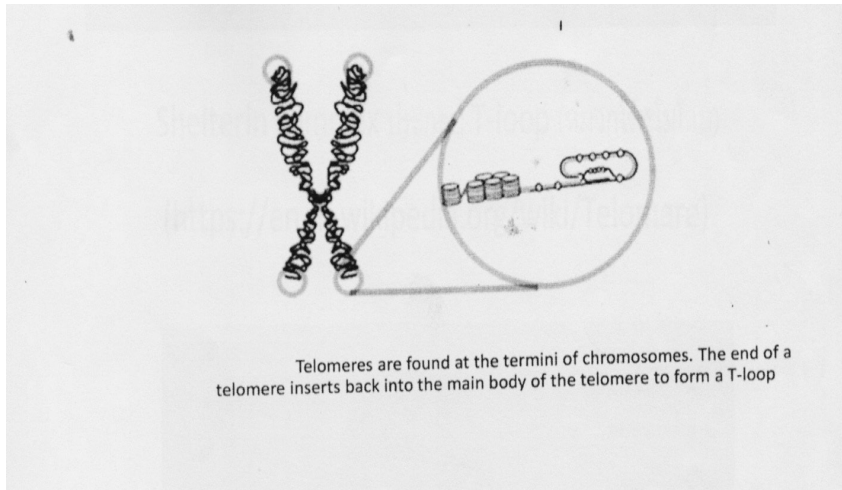
จากหน้าปกหนังสือศัพท์เวชพันธุศาสตร์

ร่างกายมนุษย์มีเซลล์ประมาณ 50 ล้านล้าน (ทริลเลียน) ตัว (Enriquez J. As the Future Catches You. New York, NY: Crown Business of the Crown Publishing Group 2000; 2001: pg.79) nucleic acid ของเซลล์มีโมเลกุลโมโซมโครงสร้างติดสปี ประกอบด้วยท่อนโมเลกุลที่เชื่อมติดกันบริเวณใจกลาง (เซนโทรเมียร์) เป็นคลังสายดีเอ็นเอบรรจุข้อมูลพันธุกรรม ATCG ประมาณ 150 คู่เบส (Murray MT, Pizzorno. The Encyclopedia of Natural Medicine 3rd Ed.)



Barbara McClintock (1902-1992)

พ.ศ. 2476 Barbara McClintock นักกัลพันธุศาสตร์รางวัลโนเบล พ.ศ.2552 ตรวจพบโครงสร้างที่ปลายโครโมโซมแมทิด ประมาณ 300 คู่เบส ย้อนขึ้น ไปสอดเข้าที่ปลายโครโมโซมแมทิดส่วน AATCCC แล้วยึดติดด้วยโปรตีน TRF1, TRF2, TIN2, POT1, TPP1 และ RAP1 เกิดโครงสร้างลักษณะห่วง T-loop ในชื่อ Shelterin complex ประกอบด้วยลำดับนิวคลีโอไทด์ TTAGGG ซ้ำๆ ประมาณ 2500 ครั้ง มีความยาว 15,000 +/- คู่เบส และเจ้าของเซลล์ตาย



Shelterin complex ประกอบ T-loop เป็นหมวกโครโมโซม

พ.ศ.2482 Hermann Joseph Muller นักพันธุศาสตร์อเมริกัน พบปรากฏการณ์ทำนองเดียวกันกับ Barbara McKintock เป็นผู้ตั้งชื่อ Telomere



Hermann Joseph Muller (1890-1967)

พ.ศ. 2514 และ 2516 Dr. Alexy Matveyvich Olovnikov นักชีววิทยา/พฤษวิทยา ชาวรัสเซียเสนอทฤษฎีคัดปลายทีโลยีนส์ (ดีเอ็นเอ) ว่าสั้นลงเมื่อเซลล์แบ่งตัว (วารสาร Dokl Akad Nauk SSSR 1971;201:1496 และ J Theor Biol 1973;41:181-190)



Dr. Alexy Matveyevich Olovnikov

Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider และ Jack W. Szostak ได้รับรางวัลโนเบล สาขาชีววิทยาการแพทย์ พ.ศ. 2552 จากการศึกษาพบการคุ้มกันโครโมโซมจากหมวกโครโมโซม และเอนไซม์ทีโลมีเรส (The Discovery of how Chromosomes are protected by Telomeres and the enzyme Telomerase; <http://theicononline.com/posts/RBcsCi>)



Photo: Gerbil, Licensed by Attribution Share Alike 3.0

Elizabeth H. Blackburn

Photo: Gerbil, Licensed by Attribution Share Alike 3.0

Carol W. Greider

Photo: Jussi Puikkonen

Jack W. Szostak

ข้อมูล

หมวกโครโมโซม (ทีโลเมียร์) ประกอบด้วยลำดับนิวคลีโอไทด์ TTAGGG ซ้ำๆ ประมาณ 2500 ครั้ง ยาว 15,000 +/- คู่เบส แขนงอยู่กับแขน AATCCC ที่ปลายโครมาทิด ความยาวระหว่างชายหญิงและในเนื้อเยื่อต่างชนิดในช่วงพัฒนาในมดลูกและตอนคลอดไม่แตกต่างกันมาก ความยาวของหมวกโครโมโซมของทารกช่วงเจริญในครรภ์ คือจากแรกเกิดจบแรกคลอด ยาว 20-30 กิโลเบส จะแตกต่างกันตามอายุของบิดาตอนปฏิสนธิ เพราะหมวกโครโมโซมของบุตรที่เกิดจากบิดาอายุมากจะยาวมาก (Unryn BM, et al. Paternal age is positively linked to telomere length of children. Aging Cell 2005; 4(2): 97-101)

ทารกแรกคลอดหมวกโครโมโซมยาว 10-15 กิโลเบส ตอนใกล้ตายเหลือไม่เกิน 3 กิโลเบส หลังคลอดจากครรภ์มารดา หมวกโครโมโซมของหญิงยาวกว่าชายทุกเกณฑ์อายุ เพราะอัตราการอ่อนของชายสูงกว่า หมวกโครโมโซมของมนุษย์เพศชายจึงสั้นเร็วกว่าเพศหญิง จึงตายเร็วกว่า ความยาวของหมวกโครโมโซมเกี่ยวข้องกับอายุบิดาเมื่อปฏิสนธิ ชายโกดที่รับพันธุกรรมบิดาสูงอายุดีกว่าจากบิดาอายุน้อย หมวกโครโมโซมของบุตรที่เกิดจากบิดาอายุมาก จะยาวขึ้น 17 - 22 คู่เบสต่ออายุบิดาที่สูงขึ้น 1 ปี (Unryn BM, et al. Paternal age is positively linked to telomere length of children. Aging Cell 2005; 4(2): 97-101; De Meyer T, et al. Paternal age at birth is an important determinant of offspring telomere length. Hum Mol Genet 2007;16(24):3097-102.)

ในมดลูก มนุษย์ตัวอ่อนได้รับปัจจัยจำเพาะจากมารดา เช่นโรคเบาหวาน โรคอ้วน ความเครียดทางจิตใจจากเศรษฐกิจและสังคม หลังคลอดทุกเกณฑ์อายุ หญิงมีหมวกโครโมโซมยาวกว่าชาย เพราะอัตราการอ่อนของชายสูงกว่า เป็นผลให้ผู้ชายอายุสั้นกว่าผู้หญิง

พ.ศ. 2551 มีการศึกษาแสดงว่าหมวกโครโมโซมของคนอเมริกันแอฟริกันยาวกว่าของคนอเมริกันขาว (Hunt SC, et al. Leukocyte telomeres are longer in African Americans than in whites: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study and the Bogalusa Heart Study. *Aging Cell* 2008; 7:451-8.)

พ.ศ. 2557 สุภาวรรณ เศรษฐบรรจง และคณะ ศึกษาความยาวหมวกโครโมโซมของคนไทยตามเกณฑ์อายุ พบว่าคนอายุ 28 ปีขึ้นไป หมวกโครโมโซมยาวกว่า 6.3 กิโลเบส อายุ 30-44 ปียาว 5.5-6.3 กบ. อายุเกิน 46 ปียาว 5.5 กบ. (The study on telomere length for age estimation in a Thai population. *Am J Forensic Med Pathol* 2014; 35(2): 148-53.)

จากการศึกษาหนูถีบจักรที่ทำให้เกิดภาวะพร่องอีสโตรเจน พบว่าหน่วยพันธุกรรม TERT เซลล์ต่อหมวกโครโมโซมลดลงและหมวกโครโมโซมสั้นลง การรักษาด้วยอีสโตรเจนทำให้สภาพหมวกโครโมโซมกลับคืนสู่สภาพเดิม (Bayne S, et al. Estrogen deficiency leads to telomere inhibition, telomere shortening and reduced cell proliferation in the adrenal gland of mice. *Cell Res* 2008; 18(11): 1140-50)

การศึกษาความยาวของหมวกโครโมโซมของสตรีวัยทองพบว่าการได้รับอีสโตรเจนส่งผลดีต่อความยาวของหมวกโครโมโซม (Lin J, et al. Greater endogenous estrogen exposure is associated with longer telomeres in postmenopausal women at risk for cognitive decline. *Brain Res* 2011; 1379: 224-31)

การศึกษาความยาวหมวกโครโมโซมกับโภชนาการพบว่าคนบริโภคอาหารเนื้อสัตว์สำเร็จรูปมีหมวกโครโมโซมสั้นกว่าคนบริโภคอาหารสด เช่นเนื้อแดง ข้าวกล้อง ข้าวสาร ผลไม้และผักสด ถั่ว เมล็ดพืช นมไขมันต่ำ อาหารทอด กาแฟ น้ำหวานอัดลม (Netterton JA, et al. Dietary patterns and telomere length. *Am J Clin Nutrition* 2008; 88(5): 1405-12. Paul L. Diet, nutrition and telomere length. *J Nutr Biochem* 2011; 22:895-901)

การศึกษานันตรายของควันบุหรี่ต่อหมวกโครโมโซมหนูถีบจักรตัวอ่อน ทำให้เข้าใจถึงกลไกอันตรายของการเติมออกซิเจนต่อโครโมโซม (Huang J, et al. Telomere susceptibility to cigarette smoke-induced oxidative damage and chromosomal instability of mouse embryo in vitro. *Free Radic Biol Med* 2010; 48(12): 1663-76.)

การศึกษาความยาวของหมวกโครโมโซมกับการดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่และการออกกำลังกายต่อความยาวของหมวกโครโมโซมเม็ดเลือดขาวในอาสาสมัครอายุ 20-50 ปี 477 คน พบว่าผู้สูบบุหรี่มีหมวกโครโมโซมสั้น การดื่มแอลกอฮอล์ไม่มีผลต่อความยาวหมวกโครโมโซมผู้ที่ออกกำลังกายเป็นประจำมีหมวกโครโมโซมยาว (Latifovic L, et al. The Influence of Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and Physical Activity on Leukocyte Telomere Length. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(2): 374-80.)

การศึกษาความยาวของเทโลเมียร์พบความสัมพันธ์เชิงผกผันกับตัวกำหนดสภาพอ้วน และช่วยคาดการณ์การดำเนินสภาพไขมันของร่างกาย และพบว่าการบริโภคอาหารเมดิเตอร์เรเนียน 5 ปีช่วยให้เทโลเมียร์ยาวขึ้น และลดสภาพอ้วน (Garcia-Calzon S, et al. Longitudinal association of telomere length and obesity indices in an intervention study with a Mediterranean diet: the PREMEDI-NAVARRA trial. *Internat J Obesity* 2014; 38: 177-82.)

หนุ่มสาวอ้วนที่บริโภคอาหารโซเดียมมากมีเทโลเมียร์สั้น (Zhu H, et al. High sodium intake is associated with short leukocyte telomere length in overweight and obese adolescents. *Internat J Obesity* 2015; doi: 10.1038/ijo.2015.51)

การศึกษาเปรียบเทียบผลจากการนั่งสมาธิกับผู้ที่ไม่นั่งสมาธิฝ่ายละ 20 คน พบว่าผู้ที่นั่งสมาธิมีความยาวของเทโลเมียร์มากกว่าโดยนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า พี 0.005) (Marta Alda และคณะ. Zen meditation, Length of Telomeres, and the Role of Experimental Avoidance and Compassion. *Mindfulness* 2016; DOI 10.1007/s12671-016-0500-5) พ.ศ. 2550 Adakalakoteswari และคณะ ศึกษาพบเทโลเมียร์สั้นในผู้ที่มีความทนกลูโคสลดลง (ระยะนำโรคเบาหวานแบบที่ 2) ที่มีและไม่มีปื้นหินปูนที่มหานาฬารหลอดเลือด Atherosclerosis 2007; 195: 83-89

พ.ศ. 2555 มีรายงานว่าผู้ป่วยชายโรคเบาหวานแบบที่ 2 ที่เป็นกลุ่มอาการโรคเก่าก่อนวัย มีเทโลเมียร์สั้นกว่าคนทั่วไป (Murillo-Ortiz B, et al. Telomere length and type 2 diabetes in males, a premature aging syndrome. *Aging Male* 2012; 15:54-58.) แต่ในกรณีกลับกันมีรายงานพบว่าคนที่มีความยาวของเทโลเมียร์สั้นมากเสี่ยงโรคเบาหวาน 2 เท่าของคนที่มีเทโลเมียร์ยาว (Zhao J, et al. Short leukocyte telomere length predicts risk of diabetes in American Indians: the Strong Heart Family Study. *Diabetes* 2013; 63: 354-62.)

ผู้ป่วยกลุ่มอาการของเทโลเมียร์สั้น สาเหตุจากการกลายพันธุ์ของหน่วยพันธุกรรม TINF2 (โปรตีนใน Shelterin Complex) พบเป็นโรคผิวหนังลักษณะเวชกรรมไทรลักษณ์ได้แก่ผิวหนังแห้งผก เล็บไม่ออก และเกิดต่างขาตามเยื่อเมือก (Viprakasit V, Tanphaichitr VS. Recurrent A353V mutation in a Thai family with x-linked dyskeratosis congenital. *Hematologica* 2001; 86:871-2; เบญจพร พานิชเจริญ, มานพ พิทักษ์ภากร และคณะรายงานผู้ป่วยไทย 1 ราย (Novel mutation of the TINF2 gene in a patient with dyskeratosis congenital. *Case Rep Dermatol* 2015;7: 212-9.)

คณะผู้เขียนบทความนี้ได้ศึกษาความยาวของเทโลเมียร์พบว่าสั้นลงตามอายุขัย แต่สั้นมากกว่าในคนที่คิดชีวิตฟุ้งเฟ้อ (เปรียบเทียบระหว่างชีวิตสมณะกับบุคคลทั่วไป) และคนอ้วนเกณฑ์อายุเดียวกัน (Telomere length in Thai Buddhist monks and Thai males aged 40 years and above. *Mal J Nutr* 2022; 28(3): 383-93; Telomere Length in Various Age Groups

of Normal-Body Weight Thais and Obese Thais. Asian Med J & Alternative Med 2022; 144-152)

มีรายงานว่าคนมีหมวกโครโมโซมยาวเสี่ยงเป็นมะเร็ง 9 ชนิด ได้แก่ มะเร็งมดลูก มะเร็งรังไข่ ไต อัณฑะ กระเพาะปัสสาวะ ปอด ไกลโอมา นิวโรบลาสโตมา และเมลาโนมา แต่ลดความเสี่ยงโรค 6 โรค ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคแอสเพอริทาของท้องโป่งพอง โรคอัลไซเมอร์ โรคคีลิแอค โรคปอดอินเทอร์สทิเชียล และโรคเบาหวานแบบที่ 1 (A Mendelian Randomization Study 2017. JAMA Oncol Published online February 23, 2017)

มีผลการศึกษาวีธีชะลอการกร่อนหมวกโครโมโซมแสดงว่าการดำเนินชีวิตอนุรักษ์และส่งเสริม และเสริมทีโลมีเรส (ตัวเพิ่มความยาวหมวกโครโมโซม) โดยตรงและโดยอ้อม ด้วย TA65 สมุนไพร และขิง และมีวิธีเพิ่มความยาวหมวกโครโมโซมโดยใช้ mRNA ดัดแปลงที่มีลำดับของ TERT ที่เป็นส่วนประกอบในเอนไซม์ทีโลมีเรส อาจนำไปสู่การป้องกันและบำบัดโรคผู้สูงอายุได้ (Ramunas J, et al. Transient delivery of modified mRNA encoding TERT rapidly extends telomeres in human cells. FASEBJ 2015; 29: 1930-9.)

สรุปข้อมูลเกี่ยวกับหมวกโครโมโซม

- หมวกโครโมโซมพิทักษ์ปลายดีเอ็นเอสายคู่
- ความสั้นยาวเป็นเพียงต้นทุน ไม่ใช่ข้อมูลคะแนนอายุและอายุขัย
- อัตราการกร่อนเกิดจากพฤติกรรมปัจจัย สภาพแวดล้อม เพศ เชื้อชาติ และโรค โรคบางโรคจึงช่วยคาดคะเนอายุขัยได้

เอกสารที่ใช้ในการเรียบเรียง

1. Kimura M, Cherkas LF, Kato BS, et al. Offspring's Leukocyte Telomere Length, Paternal Age, and Telomere Elongation in Sperm. PLoS Genet 2008; 4(2): e37.
2. Huang J, Okuka M, McLean M, et al. Telomere susceptibility to cigarette smoke-induced oxidative damage and chromosomal instability of mouse embryo in vitro. Free Radic Biol Med 2010; 48(12): 1663-76.
3. Shamas MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. Curr Open Clin Nutr Metab Care 2011; 14(1):28-34.
4. สุภาวรรณ เศรษฐบรรจง, ศราวุธ สาธิตศรี, วรณา ทองนพคุณ, เนตรนภิส ธีระวัลย์ชัย. The study on telomere length for age estimation in Thai population. Am J Forensic Med Pathol. 2014; 35(2): 148-53.

5. มานพ พิทักษ์ภากร, สมชัย บวรกิตติ. หมวกโครโมโซม. ธรรมชาติเวชสาร 2558; 15: 14ก-7.
6. สมชัย บวรกิตติ. งานวิจัยหมวกโครโมโซมในประเทศไทย. พุทธชินราชเวชสาร 2558; 32: 210.
7. มานพ พิทักษ์ภากร, สมชัย บวรกิตติ. กลุ่มอาการหมวกโครโมโซมสั้น. ธรรมชาติเวชสาร 2559; 16(3): 506-9.
8. มานพ พิทักษ์ภากร , สมชัย บวรกิตติ . ปัจจัยเกี่ยวกับความยาวหมวกโครโมโซม. ธรรมชาติเวชสาร 2560; 18(1): 140-145.
9. วิโรจน์ ตันติเวชอกกุลม, ลักษณะ มกรแก้วเกตุ, อริสา อิมสำราญ, และคณะ. ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่. รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ การหาสารยับยั้งเอนไซม์เทโลเมอเรสจากสมุนไพร เพื่อใช้เป็นสารต้านมะเร็ง. สำนักงานคณะกรรมการการสาธารณสุขแห่งชาติ 226404; 75 หน้า. (หมายเหตุ: ไม่ได้แจ้ง พ.ศ. ที่รายงาน.
10. Alda M, Puebla-Guedea M, Rodero B, et al. Zen meditation, Length of Telomeres, and the Role of Experimental Avoidance and Compassion. Mindfulness 2016; DOI 10.1007/s1267-016-0500-5. Latifovic L, Peacock SD, Massey TE, et al. The Influence of Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and Physical Activity on Leukocyte Telomere Length. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016; 25(2): 374-80.
11. Zhai X-X, Ding JI-Cun, Tang Z-M, et al. Effects of resveratrol on the proliferation, apoptosis and telomerase ability of human A431 epidermoid carcinoma cells. Oncol Lett 2016; 11(5): 3015-18.
12. Wang H, Kim H, Baik I. Association of alcohol consumption and alcohol flush reaction with leukocyte telomere length in Korean adults. Nutr Res Pract 2017; 11(4):334-9.
13. Alegria-Torres AJ, Velazquez-Villafana M, Lopez-Gutierrez JM, et al. Association of leukocyte telomere length and mitochondrial DNA copy in children from Salamanca, Mexico. Genet Test Mol Biomakers 2016; 20:654-9.
14. Charoenying T, et al. Telomere length distribution in blood and saliva by RT-PCR in age-varying Thais: A Pilot Study. PTU J Scie Technol 2020; 1(1): 35-48.
15. Nantanawut Th, Leelahagul, Bovornkitti S, et al. Telomere Length in Various Age Groups of Normal-Body Weight Thais and Obese Thais. Asian Med J Alternat Med 2022; 144-53.

16. Winson P, Leelahakul, Bovornkitti S, et al. Telomere length in Thai Buddhist monks and Thai males aged 40 years and above. *Mal J Nutr* 2022; 28(3): 383-93.
17. Lateef HB, Suresh MP, Bharathi P, et al. A Brief Overview of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer. *Curr Appl Sci Technol* 2023; 23(4): DOI: 10.55003/cast.2023.04.23.015.