

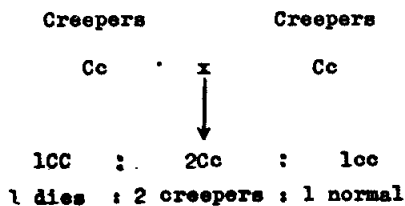
บทที่ 10

Lethal Genes

ยีนบางชนิดอาจมีผลกระทบที่ลดต่อการดำรงชีวิต (viability) คือทำให้สิ่งมีชีวิตมีลักษณะหรือการดำรงชีวิตที่ผิดปกติไป บางยีนส์อาจแสดงผลอย่างรุนแรงจนทำให้สิ่งมีชีวิตที่มียีนส์เหล่านั้นอยู่ไม่สามารถจะอยู่รอดต่อไปได้ ยีนส์ดังกล่าว เรียกว่า lethal genes ถ้าหากว่า lethal effect นั้น เป็นลักษณะเด่นมันจะแสดงผลออกมาทันที จะทำให้สิ่งมีชีวิตที่มียีนส์นั้นอยู่ตายและยีนส์ดังกล่าวอาจหายสาบสูญไปเลย แต่บาง dominant allele อาจแสดงผลทำให้สิ่งมีชีวิตที่มียีนส์ดังกล่าวสามารถจะอยู่รอดต่อไปอีก เป็นระยะเวลาหนึ่ง และถ้าหากว่า lethal effect นั้น เป็นลักษณะด้อยมันจะถูกปิดบังอยู่ในสภาพ heterozygous ในคนหรือสัตว์หรือพืชที่เป็น carrier และจะปรากฏออกมาได้ก็ต่อเมื่อมีการแต่งงานระหว่างคนหรือมีการผสมระหว่าง heterozygotes หรือ carrier ด้วยกัน

ในแมลงหวี่มียีนส์หลายตัวด้วยกัน เช่น curly wings (Cy), plum eyes (Pm), และ stubble bristles (Sb) ยีนส์เหล่านี้จะมีผลต่อการดำรงชีวิตของแมลงหวี่ เป็นอย่างมากเมื่ออยู่ในสภาพ heterozygous แต่เมื่ออยู่ในสภาพ homozygous จะทำให้แมลงหวี่ตาย จะเห็นได้ว่าถ้าดูตาม phenotype แล้วมัน เป็นลักษณะเด่น แต่จะแสดงผลเป็น lethal ก็ต่อเมื่ออยู่ในสภาพ homozygous คล้ายกับเป็น recessive genes เรียกว่า dominant alleles with recessive lethal and sublethal effects จากการศึกษาพบว่า ยีนส์แต่ละตัวจะไปรบกวนขบวนการต่าง ๆ ที่จำเป็นต่อการดำรงชีวิต แต่ไม่ถึงกับทำให้แมลงหวี่ตาย แต่เมื่อมียีนส์เดียวกันปรากฏอยู่ 2 doses จะทำให้มันตายในระยะใดระยะหนึ่ง

ในพวกไก่มี dominant gene C นำลักษณะ creepers เกิดจาก mutation จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง เป็นอย่างมาก ไก่ที่มียีนส์นี้จะมีลักษณะผิดปกติคือมีขาสั้น โค้งงอ และเมื่อนำไก่ที่มีลักษณะ creepers 2 ตัวมาผสมกันปรากฏว่าจะได้ลูกที่มีลักษณะ creepers และปกติในอัตราส่วน 2:1 แทนที่จะเป็น 3:1 ทั้งนี้เพราะไก่ที่มีลักษณะ creepers จะเป็น heterozygote ส่วนที่เป็น CC จะตาย ซึ่งจากการผสม creepers กับไก่ปกติก็จะได้ลักษณะ creepers และปกติในอัตราส่วน 1:1



Lethal Hereditary Diseases in Man

Sickle-cell anemia

ในเม็ดเลือดแดงของคนเราจะมีโปรตีนชนิดหนึ่งที่เรียกว่า hemoglobin ทำหน้าที่ในการนำออกซิเจนไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ในคนที่มี hemoglobin ปกติ เม็ดเลือดแดงจะมีลักษณะกลมแม่จะขาดออกซิเจนก็ตาม แต่ในคนบางคนที่เป็นโรคโลหิตจาง จะมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเม็ดเลือดแดงเกิดขึ้น โดยมีรูปร่างแบบเคียว เมื่อขาดออกซิเจนเรียกว่า sickling โรคนี้เกิดจาก mutant gene ค่าแห่งเดียว โดยในคนปกติจะมี allele Hb^A ควบคุมการสร้าง normal hemoglobin แต่เมื่อมี mutation เกิดขึ้นให้ allele Hb^S และ Hb^C จะทำให้มันสร้าง sickling hemoglobin ขึ้นมา คนที่เป็น heterozygote จะเรียกว่าเป็น sickle-cell trait แม่จะมีสุขภาพปกติ แต่บางครั้งจะแสดงอาการของโรคโลหิตจางขึ้น ซึ่งสามารถจะวินิจฉัยโรคนี้ได้โดยการนำเลือดไปใส่ในที่ ๆ ไม่มีออกซิเจนแล้วตรวจรูปร่างของเม็ดเลือดแดง ส่วนคนที่เป็น homozygote เรียกว่าเป็น sickle-cell anemia มักจะตายจนถึงระยะสี่พันธุ

| | | |
|----------------------------|---|--------------------|
| $Hb^A Hb^A$ | = | normal |
| $Hb^A Hb^S$ or $Hb^A Hb^C$ | = | sickle-cell trait |
| $Hb^S Hb^S$ or $Hb^C Hb^C$ | = | sickle-cell anemia |

จากการศึกษาโมเลกุลของ hemoglobin จากคนที่เป็นโรคกับคนปกติพบว่ามันจะมีความแตกต่างกันใน amino acid ตัวที่ 6 เพียงตัวเดียว

| | | | | | | | | | |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| Hb^A | val | his | leu | thr | pro | glu | glu | lys | |
| Hb^S | val | his | leu | thr | pro | val | glu | lys | |
| Hb^C | val | his | leu | thr | pro | lys | glu | lys | |

| | | | | | | |
|--------|---|--------|---------|---------------|---------------|--------|
| Hb^A | → | Hb^S | เกิดจาก | glutamic acid | เปลี่ยนไปเป็น | valine |
| Hb^A | → | Hb^C | เกิดจาก | glutamic acid | เปลี่ยนไปเป็น | lysine |

Other Hereditary Diseases in Man

ในคนพบว่ายังมี lethal genes อยู่นหลายตัวด้วยกัน เช่น recessive gene ที่ทำให้เกิดโรค juvenile amaurotic idiocy ทารกที่มียีนส์อยู่ในสภาพ homozygous จะมีอาการปกติทุกอย่าง เมื่อแรกเกิด แต่เมื่ออายุย่างเข้า 4-7 ปี สายตาจะเริ่มสั้นลงจนถึง

กับตาบอดในที่มืด หลังจากนั้นจะมีความเสื่อมทางจิตใจและร่างกายจะตายกอนย่าง เขาสู่วัยรุ่น หรือขณะอยู่ในวัยรุ่น

Recessive lethal gene อีกตัวหนึ่ง เมื่อเป็น **homozygous recessive** จะทำให้เกิดโรค Tay-Sachs หรือ **infantile amaurotic idiocy** คนที่เป็นโรคนี้นี้จะมี **fatty substance** สะสมในระบบประสาท ทำให้ประสาทเสื่อมและจะตาบอดทำให้ **homozygote** ตายในระยะต้น ๆ

จะเห็นได้ว่ายีนส์ที่นำโรคทั้งสองชนิดจะไม่แสดงผลใน **heterozygote** คนที่เป็น **carrier** จะเป็นปกติทุกอย่าง

Semilethal และ subvital genes

พวก **lethal genes** ทั้งหลายทั้งที่นำลักษณะค่อมหรือลักษณะเขน อาจแสดงผลออกมาไม่เหมือนกัน บางยีนส์อาจแสดงผลออกมาอย่างเต็มที่ทำให้ **homozygote** ที่มียีนส์ทั้งสองตายก่อนที่จะสืบพันธุ์ได้ เรียกยีนส์เหล่านี้ว่า **complete lethal genes** แต่ยีนส์บางพวกแม้จะแสดงผลของมันออกมาแต่จะมีเพียงบางส่วนของ **homozygote** เท่านั้นที่ตายไป และบางส่วนจะมีชีวิตรอดและสืบพันธุ์ต่อไปได้ ยีนส์ที่แสดงผลออกมาแบบนี้ เรียกว่า **semilethal** หรือ **subvital genes**

สภาพแวดล้อมจะมีผลต่อการแสดงออกของยีนส์บางอย่างเป็นอย่างมาก อาจทำให้เกิดความยุ่งยากในการที่จะจัดว่ายีนส์เหล่านั้นเป็น **complete lethal** หรือ **semilethal** เช่นโรคบางอย่างของคนในสมัยก่อนอาจไม่มีทางรักษา แต่ปัจจุบันจากความก้าวหน้าของการทางการแพทย์ใหม่ทำให้สามารถจะรักษาโรคเหล่านั้นได้ เช่นโรคโลหิตจางก็สามารถจะถ่ายเลือดให้ใหม่และมีชาวยุโรปรักษาควย ทำให้ยีนส์ที่แสดงผลออกมาแบบ **complete lethal** กลายเป็น **semilethal** ไป

ยีนส์ที่ทำให้ **homozygotes** ตายน้อยกว่า 100% แต่มากกว่า 50% เรียกว่า **semilethal genes** ส่วนพวกที่ทำให้ตายน้อยกว่า 50% เรียกว่า **subvital genes**

Penetrance and Expressivity

การที่ยีนส์หนึ่งยีนส์ใดจะแสดง **phenotype** ของมันออกมานั้นอาจขึ้นอยู่กับปฏิกริยาของมันที่มีกับยีนส์อื่น ๆ และขึ้นกับสภาพแวดล้อมควย เมื่อนำผลของยีนส์ที่ปรากฏออกมาพิจารณา ก็จะมีศัพท์สองคำที่เป็นประโยชน์ต่อการอธิบายการแสดงผลออกของยีนส์คือ **penetrance** และ **expressivity**

Penetrance หมายถึง เปอร์เซ็นต์ของ individuals ทั้งหมดที่มียีนส์ใดยีนส์หนึ่งอยู่ใน combination ที่เหมือนกันจะแสดงลักษณะของยีนส์นั้นออกมา เช่นในคนที่ dominant gene เกี่ยวกันอยู่กับยีนส์หนึ่งแสดง phenotype ของยีนส์นั้นออกมาเพียง 70% แสดงว่า penetrance ของยีนส์นั้น เป็น 70% จัดเป็น incomplete penetrance โดยคนบางคนแม้จะมียีนส์เดียวกันยีนส์ก็ไม่แสดง phenotype นั้นออกมาเลย แต่ถ้าคนกลุ่มนั้นแสดง phenotype ออกมา 100% ก็แสดงว่าเป็น complete penetrance

Expressivity หมายถึงการแสดงผลออกของยีนส์ที่สามารถจะผันแปรไปได้ในระหว่าง individuals ทั้งหมด ทั้งนั้นคนหรือสัตว์ หรือพืชทั้งหลายที่มียีนส์ชนิดเดียวกัน อาจมี phenotype แตกต่างกันไปได้ เช่น บางคนอาจไม่แสดงผลออกมา บางคนอาจแสดงผลออกมามาก บางคนอาจแสดงผลออกมาน้อย เป็นต้น

ในพวกแมลงหวี่ ลักษณะสีของตา เกือบทั้งหมดและลักษณะปีกก็จัดว่าเป็น complete penetrance และ constant expressivity เพราะวาทก ๆ ตัวที่มี genotype เหมือนกันจะแสดง phenotype ออกมาหมดและเหมือนกัน

ในกรณีของ semilethal genes จัดเป็น incomplete penetrance เพราะ homozygotes ไม่ได้ตายไปทั้งหมด และยังมี variable expressivity ในบรรดา homozygotes เหล่านั้นอีกด้วย โดยอาจไปตายในระยะต่าง ๆ กัน หรือมีความรุนแรงของลักษณะที่ปรากฏออกมาไม่เท่าเทียมกัน อาจขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมด้วย

Environmental Effects and Gene Expression

ลักษณะต่าง ๆ เกือบทั้งหมดที่ปรากฏออกมาเป็น phenotypes นั้น เป็นผลจากปฏิกริยารวมกันระหว่างกรรมพันธุ์ (genotype) และสภาพแวดล้อม (environment) โดยเฉพาะลักษณะที่เป็น quantitative นั้นอาจเขียนการแสดงผลออกเป็นสมการได้ดังนี้คือ

$$\text{Phenotype} = \text{Genotype} + \text{Environment}$$

จะเห็นได้ว่าลักษณะ เหล่านี้ถ้ามีสภาพแวดล้อม เข้ามามีอิทธิพลมากก็จะทำให้มี variable expressivity และอาจแสดง incomplete penetrance ก็ได้ ตรงข้ามกับลักษณะที่เป็น qualitative ที่สภาพแวดล้อมมีผลกระทบบกระเทือนเพียงเล็กน้อยจะแสดง constant expressivity และ complete penetrance ซึ่งอาจเขียนสมการได้ดังนี้คือ

$$\text{Phenotype} = \text{Genotype}$$

ในหลายลักษณะด้วยกันที่เราไม่ค่อยจะบรรยายละเอียดเกี่ยวกับพันธุกรรมของมัน จึงเป็นการยากที่จะแยกแยะผลที่เกิดจากกรรมพันธุ์และสภาพแวดล้อมได้อย่างแน่นอน เช่น ในกานความฉลาดหรือ IQ ของคน น้าหนัก ผลผลิตจากพืช แต่อย่างไรก็ตามเราก็คงมีความสนใจอยากทราบว่า การที่พืช สัตว์ หรือคนที่แสดง phenotype ออกมาแตกต่างกันนั้น เป็นผลส่วนใหญ่มาจากกรรมพันธุ์หรือสภาพแวดล้อม จึงมีการคิดหาวิธีการทดลองขึ้นมา เพื่อที่จะตรวจดูสาเหตุของความแตกต่าง เหล่านี้ใด ซึ่งในการที่จะศึกษาถึงผลของสภาพแวดล้อม หรือ genetic makeup ที่มีต่อ phenotypes นั้น เราจะต้องควบคุมสิ่งเหล่านี้ใด คือ

1. จะต้องสามารถควบคุมสภาพแวดล้อมได้ โดยการปลูกพืช หรือเลี้ยงสัตว์ ภายใต้สภาพแวดล้อมที่เหมือนกัน หรือแม้จะแตกต่างกันก็ควรถึงความแตกต่างของสภาพแวดล้อมเหล่านั้น เช่น เสียงในคืนหรือห้องที่มีอุณหภูมิเหมือนกัน ปลูกในดินที่ใคร่บเปียหรือการปฏิบัติรักษาเหมือนกัน ตัวอย่างสมมุติว่า เราต้องการศึกษานผลที่เกิดจากสอง genotypes ภายใต้สภาพแวดล้อมเดียวกัน

Control environment

genotype AABBC + environment X = phenotype P

genotype aabbcc + environment X = phenotype Q

ความแตกต่างของ phenotypes ที่ปรากฏขึ้น เป็นผลจาก genetic makeup ที่แตกต่างกัน

2. จะต้องสามารถควบคุม genotypes ของพืช หรือสัตว์ หรือคนที่จะใช้ทดลองได้ คือจำเป็นที่จะต้องใช้พืช หรือสัตว์ หรือคนที่มี genotypes เหมือน ๆ กัน หรือแม้จะแตกต่างกันบ้าง เราก็คพอจะรู้ถึงความแตกต่าง เหล่านี้ใด

Control genotype

genotype AABBC + environment X = phenotype P

genotype AABBC + environment Y = phenotype Q

ความแตกต่างที่เกิดขึ้น เป็นผลจากสภาพแวดล้อม

การที่จะให้ได้ genotype ที่เหมือนกันนั้นอาจจะทำได้จากการแบ่งตัวแบบ asexual เช่น ในพวก bacteria หรือการขยายพันธุ์ทาง vegetative ในพวกพืช เช่น การแยกหน่อกิ่งตอน กิ่งปักชำ หรือในพวกพืชที่สมตัวเองก็อาจใช้ เมล็ดจากพันธุ์เดียวกัน ซึ่ง

ถือว่าเป็น pure lines คือทุก ๆ คนจะมี genotype เหมือนกัน ยกเว้นแต่จะมี mutation เกิดขึ้น

ในสัตว์หรือคนนิยมใช้ผ่าแฝดมาศึกษา ทั้งนี้เพราะว่าโดยปกติแล้วสัตว์แต่ละตัวหรือคนแต่ละคนที่จะเกิดมานั้น เป็นผลรวมจาก gametes ของสองเพศจึงมีโอกาสผสมมากที่สัตว์สองตัวหรือคนสองคนจะมี genotype เหมือนกันทุกประการ ยกเว้นในกรณีของ one-egg twins หรือ monozygotic twins หรือ identical twins ซึ่งเป็นผ่าแฝดที่เกิดการผสมระหว่างสเปอรัมหนึ่งตัวกับไข่หนึ่งใบ ผ่าแฝดแบบนี้จะมี genotype เหมือนกันทุกประการ และมีเพศเหมือนกันด้วย ดังนั้นความแตกต่างในลักษณะต่าง ๆ ระหว่างผ่าแฝดคู่เดียวกันจึง เป็นผลมาจากสภาพแวดล้อมเท่านั้น

ผ่าแฝดอีกพวกหนึ่งเรียกว่า two-egg twins หรือ dizygotic twins หรือ fraternal twins เกิดจากไข่คนละใบผสมกับสเปอรัมคนละตัว ซึ่งอาจเกิดการผสมพร้อม ๆ กันก็ได้ จะมี genotype แตกต่างกันได้ แม้เพศก็ต่างกันได้ จึงไม่ติดกับพี่น้องที่เกิดกันคนละที ความแตกต่างที่ปรากฏขึ้นจึง เป็นผลจากทั้งสภาพแวดล้อมและ genotypes

ในการศึกษากับผ่าแฝดนั้นนิยมเปรียบเทียบลักษณะที่ปรากฏกับผ่าแฝดในแต่ละคู่ระหว่างพวกที่เป็น identical twins และ fraternal twins เมื่อผ่าแฝดคู่ใดคู่หนึ่งแสดงลักษณะออกมาในทางเดียวกัน เช่น เป็นคุดยกันหรือมีคุดยกัน หรือไม่เป็นหรือไม่มีคุดยกัน เรียกผ่าแฝดคู่นั้นว่าเป็น concordance (ใช้สัญลักษณ์ ++ หรือ --) ถ้าหากผ่าแฝดคู่นั้นแสดงลักษณะออกมาไม่เหมือนกัน เช่น คนหนึ่งเป็นหรือมี แต่อีกคนหนึ่งไม่เป็นหรือไม่มี เราเรียกผ่าแฝดคู่นั้นว่าเป็น discordance (ใช้สัญลักษณ์ +-) เมื่อนำผลจากการศึกษา ลักษณะต่าง ๆ กับ identical twins และ fraternal twins มาเปรียบเทียบกันดูในแง่ percentage ของ concordance หรือ discordance ก็พอจะประมาณได้ว่าผลของกรรมพันธุ์หรือสภาพแวดล้อมอันไหนจะมีมากน้อยแค่ไหนในการแสดง phenotype ออกมา เช่น ถ้าลักษณะใดที่เกิดจากอิทธิพลของกรรมพันธุ์เพียงอย่างเดียว identical twins จะมี 100% concordance ถ้าลักษณะใดเกิดจากอิทธิพลของสภาพแวดล้อมเพียงอย่างเดียว percentage ของ concordance จะเท่ากับ ทั้งในพวก identical twins และ fraternal twins แต่ถาลักษณะใดมี concordance percentage แตกต่างกันมาก ระหว่าง identical และ fraternal twins แสดงว่าลักษณะนั้นถูกควบคุมโดยกรรมพันธุ์เป็นส่วนใหญ่

จากตัวอย่างในการวางต่อไปนี้

| Character | Concordance percentage | |
|--------------|------------------------|-----------------|
| | Identical twins | Fraternal twins |
| Hair color | 89 | 22 |
| Eye color | 100 | 28 |
| Measles | 95 | 87 |
| Tuberculosis | 74 | 28 |

(% discordance หาได้จาก 100-% concordance)

จากตัวอย่างในลักษณะสีของนมและสีของตา concordance percentage ใน identical twins สูงมากและมากกว่าที่ใน fraternal twins ควบ แสดงว่าสองลักษณะนี้จะถูกควบคุมโดยกรรมพันธุ์เป็นส่วนใหญ่ สภาพแวดล้อมมีผลน้อยมาก ฝาแฝดที่เป็น identical twins มี genotype เหมือนกัน จึงมี phenotype ออกมาเหมือนกัน แต่ใน fraternal twins มี discordance percentage มาก เนื่องจากมี genotype ต่างกัน

ในลักษณะการเป็นโรคหัด (measles) concordance percentage จากฝาแฝดทั้งสองชนิดจะมีค่าใกล้เคียงกัน แสดงว่าไม่ว่าฝาแฝดเหล่านั้นจะมี genotype เหมือนกันหรือต่างกันก็ตาม ภายใต้สภาพแวดล้อมเดียวกัน คือมีเชื้อโรคหัดอยู่จะทำให้เป็นโรคนั้นได้ทั้งนั้น จึงขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมเป็นส่วนใหญ่

ในลักษณะการเป็นวัณโรค (tuberculosis) จะพบว่า concordance percentage ใน identical twins จะมากกว่า fraternal twins แสดงว่าการเป็นโรคนั้นขึ้นอยู่กับกรรมพันธุ์เป็นส่วนใหญ่ และมีสภาพแวดล้อมเกี่ยวข้องด้วย

Identical Twins Reared Apart

ได้มีการทดลองนำฝาแฝดที่เป็น identical twins ไปเลี้ยงดูในคนละแห่งหรือคนละสภาพแวดล้อม เพื่อจะดูว่าสภาพแวดล้อมจะมีอิทธิพลทำให้ฝาแฝดเหล่านั้นมี phenotype แตกต่างกันไ้มากน้อยแค่ไหน เมื่อทั้งคู่มี genotype เหมือนกัน แล้วย่นำสิ่งที่ได้มาเปรียบ

เทียบกับ fraternal twins หรือ siblings ซึ่งมี genotypes แยกต่างกัน แต่เลี้ยงดู
ในที่เดียวกัน (ตารางที่ 10-1)

ตารางที่ 10-1 Mean differences between identical and fraternal twins in
various characters

| Character | Identicals reared together | Identicals reared apart | Fraternal reared together | Siblings reared together |
|--------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Height (cm) | 1.7 | 1.8 | 4.4 | 4.5 |
| Weight (lbs) | 4.1 | 9.9 | 10.0 | 10.4 |
| I.Q. | 5.9 | 8.2 | 9.9 | 9.8 |

จากตารางที่ จะพบว่าในลักษณะความสูงแล้ว identical twins จะมีความคล้ายคลึงกันมาก ไม่ว่าจะเลี้ยงดูในที่เดียวกันหรือเลี้ยงในที่ต่างกัน แสดงว่าลักษณะนี้ขึ้นอยู่กับกรรมพันธุ์มากกว่าสภาพแวดล้อม

ในค่าน้ำหนักตัวจะพบว่า identical twins ที่เลี้ยงในที่เดียวกันจะมีน้ำหนักใกล้เคียงกัน แต่พวกที่นำไปเลี้ยงในที่ต่างกันจะมีน้ำหนักต่างกันมาก ดังนั้นความแตกต่างที่เกิดขึ้นก็เป็นผลจากสภาพแวดล้อมที่ต่างกัน ความแตกต่างที่เกิดขึ้นจะใกล้เคียงกับ fraternal twins และ siblings (พี่น้องที่เกิดจากการตั้งครรภ์คนละคน) ที่นำมาเลี้ยงดูในที่เดียวกัน แสดงว่าสภาพแวดล้อมจะมีผลต่อการแสดงออกของลักษณะนี้มาก

ส่วนลักษณะ I.Q. (intelligent quotient) ความแตกต่างที่เกิดขึ้น เป็นผลจากทั้งกรรมพันธุ์และสภาพแวดล้อม