

หมวกโครโมโซม (ทีโลเมียร์)

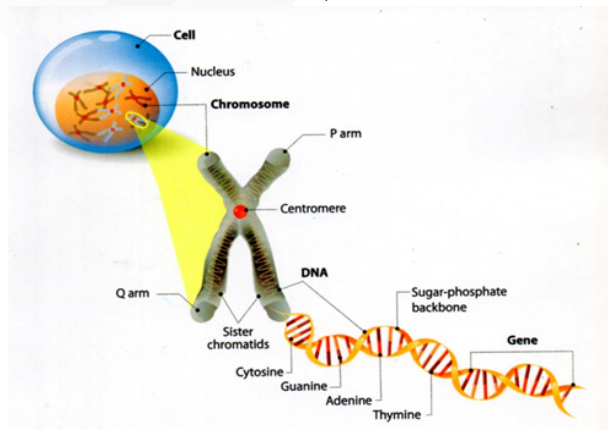
สมชัย บวรกิตติ¹, สมศักดิ์ เทียมเก่า²,

¹สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา กรุงเทพมหานคร

²คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น

ร่างกายมนุษย์ มีเซลล์ประมาณ ๕๐ ล้านล้าน (ทริลเลียน) ตัว (Enriquez J. As the Future Catches You. New York, NY: Crown Business of the Crown Publishing Group 2000; 2001: หน้า ๗๙)

โครโมโซมเป็นโครงสร้างสำคัญอยู่ภายในนิวเคลียสของเซลล์ ประกอบด้วยท่อนโครมาทิดคู่เชื่อมติดกันที่บริเวณใกล้กลาง (เซนโทรเมียร์) เป็นคลังบรรจุสายดีเอ็นเอข้อมูลพันธุกรรม ATCG ประมาณ ๑๕๐ ล้านคู่เบส (Murray MT, Pizzorno. The Encyclopedia of Natural Medicine 3rd Ed.)



ที่ปลายโครมาทิดส่วน AATCCC มีโครงสร้างลักษณะห่วงได้รับชื่อว่าทีโลเมียร์ ประกอบด้วยลำดับนิวคลีโอไทด์ TTAGGG ซ้ำๆประมาณ ๒๕๐๐ ครั้ง มีความยาว ๑๕,๐๐๐+/- คู่เบส ทารกแรกคลอดมีความยาว ๘-๑๕ กิโลเบส โครงสร้างนี้จำเป็นสำหรับการถอดแบบปลายโครโมโซมและเสถียรภาพของสายดีเอ็นเอ เนื่องจากในการแบ่งตัวของเซลล์แต่ละครั้งจะสูญเสียหมวกโครโมโซมไปบางส่วน เมื่อสูญเสียหมด เซลล์จะตายและเจ้าของเซลล์ตาย



Telomeres are found at the termini of chromosomes. The end of a telomere inserts back into the main body of the telomere to form a T-loop

ที่มา: <https://en.m.wikipedia.org/wiki/Telomere>

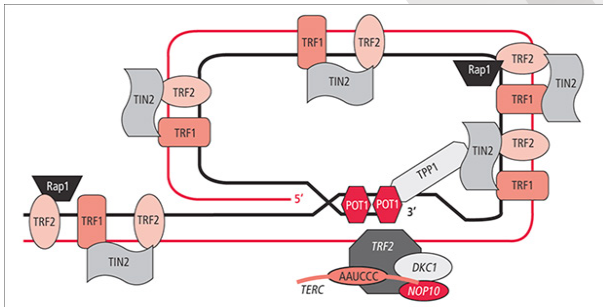
ประวัติหมวกโครโมโซม

พ.ศ. ๒๔๗๖ Barbara McClintock นักกัลลพันธุ์ศาสตร์รางวัลโนเบล พ.ศ. ๒๕๕๒ ได้สังเกตพบโครงสร้างพิทักษ์ปลายโครโมโซม ที่เกิดจากสายเดี่ยวที่ปลายสุดของโครโมโซมประมาณ ๓๐๐ คู่เบส และปลายสายย้อนกลับขึ้นไปสอดเข้ากับส่วนต้น ยึดติดด้วยโปรตีน TRF1, TRF2, TIN2, POT1, TPP1 และ RAP1 เกิดห่วง T-loop ชื่อ shelterin complex ซึ่งต่อมาได้รับขนานนาม Telomere



https://en.wikipedia.org/Barbara_McClintock

รับต้นฉบับ ธันวาคม 2567, ปรับปรุงต้นฉบับ ธันวาคม 2567, ตอรับต้นฉบับตีพิมพ์ ธันวาคม 2567



Shelterin complex ประกอบด้วย T-loop (หมวกโครโมโซม)

(<https://en.m.wikipedia.org/wiki/Telomere>)

พ.ศ. ๒๔๘๒ Hermann Muller ได้พบปรากฏการณ์ทำนองเดียวกัน และเป็นผู้ตั้งชื่อ telomere



Hermann Joseph Muller

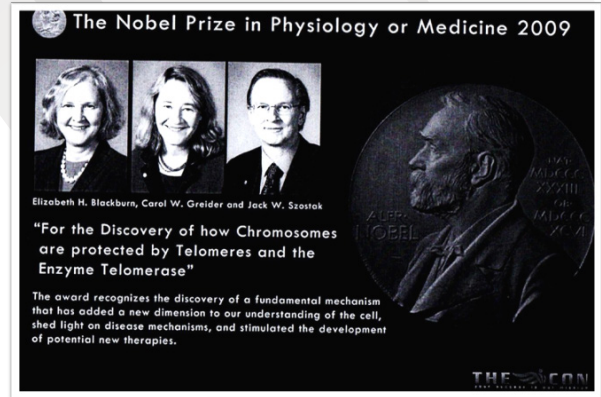
ที่มา : https://en.wikipedia.org/wiki/Hermann_Joseph_Muller

พ.ศ. ๒๕๑๔ และ ๒๕๑๖ Dr. Alexy Matveyevich Olovnikov นักชีววิทยา และพฤกษวิทยาชาวรัสเซียเสนอทฤษฎีตัดปลายดีเอ็นเอ (ทีโลซินส์) ว่าสั้นลงเมื่อเซลล์แบ่งตัว (Dokl Akad Nauk SSSR 1971;201:1496 และ J Theor Biol 1973; 41: 181-190.)



ที่มา : https://www.google.co.th/search?q=Olovnikov+AB&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjXn9fRt-HYAhumLo8KH-ftBYAQ_AUICyG&biw=66#imgsrc=Ef8w4xDfWNd-oFM พ.ศ. ๒๕๕๒ Elizabeth H. Blackburn, Carol

พ.ศ. ๒๕๕๒ Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider และ Jack W. Szostak ได้รับรางวัลโนเบลสาขาสรีรวิทยาการแพทย์ จากการค้นพบทีโลเมียร์และทีโลมิเรสผู้พิทักษ์โครโมโซม



หมวกโครโมโซมพิทักษ์ปลายโครโมโซม

หมวกโครโมโซม (ทีโลเมียร์) แขนงอยู่กับแขน AATCCC ที่ปลายโครมาทิด ประกอบด้วยลำดับนิวคลีโอไทด์ TTAGGG ซ้ำๆประมาณ ๒๕๐๐ ครั้ง มีความยาว ๑๕,๐๐๐ +/- คู่เบส ทำหน้าที่พิทักษ์ปลายโครโมโซมไม่ให้สั้นเร็ว และไม่ทำให้ปลายตัวของโครโมโซมเชื่อมติดกัน หมวกโครโมโซมสั้นลง ๕๐- ๑๐๐ คู่เบสทุกครั้งที่เซลล์แบ่งตัว ในช่วงเจริญในมดลูกและช่วงอายุ ๒-๓ ขวบ กร่อนเร็วมาก ชายกร่อนเร็วกว่าหญิงในอัตราปีละ ๓๑ คู่เบส (ชาย) และ ๑๔ คู่เบส (หญิง) อัตรากร่อนลดลงเมื่ออายุมากขึ้น (Unryn BM, et al. Aging Cell 2005; 4(2):97-101)

ความยาวหมวกโครโมโซมระหว่างชายหญิง และระหว่างเซลล์เนื้อเยื่อต่างชนิดในช่วงพัฒนาในมดลูกไม่แตกต่างกัน จะแตกต่างภายหลังคลอด เด็กแรกคลอด ยาว ๘-๑๕ กิโลเบส ตอนใกล้ก่อนตายเหลือไม่เกิน ๓ กิโลเบส

หมวกโครโมโซมของหญิงยาวกว่าของชายในทุกเกณฑ์อายุ เพราะอัตราการกร่อนของชายสูงกว่า นอกจากช่วงเจริญในมดลูกและแรกคลอดไม่แตกต่างกันมาก ช่วงเจริญในมดลูก ๑๕-๓๐ กิโลเบส แรกคลอด ๘-๑๕ กบ. ตอนใกล้สิ้นอายุขัยไม่เกิน ๓ กบ. ของชายสั้นเร็วกว่าจึงตายเร็วกว่า

ความยาวของหมวกโครโมโซมเกี่ยวกับอายุ พอเมื่อเด็กคลอด บุตรเกิดจากบิดาอายุยิ่งมามากยิ่งยาว

อัตรา ๒๒ คู่เบสต่ออายุบิดาที่สูงขึ้น ๑ ปี (Unryn BM, et al. Paternal age is positively linked to telomere length of children. *Aging Cell* 2005; 4(2): 97-101.) หรือความยาวหมวกโครโมโซมของลูกยาวขึ้น ๑๗ คู่เบสต่ออายุพ่อสูงขึ้น ๑ ปี (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.)

ไข่ผสมเสร็จ (Zygote) จากพันธุกรรมพ่อสูงอายุ ดีกว่าพ่ออายุน้อย

ในมดลูกตัวอ่อนได้รับอิทธิพลสิ่งแวดล้อมฝ่ายแม่ เช่น โรคเบาหวานเหตุมีครรภ์ โรคอ้วน ความเครียด เศรษฐกิจ สังคมและจิตใจ (Marchetto NM, et al. Prenatal stress and newborn telomere length. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(1):94.)

การออกกำลังกายทำให้ทำให้หมวกโครโมโซมยาวหรือสั้นขึ้น เนื่องจากมี nuclear respiratory factor 1 (NRF1) และ PPAR-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1a) ที่เป็น transcriptor factors ของ ตัวรักษาความสมบูรณ์ของหมวกโครโมโซม (Terra) เพิ่มขึ้น (Dimen A, et al. Nuclear respiratory factor 1 and endurance exercise promote human telomere. *Science Advances* July 27, 2016.)

ความยาวหมวกโครโมโซมคนไทยตามเกณฑ์อายุ คนอายุ <๒๘ ปี ยาว > ๖.๓ กบ. อายุ ๓๐-๔๔ ปี ยาว ๕.๕-๖.๓ กบ. อายุ > ๔๖ ปี ยาว <๕.๕ กบ. (สุภาวรรณ เศรษฐบรรจงและคณะ. The study on telomere length for age estimation in a Thai population. *Am J Forensic Med Pathol* 2014; 35(2): 148-53)

เชื้อชาติ พ.ศ.๒๕๕๑ ฮันต์ และคณะศึกษาพบว่า หมวกโครโมโซมของคนอเมริกันเชื้อสายแอฟริกันยาวกว่าของคนอเมริกันผิวขาว (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.)

ภาวะพร่องฮอร์โมนเพศหญิง (estrogen) จากการศึกษาในหนูถีบจักรที่ทำให้พร่อง เอสโตรเจน พบว่า หน่วยพันธุกรรม TERT เซลล์ต่อหมวกโครโมโซมลดลงและ หมวกโครโมโซมสั้นลง การรักษาด้วยเอสโตรเจน สภาพหมวกโครโมโซมกลับคืนสู่สภาพเดิม (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): 1141-50.)

การศึกษาความยาวของหมวกโครโมโซมสตรีวัยทองพบว่าความยาวของหมวกโครโมโซมที่ได้รับเอสโตรเจนขึ้นกับระยะเวลาของการให้ฮอร์โมน (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)

การศึกษาคนอายุ ๙๗-๑๐๘ สุขภาพปกติ เปรียบเทียบกับคนสูงอายุที่กัมมันตภาพทางกายจำกัด และเป็นโรค พบว่าหมวกโครโมโซมของผู้สูงอายุสุขภาพดียาวกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (Terry DF, et al. Association of longer telomeres with better health in centenarians. *J Gerontol* 2008; 63A(8): 809-12)

จากการศึกษาความยาวหมวกโครโมโซมอย่างละเอียด และการศึกษารูปแบบจำลองพบว่าความยาวของหมวกโครโมโซมไม่เป็นสัดส่วนกับอายุชีววิทยา แต่สัมพันธ์กับความฟุ่มเฟือยทางกาย (Boonekamp JJ, et al. Telomere length behaves as biomarker of somatic redundancy rather than biological age. *Aging Cell* 2013; 12:330-2; Muezzinler A, et al. A systemic review of leukocyte telomere length and age in adults. *Ageing Res Rev* 2013; 12: 509-19; Simons MJP. Questioning causal involvement of telomere in aging. *Ageing Res Rev* 2015;14:6 pg.)

การศึกษาความยาวหมวกโครโมโซมกับอาหาร พบว่าคนบริโภคอาหารสำเร็จรูปหมวกโครโมโซมสั้นกว่า

คนบริโภคอาหารสด (Nettleton JA, et al. Dietary patterns and telomere length. Am J Clin Nutrition 2008; 88(5):1405-12.)

คนบริโภคอาหารเนื้อสัตว์สำเร็จรูปหมวกโครโมโซมสั้นกว่าคนบริโภคข้าวกล้อง ข้าวสาร ผลไม้และผักสด ถั่ว เมล็ดพืช นมไขมันต่ำ อาหารทอด ปลาไม่ทอด เนื้อแดง กาแฟ น้ำอัดลม (Nettleton JA, et al. Dietary patterns and telomere length. Am J Clin Nutrition 2008; 88(5):1405-12.)

การศึกษาความยาวหมวกโครโมโซมเด็กอ้วนและผู้ใหญ่อ้วน ไม่พบว่าหมวกโครโมโซมเด็กอ้วนสั้นกว่าเด็กปกติ แต่พบว่าหมวกโครโมโซมผู้ใหญ่อ้วนสั้นกว่าผู้ใหญ่หุ่นปกติ (Zannolli R, et al. Telomere length and obesity. Acta Paediatrica 2008; 97:952-4.)

การศึกษาสตรีอ้วนชาวอเมริกันและเพอริอิกัน ๖๔๗ คน อายุ ๓๕-๗๔ ปีพบว่าสตรีอ้วน BMI สูงมีหมวกโครโมโซมสั้น เมื่อเทียบสตรีอ้วนเกณฑ์อายุ ๓๐-๓๙ กับสตรีหุ่นปกติพบว่าสั้นกว่ากันมาก ซึ่งบ่งถึงปัจจัยสัมพันธ์กับการแก่เร็ว (Kim S, et al. Obesity and weight gain in adulthood and telomere length. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(3): 816-54.)

หนุ่มสาวอ้วนบริโภคอาหารโซเดียมมาก หมวกโครโมโซมสั้น (Zhu H, et al. High sodium intake is associated with short leukocyte telomere length in overweight and obese adolescents. Internat J Obesity 2015;51; doi:10.1038/ijo.)

Martin C, et al. Mediterranean diet reduces senescence-associated stress in endothelial cells. Age (Dordr) 2012; 34: 1309-16

การศึกษาพบความยาวหมวกโครโมโซมสัมพันธ์เชิงผกผันกับตัวกำหนดสภาพอ้วน การบริโภคอาหารเมดิเตอร์เรเนียน ๕ ปีช่วยให้หมวกโครโมโซมยาวขึ้นและลดสภาพอ้วน (Garcia-Carzon S, et al. Longitudinal association of telomere length and obesity indices in an interventional study with a Mediterranean

die: the PREMED-NAVARA trial. Internat J Obesity 2014; 38:177-82.)

หมวกโครโมโซมกับโรคเบาหวาน:

พ.ศ. ๒๕๕๐ Adaikalakoteswari และคณะ ศึกษาพบว่าหมวกโครโมโซมสั้นลงในผู้ที่ความทนกลูโคสลดลง (ระยะนำโรค) และใน พ.ศ.๒๕๕๕ มีรายงานผลการศึกษาว่าผู้ป่วยชายกลุ่มอาการแก่ก่อนวัยที่เป็นโรคเบาหวานแบบที่ ๒ มีหมวกโครโมโซมสั้นกว่าคนทั่วไป (Murillo-Ortiz B, et al. Telomere length in type 2 diabetes in males, a premature aging syndrome in Aging Male 2012;15: 54-58)

พ.ศ. ๒๕๕๗ C.E. Elks และ R.A.Scott ศึกษา ทบทวนรายงานหาคำตอบว่าโรคเบาหวานแบบที่ ๒ ทำให้หมวกโครโมโซมสั้น หรือคนหมวกโครโมโซมสั้นเป็นสาเหตุของโรคเบาหวาน เนื่องจากมีการศึกษาแสดงความเป็นไปได้ว่าการมีหมวกโครโมโซมสั้นก่อให้เกิดการชราของเซลล์เบต้าทำให้หลังอินซูลินลดลงและเกิดภาวะทนกลูโคส (Kuhlow D, et al. Telomere deficiency impairs glucose metabolism and insulin secretion. Aging 2010;2:650-8) แต่ ๓ ปีต่อมา J. Zhao และคณะแสดงผลการศึกษาว่าคนหมวกโครโมโซมสั้นเสี่ยงโรคเบาหวาน ๒ เท่าของคนหมวกโครโมโซมยาว (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)

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ ที่มีหรือไม่มี ปื้นหินปูนที่มหานาฬิรัชตโลหิต (Atherosclerosis 2007;195:83-9)

กลุ่มอาการหมวกโครโมโซมสั้น เป็นโรคผิวหนังกรรมพันธุ์ มีลักษณะเวชกรรมไตรลักษณ์ ได้แก่ผิวหนังผิดปกติ เล็บไม่งอก และต่างขาตามเย็บอุเมือก สาเหตุจากการกลายพันธุ์ของหน่วยพันธุกรรม TINF2 (โปรตีนในเซลล์เทอริน คอมเพล็กซ์) และ TERC (ส่วนประกอบของทีโลเมอเรส) : อ้าง ๑. Viprakasit V, Tanphaichitr VS. Recurrent A353V mutation in a Thai family with x-linked dyskeratosis congenita. Haematologica

2001;86:871-2. ๒. เบญจพร พานิชเจริญ, มานพ พิทักษ์ภากร และคณะ. Novel mutation of the TINF2 gene in a patient with dyskeratosis congenita. Case Rep Dermatol 2015; 7:212-9.

วิธีชะลอการกร่อนหมวกโครโมโซม โดย

- ดำเนินวิถีชีวิตอนุรักษ์

- เสริมด้วยทีโลมีเรส (ตัวเติมความยาว) โดยตรง

และโดยอ้อม เช่นใช้ TA65 และสมุนไพรรักษา

วิธีเพิ่มความยาวหมวกโครโมโซม

- มีรายงานจากมหาวิทยาลัยสแตนฟอร์ด สร

ว่าพบวิธีเพิ่มความยาวหมวกโครโมโซมในเซลล์โดยใช้ mRNA ที่ดัดแปลงมีลำดับของ TERT ที่เป็นส่วนประกอบในทีโลมีเรส (Ramunas J, et al. Transient delivery of modified mRNA encoding TERT rapidly extends telomeres in human cells. FESEBJ 2015; 29:1930-9.)

คนหมวกโครโมโซมยาวเสี่ยงโรคมะเร็ง ๙ ชนิด ได้แก่ มะเร็งมดลูก รังไข่ ไต อัณฑะ กระเพาะปัสสาวะ ปอด ไกลโอม่า นิวโรบลาสโตมา และเมลาโนมา; ลดความเสี่ยง ๖ โรค ได้แก่โรคหลอดเลือดหัวใจ แออร์ตาของห้องโป่งพอง อัลซไฮเมอร์ โรคคีลิแอค โรคปอดอินเตอร์สติเชียล และโรคเบาหวานแบบที่ ๑ (A Mendelian Randomization Study 2017. JAMA Oncol published online February 23, 2017)

สรุป

หมวกโครโมโซมที่พิทักษ์ปลายดีเอ็นเอสายคู่ ความสั้นยาวเป็นเพียงต้นทุน ไม่ใช่ข้อมูลสำคัญที่คะแนนอายุและอายุขัย

- อัตราการร่อนบอกอายุขัยดีกว่า ซึ่งขึ้นกับพฤติกรรมปัจเจก และสภาพแวดล้อม เพศ เชื้อชาติและโรคบางโรค

เอกสารสิ่งพิมพ์ของนักวิชาการไทย

๑. ศุภวรรธ เศรษฐบรรจง Supawon Sretabunjong, Satitsri S, Thonnopapakhun W, et al.

The Study on Telomere Length for Age Estimation in a Thai Population. Am J Forensic Med Pathol 2014; 35(2): 148-153.

๒. มานพ พิทักษ์ภากร, สมชัย บวรกิตติ. หมวกโครโมโซม. ธรรมศาสตร์เวชสาร ๒๕๕๘; ๑๕:๑๔๓-๗.

๓. มานพ พิทักษ์ภากร, สมชัย บวรกิตติ. กลุ่มอาการหมวกโครโมโซมสั้น. ธรรมศาสตร์เวชสาร ๒๕๕๙; ๑๖(๓):๕๐๖-๙.

๔. มานพ พิทักษ์ภากร, สมชัย บวรกิตติ. ปัจจัยเกี่ยวกับความยาวหมวกโครโมโซม. ธรรมศาสตร์เวชสาร ๒๕๖๐; ๑๘(๑): ๑๔๐-๕.

๕. นิชาภัทร บวรเศรษฐนันท์ ปรินทร์ ตรีบริงศรีวิทยาม สิ้นสุตา เดชสุภา, และคณะ. วารสารสโมสร Association of leukocyte telomere length and mitochondrial DNA copy number in children from Salamanca, Mexico. จุฬาลงกรณ์เวชสาร ๒๕๖๐; ๖๑(๑): ๑๔๓.

๖. รวิกาญจน์ อธิฐสถิตไพศาล, วรณวิภา เกียรติอุดมพร, นิภาภรณ์ ชีระวัฒน์พงศ์, และคณะ. วารสารสโมสร Osteoarthritis and telomere shortening. จุฬาลงกรณ์เวชสาร ๒๕๖๐; ๖๑(๑): ๑๔๔-๕.

๗. สิ้นสุตา เดชสุภา, วีรศักดิ์ สิงหนัดกิจ, วรวรรณ์ ลิ่มทองกุล, และคณะ. การเปลี่ยนแปลงความยาวเทโลเมียร์ และจำนวนชุดไมโทคอนเดรียดีเอ็นเอ จากเซลล์ขึ้นเอ็นในโรคโพรงกระดูกสันหลังส่วนเอวตีบแคบ: การศึกษานำร่อง. จุฬาลงกรณ์เวชสาร ๒๕๖๐; ๖๑(๔): ๔๙๗-๕๐๙.

๘. กนกอร จันทน์งาม, อรอนงค์ กฤษเพชรรัตน์, ณัฐยา อึ้ง, และคณะ. การตรวจวัดความยาวของเทโลเมียร์จาก Pap smear ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกด้วยเทคนิค SYBR-green quantitative real time PCR. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด ๒๕๖๑; ๓๐(๑):๔๗-๕๑.

๙. Martwachira K, Kaewtunjai N, Tantiwechpikul W, et al. Investigation into a possible association between telomere length in prostate cancer patients and non-prostate cancer

patients. Thai J Urology 2019; 40(2):35-40.

๑๐. Turapra B, Daduang J, Wongwat-tanakul M, et al. Establishment of in-house telomere length measurement using qPCR. Arch AHS (Allied Hlth Sci) 2022; 34(3):44-52.

๑๑. Leelahakul P, .. Bovornkitti S, et al. Telomere length in various age groups of normal body weight Thais and obese Thais. Asian Med J and Alt Med 2020; 2:144-52.

๑๒. Winson P, Leelahakul P,...Bovornkitti S., et al. Telomere length in Thai Buddhist monks and Thai males aged 40 years and above. Mal J Nutri 2020; 28:283-93.

๑๓. สิริพร แซ่มสนิท, อชิรญา มหาสินไพศาล, สายฝน โพธิสุวรรณ. สารพิษเคมีและอิทธิพลต่อความยาวของเทโลเมียร์. วารสารสุขภาพและอาหารเชิงสร้างสรรค์ ๒๕๖๖;๑(๒):๑-๑๓.

๑๔. สมศักดิ์ เทียมเก่า. Telomere susceptibility to cigarette smoke. KUJH 2567; กำลังพิมพ์