

# เอ็ม เอช ซี

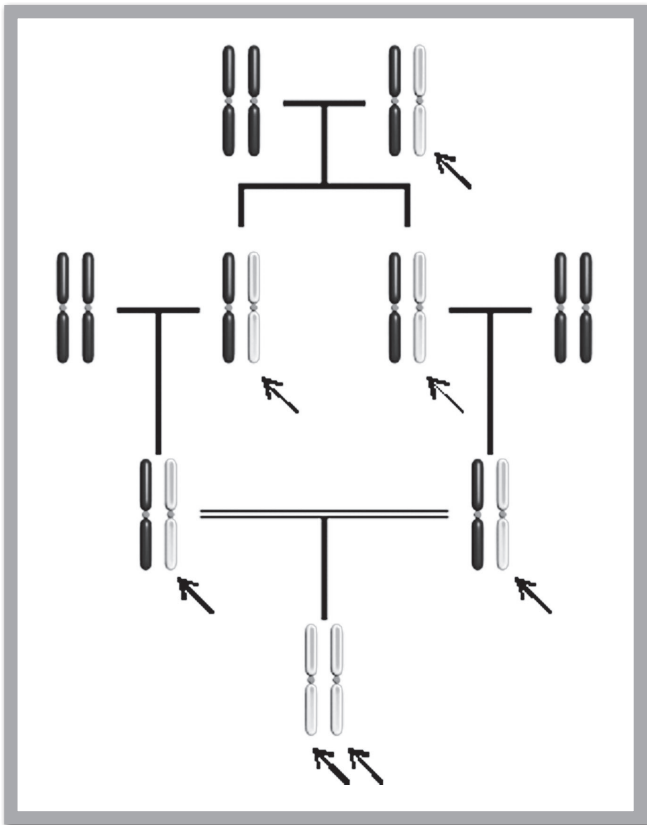


นพ. จักรกฤษณ์ เอื้อสุนทรวัฒนา รศ. นพ. ฉันทชัย สุระ

สวัสดีครับ หลังจากเล่าเรื่องสารกลุ่มหนึ่งบนผิวเม็ดเลือดขาวที่เรียกว่า “ซี” ไปเมื่อตอนที่แล้ว ในตอนนี้ก็จะขอเล่าเรื่องของ เอ็ม เอช ซี บ้างนะครับ

ย้อนกลับไปเมื่อราวๆ 70 ปีก่อน หลังสงครามโลกครั้งที่สองหมาดๆ ในตอนนั้นเราทราบกันว่าถ้าใครอูรีเอาเนื้อเยื่อของสัตว์ตัวหนึ่งไปใส่ให้อีกตัวหนึ่ง เนื้อเยื่อที่ใส่เข้าไปใหม่นี้ก็จะถูกทำลายไป นอกจากว่าสัตว์สองตัวนั้นจะเป็นฝาแฝดกัน ซึ่งในกรณีหลังนี้เนื้อเยื่อที่ใส่เข้าไปนั้นก็จะยังอยู่ต่อไปได้ และเนื่องจากว่าฝาแฝดที่เกิดจากไข่ใบเดียวกันจะมีรหัสทางพันธุกรรมที่เหมือนกันทุกประการ ปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นนี้จึงบ่งชี้ว่าความเข้ากันได้หรือไม่ได้ของเนื้อเยื่อน่าจะถูกกำหนดด้วยปัจจัยทางพันธุกรรมด้วย

ในช่วงนั้น จอร์จ สเนล (George Snell, 1903-1996) นักพันธุศาสตร์ชาวอเมริกันซึ่งมีความสนใจเรื่องมะเร็งและทิงงาน



ภาพที่ 1 การเกิดพันธุ์แท้ (มียีนสองชุดที่เหมือนกัน) ในครอบครัวที่มีการแต่งงานกันเองในเครือญาติจากภาพจะเห็นว่ายีนที่มีลูกศรชี้ถ่ายทอดจากบรรพบุรุษคนหนึ่ง ผ่านมาทั้งทางพ่อและแม่จนกระทั่งมาจับคู่กันเองในรุ่นลูก

ของเขาได้ช่วยกันจับเอาหนูมาคลุมถุงชนแต่งงานกันเองในหมู่พี่น้อง (ซึ่งก็ดูเหมือนว่าหนูจะไม่ได้ไววายอะไรเรื่องนี้) จนกระทั่งได้หนูที่เป็น “พันธุ์แท้” (ศัพท์เทคนิคเรียกว่า homozygous) คือมียีนทั้งสองชุดเป็นแบบเดียวกันในทุกตำแหน่ง และหนูทุกตัวในสายพันธุ์เดียวกันก็ยีนทั้งหมดเหมือนกันด้วยเช่นกัน หรืออีกนัยหนึ่งก็คือ หนูทุกตัวในสายพันธุ์เดียวกันเป็นซูเปอร์ฝาแฝด คือนอกจากจะมีรหัสทางพันธุกรรมที่เหมือนกันทุกประการแล้ว รหัสทางพันธุกรรมพวกนั้นก็ยังเป็นแบบพันธุ์แท้คือทั้งสองชุดเป็นแบบเดียวกันทั้งหมดอีกด้วย ซึ่งแม่ในฝาแฝดที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติก็ยังไม่เป็นพันธุ์แท้ขนาดนี้

ถึงตรงนี้อ้อออกมาไปอีกนิดหน่อยนะครับ คือที่หนูมันเป็นพันธุ์แท้ได้มากขนาดนี้ ก็เนื่องจากว่าเวลาที่มีการแต่งงานกันในหมู่เครือญาติ โอกาสที่ลูกที่ออกมาจะได้ยีนตัวเดียวกันจากบรรพบุรุษตัวเดียวกัน ผ่านมาทั้งทางพ่อและแม่ แล้วมาจับคู่กันพอดีในรุ่นลูก (อย่างในภาพที่ 1) จะเพิ่มมากขึ้นกว่าปกติ ซึ่งอันนี้เป็นสาเหตุที่ทำให้เราพบโรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบพันธุ์ด้อยได้บ่อยกว่าปกติในครอบครัวที่มีการแต่งงานกัน

กลับมาที่หนูของท่านศาสตราจารย์สเนลกันต่อ หลังจากจับหนูผสมไปผสมมาอยู่พักใหญ่ ในที่สุดสเนลก็ได้หนูบางสายพันธุ์ที่มียีนเหมือนกันเกือบทุกตำแหน่ง ต่างกันอยู่เพียงบางตำแหน่งเท่านั้น แต่ที่สำคัญคือมะเร็งที่เกิดขึ้นในหนูตัวหนึ่ง เมื่อนำไปใส่ให้ตัวอื่นในสายพันธุ์เดียวกัน มันจะยังคงโตต่อไปได้ แต่ถ้าใส่ให้กับหนูในสายพันธุ์อื่นๆ มะเร็งนั้นก็ถูกทำลายไป นอกจากนี้สเนลยังพบต่อไปอีกว่าไม่ใช่แต่เฉพาะมะเร็งเท่านั้น แต่เนื้อเยื่อปกติก็มีพฤติกรรมแบบเดียวกัน

- ถึงตรงนี้อ้อซักซ้อมความเข้าใจทีละครั้ง เรารู้ว่า
- (1) ความเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อถูกกำหนดโดยพันธุกรรม เพราะมีแต่เนื้อเยื่อของฝาแฝดเท่านั้นที่สามารถเข้ากันได้
  - (2) หนูแต่ละสายพันธุ์ที่สเนลผสมขึ้นมาไม่สามารถรับเนื้อเยื่อซึ่งกันและกันได้ แปลว่ามันควรจะมีความพันธุกรรมส่วนที่ควบคุมการเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อที่แตกต่างกัน
  - (3) แต่เรารู้ว่าหนูพวกนี้มีลักษณะทางพันธุกรรมที่เหมือนกันเกือบทั้งหมด ต่างกันแค่บางตำแหน่งเท่านั้น ดังนั้นเราจึงสรุปได้ว่า
  - (4) พันธุกรรมที่ควบคุมการเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อก็ต้องอยู่ตรงตำแหน่งที่มันต่างกันนั้นแหละ (ช.ต.พ.)

รวบรัดตัดความเลยก็แล้วกันนะครับ ในที่สุดสเนลและทีมงานก็สามารถจำกัดบริเวณของยีนที่ควบคุมการเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อลงมาอยู่ที่จุดหนึ่ง ซึ่งได้รับการตั้งชื่อว่า major histocompatibility locus (พยายามอ่านกันเอาเองก็แล้วกันนะครับ เขียนคำอ่านให้ไม่ไหว ยาวเกิน) คำนี้ถ้าแปลเป็นไทยก็คง

ประมาณ “ตำแหน่งควบคุมความเข้ากันของเนื้อเยื่อหลัก” จาก histo ซึ่งแปลว่า “เนื้อเยื่อ” กับ compatibility “ความเข้ากันได้” คำว่า histo นี้จริงๆ มีที่มาจากภาษากรีก histos ซึ่งจริงๆ แล้วไม่ได้แปลว่าเนื้อเยื่อ แต่แปลว่า ห่อหรือใย ซึ่งมาจากคำว่า histasthai “ตั้ง, ยืน” ซึ่งก็มาจากคำว่า \*sta ในภาษาอินเดีย-ยุโรปโบราณ ในภาษาสันสกฤต คำนี้ก็คือคำว่า “สถา” ที่เราเห็นบ่อยๆ ในภาษาไทยนั่นเอง (ไหนนะครับ ไม่เคยเห็นหรือ คงจะเคยเห็นแต่ไม่ทราบว่าต้นศัพท์เป็นคำนี้มากกว่ามังครับ อย่างคำว่า สถาณ สถาปนา สถาบัน สถิติ สถิติ สถาพร ใจครับ สังเกตว่าความหมายมันจะออกแนว ตั้งอยู่ ยืนยง อะไรทำนองนี้จริงไหมครับ) คำว่า histos นี้ถูกเลือกมาใช้โดยผู้เขียนตำราทางการแพทย์ในคริสต์ศตวรรษที่ 19 ว่าเป็นคำกรีกที่เหมาะสมที่สุดสำหรับจะนำมาใช้เรียกเนื้อเยื่อ (อันนี้ผมเข้าใจว่าคนกรีกโบราณคงจะไม่มีคำเรียกเนื้อเยื่อโดยตรงถ้ามีก็คงจะถูกเลือกใช้ไปแล้วแต่จะว่าไปคำว่า “เนื้อเยื่อ” ที่เราบัญญัติขึ้นใช้ในภาษาไทยก็มีความหมายทำนองเป็นเยื่อๆ ใยๆ เหมือนกันนี่) เราก็เลยมีวิชาชื่อว่า histology (มิถุนวิทยา (เป็นศัพท์บัญญัติแพทยศาสตร์ บัญญัติไว้ตั้งแต่เมื่อสิบปีที่แล้ว แต่ตั้งแต่เกิดมาผมก็เพิ่งเคยเห็นคำนี้เป็นครั้งแรกตอนเขียนต้นฉบับเรื่องนี้แหละ) หรือวิทยาเนื้อเยื่อ (อันนี้เป็นศัพท์บัญญัติพฤกษศาสตร์ แต่ผมว่าผมคุ้นกับคำนี้มากกว่านะครับ) สำหรับให้นักศึกษาแพทย์สอบมาจนถึงปัจจุบัน

Major histocompatibility locus ที่สเน็ลและทีมงานค้นพบนี้ อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 17 (ของหนู) ใกล้เคียงกับยีนที่ควบคุมหมู่เลือดแบบหนึ่งที่เรียกว่า แอนติเจน II (คือเบอร์ 2 ไม่ใช่เลข 11) มันก็เลยถูกเรียกว่า histocompatibility-2 หรือ H-2 ซึ่งต่อมาก็พบว่าในบริเวณนี้มียีนอยู่หลายยีนที่ถูกถ่ายทอดเป็นชุดเดียวกันและทำหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับความเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อในที่สุดยีนในบริเวณนี้จึงได้รับชื่อเรียกรวมๆ กันว่า major histocompatibility complex หรือเรียกย่อๆ ว่า MHC นั่นเอง

การค้นพบ MHC ของสเน็ลนี้ ทำให้เขาได้รับรางวัลโนเบลสาขาสรีรวิทยาหรือการแพทย์ (คือถ้าตีความตามพินัยกรรมของโนเบลจริงๆ ชื่อรางวัลนี้น่าจะเลือกเรียกสาขาใดสาขาหนึ่งตามแต่ผลงานของผู้ได้รับรางวัลในปีนั้น แต่งานของสเน็ลนี้ผมก็ตัดสินใจไม่ถูกเหมือนกันว่ามันสรีรวิทยาหรือการแพทย์กันแน่ แต่ไหนๆ ในทางปฏิบัติคณะกรรมการตัดสินก็จะประกาศรวมเป็นสองสาขาเป็นประจำอยู่แล้ว ก็เอาเป็นว่าเรียกตามแบบนี้ก็แล้วกันนะครับ) เมื่อปี พ.ศ. 2523 ร่วมกันกับ ฌอง โดเซต์ (Jean Dausset, 1916-2009) และ บาร์รูช เบนนาเซราฟ (Baruj Benacerraf, 1920-2011) แต่รายงานข่าวไม่ได้บอกว่า บรรดาหนูๆ (หมายถึงหนูๆ ที่มีสีขา) ของสเน็ลได้ทำอะไรกันบ้าง

หลังจากการค้นพบ MHC ในหนูโดยสเน็ล ก็มีความพยายามที่จะหา ยีน MHC นี้ในคน แต่เนื่องจากเราไม่สามารถ

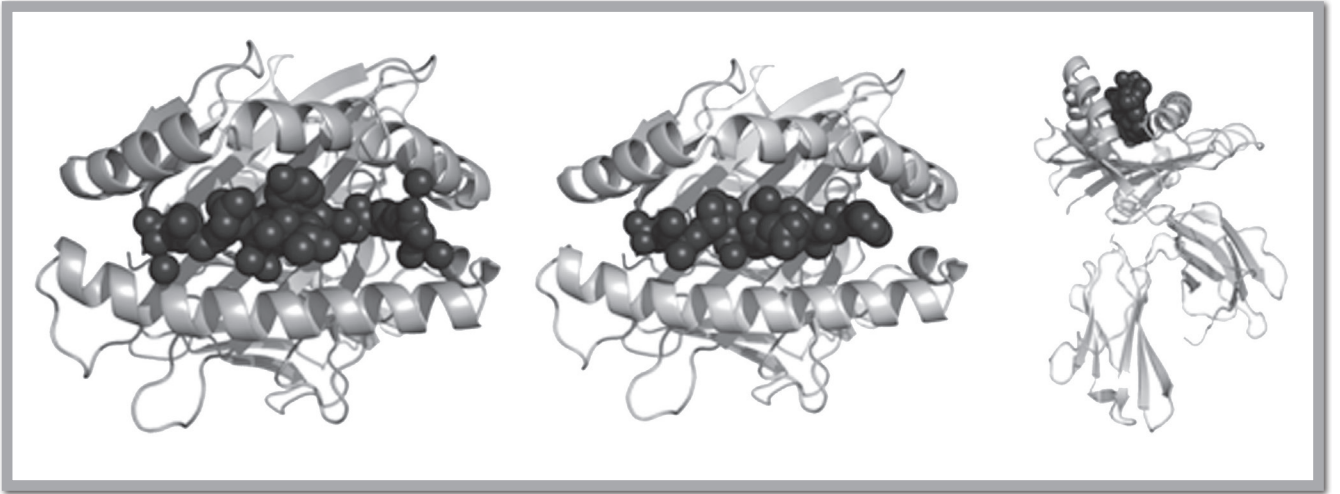
จับคนมาคลุมถุงชนกันในหมู่พี่น้องแบบนั้นได้ ตอนนั้นก็เลยเชื่อกันว่าคงจะอีกนานกว่าจะหา ยีน นี้ในคนเจอ แต่ปรากฏว่าเพียงราวๆ 10 ปีหลังจากนั้น โดเซต์ ซึ่งเป็นแพทย์ด้านโลหิตวิทยาชาวฝรั่งเศส กับผู้ร่วมงานของเขา ก็สังเกตเห็นว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับเลือดบ่อยๆ จำนวนหนึ่งสร้างภูมิต้านทานที่สามารถทำลายเม็ดเลือดขาวในเลือดที่ใส่เข้าไปได้ โดยที่เม็ดเลือดขาวของตัวเองไม่เป็นอะไร ซึ่งโดเซต์ก็สรุปได้อย่างถูกต้องว่าเขาได้ค้นพบบริเวณที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมในมนุษย์ และเรียกโปรตีนที่ถูกจับโดยแอนติบอดีเหล่านี้ว่า human leukocyte antigen (HLA ซึ่งแปลตามตัวก็คือ “แอนติเจนบนเม็ดเลือดขาวของมนุษย์”) การศึกษาในระยะต่อมายังทำให้ทราบว่า HLA ก็มีผลต่อการเข้ากันได้ของเนื้อเยื่ออื่นๆ นอกจากเม็ดเลือดขาวและโปรตีนที่ถูกสร้างโดยยีนใน H-2 ก็มีโครงสร้างเหมือนกันกับโปรตีนที่ถูกสร้างมาจากยีนใน กลุ่ม HLA อีกด้วย จึงทำให้สามารถสรุปได้ว่าทั้งคู่เป็นยีนกลุ่มเดียวกันนั่นเอง

หลังการค้นพบ MHC และ HLA แล้ว ก็ยังเหลือปัญหาค้างคาใจนักวิทยาศาสตร์อยู่อีกอย่างหนึ่งคือเท่าที่ทราบกันในตอนนั้น หน้าที่ของยีนพวกนี้ มีแต่ที่เกี่ยวข้องกับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อเท่านั้น และเนื่องจากการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไม่ใช่สิ่งที่เกิดขึ้นได้ในธรรมชาติ จึงเป็นเรื่องแปลกมากที่ยีนที่ควบคุมเรื่องเหล่านี้จะยังคงเหลือรอดมาได้จนถึงปัจจุบัน

ถึงตรงนี้อ่อนนุชขอยุติความอีกนิดนะครับ คือโดยธรรมชาติในเวลาที่มีการแบ่งเซลล์มันจะมีโอกาสเกิดความผิดพลาดในการคัดลอกรหัสทางพันธุกรรมได้อยู่นิดหน่อย ซึ่งถ้าความผิดพลาดนี้เกิดขึ้นในยีนที่มีความจำเป็นต่อร่างกาย และความผิดพลาดนั้นทำให้ยีนทำงานได้แยกลง ตัวสิ่งมีชีวิตเจ้าของยีนที่มีความผิดพลาดนั้นก็จะม้อัตรการรอดชีวิตต่ำกว่าคน/ตัวอื่นๆ ตามไปด้วย ซึ่งก็ทำให้ยีนที่มีความผิดพลาดมีแนวโน้มถูกกำจัดออกไป ไม่ถ่ายทอดต่อไปยังรุ่นถัดไป

ทำไมไม่ถ่ายทอดนะหรือ? ก็ในทางพันธุศาสตร์ประชากร คำว่า “การรอดชีวิต” หมายความว่า มีชีวิตอยู่และสามารถมีลูกหลานสืบเผ่าพันธุ์ต่อไปได้ ถ้ามีชีวิตอย่างเดียว ไม่สามารถมีลูกได้ ก็มีค่าเท่ากับไม่รอดชีวิต (นะสิ) ดังนั้นถ้าบอกว่าความผิดพลาดนั้นทำให้ อัตรา “การรอดชีวิต” ลดต่ำลง ก็แปลว่ามันทำให้โอกาสที่จะมีลูกได้ ลดลงไปโดยปริยาย (งลละ) ไม่ว่าจะเกิดจากการที่ตายไปก่อนจะมีลูก หรือไม่ตายแต่ไร้ทายาทมีลูกไม่ได้ก็ตาม

ที่นี่ ในทำนองกลับกัน ถ้าความผิดพลาดไปเกิดในบริเวณที่ไม่ได้มีความจำเป็นต้องใช้งาน อย่างในยีนที่ควบคุมเรื่องความเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อ ซึ่งในประวัติศาสตร์ 2 ล้านปีของเผ่าพันธุ์มนุษย์ไม่เคยเห็นว่าจะต้องใช้ (จนกระทั่งเมื่อไม่กี่สิบล้านปี ซึ่งเป็นเวลาเพียงชั่วพริบตาในทางวิวัฒนาการ) เจ้าของยีนที่มีความผิดพลาดอันนั้นก็เลยยังคงมีทายาทมีลูกมีหลานได้ตามปกติ ยีนที่มีความผิดพลาดอันนั้นก็เลยถูกส่งต่อไปเรื่อยๆ และวันดีคืนดีก็จะ



ภาพที่ 2 แบบจำลองโครงสร้างโมเลกุล MHC ส่วนที่อยู่บนเซลล์ จับกับชิ้นส่วนนิวคลีโอโปรตีนของไวรัสสองชนิด (รูปซ้ายเป็น VSV-8 จากไวรัส vesicular stomatitis ส่วนรูปกลางและขวาเป็น SEV-9 จากไวรัสเซินไค) รูปซ้ายและกลางเป็นการมองลงไปจากด้านบน จะเห็นว่าด้านบนของ MHC มีลักษณะคล้ายปากคาบาเอาแอนติเจนไว้อยู่ ส่วนรูปขวาเป็นการมองจากด้านข้างที่มาก ข้อมูลตำแหน่งอะตอมจาก PDB: 2VAA และ 2VAB (Fremont et al, 1992) สร้างภาพด้วยโปรแกรม PyMol 1.5.0

เกิดความผิดพลาดเพิ่มขึ้นมาอีกและก็จะถูกส่งต่อไปอีกเรื่อยๆ จนในที่สุดยีนนั้นก็จะหมดสภาพไป ซึ่งในจินตนาการของมนุษย์เอง ก็มีเศษซากทางวิวัฒนาการลักษณะนี้อยู่เป็นจำนวนมาก

สรุปอีกทีก็คือว่ามันไม่น่าจะเป็นไปได้ที่ MHC จะเหลือรอดมาจนถึงปัจจุบันถ้าหน้าที่ของมันมีแค่ควบคุมเรื่องความเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อเท่านั้น ซึ่งผู้ที่ไขปริศนานี้ก็คือ...(ถูกต้องนะครับ) บารุช เบนนาเซราฟ นั่นเอง (ก็เขาได้รางวัลกันสามคน จะปล่อยให้ได้โชว์อยู่แค่สองคนได้ไงละ)

เบนนาเซราฟและคณะพบว่าความสามารถของหนูตะเภาในการสร้างแอนติบอดีต่อสารบางชนิดจะแตกต่างกันไปตามแต่สายพันธุ์ และความสามารถในการสร้างแอนติบอดีที่ต่างกันนี้มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบพันธุ์เด่น ซึ่งเขาเรียกยีนนี้ว่ายีนควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immune response gene: Ir) และจากการศึกษาต่อมาเขาก็ปรากฏว่ายีน Ir นี้อยู่ในบริเวณเดียวกันกับ MHC นั่นเอง

ในปัจจุบันเราทราบว่ายีน Ir จริงๆ แล้วก็คือ MHC จริงๆ นั่นแหละ ซึ่งก็แปลว่า MHC มีหน้าที่เกี่ยวกับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันด้วย (ซึ่งเป็นเหตุผลว่าทำไมมันจึงคงอยู่มาได้จนถึงปัจจุบัน)

หน้าที่หลักของ MHC จริงๆ แล้วคือการจับกับแอนติเจนแปลกปลอมเพื่อเอาไปส่งให้กับพวก ที-ลิมโฟไซต์ อีกทั้งที่ตรงๆ อย่างนี้ก็เพราะว่าในสภาวะปกติ ที-เซลล์ที่มีความจำเพาะกับแอนติเจนแบบใดแบบหนึ่งอยู่ไม่มาก แต่เซลล์พวกนี้จำเป็นต้องกระจายกำลังกันเดินทางตรวจตราไปทั่วร่างกาย ถ้าไม่มีผู้ช่วย โอกาสที่ ที-เซลล์ จะบังเอิญไปเจอกับสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกายได้จะค่อนข้างต่ำ ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันไม่ค่อยมีประสิทธิภาพ

เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจจับสิ่งแปลกปลอม ร่าง

กายจึงหาเซลล์มาทำหน้าที่สายสืบมาให้กับ ที-เซลล์ อีกทั้งเซลล์พวกนี้เรียกรวมๆ กันว่า antigen presenting cell (APC แปลตรงๆ ตัวก็คงประมาณ “เซลล์นำเสนอแอนติเจน”) ตัวที่มีบทบาทสำคัญมีชื่อว่า “เดนไดรติกเซลล์” (dendritic cell: “เซลล์ที่มีกิ่งก้าน”) ซึ่งเป็นญาติกันกับเม็ดเลือดขาวพวกโมโนไซต์ เซลล์พวกนี้จะอยู่ตามอวัยวะต่างๆ ของระบบน้ำเหลืองภายในส่วนเนื้อเยื่อของอวัยวะภายในต่างๆ ตลอดจนถึงผิวหนัง ลำไส้ และทางเดินหายใจ

เมื่อเจอกับสิ่งแปลกปลอม (เช่นเชื้อโรคต่างๆ) พวกเอพีซีก็จะจับเอาเศษชิ้นส่วนโปรตีนจากสิ่งแปลกปลอมเหล่านั้นมาแปะตรงส่วนที่มีรูปร่างคล้ายๆ ปากของโมเลกุล MHC ของมัน (ดูภาพที่ 2 ประกอบด้วยนะครับ) ซึ่งส่วนนี้เป็นส่วนที่ยื่นออกมาข้างนอกเซลล์ (ประมาณว่าแปะโชว์ไว้ให้เห็นชัดๆ ใจล่ะ) แล้วตัวมันก็จะเดินทางเข้าไปยังต่อมน้ำเหลืองเพื่อรอเจอกับ ที-เซลล์

ฝ่าย ที-เซลล์ ซึ่งเดินทางตรวจไปตามท่อ้ำเหลืองและต่อมน้ำเหลืองต่างๆ เมื่อมาเจอกับชิ้นส่วนวัตถุแปลกปลอมที่ถูกหนีบไว้เอาไว้ใน MHC และโมเลกุลที่เรียกว่า T-cell receptor บนผิวของมันสามารถจับกับ MHC + วัตถุแปลกปลอมนั้นได้พอดี (ซึ่งแปลว่า ที-เซลล์ ตัวนั้นมีความจำเพาะกับแอนติเจนชนิดนั้น) ก็จะทำให้มันถูกกระตุ้นขึ้นมา และก็จะไปกระตุ้นให้ร่างกายสร้างลิมโฟไซต์ที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนชนิดนั้นเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว แต่ถ้า ที-เซลล์ จับไม่พอดี ก็แปลว่า ที-เซลล์ ตัวนั้นไม่ได้จำเพาะกับแอนติเจนชนิดนี้ ก็จะไม่เกิดอะไรขึ้น เอพีซี ก็จะยังคงโชว์แอนติเจนบน MHC ของมันต่อไป จนกว่าจะเจอกับ ที-เซลล์ ที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนนั้นในที่สุด ซึ่งกระบวนการทั้งหมดนี้ก็จะทำให้ร่างกายสามารถตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมได้อย่างรวดเร็วและเฉพาะเจาะจง

ถึงตรงนี้มีรายละเอียดปลีกย่อยอีกนิดหน่อย ซึ่งผมแอบ

ติดหน้าเอาไว้เมื่อตอนที่แล้ว คือจริงๆ แล้วยืนในกลุ่ม MHC นี้ยังแบ่งย่อยออกได้เป็น 3 กลุ่ม (อยู่ในบริเวณใกล้ๆ กันทั้งหมดนั่นแหละ) เรียกว่า MHC class I, II และ III (ตั้งชื่อกันตรงๆ อย่างนี้แหละ คงจะซีเกียจหาชื่อหรูๆ ให้แล้วมั้ง) ในจำนวนนี้มี MHC class I และ class II ที่ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจนแต่หน้าที่นี้เขาก็แบ่งกันทำโดย MHC class I จะเสนอเฉพาะแอนติเจนที่มาจากภายในเซลล์ส่วน MHC class II จะเสนอเฉพาะแอนติเจนที่มาจากนอกเซลล์เท่านั้น

ที่ต้องแบ่งหน้าที่กันแบบนี้ก็เพราะว่า ที-เซลล์ ที่ถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนบน MHC แต่ละกลุ่มเป็นคนละชนิดกัน โดย MHC class I จะกระตุ้น ที-เซลล์ ที่มีโมเลกุลซีดี 8 อยู่บนผิว (ถ้าจำได้จากตอนที่แล้ว ที-เซลล์ ที่มี CD8 อยู่บนผิว ก็คือ cytotoxic T-cell หรือ ที-เซลล์ พิฆาตของเรานั่นเอง) ซึ่ง ที-เซลล์ พวกนี้ก็จะทำหน้าที่ทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อโรคร้ายภายใน (ไอเดียก็คือเชื้อพวกนี้จำเป็นต้องอยู่ในเซลล์ ถ้าทำลายเซลล์ที่มีเชื้ออยู่ซะ เชื้อโรคก็ต้องพลอยตายไปด้วยอยู่แล้ว (สมน้ำหน้า) ไม่ต้องไปออกแรงไล่ฆ่าเชื้อโรคเองให้เหนื่อยโงะ ใครจะเอาไอเดียนี้ออกไปกำจัดแมลงสาบที่บ้านก็เชิญได้ตามสะดวกนะครับ) ส่วน MHC class II จะกระตุ้น ที-เซลล์ ชนิดที่มีโมเลกุลซีดี 4 อยู่บนผิว ซึ่งก็คือ helper T-cell หรือ ที-เซลล์ “ผู้ช่วย” นั่นเอง ที-เซลล์ ชนิดนี้ เมื่อถูกกระตุ้นแล้ว ก็จะบอก บี-เซลล์ ที่มีความจำเพาะกับแอนติเจนชนิดเดียวกันกับของมันให้เพิ่มจำนวนขึ้นและรีบสร้างแอนติบอดีออกมาซึ่งแอนติบอดีนี้ก็จะเป็นตัวไปกำจัดสิ่งแปลกปลอมที่อยู่นอกเซลล์อีกที

ถึงแม้ว่า MHC/HLA จะมีประโยชน์มากมายขนาดนี้ แต่เมื่อถึงเวลาที่เรจะต้องปลูกถ่ายอวัยวะมันกลับสร้างปัญหาขึ้นมาทั้งนี้ก็เนื่องจากว่ามันเป็นชุดของยีนที่มีความหลากหลายสูงมากในประชากร โอกาสที่คนสองคนที่ไม่ได้เป็นญาติสายตรงจะมี HLA ที่เหมือนกันจึงค่อนข้างจะต่ำ เมื่ออวัยวะที่มี HLA ต่างออกไปถูกใส่เข้าไปในร่างกาย มันจึงมักจะถูกจับได้และถูกระบบภูมิคุ้มกันของผู้รับทำลายไปในเวลาไม่นาน (หรือกรณีที่แยกว่านั้น ถ้าเนื้อเยื่อที่ใส่เข้าไปเป็นเนื้อเยื่อที่มีหน้าที่สร้างภูมิคุ้มกันเสียเองอย่างเช่นไขกระดูก ก็อาจจะเกิดปัญหาในลักษณะกลับกันคือ เซลล์เม็ดเลือดขาวที่สร้างขึ้นใหม่มาทำลายอวัยวะต่างๆ ของผู้รับแทน) ในการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อหรืออวัยวะแต่ละครั้ง จึงต้องมีการตรวจความเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อเสียก่อน ซึ่งก็คือการตรวจว่า HLA เหมือนหรือต่างกันมากน้อยแค่ไหนนั่นเอง (สังเกตว่าช่วงนี้ผมใช้คำว่า HLA แทน MHC นะครับ เนื่องจากถ้าเป็นการพูดถึงยีนกลุ่มนี้ในคน ในเรื่องที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับนำเสนอแอนติเจน เราจะนิยมเรียกมันว่า HLA มากกว่า)

ถึงตรงนี้เดี๋ยวขออนุญาตขยักเรื่อง HLA กับการปลูกถ่ายอวัยวะไว้ขยายความต่อในตอนหน้านะครับ สวัสดีครับ

## เกร็ดเล็กเกร็ดน้อย

### เอ็มเอชซีกับการเลือกคู่ครอง

อะไรนะ ? เอ็มเอชซี ? การเลือกคู่ครอง ?

ไม่น่าเชื่อนะครับว่ามีคนอดสาห์ไปทำการวิจัยแล้วพบว่าคนเรานั้นแนวโน้มที่จะเลือกคู่ครองที่มี เอ็มเอชซี แบบที่ต่างไปจากตัวเอง มากกว่าที่จะเลือกคนที่มีเอ็มเอชซีคล้ายกันกับตนเอง (อันที่จริงเขาเจอว่าในกลุ่มตัวอย่างคู่สมรสของเขาเนี่ย มีความคล้ายคลึงกันของ เอ็มเอชซีน้อยกว่าค่าที่ควรจะเป็น ถ้าการแต่งงานเป็นแบบสุ่มเมื่อเทียบกับ เอ็มเอชซี (งใหม่) แต่เอาเป็นว่าสรุปแบบข้างต้นนะแหละ ถูกแล้ว)

ดูเหมือนว่าเราจะรู้ว่าที่แฟนมี เอ็มเอชซีต่างกับเรามากน้อยแค่ไหนได้ ด้วยการดมกลิ่น มีการศึกษาพบว่าผู้หญิงในช่วงเจริญพันธุ์มีแนวโน้มจะชอบกลิ่นของผู้ชายที่มี เอ็มเอชซี ต่างไปจากตัวเองมากกว่าผู้ชายที่มีเอ็มเอชซีคล้ายคลึงกันกับตัวเอง

สาเหตุของเรื่องนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด (จริงๆ อาจจะบังเอิญก็ได้) แต่เดากันว่าน่าจะเป็นเพราะการแต่งงานกับคนที่มีเอ็มเอชซีที่ต่างออกไปจะช่วยให้เพิ่มความหลากหลายของ เอ็มเอชซีในรุ่นลูก ทำให้ลูกๆ สามารถตอบสนองต่อโรคติดเชื้อต่างๆ ได้ดียิ่งขึ้น ยีนที่ทำให้คนมีแนวโน้มจะเลือกคนที่มีเอ็มเอชซีต่างไปจากตัว จึงมีโอกาที่จะผ่านต่อไปยังรุ่นลูกหลานได้ดีกว่า ลักษณะนี้จึงถูกคัดเลือกเอาไว้โดยปริยาย

### เอกสารอ้างอิง

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (2012) Cellular and molecular immunology, 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders.
2. Chaix R, Cao C, Donnelly P (2008) Is mate choice in humans MHC-dependent? PLoS Genet 4(9): e1000184. doi:10.1371/journal.pgen.1000184
3. Fremont DH, Matsumura M, Stura EA, Peterson PA, Wilson IA (1992) Crystal structures of two viral peptides in complex with murine MHC class I H-2Kb. Science 257: 919-927.
4. Harper D. Online etymology dictionary. URL: <http://www.etymonline.com/>
5. Klein G (1992) Award ceremony speech [1980]. In: Lindsten J, ed. Nobel Lectures in Physiology or Medicine 1971-1980. Singapore: World scientific publishing co.
6. Ober C, Weitkamp LR, Cox N, Dytch H, Kostyu D, Elias S (1997) HLA and mate choice in humans. Am J Hum Genet 61(3): 497-504.
7. Parham P (2009) The immune system, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Garland Science.
8. Snell GD (1992) Studies in histocompatibility. In: Lindsten J, ed. Nobel Lectures in Physiology or Medicine 1971-1980. Singapore: World scientific publishing co. pp. 645-660.
9. Wedekind C, Furi S (1997) Body odour preferences in men and women: do they aim for specific MHC combinations or simply heterozygosity? Proc Biol Sci 264: 1471-1479.
10. Wedekind C, Seebeck T, Bettens F, Paepke AJ (1995) MHC-dependent mate preferences in humans. Proc Biol Sci 260: 245-249.
11. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1980 - Speed Read. Nobelprize.org. 3 Apr 2012 [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1980/speedread.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1980/speedread.html)