

# เอ็ม เอช ซี

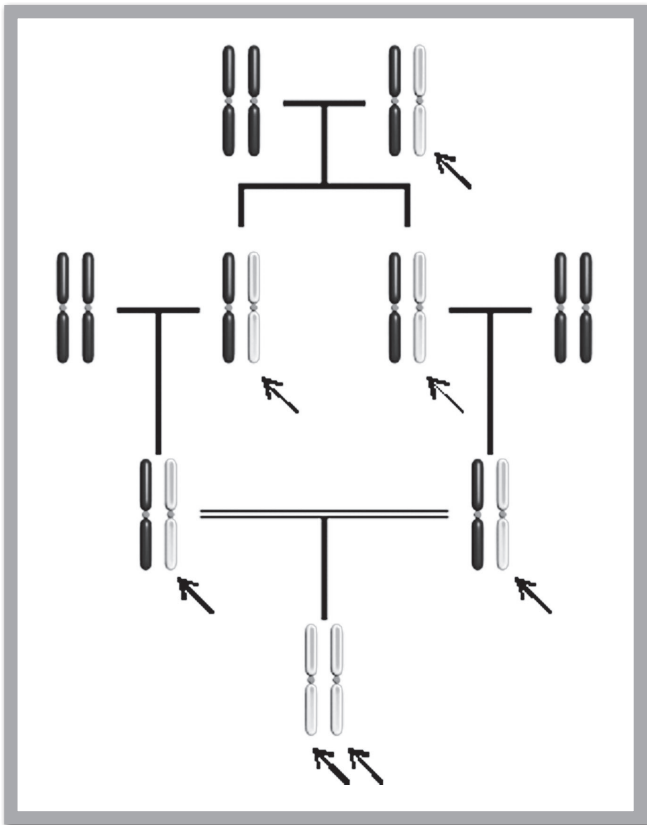


นพ. จักรกฤษณ์ เอื้อสุนทรวัฒนา รศ. นพ. ฉันทชัย สุระ

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 แปลว่ามันควรมีพันธุกรรมส่วนที่ควบคุมการเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อที่แตกต่างกัน
  - (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 นี้จริง ๆ มีที่มาที่น่าสนใจนะครับ มันมาจากคำกรีก histos ซึ่งจริงๆ แล้วไม่ได้แปลว่าเนื้อเยื่อ แต่แปลว่า ห่อหรือใย ซึ่งมาจากคำว่า histasthai “ตั้ง, ยืน” ซึ่งก็มาจากคำว่า \*sta ในภาษาอินเดีย-ยุโรปโบราณ ในภาษาสันสกฤต คำนี้ก็คือนั่น “สถา” ที่เราเห็นบ่อยๆ ในภาษาไทยนั่นเอง (ไหนนะครับ ไม่เคยเห็นหรือ คงจะเคยเห็นแต่ไม่ทราบว่าต้นศัพท์เป็นคำนี้มากกว่ามันครับ อย่างคำว่า สถาน 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 (อันนี้เป็นศัพท์บัญญัติพจนานุกรม แต่ผมว่าผมคุ้นกับคำนี้มากกว่านะครับ) สำหรับให้นักศึกษาแพทย์สอบมาจนถึงปัจจุบัน

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

การค้นพบ MHC ของสเน็ลนี้ ทำให้เขาได้รับรางวัลโนเบล สาขาสรีรวิทยาหรือการแพทย์ (คือถ้าตีความตามพินัยกรรมของโนเบลจริงๆ ชื่อรางวัลน่าจะเลือกเรียกสาขาใดสาขาหนึ่งตามแต่ผลงานของผู้ได้รับรางวัลในปีนั้น แต่งานของสเน็ลนี้ผมก็ตัดสินใจไม่ถูกเหมือนกันว่ามันสรีรวิทยาหรือการแพทย์กันแน่ แต่ไหนๆ ในทางปฏิบัติคณะกรรมการตัดสินก็จะประกาศรวมเป็นสองสาขาเป็นประจำอยู่แล้ว ก็เอาเป็นว่าเรียกตามแบบนี้ก็แล้วกันนะครับ) เมื่อปี พ.ศ. 2523 ร่วมกับ ฌอง โดเซต์ (Jean Dausset, 1916-2009) และ บาร์รูจ เบนนาเซราฟ (Baruj Benacerraf, 1920-2011) แต่รายงานข่าวไม่ได้บอกว่า บรรดาหนูๆ (หมายถึงหนูๆ ที่มีสีขา) ของสเน็ลได้อะไรกันบ้าง

หลังจากการค้นพบ MHC ในหนูโดยสเน็ล ก็มีความพยายามที่จะหายีน MHC นี้ในคน แต่เนื่องจากเราไม่สามารถ

จับคนมาคลุมถุงชนกันในหมู่พี่น้องแบบนั้นได้ ตอนนั้นก็เลยเชื่อกันว่าคงจะอีกนานกว่าจะหายีนนี้ในคนเจอ แต่ปรากฏว่าเพียงราวๆ 10 ปีหลังจากนั้น โดเซต์ ซึ่งเป็นแพทย์ด้านโลหิตวิทยาชาวฝรั่งเศส กับผู้ร่วมงานของเขา ก็สังเกตเห็นว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับเลือดบ่อยๆ จำนวนหนึ่งสร้างภูมิคุ้มกันที่สามารถทำลายเม็ดเลือดขาวในเลือดที่ใส่เข้าไปได้ โดยที่เม็ดเลือดขาวของตัวเองไม่เป็นอะไร ซึ่งโดเซต์ก็สรุปได้อย่างถูกต้องว่าเขาได้ค้นพบบริเวณที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมในมนุษย์ และเรียกโปรตีนที่ถูกจับโดยแอนติบอดีเหล่านี้ว่า human leukocyte antigen (HLA ซึ่งแปลตามตัวก็คือ “แอนติเจนบนเม็ดเลือดขาวของมนุษย์”)

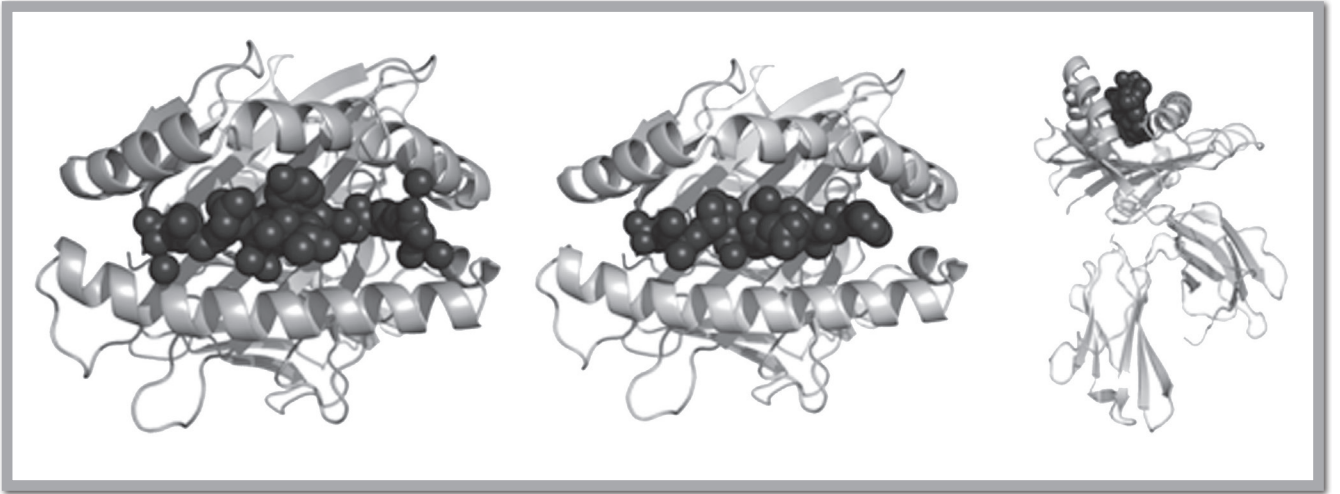
การศึกษาในระยะต่อมายังทำให้ทราบว่า HLA ก็มีผลต่อการเข้ากันได้ของเนื้อเยื่ออื่นๆ นอกจากเม็ดเลือดขาวและโปรตีนที่ถูกสร้างโดยยีนใน H-2 ก็มีโครงสร้างเหมือนกันกับโปรตีนที่ถูกสร้างมาจากยีนใน กลุ่ม HLA อีกด้วย จึงทำให้สามารถสรุปได้ว่าทั้งคู่เป็นยีนกลุ่มเดียวกันนั่นเอง

หลังการค้นพบ MHC และ HLA แล้ว ก็ยังเหลือปัญหาค้างคาใจนักวิทยาศาสตร์อยู่อีกอย่างหนึ่งคือเท่าที่ทราบกันในตอนนั้น หน้าที่ของยีนพวกนี้มันแต่ที่เกี่ยวข้องกับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อเท่านั้น และเนื่องจากการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไม่ใช่สิ่งที่เกิดขึ้นได้ในธรรมชาติ จึงเป็นเรื่องแปลกมากที่ยีนที่ควบคุมเรื่องเหล่านี้จะยังคงเหลือรอดมาได้จนถึงปัจจุบัน

ถึงตรงนี้อ่อนนุชขอยกความอีกนิดนะครับ คือโดยธรรมชาติในเวลาที่มีการแบ่งเซลล์มันจะมีโอกาสเกิดความผิดพลาดในการคัดลอกรหัสทางพันธุกรรมได้อยู่นิดหน่อย ซึ่งถ้าความผิดพลาดนี้เกิดขึ้นในยีนที่มีความจำเป็นต่อร่างกาย และความผิดพลาดนั้นทำให้ยีนทำงานได้แย่งลง ตัวสิ่งมีชีวิตเจ้าของยีนที่มีความผิดพลาดนั้นก็จะมีอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่าคน/ตัวอื่นๆ ตามไปด้วย ซึ่งก็ทำให้ยีนที่มีความผิดพลาดมีแนวโน้มถูกกำจัดออกไป ไม่ถ่ายทอดต่อไปยังรุ่นถัดไป

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

ทีนี้ ในทำนองกลับกัน ถ้าความผิดพลาดไปเกิดในบริเวณที่ไม่ได้มีความจำเป็นต่อใช้งาน อย่างในยีนที่ควบคุมเรื่องความเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อ ซึ่งในประวัติศาสตร์ 2 ล้านปีของเผ่าพันธุ์มนุษย์ไม่เคยเห็นว่าจะต้องใช้ (จนกระทั่งเมื่อไม่กี่ปีมานี้ ซึ่งเป็นเวลาเพียงชั่วพริบตาในทางวิวัฒนาการ) เจ้าของยีนที่มีความผิดพลาดอันนั้นก็ยังคงมีทายาทมีลูกมีหลานได้ตามปกติ ยีนที่มีความผิดพลาดอันนั้นก็ยังคงส่งต่อไปเรื่อยๆ และวันดีคืนดีก็จะ



ภาพที่ 2 แบบจำลองโครงสร้างโมเลกุล MHC ส่วนที่อยู่บนเซลล์ จับกับชิ้นส่วนนิวคลีโอโปรตีนของไวรัสสองชนิด (รูปซ้ายเป็น VSV-8 จากไวรัส vesicular stomatitis ส่วนรูปกลางและขวาเป็น SEV-9 จากไวรัสเซินไค) รูปซ้ายและกลางเป็นการมองลงไปจากด้านบน จะเห็นว่าด้านบนของ MHC มีลักษณะคล้ายปากคาบเอาแอนติเจนไว้อยู่ 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) และจากการศึกษาต่อมา ก็ปรากฏว่ายีน 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 ซึ่งเดินทางตรวจไปตามท่อน้ำเหลืองและต่อมน้ำเหลืองต่างๆ 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 ?

ไม่น่าเชื่อนะครับว่ามีคนอดสาเหไปทำการวิจัยแล้วพบว่าคนเรานั้นแนวโน้มที่จะเลือกคู่ครองที่มี เอ็มเอชซี แบบที่ต่างไปจากตัวเอง มากกว่าที่จะเลือกคนที่มีเอ็มเอชซีคล้ายกันกับตนเอง (อันที่จริงเขาเจอว่าในกลุ่มตัวอย่างคู่สมรสของเขาเนี่ย มีความคล้ายคลึงกันของ เอ็มเอชซี น้อยกว่าค่าที่ควรจะเป็น 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)