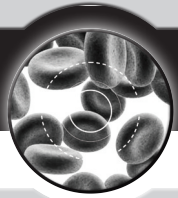


เอช แอล เอ

กับการปลูกถ่ายไขกระดูก

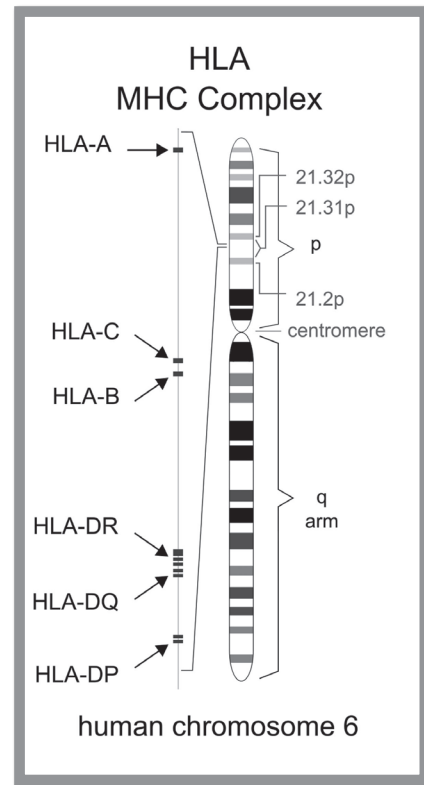
นพ.จักรกรฤกษ์ เอื้อสุนทรวัฒนา รศ.นพ.ฉันทชัย สุระ



สวัสดีครับ ตอนที่แล้วเราพูดถึงเรื่องของ เอ็ม เอช ซี (MHC) หรือ เอช แอล เอ (HLA) ซึ่งเป็นสารที่กำหนดความเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อ สำหรับตอนนี้เชิญล้อมวงกันเข้ามาฟังว่ามีบทบาทอย่างไรต่อการปลูกถ่ายอวัยวะอย่างไรได้เลยนะครับ

อย่างที่ได้นำไปในตอนก่อนๆ แล้วว่าร่างกายของเราสามารถจะตรวจจับและทำลายเซลล์แปลกปลอมได้ โดยอาศัยการดูว่ามีแอนติเจนที่ไม่ใช่ของตัวเองอยู่หรือไม่ ในกรณีที่เซลล์แปลกปลอมนั้นมาจากเนื้อเยื่อของมนุษย์ด้วยกัน แอนติเจนที่จะมีบทบาทสำคัญก็คือกลุ่ม เอช แอล เอ นี้เองโปรตีนในกลุ่ม เอช แอล เอ ถูกสร้างขึ้นตามแบบที่กำหนดไว้ในยีนในกลุ่ม เอช แอล เอ ซึ่งในมนุษย์จะอยู่ในขาข้างสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 6 ในบริเวณนี้มียีนอยู่ใกล้ๆ กันหลายยีน ซึ่งถ้าจำได้จากตอนที่แล้วเราแบ่งยีนในบริเวณนี้เป็น 3 กลุ่ม คือ MHC class I, MHC class II และ MHC class III โดยยีนที่มีบทบาทสำคัญในการปลูกถ่ายอวัยวะจะอยู่ใน class I และ class II เนื่องจากเป็นบริเวณที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมสูง

โดยปกติแล้ว ยีนส่วนใหญ่ของมนุษย์ทุกคนจะมีความคล้ายคลึงกันมากซึ่งเป็นผลมาจากการคัดเลือกพันธุ์ตามธรรมชาติ (ภาษาอังกฤษเรียกว่า natural selection) และการเคลื่อนของความชุกของยีน (genetic drift ยังไม่มีศัพท์บัญญัติภาษาไทยใช้ ขออนุญาตไม่อธิบายเพราะถ้าอธิบายแล้วมันจะต้องยาว แต่เอาเป็นว่ามีแนวโน้มตามธรรมชาติที่ยีนในประชากรจะมีลักษณะเหมือนกันแล้วกันครับ) แต่ในกรณีของยีนใน MHC class I และ II จะต่างออกไป คือมันมีความหลากหลายสูงมากในประชากรปกติ โดยยีนบางยีนในบริเวณนี้ สามารถมีรูปแบบที่แตกต่างกันได้มากกว่า 2,000 แบบ เราพบว่ามีกลไกบางอย่างที่ทำให้ยีนในกลุ่มนี้มีการกลายพันธุ์ที่ทำให้ได้โปรตีนที่แตกต่างไปจากเดิมในอัตราที่สูงกว่าปกติเมื่อเทียบกับการกลายพันธุ์ที่ไม่ได้ทำให้โปรตีนต่างไปจากเดิม ซึ่งดูเหมือนว่ามีกระบวนการทางวิวัฒนาการบางอย่างที่พยายามทำให้ยีนนี้มีความหลากหลายสูงอยู่เสมอ



ภาพที่ 1 แผนที่โครโมโซมคู่ที่ 6 แสดงตำแหน่งของยีนในกลุ่ม เอช แอล เอ จะเห็นว่ายีนทั้งหมดอยู่ในบริเวณใกล้เคียงกันตรงกลางๆ ของขาข้างสั้น (p arm) ของโครโมโซมคู่ที่ 6 โดยยีนในกลุ่ม MHC class I (HLA-A, HLA-C, HLA-B) จะอยู่ออกไปทางด้านปลายของโครโมโซม ในขณะที่ MHC class II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) อยู่เข้ามาทางด้านกลางโครโมโซม สำหรับ MHC class III ซึ่งไม่ได้แสดงไว้ในแผนที่นี้ จะอยู่ระหว่าง MHC class I กับ MHC class II ที่มา: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:HLA.svg> (Philip Deitiker/ Public Domain)

การที่ยีนในบริเวณนี้มีความหลากหลายสูงมากนี้ ทำให้ประชากรมีความทนทานต่อความหลากหลายของเชื้อโรคได้ดี แต่เมื่อมาถึงยุคที่มีการปลูกถ่ายอวัยวะมันกลับสร้างปัญหาเพราะมันทำให้เราหาผู้ให้กับผู้รับที่มีเนื้อเยื่อเข้ากันได้ได้ยาก

ตำแหน่ง	จำนวนแบบของยีน (อัลลีล)	จำนวนแบบของโปรตีน
MHC class I		
HLA-A	2013	1448
HLA-B	2605	1988
HLA-C	1551	1119
MHC class II		
HLA-DRB1	1159	860
HLA-DQB1	176	126

ตารางที่ 1 จำนวนรูปแบบของ HLA ที่พบในมนุษย์จนถึงปัจจุบัน (แสดงเฉพาะบางยีน) จะสังเกตได้ว่าจำนวนแบบของโปรตีนจะไม่มากไปกว่าจำนวนแบบของยีน ทั้งนี้เนื่องจากยีนบางแบบสามารถที่จะให้โปรตีนที่เหมือนกันได้ ที่มา: IMGT/HLA database statistics (<http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/stats.html>), release 3.9.0 ข้อมูล ณ วันที่ 30 กรกฎาคม 2555

ถ้าเป็นไปได้ เวลาหาอวัยวะหรือไขกระดูกมาให้ผู้รับ เราจะพยายามให้ HLA ทุกตำแหน่งเหมือนกันมากที่สุดเท่าที่จะทำได้ เพื่อป้องกันปัญหาอวัยวะหรือไขกระดูกถูกทำลาย (เนื่องจากร่างกายเห็นว่ามี HLA แผลกปลอมเข้ามา) หรือไขกระดูกทำลายเนื้อเยื่อของผู้รับ (เนื่องจากเม็ดเลือดขาวที่สร้างจากไขกระดูกที่ใส่เข้าไปใหม่เห็นว่าร่างกายของผู้รับมี HLA ที่แปลกปลอมเมื่อเทียบกับตัวมันเอง) ในบางครั้งเราไม่สามารถหาเนื้อเยื่อให้มี HLA เหมือนกันทั้งหมดได้ ก็อาจจะพอยอมรับที่ต่างกันบางจุดได้บ้าง แต่ผลการปลูกถ่ายก็จะไม่ดีเท่ากับถ้า HLA เข้ากันได้ทั้งหมด

รายละเอียดในการตรวจ HLA นี้จะแตกต่างกันไปบ้างในแต่ละสถาบัน แต่โดยปกติแล้วก็จะครอบคลุมทั้ง MHC class I และ class II

ความจริงแล้วความยากในการหาผู้ให้กับผู้รับที่เข้ากันได้นี้ ยังมีความซับซ้อนยิ่งไปกว่าความหลากหลายของยีนแต่ละยีนอีกด้วย ทั้งนี้เนื่องจากมียีนที่มีความหลากหลายสูงเกี่ยวข้องกับอยู่หลายยีนในบริเวณใกล้เคียงกัน

ถ้าใครเคยเรียนวิชาชีววิทยา อาจจะเคยได้ยินเรื่องกฎของเมนเดล ซึ่งเป็นข้อสรุปที่บาทหลวง เกรเกอร์ โยฮัน เมนเดล (Gregor Johann Mendel: 1822-1884) ได้จากการทดลองผสมพันธุ์ถั่วลันเตาในสวนที่โบสถ์ของท่าน คุณพ่อเมนเดลสรุปกฎออกมาได้สองข้อจากกรณี ข้อแรกบอกว่าลักษณะทางพันธุกรรมใดๆ จะถูกกำหนดด้วยปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีอยู่เป็นคู่ๆ และเมื่อมีลูก ลูกจะได้ปัจจัยทางพันธุกรรมข้างใดข้างหนึ่งของพ่อ และข้างใดข้างหนึ่งของแม่ มารวมกันเป็นคู่ใหม่ ส่วนข้อสองบอกว่า ลักษณะทางพันธุกรรมต่างๆ ถ่ายทอดอย่างเป็นอิสระจากกัน ถ้าแปลเป็นภาษาในปัจจุบันก็คือ แต่ละยีนมีการถ่ายทอดอย่างเป็นอิสระ ไม่ขึ้นแก่กัน

ถ้าลองคำนวณดูเล่นๆ เฉพาะใน 5 ยีนตามตารางที่ 1 โอกาสที่โครโมโซมหนึ่งจะมียีนทั้ง 5 ตำแหน่งเหมือนกันกับอีกโครโมโซมในประชากร ถ้ายีนมีการถ่ายทอดอย่างอิสระตามกฎข้อสองของเมนเดล จะเท่ากับ 1 ใน $2013 \times 2605 \times 1551 \times 1159 \times 176$ หรือประมาณ 1 ใน 17 ปกฏิ (เท่ากับ 1 ใน 1,700,000,000,000,000 (อ่านว่า 1 ในหนึ่งพันเจ็ดร้อยล้านล้าน) ซึ่งน้อยกว่าโอกาสที่จะถูกรางวัลที่หนึ่ง สลากกินข้างแบ่งบ้างของรัฐบาล (แถวบ้านเรียกล็อตเตอรี่) สองงวดติดกัน (ถ้าซื้องวดละใบทั้งสองงวด) แถมด้วยถูกละท้ายสามตัวอีกหนึ่งงวดเสียอีก) และเนื่องจากว่าในแต่ละคนมีโครโมโซมคู่ที่ 6 อยู่ 2 แห่ง โอกาสที่คนสองคนที่ถูกเลือกมาแบบสุ่มจากในประชากรจะมียีนเหมือนกันทั้ง 10 ตำแหน่ง (แห่งละ 5 ตำแหน่ง มี 2 แห่งก็ 5×2 เท่ากับ 10 ตำแหน่ง) ก็จะเท่ากับตัวเลข เมื่อตะก๊ยก

กำลังสอง ซึ่งเท่ากับ... (กลืนหายใจ...) 1 ใน 275 นหุต นั่นเองครับ (อันนี้เป็นมาตรฐานแบบไทยเดิม ฟังดูไม่เท่าไรใช่ไหมถ้าเขียนแบบสมัยนี้มันจะเท่ากับ 1 ใน 2,750,000,000,000,000,000,000,000,000 (อ่านว่า 1 ใน สองล้านเจ็ดแสนห้าหมื่นล้านล้านล้านล้าน) เท่านั้นเอง นี่ก็ไม่ออกว่าจะเปรียบเทียบกับอะไรแล้วเหมือนกัน)

อ้อ แต่เดี๋ยวก่อนครับ อย่างเพิ่งทำหน้าหมัดหวังอย่างนั้นที่ผมคิดเล่นๆ ให้ดูข้างบนนั้นมีสมมติฐานที่ไม่เป็นความจริงอยู่หลายอย่างครับ จริงๆ แล้วชีวิตมันไม่ได้โหดร้ายอย่างนั้น (มีแต่คนเขียนคอลัมน์ที่แอบขยี้ความจริงไว้ไม่ยอมพูดออกมาทั้งหมดนี้แหละที่อาจจะใจร้ายบ้างเป็นครั้งคราว ทำไม่ถึงเป็นคนแบบนี้ก็ไม่ว่า)

อย่างแรกก็คือ กฎข้อสองของเมนเดลไม่ได้เป็นความจริงเสมอไปครับ กฎข้อนี้ใช้ได้กับเฉพาะในยีนที่อยู่กันคนละโครโมโซม หรือถ้าเป็นโครโมโซมเดียวกันที่อยู่ห่างกันมากพอจนมีโอกาสที่จะเกิดการสลับชิ้นส่วนโครโมโซม (ศัพท์เทคนิคเรียกว่า recombination) ขึ้นในระหว่างสองยีนนั้นได้ แต่ถ้าเป็นยีนที่อยู่บริเวณใกล้เคียงกันอย่างในกลุ่ม HLA มันจะมีแนวโน้มที่จะถ่ายทอดไปด้วยกันทั้งกลุ่ม ดังนั้นรูปแบบของยีนในบริเวณนี้ที่เกิดขึ้นจริง จึงน้อยกว่ารูปแบบที่มันจะสามารถเกิดได้ถ้าแต่ละยีนมีการถ่ายทอดเป็นอิสระจากกันมาก (ดูภาพที่ 2 ประกอบ)

อย่างที่สอง เกี่ยวข้องกับข้อที่แล้วที่ว่ายีนในกลุ่ม HLA จะถ่ายทอดกันมาทุกชุด แต่เนื่องจากว่าชุดของ HLA นี้จะต้องถ่ายทอดต่อๆ กันมาจากบรรพบุรุษ (อาจมีการกลายพันธุ์ระหว่างทางบ้างนิดหน่อย) และเนื่องจากว่าจำนวนบรรพบุรุษของเรามีอยู่จำกัด (ประมาณว่ามนุษย์ 7 พันล้านคนทั้งโลกนี้สืบเชื้อสายมาจากต้นตระกูลไม่เกิน 10,000 ถึง 100,000 คนเมื่อ 1-2 ล้านปีก่อน) ชุดของ HLA ที่พบได้จริงในแต่ละโครโมโซมจึงมีรูปแบบที่จำกัดตามไปด้วย

อย่างที่สาม การคำนวณความน่าจะเป็นที่ผมทำให้ดูมันมีสมมติฐานที่แอบซุกๆเอาไว้อยู่ว่าโอกาสที่จะพบ HLA แต่ละแบบมีเท่าๆ กัน แต่ในความเป็นจริงแล้ว HLA แต่ละแบบมันพบได้บ่อยไม่เท่ากัน บางแบบพบค่อนข้างบ่อย บางแบบก็หายากมาก บางคนจึงอาจจะโชคดีหาเนื้อเยื่อที่เข้ากันได้ง่ายกว่าคนอื่น เหตุผลทั้งหมดนี้ทำให้ยังพอมีโอกาสที่เราจะหาเนื้อเยื่อที่มี HLA เข้ากันได้จากผู้ที่ไม่ใช่ญาติได้บ้าง (แม้ว่าจะยังยากอยู่ดี)

สำหรับในกรณีของคนที่มีพี่น้องน้อง (แท้ๆ เท่านั้น ถ้าเป็นพี่น้องต่างพ่อหรือแม่ หรือลูกพี่ลูกน้อง หรือพี่น้องร่วมโลกจะไม่ได้) สถานการณ์จะต่างออกไป ทั้งนี้เนื่องจากพ่อและแม่ต่างก็มียีนในกลุ่ม HLA กันคนละสองชุดเท่านั้น เมื่อมีลูก ลูกก็จะได้ HLA ชุดหนึ่งในสองชุดของพ่อ และชุดหนึ่งในอีกสองชุดของ

<p>(i)</p> <table border="0"> <tr> <td>HLA-A*03</td> <td>HLA-A*14</td> </tr> <tr> <td>HLA-B*48</td> <td>HLA-B*22</td> </tr> <tr> <td>HLA-DRB1*27</td> <td>HLA-DRB1*07</td> </tr> </table>	HLA-A*03	HLA-A*14	HLA-B*48	HLA-B*22	HLA-DRB1*27	HLA-DRB1*07	<p>(iii)</p> <table border="0"> <tr> <td>HLA-A*03</td> <td>HLA-A*14</td> </tr> <tr> <td>HLA-B*48</td> <td>HLA-B*22</td> </tr> <tr> <td>HLA-DRB1*27</td> <td>HLA-DRB1*07</td> </tr> <tr> <td>HLA-A*03</td> <td>HLA-A*14</td> </tr> <tr> <td>HLA-B*48</td> <td>HLA-B*22</td> </tr> <tr> <td>HLA-DRB1*07</td> <td>HLA-DRB1*27</td> </tr> <tr> <td>HLA-A*03</td> <td>HLA-A*14</td> </tr> <tr> <td>HLA-B*22</td> <td>HLA-B*48</td> </tr> <tr> <td>HLA-DRB1*07</td> <td>HLA-DRB1*27</td> </tr> <tr> <td>HLA-A*03</td> <td>HLA-A*14</td> </tr> <tr> <td>HLA-B*22</td> <td>HLA-B*48</td> </tr> <tr> <td>HLA-DRB1*27</td> <td>HLA-DRB1*07</td> </tr> </table>	HLA-A*03	HLA-A*14	HLA-B*48	HLA-B*22	HLA-DRB1*27	HLA-DRB1*07	HLA-A*03	HLA-A*14	HLA-B*48	HLA-B*22	HLA-DRB1*07	HLA-DRB1*27	HLA-A*03	HLA-A*14	HLA-B*22	HLA-B*48	HLA-DRB1*07	HLA-DRB1*27	HLA-A*03	HLA-A*14	HLA-B*22	HLA-B*48	HLA-DRB1*27	HLA-DRB1*07
HLA-A*03	HLA-A*14																														
HLA-B*48	HLA-B*22																														
HLA-DRB1*27	HLA-DRB1*07																														
HLA-A*03	HLA-A*14																														
HLA-B*48	HLA-B*22																														
HLA-DRB1*27	HLA-DRB1*07																														
HLA-A*03	HLA-A*14																														
HLA-B*48	HLA-B*22																														
HLA-DRB1*07	HLA-DRB1*27																														
HLA-A*03	HLA-A*14																														
HLA-B*22	HLA-B*48																														
HLA-DRB1*07	HLA-DRB1*27																														
HLA-A*03	HLA-A*14																														
HLA-B*22	HLA-B*48																														
HLA-DRB1*27	HLA-DRB1*07																														
<p>(ii)</p> <table border="0"> <tr> <td>HLA-A*03</td> <td>HLA-A*14</td> </tr> <tr> <td>HLA-B*48</td> <td>HLA-B*22</td> </tr> <tr> <td>HLA-DRB1*27</td> <td>HLA-DRB1*07</td> </tr> </table>	HLA-A*03	HLA-A*14	HLA-B*48	HLA-B*22	HLA-DRB1*27	HLA-DRB1*07																									
HLA-A*03	HLA-A*14																														
HLA-B*48	HLA-B*22																														
HLA-DRB1*27	HLA-DRB1*07																														

ภาพที่ 2 แสดงรูปแบบที่เป็นไปได้ของยีนกลุ่ม HLA ในรุ่นลูก เมื่อพ่อ(หรือแม่) มี HLA ตามแบบใน (i) HLA ที่สามารถพบได้ในรุ่นลูกจะมีได้เพียงสองแบบตาม (ii) เท่านั้น ทั้งที่ถ้าพิจารณาตามกฎของเมนเดลมันควรจะเกิดได้แปดแบบตาม (iii) อย่างไรก็ตาม แบบหลังนี้ไม่ได้เกิดขึ้นจริงตามธรรมชาติเนื่องจากว่ายีนทั้งหมดอยู่ในบริเวณใกล้เคียงกัน มันจึงถ่ายทอดไปด้วยกันทั้งหมด (เหมือนอย่างกับเป็นยีนเดียวกัน)

แม่มารวมกัน ถ้าเผื่อลูกคนนี้เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง จำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก และเขามีน้องอีกคนหนึ่งซึ่งไม่ได้เป็นโรคธาลัสซีเมีย โอกาสที่น้องจะมี HLA ที่เข้ากันกับของเขาได้จะเท่ากับ 1 ใน 4 (เนื่องจากมีโอกาส 1 ใน 2 ที่น้องจะได้ HLA ชุดเดียวกันมาจากพ่อ และในจำนวนนี้อีก 1 ใน 2 ก็จะได้ HLA ชุดเดียวกันมาจากแม่อีกด้วย) แต่ถ้าเราไม่ทราบมาก่อนว่าน้องของเขาเป็นธาลัสซีเมียหรือไม่ สถานการณ์จะต่างออกไปเล็กน้อย เนื่องจากจะมีโอกาสอีกประมาณ 1 ใน 4 ที่น้องจะเป็นธาลัสซีเมียด้วย ดังนั้น โอกาสที่

น้องจะไม่ได้เป็นธาลัสซีเมีย และมีไขกระดูกที่เข้ากับเขาได้ จะเป็น $(1-1/4) \times (1/4)$ หรือประมาณ 19% (ซึ่งแปลว่าถ้ามีครอบครัว 100 ครอบครัวที่มีลูกสองคน คนหนึ่งเราทราบว่าเป็นธาลัสซีเมียและจำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก ลูกอีกคนหนึ่งของประมาณ 19 ครอบครัวจะมีไขกระดูกที่เข้ากันได้และไม่ได้เป็นโรคธาลัสซีเมีย สามารถนำมาปลูกถ่ายให้กับอีกคนหนึ่งได้)

คิดว่าของจบเรื่องHLAไว้แค่นี้ก่อนคราวหน้าพูดถึงเรื่องของในเม็ดเลือดแดงกันบ้าง สวัสดีครับ

เกร็ดเล็กเกร็ดน้อย หลวงพ่อเมนเดล “ตกแต่ง” ผลการทดลองหรือเปล่า? ?

ประมาณ 40 ปีหลังจากที่หลวงพ่เมนเดลตีพิมพ์ผลงานวิจัยถั่วลันเตาของท่าน ก็มีคณະนักวิจัยจากมหาวิทยาลัยเคมบริดจ์ นำทีมโดยศาสตราจารย์ วิลเลียม เบทสัน (ซึ่งเป็นผู้แปลผลงานของเมนเดลจากภาษาเยอรมันมาเป็นภาษาอังกฤษเป็นคนแรก) และศาสตราจารย์ เรจินัลด์ พันเนตต์ (ศาสตราจารย์ทางพันธุศาสตร์คนแรกของเคมบริดจ์) ทำการทดลองในลักษณะคล้ายกัน ในถั่วลันเตาหวาน (คือของเมนเดลเป็น garden pea (Pisa sativum) ส่วนของเบทสันและพันเนตต์เป็น sweet pea (Lathyrus odoratus) แต่เอาเป็นว่ามันเป็นพวกถั่วเหมือนกันนะแหละ) ผลปรากฏว่าทีมเคมบริดจ์พบว่าผลการทดลองของเขาขัดกับกฎข้อสองของเมนเดล โดยพบว่าถั่วที่มีดอกสีแดงเข้มมีแนวโน้มที่จะมีเกสรที่ยาว ในขณะที่ถั่วที่มีดอกสีแดงมีแนวโน้มที่จะมีเกสรที่มีลักษณะกลมมากกว่า

ในปัจจุบันเราทราบว่าปรากฏการณ์นี้เกิดจากการที่ยีนที่ควบคุมลักษณะทั้งสองนี้อยู่ในตำแหน่งที่ไม่ห่างกันมากนัก บนโครโมโซม อย่างไรก็ตาม เป็นเรื่องที่น่าจะค่อนข้างบังเอิญสักหน่อยที่เมนเดลซึ่งศึกษาลักษณะถึงเจ็ดอย่างของถั่วลันเตากลับไม่พบปรากฏการณ์นี้เลย (ถั่วลันเตามีโครโมโซม 14 คู่ ถ้าคิดคร่าวๆ โอกาสที่ลักษณะเจ็ดอย่างจะมาจากคนละโครโมโซมกันทั้งหมดโดยบังเอิญจึงมีประมาณ $14C_7/14^7 = 16\%$)

จากการวิเคราะห์ใน “ปัจจุบัน” (Blixt, 1975) ในลักษณะทั้งเจ็ดอย่างที่มีเมนเดลศึกษานี้ สองลักษณะอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 1 สามลักษณะอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 4 ส่วนอีกสองลักษณะอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 5 และ 7 ตามลำดับ ซึ่งในบรรดาลักษณะที่อยู่บนโครโมโซมคู่เดียวกัน สีของเมล็ดและสีดอกซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 1 อยู่ห่างกันมากจนมีการถ่ายทอดที่เป็นอิสระจากกัน เช่นเดียวกับตำแหน่งของช่อดอก ซึ่งอยู่ห่างจากอีกสองลักษณะบนโครโมโซมคู่ที่ 4 จึงเหลือเพียงลักษณะฝักเรียบ-ฝักขรุขระกับต้นสูง-ต้นเตี้ยที่อยู่ในบริเวณที่ไม่ห่างกันมากบนโครโมโซมคู่ที่ 4 ที่เมนเดลควรจะพบการถ่ายทอดที่ไม่เป็นอิสระจากกันได้

ลักษณะ 7 อย่างนี้ ถ้าจับคู่กันจะได้ทั้งหมด $7C_2 = 21$ คู่ เมนเดลรายงานผลเอาไว้ 2 คู่ (สีของเนื้อในกับเมล็ดเรียบหรือขรุขระ และสีดอกกับต้นสูงหรือเตี้ย) และบอกว่ามีอีก 3 คู่ที่เขาทำการทดลองขนาดย่อมๆ ไว้ ซึ่งไม่ได้รวมลักษณะฝักเรียบ-ขรุขระ กับต้นสูง-ต้นเตี้ยเอาไว้ ซึ่งเรื่องนี้ก็คงจะเป็นความบังเอิญ อย่างไรก็ตาม มีผู้ตั้งข้อสังเกตไว้ว่าเมนเดลอาจจะทำการทดลองขนาดเล็กเอาไว้ก่อน แล้วเลือกเอาเฉพาะลักษณะที่เข้ากันได้ดีกับสมมติฐานของเขามาทำต่อเพื่อรายงานผลก็เป็นได้ (เรื่องนี้ผมคิดว่ามีความเป็นไปได้ทั้งสองแบบ)

เรื่องเมนเดลตกแต่งผลการทดลองหรือเปล่านั้น เป็นประเด็นมาก เมื่อเซอร์ โรนัลด์ ฟิชเชอร์ (ซึ่งทั้งนักสถิติและนักพันธุศาสตร์จะรู้จักดีในชื่อ “อาร์ เอ ฟิชเชอร์”) ตั้งข้อสังเกตว่า ผลการทดลองของเมนเดลใกล้เคียงกับค่าคาดหวังทางทฤษฎีมากเกินไปกว่าที่น่าจะเกิดขึ้นได้ในการทดลองจริง (ฟิชเชอร์พบว่าค่าสถิติ chi-square มันต่ำผิดปกติ) หลังจากฟิชเชอร์ตีพิมพ์บทความเรื่องนี้ ก็มีการถกเถียง (คนละอย่างกันกับทุมเถียงนะครับ) กันอย่างมาก อย่างไรก็ตาม จากการวิเคราะห์ในปัจจุบันดูเหมือนว่าผลของเมนเดลจะยังอยู่ในวิสัยที่เกิดขึ้นได้ในการทดลองจริงอยู่ (อาจจะไม่ได้มั่วก็ได้นะ)

เอกสารอ้างอิง

1. Bateson W, Saunders ER, Punnett RC (1905) Experimental studies in the physiology of heredity. Reports to the Evolution Committee of the Royal Society 2, pp. 1–55, 80–99.
2. Blixt S (1975) Why didn't Gregor Mendel find linkage? Nature 256: 206.
3. Fairbanks DJ (2008) Appendix: probability, the binomial distribution, and chi-square analysis. in Franklin A, Edwards AWF, Fairbanks DJ, Hartl DL, Seidenfeld T. Ending the Mendel-Fisher controversy. Pittsburgh: University of Pittsburgh Press, pp. 313-324.
4. Hawks J, Hunley K, Lee S-H, Wolpoff M (2000) Population Bottlenecks and Pleistocene Human Evolution. Mol Biol Evol 17: 2-22.
5. Hongeng S, Pakakasama S, Chuansumrit A, Sirachainan N, Kitpoka K, Udomsubpayakul U, et al (2006) Outcomes of transplantation with related- and unrelated-donor stem cells in children with severe thalassemia. Biol Blood Marrow Transplant 12: 683-687.
6. Leelahavarong P, Chaikledkaew U, Hongeng S, Kasemsup V, Lubell Y, Teerawattananon Y (2010) A cost-utility and budget impact analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe thalassemic patients in Thailand. BMC Health Serv Res 10: 209.
7. Lucarelli G, Gaziev J (2008) Advances in the allogeneic transplantation for thalassemia. Blood Rev 22: 53-63.
8. Mendel GJ (1866/1965) Experiments in plant hybridisation. Translated from German by W. Bateson (1902); edited by J. H. Bennett (1965); with commentar and assessment by Sir Ronald A. Fisher (1936); with a reprint of W. Bateson's biographical notice of Mendel. Edinburgh: Oliver & Boyd.
9. Murphy KP (2012) Janeway's immunobiology. New York: Garland Science.
10. Robinson J, Mistry K, McWilliam H, Lopez R, Parham P, Marsh SGE (2011) The IMGT/HLA Database. Nucleic Acids Res 39 Suppl 1: D1171-6. [database available online at <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/>]