บทที่ 12
พันธุศาสตร์เชิงการเจริญ
(Developmental Genetics)

สิ่งมีชีวิตพวกหลายเซลล์ประกอบด้วยเซลล์ หรือกลุ่มเซลล์ ที่มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง และการทำงานที่แตกต่างกัน เพื่อไปทำหน้าที่เฉพาะอย่างใดอย่างหนึ่ง ทั้งๆที่กลุ่มเซลล์ต่างๆ มีองค์ประกอบของสารพันธุกรรมเหมือนกันทุกประการ เรียกระบวนการพัฒนาเปลี่ยนแปลงนี้ว่า ดิฟเฟเรนทิเอชั่น (differentiation) และเรียกการศึกษากระบวนการนี้ว่า การศึกษาชีววิทยาเชิงการเจริญ (developmental biology)

12.1 การเจริญเติบโตของสิ่งมีชีวิต มี 2 แบบ ได้แก่

12.1.1 <u>การเจริญเติบโตแบบปกติ</u> (normal development)

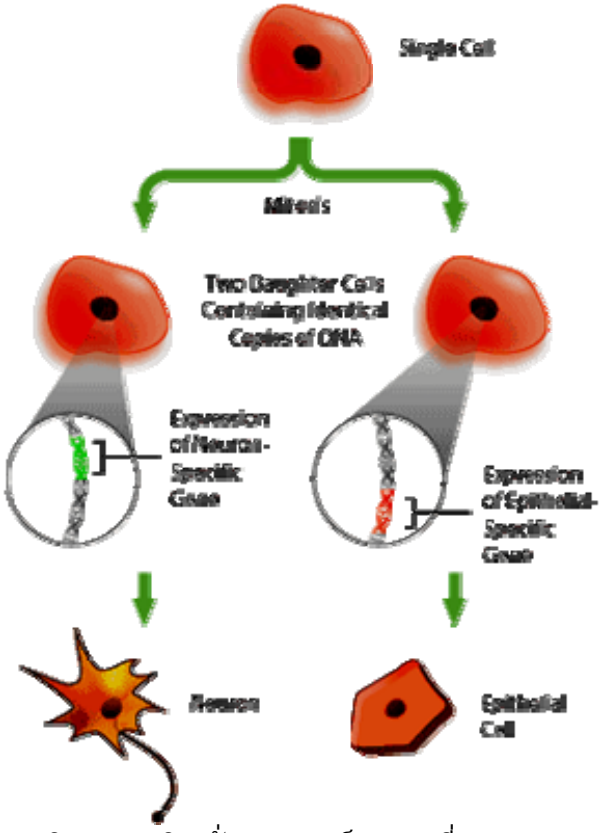
เป็นการเจริญเติบโตของสิ่งมีชีวิตที่เป็นไปตามปกติ มีเหตุการณ์สำคัญๆ เกิดขึ้นหลายอย่างต่อกันตามลำดับ คือ

1. การเติบโต (growth) เป็นการเพิ่มปริมาณ เพิ่มจำนวนเซลล์ และเพิ่มขนาดของเซลล์โดยกระบวนการแบ่งเซลล์แบบไมโทซิส

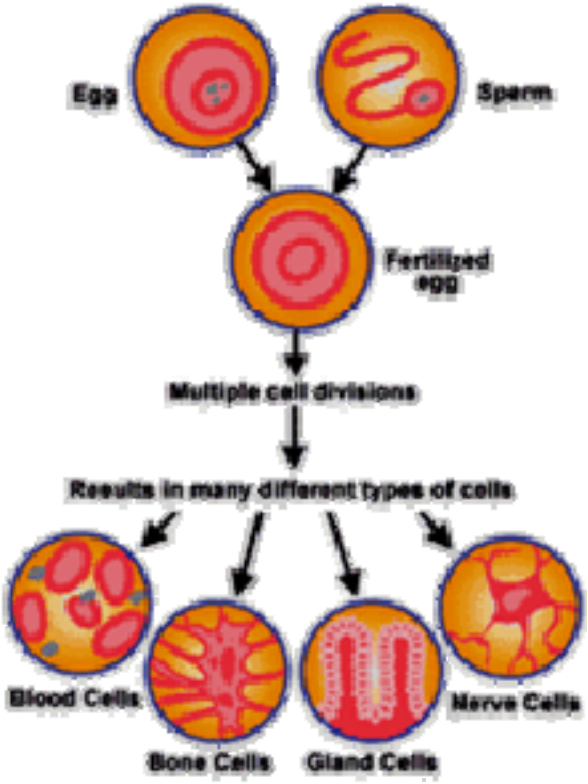
2. ดิฟเฟเรนทิเอชั่น (differentiation) เซลล์ที่ผ่านการแบ่งเซลล์จะเปลี่ยนสภาพไปเพื่อทำหน้าที่เฉพาะอย่าง เรียกกระบวนการนี้ว่า ดิฟเฟเรนทิเอชั่น ทั้งนี้เซลล์แต่ละเซลล์อาจมีหน้าที่แตกต่างกันซึ่งขึ้นอยู่กับการทำงานของยีน หรือกลุ่มยีนนั้นๆ ในช่วงระยะเวลาที่ต่างกัน ทั้งที่เซลล์เหล่านั้นมีองค์ประกอบของสารพันธุกรรมเหมือนกันทุกประการ (รูปที่ 12.1) ตัวอย่างเช่น สิ่งมีชีวิตที่มีการสืบพันธุ์แบบอาศัยเพศ เมื่อไข่และสเปิร์มผสมกันก็จะได้เซลล์ใหม่ คือ ไซโกต ซึ่งมีเพียงเซลล์เดียว ต่อมาไซโกตจะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ให้มากขึ้น เซลล์ใหม่ ๆ ที่ได้จะเปลี่ยนแปลงไป เพื่อไปทำหน้าที่ต่างๆ กัน เช่น เซลล์เม็ดเลือดแดง (ทำหน้าที่ลำเลียงก๊าซออกซิเจน) เซลล์ประสาท (ทำหน้าที่ในการนำกระแสประสาทเกี่ยวกับความรู้สึก) และเซลล์ต่อมไร้ท่อ (ทำหน้าที่สร้างฮอร์โมน) เป็นต้น (รูปที่ 12.2)

ทั้งนี้การเพิ่มจำนวนเซลล์เพื่อการเจริญเติบโต และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เพื่อทำหน้าที่ต่าง ๆ จะเกิดขึ้นในระยะเอมบริโอตลอดเวลา เพื่อสร้างอวัยวะต่างๆขึ้น แต่อัตราเร็วของการสร้างในแต่ละแห่งบนร่างกายจะไม่เท่ากัน ทำให้เกิดรูปร่างของสิ่งมีชีวิตแต่ละชนิดขึ้น นอกจากนี้สิ่งมีชีวิตแต่ละชนิดจะมีแบบแผน และลักษณะต่างๆ เป็นแบบที่เฉพาะตัว และไม่เหมือนกับสิ่งมีชีวิตชนิดอื่นๆ ซึ่งลักษณะต่างๆ เหล่านี้ เป็นลักษณะทางพันธุกรรมที่ถูกควบคุมโดยยีนบนโครโมโซมของสิ่งมีชีวิตชนิดนั้นๆ แต่อย่างไรก็ดีเซลล์ที่ผ่านกระบวนการดิฟเฟเรนทิเอชั่นจนเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่จำเพาะเรียบร้อยแล้ว จะไม่สามารถเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ชนิดอื่นได้อีก ดังนั้นกระบวนการดิฟเฟเรนทิเอชั่นของเซลล์จึงเดินหน้าไปทางเดียวเท่านั้น หรืออาจเรียกว่า terminally differentiated

นอกจากนี้กลุ่มเซลล์บางกลุ่มซึ่งมียีนที่หมดหน้าที่ และไม่แอกทีฟต่อ แต่ถ้าหากยีนทั้งชุดยังคงสภาพเดิม และกลุ่มเซลล์ดังกล่าวถูกนำกลับไปสู่สภาพเดิม (เริ่มต้น) อีกครั้ง จะสามารถทำงานต่อไปได้อีก



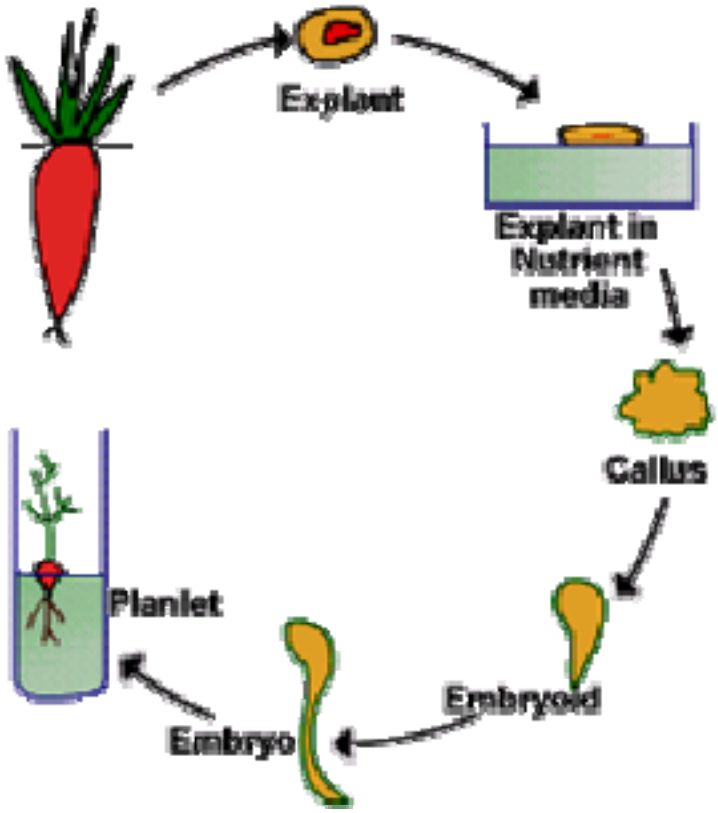
รูปที่ 12.1 กระบวนการดิฟเฟเรนทิเอชั่นของเซลล์ (แหล่งที่มา: http://scienceblogs.com/clock/2006/12/from_two_cells_to_many_cell_di.php)



รูปที่ 12.2 ตัวอย่างเซลล์ที่ผ่านกระบวนการดิฟเฟเรนทิเอชั่นเพื่อไปทำหน้าที่ต่างๆ
(แหล่งที่มา: http://scienceblogs.com/clock/2006/12/from_two_cells_to_many_cell_di.php)

3. การบำรุงรักษา (maintenance) เป็นการรักษาสภาพเดิมให้คงอยู่ ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการเจริญเติบโตไปจนชั่วชีวิต เช่น เมื่อคนเราอายุ 19-20 ปี การเติบโต และดิฟเฟเรนทิเอชั่นถึงแม้จะหยุดไปแล้ว แต่คงยังมีการบำรุงรักษาอยู่ เพื่อรักษาร่างกายอยู่ในภาวะสมดุล ก็ไม่ได้หมายความว่า เซลล์ และส่วนต่างๆของร่างกายจะอยู่นิ่งเฉยเท่านั้น ร่างกายยังคงมีการเจริญเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา และตลอดชีวิต แต่ทว่าได้ผลลัพธ์ออกมาคงที่

นอกจากนี้กระบวนการดิฟเฟเรนทิเอชั่นของเซลล์ยังสามารถพบได้ในเซลล์พืชอีกด้วย ยกตัวอย่างเช่นเมื่อมีการตัดเนื้อเยื่อพืชบางส่วนไปเลี้ยงในอาหารเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อพบว่าเซลล์จากเนื้อเยื่อพืชดังกล่าวสามารถแบ่งตัวต่อไปได้เรื่อยๆ จนเป็นกลุ่มก้อนที่เรียกว่า แคลลัส (callus) และเมื่อนำแคลลัสไปเลี้ยงต่อในอาหารเพาะเลี้ยงที่มีการเขย่าเป็นระยะๆ อย่าง



รูปที่ 12.3 การเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อพืช โดยอาศัยกระบวนการดิฟเฟเรนทิเอชั่น (แหล่งที่มา: http://scienceblogs.com/clock/2006/12/from_two_cells_to_many_cell_di.php)

12.1.2 <u>การเจริญเติบโตแบบผิดปกติ (</u>abnormal development)

การเจริญเติบโตที่ผิดปกติไปนั้นอาจเกิดขึ้นเสมอ และไม่จำเป็นต้องเจ็บป่วยแต่อย่างใด เช่น

1. เกิดจากหน่วยกรรมพันธุ์ (gene) ที่ถ่ายทอดต่อๆกันมาจาก ปู่ ย่า ตา ยาย พ่อ และแม่ เป็นต้น

2. เกิดจากตัวอ่อน เช่น ตัวอ่อนขณะมีการแบ่งเซลล์ จาก 1 เซลล์เป็น 2 เซลล์ แล้วปรากฏว่าเซลล์ทั้ง 2 นั้นขาดจากกันโดยเด็ดขาด ทำให้เซลล์แต่ละเซลล์นั้นเจริญเติบโตไปเป็นตัวอ่อน 2 ตัว หรือกลายเป็นฝาแฝดไป

3. เกิดในผู้ใหญ่ ขณะที่มีการเจริญเติบโตถึงขั้นการบำรุงรักษา เช่น ถ้ามีการกระตุ้นให้การแบ่งเซลล์ ซึ่งตามปกติในชั้นนี้ส่วนใหญ่จะไม่มีการแบ่งเซลล์ของร่างกายเกิดขึ้นแล้ว ครั้นมีอะไรไปกระตุ้นให้มีการแบ่งเซลล์ก็จะทำให้มีการแบ่งเซลล์กันอย่างมากมายจนกลายเป็นเนื้องอก หรือมะเร็งไป

12.2 กลไกควบคุมการทำงานของยีน

ถึงแม้นักวิทยาศาสตร์จะทราบดีว่ายีนทำหน้าที่ควบคุมการสังเคราะห์โปรตีน โดยเฉพาะเอนไซม์ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการเมทาบอลิซึม และการดำรงชีวิต ดังนั้นต่อมาจึงมีการศึกษากลไกการปรับ-ควบคุมการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์เอนไซม์ต่างๆว่าเกิดขึ้นได้อย่างไร ประเภทของเอนไซม์ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้น สามารถแบ่งเป็น

- constitutive enzyme คือ เอนไซม์ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นในเซลล์ตลอดเวลา ไม่ว่าเซลล์นั้นจำเป็นต้องใช้เอนไซม์เหล่านี้ในการทำปฏิกิริยาหรือไม่
- adaptive enzyme คือ เอนไซม์ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นต่อเมื่อมีสารกระตุ้น

โปรคาริโอต เช่น แบคทีเรีย

ค.ศ.1940 ลูฟฟ์ โมโนด์ และจาคอบ ทำการศึกษากลไกการทำงานของยีนที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาการย่อยสลายแลกโตสในแบคทีเรีย *E. coli* จนค้นพบทฤษฎีที่เรียกว่า โอเพอรอน (operon theory) จากทฤษฎีดังกล่าวทำให้ทราบว่า กลไกการทำงานของยีนต่างๆใน

ยีนควบคุม (regulatory gene, R gene หรือ I gene) มีบทบาทดังนี้

- สังเคราะห์โปรตีนชนิดหนึ่ง ที่เรียกว่า รีเพรสเซอร์ (repressor) ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมการเปิด หรือปิดยีนโอเปอเรเตอร์ (operator gene)
- ควบคุมการทำงานของกลุ่มยีนโครงสร้าง (structural gene)

การแสดงออกของ R gene เป็นแบบ constitutive คือ มีการสร้างสารรีเพรสเซอร์ตลอดเวลา แต่การทำงานของสารรีเพรสเซอร์ขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆในกระบวนการทรานสคริปชั่นอีกด้วย

ยีนโปรโมเตอร์ (promoter gene, P gene) ประกอบด้วย 2 ส่วนดังนี้ (รูปที่ 12.5)

- ส่วนที่หนึ่ง เป็นส่วนที่ให้เอนไซม์ RNA polymerase มาจับ ซึ่งถือว่าเป็นจุดเริ่มต้นการทำงานของเอนไซม์ RNA polymerase ซึ่งจำเป็นสำหรับกระบวนการทรานสคริปชั่น
- ส่วนที่สอง เป็นส่วนที่ให้สารประกอบเชิงซ้อน CAP/cAMP มาจับ แต่สารประกอบเชิงซ้อน CAP/cAMP จะไม่สามารถเข้ามาจับที่ตำแหน่งนี้ได้ ถ้าหากมีกลูโคสอยู่ร่วมกับแลกโตสในอาหารเลี้ยงเชื้อแบคทีเรีย *E. coli*

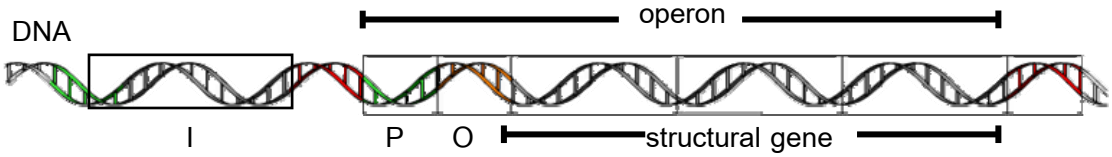
ยีนโอเปอเรเตอร์ (operator gene, O gene) มีบทบาทดังนี้

- เป็นฐานรองรับการทำงานของสารรีเพรสเซอร์โดยตรง และเกี่ยวข้องกับการควบคุมการเปิด หรือปิดกระบวนการถอดรหัสพันธุกรรมของยีนโครงสร้าง

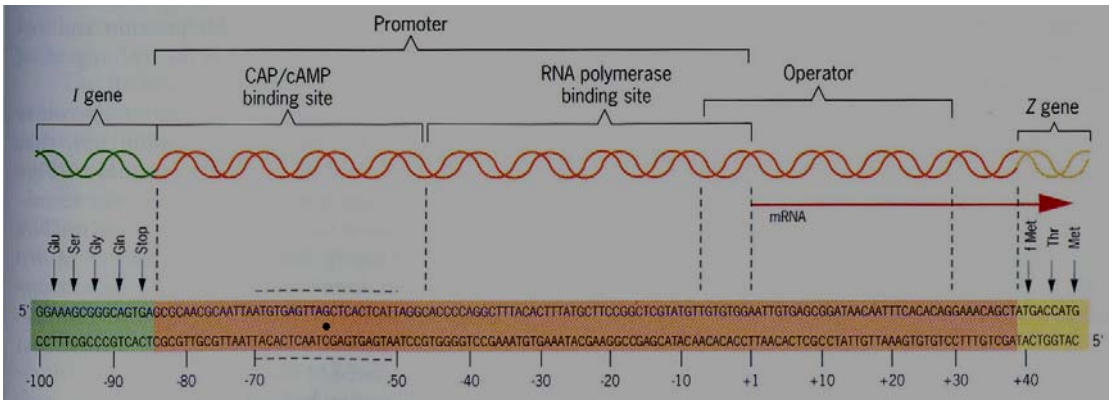
ยีนโครงสร้าง (structural gene) มีบทบาทดังนี้

- ควบคุมการเรียงลำดับของกรดอะมิโนในสายโพลีเปปไทด์

สำหรับกระบวนการย่อยสลายแลกโตส ยีนโครงสร้างประกอบด้วย 3 ยีน ได้แก่ ยีน Z (Z gene), ยีน Y (Y gene) และยีน A (A gene) ซึ่งแต่ละยีนทำหน้าที่ผลิตเอนไซม์ที่ต่างชนิดกัน



รูปที่ 12.4 ยีนที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาการย่อยสลายแลกโตสในแบคทีเรีย *E. coli*
(แหล่งที่มา: http://en.wikipedia.org/wiki/Lac_operon)



รูปที่ 12.5 ยีนโปรโมเตอร์ของแลกโอเพอรอน
(แหล่งที่มา: Principles of of Genetics, 2003)

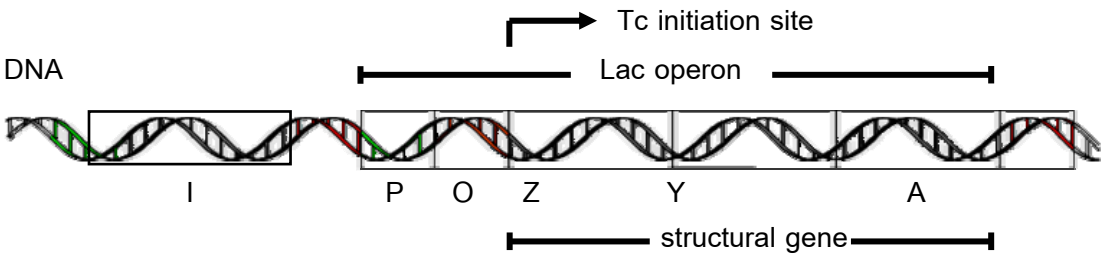
ระบบควบคุมการทำงานของยีนในโปรคาริโอต สามารถแบ่งเป็น 2 แบบคือ

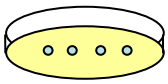
12.2.1 <u>inducible system</u> (ระบบชักนำการสังเคราะห์เอนไซม์)

คือ มีสารที่มีสมบัติชักนำให้เกิดการสังเคราะห์เอนไซม์ แต่ถ้ามีการนำสารชักนำออกเซลล์จะหยุดการสังเคราะห์เอนไซม์ทันที สำหรับปริมาณเอนไซม์ที่ผลิตไว้จะเริ่มมีปริมาณลดลงและคงระดับต่ำไว้ตลอดจนกว่าจะได้รับสารชักนำอีกครั้ง

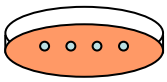
นอกจากนี้ระบบชักนำการสังเคราะห์เอนไซม์สามารถแบ่งออกเป็น 2 แบบ คือ การควบคุมทางลบ (negatively controlled inducible system) และการควบคุมทางบวก (positively controlled inducible system)

<u>ตัวอย่าง</u>ระบบชักนำการสังเคราะห์เอนไซม์ คือ กลไกการปรับควบคุมการทำงานของยีนในแลกโอเพอรอน (lac operon) ซึ่งกลไกนี้จะทำงานเกี่ยวข้องกับการมี และไม่มีแลกโตสในสารอาหารเลี้ยงแบคทีเรีย *E. coli*





เลี้ยงเชื้อแบคทีเรียปกติ ใน
อาหารที่<u>ไม่มี</u>แลกโตส

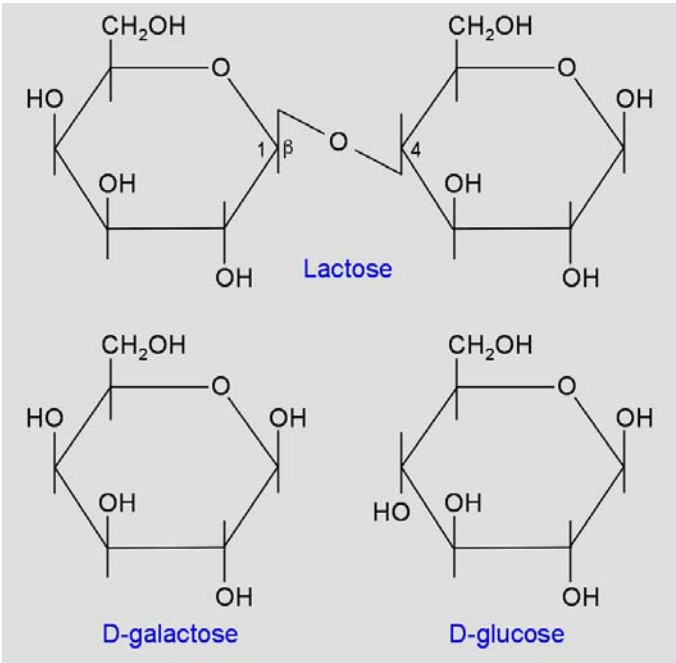


เลี้ยงเชื้อแบคทีเรียปกติ ใน
อาหารที่<u>มี</u>แลกโตส

ยีนโครงสร้างของแลกโอเพอรอนประกอบด้วย 3 ยีน ดังนี้

- ยีน Z ทำหน้าที่ผลิตเอนไซม์ ß-galactosidase ซึ่งทำหน้าที่ย่อยสลายแลกโตส ซึ่งเป็นน้ำตาลโมเลกุลคู่ให้เป็นกลูโคส และกาแลกโตส ซึ่งเป็นน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว (รูปที่ 12.6)
- ยีน Y ทำหน้าที่ผลิตเอนไซม์ galactoside permease ซึ่งทำหน้าที่นำแลกโตสเข้าสู่เซลล์แบคทีเรีย
- ยีน A ทำหน้าที่ผลิตเอนไซม์ galactoside transferase หรือ transacetylase ซึ่งทำหน้าที่ย้ายกลุ่ม acetyl (CH_3-C-) จากสารประกอบชนิดหนึ่งให้กลายเป็นโมเลกุล ß-galactoside ซึ่งยังไม่ทราบหน้าที่แน่ชัด

หมายเหตุ เฉพาะยีน Z และยีน Y เท่านั้นที่จำเป็นต่อกระบวนการย่อยสลายแลกโตส (lactose catabolism)



รูปที่ 12.6 โครงสร้างโมเลกุลของแลกโตส กาแลกโตส และกลูโคส
(แหล่งที่มา: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/6b/Lactose_etc.png)

12.2.1.1 <u>การควบคุมทางลบ</u>

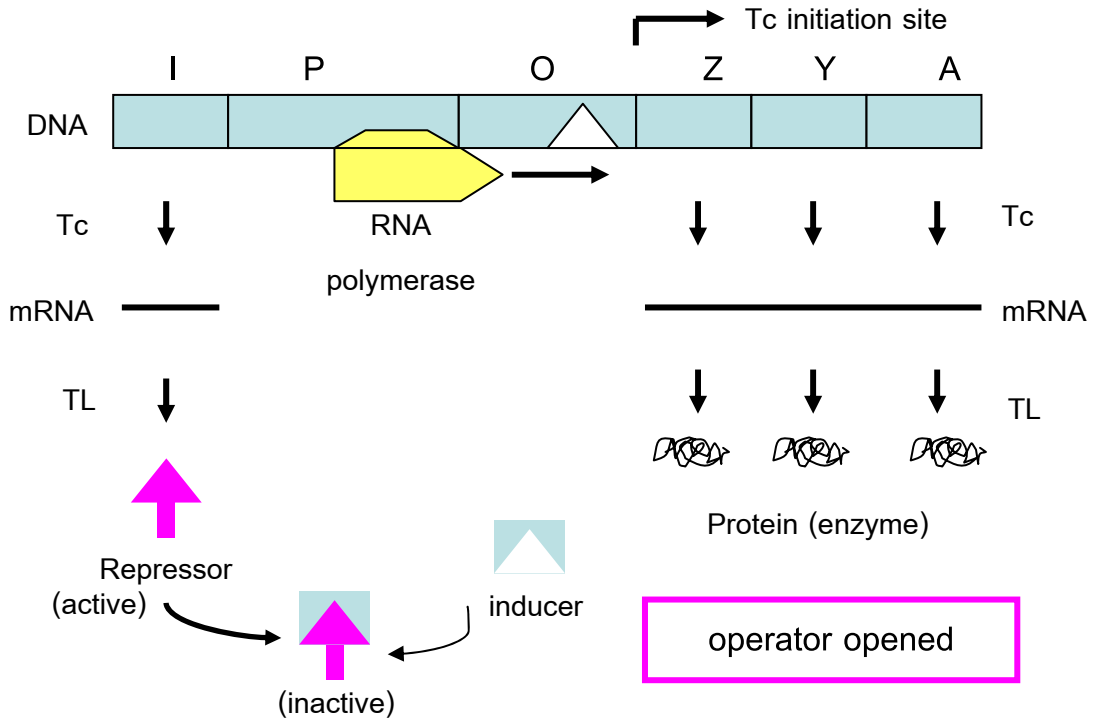
เป็นกลไกที่เกี่ยวข้องกับการปรับควบคุมการทำงานของยีนในแลกโอเพอรอน (lac operon) ซึ่งประกอบด้วย lac Z, lac Y และ lac A แต่อย่างไรก็ดีทั้ง 3 ยีนของเซลล์แบคทีเรีย *E. coli* จะมีการแสดงออกต่อเมื่อมีแลกโตสในอาหารเพาะเลี้ยงเท่านั้น

- กรณีที่มีแลกโตสในอาหารเพาะเลี้ยงแบคทีเรีย *E. coli*

แลกโตสถือว่าเป็นสารชักนำ (inducer) ดังนั้นเมื่อยีนควบคุมผลิตสารรีเพรสเซอร์ออกมา แลกโตสจะเข้าไปจับกับสารรีเพรสเซอร์ ส่งผลให้สารรีเพรสเซอร์ที่เคยอยู่ในสภาพแอกทีฟ (active) เปลี่ยนเป็นสภาพไม่แอกทีฟ (inactive) จึงไม่สามารถเข้าไปจับที่บริเวณโอเปอเรเตอร์ ดังนั้นเอนไซม์ RNA polymerase ที่จับอยู่บริเวณโปรโมเตอร์จึงสามารถเคลื่อนที่ผ่านบริเวณโอเปอเรเตอร์ได้โดยไม่มีสิ่งกีดขวาง ในกรณีเช่นนี้อาจเรียกว่า โอเปอเรเตอร์อยู่ในสภาพเปิด (operator opened) ซึ่งส่งผลให้เกิดกระบวนการทรานสคริปชั่น และกระบวนการทรานสเลชั่นจนได้เอนไซม์ทั้ง 3 ชนิด (รูปที่ 12.7)

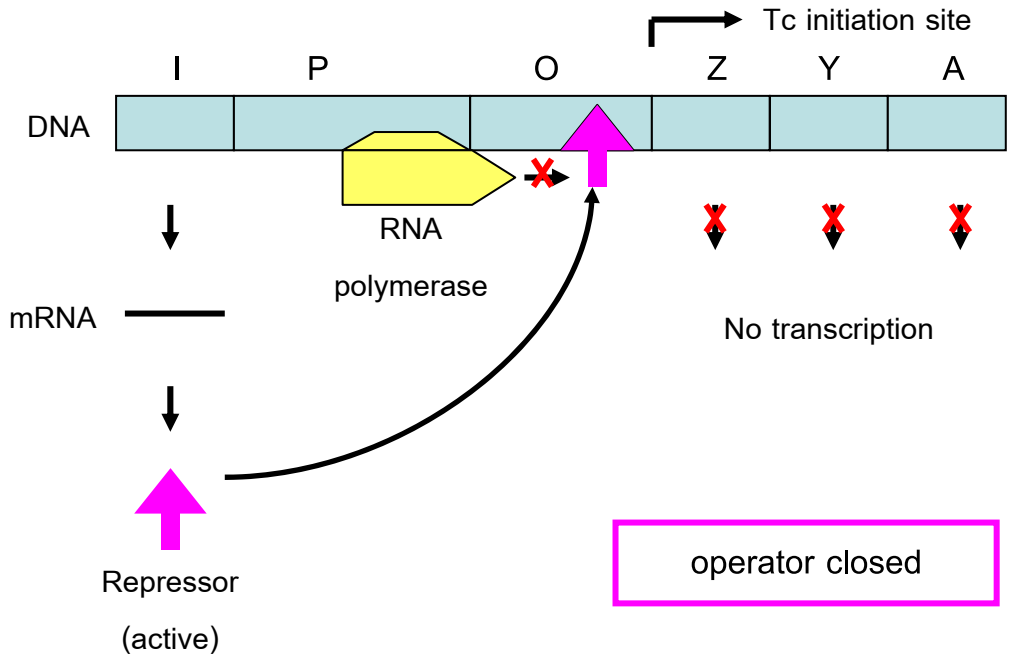
- กรณีที่ไม่มีแลกโตสในอาหารเพาะเลี้ยงแบคทีเรีย *E. coli*

สารรีเพรสเซอร์สภาพปกติจะแอกทีฟ (active) ทำให้สามารถเข้าไปจับที่บริเวณโอเปอเรเตอร์ ส่งผลให้ RNA polymerase ไม่สามารถเคลื่อนที่ผ่านบริเวณโอเปอเรเตอร์ เนื่องจากโอเปอเรเตอร์อยู่ในสภาพปิด (operator closed) ดังนั้นจึงไม่เกิดกระบวนการทรานสคริปชั่น และกระบวนการทรานสเลชั่น ซึ่งส่งผลให้ไม่มีการสังเคราะห์โปรตีน หรือเอนไซม์ชนิดต่างๆ (รูปที่ 12.8)



(Tc: Transcription; TL: Translation)

รูปที่ 12.7 การทำงานของยีนในเซลล์แบคทีเรียที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการย่อยสลายแลกโตส แบบที่มีแลกโตสในอาหารเลี้ยงเซลล์แบคทีเรีย



(Tc: Transcription; TL: Translation)

รูปที่ 12.8 การทำงานของยีนในเซลล์แบคทีเรียที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการย่อยสลายแลกโตส แบบที่ไม่มีแลกโตสในอาหารเลี้ยงเซลล์แบคทีเรีย

12.2.1.2 <u>การควบคุมทางบวก</u>

เป็นกลไกที่เกี่ยวข้องกับการปรับควบคุมการทำงานของยีนในแลกโอเพอรอน แบคทีเรีย *E. coli* ที่มีกลูโคสอยู่ร่วมกับแลกโตสในอาหารเพาะเลี้ยง กลูโคสถือว่าเป็นสารที่ยับยั้งการทำงานของแลกโอเพอรอน ดังนั้นเรียกปรากฏการณ์นี้อีกชื่อหนึ่งว่า คาทาโบไลต์ รีเพรสชั่น (catabolite repression) นอกจากนี้ปราฏการณ์ดังกล่าวยังเกี่ยวข้องกับการทำงานของโอเพอรอนอื่นๆที่ควบคุมเอนไซม์ในกระบวนการย่อยสลายคาร์โบไฮเดรต (carbohydrate catabolism) อีกด้วย

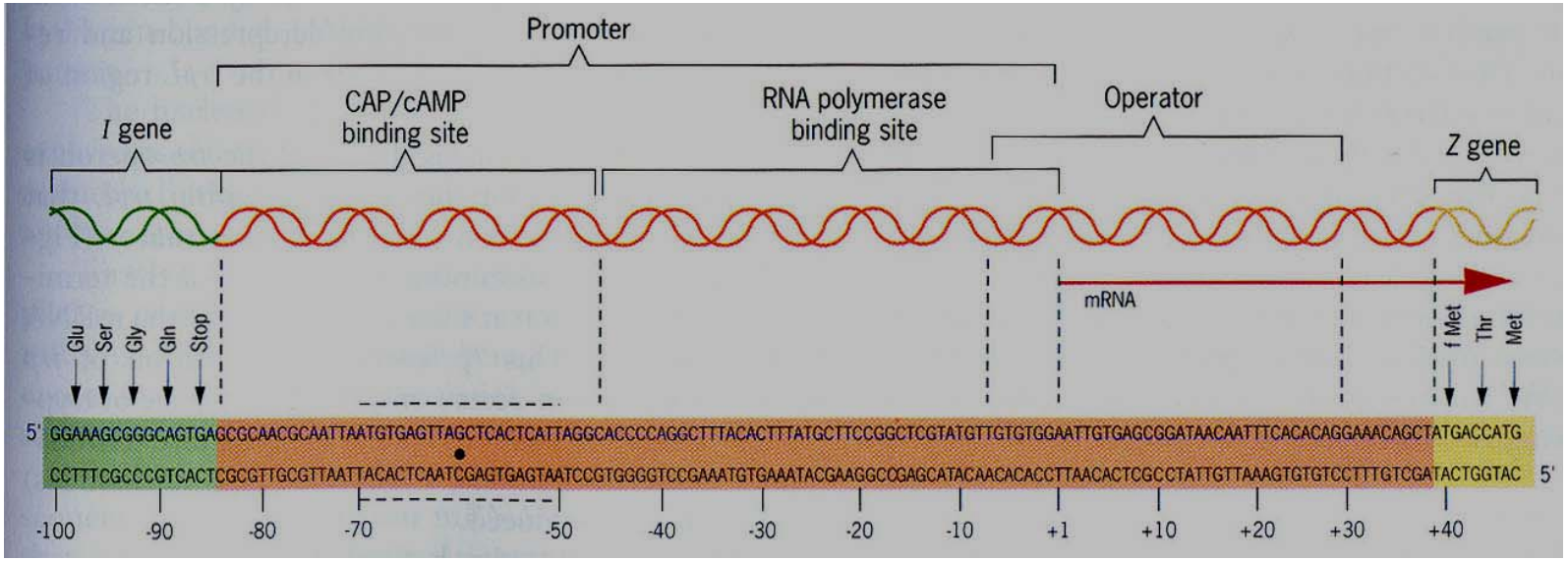
ระบบคาทาโบไลต์รีเพรสชั่นมีกลไกการปรับควบคุมที่สำคัญอยู่ที่โปรโมเตอร์แทนที่จะเป็นโอเพอเรเตอร์อย่างในการควบคุมทางลบ นอกจากนี้ระบบคาทาโบไลต์รีเพรสชั่นยังมีสารตัวกลางที่สำคัญในระบบอีกด้วย คือ คาทาโบไลต์แอกทีเวเตอร์โปรตีน (catabolite activator protein, CAP) และสารโมเลกุลขนาดเล็กชื่อ ไซคลิก เอเอ็มพี (adenosine-3', 5'-monophosphate, cyclic AMP หรือเรียกว่า cAMP) (รูปที่ 12.9)

cAMP มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการควบคุมยับยั้งการสังเคราะห์เอนไซม์ที่จำเป็นในกระบวนการคาทาโบลิซึมของคาโบไฮเดรต (carbohydrate catabolism) นอกจากนี้ปริมาณของ cAMP ยังมีความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณกลูโคส และการทำงานของเอนไซม์ RNA polymerase อีกด้วย (รูปที่ 12.10)

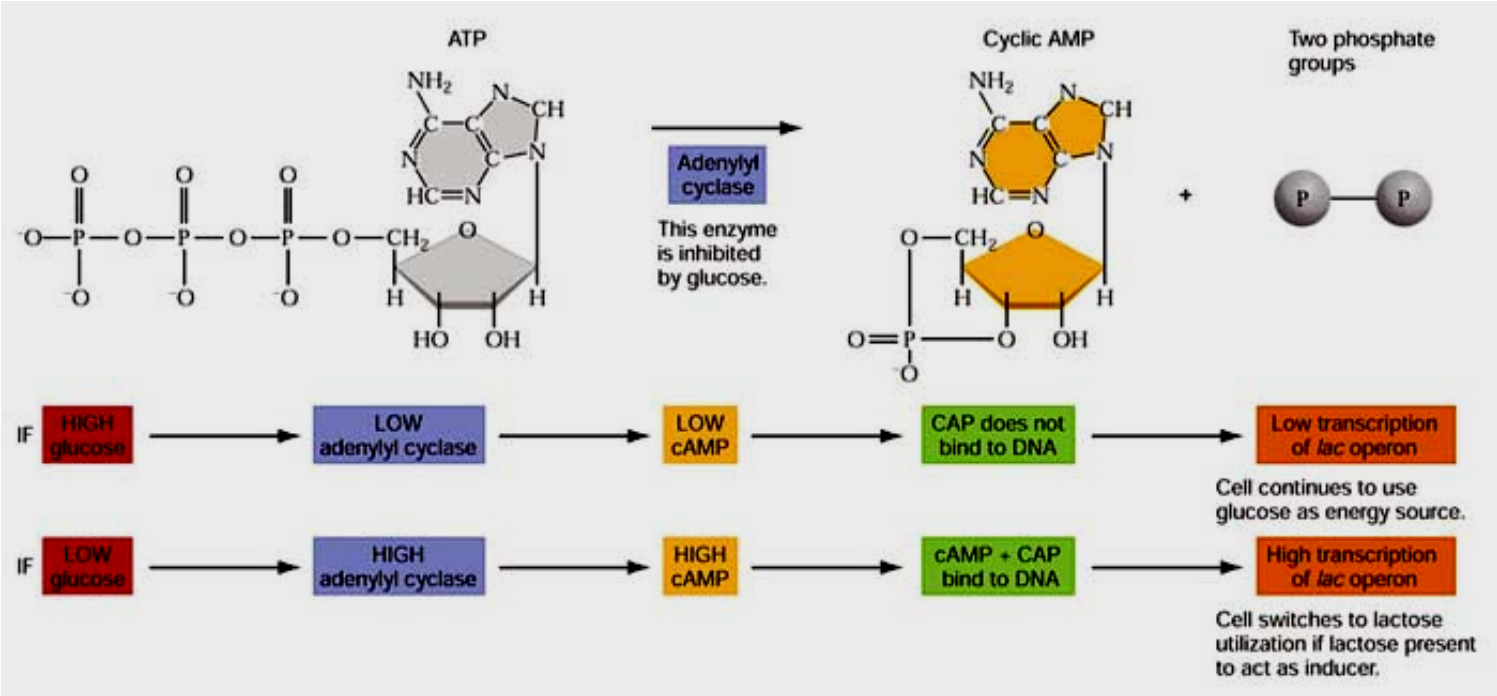
- ถ้าหาก cAMP มีปริมาณสูง แสดงว่าในอาหารเลี้ยงเชื้อมีปริมาณกลูโคสในปริมาณต่ำ ส่งผลให้สารประกอบเชิงซ้อน cAMP-CAP ทำให้ CAP สามารถเข้าไปจับบริเวณโปรโมเตอร์ นอกจากนี้ยังทำให้เอนไซม์ RNA polymerase สามารถเข้าไปที่จุดเฉพาะของโปรโมเตอร์ได้อีกด้วย จึงส่งผลให้เกิดกระบวนการทรานสคริปชั่น (การเข้าจับที่บริเวณโปรโมเตอร์จะต้องเป็นสารประกอบเชิงซ้อน cAMP-CAP เท่านั้น ถ้าหากขาดตัวใดตัวหนึ่งจะไม่สามารถเข้าจับได้)

- ถ้าหาก cAMP มีปริมาณต่ำ แสดงว่าในอาหารเลี้ยงเชื้อมีปริมาณกลูโคสในปริมาณสูง สาร CAP จะไม่สามารถเข้าไปจับบริเวณโปรโมเตอร์ และยังส่งผลให้เอนไซม์ RNA polymerase ไม่สามารถเข้าไปจับที่จุดเฉพาะของโปรโมโตอร์ได้เช่นกัน จึงไม่เกิดกระบวนการทรานสคริปชั่น (ถ้าหากไม่มีสารประกอบเชิงซ้อน cAMP-CAP จับบริเวณโปรโมเตอร์ เอนไซม์ RNA polymerase ก็จะไม่สามารถเข้ากับที่บริเวณโปรโมเตอร์ได้เช่นกัน)

จากข้อมูลข้างต้นทำให้ทราบว่าระดับของ cAMP เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ CAP และกระบวนการทรานสคริปชั่น นอกจากนี้ยังพบกลไกเช่นนี้ได้ในอะราบิโนสโอเพอรอน (arabinose operon, ara operon) และกาแลกโตสโอเพอรอน (galactose operon, gal operon)



รูปที่ 12.9 โปรโมเตอร์ที่ประกอบด้วย 2 บริเวณ คือ บริเวณที่จับกับ CAP/cAMP และบริเวณที่จับกับ RNA polymerase
(แหล่งที่มา: Principles of of Genetics, 2003)



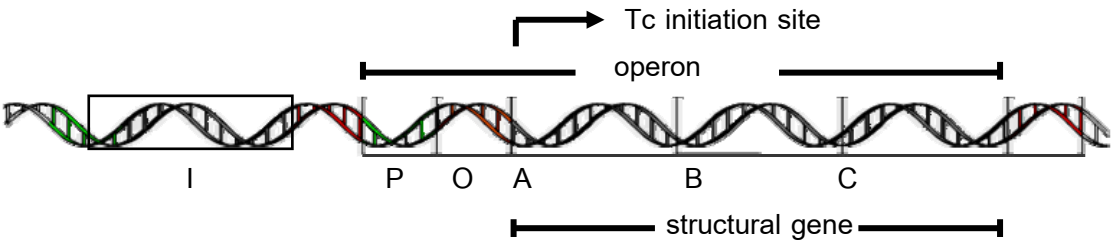
รูปที่ 12.10 ปริมาณของ cAMP ยังมีความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณกลูโคส และการทำงานของเอนไซม์ RNA polymerase
(แหล่งที่มา: www.boku.ac.at)

12.2.2 <u>repressible system</u> (ระบบเลิกล้มการสังเคราะห์เอนไซม์)

การสังเคราะห์เอนไซม์จะเกิดขึ้น เมื่อสิ่งมีชีวิตต้องการเอนไซม์ชนิดนั้นๆ เท่านั้น หรือถ้ามีเอนไซม์ดังกล่าวเพียงพอ เอนไซม์ดังกล่าวจะกลายเป็นตัวยับยั้งกระบวนการทรานสคริปชั่น ทำให้ไม่มีการสังเคราะห์เอนไซม์นั้นทันที แต่จะมีการสังเคราะห์ขึ้นมาใหม่ ก็ต่อ เมื่อเซลล์มีความต้องการเอนไซม์นั้นอีกครั้ง เช่น การสังเคราะห์กรดอะมิโนทริปโตเฟน

<u>หมายเหตุ</u> เอนไซม์เป็นสารประเภทโปรตีน แต่โปรตีนทุกตัวไม่ได้เป็นเอนไซม์

โอเพอรอนในระบบรีเพรสซิเบิลประกอบด้วยยีนเช่นเดียวกับในระบบอินดิวซิเบิล แต่ต่างกันที่ผลผลิตสุดท้ายของกระบวนการสังเคราะห์สาร หรือกรดอะมิโนที่เกิดขึ้น จะเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีบทบาทในการปรับควบคุมการทำงานของยีนต่างๆ



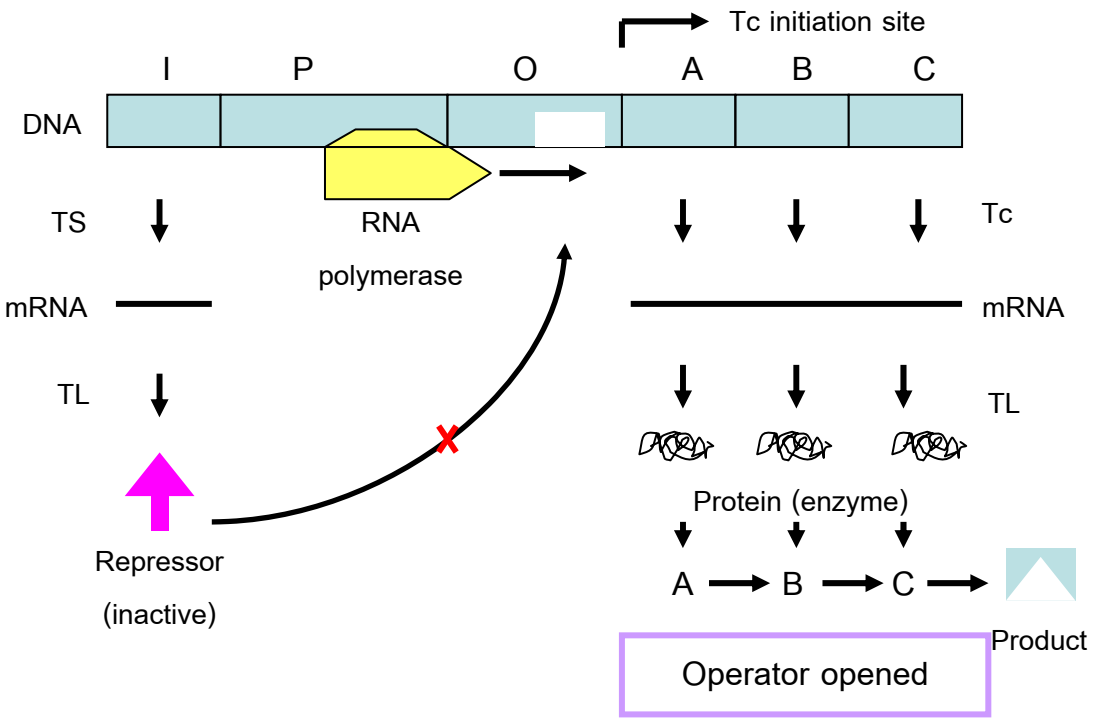
ตัวอย่างการสังเคราะห์กรดอะมิโนตามระบบรีเพรสซิเบิล สามารถแบ่งได้เป็น 2 กรณี ดังนี้

- กรณีที่เซลล์ต้องการเอนไซม์

สารรีเพรสเซอร์ที่ผลิตจากยีนควบคุมจะอยู่ในสภาพไม่แอกทีฟ (inactive) จึงไม่สามารถเข้าจับที่บริเวณโอเปอเรเตอร์ได้ ดังนั้นโอเปอเรเตอร์จึงอยู่ในสภาพเปิด ส่งผลให้เอนไซม์ RNA polymerase สามารถทำงานได้ จึงเกิดกระบวนการทรานสคริปชั่น (รูปที่ 12.10)

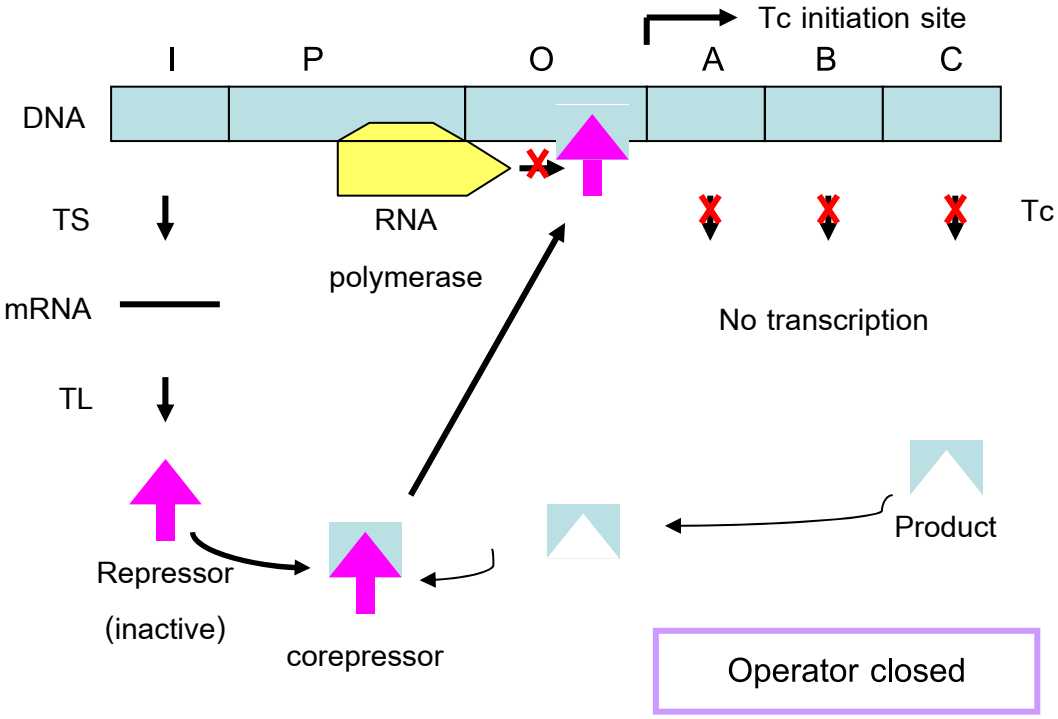
- กรณีที่เซลล์มีเอนไซม์เพียงพอ

เอนไซม์ที่มีปริมาณเพียงพอจะเข้าไปจับกับสารรีเพรสเซอร์ ทำให้เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่เรียกว่า โครีเพรสเซอร์ (corepressor) ซึ่งสามารถเข้าไปจับที่บริเวณโอเปอเรเตอร์ได้ ดังนั้นโอเปอเรเตอร์จึงอยู่ในสภาพปิด ซึ่งกีดขวางการทำงานของเอนไซม์ RNA polymerase ส่งผลให้เกิดการยับยั้งกระบวนการทรานสคริปชั่น (รูปที่ 12.11)



(Tc: Transcription; TL: Translation)

รูปที่ 12.10 การสังเคราะห์กรดอะมิโนตามระบบรีเพรสซิเบิล กรณีที่เซลล์ต้องการเอนไซม์



(Tc: Transcription; TL: Translation)

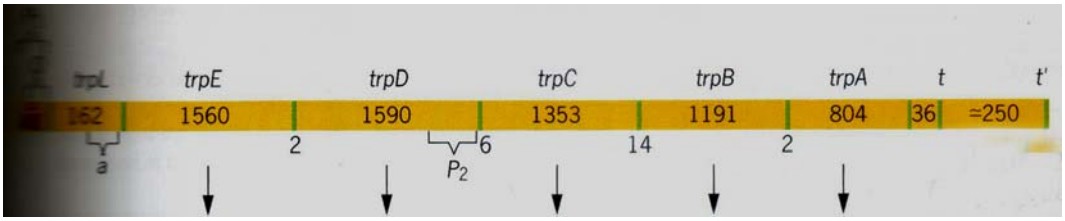
รูปที่ 12.11 การสังเคราะห์กรดอะมิโนตามระบบรีเพรสซิเบิล กรณีที่เซลล์มีเอนไซม์เพียงพอ

สำหรับการสังเคราะห์กรดอะมิโนทริปโตเฟน (tryptophan) ยีนโครงสร้างจะประกอบด้วย 5 ยีน คือ trp E, D, C, B และ A ซึ่งแปลรหัสได้เป็น chorismic acid ก่อนที่จะเปลี่ยนเป็นทริปโตเฟน

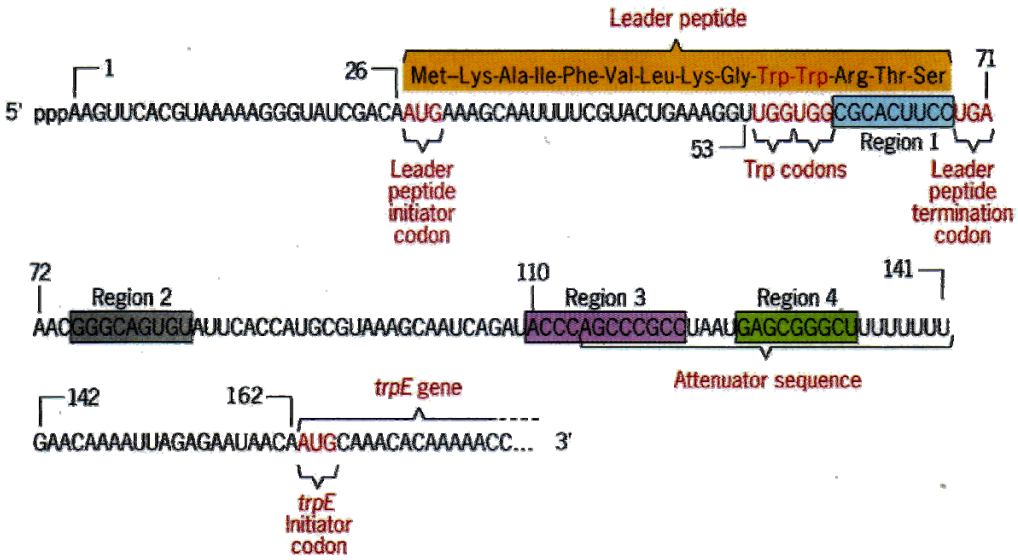
ทริปโอเพอรอนถูกควบคุมสองระดับ คือ ระดับรีเพรสชั่น (repression) ควบคุมการเริ่มต้นของกระบวนการทรานสคริปชั่น และระดับแอตเทนูเอชั่น (attenuation) มีแอตเทนูเอเตอร์ (attenuator) ควบคุมช่วงทรานสคริปชั่นว่าสามารถผ่านไปจนจบยีนโครงสร้างหรือไม่

โอเปอเรเตอร์ของทริปโอเพรอนจะทำงานร่วมกับโปรโมเตอร์ตัวแรก (primary operater, P_1) สำหรับโปรโมเตอร์ตัวที่สอง (secondary operater, P_2) จะเป็นโปรโมเตอร์ที่

ระดับแอตเทนูเอชั่นถูกปรับควบคุมโดย DNA ช่วงยาวที่เรียกว่า ลีดเดอร์ซีเควนซ์ (leader sequence, L หรือ trpL) ซึ่งอยู่ระหว่างยีนโอเพอเรเตอร์กับยีนโครงสร้างตัวแรก คือ trpE สำหรับแอตเทนูเอเตอร์อยู่บริเวณ trpL (รูปที่ 12.13)



รูปที่ 12.12 โครงสร้างของทริปโอเพอรอนในเซลล์แบคทีเรีย *E. coli*
(แหล่งที่มา: Principles of Genetics, 2003)



รูปที่ 12.13 บริเวณของแอตเทนูเอเตอร์
(แหล่งที่มา: Principles of Genetics, 2003)

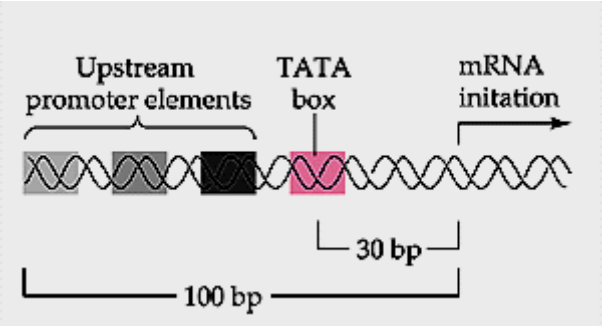
ยูคาริโอต เช่น คน พืช และสัตว์

โครโมโซมของพวกยูคาริโอตจะไม่พบยีนเกาะกลุ่มเหมือนโอเพรอนอย่างที่ปรากฏในยีนของพวกโปรคาริโอต เนื่องจากกลไกการปรับควบคุมการทำงานของยีนในยูคาริโอตประกอบด้วย ยีนโปรโมเตอร์ (P gene) แอนแฮนเซอร์ (enhancer) และยีน (gene)

ยีนโปรโมเตอร์ (P gene) (รูปที่ 12.14) ประกอบด้วย

- TATA box เป็นจุดรับเข้าของ RNA polymerase อยู่ทางด้านหน้าของจุดเริ่มต้นของกระบวนการถอดรหัสพันธุกรรมเป็นระยะประมาณ 30 bp
- UPE (upstream promoter elements) เป็นลำดับเบสช่วงสั้นประมาณ 8-12 bp อยู่ทางด้านหน้าของ TATA box และห่างจากจุดเริ่มต้นกระบวนการทรานสคริปชั่นเป็นระยะประมาณ 100 bp

ยีนโปรโมเตอร์มีความสำคัญต่อการเริ่มต้นกระบวนการทรานสคริปชั่น เนื่องจากเป็นบริเวณที่มีการเข้าจับของ RNA polymerase สำหรับระดับกิจกรรมการทำงานของโปรโมเตอร์ขึ้นอยู่กับจำนวนหน่วย และชนิดของหน่วย UPE ที่มีอยู่ในโปรโมเตอร์นั้นๆ เช่น UPE 1 หน่วยจะส่งผลให้เกิดการแสดงออกของโปรโมเตอร์ต่ำกว่า 5-6 หน่วย UPE

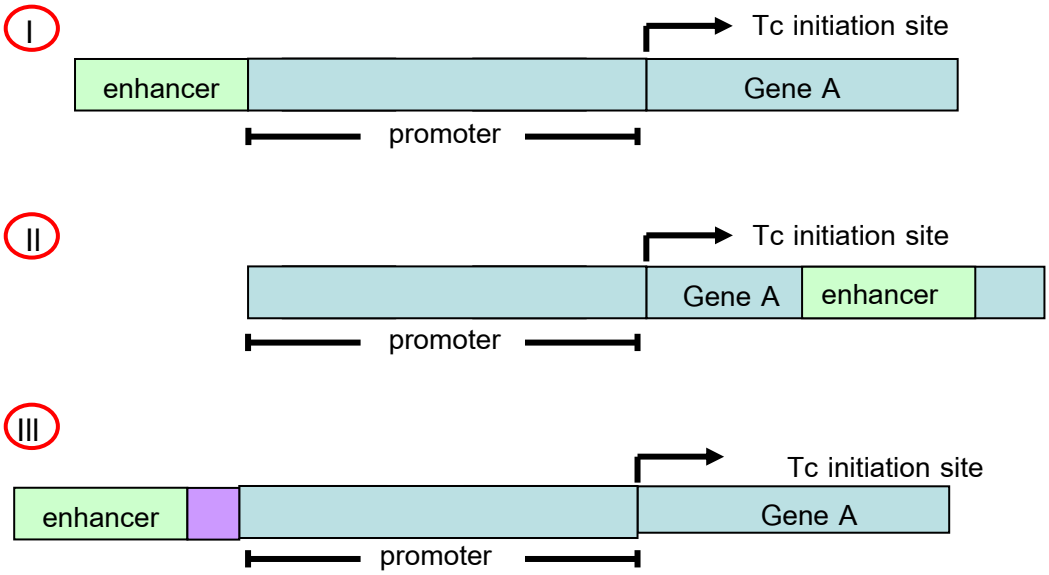


รูปที่ 12.14 ยีนโปรโมเตอร์ของยูคาริโอต
(แหล่งที่มา: http://8e.devbio.com/images/ch05/0503fig1.gif)

แอนแฮนเซอร์

กระตุ้นกระบวนการถอดรหัสพันธุกรรมของโปรโมเตอร์เพื่อให้มีการสังเคราะห์ RNA เพิ่มขึ้น นอกจากนี้การทำงานของแอนแฮนเซอร์ยังไม่จำเพาะกับยีนใดยีนหนึ่ง และยังสามารถเคลื่อนที่ไปบริเวณอื่นๆ ของจีโนมได้

ตำแน่งของแอนแฮนเซอร์ไม่จำเป็นต้องอยู่ติดกับโปรโมเตอร์ อาจอยู่ที่ตำแหน่งด้านหน้า (upstream) หรือด้านหลัง (downstream) ของโปรโมเตอร์หรืออาจอยู่ภายในยีนที่มันควบคุม แต่อย่างไรก็ตามแอนแฮนเซอร์ไม่สามารถทำหน้าที่ปรับควบคุมการทำงานของยีนที่อยู่บน DNA หรือโครโมโซมต่างสายกัน (รูปที่ 12.15)



รูปที่ 12.15 ตำแน่งของแอนแฮนเซอร์

แบบฝึกหัดท้ายบท

1. กระบวนการดิฟเฟเรนทิเอชั่น คืออะไร

2. กลไกการทำงานของยีนต่าง ๆใน *E. coli* ประกอบด้วยอะไรบ้าง

1. ……. 2. …….

3. ……. 4. …….

3. จงนำชื่อยีนจากข้อ 2 มาเติมในช่องว่างให้ถูกต้อง

ยีนที่เกี่ยวข้องกับการผลิตสารรีเพรสเซอร์.....

ยีนที่เป็นบริเวณที่เอนไซม์ RNA polymerase มาจับเพื่อให้เกิดกระบวนการทรานสคริปชั่น …….

ยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเอนไซม์ใน *E. coli* ……..……

ยีนที่เป็นฐานรองรับการทำงานของสารรีเพรสเซอร์ และเป็นตัวควบคุมการเปิด/ปิดกระบวนการทรานสคริปชั่น.....…….

4. จงบอกข้อแตกต่างระหว่าง inducible system และ repressible system