

ยีนกระโดดได้

วิไล เตชะอุดมถาวร*

Taechaudomtavorn W. Jumping gene. Chula Med J 1984 Jun; 28 (6): 675-680

Jumping genes or transposons are the transposable genetic elements found and described by Barbara Mc. Clintock about half a century ago. The multiple copies of these elements in the host genome are DNA fragments that can transpose to various loci on the chromosome. Transposition can be site-specific as in the changes in the surface antigens of Salmonella and Trypanosomes, or non-specific as in the dissemination of antibiotic resistance in different bacteria. While some transposons have been described as "selfish gene" because they possess only the replication process and do not affect the natural phenotypic selection, others moving to new sites may switch on or off the transcription process of neighbouring genes or cause features such deletion, insertion, chromosomal rearrangement, simultaneously. Although transposons have been discovered more than five decades ago, factors that trigger the transpositional process is still enigmatic and remain for future elucidation.

* ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ยีนกระโดดได้ (Jumping gene) คือยีนที่สามารถเคลื่อนที่ได้ เป็นผลงานซึ่งค้นคว้ามานานกว่าครึ่งศตวรรษแล้วกว่าที่นักวิทยาศาสตร์ทั่วไปจะยอมรับ ผู้ค้นพบยีนนี้เป็นคนแรกคือ บาร์บารา แมคคลินทอค นักเซลล์พันธุศาสตร์หญิงชาวอเมริกัน วัย 81 ปี ซึ่งได้รับรางวัลโนเบลสาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์ของสถาบันคาโรลินสกา ประเทศสวีเดน⁽¹⁾ ประจำปี ค.ศ. 1983 เมื่อวันที่ 10 ตุลาคม ค.ศ. 1983 ยีนนี้มีชื่อเรียกต่าง ๆ กันไป แมคคลินทอคตั้งชื่อยีนที่พบในเมล็ดข้าวโพดนี้ว่า ดี เอส ยีน (Ds gene) หรือ Dissociation gene⁽²⁾ ในแบคทีเรียยีนนี้ถูกเรียกว่า Insertion Sequence หรือ IS elements⁽³⁾ ในปัจจุบันชื่อที่นิยมเรียกกันโดยทั่วไปคือ Transposon หรือ Transposable genetic element ซึ่งหมายถึงยีนที่สามารถเคลื่อนที่ไปมาได้บนสายของโครโมโซมโดยที่ยีนดังกล่าวเป็นส่วนหนึ่งของ DNA บนสายของโครโมโซมประกอบด้วยยีนซึ่งปลายทั้งสองข้างมีลำดับของ DNA ที่ซ้ำ ๆ กันประมาณ 200-300 นิวคลีโอไทด์ ลำดับของ DNA ที่ซ้ำ ๆ กันนี้ถูกล้อมรอบด้วย inverted repeats ของ 2 ถึง 12 นิวคลีโอไทด์⁽⁴⁾ ดังรูปที่ 1 จากการศึกษาพบว่าสิ่งมีชีวิตหลายชนิด เช่น แบคทีเรียทั้งประเภทกรัมบวกและกรัมลบ สาหร่ายสีน้ำเงินแกมเขียว แมลงหวี่ เมล็ดข้าวโพด

มียีนที่สามารถเคลื่อนที่ได้บนสายของโครโมโซม ยีนนี้จะแพร่กระจายอยู่ทั่วไปบนสายของโครโมโซมในสิ่งมีชีวิต และสามารถจะเคลื่อนที่หรือปรากฏที่ตำแหน่งอื่น ๆ บนสายโครโมโซมได้โดยอาศัยเอนไซม์ Transposase กระบวนการเคลื่อนที่ของยีนนี้เกี่ยวข้องกับกระบวนการถ่ายถอดรหัสพันธุกรรม (replicative process) แต่ไม่มีผลต่อการถอดรหัสพันธุกรรม (transcriptive process)^(5,6) ทั้งยังแตกต่างจากกระบวนการสอดแทรกและแยกออกจากโครโมโซม (integration excision system) ของไวรัสบางชนิด เพราะว่ายีนกระโดดได้นี้จะปรากฏที่ตำแหน่งอื่นบนโครโมโซมได้โดยตัวที่เป็นแม่แบบก็ยังมีอยู่ที่เดิม โดยไม่จำเป็นต้องถูกตัดออกจากสายโครโมโซม⁽⁷⁾ วิธีการแบบนี้ทำให้มียีนกระโดดได้ปรากฏอยู่ทั่วไปบนสายโครโมโซมและไม่ถูกกำจัดให้หมดไปโดยกระบวนการป้องกันตัวเองของเซลล์ที่เป็นเจ้าของสายโครโมโซมนั้น การเคลื่อนที่หรือการสอดแทรกของยีนกระโดดได้บนสายโครโมโซมนั้นส่วนใหญ่เป็นแบบไม่เฉพาะเจาะจง เช่น การสร้างความต้านทานต่อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรีย จะมีเพียงบางชนิดเท่านั้นที่เป็นแบบเฉพาะเจาะจง เช่น IS4 ที่พบในพวกโปรคาริโอท⁽⁸⁾ การเปลี่ยนแปลงของ surface antigen ใน Salmonella และ trypanosomes⁽⁹⁾ เป็น



รูปที่ 1 โครงสร้างทั่วไปของยีนกระโดดได้ ในยูคาริโอท ลำดับของ DNA ที่ซ้ำ ๆ กัน (<) จะถูกล้อมด้วย inverted repeats (I)

ต้น การสอดแทรกของยีนกระโดดได้เข้าไปยังตำแหน่งใหม่บนสายโครโมโซมจะสามารถควบคุมการถอดรหัสพันธุกรรม (transcription) ของยีนที่อยู่ใกล้เคียงและอาจจะมีผลรุนแรงถึงขั้นกระทบกระเทือนต่อการแสดงออกของยีนทั้งโครโมโซมด้วย แต่จะไม่พบว่ามีการกระทบต่อตัวของยีนกระโดดได้มากนัก⁽⁹⁾ การเคลื่อนย้ายตำแหน่งใหม่นี้ (transposition) อาจทำให้ยีนบนสายของโครโมโซมเกิดปรากฏการณ์ทางพันธุศาสตร์ต่าง ๆ เช่นเกิดการขาดหายไปของนิวคลีโอไทด์บางตัว (deletion) เกิดการเพิ่มขึ้นของนิวคลีโอไทด์ในยีนบางชนิด (insertion) เกิดการจัดเรียงลำดับใหม่ของโครโมโซม (chromosomal rearrangement) อาจจะมีผลต่อการเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) รวมทั้งเกี่ยวข้องกับวิวัฒนาการ (evolution) และการปรับตัวต่อสิ่งแวดล้อมใหม่ ๆ (adaptation) ของเซลล์ด้วย⁽¹⁰⁾

Transposon ในสิ่งมีชีวิตบางชนิดถูกจัดเป็นพวก selfish gene เนื่องจากไม่มีผลต่อ

การแสดงออกทางกายภาพของเซลล์ (nonphenotypic selection) มากกว่าที่จะเป็นประโยชน์ต่อเซลล์เจ้าเรือน Orgel และ Crick เรียกยีนกลุ่มนี้ว่า parasitic DNA⁽¹¹⁾ ยีนที่ถูกจัดเป็น selfish gene จะต้องประกอบด้วยคุณสมบัติต่อไปนี้^(7,12)

1. จะต้องมีความมากกว่า 1 ชุดในสายโครโมโซม และการถ่ายทอดรหัสพันธุกรรมของยีนกลุ่มนี้จะมีพร้อมกันไปกับยีนอื่น ๆ บนโครโมโซม ยีนที่มีเพียง 1 ชุดในสายของโครโมโซมจะมีอัตราเสี่ยงมากต่อการถูกกำจัดออกจากโครโมโซม เนื่องจากยีนนี้ไม่จำเป็นและไม่ก่อให้เกิดประโยชน์ต่อเซลล์เจ้าเรือน ดังนั้นกลไกการถ่ายทอดรหัสพันธุกรรมจึงจะต้องมีส่วนร่วมไปกับยีนเจ้าเรือน

2. ยีนนี้จะไม่มีความผลต่อการแสดงออกทางกายภาพของเซลล์ transposon แบบนี้จะพยายามรักษาตัวรอดโดยการสอดแทรกเข้าไปอยู่ระหว่างยีนที่จำเป็น (essential gene) ต่อการดำรงชีวิตของเซลล์เจ้าเรือน

การที่ยูคาริโอทมียีนเหล่านี้อยู่เป็นจำนวนมากในสายของโครโมโซม สันนิษฐานว่า เป็นการเพิ่มปริมาณของ DNA ในนิวเคลียสให้มากขึ้น ทำให้ขนาดของรูที่ผิวของนิวเคลียสขยายโตขึ้นเพื่อความสะดวกในการขนส่ง messenger RNA ออกจากนิวเคลียสสู่ไซโทพลาสซึมของเซลล์⁽¹¹⁾ Jain⁽¹⁸⁾ ได้กล่าวถึง DNA ที่ไม่มีผลต่อการแสดงออกทางกายภาพของเซลล์ แต่มีจำนวนมาก ๆ นี้ว่า อาจเกี่ยวกับวิวัฒนาการของสิ่งมีชีวิต เพื่อป้องกันการผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นได้จากการกลายพันธุ์ ทำให้เซลล์ต้องระดมสร้าง DNA เหล่านี้ไว้มาก ๆ เพื่อลดอัตราการกลายพันธุ์ ดังนั้นเขาจึงเรียก DNA เหล่านี้ว่า Incidental DNA

Transposon (Tn) อีกกลุ่มหนึ่งมีการเคลื่อนที่แบบเฉพาะเจาะจง และมีผลต่อการแสดงออกทางกายภาพของยีน เช่น Tn 916 เป็นยีนที่ทำให้ *Streptococcus faecalis* คือ ต่อยาเตตราซัยคลิน⁽¹⁴⁾ Tn 3 ในแบคทีเรียซึ่งประกอบด้วยยีนที่มีรหัสการสังเคราะห์เอ็นไซม์เบตา-แลคตาเมส (β -lactamase) ซึ่งสามารถสลายแอมพิซิลิน ทำให้แบคทีเรียที่มียีนนี้อยู่คือ ต่อยาแอมพิซิลิน⁽⁸⁾ Tn5 ประกอบด้วยยีนที่มีรหัสการสังเคราะห์เอ็นไซม์นีโอมัยซิน-ฟอสฟอทรานสเฟอเรส (neomycin-phosphotransferase) ทำให้แบคทีเรียคือ ต่อยาปฏิชีวนะ

นีโอมัยซิน ส่วนในยูคาริโอทพบว่า transposon ส่วนใหญ่มีคุณสมบัติเป็นพวก middle repetitive DNA เช่น 412, copia และ 297 dispersed repeated gene ที่พบในโครโมโซมของแมลงหวี่ *Drosophilla melanogaster*⁽¹⁵⁾ ยีนตระกูล 412 และ copia จะทำหน้าที่ถ่ายทอดรหัสพันธุกรรมสำหรับ cytoplasmic RNA ที่ประกอบด้วยอะดีนีนเบสจำนวนมากมาย (poly A) ในปี ค.ศ. 1979 Cameron และ Davis⁽¹⁶⁾ ได้รายงานว่ายีนที่มีโครงสร้างคล้ายกับยีนตระกูล 412 และ copia บนสายโครโมโซมของยีสต์ *Saccharomyces cerevisiae* Horoniez ในปี ค.ศ. 1982 ได้กล่าวถึง transposon อีกกลุ่มหนึ่งที่พบในแมลงหวี่คือ P-element ว่า ในแมลงหวี่ตัวเมีย (M-females) ที่ไม่มี P-element จะเกิดปรากฏการณ์ที่เรียกว่า hybrid dysgenesis นั่นคือแมลงหวี่เหล่านี้จะเป็นหมัน ไม่สามารถสืบพันธุ์ได้⁽¹⁷⁾

บาร์บารา แมคคลินทอกเป็นนักวิทยาศาสตร์คนแรกที่พูดถึงยีนที่สามารถเคลื่อนที่ไปมาบนสายโครโมโซมตั้งแต่ปี ค.ศ. 1944-1950 โดยการศึกษาบัจจุยี่ที่ทำให้เกิดความแตกต่างในข้าวโพดฝักเดียวกันแต่กลับมีสีและจุดบนเมล็ด ข้าวโพดแต่ละเมล็ดแตกต่างกัน แมคคลินทอกพบว่า มียีนบางตัวที่ไม่อยู่กับที่ แต่สามารถ

เคลื่อนที่ไปมาบนสายโครโมโซม (Jumping gene) และได้อธิบายกลไกอย่างคร่าว ๆ⁽¹⁸⁾ ว่าสี่ของเมล็ดข้าวโพดจะถูกควบคุมด้วยยีนโครงสร้าง (Structural gene) ถ้ายีนนี้ไม่ถูกรบกวนเมล็ดข้าวโพดจะมีสีเข้มเท่ากันตลอดทั้งเมล็ด แต่ถ้าเกิดมีการรบกวนขึ้นโดย activator gene ทำหน้าที่ให้ dissociator gene จากตำแหน่งอื่นบนโครโมโซมกระโดดมาที่ยีนโครงสร้างและหยุดการทำงานของยีนโครงสร้าง จากนั้น activator gene ก็จะผลัดกันให้ dissociator gene เคลื่อนที่ออกจากยีนโครงสร้างจึงมีผลให้เมล็ดข้าวโพดมีสีเข้มอีกครั้งหนึ่ง จากปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นสลับกันไปเช่นนี้มีผลทำให้เมล็ดข้าวโพดเป็นจุดดำงมีสีไม่เท่ากันทั่วทั้งเมล็ด แต่ถ้า dissociator gene ยังเกาะติดอยู่บนยีนโครงสร้างตลอดไปจะมีผลทำให้เมล็ดข้าวโพดทั้งเมล็ดไม่มีสี

จากการที่ transposon สามารถสอดแทรกและแยกตัวออกจากสายโครโมโซมของเซลล์เจ้า

เรือน และมีโครงสร้างส่วนใหญ่คล้ายกับ DNA ที่เกิดจาก reverse transcription ของ retrovirus (RNA tumors virus) ทำให้นักวิทยาศาสตร์สันนิษฐานว่า retrovirus อาจจะมีกำเนิดมาจาก transposon ก็ได้^(4,19) นอกจากนี้ การเคลื่อนของยีนกระโดดได้ (Transposition) อาจมีส่วนในการเกิดเซลล์มะเร็งโดยที่นักศึกษพบว่า การเคลื่อนย้ายของยีน จะทำให้เกิดการจัดเรียงลำดับใหม่ของโครโมโซมอันเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดมะเร็ง⁽⁹⁾

ถึงแม้ว่า Transposon จะถูกค้นพบมานานกว่าครึ่งศตวรรษแล้ว นักวิทยาศาสตร์ยังไม่สามารถทำนายได้ว่าอะไรเป็นสาเหตุกระตุ้นให้เกิดการเคลื่อนย้ายของยีนกระโดดได้เหล่านี้บนสายของโครโมโซมทั้งโปรคาริโอตและยูคาริโอต การเข้าใจถึงกลไกเหล่านี้อาจนำไปสู่ความเข้าใจด้านวิวัฒนาการของสิ่งมีชีวิต และสาเหตุของการเกิดเซลล์มะเร็งได้ในอนาคต

อ้างอิง

1. News and Views. Nobel Prize to Babara McClintock. Nature 1983 Oct 13; 305 : 575
2. Fincham JRS. Genetics at first sight. Nature 1983 July 28; 304 : 377-378
3. Nevers P, Saedler H. Transposable genetic elements as agents of gene instability and chromosomal rearrangements. Nature 1977 July 14; 268 (5616) : 109-155
4. Andrew F. Did retroviruses evolve from transposable elements? Nature 1981 Jan 8; 289 (5793) : 10-11
5. Weinert TA, Schaus NA, Grindley NDF. Insertion Sequence Duplication in Transpositional Recombination. Nature 1983 Nov 18; 306 : 755-763
6. Symonds N. Key structures in transposition. Nature 1982 Oct 14; 299 (5884) : 580-581
7. Doolittle WF, Sapienza C. Selfish genes, the phenotype paradigm and genome evolution. Nature 1980 April 17; 284 (5757) : 601-603
8. McKay R. Movable genes. Nature 1980 Sep 18; 287 (5778) : 188-189
9. Cairns J. The origin of human cancers. Nature 1981 Jan 29; 289 (5796) : 353-357
10. Sapienza C, Doolittle WF. Genes are the things you have whether you want them or not. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1980; 45. pt. 2: 177-182
11. Orgel LE, Crick FH. Selfish DNA : the ultimate parasite. Nature 1980 Apr 7; 284 (5757) : 604-607
12. Orgel LE, Crick FHC, Sapienza C. Selfish DNA. Nature 1980 Dec 18-25; 288 (5792) : 645-646
13. Jain HK. Incidental DNA. Nature 1980 Dec 18-25; 288 (5792) : 647-648
14. Burke CG, Clenell DB. A transposon in Streptococcus faecalis with fertility properties. Nature 1982 Nov 18-24; 300 (5889) : 281-283
15. Potter SS, Brorein WJ, Dunsmuir P, Rubin GM. Transposition of elements of the 421, copia and 297 dispersed repeated gene families in Drosophilla. Cell 1979 Jun; 17 (2) : 415-427
16. Cameron JR, Loh EY, Davis RW. Evidence for transposition of dispersed repetitive DNA families in yeast. Cell 1979 Apr; 16 (4) : 739-751
17. Horowitz DI. Transposable elements, hybrid incompatibility and speciation. Nature 1982 Oct 21-27; 299 (5885) : 676-677
18. Wallis G. Medicine-Modern Mendel. Time 1983 Oct; 24
19. Lewin R. Viroid Origin in Jumping Genes? Nature 1983 Nov 25, 306 : 915