

อะไรเป็นตัวเริ่มทำให้เซลล์แบ่งตัว

สมบุญ สรวงบุญ

ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ในระยะต้น ๆ ของทศวรรษที่ 1970 ซึ่งเป็นเวลาประมาณ 20 กว่าปีมานี้เอง ได้มีนักวิทยาศาสตร์ในสหรัฐอเมริกา 2 กลุ่ม ทำการค้นคว้าทดลองวิจัยในเรื่องเดียวกัน ต่างกลุ่มก็ต่างทำกันคนละที่ คือที่มหาวิทยาลัยเชล และที่ Argonne National Laboratory ทั้งสองกลุ่มได้ค้นพบสัญญาณที่เกิดจากสารเคมีที่อยู่ในไซโตพลาสซึมของเซลล์ไข่กับ สัญญาณนี้ดูเหมือนว่าจะเป็นตัวเริ่มต้นทำให้เกิดการแบ่งเซลล์ได้ และสัญญาณนี้เกิดขึ้นหลังจากได้รับฮอร์โมนชื่อโปรเจสเตอโรน แต่ไม่ใช่โปรเจสเตอโรนโดยตรง เพราะว่าจากการทดลองนั้นโปรเจสเตอโรนไม่สามารถทำให้เซลล์ไข่ดำเนินการแบ่งตัวได้ แต่สัญญาณนั้นทำให้เซลล์ไข่ที่อยู่สงบเงียบ เกิดการแบ่งตัวได้ภายใน 4 ชั่วโมงต่อมา นักวิทยาศาสตร์ทั้งสองกลุ่มนั้นยังไม่สามารถแยกเอาสารตัวนี้ออกมาได้ เกณฑ์ที่ใช้บอกว่าเซลล์เริ่มแบ่งตัวได้แก่การที่เชื้อหุมนิวเคลียสมีการแตกสลาย และโครโมโซมจัดตัวเป็นสายเรียกว่าโครโมโซม นักวิทยาศาสตร์เหล่านั้นจึงตั้งชื่อสารที่ทำให้สัญญาณนั้นว่า MPF (matu-

ration promoting factor) มันเป็นของเหลวอยู่ในไซโตพลาสซึม สรุปตรงนี้ก็จะได้ความว่าฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนนั่น ไปทำให้เกิด MPF ในเวลาประมาณ 4 ชั่วโมงแล้วเอ็มพีเอฟจะไปทำให้เซลล์ไข่ที่อยู่ในระยะพักผ่อนมาแบ่งตัวได้ภายใน 4 ชั่วโมง ต่อจากนั้นก็มีการศึกษาทดลองต่อมาพบว่าเอ็มพีเอฟไปทำให้เซลล์ร่างกายทั่วไปมีการแบ่งเซลล์ได้ด้วย และสามารถทดลองให้เห็นได้ในเซลล์ของสิ่งที่มีชีวิตอื่น ๆ เช่น ยีสต์ ปลา ดาว เณ ทะเล และสัตว์จำพวกเลี้ยงลูกด้วยนม และยังไปกว่านั้นสารสำคัญของเอ็มพีเอฟจากสัตว์ชนิดต่าง ๆ ดูเหมือนจะเป็นตัวเดียวกัน เพราะว่าเราสามารถนำสารนี้จากไข่ไปกระตุ้นให้เซลล์ไข่ปลา ดาว เณ ทะเล เริ่มการแบ่งตัวได้ และใช้เอ็มพีเอฟของมนุษย์ไปกระตุ้นให้เซลล์ไข่คนเริ่มแบ่งตัวได้ จึงถือได้ว่าสารนี้เป็นคุณสมบัติขั้นมูลฐานของเซลล์ ซึ่งได้วิวัฒนาการเกิดขึ้นมานานแสนนานในประวัติศาสตร์ของสิ่งที่มีชีวิตนับได้เป็นเวลานานล้านล้านปีหรือนานกว่านั้น เพราะว่าสารนี้มีอยู่ในสิ่งที่มีชีวิตที่มีลักษณะง่าย ๆ

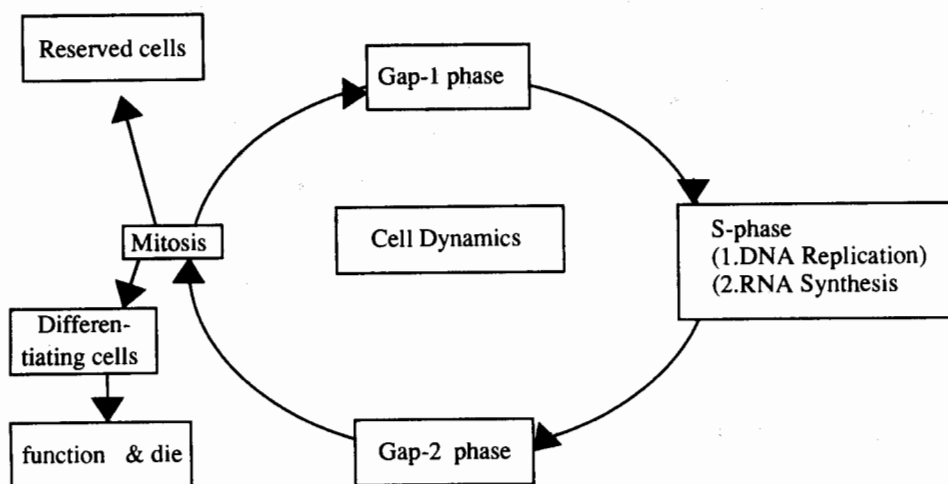
เซลล์เดียวอย่างยีสต์ ขึ้นมาจนถึงที่มีกายวิภาคซับซ้อนสุดขอดอย่างมนุษย์เรา ก้าวต่อไปก็คือการพยายามแยกสารนี้ออกมาในรูปบริสุทธิ์เพื่อศึกษากันต่อไป

ในปี 1988 Fred Lohka แห่งมหาวิทยาลัยโคโลราโด ทำการศึกษาวีธีทดสอบเพื่อหาเอ็มพีเอฟว่ามีอยู่ในไซโตพลาสซึมของเซลล์อะไรบ้าง เขาแยกเอานิวเคลียสออกจากเซลล์ไข่ แล้วเอานิวเคลียสดังกล่าวนั้นไปใส่ลงในของเหลวที่เตรียมได้จากไซโตพลาสซึมของสารที่ต้องการหาว่ามี MPF หรือไม่ ถ้าของเหลวนั้นมีเอ็มพีเอฟอยู่ เชื้อหุ้มนิวเคลียสก็จะแตกภายใน 4 ชั่วโมงหรือก่อนนั้น แล้วเอาของเหลวนี้มาแยกหาส่วนประกอบทางเคมี จึงพบว่าเอ็มพีเอฟนั้นประกอบด้วยโปรตีนนับเป็นร้อยชนิด แล้วทำการศึกษาค้นคว้าต่อไป จึงได้ผลค้นพบว่า มีโปรตีนเพียงสองชนิดที่มีสรรพคุณเป็นเอ็มพีเอฟ เราจึงควรจะเรียกว่าเป็นระบบเอ็ม.พี.เอฟ. โปรตีนสองชนิดนั้นคืออะไร? มันทำงานด้วยกันอย่างไร? จึงทำให้เกิดเป็นผลเหมือนนาฬิกาไปกำหนดเวลาเริ่มต้นการแบ่งตัวของเซลล์ได้ มันทักทายอยู่ 3 กลุ่มสนใจศึกษาเรื่องนี้ซึ่งนำโดย Paul Nurse ที่มหาวิทยาลัยออกฟอร์ด David Beach ที่ห้องทดลองโคลด์สปริง ฮาร์เบอร์ และ Stephen L. Reed แห่งสถาบันวิจัยของสกวัพคลินิก โดยศึกษา genes ของยีสต์เพื่อดูว่ามี gene ตัวใดอยู่เบื้องหลังซึ่งจะเป็นตัวแม่แบบในการสร้างโปรตีนทั้งสองชนิดนั้น ตัวยีสต์นี้ก็มีจำนวน gene ไม่มากนัก และช่วงชีวิตสั้นจึงเหมาะที่จะศึกษาเป็นอย่างยิ่ง นักวิจัยทั้งสามกลุ่มได้ทำการทดลองกับ gene ที่ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ยีสต์ โดยเอาสารดี.เอ็น.เอ. สั้นๆ หลายส่วนของเซลล์ยีสต์ปกติใส่ลงไปในการทดลองที่ผลิตปกติ สายดี.เอ็น.

เอ. ส่วนใดไปทำให้คุณสมบัติผิดปกตินั้นก็กลับเป็นปกติขึ้นมาได้ ก็ถือว่าสายดี.เอ็น.เอ. (gene) ส่วนนั้นเป็นตัวควบคุมการแบ่งเซลล์ แล้วตั้งชื่อว่า cell-division-control gene หรือย่อว่า cdc gene ทำการค้นคว้าทดลองอีกต่อไป ก็ได้ ซี.ดี.ซี. ขึ้นมาหลายตัว และมีอยู่ตัวหนึ่งเรียกชื่อว่า cdc-2 gene แล้วทำการวิเคราะห์หาส่วนประกอบทางเคมีของมันออกมาได้ว่าประกอบด้วยดี.เอ็น.เอ. และโปรตีน ต่อไปก็ทำการสังเคราะห์ทำเป็น antigen นำไปศึกษาต่อไปก็พบว่าในเซลล์ของหอยกาบ เซลล์ของกบและเซลล์ของมนุษย์ทั้งหมดนั้นมี cdc-2 อยู่ในไซโตพลาสซึม จึงพอสรุปในตอนนี้ได้ว่า MPF กับ cdc-2+protein นั้นมีส่วนประกอบทางชีวเคมีหลักๆ อันเดียวกัน หรือจะเรียกว่า cdc-2+protein นั้นเป็นส่วนหนึ่งของระบบเอ็ม.พี.เอฟ.

คุณสมบัติทางเคมีของ cdc-2 จะเหมือนกับเอ็นไซม์โปรตีน-ไคเนสตัวหนึ่งซึ่งทำหน้าที่เปิด-เปิดสวิตช์การทำงานของโปรตีนต่างๆ โดยการเปลี่ยนโครงสร้างของโปรตีนด้วยวิธีการเติมอนุพลฟอสเฟตให้กับโปรตีน มันอาจจะทำหน้าที่เองหรือส่งต่อไปให้ตัวอื่นเป็นการส่งสัญญาณภายในเซลล์ ในปลายปี 2531 นี้เองก็ได้ค้นพบ cdc-2 ในไข่กบและไข่ของปลาตัวอีกด้วย ทำให้เกิดความสนใจเพิ่มขึ้นว่า cdc-2+protein เป็นส่วนหนึ่งของระบบเอ็ม.พี.เอฟ.

ความพยายามต่อมาจึงได้ค้นพบ cdc-13 gene จากยีสต์เพิ่มขึ้นอีกตัวหนึ่ง ทำหน้าที่ควบคุมการแบ่งเซลล์ด้วย ก็เมื่อเพิ่มอุณหภูมิให้สูงขึ้นมันจะทำให้การแบ่งเซลล์หยุดที่ gap-2 phase เพื่อให้ติดตามได้ง่ายจึงขอแสดงแผนภูมิ cell dynamics ไว้ดังนี้



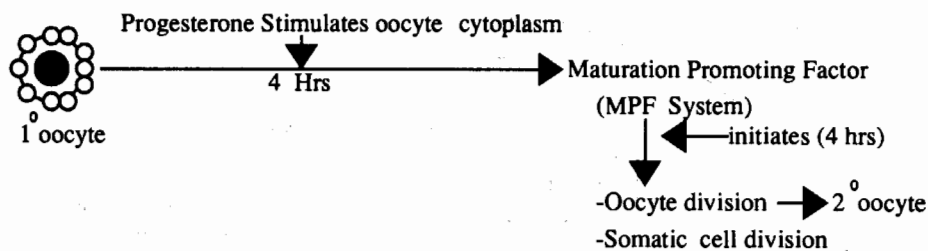
cdc-13 gene นี้ทำงานช่วยกันกับ cdc-2 โดยมีการเกาะติดกันกับโปรตีนของมันคือ cyclin โปรตีนนี้จะมียกระดับต่ำในเซลล์ที่แบ่งตัวใหม่ๆ แต่จะมีสังเคราะห์อย่างสม่ำเสมอเมื่อมีปริมาณพอเหมาะแล้วก็จะเกาะติดกับ cdc-2 gene เกิดเป็นเอ็มพีเอฟขึ้นมาซึ่งพร้อมที่จะทำส่งสัญญาณสั้นไกให้เริ่มการแบ่งเซลล์ โดยมีสารอะไรบางอย่างที่ยังไม่รู้เอาอนุมูลฟอสเฟตออกไปจาก cdc-2 gene ไปให้กับโปรตีนของ cdc-13 gene จึงถือว่าเป็นการกระตุ้นให้ cdc-2 ทำงานได้ ซึ่งก็คือระบบเอ็ม.พี.เอฟ. ทำงานได้ตามที่พิสูจน์โดยการทดลองในระบบชีววิทยามาแล้วนั้น

ดังจะได้เห็นวงจรที่เรียกว่า Cell Dynamics ว่าเซลล์กลุ่มหนึ่งหลังจากแบ่งตัวแล้วจะต้องผ่านขบวนการเจริญเปลี่ยนแปลง (differentiation) เพื่อไปทำหน้าที่จำเพาะของมัน พวกนี้จะต้อง

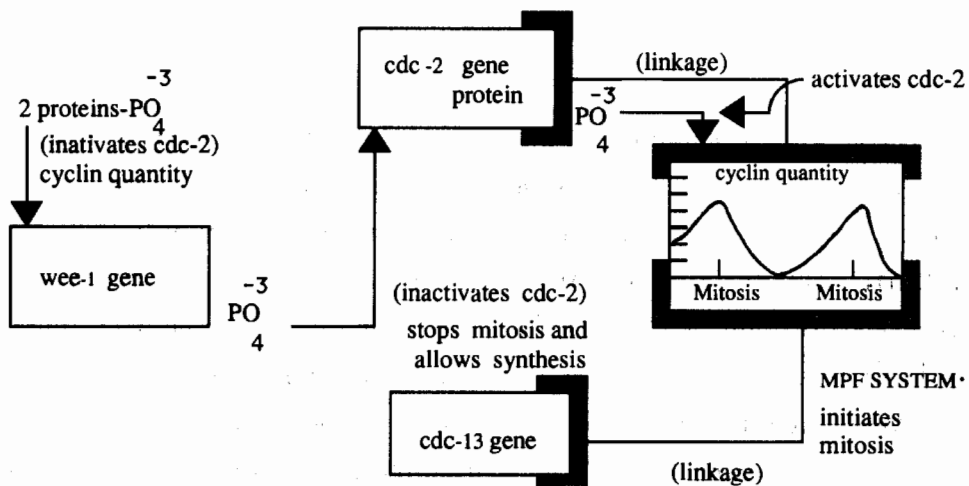
อาศัยกลไกที่จะมาหยุดมันมิให้ไปสู่การแบ่งตัวก็คือ wee-1 gene จะนำฟอสเฟตมาให้ cdc-2 gene ตัวนี้จะทำให้เซลล์ที่แบ่งใหม่ๆ ไม่รีบแบ่งตัวต่อไปอีก แต่ทำให้มีเวลาสังเคราะห์ RNA และการลอกแบบ DNA เพื่อให้พร้อม เมื่อพร้อมแล้วก็ยังมีโปรตีนอีก 2 ชนิด นำอนุมูลฟอสเฟตมาให้ wee-1 gene แล้ว wee-1 gene ก็หมดประสิทธิภาพไประยะหนึ่งปล่อยให้การแบ่งเซลล์ดำเนินไปได้ แล้วก็วนเวียนกันไปอย่างนี้

แม้ว่าเราได้รับความรู้ใหม่มีใช้น้อยดังที่กล่าวมานั้น แต่ก็ยังไม่รู้ทุกอย่างของระบบเอ็ม.พี.เอฟ. ซึ่งจะต้องติดตามผลงานวิจัยอีกต่อไป ซึ่งต้องใช้เงินและเวลาที่ไม่ม่มีที่สิ้นสุดสำหรับประมวลความรู้ใหม่นี้พอจะแสดงเป็นแบบแผนภูมิได้ดังนี้

What initiates mitosis? Schematic Presentation



2. Biochemical Study of MPF System and Findings (yeast to mammal)



- MPF decreases drastically after mitosis, and so does cyclin
- cdc-2 remains constant
- MPF turns off the cell division switch by depolarizing the cyclin; this is a mechanism to release cells from the mitotic cycle, and thereby differentiation for functioning can take place.

เอกสารประกอบ

1. สมบูรณ์ สว่างบุญมี เอกสารประกอบการสอน เซลล์ไดนามิกส์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
2. Palech S. (1990) When Cells Divide. The Science. July-August, 23,28. The New York Academy of Sciences. New York.