

## ความเสียหายของดีเอ็นเอและภาวะชราก่อนกำหนด

ปิยะ เต็มวิริยะนุกูล\*

หน่วยพิษวิทยาทางอาหารและโภชนาการ สถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล

### บทคัดย่อ

ดีเอ็นเอ เป็นสารพันธุกรรมที่เก็บข้อมูลทางชีวภาพทั้งหมดของสิ่งมีชีวิต ซึ่งจำเป็นต่อการดำรงชีพที่เป็นปกติและเพื่อให้สารพันธุกรรมมีเสถียรภาพ ร่างกายจึงมีกระบวนการซ่อมแซมความเสียหายของดีเอ็นเอ ดังนั้น หากเกิดความผิดปกติขึ้นกับกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ สารพันธุกรรมจะไม่ได้รับการปกป้องและทำให้เสียเสถียรภาพ ส่งผลถึงการทำงานของร่างกายและนำไปสู่พยาธิสภาพต่างๆ เช่น ภาวะชราก่อนกำหนด ซึ่งหนึ่งในปัจจัยที่สำคัญคือ มีการสะสมของดีเอ็นเอที่เสียหาย อันเนื่องมาจากการเข้าทำลายดีเอ็นเอของสารอนุมูลอิสระ ดังนั้น การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความเสียหายของดีเอ็นเอและภาวะชราก่อนกำหนด อาจจะนำไปสู่การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรบริโภค และการดำเนินชีวิต เพื่อลดการสัมผัสสารที่ทำลายดีเอ็นเอ รวมไปถึงการค้นหาสารที่กระตุ้นการทำงานของกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ เพื่อป้องกันการเกิดภาวะชราก่อนกำหนด หรือส่งเสริมการเข้าสู่ภาวะชราอย่างสมวัย

**คำสำคัญ:** ความเสียหายของดีเอ็นเอ ภาวะชราก่อนกำหนด สารอนุมูลอิสระ

\*ผู้รับผิดชอบบทความ

อ.ดร. ปิยะ เต็มวิริยะนุกูล

หน่วยพิษวิทยาทางอาหารและโภชนาการ สถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail: piya.tem@mahidol.ac.th

---

## DNA damages and premature aging

---

**Piya Temviriyankul\***

Food and Nutritional Toxicology Division, Institute of Nutrition, Mahidol University

### Abstract

Deoxyribonucleic acid (DNA) is a genetic material of all organisms, which is essential for usual living. Therefore, there are cellular DNA repair pathways to protect genetic material from DNA damages, and promote genome stability. If there is a defect in the DNA repair processes, genetic material is not protected leading to genome instability. The consequences of genome instability ranges from cell dysfunction to pathological diseases, such as premature aging. An accumulation of damaged DNA, which is mainly due to free radical attack, is one of the important factors contributing to the premature aging. The investigation on the relationship between DNA damages and premature aging may lead to the behavioral change of people in order to avoid DNA damaging agents, the generation of chemicals, which preclude premature aging or promote healthy aging by enhancing functions of the DNA repair pathways.

**Keywords:** DNA damages, Premature aging, Free radical

**\*Corresponding author**

Dr. Piya Temviriyankul

Food and Nutritional Toxicology Division, Institute of Nutrition, Mahidol University

E-mail: piya.tem@mahidol.ac.th

## บทนำ

สารพันธุกรรม เช่น ดีเอ็นเอ (DNA) เป็นตัวเก็บข้อมูลทางชีวภาพที่จำเป็นต่อการทำงานของร่างกายและการดำรงชีวิตอย่างปกติ ความเสียหายที่เกิดขึ้น ไม่ว่าจะเป็นการเปลี่ยนแปลงของลำดับเบส (nucleotides) และ/หรือการแตกหักของสายดีเอ็นเอ ย่อมส่งผลถึงเสถียรภาพของสารพันธุกรรม (genome stability) ทั้งนี้โดยปกติแล้วสิ่งมีชีวิตมีกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอที่เสียหายให้กลับมาเป็นปกติเหมือนเดิม เรียกกระบวนการนี้โดยรวมว่า DNA repair แต่หากกระบวนการนี้ไม่สามารถทำงานได้อย่างปกติจะส่งผลเสีย เกิดความไม่เสถียรของสารพันธุกรรม (genome instability) มีรายงานว่าความไร้เสถียรภาพของสารพันธุกรรมเป็นสาเหตุหลักของพยาธิสภาพหลายอย่าง เช่น ภาวะอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation) ต้อกระจก (cataract) ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) มะเร็ง (cancer) และภาวะชราก่อนกำหนด (premature aging)<sup>1,2</sup> บทความนี้จะอภิปรายเฉพาะประเด็นของความเสียหายของดีเอ็นเอต่อภาวะชราก่อนกำหนด

## ความเสียหายของดีเอ็นเอ (DNA damages)

ดีเอ็นเอ เป็นสารพันธุกรรมที่จำเป็นต่อการทำงานของร่างกาย ประกอบด้วยลำดับเบส 4 ชนิด (nucleotides) คือ adenine, thymine, guanine และ cytosine โดยปกติแล้วดีเอ็นเอจะพันเป็นเกลียวแน่นหนา ม้วนติดอยู่กับโปรตีนฮิสโตน (histone) ดังที่กล่าวข้างต้นว่า ดีเอ็นเอ จำเป็นต่อการทำงานของร่างกายสิ่งมีชีวิตทุกชนิดตั้งแต่ พืช แบคทีเรีย ยีสต์ และสิ่งมีชีวิตชั้นสูง สิ่งมีชีวิตทั้งหมดจึงพัฒนากระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอขึ้นมาเพื่อป้องกันและรักษาเสถียรภาพของสาร

พันธุกรรม แสดงให้เห็นว่าการรักษาเสถียรภาพของสารพันธุกรรมมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการดำรงชีวิต

ถึงแม้ว่าสายเกลียวของดีเอ็นเอจะถูกพันอย่างแน่นหนากับโปรตีนฮิสโตน ซึ่งถือว่าเป็นด่านแรกในการป้องกันความเสียหายต่อดีเอ็นเอ อย่างไรก็ตาม สายดีเอ็นเอก็ยังมีโอกาสถูกทำลายได้จากหลายๆ กระบวนการ ได้แก่ (ตารางที่ 1)<sup>3-6</sup>

1. Depurination คือกระบวนการที่เบสกลุ่มพิวรีน (adenine และ guanine) สูญหาย เกิดเป็นapurinic site คือบริเวณของดีเอ็นเอที่ไม่มีเบสอยู่ ซึ่งจะส่งผลต่อโครงสร้างของสายดีเอ็นเอ
2. Depyrimidation คือกระบวนการที่เบสกลุ่มไพริมิดีน (cytosine และ thymine) สูญหายเกิดเป็นapurinic site เช่นกัน
3. Deamination คือกระบวนการที่เบสสูญเสียหมู่เอมิโน (amino group) ทำให้เบสชนิดหนึ่งเปลี่ยนไปเบสอีกชนิดหนึ่ง เช่น guanine เปลี่ยนเป็น xanthine และ cytosine เปลี่ยนเป็น uracil กระบวนการนี้จะส่งผลต่อการจับคู่เบส (base pairing) เช่น โดยปกติ guanine จะจับกับ cytosine แต่หาก guanine เกิด deamination กลายเป็น xanthine จะจับได้กับ thymine เท่านั้น
4. ความผิดพลาดจากกระบวนการจำลองแบบของสายดีเอ็นเอ (Error of DNA replication) ปกติสายดีเอ็นเอจะถูกจำลองโดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ DNA polymerase ซึ่งโอกาสที่จะเกิดความผิดพลาดในการเติมลำดับเบสผิดอยู่ที่ประมาณ 1 ต่อ  $10^9$  ของเบสที่เติมใหม่<sup>7</sup>
5. สายดีเอ็นเอขาด (DNA breaks) สามารถแบ่งได้ 2 ประเภท คือ single-strand break (SSB) และ double-strand break (DSB) โดย SSB คือการที่

สายดีเอ็นเอที่เป็นสายคู่ขาดไปหนึ่งเส้น สารประเภท peroxides, metal ion และอนุมูลอิสระ (free radicals) มักทำให้เกิด SSB แต่ DSB คือ การที่สายดีเอ็นเอสายคู่แตกออกทั้งสองเส้น ดังนั้น DSB จึงถือว่าเป็นลักษณะของสายดีเอ็นเอที่ส่งผลต่อความมีเสถียรภาพของดีเอ็นเอมากที่สุด หากไม่มีการซ่อมแซมที่ดีและเร็วพอ จะทำให้เกิดความผิดปกติระดับโครโมโซมทันที

6. Interstrand crosslink คือการที่เบสที่อยู่ภายในสายของดีเอ็นเอสายคู่มาเชื่อมพันธะโคเวเลนต์กัน (covalent bond) ทำให้สายคู่ของดีเอ็นเอไม่สามารถแยกออกจากกันขณะเกิดการจำลองแบบดีเอ็นเอ (DNA replication)<sup>8</sup> จึงมีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดการแตกหักของดีเอ็นเอได้ง่าย ทั้งนี้ ยารักษาโรคมะเร็ง เช่น cisplatin<sup>9</sup> และ mitomycin C รวมถึงผลิตภัณฑ์ (by products) ของปฏิกิริยาระหว่างอนุมูลอิสระกับกรดไขมัน (lipid peroxidation) เช่น Hydroxynonenal (HNE)<sup>10</sup> และ malondialdehyde (MDA) สามารถเหนี่ยวนำการเกิด crosslink ดังกล่าว

7. การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเบสที่พบว่ามีสาเหตุมาจากสารเคมีต่างๆ ได้แก่ อนุมูลอิสระ (free radicals ได้แก่ reactive oxygen species (ROS) และ reactive nitrogen species (RNS)) สารจากกระบวนการ lipid peroxidation<sup>11</sup> อาหารที่รับประทาน เช่น อาหารทอด ปิ้ง และย่าง แสงอัลตราไวโอเลต (รังสียูวี) ยาที่ใช้รักษา มะเร็งบางชนิด และสารเคมีที่ปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อม สารเคมีเหล่านี้จะถูกย้ายหมู่ฟังก์ชัน (functional group) ไปเติมบนตัวเบส หรือจับกับเบสบนสายดีเอ็นเอด้วยพันธะโคเวเลนต์ ทำให้เบสมีโครงสร้างที่เปลี่ยนไป นิยมเรียกว่า DNA

adduct หรือ DNA lesion ยกตัวอย่าง เช่น สารอนุมูลอิสระซึ่งเป็นสารไม่เสถียรจะไปทำปฏิกิริยากับเบส ทำให้ได้เบสที่มีคุณสมบัติเปลี่ยนไป เช่น

- เบส guanine จะกลายเป็น 8-oxoguanine (8-oxo-G) โดย 8-oxo-G นั้นถือเป็นผลิตภัณฑ์หลักและเป็นตัวบ่งชี้ (marker) ของการที่ free radicals เข้าทำลายดีเอ็นเอ<sup>12</sup> สำหรับ 8-oxo-G จะจับคู่ผิด คือจับกับเบส adenine ไม่ใช่ cytosine ดังเช่นปกติ ดังนั้นการมีปริมาณอนุมูลอิสระที่มาก จะส่งผลให้เกิดการกลายพันธุ์ (DNA mutation) และ genome instability หากไม่มีการซ่อมแซม
- สารพวก alkylating agent เช่น N-Methyl-N-Nitrosourea, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) และ N-ethyl-N-nitrosourea สารก่อมะเร็งเหล่านี้ใช้เป็นต้นแบบในการศึกษาพิษของสารประกอบไนโตรซามีนในอาหาร โดยหมู่ methyl หรือ ethyl จากสารเคมีเหล่านี้จะถูกย้ายไปเติมบนเบสของสายดีเอ็นเอ เช่น 3-methyladenine, 7-methyladenine และ 3-methylguanosine<sup>13</sup>
- สารผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาระหว่างอนุมูลอิสระกับกรดไขมัน เช่น HNE, malondialdehyde (MDA) และ acrolein สารจากกระบวนการเผาไหม้ ปิ้ง ย่าง กลุ่ม benzo[a]pyrene และพวกสารพิษจากเชื้อรา เช่น aflatoxin และ ochratoxin สามารถจับกับเบสได้ทุกตัว แต่จะจับได้ดีที่สุดกับเบส guanine ดังนั้นบริเวณที่มีลำดับเบส cytosine และ guanine มาก (CG rich) จึงมีความเสี่ยง

ที่จะเกิด DNA adduct จากสารเคมีเหล่านี้ได้มาก

- สำหรับรังสียูวีนั้นเป็นข้อยกเว้น เนื่องจากไม่ได้เข้าจับกับตัวเบส แต่จะเหนี่ยวนำให้เบสประเภท pyrimidine สองตัวที่อยู่ติดกันเชื่อมกันด้วยพันธะโคเวเลนต์เกิดเป็น thymine dimer จำนวน 2 ชนิด คือ cyclobutane pyrimidine dimer (CPD) และ (6-4) pyrimidine pyrimidone dimer [(6-4)PP]<sup>14</sup> โดยอัตราส่วนของการเกิดระหว่าง CPD ต่อ (6-4)PP คือ 3:1 ข้อแตกต่างระหว่าง CPD และ (6-4)PP คือ CPD นั้นสามารถบดเกลียวของดีเอ็นเอได้ปานกลาง จึงไม่เป็นพิษกับเซลล์มากนัก แต่มีแนวโน้มเหนี่ยวนำให้เกิด mutation ได้สูง แต่ (6-4)PP จะบดเกลียวดีเอ็นเออย่างมาก หากเซลล์มี (6-4)PP มาก เซลล์มักจะตายด้วยกลไกการทำลายตัวเอง (apoptosis) เนื่องจากยากต่อการซ่อมแซม

ทั้งอนุมูลอิสระ และ alkylating agent เมื่อเข้าทำปฏิกิริยากับเบสแล้วจะได้ DNA adduct ที่เปลี่ยนแปลงไปเพียงเล็กน้อย เนื่องจากการเติมหมู่ functional group ที่มีขนาดเล็กไปให้กับลำดับเบส ดังนั้นสายเกลียวของดีเอ็นเอจะบิดและเปลี่ยนแปลงไปเพียงเล็กน้อย ต่างจากรังสียูวีและพวกสารพิษที่พบจากเชื้อราหรืออาหาร สารเคมีเหล่านี้มีขนาดใหญ่และสร้างพันธะโคเวเลนต์กับเบสที่เข้าจับ ดังนั้น DNA adduct จะบดเกลียวของสายดีเอ็นเอค่อนข้างมากและมีโอกาสทำให้เกิด mutation ได้มากกว่าอนุมูลอิสระและ alkylating agent อย่างไรก็ตาม ทั้ง DNA adduct และ thymine dimer นั้นจะยับยั้งการสังเคราะห์สายดีเอ็นเอเนื่องจาก DNA polymerase ไม่สามารถเติมเบสบริเวณนี้ได้ เซลล์จะต้องทำการกำจัด DNA adduct ออกไป โดยกระบวนการ DNA repair ก่อน (ตารางที่ 2)<sup>15,16</sup> กระบวนการสังเคราะห์ดีเอ็นเอจึงจะเกิดขึ้นได้ นอกจากนี้จากการศึกษาพบว่า DNA

ตารางที่ 1 ความถี่ของการเกิดความเสียหายของดีเอ็นเอแบบต่างๆ ที่เกิดขึ้นในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม

ชนิดของความเสียหายของดีเอ็นเอ	ปริมาณที่เกิดขึ้นต่อเซลล์ต่อวัน
Depurination	10,000
Depyrimidation	500
Deamination	100 - 300
Single-strand break	20,000 – 40,000
Double-strand break	50
Interstrands crosslink	8
Base damages	10,000

adduct ที่ไม่ถูกกำจัดออกไปจะไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์อีกกลุ่มที่ชื่อว่า Translesion synthesis DNA polymerase (TLS polymerase)<sup>15,17</sup> เอนไซม์กลุ่มนี้สามารถสังเคราะห์ดีเอ็นเอผ่าน DNA adduct ได้ แต่ไม่มีความจำเพาะ<sup>18</sup> นั่นคือมีโอกาสที่จะเติมเบสผิดพลาด ส่งผลให้เกิดการกลายพันธุ์ และยังพบอีกว่า TLS polymerase มีโอกาส

เติมเบสผิดมากกว่า DNA polymerase ถึง 1,000 เท่า<sup>17</sup>

#### ความเสียหายของดีเอ็นเอและภาวะชราีก่อนกำหนด

ความชราในเชิงชีววิทยา คือ การที่เซลล์ต่างๆ สูญเสียการทำงาน หรือประสิทธิภาพการทำงานลดลง การเจริญพันธุ์ลดลง อัตราการตาย

ตารางที่ 2 กระบวนการซ่อมแซมความเสียหายของดีเอ็นเอแบบต่างๆที่เกิดขึ้นในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม

ชื่อกระบวนการ	DNA adducts ที่จะถูกกำจัด	โปรตีนที่สำคัญ ในกระบวนการ
Base excision repair (BER)	8-oxo-G และ alkylated bases เช่น 7-methyladenine และ 3-methylguanine	DNA glycosylase, XRCC1 และ AP endonuclease
Nucleotide excision repair (NER)	CPD, (6-4)PP, aflatoxin adduct, benzo[a]pyrene adduct, cisplatin adduct และ HNE adduct	XPA, XPB, XPC, XPD, XPG, ERCC1, CSA และ CSB
Mismatch repair (MMR)	abnormal base pairing	Msh2, Msh6, Pms2 และ Mlh1
Non-homologous end joining (NHEJ)	Double-strand break	ATM, Ku70, Ku80, DNA-PK และ Lig4
Homologous recombination (HR)	Double-strand break	ATM, Rad50, Rad51, Rad52, BRCA1, BRCA2, Mre11 และ Nbs1

เพิ่มขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น<sup>19</sup> ดังนั้น ภาวะชราก่อนกำหนด คือ การที่พยาธิสภาพดังกล่าวข้างต้นเกิดขึ้นเร็วกว่ากำหนดเมื่อเทียบกับประชากรในกลุ่มอายุเท่ากัน

จากการศึกษาพบว่า เซลล์ที่ชราภาพจะมีการสะสมของดีเอ็นเอที่เสียหายจำนวนมาก มีการตั้งสมมุติฐานว่า การสะสมของดีเอ็นเอที่เสียหายจำนวนมากส่งผลทำให้การทำงานของเซลล์ผิดปกติ และเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะชราก่อนกำหนด พบว่าเนื้อเยื่อที่มีการสะสมดีเอ็นเอที่เสียหายมากที่สุด ได้แก่ กลุ่มเนื้อเยื่อที่ไม่แบ่งตัวหรือแบ่งตัวช้า เช่น สมอง และกล้ามเนื้อระบบหัวใจ มีการคาดการณ์ว่าตัวการที่ทำให้เกิดดีเอ็นเอที่เสียหาย จำนวนมากน่าจะมีสาเหตุมาจากสารอนุมูลอิสระ เพราะเป็นกลุ่มสารที่สามารถจับกับสายดีเอ็นเอ และสายอาร์เอ็นเอ (RNA) ได้เป็นอย่างดี นอกจากนี้อนุมูลอิสระยังเกิดขึ้นปกติผ่านกระบวนการหายใจระดับเซลล์ (cellular respiration) และเกิดขึ้นได้ง่ายมากเมื่อมีภาวะเครียด (stress) จากการศึกษาของ Migliaccio และคณะในปี 1999 หนูที่ถูกกำจัดยีน *Shc 1* (SHC-transforming protein 1) ซึ่งสร้างโปรตีน p66SHC ออกไป ยีนนี้เป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างอนุมูลอิสระเมื่อเกิดความเครียด พบว่าสามารถทำให้หนูมีอายุที่ยาวนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ<sup>20</sup> แสดงให้เห็นว่าสารอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นจากภาวะเครียดเป็นส่วนหนึ่งของการเร่งภาวะชราก่อนกำหนด อีกหนึ่งการศึกษาที่ช่วยยืนยันความสัมพันธ์ของอนุมูลอิสระ กับภาวะชราก่อนกำหนดคือ หนูที่ถูกกดการทำงานของยีน insulin-like growth factor I ซึ่งเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมตาบอลิซึม พบว่าปริมาณอนุมูลอิสระลดลง และหนูมีอายุยืนขึ้น<sup>21</sup>

นอกจากการศึกษาความสัมพันธ์ของอนุมูลอิสระกับภาวะชราก่อนกำหนดแล้ว ยังมีรายงานว่า ผู้ที่สูบบุหรี่เป็นประจำ และได้รับสารกลุ่ม benzopyrene ในปริมาณมาก และเมื่อผ่านกระบวนการ biotransformation จะได้สาร benzo[a]pyrene-diol-epoxide ที่จับกับดีเอ็นเอได้สูง สารนี้นอกจากมีความสัมพันธ์กับเกิดมะเร็งปอดแล้ว<sup>22</sup> ยังมีความสัมพันธ์กับภาวะชราก่อนกำหนดในเพศชาย<sup>23</sup> เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ อีกหนึ่งการศึกษาเชิงลึกที่ช่วยยืนยันความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่กับภาวะชราก่อนกำหนดโดยเฉพาะส่วนผิวหนัง พบว่า สารสกัดจากบุหรี่สามารถกระตุ้นการสร้างอนุมูลอิสระจำนวนมาก โดยอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นนี้จะกระตุ้นให้มีการสร้างโปรตีน tropoelastin และ matrix metalloproteinases (MMP) ที่มีส่วนในการย่อยสลายคอลลาเจน (collagen) อิลาสติน (elastin fiber) และโปรตีโอไกลแคน (proteoglycan) ความไม่สมดุลของการสร้างและการย่อยสลายนี้จะส่งผลให้เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) เสื่อมสภาพจนเกิดริ้วรอยบนผิวหนัง<sup>24,25</sup>

อนุมูลอิสระและสารเคมีอื่นๆ นั้นเมื่อเข้าจับกับสายดีเอ็นเอ หรือสายอาร์เอ็นเอแล้ว สามารถเหนี่ยวนำให้เกิด ความเสียหายบนสายดีเอ็นเอได้ โดยเฉพาะอนุมูลอิสระนั้นเหนี่ยวนำให้เกิดความเสียหายของดีเอ็นเอได้มากถึง 75-100 ชนิด<sup>1</sup> ดังนั้น หากกระบวนการซ่อมแซมความเสียหายของดีเอ็นเอไม่มีประสิทธิภาพ ย่อมส่งผลต่อการทำงานของเซลล์ จึงสามารถกล่าวได้ว่ากระบวนการซ่อมแซมความเสียหายของดีเอ็นเอ มีส่วนช่วยยับยั้งการเกิดภาวะชราก่อนกำหนด จึงไม่น่าแปลกใจว่าโรคที่เกิดจากความบกพร่องของกระบวนการซ่อมแซมความ

เสียหายของดีเอ็นเอ ดังแสดงในตารางที่ 3<sup>1</sup> ผู้ป่วยมักจะมีภาวะที่เกี่ยวกับความชราหลายอย่าง เช่น ผมเป็นสีเทา ผมร่วง กระดูกพรุน (osteoporosis) ต้อกระจก (cataract) เกิดภาวะน้ำหนักลด กล้ามเนื้อฝ่อ อ่อนเพลียและเบื่ออาหาร (cachexia) ผิวหนังฝ่อ

และสีผิวมีความผิดปกติ (poikiloderma) เกิดความบกพร่องทางการได้ยีน ภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunodeficiency) เกิดภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต (sepsis) ภาวะโลหิตจาง (anemia) และมีอายุสั้นเป็นต้น<sup>1,26</sup>

**ตารางที่ 3** โรคที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของยีนในกระบวนการซ่อมแซมความเสียหายของดีเอ็นเอที่พบได้บ่อย

ชื่อโรค	อายุเฉลี่ย (ปี)	ยีนของกระบวนการซ่อมแซม DNA ที่ผิดปกติ
Werner	50	RecQ-like helicase
Cockayne	20	CSA หรือ CSB
Trichothiodystrophy	10	XPB, XPD หรือ TTD
Ataxia telangiectasia	20	ATM

เนื่องจากข้อจำกัดในการศึกษาในมนุษย์ จึงมีความพยายามสร้างหนูทดลองที่เลียนแบบผู้ป่วย เช่น หนูที่เป็น cockayne syndrome และหนูที่เป็น trichothiodystrophy ซึ่งมีความบกพร่องของกระบวนการ nucleotide excision repair บนสายดีเอ็นเอที่สังเคราะห์อาร์เอ็นเอ (transcription) พบว่าหนูทั้งสองแบบแสดงลักษณะของภาวะชราที่กำหนด<sup>27,28</sup> เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และยังมีโอกาสที่จะเป็นมะเร็งได้ง่ายกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย การศึกษานี้ยังพบอีกว่ากระบวนการสังเคราะห์อาร์เอ็นเอ (transcription) ในหนูที่เป็นโรคดังกล่าวลดลงอย่างมาก และความสามารถในการซ่อมแซมความเสียหายของดีเอ็นเอเมื่อสัมผัสกับรังสียูวียังลดลงถึงร้อยละ 60-80 ซึ่งเป็นการเพิ่มโอกาสในการสะสมของดีเอ็นเอที่เสียหาย<sup>27</sup> การศึกษานี้ นอกจากจะสนับสนุน

สมมุติฐานที่ว่าเซลล์ที่มีอายุมากจะมีการสะสมของดีเอ็นเอที่เสียหายค่อนข้างมากแล้ว ยังช่วยยืนยันอีกว่ากระบวนการสังเคราะห์อาร์เอ็นเอในเนื้อเยื่อต่างๆจะลดลงเมื่ออายุมากขึ้น

การศึกษาเพิ่มเติมในหนูที่ไม่มียีน Ku80 ซึ่งสำคัญสำหรับกระบวนการ NHEJ เพื่อซ่อมแซม DNA break พบว่าหนูกลุ่มดังกล่าวมีภาวะชราเร็วมาก ไวต่ออนุมูลอิสระ และมีโอกาสเป็นมะเร็งได้ง่าย<sup>29</sup> เนื่องจากมีรายงานว่าโปรตีน Ku80 อาจมีส่วนช่วยซ่อมแซม telomere ที่เสียหาย<sup>30</sup> ซึ่งการสั้นลงของ telomere นั้นมีความสัมพันธ์อย่างมากกับภาวะชรา<sup>2</sup> ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าหากบริเวณ telomere เกิด DNA damages ในเซลล์ที่ไม่มีโปรตีน Ku80 ที่จะช่วยป้องกันการสั้นลงของ telomere หนูทดลองจะแสดงภาวะชราที่กำหนดเมื่อเทียบกับหนูปกติ

ดีเอ็นเอ นั้นสามารถพบได้ทั้งในนิวเคลียส และไมโทคอนเดรีย ไมโทคอนเดรียเป็นออร์แกเนลล์ (organelle) ที่เกิดกระบวนการหายใจระดับเซลล์ จึงเป็นบริเวณที่เกิดการสร้าง อนุโมลอิสระมากที่สุด ดังนั้น ดีเอ็นเอของไมโทคอนเดรีย (mtDNA) จึงมีความเสี่ยงสูงที่จะสัมผัสกับอนุโมลอิสระ นอกจากนี้ในไมโทคอนเดรียไม่มีกระบวนการ nucleotide excision repair<sup>31</sup> ที่จะช่วยกำจัด DNA damages ออกไป มีการทดลองพบว่าการรบกวนการทำงานของ DNA polymerase gamma ซึ่งเป็นเอนไซม์ชนิดเดียวที่ทำหน้าที่ในการสร้าง mtDNA จะทำให้เกิด point mutation เพิ่มขึ้นถึง 500 เท่า พบว่าหนูทดลองไม่มีภาวะชราก่อนกำหนด<sup>32</sup> ผู้วิจัยอธิบายว่า เนื่องจากในเซลล์นั้นมีไมโทคอนเดรียจำนวนมาก การจะเห็นความชราก่อนกำหนดอาจต้องทำให้มี mutation มากกว่านี้ หรือเป็นไปได้ว่า point mutation ที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดขึ้นในส่วนสำคัญของ mtDNA

### บทสรุป

ความเสียหายของดีเอ็นเอซึ่งเป็นสารพันธุกรรมนั้นสามารถเกิดขึ้นได้หลายแบบและสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดขึ้นได้ง่าย เช่น จากอนุโมลอิสระที่มาจากกระบวนการหายใจระดับเซลล์หรือภาวะความเครียด การบริโภคอาหารที่ไม่เหมาะสม เช่น อาหารหมักดอง ปิ้ง ย่าง หรือมีเชื้อรา การสัมผัสกับแสงแดดเป็นเวลานานๆ เป็นต้น เมื่อการทำลายสารพันธุกรรมเป็นสิ่งที่เลี่ยงได้ยาก สิ่งมีชีวิตทุกชนิดจึงมีกระบวนการซ่อมแซมความเสียหายของดีเอ็นเอ เพื่อที่จะทำการกำจัดส่วนของเบสที่เสียหายออกไปและซ่อมแซมให้เป็นปกติเพื่อคงไว้ซึ่งความมีเสถียรภาพของระบบจีโนม

(genome stability) เพราะหากระบบจีโนมไม่มีความเสถียร (genomic instability) จะส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพซึ่งก่อให้เกิดโรคหลายอย่าง เช่น มะเร็ง และ ภาวะชราก่อนกำหนด ดังได้กล่าวไปแล้ว

การสะสมของเบสที่เสียหายเนื่องจากการไม่ได้รับการซ่อมแซมเชื่อว่าเป็นปัจจัยสำคัญในหลายๆ ปัจจัยในการก่อให้เกิดภาวะชราก่อนกำหนด (premature aging) โดยเบสที่เสียหายเหล่านี้จะไปรบกวนหรือยับยั้งกระบวนการ transcription หรือไปทำให้สาย telomere สั้นลง

การศึกษาเรื่องความเสียหายของดีเอ็นเอและภาวะชราก่อนกำหนด จะทำให้เข้าใจธรรมชาติของภาวะนี้ได้มากขึ้น และอาจทำให้สามารถศึกษา และเข้าใจวิธีการที่จะชะลอภาวะชรา หรือเข้าสู่ภาวะชราอย่างสมวัยและเหมาะสม เช่น การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การบริโภค และการลดภาวะเครียด เพื่อหลีกเลี่ยงการสร้างอนุโมลอิสระจำนวนมาก หรือการศึกษาสารเคมีที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของกระบวนการซ่อมแซมความเสียหายของดีเอ็นเอ เป็นต้น

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ดร. พรศิริ พิจการ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ สำหรับการตรวจทานบทความ

### เอกสารอ้างอิง

1. Hasty P, Campisi J, Hoeijmakers J, *et al.* Aging and genome maintenance: lessons from the mouse? *Science* 2003; 299: 1355-59.

2. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, *et al.* The hallmarks of aging. *Cell* 2013; 153: 1194-217.
3. Lindahl T, Karlstrom O. Heat-induced depyrimidination of deoxyribonucleic acid in neutral solution. *Biochemistry* 1973; 12: 5151-4.
4. Lindahl T, Nyberg B. Rate of depurination of native deoxyribonucleic acid. *Biochemistry* 1972; 11: 3610-8.
5. Richter C, Park JW, Ames BN. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 6465-7.
6. Vilenchik MM, Knudson AG. Endogenous DNA double-strand breaks: production, fidelity of repair, and induction of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 12871-6.
7. McCulloch SD, Kunkel TA. The fidelity of DNA synthesis by eukaryotic replicative and translesion synthesis polymerases. *Cell Res* 2008; 18: 148-161.
8. Huang Y, Li L. DNA crosslinking damage and cancer - a tale of friend and foe. *Transl Cancer Res* 2013; 2: 144-54.
9. Huang H, Zhu L, Reid BR, *et al.* Solution structure of a cisplatin-induced DNA interstrand cross-link. *Science* 1995; 270: 1842-5.
10. Huang H, Kozekov ID, Kozekova A, *et al.* DNA cross-link induced by trans-4 hydroxynonenal. *Environ Mol Mutagen* 2010; 51: 625-34.
11. Hu W, Feng Z, Eveleigh J, *et al.* The major lipid peroxidation product, trans-4 hydroxy-2-nonenal, preferentially forms DNA adducts at codon 249 of human p53 gene, a unique mutational hotspot in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1781-9.
12. Kanvah S, Joseph J, Schuster GB, *et al.* Oxidation of DNA: damage to nucleobases. *Acc Chem Res* 2010; 43: 280-7.
13. Mitra S, Kaina B. Regulation of repair of alkylation damage in mammalian genomes. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1993; 44: 109-42.
14. Pfeifer GP, You YH, Besaratinia A. Mutations induced by ultraviolet light. *Mutat Res* 2005; 571: 19-31.
15. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411: 366-74.
16. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Unsal-Kacmaz K, *et al.* Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annu Rev Biochem* 2004; 73: 39-85.
17. Waters LS, Minesinger BK, Wiltrout ME, *et al.* Eukaryotic translesion polymerases and their roles and regulation in DNA damage tolerance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2009; 73: 134-54.

18. Prakash S, Johnson RE, Prakash L. Eukaryotic translesion synthesis DNA polymerases: specificity of structure and function. *Annu Rev Biochem* 2005; 74: 317-53.
19. Kirkwood TB, Austad SN. Why do we age? *Nature* 2000; 408: 233-8.
20. Migliaccio E, Giorgio M, Mele S, *et al.* The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. *Nature* 1999; 402: 309-13.
21. Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, *et al.* IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 2003; 421: 182-7.
22. Pleasance ED, Stephens PJ, O'Meara S, *et al.* A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature* 2010; 463: 184-90.
23. Shinozaki R, Inoue S, Choi KS, *et al.* Association of benzo[a]pyrene-diol-epoxide deoxyribonucleic acid (BPDE-DNA) adduct level with aging in male smokers and nonsmokers. *Arch Environ Health* 1999; 54: 79-85.
24. Morita A. Tobacco smoke causes premature skin aging. *J Dermatol Sci* 2007; 48: 169-75.
25. Yin L, Morita A, Tsuji T. Skin aging induced by ultraviolet exposure and tobacco smoking: evidence from epidemiological and molecular studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 178-183.
26. Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 1475-85.
27. de Boer J, Andressoo JO, de Wit J, *et al.* Premature aging in mice deficient in DNA repair and transcription. *Science* 2002; 296: 1276-1279.
28. van der Horst GT, van Steeg H, Berg RJ, *et al.* Defective transcription-coupled repair in Cockayne syndrome B mice is associated with skin cancer predisposition. *Cell* 1997; 89: 425-35.
29. Vogel H, Lim DS, Karsenty G, *et al.* Deletion of Ku86 causes early onset of senescence in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 10770-5.
30. Bailey SM, Meyne J, Chen DJ, *et al.* DNA double-strand break repair proteins are required to cap the ends of mammalian chromosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 14899-904.
31. LeDoux SP, Wilson GL, Beecham EJ, *et al.* Repair of mitochondrial DNA after various types of DNA damage in Chinese hamster ovary cells. *Carcinogenesis* 1992; 13: 1967-73.
32. Vermulst M, Bielas JH, Kujoth GC, *et al.* Mitochondrial point mutations do not limit the natural lifespan of mice. *Nat Genet* 2007; 39: 540-3.