

อิมมูโนโกลบูลิน กับ ภูมิต้านทาน

นพ. จักรกฤษณ์ เชื้อสุนทรวัฒนา, รศ. นพ. ธนัชชัย สุระ

คราวที่แล้วเราพูดถึงถึงเรื่องของโปรตีนในน้ำเลือดกลุ่มที่เรียกว่าอิมมูโนโกลบูลินค้างไว้ถึงตรงที่ว่ามันเป็นสารที่ทำหน้าที่เป็นภูมิต้านทานในเลือด คราวนี้มาคุยกันต่อว่ามันมาจากไหน ทำงานอย่างไรและมีบทบาทอย่างไรกับชาวชมรมชาลัสซีเมียกันบ้างนะครับ

อิมมูโนโกลบูลินที่ทำหน้าที่เป็นสารภูมิต้านทาน (แอนติบอดี) ของร่างกายนี้ถูกสร้างมาจากเม็ดเลือดขาวชนิดที่เรียกว่า “บี-ลิมโฟไซต์” (ถ้ายังจำได้เมื่อหลายตอนที่แล้วเราเคยพูดถึงถึงว่าเม็ดเลือดขาวมีหลายชนิดและทำหน้าที่ต่างๆ กันไป) กระบวนการในการสร้างอิมมูโนโกลบูลินขึ้นมานี้ก็มีความพิเศษ เพราะ บี-ลิมโฟไซต์ แต่ละตัวจะสร้างอิมมูโนโกลบูลินที่มีรูปแบบเฉพาะของตัวเอง

ทีบอกว่าการสร้างอิมมูโนโกลบูลินที่มีรูปแบบเฉพาะของตัวเองนี้หมายความว่าถ้าเราสุ่มหยิบลิมโฟไซต์มาจำนวนหนึ่ง โอกาสที่เราจะเจอลิมโฟไซต์ ที่สร้างอิมมูโนโกลบูลินที่หน้าตาเหมือนกันจะมีน้อยมาก แต่เนื่องจากในร่างกายมี บี-ลิมโฟไซต์อยู่เป็นจำนวนมาก ในความเป็นจริงเราจึงพบว่าอิมมูโนโกลบูลินแต่ละแบบที่พบจะถูกสร้างขึ้นได้จากลิมโฟไซต์ที่หลายตัว ซึ่งเราเรียกลิมโฟไซต์ที่สร้างอิมมูโนโกลบูลินที่เหมือนกันนี้ว่าเป็น “โคลน” เดียวกัน

สาเหตุที่เราเรียกลิมโฟไซต์ที่สร้างอิมมูโนโกลบูลินที่หน้าตาเหมือนกันว่าเป็นโคลนเดียวกันก็เพราะว่าลิมโฟไซต์แต่ละโคลนจะมีลักษณะทางพันธุกรรมที่เหมือนกันทุกอย่าง (ใกล้เคียง) ถึงตรงนี้ก็อาจจะมีคนสงสัยว่า อ้าว แล้วแต่ละเซลล์ในร่างกายของเรามันไม่ได้มีลักษณะทางพันธุกรรมที่เหมือนกันทุกอย่างอยู่แล้วหรือหหรือ คำตอบก็คือส่วนใหญ่เป็นอย่างนั้นแต่เซลล์พวกลิมโฟไซต์เป็นข้อยกเว้นครับ

สาเหตุที่ต้องเป็นข้อยกเว้นก็เพราะโดยปกติแล้วการสร้างสารพวกโปรตีนในร่างกาย (ซึ่งก็รวมทั้งอิมมูโนโกลบูลินด้วย) จะสามารถสร้างได้เพียง 1 แบบต่อยีนที่ควบคุมการสร้าง 1 ยีนเท่านั้น และอิมมูโนโกลบูลินที่สร้างขึ้นมาก็แต่ละแบบก็จะสามารถจับกับสารแปลกปลอมได้เพียงไม่กี่แบบ ถ้าเราต้องการให้สามารถจะจับสารแปลกปลอมได้หลายรูปแบบ (เพราะในชีวิตเราต้องเจอกับเชื้อโรคสารพัด) ก็จำเป็นจะต้องมีอิมมูโนโกลบูลินหลายๆ แบบตามไปด้วย ซึ่งการที่จะทำอย่างนั้นได้ก็อาจจะใช้วิธีการเพิ่มจำนวนยีนที่ควบคุมการสร้างอิมมูโนโกลบูลินให้มีหลายๆ แบบ แต่วิธีนี้จะไม่มีประสิทธิภาพเพราะจะต้องการยีนที่ควบคุมการสร้างอิมมูโนโกลบูลินหลายแบบมากๆ (พอจะทราบกันไหมครับว่าคนเรามียีนเพียงประมาณ 30,000 ยีนเท่านั้น ต่อให้ใช้ทั้งหมดนี้มาผลิตอิมมูโนโกลบูลิน ก็จะสามารถจับกับสิ่งแปลกปลอม

ได้แค่ชนิดน้อยเท่านั้นเอง) หรือถ้าไม่เช่นนั้นเราก็อาจจะใช้วิธียอมให้มีการกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการสร้างอิมมูโนโกลบูลินในลิมโฟไซต์แต่ละตัว

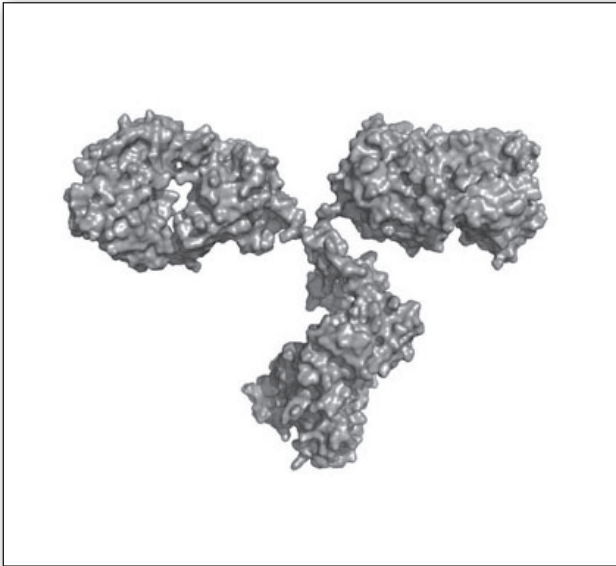
โดยปกติแล้วการกลายพันธุ์มักเป็นสิ่งที่ไม่พึงประสงค์ในสิ่งมีชีวิตชั้นสูง (“ชั้นสูง” ในที่นี้หมายถึงว่ามีหลายเซลล์ คือไม่ใช่พวกแบคทีเรียหรือไวรัสนั่นเองครับ ส่วนชาติตระกูลหรือฐานะการเงินไม่ใช่ประเด็นที่เราจะต้องนำมาวินิจฉัย) เนื่องจากผลที่ตามมา มักทำให้สร้างโปรตีนที่ผิดปกติไป ซึ่งอาจทำให้เซลล์นั้นตายไปหรือกลายเป็นมะเร็งได้ (มีบางกรณีเหมือนกันที่การกลายพันธุ์กลับทำให้ได้โปรตีนที่ทำงานได้ดีขึ้น แต่โอกาสที่จะโชคดีแบบนี้จะน้อยกว่าโอกาสที่การกลายพันธุ์นั้นจะทำให้เกิดภัยพิบัติมาก) แต่ในกรณีของลิมโฟไซต์มันกลับมีประโยชน์ในการทำให้เกิดความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมในการสร้างอิมมูโนโกลบูลิน ทำให้สามารถสร้างอิมมูโนโกลบูลินได้หลายรูปแบบมาจากยีนเพียงไม่กี่ยีน

การกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการสร้างอิมมูโนโกลบูลินนี้ความจริงเรียกว่าเป็นการคัดแปลงพันธุกรรมอาจจะเหมาะกว่าเนื่องจากมีกระบวนการในเซลล์ลิมโฟไซต์ที่ยังโตไม่เต็มที่ที่จะทำให้เกิดการตัดต่อยีนกลุ่มนี้จนได้ยีนสร้างอิมมูโนโกลบูลินที่มีลักษณะเฉพาะตัวก่อนที่มันจะโตเต็มที่เสมอ

การตัดต่อยีนพันธุกรรมในลักษณะนี้ แม้จะมีข้อดีที่ทำให้สามารถสร้างอิมมูโนโกลบูลินที่มีรูปแบบที่แตกต่างกันได้หลายล้านแบบจากยีนขนาดเพียงสั้นๆ แต่ก็อาจทำให้เกิดปัญหาที่สำคัญได้สองอย่าง คือ อาจจะทำให้ได้อิมมูโนโกลบูลินที่มีความผิดปกติจนไม่สามารถทำงานได้ หรืออาจได้อิมมูโนโกลบูลินที่มีความจำเพาะกับเซลล์ของร่างกายเองก็ได้ ซึ่งร่างกายของเราก็มีวิธีการจัดการกับปัญหาทั้งสองอย่างนี้ด้วยการกำจัดตัวอ่อนของ บี-ลิมโฟไซต์ ที่แสดงลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งในสองอย่างนี้ออกไปก่อนที่มันจะกลายเป็นตัวเต็มวัย ในสภาวะที่ระบบภูมิคุ้มกันทำงานเป็นปกติ บี-ลิมโฟไซต์ ของเราทุกตัวจึงสามารถสร้างอิมมูโนโกลบูลินที่สามารถใช้งานได้จริง และจะไม่มีตัวไหนที่หันมาทำร้ายเซลล์ของตัวเอง

ถ้าดูหน้าตาของอิมมูโนโกลบูลิน จะเห็นว่ามันมีหน้าตาเป็นรูปสามแฉกคล้ายๆ ตัวอักษร “วาย” ในภาษาอังกฤษ ปลายสองข้างทางด้านบนของมัน (หน้าตาคล้ายๆ แขน) เป็นส่วนที่จะใช้จับกับสิ่งแปลกปลอมต่างๆ ซึ่งส่วนนี้คือส่วนที่จะมีความแตกต่างออกไปสำหรับอิมมูโนโกลบูลินที่สร้างมาจากลิมโฟไซต์แต่ละตัว ส่วนปลายอีกด้านเป็นฝั่งที่มีรูปแบบที่เหมือนกันหมดในทุกเซลล์ ซึ่งจะเป็นส่วนที่ใช้กระตุ้นการทำงานของเซลล์หรือจับกับโมเลกุลอื่นๆ ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

อิมมูโนโกลบูลินบางส่วนจะอยู่บนผิวของ บี-ลิมโฟไซต์ ซึ่งพวกนี้จะมีปลายยื่นออกมาจากส่วนขาของมัน ทำหน้าที่กระตุ้นการทำงานของ บี-ลิมโฟไซต์ ตัวนั้นๆ ซึ่งมันจะกระตุ้นก็ต่อเมื่อมันได้จับกับสิ่งแปลกปลอมที่จำเพาะกับตัวมันเท่านั้น (ซึ่งก็คือสิ่งแปลกปลอมที่จะจำเพาะกับอิมมูโนโกลบูลินที่ถูกสร้างโดยยีนของลิมโฟไซต์ตัวนั้นๆ ด้วย) ความจริงแล้วในการ



ภาพที่ 1 แบบจำลองพื้นผิวของอิมมูโนโกลบูลิน “แซน” สองข้างทางด้านบนคือ ส่วนที่ใช้จับกับแอนติเจนต่างๆ ส่วนปลายทางด้านล่างเป็นส่วนที่จะไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มา: PDB: 1IGT สร้างแบบจำลองพื้นผิวโมเลกุลด้วยโปรแกรม PyMol 1.3

กระตุ้น บี-ลิมโฟไซต์ นอกจากจะต้องอาศัยสิ่งแปลกปลอมที่จำเพาะกับมันแล้วยังต้องอาศัยเซลล์ในกลุ่มที-ลิมโฟไซต์ซึ่งมีความจำเพาะกับสารแบบเดียวกันมาช่วยอีกด้วย แต่เรื่องนี้มีรายละเอียดค่อนข้างมาก จะขอข้ามไปก่อนนะครับ

บี-ลิมโฟไซต์ที่ถูกกระตุ้นแล้ว จะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและกลายสภาพไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวอีกชนิดหนึ่งที่เราเรียกว่า “พลาสมาเซลล์” ซึ่งทำหน้าที่สร้างสารพวกอิมมูโนโกลบูลินอีกแบบหนึ่งที่ไม่มียาสำหรับกระตุ้น บี-ลิมโฟไซต์ ยีนออกมาจากส่วนขา ซึ่งเราเรียกว่า “แอนติบอดี” ซึ่งในที่สุดแอนติบอดีนี้ก็จะถูกปล่อยออกสู่กระแสเลือด ในขณะที่เดียวกัน บี-ลิมโฟไซต์ ที่ถูกกระตุ้นบางส่วนจะไม่กลายไปเป็นพลาสมาเซลล์แต่จะกลายเป็นเซลล์อีกชนิดหนึ่งที่เราเรียกว่า “เมมโมรีเซลล์” (memory cell = เซลล์ความจำ) ซึ่งมันจะมีอายุยืนยาวมาก และจะถูกกระตุ้นได้เมื่อได้รับสิ่งแปลกปลอมชนิดเดียวกันนี้ในคราวต่อไป

ถึงตอนนี้ขออนุญาตทบทวนความจำนิดหน่อยนะครับ เพราะว่าจะมีเฉพาะ บี-ลิมโฟไซต์ ที่มีรหัสพันธุกรรมสำหรับสร้างอิมมูโนโกลบูลินที่สามารถจับกับสารแปลกปลอมชนิดนั้นๆ ได้ที่จะถูกกระตุ้นเมื่อมีสารแปลกปลอมอย่างใดอย่างหนึ่งอยู่ในร่างกาย แอนติบอดีที่ถูกสร้างขึ้นมาจึงมีความจำเพาะกับสารแปลกปลอมตัวนั้นๆ ตามไปด้วย การทำงานในลักษณะนี้จึงทำให้ร่างกายสามารถสร้างแอนติบอดีที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาสู่ร่างกายในช่วงเวลานั้นๆ ได้

แอนติบอดีที่ถูกปล่อยเข้าสู่กระแสเลือดนี้จะไปจับอยู่รอบๆ สิ่งแปลกปลอม และสามารถทำให้เกิดผลได้หลายอย่าง เช่น ไปปิดล้อมไม่ให้สิ่งแปลกปลอมนั้นไปจับกับที่อื่นๆ ในร่างกายได้ (คือทำให้มันทำงานไม่ได้) หรือไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันแบบดั้งเดิม

ของร่างกาย (“ระบบภูมิคุ้มกันแบบดั้งเดิม” เป็นระบบภูมิคุ้มกันที่พบได้ในสิ่งมีชีวิตชั้นสูงส่วนใหญ่ มีข้อดีคือมันสามารถทำงานได้รวดเร็วมากแต่ไม่มีความเฉพาะเจาะจง ซึ่งต่างจากระบบภูมิคุ้มกันที่เฉพาะเจาะจงซึ่งเราเพิ่งพูดถึงกันไปแล้วที่จะพบได้เฉพาะในสัตว์มีกระดูกสันหลังเท่านั้น) หรือกระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดขาวพวกแมโครฟาจมากินสิ่งแปลกปลอมนั้น

ภายหลังจากสิ่งแปลกปลอมนั้นๆ ถูกกำจัดหมดไปแล้ว พลาสมาเซลล์ยังคงมีชีวิตอยู่ต่อไปได้อีกระยะหนึ่ง ทำให้ภายหลังจากการติดเชื้อใหม่ๆ ร่างกายจะมีแอนติบอดีต่อเชื้อนั้นอยู่ในระดับที่สูง ซึ่งจะช่วยให้กำจัดเชื้อในครั้งต่อไปได้เร็วยิ่งขึ้น

แอนติบอดีกับโรคธาลัสซีเมีย

ในที่สุดก็มาถึงตอนที่เกี่ยวกับเราเสียที แอนติบอดีที่ร่างกายสร้างขึ้นนี้มีความสำคัญต่อผู้ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียหลายแบบ เช่น เวลาที่ได้รับเลือด หรือเวลาที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก แต่เนื่องจากเรื่องการปลูกถ่ายไขกระดูกจะมีเซลล์และโมเลกุลชนิดอื่นเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย ในตอนนี้จึงจะขออนุญาตเล่าเฉพาะเรื่องแอนติบอดีกับการรับเลือดก่อนนะครับ

ตามปกติแล้วบนผิวของเม็ดเลือดแดงของคนเรา จะมีสารอยู่กลุ่มหนึ่งที่มีความแตกต่างกันออกไปในแต่ละคน ซึ่งเราได้รับถ่ายทอดมาทางพันธุกรรมจากพ่อและแม่ อย่างไรก็ตามความหลากหลายของรูปแบบของสารพวกนี้มีไม่มากนักในประชากรมนุษย์ เราจึงสามารถจัดเป็นกลุ่มๆ ได้ เรียกว่าเป็นหมู่เลือด โดยคนที่หมู่เลือดเดียวกันก็จะมีสารที่มีหน้าตาเหมือนกันอยู่บนผิวเซลล์

เนื่องจากว่าสารบนผิวเซลล์เม็ดเลือดแดงที่เป็นตัวบอกหมู่เลือดของคนที่มีเลือดหมู่เดียวกันจะมีหน้าตาเหมือนกัน เมื่อรับเลือดหมู่เดียวกันเข้าสู่ร่างกายจึงไม่มีแอนติบอดีที่จะมาจับกับสารบนผิวเซลล์พวกนี้ได้ (ถ้าอย่างงั้น ตัวอ่อนของ บี-ลิมโฟไซต์ ตัวไหนที่มีพฤติกรรมจะสร้างอิมมูโนโกลบูลินที่จับกับผิวเซลล์ของตัวเองได้จะถูกจัดการไปตั้งแต่ก่อนจะโตเต็มที่ ไม่มีเหลือรอดมาทำลายเม็ดเลือดแดงหมู่เดียวกันได้)

ในทำนองกลับกัน สารบนผิวเซลล์ของคนที่มีเลือดคนละหมู่กันจะเป็นคนละตัวกัน เมื่อมีเลือดที่ต่างหมู่ออกไปเข้าสู่ร่างกายก็จะมีโอกาสสูงมากที่จะไปจับกันได้พอดีกับแอนติบอดีที่ร่างกายมีอยู่ (เขาเป็นว่าโดนแทงก็ได้ครับ) ทำให้เม็ดเลือดแดงแปลกปลอมเหล่านี้ถูกทำลายไป เมื่อมีการทำลายเม็ดเลือดแดง ก็จะมีการปล่อยสารต่างๆ ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบออกมา ทำให้เกิดอาการต่างๆ เช่น มีไข้ หนาวสั่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวด หายใจลำบาก หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตตก เป็นต้น

นอกจากสารบนผิวเซลล์ของเม็ดเลือดแดงแล้ว บนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดก็มีสารที่มีลักษณะเฉพาะในแต่ละคนเช่นกัน และสารเหล่านี้จะเป็นคนละชุดกันกับหมู่เลือด เวลาที่ได้รับเลือดของคนอื่นเข้าไปแม้จะเป็นหมู่เลือดเดียวกันก็อาจจะกระตุ้นให้เกิดมีอาการต่างๆ ขึ้นมาได้เช่นกัน

เล่าเรื่องแอนติบอดีกับการรับเลือดแล้ว เคี้ยวคราวหน้าเรามาพูดถึงถึงรายละเอียดของหมู่เลือดกันดีกว่าครับ



เอกสารอ้างอิง

1. Davenport RD (2009) Hemolytic transfusion reactions. In Simon TL, Snyder EL, Solheim BG, Stowell CP, Strauss RG, Petrides M, eds. Rossi's principles of transfusion medicine, 4th ed. Bethesda, MD: Wiley-Blackwell. pp. 811-825.
2. Elgert KD (2009) Immunology: understanding the immune system, 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
3. Parham P (2009) The immune system, 3rd ed. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group.

● เกร็ดเล็กเกร็ดน้อย โคลน โคลน โคลน

คำนี้อ่านว่า “โคลน” แบบเดียวกับกับดินที่เหลวๆ นะครับ ไม่ได้อ่านว่า “โค-ลอน” แต่อย่างไรก็ตามของคำนี้มาจากภาษาอังกฤษว่า “clone” ซึ่งมีต้นตอมาจากคำกรีก “klon” หมายถึงกิ่งไม้เล็กๆ ปัจจุบันเราเอามาใช้เรียกสิ่งมีชีวิตที่เหมือนกันทุกอย่างเป็นพิมพ์เดียวกัน (ความหมายในปัจจุบันคือมีลักษณะทางพันธุกรรมเหมือนกันทั้งหมด) และคำนี้ยังใช้เป็นการขยายความถึงการสร้างสิ่งมีชีวิตที่มีลักษณะเหมือนกันกับสิ่งมีชีวิตต้นแบบทุกอย่างขึ้นมา อย่างที่เรามักจะได้ยินจากคำว่า “โคลนนิ่ง” (cloning) นั่นเอง

TIF-มาเยี่ยม รพ.ศิริราช

