

Genes in Pedigrees and Populations

พญ. ดร. กัญญา สุภปิติพร

ปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมกำหนดลักษณะและการแสดงออกของสิ่งมีชีวิต ลักษณะบางอย่างอาจจะเป็นผลมาจากการทำงานของยีนเดี่ยว บางอย่างถูกกำหนดโดยยีนมากกว่าหนึ่งยีน แต่ส่วนใหญ่แล้ว เกิดจากผลการทำงานของยีนหลายยีนร่วมกับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม สำหรับโรคหรือความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบในคน สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่ โรคที่เกิดจากยีนเดี่ยว (single gene disorders) โรคที่เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซม (chromosomal disorders) และโรคที่เกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม หรือที่เรียกว่าพหุปัจจัย (multifactorial หรือ complex disorders) ความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรม การเขียนพงสาวลี (pedigree) รวมทั้งลักษณะการกระจายของยีนในประชากร ทำให้สามารถค้นพบยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ซึ่งนำไปสู่การศึกษาวิจัยถึงกลไกการเกิดโรค และการพัฒนาวิธีการรักษาโรคได้ในที่สุด นอกจากนี้ การศึกษาพันธุศาสตร์ประชากร (population genetics) ช่วยให้เข้าใจวิวัฒนาการของมนุษย์และความสัมพันธ์ระหว่างชนชาติต่างๆ

Genotype (จีโนไทป์) รูปแบบพันธุกรรมของสิ่งมีชีวิต ที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งหรือทั้งหมดรวมกัน

Phenotype (ฟีโนไทป์) ลักษณะที่ปรากฏหรือการแสดงออกของจีโนไทป์ อาจจะเป็นในรูปแบบของรูปร่าง อาการทางคลินิก และระดับของสารในร่างกาย เป็นต้น

Mendelian inheritance การถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบเมนเดลเลียน หรือการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเดี่ยว เป็นลักษณะที่ถูกค้นพบโดย Gregor Mendel ซึ่งได้ทำการศึกษาทดลองในถั่ว (garden peas) พบการถ่ายทอดของลักษณะใดลักษณะหนึ่งไปยังรุ่นต่อไปที่มีสัดส่วนที่คงที่

Pedigree (พงสาวลี) รูปแบบการนำเสนอที่เป็นกราฟิก หรือเป็นเส้นแสดงในลักษณะแผนภาพต้นไม้ของครอบครัวใดครอบครัวหนึ่ง (family tree) โดยใช้สัญลักษณ์มาตรฐานที่ใช้กันทั่วโลก

Proband (propositus หรือ index case) บุคคลที่เป็นโรคทางพันธุกรรมซึ่งเป็นสมาชิกครอบครัวคนแรกที่ได้รับการวินิจฉัยและนำไปสู่การค้นหาสมาชิกคนอื่นๆ ในครอบครัวที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคพันธุกรรมนั้นๆ

Consultand บุคคลที่มาปรึกษาแพทย์ซึ่งอาจจะเป็นโรคทางพันธุกรรมหรือไม่เป็นโรคก็ได้ แต่มีประวัติครอบครัวซึ่งมีสมาชิกคนอื่นเป็นโรคทางพันธุกรรม

Sib พี่น้องร่วมบิดา มารดา

Kindred เครือญาติหรือครอบครัวใดครอบครัวหนึ่ง

Consanguinity การร่วมสายโลหิต การมีบรรพบุรุษร่วมกัน

Allele (อัลลีล) รูปแบบของยีนที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง ถ้าเป็นรูปแบบที่พบในคนปกติส่วนใหญ่ เรียกว่า wild type ถ้าอัลลีลมีการกลายพันธุ์ (mutation) ไม่ว่าจะเป็นในรูปของการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ หรือการเรียงตัวใหม่ของสารพันธุกรรม จะเรียกอัลลีลดังกล่าวว่า mutant

Homozygote ผู้ที่มีคู่อัลลีลในตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งเหมือนกัน เรียกว่าเป็น homozygote ณ ตำแหน่งนั้นๆ

Heterozygote ผู้ที่มีคู่อัลลีลในตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งแตกต่างกัน เรียกว่าเป็น heterozygote ณ ตำแหน่งนั้นๆ

Hemizygote ผู้ชายที่พบมีการกลายพันธุ์ของยีนที่อยู่บน โครโมโซม X เนื่องจากผู้ชายมีโครโมโซม X เพียง 1 แท่ง

สัญลักษณ์สำคัญที่ใช้บ่อยในการเขียนพงศาวลี ดังแสดงในรูปที่ 1¹



ผู้ชาย (Male)



ผู้หญิง (Female)



ไม่ระบุเพศหรือไม่ทราบเพศ (Sex unspecified or unknown)



ผู้ชายจำนวน 2 คน



ผู้หญิงจำนวน 3 คน



ผู้ที่ไม่เป็นโรค (Unaffected)



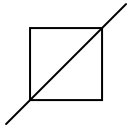
ผู้ที่เป็นโรค (Affected)



Proband



ผู้ที่เป็นพาหะแน่นอน (Obligate carrier)



เสียชีวิต (Deceased individual)



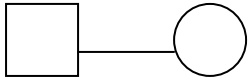
ตายคลอด (Stillbirth)



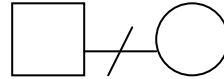
การแท้งเอง (Miscarriage)



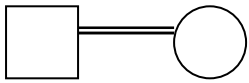
การทำแท้ง



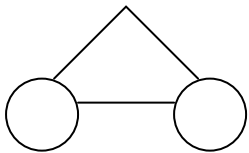
แต่งงาน (Marriage)



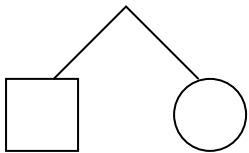
หย่า (Divorced)



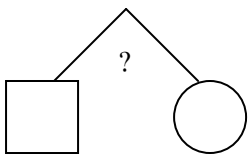
แต่งงานในเครือญาติ (Consanguinity)



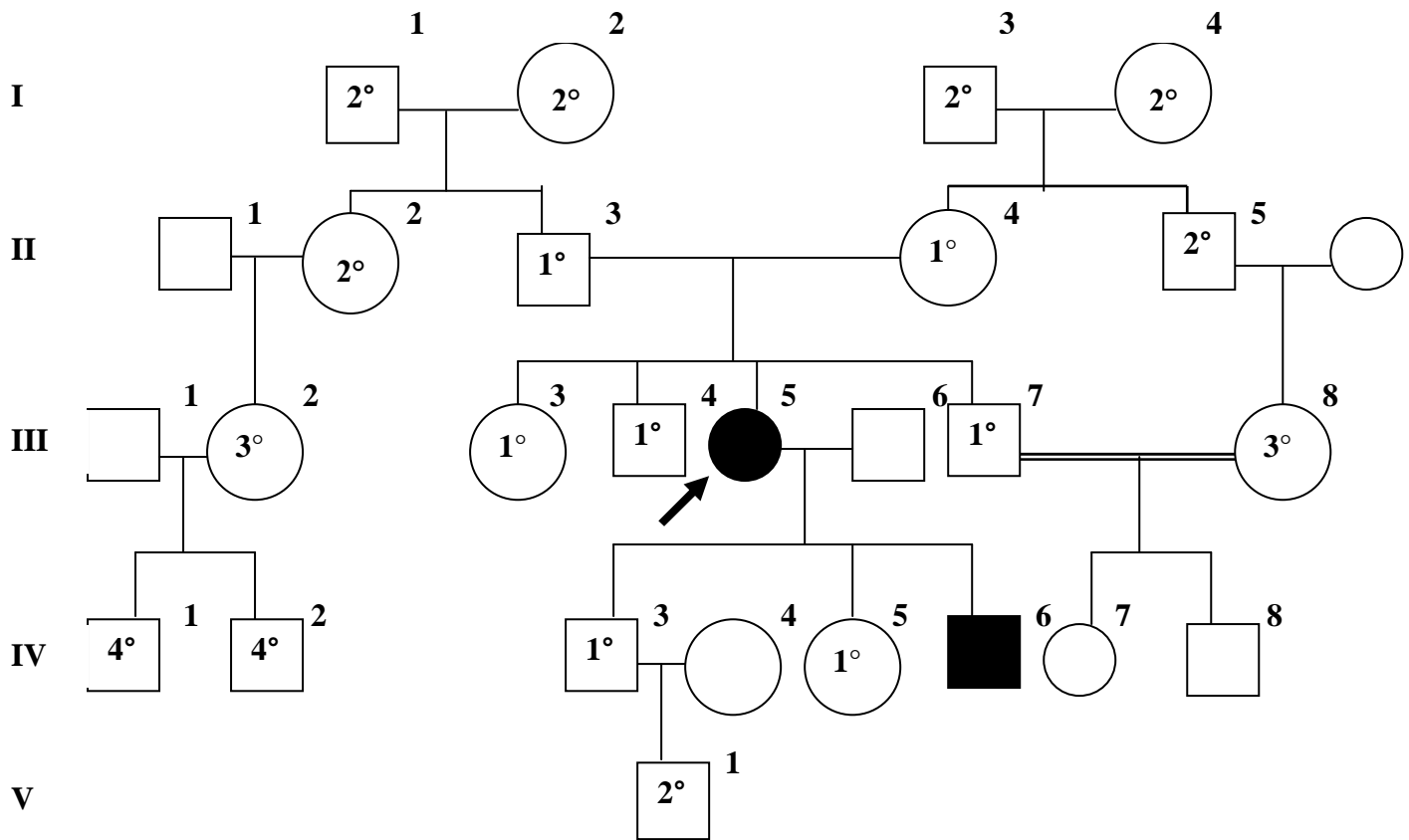
แฝดเหมือนหรือแฝดร่วมไข่ (Monozygotic twins)



แฝดต่างไข่ (Dizygotic twins)



แฝดไม่ทราบชนิด

ตัวอย่างการเขียนพงสาวลีดังแสดงในรูปที่ 2²

รูปที่ 2 พงสาวลีแสดงความสัมพันธ์ในเครือญาติ ลูกศรแสดง proband, III-5 ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรม ผู้ป่วยมีพี่น้อง 3 คน, III-3, III-4, และ III-7 ผู้ป่วยมีบุตร 3 คน (IV-3, IV-5 และ IV-6) มีญาติลำดับแรก (first-degree relatives, 1°) ซึ่งได้แก่ พ่อแม่ พี่น้อง และบุตร จำนวน 8 คน ญาติลำดับที่ 2 (second-degree relatives) ได้แก่บุคคลที่มีตัวเลข 2° ซึ่งได้แก่ ปู่ย่า ตายาย (grandparents) ลุงป้า น้าอา (uncles/aunts) หลาน (nieces/nephews) เป็นต้น IV-7 และ IV-8 เป็นบุตรของพ่อแม่ที่เป็นญาติกัน เครื่องหมายตัวเลขโรมัน ใช้แสดงรุ่น (generation) ลำดับที่ของบุคคลในแต่ละรุ่นจะแสดงโดยตัวเลขอารบิก

จะเห็นว่าพงสาวลีที่ดีให้ข้อมูลที่สำคัญเกี่ยวกับครอบครัวนั้นๆ ได้อย่างชัดเจนและง่ายในการทำความเข้าใจ แสดงความสัมพันธ์ของสมาชิกในครอบครัวและแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรม และใช้เป็นข้อมูลสำหรับการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมได้อย่างเหมาะสม

โรคหรือความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบยีนเดี่ยวและลักษณะพวงสาวลี

ความผิดปกติหรือโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเดี่ยวได้รับการรวบรวมไว้ในหนังสือใช้สำหรับอ้างอิงโดยนายแพทย์ Victor A. McKusick ที่มีชื่อว่า Mendelian Inheritance in Man ซึ่งเป็นหนังสือที่มีคุณค่ามหาศาลต่อวงการแพทย์ ต่อมา ได้มีการผลิตในรูปแบบออนไลน์ เพื่อให้ทุกคนสามารถเข้าถึงข้อมูลได้โดยทางอินเทอร์เน็ต มีชื่อย่อว่า OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)³ ข้อมูลต่างๆ ใน OMIM ซึ่งอยู่ที่ www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/ ได้รับการปรับให้ทันสมัยอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ ในขณะที่ฐานข้อมูลของ OMIM มียีนที่อยู่ในรายการกว่า 10,000 ยีน ซึ่งประมาณครึ่งหนึ่งพบว่าทำให้เกิดโรคที่มีอาการสำคัญโดยที่มีการถ่ายทอดแบบยีนเดี่ยว

ลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเดี่ยวขึ้นอยู่กับปัจจัยที่สำคัญ 2 ประการ คือ

1. ตำแหน่งของยีนบน โครโมโซม ซึ่งอาจจะอยู่บนออโตโซม (autosome) หรือ โครโมโซมเพศ ส่วนใหญ่จะเป็น โครโมโซม X (X-linked)
2. ลักษณะการแสดงออกว่าเป็นลักษณะเด่น (dominant) หรือ ลักษณะด้อย (recessive) ลักษณะเด่น เป็นลักษณะที่แสดงออกเมื่อมีการกลายพันธุ์ของยีนเพียงอัลลีลเดียว โดยที่ยังมีอัลลีลที่ปกติอยู่อีกข้างหนึ่งของโครโมโซมคู่ที่เหมือนกัน (heterozygous) ลักษณะด้อย เป็นลักษณะซึ่งจะแสดงออกก็ต่อเมื่อยีนที่อยู่บน โครโมโซมทั้งคู่มีการกลายพันธุ์ (homozygous)

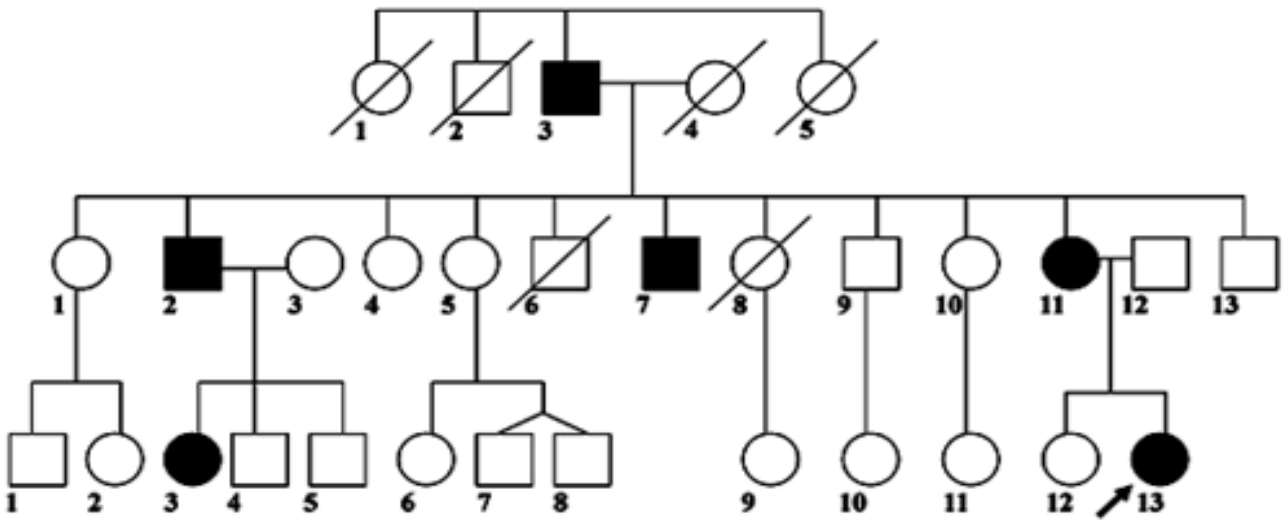
ดังนั้น แบบแผนหรือลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเดี่ยว แบ่งออกได้เป็น 4 รูปแบบที่สำคัญ คือ

- Autosomal dominant
- Autosomal recessive
- X-linked dominant
- X-linked recessive

โรคที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนเดี่ยวมีมากกว่าพันโรค (<http://www.geneclinics.org/>)^{4,5} แม้ว่าโรคกลุ่มนี้ส่วนมากจะมีอุบัติการณ์ต่ำแต่ก็มีบางโรคที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญ ตัวอย่างโรคพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยวที่พบได้บ่อยในประเทศไทยได้แก่ โรคโลหิตจาง thalassemia ซึ่งมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในลักษณะด้อยบนออโตโซม และโรคเลือดที่เกิดจากการขาด Glucose-6-phosphate dehydrogenase ซึ่งถ่ายทอดแบบลักษณะด้อยบนโครโมโซม X และพบประมาณร้อยละ 10 ของผู้ชายไทย เป็นต้น

ลักษณะการถ่ายทอดแบบ Autosomal dominant

มากกว่าครึ่งหนึ่งของโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเดี่ยว มีการถ่ายทอดแบบลักษณะเด่นที่อยู่บนออโตโซม ตัวอย่างของการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในลักษณะเด่นดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 พงสาวลีแสดงครอบครัวที่มีสมาชิกเป็นโรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดในลักษณะเด่น
ลูกศรชี้บุคคลที่เป็น proband

อุบัติการณ์ของโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเด่นค่อนข้างสูง เช่น ในประเทศทางยุโรป หรือ ญี่ปุ่น พบผู้ป่วยที่เป็น familial hypercholesterolemia สูงถึง 1 ใน 500 ของประชากร⁷ อุบัติการณ์ของ มะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่เป็นในครอบครัว (familial breast cancer และ hereditary colon cancer) โรคละ 1 ใน 300 ของประชากร⁸ เป็นต้น ตัวอย่างโรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบลักษณะเด่นที่อยู่บนออโตโซม ได้แก่ กลุ่มอาการ Neurofibromatosis กลุ่มอาการ Achondroplasia กลุ่มอาการ FGFR-related craniosynostosis ซึ่งประกอบด้วย กลุ่มอาการ Crouzon กลุ่มอาการ Apert กลุ่มอาการ Pfeiffer เป็นต้น กลุ่มอาการ Pfeiffer ผู้ป่วยจะมีรูปร่างศีรษะผิดปกติและมีนิ้วหัวแม่มือและนิ้วหัวแม่มือเท้าโต กลุ่มอาการนี้เกิดจากการกลายพันธุ์ในยีน *FGFR1* หรือ *FGFR2*⁹ กลุ่มอาการ infantile cortical hyperostosis หรือ Caffey เด็กทารกพบมีการบวมของขา หรือ แขน เป็นข้างเดียวหรือ 2 ข้างก็ได้ ลักษณะอาการคล้ายกับการติดเชื้อ แต่ภาพทางรังสีเข้าได้กับ cortical hyperostosis อาการดังกล่าวมักจะหายไปเอง เด็ก อาจจะมีแขนหรือขาผิดปกติได้ มักจะมีสมาชิกอื่นๆ ในครอบครัวที่มีลักษณะเดียวกัน¹⁰ กลุ่มอาการมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (familial cancer syndrome หรือ cancer inherited syndrome) เช่น กลุ่มอาการ Multiple endocrine syndrome (MEN1)¹¹ กลุ่มอาการ Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS) เป็นต้น กลุ่มอาการ Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS) ซึ่งเป็นโรคเนื้องอกหรือมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ ผู้ป่วยจะมีติ่งเนื้อในลำไส้ เนื้องอกไขมันตามลำตัว และจุดดำงสีน้ำตาลที่องคชาติในผู้ชาย บางรายพบมี AVM (arteriovenous malformation) ที่อวัยวะภายใน เช่น ที่ตับได้¹²

ลักษณะเฉพาะหรือแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเด่นบนออโตโซม ประกอบด้วย

1. ลักษณะที่แสดงออกโดยปกติแล้วจะพบในทุกรุ่น บุคคลที่เป็นโรคมักจะมีพ่อหรือแม่ที่เป็นโรค เช่นเดียวกัน
 2. บุตรของผู้ที่เป็นโรคมักมีโอกาสเสี่ยงร้อยละ 50 ที่จะได้รับยีนที่ผิดปกติและเป็นโรคดังแสดงในตารางที่ 1
 3. ผู้ชายและผู้หญิงมีโอกาสเท่ากันที่จะถ่ายทอดลักษณะดังกล่าวไปยังบุตร และบุตรทั้งชายและหญิงมีโอกาสเท่ากันในการรับลักษณะดังกล่าว
 4. สมาชิกครอบครัวที่ไม่เป็นโรคโดยปกติแล้วจะมีบุตรที่ปกติ
 5. ในกรณีที่มีบุคคลใดบุคคลหนึ่งเป็นโรคหรือมีความผิดปกติเพียงคนเดียวในครอบครัว (isolated case) ส่วนใหญ่แล้วเกิดจากการกลายพันธุ์ใหม่ (new mutation) ซึ่งเป็นการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นในเซลล์สืบพันธุ์ (gamete) ของพ่อหรือแม่ที่ไม่ได้เป็นโรค มักจะพบการกลายพันธุ์ใหม่ได้บ่อยในโรคทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการสืบพันธุ์หรือการอยู่รอดของผู้ที่เป็นโรค ถ้าโรคใดที่ทำให้ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ไม่สามารถอยู่รอดจนกระทั่งมีบุตรได้ หรือทำให้ความสามารถในการมีบุตรลดลง โอกาสที่จะพบผู้ที่เป็นโรคดังกล่าวที่เกิดจากการกลายพันธุ์ใหม่ (new mutation) ก็จะมากขึ้น²
- ตารางที่ 1 แสดงจีโนไทป์ของบุตรที่เกิดจากผู้ที่เป็นโรคซึ่งมีจีโนไทป์ Aa กับผู้ที่ไม่เป็นโรคซึ่งมีจีโนไทป์ AA โดย A เป็นอัลลีลที่ปกติ และ a เป็นอัลลีลที่มีการกลายพันธุ์

| | เซลล์สืบพันธุ์ (Gametes) | พ่อหรือแม่ที่ปกติ (AA) | |
|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------|
| | | A | A |
| พ่อหรือแม่ที่เป็นโรค (Aa) | A | AA (ปกติ) | AA (ปกติ) |
| | a | Aa (เป็นโรค) | Aa (เป็นโรค) |

อย่างไรก็ตาม มีปรากฏการณ์บางประการที่ทำให้การถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะเด่นที่อยู่บนออโตโซม อาจจะไม่เป็นไปตามที่กล่าวข้างต้น ลักษณะดังกล่าว ได้แก่

1. New mutation

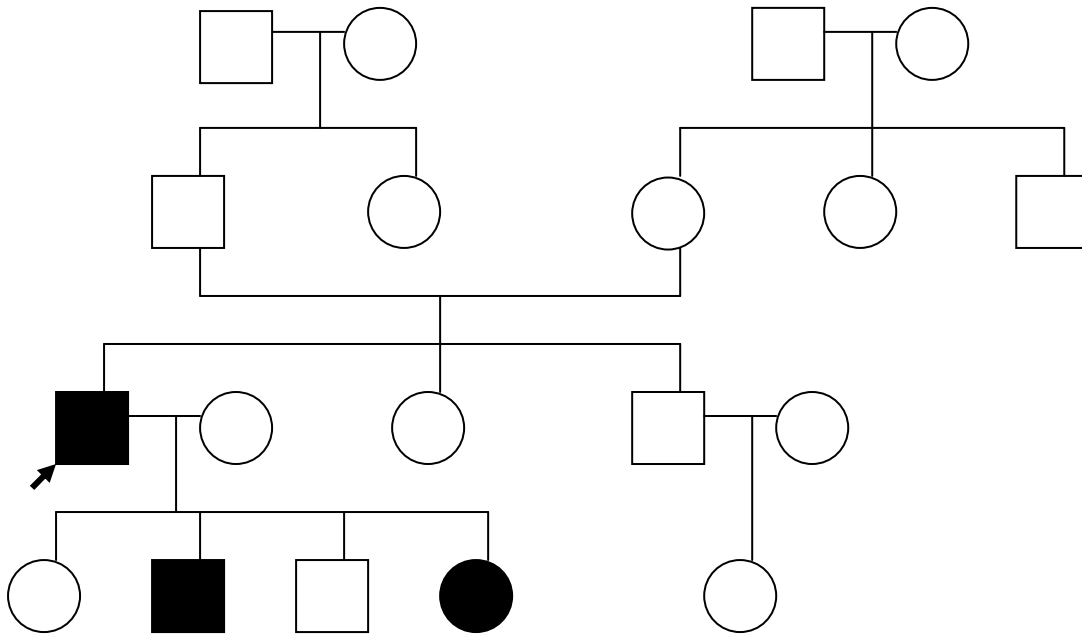
ดังที่กล่าวไว้ในตอนต้น ในบางครอบครัวมีผู้ที่เป็นโรคเพียงคนเดียว พ่อและแม่ไม่มีความผิดปกติดังกล่าว มักจะพบในโรคทางพันธุกรรมที่มีอาการรุนแรงและผู้ที่เป็นโรคจะเสียชีวิตตั้งแต่แรกคลอด ยกตัวอย่างเช่น กลุ่มอาการผู้ป่วยมีความผิดปกติของกระดูกอย่างมาก มีแขนขาสั้น กระดูกซี่โครงเล็ก ทำให้มีภาวะหายใจลำบาก¹³ เป็นต้น กลุ่มอาการบางโรคมีอาการรุนแรง แต่น้อยกว่ากลุ่มแรก มักจะเสียชีวิตในเวลาต่อมา หรือมีภาวะแทรกซ้อนทำให้โอกาสที่จะเจริญเติบโตจนกระทั่งสามารถมีบุตรได้น้อยมาก ยกตัวอย่างเช่น กลุ่มอาการ Apert ผู้ป่วยจะมีรูปร่างศีรษะผิดปกติและมีนิ้วมือและนิ้วเท้าติดกัน ส่วนใหญ่จะมีพัฒนาการช้า¹⁴ โรค osteogenesis imperfecta เป็นโรคทางพันธุกรรมที่ทำให้กระดูกหักง่ายที่มีอาการรุนแรง¹⁵ ดัง

แสดงในรูปที่ 4 พ่อและแม่ของผู้ป่วยปกติและไม่มีประวัติครอบครัวที่มีสมาชิกคนอื่นเป็นโรคดังกล่าว



รูปที่ 4 แสดงผู้ป่วยเด็กทารกที่พบเป็น osteogenesis imperfecta เป็นโรคทางพันธุกรรมที่ทำให้กระดูกหักง่าย

ดังนั้น กลุ่มโรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบลักษณะเด่นที่อยู่บนออโตโซม อาจจะมีประวัติพ่อหรือแม่เป็นโรค หรือพ่อและแม่ปกติก็ได้ การซักประวัติครอบครัวและการเขียนพงสาวลีมีความสำคัญและจำเป็น ซึ่งจะเป็นข้อมูลที่สำคัญในการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม ในกรณีที่พ่อและแม่ปกติ และมีบุตรเป็นโรคที่เกิดจากยีนเด่น โอกาสที่จะมีบุตรคนต่อไปเป็นโรคดังกล่าวนี้ก็มีน้อยมาก คือ ประมาณร้อยละ 1 แต่ถ้าพ่อหรือแม่ของผู้ป่วยเป็นโรคเช่นเดียวกัน โอกาสที่จะมีบุตรคนต่อไปเป็นโรค เท่ากับ ร้อยละ 50 ดังแสดงในรูปที่ 5



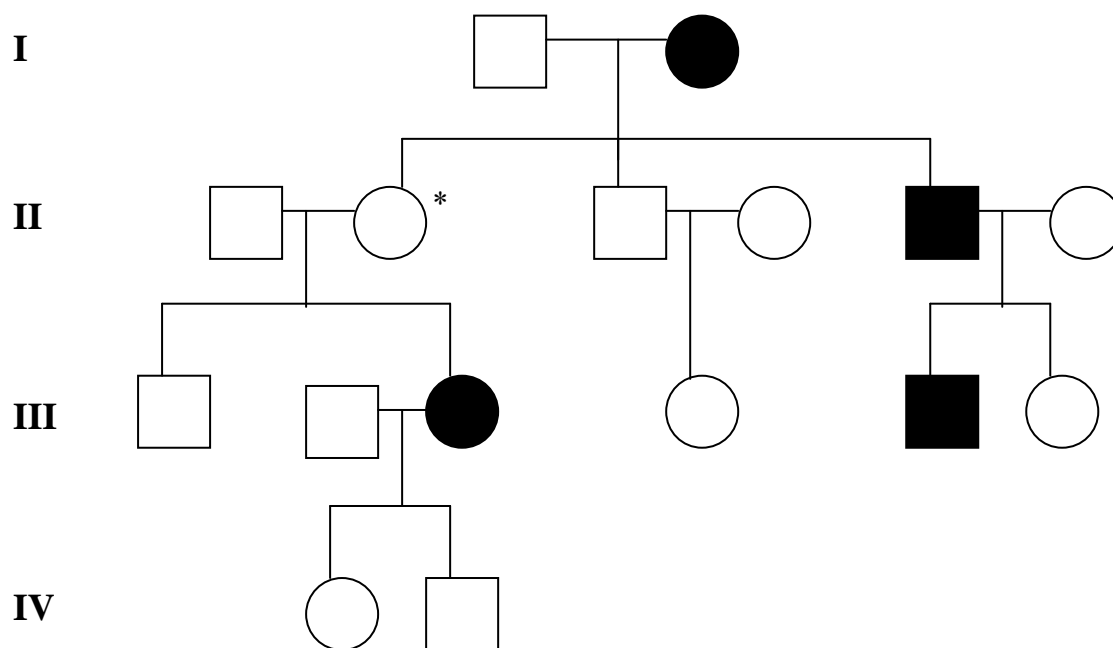
รูปที่ 5 แสดงพงสาวลีของครอบครัวที่มีสมาชิกเป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเด่นบนออโตโซม ลูกศรชี้ proband ซึ่งมีพ่อและแม่ปกติ ความผิดปกติที่พบใน proband เกิดจากการกลายพันธุ์ใหม่ (new mutation) พี่น้องของ proband จึงมีโอกาสที่จะเป็นโรคดังกล่าวนี้เล็กน้อย อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก proband เป็นโรค ดังนั้น โอกาสที่จะมีบุตรเป็นโรคเช่นเดียวกัน เท่ากับร้อยละ 50

2. Reduced penetrance/nonpenetrance

โดยทั่วไปแล้ว โรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเด่น บุคคลจะเป็นโรคได้เมื่อมีการกลายพันธุ์ของยีนนั้นๆ เพียงอัลลีลเดียว (heterozygous) อย่างไรก็ตาม โรคที่เกิดจากยีนเด่นบางโรค อาจจะมีแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในบางครอบครัวที่มีการข้ามรุ่นได้ (skip generation) แทนที่จะพบในทุกรุ่นตามที่ควรจะเป็น ดังแสดงในรูปที่ 6

การที่บุคคลใดมีการกลายพันธุ์ของยีนที่ทำให้เกิดโรคทางพันธุกรรมชนิดที่ถ่ายทอดแบบลักษณะเด่นบนออโตโซมในครอบครัว แต่ไม่ได้แสดงอาการของโรค เรียกภาวะนี้ว่า nonpenetrance คำจำกัดความของ penetrance (การแสดงออกของยีน) ก็คือ โอกาสที่บุคคลที่มีลักษณะพันธุกรรมแบบใดแบบหนึ่งจะแสดงลักษณะออกมา โรคพันธุกรรมบางโรคมี penetrance อย่างสมบูรณ์ หรือร้อยละ 100 ในขณะที่ โรคพันธุกรรมบางโรค บุคคลที่มีการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค อาจจะไม่แสดงอาการก็ได้ penetrance น้อยกว่าร้อยละ 100 ซึ่งคำนวณได้จาก สัดส่วนของจำนวนผู้ที่แสดงอาการของโรคต่อจำนวนผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนนั้นๆ ในครอบครัวที่ทำการศึกษา²

ปัจจัยที่ทำให้เกิด nonpenetrance อาจจะมาจกสิ่งแวดล้อม หรือ ปัจจัยทางพันธุกรรมอื่นๆ ของบุคคลนั้น การที่ทราบว่าโรคทางพันธุกรรมซึ่งถ่ายทอดในลักษณะเด่นโรคใดมี nonpenetrance หรือไม่นั้น เป็นข้อมูลที่สำคัญในการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม ดังแสดงในรูปที่ 6 ซึ่งเป็นพงสาวลีของครอบครัวหนึ่งที่มีสมาชิกเป็นโรคที่ถ่ายทอดแบบยีนเด่นบนออโตโซม สมาชิกที่ II-2 ซึ่งไม่แสดงอาการของโรค แต่มีแม่และบุตรสาวเป็นโรค แสดงว่า II-2 ได้รับการถ่ายทอดยีนที่มีการกลายพันธุ์มาจากแม่ แต่ไม่แสดงอาการ การที่ทราบว่าโรคนี้นมี nonpenetrance ได้ ทำให้สามารถอธิบายแก่ผู้ป่วยและสมาชิกอื่นๆ ในครอบครัวได้อย่างถูกต้อง



รูปที่ 6 แสดงพงสาวลีของครอบครัวที่มีสมาชิกเป็นโรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบยีนเด่นบนออโตโซม โดยมีสมาชิกที่ II-2 (*) ไม่แสดงอาการของโรค เป็น nonpenetrance

3. Variable expression

โรคทางพันธุกรรมบางโรคมีลักษณะการแสดงออกในผู้ที่เป็นโรคซึ่งมีความรุนแรง (clinical severity) หรืออายุที่เริ่มมีอาการ (age of onset) แตกต่างกัน แม้กระทั่งในครอบครัวเดียวกัน สมาชิกครอบครัวที่เป็นโรคทางพันธุกรรมซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ชนิดเดียวกัน อาจจะมีอาการรุนแรงที่แตกต่างกันได้^{12, 16} ลักษณะเช่นนี้เรียกว่า variable expression การที่โรคใดโรคหนึ่งมีการแสดงออกของโรคที่มีความรุนแรงแตกต่างกันในแต่ละบุคคล อาจเกิดจากผลของยีนอื่น หรือผลจากการมีปฏิสัมพันธ์กับสิ่งแวดล้อม การแสดงออกที่มีความแตกต่างกันดังกล่าวนี้ (variable expression) มักพบในโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเด่น การให้คำปรึกษาทาง

พันธุกรรมแก่ครอบครัวที่เป็นโรคจะต้องคำนึงถึงภาวะดังกล่าว ซึ่งบางครั้งอาจจะมีสมาชิกครอบครัวบางคนซึ่งเป็นโรคแต่มีอาการน้อยมาก ถ้าไม่ได้ซักประวัติหรือตรวจร่างกายโดยละเอียด ประกอบกับไม่ทราบว่าโรคดังกล่าวมี variable expression เกิดขึ้นได้ ก็จะทำให้มีปัญหาในการวินิจฉัยและการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม

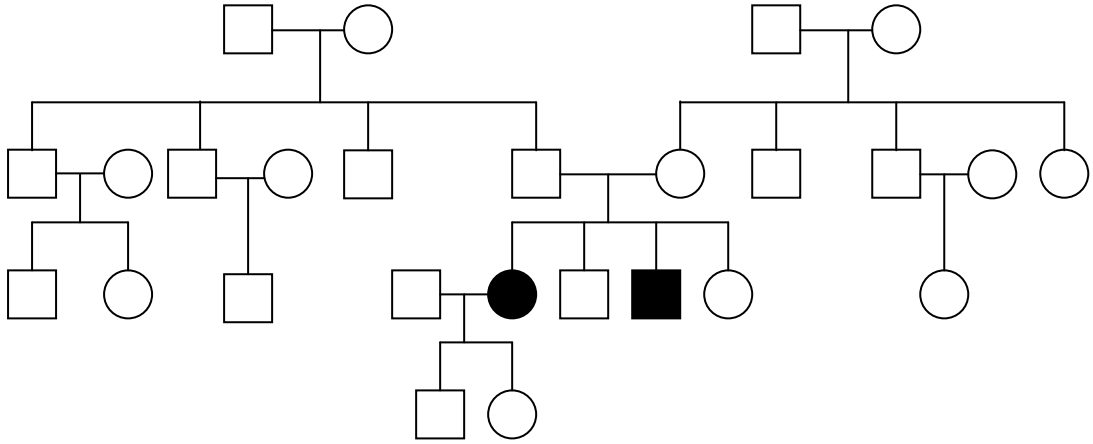
4. Germline mosaicism

Mosaicism เป็นภาวะที่พบสายพันธุ์ของเซลล์ (cell line) ตั้งแต่ 2 แบบขึ้นไป เกิดจากการกลายพันธุ์หลังจากที่ไข่ได้รับการผสมแล้ว (postzygotic mutation) Mosaicism อาจเกิดขึ้นที่เนื้อเยื่อร่างกาย (somatic) หรือเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สืบพันธุ์ (germline) การกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นที่เซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สืบพันธุ์ของพ่อหรือแม่ นำไปสู่การให้กำเนิดบุตรที่เป็นโรคทางพันธุกรรมได้โดยที่พ่อหรือแม่ปกติ (*de novo*) ถ้าการกลายพันธุ์เกิดขึ้นที่เซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สืบพันธุ์ตั้งแต่ระยะแรกๆ ของการผลิตเซลล์สืบพันธุ์จะทำให้บุคคลนั้นมีเซลล์สืบพันธุ์ที่มีการกลายพันธุ์อยู่เป็นจำนวนมาก เรียกว่า การมี germline หรือ gonadal mosaicism ดังนั้น พ่อหรือแม่ที่ปกติและไม่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคทางพันธุกรรม แต่ให้กำเนิดบุตรที่เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเด่นเช่นเดียวกันมากกว่า 1 คน การถ่ายทอดทางพันธุกรรมในลักษณะดังกล่าวอาจเกิดจากการมี germline mosaicism ในพ่อหรือแม่ โรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเด่นที่พบมี germline mosaicism เช่น โรค osteogenesis imperfecta ชนิดที่รุนแรงและทำให้เสียชีวิตตั้งแต่แรกเกิด (lethal)¹⁷ การประเมินโอกาสการเกิดซ้ำค่อนข้างยาก เนื่องจากขึ้นอยู่กับสัดส่วนของเซลล์สืบพันธุ์ที่พบมีการกลายพันธุ์ของยีน อย่างไรก็ตาม การที่ทราบว่า germline mosaicism เกิดขึ้นได้ในโรคดังกล่าว ทำให้การให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมมีความถูกต้องมากขึ้น เช่น ในกรณีที่บุตรเป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเด่นโดยที่ไม่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคดังกล่าว พ่อและแม่ปกติ แต่เนื่องจากโรคดังกล่าวพบมีการรายงานการเกิด germline mosaicism ดังนั้น โอกาสการเกิดซ้ำจะสูงกว่าโรคที่เกิดจาก new mutation ซึ่งมีโอกาสการเกิดซ้ำน้อยมากโดยทั่วไป โอกาสการเกิดซ้ำในโรคที่มี germline mosaicism อาจสูงถึงร้อยละ 3-4 ดังนั้น การวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis) ถ้าสามารถกระทำได้อาจจะมีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดซ้ำ

ลักษณะการถ่ายทอดแบบ Autosomal recessive

โรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเดี่ยวซึ่งมีการถ่ายทอดแบบลักษณะด้อยที่อยู่บนออโตโซม จะเกิดขึ้นในผู้ที่ได้รับยีนที่มีการกลายพันธุ์ทั้ง 2 อัลลีลหรือเรียกว่าเป็น homozygote ของยีนนั้นๆ เนื่องจากในโรคดังกล่าว การที่ยีนมีการกลายพันธุ์เพียงอัลลีลเดียวไม่เพียงพอที่ทำให้เกิดโรค เนื่องจากยังมียีนที่ปกติอีก 1 อัลลีลสามารถทำงานชดเชย หรือการทำงานของยีนนั้นๆ 1 อัลลีลเพียงพอที่จะป้องกันไม่ให้เกิดโรคได้ เนื่องจากบุตรจะได้รับสารพันธุกรรมทั้งจากพ่อและแม่ การที่บุคคลใดจะเป็นโรคที่มีการถ่ายทอดแบบลักษณะด้อยที่อยู่บนออโตโซม จะต้องได้รับยีนที่มีการกลายพันธุ์แต่ละอัลลีลจากพ่อและแม่โดยที่

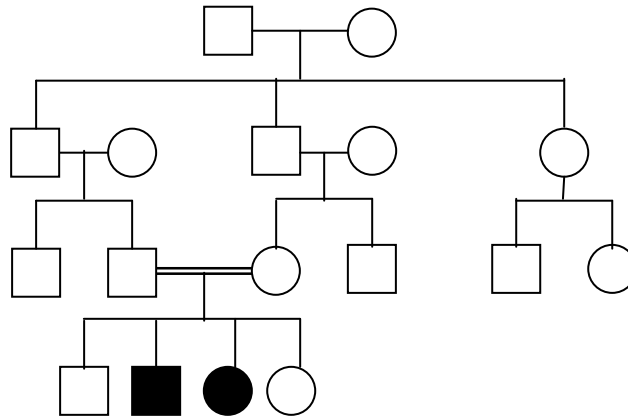
พ่อและแม่เป็นพาหะของยีนที่มีการกลายพันธุ์แต่ไม่แสดงอาการ (carriers) ตัวอย่างของการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในลักษณะด้อยคั่งแสดงในรูปที่ 7



รูปที่ 7 แสดงพงสาวลีของครอบครัวที่มีสมาชิกเป็นโรคที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในลักษณะด้อยบนออโตโซม

ลักษณะเฉพาะหรือแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนออโตโซมประกอบด้วย

1. ในกรณีที่มีสมาชิกในครอบครัวเป็นโรคมากกว่า 1 คน บุคคลที่เป็นโรคจะอยู่ในรุ่นเดียวกัน เช่น จะพบพี่น้องหรือน้องเป็นโรค ไม่พบโรคในพ่อแม่ หรือลูก
2. ผู้ชายและผู้หญิงมีโอกาสเป็นโรคเท่ากัน
3. พ่อและแม่ของบุคคลที่เป็นโรคจะเป็นพาหะของยีนที่เกิดการกลายพันธุ์ซึ่งไม่แสดงอาการ
4. พ่อและแม่ของผู้ที่เป็นโรคอาจจะเป็นญาติที่เกี่ยวข้องกันทางสายเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในโรคที่พบได้น้อยมากในประชากร โอกาสที่จะพบพ่อและแม่ของบุคคลที่เป็นโรคเป็นญาติหรือมีบรรพบุรุษร่วมกันมีมากขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 8
5. โอกาสที่พี่น้องของผู้ที่เป็นโรคจะเกิดโรคในลักษณะเดียวกัน เท่ากับ 1 ใน 4 หรือร้อยละ 25

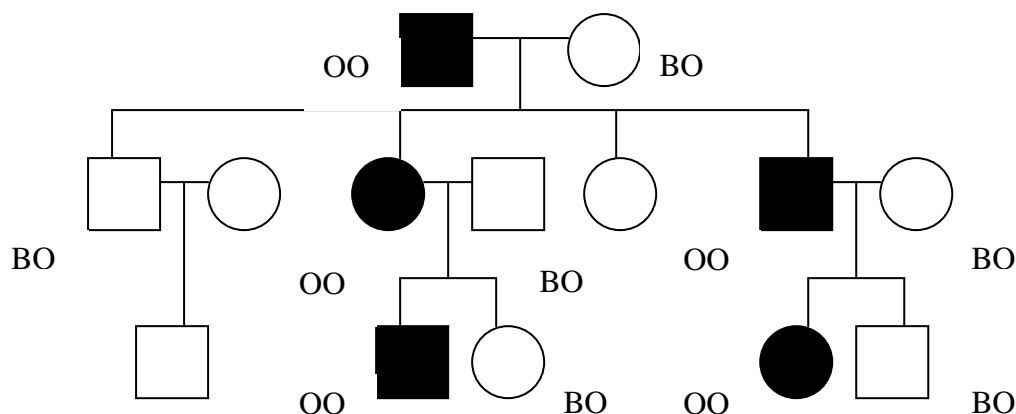


รูปที่ 8 แสดงพงสาวลีของครอบครัวที่มีสมาชิกเป็นโรค โดยที่พ่อและแม่ของผู้ที่เป็นโรคเป็นญาติกัน โดยทั่วไปแล้วบุคคลที่เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนออโตโซมจะมีพ่อหรือแม่ที่เป็นพาหะโดยไม่แสดงอาการ ตารางที่ 2 แสดงโอกาสที่จะมีบุตรเป็นโรคโดยเกิดจากพ่อและแม่ที่มีจีโนไทป์แบบต่างๆ โดยให้อัลลีลที่มีการกลายพันธุ์เป็น a ยีนที่ปกติเป็น A

ตารางที่ 2 แสดงจีโนไทป์ของบุตรที่เกิดจากพ่อและแม่ที่มีจีโนไทป์แบบต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนออโตโซม

| พ่อและแม่ | โอกาสที่จะมีบุตรในแต่ละจีโนไทป์ |
|------------------------------|--|
| Aa (พาหะ) x Aa (พาหะ) | $1/4 AA, 1/2 Aa, 1/4 aa$ $3/4$ ไม่เป็นโรค $1/4$ เป็นโรค |
| Aa (พาหะ) x aa (เป็นโรค) | $1/2 Aa, 1/2 aa$ $1/2$ ไม่เป็นโรค $1/2$ เป็นโรค |

ในกรณีที่ลักษณะหรือโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนออโตโซมมีอุบัติการณ์สูงหรือพบได้บ่อยในประชากรหนึ่ง เช่น โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (thalassemia) พบได้บ่อยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย บุคคลที่มีหมู่เลือด O เป็นต้น โอกาสที่ผู้ที่มีลักษณะดังกล่าวหรือเป็นโรคซึ่งมีการกลายพันธุ์ของยีนทั้ง 2 อัลลีล (homozygote) แต่งงานกับผู้ที่ เป็นพาหะ (heterozygous carrier) เป็นไปได้สูง ทำให้ในบางครั้ง ลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมคล้ายคลึงกับลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น คือ พบผู้ที่มีลักษณะดังกล่าวหรือเป็นโรคในทุกรุ่น ลักษณะพงสาวลีเช่นนี้ มีชื่อเรียกว่า Pseudodominant ดังแสดงในรูปที่ 9



รูปที่ 9 แสดงพงสาวลีของครอบครัวที่มีสมาชิกครอบครัวมีหมู่เลือด O หมู่เลือด O เป็นลักษณะด้อย ซึ่งพบบ่อย ทำให้ลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมคล้ายคลึงกับการถ่ายทอดของยีนเด่นบนออโตโซม (pseudodominant pattern)

ตัวอย่างโรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบลักษณะด้อยที่อยู่บนออโตโซม เช่น กลุ่มโรคโลหิตจาง hemoglobinopathies และ thalassemia ซึ่งพบบ่อยในคนไทย โรค cystic fibrosis ซึ่งพบบ่อยในชนผิวขาว (Caucasian) กลุ่ม inborn error of metabolism ส่วนใหญ่ซึ่งเกิดจากการขาดเอนไซม์ที่สำคัญในขบวนการเมแทบอลิซึมของร่างกาย อวัยวะเพศกำกวมที่เกิดจากการขาดเอนไซม์ 5- α reductase (5- α reductase deficiency)¹⁸ โรคเบาจืดบางชนิด (nephrogenic diabetes insipidus)¹⁹ เป็นต้น

ลักษณะการถ่ายทอดแบบ X-linked recessive

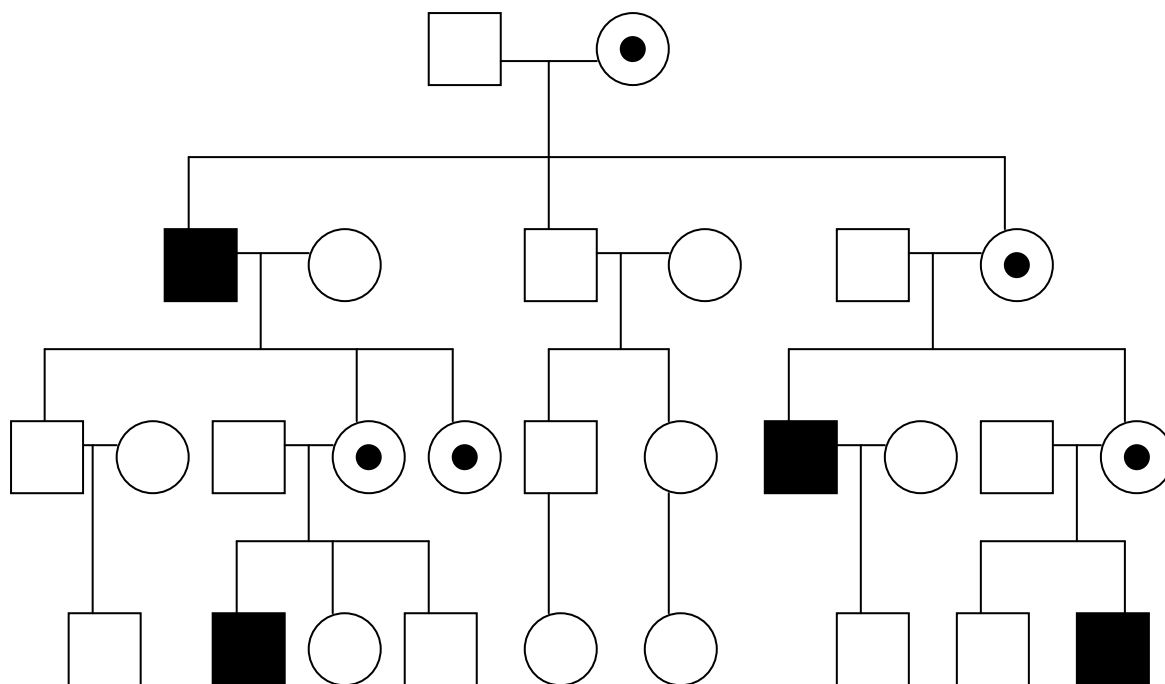
ยีนมากกว่า 1,400 ยีนอยู่บนโครโมโซม X ซึ่งมีประมาณร้อยละ 40 เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ลักษณะเฉพาะหรือแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนโครโมโซม X ประกอบด้วย

1. พบลักษณะหรือโรคนั้นๆ ในเพศชายเป็นส่วนใหญ่
2. โดยปกติแล้ว ผู้หญิงที่เป็นพาหะ (heterozygous carriers) ไม่มีอาการหรือไม่เป็นโรค แต่ในบางกรณี ผู้หญิงอาจจะแสดงอาการได้ซึ่งจะมีความรุนแรงได้แตกต่างกัน การแสดงอาการถูกกำหนดโดยขบวนการที่เรียกว่า X-inactivation
3. ผู้ชายที่เป็นโรคมักจะมีพ่อและแม่ที่ปกติ แม่อาจจะเป็นพาหะที่ไม่แสดงอาการซึ่งอาจจะมีประวัติญาติผู้ชายทางฝ่ายแม่เป็นโรคได้
4. ยีนบนโครโมโซม X จะไม่ถูกถ่ายทอดจากพ่อไปสู่บุตรชาย (no male to male transmission) แต่พ่อที่เป็นโรคจะถ่ายทอดยีนที่มีการกลายพันธุ์ไปสู่บุตรสาวทุกคน และบุตรชายของผู้หญิงเหล่านี้มีโอกาสร้อยละ 50 ที่จะได้รับยีนดังกล่าว
5. ผู้ป่วยชายที่เป็นโรคเพียงคนเดียวในครอบครัว (isolated cases) จำนวนหนึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ใหม่ (new mutation)

ผู้ชายมีโครโมโซม X หนึ่งแท่งในขณะที่ผู้หญิงมีโครโมโซม X 2 แท่งหรือ 1 คู่ อย่างไรก็ตาม ปริมาณการแสดงออกของยีนที่อยู่บนโครโมโซม X โดยส่วนใหญ่ในเพศชายเท่ากับในเพศหญิง ภาวะดังกล่าวนี้เรียกว่า dosage compensation ซึ่งเกิดจากขบวนการ X-inactivation หรือที่รู้จักกันในอีกชื่อหนึ่งว่า Lyon hypothesis ในเซลล์ร่างกายของผู้หญิง โครโมโซม X เพียงแท่งเดียวที่มีการทำงานหรือมีการแสดงออกของยีน (active) ในขณะที่โครโมโซม X อีก 1 แท่งอยู่ในสภาพที่ไม่ทำงานหรือไม่มีการแสดงออกของยีน (inactive) ซึ่งเห็นได้ในกล้องจุลทรรศน์ที่เรียกว่า บาร์บอดี (Barr body) การเกิด X-inactivation มีลักษณะไม่จำเพาะเจาะจง (random) โครโมโซม X แต่ละข้างซึ่งมาจากพ่อหรือแม่ในแต่ละคู่ มีโอกาสเท่ากันที่จะเป็นข้างที่ทำงานหรือไม่ทำงาน อย่างไรก็ตาม ในภาวะบางอย่าง อาจจะมีลักษณะที่ไม่สมดุล คือ โครโมโซมที่มาจากพ่อหรือแม่เท่านั้นที่ทำงาน เกิดภาวะที่เรียกว่า skewed X-inactivation การเกิด X-inactivation มีบทบาทสำคัญต่อการทำงานที่ปกติของร่างกาย และมีผลต่อการแสดงออกของโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนโครโมโซม X ในเพศหญิง ดังจะได้อธิบายต่อไป

การถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนโครโมโซม X มีแบบแผนการถ่ายทอดที่ชัดเจน โดยมักจะพบโรคในเพศชาย อย่างไรก็ตาม สามารถพบโรคดังกล่าวในเพศหญิงได้ ในกรณีที่ได้รับยีนที่เกิดการกลายพันธุ์ทั้ง 2 อัลลีล (homozygotes) หรือในผู้หญิงที่มียีนที่มีการกลายพันธุ์ 1 อัลลีล (heterozygote) แต่พบมี skewed X-inactivation ซึ่งเป็นภาวะที่เกิดขึ้นโดยที่อัลลีลที่เกิดการกลายพันธุ์ (mutant) อยู่บนโครโมโซม X ที่ทำงาน (active X) ในขณะที่อัลลีลที่ปกติ (wild type) อยู่บนโครโมโซม X ที่ไม่ได้ทำงาน (inactive X) ซึ่งลักษณะที่ไม่สมดุลนี้ เกิดขึ้นเกือบทุกเซลล์ ทำให้ไม่มีการทำงานของยีนดังกล่าวในร่างกาย ภาวะ skewed X-inactivation เป็นกลไกอย่างหนึ่งที่ทำให้ผู้หญิงที่เป็นพาหะ (heterozygous carriers) เป็นโรคทางกรรมพันธุ์ที่เกิดจากยีนด้อยบนโครโมโซม X ได้ ตัวอย่างโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนโครโมโซม X ที่พบมีผู้หญิงที่เป็นพาหะเป็นโรคได้ เช่น โรคฮีโมฟีเลียชนิดเอ (hemophilia A) โรคฮีโมฟีเลียชนิดบี (hemophilia B) โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง Duchene muscular dystrophy (DMD) โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง Wiskott-Aldrich เป็นต้น²

ลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนโครโมโซม X ที่พบได้บ่อยดังแสดงในรูปที่ 10



รูปที่ 10 แสดงพงสาวลีของครอบครัวที่มีสมาชิกเป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนโครโมโซม X จะเห็นได้ว่าพบโรคในผู้ชายเป็นส่วนใหญ่

การคำนวณหาโอกาสเสี่ยงในการมีบุตรเป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนโครโมโซม X ในกรณีที่พ่อเป็นโรค ในขณะที่แม่ปกติและไม่เป็นพาหะ แสดงได้ดังในตารางที่ 3 ให้ X^h เป็นอัลลีลที่มีการกลายพันธุ์ และ X เป็นอัลลีลที่ปกติ จะพบว่า บุตรสาวทุกคนเป็นพาหะ ในขณะที่บุตรชายทุกคนปกติ

ตารางที่ 3 แสดงจีโนไทป์ของบุตรที่เกิดจากพ่อที่เป็นโรคซึ่งมีจีโนไทป์ $X^h Y$ กับแม่ที่ปกติซึ่งมีจีโนไทป์ XX โดย X^h เป็นอัลลีลที่มีการกลายพันธุ์ และ X เป็นอัลลีลที่ปกติ

| | เซลล์สืบพันธุ์ (Gametes) | พ่อที่เป็นโรค ($X^h Y$) | |
|------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------|
| | | X^h | Y |
| แม่ที่ปกติ (XX) | X | XX^h (พาหะ) | XY (ปกติ) |
| | X | XX^h (พาหะ) | XY (ปกติ) |

ในกรณีที่ผู้หญิงที่เป็นพาหะแต่งงานกับผู้ชายที่ปกติ โอกาสที่มีบุตรเป็นโรสดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงจีโนไทป์ของบุตรที่เกิดจากพ่อที่ปกติซึ่งมีจีโนไทป์ XY กับแม่ที่เป็นพาหะซึ่งมีจีโนไทป์ X^hX โดย X^h เป็นอัลลีลที่มีการกลายพันธุ์ และ X เป็นอัลลีลที่ปกติ

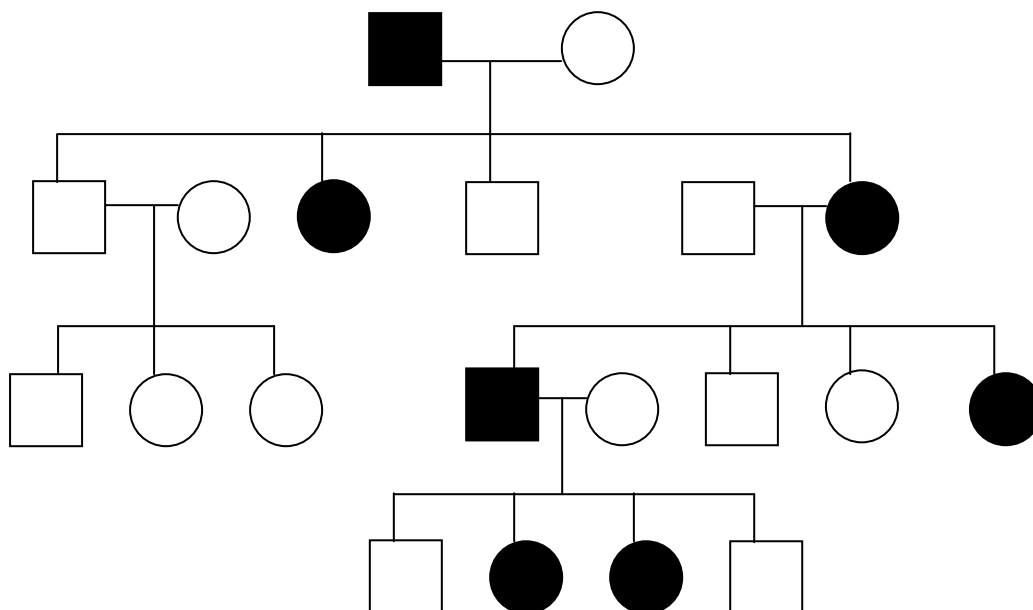
| | เซลล์สืบพันธุ์ (Gametes) | พ่อที่ปกติ (XY) | |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------|------------------|
| | | X | Y |
| แม่ที่เป็นพาหะ (X^hX) | X^h | X^hX^h (พาหะ) | X^hY (เป็นโรค) |
| | X | XX (ปกติ) | XY (ปกติ) |

บุตรที่เป็นผู้หญิง มีโอกาส 1 ใน 2 เป็นพาหะ อีก 1 ใน 2 จะปกติ ในขณะที่ บุตรชายมีโอกา 1 ใน 2 เป็นโรค อีก 1 ใน 2 ปกติ

ตัวอย่างโรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบลักษณะด้อยที่อยู่บนโครโมโซม X ได้แก่ โรคฮีโมฟีเลียชนิดเอ (hemophilia A) โรคฮีโมฟีเลียชนิดบี (hemophilia B) โรคกล้ามเนื้ออ่อนแอ Duchenne muscular dystrophy (DMD) โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง Wiskott-Aldrich โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง chronic granulomatous disease ชนิดที่ถ่ายทอดทางโครโมโซม X (X-linked CGD) เป็นต้น

ลักษณะการถ่ายทอดแบบ X-linked dominant

ลักษณะหรือโรคที่พบในผู้หญิงที่มีการกลายพันธุ์ของยีนบนโครโมโซม X เพียงอัลลีลเดียว (heterozygotes) บ่งบอกว่าลักษณะหรือโรคนั้นๆ น่าจะมีการถ่ายทอดโดยยีนเด่นบนโครโมโซม X (X-linked dominant) ลักษณะที่ชัดเจนของการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบนี้ คือ บุตรสาวทุกคนของพ่อที่เป็นโรคจะแสดงอาการเช่นเดียวกัน ในขณะที่ไม่มีบุตรชายเป็นโรคเลย ลักษณะพงสาวลีที่ประกอบด้วยสมาชิกครอบครัวหลายรุ่น ก็จะพบว่า ลักษณะดังกล่าวหรือโรคพบได้บ่อยในเพศหญิง ลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเด่นบนโครโมโซม X ดังแสดงในรูปที่ 11



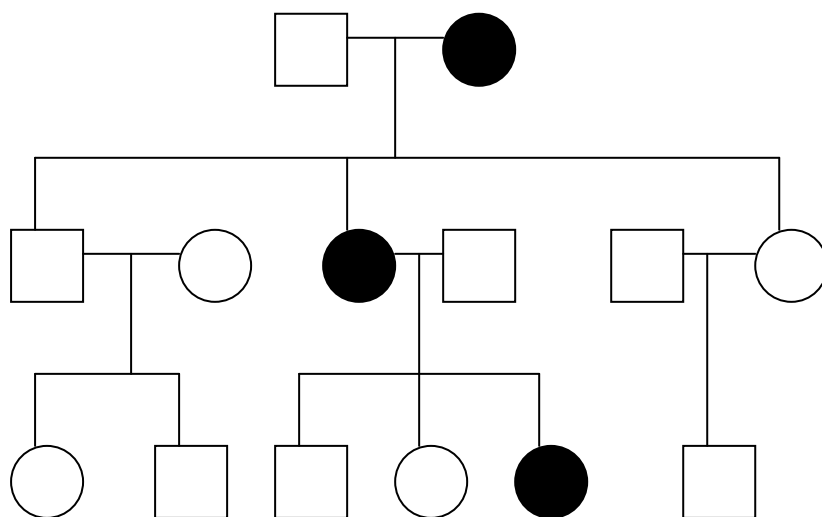
รูปที่ 11 แสดงพงสาวลีของครอบครัวที่มีสมาชิกเป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเด่นบนโครโมโซม X

ลักษณะเฉพาะหรือแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเด่นบนโครโมโซม X ประกอบด้วย

1. ผู้ชายที่เป็นโรคเมื่อแต่งงานกับผู้หญิงที่ปกติ บุตรสาวทุกคนจะเป็นโรค ในขณะที่ บุตรชายทุกคนปกติ
2. ผู้หญิงที่พบมีการกลายพันธุ์ของยีนเพียงอัลลีลเดียว (heterozygote) ซึ่งเป็นโรค สามารถถ่ายทอดยีนที่ผิดปกติไปให้บุตรได้ โดยทั้ง 2 เพศมีโอกาสเสี่ยงร้อยละ 50 ที่จะได้รับยีนที่ผิดปกติ
3. พบบ่อยกว่าในเพศหญิง โดยที่ผู้หญิงมีอาการรุนแรงน้อยกว่าในเพศชาย และมีอาการรุนแรงได้หลายระดับ (variable expression)

โรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบลักษณะเด่นที่อยู่บนโครโมโซม X มีจำนวนไม่มากนัก ตัวอย่างโรคดังกล่าวนี้ ได้แก่ โรคกระดูกอ่อน X-linked hypophosphatemic rickets โรคผื่นที่ผิวหนังร่วมกับสีริษะเล็กและพัฒนาการช้า ที่เรียกว่า Incontinentia pigmenti กลุ่มอาการ Rett ผู้ป่วยแรกเกิดจะปกติ เริ่มมีพัฒนาการถดถอยและชักประมาณอายุ 6 เดือน กลุ่มอาการ Goltz หรือ focal dermal hypoplasia ซึ่งพบมีความผิดปกติหลายระบบ ที่สำคัญคือ ผิวน้ำหนัง ตา และฟัน²⁰⁻²² กลุ่มอาการ Conradi-Hünermann-Happle syndrome หรือ Chondrodysplasia punctata type 2 (CDPX2) ซึ่งพบมีความผิดปกติที่กระดูก ผิวน้ำหนังและตา^{23, 24} เป็นต้น

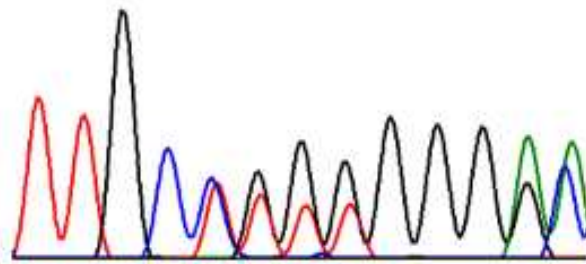
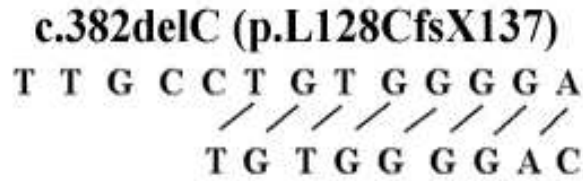
มีโรคทางพันธุกรรมบางโรคพบเฉพาะในเพศหญิง และพบว่ามีการถ่ายทอดแบบลักษณะเด่นที่อยู่บนโครโมโซม X เนื่องจาก การกลายพันธุ์ดังกล่าวถ้าเกิดขึ้นในเพศชายจะมีอาการรุนแรง ส่วนใหญ่ผู้ชายที่เป็นโรคจะเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์ (male lethal) ทำให้ลักษณะพงสาวลีไม่พบเพศชายที่เป็นโรค บางครั้งอาจจะมีประวัติแท้ง ดังแสดงในรูปที่ 12



รูปที่ 12 แสดงพงสาวลีของครอบครัวที่มีสมาชิกเป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเด่นบนโครโมโซม X โดยที่ถ้าผู้ชายเป็นโรค จะมีอาการรุนแรงและเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์ (male lethal)

ดังนั้น โรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเด่นบนโครโมโซม X อาจพบเฉพาะเพศหญิงที่เป็นโรค โดยการถ่ายทอดผ่านทางผู้หญิงที่เป็นโรค ดังนั้น ผู้หญิงที่เป็นโรค อาจจะมีบุตรสาวที่ปกติหรือเป็นโรคก็ได้ และบุตรชายที่ปกติ นอกจากนี้ ผู้หญิงที่เป็นโรค (heterozygote) อาจมีอาการรุนแรงได้แตกต่างกัน ซึ่งส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากกลไกที่สำคัญ คือ X-inactivation ตัวอย่างโรคทางพันธุกรรมที่มีลักษณะดังกล่าว เช่น กลุ่มอาการ Incontinentia pigmenti กลุ่มอาการ Rett กลุ่มอาการ Goltz หรือ focal dermal hypoplasia²⁰⁻²² และกลุ่มอาการ Conradi-Hünermann-Happle syndrome หรือ Chondrodysplasia punctata type 2 (CDPX2)^{23, 24} เป็นต้น

ผลการทดสอบทางพันธุกรรมพบมีการกลายพันธุ์ที่ยีน *EBP* ในผู้ป่วย ซึ่งยืนยันผลการวินิจฉัยโรคทางคลินิก ดังแสดงในรูปที่ 13 จากการตรวจร่างกายแม่ของผู้ป่วย พบมีลักษณะตัวเตี้ย ผิวหนังแห้งและเป็นรอย ผมหงอกและหยาบ ไม่พบความผิดปกติอื่น จากการทดสอบทางพันธุกรรม พบมีการกลายพันธุ์ที่ยีน *EBP* เช่นเดียวกับผู้ป่วย ดังนั้น จะเห็นได้ว่าการทดสอบการกลายพันธุ์ช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรค ทำให้การให้คำปรึกษาทางพันธุกรรมมีความถูกต้องเหมาะสม และสามารถค้นหาบุคคลที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นโรคได้ เป็นต้น



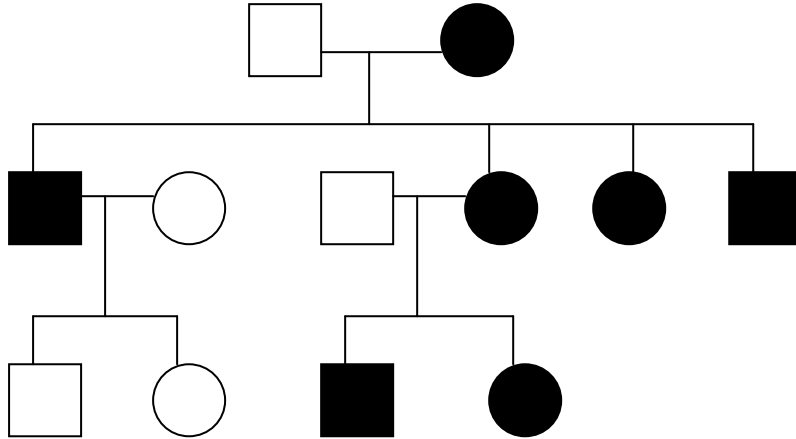
รูปที่ 13 แสดงการกลายพันธุ์ของยีน *EBP* ที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค Chondrodysplasia punctata type 2 พบมีการหายไปของนิวคลีโอไทด์ 1 ตำแหน่ง

ลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เกิดจากการกลายพันธุ์ในไมโทคอนเดรีย (mitochondrial inheritance)

ไมโทคอนเดรีย (mitochondria) เป็นออร์แกเนลล์ (organelle) ที่พบมีสารพันธุกรรมดีเอ็นเอซึ่งมีโครงสร้างเป็นวงกลม (circular) มีขนาดประมาณ 16.5 กิโลเบส สารพันธุกรรมของไมโทคอนเดรีย (mitochondrial DNA) ประกอบด้วยยีน 37 ยีน ซึ่งทำหน้าที่สร้าง ribosomal RNA 2 ชนิด transfer RNA 22 ชนิด และ โปรตีน 13 แบบ ซึ่งเป็นหน่วยย่อยของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับขบวนการ oxidative phosphorylation เพื่อให้เกิดการสร้างพลังงานในเซลล์ต่างๆ การกลายพันธุ์สามารถเกิดขึ้นได้ในสารพันธุกรรมของไมโทคอนเดรีย และนำไปสู่การเกิดโรคต่างๆ ซึ่งมีแบบแผนของการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่แตกต่างไปจากการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นในยีนเดี่ยว ซึ่งเป็นผลมาจากลักษณะที่จำเพาะของไมโทคอนเดรีย ดังนี้คือ

1. ไมโทคอนเดรียเป็นออร์แกเนลล์ที่อยู่ในไซโทพลาซึม (cytoplasm) และมีเป็นจำนวนมากในเซลล์สืบพันธุ์ของผู้หญิงหรือไข่ (ovum) หลังจากการปฏิสนธิซึ่งไซโทพลาซึมของไข่ที่ถูกผสมแล้วหรือไซโกต (zygote) ได้มาจากไข่ มีส่วนที่ได้มาจากตัวอสุจิ (sperm) น้อยมากหรือไม่มีเลย ดังนั้น ไมโทคอนเดรียที่อยู่ในไซโทพลาซึมของไซโกตได้มาจากเซลล์สืบพันธุ์ของแม่ ดังนั้น ผู้หญิงที่มีการกลายพันธุ์เกิดขึ้นในสารพันธุกรรมของไมโทคอนเดรียก็จะถ่ายทอดการกลายพันธุ์ดังกล่าวไปยังลูกทุกคน ในขณะที่ผู้ชายที่มีการกลายพันธุ์เกิดขึ้นใน

สารพันธุกรรมของไมโทคอนเดรียจะไม่ถ่ายทอดไปให้ลูก ดังนั้น โรคทางพันธุกรรมที่เกิดขึ้นในสารพันธุกรรมของไมโทคอนเดรียจะส่งผ่านไปทางผู้หญิงที่เรียกว่า maternal inheritance ลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมดังกล่าว แสดงในรูปที่ 14



รูปที่ 14 แสดงพงสาวลีของครอบครัวที่มีสมาชิกเป็น โรคที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรมในไมโทคอนเดรีย

- ลักษณะการแสดงออกขึ้นอยู่กับสัดส่วนของจำนวนไมโทคอนเดรียที่ปกติต่อจำนวนไมโทคอนเดรียที่มีการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรมในเซลล์ที่ประกอบเป็นเนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆ และขึ้นอยู่กับความต้องการพลังงานของเซลล์ โดยทั่วไป เซลล์เมื่อมีการแบ่งตัว ไมโทคอนเดรียและสารพันธุกรรมของไมโทคอนเดรียก็จะมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเช่นเดียวกัน การกระจายตัวไปยังเซลล์ลูก (daughter cells) ของไมโทคอนเดรียจะเป็นไปแบบสุ่ม ในกรณีที่มีการกลายพันธุ์เกิดขึ้นในไมโทคอนเดรีย ไมโทคอนเดรียดังกล่าวก็สามารถเพิ่มจำนวนได้ เมื่อมีการแบ่งตัวของเซลล์ ไมโทคอนเดรียที่ปกติและไมโทคอนเดรียที่มีการกลายพันธุ์ก็จะกระจายไปยังเซลล์ลูกในสัดส่วนที่ต่างกัน ได้ ถ้าเซลล์มีเฉพาะไมโทคอนเดรียที่ปกติหรือเฉพาะไมโทคอนเดรียที่มีการกลายพันธุ์ จะเรียกภาวะนี้ว่า homoplasmy ถ้าเซลล์มีทั้งไมโทคอนเดรียที่ปกติและไมโทคอนเดรียที่มีการกลายพันธุ์ เรียกภาวะนี้ว่า heteroplasmy ดังนั้น สัดส่วนของจำนวนไมโทคอนเดรียที่ปกติต่อจำนวนไมโทคอนเดรียที่มีการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรมในเซลล์มีผลต่อการแสดงออกหรือการเกิดโรค นำไปสู่ลักษณะที่พบในโรคที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรมในไมโทคอนเดรียซึ่งได้แก่ reduced penetrance, variable expression และ

pleiotropy (สาเหตุเพียงอย่างเดียว เช่น การกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรมในไมโทคอนเดรีย สามารถทำให้เกิดลักษณะหรือการแสดงออกได้หลายอย่าง) เป็นต้น

ตัวอย่างโรคที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรมในไมโทคอนเดรีย ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงตัวอย่างโรคที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรมในไมโทคอนเดรีย

| ชื่อโรค | ลักษณะทางคลินิก |
|-------------------------------------|--|
| Leber's hereditary optic neuropathy | เส้นประสาทตาฝ่อ ทำให้ตาบอด |
| NARP | <u>N</u> europathy, <u>a</u> taxia, <u>r</u> etinitis <u>p</u> igmentosa มีอาการจากความผิดปกติของเส้นประสาท เดินเซ และ ความผิดปกติของจอประสาทตา |
| MELAS | <u>M</u> itochondrial <u>e</u> ncephalomyopathy, <u>l</u> actic <u>a</u> cidosis, and <u>s</u> trokelike episodes มีอาการชัก กล้ามเนื้ออ่อนแรง พัฒนาการช้า |
| MERRF | <u>M</u> yoclonic <u>e</u> pilepsy, <u>r</u> agged <u>r</u> ed <u>f</u> ibers (พบที่กล้ามเนื้อ) นอกจากนี้พบมี ataxia และ sensorineural deafness |
| CPEO | <u>C</u> hronic <u>p</u> rogressive <u>e</u> xternal <u>o</u> phthalmoplegia กล้ามเนื้อตาอ่อนแรงที่เป็นมากขึ้นเรื่อยๆ |

(ดัดแปลงจาก Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genetics in medicine. 6th ed. Philadelphia. WB Saunders. 2004; 246.)

การเขียนพงสาวลีอย่างถูกต้องเป็นเครื่องมือสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยและครอบครัว แบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่ได้จากการเขียนพงสาวลี เป็นข้อมูลที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคของผู้ป่วย นอกจากนี้ สามารถช่วยค้นหาสมาชิกครอบครัวที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค ผู้ที่อาจจะ เป็นพาหะ ซึ่งบุคคลเหล่านี้จำเป็นต้องได้รับการตรวจประเมินและการปรึกษาทางพันธุกรรมต่อไป การศึกษาความหลากหลายของยีนในประชากร

พันธุศาสตร์ประชากร (Population genetics) เป็นการศึกษาการกระจายของยีนในประชากร และวิธีการที่ความถี่ของยีนและความถี่ของจีโนไทป์ยังคงเดิมหรือเกิดการเปลี่ยนแปลงในประชากร โดยที่คำนึงถึงทั้งผลกระทบจากปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม ปัจจัยทางพันธุกรรม เช่น การกลายพันธุ์ (mutation) และการเจริญพันธุ์ (reproduction) ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม เช่น การคัดเลือก (selection) และ การอพยพ (migration)

ถึงแม้ว่า ยีนและตำแหน่งต่างๆ ของยีนรวมทั้งลำดับบนโครโมโซมจะเหมือนกันในคนทุกคน ลำดับเบสของสารพันธุกรรมดีเอ็นเอพบว่ามีความแตกต่างกันเล็กน้อยในแต่ละคน ส่วนใหญ่แล้ว การเปลี่ยนแปลงของเบสที่พบมีความถี่ที่คล้ายคลึงกันในแต่ละประชากร แต่มีการเปลี่ยนแปลงของเบสบางอย่างจำกัดอยู่ในเฉพาะประชากรบางกลุ่ม มีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้เกิดมีอัลลีลที่แตกต่างกันในชนชาติต่างๆและทำให้เกิดความแตกต่างในความถี่ของอัลลีลที่พบในแต่ละชนชาติ ปัจจัยเหล่านี้ ยกตัวอย่าง เช่น การกระจายอย่างไม่สมดุลของอัลลีลในกลุ่มผู้ที่เป็นต้นกำเนิดของประชากรกลุ่มย่อย เรียกว่า founder effect การเพิ่มขึ้นหรือลดลงของความถี่ซึ่งเป็นผลมาจากความบังเอิญที่เกิดขึ้น (chance occurrence) ในประชากรขนาดเล็ก เรียกว่า genetic drift และการคัดเลือกการกลายพันธุ์ที่อำนวยความสะดวกการอยู่รอดในสภาวะแวดล้อมนั้นๆ (favorable mutation) เรียกว่า selection

ในประชากรขนาดใหญ่ที่มีการจับคู่กันแบบไม่เจาะจง (random mating) และไม่ได้รับผลกระทบจากปัจจัยภายนอก จีโนไทป์และฟีโนไทป์ที่แตกต่างกันมีสัดส่วนที่คงที่จากรุ่นหนึ่งไปยังอีกรุ่นหนึ่ง ลักษณะที่พบนี้ว่า เข้าได้กับ กฎที่เรียกว่า Hardy-Weinberg ซึ่งผู้ที่เสนอหลักดังกล่าวนี้ คือนักคณิตศาสตร์ชาวอังกฤษ ชื่อว่า Geoffrey Hardy และ แพทย์ชาวเยอรมัน ชื่อว่า Wilhelm Weinberg ในปี ค.ศ. 1908 หลักดังกล่าวนำมาใช้ในการคำนวณหาความถี่ของจีโนไทป์ (genotype frequencies) จากความถี่ของอัลลีลแต่ละอัลลีลได้ (allele frequencies)²⁵

กฎของ Hardy-Weinberg (Hardy-Weinberg law)

ในประชากรขนาดใหญ่ มียีนที่สนใจศึกษาประกอบด้วย 2 อัลลีล คือ อัลลีล A และ อัลลีล a ความถี่ของ อัลลีล A เท่ากับ p และความถี่ของ อัลลีล a เท่ากับ q เนื่องจากมีเพียง 2 อัลลีล ณ ตำแหน่งดังกล่าว ดังนั้น $p+q = 1$ อัลลีล A และ อัลลีล a สามารถประกอบกันเป็นจีโนไทป์ได้อย่างไม่เฉพาะเจาะจง ดังนั้น โอกาสที่ อัลลีล A จับคู่กันเป็น AA เท่ากับ p^2 โอกาสที่ อัลลีล a จับคู่กันเป็น aa เท่ากับ q^2 และโอกาสที่ อัลลีล A จับคู่กับ อัลลีล a เป็น Aa เท่ากับ $2pq$ ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงจีโนไทป์และความถี่ของจีโนไทป์ที่เกิดจากการจับคู่กันของอัลลีล A และ อัลลีล a โดยที่ความถี่ของ อัลลีล A เท่ากับ p และความถี่ของ อัลลีล a เท่ากับ q

| เซลล์สืบพันธุ์ | เพศชาย (Male gametes) | |
|--------------------------|-----------------------|--------------|
| | A (p) | a (q) |
| เพศหญิง (Female gametes) | | |
| A (p) | AA (p^2) | Aa (pq) |
| a (q) | Aa (pq) | aa (q^2) |

ดังนั้น ข้อที่สำคัญอันดับแรกของกฎของ Hardy-Weinberg ก็คือ ความถี่ของจีโนไทป์ AA, Aa และ aa เป็นไปตามการกระจายทวินาม (binomial expansion) ซึ่งก็คือ $(p+q)^2 = p^2+2pq+q^2$

กฎข้อที่ 2 และมีนัยที่สำคัญของ Hardy-Weinberg ก็คือ สัดส่วนของจีโนไทป์ไม่เปลี่ยนแปลง จากรุ่นไปสู่รุ่น กล่าวได้อีกนัยหนึ่งว่า ในภาวะสมดุล ความถี่ของจีโนไทป์จะคงเดิม ถ้าความถี่ของอัลลีลไม่มีการเปลี่ยนแปลง ดังนั้น สัดส่วนของความถี่ของจีโนไทป์ AA, Aa และ aa ซึ่งก็คือ $p^2:2pq:q^2$ จะคงเดิมในรุ่นถัดไป トラバドที่ความถี่ของอัลลีลในประชากรนั้น ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ดังจะเห็นได้จากตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงความถี่ของจีโนไทป์ที่พบในรุ่นลูกจากรุ่นพ่อแม่ที่มีสัดส่วนของความถี่ของจีโนไทป์ AA, Aa และ aa ซึ่งก็คือ $p^2:2pq:q^2$ ในประชากรที่อยู่ในภาวะสมดุลตามกฎของ Hardy-Weinberg

| Mating type | จีโนไทป์ที่พบในรุ่นลูก | | | |
|-----------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | ความถี่ | AA | Aa | aa |
| AA x AA | P^4 | P^4 | | |
| AA x Aa | $4p^3q$ | $2p^3q$ | $2p^3q$ | |
| Aa x Aa | $4p^2q^2$ | p^2q^2 | $2p^2q^2$ | p^2q^2 |
| AA x aa | $2p^2q^2$ | | $2p^2q^2$ | |
| Aa x aa | $4pq^3$ | | $2pq^3$ | $2pq^3$ |
| aa x aa | q^4 | | | q^4 |
| รวม | | $p^2(p^2+2pq+q^2)$ | $2pq(p^2+2pq+q^2)$ | $q^2(p^2+2pq+q^2)$ |
| ความถี่สัมพัทธ์ | | p^2 | $2pq$ | q^2 |

ดังนั้นเมื่อใดก็ตามที่พบว่า ความถี่สัมพัทธ์ของแต่ละจีโนไทป์ยังคงเดิมในแต่ละรุ่น แสดงว่า ประชากรที่ทำการศึกษานั้นอยู่ในภาวะสมดุลของ Hardy-Weinberg (Hardy-Weinberg equilibrium) สำหรับจีโนไทป์ที่ทำการศึกษานั้น

ปัจจัยที่มีผลกระทบต่อภาวะสมดุลของ Hardy-Weinberg

การที่ความถี่ของจีโนไทป์และความถี่ของอัลลีลมีสัดส่วนที่คงที่จากรุ่นหนึ่งไปยังอีกรุ่นหนึ่ง ตามกฎของ Hardy-Weinberg ประชากรนั้นจะต้องมีขนาดใหญ่ มีการจับคู่แบบสุ่ม และไม่ได้รับผลกระทบจากปัจจัยภายนอกที่มีต่อจีโนไทป์นั้นๆ อย่างไรก็ตาม ในโรคทางพันธุกรรมที่พบในคน ปัจจัยบางอย่างอาจจะมีผลต่อการกระจายของอัลลีล หรือเปลี่ยนแปลงความถี่ของอัลลีลในประชากรใดประชากรหนึ่ง ทำให้ไม่อยู่ในภาวะสมดุล Hardy-Weinberg ปัจจัยดังกล่าวประกอบด้วย

1. การจับคู่ที่ไม่เป็นแบบสุ่ม (Non-random mating)

การจับคู่ที่ไม่เป็นแบบสุ่มสามารถนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของความถี่ของผู้ที่เป็นโรคที่เกิดจากยีนที่ทำให้เกิดโรคในลักษณะด้อย (affected homozygote) กลไกที่ทำให้เกิดได้แก่

- Assortative mating

เป็นการเลือกคู่ที่มีลักษณะคล้ายคลึงหรือใกล้เคียงกับผู้เลือก เช่น เลือกผู้ที่มีความสูง หรือ สติปัญญาใกล้เคียงกัน หรือเลือกคนที่มีชนชาติเดียวกัน เป็นต้น ในกรณีที่เป็นโรค เช่น หูหนวกที่เกิดจากยีนด้อยซึ่งเป็นสาเหตุที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่หูหนวกตั้งแต่กำเนิด ถ้าผู้ที่เป็นหูหนวกเลือกที่จะแต่งงานกันเองเป็นส่วนใหญ่ โอกาสที่จะพบผู้ป่วยที่เป็นโรค (affected homozygote) ก็จะเพิ่มขึ้น หรือสัดส่วนของผู้ที่เป็นโรคนั้นจะสูงขึ้นในประชากรนั้นๆ

- Consanguinity

การแต่งงานในเครือญาติ ถ้าพบบ่อยในประชากรใดประชากรหนึ่ง ก็จะทำให้สัดส่วนของผู้ที่เป็นโรคที่เกิดจากยีนด้อย (affected homozygote) เพิ่มขึ้น

2. การกลายพันธุ์ (Mutation)

การกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นมีผลกระทบต่อภาวะสมดุล Hardy-Weinberg ถ้าตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งพบมี อัตราการกลายพันธุ์ที่สูง อัลลีลที่เกิดจากการกลายพันธุ์นั้น (mutant allele) จะมีสัดส่วนที่เพิ่มขึ้นในประชากรได้ โดยทั่วไป การกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นจะถูกทำให้สมดุลโดยการหายไปของอัลลีลที่เกิดจากการกลายพันธุ์ เนื่องจากผู้ที่มีอัลลีลที่กลายพันธุ์โดยส่วนใหญ่ จะมีความสามารถในการมีบุตรลดลง (reduced fitness) ดังนั้น ถ้าพบจีโนไทป์ที่กำลังศึกษาอยู่ในภาวะสมดุล Hardy-Weinberg อาจจะเป็นไปได้ว่าการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นและการหายไปของอัลลีลที่เกิดจากการกลายพันธุ์มีผลต่อประชากรนั้นๆ ใกล้เคียงกัน

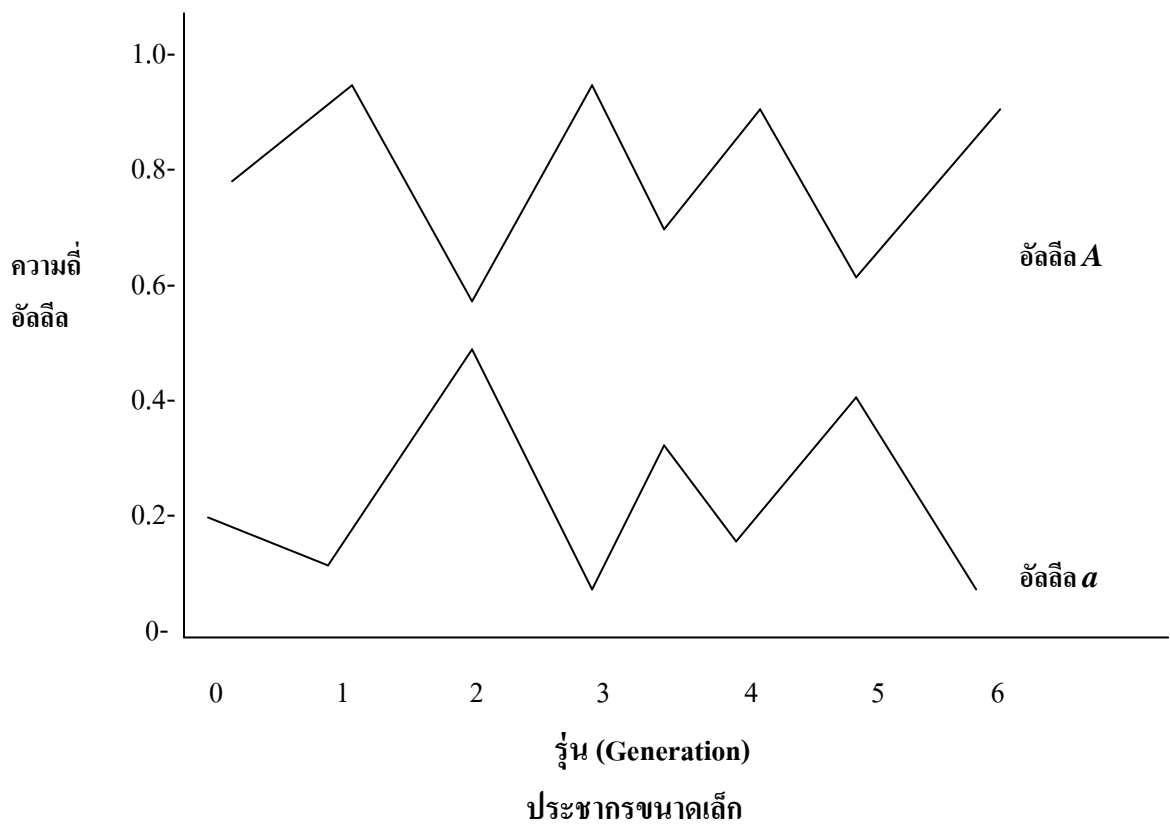
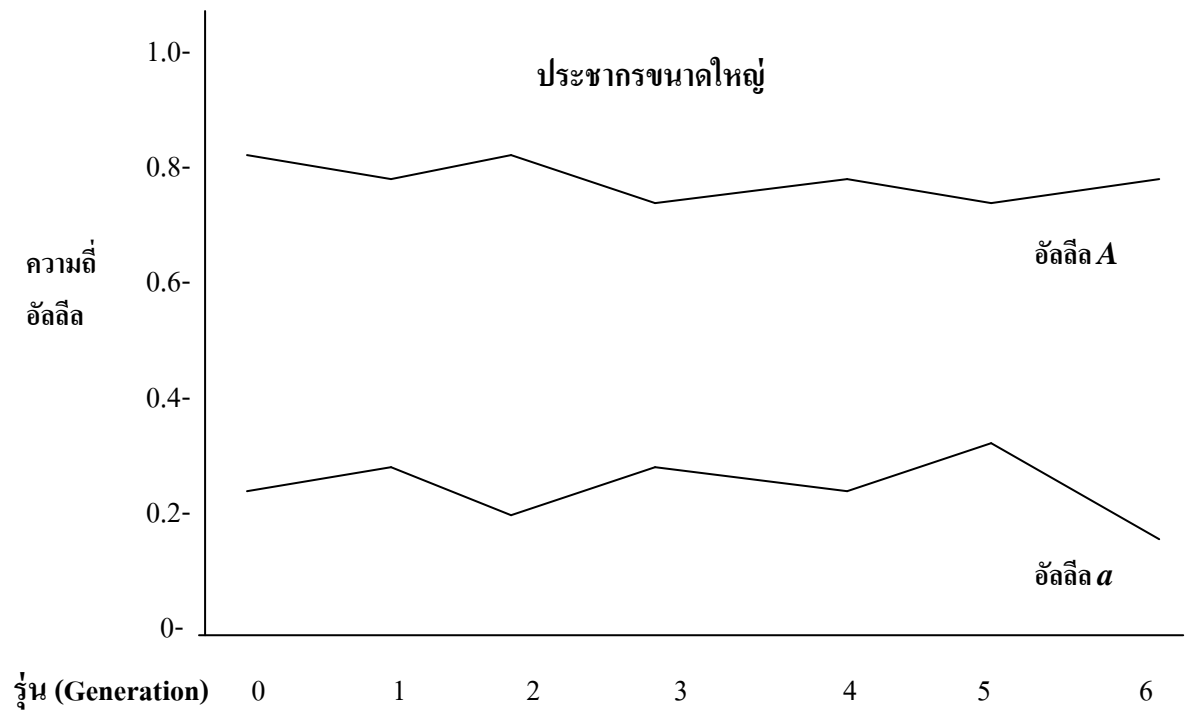
3. การคัดเลือก (Selection)

ในภาวะสมดุล Hardy-Weinberg จะไม่มีการคัดเลือก (selection) ที่เป็นผลบวกหรือลบต่อจีโนไทป์ที่เฉพาะเจาะจง อย่างไรก็ตาม ในความเป็นจริง การคัดเลือกที่เป็นผลลบ (negative selection) หรือ ผลบวก (positive selection) เกิดขึ้นได้ในประชากรใดประชากรหนึ่งทำให้มีผลกระทบต่อภาวะสมดุลของ Hardy-Weinberg การคัดเลือกที่เป็นผลลบทำให้ผู้ที่เป็นโรคที่เกิดจากการกลายพันธุ์มีความสามารถในการมีบุตรลดลง (reduced reproductive or biological fitness) ทำให้สัดส่วนของยีนดังกล่าวลดลงเรื่อยๆ ถ้าไม่เกิดการกลายพันธุ์ใหม่ขึ้นมาอีก ส่วนการคัดเลือกที่เป็นผลบวก จะมีผลตรงกันข้าม คือ เพิ่มความสามารถในการมีบุตร หรือ ทำให้มีชีวิตรอดจนกระทั่งมีบุตรได้ (increased reproductive or biological fitness) พบในโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบางโรค ซึ่งพบว่าผู้ที่มีอัลลีลที่มีการกลายพันธุ์ 1 อัลลีลร่วมกับอัลลีลที่ปกติ (heterozygote) หรือเป็นพาหะ มีความสามารถหรือให้กำเนิดบุตรได้มากกว่าผู้ที่ไม่เป็นโรคหรือมีอัลลีลที่ปกติ (unaffected homozygote) เรียกภาวะนี้ว่า heterozygote advantage ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดเจน ก็คือ โรคโลหิตจางที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ชื่อว่า sickle cell

anemia²⁶ เป็นโรคพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนออโตโซม โดยที่ผู้ที่เป็นโรค (affected homozygote) มีโลหิตจางที่รุนแรง เกิดจากการที่มีเม็ดเลือดแดงมีรูปร่างที่ผิดปกติ คือ มีรูปร่างเป็นเคียว (sickle cell) ส่งผลให้เม็ดเลือดแดงมีคุณสมบัติและการทำหน้าที่ที่ผิดปกติ ในขณะที่ผู้ที่มีอัลลีลที่มีการกลายพันธุ์ 1 อัลลีลร่วมกับอัลลีลที่ปกติ (heterozygote) หรือพาหะมีภาวะโลหิตจางที่ไม่รุนแรงหรือไม่แสดงอาการ แต่มีความต้านทานต่อการติดเชื้อหรือมีความสามารถในการกำจัดเชื้อเมื่อได้รับเชื้อ *plasmodium falciparum* ที่ทำให้เกิดมาลาเรียที่มีอาการรุนแรงได้ เนื่องจากผู้ที่เป็น heterozygote มีเม็ดเลือดแดงจำนวนหนึ่งที่มีรูปร่างเป็นเคียว ซึ่งเมื่อเชื้อ *plasmodium falciparum* เข้าไปในเม็ดเลือดแดงซึ่งมีคุณสมบัติที่ไม่เหมาะสมต่อการเจริญของเชื้อ ทำให้เชื้อไม่สามารถอยู่ได้และถูกทำลายในที่สุด ดังนั้น ในบริเวณหรือสถานที่ที่มาลาเรียเป็นโรคประจำถิ่น (endemic) ผู้ที่เป็นพาหะของโรคโลหิตจาง sickle cell จะได้เปรียบหรือมีความต้านทานต่อเชื้อมากกว่าผู้ที่มียีนปกติ (unaffected homozygote) หรือกล่าวอีกแบบหนึ่งได้ว่า ผู้ที่มียีนปกติ เมื่อได้รับเชื้อ *plasmodium falciparum* จะมีโอกาสที่มีอาการรุนแรงถึงเสียชีวิตได้สูงกว่า สำหรับผู้ที่เป็นโรค (affected homozygote) มีอาการโลหิตจางที่รุนแรงอยู่แล้ว ดังนั้น ในประชากรกลุ่มนี้ จะมีแนวโน้มของสัดส่วนของผู้ที่เป็นพาหะ (heterozygote) เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับสัดส่วนของผู้ที่มียีนที่ปกติและผู้ที่เป็นโรค

4. ประชากรมีขนาดเล็ก (Small population size)

ในประชากรที่มีขนาดเล็ก การเปลี่ยนแปลงของอัลลีลที่เกิดขึ้นโดยบังเอิญ อาจจะถูกถ่ายทอดไปยังรุ่นต่อไปด้วยสัดส่วนที่สูงจากปัจจัยส่งเสริมบางอย่าง เช่น ความสามารถในการอยู่รอดที่เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความถี่ของอัลลีลจากรุ่นหนึ่งไปสู่อีกรุ่นหนึ่ง เรียกปรากฏการณ์ดังกล่าวนี้ว่า genetic drift ซึ่งจะมีผลต่อการกระจายของจีโนไทป์ได้ถ้าเกิดในประชากรที่มีขนาดเล็ก ในขณะที่ ถ้าเกิดในประชากรขนาดใหญ่ ผลกระทบมีน้อยมาก ดังแสดงในรูปที่ 15



รูปที่ 15 แสดงผลของการเกิด genetic drift ในประชากรขนาดใหญ่และขนาดเล็ก

(ดัดแปลงจาก Turnpenny PD, Ellard, S. Emery's elements of medical genetics. 12th ed.

Philadelphia. Elsevier. 2005; 126.)

5. Gene flow (migration)

การที่มีการนำเอาอัลลีลใหม่เข้าไปในประชากรใดประชากรหนึ่งซึ่งเป็นผลเนื่องมาจากการอพยพ (migration) และต่อมามีการจับคู่ระหว่างกันทำให้มีการรวมกันของอัลลีลใหม่กับอัลลีลที่มีอยู่เดิมในประชากรนั้นๆ ซึ่งนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของความถี่ของอัลลีลที่เกี่ยวข้อง การแพร่ของอัลลีลไปอย่างช้าๆ ข้ามพื้นที่หรือในเชื้อชาติที่ต่างกัน เรียกว่า gene flow ตัวอย่างที่พบ เช่น การกระจายและสัดส่วนของผู้ที่มีหมู่เลือด B ทั่วโลก ซึ่งแรกเริ่ม พบผู้ที่มีหมู่เลือด B มากในประเทศแถบเอเชีย ในปัจจุบัน พบผู้ที่มีหมู่เลือด B มากขึ้นในประเทศแถบตะวันตก

การพิสูจน์ภาวะสมดุล Hardy-Weinberg ในประชากร

การคำนวณว่าจีโนไทป์หรือยีนที่สนใจในประชากรอยู่ในภาวะสมดุล Hardy-Weinberg หรือไม่ สามารถกระทำได้ ยกตัวอย่างเช่น ยีนที่สนใจมี 2 อัลลีล คือ A และ a จีโนไทป์ที่พบประกอบด้วย AA, Aa/aA และ aa ในประชากรที่ศึกษาแบบสุ่มซึ่งมี 1000 คน การกระจายของจีโนไทป์เป็นดังนี้

AA มี 800 คน Aa/aA มี 185 คน aa มี 15 คน

จากข้อมูลดังกล่าว สามารถคำนวณหาค่า p (ความถี่ของอัลลีล A) และค่า q (ความถี่ของอัลลีล a) ดังนี้ จำนวนอัลลีลที่ศึกษาในประชากร 1000 คน เท่ากับ $1000 \times 2 = 2000$ (เนื่องจากโครโมโซมอยู่เป็นคู่, diploid) ดังนั้น

AA มี 800 คน และ Aa/aA มี 185 คน มี allele A เท่ากับ $800 \times 2 + 185 = 1785$ ดังนั้น ค่า $p = 0.8925$ ($1785/2000$)

aa มี 15 คน และ Aa/aA มี 185 คน มี allele a เท่ากับ $15 \times 2 + 185 = 215$ ดังนั้น ค่า $q = 0.1075$ ($215/2000$) หรือ หาค่า q ได้จาก $1-p = 1-0.8925 = 0.1075$

ถ้าประชากรอยู่ในภาวะสมดุล Hardy-Weinberg จากความถี่ของอัลลีลที่คำนวณได้ สามารถนำมาคำนวณหาความถี่ของจีโนไทป์ และนำไปสู่การคำนวณหาจำนวนผู้ที่มีจีโนไทป์ที่คาดหวัง (expected) ซึ่งนำมาเปรียบเทียบกับจีโนไทป์ที่พบจริงในประชากรได้ ดังนี้

| จีโนไทป์ | จำนวนที่พบ (Observed) | จำนวนที่คาดหวัง (Expected) |
|----------|-----------------------|-----------------------------|
| AA | 800 | 796.5 ($p^2 \times 1000$) |
| Aa/aA | 185 | 192 ($2pq \times 1000$) |
| aa | 15 | 11.5 ($q^2 \times 1000$) |

จะเห็นได้ว่า จำนวนที่พบและจำนวนที่คาดหวังใกล้เคียงกัน และจากการวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ การทดสอบไคร์สแควร์ (χ^2) พบว่า จำนวนที่พบไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญกับค่าที่คาดหวังถ้าประชากรอยู่ในภาวะสมดุล

อีกตัวอย่างหนึ่ง ยีนที่สนใจมี 2 อัลลีล คือ D และ d จีโนไทป์ที่พบ ประกอบด้วย DD, Dd/dD และ dd ในประชากรที่ศึกษาแบบสุ่มซึ่งมี 1000 คน การกระจายของจีโนไทป์ที่พบ เป็นดังนี้

DD มี 430 คน Dd/dD มี 540 คน dd มี 30 คน

จากข้อมูลดังกล่าว สามารถคำนวณค่า p (ความถี่ของอัลลีล D) และค่า q (ความถี่ของอัลลีล d) ดังนี้ จำนวนอัลลีลที่ศึกษาในประชากร 1000 คน เท่ากับ $1000 \times 2 = 2000$ ดังนั้น DD มี 430 คน และ Dd/dD มี 540 คน มี allele D เท่ากับ $430 \times 2 + 540 = 1400$ ดังนั้น ค่า $p = 0.7$ ($1400/2000$) dd มี 30 คน และ Dd/dD มี 540 คน มี allele d เท่ากับ $30 \times 2 + 540 = 600$ ดังนั้น ค่า $q = 0.3$ ($600/2000$) หรือ หาค่า q ได้จาก $1-p = 1-0.7 = 0.3$

ถ้าประชากรอยู่ในภาวะสมดุล Hardy-Weinberg จากความถี่ของอัลลีลที่คำนวณได้ สามารถนำมาคำนวณหาความถี่ของจีโนไทป์ และนำไปสู่การคำนวณหาจำนวนผู้ที่มีจีโนไทป์ที่คาดหวัง (expected) ซึ่งนำมาเปรียบเทียบกับจีโนไทป์ที่พบจริงในประชากรได้ ดังนี้

| จีโนไทป์ | จำนวนที่พบ (Observed) | จำนวนที่คาดหวัง (Expected) |
|----------|-----------------------|----------------------------|
| DD | 430 | 490 ($p^2 \times 1000$) |
| Dd/dD | 540 | 420 ($2pq \times 1000$) |
| dd | 30 | 90 ($q^2 \times 1000$) |

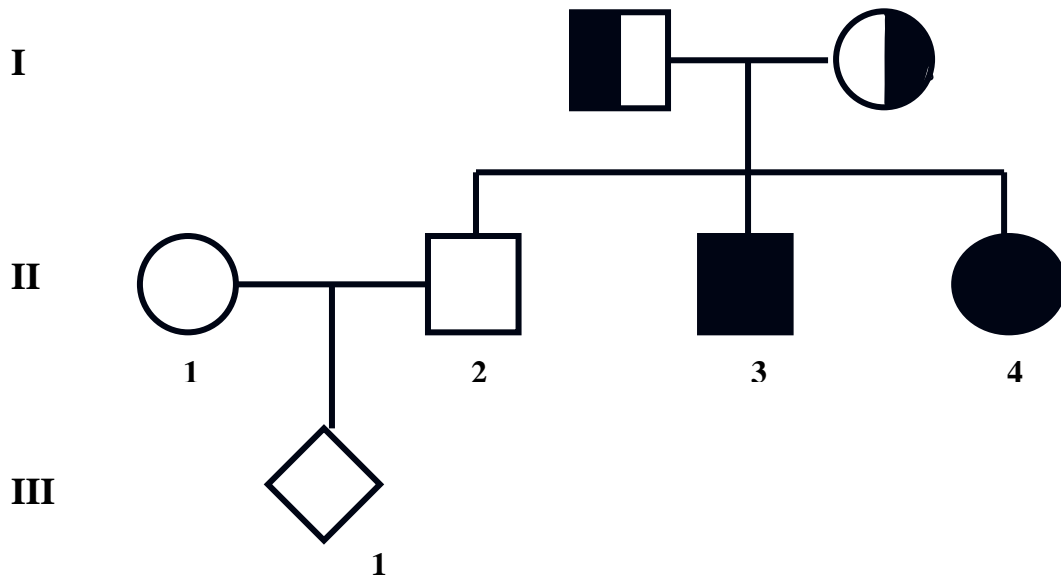
จะเห็นได้ว่าจำนวนที่พบและจำนวนที่คาดหวังมีความแตกต่างกัน โดยที่จำนวนที่เป็น Dd/dD มีสัดส่วนที่สูงในจีโนไทป์ที่พบ (observed) ในประชากรเมื่อเทียบกับจีโนไทป์ที่คาดหวัง (expected) ถ้าประชากรอยู่ในภาวะสมดุล Hardy-Weinberg การที่พบว่ามีเบี่ยงเบนไปจากภาวะสมดุล อาจจะไปสู่การค้นหปัจจัยที่มีผลกระทบ เช่น ในตัวอย่างนี้ ปัจจัยที่เป็นไปได้ที่ทำให้ผู้ที่มีจีโนไทป์ Dd/dD มีสัดส่วนเพิ่มขึ้น ได้แก่ heterozygote advantage ตามที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น

หลักของ Hardy-Weinberg ยังสามารถนำไปใช้ในการคำนวณหา ความถี่ของพาหะ (carrier frequency) ในโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนออโตโซม และประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคในครอบครัว ยกตัวอย่างเช่น โรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดในลักษณะด้อยโรคหนึ่ง มีอุบัติการณ์การเกิดโรค เท่ากับ 1 ใน 2,500 ซึ่งก็คือความถี่ของผู้ที่เป็นโรค (affected homozygotes) คือ q^2 จากข้อมูลดังกล่าว สามารถคำนวณหาความถี่ของผู้ที่เป็นพาหะได้ ดังนี้

ความถี่ของยีนด้อยบนออโตโซม ในกรณีนี้ คือ q ซึ่งเท่ากับ รากที่สองของความถี่ของผู้ที่เป็นโรค เท่ากับ $\sqrt{1/2,500}$ หรือ $\sqrt{0.0004} = 0.02$ หรือ 1 ใน 50 เนื่องจาก $p+q = 1$ ดังนั้น $p = 0.98$ หรือ $49/50$ ดังนั้น ความถี่ของผู้ที่เป็นพาหะซึ่งก็คือ $2pq$ เท่ากับ $2 \times 49/50 \times 1/50 = 0.04$ หรือ 1 ใน 25

ดังนั้น ในกรณีของโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนออโตโซมที่พบได้น้อย ค่า p จะใกล้เคียง 1 ความถี่ของผู้ที่เป็นพาหะจะประมาณ $2q$ หรือ $2 \times \sqrt{\text{อุบัติการณ์การเกิดโรค}}$

การที่ทราบอุบัติการณ์การเกิดโรคพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนออโตโซม ทำให้สามารถนำมาคำนวณหาความถี่ของยีนด้อยนั้นๆ บนออโตโซมและความถี่ของผู้ที่เป็นพาหะ ซึ่งมีประโยชน์อย่างมากในการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม เช่น ในตัวอย่างดังต่อไปนี้



จากพงศาวลี สามารถบอกโอกาสของบุคคลที่ตำแหน่ง II-2 ที่จะเป็พาหะของโรคพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนออโตโซม ซึ่งเท่ากับ 2 ใน 3 ดังในตาราง

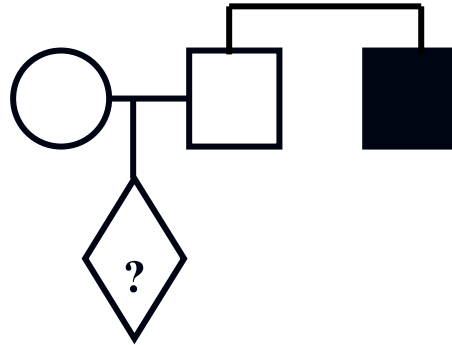
| เซลล์สืบพันธุ์ | <i>A</i> | <i>a</i> |
|----------------|-----------|-----------|
| <i>A</i> | <i>AA</i> | <i>Aa</i> |
| <i>a</i> | <i>aA</i> | <i>aa</i> |

เนื่องจาก II-2 ไม่เป็นโรคและมีน้อง 2 คนเป็นโรคพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนออโตโซม ดังนั้น พ่อและแม่เป็นพาหะของโรค (*Aa*) ดังกล่าว จากตารางพบว่า II-2 อาจจะมีจีโนไทป์ *AA*, *Aa* หรือ *aA* ก็ได้ ดังนั้น โอกาสที่ II-2 จะเป็นพาหะซึ่งก็คือ *Aa* หรือ *aA* จึงเท่ากับ 2 ใน 3

นอกจากนี้ ยังสามารถนำมาใช้ในการคำนวณหาโอกาสที่ II-1 และ II-2 จะมีบุตรเป็นโรค ถ้าทราบอุบัติการณ์การเกิดโรคในประชกรนั้น ดังนี้ โอกาสที่จะมีบุตรเป็นโรคพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนออโตโซม เท่ากับ โอกาสที่ II-1 เป็นพาหะของโรค x โอกาสที่ II-2 เป็นพาหะของโรค x $\frac{1}{4}$ (โอกาสที่จะเป็นโรคในกรณีของโรคที่เกิดจากยีนด้อยบนออโตโซม)

โอกาสที่ II-1 เป็นพาหะของโรค ก็คือ $2pq$ ตามที่ได้กล่าวข้างต้น โอกาสที่ II-2 เป็นพาหะของโรค คือ 2 ใน 3 ดังนั้น โอกาสที่จะมีบุตรเป็นโรคพันธุกรรมที่เกิดจากยีนด้อยบนออโตโซม เท่ากับ $\frac{2}{3} \times 2pq \times \frac{1}{4}$

ดังนั้น ถ้าทราบอุบัติการณ์การเกิดโรค สามารถนำมาใช้ในการคำนวณเพื่อหาโอกาสที่จะมีบุตรเป็นโรคได้ ดังแสดงในตารางที่ 8



ตารางที่ 8 แสดงความถี่ของผู้ที่เป็นพาหะของโรคที่ได้จากการคำนวณโดยใช้อุบัติการณ์การเกิดโรคที่เกิดจากยีนด้อยบนออโตโซมในประชากรและโอกาสที่จะมีบุตรเป็นโรคโดยคำนวณจากโอกาสที่พ่อและแม่เป็นพาหะของโรค

| อุบัติการณ์การเกิดโรค (q^2) | โอกาสที่จะเป็นพาหะ ($2pq$) | $2/3 \times 2pq \times 1/4$ |
|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 1 ใน 2,500 | 1 ใน 25 | 1 ใน 150 |
| 1 ใน 10,000 | 1 ใน 50 | 1 ใน 300 |
| 1 ใน 200,000 | 1 ใน 220 | 1 ใน 1,320 |

ความรู้ทางพันธุศาสตร์ประชากร ทำให้เกิดความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการกระจายของยีน การถ่ายทอดจากคนรุ่นหนึ่งไปสู่คนรุ่นต่อไป รวมทั้งปัจจัยที่มีผลกระทบต่อโครงสร้างของยีนในประชากร ซึ่งมีความสำคัญต่อการศึกษาวิวัฒนาการของมนุษย์ นอกจากนี้ การประยุกต์ความรู้ทางพันธุศาสตร์ประชากรมาใช้ในการแพทย์ เริ่มมีบทบาทมากขึ้นเรื่อยๆ ไม่ว่าจะเป็นการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม การคำนวณหาความถี่ของยีนที่ทำให้เกิดโรค เพื่อสามารถบอกโอกาสเสี่ยงที่จะเป็นโรคหรือมีบุตรที่เป็นโรคได้ หลักการและวิธีการทางพันธุศาสตร์ประชากร ยังสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการค้นหายีนที่อาจจะเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของโลก ไม่ว่าจะเป็นโรคติดเชื้อ โรคมะเร็ง โรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคทางจิตเวช และโรคทางระบบประสาทบางอย่าง โรคเหล่านี้มีสาเหตุมาจากทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม หรือที่เรียกว่าพหุปัจจัย การค้นหากลไกของการเกิดโรคเหล่านี้ เพื่อนำไปสู่การรักษาที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นในอนาคต จำเป็นต้องอาศัยความรู้ความเข้าใจในหลักการของวิชาพันธุศาสตร์ประชากร

หนังสืออ้างอิง

- 1 Turnpenny PD & Ellard, S. (2005) Patterns of inheritance. Emery's elements of medical genetics, 12th ed. Elsevier, Philadelphia.
- 2 Nussbaum RL, M.R., Willard HF (2004) Patterns of single-gene inheritance. Thompson & Thompson genetics in medicine, 6th ed. WB Saunders, Philadelphia.
- 3 McKusick, V.A. (2007) Mendelian Inheritance in Man and its online version, OMIM. *Am J Hum Genet* **80**, 588-604.
- 4 Antonarakis, S.E. & McKusick, V.A. (2000) OMIM passes the 1,000-disease-gene mark. *Nat Genet* **25**, 11.
- 5 Hamosh, A., Scott, A.F., Amberger, J.S., Bocchini, C.A. & McKusick, V.A. (2005) Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res* **33**, D514-517.
- 6 Nuchprayoon, I., Sanpavat, S. & Nuchprayoon, S. (2002) Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Thailand: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common deficiency variant in the Thai population. *Hum Mutat* **19**, 185.
- 7 Jass, J.R. (2000) Familial colorectal cancer: pathology and molecular characteristics. *Lancet Oncol* **1**, 220-226.
- 8 Evans, D.G. & Lalloo, F. (2002) Risk assessment and management of high risk familial breast cancer. *J Med Genet* **39**, 865-871.
- 9 Shotelersuk, V., Srivuthana, S., Ittiwut, C., Theamboonlers, A., Mahatumarat, C. & Poovorawan, Y. (2001) A case of Pfeiffer syndrome type 1 with an A344P mutation in the FGFR2 gene. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **32**, 425-428.
- 10 Suphapeetiporn, K., Tongkobetch, S., Mahayosnond, A. & Shotelersuk, V. (2007) Expanding the phenotypic spectrum of Caffey disease. *Clin Genet* **71**, 280-284.
- 11 Suphapeetiporn, K., Grealley, J.M., Walpita, D., Ashley, T. & Bale, A.E. (2002) MEN1 tumor-suppressor protein localizes to telomeres during meiosis. *Genes Chromosomes Cancer* **35**, 81-85.
- 12 Suphapeetiporn, K., Kongkam, P., Tantivatana, J., Sinthuwiwat, T., Tongkobetch, S. & Shotelersuk, V. (2006) PTEN c.511C>T nonsense mutation in a BRRS family disrupts a potential exonic splicing enhancer and causes exon skipping. *Jpn J Clin Oncol* **36**, 814-821.

- 13 Rousseau, F., Saugier, P., Le Merrer, M., Munnich, A., Delezoide, A.L., Maroteaux, P., Bonaventure, J., Nancy, F. & Sanak, M. (1995) Stop codon FGFR3 mutations in thanatophoric dwarfism type 1. *Nat Genet* **10**, 11-12.
- 14 Renier, D., Arnaud, E., Cinalli, G., Sebag, G., Zerah, M. & Marchac, D. (1996) Prognosis for mental function in Apert's syndrome. *J Neurosurg* **85**, 66-72.
- 15 Byers, P.H. & Steiner, R.D. (1992) Osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Med* **43**, 269-282.
- 16 Carey, J.C. & Viskochil, D.H. (1999) Neurofibromatosis type 1: A model condition for the study of the molecular basis of variable expressivity in human disorders. *Am J Med Genet* **89**, 7-13.
- 17 Zlotogora, J. (1998) Germ line mosaicism. *Hum Genet* **102**, 381-386.
- 18 Sahakitrungruang, T., Wacharasindhu, S., Yeetong, P., Snabboon, T., Suphapeetiporn, K. & Shotelersuk, V. (2008) Identification of mutations in the SRD5A2 gene in Thai patients with male pseudohermaphroditism. *Fertil Steril*.
- 19 Sahakitrungruang, T., Wacharasindhu, S., Sinthuwiat, T., Supornsilchai, V., Suphapeetiporn, K. & Shotelersuk, V. (2008) Identification of two novel aquaporin-2 mutations in a Thai girl with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Endocrine* **33**, 210-214.
- 20 Grzeschik, K.H., Bornholdt, D., Oeffner, F., Konig, A., del Carmen Boente, M., Enders, H., Fritz, B., Hertl, M., Grasshoff, U., Hofling, K., Oji, V., Paradisi, M., Schuchardt, C., Szalai, Z., Tadini, G., Traupe, H. & Happle, R. (2007) Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia. *Nat Genet* **39**, 833-835.
- 21 Wang, X., Reid Sutton, V., Omar Peraza-Llanes, J., Yu, Z., Rosetta, R., Kou, Y.C., Eble, T.N., Patel, A., Thaller, C., Fang, P. & Van den Veyver, I.B. (2007) Mutations in X-linked PORCN, a putative regulator of Wnt signaling, cause focal dermal hypoplasia. *Nat Genet* **39**, 836-838.
- 22 Leoyklang, P., Suphapeetiporn, K., Wananukul, S. & Shotelersuk, V. (2008) Three novel mutations in the PORCN gene underlying focal dermal hypoplasia. *Clin Genet* **73**, 373-379.
- 23 Shotelersuk, V. & Tongkobpetch, S. (2005) Two novel frameshift mutations of the EBP gene in two unrelated Thai girls with Conradi-Hunermann-Happle syndrome. *Clin Exp Dermatol* **30**, 419-421.
- 24 Ausavarat, S., Tanpaiboon, P., Tongkobpetch, S., Suphapeetiporn, K. & Shotelersuk, V. (2008) Two novel EBP mutations in Thai patients with Conradi-Hünemann-Happle syndrome. *Eur J Dermatol* **18**, 1-3.

- 25 Turnpenny PD & Ellard, S. (2005) Mathematical and population genetics. Emery's elements of medical genetics, 12th ed. Elsevier, Philadelphia.
- 26 Aidoo, M., Terlouw, D.J., Kolczak, M.S., McElroy, P.D., ter Kuile, F.O., Kariuki, S., Nahlen, B.L., Lal, A.A. & Udhayakumar, V. (2002) Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet* **359**, 1311-1312.