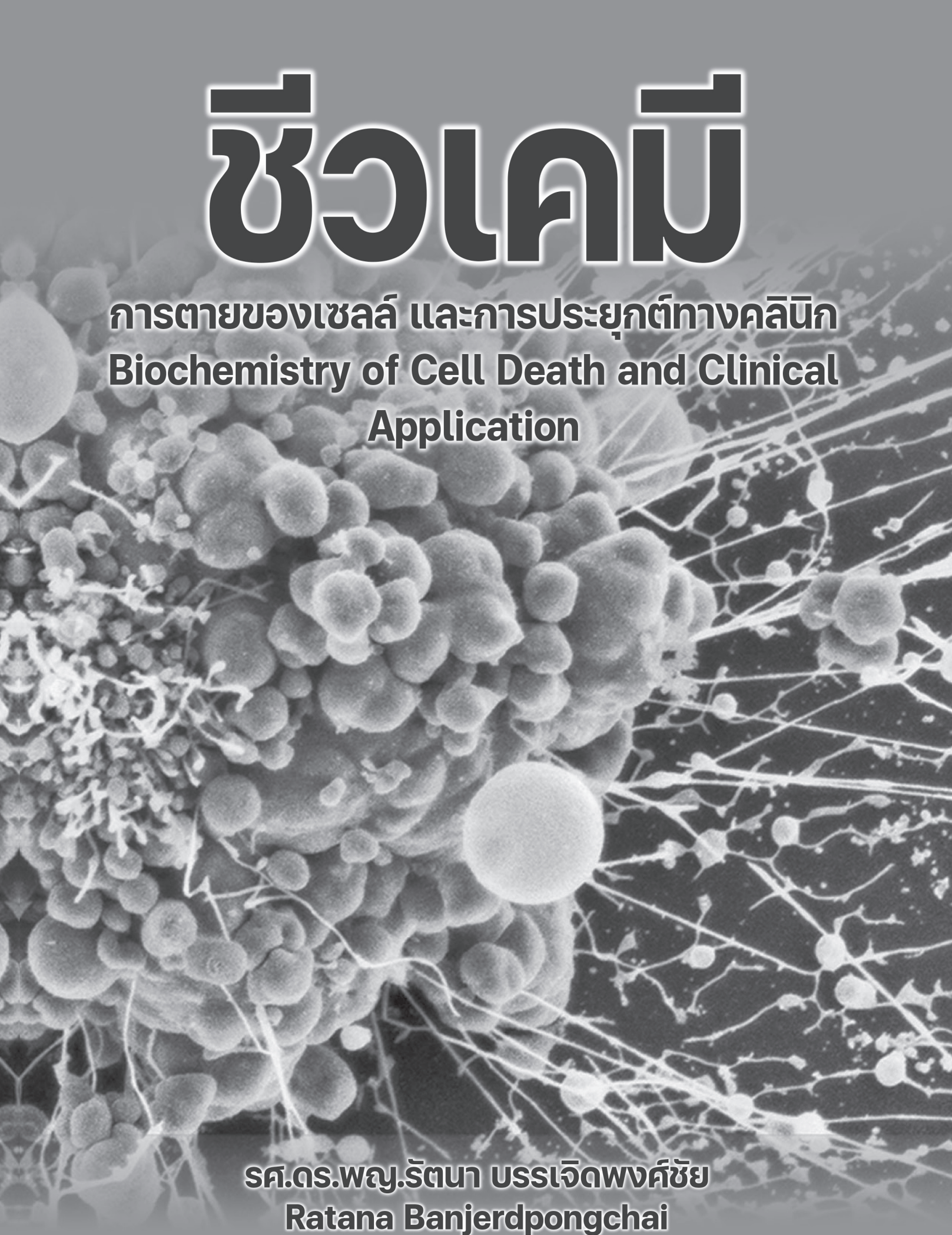
ชีวเคมี

การตายของเซลล์ และการประยุกต์ทางคลินิก
Biochemistry of Cell Death and Clinical Application

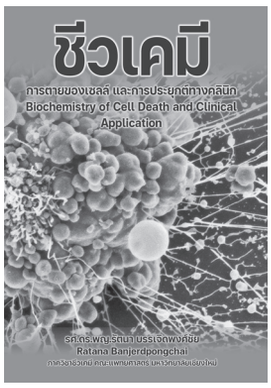
รศ.ดร.พญ.รัตนา บรรเจิดพงศ์ชัย
Ratana Banjerdpongchai
ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ชีวเคมี

การตายของเซลล์ และการประยุกต์ทางคลินิก
Biochemistry of Cell Death and Clinical Application



รศ.ดร.พญ.รัตนา บรรเจิดพงศ์ชัย
Ratana Banjerdpongchai
ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่



ชีวเคมีการตายของเซลล์ และการประยุกต์ทางคลินิก

รศ.ดร.พญ.รัตนา บรรเจิดพงศ์ชัย : ผู้เขียน
จัดพิมพ์โดย รศ.ดร.พญ.รัตนา บรรเจิดพงศ์ชัย

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ
National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

รัตนา บรรเจิดพงศ์ชัย.
ชีวเคมีการตายของเซลล์ และการประยุกต์ทางคลินิก.--นนทบุรี : ธนภัทร (2006) 2562.
562 หน้า

1. การตายของเซลล์. I. ชื่อเรื่อง.

571.936
ISBN 978-616-485910-4

© สงวนลิขสิทธิ์ ห้ามลอกเลียนไม่ว่าส่วนหนึ่งส่วนใดของหนังสือ
นอกจากจะได้รับอนุญาตจาก รศ.ดร.พญ.รัตนา บรรเจิดพงศ์ชัย

ฉบับปรับปรุง : ธันวาคม 2563
ผู้จัดพิมพ์ : รศ.ดร.พญ.รัตนา บรรเจิดพงศ์ชัย
ดูแลการผลิต : มยุรี ดำรงค์เชื้อ ศรีวัฒน์
พิสูจน์อักษร : สุชาดา บุญชู
ออกแบบปก : อัครกิตติ์ พัชร์นโชครวี
ศิลปกรรม : สิรินญา บุญสิทธิ์
พิมพ์ที่ : หจก.เชียงใหม่โรงพิมพ์แสงศิลป์

จัดพิมพ์/จำหน่าย
รศ.ดร.พญ.รัตนา บรรเจิดพงศ์ชัย
ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
110 ถ.อินทวโรรส ต.ศรีภูมิ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200 โทร. 053 935322

ราคา 900 บาท

ภาพหน้าปก : ได้ซื้อลิขสิทธิ์ จาก Science Photo Library / Alamy Stock Photo
Image ID: 2ACG338
ถ่ายรูปภาพโดย : Simon Stone
คำบรรยายภาพ : ภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบสแกนนิง (Scanning Electron Microscopy, SEM) ของเซลล์มะเร็งปากมดลูก HeLa ที่ตายโดยกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิส

คำนำ

หนังสือเล่มนี้จัดทำขึ้นเพื่อเป็นการรวบรวม เนื้อหาองค์ความรู้ด้านชีวเคมีของการตายของเซลล์และการประยุกต์ทางคลินิก (Biochemistry of Cell Death and Clinical Application) ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาการตายที่โปรแกรมไว้ (programmed cell death) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การตายแบบอะพอพโทซิส (apoptosis) การตายแบบออโตฟากี (autophagic cell death) และการตายแบบเน็คครอ็พโทซิส (necroptosis) รวมทั้งกลไกในระดับโมเลกุล ซึ่งสื่อสัญญาณผ่านทางวิถีภายใน หรือ/และวิถีภายนอก รวมถึงความเกี่ยวข้องกับทั้งภาวะเครียดร่างแหเอนโดพลาซึม (endoplasmic reticulum stress) และภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) รวมทั้งระดับการแสดงออกของจีนหรือโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการตายชนิดนั้นๆ โดยเป็นข้อมูลที่ทันสมัย เป็นปัจจุบัน อีกทั้งได้รวมองค์ความรู้ของการตายชนิดอื่นไว้ด้วย และได้ระบุเกณฑ์การแบ่งชนิดการตายทางชีวเคมีกับสัณฐานของเซลล์

การประยุกต์ใช้องค์ความรู้เรื่องชนิดการตายของเซลล์แบบต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การตายทั้ง 3 แบบ ได้แก่ การตายแบบอะพอพโทซิส การตายแบบออโตฟากี และการตายแบบเน็คครอ็พโทซิสในโรคชนิดต่างๆ นั้น ผู้นิพนธ์ได้รวบรวมอย่างละเอียดในหนังสือเล่มนี้ด้วย เช่น โรคที่เกิดจากการที่เซลล์ตายน้อยเกินไป ได้แก่ โรคมะเร็งและโรคติดเชื้อ และโรคที่เกิดจากการตายของเซลล์ที่มีมากเกินไป ได้แก่ โรคการเสื่อมของระบบประสาท โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น องค์ความรู้เกี่ยวกับโรคต่างๆ หรือพยาธิกำเนิดของโรค เพื่อชี้ให้เห็นความสำคัญในการนำความรู้เรื่องการสื่อสัญญาณในโปรแกรมการตายของเซลล์ไปต่อยอดเพื่อพัฒนาสู่แนวทางการรักษาโรคใหม่ๆ ที่จะมุ่งเป้าไปยังโมเลกุลที่อยู่ในวิถีการสื่อสัญญาณนั้นๆ เพื่อประโยชน์ต่อผู้ป่วยในระดับคลินิก เป็นการพัฒนาแนวทางการรักษาโรคอย่างมีประสิทธิภาพ ไม่มีผลกระทบต่อเซลล์ปกติ ทำให้ประชากรมีคุณภาพชีวิตที่ดี มีอายุยืนยาวขึ้น

นอกจากนี้ หนังสือเล่มนี้ประกอบด้วยงานวิจัยที่ได้รวบรวมจากประสบการณ์ของผู้นิพนธ์ งานวิจัยที่ได้ทำการศึกษาถึงผลของสารพฤกษเคมี สารสกัดจากสมุนไพรต่อเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ โดยใช้เซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ ทั้งแบบเซลล์ลอย (suspending cells) ได้แก่ เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว และเซลล์เกาะ (adhering cells) ได้แก่ เซลล์มะเร็งตับ และมะเร็งเต้านม เป็นแบบจำลองในการศึกษาผลการเหนี่ยวนำการตาย โดยสารจากสมุนไพรชนิดต่างๆ นั้น ทั้งในรูปของทั้งสารบริสุทธิ์และสารสกัดหยาบ ที่ส่งผลให้เซลล์มะเร็งตาย รวมทั้งกลไกการตายในระดับโมเลกุลที่เกี่ยวข้อง นำไปสู่การค้นคว้าหาพืชสมุนไพร และสารประกอบพฤกษเคมีที่มีศักยภาพในการพัฒนาต่อยอดเป็นยารักษามะเร็ง หรือใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดเพื่อลดอาการข้างเคียงของยาเคมีบำบัด หรือเป็นเคมีปกป้องไม่ให้ป่วยเป็นโรคมะเร็ง ซึ่งเป็นการศึกษาวิจัยที่ทำมาตลอดระยะเวลามากกว่า 10 ปี การศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดหรือสารพฤกษเคมีของพืชสมุนไพร ยังเป็นการเพิ่มมูลค่าให้กับพืชสมุนไพรไทย เพิ่มความหลากหลายทางธรรมชาติ ยกระดับเศรษฐกิจในเชิงพาณิชย์ ในการส่งออก เช่น ในรูปอาหารเสริม ตลอดจนเพิ่มรายได้ให้กับเกษตรกรในการเตรียมวัตถุดิบ โดยเป็นการวิจัยใช้แบบจำลองของเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยง (cell lines) ในห้องปฏิบัติการเป็นแนวทางการศึกษา

ในตอนท้ายของหนังสือเล่มนี้ ผู้นิพนธ์ได้รวบรวมเทคนิควิธีการตรวจวัดชนิดการตายของเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการอย่างละเอียด จากประสบการณ์ของผู้นิพนธ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตายแบบอะพอพโทซิสและการตายแบบออโตฟากี รวมทั้งการตรวจหากลไกการตาย ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์เพื่อการตรวจวัดการตายทั้งแบบอะพอพโทซิส การตายแบบออโตฟากี และการตายแบบเน็คครอ็พโทซิส หรือการตายชนิดอื่นได้ด้วย โดยมีหลักการและทฤษฎีของการตรวจในแต่ละเทคนิคประกอบความเข้าใจ

รศ.ดร.พญ.รัตนา บรรเจิดพงศ์ชัย
ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่
ตุลาคม 2561

คำนิยม

ขอแสดงความยินดีและชื่นชมต่อความสำเร็จที่รองศาสตราจารย์ ดร.พญ.รัตนา บรรเจิดพงศ์ชัย ได้ใช้ประสบการณ์งานวิจัยที่สะสมไว้มาเรียบเรียงเป็นหนังสือ “ชีวเคมีการตายของเซลล์และการประยุกต์ทางคลินิก” เนื้อหาของหนังสือเล่มนี้ประกอบด้วย ความหมายและชนิดของการตายของเซลล์แบบต่างๆ ได้แก่ การตายแบบอะพอพโทซิส การตายแบบออโตฟากี การตายแบบเน็คโครซิส และการตายแบบมหันตภัยในระยะไมโทซิส เป็นต้น กระบวนการ วิถี กลไกการเกิด และความสัมพันธ์ของการตายของเซลล์แบบต่างๆ ตลอดจนปัจจัยที่มีผลต่อการตายของเซลล์โดยเฉพาะภาวะเครียดออกซิเดชัน โรคที่เกิดจากความผิดปกติจากการตายของเซลล์ได้แก่ มะเร็ง โรคติดเชื้อ โรคการเสื่อมของระบบประสาท เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ลำไส้อักเสบ และยังได้อธิบายถึงกลยุทธ์ที่สามารถนำองค์ความรู้นี้ไปใช้ในการศึกษาและวิจัยเพื่อนำไปสู่การรักษาโรคในทางคลินิก สำหรับบทสุดท้ายผู้เขียนได้ถ่ายทอดประสบการณ์ตรงของงานวิจัยเพื่อให้ความรู้ด้านเทคนิค และวิธีการศึกษาการตายของเซลล์แบบต่างๆ ไว้อย่างละเอียด และยังได้ถ่ายทอดผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับสารสำคัญจากสมุนไพรและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติไว้ด้วย หนังสือเล่มนี้เหมาะสำหรับเป็นตำราทางชีวเคมีเพื่อให้นักศึกษาที่ต้องการเรียนรู้เกี่ยวกับชีวเคมีของการตายของเซลล์ในแง่มุมต่างๆ แนวทางการวิจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อนำไปสู่การค้นพบสารสำคัญและยาเพื่อรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับการตายของเซลล์ จึงนับว่าเป็นหนังสือที่มีคุณค่าทางวิชาการที่สำคัญอีกเล่มหนึ่งในสาขาชีวเคมีที่ควรได้รับการเผยแพร่ต่อไปในวงกว้าง

ศ.ดร.ภญ.บังอร ศรีพานิชกุลชัย
(ศาสตราจารย์ญาณวิทย์)
ที่ปรึกษาศูนย์วิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์สุขภาพจากสมุนไพร
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

กิตติกรรมประกาศ

เหนือสิ่งอื่นใด ผู้นิพนธ์ของขอบพระคุณพระเจ้าผู้ทรงเปี่ยมด้วยความเมตตา นำพา ช่วยเหลือและให้กำลังตลอดการศึกษาทั้งชีวิต ระดับประถมศึกษาตอนต้น ณ โรงเรียนคริสตธรรมวิทยา ประถมศึกษาตอนปลาย-ระดับมัธยมศึกษาตอนต้น ณ โรงเรียนผดุงดรุณี ระดับมัธยมศึกษาตอนปลาย ณ โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา ระดับปริญญาตรี ณ คณะแพทยศาสตร์ (โรงพยาบาลรามาธิบดี) มหาวิทยาลัยมหิดล องค์ความรู้และการฝึกปฏิบัติทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ ในสาขาศัลยศาสตร์ จนได้ประกาศนียบัตรชั้นสูง (ศัลยศาสตร์) จากมหาวิทยาลัยเชียงใหม่และมหาวิทยาลัยมหิดล และได้รับองค์ความรู้ การค้นคว้าวิจัย ในสาขาชีวเคมี จนได้รับปริญญาเอก จากคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ภายใต้การดูแล การฝึกฝน การควบคุมชี้แนะ การแก้ปัญหา และการออกแบบการทดลอง ในการทำวิจัยเพื่อวิทยานิพนธ์จาก ศาสตราจารย์เกียรติคุณ ดร.ประพนธ์ วิไลรัตน์ ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล และคณาจารย์ในภาควิชานี้ในการสอนวิชา ความรู้ ถ่ายทอดประสบการณ์การเรียนรู้ด้วยวิธีการสืบค้นจากเทคโนโลยีสมัยใหม่ต่างๆ ผู้ซึ่งให้โอกาสในการทำการวิจัย และจบการศึกษา ผู้นิพนธ์ขอกราบขอบพระคุณคุณครูและอาจารย์ทุกท่านเป็นอย่างสูง

ตลอดจนงานวิจัยที่ได้ศึกษา วิจัยค้นคว้า เป็นองค์ความรู้ใหม่ ในช่วงการทำงานโดยได้รับการสนับสนุนจากผู้บริหารของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ หัวหน้าภาควิชา คณาจารย์ในภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ให้การสนับสนุน และทุนสนับสนุนสำหรับการทำวิจัย ตั้งแต่เริ่มแรก ตั้งแต่ทุนมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ กองทุนจุลวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ของศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์ณัฐ ภมรประวัติ ทุนจากทบวงมหาวิทยาลัย ทุนจากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ทุนส่งเสริมนักวิจัยรุ่นใหม่ จากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ทุนเมธีวิจัย (รุ่นกลาง) จากสำนักงานคณะกรรมการอุดมศึกษา (สกอ.) ร่วมกับ สกว. และทุนจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ (วช.) รวมทั้งทุนจากสำนักงานพัฒนาการวิจัยการเกษตร (องค์การมหาชน) (สวก.)

ผู้นิพนธ์ขอกราบขอบพระคุณศาสตราจารย์ ดร.ม.ร.ว.ชิษณุสรร สวัสดิวัตน์ หัวหน้าหน่วยวิจัยโครงสร้างและการทำงานของโปรตีน คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล และหัวหน้าห้องปฏิบัติการชีวเคมี สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ รวมทั้งทีมนักวิจัยในหน่วยวิจัยชีวเคมี สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ ได้แก่ ดร.จันทร์กานต์ ศรีสมทรัพย์ และคณะเป็นอย่างสูง ที่ได้สนับสนุนให้ความร่วมมือการวิจัยด้านโปรตีโอมิกส์ ก่อให้มีงานวิจัยที่มีคุณค่า

อีกหนึ่งท่านที่มีพระคุณต่อผู้นิพนธ์ และที่ผู้นิพนธ์ขอกราบขอบพระคุณเป็นพิเศษ คือ ศาสตราจารย์ญาณวิทย์ ดร.ภญ.บังอร ศรีพานิชกุลชัย ปัจจุบันเป็นที่ปรึกษา (อดีตผู้อำนวยการ) ของศูนย์วิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์สุขภาพจากสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และอดีตคณบดี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่กรุณาเป็นที่ปรึกษาในงานวิจัยด้านสมุนไพร สนับสนุน ให้ความร่วมมือในการทำวิจัยด้านสมุนไพร กรุณาให้สารสมุนไพรมาเพื่อทำการทดสอบ วิจัย และช่วยชี้แนะ ให้คำแนะนำที่มีประโยชน์ต่องานวิจัย นอกจากนี้ยังได้กรุณาวิจารณ์ แก้ไข และให้ข้อเสนอแนะที่มีคุณค่าในการนิพนธ์ และเรียบเรียงหนังสือเล่มนี้จนสำเร็จ และโดยเฉพาะอย่างยิ่งได้กรุณาเขียนคำนิยมให้

ผู้นิพนธ์ขอกราบขอบพระคุณศาสตราจารย์ ดร.ไมตรี สุทธจิตต์ ที่ให้การสนับสนุน ในด้านวิชาการ ตั้งแต่เริ่มเข้าทำงานที่ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ให้คำแนะนำในการเขียนหนังสือ รวมทั้งให้โอกาส และถ่ายทอดประสบการณ์ในการทำวิจัยตั้งแต่เริ่มแรก ในขณะที่เป็นแพทย์ใช้ทุน

ความสำเร็จของงานวิจัยทุกโครงการ ล้วนได้รับความร่วมมือและสนับสนุนเป็นอย่างดีจากผู้ร่วมวิจัยทุกท่าน รวมทั้งนักศึกษาในระดับบัณฑิตศึกษา ทั้งระดับปริญญาโท และปริญญาเอก ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และนักศึกษาปริญญาตรี สาขาเทคนิคการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ รวมทั้งทุนที่สนับสนุนนักศึกษาในระดับบัณฑิตศึกษา ได้แก่ ทุนส่งเสริมบัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ปัจจุบันผู้นิพนธ์ได้รับทุนและอาศัยการสนับสนุนจากทุนสนับสนุนในระดับปริญญาเอก ได้แก่ ทุนในโครงการปริญญาเอกกาญจนาภิเษก (คปก.) และ ร่วมทุนกับมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลล้านนา ทุนร่วมสนับสนุนจากภาคเอกชน ได้แก่ โครงการพัฒนานักวิจัยและงานวิจัยเพื่ออุตสาหกรรม (พวอ.) ระดับปริญญาเอก และระดับปริญญาโท ซึ่งภาคอุตสาหกรรมผู้ร่วมให้ทุน ได้แก่ บริษัทโพรแลค (ประเทศไทย) จำกัด โดยการสนับสนุนและร่วมมือกับ ดร.อัศวิน วัฒนปราโมทย์ ซึ่งเป็นผู้ให้การสนับสนุนในภาคเอกชน ทำให้การทำวิจัยสามารถรุดหน้า ก้าวหน้าออกไป และตอบโจทย์วิจัยของภาคอุตสาหกรรม พิสูจน์ผลและฤทธิ์ของสมุนไพร ในเชิงต้านมะเร็ง ต้านเบาหวาน และต้านการแก่ ซึ่งเป็นโรคเรื้อรังที่ไม่ติดต่อ (non-communicable diseases) เป็นสาเหตุการตายในระดับต้นๆ จัดเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของสังคมที่มีประชากรในวัยสูงอายุเพิ่มมากขึ้น ทั้งในประเทศไทยและประชาคมทั่วโลก เป้าหมายคือการผลิตอาหารเสริมเพื่อสุขภาพ ป้องกันการเกิดโรค และการรักษาโรค

การสั่งสอนจากคุณครูตั้งแต่วัยเยาว์ และคณาจารย์ในสมัยเรียนในมหาวิทยาลัย และการสนับสนุนให้ความร่วมมือจากเพื่อนร่วมงาน นักศึกษา ผู้ให้ทุน เจ้าหน้าที่ในภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เพื่อให้การทำงานวิจัยต่างๆ สำเร็จสมบูรณ์ จนได้รับการตีพิมพ์ในวารสารวิจัย วารสารวิชาการ และหนังสือ ทั้งในระดับชาติและนานาชาติ จึงทำให้ผู้นิพนธ์สามารถทำการสังเคราะห์ วิเคราะห์ สั่งสม รวบรวมองค์ความรู้ ทำการบันทึก และจัดพิมพ์เป็นหนังสือเรื่อง ชีวเคมีการตายของเซลล์และการประยุกต์ทางคลินิก (Biochemistry of Cell Deaths and Clinical Applications) สำเร็จได้ ผู้นิพนธ์จึงขอกราบขอบพระคุณ และขอบคุณทุกท่าน มา ณ ที่นี้ อีกครั้งหนึ่ง

หนังสือเล่มนี้สามารถใช้เพื่อประกอบในการเรียนการสอนกระบวนวิชาการตายของเซลล์ (พ.ชค.303851) ในระดับบัณฑิตศึกษา ทั้งระดับปริญญาโท และปริญญาเอก ณ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ สามารถใช้อ้างอิง เพื่อทำความเข้าใจทฤษฎีการตายของเซลล์ และการประยุกต์ใช้ในทางคลินิก ที่ได้รวบรวมอย่างทันสมัย และเป็นปัจจุบันจากวารสารวิชาการ และงานวิจัย และสามารถใช้เพื่อปฏิบัติการ มีรายละเอียดขั้นตอนการทำการทดลองกับเซลล์เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ สามารถใช้อ้างอิงได้จากประสบการณ์งานวิจัยของผู้นิพนธ์เอง

นอกจากนี้ ผู้นิพนธ์ขอขอบคุณอาจารย์ 2 ท่านเป็นพิเศษ ได้แก่ ผศ.ดร.ปิยะวรรณ บุญโพธิ์ แขนงวิชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และ อ.ดร.ธัญญลักษ์ พิทักษ์ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ได้กรุณาตรวจพิสูจน์อักษรให้ ส่วนรูปภาพบางส่วนนั้นได้รับการอนุเคราะห์ช่วยเหลือจากเจ้าหน้าที่โสตทัศนูปกรณ์ของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ซึ่งผู้นิพนธ์ขอขอบคุณมา ณ ที่นี้ด้วย

ในท้ายนี้ที่สำคัญยิ่ง ผู้นิพนธ์ขอกราบขอบพระคุณบุพการีทั้งสองท่านที่ได้เลี้ยงดูให้เติบโต สั่งสอนให้มีความรู้ส่งเสริมการเรียน และสอนให้เป็นคนที่จิตใจรับใช้สังคม ประกอบอาชีพเป็นผู้ให้ความรู้ และทำวิจัยเพื่อหาองค์ความรู้ใหม่ๆ รวมทั้งน้องชายทั้ง 2 คน กับน้องสาว ตลอดจนพี่น้องในองค์พระเยซูคริสต์ที่ได้อธิษฐานเผื่อ ทำให้ผู้นิพนธ์มีกำลัง สุขภาพที่ดี และจิตใจที่ได้รับการเสริมกำลังใหม่ทุกวัน ผ่านทางพระคำพระเจ้า และคำหนุนใจ ทำให้มีกำลังใจจึงทำให้หนังสือเล่มนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ ผู้นิพนธ์ขอกราบขอบพระคุณ และขอบคุณทุกๆ ท่านมา ณ ที่นี้ และขอที่จะเป็นการถวายเกียรติแด่พระเจ้า ผู้ทรงรัก เมตตา และให้สติปัญญา รวมทั้งการสร้างเสริมชีวิตมาจวบจนทุกวันนี้

รศ.ดร.พญ.รัตนา บรรเจิดพงศ์ชัย
ตุลาคม 2561

กิตติกรรมประกาศ (ฉบับปรับปรุง)

ผู้นิพนธ์ขอขอบกราบขอบพระคุณ ผู้มีส่วนช่วยเหลือผู้นิพนธ์ ดังต่อไปนี้

ศาสตราจารย์ (เกียรติคุณ) ดร.ประพนธ์ วิไลรัตน์ ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ศาสตราจารย์ (เกียรติคุณ) ดร.ม.ร.ว.ชิษณุสรร สวัสดิวัตน์ หัวหน้าหน่วยวิจัยโครงสร้างและการทำงานของโปรตีน คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล และหัวหน้าห้องปฏิบัติการชีวเคมี สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

ศาสตราจารย์ญาณวิทย์ ดร.ภญ.บังอร ศรีพานิชกุลชัย ปัจจุบันเป็นที่ปรึกษา (อดีตผู้อำนวยการ) ของศูนย์วิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์สุขภาพจากสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และอดีตคณบดีคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ศาสตราจารย์ (เกียรติคุณ) ดร.ไมตรี สุทธจิตต์ อดีตหัวหน้าภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และอดีตคณบดีคณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยพะเยา

ผู้ร่วมวิจัยทุกท่าน คณาจารย์และเจ้าหน้าที่รวมทั้งนักศึกษาในที่ปรึกษาในระดับบัณฑิตศึกษาทั้งระดับปริญญาโท และปริญญาเอก ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และนักศึกษาปริญญาตรี สาขาเทคนิคการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ รวมทั้งแหล่งทุนที่สนับสนุนนักศึกษาในระดับบัณฑิตศึกษา ได้แก่ ทุนส่งเสริมบัณฑิต และทุนสนับสนุนการวิจัยจากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ทุนจากกองทุนสนับสนุนการวิจัย ทุนโครงการปริญญาเอกกาญจนาภิเษก (คปก.) และร่วมทุนกับมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลล้านนา ทุนร่วมสนับสนุนจากภาคเอกชน ได้แก่ โครงการพัฒนานักวิจัยและงานวิจัยเพื่ออุตสาหกรรมระดับปริญญาเอก (พวอ.) ซึ่งภาคอุตสาหกรรมผู้ร่วมให้ทุน ได้แก่ บริษัทโพรแลค (ประเทศไทย) จำกัด โดยความร่วมมือกับ ดร.อัศวิน วัฒนปราโมทย์ ประธานกรรมการบริหารของบริษัท ซึ่งเป็นผู้จัดหาสารตัวอย่างสมุนไพรในการศึกษาวิจัย

หนังสือเล่มนี้ใช้ประกอบการเรียนการสอนกระบวนวิชาการตายของเซลล์ (พ.ชค.303851) และกระบวนวิชาชีวเคมีโมเลกุล (พ.ชค.303701) ระดับบัณฑิตศึกษา ทั้งระดับปริญญาโท และปริญญาเอก ณ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ สามารถใช้อ้างอิง เพื่อทำความเข้าใจทฤษฎีการตายของเซลล์ชนิดต่างๆ โดยได้ปรับปรุงจากการพิมพ์ครั้งที่ 1 โดยเพิ่มข้อมูลที่ก้าวหน้า ยกตัวอย่าง เช่น การตายแบบเฟอร์ร็อพโทซิส และอ้างอิงเอกสารที่ทันสมัย สามารถนำไปศึกษาต่อยอดความรู้ที่รุดหน้า เจริญมากขึ้นได้อย่างต่อเนื่อง การศึกษาการตายของเซลล์มีประโยชน์ทางการแพทย์ เพื่อยับยั้ง หรือกระตุ้นการตายในโรคต่างๆ ที่มีการตายเกิดขึ้นอย่างไม่สมดุล ผู้นิพนธ์ได้ปรับปรุง

บทที่ 7 เรื่องการตายของเซลล์กับโรค (Cell Death and Diseases) โดยยกตัวอย่างโรคบางชนิด และมีข้อมูลทางคลินิกช่วยเสริมเพื่อจะเปรียบเทียบมุมมองทางคลินิก กับมุมมองทางชีวเคมีและการตายของเซลล์

ในบทที่ 8 แสดงวิธีการปฏิบัติ การทดลองในห้องปฏิบัติการ มีรายละเอียดขั้นตอนต่างๆ โดยละเอียด ได้แก่ การทดลองกับเซลล์เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ การศึกษากลไกการตาย ซึ่งอ้างอิงจากประสบการณ์งานวิจัยของผู้นิพนธ์เอง

ท้ายสุดนี้ ผู้นิพนธ์ขอขอบคุณอาจารย์ นพ.ชญาศักดิ์ วันทนียวงค์ อาจารย์แพทย์ประจำศูนย์โรคสมองภาคเหนือ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ที่กรุณาเขียนข้อมูลเชิงคลินิก เรื่องโรคเสื่อมของระบบประสาทในแง่ของ อุบัติการณ์ สาเหตุ พยาธิสรีรวิทยา อาการแสดง และการรักษา ยกตัวอย่าง ได้แก่ โรคพาร์กินสัน โรคอัลซไฮเมอร์ และโรคฮันติงตัน

ท้ายนี้ที่สำคัญยิ่ง ผู้นิพนธ์ขอขอบพระคุณพระเจ้าผู้ทรงเปี่ยมด้วยพระเมตตา พระกรุณา ทรงนำพาช่วยเหลือและประทานสติปัญญา กำลัง ในการทำหน้าที่ในอาชีพการงาน ในฐานะอาจารย์ตลอดมา รวมทั้งการเขียนหนังสือเล่มนี้ และท้ายสุดนี้ ขอกราบขอบพระคุณบุพการีทั้งสองท่านและครอบครัวที่เป็นกำลังใจ และทำให้ต้องจัดลำดับของกิจกรรมที่จะทำในแต่ละวัน และอธิษฐานเผื่อตลอดมา

รศ.ดร.พญ.รัตนา บรรเจิดพงศ์ชัย
ธันวาคม 2563

สารบัญ

		หน้า
คำนำ		ก
คำนิยม		ข
กิตติกรรมประกาศ		ค
กิตติกรรมประกาศ (ฉบับปรับปรุง)		จ
บทที่ 1	ชนิดการตายและกลไกการตายของเซลล์ (Types of Cell Death and Mechanisms of Cell Death)	1
1.1	บทนำ	2
1.2	การแบ่งชนิดการตายโดยอาศัยกลไกในระดับโมเลกุล	4
1.2.1	การตายแบบอะพอพโทซิสที่ผ่านวิถีภายนอก (Extrinsic pathway)	7
1.2.2	การตายแบบอะพอพโทซิสที่ผ่านทางวิถีภายใน (Intrinsic pathway)	9
1.2.3	การตายแบบเน็คครอ็อพโทซิส (Necroptosis)	11
1.2.4	การตายแบบออโตฟากี (Autophagic cell death)	13
1.2.5	การตายแบบมหันตภัยในระยะไมโทซิส (Mitotic catastrophe)	14
1.2.6	การตายแบบอะนอยคิส (Anoikis)	16
1.2.7	การตายแบบเอนโทซิส (Entosis)	17
1.2.8	การตายแบบพาร์ธานาทอส (Parthanatos)	17
1.2.9	การตายแบบไพร็อพโทซิส (Pyroptosis)	18
1.2.10	การตายแบบเนทโทซิส (Netosis)	19
1.2.11	การตายในกระบวนการคอร์นนิฟิเคชัน (Cornification)	20
1.2.12	การตายแบบอองโคซิส (Oncosis)	21
1.2.13	การตายแบบเฟอร์ร็อพโทซิส (Ferroptosis)	22
1.3	ประเด็นที่ควรคำนึงถึง	28
1.4	บทสรุป	30
1.5	เอกสารอ้างอิง	30
บทที่ 2	กระบวนการออโตฟากีกับการตายแบบออโตฟากี (Autophagy and Autophagic Cell Death)	35
2.1	บทนำ	36
2.2	ขั้นตอนการเกิดกระบวนการออโตฟากี	36

2.3 กลไกการเกิดกระบวนการออโตฟากี 38
2.3.1 การสร้างฟาโกฟอร์ (phagophore) 40
2.3.2 การคอนจูเกต (conjugation) ระหว่างโปรตีน Atg5-Atg12 42
2.3.3 การคัดเลือกสารเพื่อการสลายในกระบวนการออโตฟากี 44
2.3.4 การหลอมรวม (fusion) ระหว่างออโตฟาโกโซมและไลโซโซม 45
2.4 การควบคุมกระบวนการออโตฟากีโดยโปรตีน Rab 46
2.5 การสื่อสัญญาณเพื่อควบคุมกระบวนการออโตฟากี 48
2.6 ความสัมพันธ์ระหว่างกระบวนการออโตฟากีและการตายแบบอะพอพโทซิส 55
2.7 การสื่อสัญญาณทางวิถี transforming growth factor-beta (TGF-beta) 56
2.8 กระบวนการตายแบบออโตฟากีในการตอบสนองต่อการทำลายดีเอ็นเอ 60
2.9 บทบาทการสื่อสัญญาณของสารอนุมูลอิสระ (ROS) ในกระบวนการออโตฟากี 63
2.10 สารธรรมชาติที่มีผลต่อกระบวนการออโตฟากี 65
2.11 บทสรุป 67
2.12 เอกสารอ้างอิง 69

บทที่ 3 กระบวนการตายแบบเน็คครอ็อพโทซิส (Necroptosis) 75
3.1 บทนำ 76
3.2 การกระตุ้นกระบวนการตายแบบเน็คครอ็อพโทซิส 76
3.2.1 สิ่งกระตุ้นให้เซลล์ตายโดยกระบวนการตายแบบเน็คครอ็อพโทซิส 77
3.2.2 บทบาทของโปรตีนตัวรับชนิด pathogen recognition receptors (PRRs) 80
3.3 โปรตีนตัวรับการตายกับการตายแบบเน็คครอ็อพโทซิส 85
3.4 การสื่อสัญญาณของเน็คโครโซม (necrosome) 90
3.5 ปัจจัยที่มีผลต่อกระบวนการตายแบบเน็คครอ็อพโทซิส 91
3.5.1 คำจำกัดความของพลังงานชีวภาพ (Bioenergetics) 91
3.5.2 ความสำคัญของพลังงานชีวภาพต่อการตายแบบเน็คครอ็อพโทซิส 92
3.5.3 บทบาทของสารอนุมูลอิสระต่อกระบวนการตายแบบเน็คครอ็อพโทซิส 95
3.5.4 บทบาทของ Lysosomal membrane permeability (LMP) 99
3.6 การกำจัดเซลล์ที่ตายโดยกระบวนการตายแบบเน็คครอ็อพโทซิส 101
3.6.1 ลักษณะของเซลล์ที่ตายโดยกระบวนการตายแบบเน็คครอ็อพโทซิส 101
3.6.2 การกระตุ้นโปรตีน CYLD กับกระบวนการตายแบบเน็คครอ็อพโทซิส 102
3.7 บทบาทของกระบวนการตายของเซลล์แบบเน็คครอ็อพโทซิสในภาวะปกติและการเกิดโรค 103
3.8 บทบาทของโปรตีน RIP1 103
3.8.1 บทบาทของ RIP1 ในการตายแบบเน็คครอ็อพโทซิสผ่านทางโปรตีนตัวรับการตาย 104
3.8.2 การสื่อสัญญาณของวิถี RIP1-RIP3-MLKL-PGAM5-Drp1 ในการตายเน็คครอ็อพโทซิส 105
3.8.3 โปรตีน RIP1 ปกป้องเซลล์จากการตายแบบเน็คครอ็อพโทซิสและ/หรืออะพอพโทซิส 106
3.9 บทบาทของเอนไซม์ไคเนส RIP3 ในการตายแบบเน็คครอ็อพโทซิส 107
3.10 สารพฤกษเคมีจากพืชสมุนไพรกับกระบวนการตายแบบเน็คครอ็อพโทซิส 111

3.11 บทสรุป 112
3.12 เอกสารอ้างอิง 113

บทที่ 4 การตายของเซลล์และภาวะเครียดร่างแหเอนโดพลาซึม (Cell Death and Endoplasmic Reticulum Stress) **119**

4.1 บทนำ 120
4.2 การควบคุมการม้วนพับของโปรตีนในร่างแหเอนโดพลาซึม 122
4.3 กระบวนการตอบสนองแบบ unfolded protein response (UPR) 123
4.4 ภาวะเครียดร่างแหเอนโดพลาซึมและการตายของเซลล์ 129
4.4.1 โปรตีน Bip/GRP78 129
4.4.2 โปรตีน IRE1 (Inositol-requiring gene-1) 131
4.4.3 เอนไซม์ PERK (PKR-like ER kinase) 131
4.4.4 ปัจจัยการถอดรหัส ATF6 (Activating transcription factor 6) 131
4.4.5 โปรตีน CHOP/GADD153 132
4.4.6 เอนไซม์ eIF2allpha kinases (Eukaryote initiation factor alpha kinases) 133
4.4.7 โปรตีน HSP90 (heat shock protein 90) 134
4.4.8 เอนไซม์คาสเพส-12 134
4.5 ร่างแหเอนโดพลาซึมและอวัยวะเซลล์อื่นที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิส 136
4.5.1 โปรตีนในไมโทคอนเดรียกับกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิส 136
4.5.2 บทบาทของโปรตีนในตระกูล Bcl-2 และร่างแหเอนโดพลาซึม 137
4.5.3 โปรตีน p53 และภาวะเครียดร่างแหเอนโดพลาซึม 139
4.6 บทบาทของอาหารที่มีไขมันสูงกับภาวะเครียดร่างแหเอนโดพลาซึมในกระบวนการเกิดมะเร็ง 140
4.7 สารสกัดจากธรรมชาติและการตายที่มีภาวะเครียดร่างแหเอนโดพลาซึม 142
4.8 บทสรุป 146
4.9 เอกสารอ้างอิง 147

บทที่ 5 การตายของเซลล์และภาวะเครียดออกซิเดชัน (Cell Death and Oxidative Stress) **151**

5.1 บทนำ 152
5.2 ภาวะเครียดออกซิเดชันและไมโทคอนเดรีย 155
5.3 กลูตาไธโอน (Glutathione) และการตายของเซลล์ 156
5.3.1 โครงสร้างและหน้าที่ของกลูตาไธโอน 156
5.3.2 กลูตาไธโอนและการอยู่รอดของเซลล์ 157
5.3.3 สมดุลของกลูตาไธโอนในไซโทพลาซึมและไมโทคอนเดรีย 158
5.4 ภาวะเครียดออกซิเดชันและภาวะเครียดร่างแหเอนโดพลาซึม (Oxidative and ER stresses) 161
5.5 การสื่อสัญญาณรีด็อกซ์และบทบาทของกลูตาไธโอนในการตายของเซลล์ 170
5.5.1 กลูตาไธโอน การทำลายอนุมูลอิสระ และวงจรการนำกลับมาใช้ใหม่ 171
5.5.2 บทบาทของกลูตาไธโอนในการสื่อสัญญาณการตาย 172

5.6 ปฏิกิริยาโปรตีน กลูตาไธโอนิลเลชัน (Protein glutathionylation) และการตายของเซลล์ 173
5.6.1 บทบาท หน้าที่และความสำคัญของกลูตารีด็อกซิน (Glutaredoxins) 175
5.6.2 ชนิดของกลูตาไธโอรีด็อกซิน 176
5.6.3 การควบคุมการเกิดปฏิกิริยาของโปรตีน-กลูตาไธโอนิลเลชัน 176
5.7 บทบาทของสารอนุมูลอิสระ และกลูตาไธโอนในการตายชนิดต่างๆ ของเซลล์ 177
5.7.1 บทบาทของสารอนุมูลอิสระในกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิส 178
5.7.2 บทบาทของสารอนุมูลอิสระในกระบวนการตายแบบออโตฟากี 181
5.7.3 บทบาทของสารอนุมูลอิสระกับกระบวนการตายแบบเน็คครอ็พโทซิส 182
5.7.4 บทบาทของสารอนุมูลอิสระกับกระบวนการตายแบบเฟอร์ร็อพโทซิส 183
5.8 บทบาทของภาวะเครียดออกซิเดชันและกลูตาไธโอนในทางคลินิก 183
5.8.1 บทบาทของกลูตาไธโอน สารออกซิแดนท์ และสารแอนติออกซิแดนท์ในโรคมะเร็ง 183
5.8.2 บทบาทของกลูตาไธโอนในโรคเซลล์ประสาทเสื่อม (Neurodegenerative diseases) 188
5.8.3 บทบาทของกลูตาไธโอนในโรคเบาหวาน (Diabetes mellitus) 193
5.8.4 บทบาทของกลูตาไธโอนในโรคตับ (Liver diseases) 194
5.9 สารจากธรรมชาติในการทำหน้าที่ต้านอนุมูลอิสระ และเหนี่ยวนำการตายในเซลล์มะเร็ง 196
5.10 บทสรุป 212
5.11 เอกสารอ้างอิง 213

บทที่ 6 การตายของเซลล์ในโรคมะเร็ง (Cell Death in Cancer) 223
6.1 บทนำ 224
6.2 กลไกการตายแบบอะพอพโทซิส 225
6.2.1 เอนไซม์คาสเพสเป็นโมเลกุลตัวกลางในการทำให้เซลล์ตาย 225
6.2.2 วิถีของการกระตุ้นเอนไซม์คาสเพส 227
6.3 กระบวนการตายแบบอะพอพโทซิสและโรคมะเร็ง 232
6.4 วิถีการสื่อสัญญาณของกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิสในการรักษามะเร็ง 240
6.4.1 วิถีการสื่อสัญญาณในการรักษาโรคมะเร็ง 242
6.4.2 การสื่อสัญญาณในการต้านกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิสในการรักษาโรคมะเร็ง 250
6.5 การตายของเซลล์มะเร็งที่ไม่ใช่แบบอะพอพโทซิสและไม่อาศัยคาสเพส 259
6.5.1 การตายแบบออโตฟากีในเซลล์มะเร็ง 260
6.5.2 การตายแบบเน็คครอ็พโทซิสในเซลล์มะเร็ง 269
6.5.3 การตายแบบเฟอร์ร็อพโทซิสในเซลล์มะเร็ง 277
6.6 บทบาทของไมโครอาร์เอ็นเอ (miRNAs) กับโรคมะเร็ง 280
6.6.1 โมเลกุลใหม่: ล็อก นิวคลีอิค (Locked nucleic acids, LNA) 283
6.6.2 ไมโครอาร์เอ็นเอ (miRNAs) 284
6.7 งานวิจัยโรคมะเร็ง บทบาทของสมุนไพร และโปรตีน Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) 286
6.8 การประยุกต์ทางคลินิก 290

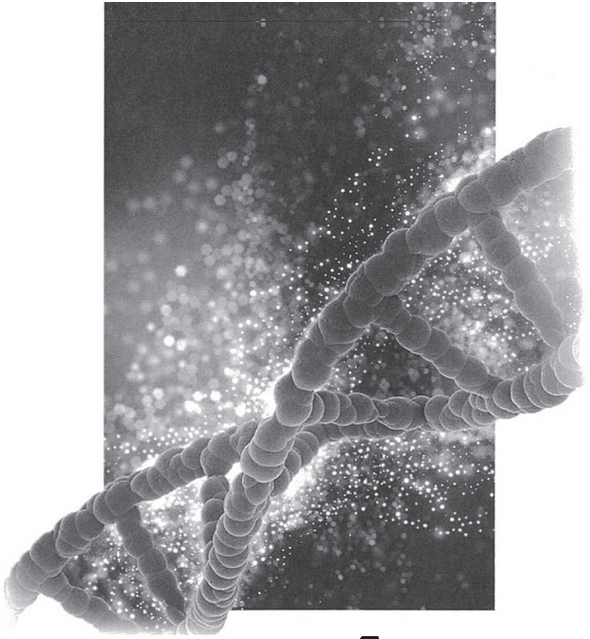
6.9 บทสรุป 296
6.10 เอกสารอ้างอิง 297

บทที่ 7 โรคที่เกิดจากความผิดปกติของกระบวนการตายของเซลล์ (Abnormal Cell Death-related Diseases) **305**
7.1 บทนำ 306
7.2 โรคและการตายของเซลล์ที่มีการควบคุม 307
7.2.1 โรคการเสื่อมของระบบประสาท (Neurodegenerative diseases) 308
7.2.2 โรคติดเชื้อ (Infectious diseases) 322
7.2.3 โรคทางจิตเวช (Psychiatric diseases) 336
7.2.4 โรคของระบบภูมิคุ้มกัน (Immunological diseases) 341
7.2.5 โรคของระบบหลอดเลือดและหัวใจ (Cardiovascular diseases) 348
7.2.6 โรคลำไส้อักเสบ (Inflammatory bowel diseases, IBDs) 358
7.3 บทบาทของไมโทคอนเดรียกับโรคต่างๆ โดยสรุป 362
7.4 กลยุทธ์ในการรักษาโรคที่เกิดจากการตายแบบอะพอพโทซิส ออโตฟากี และเน็คครอ็พโทซิส 363
7.4.1 กระบวนการตายแบบอะพอพโทซิส 364
7.4.2 กระบวนการตายแบบออโตฟากี 365
7.4.3 กระบวนการตายแบบเน็คครอ็พโทซิส 377
7.4.4 ทฤษฎีการจำกัดพลังงาน (Calorie restriction) กับบทบาทของไมโทคอนเดรีย 378
7.5 กระบวนการตายชนิดอื่นที่สามารถใช้ประโยชน์เพื่อการรักษาโรค 380
7.6 บทสรุป 383
7.7 เอกสารอ้างอิง 384

บทที่ 8 เทคนิคสำหรับศึกษากระบวนการตาย (Techniques for Cell Death Studying) **391**
8.1 บทนำ 392
8.2 กระบวนการตายอะพอพโทซิส 392
8.2.1 ลักษณะทางกายภาพและชีวเคมีของเซลล์ที่เกิดกระบวนการอะพอพโทซิส 392
8.2.2 กลไกการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส 394
8.3 แนวทางในการตรวจวัดเซลล์ตายโดยกระบวนการตายอะพอพโทซิส 400
8.3.1 การสังเกตลักษณะรูปร่างเซลล์ตายแบบอะพอพโทซิสโดยกล้องจุลทรรศน์ 401
8.3.2 การตรวจวัดเซลล์ที่ตายแบบอะพอพโทซิสโดยใช้แอนเน็กซิน ไฟว์ 403
8.3.3 การตรวจศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อหุ้มชั้นนอกของไมโทคอนเดรีย 405
8.3.4 การตรวจวัดกัมมันตภาพของเอนไซม์คาสเพส-8, -9 และ -3 407
8.3.5 การตรวจหาการผลิตสารอนุมูลอิสระ 409
8.3.6 การตรวจดีเอ็นเอที่แตกหัก 412
8.3.7 การตรวจวัดโปรตีนที่เกี่ยวข้องในการตายแบบอะพอพโทซิส โดยวิธีอิมมูโนบล็อท 414
8.3.8 การเลี้ยงเซลล์มะเร็งที่เกาะให้เป็นเซลล์ลอยและทดสอบความเป็นพิษของสาร 419

8.3.9 การศึกษาการแสดงออกของจีนในวิถีการตายโดยเทคนิคชีวเคมีโมเลกุล 420
8.3.10 ศึกษาผลของสารพฤกษเคมี หรือยาเคมีบำบัดต่อวัฏจักรของเซลล์ 421
8.3.11 ผลของสารพฤกษเคมีหรือยาเคมีบำบัด ต่อระดับแคลเซียมไอออนในเซลล์ 425
8.3.12 ผลของสารพฤกษเคมีต่อโปรตีโอมิกส์ (proteomics) ของเซลล์มะเร็งที่ตาย 426
8.4 เทคนิคในการตรวจวัดเซลล์ตายโดยกระบวนการตายของเซลล์แบบออโตฟากี 438
8.4.1 การดูรูปร่างของเซลล์ที่ตายแบบออโตฟากีโดยใช้กล้องจุลทรรศน์แบบทรานสมิชชัน 438
8.4.2 การตรวจ Green fluorescence protein (GFP)-LC3 โดยกล้องจุลทรรศน์ฟลูโอเรสเซนส์ 440
8.4.3 การตรวจหาการเปลี่ยนรูปของโปรตีน LC3-I ไปเป็น LC3-II 441
8.4.4 การตรวจการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนที่เกิดขึ้นในกระบวนการออโตฟากี 442
8.5 การตรวจวัดเซลล์ที่ตายโดยกระบวนการตายของเซลล์แบบเน็คครอ็พโทซิส 450
8.6 การวิเคราะห์ทางสถิติ 451
8.7 บทสรุป 451
8.8 เอกสารอ้างอิง 452

Glossary (นิยามคำศัพท์) **455**
คำย่อ **461**
ดรรชนีอังกฤษ **475**
ดรรชนีไทย **513**



บทที่ 1
ชนิดการตายและกลไกการตายของเซลล์
(Types of Cell Death and Mechanisms of Cell Death)

1.1 บทนำ

1.2 การแบ่งชนิดการตายโดยอาศัยกลไกในระดับโมเลกุล

1.2.1 การตายแบบอะพอพโทซิสที่ผ่านวิถีภายนอก (Extrinsic pathway)

1.2.2 การตายแบบอะพอพโทซิสที่ผ่านทางวิถีภายใน (Intrinsic pathway)

1.2.3 การตายแบบเน็คครอ็อพโทซิส (Necroptosis)

1.2.4 การตายแบบออโตฟากี (Autophagic cell death)

1.2.5 การตายแบบมหันตภัยในระยะไมโทซิส (Mitotic catastrophe)

1.2.6 การตายแบบอะนอยคิส (Anoikis)

1.2.7 การตายแบบเอนโทซิส (Entosis)

1.2.8 การตายแบบพาร์ธานาทอส (Parthanatos)

1.2.9 การตายแบบไพร็อพโทซิส (Pyroptosis)

1.2.10 การตายแบบเนทโทซิส (Netosis)

1.2.11 การตายในกระบวนการคอร์นนิฟิเคชัน (Cornification)

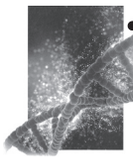
1.2.12 การตายแบบอองโคซิส (Oncosis)

1.2.13 การตายแบบเฟอร์ร็อพโทซิส (Ferroptosis)

1.3 ประเด็นที่ควรคำนึงถึง

1.4 บทสรุป

1.5 เอกสารอ้างอิง



1.1 บทนำ

เซลล์เป็นหน่วยเล็กที่สุด เป็นพื้นฐานทางโครงสร้าง และการทำหน้าที่ของสิ่งมีชีวิตทุกชนิด สิ่งมีชีวิตที่เล็กที่สุดประกอบด้วยเซลล์เพียงเซลล์เดียว ขณะที่สิ่งมีชีวิตที่มีความซับซ้อนขึ้น ประกอบด้วยหลายเซลล์ ดังเช่น มนุษย์ที่มีอย่างน้อย 10^{14} เซลล์

เซลล์แต่ละชนิด มีโครงสร้างพื้นฐานที่เหมือนกัน ได้แก่ เยื่อหุ้มเซลล์ ทำหน้าที่กำหนดขอบเขตของเซลล์ ที่เยื่อหุ้มเซลล์มีโปรตีนทำหน้าที่ช่วยขนส่งสารเข้าออกเซลล์ (transporter) รวมทั้งมีโปรตีนตัวรับ (receptors) ซึ่งทำหน้าที่ช่วยในกระบวนการสื่อสัญญาณต่างๆ จากภายนอกเข้าสู่ภายใน หรือ จากภายในออกสู่ภายนอกเซลล์ ยกตัวอย่าง เช่น โปรตีนตัวรับชนิดอินทีกริน (integrins)

ภายในไซโทพลาซึมของเซลล์ยูคาริโอตจะประกอบไปด้วยอวัยวะเซลล์ (organelles) ต่างๆ ได้แก่ นิวเคลียส ไมโทคอนเดรีย ร่างแหเอนโดพลาซึม (endoplasmic reticulum) ไลโซโซม แวคิวโอล ไรโบโซม เซนทรีโอ ไซโตสเกเลตัล และกอลจิคอมเพล็กซ์ ซึ่งในที่นี้จะขอยกตัวอย่างอวัยวะเซลล์ที่สำคัญและมีความเกี่ยวข้องโดยตรงกับกลไกการตายของเซลล์ ดังนี้

นิวเคลียสหรือนิวคลีออยด์ ภายในประกอบด้วยส่วนที่เป็นจีโนม ได้แก่ สารพันธุกรรม หรือ ดีเอ็นเอ และส่วนที่ไม่ใช่จีโนมซึ่งได้แก่ โปรตีนหลายชนิดที่เกาะตัวอยู่กับดีเอ็นเอ นิวเคลียสมีบทบาทสำคัญในการสังเคราะห์เอ็มอาร์เอ็นเอ ด้วยกระบวนการถอดรหัส (transcription) และการสังเคราะห์โปรตีนจากเอ็มอาร์เอ็นเอ ด้วยกระบวนการแปลรหัส (translation) ดังนั้นจึงเป็นอวัยวะเซลล์ที่ทำหน้าที่ร่วมกับไรโบโซมในการสังเคราะห์โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกลไกการตายของเซลล์ นอกจากนี้ความผิดปกติของกระบวนการสังเคราะห์สารพันธุกรรมในนิวเคลียสสามารถกระตุ้นให้เซลล์เกิดการตายได้หากไม่มีการซ่อมแซมที่ถูกต้อง

ไมโทคอนเดรีย เป็นอวัยวะเซลล์ที่มีเยื่อหุ้ม 2 ชั้น เยื่อหุ้มชั้นในมีลักษณะพับทบ เรียกว่า คริสตี้ ภายในบรรจุของเหลว (เมทริกซ์) ที่ประกอบด้วยเอนไซม์ ดีเอ็นเอ ไรโบโซม และแกรนูล ไมโทคอนเดรียมีบทบาทสำคัญในการผลิตสารประกอบที่มีพลังงานสูง หรือ อะดีโนซีน ไตรฟอสเฟต (เอทีพี) เพื่อใช้เป็นแหล่งพลังงานของเซลล์ ในกระบวนการผลิตเอทีพีของไมโทคอนเดรียจะทำให้เกิดความต่างศักย์ระหว่างภายในเมทริกซ์และช่องว่างระหว่างเยื่อหุ้ม (intermembranous space) การสูญเสียความต่างศักย์ที่เยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียและการหลั่งโปรตีน เช่น ไซโตโครมซี จากไมโทคอนเดรียเป็นกลไกหนึ่งที่สำคัญสำหรับการตายแบบอะพอพโทซิสที่ผ่านทางวิถีภายใน (intrinsic pathway)

ร่างแหเอนโดพลาซึม มี 2 ชนิด คือ ร่างแหเอนโดพลาสซึมชนิดหยาบ (มีไรโบโซมเกาะที่ผิวด้านนอก) และร่างแหเอนโดพลาสซึมชนิดเรียบ เป็นอวัยวะเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการลำเลียงโปรตีนที่สร้างจากไรโบโซมเพื่อขนส่งออกไปใช้นอกเซลล์ นอกจากนี้ยังทำหน้าที่เก็บสะสมแคลเซียมไอออนเพื่อใช้ในการควบคุมการส่งสัญญาณภายในเซลล์ รวมถึงการควบคุมกลไกการตายแบบอะพอพโทซิส

ไลโซโซม มีลักษณะเป็นถุงขนาดเล็กที่มีเยื่อหุ้มชั้นเดียว ภายในบรรจุเอนไซม์ไฮโดรไลติก (hydrolytic enzyme) สำหรับย่อยโปรตีน ไขมัน กรดนิวคลีอิกและพอลิแซ็คคาไรด์ เป็นอวัยวะเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการตายแบบออโตฟากีและการตายแบบเอนโทซิส โดยการย่อยสลายโปรตีน อวัยวะเซลล์ หรือเซลล์ที่ถูกบรรจุอยู่ในถุงแวคิวโอลภายในเซลล์ที่เกิดกระบวนการออโตฟากีและเอนโทซิส

กระบวนการตายของเซลล์มีความสำคัญต่อการดำรงชีวิตของสิ่งมีชีวิต หากไม่มีการตายของเซลล์อาจจะส่งผลให้ผิวหนังของมนุษย์มีขนาดพื้นที่ถึง 2 ตารางกิโลเมตร หรือมีลำไส้ยาวถึง 16 กิโลเมตรและมีไขกระดูกหนักถึง 2 ตัน ซึ่งเป็นปริมาณที่มากเกินไปสำหรับมนษุย์[1]

เซลล์บางชนิดที่เกิดกระบวนการตายอาจจะยังสามารถทำหน้าที่ต่อไปได้ เช่น กระบวนการตายของเซลล์เม็ดเลือดแดงหลังจากการสูญเสียนิวเคลียสและไมโทคอนเดรีย เซลล์เม็ดเลือดแดงยังคงสามารถทำงานได้อยู่ เช่นเดียวกับเซลล์เคอราติโนไซต์ (keratinocytes)

การตายของเซลล์เป็นกระบวนการทางแคแทบอลิซึมในเชิงชีวเคมี การแบ่งชนิดของกระบวนการตายของเซลล์โดยอาศัยเฉพาะรูปร่างของเซลล์ อาจทำให้เกิดความผิดพลาดได้ ดังนั้น จำเป็นต้องอาศัยองค์ประกอบอื่นด้วย เช่น การทำงานของโปรตีโอไลติคเอนไซม์ ได้แก่ เอนไซม์คาลเพนหรือคาสเพสซึ่งอาจมีซับสเตรตตัวเดียวกันได้

เอนไซม์คาลเพนเป็นกลุ่มซิสเตอีนโปรตีเอส โครงสร้างประกอบด้วยเฮทเทอโรไดเมอร์ อาศัยแคลเซียมเป็นโคแฟคเตอร์ในการทำหน้าที่ในเนื้อเยื่อต่างๆ ซับสเตรตของคาลเพนคือเพพไทด์ที่มีลำดับดังนี้ (EDANS)-Glu-Pro-Leu-Phe=Ala-Glu-Arg-Lys-(DABCYL) โดยเอนไซม์คาลเพนจะตัดที่พันธะระหว่างกรดอะมิโนฟีนิลอะลานีนและอะลานีน (Phe-Ala) ของซับสเตรต

กระบวนการตายของเซลล์สามารถดำเนินไปได้หลายทิศทาง การเลือกวิถีการตายใดขึ้นอยู่กับชนิดของเซลล์หรือองค์ประกอบของเซลล์ สิ่งที่มากระตุ้นและสิ่งแวดล้อมรอบเซลล์ ดังนั้น การแบ่งชนิดของการตายโดยใช้กลไกหรือการสื่อสัญญาณในระดับโมเลกุลเป็นเกณฑ์จึงเป็นที่ยอมรับกันโดยคณะกรรมการตั้งชื่อการตาย (Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD)