

## อะพอพโทซิส: โปรแกรมจบชีวิตของเซลล์

Apoptosis: programmed cell death

อรพินทร์ เชียงปิว

สาขาวิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏเพชรบุรี เมือง เพชรบุรี 76000

### บทคัดย่อ

อะพอพโทซิส หรือโปรแกรมจบชีวิตของเซลล์ เป็นกลไกสำคัญที่ร่างกายใช้ทำลายเซลล์ที่ผิดปกติ โดยอาศัยสัญญาณกระตุ้นเอนไซม์แคสเพส ทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อเนื่อง เพื่อชักนำให้เซลล์ทำลายตัวเอง การกระตุ้นโปรแกรมล้างตายของเซลล์ให้เซลล์ทำลายตัวเอง มี 2 วิธี คือ วิธีแบบ Extrinsic pathway และวิธีแบบ Intrinsic pathway วิธีแบบ Extrinsic pathway เป็นการกระตุ้นโดยอาศัยไลแกนด์หรือโมเลกุลสัญญาณจากภายนอกเซลล์มากระตุ้นตัวรับซึ่งอยู่ที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ โดยจะแตกต่างจากแบบ Intrinsic pathway ซึ่งเป็นการกระตุ้นจากโมเลกุลสัญญาณภายในเซลล์

**คำสำคัญ:** อะพอพโทซิส โปรแกรมจบชีวิตของเซลล์ แคสเพส

### Abstract

Apoptosis, or programmed cell death is a crucial physiological process to eliminate abnormal cells or dysfunctional cells. Mechanisms of apoptosis regulation by a series of signal cascade, in which caspase activation. The two apoptotic pathways are extrinsic and intrinsic pathways. The binding activated the extrinsic pathway of death receptors, located on the cell membrane, with their ligand. In contrast, signals mediated the intrinsic pathway originating from inside the cell.

**Keywords:** apoptosis, programmed cell death, caspase

### บทนำ

สิ่งมีชีวิตหลายเซลล์ (multicellular organism) รวมถึงมนุษย์ จะมีกลไกสำหรับทำลายตัวเองหรือจบชีวิตตัวเองของเซลล์ เรียกว่า โปรแกรมจบชีวิตของเซลล์ (programmed cell death) หรือ อะพอพโทซิส (apoptosis) [1] คำว่า apoptosis ได้ถูกนำมาใช้ในปี 1972 โดยนักวิทยาศาสตร์ที่ชื่อ John Kerr Andrew Wylie และ Alistair Currie เพื่อเรียกเซลล์ที่กำลังจะ

จบชีวิตลงโดยกลไกภายในเซลล์เอง หรืออีกนัยหนึ่งคือ การฆ่าตัวตายของเซลล์ (cell suicide) คำว่า apoptosis มาจาก apo + ptosis โดยคำว่า apo มาจากภาษากรีก หมายถึง ห่างจาก หรือ ลดต่ำลง และ คำว่า ptosis หมายถึง ร่วง ทั้งนี้เนื่องจาก Kerr เห็นว่าการตายของเซลล์มีสภาพไม่ต่างจากใบไม้ที่กำลังจะหลุดร่วงออกจากต้นในช่วงฤดูใบไม้ร่วง [2,3]

หลายคนอาจนึกสงสัยว่า เหตุใดเซลล์ถึงต้องจบชีวิตตัวเอง ทุกอย่างที่เกิดขึ้นบนโลกล้วนมีเหตุมีปัจจัย มิใช่เกิดเพราะความบังเอิญ การที่เซลล์ยอมจบชีวิตตัวเองนั้นก็เช่นกัน ย่อมต้องมีเหตุผล และกลไกนี้ย่อมต้องสำคัญต่อชีวิตมิใช่น้อย เพราะเป็นกลไกอนุรักษ์ของเซลล์ซึ่งมีบทบาทต่อกระบวนการสรีรวิทยา และการเกิดโรค [4] มิฉะนั้นแล้วกลไกนี้คงจะหายไป ในระหว่างการเกิดวิวัฒนาการของชีวิต โดยกลไกนี้จะเกี่ยวข้องกับการพัฒนาเปลี่ยนแปลงรูปร่างของสิ่งมีชีวิต การตอบสนองของภูมิคุ้มกัน และการกำจัดเซลล์ที่ผิดปกติออกจากร่างกาย [5] ข้อสำคัญ กลไกนี้จะช่วยให้สิ่งมีชีวิตสามารถรักษาสภาวะร่างกาย (homeostasis) ไว้ได้ [6] เมื่อใดที่กลไกนี้ถูกยับยั้งก็จะเป็นสาเหตุที่ชักนำให้ร่างกายเกิดเซลล์มะเร็ง (cancer cell) [7]

### ปัจจัยที่ทำให้เซลล์ทำลายตัวเอง

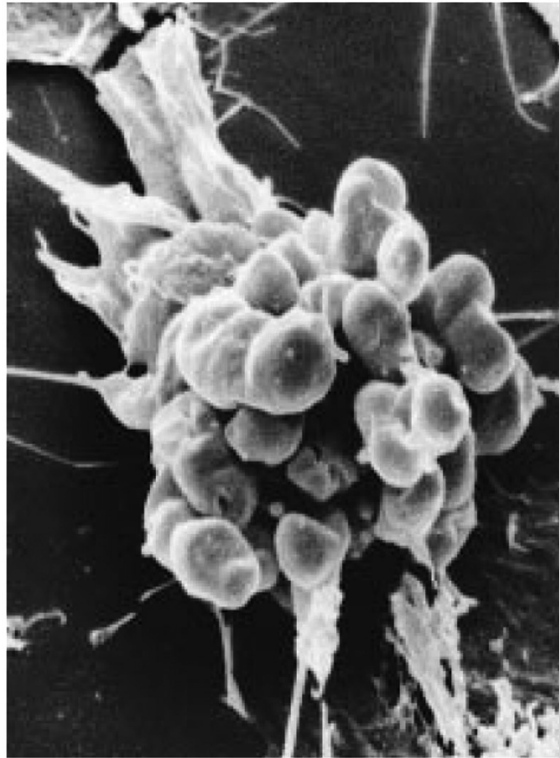
ปัจจัยที่ทำให้เซลล์จบชีวิตตนเอง ได้แก่

- 1) การเกิดพัฒนาการเพื่อเปลี่ยนแปลงรูปร่างของสิ่งมีชีวิตในช่วงที่เป็นตัวอ่อน เช่น การเปลี่ยนสภาพของลูกอ๊อดไปเป็นกบตัวเต็มวัย ทำให้เซลล์ที่บริเวณหางของลูกอ๊อดเปิดโปรแกรมจบชีวิตตัวเองเพื่อกำจัดส่วนหางออกไป ทำให้กบในระยะตัวเต็มวัยไม่มีหาง หรือการกำจัดเซลล์ที่เชื่อมระหว่างนิ้วมือนิ้วเท้าของตัวอ่อนในมนุษย์ เป็นต้น
- 2) การมีเซลล์ที่ผิดปกติเกิดขึ้นในร่างกาย ก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เซลล์ต้องจบชีวิตตัวเอง อาทิ เซลล์มี DNA เสียหาย เซลล์ถูกเชื้อโรคบุกรุก

หรือเซลล์ที่ได้รับสารพิษ เป็นต้น [1,3] และ 3) การที่เซลล์มีอายุมากขึ้น หรือเซลล์ชรา (cell aging) [3]

การตายของเซลล์แบบ apoptosis จะแตกต่างจากการตายของเซลล์แบบ necrosis คำว่า necrosis มาจากภาษากรีก หมายถึง ทำให้ตาย ดังนั้นการตายแบบ necrosis จึงเกิดขึ้นเนื่องจากเซลล์ถูกทำให้ตาย ซึ่งอาจเป็นผลมาจากเซลล์ได้รับบาดเจ็บอย่างรุนแรง [1,7] และทำให้เซลล์ตายอย่างฉับพลัน [7] หรือเซลล์ขาดออกซิเจน [1] เป็นต้น หากเซลล์ที่เสียหายยังไม่ตาย เซลล์จะเกิดการบวมหรือพองตัวคล้ายบอลลูน เนื่องจากไม่สามารถควบคุมของเหลวและไอออนต่างๆ ภายในเซลล์ได้ เมื่อเซลล์แตกตัวจะกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ รวมทั้ง macrophage เข้ามามากำจัดเซลล์ที่ได้รับความเสียหายและเซลล์ที่อยู่ข้างเคียงเพื่อป้องกันการติดเชื้อ [1] บริเวณเนื้อเยื่อร่างกายที่มีเซลล์ที่เกิดการตายแบบ necrosis มักจะสังเกตเห็นรอยเลือด ในขณะที่เซลล์มีการตายแบบ apoptosis นั้น จะสังเกตเห็นร่องรอยการตายของเซลล์ จึงอาจเรียกรายการตายแบบนี้ว่า เป็นการตายแบบเงียบ [7] โดยเซลล์ที่กำลังจะจบชีวิตจะไม่มีลักษณะบวม ในทางตรงกันข้ามเซลล์กลับจะหดลีบและเล็กลง จนหลุดออกจากเนื้อเยื่อ และเซลล์จะแตกตัวออกมาเป็นชิ้นส่วนเล็กๆ เรียกว่า apoptotic bodies (ภาพที่ 1) และ apoptotic bodies เหล่านี้สามารถเข้าไปกำจัดหรือทำลายเซลล์ที่อยู่ข้างเคียงได้ โดยไม่ต้องอาศัยเม็ดเลือดขาวในระบบภูมิคุ้มกันเลย [1]





ภาพที่ 1 การเกิด apoptotic bodies จากการตายของเซลล์แบบ apoptosis [1]

ตัวอย่างเซลล์อะพอพโทซิสหรือเซลล์ที่มีโปรแกรมจบชีวิตในร่างกาย ได้แก่ เซลล์ของเลนส์ตา โดยเฉพาะดวงตาของคนที่เป็นต้อกระจก (cataracts) เซลล์จะจบชีวิตตัวเองเนื่องจากภายในเซลล์มีโปรตีน crystallins สะสมอยู่ในเซลล์มาก ทำให้ดวงตามองภาพไม่เห็น ขณะที่เซลล์ผิวหนังที่ถูกแสงอาทิตย์มาก จนผิวเกรียม (sunburn) จะทำให้เซลล์ keratinocytes ซึ่งอยู่ที่ชั้นผิวหนังด้านใน เกิดการสะสม keratin กระตุ้นให้เซลล์จบชีวิตตัวเอง เมื่อเซลล์ตายกลไกในร่างกายก็จะดันเซลล์ดังกล่าวให้เคลื่อนตัวมาปกคลุมที่ผิวหนังชั้นบน เพื่อปกป้องผิวจากแสงแดดและทำให้ผิวหนังชุ่มชื้น เนื่องจากสารเคราติน (keratin) จะช่วยในการดูดซับน้ำไว้ ส่วนเซลล์บุผิวที่ผนังมดลูก ร่างกายจะกระตุ้นให้โปรแกรมจบชีวิตตัวเองทำงานในช่วงที่มีประจำเดือน โดยอาศัยสัญญาณจากฮอร์โมน ทำให้ผนังมดลูกชั้นนอกที่ตายหลุดลอกออกมากลายเป็นประจำเดือน นอกจากนี้ยังพบเซลล์อะพอพโทซิสที่เยื่อบุผิวลำไส้เล็ก เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T lymphocyte และเซลล์อื่นๆ ที่ถูกไวรัสเข้าบุกรุก เป็นต้น [1]

### การทำงานของโปรแกรมจบชีวิตตัวเอง

การทำงานของโปรแกรมจบชีวิตตัวเอง จะขึ้นอยู่กับ เอนไซม์กลุ่ม caspase (เรียกอีกอย่างหนึ่งว่า cysteine aspartate proteases) Cytochrome c และโปรตีน Bcl-2 family

เอนไซม์ caspase จะอยู่ใน cytoplasm โดยอยู่ในรูปที่ยังทำงานไม่ได้ ต้องได้รับการกระตุ้นเสียก่อนจึงจะทำงานได้ [4] เอนไซม์ caspase แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกเป็นกลุ่มที่ชักนำการทำงานของโปรแกรมจบชีวิตหรือ initiator caspases ได้แก่ caspase-8 caspase-9 และ caspase-10 โดย caspase เหล่านี้จะต้องไปกระตุ้น caspase อีกกลุ่มหนึ่งคือกลุ่มที่ดำเนินการจบชีวิตเซลล์หรือ executioner caspases ได้แก่ caspase-3 caspase-7 และ caspase-6 [8]

Cytochrome c เป็นตัวรับอิเล็กตรอนที่เคลื่อนที่ได้โดยเกาะอยู่อย่างหลวมๆ ที่เยื่อ cristae ซึ่งเป็นเยื่อหุ้มชั้นในของไมโทคอนเดรีย (mitochondria) [7] เมื่อ Cytochrome c หลุดออกมาจากไมโทคอนเดรีย



ก็จะไปกระตุ้นโปรตีน Apaf-1 (apoptotic protease activating factor) และเอนไซม์ pro-caspase-9 ให้รวมกันกลายเป็นโครงสร้าง apoptosome ซึ่งจะไปเหนี่ยวนำให้โปรแกรมหบชีวิตของเซลล์เริ่มทำงาน โดยการกระตุ้นเอนไซม์ caspase-3 และ caspase-7 [6, 8]

โปรตีน Bcl-2 family เป็นโปรตีนควบคุมการขนส่งสารผ่านช่องทางที่เยื่อหุ้มชั้นนอกของไมโทคอนเดรีย โปรตีนกลุ่มนี้แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้งโปรแกรมหบชีวิต (anti-apoptotic) ได้แก่ โปรตีน Bcl-2 และ Bcl-x<sub>L</sub> ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งเป็นตัวทำให้เกิดโปรแกรมหบชีวิต (pro-apoptotic) ได้แก่ โปรตีน Bax และ Bak [8]

การกระตุ้นโปรแกรมหบชีวิต มี 2 วิธี คือ วิธีแบบ Extrinsic pathway กับวิธีแบบ Intrinsic pathway (ภาพที่ 2)

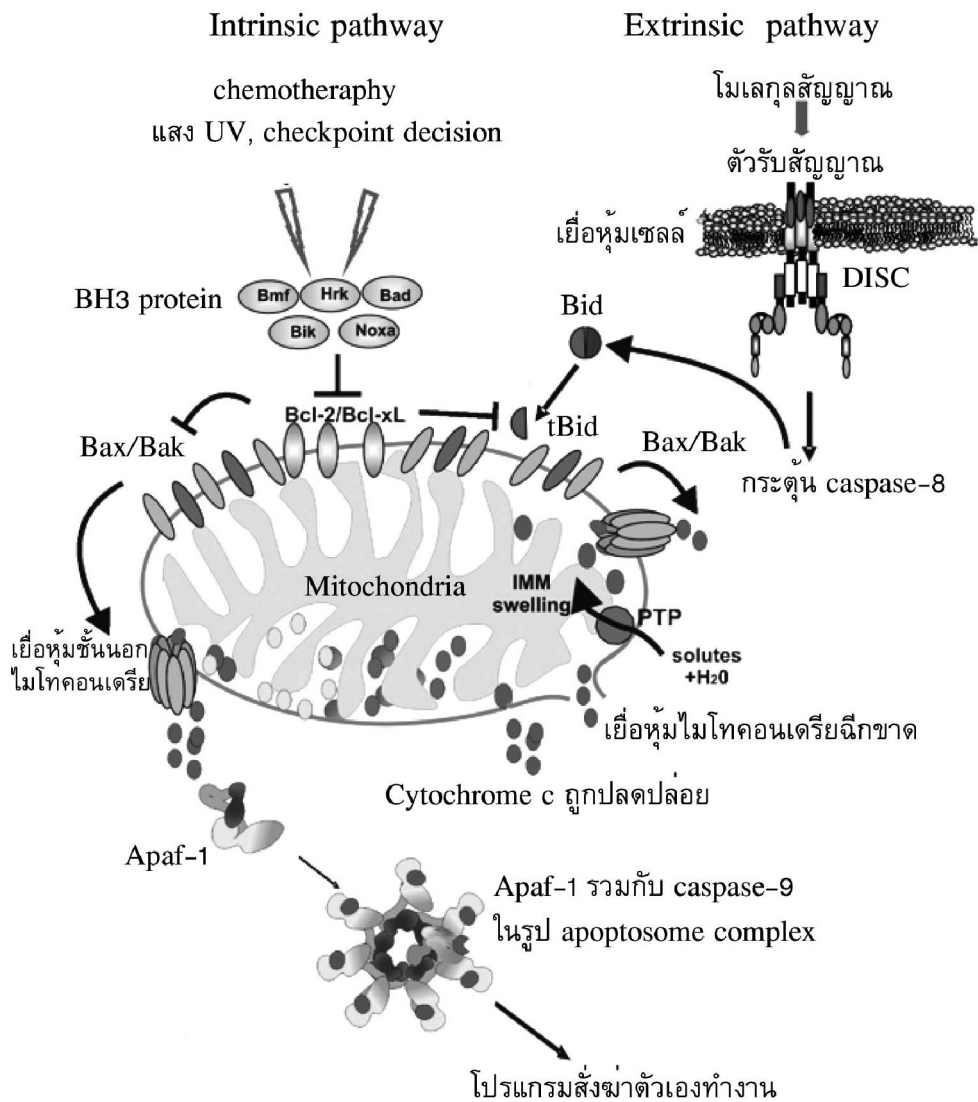
1. วิธีแบบ Extrinsic pathway หรือ death receptor-mediated pathway เกิดจากการที่เซลล์ได้รับการกระตุ้นจากโมเลกุลที่อยู่ภายนอกเซลล์ เช่น โมเลกุลของสารพิษ (toxin) เซลล์บางชนิดสามารถหลั่งสารกระตุ้นให้มาทำลายตัวเองได้ เช่น เซลล์ภูมิคุ้มกันจะหลั่งสาร tumor necrosis factor โดยโมเลกุลดังกล่าวจะมากกระตุ้นโดยมาเกาะกับตัวรับโปรแกรมหบชีวิต (death receptor) ซึ่งอยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ เช่น ตัวรับ Fas และ TNFR เป็นต้น จากนั้นก็จะเกิดการส่งสัญญาณเข้าไปในเซลล์ เพื่อกระตุ้นให้เอนไซม์ caspase-8 หรือ caspase-10 ไปกระตุ้นโปรตีน Bid ให้อยู่ในรูปที่พร้อมทำงานคือ tBid จากนั้น tBid จะไปกระตุ้นโปรตีน Bax และ Bak ซึ่งอยู่ที่เยื่อหุ้มชั้นนอกของไมโทคอนเดรีย ทำให้เยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียฉีกขาด และปลดปล่อย Cytochrome c ออกมาและ Cytochrome c ทำหน้าที่กระตุ้นโปรตีน Apaf-1 และ pro-caspase-9 ให้มารวมกันกลายเป็น apoptosome หลังจากนั้นเอนไซม์ caspase-3 และ caspase-7 ก็ถูกกระตุ้นให้ดำเนินการจบชีวิตของเซลล์ [5, 6, 8, 9] โดยการกระตุ้นให้เอนไซม์ nuclease

ออกมามีทำลาย DNA เส้นใยโปรตีน และเยื่อหุ้มต่างๆ ทำให้ส่วนประกอบของเซลล์แตกหักเสียหายและก่อให้เกิดการตายของเซลล์ในที่สุด [2]

2. วิธีแบบ Intrinsic pathway หรือ mitochondria dependent pathway เกิดจากเซลล์มีความผิดปกติ เช่น มี DNA เสียหาย มีโปรตีนมะเร็ง (oncoprotein) เซลล์จะส่งโมเลกุลสารส่งสัญญาณกระตุ้นจากภายในเซลล์ ซึ่งก็คือ โปรตีน p53 เพื่อมากกระตุ้นโปรตีน BH3 (ได้แก่ โปรตีน Bad Bim Puma และ Noxa) ให้ไปยับยั้งการทำงานของโปรตีน Bcl-2 และกระตุ้น โปรตีน BAX และ BAK ทำให้เยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียฉีกขาด และปลดปล่อย Cytochrome c ออกมากระตุ้นโปรตีน Apaf-1 ให้เข้ามารวมกับเอนไซม์ caspase-9 กลายเป็น apoptosome เพื่อไปกระตุ้นเอนไซม์ caspase-3 และ caspase-7 ให้ดำเนินการทำลายเซลล์ [8, 10] การที่เซลล์อยู่ในสภาวะเครียด ก็เป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เซลล์จบชีวิต ทั้งนี้เนื่องจากเซลล์มีกระบวนการเมแทบอลิซึมสูง ทำให้ไมโทคอนเดรียต้องทำงานอย่างหนัก จึงเกิดอนุมูลอิสระ (free radical) เป็นจำนวนมาก และอนุมูลอิสระเหล่านี้จะไปทำลายเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรีย รวมถึง DNA และส่วนประกอบต่างๆ ของเซลล์ เป็นเหตุให้เซลล์ต้องจบชีวิตตนเอง [7]

ปกติเซลล์ที่มี DNA เสียหาย จะถูกตรวจพบโดยอาศัยโปรตีน ATM และ Chk2 เป็นตัวส่งสัญญาณไปกระตุ้นโปรตีน p53 ด้วยการเติมหมู่ฟอสเฟต เพื่อให้เซลล์มีกระบวนการซ่อมแซม DNA (DNA repair) ให้เป็นปกติ แต่หาก DNA เสียหายจนไม่อาจซ่อมแซมได้ โปรตีน p53 ก็จะส่งสัญญาณไปยังโปรตีน Puma Noxa หรือ Bax เพื่อไปยับยั้งการทำงานของโปรตีน Bcl-2 ทำให้ Cytochrome c หลุดออกมาจากไมโทคอนเดรียไปกระตุ้นโปรตีน Apaf-1 ให้มารวมกับเอนไซม์ pro-caspase-9 กลายเป็น apoptosome ส่งผลทำให้กลไกทำลายตัวเองของเซลล์เกิดการดำเนินงานในที่สุด [1, 3, 9, 10]





ภาพที่ 2 การกระตุ้นโปรแกรมจบชีวิตตัวเอง : ดัดแปลงจาก [8]

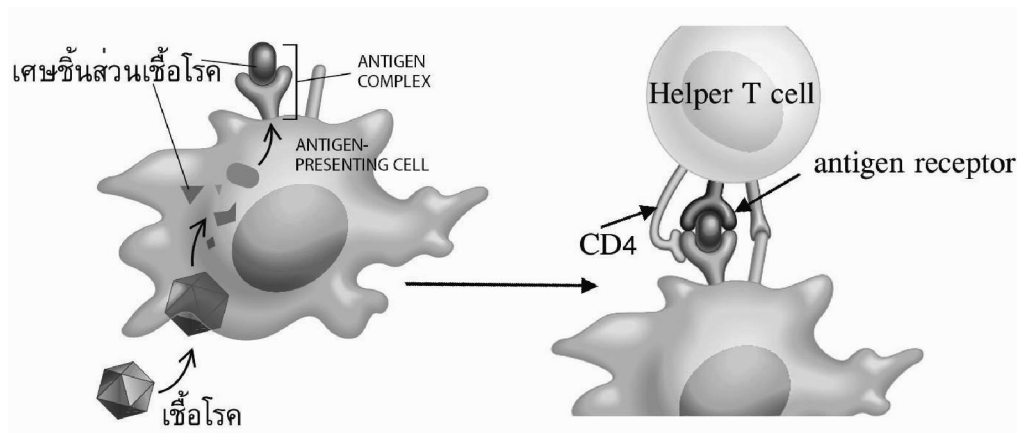
### ไวรัสกับโปรแกรมสั่งตายของเซลล์

เมื่อไวรัสบุกรุกเข้าโจมตีเซลล์ ไวรัสจะเข้าไปยับยั้งไม่ให้เซลล์สร้างโปรตีนชนิดอื่น ยกเว้นโปรตีนที่ไวรัสต้องการ นอกจากนี้ไวรัสยังหาทางยับยั้งไม่ให้โปรแกรมจบชีวิตของเซลล์ทำงาน ด้วยการกระตุ้นให้เซลล์ผลิตโปรตีน Bcl-2 เป็นจำนวนมาก เนื่องจากโปรตีนดังกล่าวเป็นโปรตีนที่ยับยั้งการจบชีวิตตัวเองของเซลล์ ไวรัสบางชนิด เช่น papillomavirus ซึ่งเป็นไวรัสชักนำให้เกิดมะเร็งที่ปากมดลูก จะยับยั้งโปรแกรมจบชีวิตโดย

การยับยั้งไม่ให้โปรตีน p53 ทำงาน [1] ดังนั้นการเกิดเซลล์มะเร็งจึงเกี่ยวข้องกับการที่โปรแกรมจบชีวิตตัวเองของเซลล์แบบ intrinsic pathway ถูกยับยั้งจากการศึกษาพบว่า เซลล์มะเร็งในร่างกายคนส่วนใหญ่ มักมีสาเหตุมาจากยีนที่สร้างโปรตีน p53 เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับยีนที่สร้างโปรตีน Bax Bak Apaf-1 ATM Chk2 และ Mdm2 เป็นต้น [10] โดยเซลล์ที่มีความบกพร่องของโปรตีน Apaf-1 และเอนไซม์ caspase-9 จะทำให้เซลล์

สร้าง apoptosome ไม่ได้ จึงเป็นเหตุให้เซลล์ไม่สามารถส่งสัญญาณเพื่อทำลายตัวเองได้ เซลล์ผิดปกติที่กลายมาเป็นเซลล์มะเร็งจะมีความสามารถพิเศษแตกต่างจากเซลล์ทั่วไป คือ มีความสามารถในการกระตุ้นตัวเองให้แบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้อย่างไม่จำกัด ทำให้เกิดเป็นเนื้องอก (tumor) มีความสามารถในการทำลายตัวรับสัญญาณต่างๆ ที่เยื่อเซลล์ เช่น ทำให้ยีนที่สร้างตัวรับสัญญาณจบชีวิตที่เยื่อเซลล์เกิดการกลายพันธุ์ (เช่น

CD95 และ TRAIL) ทำให้ร่างกายไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งได้ [1,10] เซลล์มะเร็งที่รุนแรงบางชนิดสามารถทำลาย lymphocyte ของระบบภูมิคุ้มกัน ด้วยการยับยั้งโปรตีน Bcl-2 หรือมีกลไกป้องกันการตรวจจับจากตัวรับ Fas หรือไลแกนด์ Fas ของ lymphocyte ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันไม่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ [1]



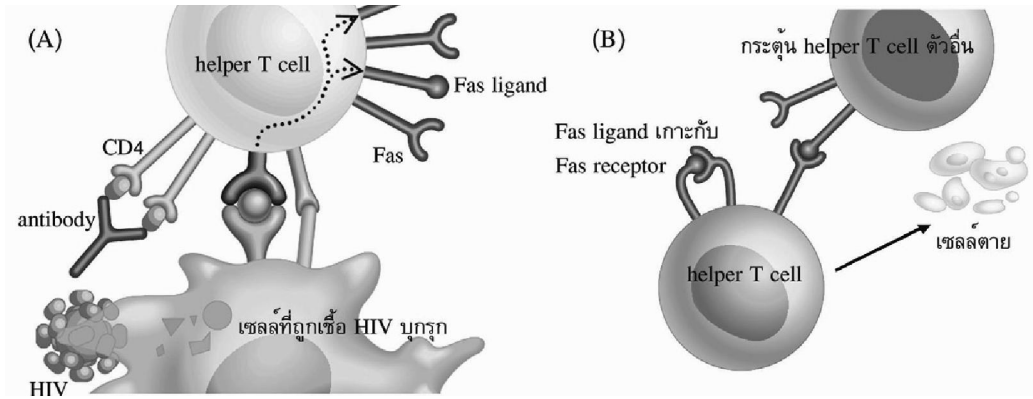
ภาพที่ 3 การตรวจจับเซลล์ที่ถูกเชื้อโรคบุกรุกของ helper T cell : ดัดแปลงจาก [1]

อย่างไรก็ดีร่างกายของสัตว์และคนก็มีระบบภูมิคุ้มกัน เพื่อคอยจัดการกับเชื้อโรคที่บุกรุก โดยมีเม็ดเลือดขาวชนิด T ซึ่งทำหน้าที่เป็นยามคอยตรวจหาเซลล์ที่ถูกเชื้อโรคบุกรุกและหาทางกำจัด การที่ T cell สามารถตรวจเจอเซลล์ที่ถูกบุกรุกนี้ เนื่องจากตัวรับเยื่อหุ้มเซลล์ที่ถูกบุกรุกจะมีแอนติเจน (antigen) ซึ่งเป็นชิ้นส่วนของเชื้อโรคที่ถูก macrophage ทำลาย มาเกาะติดอยู่ เมื่อ T cell ซึ่งมีตัวรับตรวจจับแอนติเจนตรวจพบเซลล์ดังกล่าว มันจะชักนำให้เซลล์เหล่านั้นทำลายตัวเอง ซึ่งมีกลไกชักนำอยู่ 2 วิธี คือ การชักนำผ่านสาร cytokine คือ interleukin หรือ การชักนำผ่านโปรตีน Fas [1]

วิธีแรกคือการชักนำผ่านสาร cytokine คือ interleukin หลังจากที่ killer T cell เจอเซลล์ที่ถูกบุกรุก

มันจะทำให้เยื่อเซลล์ที่ถูกบุกรุกเป็นรูเพื่อที่จะปล่อยเอนไซม์ granzymes ให้เข้าไปกระตุ้น interleukin-1 converting enzyme (ICE) [1] ทั้งนี้เนื่องจาก ICE ก็คือเอนไซม์ caspase 1 [3] เพื่อชักนำให้เซลล์ดังกล่าวทำลายตัวเอง แต่หากกลไกนี้ทำให้เซลล์ที่ผิดปกติทำลายตัวเองไม่สำเร็จ killer T cell ก็ปล่อย  $Ca^{2+}$  ให้ไปเกาะกับเอนไซม์ granzymes ทำให้เซลล์เกิดการตายแบบ necrotic แทน ส่วนวิธีที่ 2 คือการชักนำโปรตีน Fas โดย T cell สร้างไลแกนด์ Fas (หรือ CD95) ยื่นออกจากเยื่อเซลล์ เพื่อให้ไปเกาะกับตัวรับ Fas ของเยื่อเซลล์ที่ผิดปกติ ทำให้เกิดการส่งสัญญาณชักนำให้เซลล์ที่ผิดปกติทำลายตัวเอง [1]





ภาพที่ 4 (A) เชื้อ HIV กระตุ้น helper T cell สร้างไลแกนด์ Fas  
 (B) ไลแกนด์ Fas เกาะกับตัวรับ Fas ทำให้โปรแกรมจบชีวิตของ helper T cell ทำงาน  
 ดัดแปลงจาก [1]

**บทสรุป**

อย่างไรก็ตาม แม้โปรแกรมสังตายนจะมีข้อดีต่อชีวิต เนื่องจากช่วยป้องกันไม่ให้มีเซลล์ที่ผิดปกติเกิดขึ้นในร่างกาย แต่โปรแกรมนี้อาจส่งผลเสียต่อชีวิตได้เช่นกัน เมื่อที่ร่างกายใช้โปรแกรมนี้นานหรือน้อยจนเกินไปย่อมส่งผลต่อการเกิดโรค ดังเช่นโรคบางชนิดในร่างกายที่เกี่ยวข้องกับการตายของเซลล์ ซึ่งทำให้เซลล์ในร่างกายขาดความสมดุล อาทิ โรคที่ยับยั้งการตายของเซลล์ทำให้เซลล์ในร่างกายตายน้อยเกินไป ได้แก่ โรคมะเร็ง โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (Myasthenia gravis) และโรค SLE (Systemic lupus erythematosus) เป็นต้น ส่วนโรคที่ทำให้เซลล์ในร่างกายตายมากเกินไป ได้แก่ โรคเอดส์ (AIDS, Acquired Immunodeficiency Syndrome) โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer’s disease)

โรคพาร์กินสัน (Parkinson’s disease) โรคไขกระดูกฝ่อ (Aplastic anaemia) และโรคถุงน้ำที่ไต (Polycystic kidney) เป็นต้น [8] ตัวอย่างเช่น โรคเอดส์ เมื่อผู้ป่วยได้รับเชื้อไวรัส HIV (human immunodeficiency virus) เข้าสู่ร่างกาย เชื้อชนิดนี้จะทำให้ระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายทำงานบกพร่อง โดยไวรัสจะกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวชนิด helper T cell สร้างไลแกนด์ Fas ขึ้นมาที่เยื่อเซลล์เพื่อมาเกาะกับตัวรับ Fas ที่เยื่อเซลล์ของตนเอง ทำให้ helper T cell เกิดกลไกทำลายตัวเอง นอกจากนี้ไลแกนด์ของ Fas ที่สร้างขึ้นนี้ยังไปกระตุ้นให้ helper T cell ตัวอื่นๆ ทำลายตัวเองเช่นกัน ส่งผลให้ไม่มี helper T cell คอยส่งสัญญาณให้ Killer T cell เป็นเหตุให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่ทำงาน [1]



ภาพที่ 5 โรคที่เกี่ยวข้องกับการตายของเซลล์ที่ทำให้เซลล์ในร่างกายนขาดความสมดุล : ดัดแปลงจาก [8]

### เอกสารอ้างอิง

1. Duke, R., Ojcius, D. and Young, D. 1996. Cell Suicide in Health and Disease. *Sci Am.* 275: 80-87.
2. Niehoff, D. 2005. *The language of life: How cell communicate in health and disease.* Washington, D.C.: Joseph Henry Press.
3. Elmore, S. 2007. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol.* 35: 495-516.
4. Fulda, S. 2009. Apoptosis pathways and their therapeutic exploitation in pancreatic cancer. *J. Cell. Mol. Med.* 13: 1221-1227.
5. Fan, T., Han, L., Cong, R. and Liang, J. 2005. Caspase Family Proteases and Apoptosis. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica.* 37: 719-727.
6. Hutcheson, J. and Perlman, H. 2008. Pro-apoptotic Proteins for the Maintenance of Homeostatic Balance. [online] available: <http://www.touchbriefings.com/pdf/3224/perlman.pdf>
7. Lane, N. 2005. *Power, Sex, Suicide: Mitochondria and the Meaning of Life.* New York: Oxford University Press.
8. Cecconi, F. and Marcello D'Amelio, editor, 2010. *Apoptosome: An up-and-coming therapeutic tool.* New York: Springer.
9. Grimm, S. 2003. *Genetics of apoptosis.* Oxford: BIOS Scientific Publishers.
10. Johnstone, R., Ruefli, A. and Lowe, S. 2002. Apoptosis: A Link between Cancer Genetics and Chemotherapy. *Cell.* 108: 153-164.

