

กลไกควบคุมการสร้างเอนไซม์ Manganese superoxide dismutase ในเซลล์ประสาทโรคความจำเสื่อม ภายใต้สภาวะ oxidative stress: การเพิ่มระดับในระยะสั้นและการยับยั้งในระยะยาว (OXIDATIVE STRESS REGULATES MANGANESE SUPEROXIDE DISMUTASE EXPRESSION IN NEURON MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE: EARLY INDUCTION AND CHRONIC SUPPRESSION MECHANISMS)

ประดลเดช สมพล 4536723 MTMT/D

ปร.ด. (เทคนิคการแพทย์)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: วนิดา อธิรัตน์, Ph.D. (BIOCHEMISTRY)

ดาเรศ เซ็นท์แคลร์, Ph.D. (RADIATION BIOLOGY)

ศรีสุรางค์ ตันติมาวานิช, Ph.D. (MICROBIOLOGY)

บทคัดย่อ

จากข้อมูลวิจัย บ่งชี้ว่าโรคความจำเสื่อม (Alzheimer's disease) เกี่ยวข้องกับการสะสมของ β -amyloid ในสมอง การมีอนุมูลอิสระสูง (oxidative stress) และความผิดปกติในการทำหน้าที่ของ mitochondria ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงศึกษาการสร้างเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ manganese superoxide dismutase (MnSOD) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่พบเฉพาะใน mitochondria และความสัมพันธ์ระหว่าง การแสดงออกของ MnSOD กับการสะสมของ β -amyloid ในเซลล์สมอง และระดับของอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species : ROS) โดยการเพาะเลี้ยงเซลล์สมองจากหนูปกติ (WT/WT) และจากหนูที่ถูกสอดใส่ยีนทำให้มีลักษณะของโรคความจำเสื่อมเหมือนที่พบในคน (APP/PS1) ผลการทดลองพบว่า หลังจากที่ถูกเพาะเลี้ยงมา 3 วัน เซลล์สมองจากหนู APP/PS1 มีการสะสมของ β -amyloid มีระดับของอนุมูลอิสระ และระดับของ MnSOD สูงกว่าเซลล์สมองของหนูปกติ แต่เมื่อทำการเพาะเลี้ยงต่อไปจนถึงวันที่ 10 กลับพบว่าระดับของ MnSOD ในเซลล์สมองของหนู APP/PS1 ต่ำกว่าหนูปกติ ซึ่งบ่งชี้ว่ามีการหยุดยั้งการสร้าง MnSOD ในเซลล์สมองของหนู APP/PS1 มากกว่าเซลล์สมองของหนูปกติ ตามระยะเวลาที่ผ่านมา นอกจากนี้ยังพบว่าการถูกทำลายจากอนุมูลอิสระและความผิดปกติของ mitochondria ในเซลล์สมองของหนู APP/PS1 รุนแรงกว่าในหนูปกติ

เมื่อศึกษาการควบคุมการสร้าง MnSOD ใน neuroblastoma cell พบว่าการสร้าง MnSOD ใช้เส้นทางที่ต้องอาศัย TNF- α ไปกระตุ้นการทำงานของ NF- κ B (p50 และ p65) ซึ่งเป็น transcription factors ให้ไปจับกับ MnSOD promoter และ MnSOD enhancer element ทำให้มี MnSOD เพิ่มขึ้น ส่วนการหยุดยั้งการสร้าง MnSOD ศึกษาใน fibroblast cell พบว่าผ่านเส้นทางการทำงานของ mitochondria electron transport ที่ไปลดการสร้าง MnSOD โดยการเพิ่มระดับของ p53 และลดระดับของ p65 ซึ่งจำเป็นต่อการสร้าง MnSOD

การศึกษานี้ได้เน้นย้ำถึงบทบาทสำคัญของเอนไซม์ MnSOD ใน mitochondria ในการป้องกันเซลล์สมองจากการทำลายของอนุมูลอิสระ ดังนั้นการเพิ่มระดับของ MnSOD หรือการป้องกันไม่ให้ MnSOD ใน mitochondria ลดลง อาจเป็นยุทธศาสตร์ที่สำคัญในการป้องกันโรคที่มีพยาธิกำเนิดมาจาก oxidative stress เช่นโรคความจำเสื่อม เป็นต้น