บทความปริทัศน์
Review Article

วิถีการถ่ายโอนเชิงกลในเซลล์เอ็นยึดปริทันต์

สุทิวา เบญจกุล* สุวรรณา จิตภักดีบดินทร์** ชิดชนก ลีธนะกุล***

บทคัดย่อ

วิถีการถ่ายโอนเชิงกลภายในเซลล์ มีบทบาทสำคัญในการควบคุมกระบวนการทางสรีรวิทยาต่างๆ ของเนื้อเยื่อในร่างกาย ปัจจุบันมีการศึกษามากมายเกี่ยวกับการให้แรงกระตุ้นทางกลในเซลล์ชนิดต่างๆ เพื่อนำข้อมูลมาใช้อธิบายกระบวนการดังกล่าว สำหรับในทางทันตกรรม เซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการรับรู้ และตอบสนองต่อแรงกระตุ้นทางกล คือ เซลล์เอ็นยึดปริทันต์ ซึ่งกระบวนการที่เซลล์เอ็นยึดปริทันต์ใช้ตอบสนองต่อแรงกลนี้ เป็นกระบวนการสำคัญในการรักษาสมดุลของเนื้อเยื่อเอ็นยึดปริทันต์ และการปรับเปลี่ยนของเนื้อเยื่อรอบข้าง โดยวัตถุประสงค์ของบทความปริทัศน์นี้ เพื่อรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับตัวรับแรงกล และวิถีการถ่ายโอนเชิงกลภายในเซลล์ รวมถึงวิถีการถ่ายโอนเชิงกลภายในเซลล์เอ็นยึดปริทันต์เมื่อตอบสนองต่อแรงกลชนิดต่างๆ เพื่อให้ผู้อ่านได้เข้าใจถึงกระบวนการดังกล่าวมากขึ้น และสามารถนำแรงกระตุ้นทางกลที่เหมาะสมมาใช้ประโยชน์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาทางทันตกรรม รวมทั้งเพื่อใช้เป็นข้อมูลในการทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

คำสำคัญ: กระบวนการปรับเปลี่ยนของกระดูกรองรับฟัน, แรงกระตุ้นทางกล, ตัวรับแรงกล เซลล์เอ็นยึดปริทันต์, แรงสั่นสะเทือน

Mechanotransduction pathways in periodontal ligament cells

Sutiwa Benjakul* Suwanna Jitpukdeebodintra ** Chidchanok Leethanakul***

Abstract

Mechanotransduction has a critical role in the regulation of several physiological processes. Nowadays, many studies investigated these mechanisms. In the field of dentistry, mechanotransduction in periodontal ligament cells plays an important role for periodontal homeostasis and tissue remodeling. In the present review, we consider the major mechanoreceptors, mechanotransduction pathways and mechanotransduction

* ทันตแพทย์เอกชน
** ผู้ช่วยศาสตราจารย์ : ภาควิชาชีววิทยาช่องปากและระบบการบดเคี้ยว คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
*** รองศาสตราจารย์ : ภาควิชาทันตกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
* Private Dentist.
** DDS. Ph.D. Assistant Professor: Department of Oral Biology and Occlusion, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University.
*** DDS. MSc. Ph.D. Thai boad in Orthodontics Assistant Professor: Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University.

pathways in periodontal ligament cells in response to several mechanical stimuli. To provide more information about these mechanisms in order to properly apply the mechanical stimuli to improve the dental treatment, and also to provide the basic knowledge for further studies.

Keywords: Alveolar bone remodeling, Mechanical stimuli, Mechanoreceptors, PDL cells, Vibration

บทนำ (Introduction)

แรงกระตุ้นทางกล (mechanical stimuli) และวิถีการถ่ายโอนเชิงกลภายในเซลล์ (mechanotransduction) มีบทบาทสำคัญในการควบคุมกระบวนการทางสรีรวิทยาต่างๆ ของเนื้อเยื่อในร่างกาย โดยเซลล์จะรับรู้ผ่านทางตัวรับแรงกล จากนั้นจะส่งสัญญาณเข้าไปภายในเซลล์ โดยผ่านวิถีการถ่ายโอนเชิงกลภายในเซลล์ และเกิดการตอบสนองของเซลล์ต่อตัวกระตุ้นนั้นๆ ซึ่งกระบวนการดังกล่าวเป็นกระบวนการที่ซับซ้อน และมีปัจจัยต่างๆ เข้ามาเกี่ยวข้องมากมายทั้งชนิดของเซลล์ และลักษณะของแรงกระตุ้น ซึ่งส่งผลให้เกิดการตอบสนองที่แตกต่างกัน ปัจจุบันมีการศึกษามากมาย เกี่ยวกับการให้แรงกระตุ้นทางกลกับเซลล์ชนิดต่างๆ เพื่อมุ่งอธิบายกระบวนการดังกล่าว สำหรับในทางทันตกรรม เซลล์ที่มีบทบาทสำคัญ คือ เซลล์เอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament cells, PDL cells) ซึ่งการตอบสนองของเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ต่อแรงกระตุ้นทางกลมีบทบาทสำคัญในกระบวนการรักษาสมดุลของเนื้อเยื่อเอ็นยึดปริทันต์ (periodontal homeostasis) และการปรับเปลี่ยนของเนื้อเยื่อรอบข้าง (tissue remodeling) โดยผ่านทางการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีน และการหลั่งสารต่างๆ รวมทั้งการแปรสภาพของเซลล์ไปเป็นเซลล์สร้างกระดูก ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญในการรักษาตำแหน่งของฟัน รวมทั้งการเคลื่อนตำแหน่งของฟันขณะจัดฟันด้วย ปัจจุบันจึงได้มีความสนใจศึกษาถึงกระบวนการรับรู้ และตอบสนองต่อแรงกลชนิดต่างๆ ในเซลล์เอ็นยึดปริทันต์มากขึ้น เพื่อให้สามารถนำแรงกระตุ้นทางกลที่เหมาะสมมาประยุกต์ใช้ในการรักษาทางทันตกรรม อย่างไรก็ตามกระบวนการดังกล่าว ประกอบด้วยกลไกที่ซับซ้อน ซึ่งองค์ความรู้ที่มีอยู่ในปัจจุบันยังไม่สามารถอธิบายได้ทั้งหมด ดังนั้น จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

วิถีการถ่ายโอนเชิงกลภายในเซลล์

วิถีการถ่ายโอนเชิงกลภายในเซลล์ คือ กระบวนการที่เซลล์รับรู้ต่อตัวกระตุ้นทางกล และเปลี่ยนสัญญาณให้กลายเป็นสัญญาณชีวเคมี (biochemical signals) เพื่อส่งผลให้เกิดการตอบสนองต่อตัวกระตุ้นนั้น โดยกระบวนการนี้มีความสำคัญมากในการกำหนดโครงสร้างและการทำงานของเซลล์ เพื่อการตอบสนองและปรับตัวให้เข้ากับสิ่งแวดล้อม[1]

ตัวรับแรงกล

เซลล์จะรับรู้ต่อตัวกระตุ้นทางกล ผ่านทางตัวรับแรงกล โดยตัวรับแรงกลที่สำคัญ ตามรูปที่ 1

1. อินทิกริน (integrin)

อินทิกริน คือ ตัวรับบนผิวเซลล์ (transmembrane receptor) ซึ่งเชื่อมต่อระหว่าง เมทริกซ์ภายนอกเซลล์ (extracellular matrix) กับสารโครงร่างเซลล์ (cytoskeleton) จึงทำหน้าที่เป็นตัวหลักในการกระตุ้นวิถีการส่งสัญญาณต่างๆ ภายในเซลล์รวมถึงวิถีการส่งสัญญาณแรงกลด้วย[2]

2. จี-โปรตีน-คัปเปิลด์รีเซปเตอร์ (G-protein-coupled receptors, GPCRs)

จี-โปรตีน-คัปเปิลด์รีเซปเตอร์ เป็นตัวรับที่ผิวเซลล์ที่มีบทบาทในการถ่ายทอดสัญญาณ 2 วิถีสำคัญ คือ วิถีที่เกี่ยวข้องกับไซคริกอะดิโนซีนโมโนฟอสเฟต (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) และวิถีที่เกี่ยวข้องกับฟอสฟาติดิลอิโนซิทอล (phosphatidylinositol) ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของโปรตีนไคเนสเอ (protein kinase A, PKA) และโปรตีนไคเนสซี (protein kinase C, PKC) ซึ่งทำให้เกิดการส่งสัญญาณเข้าไปในเซลล์เพื่อให้เกิดการตอบสนองของเซลล์ต่อไป[3]

3. รีเซปเตอร์ไทโรซีนไคเนส (receptor tyrosine kinases, RTKs)

รีเซปเตอร์ไทโรซีนไคเนส เป็นไกลโคโปรตีนสายเดี่ยวที่แทรกอยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ (single transmembrane glycoproteins) ทำหน้าที่เป็นตัวรับของไซโตไคน์ (cytokines) ต่างๆ หลายชนิด เมื่อไลแกนด์เฉพาะมาจับกับตัวรับ ทำให้ตัวรับ 2 อันมารวมกัน ซึ่งส่งผลกระตุ้นไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase) ให้เติมหมู่ฟอสเฟตให้กับไทโรซีนเรซิดิวของตัวรับ

อีกอันที่มาจับคู่ด้วย (autophosphorylation) จากนั้นมีโปรตีนส่งทอดสัญญาณอื่นๆ มาจับกับตัวรับที่ตำแหน่งไทโรซีนที่ถูกเติมหมู่ฟอสเฟต ซึ่งการจับกันดังกล่าว นำไปสู่การส่งทอดสัญญาณเข้าสู่ภายในเซลล์[4]

4. ช่องไอออนที่ไวต่อการยืด (stretch-activated ion channels)

การกระตุ้นทางกลทำให้เกิดการผิดรูป และการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนที่เยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งส่งผลต่อการเปิดปิดของช่องไอออนที่ไวต่อการยืด ทำให้เกิดการผ่านเข้าออกของไอออนต่างๆ ซึ่งไอออนเหล่านี้กระตุ้นวิถีการส่งสัญญาณต่างๆ ภายในเซลล์ต่อไป[5]

วิถีการถ่ายโอนเชิงกล

เมื่อเซลล์รับรู้ต่อตัวกระตุ้นทางกลผ่านทางตัวรับแรงกลแล้ว สัญญาณถูกส่งเข้าไปภายในเซลล์ ผ่านวิถีการถ่ายโอนเชิงกลภายในเซลล์ โดยวิถีการถ่ายโอนเชิงกลภายในเซลล์ที่สำคัญ ตามรูปที่ 1

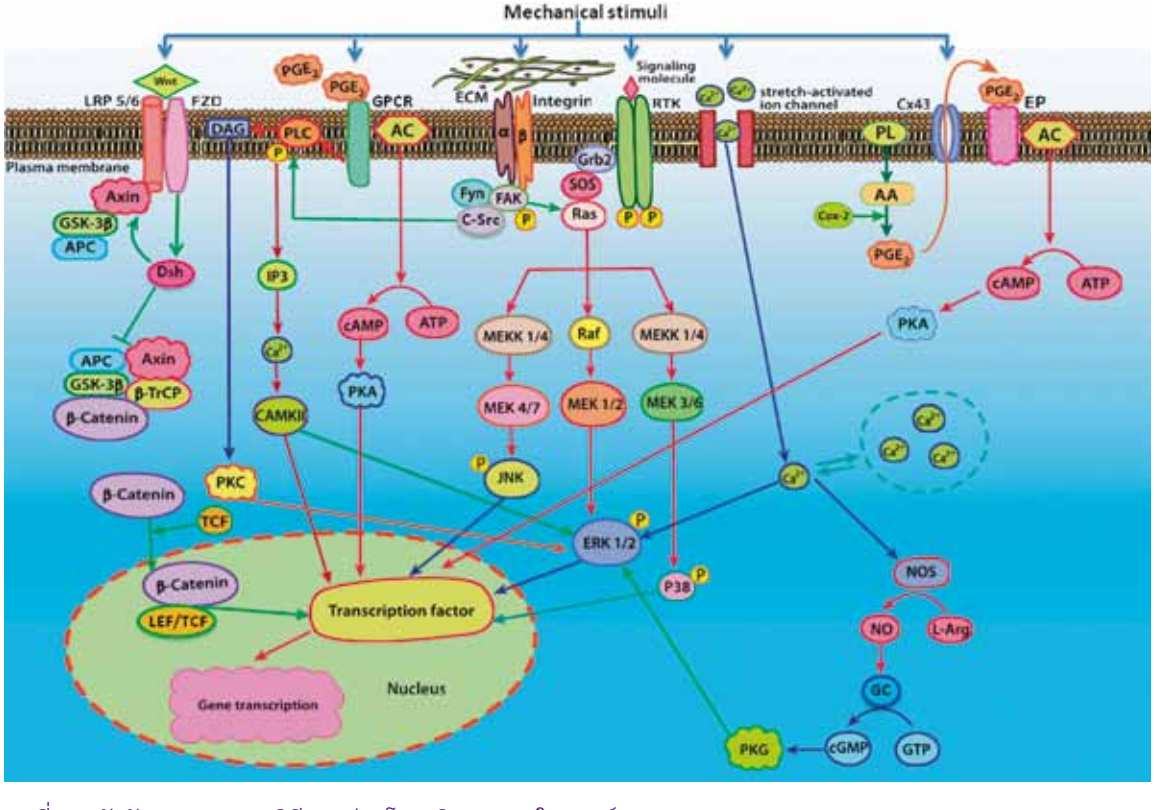
1. วิถีการส่งสัญญาณไมโทเจน-แอคทิเวเตดโปรตีนไคเนส (mitogen-activated protein kinase signaling)

วิถีไมโทเจนแอคทิเวเตดโปรตีนไคเนส หรือ แมพไคเนส (mitogen-activated protein kinase, MAPK) ในรูปที่ 2 ประกอบด้วย โปรตีนหลายชนิดที่อยู่ในกลุ่ม ซีรีน/ทรีโอนีนไคเนส (serine/threonine kinase, Ser/Thr kinases) ซึ่งเชื่อมต่อกับตัวรับบนเยื่อหุ้มเซลล์ ที่ทำหน้าที่เป็นตัวรับการเปลี่ยนแปลงจากภายนอกเซลล์[6]

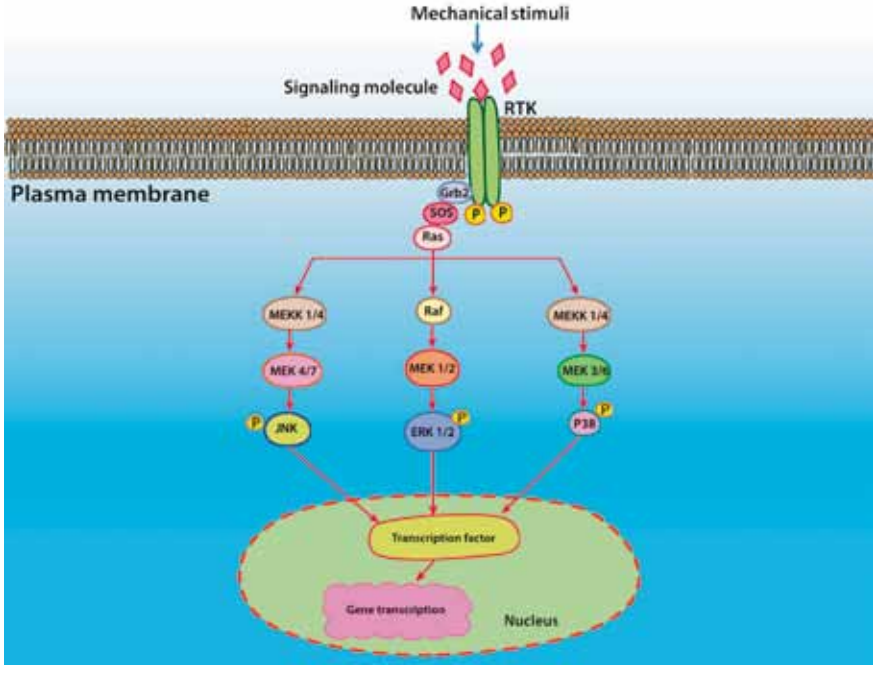
วิถีแมพไคเนส (MAPK) เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณหลากหลายอย่าง ซึ่งแต่ละลำดับไคเนส (kinase cascades) ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการภายในเซลล์ที่แตกต่างกันไป ทั้งนี้ขึ้นกับ ชนิดของเซลล์ และสิ่งกระตุ้นที่มากระทำ[7]

โปรตีนตัวสำคัญของแมพไคเนส (MAPK) ประกอบด้วย 3 กลุ่มใหญ่ๆ ที่แยกกันควบคุม ลำดับวิถีการส่งสัญญาณ คือ เอกตร้าเซลล์ลูลาร์ซิกแนล-เรกูเลทไคเนสวันทู (extracellular signal-regulated kinase1/2, ERK1/2), ซี-จุนเอนเอชทูเทอมินอลไคเนสวันทูทรี (c-Jun NH_2-terminal kinase1/2/3, JNK1/2/3), พีเทอร์ทิเอทแอลฟา, บีตา, แกมมา และเดลตาไอโซฟอร์ม (p38 α, β, λ and δ isoforms) โดยแต่ละกลุ่มของแมพไคเนส (MAPK) ประกอบด้วยลำดับของกลุ่มโปรตีนไคเนสจำเพาะ 3 ตัว คือ แมพไคเนส, แมพไคเนสไคเนส หรือเม็ค (MAPK kinase, MAPKK or MEK) และ แมพไคเนสไคเนสไคเนส หรือเม็คเค (MAPKK kinase, MAPKKK or MEKK)[7]

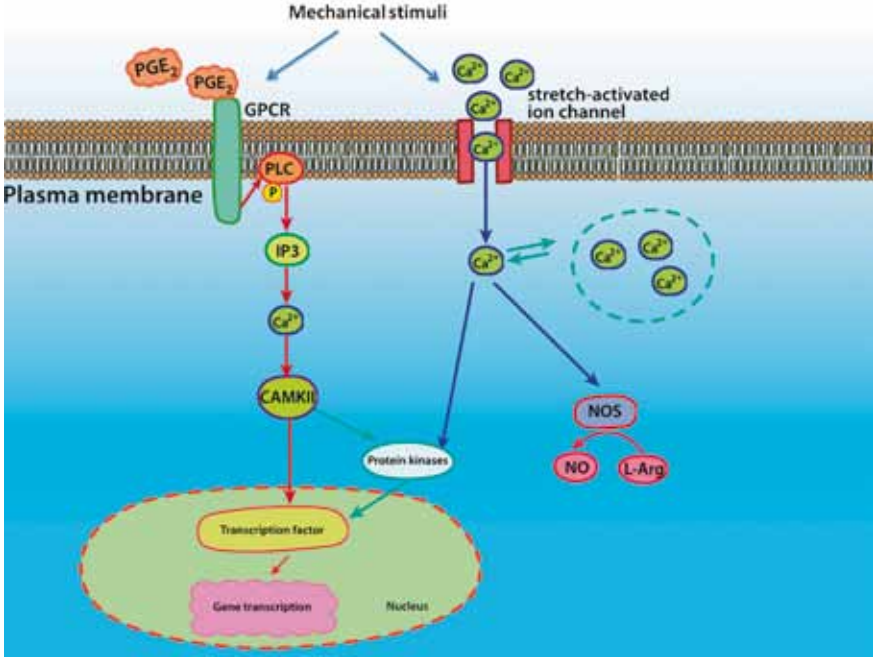
เมื่อตัวรับที่ผิวเซลล์ถูกกระตุ้น มีการชักนำให้เกิดการจับกันของกลุ่มโปรตีนจำเพาะภายในเซลล์ นำไปสู่การกระตุ้นการทำงานของแรทซาร์โคมาโมโนเมอริค หรือแรส (Rat sarcoma monomeric, Ras) ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวควบคุมการส่งสัญญาณ



รูปที่ 1 ตัวรับแรงกล และวิถีการถ่ายโอนเชิงกลภายในเซลล์



รูปที่ 2 วิถีการส่งสัญญาณไมโทเจน-แอคทิเวเตดโปรตีนไคเนส



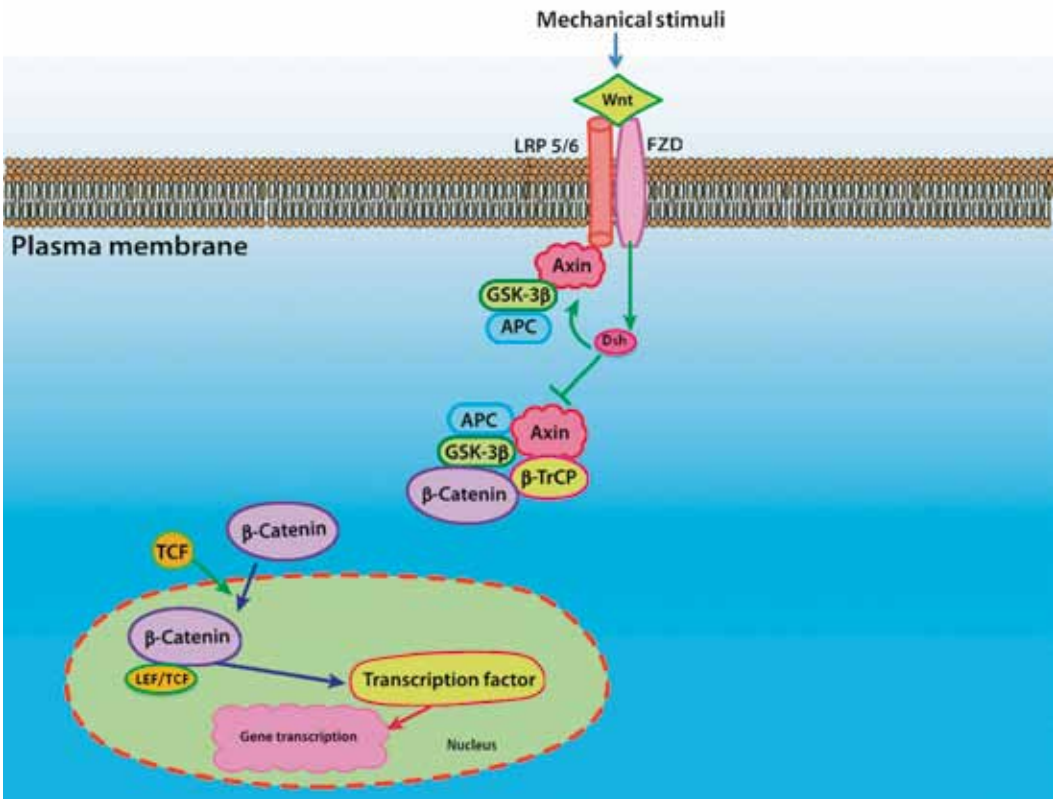
รูปที่ 3 วิถีการส่งสัญญาณแคลเซียมไอออน

เบื้องต้น จากนั้นส่งผลให้เกิดการเติมหมู่ฟอสเฟต และการกระตุ้น MEKK, MEK และ MAPK ต่อไปตามลำดับ ซึ่ง MAPK ไปกระตุ้นการทำงานของทรานสคริปชันแฟคเตอร์ที่สำคัญต่อการแสดงออกของเซลล์ต่อไป[7-8] (รูปที่2)

2. วิถีการส่งสัญญาณแคลเซียมไอออน (Ca^{2+} signaling)

เมื่อได้รับแรงกระตุ้นทางกล จะเกิดการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วของแคลเซียมไอออนภายในเซลล์ ซึ่งมาจาก 2 ทาง คือ จากภายนอกเข้าสู่เซลล์ ผ่านทางช่องไอออนที่เยื่อหุ้มเซลล์ และจากการที่ตัวรับจี-โปรตีน-คัปเปิลด์รีเซปเตอร์ถูกกระตุ้นส่งผลชักนำให้เกิดการปลดปล่อยแคลเซียมไอออนจากในไซโทพลาซึม[9] (รูปที่ 3)

โดยการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมไอออนภายในเซลล์ สามารถกระตุ้นการทำงานของโปรตีนไคเนสต่างๆ ให้มาทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟต ให้กับโมเลกุลส่งสัญญาณที่เกี่ยวข้องกับวิถีการ



รูปที่ 4 วิถีการส่งสัญญาณวินท/เบตาแคทีนิน

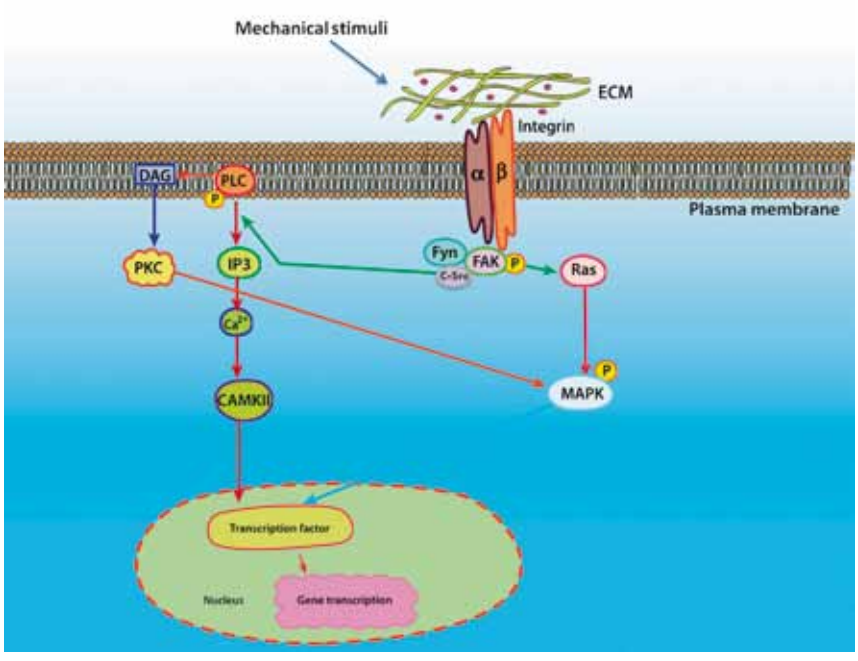
ส่งสัญญาณต่างๆ มากมาย (รูปที่ 3) นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของแคลเซียมไอออน ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ไนตริกซ์ออกไซด์ซินเทส (nitric oxide synthase, NOS) ซึ่งส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของไนตริกซ์ออกไซด์ (nitric oxide, NO) ซึ่งเป็นโมเลกุลส่งสัญญาณสำคัญในกระบวนการถ่ายโอนเชิงกลภายในเซลล์ และยังพบว่าการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมไอออนมีส่วนเกี่ยวข้องกับโมเลกุลอื่นๆ อีกมากมาย เช่น JNK, p38, ซี-จุน (c-Jun) และ ซี-ฟอส (cFos)[10]

3. วิถีการส่งสัญญาณวินท/เบตาแคทีนิน (Wnt/β-catenin signaling)

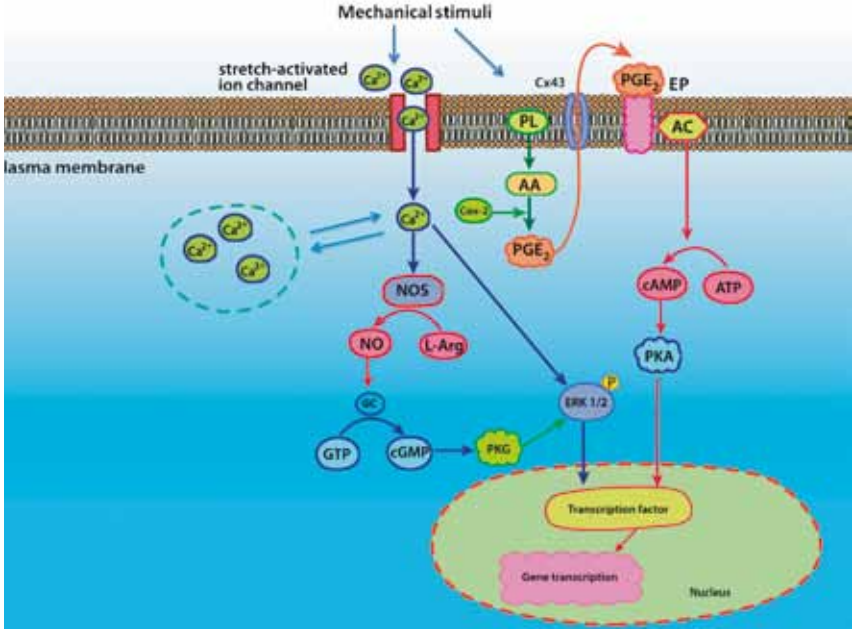
วิถีการส่งสัญญาณนี้ถูกกระตุ้นได้โดย เริ่มจากการจับกันของวินท (Wnt) ที่อยู่ภายนอกเซลล์ กับตัวรับ เฉพาะที่ประกอบด้วย ตัวรับในกลุ่มฟริซเซิลด์ (the Frizzled family of receptors, FZD) และส่วนของโปรตีนแอลดีแอลที่เกี่ยวเนื่องกับตัวรับภายนอกเซลล์ (the extracellular domain of the LDL receptorrelated proteins, LRPs) ชนิดที่ 5 และ 6 (LRP5/6) เกิดเป็นกลุ่มของวินท-แอลอาร์พี-ฟริซเซิลด์ (Wnt-LRPs-FZD complex) ซึ่งจะไปกระตุ้นการทำงานของดิเฌฝเอ็ลด์ฟอสโฟโปรตีนในไซโทพลาซึม หรือ แดช (the cytoplasmic phosphoprotein Disheveled, Dsh) ซึ่งเป็นตัวชักนำให้เกิดการจับกันของแอกซิน (Axin) และ LRP5/6 และไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไกลโคเจนซินเทสไคเนสทรีบีตา หรือ จีเอสเคทรีบีตา (glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β) จึงส่งผลให้เกิดการรักษาเสถียรภาพ และการเก็บสะสมของบีตาแคทีนิน (β-catenin) ภายในไซโทพลาซึม และเกิดการเคลื่อนที่ (translocation) เข้าสู่นิวเคลียส เพื่อไปรวมตัวกับลิมฟอยด์เอนฮานเซอร์แฟคเตอร์/ทีเซลล์แฟคเตอร์ (lymphoid enhancer factor/T cell factors, LEF/TCFs) ซึ่งไปกระตุ้นให้เกิดการถอดรหัส (transcription) ของยีน และเกิดการตอบสนองของเซลล์ต่อตัวกระตุ้นนั้น[8] (รูปที่ 4)

4. วิถีการส่งสัญญาณอินทิกริน (integrin signaling)

เมื่อได้รับแรงกระตุ้นทางกล อินทิกรินส่งสัญญาณได้ทั้งทางตรง ผ่านทางการส่งผ่านแรงที่มากระทำกับเมทริกซ์ภายนอกเซลล์ไปยังสารโครงร่างเซลล์[11] และทางอ้อม จากการที่แรงกลไปทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของอินทิกรินไลแกน (integrin ligands) ซึ่งส่งผ่านสัญญาณไปทางโฟคัลแอดฮีชันคอมเพลคซ์ (focal adhesion complex) ที่เกิดจากการรวมตัวกันของโปรตีนไคเนสชนิดต่างๆ ภายในเซลล์[12] ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดการเติมหมู่ฟอสเฟต และกระตุ้นการทำงานของโปรตีนในวิถีการส่งสัญญาณต่างๆ ต่อไป (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 วิถีการส่งสัญญาณอินทิกริน



รูปที่ 6 วิถีไนตริกออกไซด์ และวิถีพรอสตราแกรนดิน

5. วิถีไนตริกออกไซด์ และวิถีพรอสตราแกรนดิน (nitric oxide and prostaglandin signaling)

ไนตริกออกไซด์ (NO) สร้างมาจากแอล-อาร์จินิน (L-arginine, L-Arg) และโมเลกุลของออกซิเจน (oxygen) โดยการทำงานของเอนไซม์ไนตริกซ์ออกไซด์ซินเทส (nitric oxide synthase, NOS) ซึ่ง ไนตริกออกไซด์ (NO) ที่เกิดขึ้น สามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์กัวนิเลตไซเคลส (guanylate cyclase, GC) และส่งผลต่อการแสดงออกของเซลล์ ผ่านทางวิถีที่เกี่ยวข้องกับไซคริกกัวโนซีนโมโนฟอสเฟต หรือ ไซคริกจีเอ็มพี (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) และโปรตีนไคเนสที่ขึ้นกับ cGMP (cGMP-dependent protein kinase, PKG) (รูปที่ 6)

PGE_2 ถูกสร้างขึ้นจากการทำงานของเอนไซม์ COX-2 ซึ่งเปลี่ยนกรดอะราคิโดนิก (arachidonic acid) ให้กลายเป็น PGE_2 มีการศึกษาที่พบว่า แรงกลสามารถชักนำให้เกิดการเปิดออกอย่างรวดเร็วของคอนเนคซินโฟร์ติทรี Cx43 ซึ่งเป็นช่องรอยต่อระหว่างเซลล์ (hemichannels) ส่งผลให้เกิดการปลดปล่อย PGE_2 ออกสู่ภายนอกเซลล์[13] จากนั้น PGE_2 จะไปจับกับตัวรับ

เฉพาะ ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์อะดีนีลิลไซเคลส (adenyl cyclase, AC) และส่งผลต่อการแสดงออกของเซลล์ ผ่านทางวิถีที่เกี่ยวข้องกับไซคริกอะดีโนซีนโมโนฟอสเฟต (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) และโปรตีนไคเนสที่ขึ้นกับ cAMP (cAMP-dependent protein kinase A, PKA)[14] (รูปที่ 6)

แม้ปัจจุบันจะมีการศึกษาในแง่นี้มากมาย แต่กระบวนการถ่ายโอนเชิงกลภายในเซลล์ชนิดต่างๆ ก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด มีหลายการศึกษาที่พบว่า เซลล์รับรู้ และส่งสัญญาณแตกต่างกันไปตามสิ่งกระตุ้นที่ได้รับ ทั้งนี้การตอบสนองยังขึ้นกับ ขนาด, ระยะเวลา และความถี่ของแรงกระทำ รวมทั้งลักษณะของแรงกระทำด้วย นอกจากนี้ยังพบว่า การตอบสนองต่อแรงกระทำแตกต่างกันไป ขึ้นกับชนิดของเซลล์ด้วย ดังนั้น จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องทำการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อให้เข้าใจกระบวนการดังกล่าวได้มากขึ้น และนำมาประยุกต์ใช้เพื่อนำแรงกระตุ้นทางกลที่เหมาะสม มาใช้ในการรักษาความผิดปกติต่างๆ ที่เกี่ยวข้องได้อีกด้วย

วิถีการถ่ายโอนเชิงกลในเซลล์เอ็นยึดปริทันต์

แรงกระตุ้นทางกลสามารถชักนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนต่างๆ ในเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ ซึ่งส่งผลให้เกิดการหลั่งสารสื่อระหว่างเซลล์ และเอนไซม์ย่อยโปรตีน (proteinases) ต่างๆ ที่มีผลต่อการปรับเปลี่ยนของเมทริกซ์ภายนอกเซลล์ รวมทั้งมีผลต่อการทำงานของเซลล์สร้างกระดูก (osteoblasts) และเซลล์สลายกระดูก (osteoclasts) ด้วย[15] นอกจากนี้เซลล์เอ็นยึดปริทันต์ยังสามารถแปรสภาพไปเป็นเซลล์สร้างกระดูกได้หลังจากถูกกระตุ้นด้วยแรงกลอีกด้วย[16-17] ดังนั้นกระบวนการที่เซลล์เอ็นยึดปริทันต์รับรู้ และตอบสนองต่อแรงกล จึงมีบทบาทในกระบวนการปรับเปลี่ยนของเนื้อเยื่อปริทันต์ และกระดูกรองรับฟัน ซึ่งมีความสำคัญมาก ในการรักษาตำแหน่งของฟัน รวมทั้งการเคลื่อนฟันขณะทำการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันด้วย

ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับการตอบสนองของเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ต่อแรงชนิดต่างๆ เพื่อนำองค์ความรู้มาประยุกต์ใช้ในการนำแรงกลที่เหมาะสม มาใช้ในการรักษาทางทันตกรรม ทั้งในแง่การรักษาสมดุลของ เนื้อเยื่อรองรับฟัน, การกระตุ้นการเคลื่อนฟัน และการคงสภาพฟันหลังการจัดฟันด้วย

จากการศึกษาเรื่องการตอบสนองต่อแรงกลของเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ หลายการศึกษาพบว่า แรงดึงยืด (tension) มีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของยีนกลุ่มคอลลาเจน (collagen, COL) และเมทริกซ์เมทัลโลโปรตีเอส (matrix metalloproteinase, MMP) ซึ่งเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการปรับเปลี่ยนของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน โดยผ่านทางวิถีแมพไคเนส (MAPK) [18-19] สอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่า แรงดึงยืดส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของยีนหลายตัวที่เกี่ยวข้องกับเมทริกซ์ภายนอกเซลล์ และโมเลกุลยึดเกาะของเซลล์ รวมทั้งโปรตีนอินทิกรินด้วย[20] แสดงให้เห็นว่าแรงดึงยืด มีบทบาทสำคัญในการรักษาสมดุล และการปรับเปลี่ยนของเนื้อเยื่อรอบข้างในเอ็นยึดปริทันต์ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่ให้แรงดึงยืดแบบเป็นจังหวะ (cyclic tension) กับเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ ซึ่งพบการเพิ่มขึ้นของทรานสคริปชันแฟคเตอร์ (transcription factor) และยีนที่เกี่ยวข้องกับการแปรสภาพไปเป็นเซลล์สร้างกระดูก ทั้งซีฟอสเอ็มอาร์เอ็นเอ (c-*fos* m-RNA)[21], ยีนอัลคาไลน์ฟอสฟาเตส (alkaline phosphatase, ALP)[22] รวมทั้งยีนรังซ์ทู (Runx2) และยีนออซทีริกซ์ (osterix, Osx)[23] โดยผ่านทางการกระตุ้น ERK, JNK และ p38 ในวิถี MAPK และยังมีผลเพิ่มการแสดงออกของยีนออซทีโอโปรทีจีริน หรือ โอพีจี (osteoprotegerin, OPG) และลดการแสดงออกของยีนรีเซปเตอร์แอคติเวเตอร์ออฟนิวเคลียร์แฟคเตอร์แคปปาบีไลแกนด์ หรือ แรงค์ไลแกนด์ (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL) ซึ่งส่งผลให้ยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูก จากการศึกษาที่สอดคล้องกันข้างต้น แสดงให้เห็นว่าวิถีแมพไคเนส (MAPK) น่าจะมีบทบาทสำคัญ ในการตอบสนองต่อแรงดึงยืดแบบเป็นจังหวะของเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ซึ่งจะส่งผลต่อการปรับเปลี่ยนกระดูกรองรับฟัน โดยผ่านทางการแปรสภาพไปเป็นเซลล์สร้างกระดูก และการควบคุมการทำงานของเซลล์สลายกระดูก

ปัจจุบันมีการศึกษาที่พบว่า การให้แรงกด (compression) กับเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของยีน RANKL และมีผลเพิ่มจำนวนเซลล์สลายกระดูก โดยผ่านกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับ COX-2 และ PGE_2 [15, 24] และยังพบว่าแรงกดทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของออซทีโอพอนติน (osteopontin, OPN) ผ่านทางวิถีโรไคเนส (Rho kinase pathway) ซึ่งเป็นวิถีที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของสารโครงร่างเซลล์ โดย OPN เป็นสารที่ควบคุมการยึดเกาะของเซลล์สลายกระดูก ซึ่งส่งผลให้เกิดการสลายกระดูกเพิ่มขึ้น[25] จากหลายการศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการตอบสนองต่อแรงกดของเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องในกระบวนการปรับเปลี่ยนของกระดูกรองรับฟัน ไปในทางการกระตุ้นการสลายกระดูก ผ่านทางการควบคุมการทำงานของเซลล์สลายกระดูก แต่อย่างไรก็ตามก็มีการศึกษาที่พบการเพิ่มขึ้นของยีน OPG หลังได้รับแรงกดอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานกว่า 6 ชั่วโมง ซึ่งมีผลลดการทำงานของเซลล์สลายกระดูก แสดงให้เห็นว่าการตอบสนองของเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ต่อแรงกดจะไปในทางการกระตุ้นการสร้าง หรือการสลายกระดูกนั้น ขึ้นกับ

ลักษณะของการให้แรงกดด้วย[26]

นอกจากนี้การศึกษาเกี่ยวกับการตอบสนองของเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ต่อแรงเหวี่ยงจากศูนย์กลาง ก็เป็นที่สนใจอย่างแพร่หลาย โดยพบว่า แรงเหวี่ยงจากศูนย์กลางมีผลเพิ่ม Osx ซึ่งเป็นทรานสคริปชันแฟคเตอร์ที่สำคัญในกระบวนการแปรสภาพของเซลล์ไปเป็นเซลล์สร้างกระดูก[27] และยังพบการเพิ่มการทำงานของเอนไซน์ ALP และการเพิ่มขึ้นของยีนคอร์-ไบน์ดดิ้งแฟคเตอร์แอลฟาวัน (core-binding factor alpha I, Cbfa I), ALP, OPN, โบนไซอะโลโปรตีน (bone sialoprotein), ออซทิโอแคลซิน (osteocalcin, OCN) และ COL I ซึ่งเป็นกลุ่มยีนที่แสดงถึงการแปรสภาพของเซลล์ไปเป็นเซลล์สร้างกระดูก[28] โดยพบว่าการเพิ่มขึ้นของยีน COL I จากแรงเหวี่ยงจากศูนย์กลางถูกควบคุมผ่านทางวิถี ERK/JNK[29] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าแรงเหวี่ยงจากศูนย์กลางมีผลยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูก จากการเพิ่มขึ้นของยีน OPG โดยผ่านทางวิถี ERK อีกด้วย[30] จากการศึกษาที่สอดคล้องกันนี้ แสดงให้เห็นว่าแรงเหวี่ยงจากศูนย์กลางมีผลไปในทางกระตุ้นการสร้างกระดูกโดยผ่านทั้งทางการแปรสภาพไปเป็นเซลล์สร้างกระดูกมากขึ้น และทางการยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูก ซึ่ง Osx และ วิถี ERK น่าจะมีบทบาทสำคัญในกระบวนการนี้

แม้จะมีการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อแรงกระตุ้นทางกลในเซลล์เอ็นยึดปริทันต์มากมาย แต่กระบวนการถ่ายโอนเชิงกลภายในเซลล์เป็นกระบวนการที่ซับซ้อน ปัจจุบันยังไม่มีผู้ใดอธิบายกระบวนการที่แท้จริงทั้งหมดได้ นอกจากนี้การตอบสนองของเซลล์ยังแตกต่างกันไป ขึ้นกับชนิดของแรงกระตุ้นด้วย ดังนั้น จึงจำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมอีกมาก เพื่อที่จะสามารถนำองค์ความรู้มาใช้อธิบายกระบวนการต่างๆ ทั้งหมดได้

วิถีการถ่ายโอนเชิงกลต่อแรงจากการสั่นสะเทือนในเซลล์เอ็นยึดปริทันต์

แรงสั่นสะเทือนมีคุณสมบัติในการกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงทางเคมีของเซลล์ รวมทั้งกระตุ้นกระบวนการปรับเปลี่ยนของกระดูก ทางการแพทย์มีการนำแรงสั่นสะเทือนที่มีแรงขนาดต่ำความถี่สูง (low magnitude high frequency, LMHF) มาใช้ในแง่ของการกระตุ้นการสร้างกระดูก โดยมีการศึกษาพบว่า ให้ผลเพิ่มมวลกระดูกทั้งในสัตว์ทดลอง และในมนุษย์[31] และด้วยคุณสมบัตินี้เอง ในทางทันตกรรมจึงให้ความสนใจมากขึ้นในการนำมาใช้กระตุ้นการเคลื่อนฟัน และการคงสภาพฟันหลังการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน

หลายการศึกษาพบว่า แรงสั่นสะเทือน LMHF ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของยีนที่เกี่ยวข้องกับการแปรสภาพไปเป็นเซลล์สร้างกระดูก ทั้งในเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก (bone marrow-derived mesenchymal stromal cells, BMSCs) และเซลล์ต้นกำเนิดในเอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament stem cells, PDLSCs) โดยผ่านทางวิถี ERK1/2 ซึ่งส่งผลให้มีการสร้างกระดูกเพิ่มมากขึ้น[16, 32-33] นอกจากนี้ยังส่งผลต่อการหลั่งสารที่มีผลลดการทำงานของเซลล์สลายกระดูกด้วย[34-35]

แม้จะมีการศึกษาที่พบว่า การใช้แรงสั่นสะเทือนกระตุ้น BMSCs และ PDLSCs ให้ผลกระตุ้นการสร้างกระดูก แต่เนื่องจากกระบวนการถ่ายโอนเชิงกลเป็นกระบวนการที่ซับซ้อน และการตอบสนองยังขึ้นกับปัจจัยต่างๆ มากมาย รวมทั้งการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ยังมีน้อยมาก ดังนั้น การที่จะสรุปได้ว่าเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ใช้กระบวนการใดบ้างในการรับรู้และตอบสนองต่อแรงจากการสั่นสะเทือน รวมทั้งการตอบสนองจะเป็นไปในทิศทางใดนั้น จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง ที่จะต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต เพื่อที่จะสามารถนำแรงสั่นสะเทือนมาใช้ประโยชน์ในทางทันตกรรมได้มากขึ้น ทั้งในแง่การรักษาสมดุลของเนื้อเยื่อรองรับฟัน การกระตุ้นการเคลื่อนฟัน และการคงสภาพฟันหลังการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันด้วย

บทสรุป (Conclusion)

วิถีการถ่ายโอนเชิงกลภายในเซลล์ เป็นกระบวนการสำคัญที่เซลล์ใช้รับรู้ และตอบสนองต่อตัวกระตุ้นทางกล โดยเซลล์รับรู้ผ่านตัวรับที่สำคัญ ได้แก่ อินทิกริน, GPCRs, RTKs และช่องไอออนที่ไวต่อการยืด จากนั้นส่งสัญญาณเข้าไปภายในเซลล์ผ่านวิถีการถ่ายโอนเชิงกลภายในเซลล์ที่สำคัญ ได้แก่ วิถี MAPK, วิถีการส่งสัญญาณแคลเซียมไอออน, วิถีการส่งสัญญาณวินท/เบตาแคทีนิน, วิถีการส่งสัญญาณอินทิกริน รวมทั้งวิถีไนตริกออกไซด์และวิถีพรอสตราแกรนดิน สำหรับในทางทันตกรรมเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ เป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการรับรู้ และตอบสนองต่อแรงกระตุ้นทางกล ซึ่งกระบวนการดังกล่าว มีความสำคัญมากในการรักษาตำแหน่งของฟัน รวมทั้งการเคลื่อนฟันขณะทำการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันด้วย ดังนั้นการศึกษาและการทำความเข้าใจเกี่ยวกับกระบวนการรับรู้และการตอบสนองของเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ต่อแรงกระตุ้นทางกลชนิดต่างๆ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง เพื่อที่จะสามารถนำแรงกระตุ้นทางกลที่เหมาะสม มาประยุกต์ใช้ในการรักษาทางทันตกรรมได้มากขึ้น และแม้ว่าปัจจุบันมีการศึกษาในแง่นี้มากมาย แต่เนื่องจากกระบวนการดังกล่าว ประกอบด้วยกลไกที่มีความซับซ้อน ซึ่งองค์ความรู้ที่มีอยู่ในปัจจุบัน ยังไม่สามารถอธิบายได้ทั้งหมด ดังนั้น จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Huang H, Kamm RD, Lee RT. Cell mechanics and mechanotransduction: pathways, probes, and physiology. Am J Physiol Cell Physiol 2004;287:C1-11.
2. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. Cell 2002;110:673-87.
3. Gilman AG. G proteins: transducers of receptor-generated signals. Annu Rev Biochem 1987;56:615-49.
4. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. Cell 2010;141:1117-34.
5. Sackin H. Mechanosensitive channels. Annu Rev Physiol 1995;57:333-53.
6. Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signalling cascades. Nature 2001;410:37-40.
7. Cargnello M, Roux PP. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. Microbiol Mol Biol Rev 2011;75:50-83.
8. Papachristou DJ, Papachroni KK, Basdra EK, Papavassiliou AG. Signaling networks and transcription factors regulating mechanotransduction in bone. Bioessays 2009;31:794-804.
9. Ogasawara A, Arakawa T, Kaneda T, Takuma T, Sato T, Kaneko H, et al. Fluid shear stress-induced cyclooxygenase-2 expression is mediated by C/EBP beta, cAMP-response element-binding protein, and AP-1 in osteoblastic MC3T3-E1 cells. J Biol Chem 2001;276:7048-54.
10. Hughes-Fulford M. Signal Transduction and Mechanical Stress. Sci STKE 2004:RE12
11. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. Cell 1992;69:11-25.
12. Mitra SK, Schlaepfer DD. Integrin-regulated FAK-Src signaling in normal and cancer cells. Curr Opin Cell Biol 2006;18:516-23.
13. Cherian PP, Siller-Jackson AJ, Gu S, Wang X, Bonewald LF, Sprague E, et al. Mechanical strain opens connexin 43 hemichannels in osteocytes: a novel mechanism for the release of prostaglandin. Mol Biol Cell 2005;16:3100-6.
14. Cherian PP, Cheng B, Gu S, Sprague E, Bonewald LF, Jiang JX. Effects of mechanical strain on the function of Gap junctions in osteocytes are mediated through the prostaglandin EP2 receptor. J Biol Chem 2003;278:43146-56.
15. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappaB ligand up-regulation via prostaglandin E2 synthesis. J Bone Miner Res 2002;17:210-20.
16. Zhang C, Li J, Zhang L, Zhou Y, Hou W, Quan H, et al. Effects of mechanical vibration on proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells. Arch Oral Biol 2012;57:1395-407.
17. Jacobs C, Grimm S, Ziebart T, Walter C, Wehrbein H. Osteogenic differentiation of periodontal fibroblasts is dependent on the strength of mechanical strain. Arch Oral Biol 2013;58:896-904.
18. Ziegler N, Alonso A, Steinberg T, Woodnutt D, Kohl A, Mussig E, et al. Mechano-transduction in periodontal ligament cells identifies activated states of MAP-kinases p42/44 and p38-stress kinase as a mechanism for MMP-13 expression. BMC Cell Biol 2010;11:10.
19. Kook SH, Jang YS, Lee JC. Involvement of JNK-AP-1 and ERK-NF-kappaB signaling in tension-stimulated expression of type I collagen and MMP-1 in human periodontal ligament fibroblasts. J Appl Physiol (1985) 2011;111:1575-83.
20. Ma J, Zhao D, Wu Y, Xu C, Zhang F. Cyclic stretch induced gene expression of extracellular matrix and adhesion molecules in human periodontal ligament cells. Arch Oral Biol 2015;60:447-55.
21. Yamaguchi N, Chiba M, Mitani H. The induction of c-fos mRNA expression by mechanical stress in human periodontal ligament cells. Arch Oral Biol 2002;47:465-71.
22. Konstantonis D, Papadopoulou A, Makou M, Eliades T, Basdra E, Kletsas D. The role of cellular senescence on the cyclic stretching-mediated activation of MAPK and ALP expression and activity in human periodontal ligament fibroblasts. Exp Gerontol 2014;57:175-80.
23. Li S, Zhang H, Yang Y, Huo B, Zhang D. Connexin 43 and ERK regulate tension-induced signal transduction in human periodontal ligament fibroblasts. J Orthop Res 2015;33:1008-14.
24. Mayahara K, Yamaguchi A, Takenouchi H, Kariya T, Taguchi H, Shimizu N. Osteoblasts stimulate osteoclastogenesis via RANKL expression more strongly than periodontal ligament cells do in response to PGE(2). Arch Oral Biol 2012;57:1377-84.
25. Wongkhantee S, Yongchaitrakul T, Pavasant P. Mechanical stress induces osteopontin expression in human periodontal ligament cells through rho kinase. J Periodontol 2007;78:1113-9.
26. Wu Y, Yang Y, Yang P, Gu Y, Zhao Z, Tan L, et al. The osteogenic differentiation of PDLSCs is mediated through MEK/ERK and p38 MAPK signalling under hypoxia. Arch Oral Biol 2013;58:1357-68.

27. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. Cell 2002;108:17-29.
28. Zhao Y, Wang C, Li S, Song H, Wei F, Pan K, et al. Expression of Osterix in mechanical stress-induced osteogenic differentiation of periodontal ligament cells in vitro. Eur J Oral Sci 2008;116:199-206.
29. Kook SH, Hwang JM, Park JS, Kim EM, Heo JS, Jeon YM, et al. Mechanical force induces type I collagen expression in human periodontal ligament fibroblasts through activation of ERK/JNK and AP-1. J Cell Biochem 2009;106:1060-7.
30. Kook SH, Son YO, Hwang JM, Kim EM, Lee CB, Jeon YM, et al. Mechanical force inhibits osteoclastogenic potential of human periodontal ligament fibroblasts through OPG production and ERK-mediated signaling. J Cell Biochem 2009;106:1010-9.
31. Prisby RD, Lafage-Proust MH, Malaval L, Belli A, Vico L. Effects of whole body vibration on the skeleton and other organ systems in man and animal models: what we know and what we need to know. Ageing Res Rev 2008;7:319-29.
32. Zhou Y, Guan X, Zhu Z, Gao S, Zhang C, Li C, et al. Osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells on bone-derived scaffolds: effect of microvibration and role of ERK1/2 activation. Eur Cell Mater 2011;22:12-25.
33. Zhang C, Lu Y, Zhang L, Liu Y, Zhou Y, Chen Y, et al. Influence of different intensities of vibration on proliferation and differentiation of human periodontal ligament stem cells. Arch Med Sci 2015;11:638-46.
34. Lau E, Al-Dujaili S, Guenther A, Liu D, Wang L, You L. Effect of low-magnitude, high-frequency vibration on osteocytes in the regulation of osteoclasts. Bone 2010;46:1508-15.
35. Wu SH, Zhong ZM, Chen JT. Low-magnitude high-frequency vibration inhibits RANKL-induced osteoclast differentiation of RAW264.7 cells. Int J Med Sci 2012;9:801-7.