

บทความทั่วไป

บทบาทของ Apoptosis ในเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส

Roles of Apoptosis in Viral Infection

ปกรณั พึ่งอินทร์*

Apoptosis คืออะไร

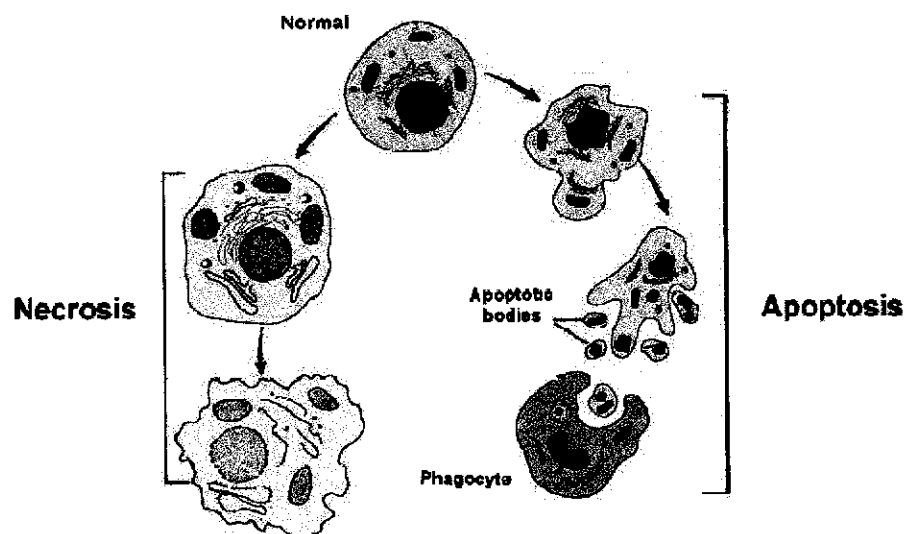
การเกิด Apoptosis หรือที่เรียกอีกอย่างหนึ่งว่า Programmed cell death คือการตายของเซลล์อย่างจำเพาะตามแบบแผนที่ได้กำหนดไว้ใน Genome ตั้งแต่แรกเริ่ม โดยอาศัยการชักนำของคำสั่งหรือสัญญาณที่ได้รับจากภายในเซลล์หรือจากเซลล์อื่น ๆ เป็นตัวกำหนด

Apoptosis แตกต่างจากการตายของเซลล์แบบอื่นๆ อย่างไร

โดยทั่วไปการตายของเซลล์จะสามารถแบ่งได้เป็นสองประเภทคือ Apoptosis และ Necrosis ซึ่ง

การตายทั้งสองแบบนี้มีความแตกต่างกันดังนี้

ในการตายแบบ Apoptosis เซลล์ที่ถูกกำหนดให้ตายในระยะแรก Cytoplasm จะหนาแน่นขึ้น เซลล์เริ่มหดตัวและเกิดเป็นปุ่ม แต่ไม่พบการเสียหายของเยื่อหุ้มเซลล์ ต่อมา Nuclear chromatin จะหดตัวแน่นขึ้นและเริ่มแตกสลาย Cytoplasm จะเริ่มแยกตัวเป็น Apoptotic bodies ซึ่งมี Organelles และ/หรือเศษของดีเอ็นเออยู่ภายใน แต่ยังคงมีเยื่อหุ้มเซลล์หุ้มอยู่โดยรอบ และสุดท้ายจะถูกทำลายโดยการจับกินของ Macrophage ต่อไป (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. แสดงการตายของเซลล์แบบ Apoptosis และ Necrosis¹

* ภาควิชาภูมิคุ้มกันวิทยาคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ส่วนการตายแบบ Necrosis ในระยะแรกจะเกิดการเสียสภาพของเยื่อหุ้มเซลล์ส่งผลให้องค์ประกอบภายในเซลล์จะรั่วออกสู่ภายนอก Mitochondria และ Endoplasmic reticulum จะบวมใหญ่ขึ้น Nuclear chromatin จะหดตัวจับกลุ่มและแตกสลาย และเกิดการแตกสลายของเซลล์¹ (รูปที่ 1)

กลไกของการเกิด Apoptosis

การที่เซลล์จะเกิดการตายแบบ Apoptosis ขึ้นนั้น เซลล์จำเป็นต้องอาศัยคำสั่งหรือสัญญาณชักนำให้เกิดการตายขึ้น ซึ่งคำสั่งหรือสัญญาณดังกล่าวนี้สามารถแบ่งได้ตามที่มาเป็น 2 ชนิดดังนี้

1. คำสั่งหรือสัญญาณที่มาจากภายนอกเซลล์

การตายของเซลล์แบบ Apoptosis ที่อาศัยคำสั่งหรือสัญญาณที่มาจากภายนอกเซลล์นั้น ตัวรับสัญญาณให้เกิดการตาย (Death receptors) เป็นเส้นทางหลักของการเกิด Apoptosis ซึ่งตัวรับสัญญาณนั้นส่วนมากนั้นคือโปรตีนที่ฝังตัวอยู่บนผนังเซลล์ที่จัดอยู่ในกลุ่ม TNF receptor family เช่น Fas receptor (FasR) และ Tumor necrosis factor receptor (TNFR) ส่วนสัญญาณเหนี่ยวนำการตายนั้นมาจากการที่ตัวสัญญาณ (Ligand) จับกับตัวรับสัญญาณบนผิวเซลล์ แล้วส่งผลให้เกิดการส่งสัญญาณเข้าสู่ภายในเซลล์และเหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดการตายแบบ Apoptosis ในที่สุด

รูปแบบที่ดีในการศึกษากลไกของการเกิด Apoptosis จากคำสั่งหรือสัญญาณที่มาจากภายนอกเซลล์ได้แก่ปฏิกิริยาระหว่าง Fas ligand (FasL) กับ Fas receptor (FasR) และระหว่าง Tumor necrosis factor- α (TNF- α) กับ Tumor necrosis factor receptor-1 (TNFR-1) โดยในขั้นแรกของการเกิด Apoptosis นั้นเริ่มจากการที่

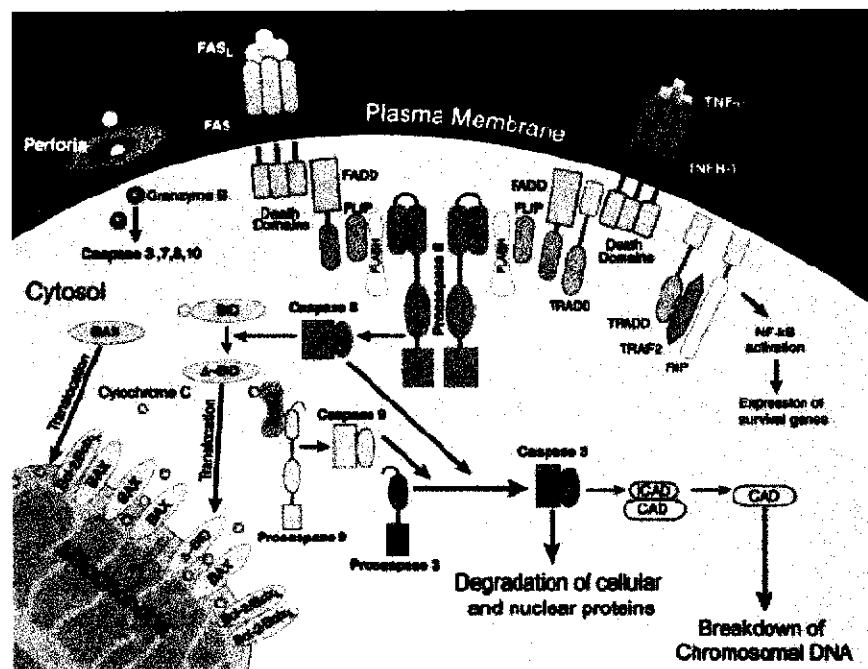
ตัวสัญญาณจับกับตัวรับสัญญาณบนผิวเซลล์ (Ligand-receptor interaction) แล้วส่งผลเหนี่ยวนำให้เกิดการจับกันของ Death domains (DD) ที่อยู่ติดกับตัวรับสัญญาณแต่อยู่ภายในเซลล์กับ Recruitin intracellular adapter protein โดยที่ TNFR-1 จะใช้ Death domain receptor 3 (DR3) จับกับ TNRF-association death domain protein (TRADD)² และ FasR จะใช้ death domain receptor 4 (DR4) จับกับ Fas-associated death domain protein (FADD)³ จากการจับกันของ Death domain และ Associated death domain protein นั้นส่งผลให้ Initiator caspase-8/FADD like IL-1 β -converting enzyme (FLLICE)⁴ หรือ FLICE-associated huge protein (FLASH)⁵ มาจับกับ Death domain และ Associated death domain protein เกิดเป็นกลุ่มของโปรตีนที่เรียกว่า Death-inducing signaling complexes (DISC)⁴

ต่อมา DISC จะไปย่อย Procaspase-8 ให้กลายเป็น Caspase-8 และจากนั้น Caspase-8 จะไปตัดโปรตีน BH3 interacting domain death agonist (BID) ให้เป็น Δ -BID แล้ว Δ -BID จะไปจับกับ Bcl2-associated X protein (BAX) ที่ผิวของไมโทคอนเดรีย ส่งผลให้เกิดการสูญเสีย Mitochondria transmembrane potential ($\Delta\psi_m$) ทำให้ Cytochrome C ออกจากไมโทคอนเดรียไปจับกับ Apoptosis protease-activating factor 1 (Apaf-1) แล้วส่งผลให้เกิดการเปลี่ยน Procaspase-9 เป็น Caspase-9 และ Caspase-9 นี้จะทำหน้าที่เปลี่ยน Procaspase-3 ให้เป็น Caspase-3 ซึ่งเป็น Effector caspase ส่งผลให้เกิดการทำลายโปรตีนภายในเซลล์และในนิวเคลียส ซึ่งทำให้เซลล์เกิดการตายแบบ Apoptosis หรือในอีกทางหนึ่ง Caspase-8 จะไปเปลี่ยน Procaspase-3 ให้เป็น caspase-3 ซึ่งทำให้เซลล์

เกิดการตายแบบ Apoptosis¹ เช่นกัน (รูปที่ 2)

นอกจากนี้คำสั่งหรือสัญญาณที่มาจากภายนอกเซลล์ที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งคือ Granzyme B ซึ่งปล่อยออกมาจาก Cytotoxic T cells (CTLs) ร่วมกับการใช้สัญญาณผ่านทาง FasL ในการกระตุ้นให้เซลล์เป้าหมายเกิดการตายแบบ Apoptosis

นั้นพบว่า Granzyme B สามารถกระตุ้น Procaspase-2,-3,-7 และ -10 ให้อยู่ในรูปที่สามารถทำงานได้ (Activate form) ซึ่งจะส่งผลให้เซลล์เกิดการตายแบบ Apoptosis เช่นเดียวกับคำสั่งหรือสัญญาณจากภายนอกที่ได้กล่าวมาแล้ว (รูปที่ 2)



รูปที่ 2. แสดงการตายของเซลล์แบบ Apoptosis จากคำสั่งหรือสัญญาณที่มาจากภายนอกเซลล์¹

2. คำสั่งหรือสัญญาณที่มาจากภายในเซลล์

การตายของเซลล์แบบ Apoptosis ที่อาศัย คำสั่งหรือสัญญาณที่มาจากภายในเซลล์นั้น p53 เป็นโปรตีนหลักในการควบคุมและเหนี่ยวนำให้เกิด Apoptosis และสัญญาณที่มากกระตุ้นการทำงานของ p53 นั้น มีอยู่สองทางหลักคือ สัญญาณจากความผิดปกติของ DNA และสัญญาณจากความผิดปกติของโปรตีนที่อยู่ในเซลล์นั้นๆ

2.1 สัญญาณความผิดปกติจากการที่ DNA ผิดปกติหรือเกิดความเสียหาย

จะมีผลไปกระตุ้น Ataxia telangiectasia mutated protein/anthrax toxin receptor (ATM/ATR) และ DNA Protein kinases (PK) family ส่งผลให้ระดับ p53⁶ เพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นผลจากการเกิด Post-translation stabilization ของ p53 และการขัดขวางการจับของ Murine double minute 2

(mdm2) กับ p53 โดย p19 protein, Alternative reading frame (p19ARF) ที่ได้รับการเหนี่ยวนำจาก ATM/ATR ทั้งนี้การขัดขวางการจับของ mdm2 กับ p53 ทำให้มีปริมาณของ p53 เพิ่มขึ้น

2.2 สัญญาณความผิดปกติของโปรตีนที่อยู่ในภายในเซลล์

ตัวอย่างเช่นการที่เซลล์ไม่สามารถควบคุมการทำงานของ Transcription factor E2F⁶ ได้ ก็จะส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของ p19^{ARF} แล้วส่งผลให้มีปริมาณของ p53 เพิ่มขึ้น

การเพิ่มขึ้นของ p53 ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ p21^{WAF1} และ BAX จากการที่ p53 ทำหน้าที่เป็น Transcription factor เหนี่ยวนำให้เกิดการ Transcription ของยีนที่กำหนดการสร้างโปรตีน p21^{WAF1} และ BAX ทั้งนี้ p21^{WAF1} จะทำหน้าที่หยุด Cell cycle ให้คงอยู่ในช่วง G1/S6 ส่วน BAX จะจับกลุ่มกันที่ผิวของไมโทคอนเดรีย ส่งผลให้เกิดการสูญเสียของ Mitochondria transmembrane potential ($\Delta\psi_m$) ทำให้ Cytochrome C ออกจาก Mitochondria ไปจับกับ Apaf-1 แล้วส่งผลให้เกิดการเปลี่ยน Procaspase-9 เป็น Caspase-9 และ Caspase-9 ทำหน้าที่เปลี่ยน Procaspase-3 ให้เป็น Caspase-3 ซึ่งเป็น Effector caspase ส่งผลให้เกิดการทำลายโปรตีนภายในเซลล์และในนิวเคลียส ทำให้เซลล์เกิดการตายแบบ Apoptosis¹

การตอบสนองของเซลล์ต่อการติดเชื้อไวรัส

การตอบสนองของเซลล์ต่อการติดเชื้อไวรัสเกิดขึ้นหลังจากเซลล์ได้ใช้กลไกตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงในส่วนต่างๆของเซลล์ทั้งในบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์และภายในเซลล์เอง โดยเซลล์สามารถตรวจสอบความผิดปกติต่างๆที่เกิดขึ้นจากพฤติกรรมของไวรัสที่ทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ นั้นเอง ทั้งนี้การตรวจสอบ

ความผิดปกติต่างๆที่เกิดขึ้นในเซลล์เนื่องจากการกระทำของไวรัสสามารถแบ่งได้ 5 ลักษณะดังนี้

1. การตรวจสอบที่เยื่อหุ้มเซลล์

เนื่องจากไวรัสจำเป็นต้องอาศัยเซลล์ในการเพื่อจำนวนและหนึ่งในกลไกของไวรัสที่จะเพิ่มจำนวนนั้นคือไวรัสจำเป็นต้องยึดติดกับผนังเซลล์เพื่อที่จะเข้าสู่ภายในเซลล์และทำการเพิ่มจำนวนหรือแบ่งตัว การตอบสนองของเซลล์ต่อไวรัสที่มายึดจับกับตัวรับบนผิวเซลล์ (Receptor) นั้นแสดงให้เห็นในลักษณะของการที่ไวรัสจับกับตัวรับบนผิวเซลล์แล้วเกิดการเหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดการตายแบบ Apoptosis ดังที่มีรายงานว่าไกลโคโปรตีนบนผิวเซลล์ gp120 ของ HIV เมื่อจับกับตัวรับบนผิวเซลล์ชนิด CXCR4 หรือ CD4 สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดการตายแบบ Apoptosis⁷ หรือการที่ไวรัสใช้ตัวรับบนผิวเซลล์ (Death receptor) ที่ทำหน้าที่เหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดการตายแบบ Apoptosis ดังที่มีรายงานว่า Viral envelope (Env)-receptor ของ Leukosis-sarcoma viruses (ALVs) สามารถจับกับ CAR1 protein ซึ่งอยู่ในกลุ่มของ TNFR- family ของ Chicken embryo fibroblast cells แล้วเกิดการเหนี่ยวนำให้เซลล์ตายแบบ Apoptosis⁷

นอกจากนี้ยังพบการเหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดการตายแบบ Apoptosis เนื่องจากการเชื่อมกันของตัวรับบนผิวเซลล์โดยผลของแอนติบอดี ดังที่มีรายงานว่าแอนติบอดีต่อ gp120 เมื่อจับกับ gp120 ที่จับอยู่กับ CD4 บนผิวเซลล์ (gp120/CD4) โดยแขนของแอนติบอดีเป็นเสมือนสะพานเชื่อม gp120/CD4 สองโมเลกุลหรือมากกว่า ส่งผลให้เซลล์นั้นเกิดการตายแบบ Apoptosis ขึ้น⁷

2. การตรวจสอบผ่านเอ็นไซม์ Double-stranded (ds) RNA-dependent protein kinase (PKR)

จากการที่ไวรัสส่วนใหญ่มีสารพันธุกรรมเป็น RNA และเมื่อไวรัสเพิ่มจำนวนในเซลล์จำเป็นต้องสร้างสาย RNA ขึ้นมาใหม่ และไวรัสหลายชนิดจำเป็นต้องสร้างสาย RNA ที่เป็นชนิดสายคู่ในขั้นตอนของการเพิ่มจำนวนไวรัส แต่ในเซลล์ของสิ่งมีชีวิตโดยเฉพาะในเซลล์ของมนุษย์นั้นไม่มี RNA สายคู่ (Double-stranded RNA, dsRNA) เป็นองค์ประกอบของเซลล์ ดังนั้นเมื่อมีการพบ dsRNA ภายในเซลล์ย่อมเป็นสิ่งแสดงว่าเซลล์ได้เกิดความผิดปกติขึ้นและโดยปกติ Double-stranded (ds) RNA-dependent protein kinase (PKR) จะปรากฏเมื่อเซลล์ได้รับการเหนี่ยวนำจาก Interferon (IFN) ซึ่ง PKR จะถูกกระตุ้นให้ทำงานด้วยการจับตัวเป็นคู่เมื่อจับกับ dsRNA แล้วทำหน้าที่นำหมู่ Phosphate ไปเติมให้กับ Initiation factor eIF-2 α และ I-kB ส่งผลให้เซลล์และไวรัสหยุดการเพิ่มจำนวนแล้วเกิดการตายแบบ Apoptosis⁸

3. การตรวจสอบผ่านทางไมโทคอนเดรีย

จากการที่ไมโทคอนเดรียมีความสำคัญในการเหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดการตายแบบ Apoptosis ผ่านทางการปล่อย Cytochrome C ให้ออกสู่ภายนอกเพื่อไปจับกับ Apaf-1 แล้วเหนี่ยวนำให้เซลล์ตายแบบ Apoptosis และจากการที่ไมโทคอนเดรียมีความไวต่อสภาวะ Oxidative stress ซึ่งเกิดจากเซลล์ตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสโดยสภาวะ oxidative stress ไปมีผลกระทบต่อผนังของไมโทคอนเดรียทำให้เกิดการสูญเสียสมดุลของ mitochondria transmembrane potential ($\Delta\psi_m$) จนในที่สุดเกิดการปล่อย Cytochrome C ออกสู่ภายนอกแล้วเหนี่ยวนำให้เซลล์ตายแบบ Apoptosis ดังมีรายงานว่า Tat protein ที่สร้างภายในเซลล์ที่ติดเชื้อ HIV นั้นสามารถเหนี่ยวนำให้ผลิต Nitric oxide ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดสภาวะ Oxidative

stress ขึ้นและส่งผลให้เซลล์ตายแบบ Apoptosis⁹

4. การตรวจสอบผ่านทาง p53

p53 เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ในการตรวจสอบและควบคุมการสร้างและซ่อมแซม DNA ของเซลล์ ซึ่งโดยทั่วไปการกระตุ้นการทำงานของ p53 นั้นเป็นการกระตุ้นจากความผิดปกติในการจำลองตัวเองของ DNA ซึ่ง p53 ที่ได้รับการกระตุ้นจะส่งผลให้เซลล์หยุดการแบ่งตัวอยู่ในระยะ G1/S จนกว่าจะสามารถซ่อมแซมความผิดปกติของ DNA ที่เกิดขึ้น หรือในกรณีที่ความผิดปกติที่เกิดขึ้นนั้นเกินความสามารถที่จะซ่อมแซมตัวเองของเซลล์ p53 ก็จะทำหน้าที่ในการเหนี่ยวนำให้เซลล์ที่ผิดปกตินั้นตามแบบ Apoptosis

จากการที่ไวรัสต้องการเซลล์ในการเพิ่มจำนวนและไวรัสที่มีสารพันธุกรรมเป็น DNA ส่วนมากต้องทำการจำลอง DNA เพื่อเพิ่มจำนวนในนิวเคลียสของเซลล์ที่ระยะ S phase และที่ระยะ S phase นี้เซลล์ปกติจะไม่มีจำลองตัวเองของ DNA ทำให้การที่ไวรัสจำลอง DNA เพื่อเพิ่มจำนวนในระยะดังกล่าวเกิดเป็นความผิดปกติขึ้นซึ่งผลของความผิดปกติดังกล่าวจะไปเหนี่ยวนำการทำงานของ p53 และ p53 จะเป็นตัวกลางในการเหนี่ยวนำเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสดังกล่าวให้ตายแบบ Apoptosis ต่อไป⁷

5. การตรวจสอบผ่านทาง Endoplasmic reticulum (ER)

ในกระบวนการการสร้างโปรตีน ทั้งไวรัสและเซลล์ปกติจำเป็นต้องอาศัย Endoplasmic reticulum (ER) เป็นทางผ่านของโปรตีนเพื่อที่จะใช้ภายในเซลล์หรือส่งออกนอกเซลล์ แต่เมื่อพิจารณาปริมาณการสร้างโปรตีนในเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสจะพบว่าปริมาณสูงมากกว่าเซลล์ปกติชนิดเดียวกันเนื่องจากเซลล์ต้องสร้างโปรตีนของไวรัสด้วย จึงเกิดการส่งโปรตีนทั้งของเซลล์และไวรัสเข้าสู่ ER

ในปริมาณที่มากกว่าความสามารถของ ER เองที่ในการจัดการกับโปรตีนต่างๆ ส่งผลให้เกิดการคั่งของโปรตีนใน ER ซึ่งการคั่งของโปรตีนใน ER จะไปเหนี่ยวนำเซลล์ให้เกิดการตายแบบ Apoptosis ซึ่งหนทางของการเหนี่ยวนำยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีความเป็นไปได้ว่าสาเหตุหนึ่งของการเกิด

Apoptosis นั้นเกิดมาจากการที่ ER ไม่สามารถส่ง Bcl-2 ได้ในปริมาณที่เพียงพอต่อการป้องกันการเกิด Apoptosis ผ่านทางไมโทคอนเดรียไปสู่การเกิด Apoptosis⁷ ของเซลล์ขึ้น

สรุปกลไกของไวรัสที่ทำให้เกิด Apoptosis ในเซลล์แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงกลไกของไวรัสในการเหนี่ยวนำการเกิด Apoptosis ของเซลล์

Mechanism	Virus	Protein / RNA
Receptor signaling	HIV-1	gp120, gp 41
	Sindbis virus	E2
	ALVs	TEF24
PKR inhibitor	HIV-1	Tar mRNA
	Reovirus	S1 mRNA
Induction of p53	Adenovirus	E1A
	Human papillomavirus	E7
	Simian virus 40	T-antigen
Mitochondria sensor	HIV-1	Tat
ER overload	Many viruses	Highly expressed glycoprotein

กลไกของไวรัสในการป้องกันการเกิด Apoptosis ของเซลล์ที่ติดเชื้อ

เพื่อให้ไวรัสจะสามารถเพิ่มจำนวนได้ในเซลล์ที่อาศัยอยู่ ไวรัสจำเป็นต้องมีกลไกป้องกันการเหนี่ยวนำการตายแบบ Apoptosis ซึ่งจัดเป็นกลไกสำคัญที่จะป้องกันไม่ให้ไวรัสถูกทำลายในช่วงที่อยู่ภายในเซลล์

กลไกของไวรัสในการป้องกัน Apoptosis ในเซลล์ติดเชื้อสามารถกระทำโดยผ่านกระบวนการดังนี้ (ตารางที่2)

1. TNF receptor family ซึ่งเป็นตัวรับสัญญาณการเหนี่ยวนำการตายแบบ Apoptosis ที่

ผิวเซลล์ โดยไวรัสเข้าจับกับ TNF receptor family แล้วทำให้เสียสภาพดังเช่น E3 10.4/14.5 RID complex¹⁰ ของ Adenovirus หรือการยับยั้งสัญญาณที่เกิดจาก Death-inducing signaling complexes (DISC) ด้วย v-FLIP เช่นจาก K13 ของ Human herpesvirus 8¹¹ ดังนั้นการยับยั้งสัญญาณการเหนี่ยวนำดังกล่าวที่จะเข้าสู่เซลล์ที่ติดไวรัสย่อมเป็นการป้องกันการเกิด Apoptosis

2. โดยการยับยั้งการทำงานของ Caspase ซึ่งเป็นเอนไซม์ ที่สำคัญในการส่งต่อสัญญาณและทำให้เซลล์ตายแบบ Apoptosis โดยการไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการทำลาย

ตารางที่ 2 แสดงกลไกของไวรัสในการป้องกันการเกิด Apoptosis ของเซลล์

Mechanism	Virus	Gene product
Inhibition of TNF receptor family pathway	Adenovirus	RID/E3-14.7K
	Epstein-Barr virus	LMP-1
	Human herpesvirus 8	K13
	Molluscum contagiosum virus	MC159L
Inhibition of caspase pathway	Adenovirus	14.7K
	Baculovirus p35, IAP	
	African swine fever virus	A224L/4CL
	Poxviruses crmA/SPI-2	
Inhibition of mitochondria sensor	Adenovirus	E1B-19K
	African swine fever virus	A179L/5-HL
	Herpesvirus saimiri	ORF16
	BHV-4	BORF-B2
	Epstein-Barr virus	BHRF-1
p53 antagonism	Adenovirus	E1B-55
	Human papillomavirus	E6
	Simian virus 40	T-antigen
Endoplasmic reticulum	Myxomavirus	M-T4
Inhibition of PKR	HIV-1	tat
	Influenza virus	NS1
	Vaccinia virus	E3L

โปรตีนในนิวเคลียสและในเซลล์ โดยโปรตีนของไวรัสจะจับกับ Caspase แล้วส่งผลให้ Caspase เสียคุณสมบัติในการทำงานหรือเหนี่ยวนำให้เกิดการทำลาย Caspase ดังเช่น Inhibitor of apoptosis protein (IAP) ของ Baculoviruses สามารถจับกับ Caspase-3 แล้วส่งผลให้เกิดการทำลาย Caspase-3 ด้วย Protease^{12,13}

3. ผ่านทางไมโทคอนเดรีย โดยป้องกันการปล่อย Apaf-1 ออกจากไมโทคอนเดรีย ด้วยการสร้างโปรตีนที่สามารถทำหน้าที่ได้เช่นเดียวกับ Bcl-2 ไปเข้าร่วมเสริมการทำงานของ Bcl-2

ภายในเซลล์ ดังเช่น M11 ของ Herpes simplex virus¹⁴ หรือไวรัสใช้การป้องกันสภาวะ Oxidative stress ของเซลล์ที่จะไปมีผลต่อไมโทคอนเดรีย ดังเช่น MC066L ของ Molluscum contagiosum virus จึงเป็นการยับยั้งการเกิด Apoptosis¹⁴ จากการป้องกันการกระตุ้นการเปลี่ยน Procaspase-8 ให้เป็น Caspase-8

4. ผ่านทาง p53 ซึ่งเป็นตัวกลางในการควบคุมการสร้างและซ่อมแซม DNA ของเซลล์ ด้วยการที่ไวรัสสร้างโปรตีนที่กระตุ้นการนำ p53 ไปทำลาย ดังเช่น E6 ของ Human papillomavirus

หรือจากการที่ไวรัสสร้างโปรตีนที่สามารถไปจับกับ p53 แล้วส่งผลให้ p53 ไม่สามารถทำงานได้ ดังเช่น E1B-55K ของ Adenovirus ที่สามารถจับกับ p53 แล้วส่งผลในการหยุดการทำงานของ p53¹⁵

5. ผ่านทาง Endoplasmic reticulum จาก การคั่งของโปรตีนใน ER ด้วยกลไกที่ยังไม่เป็นที่แน่ชัด ดังเช่น M-T4 ของ Myxomavirus มีรายงานว่า สามารถป้องกันการเกิด Apoptosis¹⁶

6. ผ่านทาง PKR ซึ่งทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ คอยตรวจสอบการปรากฏของ dsRNA ภายในเซลล์ โดยการสร้างโปรตีนที่สามารถจับกับ PKR แล้วส่งผลให้เกิดการยับยั้งการทำงานของ PKR ในการ นำหมู่ Phosphate ไปเติม Initiation factor eIF-2 α และ I-kB ดังเช่น E3L protein ของ Vaccinia virus ที่สามารถจับกับ PKR แล้วส่งผลยับยั้ง การทำงานของ PKR ของเซลล์¹⁷

เอกสารอ้างอิง

1. Saikumar P, Dong Z, Mikhailov V, et al. Apoptosis: definition, mechanisms, and relevance to disease. *Am J Med* 1999; 107:489-506.
2. Hsu H, Xiong J, Goeddel DV. The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF-kappa B activation. *Cell* 1995; 81: 495-504.
3. Chinnaiyan AM, O'Rourke K, Tewari M, Dixit VM. FADD, a novel death domain-containing protein, interacts with the death domain of Fas and initiates apoptosis. *Cell* 1995; 81: 505-12.
4. Hennino A, Berard M, Casamayor-Palleja M, et al. Regulation of the Fas death pathway by FLICE-inhibitory protein in primary human B cells. *J Immunol* 2000; 165: 3023-30.
5. Imai Y, Kimura T, Murakami A, et al. The CED-4-homologous protein FLASH is involved in Fas-mediated activation of caspase-8 during apoptosis. *Nature* 1999; 398: 777-85.
6. Lundberg A S, Weinberg R A. Control of the cell cycle and apoptosis. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1886-94.
7. Everett H, McFadden G. Apoptosis: an innate immune response to virus infection. *Trends Microbiol* 1999; 7: 160-5.
8. Turner P C, Moyer R W. Control of apoptosis by poxviruses. *Sem Virol* 1998; 8: 453-69.
9. Kruman II, Nath A, Mattson MP. HIV-1 protein Tat induces apoptosis of hippocampal neurons by a mechanism involving caspase activation, calcium overload, and oxidative stress. *Exp Neurol* 1998; 154: 276-88.
10. Mahr, J.A. and Gooding, L.R. Immune evasion by adenoviruses. *Immunol. Rev* 1999; 168: 121-30.
11. Low W, Harries M, Ye H, et al. Internal ribosome entry site regulates translation of Kaposi's sarcoma-associated herpes-virus FLICE inhibitory protein. *J Virol* 2001; 75: 2938-45.
12. Suzuki Y, Nakabayashi Y, Takahashi R. Ubiquitin-protein ligase activity of X-linked inhibitor of apoptosis protein promotes

- proteasomal degradation of caspase-3 and enhances its anti-apoptotic effect in Fas-induced cell death. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 8662-7.
13. Yang Y, Fang S, Jensen JP, et al. Ubiquitin protein ligase activity of IAPs and their degradation in proteasomes in response to apoptotic stimuli. *Science* 2000; 288 :874-7.
 14. Alcamí A, Koszinowski U H. Viral mechanisms of immune evasion. *Trends Microbiol* 1999; 8: 410-8.
 15. Maheswaran S, Englert C, Lee SB. E1B 55K sequesters WT1 along with p53 within a cytoplasmic body in adenovirus-transformed kidney cells. *Oncogene* 1998;16: 2041-50.
 16. Hnatiuk S, Barry M, Zeng W, et al. Role of the C-terminal RDEL motif of the myxoma virus M-T4 protein in terms of apoptosis regulation and viral pathogenesis. *Virology* 1999; 263: 290-306.
 17. Kibler KV, Shors T, Perkins KB, et al. Double-stranded RNA is a trigger for apoptosis in vaccinia virus-infected cells. *J Virol* 1997 ; 71: 1992-2003.