

บทนำ

เนื้อเยื่อเอ็นยึดปริทันต์ (periodontal tissue) เป็นอวัยวะที่ทำหน้าที่ยึดฟันให้ติดอยู่กับกระดูกเบ้าฟัน (alveolar bone) นอกจากนี้ ยังทำหน้าที่ในการพยุงฟันและถ่ายทอดแรงที่ผ่านมาจากฟันไปยังกระดูกเบ้าฟันด้วย

เซลล์ของเนื้อเยื่อเอ็นยึดปริทันต์ หรือเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament cells) เป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่ในการควบคุมสมดุลของเนื้อเยื่อปริทันต์ (periodontal homeostasis) โดยการควบคุมสมดุลการสร้างและการปรับเปลี่ยน (turnover) ของเนื้อเยื่อปริทันต์ เพื่อรักษาปริมาณของเนื้อเยื่อให้มีความเหมาะสมกับการทำหน้าที่

การที่เซลล์เอ็นยึดปริทันต์ทำหน้าที่ในการพยุงฟัน ทำให้เซลล์เหล่านี้ ต้องสัมผัสกับแรงอยู่เกือบตลอดเวลา เช่นเดียวกับเซลล์กระดูก โดยในกรณีของกระดูก เซลล์ที่ทำหน้าที่ในการรับรู้อาการ คือเซลล์ osteocytes ซึ่งอยู่ภายในเนื้อเยื่อแข็ง โดยอยู่ในโครงสร้างที่เรียกว่า ลาคูนา (lacuna) เซลล์ osteocytes จะมีแขนงจำนวนมากทอดผ่านไปในพื้นที่เล็กๆ ที่เรียกว่า canaliculi โดยท่อเหล่านี้ เป็นช่องทางติดต่อระหว่างลาคูนาโดยรอบ และติดต่อกับเซลล์กระดูก osteoblast ที่ผิวกระดูก ภายในท่อเหล่านี้ จะมี tissue fluid ไหลผ่าน และเมื่อกระดูกได้รับแรง ก็จะทำให้เกิดการบิดตัวของ bone matrix และส่งผลต่อการไหลของ tissue fluid เกิดเป็นแรงเฉือนไปบนผิวเซลล์ osteocytes และกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของเซลล์ มีรายงานว่าแรงสามารถกระตุ้นการเพิ่มขึ้นของโมเลกุลสื่อสัญญาณภายในเซลล์ (secondary messenger) ซึ่งนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีน กระบวนการดังกล่าวนี้ เรียกว่า mechanotransduction (Turner and Pavalko, 1998)

ในกรณีของเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ มีรายงานว่า สามารถตอบสนองต่อแรงได้โดยตรงเช่นเดียวกับเซลล์กระดูก โดยการกระตุ้นเซลล์ด้วยแรงกดเชิงกล หรือ แรงดึง สามารถกระตุ้นการตอบสนองของเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ได้ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีความชัดเจนว่าเซลล์เอ็นยึดปริทันต์สามารถรับรู้ต่อแรงได้อย่างไร

ในกรณีของแรงกดเชิงกล (mechanical stress) มีรายงานทั้งในเซลล์กระดูก และในเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ว่า สามารถเพิ่มระดับการสร้างและการแสดงออกของโปรตีนที่ชื่อว่า รีเซปเตอร์ แอคทีเวเตอร์ ออฟเอ็นเอฟแคบปายี ไลแกน (receptor activator of NFκB ligand or RANKL) ซึ่งเป็นโปรตีนที่เหนี่ยวนำดิฟเฟอเรนเชียล และกระตุ้นการทำงานของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) โดยในเซลล์เอ็นยึดปริทันต์กลไกที่เกิดขึ้นส่งสัญญาณผ่านทางไซโคลออกซิเจเนส-2 (Cyclooxygenase-2

หรือ Cox-2) ซึ่งผลดังกล่าวสอดคล้องกับรายงานที่แสดงว่า แรงกดเชิงกลสามารถกระตุ้นการทำลายกระดูก (Kanzaki et al., 2002; Yamaguchi et al., 2006; Evans et al., 2006)

อย่างไรก็ดี นอกเหนือจาก RANKL แล้ว ยังมีโปรตีนอีก 2 ชนิดที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของเซลล์ทำลายกระดูก คือ ออสติโอโปรทีเจอริน (osteoprotegerin or OPG) และ ออสติโอพอนทิน (osteopontin or OPN)

ออสติโอโปรทีเจอริน หรือ OPG เป็นโปรตีนที่พบในปี 1997 ทำหน้าที่ในการยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูก โดยการจับกับ RANKL ดังนั้น สมดุลของการสร้าง RANKL และ OPG ในเนื้อเยื่อ เป็นปัจจัยสำคัญในการควบคุมการทำงานของเซลล์ทำลายกระดูก (Simonet et al., 1997; Tsuda et al., 1997)

ออสติโอพอนทิน หรือ OPN ซึ่งเป็นโปรตีนตัวหนึ่งที่เป็นสำหรับการทำงานของเซลล์ทำลายกระดูก ผลการศึกษาพบว่า OPN ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนที่และการยึดเกาะของเซลล์ทำลายกระดูก และยังทำหน้าที่เป็นปัจจัยดึงดูดเซลล์ทำลายกระดูก (chemotaxis factor) ให้เข้ามาในบริเวณที่มีการละลายของกระดูกด้วย ความสำคัญของ OPN ต่อการทำหน้าที่ของเซลล์ทำลายกระดูก จะเห็นได้ชัดจากผลจากการศึกษาในหนูที่ไม่มีการแสดงออกของออสติโอพอนทิน (osteopontin-null mice) โดยจะพบว่า หนูเหล่านี้มีความผิดปกติของกลไกการทำลายกระดูก ซึ่งการขาด OPN อาจส่งผลให้การทำงานของเซลล์ทำลายกระดูกเกิดได้ไม่สมบูรณ์ เนื่องจากขาดปัจจัยที่ช่วยชักนำการเคลื่อนที่เข้ามาของเซลล์ทำลายกระดูก หรือ ขาดปัจจัยที่สนับสนุนการยึดเกาะของเซลล์กับผิวกระดูก (Ihara et al., 2001; Ishijima et al., 2002; Chellaiah et al., 2003)

รายงานในสัตว์ทดลองโดย Terai และคณะ (1999) และ Fujihara และคณะ (2006) แสดงผลว่าการเพิ่มแรงกดเชิงกลในกระดูกเท้าฟันโดยการดัดฟัน สามารถเพิ่มการสร้าง OPN ในเซลล์กระดูก และจากการศึกษาในเซลล์เอ็นดอปรีทนต์ มนุษย์พบว่าแรงกดเชิงกลสามารถกระตุ้นการแสดงออกของ OPN ได้เช่นกัน โดยผ่านทางโรหิไคเนส (Rho kinase pathway) (Wongkhantee et al., 2007) แสดงให้เห็นว่า OPN เป็นโปรตีนหลักตัวหนึ่งที่ถูกกระตุ้นการแสดงออกเมื่อเซลล์เอ็นดอปรีทนต์ได้รับแรงกดเชิงกลเช่นเดียวกับที่เกิดกับเซลล์กระดูก แต่อย่างไรก็ดี ข้อมูลการศึกษาในเซลล์เอ็นดอปรีทนต์ยังมีอยู่น้อยมาก เมื่อเทียบกับการศึกษาในเซลล์กระดูก และกลไกการกระตุ้นการแสดงออกของ RANKL หรือ OPN จากแรงกดเชิงกลที่มีต่อเซลล์เอ็นดอปรีทนต์ก็ยังไม่ชัดเจน

จากการศึกษาในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ พบว่า Rho kinase มีส่วนเกี่ยวข้องกับการแสดงออกของ OPN (Chalet et al., 2001, Kawamura et al., 2004) และการกระตุ้นนี้เกิดจากการใช้นิวคลีโอไทด์ (Nucleotides) หรือการใช้กลูโคสปริมาณสูง รายงานเหล่านี้ สนับสนุนแนวคิดที่ว่า นิวคลีโอไทด์มีบทบาทสำคัญต่อการแสดงออกของ OPN โดยนิวคลีโอไทด์ชนิดที่รู้จักดีคือ ATP (Adenosine triphosphate) ซึ่งมีรายงานว่า สามารถทำหน้าที่ เป็นตัวส่งต่อสัญญาณภายนอกเซลล์ (extracellular messenger) ในเนื้อเยื่อหลายชนิด (Burnstock and Knight, 2004)

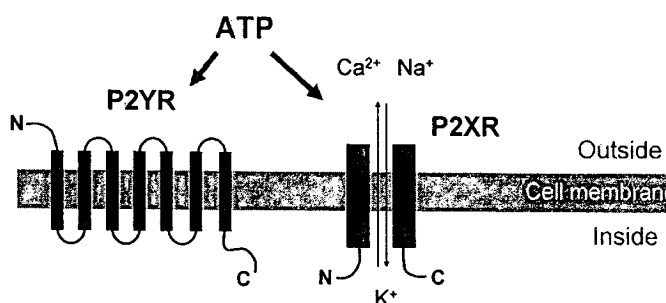
มีรายงานว่าเซลล์หลายชนิด เมื่อถูกกระตุ้นด้วยแรงเชิงกล จะตอบสนองโดยการหลั่ง ATP ออกมาและ ATP นี้จะส่งต่อสัญญาณผ่านตัวรับ (Receptors) ชนิด Purinergic membrane receptors หรือ P2 receptors (Schwiebert, 2000) การหลั่ง ATP ที่เกิดขึ้นทำหน้าที่เป็นทั้งสารส่งสัญญาณเชิงกล (Mechano-transducer) ผ่านไปยังเซลล์ข้างเคียงหรือตัวเซลล์เอง (Nakano et al., 1997; Yamamoto et al., 2000; Furuya et al., 2005) ตัวอย่างการศึกษาในเซลล์กระดูกพบว่า ATP สามารถกระตุ้นการสร้าง IL-6 แต่ยับยั้งการแสดงออกของ OPG นอกจากนี้ ATP ยังกระตุ้นการทำงานของเซลล์ออสติโอคลาสผ่านทางกระตุ้นการแสดงออกของ RANKL (Buckley et al., 2002) จากข้อมูลเหล่านี้จึงกล่าวได้ว่า ATP คือปัจจัยสำคัญตัวหนึ่งในการควบคุมสมดุลของกระดูก

ตัวรับ พี (P receptor) เป็นตัวรับบนผิวเซลล์ที่รับรู้ต่อ พิวรีน (purine) และ ไพริมิดีน (pyrimidine) ซึ่งส่วนใหญ่ ได้แก่ อะดีโนซีน (adenosine), ATP, อะดีโนซีนไดฟอสเฟต (adenosine diphosphate, ADP) และ ยูราซิลไตรฟอสเฟตยูทีพี (uracil triphosphate, UTP) ที่อยู่ภายนอกเซลล์ ตัวรับกลุ่มนี้ แบ่งออกเป็นตัวรับ พี 1 (P1 receptor) และตัวรับ พี 2 (P2 receptor) โดย ligand หลักของ P1 receptor คือ อะดีโนซีน ส่วนไลแกนด์หลักของ P2 receptor คือ นิวคลีโอไทด์ ได และไตรฟอสเฟต ได้แก่ ATP, ADP และ UTP

P2 receptor ถูกค้นพบและรายงานในปี ค.ศ. 1978 และต่อมาพบว่าตัวรับในกลุ่มนี้ สามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยได้ 2 กลุ่ม คือ พี 2 เอกซ์ (P2X) และ พี 2 ยาย (P2Y) ประกอบด้วยสมาชิกเท่าที่ค้นพบในปัจจุบัน 15 ชนิด ได้แก่ P2X 7 ชนิด คือ P2X1, P2X3, P2X4, P2X5, P2X6 และ P2X7 และ P2Y อีก 8 ชนิด คือ P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y12, P2Y13 และ P2Y14

โครงสร้างของตัวรับ P2X ประกอบด้วยหน่วยย่อย 3 หน่วย (3 subunits) โดยแต่ละหน่วย มีลักษณะเป็น พุทธานตเม็มเบรนโดเมน (two transmembrane domain) เชื่อมต่อกันด้วย ซีสเทอีนลูป (cysteine containing extracellular loop) และหน่วยย่อยเหล่านี้ จะมาประกอบกันเป็นแคตไอออนแชนแนล (cation channels) (ดูรูป) ดังนั้น ในสภาวะปกติ เมื่อกระตุ้นการทำงานของตัวรับ P2X จะทำให้เกิดการไหลผ่านของ โซเดียมไอออน และ แคลเซียมไอออน เข้าสู่เซลล์ และไปแต่สเซียมไอออน ผ่านออกจากเซลล์ นำไปสู่การลดลงของความต่างศักย์ของผิวเซลล์ (depolarization) นอกจากนี้ การเพิ่มระดับของแคลเซียมไอออน ยังกระตุ้นการส่งผ่านสัญญาณภายในเซลล์ได้ด้วย

ส่วนโครงสร้างของตัวรับ P2Y จะเป็นตัวรับในกลุ่ม เซเวน ทรานสเม็มเบรนโดเมน (seven transmembrane domain) ที่มีปลายทางด้านอะมิโน (amino or N-terminus) อยู่ด้านนอกของเซลล์ (extracellular N-terminal) และปลายด้านคาร์บอกซี (carboxy or C-terminus) อยู่ภายในเซลล์ จัดเป็นสมาชิกของกลุ่มตัวรับบนผิวเซลล์ที่ชื่อว่า จีโปรตีนคอปเปิล รีเซปเตอร์ (G-protein coupled receptor; GPCR)



ภาพแสดงโครงสร้างของตัวรับพี 2

โครงสร้างของตัวรับพี 2 ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ P2X และ P2Y โดยตัวรับ P2X จะมีโครงสร้างเป็น อีออน แชนแนล (ion channel) ส่วนตัวรับ P2Y จะมีโครงสร้างเป็นเซเวน ทรานสเม็มเบรนโดเมน (seven transmembrane domain)

เซลล์ในร่างกายเราส่วนใหญ่ จะพบตัวรับ พี 2 อยู่บนผิวเซลล์ อย่างไรก็ตาม เซลล์แต่ละชนิด จะมีชนิด และปริมาณของตัวรับ พี 2 ชนิดย่อยแตกต่างกันไป เช่น ในเซลล์แอสโตรไซต์ (astrocytes) จะพบ P2X1-7 และ P2Y1,2,4,6 เซลล์บุหลอดเลือด

เลือดจะพบ P2X1,4 และ P2Y1,2 เซลล์ตับจะพบ P2Y1,4,6,13 ในขณะที่เซลล์สลายกระดูกจะพบ P2X2,4,7 และ P2Y1,2 (Hoebertz et al., 2003) สำหรับเซลล์เอ็นดอทีเลียล จะพบการแสดงออกของ P2X7 และ P2Y1,2,4 (งานวิจัยครั้งนี้)

ดังกล่าวแล้วว่า ไคแกนหลักตัวหนึ่งของ ตัวรับ พี 2 คือ ATP ซึ่งโดยปกติแล้ว ATP จะถูกสร้างขึ้นจากกระบวนการสลายน้ำตาล หรือไขมัน ภายในเซลล์ และทำหน้าที่เป็นแหล่งพลังงานภายในเซลล์ โดย ATP จะเป็นตัวส่งผ่านพลังงานไปยังโมเลกุลต่างๆ สำหรับกิจกรรมภายในเซลล์ นอกจากนี้ ATP ยังเป็นซับสเตรท (substrate) ของเอนไซม์ อะดีนีนเลท ไชเคเลส (adenylate cyclase) เพื่อสร้าง ไชคลิก อะดีโนซีน โมโน ฟอสเฟต หรือ ไชคลิก เอเอ็มพี (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) ที่เป็นโมเลกุลส่งถ่ายสัญญาณ (signal transduction) ที่สำคัญภายในเซลล์ (Wang et al., 2004)

นอกจากบทบาทภายในเซลล์แล้ว ATP ยังทำหน้าที่เป็นโมเลกุลสื่อสัญญาณ ภายนอกเซลล์ได้ด้วย ในกรณีของเซลล์ประสาท ATP จัดเป็นโมเลกุลสำคัญ ที่ทำหน้าที่เป็นโมเลกุลสื่อประสาท (neurotransmitter) โดยพบอยู่ใน ซินแนปติก เวสสิเคิล (synaptic vesicle) ของปลายประสาท ทั้งในระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติก (sympathetic) และในระบบประสาทรับความรู้สึก นอกจากนี้ ATP ยังทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัว การแปรสภาพ และการตายแบบการขจัดตัวเอง (apoptosis) ในเนื้อเยื่อหลายชนิด เช่น ผิวหนัง กล้ามเนื้อ กระดูก และ ระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) โดยส่งสัญญาณผ่านทางตัวรับ พี 2

ผลของ ATP ในการกระตุ้นการทำงานของเซลล์ผ่านทางตัวรับ พี 2 โดยเฉพาะในกรณีของตัวรับ P2Y พบว่าส่วนใหญ่จะไปกระตุ้นการทำงานของ ฟอสโฟไลเปส ซี (phospholipase C; PLC) ซึ่งจะสังเคราะห์อินอสิทอล ไตรฟอสเฟต (inositol triphosphate, IP3) และเพิ่มระดับแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ กระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ อะดีนีนเลท ไชเคเลส ซึ่งนำไปสู่การสร้าง cAMP รวมทั้งการควบคุมการทำงานของ อีออน แชนแนล

บทบาทของ ATP ในเซลล์เอ็นดอทีเลียลของมนุษย์ยังมีน้อยมาก มีเพียงรายงานโดย Kawase และคณะ ที่แสดงว่า ATP สามารถยับยั้งการเติบโตของเซลล์ และน่าจะทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการผลัดเปลี่ยน (Regeneration) ของเนื้อเยื่อปริทันต์ (Kawase et al., 2007) ดังนั้นการศึกษาถึงกลไกที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการแสดงออกของ RANKL และ OPN จากการถูกกระตุ้นด้วยแรงกดเชิงกลจะช่วยเพิ่มความเข้าใจในชีววิทยาของเซลล์เอ็นดอทีเลียล และช่วยเพิ่มความเข้าใจถึงอิทธิพลของแรงที่กระทำต่อฟันและเนื้อเยื่อเอ็นดอทีเลียล ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการนำไปประยุกต์ใช้ทางทันตกรรมต่อไป