

การส่งเสริมกระบวนการออโตฟาจีด้วยสมดุลของนาฬิกาชีวิต

พิชามนซ์ เพ็ชรฉวาง, วรศักดิ์ แก้วก่อง*

ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์

Elevating the Autophagic Process by Balancing the Biological Clock

Phichamon Phetchahwang, Worasak Kaewkong*

Department of Biochemistry, Faculty of Medical science, Naresuan University

Received: 4 November 2019

Accepted: 20 February 2020

ออโตฟาจี (autophagy) หรือการกินตัวเองของเซลล์ เป็นกระบวนการที่เซลล์ใช้กำจัดองค์ประกอบของเซลล์ที่เสื่อมสภาพเพื่อป้องกันการดำเนินงานที่ผิดปกติของเซลล์ ซึ่งจะก่อให้เกิดโรค โดยกระบวนการนี้มีส่วนเกี่ยวข้องกับนาฬิกาชีวิต ซึ่งเป็นวงจรที่ควบคุมระบบการทำงานต่าง ๆ ภายในร่างกายในขณะนอนหลับและตื่น นาฬิกาชีวิตจะกระตุ้นให้มีการหลั่งฮอร์โมนที่จำเป็นต่อการซ่อมแซมเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ ในขณะเดียวกันกระบวนการออโตฟาจีร่วมทำหน้าที่กำจัดของเสียที่สะสมไว้เมื่อร่างกายอยู่ในสภาวะพักผ่อนน้อยหรือไม่เหมาะสมจนส่งผลกระทบต่อนาฬิกาชีวิต อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคต่าง ๆ เช่น โรคของระบบประสาทและความจำ โรคเบาหวาน โรคไขมันพอกตับ โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคมะเร็ง เป็นต้น ดังนั้นการพักผ่อนที่เพียงพอและเหมาะสม ตลอดจนการเลือกรับประทานอาหารที่มีประโยชน์ร่วมกับการออกกำลังกายจะช่วยปรับสมดุลนาฬิกาชีวิตและช่วยกระตุ้นกระบวนการออโตฟาจีเพื่อกำจัดโปรตีนหรือเซลล์เสื่อมสภาพ นำไปสู่การมีสุขภาพที่แข็งแรง ลดความเสี่ยงต่อการเป็นโรคและการมีชีวิตที่ยืนยาว

Autophagy or self-eating is a cellular process that facilitates the elimination of deteriorated cellular components to prevent cellular dysfunction and disease development. This mechanism interrelates with the biological clock, the controlling system in the living organism through sleep-wake cycle. During sleep, biological clock stimulates tissue repairing hormone secretion, while the autophagy acts mainly on the clearance of metabolic wastes. In the sleep deprivation state, the biological clock will be interfered and this could lead to several diseases such as neurodegenerative diseases, diabetes, fatty liver, cardiovascular diseases and cancers. Therefore, the healthy sleep habits combined with healthy diet and exercise will improve the biological clock and the activation of autophagy mechanism for better life and longevity.

คำสำคัญ: การกินตัวเองของเซลล์, นาฬิกาชีวิต, ออโตฟาจี

Keywords: self-eating, biological clock, autophagy

ศรีนครินทร์เวชสาร 2563; 35(3): 340-345. ● Srinagarind Med J 2020; 35(3): 340-345.

บทนำ

ระบบร่างกายของมนุษย์มีกระบวนการทำงานระดับเซลล์ที่ทำหน้าที่ย่อยสลายองค์ประกอบที่เสื่อมสภาพของเซลล์ เพื่อนำกลับมาใช้ใหม่เรียกว่า Autophagy หรือ ออโตฟาจี โดยศัพท์คำนี้เกิดจากการรวมคำในภาษากรีกสองคำได้แก่ คำว่า Auto หมายถึง ตัวเอง และคำว่า Phagein หมายถึง การกิน จึงหมายถึง กระบวนการที่เซลล์กินชิ้นส่วนของตัวเอง จึงเปรียบเสมือนกระบวนการกำจัดขยะและรีไซเคิลภายในเซลล์ โดยเฉพาะองค์ประกอบที่เป็นโปรตีนเพื่อนำกรดอะมิโนกลับมาใช้ซ้ำ หากกระบวนการนี้ทำงานราบรื่น การทำงานระดับเซลล์ต่าง ๆ ก็จะ

เป็นปกติ ในทางตรงกันข้าม หากกระบวนการนี้ทำงานบกพร่อง การทำงานระดับเซลล์ก็อาจเกิดความผิดปกติ มีการสะสมของเสียและองค์ประกอบที่เสื่อมสภาพภายในเซลล์ ซึ่งอาจจะก่อให้เกิดโรคต่าง ๆ ยกตัวอย่างเช่น โรคสมองเสื่อม โรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์กินสัน โรคเบาหวาน โรคไขมันพอกตับ โรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคมะเร็ง เป็นต้น¹

เมื่ออายุมากขึ้น การสร้างโปรตีนหรือองค์ประกอบของเซลล์ที่ผิดปกติจะเพิ่มมากขึ้น รวมทั้งกระบวนการออโตฟาจีทำงานลดลง ร่างกายจึงจำเป็นต้องมีกลไกกระตุ้นกระบวนการออโตฟาจีให้กลับมาทำงานอย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งหนึ่งในกลไก

*Corresponding author : Worasak Kaewkong, Department of Biochemistry, Faculty of Medical science, Naresuan University. E-mail: worasakk@nu.ac.th

สำคัญก็คือ Biological clock หรือนาฬิกาชีวิต² นาฬิกาชีวิตที่สมดุลจะส่งเสริมกระบวนการออโตฟาจีให้ทำงานได้ดีขึ้น เช่น การพักผ่อนหรือการนอนหลับที่เพียงพอจะช่วยให้ร่างกายซ่อมแซมเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ ที่เสื่อมสภาพหรือได้รับความเสียหายระหว่างวันได้ รวมทั้งเพิ่มจำนวนเซลล์มาทดแทนเซลล์ที่เสื่อมสภาพ นอกจากนี้ การรับประทานอาหารที่มีประโยชน์ในปริมาณที่เหมาะสมและในช่วงเวลาที่เหมาะสม ร่วมกับการออกกำลังกายจะช่วยปรับสมดุลของเมแทบอลิซึมในระดับเซลล์และระดับเนื้อเยื่อ³ นำไปสู่การมีสุขภาพที่แข็งแรง ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคและมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้นได้⁴ ในบทความนี้จะอธิบายกลไกการทำงานของกระบวนการออโตฟาจีที่มีบทบาทในการกำจัดองค์ประกอบของเซลล์ที่เสื่อมสภาพ ตลอดจนเสนอแนะวิธีการปรับนาฬิกาชีวิตให้สมดุลเพื่อกระตุ้นการทำงานของกระบวนการออโตฟาจีให้ทำงานดีขึ้น โดยสามารถนำความรู้ที่ได้ไปประยุกต์ใช้เป็นแนวทางเพื่อปรับเปลี่ยนพฤติกรรมประจำวันให้เกิดสุขภาพที่ดีและห่างไกลจากโรคในวัยสูงอายุต่อไปได้

ออโตฟาจีหรือกลไกการกินตัวเองของเซลล์

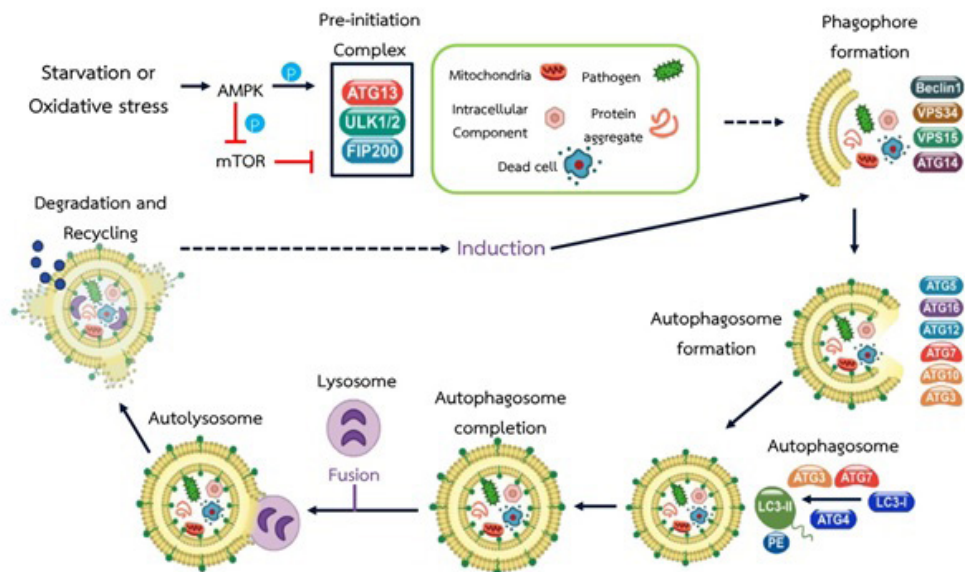
ออโตฟาจี หมายถึง การกินตัวเองของเซลล์ เป็นกระบวนการปกติภายในเซลล์ต่าง ๆ ของร่างกาย เพื่อกำจัดโปรตีนหรือองค์ประกอบของเซลล์ที่เสื่อมสภาพ โดยองค์ประกอบดังกล่าวจะถูกบรรจุในถุงออโตฟาโกโซม (Autophagosome) หลังจากนั้น ออโตฟาโกโซมจะรวมตัวกับไลโซโซม (Lysosome) ทำให้เกิดการย่อยสลายองค์ประกอบในออโตฟาโกโซมได้เป็นหน่วยย่อยของสารชีวโมเลกุลที่สามารถนำไปใช้ซ้ำได้

ในสภาวะปกติ ภายในเซลล์อาศัยวิถี mammalian target of rapamycin (mTOR pathway) ยับยั้งกระบวนการออโตฟาจี แต่เมื่อร่างกายอยู่ในสภาวะขาดอาหาร (Starvation) หรือภาวะเครียดออกซิเดชัน (Oxidative stress) เซลล์จะกระตุ้นวิถี AMP-activated protein kinase (AMPK pathway) ซึ่งส่งผลยับยั้งการทำงานของวิถี mTOR จึงส่งเสริมให้เกิดกระบวนการออโตฟาจีขึ้น⁵

กระบวนการเกิดออโตฟาจีเริ่มจากการเติมหมู่ฟอสเฟตเพื่อกระตุ้นการทำงานของกลุ่มโปรตีนเริ่มต้น (Pre-initiation complex) ประกอบด้วย Autophagy-related proteins 13 (ATG13) Unc-51 like autophagy activating kinase 1/2 (ULK1/2) และ FAK family kinase-interacting protein of 200 kDa (FIP200) ต่อมาจะสร้างเยื่อหุ้มฟาโกพอร์ (Phagophore formation) ซึ่งเป็นการนำเอาองค์ประกอบของเซลล์ที่เสื่อมสภาพ ออร์แกเนลล์ โปรตีน รวมถึงเชื้อก่อโรคเข้าไปในเยื่อหุ้ม โดยอาศัยการทำงานของ Beclin-1 ร่วมกับ Class III PI3K Vacuolar protein-sorting proteins (VPS15 และ VPS34) และ ATG14 หลังจากนั้น จะเกิดกระบวนการสร้างถุงออโตฟาโกโซม โดยเกิดการรวมตัวของโปรตีนกลุ่ม ATGs ได้แก่ ATG3 ATG5 ATG7 ATG10 ATG12 และ ATG16L ขั้นตอนนี้โปรตีนหรือองค์ประกอบของเซลล์จะจับอยู่กับ p62/Sequestosome-1 กระบวนการสร้างถุงออโตฟาโกโซมจะสมบูรณ์ (Autophagosome completion) เมื่อมีการทำงานของ ATG4 ที่กระตุ้น Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3 (LC3) ใน LC3-I ร่วมกับ Phosphatidyl-ethanolamine (PE) ได้เป็น LC3-II หลังจากนั้น ออโตฟาโกโซมที่สมบูรณ์จะรวมตัวกับไลโซโซม ซึ่งภายในไลโซโซมมีเอนไซม์กลุ่มโปรตีเอส (proteinase) เอนไซม์จะทำหน้าที่ย่อยสลายโปรตีนและองค์ประกอบต่าง ๆ ภายในถุงแล้วนำสารชีวโมเลกุลที่ได้กลับไปใช้ซ้ำหรือใช้เป็นแหล่งพลังงานให้แก่เซลล์⁶ (รูปที่ 1)

ออโตฟาจีและความสำคัญต่อเมแทบอลิซึมในร่างกาย

กระบวนการออโตฟาจีมีความสำคัญในการรีไซเคิลองค์ประกอบของเซลล์ที่เสื่อมสภาพ เพื่อนำมาสร้างองค์ประกอบใหม่หรือนำมาใช้เป็นแหล่งพลังงานแก่เซลล์ เมื่อร่างกายเข้าสู่สภาวะขาดอาหาร การสลายสารชีวโมเลกุล (Catabolism) ได้แก่ โปรตีน ไขมัน คาร์โบไฮเดรตและกรดนิวคลีอิก ได้เป็นหน่วยย่อย ได้แก่ กรดอะมิโน กรดไขมัน น้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวและนิวคลีโอไทด์ ซึ่งสามารถนำไปใช้สร้างองค์ประกอบของเซลล์



รูปที่ 1 กระบวนการกินตัวเองของเซลล์หรือกระบวนการออโตฟาจี (The process of autophagy) (ดัดแปลงจาก Sil และคณะ 2018⁷)

ใหม่ ผลผลิตจากการสลายสารชีวโมเลกุลจะได้เป็นสารตัวกลางในวิถีเมแทบอลิซึม ได้แก่ Acetyl-CoA และ Succinyl-CoA ที่พร้อมเข้าสู่กระบวนการสังเคราะห์พลังงานในวัฏจักรเครปส์ (TCA cycle) และกระบวนการขนส่งอิเล็กตรอน (Electron transport chain) เพื่อให้ได้พลังงานในรูปของ Adenosine triphosphate หรือ ATP⁸

ความผิดปกติของกระบวนการออกโตฟาจี

กระบวนการออกโตฟาจี มีหน้าที่คอยรักษาสมดุลภายในเซลล์ของร่างกาย หากกระบวนการนี้บกพร่องไปอาจนำไปสู่การเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับการเสื่อมสภาพของเซลล์ โดยมีงานวิจัยรายงานข้อมูลเกี่ยวกับโรคที่เกิดจากความบกพร่องของกระบวนการออกโตฟาจี⁹ ทั้งในระดับหลอดทดลอง (*In vitro*) และระดับสัตว์ทดลอง (*In vivo*) พบว่า ภาวะพร่องโปรตีน ATG7 ในกระบวนการออกโตฟาจี (ATG7-deficiency) ที่พบในเซลล์ตับอ่อนทำให้มีจำนวนเซลล์ตับอ่อนและอัตราการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินลดลง ส่งผลให้ระดับกลูโคสในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้นตลอดจนส่งผลโดยอ้อมให้มีการสังเคราะห์กรดไขมันเพิ่มขึ้นทำให้เกิดโรคอ้วน เบาหวานและภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) นอกจากนี้ยังพบว่าการย่อยสลายไขมันในตับมีประสิทธิภาพลดลง ส่งผลให้เกิดการสะสมของไขมันในตับมากขึ้น โดยส่วนใหญ่อยู่ในรูปของไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) ซึ่งทางการแพทย์เรียกภาวะนี้ว่า Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) หรือโรคไขมันพอกตับ NALFD เป็นสาเหตุหนึ่งของโรคตับแข็งและอาจส่งผลให้เสียชีวิตได้ในที่สุด⁹

ในกรณีของโรคความเสื่อมของระบบประสาท (Neurodegenerative diseases) ความสัมพันธ์กับความบกพร่องของกระบวนการออกโตฟาจีนั้น พบว่าในโรคความเสื่อมของระบบประสาทจะมีการสะสมของโปรตีนที่มีการม้วนพับผิดปกติ (Misfolded proteins) ภายในเซลล์ประสาท ซึ่งเกิดจากถุงออกโตฟาโกโซมไม่สามารถรวมตัวกับไลโซโซมได้ จึงไม่สามารถทำลายโปรตีนที่ผิดปกติภายในเซลล์ประสาท การสะสมของโปรตีนที่มีการม้วนพับผิดปกติส่งผลให้เซลล์ประสาทเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน นำไปสู่การตายของเซลล์ประสาท ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดโรคอัลไซเมอร์และโรคพาร์กินสัน ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความบกพร่องและสูญเสียความทรงจำ หรือพบการเสื่อมสมรรถนะของร่างกายและมีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ¹⁰

อย่างไรก็ตามปัจจัยที่ก่อให้เกิดโรคเหล่านี้ ส่วนหนึ่งมาจากการใช้ชีวิตประจำวัน ซึ่งจะถูกรักษาผ่านนาฬิกาชีวิต โดยอวัยวะต่าง ๆ ภายในร่างกายรวมถึงกระบวนการออกโตฟาจีจะมีช่วงเวลาในการทำงานอย่างเป็นระบบ หากทำงานผิดเวลาหรือมีการใช้ชีวิตประจำวันที่ขาดสมดุล อาจส่งผลให้การทำงานของนาฬิกาชีวิตแปรปรวนได้

นาฬิกาชีวิต

นาฬิกาชีวิต หมายถึง วงจรของการทำงานในร่างกายที่ควบคุมกระบวนการต่าง ๆ เช่น การนอนหลับ การหลั่งฮอร์โมน หรือการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิร่างกายตลอดช่วงระยะเวลา 24 ชั่วโมง โดยทั่วไปนาฬิกาชีวิตจะถูกควบคุมโดยแสง เมื่อได้รับแสงแดดแรกในช่วงเช้าและต่อเนื่องไปในตลอดช่วงเวลากลาง

วัน ร่างกายจะทำงานตามวงจรในแต่ละวันเป็นลำดับขั้นตอน เรียกว่า จังหวะเซอร์คาเดียน (Circadian rhythms)¹¹ ดังนั้น จังหวะเซอร์คาเดียนจึงหมายถึง วงจรการทำงานของโมเลกุลโปรตีนกลุ่มหนึ่งที่ควบคุมและบริหารจัดการระบบต่าง ๆ ของร่างกายให้ทำงานสอดคล้องกับวงจรของธรรมชาติหรือวงจรแห่งวันที่ถูกควบคุมโดยแสง

นาฬิกาชีวิตและจังหวะเซอร์คาเดียนมีความแตกต่างกัน แต่มีส่วนเกี่ยวข้องโดยเป็นเหตุและผลที่สัมพันธ์กัน กล่าวคือนาฬิกาชีวิตทำให้เกิดจังหวะเซอร์คาเดียนที่สามารถควบคุมการทำงานของโมเลกุลโปรตีนที่เกี่ยวข้อง นำไปสู่ความสมดุลของกระบวนการต่าง ๆ ในร่างกายตลอดช่วงระยะเวลา 24 ชั่วโมง ความผิดปกติของกระบวนการเหล่านี้ อาจมีส่วนเกี่ยวข้องและนำไปสู่การเกิดปัญหาสุขภาพ ยกตัวอย่างเช่น การนอนหลับไม่เป็นเวลา ภาวะเครียดก่อนนอน เมื่อร่วมกับการใช้ชีวิตบางรูปแบบ เช่น ในอาชีพที่มีความจำเป็นต้องเดินทางข้ามเขตเวลาโลก อาชีพที่ต้องทำงานในเวลากลางคืน พฤติกรรมการใช้สมาร์ตโฟนหรือคอมพิวเตอร์ซึ่งมีแสงสีฟ้า (Blue light) ในที่มืดโดยเฉพาะก่อนเข้านอน ล้วนส่งผลให้ระบบต่าง ๆ ในร่างกายแปรปรวนจนเกิดภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่อาจเป็นอันตรายต่อสุขภาพได้¹²⁻¹⁴

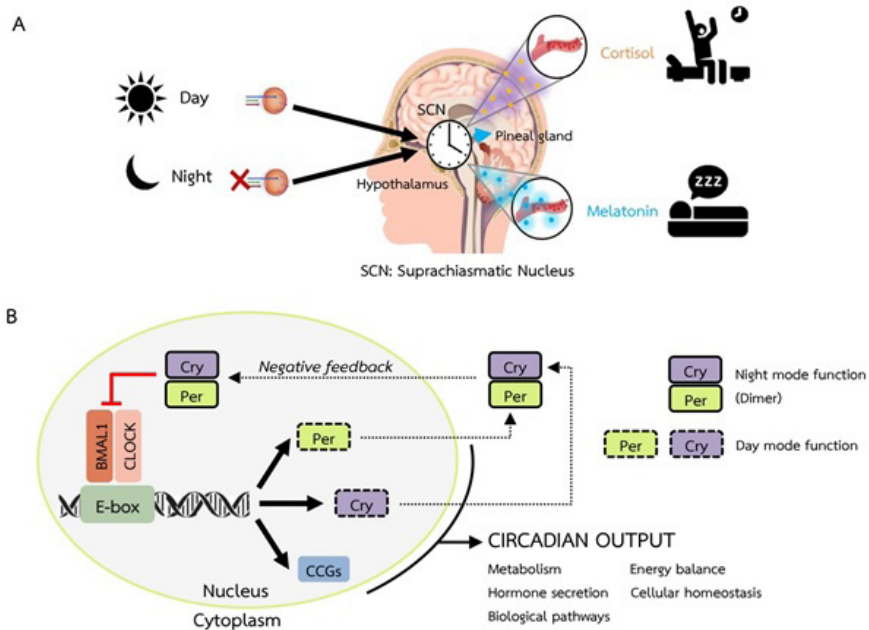
นาฬิกาชีวิตในร่างกายมีชื่อว่าเซลล์ Suprachiasmatic nucleus (SCN) ซึ่งพบอยู่ในสมองส่วนไฮโปทาลามัส ในช่วงกลางวัน เมื่อมีแสงมาตกกระทบบนจอประสาทตาจะมีการส่งข้อมูลไปยัง SCN และกระตุ้นให้มีการตอบสนองโดยการหลั่งฮอร์โมนคอร์ติซอล (Cortisol) ส่งผลให้ร่างกายตื่นจากการนอนหลับ ในขณะที่ช่วงกลางคืน เมื่อแสงสว่างลดลง SCN จะกระตุ้นให้ต่อมไพเนียล (Pineal gland) หลั่งฮอร์โมนเมลาโทนินทำให้ร่างกายรู้สึกง่วงนอน¹⁴ (รูปที่ 2A)

ผลการทำงานของจังหวะเซอร์คาเดียน (Circadian output) ซึ่งได้แก่ กระบวนการเมแทบอลิซึมต่าง ๆ การสังเคราะห์พลังงาน การหลั่งฮอร์โมน การควบคุมสมดุลภายในเซลล์และวิถีการส่งสัญญาณต่าง ๆ ที่เหมาะสมต่อการทำงานของร่างกายระหว่างวัน ถูกควบคุมโดยการทำงานของ Transcription factor 2 ชนิด ได้แก่ Brain and Muscle ARNT-Like 1 (BMAL1) และ Circadian Locomotor Output Cycles Kaput (CLOCK) ซึ่งจับที่บริเวณ E-box promoter แล้วกระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของยีนและสังเคราะห์โปรตีนสำคัญ 3 โปรตีน ได้แก่ Periods (Per) Cryptochromes (Cry) และ Circadian-clock-controlled genes (CCG) ในเวลากลางวัน CLOCK และ BMAL1 จะทำหน้าที่สังเคราะห์โปรตีน Per Cry และ CCG เพื่อกระตุ้นการทำงานของระบบต่าง ๆ ในร่างกาย เมื่อถึงเวลากลางคืนจะมีการเข้าคู่ของโปรตีน Per และ Cry (Per-Cry dimer) ย้อนกลับไปทำหน้าที่ยับยั้ง (Negative feedback) การทำงานของ CLOCK และ BMAL1 ไว้โดยมีการทำงานเป็นวัฏจักรซึ่ง CLOCK และ BMAL1 จะเริ่มทำงานอีกครั้งเมื่อมีแสงมากระตุ้นในรอบวันใหม่¹⁴ (รูปที่ 2B)

นาฬิกาชีวิตและการควบคุมกระบวนการออกโตฟาจี

การควบคุมผ่านวิถีสัญญาณ mTOR และ ยีน SIRT1

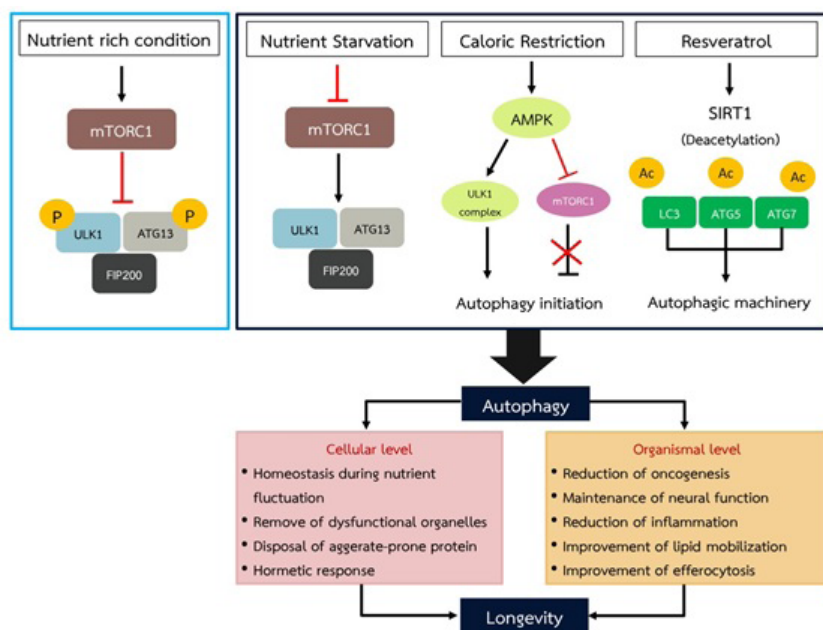
การนอนหลับเป็นช่วงเวลาที่สำคัญสำหรับนาฬิกาชีวิตในร่างกายของมนุษย์ เนื่องจากฮอร์โมนเมลาโทนินจะไปกระตุ้น



รูปที่ 2 การตอบสนองและการควบคุมนาฬิกาชีวิต
รูปที่ 2A ร่างกายตอบสนองต่อแสงโดยส่งสัญญาณไปยัง Suprachiasmatic nucleus (SCN) ที่อยู่ในสมองส่วนไฮโปทาลามัส
รูปที่ 2B กลไกการทำงานของโปรตีนที่ควบคุมจังหวะเซอร์คาเดียนในเซลล์ของร่างกาย

การหลั่ง Growth hormone ออกมาเพื่อช่วยซ่อมแซมส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย รวมถึงกระตุ้นกระบวนการออโตฟาจี ในที่สุดส่งผลให้มีการเผาผลาญไขมันและผลิตภัณฑ์โคสไปใช้เป็นแหล่งพลังงานสำหรับการแบ่งเซลล์ขึ้นมาทดแทนเซลล์ที่ถูกกำจัดไป โดยการยับยั้งโปรตีน mTORC1 และกระตุ้นการทำงานของโปรตีน ULK1 และ FIP200 ร่วมกับ ATG13 ซึ่งเป็นกลุ่มโปรตีนสำคัญในระยะเริ่มต้น (Pre-initiation complex) ของกระบวนการออโตฟาจี^{15,16}

มีงานวิจัยพบว่า การเกิดกระบวนการออโตฟาจีเป็นปัจจัยส่งเสริมการมีอายุที่ยืนยาว เมื่ออายุมากขึ้นเซลล์จะเริ่มสะสมสารพิษจากสภาพแวดล้อมต่าง ๆ รวมถึงองค์ประกอบของเซลล์ที่ผิดปกติ เมื่อเวลาผ่านไปสิ่งเหล่านี้จะเป็นของเสียและสารพิษที่สามารถทำลายการทำงานและกระบวนการต่าง ๆ ภายในเซลล์ ในงานวิจัยระบุว่าการจำกัดพลังงาน หรือ Caloric Restriction (CR) มีแนวโน้มที่จะช่วยในการชะลอวัยและทำให้มีชีวิตยืนยาว เนื่องจากสามารถกระตุ้นกระบวนการออโตฟาจีโดยการยับยั้งโปรตีน mTORC1¹⁶



รูปที่ 3 การควบคุมกระบวนการออโตฟาจีของเซลล์ผ่านวิถี mTOR ร่วมกับการกระตุ้นการแสดงออกของยีน SIRT1 (ดัดแปลงจาก Madeo และคณะ 2015¹⁶)

นอกจากนี้ยังมีรายงานอีกด้วยว่ายีน NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-1 หรือ SIRT1 เป็นยีนที่มีความสามารถในการต้านการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันด้วยคุณสมบัติในการดึงหมู่อะซิติก (Deacetylation) ออกจากโครงสร้างของโปรตีนเพื่อควบคุมการทำงานของโปรตีนเป้าหมาย เมื่อยีน SIRT1 ถูกกระตุ้นจะมีการสังเคราะห์โปรตีน Sirtuin มาทำหน้าที่ปกป้องเซลล์จากการอักเสบและภาวะเครียดออกซิเดชัน จากการศึกษาขั้นต้นพบว่าสารเรสเวราทรอล (Resveratrol) ที่พบในองุ่นแดงสามารถกระตุ้นการทำงานของยีน SIRT1 ได้ ให้มีการดึงหมู่อะซิติกออกจากโปรตีน LC3 ATG5 และ ATG7 แล้วส่งผลให้เกิดกระบวนการออโตฟาจี¹⁶ (รูปที่ 3) ดังนั้นการควบคุมสัญญาณภายในเซลล์ผ่านการยับยั้งการทำงานของยีน mTOR และการกระตุ้นการทำงานของยีน SIRT1 จะช่วยกระตุ้นให้กระบวนการออโตฟาจีมีการทำงานที่มีประสิทธิภาพและช่วยให้ระบบต่าง ๆ ภายในร่างกายที่ถูกควบคุมโดยการหลั่งฮอร์โมน สามารถทำงานได้อย่างเป็นปกติ ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคและเป็นปัจจัยที่นำไปสู่การมีชีวิตที่ยืนยาว

วิธีปรับนาฬิกาชีวิตให้เข้าสู่สภาวะสมดุลโดยการเลือกรับประทานอาหารและการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมระหว่างวัน

การเลือกรับประทานอาหารหรือเครื่องดื่มบางชนิด ได้แก่ กาแฟ¹⁷ ชาเขียว¹⁸ ชาชิง¹⁹ ไวน์แดง องุ่นแดง ดาร์กช็อกโกแลต และแบลคเบอร์รี่²⁰ รวมถึงน้ำผักและผลไม้หลากสี เมล็ดธัญพืช²¹ ร่วมกับการจำกัดการรับประทานอาหารให้ตรงเวลามีส่วนช่วยในการส่งเสริมการทำงานของออโตฟาจี (ตารางที่ 1) ยกตัวอย่างเช่น การดื่มกาแฟในช่วงเวลาก่อนเที่ยงและไม่ควรเกิน 2 โมง สารกลุ่ม Polyphenol ที่อยู่ในกาแฟมีฤทธิ์ต่อต้านอนุมูลอิสระและกระตุ้นกระบวนการออโตฟาจีได้¹⁷ หรือการดื่มชาชิงช่วงเช้าหลังตื่นนอน สารกลุ่ม 6-Shogaol สามารถระบายความร้อน สลาย

ลิมเลือดและมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของยีน mTOR ส่งผลให้การกระตุ้นกระบวนการออโตฟาจี¹⁹ เป็นต้น

นอกจากนี้ ยังรวมไปถึงวิธีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมระหว่างวัน ได้แก่ การเข้านอนให้ตรงเวลาหรือปรับเวลานอนให้เร็วขึ้น หลีกเลี่ยงการนอนในเวลากลางวันเพราะอาจทำให้ตอนกลางคืนหลับยากและรู้สึกอ่อนเพลีย หลีกเลี่ยงการเล่นโทรศัพท์ เพราะมีแสงสีฟ้าทำให้ร่างกายตื่นและมีผลกับการทำงานของนาฬิกาชีวิต การสร้างบรรยากาศในการนอน เช่น ทำห้องให้สงบ อากาศถ่ายเท ไม่รับประทานอาหารมากเกินไป รวมทั้งการออกกำลังกายเป็นประจำอย่างสม่ำเสมอ วิธีเหล่านี้จะช่วยปรับให้นาฬิกาชีวิตเข้าสู่สภาวะสมดุลได้

สรุป

กระบวนการออโตฟาจีเป็นกระบวนการที่เซลล์ใช้กำจัดองค์ประกอบของเซลล์ที่เสื่อมสภาพ เพื่อป้องกันการการทำงานของเซลล์ที่ผิดปกติและป้องกันการเกิดโรค โดยการทำงานของกระบวนการนี้มีส่วนเกี่ยวข้องกับนาฬิกาชีวิต ซึ่งเป็นวงจรที่ควบคุมระบบการทำงานต่าง ๆ ภายในร่างกายให้สอดคล้องกับช่วงเวลากลางวันและกลางคืนที่กำกับด้วยปริมาณแสงในแต่ละช่วงวัน หากนาฬิกาชีวิตมีการทำงานผิดปกติหรือเสียสมดุลไป อาจส่งผลกระทบต่อกระบวนการออโตฟาจีจนเกิดความบกพร่องและไม่มีประสิทธิภาพ ทำให้ระบบต่าง ๆ ในร่างกายแปรปรวน จนเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเป็นอันตรายต่อสุขภาพ ดังนั้นการดูแลสุขภาพโดยการพักผ่อนที่เพียงพอ ตลอดจนการเลือกรับประทานอาหารที่มีประโยชน์ร่วมกับการออกกำลังกาย จะช่วยปรับสมดุลให้กับนาฬิกาชีวิตและช่วยกระตุ้นกระบวนการออโตฟาจีเพื่อกำจัดโปรตีนหรือเซลล์เสื่อมสภาพนำไปสู่การมีสุขภาพที่แข็งแรง ลดความเสี่ยงต่อการเป็นโรคและส่งเสริมให้มีชีวิตที่ยืนยาว

ตารางที่ 1 ตัวอย่างสารประกอบที่มีคุณประโยชน์ในการกระตุ้นกระบวนการออโตฟาจี

ประเภทอาหาร	ช่วงเวลาที่แนะนำ	สารออกฤทธิ์สำคัญ	คุณประโยชน์
กาแฟ ¹⁷	ก่อนเที่ยง และไม่ควรเกิน 14.00 น.	Polyphenol	ต่อต้านอนุมูลอิสระ กระตุ้นกระบวนการออโตฟาจี
ชาเขียว ¹⁸	ช่วงเช้าหลังอาหาร และ 2 ชั่วโมงก่อนเข้านอน	Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG)	ชะลอวัย ลดระดับคอเลสเตอรอล กระตุ้นกระบวนการออโตฟาจี
ชาชิง ¹⁹	ช่วงเช้าหลังตื่นนอน และช่วงเย็น 18.00-21.00 น.	6-Shogaol	ระบายความร้อน สลายลิมเลือด กระตุ้นกระบวนการออโตฟาจี
ไวน์แดง องุ่นแดง ดาร์กช็อกโกแลต แบลคเบอร์รี่ ²⁰	2 ชั่วโมงก่อนเข้านอน	Resveratrol	กระตุ้นการหลั่งเมลาโทนินขณะนอนหลับ ป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด กระตุ้นกระบวนการออโตฟาจี
น้ำผักและผลไม้หลากสี เมล็ดธัญพืช ²¹	ช่วงเช้าของวัน	Quercetin	ลดความเป็นพิษจากการสะสมไขมัน ออกฤทธิ์ต่อต้านมะเร็ง กระตุ้นกระบวนการออโตฟาจี

เอกสารอ้างอิง

1. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol* 2010; 221: 3–12.
2. Ma D, Li S, Molusky MM, Lin JD. Circadian autophagy rhythm: a link between clock and metabolism?. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: 319-25.
3. Bareja A, Lee DE, White JP. Maximizing Longevity and Healthspan: Multiple Approaches All Converging on Autophagy. *Front Cell Dev Biol* 2019; 7: 183.
4. Madeo F, Tavernarakis N, Kroemer G. Can autophagy promote longevity?. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 842-6.
5. Yu L, Chen Y, Tooze SA. Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms. *Autophagy* 2018; 14: 207-15.
6. Yamada E, Singh R. Mapping autophagy on to your metabolic radar. *Diabetes* 2012; 61: 272-80.
7. Sil P, Wong SW, Martinez J. More Than Skin Deep: Autophagy Is Vital for Skin Barrier Function. *Front Immunol* 2018; 9: 1376.
8. Rabinowitz JD, White E. Autophagy and metabolism. *Science* 2010; 330: 1344-8.
9. Moulis M, Vindis C. Autophagy in Metabolic Age-Related Human Diseases. *Cells* 2018; 7: 149.
10. Fujikake N, Shin M, Shimizu S. Association Between Autophagy and Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci* 2018; 12: 255.
11. Ishida N, Kaneko M, Allada R. Biological clocks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96: 8819-20.
12. Jenwitheesuk A, Nopparat C, Mukda S, Wongchitrat P, Govitrapong P. Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 16848-84.
13. Zee PC, Attarian H, Videnovic A. Circadian Rhythm Abnormalities. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2013; 19(1 Sleep Disorders): 132-47.
14. Farhud D, Aryan Z. Circadian Rhythm, Lifestyle and Health: A Narrative Review. *Iran J Public Health* 2018; 47: 1068-76.
15. Maiese K. Moving to the Rhythm with Clock (Circadian) Genes, Autophagy, mTOR, and SIRT1 in Degenerative Disease and Cancer. *Curr Neurovasc Res* 2017; 14: 299-304.
16. Madeo F, Zimmermann A, Maiuri MC, Kroemer G. Essential role for autophagy in life span extension. *J Clin Invest* 2015; 125: 85-93.
17. Pietrocola F, Malik SA, Mariño G, Vacchelli E, Senovilla L, Chaba K, et al. Coffee induces autophagy in vivo. *Cell Cycle* 2014; 13: 1987-94.
18. Zhou J, Farah BL, Sinha RA, Wu Y, Singh BK, Bay BH, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a green tea polyphenol, stimulates hepatic autophagy and lipid clearance. *PLoS One* 2014; 9: e87161.
19. Hung JY, Hsu YL, Li CT, Ko YC, Ni WC, Huang MS, et al. 6-Shogaol, an active constituent of dietary ginger, induces autophagy by inhibiting the AKT/mTOR pathway in human non-small cell lung cancer A549 cells. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 9809-16.
20. Tomas-Hernández S, Blanco J, Rojas C, Roca-Martínez J, Ojeda-Montes MJ, Beltrán-Debón R, et al. Resveratrol Potently Counteracts Quercetin Starvation-Induced Autophagy and Sensitizes HepG2 Cancer Cells to Apoptosis. *Mol Nutr Food Res* 2018; 62: 1700610.
21. Liu Y, Gong W, Yang ZY, Zhou XS, Gong C, Zhang TR, et al. Quercetin induces protective autophagy and apoptosis through ER stress via the p-STAT3/Bcl-2 axis in ovarian cancer. *Apoptosis* 2017; 22: 544-77.