



วารสาร ไทยไบโอดิฟิน

ปีที่ ๓ ฉบับเดือนกันยายน ๒๕๔๙ (หน้า ๑๘๓–๒๐๐)

บทความพื้นฐานทางการสื่อสารการศึกษาต่อเมืองทางเภสัชศาสตร์



ตัวรับนิโคทินิคอะเซทิลโคลีนที่เซลล์ประสาท: เป้าหมายใหม่ในการค้นหายา (Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors: New Targets for Drug Discovery)

ดร.สุวิทย์ นิรัตติ์

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสวนจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม ๗๓๐๐๐

รหัส 1-000-SPU-000-0609-04

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: ๑ กันยายน พ.ศ. ๒๕๔๙

วันที่หมดอายุ: ๑ กันยายน พ.ศ. ๒๕๕๑

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

- ทราบถึงลักษณะโครงสร้างของตัวรับนิโคทินิคอะเซทิลโคลีน (nicotinic acetylcholine receptors) และการแบ่งชนิดตามความแตกต่างทางด้านองค์ประกอบ
- ทราบถึงบทบาทและหน้าที่ของตัวรับนิโคทินิคอะเซทิลโคลีนแบบชนิดย่อย (subtypes) ที่นำมาใช้เป็นเป้าหมายในการออกแบบยา
- ทราบถึงตำแหน่งต่างๆ บนตัวรับนิโคทินิคอะเซทิลโคลีนที่มีความสำคัญในการจับกับไอลแกนด์ (ligands) และควบคุมการทำงานของไอออนชานแนล (ion channel)
- ทราบถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของไอลแกนด์ต่างๆ ต่อตัวรับนิโคทินิคอะเซทิลโคลีนแบบชนิดย่อยและการนำมายังการรักษาโรค

บทคัดย่อ

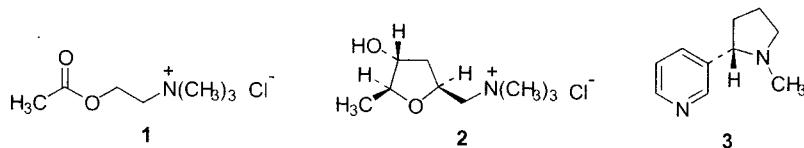
แนวคิดเกี่ยวกับการนำตัวรับนิโคทินิคอะเซทิลโคลีน (nicotinic acetylcholine receptors, nAChR) มาใช้เป็นเป้าหมายในการออกแบบยาได้รับความสนใจขึ้นอีกครั้ง เมื่อการศึกษาทางด้านชีววิทยาโมเลกุล (molecular biology) มีความเจริญรุ่งเรือง ทำให้ได้รับข้อมูลเกี่ยวกับโครงสร้างและองค์ประกอบของตัวรับประภากลุ่มนี้ในระดับโมเลกุล การออกแบบยาใหม่สำหรับตัวรับประภานี้จึงมีความสำคัญทั้งในการศึกษาการแยกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่แตกต่างกันที่เกิดขึ้นจากตัวรับแบบชนิดย่อย (subtypes) แต่ละชนิด การศึกษาสมบูรณ์ของโรค และการค้นหายาใหม่เพื่อใช้ในการรักษาพยาธิสภาพที่เกี่ยวข้องกับตัวรับแบบชนิดย่อยนั้น ในบทความนี้ กล่าวถึงโครงสร้าง ลักษณะ องค์ประกอบ และบทบาททางเภสัชวิทยาของตัวรับแบบชนิดย่อย รวมทั้งการคิดค้นพัฒนาหาไอลแกนด์ใหม่เพื่อนำมาใช้เป็นยารักษาโรคและการที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท ได้แก่ โรคความจำเสื่อม (dementia) โรคจิตเภท (schizophrenia) ความวิตกกังวล (anxiety) ภาวะซึมเศร้า (depression) ความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegeneration) อาการติดยา (addiction) อาการปวด (pain) และการอักเสบ (inflammation) เป็นต้น

คำสำคัญ

neuronal nicotinic acetylcholine receptors (neuronal nAChR), subtypes, ion channel, ligand discovery, pharmaceutical therapeutic

บทนำ

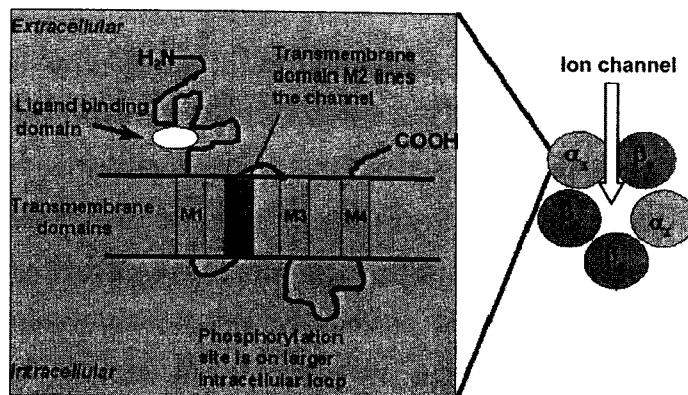
ตัวรับ (receptor) ของสารสื่อประสาทอะเซทิลโคลีน (acetylcholine, ACh, 1, รูปที่ 1) ในระบบประสาทของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม สามารถแบ่งได้เป็น ตัวรับมัสคาเรนิก (muscarinic receptors, mAChR) และตัวรับนิโคตินิก (nicotinic receptors, nAChR) ตามชนิดของไอลแกนด์ที่พบภายในอกร่างกาย (exogenous ligands) คือ มัสคาเรน (muscarine, 2, รูปที่ 1) และนิโคติน (nicotine, 3, รูปที่ 1) ตามลำดับ ซึ่งเมื่อจับกับตัวรับแล้วให้ผลทางเภสัชวิทยาที่แตกต่างกัน ในอดีตการศึกษาถูกทิ้งทางเภสัชวิทยาจึงประสบของอะเซทิลโคลีนส่วนใหญ่ มักเน้นไปที่ mAChR ส่วน nAChR ทำการศึกษาเพียงแค่บทบาทในการสื่อประสาทอัตโนมัติและประสาทกล้ามเนื้อเท่านั้น จนกระทั่งเมื่อไม่นานมานี้ แนวโน้มในการศึกษาได้เปลี่ยนไป หลังจากพบว่า nAChR ที่เซลล์ประสาท (neuronal nAChR) มีบทบาทสำคัญในด้านความคิดความจำ การต้านความปวด และ การควบคุมผลและการเพิ่มการหลั่งของสารสื่อประสาทอื่นๆ เป็นต้น²



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของไอลแกนด์แม่แบบ (prototype ligands) ของตัวรับอะเซทิลโคลีน

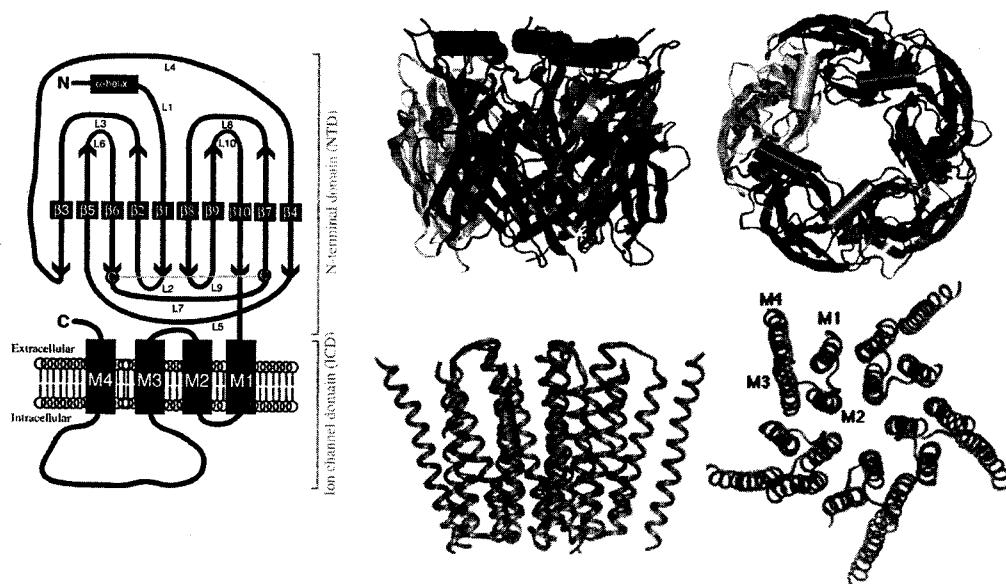
โครงสร้าง หน่วยย่อย และการแบ่งชนิดของ nAChR

nAChR จัดอยู่ในตระกูลของตัวรับที่มีการควบคุมการเปิดของไอออนชานเนลโดยไอลแกนด์โดยตรง (direct ligand-gated ion channel receptor family) ตัวรับมีลักษณะเป็นเพนตามิเตอร์ (pentamer) กล่าวคือประกอบด้วยหน่วยย่อย (subunit) 5 หน่วย เรียงตัวรายล้อมรอบไอออนชานเนลซึ่งเป็นช่องสำหรับการผ่านของไอออนต่างๆ คือ แคลเซียม โพแทสเซียม และโซเดียม (รูปที่ 2)² หน่วยย่อยแต่ละหน่วยประกอบไปด้วยกรดอะมิโนประมาณ 500-600 ตัว และแบ่งเป็นสองส่วน (รูปที่ 3, ข้าย) ส่วนแรกคือ โดเมนปลายอะมิโนที่อยู่ภายนอกเซลล์ (extracellular N-terminal domain) (รูปที่ 3, กางบานและขวาบน แสดงโครงสร้างของโปรตีนที่จับกับอะเซทิลโคลีน (acetylcholine binding protein, AChBP) ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างใกล้เคียงกับโดเมนปลายอะมิโนที่อยู่ภายนอกเซลล์ของ nAChR)³ ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณ 200 ตัว ลักษณะโครงสร้างประกอบด้วยอัลฟ่าเอลิกซ์ (α-helix) 1 เกลียว, 3₁₀ เอลิกซ์ (3₁₀ helices) 2 เกลียว และเบตาสแควร์ (β-strands) 10 แผ่นซึ่งเรียกว่า β1-β10 โดยเรียงตัวเป็น 2 เบต้าชีท (β-sheets) เชื่อมตอกันด้วยพันธะไดซัลไฟด์ “ซิสสูป” (“Cys-loop” disulfide bridge) ซึ่งการจัดเรียงตัวแบบนี้เรียกว่า เบต้าแซนด์วิช (β-sandwich) ส่วนแรกนี้มีความสำคัญ คือ เป็นส่วนที่จับกับไอลแกนด์ ส่วนที่สอง คือ โดเมนไอออนชานเนล (ion channel domain) เป็นโดเมนที่ทอดข้ามเมมเบรน (transmembrane spanning domains) (รูปที่ 3, กางบานและขวาล่าง)³ ซึ่งมีลักษณะเป็นอัลฟ่าเอลิกซ์ จำนวน 4 โดเมน (M1-M4) แต่ละโดเมนประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณ 20 ตัว และเชื่อมตอกันด้วยสายเปปไทด์ที่อยู่ภายนอกเซลล์ (intracellular and extracellular loops) พร้อมกับมีปลายด้านคาร์บออกซีที่สั้นอยู่ภายนอกเซลล์ (extracellular C-terminal) (รูปที่ 2 และ 3, ข้าย) ส่วนที่สองนี้ทำหน้าที่เป็นไอออนชานเนล โดยโดเมน M2 ทำหน้าที่เป็นผังส่วนที่บุภายในไอออนชานเนล



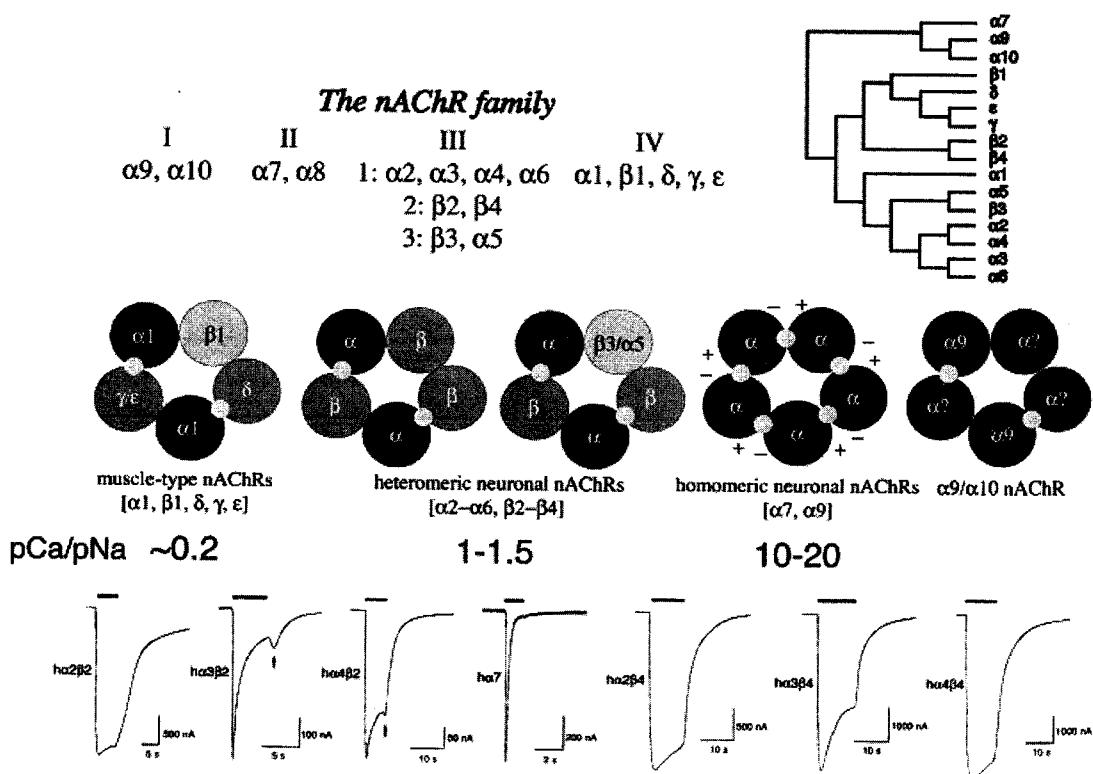
รูปที่ 2 โครงสร้างของหน่วยย่อยและองค์ประกอบของตัวรับนิโคตินิคอะเซทิลโคลีน²

หน่วยย่อยที่โคลนได้จากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและสัตว์ปีก พบว่ามีลำดับกรดอะมิโนที่แตกต่างกัน และแบ่งได้เป็น 17 ชนิด คือ α 10 ชนิด (α_1 - α_{10}), β 4 ชนิด (β_1 - β_4), และ γ , δ , ϵ อีกอย่างละ 1 ชนิด โดยหน่วยย่อยชนิด α_1 , β_1 , γ , δ และ ϵ พบรอยต่อระหว่างระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction) ส่วนหน่วยย่อยที่เหลือคือ α_2 - α_{10} และ β_2 - β_4 พบรอยต่ำสุดในเซลล์ประสาท การรวมเข้ากันของหน่วยย่อยต่างๆเหล่านี้ ทำให้ได้ตัวรับแบบชนิดย่อย (subtype) ที่มีความหลากหลายทางโครงสร้างและหน้าที่การทำงาน^{3,4} (รูปที่ 4)³



รูปที่ 3 โครงสร้างของหน่วยย่อยของ nAChR ช้าย แสดงโดเมนปลายอะมิโน (N-terminal domain) และโดเมนที่เป็นไอออนแซนแนล (ion channel domain) ที่เป็นองค์ประกอบของแต่ละหน่วยย่อย กลางบันและขวาบัน แสดงภาพมองข้างและมองด้านบนของโปรตีนที่จับกับอะเซทิลโคลีน (acetylcholine binding protein, AChBP) ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างใกล้เคียงกับโดเมนปลายอะมิโนของ nAChR กลางล่างและขวาล่าง แสดงภาพมองข้างและมองด้านบนของโดเมนที่เป็นไอออนแซนแนลของ nAChR ซึ่งประกอบด้วย 5 หน่วยย่อย แต่ละหน่วยย่อยมี 4 อัลฟ่าเอลิคซ์³

nAChR ที่พบได้ในระบบประสาทส่วนกลาง จะเรียกว่าเป็น ตัวรับนิโคตินิคอะเซทิลโคลีนที่เซลล์ประสาท (neuronal nicotinic acetylcholine receptors) ที่พบมากมักจะเป็นแบบชนิดย่อยชนิด $\alpha_4\beta_2$ ซึ่งเป็นเอเทอโรเมอร์ (heteromer) ที่ประกอบด้วย α_4 2 หน่วยและ β_2 3 หน่วย และชนิด α_7 ซึ่งเป็นโโนเมอร์ (homomer) ที่ประกอบด้วย α_7 5 หน่วย แบบชนิดย่อยอื่นๆที่เกิดจากการจับกลุ่มของหน่วยย่อยชนิดต่างๆกันก็สามารถพบได้ ซึ่งในการณ์ที่ยังไม่สามารถระบุชนิดของหน่วยย่อยได้ทั้งหมด มักจะมีเครื่องหมายดาว (asterisk, *) ต่อท้าย เช่น $\alpha_4\beta_2^*$ จากหลักฐานที่มีอยู่ สามารถพบแบบชนิดย่อย $\alpha_3\beta_2^*$ ได้ในระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนที่ปั่นประสาಥ้อัดโนมัติ (autonomic ganglia) ในระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system) พบแบบชนิดย่อย $\alpha_3\alpha_5\beta_2\beta_4$, $\alpha_3\alpha_5\beta_2^*\beta_4$ และ $\alpha_3\beta_2^*$ รวมทั้ง α_7 และ α_9 ซึ่งเป็นโนเมอร์ด้วย หน่วยย่อยชนิด α_9 และ α_{10} จะพบได้ในเนื้อเยื่อของอวัยวะรับความรู้สึก เช่น หู ลิ้น และผิวนังเท่านั้น แต่อย่างไรก็ตาม หน่วยย่อย α_{10} จะทำหน้าที่ได้ก็ต่อเมื่ออยู่ร่วมกับหน่วยย่อย α_9 เป็นเอเทอโรเมอร์เท่านั้น¹



รูปที่ 4 ความหลากหลายของ nAChR แบบชนิดย่อยในมนุษย์ ภควัน แสดงการแบ่งชนิดของหน่วยย่อยเป็น 4 ระดับย่อย ภควกลาง แสดง nAChR แบบชนิดย่อยที่เกิดจากการนำหน่วยย่อย 5 หน่วยมาประกอบกัน ภควล่าง แสดงรูปแบบการนำกระเพาะไฟฟ้าที่ต่างกันของ nAChR แบบชนิดย่อยต่างๆที่ใน *Xenopus oocytes* เมื่อให้อะเซทิลโคลีนที่ความเข้มข้นสูงสุด³

ตำแหน่งที่จับกับอะเซทิลโคลีน (ACh binding sites)

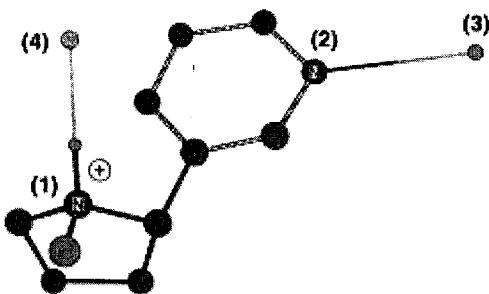
ในอดีต คาดว่าตำแหน่งที่จับกับไอลแกนด์บัน nAChR อยู่บนหน่วยย่อย α แต่ปัจจุบัน จากการศึกษาโดยการทำให้ตัวรับเกิดการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนที่เฉพาะเจาะจง (site-directed mutagenesis) แสดงให้เห็นว่า ตำแหน่งที่จับกับอะเซทิลโคลีน⁵ (จุดกลมเล็กในถูกากางรูปที่ 4)³ อยู่ในส่วนของโดเมนปลายอะมิโนที่รอยต่อระหว่างหน่วยย่อย α กับหน่วยย่อยที่ติดกับหน่วยย่อย α นั้น ดังนั้น ตัวรับที่มีหน่วยย่อยไม่เหมือนกัน หรือเรียกว่า ไซโตรเมอร์ ซึ่งมักจะมีหน่วยย่อย α จำนวน 2 หน่วย ที่เหลือเป็นหน่วยย่อยชนิดอื่น จะมีตำแหน่งที่จับกับอะเซทิลโคลีน ได้เพียง 2 ตำแหน่ง ตัวอย่างเช่น แบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ พบตำแหน่งที่จับกับไอลแกนด์บัน nAChR อยู่ที่รอยต่อระหว่างหน่วยย่อย α และ β (รูปที่ 5)⁶ ในขณะที่ ตัวรับที่ประกอบด้วยหน่วยย่อย α ที่เหมือนกัน 5 หน่วย หรือเรียกว่า ไซโตรเมอร์ จะมีตำแหน่งที่จับกับอะเซทิลโคลีนได้ 5 ตำแหน่งซึ่งอยู่ระหว่างหน่วยย่อย α ทั้งห้าหน่วยย่อย^{3,5}



รูปที่ 5 แบบจำลองโมเลกุลของอะเซทิลโคลีน (แสดงในแบบจำลองสเปชฟิลิง, space filling model) ในพื้นที่จับกับโภคินิสต์ (agonist binding pocket, เหลือง) ของ nAChR ของมนุษย์ ซึ่งอยู่ที่ปลายด้านอะมิโน ระหว่างรอยต่อหน่วยย่อย α_4 (น้ำตาล) และหน่วยย่อย β_2 (ฟ้า)⁶

จากการศึกษาการทำแบบจำลองโมเลกุลของตัวรับ (receptor molecular modeling) โดยการนำโมเลกุลของอะเซทิลโคลีน เข้าไปใส่ในพื้นที่จับ (binding pocket) ซึ่งอยู่ที่รอยต่อระหว่างหน่วยย่อย α_4 และ β_2 (รูปที่ 6-บ) ⁶ พบว่าอะเซทิลโคลีนเกิดพันธะแวนเดอร์วาล (Van der Waals) กับ Trp182, Tyr230 และ Cys225-226 ของ α_4 และ Trp82, Leu146 และ Phe144 ของ β_2 โดยที่แอมโมเนียมในโตรเจนที่มีประจุบวกจับกับวงแหวนอะโรมาติกของ Trp182 ด้วยอันตรกิริยาระหว่างประจุบวกและไฟอิเลคตรอน (cation-pi interaction) โดยมีโมเลกุln้ำช่วยทำให้เกิดความคงตัวของคอนฟอร์เมชันที่จับ (bound conformation) ส่วนรูปที่ 6-ล่าง แสดงการจับของโมเลกุlnิโคทินกับตำแหน่งจับบนตัวรับ ซึ่งเกิดพันธะในลักษณะใกล้เคียงกับของอะเซทิลโคลีน⁶

จากการศึกษาแบบจำลองโมเลกุลตั้งที่กล่าวมา และจากการนำไอลแกนด์มาซ้อนทับกัน (superimposition)^{7,8} พบว่า โครงสร้างที่จำเป็นในการออกแบบทรีฟางเภสัชวิทยา (pharmacophore) (รูปที่ 6)⁸ ประกอบด้วยองค์ประกอบ (pharmacophore elements) ดังนี้ คือ (1) อะตอมในโตรเจนที่เป็นด่างหรือเกิดควอเทอร์ไนซ์ (quaternize) เป็นประจุบวกได้ เช่น ในโตรเจนที่อยู่บนพัยโรลิดีน (pyrrolidine) ของนิโคทิน หรือในโตรเจนของอะเซทิลโคลีน, (2) อะตอมในโตรเจนที่เป็นด่างน้อยกว่า เช่น ในโตรเจนที่อยู่บนพัยริดีน (pyridine) ของนิโคทิน หรือออกซิเจนที่กลุ่มคาร์บอนิล (carbonyl group) ของอะเซทิลโคลีน, (3) ตำแหน่งที่อยู่บนตัวรับซึ่งเป็นตัวกำหนดทิศทางในการจับกับองค์ประกอบ (2) เช่น

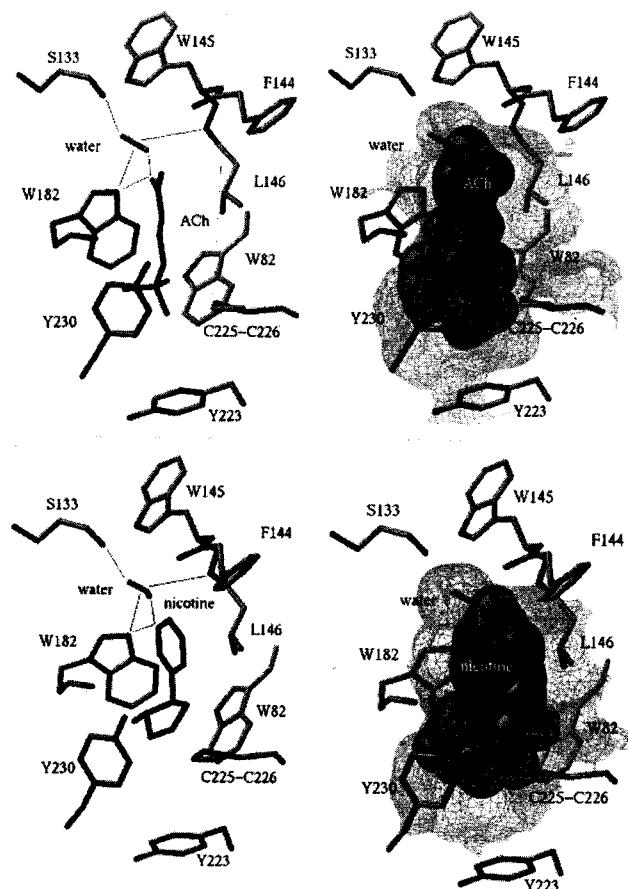


รูปที่ 6 โครงสร้างที่จำเป็นในการออกแบบทางเภสัชวิทยา (pharmacophore) โดยแสดงจากตัวอย่างโมเลกุลของนิโตรกีดังเมชย์ประกอบ (pharmacophore elements) คือ ในโครงเจนอะตอนที่ (1) และ (2) และตำแหน่งบน nAChR ที่ (3) และ (4) ที่เกิดอันตรกิริยา กับ (2) และ (1) ตามลำดับ โดยมีทิศทางที่แน่นอน⁸

ในโครงเจนของอินโดล (indole) ที่ Trp182 และโมเลกุลน้ำที่เข้ามาทำให้โครงสร้างคงตัว (รูปที่ 7) และ (4) ตำแหน่งที่อยู่บนตัวรับซึ่งเป็นตัวกำหนดทิศทางในการจับกับองค์ประกอบ (1) เช่น วงแหวนอะโรมาติก (aromatic ring) ของ Trp182 และ/หรือ Tyr 230 (รูปที่ 7) เมื่อพิจารณาโครงสร้างของไลแกนด์ที่พัฒนาขึ้นมาใหม่เพื่อให้จับกับ nAChR ดังจะกล่าวต่อไป จะพบองค์ประกอบที่จำเป็นต่อการออกแบบที่จำเป็นต่อการออกฤทธิ์เหล่านี้อยู่ในโครงสร้าง แต่อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่ทราบความแตกต่างขององค์ประกอบที่จำเป็นต่อการออกแบบที่ต้องแบบชนิดโดยเฉพาะ

ตำแหน่งอื่นที่ควบคุมการทำงานของตัวรับ

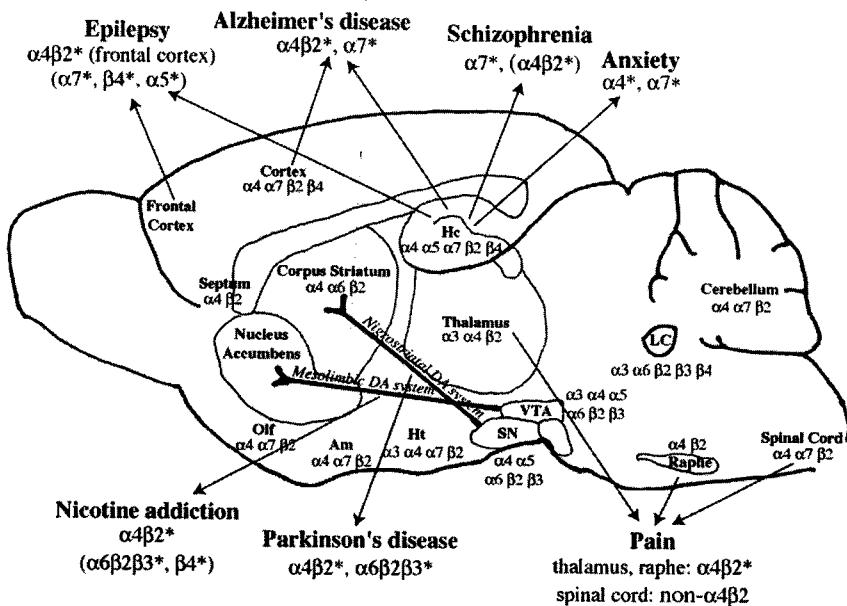
นอกจากตำแหน่งที่จับกับอะเซทิลโคลีนแล้ว nAChR ยังมีตำแหน่งอื่น หรือที่เรียกว่า ตำแหน่งอลโลสเตอริก (allosteric site) ที่ควบคุมการทำงานของไอออนชานแนลทั้งเชิงบวกและเชิงลบ^{2,8} การควบคุมในเชิงบวก หรือการกระตุ้นการทำงานของตัวรับโดยสารกระตุ้นแบบไม่แข่งขัน (noncompetitive activators) ซึ่งรวมทั้งการเพิ่มการออกฤทธิ์ของโภโนนิสต์ต่อตัวรับโดยตรง เกิดขึ้นโดยสารยังยังโคลีนเสเตอเรส (cholinesterase inhibitors) เช่น พยสทิกมีน (physostigmine) และกาแลนรามีน (galanthamine), โคเดอีน (codeine) รวมทั้งสารสื่อประสาทserotonin (serotonin) เป็นต้น ซึ่งสารเหล่านี้ในความเข้มข้นที่สูงขึ้นก็อาจเปลี่ยนเป็นสารปฏิကันไอออนชานแนลได้ ส่วนการควบคุมในเชิงลบหรือการยับยั้งการทำงานของตัวรับโดยสารยับยั้งแบบไม่แข่งขัน (noncompetitive inhibitors) ที่จับกับตำแหน่งนี้ เกิดขึ้นโดยมีกลไกที่สำคัญในการออกแบบที่ 2 แบบ คือ (1) การปิดกันไอออนชานแนล เช่นโดยเมcamylamine หรือยาชาเช่น ลิโดเค因 (lidocaine) และ (2) การทำให้ตัวรับมีสภาวะจัดภูมิ (desensitized state) ที่คงตัว เช่นโดย การใช้สเตอรอยด์ (steroids) หรือ การเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับตัวรับ (receptor phosphorylation)⁸



รูปที่ 7 การนำโมเลกุลอะเซทิลโคลีน (บน, ม่วง) และโมเลกุลนิโคติน (ล่าง, ม่วง) ไปใส่ที่ตำแหน่งที่จับกับอะgonist (agonist binding site) ที่อยู่ระหว่างหน่วยย่อย α_4 (น้ำตาล) และหน่วยย่อย β_2 (ฟ้า) ของ nAChR ของมนุษย์ ชี้ว่า: ไอลแกนเดอร์หั้งสองเกิดอันตรกิริยากับอิเลคตรอนที่เคลื่อนที่ได้ (delocalized electron) ของ Trp182 และกับโมเลกุลน้ำ (เมียว) ซึ่งโคงอดิเนตกับ Trp182, Leu146 และ Ser133 ขาด: โมเลกุลของไอลแกนเดอร์หั้งสองในแบบสเปชพิลลิงที่อยู่ในพอกเก็ตสำหรับจับ (binding pocket, เหลือง)⁶

การกระจายของ nAChR ที่เซลล์ประสาท

หน่วยย่อยของ nAChR ที่พบมากในระบบประสาทส่วนกลาง คือ α_4 , β_2 , และ α_7 ส่วนในระบบประสาทส่วนปลาย มักพบหน่วยย่อย α_3 และ α_4 ในระบบประสาทส่วนกลางพบตัวรับแบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2^*$ ประมาณ 90% ซึ่งมีการจับกับอะเซทิลโคลีนด้วยสัมพรรคภาพสูง (high-affinity ACh binding) แบบชนิดย่อยอีกชนิดหนึ่งที่พบคือ α_7^* แบบชนิดย่อยนี้มีการจับกับอะเซทิลโคลีนด้วยสัมพรรคภาพต่ำ (low-affinity ACh binding)³ เนื่องจากบริเวณต่างๆ ของสมองมีหน้าที่ทางสรีรวิทยาและมีการกระจายของตัวรับแบบชนิดย่อยที่แตกต่างกัน ดังนั้น แบบชนิดย่อยของ nAChR พบที่บริเวณต่างๆ ของสมองในระบบประสาทส่วนกลาง จึงมีความสัมพันธ์กับโรคและความผิดปกติประเภทต่างๆ ซึ่งกับหน้าที่ของสมองในบริเวณนั้น ดังแสดงได้ในรูปที่ 8⁹



รูปที่ 8 การกระจายของหน่วยย่อยของ nAChR ในบริเวณต่างๆ ของสมองสัตว์แทะ และความสัมพันธ์กับโรคและความผิดปกติต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง (คำย่อ Hc, hippocampus; Ht, hypothalamus; VTA, ventral tegmental area; SN, substantia nigra; Olf, olfactory region; Am, amygdale; LC, locus coeruleus)⁹

หน้าที่ทางสรีรวิทยาของ nAChR

nAChR ที่พรีซัpy แแพส์ (presynapse) ทำหน้าที่ควบคุมการปลดปล่อยของอะเซทิลโคลีนและสารสื่อประสาทอื่นทั่วทั้งระบบประสาทส่วนกลาง^{3,10} การกระตุ้นตัวรับที่พรีซัpy แแพส์ก่อให้เกิดการไหลของแคลเซียมไอออนเข้าสู่ปลาสเซลล์ประสาทพรีซัpy แแพส์ผ่านทางแคลเซียมไอออนชานแนลที่ขึ้นกับศักยไฟฟ้า (voltage-dependent Ca^{2+} channel) หรือผ่านทางไอออนชานแนลของตัวรับโดยตรง ซึ่งระดับของแคลเซียมไอออนภายในเซลล์ที่เพิ่มสูงขึ้นเป็นตัวผลักดันให้เกิดการปลดปล่อยของสารสื่อประสาทนิดต่างๆ ขึ้นกับว่า nAChR นั้นอยู่ที่เมมเบรนของเซลล์ประสาทนิดใด และเป็นไปได้ที่การปลดปล่อยของสารสื่อประสาทนิดหนึ่งๆ ถูกควบคุมโดย nAChR แบบนิดย่อยที่ต่างกันในบริเวณของระบบประสาทส่วนกลางที่ต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 ยกเว้นตัวรับแบบนิดย่อย $\alpha 7^*$ ซึ่งจะเป็นตัวรับแบบนิดย่อยเดียวที่ควบคุมการปลดปล่อยกลูตาเมต (glutamate) ในสมองหลายบริเวณ เนื่องจากความซับซ้อนของเครือข่ายเซลล์ประสาท สารสื่อประสาทหลายนิดที่ถูกควบคุมการปลดปล่อยโดย nAChR ก็ยังไม่สามารถบอกได้ว่ามาจากเซลล์ประสาทใดโดยเฉพาะ

ถึงแม้ว่า nAChR ส่วนใหญ่ในระบบประสาทส่วนกลาง พบรู้ได้ที่พรีซัpy แแพส์ ตัวรับแบบนิดย่อย $\alpha 7^*, \alpha 4\beta 2^*$ และ $\alpha 3\beta 4^*$ ก็พบทำหน้าที่ที่โพสท์ซัpy แแพส์ (postsynapse) ได้ในหลายบริเวณ ซึ่งนอกจากผลจากตัวรับจะทำให้เกิดดีโพลาไรเซชัน (depolarization) ของเซลล์ประสาทโพสท์ซัpy แแพส์แล้ว ยังมีผลในระยะยาวต่อวิถีเมแทบอลิซึม กล่าวคือ เมื่อแคลเซียมไอออนเข้าสู่เซลล์ประสาท จะมีผลกระทบต่อโปรตีน kinases ที่ขึ้นกับแคลเซียมไอออน (Ca^{2+} -dependent kinases) เช่น โปรตีนไคเนสซี (protein kinase C) และ แมพเค/เมค ไคเนส (MAPK/MEK kinases) ซึ่งมีผลต่อกระบวนการต่างๆ ภายในเซลล์ต่อไป แต่อย่างไรก็ตาม โดยรวมแล้ว nAChR แบบนิดย่อยที่พรีซัpy แแพส์ ก็ยังถือว่ามีความสำคัญทางสรีรวิทยามากกว่า³

ตารางที่ 1 nAChR แบบชนิดย่อย ที่เกี่ยวข้องในการควบคุมการปลดปล่อยอะเซทิลโคลีนและสารสื่อประสาทอื่นๆ ที่บริเวณต่างๆ ของระบบประสาทส่วนกลางในหนู³

	ACh	DA	NE	5-HT	GABA	Glu
cerebellum						$\alpha 7^*$
hippocampus	$\alpha 4\beta 2^*/\alpha\gamma\beta 4^*$		$\alpha 3\beta 4^*, \alpha 6\beta 2\beta 3^*$	X	$\alpha 3\beta 2^*, \alpha 4\beta 2^*, \alpha 7^*$	$\alpha 7^*$
cortex	$\alpha 4\beta 2^*/\alpha\gamma\beta 4^*$		$\alpha 3\beta 2^*/(\alpha 4)\alpha 6\beta 2\beta 3^*$	X		$\alpha 7^*$
olfactory bulb						$\alpha 7^*$
striatum			$\alpha 4\beta 2^*, \alpha 6\beta 2\beta 3^*$		$\alpha 4\beta 2^*$	$\alpha 7^*$
thalamus		$\alpha 4\beta 2^*$			$\alpha 4\beta 2^*$	$\alpha 7^*$
IPN						
dorsal raphe nucleus	$\alpha 3\beta 4^*$				non- $\alpha 4\beta 2$, non- $\alpha 7$	$\alpha 7^*$
spinal cord					$\alpha 4\beta 2^*, \alpha 7^*$	$\alpha 7^*$

"X" หมายถึง ยังไม่ทราบองค์ประกอบแบบชนิดย่อย, IPN: interpeduncular nucleus

การนำตัวรับนิโโคทินิคอะเซทิลโคลีนมาเป็นเป้าหมายในการออกแบบยาเพื่อใช้ในทางเภสัชบำบัด

ในอดีต งานวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับอะโภนิสต์ของ nAChR มักจำกัดอยู่เพียงการประเมินฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของนิโโคทีน ส่วนงานวิจัยขึ้นก่อนคลินิกมักเน้นไปที่อัลคาลอยด์ที่พบตามธรรมชาติที่มีความสัมพันธ์กับนิโโคทีน ปัจจุบันการสังเคราะห์สารและการค้นหาอนุพันธ์ใหม่อื่นๆ ที่ออกฤทธิ์เป็นอะโภนิสต์ (agonist) ต่อ nAChR เริ่มมีบทบาทมากขึ้น เพื่อนำมาพัฒนาเป็นยาที่มีฤทธิ์เภสัชบำบัดต่อสภาพความผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นต่อจิตและประสาท²

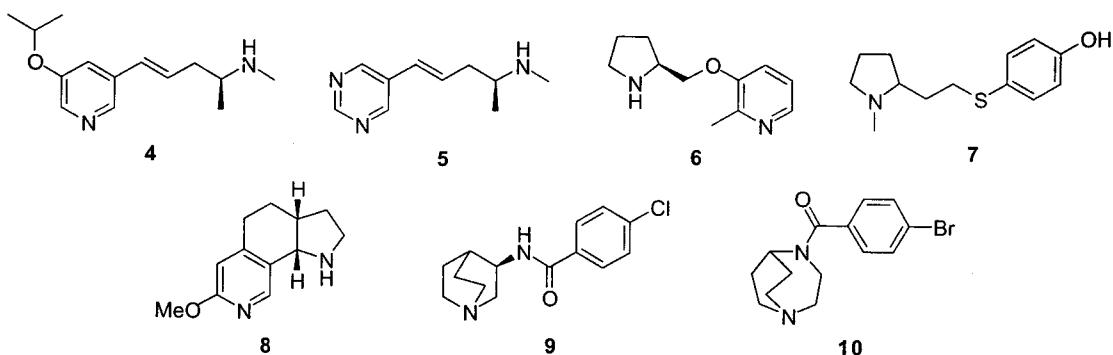
nAChR มีส่วนเกี่ยวข้องในกระบวนการทางสรีรวิทยาและพยาธิสรีรวิทยา ยานี้ส่วนใหญ่ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมักออกฤทธิ์ต่อ nAChR ชนิดที่กล้ามเนื้อ อยู่ที่โพสท์ซัพแพส์ของรอยต่อระหว่างระบบประสาทและกล้ามเนื้อ ซึ่งก็คือแบบชนิดย่อย (α_1)₂ $\beta_1\gamma\delta$ โดยทำหน้าที่เป็นตัวกลาง (mediator) ในการนำกระแสประสาท มีผลให้เกิดแรงดึงของกล้ามเนื้อ ดังนั้น ยาที่สักดักกันที่ตัวรับนี้จึงมักใช้เป็นยาคลายกล้ามเนื้อ ส่วน nAChR ชนิดที่เซลล์ประสาท อยู่ที่พรีซัพแพส์และโพสท์ซัพแพส์ของปมประสาทดอตโนมัติ (autonomic ganglia) และที่เซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิกทั่วระบบประสาทส่วนกลาง ทำหน้าที่ในกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับความคิด การเรียนรู้ ความจำ การดื่นดัว การให้รางวัล การควบคุมการเคลื่อนไหว และการคลายปวด ยิ่งไปกว่านั้น ตัวรับนี้ยังมีบทบาทในการควบคุมการปลดปล่อยของสารสื่อประสาทที่สำคัญอื่นๆ ได้แก่ โดพามีน (dopamine), นอร์อีพิเนฟรีน (norepinephrine), ซีโรโทนิน (serotonin), กลูตامे�ต (glutamate) และ แคมมาอะมิโนบิวท์ริกแอซิด (γ -aminobutyric acid) จึงทำให้ nAChR ที่เซลล์ประสาทถูกนำมาเป็นเป้าหมายในการออกแบบยาสำหรับการรักษาอาการปวด โรคลมชัก โรคสมองเสื่อมและความผิดปกติทางจิต รวมทั้งโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease), โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease), โรคทัวเร็ท (Tourette's disease), โรคจิตเภท, ความกังวล และอาการซึมเศร้า นอกจากนี้ไลแกนต์สำหรับ nAChR ยังสามารถนำมาใช้ในการรักษาการติดยาและการเลิกบุหรี่ได้

การพัฒนายาที่มีเป้าหมายในการออกแบบที่ต่อ nAChR ในระบบประสาทส่วนกลาง นับว่าเป็นการท้าทาย อันเนื่องจากความหลากหลายในแบบชนิดย่อยของ nAChR กระบวนการทางสรีรวิทยาที่สำคัญหลายอย่างมักถูกควบคุมด้วย nAChR แบบชนิดย่อยเดียวหรือสองสามแบบชนิดย่อย ทำให้สามารถออกแบบยาที่ออกฤทธิ์ไปยังเป้าหมายที่เฉพาะเจาะจงโดยไม่มีผลต่อการสื่อประสาทโคลิเนอร์จิกอื่นๆ ส่งผลให้ลดอาการข้างเคียงที่เกี่ยวข้อง ดังเช่น ผลข้างเคียงของนิโโคทีน ที่มีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบทางเดินอาหาร และการทำให้ติดยา แต่ยังไงก็ตาม การออกแบบยานักประสบปัญหาที่สำคัญ 2 ประการ คือ ประการแรก ตัวรับแบบชนิดย่อยมีโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบคล้ายคลึงกัน โดยเฉพาะตำแหน่งที่จับกับอะเซทิลโคลีนมักมีลำดับของกรดอะมิโนที่ใกล้เคียงกัน ทำให้การออกแบบไลแกนต์เพื่อให้เลือกจับต่อตัวรับแบบชนิดย่อยชนิดใดชนิดหนึ่งทำได้ยาก ประการที่สอง เนื่องจากหน่วยย่อยที่เป็นองค์ประกอบของตัวรับมีหลายชนิด ซึ่งเมื่อนำมาจัดหมู่ประกอบกันเข้าเป็นตัวรับแล้ว จะทำให้เกิดแบบชนิดย่อยได้มากหลายชนิด ดังนั้น การหาองค์ประกอบของตัวรับแบบชนิดย่อยที่มีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงในการควบคุมการปลดปล่อยสารสื่อประสาทต่างๆ ในบริเวณของสมองที่แตกต่างกัน ก็เป็นอุปสรรคสำคัญเช่นกัน³

การรักษาโรคสมองเสื่อมและโรคจิตเภท

ความเสื่อมสภาพในการทำหน้าที่ของสมอง มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางด้านประสาทวิทยาและประสาทจิตเวช ซึ่งรวมทั้งโรคจิตเภท โรคอัลไซเมอร์ และความผิดปกติชนิดสมาธิสั้น (attention deficit hyperactivity disorder) ปัจจุบันการรักษาโรคประสาทเสื่อมมีแต่เพียงการให้สารยับยั้งอะเซทิลโคลีนเอนเตอเรส (AChE inhibitors) เพื่อเพิ่มการส่งผ่านสัญญาณโคลินergic transmission และส่งผลให้สามารถรักษาภาวะสมองเสื่อมได้ชั่วคราวเท่านั้น จากการที่พบว่าตัวรับนิโคลินิกมีบทบาทเกี่ยวข้องกับสมูooth muscle และการรักษาโรคและความผิดปกติด้านความคิดความจำ โดยสังเกตได้จากมีการสูญเสียตัวรับเกิดขึ้นพร้อมกับการดำเนินไปของโรค ดังนั้น การพัฒนายาที่จับกับnAChR น่าจะสามารถป้องกันการเสื่อมสภาพของเซลล์ประสาท และเพิ่มการนำกระเพาะประสาทโคลินergicได้ อันจะมีศักยภาพที่นำมาใช้ประโยชน์ในการฟื้นฟูสภาพให้ดีขึ้น พร้อมกับชะลอการดำเนินไปของโรค¹¹

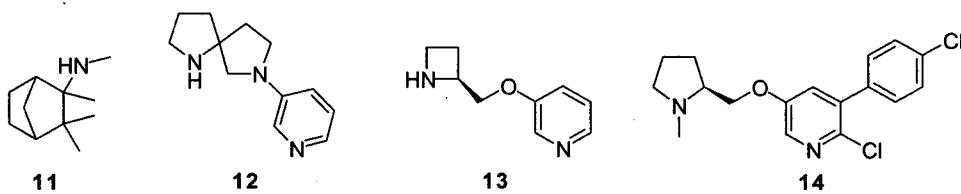
ไอสพรอนนิคลีน (ispronicline, TC-1734, 4, รูปที่ 9) เป็นอะโภนิสต์ที่มีความเลือกจับต่อแบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ สูง และพบว่ามีฤทธิ์เพิ่มความคิดความจำในแบบจำลองสัตว์ทดลอง (animal models) หลายแบบ ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 พบว่าyanine ในขนาดยา 320 มิลลิกรัม ไม่ทำให้เกิดอาการพิษ และปัจจุบันกำลังเข้าสู่การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ซึ่งคาดว่าจะนำออกมายาในระยะเวลาอันใกล้¹² TC-1827 (5, รูปที่ 9) เป็นอะโภนิสต์ที่มีความเลือกจับต่อแบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ สูงเช่นกัน ในการศึกษา ก่อนคลินิกพบว่ายานี้มีฤทธิ์สูงในการเพิ่มความคิดความจำในหมูและลิง พร้อมทั้งมีเภสัชจลนศาสตร์ที่ดี และมีอาการข้างเคียงที่เกิดจากการกระตุนตัวรับที่ระบบประสาทส่วนปลายต่ำ¹³ ABT-089 (6, รูปที่ 9) เป็นสารที่มีประสิทธิภาพดีในการทดลองก่อนคลินิกในแบบจำลองสัตว์ทดลองที่มีอาการประสาทเสื่อม ทั้งจากการมีอายุมาก การมีรอยโรคในสมอง หรือการเหนี่ยวนำโดยสารเคมี สารนี้ได้ผ่านการทดลองทางคลินิกระยะที่ 1 แล้ว โดยมีเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีในมนุษย์ มีความเป็นพิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดและระบบทางเดินอาหาร และมีฤทธิ์ทำให้การตอบสนองของสมองเร็วขึ้น¹⁴ SIB-1553 (7, รูปที่ 9) เป็นสารที่เพิ่มประสิทธิภาพความจำในหมูสูงอย่างหรือความจำเสื่อมเนื่องจากสารเคมี โดยมีฤทธิ์เทียบเท่าหรือสูงกว่า nicothin อีกทั้งมีความปลดปล่อยสูงกว่าด้วย¹⁵ SIB-1663 (8, รูปที่ 9) เป็นอนalog ของนิโคลินที่มีโครงสร้างเป็นพอร์เมชันจำกัด (conformationally rigid analog) สารนี้จะไปออกฤทธิ์ต่อตัวรับแบบชนิดย่อย $\alpha_3\beta_4$ และ $\alpha_4\beta_4$ โดยมีฤทธิ์เพียงเล็กน้อยต่อแบบชนิดย่อยที่มีหน่วยย่อย β_2 เป็นองค์ประกอบของ PNU-282987 (9, รูปที่ 9) และ SSR180711A (10, รูปที่ 9) เป็นอะโภนิสต์ที่เลือกจับกับตัวรับแบบชนิดย่อย α_7 ที่สามารถนำมาใช้ในการรักษาอาการสมองเสื่อมและการของโรคจิตเภทได้ เช่นกัน¹¹



รูปที่ 9 โครงสร้างทางเคมีของไอลแกนด์ที่ใช้ในการรักษาโรคสมองเสื่อมและโรคจิตเภท

การรักษาอาการวิตกกังวลและการซึมเศร้า

พบว่าความผิดปกติทางด้านอารมณ์มีความสัมพันธ์กับความเสื่อมในการทำงานของระบบสื่อประสาทนิโคลิโนค็อกาลิโนเร็กติก ในปัจจุบัน ยารักษาอาการซึมเศร้าที่ใช้ทางคลินิกส่วนใหญ่มักเป็นแอนตากอนิสต์ (antagonists) ต่อตัวรับนิโคลิโนค็อกาลิโนค ซึ่งไปขัดขวางการทำงานตามปกติของตัวรับชนิดนี้ การพัฒนาสารที่เป็นอะโกรนิสต์ต่อตัวรับนิโคลิโนค็อกาลิโนค พบว่าสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยารักษาอาการซึมเศร้าที่ใช้ออยเดเม่ได้โดยออกฤทธิ์ที่ตัวรับต่างชนิดกัน คั่งเช่น นิโคทีนและเมcamยามาfine (mecamylamine, 11, รูปที่ 10) ที่พิสูจน์แล้วว่าสามารถเพิ่มฤทธิ์ของหั่งอิมิพรามีน (imipramine) และไซตาโลพราม (citalopram) ในหนูได้ นอกจากนี้ เมcamยามาfineยังสามารถเพิ่มฤทธิ์ของแอมิทริพทัยลีน (amitriptyline) ในหนูได้เช่นกัน¹¹ TC-2216 (12, รูปที่ 10) เป็นสารที่มีความเลือกจับต่อตัวรับแบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ suing โดยไม่มีสัมพรรคภาพต่อ α_1 และมีอันตรรษิยาต่อ $\alpha_3\beta_4$ ต่ำ พบร่วมสารนี้แสดงฤทธิ์ต้านอาการซึมเศร้าที่ดีในแบบจำลองเฝือตัวทดลอง¹¹ สารอื่นๆที่มีฤทธิ์ในทำนองเดียวกัน คือ A-85380 (13, รูปที่ 10) และ A-186253 (14, รูปที่ 10) โดยจากการศึกษาที่ผ่านมา คาดว่า nิโคทีนและอะโกรนิสต์ที่มีฤทธิ์ต้านอาการซึมเศร้าออกฤทธิ์ได้อย่างน้อยผ่านทางตัวรับชนิด $\alpha_4\beta_2$ ¹¹ ส่วนการศึกษาการนำสารที่ควบคุมการทำงานของ nAChR มาใช้ในการรักษาอาการวิตกกังวล มีเพียงการศึกษาฤทธิ์ของนิโคทีนและเมcamยามาfineเท่านั้น

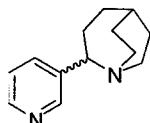


รูปที่ 10 โครงสร้างทางเคมีของไอลแกนด์ที่ใช้ในการรักษาอาการวิตกกังวลและการซึมเศร้า

การป้องกันประสาทเสื่อม

การศึกษาส่วนต่างๆของสมองที่เกี่ยวข้องกับโรคประสาทเสื่อมทั้งภายนอก (*in vitro*) และภายในร่างกาย (*in vivo*) อันได้แก่ สมองส่วนนอก (cortex), ชิพโพแมพัส (hippocampus) และสีไทรอาหัส (striatus) สามารถอยู่ไปถึงก้าวไกที่เกี่ยวข้องกับ nAChR ในการป้องกันประสาทเสื่อมได้ ในการศึกษาการป้องกันภาวะประสาทเสื่อมนั้นสามารถทำได้โดยการศึกษาผลจากภาวะเรื้อรัง ๆต่อการตายของเซลล์ประสาท เช่น ผลของเบต้าอะมายโลยด์ (β -amyloid) ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบได้ในสมองของผู้ป่วยโรคอลไซเมอร์ (Alzheimer's disease), ความเป็นพิษของเอ็นเมธิลเพนิลเทเฟราช์ไดโรพยาริดิน (N-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine, MPTP), ความเป็นพิษจากการกระตุ้นโดยกลูตامท (glutamate excitotoxicity), และการขาดปัจจัยการเจริญเติบโต (growth factor), ออกซิเจน (oxygen) และกลูโคส (glucose) เป็นต้น¹¹

TC-1698 (15, รูปที่ 11) เป็นอะโกรนิสต์ต่อตัวรับแบบชนิดย่อย α_7 สามารถป้องกันภาวะประสาทเสื่อมที่เกิดจากเบต้าอะมายโลยดได้¹² ไอสพรอนนิคลีน (4, รูปที่ 9) นอกจากจะมีผลต่อความคิดความจำดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ยังแสดงฤทธิ์ต้านการเสื่อมของประสาทได้ดังในการศึกษาความเป็นพิษของกลูตามเทต่อเซลล์ประสาทที่สมองส่วนนอกและที่ชิพโพแมพัสตามด้วยการดให้ออกซิเจนและกลูโคส¹² กากแลนชาfine (galanthamine) และโดเนเพซิล (donepezil) สามารถใช้ปักป้องเซลล์ประสาทที่สมองส่วนนอกของหนูต่อความเป็นพิษจากกลูตามเทที่ถูกเร่งโดยเบต้าอะมายโลยดได้ ซึ่งการออกฤทธิ์นี้เกิดขึ้นผ่านทาง nAChR¹¹



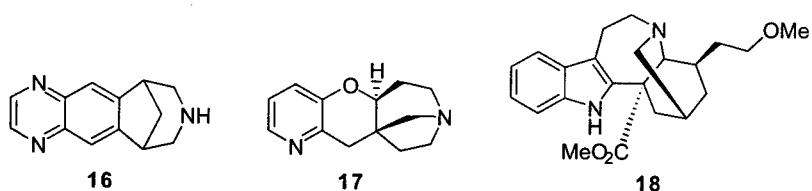
15

รูปที่ 11 โครงสร้างทางเคมีของไอลแกนด์ที่ใช้ในการป้องกันประสาทเสื่อม

การรักษาการติดยา

การกระตุ้นตัวรับแบบชนิดย่อยของ nAChR บางชนิด ส่งผลสำคัญในการเสริมการออกฤทธิ์ของนิโคตีน โคลเคน และแอมเฟตามีน ซึ่งเป็นสารเพอดิติคผ่านทางการกระตุ้นการปลดปล่อยของสารสื่อประสาท ดังนั้น ยาที่ควบคุมการทำงานของตัวรับ nAChR แบบชนิดย่อยน่าจะนำมาใช้ในการรักษาการติดยาได้ พนบว่าหั้งแอนแทゴนิสต์และอะゴนิสต์ต่อตัวรับแบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ ได้รับการเสนอให้นำมาใช้ในการรักษาการติดยาและช่วยเลิกบุหรี่ นอกจากนี้ ยังพบว่า แอนแทゴนิสต์ต่อแบบชนิดย่อย $\alpha_3\beta_4$ ก็มีฤทธิ์ต้านการเพอดิติค เช่นเดียวกัน เป็นที่น่าสังเกตว่าบุโรพรอยด์ (bupropion) ซึ่งเป็นยาในกลุ่มสารยับยั้งการนำโดพามีนและอะดรีนาลีนกลับเข้าสู่เซลล์ประสาท (dopamine and adrenaline reuptake inhibitors) ที่ถูกนำมาใช้เป็นยาช่วยเลิกการติดยา.r รักษาอาการซึมเศร้าและเลิกบุหรี่ สามารถออกฤทธิ์เป็นแอนแทゴนิสต์แบบไม่แข่งขัน (noncompetitive antagonist) ต่อ nAChR แบบชนิดย่อยหลายชนิด คาดว่าโดยแท้จริงแล้วประโยชน์ที่นำมาใช้ทางคลินิกนี้ น่าจะเป็นผลมาจากการต้านการออกฤทธิ์ (antagonism) ที่ตัวรับ nAChR มากกว่า¹¹

华雷尼氯鎓 (varenicline, 16, รูปที่ 12) เป็นอะゴนิสต์บางส่วน (partial agonist) ที่ nAChR แบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ ขณะนี้ได้นำมาใช้เป็นยาเลิกบุหรี่ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยยาจะไปกระตุ้นตัวรับนิโคตีนโดยไม่ทำให้รู้สึกเป็นสุขจากการสูบบุหรี่ และไม่ทำให้เกิดอาการถอนยา (withdrawal symptoms) แต่ก็ไม่แรงพอที่ทำให้เกิดการติดยา¹⁸ SSR-591813 (17, รูปที่ 12) เป็นไอลแกนด์ที่เลือกจับต่อตัวรับแบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ ในการศึกษาแบบจำลองสัตว์ทดลองที่ติดยา สารนี้แสดงฤทธิ์ช่วยไม่ทำให้เกิดอาการที่เกี่ยวข้องกับอาการถอนยา คือไม่ทำให้เกิดอาการตัวเย็นเกิน (hypothermia) และไม่มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ ในหนูยังช่วยลดการให้ยานิโคตีนด้วยตัวเอง (self-administration) และต้านฤทธิ์ที่ทำให้ไวต่อความรู้สึกและเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมโดยนิโคตีนได้อีกด้วย¹⁹ เมธอไซโคโรนาเรดีน (methoxycoronaridine, 18, รูปที่ 12) เป็นแอนแทゴนิสต์แบบไม่แข่งขันต่อแบบชนิดย่อย $\alpha_3\beta_4$ ในการศึกษาการให้ยาแอมเฟตามีนและอร์ฟีนด้วยตนเองในหนูที่ติดยา พนบว่าเมธอไซโคโรนาเรดีน ที่ขนาดยา 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ช่วยลดการให้ยาด้วยตนเองได้ถึง 50% และที่สำคัญประสิทธิผลของยาในการทดลองนี้เป็นสัดส่วนโดยตรงกับความแรงในการยับยั้งที่แบบชนิดย่อย $\alpha_3\beta_4$ ²⁰



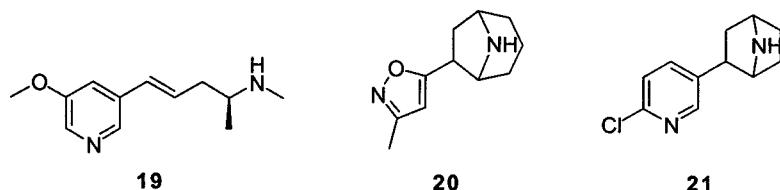
รูปที่ 12 โครงสร้างทางเคมีของไอลแกนด์ที่ใช้ในการรักษาการติดยา

การรักษาอาการปวด

เป็นที่ทราบแล้วว่าอะโภนิสต์นิโคทินิก (nicotinic agonists) มีศักยภาพในการนำมาใช้ต้านอาการปวด แต่อย่างไรก็ตาม สารในกลุ่มนี้มีดัชนีการรักษา (therapeutic indices) แคน ทำให้การพัฒนาในกลุ่มนี้เพื่อนำมาใช้ทางคลินิก ไม่เป็นผลสำเร็จ ถึงกระนั้นก็ต้องมีความเป็นไปได้ที่จะพัฒนาสารกลุ่มนี้เพื่อนำมาใช้ในการรักษาสภาวะอาการปวดที่เฉพาะเจาะจงมากขึ้น เช่น การปวดจากโรคเส้นประสาท (neuropathic pain) แทนที่จะเป็นการรักษาอาการปวดแบบกว้างทั่วไป¹¹

เมทาโนโนโคทีน (metanicotine, TC-2696, 19, รูปที่ 13) เป็นอะโภนิสต์ที่เลือกจับตัวรับแบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ ขณะนี้อยู่ในช่วงการพัฒนาทางคลินิกสำหรับการรักษาอาการปวด ในการศึกษาการรักษาอาการปวดในแบบจำลองสัตว์ ทดลองขึ้นก่อนคลินิก สารนี้แสดงความแรงเทียบเท่ากับมอร์ฟีน (morphine) โดยไม่แสดงการดื้อยา (tolerance) และมีอัตราที่เด่นชัดก็คือ ไม่ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เมื่อนำมาใช้ในสัตว์ นิโคทินิกที่แรงอ่อนๆ ที่ไม่มีความเลือกจับตัวรับแบบชนิดย่อย¹¹

ไฮโมอีพิบอชีดีน (homoepiboxidine, 20, รูปที่ 13) เป็นอะโภนิสต์ที่จับกับแบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ และตัวรับที่กล้ามเนื้อ แต่จะมีฤทธิ์ต่ำตัวรับที่มีหน่วยย่อย α_3 เป็นองค์ประกอบซึ่งพบที่ปมประสาท สารนี้ให้ฤทธิ์แก่ปวดเทียบเท่ากับอีพิบาทีดีน (epibatidine, 21, รูปที่ 13) ในความแรงที่ต่ำกว่า 10 เท่า แต่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานกว่า แต่อย่างไรก็ตาม การเลือกจับตัวรับที่ค่อนข้างต่ำทำให้มีอิทธิพลต่อตัวรับแบบชนิดย่อย ทำให้เกิดความเป็นพิษขึ้นด้วย²¹



รูปที่ 13 โครงสร้างทางเคมีของไอลแกนด์ที่ใช้ในการรักษาอาการปวด

การรักษาอาการอักเสบ

การควบคุมการทำงานของแบบชนิดย่อย α_7 อาจนำมาใช้ในการรักษาโรคที่เกี่ยวกับการอักเสบได้ โดยมีหลักฐานว่าตัวรับนิโคทินิก โดยเฉพาะอย่างยิ่งแบบชนิดย่อย α_7 มีส่วนเกี่ยวข้องกับกระบวนการการอักเสบ ในการศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีการอักเสบจากภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) การรักษาด้วยนิโคทินสามารถควบคุมวิถีการอักเสบผ่านทางการกระตุ้นแบบชนิดย่อย α_7 ทำให้เกิดการลดการหลั่งของเอชเอ็มจีบี 1 (HMGB1, high-mobility group box 1) ซึ่งเป็นสารสื่อกลาง (mediator) ในการทำให้ถึงแก่ความตายจากเชื้อพิษภายในตัว (endotoxin) จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าสัตว์ทดลองที่ได้รับนิโคทินมีโอกาสลดชีวิตมากขึ้น²²

การรักษาโรคอื่น ๆ

มีรายงานต่างๆ ชี้แจงให้เห็นว่าไอลแกนด์สำหรับ nAChR อาจนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษาโรคอื่นๆ ได้อีกด้วย พบว่า nAChR มีบทบาทต่อการสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis) และ nAChR ที่ระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลายมีบทบาทในการทำหน้าที่ผิดปกติของทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง นอกจากนี้ พบว่าความผิดปกติทางพัณฑุกรรมของตัวรับแบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคลมชัก (epilepsy) ดังนั้น การค้นหาอะโภนิสต์ที่เลือกจับกับตัวรับแบบชนิดย่อย อาจนำมาใช้ในการรักษาโรคลมชักได้ สำหรับประโยชน์ในการรักษาอื่นๆ พบว่าอะโภนิสต์

ต่อแบบชนิดย่อย α_7 สามารถนำมาใช้ในการรักษาโรคต้อหิน (glaucoma), โรคจุดภาพชัดเลื่อน (macular degeneration) และโรคจอตาเสื่อมจากเบาหวาน (diabetic retinopathy) ผ่านทางกลไกการปักป้องเซลล์ประสาทและการต้านการสร้างเส้นเลือดใหม่ ในขณะที่เอนแทโกนิสต์อาจนำมาใช้ในการกดการเจริญของมะเร็งบางชนิดได้¹

บทสรุป

การศึกษาวิจัยในด้านโครงสร้าง องค์ประกอบ และการควบคุมการทำงานของตัวรับนิโโคตินิกที่ผ่านมา เป็นผลให้เกิดความเจริญก้าวหน้าในการค้นหาสารใหม่ที่มีฤทธิ์ต่อตัวรับชนิดนี้ และสามารถนำสารเหล่านี้มาทดลองขั้นคลินิก โดยสารต่างๆ ทั้งที่มีอยู่เดิมและที่ค้นพบขึ้นใหม่ได้ถูกนำมาใช้ทดสอบในสัตว์ทดลองเพื่อทดสอบหากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เป็นเอกลักษณ์ของสารนั้นๆ และผลที่ได้ไปสนับสนุนความเป็นไปได้ในการพัฒนาศักยภาพในการนำไปใช้รักษาโรคหรืออาการต่างๆ อย่างไรก็ตาม การเข้าใจถึงองค์ประกอบหน่วยย่อย ตำแหน่งแบบชนิดย่อยที่กระจายในสมอง และเภสัชวิทยาของตัวรับนิโโคตินิก ก็มีบทบาทสำคัญที่จะบังชี้ไปที่เป้าหมายในการรักษาและนำข้อมูลที่ได้มาใช้ในการพัฒนายาใหม่ซึ่งมีศักยภาพในการนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Anonymous. Acetylcholine Receptors (Nicotinic), in: Keith J. Watling (ed) The Sigma-RBI Handbook of Receptor Classification and Signal Transduction, 4th edition. Natick: Sigma-RBI, 2001: 4-5.
- Decker MW, Sullivan JP, Arneric SP, et al. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors: Novel Targets for CNS Therapeutics. Psychopharmacology – The Fourth Generation of Progress 2000. Available at <http://www.acnp.org> (15 July 2006).
- Jensen A, Frolund B, Liljefors T. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors: Structural Revelations, Target Identifications, and Therapeutic Inspirations. J. Med. Chem. 2005; 48: 4705-4194.
- Boyd RT. The Molecular Biology of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors. Crit. Rev. Toxicol. 1997; 27: 299-318.
- Changeux JP, Bertrand D, Corringer PJ, et al. Brain Nicotinic Receptors: Structure and Regulation, Role in Learning and Reinforcement. Brain Res. Rev. 1998; 26: 198-216.
- Schapira M, Abagyan R, Totrov M. Structural Model of Nicotinic Acetylcholine Receptor Isootypes Bound to Acetylcholine and Nicotine. BMC Struc. Biol. 2002; 2: 1-8.
- Sheridan RP, Nilakantan R, Dixon JS, et al. The Ensemble Approach to Distance Geometry: Application to the Nicotinic Pharmacophore. J. Med. Chem. 1986; 29: 899-906.
- Holladay MW, Dart MJ, Lynch JK. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors as Targets for Drug Discovery. J. Med. Chem. 1997; 40: 4169-4194.
- Picciotto MR, Caldarone BJ, Brunzell, DH, et al. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunit Knockout Mice: Physiological and Behavioral Phenotypes and Possible Clinical Applications. Pharmacol. Ther. 2001; 92: 89-108.
- Sher E, Chen Y, Sharples T, et al. Physiological Roles of Neuronal Nicotinic Receptor Subtypes: New Insights on the Nicotinic Modulation of Neurotransmitter Release, Synaptic Transmission and Plasticity. Curr. Top. Med. Chem. 2004; 4: 283-297.

11. Breining SR, Mazurov AA, Miller CH. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Modulators: Recent Advances and Therapeutic Potential. *Ann. Rep. Med. Chem.* 2005; 40: 3-16.
12. Gatto GJ, Bohme GA, Caldwell WS, et al. TC-1734: an Orally Active Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Modulator with Antidepressant, Neuroprotective and Long-Lasting Cognitive Effects. *CNS Drug Rev.* 2004; 10: 147-66.
13. Bohme GA, Letchworth SR, Piot-Grosjean O, et al. In vitro and in vivo Characterization of TC-1827, a Novel Brain $\alpha_4\beta_2$ Nicotinic Receptor Agonist with Pro-Cognitive Activity. *Drug Dev. Res.* 2004; 62: 26-40.
14. Rueter LE, Anderson DJ, Briggs CA, et al. ABT-089: Pharmacological Properties of a Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist for the Potential Treatment of Cognitive Disorders. *CNS Drug Rev.* 2004; 10: 167-82.
15. Bontempi B, Whelan KT, Risbrough VB, et al. Cognitive Enhancing Properties and Tolerability of Cholinergic Agents in Mice: a Comparative Study of Nicotine, Donepezil, and SIB-1553A, a Subtype-Selective Ligand for Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28: 1235-46.
16. Rao TS, Sacaan AI, Menzaghi FM, et al. Pharmacological Characterization of SIB-1663, a Conformationally Rigid Analog of Nicotine. *Brain Res.* 2004; 1003: 42-53.
17. Marrero MB, Papke RL, Bhatti BS, et al. The Neuroprotective Effect of 2-(3-Pyridyl)-1-azabicyclo[3.2.2]nonane (TC-1698), a Novel Alpha7 Ligand, Is Prevented through Angiotensin II Activation of a Tyrosine Phosphatase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 309: 16-27.
18. Suto MJ, Zacharias N. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors as Drug Targets. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2004; 8: 61-4.
19. Cohen C, Bergis OE, Galli F, et al. SSR591813, a Novel Selective and Partial Alpha4beta2 Nicotinic Receptor Agonist with Potential as an Aid to Smoking Cessation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003; 306: 407-20.
20. Pace CJ, Glick SD, Maisonneuve IM, et al. Novel Iboga Alkaloid Congeners Block Nicotinic Receptors and Reduce Drug Self-Administration. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 492: 159-67.
21. Fitch RW, Pei XF, Kaneko Y, et al. Homoepiboxidines: Further Potent Agonists for Nicotinic Receptors. *Bioorg. Med. Chem.* 2004; 12: 179-90.
22. Wang H, Liao H, Ochani M, et al. Cholinergic Agonists Inhibit HMGB1 Release and Improve Survival in Experimental Sepsis. *Nat. Med.* 2004; 10: 1216-21.

ຄໍາຖາມ

1. nAChR ຈັດອູ້ໃນຕັວຮັບຕະກູລໄດ້
 1. ຕະກູລຕັວຮັບທີ່ມີການຄວບຄຸມກາຣເປີດຂອງແຊນແນລໂດຍໄລແກນດີໂດຍຕຽງ (direct ligand-gated ion channel receptor family)
 2. ຕະກູລຕັວຮັບທີ່ຕ່ອປະກບັບໂປຣິນເຈີ (G protein-coupled receptor family)
 3. ຕະກູລຕັວຮັບທີ່ເຂື່ອມຕ່ອກບັບທັຍໂຣເຊີນໄຄແນລ (tyrosine kinase-linked receptor family)
 4. ຕະກູລຕັວຮັບທີ່ອູ້ໃນນິວເຄລີຍສ (nuclear receptor family)
 5. ໄນເນື້ອຂ້ອໄດຖຸກ
2. nAChR ກິ່ນຕັວປະກອບດ້ວຍກີ່ຫົວຍ່ອຍ
 1. 2 ຫົວຍ່ອຍ
 2. 3 ຫົວຍ່ອຍ
 3. 4 ຫົວຍ່ອຍ
 4. 5 ຫົວຍ່ອຍ
 5. 6 ຫົວຍ່ອຍ
3. ຫົວຍ່ອຍໜີດໃດທີ່ໄໝພົນເປັນອົງປະກອບໃນ nAChR
 1. α
 2. β
 3. ρ
 4. γ
 5. δ
4. ຕັວຮັບແບບໜີດຍ່ອຍໄດ້ຈັດເປັນໂຂໂມເມວ່ນ
 1. α_7
 2. $\alpha_9\alpha_{10}$
 3. $\alpha_4\beta_2$
 4. $\alpha_3\alpha_5\beta_4$
 5. $\alpha_3\alpha_5\beta_2\beta_4$
5. ຕຳແໜ່ງທີ່ຈັນກັບອະເໜີລືໂຄລືນອູ້ທີ່ສ່ວນໄດ້ຂອງຕັວຮັບ
 1. ໂດເມນທອດຂ້າມເມນເບຣນ
 2. ໂດເມນປລາຍດ້ານອະນິໂນ
 3. ໂດເມນປລາຍດ້ານຄາຣນອກຫີ
 4. ສາຍເປັບໄກດ້ດ້ານໃນເຊລົລ
 5. ສາຍເປັບໄກດ້ດ້ານອກເຊລົລ

6. ประจุบวกที่แอมโมเนียมในโครงสร้างของอะเซทิลโคลีนสามารถเกิดอันตรายได้กับตัวรับ และที่ส่วนของการตอบสนองในตัวรับ
 1. แรงแวนเดอร์วัล ที่ Leu146
 2. แรงระหว่างประจุบวก-ประจุลบ ที่ Trp 182
 3. แรงระหว่างประจุบวก-ไฟอิเลคตรอน ที่ Trp182
 4. พันธะโคราเลนท์ ที่ Cys225
 5. พันธะไฮโดรฟอบิก ที่ Phe144
7. ยาที่ออกฤทธ์ต่อตัวรับนิโโคตินไม่สามารถนำมาใช้ในการรักษาโรคหรืออาการได
 1. อาการวิตกกังวล
 2. โรคอัลไซเมอร์
 3. อาการปวด
 4. โรคเบาหวาน
 5. โรคจิตเภท
8. ไอสพรอนนิคลีน (ispronicline) เป็นยาที่พัฒนาขึ้นเพื่อใช้รักษาโรคหรืออาการได
 1. โรคจิตเภท
 2. โรคความจำเสื่อม
 3. อาการซึมเศร้า
 4. อาการปวด
 5. อาการติดยา
9. 华雷尼คลีน (varenicline) เป็นยาที่พัฒนาขึ้นเพื่ออะไร
 1. ใช้ศึกษาหาตำแหน่งของตัวรับในสมอง
 2. ใช้รักษาโรคความจำเสื่อม
 3. ใช้รักษาอาการวิตกกังวล
 4. ใช้รักษาอาการปวด
 5. ใช้เลิกบุหรี่
10. ข้อได้ผลเกี่ยวกับเมทานิโโคติน
 1. ใช้เป็นยาแก้ปวด
 2. เป็นอะโภนิสต์ที่เลือกจับกับแบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$
 3. มีความแรงเทียบเท่ากับมอร์ฟีน (morphine)
 4. ไม่เกิดการต้องยา (tolerance)
 5. มีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น เดี่ยกับนิโโคติน