



วารสาร

เภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF
PHARMACOLOGY

ISSN 0125-3832

ปีที่ 3, ฉบับที่ 1, มกราคม - เมษายน 2524

Vol. 3, No. 1, January-April 1981

บทบรรณาธิการ

Basic assumptions in the analysis of drug-receptor interaction.

บพิตร กลางกัลยา 1

รายงานวิจัย

Comparison of actions of some β -lactam antibiotics and aminoglycoside on muscle contraction and muscle relaxant.

ปราโมทย์ ธีรพงษ์, สุรศักดิ์ บุญพาณิชย์การกุล, สุพล พัดกานนท์
และ ศักดิ์ อาจหาญศิริ 5

บทความปริทัศน์

วิตามิน บี 6 กับการส่งกระแสประสาทในสมอง

บพิตร กลางกัลยา และ ปิยะรัตน์ โกวิทตรพงศ์ 15

บทความทั่วไป

Quantitative aspect of drug receptor interaction.

สรียา ศรีสินทร 37

ชมรมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย เจ้าของ

☐ กาญจนา เกษสอาด บรรณาธิการ ☐ ปราโมทย์ ธีรพงษ์ ผู้จัดการ

สำนักงาน : ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

Official Journal of the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand.

Editor : Kanchana Ketsa-ard, Manager : Pramote Teerapong.

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital Bangkok 7.

In commonly seen eczemas,



Before treatment

Betnovate

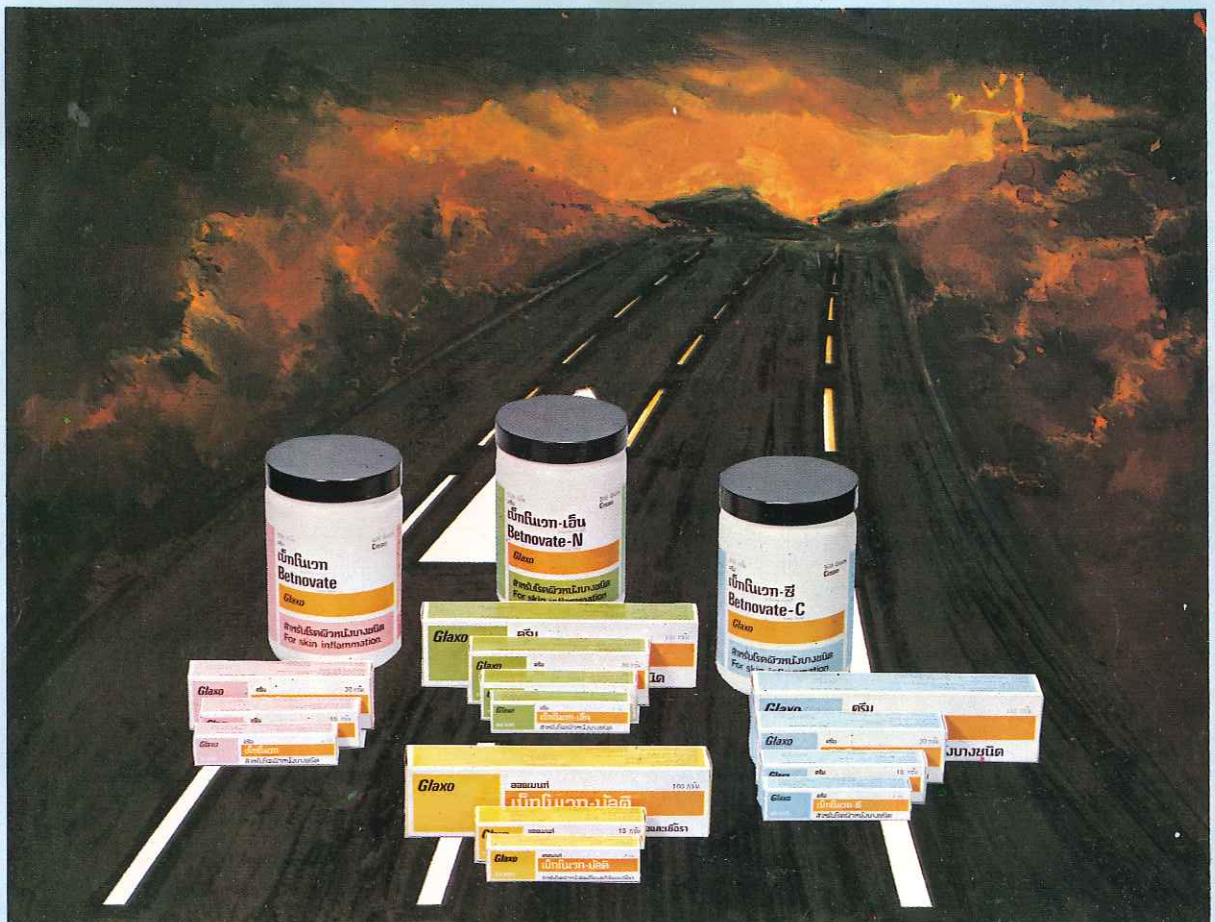
Trade Mark

gives
the rapid response
you need

and a complete range
of formulations



After treatment



Glaxo

Inflammation	Betnovate Cream
Inflammation with bacterial infection	Betnovate-N Cream
Inflammation with fungal or bacterial infection	Betnovate-C Cream
Inflammation with multi-infection	Betnovate-Multi Ointment

Where topical antifungals cannot penetrate

Grisovin-FP

Trade Mark

attacks from within



Glaxo

วารสาร เภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

เจ้าของ : ชมรมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

สำนักงาน : ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

โทร. 4110241-9 ต่อ 228, 231

Official Journal of the
Pharmacological and Therapeutic
Society of Thailand

บรรณาธิการ :

กาญจนา เกษสาธิต

Editor :

Kanchana Ketsa-ard

รองบรรณาธิการ :

บพิตร กลางกัลยา

นพมาศ ว่องวิทย์เดชา

Associate Editor :

Borpit Klangkalya

Noppamas Wongwitdecha

คณะบรรณาธิการ :

เชวงเกียรติ แสงศิรินาวิน

ดาณิส ทวีตยานนท์

ปราโมทย์ อีรพงศ์

วีรพล กุ้คงวิริยพันธุ์

วีรวัฒน์ มัทธอนตระกูล

คันสนีย์ ฉัตรคุปต์

อำไพ ปันทอง

Editorial Board :

Chavengkiat Sangsirinavin

Danis Davitiyananda

Pramote Teerapong

Veerapol Kukongviriyapan

Werawatthana Mahathanatrakul

Sansnee Chatkupp

Ampai Panthong

ผู้จัดการ : ปราโมทย์ อีรพงศ์

Manager : Pramote Teerapong

พิมพ์ที่ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

วารสารเภสัชวิทยา กำหนดออกรายสี่เดือน (ปีละ 3 ฉบับ) พิมพ์แจกสมาชิกชมรมเภสัชวิทยา
แห่งประเทศไทย ผู้สนใจขอรับเป็นสมาชิกได้ที่ สำนักงานของวารสาร หรือสมัครทางไปรษณีย์ได้
พร้อมทั้งแนบเช็คหรือเช็คไปรษณีย์ ส่งจ่ายในนาม "ผู้จัดการ" อัตราขอรับวารสารปีละ 50 บาท
ต่างประเทศปีละ US \$ 10.00 นิสิตนักศึกษาปีละ 25 บาท.

BASIC ASSUMPTIONS IN THE ANALYSIS OF
DRUG-RECEPTOR INTERACTION

"To most of the modern pharmacologists the receptor is like a beautiful but remote lady. He has written her many a letter and quite often she has answered the letters. From these answers the pharmacologist has built himself an image of this fair lady. He cannot, however, truly claim ever to have seen her, although one day he may do so."

D.K. de Jongh (1964) in Introductory Remarks
to Molecular Pharmacology (edited by E.J. Ariens).

ในการคำนวณเพื่อหาปริมาณ และค่าทางจลศาสตร์ของการจับกันระหว่างยากับ receptor นั้น ไม่ว่าจะเป็นการศึกษาโดยเทคนิคทางสรีรวิทยา เช่น วัดการตอบสนองต่อยา (ตัวอย่างเช่น การหดตัวของกล้ามเนื้อ) หรือเทคนิคทางชีวเคมี เช่น วัดปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นอันเป็นผลจากการที่ยากระตุ้นที่ receptor (ตัวอย่างเช่น การวัดปริมาณ cyclic-AMP) หรือการศึกษาโดยวิธี radioligand binding ก็ตาม ข้อสมมุติ (assumptions) หลักที่นำมาพิจารณาเพื่อให้สามารถคำนวณได้ง่ายขึ้นคือ การสมมุติสภาพการณ์ต่างๆ ให้สอดคล้องกับ Law of Mass Action และ Occupancy Theory สภาพการณ์อะไรบางอย่างที่ต้องสมมุติกัน ทำให้ไม่จำเป็นต้องสมมุติ การสมมุตินั้นใกล้เคียงกับความเป็นจริงแค่ไหน เป็นสิ่งที่ผู้ศึกษาโดยวิธีการต่างๆ ที่กล่าวมาแล้วจะต้องเข้าใจ และตระหนักอยู่เสมอว่า จะสามารถตีความข้อมูลที่มีอยู่ได้มากน้อยเพียงใด บนพื้นฐานของวิธีการทดลอง และวิธีการคำนวณเช่นนั้น ข้อสมมุติบางข้อที่ใคร่นำมาสรุปไว้ในที่นี้คือ

๑. ปฏิกิริยา $D + R \rightleftharpoons DR$ เป็นการจับกันแบบหนึ่งต่อหนึ่ง ระหว่าง D ซึ่งเป็นโมเลกุลชนิดเดียว (ซึ่งถ้าพิจารณาสิกลงไปถึงว่าโมเลกุลนั้นๆ อยู่ใน Conformation เดียว หรือมี Isomer เดียว หรือไม่มีการแตกตัวของ D เลย ก็คงแทบไม่มีชนิดไหนเลยที่จะเข้าประเด็นนี้ได้) กับ R ซึ่งเป็นโมเลกุลชนิดเดียว มีจุดที่จับกับ D (binding site) เพียงจุดเดียว ข้อมูลที่มีอยู่แสดงว่า receptor ของยาหลายชนิดอาจเป็น macromolecule ที่มีจุดที่จับกับ D มากกว่าหนึ่งแห่ง ถ้าเป็นเช่นนั้นก็ต้องสมมุติต่ออีกว่าจุดจับแต่ละแห่งนั้นมันดีเป็น R และมีคุณสมบัติทุกประการเหมือนกันหมด ไม่มี low affinity หรือ high affinity แต่ถ้าเกิดมีแบ่ง เช่น ในข้อหลังนี้ก็ก็ต้องให้เป็น R คนละตัวกันไปเลย เหล่านี้เป็นความยุ่งยากซึ่งมิได้นำมาคำนวณเป็นสมการเดียวกันโดยที่ความเป็นจริงอาจมีปฏิกิริยาหลายๆ แบบเกิดขึ้นพร้อมกัน

๒. ปฏิกิริยาดังข้อ ๑ เกิดขึ้นแบบไปกลับ (reversible) จะกลับได้เร็วหรือช้า ขึ้นอยู่กับอัตราส่วนระหว่าง association rate กับ dissociation rate และเมื่อกลับไปเป็น D และ R แล้วก็จะมีคุณสมบัติเหมือนเดิมทุกประการ ไม่มีปฏิกิริยาที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง หรือคุณสมบัติอื่นใดของ D และ R ไม่มีปฏิกิริยาต่อกันระหว่าง D กับ D หรือ R กับ R และโมเลกุลของ D ตัวที่หนึ่ง หรือสารเชิงซ้อน DR ไม่มีอิทธิพลต่อการที่ D ตัวที่สองจะเข้าไปจับกับ R ตัวที่สอง ข้อสมมุติเหล่านี้จะใกล้เคียงความจริงมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับคุณสมบัติเฉพาะของแต่ละระบบที่ทำการทดลอง

๓. ปฏิกิริยาดังข้อ ๑ อยู่ในภาวะสมดุลย์ (equilibrium) เพื่อให้ใกล้เคียงกับข้อสมมุติข้อนี้ ในการทดลองจะต้องตรวจสอบดูว่าเวลาที่วัดการตอบสนอง หรือวัด ligand binding นั้น เป็นช่วงเวลาที่การตอบสนองมีมากที่สุด หรือถึง plateau แล้วหรือไม่ และการวัด (หรือการแยก bound ligand ออกมาวัดปริมาณ) จะทำให้เกิดการแยกตัวของส่วนที่จับกันอยู่ แล้วจนเสียภาวะสมดุลย์หรือไม่ นั่นคือปริมาณ bound ligand หรือ DR ที่วัดได้จะต้องเท่ากับ DR ในขณะที่เป็นปฏิกิริยาสมดุลย์ (ในการวัด radioligand binding นี้ยังสมมุติอีกว่าได้แยก DR ออกจาก D โดยสมบูรณ์ และได้หักลบ D ที่จับอยู่กับโมเลกุลอื่นซึ่งมิใช่ R ออกไปแล้ว)

๔. ความเป็นอันหนึ่งอันเดียวกัน (homogeneity) ของสภาพการทดลอง ซึ่งจะทำให้ ยาและ receptor ทุกโมเลกุลมีโอกาสเท่ากันที่จะเจอกัน ในข้อนี้ถ้าการละลายยาไม่ดี หรือทดลอง กับเนื้อเยื่อ ซึ่งยาไม่สามารถผ่านเข้าออกจนถึงภาวะสมดุลได้ในเวลาที่ทดลอง (เช่น เนื้อเยื่อโต เกินไป) หรือพยายามหาค่าทางจุลศาสตร์จากการทดลอง in vivo เหล่านี้จะมีข้อผิดพลาดได้มาก

๕. ในการคำนวณจากการทดลองวัดการตอบสนอง ทั้งทางสรีรวิทยา และชีวเคมี ซึ่งอาศัยหลักของ Occupancy Theory นั้น มีข้อสมมุติว่า การตอบสนองนั้นๆ เป็นอัตราส่วนโดยตรงกับจำนวนของ DR เหตุการณ์ต่างๆ ซึ่งเป็นผลต่อเนื่องจาก D จับกับ R อาจมีอีกหลายขั้นตอน แต่เหตุการณ์เหล่านี้ไม่มีส่วนตัดสินว่าจะเกิดการตอบสนองมากหรือน้อย มีข้อมูลจากการทดลองใน หลายกรณีที่ไม่เป็นไปตามหลักการข้อนี้ เช่น การตอบสนองสูงสุดอาจเกิดจากการจับกับ R เพียง บางส่วน หรือในทางตรงกันข้าม การจับกับ R เพียงเล็กน้อยอาจยังไม่มี การตอบสนองเลยจนกว่า จะมีการจับมากพอถึงระดับหนึ่ง และมีอีกหลายกรณีที่ D จับกับ R ในระยะแรกกับการจับในระยะ หลังทำให้เกิดการตอบสนองไม่เท่ากัน ซึ่งข้อที่ไม่สอดคล้องกันเหล่านี้ ทำให้มีผู้อธิบายหลักการเพิ่ม เดิมอีก เช่น "Spare receptor", "Threshold effect" และ "Rate Theory" เป็นต้น (ดูบรรณานุกรม)

๖. ในการคำนวณจาก radioligand binding มีข้อสมมุติเพิ่มเติมอีกหลายประการ เช่น Ligand ที่ใช้นั้นบริสุทธิ์เป็นโมเลกุลชนิดเดียวกันหมด และโมเลกุลที่มีกัมมันตภาพรังสีออกฤทธิ์ เช่นเดียวกันกับโมเลกุลอื่นๆ ทุกประการ อนึ่ง ค่า D ที่เป็นอิสระมักประมาณค่าว่าเท่ากับ ความเข้มข้นของ D ทั้งหมดซึ่งการประมาณค่าเช่นนี้จะใกล้เคียงความจริงก็ต่อเมื่อ D จับกับ R น้อยมาก เมื่อเทียบกับ D ทั้งหมด (เช่น ร้อยละ ๑-๒) การใช้ D ที่ความเข้มข้นต่ำมากๆ และ/หรือ การใช้ปริมาณเนื้อเยื่อ (R) มากจะทำให้มีค่า DR สูง และอาจไม่สามารถใช้ค่าความเข้มข้นของ D ทั้งหมดเป็น D อิสระได้

มีคำถามว่า "ก็ถ้าต้องสมมุติอะไรต่อมิอะไรดังหลายอย่างซึ่งอาจไม่ตรงกับความเป็นจริงเช่นนี้ ทำไมจึงยังใช้ Occupancy Theory อยู่ จะเชื่อถือผลต่างๆ ได้มากน้อยเพียงใด" อาจตอบคำถามส่วนแรกได้ว่า เพราะยังเป็นวิธีที่ใช้ได้ดีที่สุดเท่าที่มีอยู่ ในการศึกษาจำนวนมาก

ค่าทางจุลศาสตร์ที่คำนวณได้โดยวิธีนี้ตรงกับข้อมูลที่ได้ หรือที่ได้พยากรณ์ไว้ และสามารถแสดงความสัมพันธ์ระหว่างการทดลองวัด receptor binding กับการวัดการตอบสนองทางสรีรวิทยา ในกรณีที่มี threshold effect, spare receptor, หรือมีความแตกต่างของ maximal response อาจสามารถแก้ไขในรายละเอียดของวิธีการคำนวณได้อีก ส่วนผลจากการคำนวณเหล่านี้จะเชื่อถือได้มากน้อยแค่ไหนก็ขึ้นอยู่กับสภาพของการทดลองว่าใกล้เคียงกับสภาพสมมุติต่างๆ ที่ได้กล่าวถึงแล้วเพียงใด

ที่ได้นำข้อสมมุติต่างๆ มาสรุปไว้นี้มีใช้เป็นความรู้ใหม่ เพราะมีการกล่าวถึงอยู่แล้ว ในหนังสือทางเภสัชวิทยาทั่วไป แต่หวังว่าการทบทวนความเข้าใจเหล่านี้อีกครั้งจะช่วยให้วิเคราะห์บทความที่ตีพิมพ์ในวารสารเกี่ยวกับการศึกษา Drug-Receptor Interaction ได้ดีขึ้น

อนึ่งในบทความของ สรียา ศรีสินทร ซึ่งตีพิมพ์ในวารสารนี้ ได้ให้ค่า $K_D = \frac{(DR)}{(D)(R)} = \text{affinity}$ ของยาที่มีต่อ receptor ค่านี้จะแตกต่างกับค่า K_D ที่ใช้ในบทความอื่น ซึ่ง = equilibrium dissociation constant และให้ค่า affinity = $\frac{1}{K_D}$

บพิตร กลางกัลยา

บรรณานุกรม

1. Yamamura, H.I., Enna, S.J. and Kuhar, M.J. Editors: Neurotransmitter Receptor Binding. Raven Press, New York, 1978.
2. Williams, L.T. and Lefkowitz, R.J. Editors: Receptor Binding Studies in Adrenergic Pharmacology. Raven Press, New York, 1978.

COMPARISON OF ACTIONS OF
SOME β -LACTAM ANTIBIOTICS AND AMINOGLYCOSIDE
ON MUSCLE CONTRACTION AND MUSCLE RELAXANT.

Pramote Teerapong, Surasak Boonpanichyakankul
Supon Peetakanont and Sak Arjhansiri
Faculty of Pharmacy, Mahidol University.

Introduction

Cefoxitin is a new cephamycin antimicrobial agent. This cephamycin is highly resistant to beta-lactamases. The drug has expanded spectrum against gram-negative bacilli and anaerobes. It is known that some antibiotics induce neuromuscular blockade which may cause muscle paralysis and respiratory depression during anesthesia (Holtzman, 1976; Prokic, 1976). It is interesting to see whether the new antibiotic cefoxitin would depress muscle contraction or would potentiate the action of muscle relaxant. The effect of cefoxitin will be tested in comparison to streptomycin and ampicillin.

Methods

Biventer cervicis nerve-muscle preparations were isolated from chicks aged 10-20 days (Ginsborg and Warriner, 1960). Preparations were mounted with a resting tension of about 1.0 g in 30 ml organ baths in Krebs-Henseleit (1932) solution containing 2 g/l dextrose, maintained at 32-34°C and aerated with oxygen containing 5% CO₂. For indirect

วารสารเภสัชวิทยา

ปีที่ 3, ฉบับที่ 1, มกราคม-เมษายน 2524

ผลของยาปฏิชีวนะต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ
ปราโมทย์ ชีรพงษ์ และคณะ

stimulation, contractions were elicited by stimulating the motor nerve in the tendon with supramaximal shocks at 1.0 Hz and 0.2-0.5 ms pulse duration. Responses were obtained to acetylcholine and potassium chloride in the absence of nerve stimulation. Acetylcholine and potassium chloride were allowed to remain in contact with the tissue for 30 S. The blocking effect of the antimicrobials was expressed as a percentage of control responses. All values quoted are the mean $\pm$ standard error of 4-8 determinations.

Drugs used were (+) tubocurarine chloride, acetylcholine chloride, potassium chloride, cefoxitin, ampicillin and streptomycin.

Results

Effects on twitches

Cefoxitin 10^{-3} M, ampicillin 10^{-3} M and streptomycin at concentrations up to 10^{-4} M had no effects on indirectly elicited twitches of the chick biventer cervicis preparation (Table 1). However streptomycin at concentration 2×10^{-4} M depressed the twitches (Table 1 and Figure 1).

Effects on responses to acetylcholine

Cefoxitin 10^{-3} M, ampicillin 10^{-3} M and streptomycin 10^{-4} M did not alter the responses of the biventer cervicis to exogenous acetylcholine (Table 1). Streptomycin 2×10^{-4} M which depressed the indirectly elicited twitches also did not reduce the responses of the muscle to acetylcholine (Table 1 and Figure 2).

Effects on responses to potassium chloride

Cefoxitin 10^{-3} M, ampicillin 10^{-3} M and streptomycin 10^{-4} and 2×10^{-4} M did not change the responses of the muscle to potassium chloride although streptomycin 2×10^{-4} M reduced the twitches (Table 1 and Figure 3).

Table 1 Effects of cefoxitin, ampicillin and streptomycin on the indirectly elicited twitches and on the responses of the biventer cervicis to exogenous acetylcholine and potassium chloride.

	conc. (M)	% of control responses		
		twitches	ACh	KCl
Cefoxitin	10^{-3}	102.7 $\pm$ 2.1 (NS)	97.7 $\pm$ 0.8 (NS)	101.7 $\pm$ 0.9 (NS)
Ampicillin	10^{-3}	97.1 $\pm$ 1.6 (NS)	99.4 $\pm$ 2.5 (NS)	100.1 $\pm$ 0.6 (NS)
Streptomycin	10^{-4}	98.4 $\pm$ 0.8 (NS)	97.9 $\pm$ 1.3 (NS)	99.2 $\pm$ 1.6 (NS)
	2×10^{-4}	88.8 $\pm$ 1.4 S	97.8 $\pm$ 3.0 (NS)	97.3 $\pm$ 1.6 (NS)

NS = nonsignificant

S = significant

Effects on the action of (+) tubocurarine

(+) Tubocurarine 5×10^{-7} M partially block the responses of the muscle to nerve stimulation. Cefoxitin and ampicillin at concentrations up to 10^{-3} M did not increase or decrease the effect of (+) tubocurarine. However streptomycin increased the blocking effect of (+) tubocurarine

วารสารเภสัชวิทยา

ปีที่ 3, ฉบับที่ 1, มกราคม-เมษายน 2524

ผลของยาปฏิชีวนะต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ

ปราโมทย์ ชีรพงษ์ และคณะ

even at concentration 10^{-4} M which did not alter the responses of the muscle to nerve stimulation or exogenous acetylcholine (Figure 4).

Discussion

Antibiotics may cause muscle paralysis and apnea is now accepted (Feldman, 1979). Holzman (1976) reported that gentamicin at high doses induced muscular paralysis in clinical practice. Benz et al. (1961) found recurarization followed the use of intraperitoneal antibiotics. Moliter et al. (1946) reported the potentiation of curare by streptomycin. Patients with myasthenia gravis are more susceptible to this effect (Feldman, 1979). We have shown in this experiment that streptomycin alone could produce neuromuscular block if its concentration in bathing solution is high enough (Table 1 and Figure 1). This agreed with Holzman's report. Streptomycin 2×10^{-4} M depressed the indirectly elicited twitches without affecting responses of exogenous acetylcholine (Figure 2) indicated prejunctional action through which the drug reduced the acetylcholine release from nerve terminal. Streptomycin increased neuromuscular blockade induced by (+)tubocurarine even in concentrations which had no effect on twitches indicated potentiation effect. This result is consistent with Moliter et al. (1946). In contrast cefoxitin and ampicillin at concentrations up to 10^{-3} M which was about 5-10 times higher than streptomycin had no effect on twitches and acetylcholine or potassium chloride responses. Cefoxitin and ampicillin also did not increase neuromuscular blockade produced by (+)tubocurarine indicating

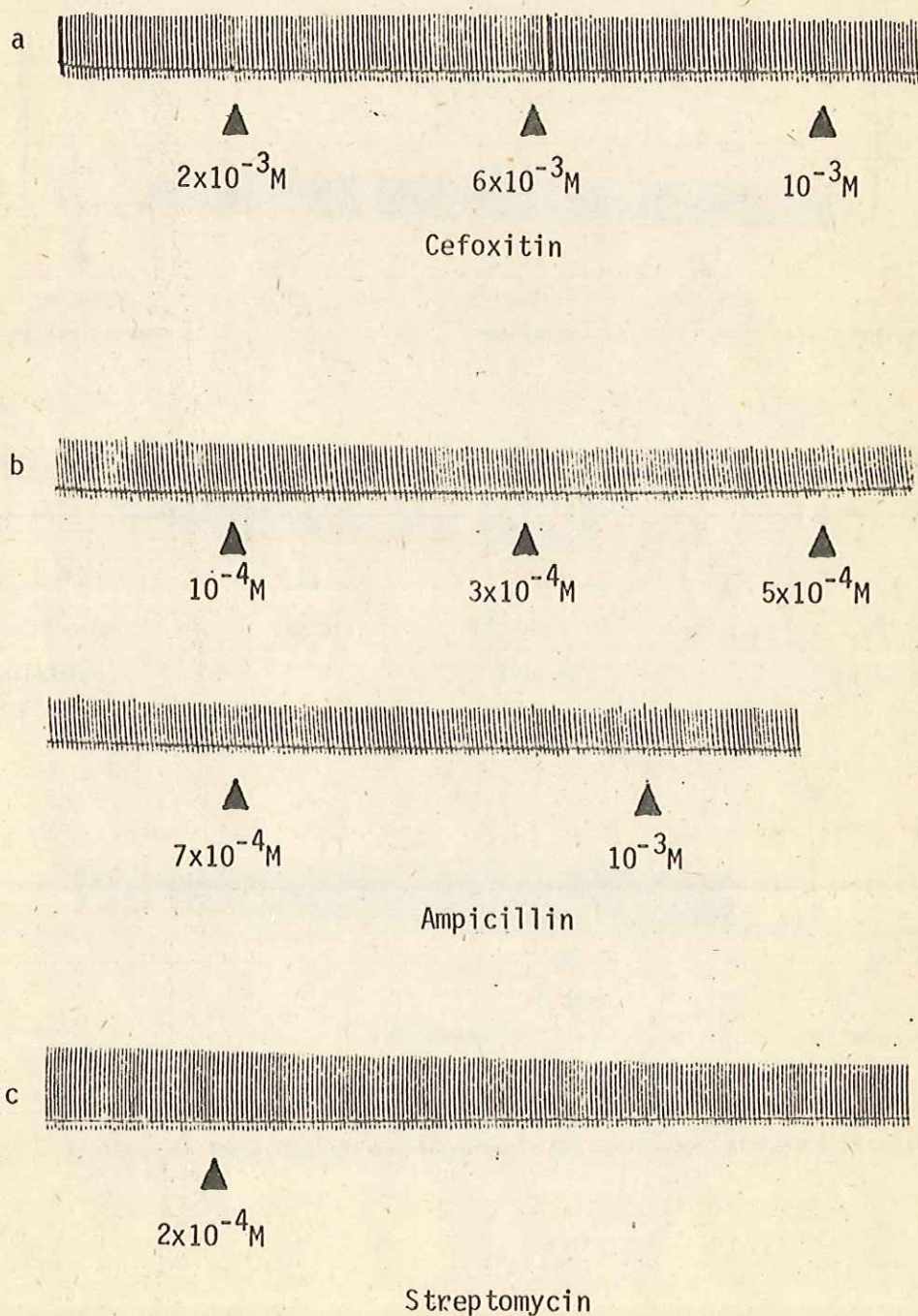


Figure 1 Effect of cefoxitin, ampicillin and streptomycin on the indirectly elicited twitches.

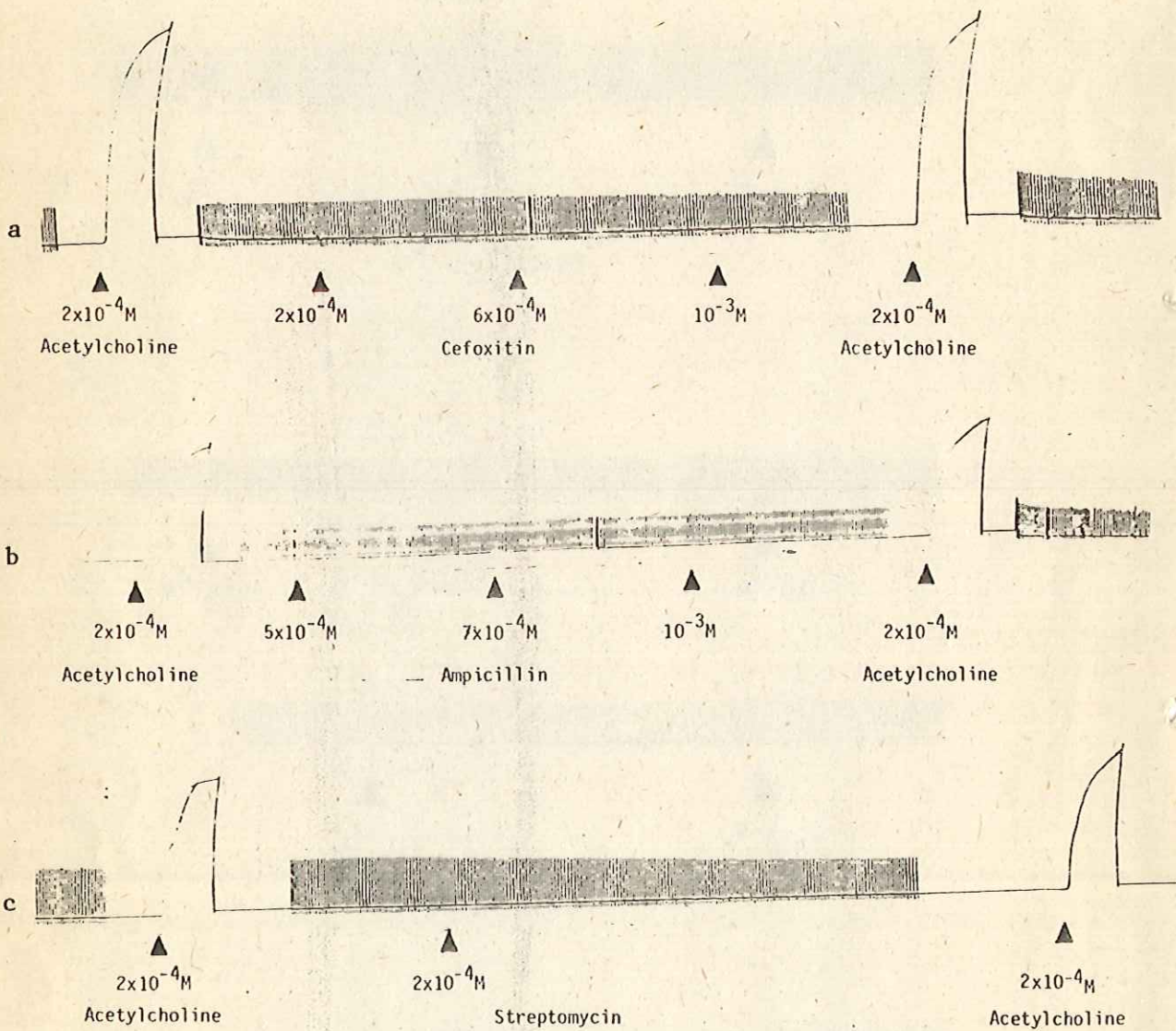


Figure 2 Effect of cefoxitin, ampicillin and streptomycin on the acetylcholine responses.

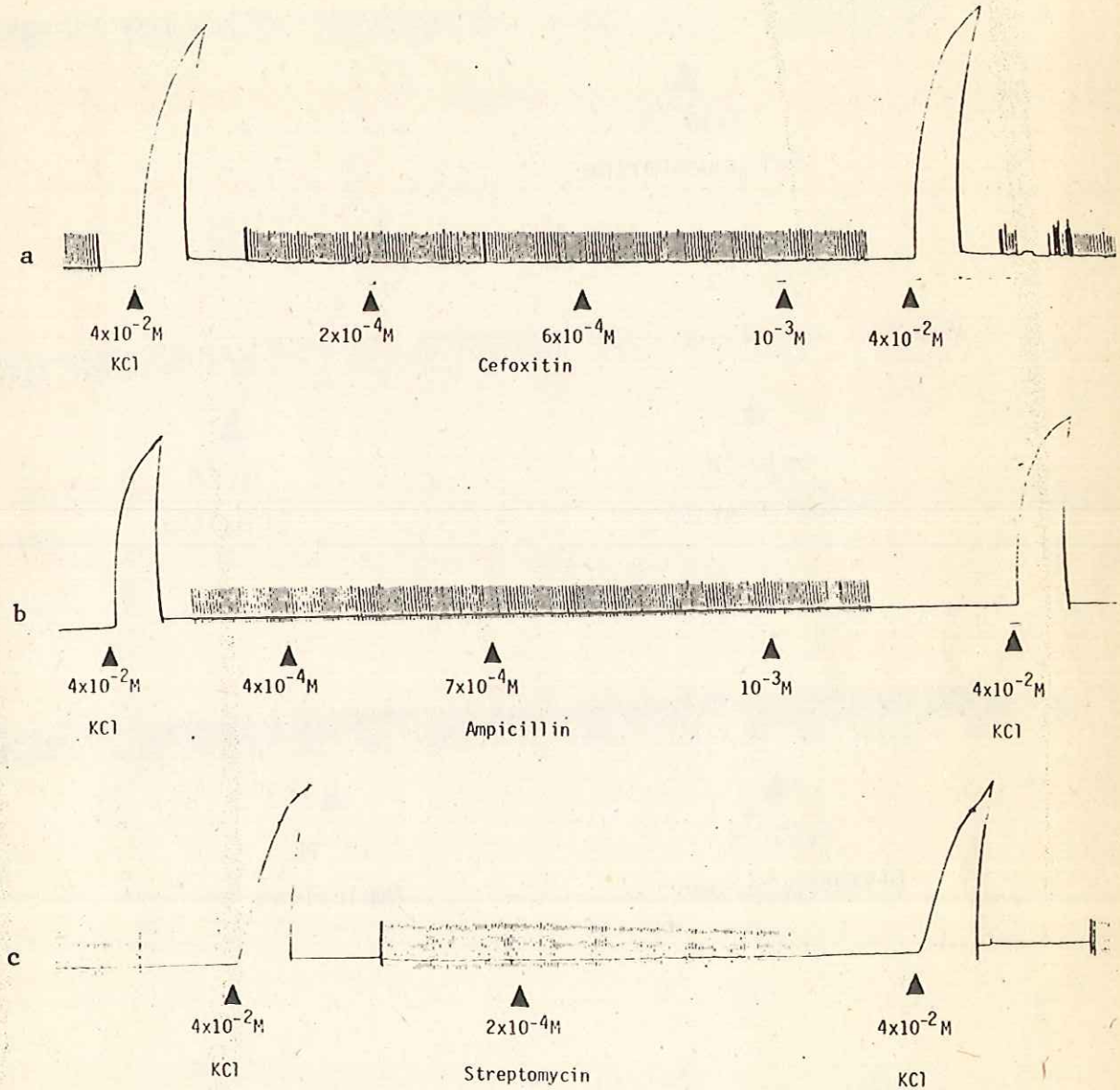


Figure 3 Effect of cefoxitin, ampicillin and streptomycin on the potassium chloride responses

วารสารเภสัชวิทยา

ปีที่ 3, ฉบับที่ 1, มกราคม-เมษายน 2524

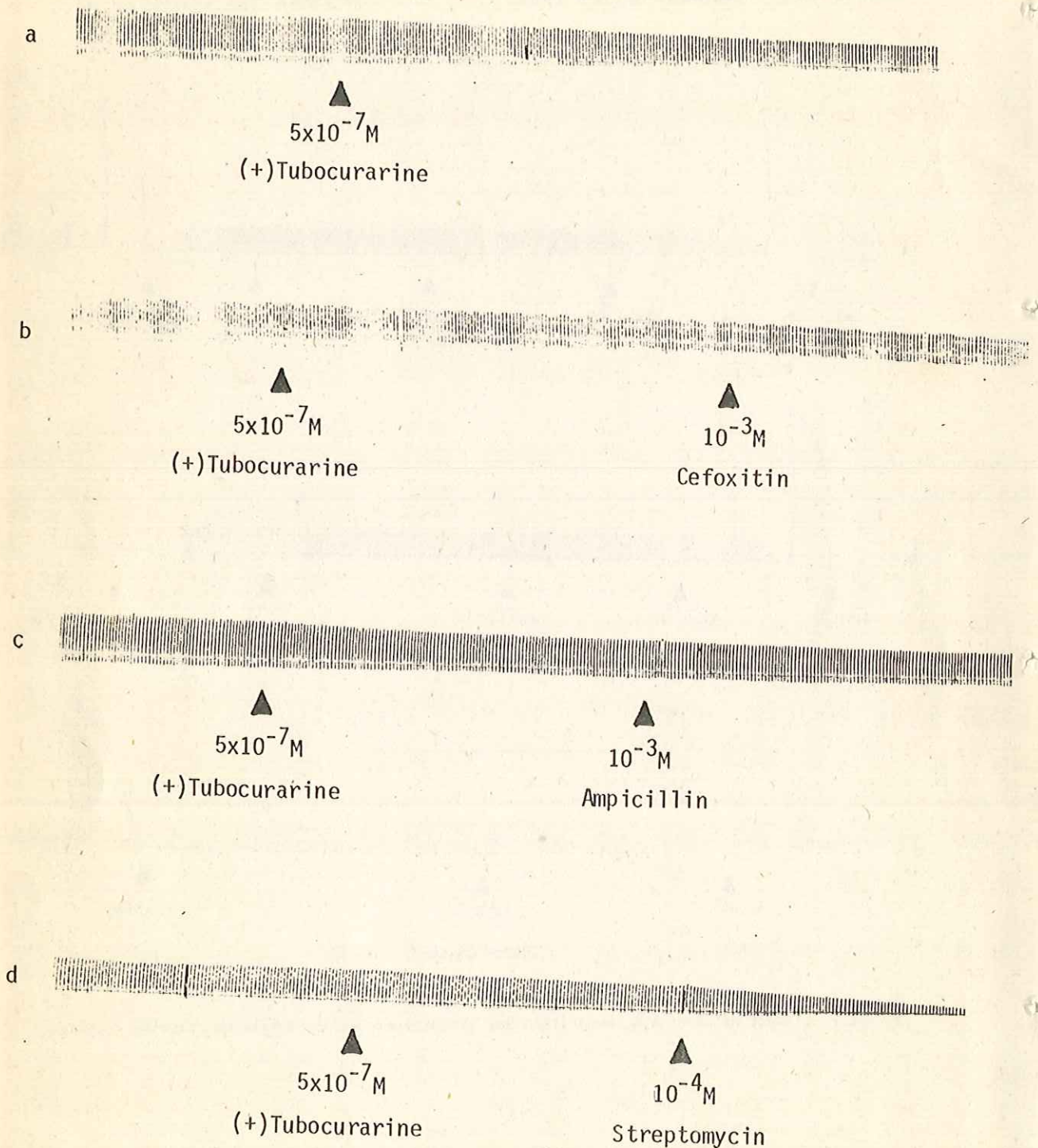
ผลของยาปฏิชีวนะต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ
ปราโมทย์ ชีรพงษ์ และคณะ

Figure 4 Effect of cefoxitin, ampicillin and streptomycin on the action of (+)tubocurarine.

the safety of the compounds in anaesthesia. The B-lactam antibiotics seem to be safer than the aminoglycosides for using in surgery. The mechanisms of action of aminoglycosides in blocking neuromuscular transmission are not completely known. Aminoglycosides might have postjunctional action through which the sensitivity of postsynaptic membrane to acetylcholine and the response of the muscle to direct electrical stimulation is reduced (Pittinger and Adamson, 1972). In this result streptomycin is shown to have presynaptic action probably like the action of Mg^{2+} as there is evidence that Ca^{2+} could partially antagonized the action of streptomycin (Corrado, 1963; Pandey et al., 1964). The postsynaptic action remains to be clarified.

References

1. Benz, J.H., Lunn, J.N. and Foldes, F.F. : Recurarisation by intraperitoneal antibiotics. Br. Med. J., 2, 241, 1961.
2. Corrado, A.P. : Respiratory depression due to antibiotics. Calcium in treatment. Anaesth. Analg. (Cleve.), 42, 1, 1963.
3. Feldman, S.A. : Muscle Relaxants, second edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1979.
4. Ginsborg, B.L. and Warriner, J. : The isolated chick biventer cervicis nerve-muscle preparation. Br. J. Pharmac. Chemother., 15, 410, 1960.
5. Holtzman, J.L. : Gentamicin neuromuscular blockade. (Letter) Ann. Intern. Med., 84, 55, 1976.

วารสารเภสัชวิทยา

ปีที่ 3, ฉบับที่ 1, มกราคม-เมษายน 2524

ผลของยาปฏิชีวนะต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ
ปราโมทย์ ชีรพงษ์ และคณะ

6. Krebs, H.A. and Henseleit, K. : Untersuchungen Uber die Harnstoffbildung im Tierkorper, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 210, 33, 1932.
7. Moliter, H. et al. : Some toxicological and pharmacological properties of streptomycin. J. Pharmacol. Exp. Ther., 86, 151, 1946.
8. Pandey, K., Kumer, S. and Badola, R.P. : Neuromuscular blocking and hypotensive actions of streptomycin and their reversal. Br. J. Anaesth., 36, 19, 1964.
9. Pittinger, C.B. and Adamson, R. : Antibiotic blockade of neuromuscular function. Ann. Rev. Pharmacol., 24, 169, 1972.
10. Prokic, C. : Two deaths caused by drug combinations; muscle relaxants and intraperitoneal streptomycin as etiological agents. VI th World Congress of Anesthetists, Mexico City, 1976. (Abstr.) Amsterdam: Excerpta Medica, p. 172 and 374, 1976.

VITAMIN B₆ : A CRITICAL EVALUATION OF ITS ROLE
IN BRAIN NEUROTRANSMISSION

Borpit Klangkalya* and Piyarat Govitrapong**

*Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine and

**LNB, Faculty of Graduate Studies, Mahidol University.

Abstract ✓

Pyridoxal phosphate (PLP), the biologically active form of vitamin B₆, is a coenzyme for the reactions involving protein, lipid, and carbohydrate metabolism; these include the enzymes necessary for the syntheses of several putative neurotransmitters. The evidence is summarized in this article in supporting the concept that the activity of pyridoxal (PL) kinase, the levels of PLP and the levels of biogenic amines are interrelated in brain tissues; the excess amount of biogenic amine may inhibit its own synthesis by the inhibition on pyridoxal kinase or an inactivation of the coenzyme PLP. The effect of vitamin B₆ deficiency or vitamin B₆ supplementation on the syntheses and turnover rates of putative neurotransmitters are discussed mainly emphasizing on brain GABA and dopamine. The enzyme glutamic acid decarboxylase is relatively sensitive to vitamin B₆ deficiency. The reduction of GABA synthesis in this case may explain the convulsive effect of anti-vitamin B₆ drugs. Interestingly, intracisternal administration of PLP or intraperitoneal injection of high dose of PL caused convulsions in animals. This may be explained by their direct action at the synaptic membranes which result in inhibition of GABA binding. Although PLP is also required by dopadecarboxylase, the syntheses of catecholamines are limited by tyrosine hydroxylation and are relatively less sensitive to vitamin B₆ deficiency or to the supplement of vitamin B₆. The excessive amount of PLP, on the other hand, may form condensation products with biogenic amines. These reactions, if occur in vivo, can be one of the modulatory mechanisms in brain synaptic transmission.

บทความปริทัศน์

วิตามินบี ๖ กับการส่งกระแสประสาทในสมอง

บพิตร กลางกัลยา* และ ปิยะรัตน์ โกวิทรพงศ์**

*ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า และ

**หน่วยประสาทชีววิทยา บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล

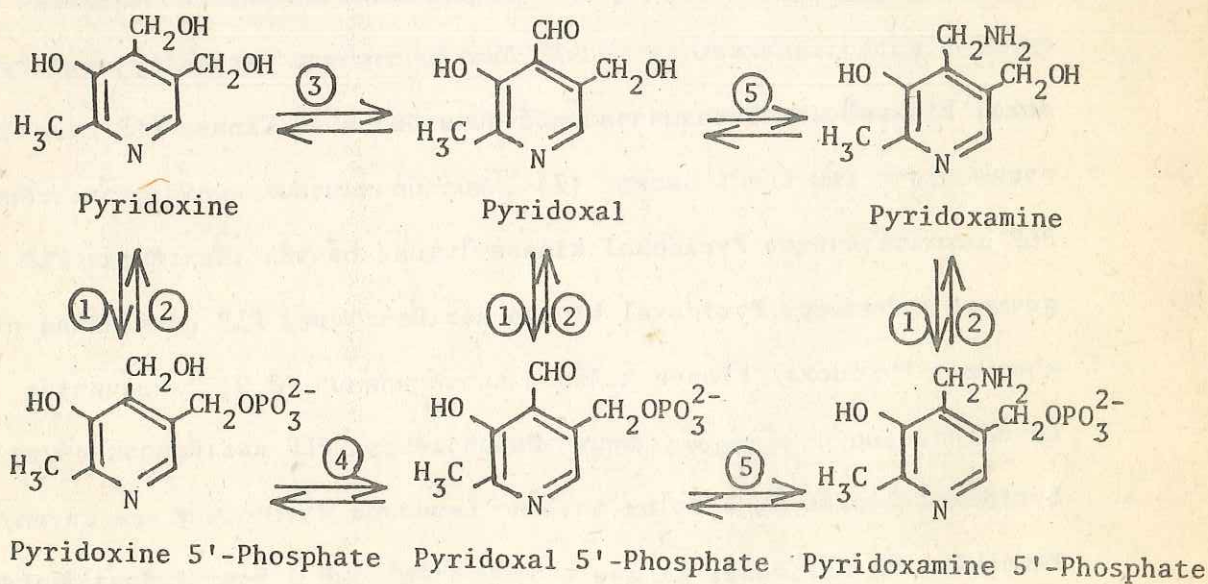
บทนำ

วิตามินบี ๖ ทำหน้าที่เป็น Co-enzyme ในปฏิกิริยาหลายอย่าง เช่นปฏิกิริยา Decarboxylation, Transamination, Dehydrogenation, Dehydration, Deamination, Desulfhydration, Cysteine synthetase, Tryptophan synthetase เป็นต้น และยังทำหน้าที่สำคัญในการรักษาโครงสร้างและการทำงานของ Glycogen phosphorylase ด้วย บทบาทของวิตามินบี ๖ ที่กล่าวมาแล้วนี้เป็นที่ทราบกันดีมากกว่าสิบปีแล้ว ดังรายละเอียดที่อาจศึกษาเพิ่มเติมได้จากบทความปริทัศน์และหนังสือจากการสัมมนาหลายครั้งในช่วงก่อนปี 1970 (1,2,3) และรายงานก้าวหน้าในระยะต่อมา (4,5)

จากการที่มีบทบาทต่อปฏิกิริยาหลายชนิดเช่นนี้ ทำให้วิตามินบี ๖ มีความสำคัญต่อการย่อยและการสังเคราะห์สารพวกแป้ง ไขมัน โปรตีน กรดอะมิโน และสารอื่นๆ อีกเป็นจำนวนมาก รวมทั้งสารที่ทำหน้าที่ในการส่งกระแสประสาท(สารส่งกระแสประสาท; Putative neurotransmitters) เช่นการสังเคราะห์ Dopamine, Norepinephrine, Epinephrine, Serotonin, Histamine, Tyramine, Taurine, Glutamate, Glycine และ GABA ล้วนอาศัยเอนไซม์ที่มีวิตามินบี ๖ เป็นตัวช่วย แต่มีปัญหาคำสำคัญประการหนึ่งที่ยังไม่มีผู้นำมาพิจารณาอย่างจริงจังหรือให้คำตอบได้อย่างชัดเจนเพียงพอ นั่นคือวิตามินบี ๖ มีความสำคัญเพียงใดในการรักษาภาวะสมดุลย์ของระบบต่างๆ เหล่านี้ หรือในการควบคุมระดับการทำงานของเซลล์ประสาทแต่ละกลุ่ม ตลอดจนผลต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงที่บทบาทของวิตามินบี ๖ ต่อระบบของสารส่งกระแสประสาทดังกล่าว เช่นผลต่อพฤติกรรมและความผิดปกติของจิตและประสาท บทความนี้ใครจะนำข้อมูลใหม่ๆ บางประการมาสรุปและวิจารณ์ในประเด็นเหล่านี้

Regulation of Vitamin B₆ Metabolism

ในร่างกายคนและสัตว์มีสารกลุ่มวิตามินบี ๖ อยู่ ๖ ชนิดซึ่งถูกเปลี่ยนกลับไปกลับมาได้ โดยเอนไซม์ชนิดต่างๆ ดังรูปที่ ๑ สารที่มีอยู่ในอาหารซึ่งเป็นแหล่งที่คนและสัตว์ได้รับวิตามินนี้ส่วนมาก คือ Pyridoxine(PN) และอาจมี Pyridoxal(PL) และ Pyridoxamine(PM) บ้าง เมื่อถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิตและผ่านไปยังอวัยวะต่างๆ แล้ว สารเหล่านี้จะถูกเปลี่ยนไปอยู่ในรูป Phosphate โดยเอนไซม์ Pyridoxal kinase(ATP: Pyridoxal-5-phosphotransferase, E.C.2.7.1.35) ได้สาร Pyridoxine 5'-phosphate(PNP), Pyridoxal 5'-phosphate(PLP), และ Pyridoxamine 5'-phosphate(PMP) ตามลำดับ สารเหล่านี้จะถูกย่อยกลับเป็นรูปเดิมได้ โดยอาศัยเอนไซม์ Phosphatase ในอีกทางหนึ่ง ปฏิกริยาโดยเอนไซม์ Pyridoxine Oxidase (E.C.1.4.3.5) จะเปลี่ยน PN และ PM ไปเป็น PL และเปลี่ยน PNP และ PMP ไปเป็น PLP ซึ่งเป็น Co-factor ของเอนไซม์หลายชนิด และเป็นรูปที่พบมากในเนื้อเยื่อต่างๆ (ดู 1,2,6)



รูปที่ ๑. การเปลี่ยนรูปของวิตามินบี ๖ ในร่างกายของคนและสัตว์ (1) = Pyridoxal Kinase; (2) = Phosphatase; (3) = Pyridoxine Oxidase & Dehydrogenase; (4) = Pyridoxine phosphate Oxidase; (5) = Transaminase.

วารสารเภสัชวิทยา

วิตามิน บี ๖

ปีที่ 3, ฉบับที่ 1, มกราคม-เมษายน 2524

บพิตร กลางกลียา และ คณะ

ข้อมูลจากการศึกษาในแบคทีเรียพบว่า การเปลี่ยนรูปจาก PN ไปเป็น PLP นั้น ส่วนใหญ่เกิดผ่านทาง Phosphorylation ไปเป็น PNP ตามด้วย Oxidation ไปเป็น PLP ส่วนในสัตว์ เช่น หนูถีบจักร และกระต่าย พบว่า PN ถูกเปลี่ยนไปเป็นทั้ง PL และ PNP ด้วยปริมาณใกล้เคียงกัน ซึ่งทั้ง PL และ PNP ถูกเปลี่ยนไปเป็น PLP ในอวัยวะต่างๆ ได้อย่างรวดเร็วภายใน ๑ ชั่วโมง (ดู 1,4,6)

การที่ PLP ถูกสังเคราะห์ และ/หรือ ถูกทำลายได้หลายทางดังแสดงในรูปที่ ๑ ทำให้มีปัญหา และข้อจำกัดทางเทคนิคหลายประการในการศึกษาเพื่อที่จะทราบว่า มีปัจจัยอะไรบ้างที่มากควบคุมการสังเคราะห์ และการทำงานของ PLP ในเนื้อเยื่อต่างๆ แนวทางหนึ่งในการศึกษาซึ่งได้พัฒนาเทคนิคต่างๆ ให้ดีขึ้นในระยะต่อมาคือ การศึกษาคุณสมบัติของ Pyridoxal kinase (7,8,9) และ Phosphatases (10,11,12) ในส่วนต่างๆ ของสมอง ทำให้ได้รับข้อมูลเพิ่มเติมขึ้นว่าสภาพอย่างไรบ้างที่จะมีผลเพิ่มหรือลดบทบาทของวิตามินบี ๖ โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อการทำงานของระบบสารส่งกระแสประสาทต่างๆ ดังกล่าวมาแล้ว

มีข้อมูลที่น่าสนใจจากผู้วิจัยหลายกลุ่มที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ PLP กรดอมิโน และสารส่งกระแสประสาทบางตัว กับระดับการทำงาน (Activity) ของ Pyridoxal kinase ซึ่งแสดงถึงขบวนการควบคุมซึ่งกันและกันระหว่าง Kinase-PLP และสารส่งกระแสประสาท เช่น Ebadi และคณะ (7) ได้พบว่าการแปรผันแบบผกผันระหว่างระดับของ PLP และการทำงานของ Pyridoxal kinase ในสมอง กล่าวคือ เมื่อระดับของ PLP สูงจะก่อกำหนดการทำงานของ Pyridoxal kinase และเมื่อระดับของ PLP ถูกกดให้ต่ำลง การทำงานของ Pyridoxal kinase จะดีขึ้น จากการศึกษาต่อมา (8,9) ได้พบว่าการฉีด Levodopa ๔๐๐ มก/กก เข้าช่องท้องในหนูขาวมีผลลดระดับของ PLP และเพิ่มการทำงานของ Pyridoxal kinase ใน ๑ ชั่วโมง การให้ยา Levodopa ทางปากขนาด ๑๐๐ มก/กก/วัน ติดต่อกันมีผลเพิ่ม Pyridoxal kinase อย่างมีนัยสำคัญในวันที่ ๗ ซึ่งจะปรับตัวสู่ระดับปกติในสัปดาห์ต่อไป

ในการทดลองวัดการทำงานของ Pyridoxal kinase จากสมองของหนู in vitro Ebadi & Govitrapong (13,14) พบว่า Dopa, Dopamine, Norepine-

phrine, Tyramine, Serotonin, Histamine และ GABA ที่ความเข้มข้น $5 \times 10^{-4} M$ มีผลยับยั้ง Pyridoxal kinase ในขณะที่ Tyrosine, 5-Hydroxytryptophan, Histidine, Glutamic acid, Hypotaurine และ Taurine ไม่มีผลดังกล่าว อนึ่งสารกลุ่ม Tetrahydroisoquinolines ซึ่งได้เตรียมขึ้นโดยปฏิกิริยา Pictet-splenger (โปรตดู 14,15) ซึ่งเป็นการรวมกันระหว่างโมเลกุลของ Dopa, Dopamine, Norepinephrine กับ Pyridoxal หรือ Pyridoxal phosphate ไม่มีผลยับยั้ง Pyridoxal kinase (13,14)

จากข้อมูลที่กล่าวมาแล้ว Ebadi & Govitrapong (6) เสนอหลักการว่าการมี PLP มากจะสามารถยับยั้งการสร้าง PLP ได้โดยยับยั้งที่ Pyridoxal kinase และการมีสารสังเคราะห์ประสาทบางอย่างจำนวนมากก็จะมีกลไกที่ไปลด PLP ซึ่งเป็น Co-enzyme สำหรับการสังเคราะห์สารสังเคราะห์ประสาทนั้นๆ ได้เช่นกัน กลไกดังกล่าวอาจเป็นการยับยั้งที่ Pyridoxal kinase หรือสาร Amine บางตัวอาจทำปฏิกิริยากับ Aldehyde group ของ PLP เป็นการลดปริมาณของ PLP โดยตรงได้ การเกิดปฏิกิริยาโดยตรงระหว่าง PLP กับกรดอะมิโน หรือ Amine ในการทดลอง in vitro นั้นเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วได้เป็นสารกลุ่ม Schiff base ซึ่งสามารถมีปฏิกิริยาต่อไปเป็นสารประกอบที่คงตัวได้ เช่น การรวมระหว่าง Dopa, Dopamine หรือ Norepinephrine กับ PLP จะได้สารกลุ่ม Tetrahydroisoquinolines มีหลักฐานหลายประการที่แสดงว่าปฏิกิริยาเช่นนี้จะเกิดขึ้นในร่างกายของคนและสัตว์ (โปรตดู 15,16,17) การที่ Levodopa มีผลลดระดับของ PLP และเพิ่มการทำงานของ Pyridoxal kinase อาจอธิบายได้โดยปฏิกิริยาระหว่าง Levodopa และ PLP ซึ่งการลดระดับ PLP ทำให้ลดการยับยั้งที่ Pyridoxal kinase

มีข้อพึงสังเกตเพิ่มเติมว่า ความเข้มข้นของ Dopa, Dopamine, Norepinephrine Serotonin และ Histamine ที่มีผลยับยั้ง Pyridoxal kinase และ/หรือลดปริมาณ PLP นั้นเป็นค่าที่สูงมาก ($10^{-4} M$) ซึ่งอาจไม่มีบทบาทสำคัญในสภาพปกติของคน นอกจากในบางกรณีเช่นเป็นโรค Pheochromocytoma, Neuroblastoma, Malignant carcinoid หรือ Urticaria pigmentosa ซึ่งมีการสังเคราะห์และการหลั่งของสาร Amine ที่กล่าวถึงแล้วเป็นจำนวนมาก ในกรณีเช่นนี้การลดปริมาณของ PLP จะเป็นวิธีหนึ่งในขบวนการควบคุมเพื่อลดการสังเคราะห์สาร Amine ดังกล่าว

Vitamin B6 and the Regulation of Brain Neurotransmission

รายละเอียดขั้นตอนต่างๆ ที่มียบทบาทสำคัญในการควบคุมการทำงานของระบบสารส่งกระแสประสาทหลายชนิด และวิธีการศึกษาได้มีผู้สรุปไว้ในบทความต่างๆ อย่างกว้างขวางมากแล้ว เช่น บทบาทเกี่ยวกับการควบคุมการสังเคราะห์ Catecholamines โดย Costa & Meek (18), Costa และคณะ (19), Weiner (20) และการสังเคราะห์ GABA โดย Baxter (21), Tapia (22), Fahn (23) และบทความในหนังสืออีกหลายเล่มที่เกี่ยวกับ GABA (24), Dopamine (25), Taurine (26), Biogenic amines อื่นๆ (27) และความสัมพันธ์ระหว่างระบบเหล่านี้ในการทำงานของสมอง (28, 29, 30) ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะบางประเด็นที่เกี่ยวข้องกับวิตามินบี ๖ เท่านั้น

ดังได้กล่าวมาแล้วว่าวิตามินบี ๖ ทำหน้าที่เป็น Coenzyme ในปฏิกิริยาหลายอย่าง ตัวอย่างเอนไซม์ที่ต้องการวิตามินบี ๖ และมีความสำคัญในการสังเคราะห์สารส่งกระแสประสาทได้สรุปไว้ในตารางที่ ๑

การจับกันระหว่าง PLP กับเอนไซม์ต่างๆ เหล่านี้มีลักษณะคล้ายกันเป็นส่วนใหญ่ ในประเด็นที่เป็นการจับระหว่าง Aldehyde group ของ PLP กับ Amino group ที่เป็นแขนงยื่นออกมาจาก Lysine residue ของโปรตีน แต่มีความแตกต่าง ที่ความมั่นคงของการจับกัน ทำให้เอนไซม์แต่ละชนิดมีความไวต่อการขาดวิตามินบี ๖ ต่างกันไป กล่าวคือ ในเอนไซม์ที่จับกับ PLP ได้อย่างเหนียวแน่น อัตรา Turnover ของ PLP ในเอนไซม์นั้นจะต่ำ (PLP แต่ละโมเลกุลทำหน้าที่เป็น Coenzyme อยู่ได้นาน) ในกรณีเช่นนี้ การขาดวิตามินบี ๖ เพียงบางส่วน (ได้รับในอาหารน้อย หรือได้รับสารที่ไปทำลาย PLP) อาจไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์หรือไม่ผลทันที ในทางตรงกันข้าม ถ้าเอนไซม์จับกับ PLP อย่างหลวมๆ และมี Turnover rate ของ PLP สูง การขาดวิตามินบี ๖ จะส่งผลให้การทำงานของเอนไซม์ดังกล่าวลดลงได้มาก หรือได้อย่างรวดเร็ว จากเหตุผลดังกล่าวแล้วนี้ มีข้อมูลจากการเปรียบเทียบกันของผู้วิจัยหลายกลุ่มแสดงว่า เอนไซม์ที่ไวต่อการขาดวิตามินบี ๖ มากคือ Cysteine sulfinic acid decarboxylase, Glutamic acid decarboxylase และ Kynureninase ซึ่งการลดการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้มักจะเป็นเหตุของอาการแรกๆ ของการขาดวิตามินบี ๖ (1, 2)

ตารางที่ ๑ ตัวอย่างเอนไซม์ซึ่งต้องการวิตามินบี ๖ เป็น Coenzyme และมีบทบาทในการสังเคราะห์สารส่งกระแสประสาทในสมอง

Precursors	Vitamin B ₆ -Dependent Enzymes	Putative Neurotransmitters
L-Tyrosine ↓ L-Dopa	Aromatic amino acid decarboxylase (Dopa decarboxylase)	Tyramine Dopamine Norepinephrine Epinephrine
L-Tryptophan ↓ 5-Hydroxytryptophan	Dopa decarboxylase Dopa decarboxylase	Tryptamine Serotonin
Histidine	Histidine decarboxylase	Histamine
Glutamic acid	Glutamic acid decarboxylase	GABA
Cysteine ↓ Cysteine sulfinic acid	Cysteine sulfinic acid decarboxylase	Hypotaurine Taurine

การกระจายของ Pyridoxal kinase, PLP, สารส่งกระแสประสาทและระดับการทำงานของเอนไซม์ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์สารเหล่านี้ในสมองส่วนต่างๆ มีผู้ศึกษาไว้หลายกลุ่ม ในสัตว์ทดลองหลายชนิดและในสมองของคน บางส่วนของข้อมูลเหล่านี้ได้สรุปไว้ในตารางที่ ๒ ซึ่งแสดงความสัมพันธ์กันระหว่างระดับการทำงานของเอนไซม์และปริมาณของสารส่งกระแสประสาท อย่างไรก็ตามอาจมีปัจจัยอื่นๆ อีกจำนวนมากที่ควบคุมแต่ละระบบเหล่านี้อยู่ ทำให้ความสัมพันธ์ของการกระจายในแต่ละส่วนของสมองไม่เป็นสัดส่วนกันเสมอไป

วารสารเภสัชวิทยา

รวิธาน ปี ๖

ปีที่ 3, ฉบับที่ 1, มกราคม-เมษายน 2524

บพิตร กลางกัลยา และ คณะ

ตารางที่ ๒ การกระจายของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ และระดับของ Pyridoxal phosphate (PLP), GABA, Dopamine (DA), Norepinephrine (NE) และ Serotonin (5-HT) ในเนื้อเยื่อสมองส่วนต่างๆ

Distribution	PL Kinase	PLP	GAD	GABA	TH	DDC	DA	NE	5-HT
Unit	nmol PLP/ g tissue/ hr.	µg/g tissue	µmoles GABA/nmol N/hr.	nmol/g tissue	nmol DOPA/g tissue/hr.mg P/2hr.	nmol CO ₂ /100	µg/g tissue	µg/g tissue	µg/g tissue
Brain Tissues	Rat	Rat	Human	Rat	Human	Human	Human	Human	Human
Caudate n. & putamen	226	1.06	6.9	3.58	3.03	110	4.93	0.05	0.43
Globus pallidus	-	-	12.5	7.67	5.69	36	0.61	0.04	0.25
Substantia nigra	-	-	10.1	10.07	5.31	141	0.41	0.06	0.99
Hypothalamus	202	1.32	4.0	7.68	3.72	8.2	0.71	1.15	0.56
Thalamus	181	1.51	3.9	4.19	2.52	1-3	0.30	0.13	0.05
Hippocampus	110	0.99	-	3.58	-	-	-	-	-
Cerebral cortex	169	1.12	5-8	2.86	2.20	1.0	0.07	0.04	0.04
Cerebellum	190	1.36	5.3	3.01	2.33	0	-	-	-

สรุปข้อมูลจากเอกสารอ้างอิง (6, 23) ข้อมูลในเนื้อเยื่อสมองบางส่วนอาจเป็นค่าเฉลี่ยจากค่าในส่วนย่อยของเนื้อเยื่อนั้นๆ ซึ่งได้จากราคาในเอกสารอ้างอิง GAD = Glutamic acid decarboxylase; TH = Tyrosine hydroxylase; DDC = Dopa decarboxylase

Vitamin B₆ and GABA Transmission

นอกจากจะเป็น Coenzyme ของ Glutamic acid decarboxylase (GAD) ซึ่งมีบทบาทในการสังเคราะห์ GABA แล้ว PLP ยังเป็น Coenzyme ของ GABA- α -ketoglutarate-transaminase (GABA-T) ซึ่งมีบทบาทในการทำลาย GABA ด้วย โดยเปลี่ยน GABA ไปเป็น Succinic acid semialdehyde ดังนั้นวิตามินบี 6 จึงมีส่วนช่วยทั้งการสังเคราะห์และการทำลาย GABA แต่ GAD มีความไวต่อการขาดวิตามินบี 6 มากกว่า (GAD ในสมองเป็นเอนไซม์ที่ละลายอยู่ในไซโทพลาสซึมของเซลล์ประสาท และ Glial cells แยกออกมาได้ในส่วนของ Synaptosomes การจับของเอนไซม์นี้กับ PLP เกิดขึ้นเป็นสองขั้น คือ การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนอย่างรวดเร็ว และกลับคืนได้ กับการเปลี่ยนแปลงที่ช้ากว่าไปอยู่ในรูปที่ทำหน้าที่ในปฏิกิริยาของเอนไซม์ ส่วน GABA-T เป็นเอนไซม์ที่ติดอยู่กับ Particles เช่น Mitochondria และจับกับ PLP อย่างเหนียวแน่น และมีอัตรา Turnover ของโมเลกุล PLP น้อยกว่าในกรณีของ GAD, (โปรดดู 6,21,22) ดังนั้นการขาดวิตามินบี 6 หรือการได้รับสารซึ่งทำลายวิตามินบี 6 จึงมักมีผลในทางลดระดับของ GABA ในสมอง (2,3,21,22)

การทดลองโดยให้สารที่ทำลาย PLP เช่น Cycloserine, Isoniazid หรือ Pyridoxal phosphate- γ -glutamyl hydrazone ซึ่งยับยั้ง Pyridoxal kinase มีผลทั้งในการลดระดับของ PLP ลดการทำงานของ GAD ลดระดับของ GABA และในขนาดที่มากพอจะทำให้สัตว์ทดลองชักได้ ซึ่งอาการชักดังกล่าวสามารถแก้ไขได้โดยให้วิตามินบี 6 อนึ่งในเด็กที่ขาดวิตามินบี 6 อาจมีอาการชักซึ่งยาแก้ชักต่างๆ รักษาไม่ได้ผล ในขณะที่วิตามินบี 6 รักษาอาการดังกล่าวได้ การค้นพบข้อมูลเหล่านี้ส่วนมากตีพิมพ์ในระหว่างปี 1960s และมีผู้รวบรวมไว้มากแล้ว (โปรดดู 2,3,21,22) แต่ก็ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างปราศจากข้อโต้แย้งในทุกรณีว่า การยับยั้ง Pyridoxal kinase การลดระดับ PLP การยับยั้ง GAD และการลดระดับ GABA เป็นแนวทางในการอธิบายกลไกการทำให้ชักโดยสารกลุ่มที่ขัดขวางการทำงานของวิตามินบี 6 เช่น มีรายงานซึ่งไม่เห็นพ้องกับข้อสรุปนี้ได้พบว่า สัตว์ทดลองอาจเกิดอาการชักได้

วารสารเภสัชวิทยา

วิตามิน บี ๖

ปีที่ 3, ฉบับที่ 1, มกราคม-เมษายน 2524

บพิตร กลางกัลยา และ คณะ

ในการทดลองบางครั้งในขณะที่ระดับของ GABA ในสมองสูงขึ้นหรือไม่เปลี่ยนแปลง สารบางชนิด เช่น Hydroxylamine และ Aminooxyacetic acid (AOAA) ทำให้สัตว์ทดลองชักได้ ในขณะที่เพิ่มระดับของ GABA (2,21,22) สาร AOAA สามารถทำปฏิกิริยากับ PLP ได้ดี รวมทั้ง PLP ที่จับอยู่กับเอนไซม์ (ทั้งที่จับแน่นและไม่แน่น) ด้วย การออกฤทธิ์เช่นนี้ทำให้มีผลยับยั้งทั้ง GAD และ GABA-T แต่การยับยั้ง GABA-T มีผลนานและเด่นชัดกว่า ทำให้ระดับของ GABA เพิ่มขึ้นได้จากการฉีด AOAA (22,31)

บทบาทของวิตามินบี ๖ ต่อการสังเคราะห์ประสาท GABA และการเกิดอาการชัก ยิ่งดูซับซ้อนมากขึ้นอีก เมื่อมีรายงานว่า การให้ PL หรือ PLP เข้าไปในสมองโดยตรง หรือ การฉีดเข้าช่องท้องด้วยขนาดยาสูงๆ ทำให้สัตว์ทดลองชักได้ภายใน ๑ ชั่วโมง (22,32,33) ในสมองของหนูที่ชักจากการฉีด PL พบว่ามีระดับของ PLP เพิ่มขึ้นกว่า ๑๐๐% ในขณะการทำงานของ Pyridoxal kinase ลดลงกว่าครึ่ง (33) การชักจากการฉีด PLP เข้าไปในสมองโดยตรงนี้ไม่เปลี่ยนระดับของ GABA หรือการทำงานของ GAD แต่การให้ GABA สามารถยับยั้งอาการชักได้ (22,32)

จากการพิจารณาว่า GABA เป็น Inhibitory neurotransmitter ในสมองหลายส่วนหรือเกือบทุกส่วน และข้อมูลจำนวนมากซึ่งแสดงว่าการลดการทำงานของ GABA มีส่วนทำให้เกิดอาการชักได้ดังได้กล่าวถึงแล้ว จึงทำให้น่าสนใจที่จะศึกษาว่า เมื่อสมองมี PLP มากขึ้นหรือมากเกินไปจะทำให้ชักได้อย่างไร เกี่ยวข้องกับการยับยั้งที่ระบบ GABA หรือไม่ อย่างไร การศึกษาผลของวิตามินบี ๖ ทั้ง ๖ รูป และยาซึ่งต่อต้านวิตามินบี ๖ เช่น Isoniazid, Cycloserine, Deoxypyridoxine ต่อ ^3H -GABA uptake เข้าใน Synaptosomes จากสมองของหนูไม่พบว่ายาเหล่านี้มีผลทั้งในทางกระตุ้นหรือยับยั้ง (34,35) แต่การเก็บสะสมของสารกัมมันตรังสี GABA (^3H -GABA accumulation) ใน Homogenates หรือ Brain slices เพิ่มขึ้นได้เล็กน้อยโดย PLP (35,36) ซึ่งมีหลักฐานว่าน่าจะเป็นการเพิ่ม GABA uptake เข้าไปใน Glial cells

การยับยั้งการส่งกระแสประสาท GABA อาจเกิดขึ้นได้อีกทางหนึ่งคือการยับยั้งที่การจับกับ Receptor จากการศึกษา Na^+ -independent ^3H -GABA binding กับ Synaptic membranes จากสมองของหนู พบว่า PL และ PLP ที่ความเข้มข้น 0.1 mM ขึ้นไป มีผลยับยั้งการจับของ ^3H -GABA อย่างมีนัยสำคัญในขณะที่ยาอื่นๆ ของวิตามินบี 6 ไม่มีผล (37, 38) การยับยั้งเป็นแบบ Non-Competitive ซึ่งแสดงว่ามีใช่เป็นการแย่งที่กันที่ Receptors โดยตรง แต่เป็นการลดจำนวน Receptors ทั้งหมด (B_{max}) ซึ่งคำนวณได้โดยกราฟ Scatchard Plot (โปรดดู 39) ที่ความเข้มข้นเดียวกันที่ PL และ PLP ไม่มีผลต่อ Uptake, Release หรือ Exchange ของ GABA ที่ Synaptosomes (34,35,40) จากข้อมูลประกอบอื่นๆ เกี่ยวกับการที่ Aldehyde group ของ PL และ PLP สามารถทำปฏิกิริยากับ Amino group ของโปรตีนหลายชนิด (1,2) ทำให้น่าเชื่อว่า PL และ PLP อาจทำปฏิกิริยากับ Amino group ที่เยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้มีผลเปลี่ยนรูปร่างของ GABA receptor และลดการจับของ GABA

เนื่องจากผลของ PL และ PLP ดังกล่าวแล้วต้องใช้ความเข้มข้นสูงถึง 1 mM หรือมากกว่า จึงอาจตั้งข้อสังเกตได้ว่า ปฏิกิริยานี้น่าจะเกิดเฉพาะในบางกรณีเท่านั้น เช่น เมื่อปริมาณของ PL หรือ PLP มากเกินพอจากการสื่อสารเหล่านี้เข้าไปสมองโดยตรงหรือการได้รับในปริมาณมากๆ ผลเช่นนี้ของ PL และ PLP ซึ่งเป็นการลดการทำงานของระบบ GABA อาจทำให้เกิดการชักได้

แม้ว่าในขณะนี้ยังไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่าปฏิกิริยาโดยตรงระหว่าง PLP กับเยื่อหุ้มเซลล์จะเกิดขึ้น in vivo หรือมีความสำคัญในการควบคุมการส่งกระแสประสาท GABA หรือเปล่า แต่ข้อมูลที่กล่าวมาแล้วก็ทำให้มีแนวทางหนึ่งที่จะศึกษาคุณสมบัติของ GABA receptor ได้เพิ่มขึ้น หลังจากการรายงานครั้งแรก (37) ผู้ใช้ NaBH_4 ทำให้ PLP จับได้อย่างถาวรที่เยื่อหุ้มเซลล์ และทำให้มีผลยับยั้งการจับของ GABA ได้อย่างถาวรด้วย (41)

Vitamin B₆ and Brain Catecholamines

ในการสังเคราะห์ Dopamine, Norepinephrine และ Epinephrine โดยเริ่มจากกรดอะมิโนคือ L-Tyrosine นั้น ปฏิกิริยาซึ่งเกิดขึ้นช้าและถือกันว่าเป็นขั้นตอนจำกัด (Rate Limiting Step) ในการสังเคราะห์สารเหล่านี้คือ ปฏิกิริยา Hydroxylation ของ L-Tyrosine โดยอาศัยเอนไซม์ Tyrosine hydroxylase (E.C.4.14.16.25) (42) หลังจากนั้น L-Dopa จะถูกเปลี่ยนไปเป็น Dopamine อย่างรวดเร็วโดยอาศัยเอนไซม์ Dopa decarboxylase (E.C.4.1.1.28) ซึ่งมี PLP เป็น Coenzymes (43) ทำให้เหลือ L-Dopa อยู่ในสมองในระดับต่ำมาก (17) Dopamine ถูกเปลี่ยนไปเป็น Norepinephrine และ Epinephrine โดยเอนไซม์ Dopamine- β -hydroxylase (E.C.1.14.17.1) (44) และเอนไซม์ Phenylethanolamine-N-methyltransferase (E.C.2.1.1.28) (45) ตามลำดับรายละเอียดของปฏิกิริยาเหล่านี้โปรดดู เอกสารอ้างอิง (17,18)

การที่ PLP เป็น Coenzyme ของ Dopa decarboxylase ดังนั้นวิตามินบี ๖ ควรจะมีความสำคัญมากต่อการสังเคราะห์ Catecholamines แต่มีปัญหาบางประการที่ควรนำมาพิจารณาคือ

๑. Dopa decarboxylase มีความไวต่อการขาดวิตามินบี ๖ มากเพียงไร การขาดวิตามินบี ๖ เพียงบางส่วนจะมีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ในสมองหรือไม่
๒. Dopa decarboxylase ในสมองได้รับ PLP อย่างอิ่มตัว (Saturate) แล้วหรือยัง การให้วิตามินบี ๖ เพื่อเพิ่ม PLP ในสมอง จะมีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์นี้หรือไม่
๓. จากข้อมูลว่า Tyrosine hydroxylation เป็นขั้นตอนที่จำกัดการสังเคราะห์ Catecholamines การเปลี่ยนแปลงการทำงานของ Dopa decarboxylase เพียงเล็กน้อยอาจไม่มีผลต่อการสังเคราะห์สารเหล่านี้ การเพิ่มหรือลดการทำงานของ Dopa decarboxylase มากแค่ไหนจึงจะมีผลดังกล่าว

๔. การเพิ่มการสังเคราะห์ Catecholamine หลังการให้วิตามินบี ๖ (ถ้าเกิดขึ้น) มีความสัมพันธ์เพียงใดกับการหลั่ง การกระตุ้นที่ Receptor และ Uptake หรือ Turnover ของสารส่งกระแสประสาท และระดับของสารเหล่านี้ที่สามารถวัดได้ในสมองส่วนใดส่วนหนึ่งหรือทั้งหมด

ในประการที่ ๑ ถ้าจะเปรียบเทียบความไวต่อการขาดวิตามินบี ๖ แล้วมีหลักฐานที่แสดงว่า Dopa decarboxylase มีความไวน้อยกว่าเอ็นไซม์ Transaminase, Glutamic acid decarboxylase และ Cysteine sulfinic acid decarboxylase (2,43) ดังนั้นการให้ยาซึ่งไปขัดขวางการทำงานของ PLP เช่น Deoxypyridoxine ซึ่งมีผลลดระดับของ GABA ในสมอง (22) จึงไม่พบว่า มีผลต่อระดับของ Dopamine, DOPAC และ Homovanillic acid ในสมอง (Klangkalya & Ebadi, ข้อมูลที่ไม่ได้ตีพิมพ์)

สำหรับประการที่ ๒ ถึงแม้จะมีหลักฐานจากการศึกษาจำนวนมากว่า PLP เพิ่มการทำงานของ Dopa decarboxylase in vitro ได้ (6,43,46) แต่ข้อมูลดังกล่าวสนับสนุนเพียงว่าเอ็นไซม์จากการแยกมาศึกษาเหล่านั้นไม่ขึ้นด้วย PLP และไม่สามารถยืนยันได้ว่าการกระตุ้นเช่นนั้นจะเกิดขึ้น in vivo หรือไม่

จากการทดลองให้ Pyridoxine ขนาด ๑๐๐-๕๐๐ มก/กก. ในหนูขาว ปรากฏว่าระดับของ Dopa ในสมองและระดับของ Dopamine และ Norepinephrine ในสมองส่วน Hypothalamus และ Striatum ไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ (17,47 และ Klangkalya & Ebadi, ข้อมูลที่ไม่ได้ตีพิมพ์) นอกจากนี้ระดับของ DOPAC และ Homovanillic acid ซึ่งอาจบอกถึง Turnover rate ของ Dopamine ก็ไม่เปลี่ยนแปลงเช่นกัน ผลเช่นนี้อาจเกิดได้ทั้งจากเหตุผลว่า วิตามินบี ๖ ไม่สามารถเพิ่มการทำงานของ Dopa decarboxylase in vivo หรือการเพิ่มการทำงานของเอ็นไซม์ไม่เป็นปัจจัยสำคัญที่จะเพิ่มการสังเคราะห์ และเพิ่มระดับของ Catecholamines ตามเหตุผลในปัญหาข้อที่ ๓ ส่วนปัญหาประการที่ ๔ นั้นต้องอาศัยหลักการและวิธีการศึกษาที่เหมาะสม เช่น การศึกษา Turnover rate (20,48) และผลของวิตามินบี ๖ ซึ่งยังไม่มีผลการศึกษาเช่นนี้ในรายงานต่างๆ

ข้อมูลอีกด้านหนึ่งที่มีผู้ศึกษาจำนวนไม่น้อยคือ การหาทางอธิบายผลของการให้วิตามินบี ๖ ในผู้ป่วยโรค Parkinsonism ซึ่งพบว่าทำให้ประสิทธิภาพของยา Levodopa ลดลง หลักฐานจากการวัดระดับของยา Levodopa ในเลือดของผู้ป่วย โดยผู้วิจัยกลุ่มต่างๆ ได้ผลไม่ตรงกันเสมอไป แต่ก็มีข้อสรุปซึ่งมีผู้ยอมรับอย่างกว้างขวางว่า วิตามินบี ๖ ไปเพิ่มการทำงานของ Dopa decar-

boxylase ในตับหรืออวัยวะอื่นๆ ทำให้เหลือปริมาณของ Levodopa เข้าไปในสมองน้อยลง (โปรดดู 17) ข้อมูลจากการศึกษาในหนูไม่สนับสนุนว่าวิตามินบี ๖ ปลอดภัยของ Levodopa ที่เข้าไปในสมอง เช่น จากการให้ Levodopa ในหนูซึ่งได้รับ Pyridoxine ขนาดสูงอยู่ก่อนแล้ว ไม่มีผลลดปริมาณ Levodopa ที่เพิ่มขึ้นในสมองเปรียบเทียบกับหนูซึ่งได้รับ Levodopa เพียงอย่างเดียว (17,47) การเพิ่มของ Dopa, DOPAC และ Homovanillic acid ใน Striatum ไม่มีความแตกต่างกันแต่การเพิ่มของ Dopamine ในหนูที่ได้รับวิตามินบี ๖ อยู่ก่อนนั้นมีน้อยกว่า การที่หนูซึ่งได้รับ Pyridoxine มีระดับของ Dopamine ในสมองเพิ่มขึ้นน้อยกว่าอาจอธิบายได้จากปฏิกิริยาโดยตรงระหว่าง PL หรือ PLP และ Dopamine ซึ่งเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็วในหลอดทดลอง และมีหลักฐานหลายประการว่าน่าจะเกิด in vivo ดังได้กล่าวถึงแล้ว

Vitamin B₆ and Other Putative Neurotransmitters

เอ็นไซม์ Cysteine sulfinic acid decarboxylase ต้องการ PLP เป็น Coenzyme และมีความไวต่อการขาดวิตามินบี ๖ มาก ดังนั้นผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี ๖ จึงมักมีการขับถ่ายของ Taurine ในปัสสาวะน้อยลง (ดู 2) และในหนูที่ขาดวิตามินบี ๖ มี Turnover ของ Taurine ในสมองลดน้อยลง (49)

ระดับของ Taurine และเอ็นไซม์ Cysteine sulfinic acid decarboxylase ในสมองสูงที่สุดใน Hypothalamus, Olfactory lobe และ Striatum นอกจากนั้นยังกระจายอยู่ในสมองส่วนอื่นๆ อีกหลายส่วน โดยอาจทำหน้าที่เป็น Inhibitory neurotransmitter ตัวหนึ่ง และมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการหลั่งของฮอร์โมนหลายชนิด การหลั่ง Catecholamines และการเกิดอาการชัก (โปรดดู 5,26)

สารส่งกระแสประสาทที่ได้รับความสนใจมากอีกชนิดหนึ่งคือ Serotonin ซึ่งกระจายอยู่ในหลายส่วนของสมอง โดยมีกลุ่มเซลล์เริ่มต้นจาก Raphe nucleus และมีปลายประสาทไปยังส่วนอื่นๆ เช่น Substantia nigra, Hypothalamus และ Striatum ซึ่งอาจมีบทบาทสำคัญ

ในการควบคุมอุณหภูมิร่างกาย การนอนหลับ ความรู้สึกทางเพศ ความเจ็บปวดและความผิดปกติของจิตและประสาทหลายประการ (ดู 50,51)

การสังเคราะห์ Serotonin มีขั้นตอนคล้ายกับ Catecholamines (ดูตารางที่ ๑) และเป็นที่เชื่อกันว่า Tryptophan hydroxylation เป็นขั้นตอนที่จำกัดการสังเคราะห์ Serotonin (18,51) แต่อาจมีรายละเอียดที่แตกต่างกันไปบ้าง เช่น มีผู้รายงานว่าระดับของ Serotonin ในสมองอาจขึ้นอยู่กับปริมาณของ Tryptophan ที่ได้รับในอาหารด้วย (ดู 51,52) แสดงว่าปริมาณของ Substrate ในปฏิกิริยา Hydroxylation อาจมีส่วนตัดสินด้วย วัช้ตัดสินจากระดับการทำงานของเอ็นไซม์เพียงประการเดียว อนึ่ง จากการใช้ 5-Hydroxytryptophan เป็น Substrate ปฏิกิริยา Decarboxylation โดยเอ็นไซม์ Dopa decarboxylase (aromatic amino acid decarboxylase) เกิดขึ้นช้ากว่าการใช้ L-dopa เป็น Substrate ประมาณ ๑๐ เท่า (43) สำหรับปัญหาว่าการขาดหรือการให้วิตามินบี ๖ จะมีผลลดหรือเพิ่มการสังเคราะห์ Serotonin หรือไม่ เป็นปัญหาล้ายกับเรื่องของ Dopamine เพราะอาศัยขั้นตอนเช่นเดียวกัน ข้อมูลเท่าที่มีอยู่ยังไม่สรุปไม่ได้

บทบาทของวิตามินบี ๖ ในการสังเคราะห์ Histamine ก็มีผู้ศึกษาหลายกลุ่ม แต่รายละเอียดและความแตกต่างของเอ็นไซม์ในแต่ละอวัยวะมีได้มาก การศึกษาการสังเคราะห์ Histamine จากเนื้อเยื่อสมองและบทบาทของวิตามินบี ๖ ยังมีเพียงจำกัด (ดู 6)

แนวทางที่น่าสนใจอีกประการหนึ่งคือความสำคัญของวิตามินบี ๖ ต่อการทำงานของระบบ Peptide neurotransmitters ในสมอง บทบาทของวิตามินบี ๖ ใน Metabolism ของโปรตีน และกรดอะมิโนนั้นมิได้หลายประการดังได้กล่าวถึงมาแล้ว แต่ยังไม่มียข้อมูลที่ดีสัมพันธ์กับบทบาทของวิตามินบี ๖ ต่อการทำงานของสาร Peptides ที่พบใหม่ๆ เลย เช่น Enkephalins และ Endorphins

บทสรุป

ข้อมูลที่ได้นำมาทบทวนในตอนแรกของบทความนี้ เป็นการแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของ Pyridoxal kinase กับระดับของ PLP และระดับของสารส่งกระแสประสาทหลายชนิด ซึ่งต่างก็รักษาสมดุลกันอยู่ และถ้าระดับของสารส่งกระแสประสาทมีมากผิดปกติ อาจมีผลไปยับยั้งการทำงานของ Pyridoxal kinase หรือทำลาย PLP โดยตรงก็ได้ ยังผลให้การสังเคราะห์สารส่งกระแสประสาทเหล่านั้นลดลง

เนื่องจากวิตามินบี ๖ ทำหน้าที่เป็น Coenzyme ของปฏิกิริยาซึ่งจำเป็นในการสังเคราะห์สารส่งกระแสประสาทหลายชนิด บทความนี้ได้พิจารณาในปัญหาที่ว่าวิตามินบี ๖ มีความสำคัญเพียงใดในการรักษาภาวะการทำงานของระบบสารเหล่านี้ การขาดหรือการได้รับวิตามินบี ๖ มีผลต่อการสังเคราะห์และมีผลต่อระดับสารเหล่านี้ในสมองมากน้อยเพียงใด

บทบาทของวิตามินบี ๖ ต่อการส่งกระแสประสาท GABA อาจสรุปได้เป็นสองแนวทาง คือ การเป็น Coenzyme ของ Glutamic acid decarboxylase และ GABA Transaminase กับการออกฤทธิ์ต่อเยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งอาจมีผลต่อการส่งกระแสประสาทได้โดยตรง การขาดวิตามินบี ๖ หรือการได้รับสารซึ่งทำลายวิตามินบี ๖ มักจะมีผลในทางลดระดับและการทำงานของ GABA ซึ่งอาจเป็นสาเหตุให้เกิดอาการชักได้ ส่วนการได้รับวิตามินบี ๖ มากเกินไปก็อาจทำให้เกิดอาการชักได้ เช่นเดียวกัน จากการที่ PL และ PLP มีผลยับยั้ง Na^+ -independent ^3H -GABA binding การลดบทบาทของ GABA โดยวิธีเช่นนี้อาจอธิบายการเกิดอาการชักในกรณีหลังได้

ในกรณีของ Catecholamines ยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่าการขาดหรือการให้วิตามินบี ๖ ในคน จะมีผลต่อการสังเคราะห์ Catecholamines ในสมองหรือไม่ เนื่องจากยังไม่สามารถยืนยันได้แน่ชัดว่า การเพิ่มระดับวิตามินบี ๖ จะสามารถเพิ่มการทำงานของ Dopa decarboxylase in vivo ได้มากกว่าสภาวะปกติ และถ้าเพิ่มเอ็นไซม์นี้จะมีผลต่อการสังเคราะห์ Catecholamines ได้หรือไม่ เพราะขั้นตอนที่จำกัดการสังเคราะห์สารเหล่านี้คือ Tyrosine hydroxylation ข้อมูลจากการให้วิตามินบี ๖ แก่หนูไม่พบว่ามีผลเพิ่มระดับของ Dopamine, DOPAC และ Homovanillic acid ในสมองส่วน Striatum ในอีกทางหนึ่งกลับมีหลักฐานว่า

วิตามินบี ๖ ่มากเกินไปอาจรวมกับโมเลกุลของ Dopamine ทำให้การเพิ่มปริมาณของ Dopamine จาก Levodopa มีน้อยกว่าในหนูที่ได้รับ Levodopa เพียงอย่างเดียว ปฏิกริยาเช่นนี้ ถ้าเกิดขึ้นในคนจริงอาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่จะนำไปอธิบายผลของวิตามินบี ๖ ซึ่งไปลดประสิทธิภาพของ Levodopa ในผู้ป่วย Parkinsonism ก็ได้

นอกจากนี้วิตามินบี ๖ ยังมีความสำคัญมากต่อการสังเคราะห์ Taurine ซึ่งอาจเป็น Inhibitory neurotransmitter ตัวหนึ่ง การขาดวิตามินบี ๖ ทำให้ Turnover rate ของ Taurine ในสมองของหนูลดลง ส่วนการสังเคราะห์ Serotonin นั้นมีลักษณะคล้ายกับ Dopamine ซึ่งขึ้นกับขั้นตอน Hydroxylation มากกว่า Decarboxylation ข้อมูลอีกด้านหนึ่งที่น่าจะศึกษาอย่างมาก คือ บทบาทของวิตามินบี ๖ ต่อการทำงานของระบบ Peptides ในสมอง เช่น Enkephalins และ Endorphins

บทบาทของวิตามินบี ๖ ที่ได้กล่าวมาแล้วทั้งหมดนี้ อาจทำให้มองเห็นภาพที่ค่อนข้างซับซ้อนว่า การสังเคราะห์สารส่งกระแสประสาทหลายชนิด ต้องการวิตามินบี ๖ ซึ่งทำให้มีระบบควบคุมกันเองอยู่ระหว่างขบวนการสังเคราะห์ PLP กับสารส่งกระแสประสาทแต่ละชนิดเหล่านั้น โดยมีความสัมพันธ์แตกต่างกันออกไป ความรู้เกี่ยวกับการทำงานของสมองในไม่กี่ปีที่ผ่านมา ยังแสดงให้เห็นว่ามีการสมดุลงันอยู่อย่างซับซ้อนระหว่างการทำงานของสารส่งกระแสประสาทหลายชนิดในแต่ละส่วนของสมอง การที่วิตามินบี ๖ แทรกบทบาทเข้ามาในสมดุลงานเหล่านี้ อีกชั้นหนึ่ง จึงยิ่งเพิ่มความซับซ้อนขึ้นไปอีกและการที่ PL หรือ PLP อาจออกฤทธิ์โดยตรงต่อเยื่อหุ้มเซลล์ได้ ด้วยเพิ่มเติมจากการทำงานปกติในฐานะ Coenzyme เหล่านี้ ยิ่งทำให้น่าติดตามต่อไปว่า ใครจะสามารถหาข้อมูลเพื่อสรุปความสำคัญของวิตามินบี ๖ ในการส่งกระแสประสาทกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง หรือต่อพฤติกรรมและความผิดปกติทางจิตและประสาทอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Snell, E.E., Fasella, P.M., Braunstein, A.E. and Fanelli, A.R.
Editors : Chemical and Biological Aspects of Pyridoxal Catalysis.
The Macmillan Co., New York, 1963.
2. Holtz, P. and Palm, D. Pharmacological aspects of vitamin B₆.
Pharmacol. Rev. 16:113-178, 1964.
3. Kelsall, M.A. Editor : Vitamin B₆ in Metabolism of the Nervous
System. Ann. N.Y. Acad. Sci. 166:1-364, 1969.
4. Ebadi, M.S. and Costa, E. Editors : Role of Vitamin B₆ in
Neurobiology. Advance in Biochemical Psychopharmacology, Vol. 4,
Raven Press, New York, 1972.
5. Sauberlich, H.E. and Brown, M.L. Editors : Human Vitamin B₆
Requirement. National Academic of Sciences, Washington, D.C., 1978.
6. Ebadi, M. and Govitrapong, P. Pyridoxal phosphate and neurotrans-
mitters in brain. IN : Vitamin B₆ Metabolism and Role in Growth.
edited by G.P. Tryfiates. pp. 223-256, Food and Nutrition Press
Inc., Westport, Conn., 1980.
7. Ebadi, M.S., McCoy, E.E. and Kugel, R.B. Interrelationships between
pyridoxal phosphate and pyridoxal kinase in rabbit brain.
J. Neurochem. 17:941-948, 1970.
8. Ebadi, M., Bifano, J., Klangkalya, B., Govitrapong, P. and Durham, P.
Effect of chronic levodopa on vitamin B₆ metabolism in discrete
regions of rat brain. Pharmacologist 19:226, 1977.
9. Ebadi, M., Bifano, J., Klangkalya, B., Govitrapong, P. and Durham, P.
Levodopa-mediated alteration in the activity of pyridoxal
kinase in rat basal ganglia. Pharmacology 17:149-156, 1978.
10. Saraswathi, S. and Bachhawat, B.K. Phosphatases from human brain I:
Purification and properties of pyridoxal phosphate phosphatase.
J. Neurochem. 10:127-133, 1963.

Thai J. Pharmacol.

Vitamin B₆

Vol.3, No.1, January-April 1981

Borpit Klangkalya et al.

11. Govitrapong, P. and Ebadi, M. Microassay of pyridoxal phosphate phosphatase in pineal gland using L-(1-¹⁴C) tyrosine and tyrosine decarboxylase. *Pharmacologist* 20:636, 1978.
12. Ebadi, M. and Govitrapong, P. Microassay and properties of pyridoxal phosphate phosphatase in rat pineal gland. *Int. J. Biochem.* 10:705-711, 1979.
13. Ebadi, M. and Govitrapong, P. The effect of tetrahydroisoquinoline derivatives on the activity of pyridoxal kinase in rat brain. *Fed. Proc.* 37:276, 1978.
14. Ebadi, M. and Govitrapong, P. Biogenic amine mediated alteration of pyridoxal phosphate formation in rat brain. *J. Neurochem.* 32:845-853, 1979.
15. Govitrapong, P. Pharmacodynamic actions and structure activity relationship of tetrahydroisoquinoline alkaloids. M.S. Thesis, Mahidol University, 1975.
16. Johnston, G.A.R. L-dopa and pyridoxal-5'-phosphate : Tetrahydroisoquinoline formation. *Lancet* 1:1068, 1971.
17. Klangkalya, B. The role of vitamin B₆ in disposition of L-dopa. Ph.D. Thesis, Mahidol University, 1976.
18. Costa, E. and Meek, J.L. Regulation of biosynthesis of catecholamines and serotonin in the CNS. *Ann. Rev. Pharmacol.* 14:491-511, 1974.
19. Costa, E., Guidotti, A. and Zivkovic, B. Short-and long-term regulation of tyrosine hydroxylase. In : *Neuropsychopharmacology of Monoamines and Their Regulatory Enzymes*, edited by E. Usdin. pp. 161-175. Raven Press, New York, 1974.
20. Weiner, N. A critical assessment of methods for the determination of monoamine synthesis turnover rates in vivo. In : *Neuropsychopharmacology of Monoamines and Their Regulatory Enzymes*,

21. Baxter, C : Some recent advances in studies on GABA metabolism and compartmentation. In : GABA in Nervous System Function, edited by E. Robert, T.N. Chase and D.B. Tower, pp.61-87, Raven Press, New York, 1976.
22. Tapia, R. Biochemical pharmacology of GABA in CNS. In : Handbook of Psychopharmacology, edited by Iversen, L.L., Iversen, S.D. and Snyder, S.H., Vol.4, pp.1-58. Plenum Press, New York, 1975.
23. Fahn, S. : Regional distribution studies of GABA and other putative neurotransmitters and their enzymes. In : GABA in Nervous System Function, edited by E. Roberts, T.N. Chase, and D.B. Tower. pp.169-186, Raven Press, New York, 1976.
24. Roberts, E., Chase, T.N. and Tower, D.B. Editors : GABA in Nervous System Function. Raven Press, New York, 1976.
25. Roberts, P.J., Woodruff, G.N. and Iversen, L.L. Editors : Dopamine. Advance in Biochemical Psychopharmacology vol.19, Raven Press, New York, 1978.
26. Huxtable, R. and Barbeau, A. Editors : Taurine, Raven Press, New York, 1976.
27. Iversen, L.L., Iversen, S.D. and Snyder, S.H. Editors : Biochemistry of Biogenic Amines, Handbook of Psychopharmacology vol.3, Plenum Press, New York, 1975.
28. Usdin, E., Hamburg, D.A. and Barchas, J.D. Editors : Neuroregulators and Psychiatric Disorders. Oxford Univ. Press, New York, 1977.
29. Lipton, M.A., DiMascio, A. and Killam, K.F. Editors : Psychopharmacology : A Generation of Progress, Raven Press, New York, 1978.
30. Garattini, S., Pujol, J.F. and Samanin, S. Editors : Interactions Between Putative Neurotransmitters in the brain. Raven Press, New York, 1978.

31. Lovell, R.A. Some neurochemical aspects of convulsions.
In : Handbook of Neurochemistry, edited by A. Lajtha. vol.6,
pp. 63-99, Plenum Press, New York, 1971.
32. Wiechert, P and Herbst, A. Provocation of cerebral seizures by
derangement of the natural balance between glutamic acid and
 γ -aminobutyric acid. J. Neurochem. 13:59-64, 1966.
33. โกวิทรพงศ์, ปิยะรัตน์ และ กลางกัลยา, บพิตร กลไกการทำให้ชักโดยไฟรตอกซอล
อาจโดยปรับการส่งกระแสประสาท บทคัดย่อ การประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมวิทยา-
ศาสตร์แห่งประเทศไทย หน้า ๑๔๑, ๒๔๒๒.
34. Klangkalya, B. and Ebadi, M. Effects of B₆ vitamers, B₆ antimetabolites
and B₆ depletors on ³H-GABA uptake into rat brain synaptosomes.
Pharmacologist 20:273, 1978.
35. Ebadi, M. and Klangkalya, B. On the mechanism of pyridoxal phosphate-
related convulsions as implicated in enhanced transport of GABA.
Neuropharmacology 18:301-307, 1979.
36. Snodgrass, S.R. and Iversen, L.L. Effects of amino-oxyacetic acid on
(³H) GABA uptake by rat brain slices. J. Neurochem. 20:431-439, 1973.
37. Ebadi, M., Klangkalya, B. and Deupree, J.D. The inhibition of (³H) GABA
receptor binding in rat brain synaptic membrane fraction by pyridoxal
and pyridoxal phosphate. Fed. Proc. 38:772, 1979.
38. Ebadi, M., Klangkalya, B. and Deupree, J.D. Inhibition of GABA binding
by pyridoxal and pyridoxal phosphate. Int. J. Biochem. 11:313-317, 1980.
39. Klangkalya, B. Theoretical consideration in the assay of ligand-
receptor binding. Thai J. Pharmacol. 1(3):1-16, 1979.
40. กลางกัลยา, บพิตร และ โกวิทรพงศ์, ปิยะรัตน์ การออกฤทธิ์ของไฟรตอกซอลฟอสเฟต
ต่อการส่งกระแสประสาทโดยกาบ้า บทคัดย่อ การประชุมวิชาการประจำปี ของสมาคมวิทยา-
ศาสตร์แห่งประเทศไทย หน้า ๑๔๔, ๒๔๒๒.
41. Tunnicliff, G. Inhibition by pyridoxal-5'-phosphate of γ -aminobutyric
acid receptor binding to synaptic membranes of cat cerebellum.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 87:712-718, 1979.

42. Levitt, M., Spector, S., Sjoerdsma, A. and Udenfriend, S. Elucidation of the rate-limiting step in norepinephrine biosynthesis in the perfused guinea-pig heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 148:1-8, 1965.
43. Sourkes, T.L. Dopa decarboxylase: Substrates, coenzyme, inhibitors. *Pharmacol. Rev.* 18:53-60, 1966.
44. Levin, E.Y., Levenberg, B. and Kaufman, S. The enzymatic conversion of 3,4-dihydroxyphenylethylamine to norepinephrine. *J. Biol. Chem.* 235:2080-2086, 1960.
45. Axelrod, J. Metabolism of epinephrine and other sympathomimetic amines. *Physiol. Rev.* 39:751-776, 1959.
46. Awapara, J., Sandman, R.P. and Hanly, C. Activation of dopa decarboxylase by pyridoxal phosphate. *Arch. Biochem. Biophys.* 98:520-525, 1962.
47. กลางกัลยา, บพิตร และ สดากวศ์วิวัฒน์, จิรวัดณ์ บทบาทของวิตามินบี ๖ ต่อเมตาโบลิซึมของโดปามีนในสมอง บทคัดย่อ การประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมวิทยาศาสตร์แห่งประเทศไทย หน้า ๑๗๖, ๒๕๒๒.
48. Kopin, I.J. Measuring turnover of neurotransmitters in human brain, In: *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, edited by M.A. Lipton, A. DiMascio, and K.F. Killam. pp.933-942, Raven Press, New York, 1978.
49. Sturman, J.A. Vitamin B₆ and the metabolism of the sulfur amino acids. In: *Human Vitamin B₆ Requirements*, edited by H.E. Sauberlich and M.C. Brown, pp. 37-60, Nat. Acad. Sci., Washington, D.C., 1978.
50. Jacobs, B.L. and Trulson, M.E. Dreams, hallucinations, and psychosis-the serotonin connection. *Trends in NeuroSciences* 2:276-280, 1979.
51. Fuller, R.W. Pharmacology of central serotonin neurons. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 20:111-127, 1980.
52. Growdon, J.H. and Wurtman, R.J. Dietary influences on the synthesis neurotransmitters in the brain. *Nut. Rev.* 37:129-136, 1979.

บทความทั่วไป

QUANTITATIVE ASPECT OF DRUG RECEPTOR INTERACTION

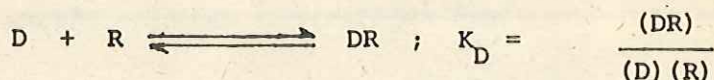
สรียา ศรีสินทร

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ยาส่วนมากออกฤทธิ์โดยรวมกับ receptor ของมันเสียก่อน จึงจะมี biological response เกิดขึ้น แต่กระบวนการรวมระหว่างยาและ receptor และขั้นตอนต่อมาเป็นอย่างไรมัน ยังไม่มีใครทราบแน่นอน บทความนี้กล่าวถึงการวัดปริมาณของ biological response ที่เกิดขึ้นระหว่างยาและ receptor ของมัน โดยอาศัยทฤษฎี Occupancy Theory

ทฤษฎีนี้มีสมมุติฐานว่า "ปริมาณของ biological response ที่เกิดขึ้นจะแปรผันตามปริมาณของสารประกอบเชิงซ้อน ซึ่งเกิดจากการรวมตัวของ receptor กับโมเลกุลของยา และจะมีการตอบสนองสูงสุดเมื่อ receptor ทั้งหมดรวมตัวกับโมเลกุลของยา"

A.J. Clark ในปี ๑๙๓๓ ได้นำหลักการนี้มาใช้ในการคำนวณหาปริมาณการจับของยาที่ receptor โดยให้ยา (D) รวมตัวกับ receptor (R) ได้สารประกอบเชิงซ้อน (DR) ซึ่งเมื่อสมการสมดุลย์ อาศัย Law of Mass Action จะได้



เมื่อ K_D เป็นค่า affinity ของยาที่มีต่อ receptor ซึ่งเป็นค่าคงที่สำหรับยาแต่ละชนิด สมมุติให้จำนวนเต็มของ receptor = 1

P_D	=	ส่วน (fraction) หนึ่งของ receptor ที่จับกับยา
$1-P_D$	=	ส่วนของ receptor ที่เป็นอิสระ
R_T	=	คือ ความเข้มข้นของ receptor ทั้งหมด ที่มีอยู่สำหรับยาดังนั้น ๆ
$P_D \cdot R_T$	=	ความเข้มข้นของ receptor ที่จับกับยา
$(1-P_D)R_T$	=	ความเข้มข้นของ receptor ที่เป็นอิสระ

วารสารเภสัชวิทยา

การหาปริมาณการจับของยากับรีเซพเตอร์

ปีที่ 3, ฉบับที่ 1, มกราคม-เมษายน 2524

สรียา ศรีสินทร

X = ความเข้มข้นของยาทั้งหมด ซึ่งถือว่า X มีค่ามากกว่า $P_D \cdot R_T$ มาก
ทำให้ $(D) = X$ และจะได้

$$\frac{P_D R_T}{X(1-P_D)R_T} = K_D ; \quad P_D = \frac{K_D X}{1+K_D X} \dots\dots\dots (๑)$$

สมการ (1) นี้เรียกว่า Clark Equation

Clark ใช้ค่า P_D เป็นค่าของ biological response (E) ที่เกิดขึ้นโดยมีเหตุผล
ว่า เมื่อจำนวน receptor ถูกจับมาก ก็จะต้องมี response เกิดขึ้นมากด้วย

ดังนั้น $E = kP_D$ เมื่อ k เป็นค่าคงที่ ซึ่งจะเท่ากันสำหรับยาทุกตัวเมื่อออกฤทธิ์
กับ receptor ชนิดเดียวกัน

ในการใช้ Clark Equation เพื่อวัดค่า biological response อาศัยสมมุติฐาน
หลายประการเช่น

๑. ปฏิกิริยา $D + R \rightleftharpoons DR$ จะต้องเป็นแบบกลับปกลับไปกลับมา (reversible reaction)
ซึ่งถึงแม้ว่า ปฏิกิริยานี้มิได้เกิดขึ้นกับยาทุกตัว แต่ยาส่วนใหญ่ก็ให้ปฏิกิริยาเช่นนี้ สมมุติฐานอันนี้จึงถือว่าถูกต้องได้
๒. ปฏิกิริยานี้ ถือว่า receptor ทั้งหมดนั้นมีโอกาสที่จะจับกับยาดังกล่าวได้เท่ากัน ซึ่งสมมุติฐาน
ข้อนี้ใช้ได้เมื่อทำการทดลอง in vitro กับเนื้อเยื่อชิ้นเล็กๆ ถ้าเป็นเนื้อเยื่อชิ้นใหญ่ หรือใน
ร่างกายของคนหรือสัตว์ทดลอง จะใช้ไม่ได้
๓. ยาที่รวมตัวกับ receptor จะต้องเป็น pure agonist หรือ pure antagonist ซึ่ง
ความจริงแล้ว มียาหลายตัวที่มีลักษณะเป็นแบบ partial agonist หรือยาบางตัวที่เมื่อใช้
ลำพังตัวเดียวจะทำหน้าที่เป็น agonist แต่เมื่อใช้ร่วมกับยาที่เป็น strong agonist มัน
จะทำหน้าที่เป็น antagonist

๔. ถือว่าการสนองตอบของเนื้อเยื่อเยื่อต่อนั้น เป็นสัดส่วนโดยตรงกับจำนวนของ receptor ที่ร่วมกับยา ดังนั้นการสนองตอบสูงสุดจะเกิดขึ้นเมื่อจำนวนของ receptor ทั้งหมดรวมกับยา สำหรับสมมุติฐานข้อนี้มีหลักฐานคัดค้านได้ เช่น ในการทดลองกับลาล์โล่เล็กส่วนปลายของหนู ทะเกา โดยใช้ histamine เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการหดตัวแล้วใช้ β -chloro alkyl-amine เป็นตัว antagonist Cl- ในตำแหน่ง β นี้จะสร้าง covalent bond กับ histamine receptor กล่าวคือเป็น irreversible antihistamine compound ซึ่งจากการทดลองนี้พบว่า แม้จะมีจำนวน receptor บางส่วนถูกรวมโดย irreversible antagonist ไปแล้ว ก็ยังสามารถทำให้เกิดการตอบสนองสูงสุดได้ ดังนั้นการตอบสนองสูงสุดเกิดขึ้นได้โดยไม่จำเป็นต้องให้ receptor ทั้งหมดรวมกับยาดังนั้น (ดูบรรณานุกรมที่ ๖)

จากการทดลองดังกล่าวแสดงว่า ค่า k ในสมการ $E = kP_D$ นั้น มิใช่เป็นค่าคงที่สำหรับ receptor ชนิดนั้นๆ กับยาทุกตัวที่จะมาจับกับมัน และการที่ log dose response curve เปลี่ยนไปทางขวาก็ไม่จำเป็นที่จะเกิดจาก competitive antagonist แต่อาจเกิดจาก irreversible antagonist และการมี spare receptor ก็ได้

Ariens (1) ได้ปรับปรุงสมการของ Clark เสียใหม่เป็น

$$E = \alpha P_D \dots\dots\dots (๒)$$

เมื่อ α = intrinsic activity ของยาแต่ละชนิดในการจับกับ receptor ชนิดเดียวกัน ซึ่งจะมีค่าอยู่ระหว่าง ๐ (pure antagonist) ถึง ๑ (pure agonist)

แทนค่า P_D จากสมการที่ (๑) จะได้

$$E = \frac{\alpha K_D X}{1 + K_D X} \dots\dots\dots (๓)$$

ซึ่งจะเห็นว่าค่า E หรือ biological response จะขึ้นอยู่กับค่า K_D และ α นั่นคือ affinity และ intrinsic activity ของยานั้น ๆ

การคำนวณหาค่า α และ K จากสมการที่ (๓) นี้ เรียกว่าเป็น quantitative

วารสารเภสัชวิทยา

ปีที่ 3, ฉบับที่ 1, มกราคม-เมษายน 2524

การหาปริมาณการจับของยากับรีเซพเตอร์

สรียา ศรีสินทร

measurement ซึ่งมีโอกาสผิดพลาดได้มาก เพราะยังอาศัยสมมุติฐานต่างๆ ดังได้กล่าวมาแล้ว
ต่อมาได้มีการปรับปรุงวิธีคำนวณเป็นแบบ Semiquantitative measurement ดังจะได้กล่าว
ถึงต่อไป

๑. การหาค่า Intrinsic activity (α) ของ Agonist

จากสมการที่ (๓) หากด้วย $\frac{X}{K_D}$ ซึ่ง X คือ ขนาดของยาที่ใช้

$$E = \frac{\alpha K_D}{\frac{1}{X} + K_D}$$

ถ้าให้ $E = E_{\max}$ ค่าของ x จะมีค่ามาก เพราะฉะนั้น $\frac{1}{X}$ จะมีค่าน้อยมาก เมื่อเทียบกับ K_D จึงตัด $\frac{1}{X}$ ทิ้งไป ดังนั้นจะได้ค่า

$$E_{\max} = \frac{\alpha K_D}{K_D} ; E_{\max} = \alpha \dots\dots\dots (๔)$$

จากสมการที่ (๔) นี้จะเห็นได้ว่า เมื่อต้องการหาค่า intrinsic activity ให้หา
ได้จากค่าของ $E_{\max}$ ในกรณีของยาที่เป็น agonist แต่ค่าที่ได้มิใช่เป็นค่า absolute value
จำเป็นจะต้องมียาที่เป็น standard agonist ที่ยอมรับกัน

สมมุติ หาค่า $E_{\max}$ ของ standard agonist เป็น $E_{\max}^S$ ซึ่งจะได้

$$E_{\max}^S = \alpha_s \dots\dots\dots (๕)$$

$$(๔) / (๕) \quad \frac{E_{\max}}{E_{\max}^S} = \frac{\alpha}{\alpha_s}$$

จากนิยามที่ได้กล่าวมาแล้วว่า potent agonist ทุกตัวจะต้องมีค่า intrinsic
activity เท่ากับ ๑ ดังนั้นจะได้ค่า

$$\frac{E_{\max}}{E_{\max}^S} = \alpha \dots\dots\dots (๖)$$

ค่าที่ได้จากสมการที่ (๖) จึงเป็นค่า intrinsic activity ของยา agonist
ตัวนั้น เมื่อเทียบกับ standard agonist

๒. การวัดค่า Affinity ของ Agonist

เมื่อ Response (E) เป็นครึ่งหนึ่งของ Maximal response (E_{max}) ซึ่งโดย
อาศัย Occupancy theory ความเข้มข้นของยา X จะ = X_{50} นำสมการ (๓) ทหารด้วย
สมการ (๔) จะได้

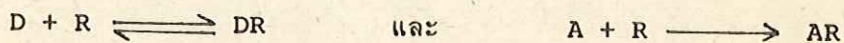
$$\frac{E}{E_{max}} = \frac{\alpha K_D X_{50}}{\alpha (1 + K_D X_{50})} = \frac{1}{2}$$

$$K_D = \frac{1}{X_{50}} \dots \dots \dots (๗)$$

จากสมการที่ (๗) จะเห็นว่าสามารถหาค่า affinity ได้โดยหาขนาดของยาที่ทำ
ให้เกิดการตอบสนองครึ่งหนึ่งของการตอบสนองสูงสุด ดังตัวอย่างในรูปที่ ๑ แต่อย่างไรก็ดีในกรณี
ที่มี spare receptor มาก ๆ ค่านี้จะใช้ไม่ได้ เพราะสมการ (๗) นี้ได้มาจากสมการที่ (๓)
ซึ่งมีสมมุติฐานว่า biological response จะแปรผันตามจำนวน receptor ที่จับกับยา

๓. การวัดค่า affinity ของยาเมื่อมี irreversible antagonist

ในปฏิกิริยาที่มี irreversible antagonist จะมีสมการเกิดขึ้นพร้อมกันสองทางคือ



เมื่อ D = ยา R = receptor และ A = antagonist

ถ้าให้ P_A = ส่วนหนึ่งของ receptor ที่จับกับ irreversible antagonist

$$\text{ดังนั้น} \quad P_A = \frac{(AR)}{R_T} \dots \dots \dots (๘)$$

และถ้าให้ P'_D = ส่วนของ receptor ที่จับกับ agonist ในขณะที่มี antagonist

$$P'_D = \frac{(DR)}{R_T} \dots \dots \dots (๙)$$

วารสารเภสัชวิทยา

การหาปริมาณการจับของยากับรีเซพเตอร์

ปีที่ 3, ฉบับที่ 1, มกราคม-เมษายน 2524

สุริยา ศรีสินทร

$$\text{เพราะว่า} \quad R_T = (DR) + (AR) + (R)$$

$$\text{และ} \quad K_D = \frac{(DR)}{(D)(R)}$$

$$\text{ดังนั้น} \quad K_D = \frac{(DR)}{(DR) \{ R_T - (DR) - (AR) \}}$$

แทนค่า (DR) และ (AR) จากสมการ (๘) และ (๙) ตามลำดับ และให้ X' แทนค่า (D) ซึ่งเป็นขนาดของยาที่สามารถให้ biological response ในขนาดเต็มโดยมี antagonist ร่วมอยู่ด้วย จะได้

$$K_D = \frac{P'_D R_T}{X' R_T - P'_D R_T - P_A R_T}$$

$$P'_D = \frac{K_D X' (1 - P_A)}{1 + K_D X'} \dots\dots\dots (๑๐)$$

จาก Occupancy Theory เมื่อ biological response (E) ที่เกิดขึ้นในขณะที่มี antagonist เท่ากับ E เมื่อไม่มี antagonist จะได้ค่า

$$P_D = P'_D \quad \text{นั่นคือสมการ (๑) เท่ากับ (๑๐)}$$

$$\frac{K_D X}{1 + K_D X} = \frac{K_D X' (1 - P_A)}{1 + K_D X'}$$

$$\frac{1}{X} = \frac{1}{(1 - P_A) X'} + \frac{K_D P_A}{(1 - P_A)} \dots\dots\dots (๑๑)$$

จากสมการที่ (๑๑) จะเห็นว่าความสัมพันธ์ระหว่าง $\frac{1}{X}$ และ $\frac{1}{X'}$ เป็นเส้นตรงเพราะค่า K_D และ P_A เป็นค่าคงที่ (ดังรูปที่ ๒)

$$\text{จากสมการที่ (๑๑) ค่า intercept} = \frac{K_D P_A}{1 - P_A}$$

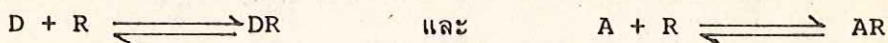
$$\text{ค่า slope} = \frac{1}{1 - P_A}$$

$$\text{ซึ่งจะได้ค่า } K_D = \frac{\text{Intercept}}{(\text{Slope}-1)} \dots\dots\dots (๑๒)$$

จากสมการที่ (๑๒) จะเห็นได้ว่าสามารถหาค่า K_D โดยวัดหาค่า intercept และ slope จากกราฟที่ plot ระหว่าง $\frac{1}{X}$ และ $\frac{1}{X'}$

๔. การหาค่า affinity ของ Competitive Antagonist

ในกรณีที่ competitive antagonist อยู่ด้วยจะมีสมการแบบกลับไปกลับมาพร้อมกันสองทาง คือ



$$K_D = \frac{(DR)}{(D)(R)} \quad \text{และ} \quad K_A = \frac{(AR)}{(A)(R)}$$

เมื่อ A = competitive antagonist และ K_A = affinity ของ antagonist

$$\text{จาก } (R_T) = (DR) + (AR) + (R) \quad \text{จะได้}$$

$$K_A = \frac{(AR)}{(A) \{ R_T - (DR) - (AR) \}} \dots\dots\dots (๑๓)$$

และถ้า Y = ความเข้มข้นของ free antagonist ซึ่งก็คือ (A)

P_A = ส่วนของ receptors ทั้งหมดที่รวมกับ antagonist

วารสารเภสัชวิทยา

ปีที่ 3, ฉบับที่ 1, มกราคม-เมษายน 2524

การหาปริมาณการจับของยากับรีเซพเตอร์

สรียา ศรีสินทร

แทนค่า จากสมการ (๘) และ (๙)

ในสมการ (๑๓)

 K_A

=

$$\frac{P_A R_T}{Y R_T - P_D' R_T - P_D R_T}$$

ซึ่งจะได้

 P_A

=

$$\frac{K_A Y (1 - P_D')}{(1 + K_A Y)} \dots \dots \dots (๑๔)$$

แทนค่า P_A จากสมการ (๑๔) ลงในสมการ (๑๐) และจัดสมการใหม่จะได้ P_D

=

$$\frac{K_D X'}{1 + K_D X' + K_A Y} \dots \dots \dots (๑๕)$$

เมื่อมี biological response เท่ากันทั้งในกรณีที่มีหรือไม่มี antagonist อาศัย

Occupancy theory จะได้ค่า $P_D' = P_D$ นั่นคือ สมการ (๑) เท่ากับ (๑๕)

$$\frac{K_D X}{1 + K_D X}$$

=

$$\frac{K_D X'}{1 + K_D X' + K_A Y}$$

$$\frac{X'}{X} - 1$$

=

$$K_A Y \dots \dots \dots (๑๖)$$

จาก สมการ (๑๖) $\frac{X'}{X}$ คือ Dose Ratio ของ agonist ซึ่งทำให้มี response เท่าเดิม K_A

=

$$\frac{\text{Dose Ratio} - 1}{Y} \dots \dots \dots (๑๗)$$

ดังนั้น จากการวัดค่า Dose Ratio ของ agonist ที่จำเป็นเพื่อให้ได้ response นี้ คงที่

เมื่อมี antagonist ในความเข้มข้นต่าง ๆ กัน ก็จะทำให้หาค่า K_A ได้ ดังรูปที่ ๓แต่ในการหาค่าของ K_A เราจำเป็นจะต้องแน่ใจว่า antagonist ที่ใช้อยู่ คือ

competitive antagonist การที่ได้ curve ที่เป็นแบบขนานกัน และ shift ไปทาง

ขวา เมื่อมี antagonist ยังไม่ได้เป็นเหตุผลเพียงพอ เนื่องจากอาจเป็นเพราะมี spare

receptor จำเป็นจะต้องมีเหตุผลอื่น ๆ มาประกอบ

จากการให้ค่า $pA = -\log Y$

จากสมการ (๑๖) ได้ $\log (\text{Dose Ratio} - 1) = \log K_A - pA \dots\dots\dots (๑๘)$

เมื่อ $\text{Dose Ratio} = 2$; หรือ $pA = pA_2$

$\log (2-1) = \log K_A - pA_2$

จะได้ $pA_2 = \log K_A \dots\dots\dots (๑๙)$

และเมื่อ $\text{Dose Ratio} = 10$ $pA = pA_{10}$

$\log (10-1) = \log K_A - pA_{10}$

$pA_{10} = \log K_A - \log 9 \dots\dots\dots (๒๐)$

สมการ (๑๙) - (๒๐) $pA_2 - pA_{10} = \log 9 = 0.95$

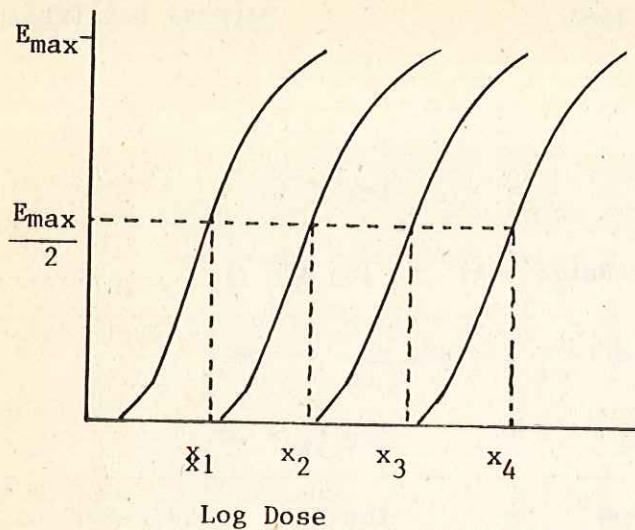
เมื่อค่า $pA_2 - pA_{10}$ มีค่าไม่ต่างกับ 0.95 อย่างมีนัยสำคัญจึงจะแสดงว่ากำลังทำการทดลองกับ competitive antagonist

วารสารเภสัชวิทยา

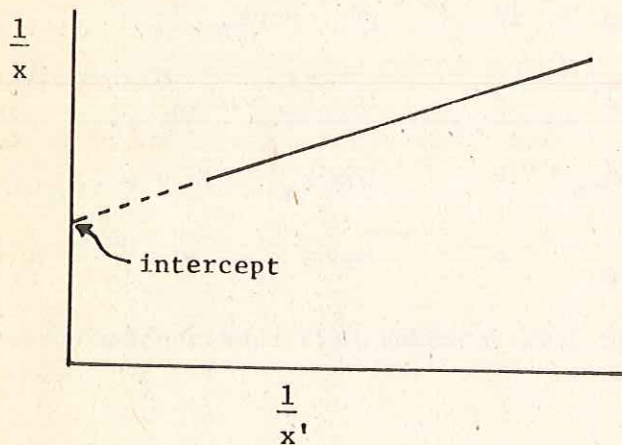
ปีที่ 3, ฉบับที่ 1, มกราคม-เมษายน 2524

การหาปริมาณการจับของยากับรีเซพเตอร์

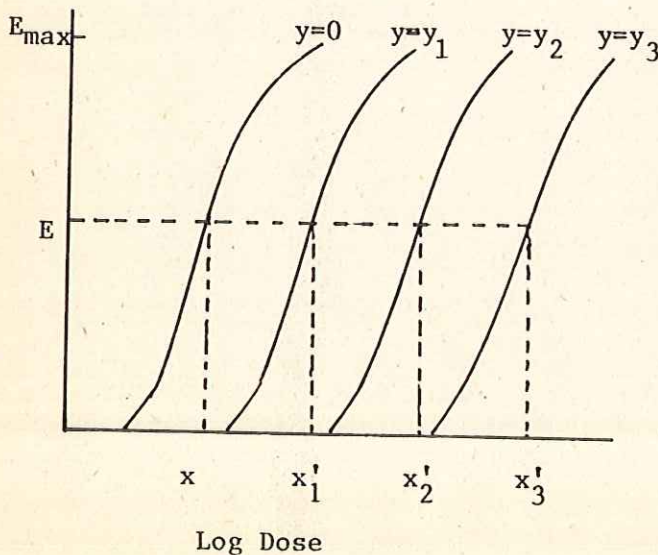
สรีรยา ศรสินทร



รูปที่ 1. ตัวอย่างของกราฟ Log dose-response curve เมื่อมียาชนิดที่มี intrinsic activity เท่ากัน แต่มีความแตกต่างของ affinity ต่อ receptor ชนิดเดียวกัน ค่า K_D ของยาแต่ละชนิดจะเท่ากับ $\frac{1}{x_1}$, $\frac{1}{x_2}$, $\frac{1}{x_3}$ และ $\frac{1}{x_4}$ ตามลำดับ



รูปที่ 2. แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง $\frac{1}{x}$ และ $\frac{1}{x'}$ จุดตัดของกราฟบนเส้นตั้งค่าคือ x' intercept



รูปที่ 3 การทดลองใน organ bath เนื้อเยื่อ ที่ใช้คือลำไส้ส่วนปลายของหนูตะเภา ใช้ histamine เป็น agonist และ mepyramine เป็น antagonist x เป็นขนาดยาของ histamine y เป็นขนาดยาของ mepyramine

บรรณานุกรม

1. Ariens, E.J. and Simonis A.M. A molecular basis for drug action. J. Pharm. Pharmacol. 16:137-157,1964.
2. Bloom, B.M. and Laubach, G.D. The relationship between chemical structure and pharmacological activity. Ann. Rev. Pharmacol. 2:67- ,1962.
3. Clark, A.J. Ed. The Mode of Action of Drugs on Cells. E. Arnold Co., London, 1933.
4. Fastier, F.N. Modern concepts in relationship between structure and biological activity. Ann. Rev. Pharmacol. 4:51-68,1964.
5. Furchgott, R.F. Receptor mechanisms. Ann. Rev. Pharmacol. 4: 21-50,1964.
6. Nickerson, M. Receptor occupancy and tissue response. Nature 178:697-698,1956.
7. Paton, W.D.M. A theory of drug action based on the rate of drug-receptor combination. Proc. Roy. Soc. Lond. 154:21-69,1961.
8. Van Rossum, J.M. The relation between chemical structure and biological activity. J. Pharm. Pharmacol. 15:285-316,1963.

ปีที่ 3, ฉบับที่ 1, มกราคม-เมษายน 2523

สารนิเทศสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร

วัตถุประสงค์

"วารสารเภสัชวิทยา" เป็นวารสารทางวิชาการของชมรมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่วิชาการ ผลงานวิจัยทางเภสัชวิทยาและวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง กับส่งเสริมการวิจัยและเสริมสร้างการติดต่อประสานงานระหว่างสมาชิกในสถาบันต่างๆ

เรื่องที่ตีพิมพ์

เป็นบทความทางวิชาการที่เกี่ยวกับเภสัชวิทยา ซึ่งได้มาจาก

๑. รายงานวิจัย (Original article) และ/หรือรายงานผู้ป่วย (Case report) เป็นรายงานผลงานของผู้เขียนเอง ซึ่งยังไม่เคยตีพิมพ์ในวารสารอื่น
๒. บทความปริทัศน์ (Review article) เป็นการรวบรวมข้อมูลและสรุปวิจารณ์ในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง
๓. บทความพิเศษหรือบทความทั่วไป เป็นข้อคิดเห็นหรือสาระสำคัญทางเภสัชวิทยา หรือที่เกี่ยวข้องกับชมรมเภสัชวิทยา

เงื่อนไข

๑. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาต้องไม่เคยตีพิมพ์มาก่อน หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารอื่น
๒. เรื่องที่ตีพิมพ์แล้ว เป็นสมบัติของวารสารและเป็นผู้สงวนสิทธิ์ทุกประการ
๓. ข้อความและความคิดเห็นในเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสารเป็นของผู้เขียน ซึ่งคณะกรรมการไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วย
๔. วารสารจะส่งสำเนาเรื่อง ที่ตีพิมพ์แล้วจำนวน ๒๕ ฉบับให้ผู้เขียนตามที่อยู่ที่ได้รับไว้

การเตรียมต้นฉบับ

๑. ต้นฉบับอาจเป็นภาษาไทย หรือภาษาอังกฤษก็ได้ ถ้าเป็นภาษาไทยจะต้องมีเรื่องย่อภาษาอังกฤษ หรือถ้าเป็นภาษาอังกฤษจะต้องมีเรื่องย่อภาษาไทยแนบมาด้วยในแผ่นแยกกันโดยมีชื่อเรื่อง ชื่อ ชื่อสกุล และที่ทำงานของผู้เขียนอยู่ด้วยทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ
๒. ต้นฉบับควรพิมพ์ติดบรรทัด เว้นบรรทัด บนกระดาษขาวอย่างสิ้นเพียงหน้าเดียว

๓. รายงานวิจัยหรือรายงานผู้ป่วยควรมีลำดับภายในเรื่องดังนี้ บทนำ วิธีการ
ผลการวิจัย วิจารณ์ผล สรุป กิจกรรมประกาศและเอกสารอ้างอิง
๔. เอกสารอ้างอิง ให้เรียงตามลำดับตัวเลขที่ให้ไว้ในเนื้อเรื่อง และพิมพ์ในกระดาษ
แยกต่างหาก การอ้างอิงเอกสารอ้างอิงจากวารสารให้จัดลำดับดังนี้
ชื่อสกุลผู้แต่ง, อักษรย่อชื่อต้น (ชื่อภาษาไทยให้เรียง ชื่อสกุล, ชื่อต้น)
ชื่อเรื่อง ชื่อของวารสาร (วารสารภาษาอังกฤษให้ใช้ชื่อย่อตาม Index Medicus)
เล่มที่ หน้าแรก-หน้าสุดท้าย ปี เช่น

Nelson, J.A. and Nechay, B.R. : Interaction of ouabain and K^+
in vivo with respect to renal adenosine triphosphatase and Na^+
reabsorption. J. Pharmacol. Exp. Ther. 176:558-562, 1971.

การอ้างอิงหนังสือจัดลำดับดังนี้

Cohen, G.: A role for tetrahydroisoquinoline alkaloids as false
adrenergic neurotransmitters in alcoholism. In : Alcohol
Intoxication and Withdrawal ed. M.M. Cross pp. 33-44 Plenum
Press, New York, 1973.

การอ้างอิงบทความที่มีชื่อผู้เขียนมากกว่า ๓ คน ให้เขียนชื่อเฉพาะ ๓ คนแรก
ตามด้วยคำ et al.

๕. ตาราง และ/หรือรูปประกอบการตีพิมพ์พร้อมคำอธิบายรูปควรแยกไว้ในกระดาษต่างหาก
รูปเขียนควรเขียนด้วยหมึกอินเดียนบนกระดาษขาวอย่างดี ทั้งตาราง รูป และคำอธิบาย
ควรมีขนาดพอเหมาะที่จะตีพิมพ์ลงในกรอบขนาด ๑ หน้าของวารสารได้โดยตรง
(ไม่เกิน ๖" x ๘")

การส่งต้นฉบับ

ให้ส่งต้นฉบับต่อบรรณาธิการ หรือคณะบรรณาธิการก็ได้ ถ้าต้องการตรวจแก้การพิมพ์ต้น
ฉบับเอง โปรดแจ้งให้ทราบล่วงหน้า มิฉะนั้นคณะบรรณาธิการจะตรวจแก้ตามที่เห็นสมควร

อธิบดีพาการ

จาก

บริษัท ขนส่งแห่งประเทศไทย จำกัด

67/224 ซอยเสนาพินิจ 1

ถนนพหลโยธิน ลาดพร้าว

เขตบางกะปิ กทม. 10

โทร 579-2328 , 579-3072
ผู้แทนจำหน่ายขาตั้งตัวต่างๆ



บัตรออมทรัพย์ ธนกิจ
ออกโดยบริษัทเครดิตฟองซิเอร์ธนกิจจำกัด

คุณหญิงบุญเลื่อน เครือตราชู
ประธานกรรมการ
วิบูลย์ เขียวอิม กรรมการผู้จัดการ

300 % 36 เดือน

ออมกับธนกิจ วันละนิด ชีวิตผ่องใส
ออมทรัพย์ 2,000 บาท ขึ้นไป ครบ 36 เดือน
มีสิทธิกู้ได้ **3** เท่าของยอดเงินออมทรัพย์

ได้ผลตอบแทนสูง และคุ้มค่าในอัตราที่ท่านพอใจ

บริษัท เครดิตฟองซิเอร์ธนกิจ จำกัด

THANAKIJ CREDIT FONCIER CO., LTD.

72/8 ห้วมุมถนนรางน้ำ ราชปรารภ พญาไท กรุงเทพมหานคร
โทร. 245-3118, 245-3078, 245-3145

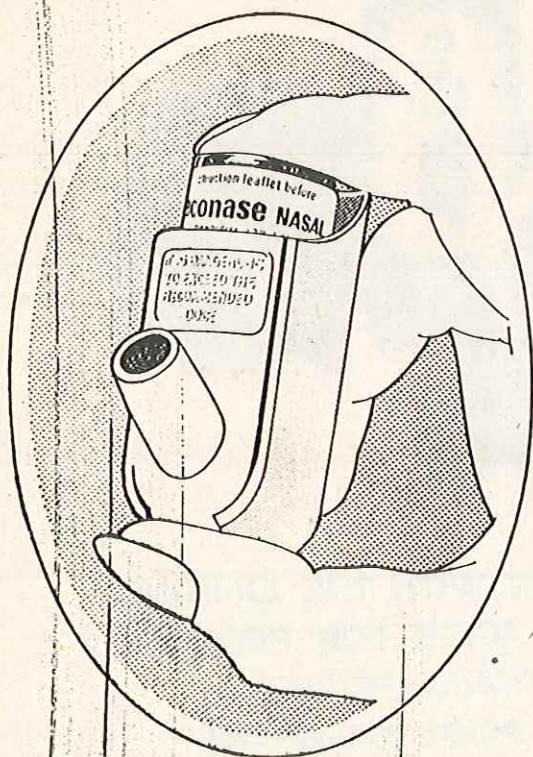
หลักฐานมั่นคง ชัดตรงกว่าญาติมิตร ต้องธนกิจ

When allergic rhinitis is chronic

Beconase

Trade Mark

Steroid Nasal Spray



Provides highly effective prevention and relief of nasal symptoms: itching, sneezing, congestion and discharge.

Beconase Nasal Spray is a metered-dose aerosol which delivers 50 mcg beclomethasone dipropionate BP per actuation into a specially designed nasal applicator. Each canister provides 200 doses.

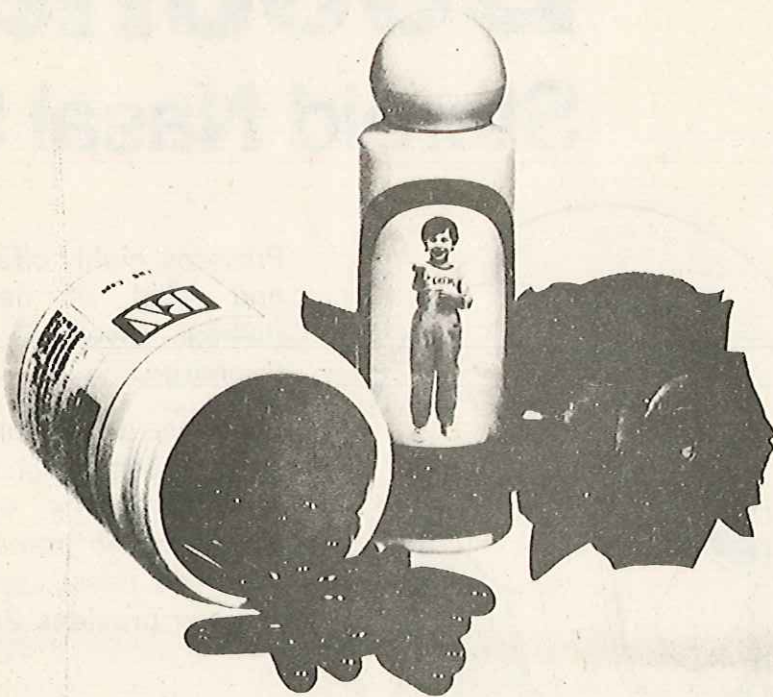
Glaxo

Glaxo (Thailand) Ltd.,
P.O. Box 955, Bangkok Tel. 233-0190-5

BANNER PROTEIN

(PROTEIN SUPPLEMENT)

WITH
ALL ESSENTIAL AMINO ACIDS
(FROM U. S. A.)



- SUPPLEMENTATION WITH THE LIMITING ESSENTIAL AMINO ACIDS FOR PRODUCE MORE NUTRITIONAL BENEFIT.
(MORE AMINO ACIDS BALANCE)
- FOR SPORTSMINDED PEOPLE.
- SUPPORT GROWTH FOR CHILDREN.



BANNER DRUG CO.. LTD.

242 RAJAVITHI Rd. P.O. BOX 3-81, Tel. 241-0160, 241-0108

ห้างหุ้นส่วนจำกัด
แก้วสารพัดนึกโฮสเทล

2018 ถนนสุขุมวิท อำเภอพระโขนง กรุงเทพฯ
โทร. 3110389, 3110659

ผู้ผลิตและจำหน่ายยาชุดไฮแป็กซ์



บริษัท เบตไทย กรุงเทพมหานครเคมีภัณฑ์ จำกัด
Becthai Bangkok Equipment & Chemical Co., Ltd.

1017-1019 ถนนพหลโยธิน กรุงเทพฯ 4 TEL. 278-5123, 278-5569, 279-2903
1017-1019 PHAHOLYOTHIN RD., BANGKOK 4, THAILAND. CABLE: BECTHAI

ศูนย์รวมเครื่องมือวิจัยวิทยาศาสตร์ และการแพทย์
เครื่องแก้ว และเคมีภัณฑ์ทุกชนิดสำหรับห้อง
ปฏิบัติการทดลอง

โปรดติดต่อคุณเครือวัลย์ สมณะ

The most POTENT & Economical antibiotic

I B I A M O X

(Amoxycillin)

Injection Capsule Syrup

The only INJECTABLE AMOXYCILLIN available in THAILAND

Agent : Siam Pharmaceutical Co., Ltd. Tel. 2772665 , 2770239

D I S O L

(Bromhexine HCl)

A systemically active mucolytic expectorant

- . Overcomes the problems of excessive viscous sputum in acute and chronic chest diseases
- . Enhances the effects of antibiotics in cases of Bronchitis and Sinussitis
- . Well Tolerated by Sinusitis

Agent : Siam Pharmaceutical Co., Ltd. Tel. 2772665, 2770239

รายนามและที่อยู่ของคณะกรรมการบริหารชมรมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ชื่อ-สกุล	ตำแหน่ง	ที่ทำงาน	โทรศัพท์	
			ที่ทำงาน	บ้าน
๑. รศ.นพ. บุญเจือ ธรนิษฐ์	ประธาน	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ม. มหิดล	๔๑๑๐๒๔๑-๕ ตึก ๒๓๑	๔๒๔๐๕๕๓
๒. ดร. อุดม จันทราภักดิ์ศรี	ผู้รับตำแหน่ง ประธาน	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ม. มหิดล	๒๘๔๕๘๐๐ ตึก ๔๕๕ ๒๘๒๐๐๕๓	๒๘๔๐๒๒๐
๓. รศ.ดร. อำนาจ ติฐาพันธุ์	รองประธาน	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ม. มหิดล	๒๘๔๕๘๐๑ ตึก ๔๕๘ ๒๘๒๐๐๕๓	๒๓๖๑๐๘๔
๔. พ.ศ. ทศนัย สุริยจันทร์	เลขาธิการ	ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัย แพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า	๒๘๒๘๘๘๑-๑๕๐ ตึก ๒๔๕	๔๒๔๒๑๐๕
๕. ร.ท. ชัยณรงค์ เชิดชู	ผู้ช่วยเลขาธิการ -เลขานุการ	ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัย แพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า	๒๘๒๘๘๘๑-๑๕๐ ตึก ๒๔๕	-
๖. รศ.พญ. ขวัญฤดี เดชาดิวงศ์ ณ อยุธยา	ปฏิคม	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ม. มหิดล	๔๑๑๐๒๔๑-๕ ตึก ๒๓๐	๕๘๘๔๔๓๐
๗. อ.จ. จันทน์ อภิทธิพนิชพงษ์	เหรัญญิก	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทย ศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	๒๕๑๑๕๖๕	
๘. รศ.พญ. กาญจนา เกษสอาด	กรรมการวิชาการ	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ม. มหิดล	๔๑๑๐๒๔๑-๕ ตึก ๒๒๘	๔๒๔๕๕๒๔