

DRUG - RECEPTOR UPDATE

บทคัดย่อ

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ผลงานวิจัยเกี่ยวกับ receptor ของยา ฮอร์โมน สารส่งสัญญาณประสาท และสารภายในร่างกายอีกหลายชนิดเป็นเรื่องที่ได้รับการสนใจเพิ่มมากขึ้นอย่างรวดเร็วในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา ทั้งนี้เพราะมีขอบเขตกว้างขวางมาก ครอบคลุมทั้งสาขาวิชาเคมี ชีวเคมี ชีวฟิสิกส์ กายวิภาคศาสตร์ สรีรวิทยา เภสัชวิทยา พิษวิทยา และวิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์อื่น ๆ ลักษณะความสนใจจากหลาย ๆ ด้านเช่นนี้ทำให้ได้รับความรู้ความเข้าใจเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจนทำให้ยากที่จะติดตามข้อมูลใหม่ ๆ เหล่านี้ได้ในทุก ๆ ด้าน ในบทความนี้จะสรุปแนวทางของการศึกษาซึ่งเป็นที่สนใจกันมาก โดยพิจารณาอย่างกว้าง ๆ ว่ามีความมุ่งหมายอย่างไรและได้บรรลุผลไปแล้วมากน้อยเพียงใด และจะยกตัวอย่างซึ่งสรุปความก้าวหน้าในการศึกษา receptor ของยา หรือสารภายในร่างกายบางกลุ่มที่มีผู้ศึกษากันมากในปัจจุบัน

แนวทางในการศึกษา Receptor

ถ้านับจากที่มีผู้เสนอมาตั้งแต่ประมาณ ปี คศ.1900 ว่ายาออกฤทธิ์เฉพาะต่อจุดที่เป็น receptor หรือ receptive substance บัดนี้อายุของ receptor ก็นับได้กว่า 80 ปีแล้ว ในช่วง 70 ปีแรกของ receptor นั้น การศึกษาเกือบทั้งหมดเป็นการศึกษาจากการตอบสนองของร่างกาย (in vivo) หรือของเนื้อเยื่อที่แยกออกมาศึกษา (in vitro) เปรียบเสมือนเป็นการศึกษาจากภายนอกแล้วพยายามสืบเสาะหาเหตุผลและอนุมานเอาว่าลักษณะภายในจะเป็นเช่นไร ส่วนการศึกษาในระยะ 10 ปีหลังนี้ส่วนมากเป็นการศึกษาถึงปฏิกิริยาระดับโมเลกุล เช่นผลทางชีวเคมีที่เป็นขั้นตอนของการตอบสนองจากการกระตุ้นที่ receptor หรือลักษณะของโมเลกุล receptor โดยตรง ซึ่งศึกษาได้จาก radioligand binding วิธีการศึกษาระดับโมเลกุลนี้ได้ขยายขอบเขตออกไปอย่างมาก ทำให้มีแนวทางหลายทางที่จะนำไปสู่ความเข้าใจเกี่ยวกับ receptor นั้น ๆ ความมุ่งหมายและผลการศึกษาในแนวทางที่มีผู้สนใจกันมากได้สรุปไว้ในตารางที่ 1 และจะวิจารณ์เพิ่มเติมในบางเรื่องต่อไป

1. Receptor studies in isolated tissues

การศึกษาผลของยาในสัตว์ทดลองหรือในเนื้อเยื่อที่แยกออกมา นับเป็นแม่แบบของการศึกษา ลักษณะ ชนิด และการตอบสนองของ receptor ซึ่งยังคงเป็นวิธีการที่จำเป็นและศึกษามากในปัจจุบัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อต้องการพิสูจน์ว่าสารนั้น ๆ ออกฤทธิ์เป็น agonist หรือ antagonist ตัวอย่างการศึกษาในสมัยแรก ๆ ซึ่งเป็นผลงานที่ยอมรับกันว่าเป็นงานคลาสสิก คือ

ตารางที่ 1 ตัวอย่างแนวทางในการศึกษาเกี่ยวกับ receptor ที่ผู้ศึกษากันมาก (สรุปจาก 1-10)

1. Receptor studies in isolated tissues

- dose-response curve, affinity และ efficacy ของ agonist
- คุณสมบัติ Competitive antagonism
- ลำดับความแรงของยาต่างกันบ่งชี้ว่าเป็น receptor ที่ต่างกัน

2. Structure activity relationship (SAR) & Quantitative structure activity relationship (QSAR)

- หาสูตรโครงสร้างและลักษณะทาง physico-chemical ของสารที่จับกับ receptor ได้ดี

3. Radioligand-receptor binding & Autoradiographic receptor labeling

- พัฒนาเทคนิคในการศึกษาและความจำเพาะของวิธีการศึกษา

4. Receptor classification, multiple receptor subtypes

- เกณฑ์ในการแบ่งประเภทและความสัมพันธ์กับการตอบสนอง

5. Localization of receptors

- ลักษณะการกระจายในอวัยวะต่าง ๆ
- pre- หรือ postsynaptic receptors, autoreceptors
- plasma membrane, cytoplasmic, nuclear receptor

6. Receptor solubilization & purification

- ลักษณะของโมเลกุล เช่น subunits, ลำดับกรดอะมิโนในโมเลกุล
- antibody ต่อ receptor
- การนำ receptor กลับเข้าไปใน membrane (receptor reconstitution)

7. Consequences of receptor responses

- การกระตุ้นการสร้าง second messengers เช่น cyclic nucleotides
- การเปลี่ยนแปลง membrane permeabilities ต่อ ions
- calcium flux & mobilization
- การสังเคราะห์โปรตีน

8. Receptor adaptation, Receptor disorders

- การเปลี่ยนทางคุณภาพหรือปริมาณของ receptor ซึ่งเป็นผลจากยาหรือจากพยาธิสภาพ
- ความผิดปกติของ receptor ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพของโรคต่าง ๆ

การศึกษาของ Sir Henry Dale (1914) ซึ่งพบว่า acetylcholine มีผลเป็น 2 แบบ ซึ่งถูกยับยั้งโดย atropine และ nicotine ตามลำดับ. ทำให้สามารถแบ่ง receptor ของ acetylcholine ออกเป็นแบบ muscarinic และ nicotinic ในระยะต่อมา และอีกตัวอย่างคือการศึกษาของ Ahlquist (1948) ซึ่งพบลำดับความแรงของสารเอมีนต่อ adrenergic receptor แบ่งเป็น 2 กลุ่ม จึงเรียกเป็น alpha- และ beta-adrenoceptors ซึ่งเป็นหลักการที่ยึดถือกันถึงปัจจุบัน

ข้อดีของการศึกษาการตอบสนองของเนื้อเยื่อคือสามารถเปรียบเทียบ efficacy ของ agonist ได้โดยตรง ซึ่งวิธีการ radioligand binding จะบอกได้เป็นเพียง affinity เท่านั้น แต่การศึกษาในเนื้อเยื่อก็ขึ้นอยู่กับข้อสมมุติหลายประการซึ่งจะต้องพยายามควบคุมสภาพของการทดลองให้ใกล้เคียงกับสภาพสมมุติฐานนั้น ๆ จึงจะได้ข้อมูลที่เที่ยงตรง เช่นข้อสมมุติว่าสภาพการทำงานของเนื้อเยื่อที่ใกล้เคียงกับสภาพทางสรีรวิทยา (สารอาหาร, อุณหภูมิ, ออกซิเจน, pH, ions) มีสภาพคงที่ของระดับยาที่จะเข้าไปจับกับ receptor (ซึมผ่านเนื้อเยื่อได้อย่างอิสระ ไม่มีการกักจับหรือการทำลายยาโดยเนื้อเยื่อ ไม่ออกฤทธิ์โดยเพิ่มการหลั่งของสารนั้น ๆ จากเนื้อเยื่อ) และข้อสมมุติว่าการตอบสนองหรือการยับยั้งโดย antagonist นั้น ๆ เกิดจากกลไกการออกฤทธิ์ที่ receptor อย่างเดียว (มิใช่จากทางอ้อมอื่น ๆ) และชนิดเดียว (มิใช่จากฤทธิ์ต่อ receptor หลายกลุ่ม) วิธีการศึกษาการตอบสนองจากเนื้อเยื่อที่แยกออกมาได้ใช้ประโยชน์มานานและยังใช้ประโยชน์ได้ต่อไปทั้งในด้านความรู้เกี่ยวกับ receptor การแบ่งประเภทตลอดจนการพัฒนาชนิดใหม่ รายละเอียดโปรดดูในบทความปริทัศน์ของ Kenakin (1).

2. SAR & QSAR

การศึกษาทางด้านนี้มีักเป็นผลงานของนักเคมี โดยนักเภสัชวิทยาได้รับผลประโยชน์อย่างมากจากการนำยาใหม่ ๆ มาเป็นเครื่องมือในการศึกษาตลอดจนถึงผลในการรักษา แต่ในขณะเดียวกันนักเภสัชวิทยาก็ให้ความสนใจพื้นฐานทางเคมีเหล่านี้ค่อนข้างน้อย ใน 2nd Camerino Symposium on Recent Advances in Receptor Chemistry ที่ประเทศอิตาลีเมื่อเร็ว ๆ นี้มีข้อมูลสรุปความก้าวหน้าในเรื่องนี้ของ receptor ต่าง ๆ หลายกลุ่ม (2)

QSAR เป็นวิธีการศึกษา SAR โดยใช้คอมพิวเตอร์คำนวณหาค่าของโมเลกุลต่างๆ เป็นค่า extrathermodynamic จากค่าการละลายได้ในไขมัน (lipophilicity constant = octanol - water partitioning) ค่าการกระจายของประจุไฟฟ้า (Hammett σ constant) ขนาดของกลุ่ม (steric parameter) รวมเป็นลักษณะ physico-chemical ของยาที่เหมาะสมในการจับกับ receptor หรือในการทำให้เกิดการตอบสนอง

ตัวอย่างผลการศึกษา เช่นในเรื่อง dopamine receptor พบว่าการออกฤทธิ์เป็น agonist ที่ D_1 (รายละเอียดการแบ่งชนิดย่อย D_1 , D_2 โปรดดูหัวข้อ receptor classification) จำเป็นมากที่จะต้องมีการมี catechol group และที่ N ต้องเป็น primary หรือ

secondary amine ส่วนการจับกับ D_2 ไม่จำเป็นต้องมี catechol group และมักเป็น tertiary amine ข้อมูลเช่นนี้เป็นประโยชน์ในการหาลักษณะรูปร่างของ receptor และทำนายที่ออกฤทธิ์เฉพาะ receptor กลุ่มย่อย ซึ่งอาจสามารถใช้ประโยชน์จากยาได้อย่างเฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นในอนาคต

ตัวอย่างอื่น ๆ ได้แก่การหาระยะและมุมระหว่าง functional group ที่จะจับกับ acetylcholine receptor แบบ nicotinic หรือ muscarinic การหาสูตรโครงสร้าง ที่มี selectivity คือ β_1 หรือ β_2 หรือ H_1 , H_2 เป็นต้น

3. Radioligand - receptor binding

วิธีการศึกษาซึ่งได้พัฒนาขึ้นในระยะแรก ๆ คือการวัดการจับของ 125 I- α -bungarotoxin ต่อ acetylcholine receptor ในอวัยวะที่ผลิตไฟฟ้าของปลาไหลหรือปลากระเบนไฟฟ้า (Torpedo) ข้อดีซึ่งทำให้สามารถพัฒนาวิธีนี้ได้สำเร็จเป็นเพราะจำนวนโมเลกุลของ receptor ซึ่งมีอยู่หนาแน่นมากในอวัยวะไฟฟ้าเหล่านี้ (ประมาณร้อยละ 20 ของ membrane proteins) และการที่ α -bungarotoxin มีความจำเพาะกับ receptor สูง มี affinity สูงมาก และเกาะจับเป็นแบบไม่แยกตัวกลับ (irreversible) ดังนั้นจึงสามารถติดตามได้เป็นอย่างดีว่าโปรตีนส่วนใดเป็น acetylcholine receptor แม้จะนำโปรตีนไปละลายด้วย detergents และนำไปแยกด้วยวิธีการทางชีวเคมีต่าง ๆ เพื่อทำให้บริสุทธิ์ (ดูหัวข้อ receptor solubilization & purification)

การศึกษา radioligand-receptor binding ในสัตว์ชั้นสูงมีปัญหาเนื่องจากมีจำนวนโมเลกุลของ receptor อยู่น้อย (เช่นในเนื้อเยื่อสมองอาจมีปริมาณเพียง 1 ในล้านของน้ำหนักเนื้อเยื่อนั้น ๆ) และไม่มี ligand สำหรับ receptor อื่น ๆ ที่จำเพาะเหมือน α -bungarotoxin วิธีการศึกษาจึงต้องหาทางลดการจับของ ligand กับโมเลกุลอื่น ๆ ลงให้เหลือน้อยที่สุด การพัฒนาเทคนิคดังกล่าวนี้สำเร็จได้โดยวิธีการของ membrane preparation ที่จับกับ radioligand อย่างรวดเร็วและล้างด้วย medium อย่างรวดเร็ว ซึ่งจะล้าง ligand ออกจากการจับกับส่วนที่ไม่ใช่ receptor (non-specific) ให้เหลือน้อยที่สุด โดยยังคงส่วนที่จับกับ receptor ไว้ได้ ความสำเร็จของวิธีดังกล่าวใช้พิสูจน์การจับของยาต่อ opiate receptor ในปี 1973 ซึ่งได้นำไปสู่การศึกษา receptor กลุ่มอื่น ๆ อีกมากมายในระยะต่อมา รวมทั้งนำไปสู่การค้นพบสารภายในร่างกายกลุ่มใหม่ ๆ อีกหลายกลุ่ม ซึ่งขยายความรู้เกี่ยวกับสรีรวิทยาของระบบต่าง ๆ ไปอย่างมากในปัจจุบัน การแบ่งประเภทของ receptor เป็นกลุ่มย่อยต่าง ๆ (ดูหัวข้อ Receptor classification) ก็มักอาศัยข้อมูลจากการศึกษา binding รายละเอียดเกี่ยวกับข้อสมมุติต่าง ๆ และข้อวิจารณ์เกี่ยวกับการพิจารณา receptor binding จากค่า specific binding เคยตีพิมพ์ในวารสารนี้แล้ว (11,12) และเป็นเรื่องที่มีผู้วิจารณ์ในรายละเอียดอีกมาก (เช่น 13-16) เพื่อให้สามารถแปลผลจากข้อมูลที่ศึกษาได้อย่างถูกต้องและแม่นยำยิ่งขึ้น

ตารางที่ 2 ตัวอย่างการแบ่งประเภทย่อยของ receptors และลักษณะของ receptor แต่ละประเภท (จาก 3)

Subtype	Properties
<i>Opiate type</i>	
μ	Morphine-selective; localized in pain modulating brain regions.
μ_1	Identified by very high affinity binding of numerous opiates; blocked selectively by naloxonazine; meptazinol a specific agonist; implicated in analgesia but not respiratory depression.
δ	Enkephalin-selective; localized in limbic brain regions.
κ	Mediates sedating, less addicting analgesia; localized to deep layers of cerebral cortex; dynorphin has high affinity; mediates rabbit vas deferens contractions.
σ	Naloxone insensitive; mediates psychotomimetic opiate effects; concentrated in hippocampus.
ϵ	β -Endorphin selective; mediates rat vas deferens contractions.
Cough-suppressant	Dextromethorphan-selective; reversed stereospecificity; localized to fourth ventricle floor which regulates cough reflexes.
<i>Calcium antagonist type</i>	
Dihydro pyridine	Binding dependent on Ca^{2+} and blocked by ionic calcium antagonists; regulated allosterically by verapamil; localized to molecular layer dentate gyrus, external plexiform layer olfactory bulb.
Verapamil	Inhibited by physiologic Ca^{2+} levels; linked to behavioral activation by diphenylbutylpiperidine neuroleptics, sexual and cardiac effects of the phenothiazine thioridazine, and antidiarrheal actions of loperamide and diphenoxylate.
Diltiazem	Can involve same site as verapamil in part; allosterically regulated by dihydropyridines.
<i>Adenosine type</i>	
A_1	Labeled by [3H]cyclohexyladenosine, [3H]phenylisopropyladenosine, 2-[3H]chloroadenosine; lowers adenylate cyclase; adenosine analogs potent at nanomolar concentrations; stereospecific for phenylisopropyladenosine; localized to molecular layers of hippocampus and cerebellum, medial geniculate; contained on nerve terminals of cerebellar granule cells and retinal ganglion cell projections to superior colliculus.
A_2	Stimulates adenylate cyclase; adenosine analogs potent at micromolar concentrations; little stereoselectivity for phenylisopropyladenosine; labeled with 5'-N-[3H]ethylcarboxamide adenosine.
<i>GABA type</i>	
A	Muscimol-selective; postsynaptic to GABA neurons; inhibited by calcium; antagonized by convulsant bicuculline.
B	Baclofen-selective; on GABA and other nerve terminals; stimulated by calcium; bicuculline-resistant.
Sedative-convulsant	Labeled by convulsants [3H]dihydropicrotoxinin and [^{35}S]- γ -butylbicyclopentylphosphorothionate; regulated by chloride and barbiturates; linked to benzodiazepine and GABA $_A$ receptors.
<i>Dopamine type</i>	
D_1	Enhances adenylate cyclase; labeled by [3H]thioxanthenes; absent in pituitary; present in parathyroid.
D_2	Lowers adenylate cyclase; labeled by [3H]butyrophenones; present in anterior pituitary; responsible for antipsychotic and extrapyramidal actions.
<i>Serotonin (5-HT) type</i>	
5-HT $_1$	Labeled with [3H]5-HT, which is potent at nanomolar concentrations; classical 5-HT antagonists are weak; regulated by guanine nucleotides, possibly linked to adenylate cyclase; mediates contraction of dog basilar artery.
5-HT $_2$	Labeled with [3H]spiperone and [3H]ketanserin; micromolar 5-HT; less affected by guanine nucleotides; mediates behavioral "5-HT syndrome," contraction of estrous rat uterus, dog and rabbit femoral and rat caudal arteries, and rat and rabbit aorta and jugular vein.
<i>α-Adrenergic type</i>	
α_1	Postsynaptic in sympathetic system; prazosin- and indoramin-selective; acts through Ca^{2+} channels; little affected by guanine nucleotides.
α_2	Located on sympathetic nerve terminals to regulate norepinephrine release but also postsynaptic, especially in brain; clonidine selective agonist; yohimbine- and piperoxan-selective antagonists; lowers adenylate cyclase.
<i>β-Adrenergic type</i>	
β_1	Epinephrine and norepinephrine equally potent agonists; practalol-selective antagonist; more in heart than lung; regional variations in brain; neuronal localization.
β_2	Epinephrine more potent than norepinephrine; terbutaline- and salbutamol-selective agonists; more in lung than heart; few regional variations in brain; more on glia than neurons.
<i>Muscarinic cholinergic type</i>	
M_1	Concentrated in sympathetic ganglia, corpus striatum, and stomach; pirenzepine-selective antagonist; closes K^+ channels.
M_2	Concentrated in hindbrain, cerebellum, and heart; regulated by gallamine and GTP; inhibits adenylate cyclase.

ปัญหาซึ่งมีการวิจารณ์มากและเป็นข้อจำกัดของการใช้ข้อมูลจาก radioligand binding มีหลายข้อ เช่นการแบ่งประเภทย่อยของ receptor ออกไปซึ่งดูเหมือนจะมีเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ (ดู 3) โดยที่ส่วนหนึ่งอาศัยเพียงข้อมูลจากลำดับของ affinity ของสาร ซึ่งมีลักษณะต่างกัน การพิจารณาเช่นนี้อาจได้กลุ่มย่อยของ receptor ซึ่งเป็นค่าคง คือเป็น saturable binding ต่อจุดซึ่งไม่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยา อีกข้อหนึ่งคือการใช้ ligand ซึ่งจับกับ receptor ได้หลายกลุ่มเนื่องจากยังไม่มี ligand ที่ selective ดีพอ ประกอบกับการศึกษาในระบบที่ต่างกันทำให้ได้ข้อมูลที่ไม่ตรงกันในบางประเด็นและแปลความหมาย เป็นการแบ่งกลุ่มย่อยของ receptor ไม่ตรงกัน การหา ligand ที่ selective เฉพาะ receptor กลุ่มย่อยจะช่วยลดปัญหานี้ได้

4. Receptor classification

การแบ่งประเภทของ cholinergic receptor โดย Dale ซึ่งอาศัยฤทธิ์ที่ต่างกัน และถูกยับยั้งโดยสารต่างชนิดกัน และการแบ่งประเภทของ adrenergic receptor โดย Ahlquist ซึ่งอาศัยลำดับความแรงของยาที่ต่างกัน เป็นหลักการที่ยึดถือเป็นเกณฑ์ในการแบ่งประเภทของ receptor จนถึงปัจจุบัน การแบ่งโดยใช้เกณฑ์อื่น ๆ จะทำให้สับสนได้ เช่นในระยะแรกมีการเรียก β -receptor ที่หลอดเลือดของหนูตะเภาเป็น β_2 -adrenoceptor และเรียกยาที่ออกฤทธิ์ที่เนื้อเยื่อเป็น β_2 ต่อมา (ตามเกณฑ์ลำดับความแรงของยา) พบว่าที่หลอดเลือดของหนูตะเภา มีทั้งแบบ β_1 และ β_2 หรืออีกตัวอย่างหนึ่ง เช่นเมื่อมีหลักฐานแสดงว่ามี α_2 -adrenoceptor ที่ปลายประสาท sympathetic ก็มีไม่ใช่เป็นเกณฑ์ที่ใช้เรียก presynaptic α -receptor ว่าเป็น α_2 เพราะต่อมา (ตามเกณฑ์ลำดับความแรงของยา) พบว่า α_2 มีทั้งแบบ pre- และ post-synaptic

ข้อมูลใหม่ ๆ เกี่ยวกับการแบ่งประเภทย่อยของ receptor หลายชนิดได้มีบทความที่กล่าวถึงโดยละเอียดหลายเรื่อง เช่นบทความของ Snyder (3) ซึ่งได้สรุปข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 2 ส่วนข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับชนิดย่อย agonist, antagonist ขบวนการและการกระจายของ adrenergic และ dopamine receptors ได้สรุปในตารางที่ 3 และ 4 ตามลำดับ

5. Localization of receptors

การหาว่ามี receptor ของสารใดกระจายอยู่ในสมองส่วนใดบ้าง มากน้อยเพียงใด เป็นแนวทางหนึ่งที่มีผู้ศึกษากันมาก โดยพยายามที่จะอธิบายถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยาต่อสมองและลักษณะการทำงานของสมอง ตลอดจนถึงพยาธิสภาพของโรคต่าง ๆ ตามระบบของสารเคมีที่ศึกษานั้น ๆ ตัวอย่างเช่นการกระจายของ opiate receptors ซึ่งศึกษากันมากในช่วงประมาณปี 1980 รวมทั้งผลการศึกษาของการกระจายของ opiate peptides ในสมอง บอกได้เพียงว่าระบบของสารเหล่านี้ทำหน้าที่อยู่ในสมองส่วนใดมากหรือน้อยเท่านั้น แต่ไม่สามารถบอกได้แน่ชัดว่ามีลักษณะการทำงานหรือมีผลต่อสารเคมีอื่น ๆ อย่างไร เมื่อมีข้อมูลเกี่ยวกับกลุ่มย่อยของ receptor เป็นหลายกลุ่ม

ตารางที่ 3 สรุปรายละเอียด การกระจาย และการตอบสนองของ adrenergic receptors

	α_1	$(\alpha_1 + \alpha_2)$	α_2	β_1	$(\beta_1 + \beta_2)$	β_2
Agonists	Methoxamine	Tramazoline	Dobutamine	Salbutamol		
	Phenylephrine(Phe)	Clonidine(Clo)	Tazolol	Orciprenaline		
	Metaraminol(Met)	Oxymetazoline	Prenalterol	Terbutaline		
	Epinephrine(EP)		Epinephrine			
	Norepinephrine(NE)		Isoproterenol(Iso)			
Potencies	Met>Phe>EP>NE	Clo>EP>NE>Phe	Iso>EP=NE>Phe	Iso>EP>>NE>Phe		
Antagonists	Ergotamine	Clozapine	Acetbutolol	Butoxamine		
	Phenoxybenzamine	Yohimbine	Atenolol	H 35/25		
	Prazosin	Rauwolscine	Metoprolol			
	Phentolamine		Pindolol			
			Practolol			
			Propranolol			
การตอบสนอง	Phosphoinositide breakdown	↓ Cyclic-AMP	↑ Cyclic-AMP	↑ Cyclic-AMP		
	Ca ²⁺ mobilization	↓ NE release	Cardiac stimulation	Bronchodilatation		
	Vasoconstriction	↓ Renin release	Fatty acid mobilization	Vasodepression		
		↓ Blood pressure				
การกระจาย*	Postsynaptic (CNS, smooth muscle)	Presynaptic (ANS)	Heart	Arterioles		
		Postsynaptic(CNS)	Kidney	Bronchial muscle		

* การกระจายซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการตอบสนองของอวัยวะหรือเซลล์นั้นๆ ต่อยาที่กระตุ้นที่ adrenergic receptor ในคน มีการกระจายที่นอกเหนือจากนี้ อีก และอาจมี receptor หลายชนิดอยู่ด้วยกันก็ได้ เช่น หัวใจมีทั้งชนิด β_1 และ β_2

ตารางที่ 4 สรุปชนิดย่อย การกระจาย และการตอบสนองของ dopamine receptors

	D ₁	D ₂
Selective agonists	SKF 38393, SKF 82526 Dihydroxy-nomifensine	RU 24926, RU 24213, N 0434, N 0437 LY 141865
Selective antagonists	SCH 23390	(-)-Sulpiride, YM 09151-2, Domperidone
Agonist affinity *	nM(high), μ M(low)	nM(high), μ M(low)
Antagonist affinity	μ M	nM
การกระจาย		
Striatum	Intrinsic neurons Nigro-striatal terminals	Intrinsic neurons Cortico-striate afferents?
Pituitary	-	+
การตอบสนอง	↑ Cyclic-AMP Phosphorylation of phospho- protein Relaxation of vascular smooth muscle in renal vessels	↓ Cyclic-AMP ↑ Prolactin and α -MSH release ↑ Acetylcholine and dopamine release(striatum) ↑ β -Endorphin release(rat hypothalamus) ↑ Firing rate of dopamine neurons ↑ NE release(certain peripheral sympathetic)

* มีบางรายงานที่แบ่งประเภทย่อยของ dopamine receptor ตามลักษณะการจับของ agonists(high & low affinity) ทำให้มี D₁, D₂, D₃, D₄ แต่บางกลุ่มไม่เห็นด้วย เช่น เห็นว่า D₃ คือ D₁(high affinity) เป็นต้น

ทำให้การแปลความหมายจากการกระจายของ receptor ที่ศึกษาอยู่ก่อนยุ่งยากขึ้นอีกเพราะไม่สามารถบอกได้ว่าเป็น receptor กลุ่มใด

แนวทางที่มีผู้สนใจมากอีกด้านหนึ่ง คือการพิสูจน์ว่าเป็น pre- หรือ post-synaptic receptor เริ่มจากผลงานของ Langer และเพื่อนร่วมงาน (ดู 6,17) ซึ่งศึกษาการหลั่งของ ^3H -norepinephrine จากตับอ่อนของแมวเมื่อมีการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าที่ประสาท sympathetic พบว่า α -adrenoceptor antagonists มีผลเพิ่มการหลั่ง ในขณะที่ α -agonist มีผลลดการหลั่ง แสดงว่ามี pre-synaptic receptor ซึ่งควบคุมการหลั่งของ norepinephrine ต่อมาพบว่า phenoxybenzamine มีผลยับยั้ง post-synaptic receptor ที่ความเข้มข้นต่ำกว่าผลเพิ่มการหลั่งของ norepinephrine (ยับยั้ง pre-synaptic receptor) ถึงเกือบ 100 เท่า และ agonist เช่น phenylephrine ก็มีผลกระตุ้นที่ post-synaptic ได้ดีกว่าที่ pre-synaptic α -adrenoceptor ในขณะเดียวกับ agonist บางตัว (clonidine, tramazoline) และ antagonist บางตัว (yohimbine) มีผลต่อ pre-synaptic มากกว่าผลต่อ post-synaptic α -adrenoceptor ข้อมูลเหล่านี้ทำให้ผู้วิจัยกลุ่มนี้และกลุ่มอื่น ๆ เสนอว่าลักษณะตามแบบ post-synaptic เป็น α_1 และลักษณะลำดับเหมือนการออกฤทธิ์คือ pre-synaptic เป็น α_2 ปัจจุบันพบว่าลักษณะของ receptor ทั้งแบบ α_1 และ α_2 พบได้ทั้งที่ post-synaptic และ pre-synaptic และข้อมูลเกี่ยวกับการมี pre-synaptic receptor อยู่ที่เซลล์ของสารนั้น ๆ เอง (เรียก autoreceptor) ได้รับการสนับสนุนจากผู้วิจัยจำนวนมาก ในหลายระบบ แม้ว่าจะยังมีเหตุผลหรือข้อโต้แย้งในรายละเอียดของวิธีการศึกษาอยู่บ้าง ซึ่งมีผู้นำมาคัดค้านทฤษฎีดังกล่าว (18)

การศึกษาเกี่ยวกับ steroid receptor โดยเฉพาะอย่างยิ่ง estrogen receptor เป็นอีกเรื่องหนึ่งที่มีผู้สนใจมากที่สุด หลักฐานในสิบปีที่ผ่านมาสนับสนุนกันอย่างแข็งขันว่าฮอร์โมนและยา กลุ่มที่ออกฤทธิ์โดยผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้าไปจับกับ receptor ที่อยู่ใน cytoplasm เปลี่ยน receptor protein จาก 4S เป็น 5S แล้ว complex ที่เกิดขึ้นจึงผ่านเข้าไปใน nucleus ไปมีผลต่อ DNA กระตุ้นการสร้าง m-RNA และการสังเคราะห์โปรตีนตามลำดับ

ในปีหรือสองปีที่ผ่านมา มีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกับหลักการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนดังกล่าวแล้ว เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ โดยมีผู้สังเกตพบว่า medium ที่ใช้ทำ homogenization มีผลต่อการที่จะพบว่า receptor อยู่ใน cytoplasm หรือใน particle (nucleus) และในบางกรณีเช่น estrogen receptor ในตับไก่ก็พบว่าอยู่ใน nucleus การพิสูจน์ในเรื่องนี้ยังไม่เป็นที่สนใจกันมากนัก (ทั้งนี้อาจเป็นเพราะคิดว่าเป็นกรณีพิเศษ และ/หรือความสนใจเกี่ยวกับ estrogen receptor ในระยะหลังเบนไปยังจุดอื่น เช่นการแยกให้พิสูจน์ และหาสูตรโครงสร้างของ receptor และการหากลไกที่ receptor ออกฤทธิ์คือ DNA ใน nucleus) จนกระทั่งในปีที่ผ่านมา มีผลงานวิจัยตีพิมพ์หลายเรื่อง โดยใช้วิธีการศึกษาที่แตกต่างกัน แต่สรุปออกมาได้ว่า estrogen receptor น่าจะอยู่ใน nucleus มิใช่ cytoplasm King และ Greene (19) แห่งมหาวิทยาลัยชิคาโก

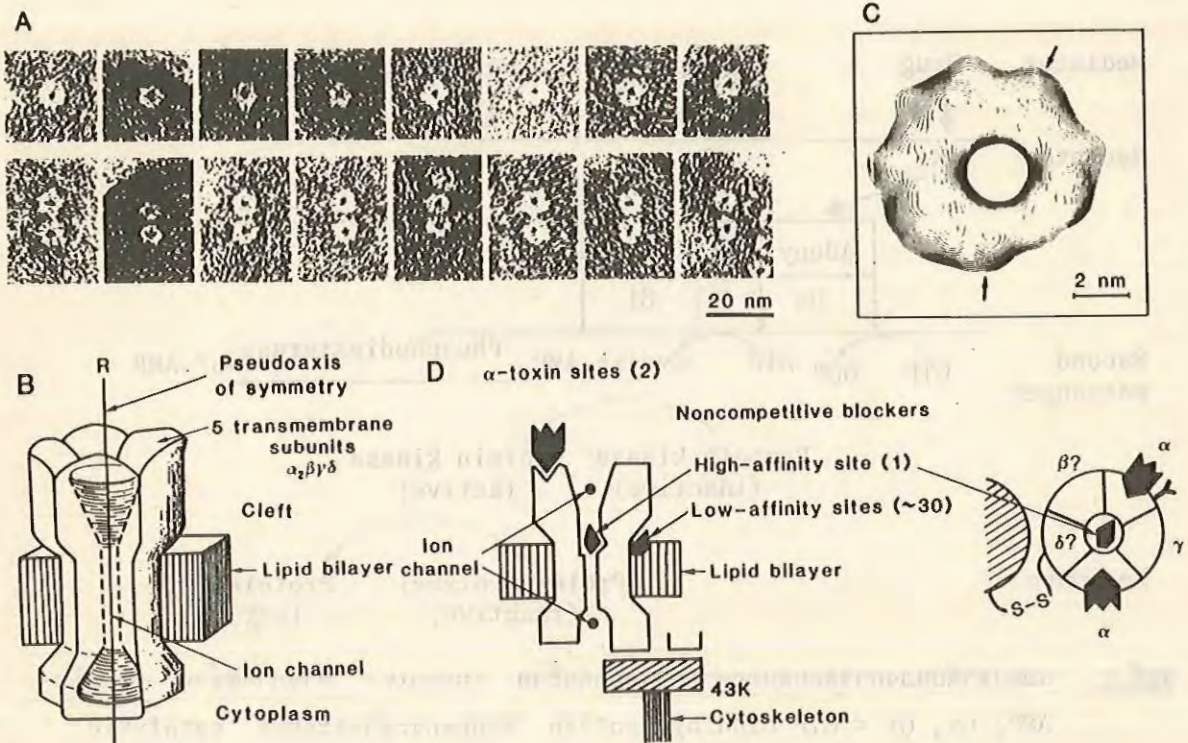
ใช้วิธีทำ monoclonal antibodies ต่อ estrogen receptor ของคน แล้วนำไปหา estrogen receptor ในเซลล์เพาะเลี้ยงและเซลล์ระบบสืบพันธุ์ส่วนที่เกิดปฏิกิริยาเฉพาะใน nucleus เท่านั้น Gorski และคณะ (20) ที่มหาวิทยาลัยวิสคอนซินใช้เซลล์เนื้องอกของต่อมใต้สมองร่วมกับ cytochalasin แยก cytoplasts กับ karyoplast (nucleus) พบว่าส่วน cytoplast มีปริมาณ estrogen receptor น้อยกว่าเซลล์ทั้งหมดประมาณ 10 เท่า ในขณะที่ estrogen receptor ของเซลล์เกือบทั้งหมดตรวจพบใน karyoplast ยังมีปัญหาอีกมากที่จะต้องศึกษารายละเอียดกันต่อไป และการวิพากษ์วิจารณ์ข้อมูลที่เกี่ยวข้องในเรื่องนี้คงจะมีอีกมากในปี

6. Receptor solubilization & purification

ตัวอย่างการศึกษาอย่างละเอียดที่สุดในเรื่องนี้คือการแยก acetylcholine receptor จันบริสุทธิ ทำจำนวน subunit ได้ และหาสูตรโครงสร้างลำดับกรดอะมิโนในแต่ละ subunit ได้ ตลอดจนถึงมีหลักฐานว่าแต่ละ subunit ประกอบกันอยู่ในลักษณะใด เกี่ยวข้องกับการเปิด ion channels อย่างไร (ดูรูปที่ 1 และรายละเอียดในเอกสาร 4)

การแยก receptor ให้บริสุทธิ์ หามวลโมเลกุล และหาสูตรโครงสร้าง เป็นความหวังที่สำคัญสำหรับการยืนยันชนิดหรือชนิดย่อยของ receptor ซึ่งมีเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ในขณะนี้ แต่ทางที่จะบรรลุความหวังนั้นยังอยู่อีกไกลมาก ประโยชน์ที่ได้จากการแยกโมเลกุลของ receptor ให้บริสุทธิ์เท่าที่ผ่านมามีหลายทาง รวมทั้งเทคนิคล่าสุดที่สามารถทำ monoclonal antibody ต่อ receptor นั้น ๆ แล้วใช้เป็นเครื่องมือในการศึกษาได้อย่างกว้างขวาง ความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสภาพของโรคบางโรค เช่น Myasthenia gravis (มี autoantibody ต่อ nicotinic receptor ที่กล้ามเนื้อ) เกิดจากผลที่สามารถแยก acetylcholine receptor ให้บริสุทธิ์ดังกล่าวแล้ว

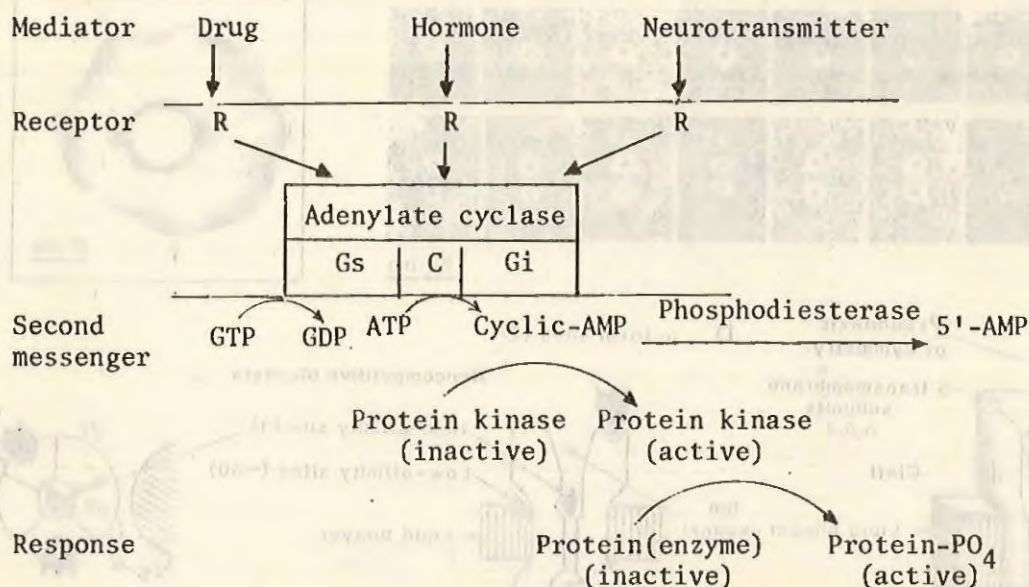
การละลายและแยก receptor ของสารอีกหลายกลุ่ม (เช่น insulin, estrogen, immunoglobulin E ตลอดจนสารส่งสัญญาณประสาท GABA, dopamine, β -adrenoceptor) ได้ผลก้าวหน้าไปมากในปัจจุบัน แต่ยังมีปัญหาเกี่ยวกับการพิสูจน์ว่าโมเลกุลที่แยกได้และจับกับ ligand ได้อย่างจำเพาะนั้นเป็นส่วนของการกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองได้ตามเกณฑ์ของ receptor หรือไม่ แนวทางที่น่าสนใจมากคือการพยายามใส่ receptor ที่แยกให้บริสุทธิ์แล้วนั้นกลับเข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์เพื่อที่จะพิสูจน์ได้ว่าจะทำให้เซลล์นั้น ๆ มีการตอบสนองได้หรือไม่ ซึ่งมีผู้ทำสำเร็จแล้ว เช่น ผลงานของกลุ่ม Lefkowitz (21) ที่ได้แยก β -adrenoceptor จากเม็ดเลือดแดงของกบ (ได้โปรตีนที่มีการต่อของกรดอะมิโนเป็นเส้นเดียวมวลโมเลกุลประมาณ 58,000) แล้วใส่โมเลกุลของ receptor ที่แยกบริสุทธิ์แล้วเข้าไปใน phospholipid vesicles ก่อนที่จะนำไป fuse เข้ากับเม็ดเลือดแดงของคางคกแอฟริกัน (African clawed toad) ซึ่งไม่มี β -adrenoceptor อยู่ ก่อนแต่มีกลไกในการสร้าง cyclic-AMP อยู่ หลังจากนั้นพบว่าเม็ดเลือดแดงของคางคกแอฟริกันสามารถตอบสนองต่อ catecholamine ซึ่งกระตุ้นให้สังเคราะห์ cyclic-AMP เพิ่มขึ้นได้



รูปที่ 1 แสดงรูปร่างและจุดที่สารต่าง ๆ ออกฤทธิ์ต่อ acetylcholine receptor ที่ได้จากปลากระเบนไฟฟ้า (จาก 4) (A) เป็นภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแสดง 290K pentameric ($\alpha_2\beta\gamma\delta$) ที่อยู่โมเลกุลเดียว หรือ 2 โมเลกุล (B) รูปจำลองแสดงลักษณะโมเลกุลที่อยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ มี ion channel อยู่กลาง (C) รูปจากเครื่องคอมพิวเตอร์แสดงลักษณะเฉลี่ยของรูป pentamer ใน (A) ส่วนหนูนที่มีลูกศรชี้มีขนาดเพิ่มขึ้นเมื่อจับกับ α -bungarotoxin แสดงว่าเป็น α -subunit (D) แสดงจุดที่สารต่าง ๆ ออกฤทธิ์โดย acetylcholine และ α -bungarotoxin จับกับ α -subunit ทั้งสองส่วน และ noncompetitive blockers จับที่กลาง ion channel และจุดรอบ ๆ โมเลกุลติดกับ lipid bilayer

7. Consequences of receptor responses

การตอบสนองของ receptor โดยผ่านการสร้าง second messenger เช่น cyclic-AMP นับได้ว่าเป็นระบบการตอบสนองที่มีการศึกษากันมากที่สุด และมีข้อมูลมากที่สุด จนทำให้งานวิจัยเกี่ยวกับเอนไซม์ adenylate cyclase, protein kinase และ phosphodiesterase เป็นแขนงที่ใหญ่มากที่สุดด้านหนึ่งของวิชาเภสัชวิทยาและชีวเคมี receptor ที่ศึกษากันมากที่สุด คือ β -adrenoceptor เมื่อยาหรือฮอร์โมนกระตุ้นที่ receptor จะมีผลกระตุ้นเอนไซม์ adenylate cyclase ให้เปลี่ยน ATP ไปเป็น cyclic-AMP ซึ่งจะเป็นตัวไปกระตุ้นเอนไซม์ protein kinase ในแต่ละเซลล์ ทำให้มีการตอบสนองตามการทำงานของเซลล์นั้น ๆ (รูปที่ 2)

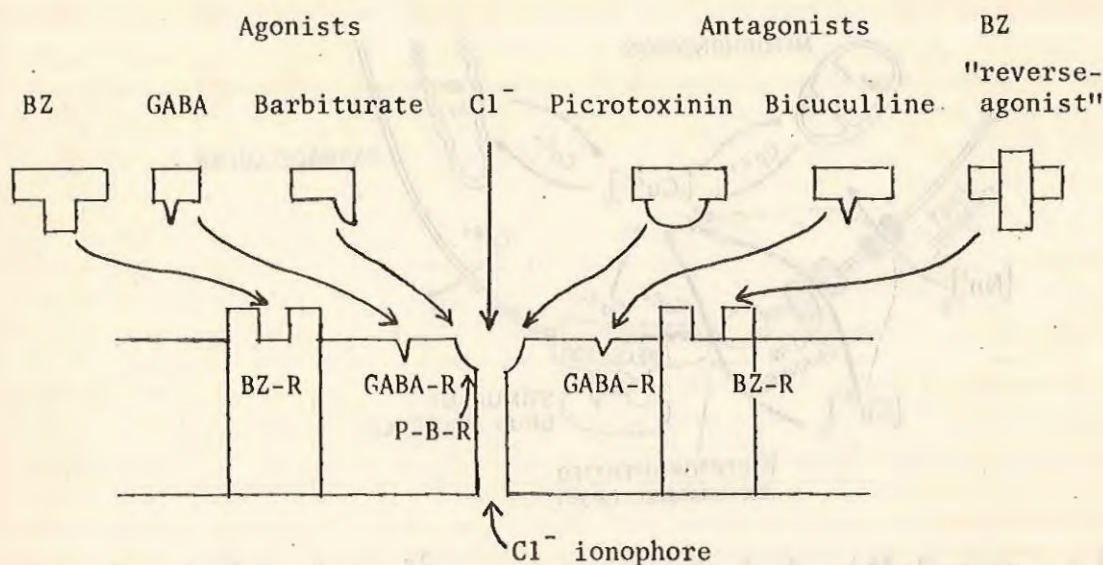


รูปที่ 2 แสดงลำดับของการตอบสนองจากการออกฤทธิ์คือ receptor ผ่านการสร้าง cyclic-AMP; Gs, Gi = GTP binding protein ซึ่งมีผลกระทบและยับยั้ง catalytic unit (C) ตามลำดับ

รายละเอียดของกลไกการควบคุมที่ adenylate cyclase และข้อมูลเกี่ยวกับ phosphorylation ที่โปรตีนต่าง ๆ ซึ่งทำให้เกิดการตอบสนองในเซลล์แต่ละกลุ่มมีบทความที่ตีพิมพ์อยู่แล้วเป็นจำนวนมากในปีที่ผ่านมา (เช่น 22,23)

การตอบสนองผ่าน cyclic-AMP นี้เกี่ยวข้องกับขบวนการของเซลล์หลายเรื่อง เช่น เปลี่ยน membrane permeability, ion movements, glycogenolysis, lipolysis, การสังเคราะห์ การหลั่งและการหดตัวของเซลล์ เป็นต้น

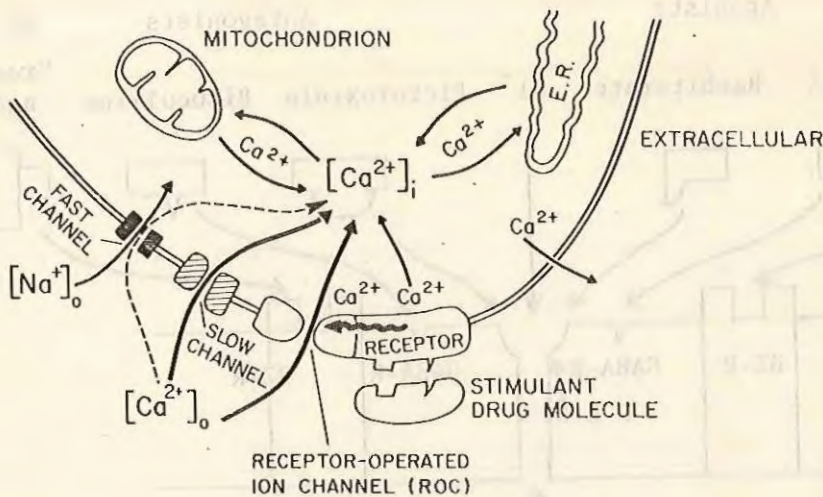
สารส่งสัญญาณประสาทและยาหลายชนิดจับกับ receptor ซึ่งอยู่ติดกับหน่วยของเยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการส่งผ่านของ Na^+ , K^+ หรือ Cl^- เรียกว่า ionophores หรือ channels การจับกับ receptor มีผลทำให้ ionophore ของ ion ชนิดใดชนิดหนึ่งเปิดและเกิด depolarization หรือ hyperpolarization ของเยื่อหุ้มเซลล์ เช่นในกรณีของ acetylcholine (nicotinic) การจับกับ receptor ทำให้เปิด Na^+ - ionophores และเกิด membrane depolarization ในกรณีของสารส่งสัญญาณประสาท γ -aminobutyric acid (GABA) การจับกับ receptor ทำให้เปิด Cl^- - ionophores และเกิด membrane hyperpolarization ซึ่งการส่งสัญญาณประสาทชนิดนี้ทำให้เกิดการยับยั้งที่เซลล์ฝ่ายรับ เช่นการทำหน้าที่เป็นฝ่ายยับยั้งในสมอง



รูปที่ 3. แสดงลักษณะ complex ระหว่าง benzodiazepine receptor (BZ-R), GABA receptor (GABA-R), picrotoxinin-barbiturate receptor (P-B-R) และ Cl^- ionophore การแยก receptor ไว้ 2 ด้านเป็นเพียงข้อสมมุติเท่านั้น ยังไม่มีข้อมูลว่าที่ Cl^- ionophore มี receptor และ subunit ต่างๆจำนวนเท่าใด

การควบคุมที่ Cl^- ionophore อาจมีกลไกหลายอย่างและยาหลายกลุ่มอาจออกฤทธิ์ผ่านทางกลไกนี้ เช่น ยาระงับชัก ยากดสมองกลุ่ม barbiturates, benzodiazepines (รูปที่ 3) ในกรณีของ benzodiazepines เมื่อ 7-8 ปีที่ผ่านมาสามารถพิสูจน์ได้ว่ามี specific binding ของยากลุ่มนี้ที่เชื่อมกับเซลล์ประสาทจากสมองซึ่งมีลักษณะแตกต่างไปจาก receptor ของสารอื่น ๆ ที่พบแล้วจึงเรียกเป็น benzodiazepine receptor ผลการศึกษาทาง electrophysiology แสดงว่ายากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยเร่งการออกฤทธิ์ของ GABA ที่การเปิด Cl^- ionophores การศึกษา ligand binding ในระยะต่อมายืนยันได้ว่า benzodiazepine receptor อยู่ติดกับ GABA receptor และการจับของ benzodiazepine ทำให้การจับของ GABA ดีขึ้น และเปิด Cl^- ionophores ได้ดีขึ้น การละลายและแยก receptor ให้บริสุทธิ์พบว่า benzodiazepine และ GABA receptors จะอยู่ด้วยกันเสมอและ Cl^- ionophores ก็อาจเป็น complex เดียวกัน (รูปที่ 3) GABA และ Cl^- มีผลเพิ่ม benzodiazepine binding และ benzodiazepine มีผลเพิ่ม low affinity GABA binding

การออกฤทธิ์ของ benzodiazepine ที่สังเคราะห์ขึ้นใหม่บางตัว และการออกฤทธิ์ของสารกลุ่ม β -carboline-3-carboxylate ester (β -CCE) ให้ผลตรงกันข้ามกับยากลุ่ม benzodiazepine ที่ทราบมาก่อน (ลด GABA binding, ลดการเปิด Cl^- ionophore แย่งที่

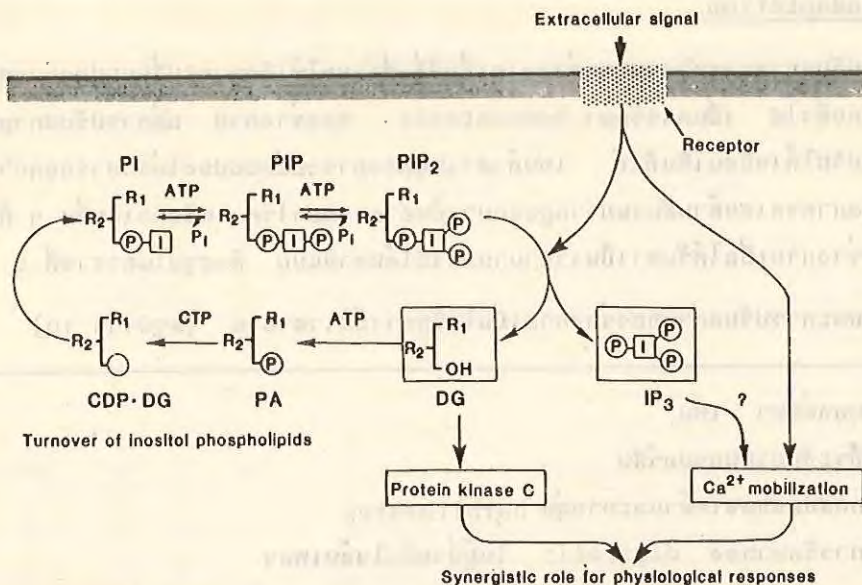


รูปที่ 4 แสดงกลไกที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมระดับ Ca^{2+} ภายในเซลล์ ซึ่งรวมทั้งการผ่านของ Ca^{2+} ที่ fast channel, slow channel และ receptor-operated channel และการปล่อย Ca^{2+} ที่จับอยู่ภายในเซลล์ (จาก 25)

benzodiazepine binding และทำให้เกิดอาการวิตกกังวลหรือชักได้ง่าย) ทำให้มีการเรียกสารกลุ่มนี้เป็น benzodiazepine antagonist มีผู้เสนอว่าน่าจะเรียกเป็น contra-agonist หรือ reverse-agonist เพราะมี activity ในทางตรงกันข้าม (24) การพบยาในกลุ่มนี้ทำให้มีแนวคิดเสนอว่า benzodiazepine receptor น่าจะมีหลายจุดที่ ligand เข้าไปจับซึ่งทำให้เปลี่ยน conformation ในทางที่จะกระตุ้นหรือยับยั้ง GABA binding และการเปิด Cl^- ionophores (24)

การควบคุมการผ่านของ Ca^{2+} ที่เยื่อหุ้มเซลล์ (Ca^{2+} flux) หรือการปล่อย Ca^{2+} ที่จับอยู่กับเยื่อภายในเซลล์ (Ca^{2+} mobilization) เป็นกลไกที่สำคัญที่ยาหลายกลุ่มไปออกฤทธิ์ ทั้งนี้เพราะ Ca^{2+} มีบทบาทต่อการทำงานของเซลล์อย่างกว้างขวาง (ดู 25) การผ่านของ Ca^{2+} เมื่อมีการกระตุ้นที่เยื่อหุ้มเซลล์ในระยะแรกเกิดขึ้นเร็วผ่าน fast channel มีลักษณะเช่นเดียวกับการผ่านของ Na^+ จึงเชื่อว่าเกิดผ่าน Na^+ channels การผ่านระยะต่อมาเกิดขึ้นช้าเรียก slow channel ซึ่งต่างจาก Na^+ channel แต่ถูกยับยั้งโดย Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} และยากลุ่ม calcium antagonists นอกจากนี้ยังมี Ca^{2+} flux ที่เกิดขึ้นได้แม้ไม่มีการกระตุ้นหรือ depolarization แต่เกิดจากยาหรือสารภายในร่างกายออกฤทธิ์คือ receptor ที่เยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งมีผลควบคุมการผ่านของ Ca^{2+} จึงเรียกเป็น receptor-operated ion channel (รูปที่ 4)

มีรายละเอียดของขั้นตอนการตอบสนองอีกหลายทางซึ่งอาจเกิดขึ้นก่อนและเป็นตัวกระตุ้นให้มีการปล่อย Ca^{2+} ที่จับอยู่ภายในเซลล์ หรืออาจเกิดขึ้นหลังจากมีการปล่อย Ca^{2+} หรือต่างมีผล



รูปที่ 5 กลไกระหว่างการกระตุ้นที่ receptor กับ การเปลี่ยนแปลง inositol phospholipid ซึ่งมีผลต่อ Ca^{2+} mobilization และการตอบสนองของเซลล์ตามลำดับ (จาก 26)

ควบคุมซึ่งกันและกัน เช่นการสร้าง cyclic-AMP หรือ prostaglandins (ดู 25) ในปีที่ผ่านมา มีรายงานอีกด้านหนึ่ง ที่เพิ่มขึ้นอย่างมากและทำให้เข้าใจเพิ่มขึ้นเกี่ยวกับกลไกที่ควบคุมการปล่อย Ca^{2+} ภายในเซลล์ อันเป็นการตอบสนองต่อยาและสารภายในร่างกาย นั่นคือกลไกเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงสารกลุ่ม Inositol phospholipids (ดู 26,27) แรกทีเดียว Hokin และ Hokin(28) พบว่า acetylcholine มีผลกระตุ้นการเพิ่ม ^{32}P เข้าไปใน phospholipids ในตับอ่อน ต่อมา มีหลักฐานอีกมากแสดงว่าเซลล์หลายกลุ่มมีการตอบสนองต่อการกระตุ้นโดยมีการเปลี่ยนแปลง phospholipids กลุ่ม inositol และพบว่ากลไกนี้เกี่ยวกับ Ca^{2+} mobilization ข้อมูลในระยะหลัง แสดงได้ว่าเมื่อมีการกระตุ้นที่ receptor จะทำให้มีการสลายของ phosphatidylinositol biphosphate (PIP_2) ให้เป็น 1,2-diacylglycerol (DG) และ inositol 1,4,5-tri-phosphate (IP_3) DG มีผลกระตุ้น protein kinase C ในขณะที่ IP_3 อาจเป็น second messenger ที่ส่งผลให้เกิด Ca^{2+} mobilization (รูปที่ 5)

การออกฤทธิ์ของฮอร์โมนและยา steroid ต่อการสังเคราะห์โปรตีนได้กล่าวถึงแล้วในหัวข้อ localization of receptors ถ้ามีการยืนยันได้จริงว่า receptor ในรูปอิสระของสารกลุ่มนี้อยู่ใน nucleus จริงและไม่ได้อยู่ใน cytoplasm คงจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงตำรา เอกสาร โปสเตอร์ สไลด์ ฯลฯ ในที่ต่าง ๆ ทั่วโลก นับเป็นเรื่องสำคัญทีเดียว งานอีกด้านหนึ่งเกี่ยวกับเรื่องที่มีผู้พยายามศึกษาอยู่หลายกลุ่มคือการหาว่ากลไกที่ receptor เข้าไปจับกับ DNA เพื่อกระตุ้นให้มีการสร้าง m-RNA

8. Receptor adaptation

การปรับสภาพการทำงานของร่างกายเมื่อมีสิ่งที่มีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาเป็นกลไกที่พบได้โดยทั่วไป เป็นการรักษา homeostasis ของร่างกาย แต่การปรับสภาพดังกล่าวนี้อาจมิใช่เป็นการปรับให้เหมือนเดิมก็ได้ เช่นถ้าสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงไม่สามารถถูกกำจัดไป ร่างกายก็อาจปรับสภาพชดเชยด้านอื่นจนปรากฏออกมาเป็นอาการของโรค หรือผลเสียอื่น ๆ ก็ได้ เช่น การปรับสภาพของร่างกายเมื่อได้รับยาเป็นเวลานานอาจมีได้หลายแบบ ดังสรุปในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ลักษณะการปรับสภาพของร่างกายเมื่อได้รับยาเป็นเวลานาน (สรุปจาก 10)

-
1. ลดการตอบสนองต่อยา เช่น
 - ลดฤทธิ์ระงับปวดของมอร์ฟีน
 - ลดผลกดสมองของ เหล้าและยากลุ่ม barbiturates
 - ลดผลการรักษาของ digitalis ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว
 2. อาจเป็นผลในการรักษา หรือเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดผลในการรักษา เช่น
 - การเปลี่ยนแปลงของ receptor หลายชนิดจากการทำ ECT หรือใช้ยารักษาอาการซึมเศร้าเป็นเวลานาน
 - การเพิ่ม 5-HT receptor ใน platelet จากการใช้ยารักษาโรคจิตเป็นเวลานาน
 - การเปลี่ยน adrenoceptor sensitivity จากการใช้ยาลดความดันเลือด
 3. แสดงอาการถอนยาเมื่อหยุดให้ยา
 - อาการถอนยาเสพติดต่าง ๆ (opioids, barbiturates, benzodiazepines, etc.)
 - อาการถอนยาอื่น ๆ (clonidine, β -blockers, corticosteroids)
 4. แสดงผลเสียของยา
 - อาการ tardive dyskinesia จากการใช้ยารักษาโรคจิต
 5. อื่น ๆ เช่น
 - การเปลี่ยน monoamine receptor (α_2 , 5-HT) ใน platelet หลังจากการได้รับยาคุมกำเนิด
-

การปรับสภาพการทำงานที่เกิดขึ้นในระดับเซลล์ประสาท มีกลไกซับซ้อนและอาจเกิดกับ receptor หลายชนิดที่ทำงานเกี่ยวข้องกันอยู่ เช่นกลไกของการลดการตอบสนองต่อยากลุ่ม opioids และการเกิดอาการถอนยา มีข้อมูลที่แสดงว่าอาจเกิดจากการปรับสภาพของการตอบสนองที่ระบบ adenylate cyclase ต่อ opiate receptor หรือการหลั่งของ catecholamines หรือการตอบสนองที่ postsynaptic receptors ของ catecholamine หรือที่ระบบ adenylate cyclase ซึ่งตอบสนองต่อ catecholamines (ดู 29) เป็นต้น

อีกตัวอย่างหนึ่งซึ่งมีผู้สนใจศึกษากันมากคือการตอบสนองต่อยา หรือ ECT ซึ่งเป็นผลในการรักษาผู้ป่วยอารมณ์ซึมเศร้า ความจริงเกี่ยวกับการใช้ยารักษาซึ่งอธิบายเหตุผลที่ชัดเจนยังไม่ได้ คือประสิทธิภาพในการรักษาของยาเหล่านี้จะเริ่มปรากฏก็ต่อเมื่อใช้ยาคติดต่อกันไปประมาณ 2 สัปดาห์ การออกฤทธิ์ของยาเช่น tricyclic antidepressants ซึ่งยับยั้ง uptake ของ norepinephrine และ/หรือ serotonin เกิดภายในวันแรกที่ได้รับยา มีเหตุการณ์ต่อเนื่องอย่างไรจึงต้องรอถึง 2 สัปดาห์เพื่อจะเกิดผลในการรักษา ยากลุ่มใหม่หลายตัวที่ทดลองทางคลินิกแล้วว่าได้ผลในการรักษาผู้ป่วยอารมณ์ซึมเศร้า พบว่ามีกลไกการออกฤทธิ์โดยมิได้เพิ่มระดับ amine หรือยับยั้ง uptake เลย ข้อมูลเหล่านี้ทำให้เป็นที่สงสัยว่าทั้ง ECT, tricyclic antidepressants และยากลุ่มใหม่ดังกล่าวแล้วนี้มีผลในระยะยาวอย่างไรซึ่งสัมพันธ์กับผลในการรักษา ข้อมูลเท่าที่มีอยู่มีลักษณะที่ยืนยันได้ในบางเรื่องเช่น การลดจำนวน β -adrenoceptor ในสมองบางส่วน α_2 -adrenoceptor และ 5-HT receptor ก็อาจลดลง (ดู 10,30) แสดงว่าอาจมีการปรับสภาพการทำงานของ receptors ในลักษณะประสานกันระหว่างระบบของ norepinephrine, serotonin, ฮอร์โมนและสารที่หลั่งออกมาพร้อมกับ amine เหล่านี้ รวมทั้งลักษณะทางเคมี-ฟิสิกส์ของเยื่อหุ้มเซลล์เองด้วย (30)

กลไกระดับโมเลกุลที่เกิดขึ้นเมื่อมีการปรับสภาพการทำงานของ receptor ก็มีผู้ศึกษากันมาก (ดู 4,22,31,32) ตัวอย่างเช่นการควบคุมที่ β -adrenoceptor-adenylate cyclase พบว่าแม้ในการทดลองระดับเซลล์ การเพิ่ม cyclic-AMP โดย agonist จะแสดงได้เพียงชั่วคราวเท่านั้น ถึงจะยังคงมีระดับ agonist เท่าเดิม แต่ระดับของ cyclic-AMP จะลดลงมาเกือบเท่าระดับปกติภายในเวลา 30-60 นาที (รายละเอียดการควบคุมการทำงานของ adenylylase โปรดดูเอกสาร 22) การเปิด ion channels เนื่องจากการกระตุ้นที่ acetylcholine receptor ก็พบว่าเกิดการปรับสภาพการทำงานได้เช่นกันและลดการตอบสนองต่อ agonist ภายในเวลาทั้งแบบสั้น (นาที) และยาวได้ นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนแปลงได้ที่ขั้นตอนการสังเคราะห์โมเลกุลของ receptor การนำโมเลกุลเข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์ เมตาโบลิซึมเพื่อรักษาสภาพการทำงานของ receptor และขั้นอื่น ๆ ซึ่งทั้งหมดนี้อาจเกี่ยวข้องกับการทำงานหลายอย่างของสมอง เช่น เรื่องเกี่ยวกับการเรียนรู้ต่าง ๆ น่าจะอธิบายได้โดยการควบคุมการทำงานของ receptor เหล่านี้ (4)

บทสรุป

ตัวอย่างการศึกษาเกี่ยวกับ receptor ที่ได้กล่าวมาแล้วนี้ เป็นเพียงการพิจารณาอย่างกว้าง ๆ ว่ามีผลการศึกษาด้านใดบ้างที่มีข้อมูลเพิ่มขึ้นอย่างมากในระยะสิบกว่าปีที่ผ่านมา ทั้งนี้ยังมีการศึกษาในอีกหลายด้านที่มีได้น่ามากล่าวถึง และแน่นอนที่สุด จาก ปริมาณงานมหาศาลเหล่านี้ก็ย่อมมีคำถามได้ว่า ทั้งหมดนี้ได้ทำให้มีความรู้ความเข้าใจที่นำมาใช้ประโยชน์ได้แล้วนักน้อยเพียงใด เช่น ได้นำมาพัฒนายาใหม่ วิธีการรักษาโรคแบบใหม่ หรือการใช้ยาที่มีอยู่แล้วในการรักษาโรคอย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นหรือไม่ คำตอบในเรื่องเหล่านี้ในตัวอย่างบางเรื่องที่ได้กล่าวมาแล้วจะเห็นได้ชัดเจน เช่น การแสวงหา agonist และ antagonist ที่มีเฉพาะหรือเลือกออกฤทธิ์ต่อ receptor

กลุ่มย่อยตามที่ต้องการ ซึ่งจะทำให้สามารถเลือกรักษาหรือแก้ไขเฉพาะอาการที่สัมพันธ์กับ receptor กลุ่มย่อยนั้น ๆ เป็นต้น แต่สิ่งที่สำคัญไม่น้อยไปกว่าการใช้ประโยชน์ทางการรักษาจากยาคือการใช้อย่างเป็นเครื่องมือในการศึกษาทางสรีรวิทยา ซึ่งเราต้องยอมรับว่าได้ทำให้เราเข้าใจลักษณะการทำงานของระบบต่าง ๆ ภายในร่างกายเราเพิ่มขึ้นอย่างมากในไม่กี่ปีที่ผ่านมา แต่ก็ยังมีรายละเอียดอีกมากที่ท้าทายความสามารถของมนุษย์ให้ศึกษาต่อไป โดยหวังว่าเราจะสามารถเข้าใจมนุษย์ด้วยกันได้ดีขึ้นในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Kenakin, T.P. The classification of drugs and drug receptors in isolated tissues. *Pharmacol. Rev.* 36:165-222, 1984.
2. Melchiorre, C. Highlights in receptor research. *Trends Pharmacol. Sci.* 5:253-256, 1984.
3. Snyder, S.H. Drug and neurotransmitter receptors in the brain. *Science* 224:22-31, 1984.
4. Changeux, J-P., Devillers-Thiery, A. and Chemouilli, P. Acetylcholine receptor : an allosteric protein. *Science* 225:1335-1345, 1984.
5. McKinney, M. and Richelson, E. The coupling of the neuronal muscarinic receptor to responses. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 24:121-146, 1984.
6. Salama, A.I. Editor : Presynaptic Modulation of Postsynaptic Receptors in Mental Diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* Vol. 430, 1984.
7. Molinoff, P.B. α - and β -adrenergic receptor subtypes : properties, distribution and regulation. *Drugs* 28 (Suppl.2):1-15, 1984.
8. Stoof, J.C. and Kebabian, J.W. Two dopamine receptors : biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sci.* 35:2281-2296, 1984.
9. Goldstein, A and James, I.F. Multiple opioid receptors : criteria for identification and classification. *Trends Pharmacol. Sci.* 5:503-505, 1984.
10. Grahame-Smith, D.G. Pharmacological adaptive responses occurring during drug therapy and in disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 6:38-41, 1985.
11. มติตร กลางกัลยา. Basic assumptions in the analysis of drug-receptor interaction. *วารสารเภสัชวิทยา* 3:1-4, 1981.
12. มติตร กลางกัลยา. หลักการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระบบสารส่งสัญญาณประสาทในสมอง. *วารสารเภสัชวิทยา* 6:145-150, 1984.

13. Laduron, P. More binding, more fancy. *Trends Pharmacol. Sci.* 4:333-335, 1983.
14. Burgisser, E. Radioligand-receptor binding studies : what's wrong with the Scatchard analysis ? *Trends Pharmacol. Sci.* 5:142-144, 1984.
15. Fowler, C.J. Receptor binding studies : yet more cause for caution. *Trends Pharmacol. Sci.* 5:498-499, 1984.
16. Bielkiewicz, B. and Cook, D. Specificity in nonspecific binding. *Trends Pharmacol. Sci.* 6:93-94, 1985.
17. Langer, S.Z. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol. Rev.* 32:337-362, 1981.
18. Laduron, P.M. Lack of direct evidence for adrenergic and dopaminergic autoreceptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 5:459-461, 1984.
19. King, W.J. and Greene, G.L. Monoclonal antibodies localize oestrogen receptor in the nuclei of target cells. *Nature* 307:745-747, 1984.
20. Welshons, W.V., Lieverman, M.E. and Gorski, J. Nuclear localization of unoccupied oestrogen receptors. *Nature* 307:747-749, 1984.
21. Cerione, R.A., Strulovici, B., Benovic, J.L., Lefkowitz, R.J. and Caron, M.G. Pure β -adrenergic receptor : the single polypeptide confers catecholamine responsiveness to adenylate cyclase. *Nature* 306:562-566, 1983.
22. Schramm, M. and Selinger, Z. Message transmission : receptor controlled adenylate cyclase system. *Science* 225:1350-1356, 1984.
23. Nestler, E.J., Walaas, I. and Greengard, P. Neuronal phosphoprotein : physiological and clinical implications. *Science* 225:1357-1364, 1984.
24. Martin, I.L. The benzodiazepine receptor : functional complexity. *Trends Pharmacol. Sci.* 5:343-347, 1984.
25. Rubin R.P. Calcium and Cellular Secretion. Plenum Press, New York, 1982.
26. Nishizuka, Y. Turnover of inositol phospholipids and signal transduction. *Science* 225:1365-1370, 1984.
27. Berridge, M.J. and Irvine, R.F. Inositol triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature* 312:315-321, 1984.
28. Hokin, M.R. and Hokin, L.E. Enzyme secretion and the incorporation of p^{32} into phospholipides of pancreas slices. *J. Biol. Chem.* 203:967-977, 1953.

29. มหิตร กลางกัลยา. การใช้ยารักษาผู้ติดยากลุ่มมอร์ฟิน. วารสารเภสัชวิทยา 4:95-114, 1981.
30. Racagni, G. and Brunello, N. Transynaptic mechanisms in the action of antidepressant drugs. Trends Pharmacol. Sci. 5:527-531, 1984.
31. Harden, T.K. Agonist-induced desensitization of the β -adrenergic receptor-linked adenylate cyclase. Pharmacol. Rev. 35:5-32, 1983.
32. Black, I.B., Adler, J.E., Dreyfus, C.F., et al. Neurotransmitter plasticity at the molecular level. Science 225:1266-1270, 1984.

วารสารเภสัชวิทยา

วารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ตีพิมพ์ทุก 3 เดือน

ท่านสมาชิกทุกท่านเป็นเจ้าของวารสาร โปรดช่วยกันเสริมสร้างวารสารของเราให้ได้มาตรฐาน เพื่อเป็นผลงานและชื่อเสียงของสมาคมโดยส่วนรวม วารสารจะมีประโยชน์ต่อสมาชิกเพียงใด ขึ้นอยู่กับความร่วมมือจากท่าน วิชาเภสัชวิทยาและนักเภสัชวิทยาจะมีประโยชน์ต่อสังคมเพียงใด ขึ้นอยู่กับการกระทำของเราทุกคน

โปรดส่งบทความทางวิชาการ ข้อเสนอแนะ หรือข้อคิดเห็น อันจะเป็นประโยชน์ต่อการจัดทำวารสาร มาถึงคณะบรรณาธิการได้ตลอดเวลา สำหรับท่านที่ต้องการส่งต้นฉบับเพื่อตีพิมพ์ในวารสาร โปรดอ่าน "คำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร" เพื่อที่เรื่องของท่านจะได้รับการตีพิมพ์โดยเร็ว เรื่องที่ได้รับการพิจารณาของคณะบรรณาธิการอย่างน้อยสองท่าน และจะแจ้งให้ผู้เขียนทราบภายใน 1 เดือน ถึงการรับตีพิมพ์ และ/หรือ ข้อควรแก้ไข