

SY8 กลไกการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน: แนวโน้มการวิจัยในปัจจุบันและอนาคต

อ.สพ.ญ.ดร.ศิรินทร หยิบโซคอนันต์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

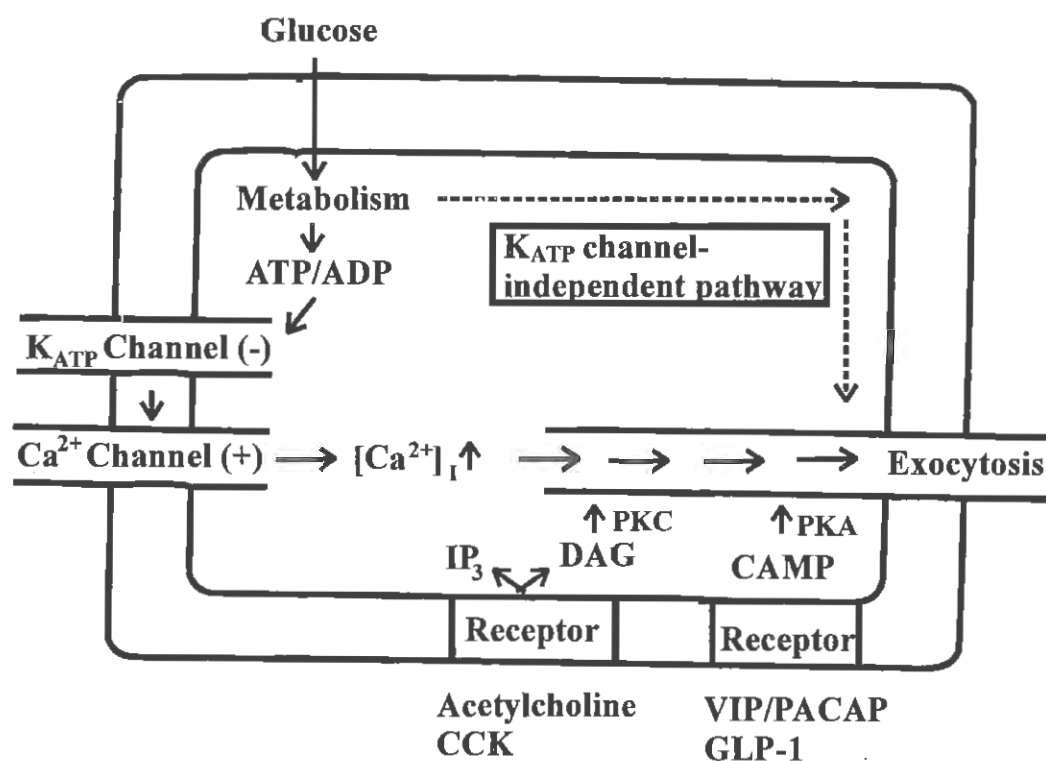
การกระตุ้นหรือยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินจาก β -cell ของตับอ่อน ขึ้นอยู่กับสิ่งที่มีมากระตุ้น น้ำตาลกลูโคสเป็นตัวกระตุ้นตามธรรมชาติที่สำคัญที่สุดที่ทำให้เกิดการหลั่งอินซูลิน นอกจากนี้ฮอร์โมน สารสื่อประสาท หรือ ออกตาซอยส์บางชนิด เช่น กลูคาگون, glucagon-like peptide (GLP) acetylcholine และ β -adrenergic agonist มีผลกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน ในขณะที่ฮอร์โมน somatostatin epinephrine หรือ norepinephrine ที่ออกฤทธิ์ต่อตัวรับชนิด α_2 -adrenergic, PGE_2 , Pancreastatin และ peptide YY ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน ปัจจุบันกลไกการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินที่สำคัญอย่างน้อย 4 ชนิด (รูปที่ 1) คือ

1. กลไกที่เกี่ยวข้องกับการเกิด depolarization ของผนัง β -cell โดยภาวะที่มีน้ำตาลในเลือดสูงจะส่งผลทำให้เพิ่มระดับของ ATP ในเซลล์ ทำให้ ATP-Sensitive Potassium channel (K_{ATP}) ปิด ส่งผลให้โปแตสเซียมเคลื่อนเข้าสู่เซลล์ได้ลดลงเกิด depolarization ของ β -cell และเกิดการเปิดของ Voltage Dependent L-type Calcium Channel (VDCC) ตามมาทำให้แคลเซียมเคลื่อนเข้าสู่ภายในเซลล์เพิ่มมากขึ้นระดับของแคลเซียมที่เพิ่มสูงขึ้นจะกระตุ้นให้มีการหลั่งของฮอร์โมนอินซูลินจาก islet vesicles เข้าสู่กระแสเลือด ด้วยกระบวนการ exocytosis

นอกจากนี้กรดอะมิโนบางชนิด เช่น arginine จะกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน โดยกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเกิด depolarization ของ β -cells โดยการเคลื่อนตัวของกรดอะมิโนซึ่งเป็นประจุบวกจำนวนมากเข้าสู่ภายในเซลล์ส่งผลทำให้เกิด depolarization ของ β -cells และเกิดการเคลื่อนของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ผ่านทาง VDCC ที่เปิดออกโดยไม่เกี่ยวข้องกับการปิดของ K_{ATP} channels ระดับแคลเซียมที่เพิ่มสูงขึ้นจะกระตุ้นให้เกิดการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน

สำหรับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่ม sulfonylureas เช่น tolbutamide, tolazamide, glipizide, glyburide, glicazide และ glimepiride ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินด้วยกลไกที่เกี่ยวข้องกับการปิด K_{ATP} channel ดังกล่าวข้างต้น

2. กลไกที่ไม่เกี่ยวข้องกับการปิดของ K_{ATP} channel ของน้ำตาลกลูโคสหรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า การออกฤทธิ์ที่ปลายทาง (distal effect) ของน้ำตาลกลูโคส โดยน้ำตาลกลูโคสจะกระตุ้นการหลั่งของฮอร์โมนอินซูลินได้โดยขบวนการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมภายในเซลล์ หรือเกิดขึ้นภายหลังจากการเพิ่มระดับของแคลเซียม และการเพิ่มของตัวนำข่าวสารที่สอง (2^{nd} messenger) เช่น protein kinase C (PKC) และ adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate (cAMP) เป็นต้น การที่กล่าวว่าน้ำตาลกลูโคสสามารถกระตุ้นการหลั่งของฮอร์โมนอินซูลินได้โดยผ่านกระบวนการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการปิดของ K_{ATP} channel ได้นั้นเนื่องจาก sulfonylurea ซึ่งออก



รูปที่ 1 แสดงกลไกการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินที่สำคัญ 4 ชนิด

ฤทธิ์เป็นตัวปิด K_{ATP} channel และ diazoxide ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการเปิดของ K_{ATP} channel ไม่มีผลใดๆ ต่อการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินของน้ำตาลกลูโคสในภาวะที่เซลล์ขาดแคลเซียมอย่างรุนแรง กลไกที่แท้จริงของกระบวนการนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ยกเว้นเพียงแต่ว่าต้องมีการกระตุ้นจากน้ำตาลกลูโคส อย่างไรก็ตาม กลไกนี้จะกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินด้วยกระบวนการ exocytosis ตามปกติ เพราะสามารถถูกยับยั้งโดย norepinephrine

นอกจากน้ำตาลกลูโคสที่สามารถกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินได้โดยผ่านกลไกนี้แล้วฮอร์โมนบางชนิดเช่น vasoactive intestinal peptide (VIP), pituitary adenylyl cyclase-activating peptide (PACAP) และ carbachol รวมทั้งกรดไขมัน ชนิด arachidonic ก็สามารถกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินผ่านกลไกนี้ได้เช่นกัน

3. กลไกการกระตุ้นเอนไซม์ phospholipase C- β โดยผ่านทาง pertussis toxin (PTX)-insensitive G proteins ซึ่งจะมีผลทำให้เพิ่มการสร้างตัวนำข่าวสารที่สองคือ inositol trisphosphate (IP_3) และ diacyl glycerol (DAG) IP_3 ที่เพิ่มขึ้นจะกระตุ้นให้มีการหลั่งแคลเซียมออกจากแหล่งเก็บแคลเซียมภายในเซลล์ หรือ endoplasmic reticulum มีผลทำให้ระดับแคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มสูงขึ้น ส่วน DAG จะกระตุ้น PKC ซึ่งอาจจะมีผลทำให้ยับยั้งหรือ

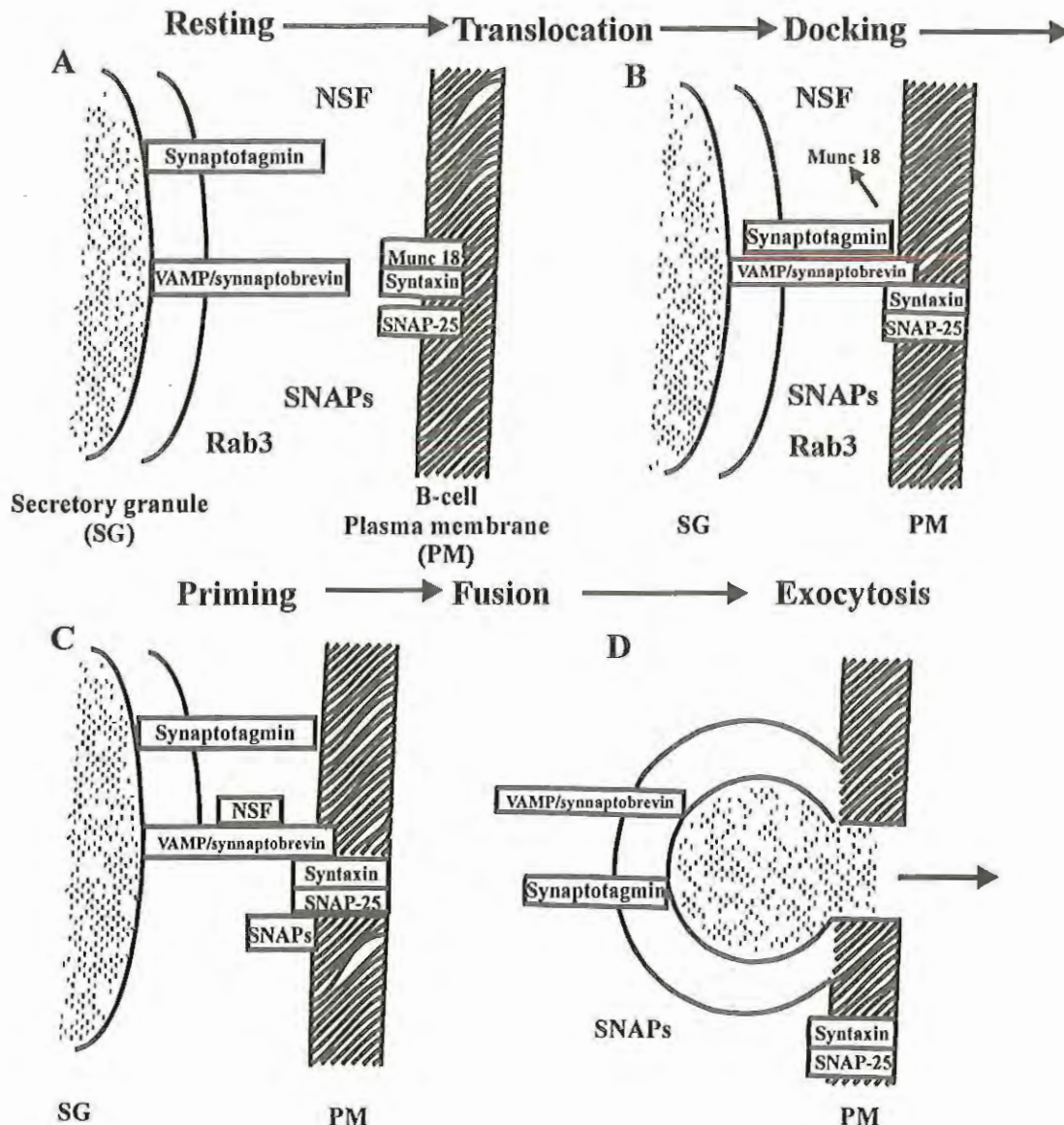
กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินเพิ่มมากขึ้น ตัวอย่างฮอร์โมนที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกนี้ คือ acetylcholine และ cholecystokinin

4. กลไกการกระตุ้นเอนไซม์ adenylyl cyclase โดยผ่านทาง cholera toxin-sensitive G proteins หรือ G_s มีผลทำให้ cAMP เพิ่มจำนวนขึ้น จากนั้น cAMP จะทำหน้าที่เป็นตัวนำข่าวสารที่สองไปกระตุ้น protein kinase A (PKA) ให้ active จากนั้น PKA ที่ active จะทำให้ระดับแคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มสูงขึ้นเล็กน้อย และทำให้เกิดการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินจำนวนมากออกมาจาก islet vesicles ตัวอย่างฮอร์โมนที่ออกฤทธิ์ผ่านทางกลไกนี้ คือ VIP, PACAP และ GLP-1

ยากลุ่ม Oral hypoglycemic agents ที่มีใช้ในปัจจุบัน เช่น sulfonylureas (glimepiride, tolbutamide และ glipizide เป็นต้น) และ nonsulfonylurea (Repaglinide) ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นผ่านกลไกการปิด K_{ATP} channel ส่วนยาในกลุ่มอื่น เช่น Acarbose จะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ α -glucosidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการย่อยแป้ง และน้ำตาลโมเลกุลใหญ่ให้เป็นน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวในลำไส้เล็ก ทำให้การดูดซึมคาร์โบไฮเดรตช้าลง ส่งผลลดระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังจากรับประทานอาหาร ยากลุ่มอนุพันธ์ของ Biguanide เช่น Metformin จะออกฤทธิ์โดยลดการสร้างน้ำตาลกลูโคสในตับ เพิ่มความไวของเนื้อเยื่อต่อฮอร์โมนอินซูลิน และการดูดซึมน้ำตาลในลำไส้เล็ก ส่วนยากลุ่มสุดท้ายที่มีใช้ในปัจจุบันเป็นยากลุ่มใหม่ที่กำลังอยู่ระหว่างการศึกษาวิจัยทางคลินิก เช่น ciglitazone troglitazone, pioglitazone และ englitazone ซึ่งยาเหล่านี้จะทำให้เนื้อเยื่อเป้าหมายเพิ่มความไวต่ออินซูลิน ยาจะเสริมฤทธิ์ของอินซูลินในการเพิ่มการจับกลูโคส ทั้งในกล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อไขมัน และจะลดการสร้างกลูโคสจากตับด้วย โดยฤทธิ์เหล่านี้จะไม่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มการหลั่งของฮอร์โมนอินซูลิน

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นมีเพียงยากลุ่มเดียวที่ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน และการออกฤทธิ์ก็เป็นการออกฤทธิ์โดยผ่านทางกลไกเดียว คือ กลไกการปิด K_{ATP} channel ทำให้เกิด depolarization ของ ผนัง β -cells ตามมา ดังนั้นแนวโน้มการวิจัยในปัจจุบันรวมทั้งในอนาคตจึงมุ่งเน้นการศึกษา และทำความเข้าใจให้ลึกซึ้งยิ่งขึ้นเกี่ยวกับกลไกอื่น ๆ อีก 3 ชนิดของการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน ซึ่งจำเป็นต้องอาศัยเครื่องมือ และ model ของสัตว์หรือเซลล์ที่เหมาะสมสำหรับการศึกษา model ยกตัวอย่างเช่น การศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของ PKC ชนิดต่าง ๆ ในการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินที่สำคัญ คือการ down regulation PKC ชนิด conventional และ novel isoforms ด้วยการ treat cells หรือ islets เป็นระยะเวลานานด้วยสาร phorbol esters ซึ่งทราบว่าออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ PKC หรือการ transfect β -cells ด้วย antisense nucleotide sequences เพื่อป้องกันไม่ให้ PKC ชนิดนั้น ๆ ทำงานหรือปรากฏบนเซลล์ที่ต้องการศึกษา รวมทั้งการใช้ transgenic animal models ที่ถูกดัดยีนส์ที่ express PKC ออกไป

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการกระตุ้นผ่านทาง G_s ซึ่งเป็น cholera toxin sensitive G proteins ส่งผลไปกระตุ้น cAMP/PKA signal ใน β -cells นั้น จะอาศัยการใช้สารเคมีที่สามารถยับยั้งการทำงานของ cAMP หรือ PKA โดยตรง รวมทั้งการให้เซลล์ หรือ islets ได้รับการกระตุ้นด้วย cholera toxin เป็นระยะเวลานาน ๆ จนทำให้ G_s ไม่ทำงานได้



รูปที่ 2 แสดงขบวนการเกิด exocytosis ภายใน β - cells ของตับอ่อน

การศึกษาเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ที่ปลายทางของ agonist หรือ การกระตุ้นโดยตรงที่ขบวนการ exocytosis ทำให้เกิดการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินออกมานั้นเป็นข้อมูลล่าสุดเพิ่มเริ่มมีการศึกษากันได้ไม่นานนัก โดยอาศัยข้อมูลพื้นฐานจากการทำงานของระบบประสาทในยีสต์ ซึ่งเป็นสัตว์เซลล์เดียวขนาดใหญ่ จึงพอสรุปได้ว่าขบวนการเกิด exocytosis ประกอบด้วยขั้นตอนหลัก 4 ประการ (ดังรูปที่ 2) คือ

1. เมื่อ β -cells ถูกกระตุ้นแล้ว granules ที่เก็บสะสมอินซูลินภายในจะเคลื่อนตัวมาใกล้กับ plasma membrane (Translocation)
2. เมื่อ granule เคลื่อนตัวมาใกล้กับผนังเซลล์แล้ว จะมีการรวมตัวกันของโปรตีนบางชนิดที่ผนังเซลล์ และ granule (Docking)
3. granules จะอยู่ในสภาพที่เตรียมพร้อมที่จะหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน (Priming)

4. มีการรวมตัวของ granule เข้ากับผนังเซลล์ (Fusion) และเกิดการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินออกจากเซลล์ (Exocytosis)

ภายหลังจากขั้นตอนที่ 4 แล้ว จะเกิดการ endocytosis ของ granules กลับเข้าไปภายในเซลล์ และมีสร้างฮอร์โมนอินซูลินเพื่อเก็บสะสมฮอร์โมนไว้ภายใน granule ขึ้นอีกครั้ง เพื่อรอการกระตุ้นครั้งต่อไป ในขบวนการเกิด exocytosis นี้เกี่ยวข้องกับโปรตีนมากมายหลายชนิดซึ่งจะไม่สามารถกล่าวในที่นี้ อย่างไรก็ตามการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับกลไกการกระตุ้นโดยตรงที่ ขบวนการ exocytosis นี้จะเป็นการศึกษาถึงบทบาทหน้าที่ของโปรตีนต่าง ๆ เหล่านี้ รวมถึงการกระตุ้นหรือยับยั้งที่โปรตีนตัวใดตัวหนึ่งหรือหลายตัวที่เกี่ยวข้องแล้วมีผลทำให้เกิดการยับยั้งหรือกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินตามมา

การศึกษาและความพยายามที่จะเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินนี้จะเป็นความรู้พื้นฐานไปสู่การพัฒนาและวิธีการรักษาโรคเบาหวานที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Jones P, persaud S. Protein Kinases, Protein Phosphorylation , and the regulation of insulin secretion from panereatic β -cells. *Endoorine Reviews* 1998; 19 : 429 - 461.
2. Armstrong L. An evaluation of new Oral hypoglycemic agents. *Topics in Drug Therapy* 1996; 38: 1 - 18
3. Sharp Gw. Mechanisms of inhibition of insulin release. *AM J Physiol* 1996; 271 : C1781-C1799.
4. Sudhoff TC. The synaptic vesicle cycle : a cascade of protein - protein interaction. *Nature Lond*, 1995; 375 : 645 - 653.
5. Howell, SL. Regulation of insulin secretion. In : *Dialeetes Clinical Science in Practice* (Eds. Leslie , R.D.G.& Robbins , D.C.) Cambridge University Press , 1-14.