



วารสาร ไทยโภชนาการ

ปีที่ 3 ฉบับเดือนกันยายน พ.ศ. 2549 (หน้า 1-11)

บทความเป็นวิทยาทาน สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



Stearoyl-CoA desaturase: เป้าหมายใหม่ในการพัฒนายารักษาภาวะอ้วนเกิน (Stearoyl CoA desaturase: A new target for obesity treatment)

ภก.อ.ดร.วิเชียร ลีลาสง่าลักษณ์

ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0609-02

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 กันยายน พ.ศ. 2549

วันที่หมดอายุ: 1 กันยายน พ.ศ. 2551

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. บอกหน้าที่ของเอนไซม์ stearoyl-CoA desaturase ได้
2. อธิบายบทบาทของเอนไซม์ stearoyl-CoA desaturase ในกระบวนการสังเคราะห์กรดไขมันอิ่มตัว และกระบวนการเผาผลาญกรดไขมันเพื่อสร้างพลังงานได้
3. อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างเอนไซม์ stearoyl-CoA desaturase กับเลปติน (leptin) ในการควบคุมน้ำหนักตัวของร่างกายได้
4. อธิบายบทบาทของเอนไซม์ stearoyl-CoA desaturase ในการเกิดพยาธิสภาพของกลุ่มอาการทางกระบวนการแปรรูปไขมัน (metabolic syndrome) ได้

บทคัดย่อ

Stearoyl-CoA desaturase (SCD) เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์กรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิดที่มีพันธะคู่ในโมเลกุล 1 พันธะ ซึ่งเป็นกรดไขมันชนิดที่จำเป็นสำหรับกระบวนการสังเคราะห์ไขมันหลายชนิดในร่างกาย เช่น คอเลสเตอรอล นอกจากนี้ SCD ยังมีบทบาทสำคัญในการควบคุมกระบวนการแปรรูปไขมัน จากการศึกษพบว่า สัตว์ทดลองที่ขาด SCD มีการสังเคราะห์ไขมันในร่างกายน้อยลง แต่มีการเผาผลาญไขมันในร่างกายเพื่อสร้างพลังงานมากขึ้น ดังนั้น SCD จึงเป็นเป้าหมายใหม่ในการพัฒนายารักษาภาวะอ้วนเกิน

การยับยั้งการทำงานของ SCD นอกจากจะมีผลทำให้น้ำหนักตัวลดลง เพราะร่างกายมีการใช้พลังงานมากขึ้นแล้ว ยังสามารถป้องกันหรือรักษาโรคเรื้อรังหลายชนิดที่มีผลสืบเนื่องมาจากภาวะอ้วนเกิน เพราะร่างกายมีการสังเคราะห์ไขมันน้อยลง

คำสำคัญ

stearoyl-CoA desaturase, obesity, metabolic syndrome, energy expenditure

บทนำ

ภาวะอ้วนเกิน (obesity) หมายถึง ภาวะที่บุคคลมีไขมันสะสมในเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) ในร่างกายมากเกินไป¹ วิธีวินิจฉัยภาวะอ้วนเกินที่นิยมใช้ที่สุดในปัจจุบันคือการคำนวณดัชนีมวลกาย (body mass index หรือ BMI) โดยการหารน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัมด้วยส่วนสูงเป็นเมตรยกกำลังสอง หากบุคคลใดมีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 30.0 กิโลกรัม/เมตร² บุคคลนั้นถือว่าเป็นบุคคลอ้วนเกิน (obese)¹ ภาวะอ้วนเกินเป็นภาวะที่ก่อให้เกิดปัญหาทางการแพทย์และสาธารณสุขทั้งในประเทศที่พัฒนาแล้วและประเทศที่กำลังพัฒนา² ทั้งนี้เป็นเพราะภาวะอ้วนเกินเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคเรื้อรังหลายชนิด เช่น โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคความดันเลือดสูง และโรคตับแข็งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)³⁻⁴ โดยทั่วไป บุคคลอ้วนเกินมักป่วยเป็นโรคเรื้อรังต่างๆ เหล่านี้หลายโรคในเวลาเดียวกัน ซึ่งอาจเรียกกลุ่มอาการของโรคเรื้อรังนี้ว่า “กลุ่มอาการทางกระบวนการแปรรูปของ (metabolic syndrome)” หรือ “กลุ่มอาการเอกซ์ (syndrome X)”²

เนื่องจากภาวะอ้วนเกินเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคเรื้อรังหลายชนิด ดังนั้น การป้องกันหรือรักษาภาวะอ้วนเกินจึงสามารถลดอุบัติการณ์ (incidence) ของการเกิดโรคเรื้อรังต่างๆ ที่มีผลสืบเนื่องมาจากภาวะอ้วนเกินได้ การรักษาภาวะอ้วนเกินมี 2 วิธีใหญ่ๆ คือ การรักษาโดยไม่ใช้ยา (nonpharmacological approaches) เช่น การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การรับประทานอาหาร และการรักษาโดยใช้ยาชนิดต่างๆ เช่น diethylpropion, phentermine, sibutramine, orlistat ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะมียาที่ใช้รักษาภาวะอ้วนเกินให้เลือกใช้หลายชนิด แต่ยาเหล่านี้มีข้อด้อยหลายประการ ประการแรก ยาบางชนิดมีผลไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถทนได้ ตัวอย่างเช่น diethylpropion และ phentermine ทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับและใจสั่น ส่วน orlistat ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถกลืนอุจจาระและเกิดภาวะอุจจาระมีไขมันมาก (steatorrhea) ประการที่สอง ยาบางชนิดเช่น diethylpropion และ phentermine อาจทำให้เกิดการเสพติดได้ ประการสุดท้าย ยาส่วนใหญ่มีประสิทธิภาพในการควบคุมน้ำหนักระหว่างที่ผู้ป่วยใช้ยาเท่านั้น หากผู้ป่วยหยุดใช้ยา ผู้ป่วยมักมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น⁵ ด้วยเหตุนี้ นักเภสัชวิทยาจึงพยายามศึกษาเป้าหมายใหม่ในการพัฒนายาที่ใช้รักษาภาวะอ้วนเกิน เพื่อให้ได้ยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาสูงขึ้น และมีผลไม่พึงประสงค์น้อยลง จากการศึกษาพบว่า เอนไซม์

stearoyl-CoA desaturase (SCD) เป็นเป้าหมายที่น่าสนใจเป้าหมายหนึ่งในการพัฒนายาที่ใช้รักษาภาวะอ้วนเกิน เพราะนอกจาก SCD จะมีบทบาทสำคัญในกระบวนการแปรรูปอนุ (metabolism) ของไขมันแล้ว SCD ยังมีส่วนร่วมในกระบวนการเกิดโรคเรื้อรังบางชนิดที่มีผลสืบเนื่องมาจากภาวะอ้วนเกิน เช่น โรคเบาหวาน เป็นต้น

Stearoyl-CoA desaturase (SCD)

Stearoyl-CoA desaturase (SCD) เป็นเอนไซม์ใน endoplasmic reticulum (ER) ที่ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์กรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิดที่มีพันธะคู่ (double bond) ในโมเลกุลเพียง 1 พันธะ (monounsaturated fatty acids [MUFAs]) จากกรดไขมันอิ่มตัว (saturated fatty acids) โดย SCD จะทำงานร่วมกับเอนไซม์ FAD (flavoprotein-NADH-dependent cytochrome *b5* reductase) และ cytochrome *b5* ในการเปลี่ยนพันธะเดี่ยว (single bond) ระหว่างอะตอมของคาร์บอนตำแหน่งที่ 9 และ 10 ของกรดไขมันอิ่มตัวไปเป็นพันธะคู่⁶⁻⁷ กรดไขมันอิ่มตัวที่เป็นซับสเตรต (substrate) สำคัญของ SCD คือ stearoyl-CoA และ palmitoyl-CoA ซึ่งจะถูกรับโดย SCD เปลี่ยนแปลงเป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัว oleoyl-CoA และ palmitoleoyl-CoA ตามลำดับ⁶ กรดไขมันไม่อิ่มตัวทั้ง 2 ชนิดนี้ เป็นกรดไขมันที่ร่างกายจำเป็นต้องใช้ในการสังเคราะห์ไขมันหลายชนิด เช่น ฟอสโฟลิพิด (phospholipids) ซึ่งเป็นองค์ประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane), ไตรกลีเซอไรด์ (triglycerides), คอเลสเตอรอล เอสเทอร์ (cholesterol esters) และแอลคิลไดเอซิลกลีเซอรอล (alkyldiacylglycerols)⁶ นอกจากนี้ กรดไขมันไม่อิ่มตัวดังกล่าว ยังมีบทบาทในกระบวนการทางสรีรวิทยาและชีวเคมีหลายกระบวนการในร่างกาย ตัวอย่างเช่น เป็นสารตัวกลาง (mediator) ในกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณ (signal transduction) ในเซลล์⁸ เป็นสารที่กระตุ้นให้เซลล์ประสาทเกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพ (differentiation)⁹ และเป็นสารที่มีส่วนร่วมในการเกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง (apoptosis) ของเซลล์มะเร็งบางชนิด¹⁰ ดังนั้น การมีปริมาณหรือระดับการทำงาน (activity) ของ SCD ในร่างกายผิดปกติ อาจก่อให้เกิดโรคหรือภาวะผิดปกติขึ้นได้ ดังที่มีรายงานว่า ภาวะอ้วนเกิน¹¹ โรคเบาหวาน¹² และโรคมะเร็ง¹³ มีความสัมพันธ์กับระดับ SCD ที่สูงผิดปกติ

ยีนที่ทำหน้าที่สังเคราะห์ SCD มีหลายไอโซฟอร์ม (isoform) ในหนูถีบจักร (mice) พบยีนที่ทำหน้าที่สังเคราะห์ SCD อยู่ 4 ชนิด คือ SCD1, SCD2, SCD3 และ SCD4¹⁴ ส่วนในคนพบยีนที่ทำหน้าที่สังเคราะห์ SCD อยู่เพียง 1 ไอโซฟอร์ม ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับยีน SCD1 ของหนูถีบจักร 85%¹⁵ ดังนั้น SCD1 ของหนูถีบจักรจึงเป็นยีนที่นักวิทยาศาสตร์สนใจศึกษามากที่สุด โดยทั่วไป มักพบการแสดงออก (expression) ของ SCD1 ในเซลล์ต่างๆ ทั่วร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ตับ เนื้อเยื่อไขมันสีขาว (white adipose tissue) และเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล (brown adipose tissue)⁷ จากการศึกษาพบว่า การบริโภคอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงจะเหนี่ยวนำ

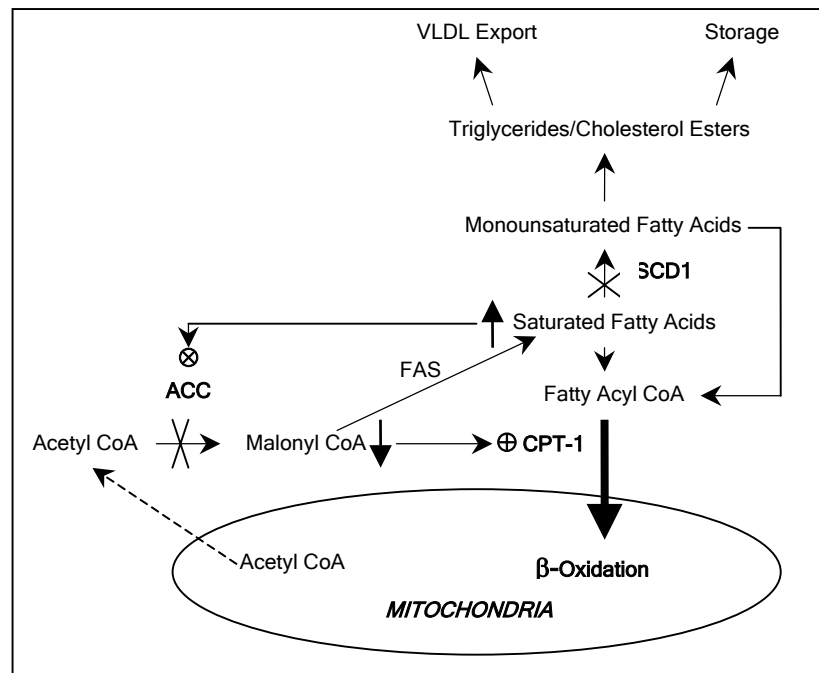
ทำให้มีการแสดงออกของ SCD1 ที่ตับและหัวใจเพิ่มขึ้นเป็นอย่างมาก⁶ นอกจากนี้ยังพบว่า การแสดงออกของ SCD1 ถูกเหนี่ยวนำโดยคอเลสเตอรอล (cholesterol) แต่ถูกยับยั้งโดยฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์ กลูคากอน (glucagon) และเลปติน (leptin)⁶ สำหรับการแสดงออกของ SCD2, SCD3 และ SCD4 พบได้มากที่สมอง, ต่อม Harderian และที่หัวใจ ตามลำดับ⁶⁻⁷

Stearoyl-CoA desaturase กับภาวะอ้วนเกิน

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง SCD กับภาวะอ้วนเกินในสัตว์ทดลอง พบจะสรุปได้ว่า SCD เป็นเอนไซม์ที่มีผลทำให้เกิดการสะสมของไขมันในร่างกาย และทำให้สัตว์ทดลองมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น¹⁶⁻¹⁷ จากการศึกษาในหนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มีเอนไซม์ SCD1 (SCD1^{-/-} mice) เทียบกับหนูถีบจักรปกติพบว่า หนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มีเอนไซม์ SCD1 มีน้ำหนักตัวน้อยกว่าหนูถีบจักรปกติ และเมื่อให้อาหารที่มีไขมันสูงแก่หนูทั้งสองกลุ่มพบว่า หนูถีบจักรปกติมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และมีการสะสมของไขมันที่ตับ ในขณะที่หนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มีเอนไซม์ SCD1 มีน้ำหนักตัวเท่าเดิม และไม่มีการสะสมของไขมันที่ตับแต่อย่างใด การศึกษานี้ได้เปรียบเทียบการใช้พลังงานในร่างกาย (energy expenditure) ของหนูทั้งสองกลุ่ม ซึ่งพบว่า หนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มีเอนไซม์ SCD1 มีการใช้พลังงานในร่างกายสูงกว่าหนูถีบจักรปกติ ฉะนั้น ผลของการขาด SCD1 ที่มีต่อการใช้พลังงานในร่างกายจึงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้หนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มีเอนไซม์ SCD1 ไม่เกิดภาวะอ้วนเกินแม้ได้รับอาหารที่มีไขมันสูง¹⁷

การขาด SCD1 ทำให้ร่างกายมีการใช้พลังงานสูงกว่าปกติ เนื่องจากการขาด SCD1 ทำให้กระบวนการแปรรูปของไขมันในร่างกายเกิดการเปลี่ยนแปลงดังแสดงในรูปที่ 1 โดยทั่วไป กระบวนการสังเคราะห์กรดไขมันอิ่มตัวในร่างกายเกิดขึ้นในไซโทซอล (cytosol) ของเซลล์ตับ ส่วนกระบวนการเผาผลาญกรดไขมันเพื่อสร้างพลังงานโดยปฏิกิริยาปฏิกิริยาออกซิเดชัน (β -oxidation) เกิดขึ้นในไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ของเซลล์ตับ กระบวนการสังเคราะห์กรดไขมันอิ่มตัวประกอบด้วย 3 ขั้นตอนย่อย ขั้นตอนแรก acetyl CoA ที่เกิดจากกระบวนการแปรรูปของคาร์โบไฮเดรตและกรดแอมิโนในไมโทคอนเดรีย (mitochondria) จะถูกขนส่งออกสู่ไซโทซอลโดยระบบขนส่งซิเตรต (citrate transport system) ขั้นตอนที่สอง acetyl CoA ซึ่งเป็นสารที่มีคาร์บอนเป็นองค์ประกอบ 2 อะตอมจะถูกเปลี่ยนเป็น malonyl CoA ซึ่งเป็นสารที่มีคาร์บอนเป็นองค์ประกอบ 3 อะตอม โดยปฏิกิริยาเติมหมู่คาร์บอกซิล (carboxylation) ที่มีเอนไซม์ acetyl CoA carboxylase (ACC) ช่วยเร่งปฏิกิริยา ขั้นตอนที่สาม เป็นการสังเคราะห์กรดไขมันอิ่มตัว โดยการนำอะตอมของคาร์บอนจาก malonyl CoA ครึ่งละ 2 อะตอมมาเชื่อมต่อกันเป็นสายยาวโดยเอนไซม์ fatty acid synthase¹⁸ กรดไขมันอิ่มตัวที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น fatty acyl CoA จากนั้นจะถูกขนส่งเข้าสู่ไมโทคอนเดรียโดยเอนไซม์ carnitine palmitoyl transferase-1 (CPT-1) และเกิดกระบวนการเผาผลาญกรดไขมันเพื่อสร้างพลังงานโดยปฏิกิริยาปฏิกิริยาออกซิเดชัน อย่างไรก็ตาม ในสภาวะปกติ fatty acyl

CoA ในไซโทซอลจะไม่สามารถผ่านเข้าสู่ไมโทคอนเดรียได้ เพราะเอนไซม์ CPT-1 ถูกยับยั้งมิให้ทำงานโดย malonyl CoA แต่ถ้ระดับของ malonyl CoA ในไซโทซอลลดลง การยับยั้ง CPT-1 จะไม่เกิดขึ้น fatty acyl CoA ก็จะสามารถผ่านเข้าสู่ไมโทคอนเดรียและเกิดปฏิกิริยาบีตาออกซิเดชันได้^{7, 19}



รูปที่ 1 กลไกที่การขาด stearoyl-CoA desaturase (SCD-1) มีผลต่อกระบวนการแปรรูปของไขมันและการใช้พลังงานของร่างกาย (ACC = acetyl CoA carboxylase, CPT-1 = carnityl palmitoyl transferase-1, FAS = fatty acid synthases)

[ดัดแปลงรูปจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 7 และ 19]

ดังได้กล่าวแล้วว่า SCD1 เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงกรดไขมันอิ่มตัวไปเป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิดที่มีพันธะคู่ในโมเลกุลเพียง 1 พันธะในเซลล์ตับ กรดไขมันที่เกิดขึ้นอาจทำปฏิกิริยาเติมหมู่เอสเทอร์ (esterification) กับกลีเซอรอล (glycerol) ได้ ไตรเอซิลกลีเซอรอล (triacylglycerols) หรือไตรกลีเซอไรด์ หรืออาจทำปฏิกิริยาเติมหมู่เอสเทอร์ (esterification) กับคอเลสเตอรอลได้ คอเลสเตอรอลเอสเทอร์ ทั้งไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเตอรอลเอสเทอร์อาจสะสมในเซลล์ตับ หรืออาจจับกับ very low density lipoproteins (VLDLs) และถูก VLDLs พาออกจากตับเข้าสู่กระแสเลือดไปยังเนื้อเยื่ออื่นๆ ของร่างกาย ในกรณีที่เซลล์ตับขาด SCD1 กรดไขมันอิ่มตัวจะไม่สามารถเปลี่ยนแปลงเป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิดที่มีพันธะคู่ในโมเลกุลเพียง 1 พันธะได้ ดังนั้น กรดไขมันอิ่มตัวจึงคั่งในไซโทซอลของ

เซลล์ตับ การคั่งของกรดไขมันอิ่มตัวในไซโทซอลของเซลล์ตับมีผลยับยั้งการทำงานของ เอนไซม์ ACC ดังนั้น เซลล์ตับจึงไม่สามารถสังเคราะห์ malonyl CoA จาก acetyl CoA ได้ ผลที่เกิดขึ้นตามมาคือ กรดไขมันในไซโทซอลสามารถผ่านเข้าสู่ไมโทคอนเดรียและเกิดปฏิกิริยาบีตาออกซิเดชันได้ เพราะเซลล์ตับขาด malonyl CoA ที่ทำหน้าที่คอยยับยั้งการทำงานของ CPT-1 ด้วยเหตุนี้ การใช้พลังงานในร่างกายของสัตว์ทดลองที่ขาด SCD1 จึงสูงกว่าในสัตว์ทดลองปกติ ผลอีกประการหนึ่งของการลดลงของ malonyl CoA ในไซโทซอลของเซลล์ตับคือ เซลล์ตับสามารถสังเคราะห์กรดไขมันอิ่มตัวได้น้อยลง¹⁹

นอกจากการขาด SCD1 จะทำให้ร่างกายมีการใช้พลังงานมากขึ้นตามกลไกที่ได้กล่าวมาแล้ว ยังมีผู้เสนอกลไกอื่นๆ ที่อาจเป็นไปได้อีกหลายกลไก ตัวอย่างเช่น การขาด SCD1 มีผลทำให้ร่างกายเกิดการปรับตัวในระดับยีน โดยยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์เอนไซม์ที่ทำหน้าที่สังเคราะห์กรดไขมัน เช่น sterol regulatory binding protein 1C (SREBP-1C), fatty acids synthase (FAS), glycerol-3-phosphate acyltransferase (GPAT) และ ACC มีการแสดงออกน้อยลง (downregulation) ส่วนยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์เอนไซม์ที่ทำหน้าที่เผาผลาญกรดไขมันโดยปฏิกิริยาบีตาออกซิเดชัน เช่น very long chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD), acyl-CoA oxidase (ACO) และ CPT-1 มีการแสดงออกมากขึ้น (upregulation) การลดลงของกระบวนการสังเคราะห์กรดไขมันและการเพิ่มขึ้นของกระบวนการสลายไขมัน จึงทำให้น้ำหนักตัวของร่างกายลดลง²⁰ นอกจากนี้ ยังมีผู้ตั้งสมมติฐานว่า การขาด SCD1 มีผลทำให้ร่างกายสร้างลิแกนด์ (ligand) ของ peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) มากขึ้น⁶ PPAR α เป็นแฟกเตอร์ถอดรหัส (transcription factor) ที่สำคัญของยีนที่ควบคุมการเกิดปฏิกิริยาบีตาออกซิเดชันของกรดไขมัน ดังนั้น การกระตุ้น PPAR α โดยลิแกนด์ที่มีปริมาณมากขึ้นในร่างกาย จึงเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการถอดรหัสของยีนดังกล่าวมากขึ้น ร่างกายจึงมีการเผาผลาญไขมันโดยปฏิกิริยาบีตาออกซิเดชันมากขึ้น อย่างไรก็ตาม สมมติฐานนี้ยังมีข้อโต้แย้งและต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม เพราะมีรายงานว่า หนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มีทั้งยีน SCD1 และยีน PPAR α ยังคงมีการใช้พลังงานในร่างกายสูง แสดงว่าการเพิ่มขึ้นของการใช้พลังงานในร่างกายเนื่องจากการขาด SCD1 ไม่ได้เกิดผ่าน PPAR α ²¹

ในธรรมชาติของร่างกาย มีโปรตีนชนิดหนึ่งที่มีหน้าที่ควบคุมปริมาณไขมันในร่างกายคือ เลปติน (leptin) เลปตินถูกสังเคราะห์และหลั่งจากเซลล์ไขมัน (adipocyte) ของร่างกาย เข้าสู่กระแสเลือด และผ่านสิ่งกั้นร่องระหว่างเลือดกับสมอง (blood-brain barrier) เข้าไปจับกับตัวรับ (receptor) ของเลปตินที่อยู่ในสมองส่วนไฮโปทาลามัส (hypothalamus)²² ฤทธิ์ที่สำคัญของเลปตินคือ ทำให้รู้สึกเบื่ออาหาร (anorectic effects) ทำให้ร่างกายมีการใช้พลังงานมากขึ้น และทำให้น้ำหนักตัวลดลง¹⁹ จากการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ในระดับโมเลกุลของเลปตินพบว่า ฤทธิ์ในการควบคุมปริมาณไขมันในร่างกายของเลปติน เกิดจากการที่เลปตินกดการแสดงออกของยีน SCD1 และยับยั้งการทำงานของ SCD ที่ตับ²³ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการ

ศึกษาในหนูถีบจักร ซึ่งพบว่าหนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มียีนเลปติน เป็นหนูที่เกิดภาวะอ้วนเกินอย่างรุนแรง เพราะร่างกายมีการใช้พลังงานน้อย แต่หนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มีทั้งยีนเลปตินและยีน SCD1 มีน้ำหนักตัวน้อยกว่าหนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มียีนเลปติน เพราะหนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มีทั้งยีนเลปตินและยีน SCD1 มีการใช้พลังงานมากเนื่องจากขาด SCD¹⁹

จากความสัมพันธ์ระหว่าง SCD กับภาวะอ้วนเกินตามที่ได้กล่าวมา จะเห็นได้ว่า SCD เป็นเอนไซม์ที่บทบาทสำคัญในการควบคุมกระบวนการเผาผลาญไขมันในร่างกาย ดังนั้นการพัฒนายาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ SCD หรือลดระดับของ SCD ในร่างกายของผู้ป่วยอ้วนเกิน จึงน่าจะสามารถลดการสะสมของไขมันในร่างกาย และลดน้ำหนักตัวของผู้ป่วยลงได้ นอกจากการพัฒนายาที่มีผลต่อ SCD จะมีประโยชน์ในการรักษาภาวะอ้วนเกินแล้ว ยาที่มีผลต่อ SCD ยังสามารถป้องกันการเกิดโรคที่มีผลสืบเนื่องมาจากภาวะอ้วนเกินอีกหลายโรคได้โดยตรง ดังจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

Stearoyl-CoA desaturase กับกลุ่มอาการทางกระบวนการแปรรูปอนุ

โรคตับคั่งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)

ภาวะอ้วนเกินเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดของการโรคตับคั่งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์²⁴ ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้มีโอกาสเกิดภาวะพังผืดที่ตับ (fibrosis) และพัฒนาไปเป็นโรคตับอักเสบ (hepatitis) โรคตับแข็ง (cirrhosis) และโรคตับล้มเหลว (liver failure) ได้โดยง่าย⁴ การเกิดพยาธิสภาพของโรคนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเกิดจากการที่เซลล์ตับของบุคคลอ้วนเกินมีการนำเอา (uptake) กรดไขมันจากพลาสมาเข้าสู่เซลล์มากผิดปกติ และเซลล์ตับสูญเสียความสามารถในการเผาผลาญกรดไขมันโดยปฏิกิริยาบีตาออกซิเดชัน แต่มีความสามารถในการเกิดปฏิกิริยาเติมหมู่เอสเทอร์ให้แก่กรดไขมันสูงขึ้น ดังนั้น กรดไขมันในเซลล์ตับจึงถูกเปลี่ยนแปลงเป็นกลีเซอรอลและคอเลสเตอรอลสะสมอยู่ในเซลล์ตับในปริมาณสูง¹⁶

การศึกษาที่ยืนยันว่า SCD มีบทบาทสำคัญในการเกิดโรคตับคั่งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์คือ การศึกษาของ Araya และคณะ²⁵ ที่พบว่ากรดไขมันที่สะสมในเซลล์ตับของผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์ส่วนใหญ่คือ กรดโอเลอิก (oleic acid) ซึ่งเป็นกรดไขมันที่เป็นผลิตภัณฑ์ (product) สำคัญจากปฏิกิริยาการสังเคราะห์กรดไขมันไม่อิ่มตัวโดยมี SCD เร่งการเกิดปฏิกิริยา ผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่า ผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์มีระดับการทำงานของ SCD สูงผิดปกติ ดังนั้น การลดระดับการทำงานของ SCD จึงสามารถลดการสังเคราะห์กรดไขมันในเซลล์ตับให้น้อยลงได้ นอกจากนี้ การลดระดับการทำงานของ SCD ยังช่วยให้เซลล์ตับสามารถเผาผลาญกรดไขมันโดยปฏิกิริยาบีตาออกซิเดชันได้มากขึ้นดังได้กล่าวในรายละเอียดมาแล้วข้างต้น ดังนั้น การลดระดับการทำงานของ SCD หรือการยับยั้งการทำงานของ SCD จึงสามารถลดปริมาณไขมันที่สะสมในเซลล์ตับ และสามารถต้านการเกิดภาวะตับคั่งไขมันได้โดยตรง (direct anti-steatotic effect)¹⁶

โรคเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นโรคที่เกิดขึ้นเนื่องจากเซลล์ต่างๆ ของร่างกายไม่สามารถนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ได้ แม้ว่าจะได้รับการกระตุ้นจากฮอร์โมนอินซูลิน (insulin) ก็ตาม การดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ของเซลล์ต่างๆ ในร่างกายมีสาเหตุมาจากปัจจัยหลายประการ แต่ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะอ้วนเกิน คือการที่ไขมันส่วนเกินมีผลยับยั้งกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณของอินซูลิน (insulin signaling) ในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่า ไขมันชนิดใดในร่างกายก่อให้เกิดผลดังกล่าว แต่สันนิษฐานว่าน่าจะเป็นไขมันชนิด fatty acyl CoA, diacylglycerol และ ceramide²⁰ สำหรับกลไกระดับโมเลกุลที่ไขมันส่วนเกินยับยั้งกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณของอินซูลินนั้น มีผู้ตั้งสมมติฐานว่าน่าจะเกิดขึ้นเนื่องจากไขมันทำให้ insulin receptor substrate 1 (IRS-1) ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญในกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณของอินซูลินทำงานได้น้อยลง²⁶ ดังนั้น การลดการสังเคราะห์กรดไขมันและการเพิ่มการเผาผลาญกรดไขมันในร่างกาย โดยการลดระดับการทำงานหรือยับยั้งการทำงานของ SCD จึงสามารถลดไขมันส่วนเกินในร่างกาย ซึ่งจะส่งผลให้กระบวนการถ่ายทอดสัญญาณของอินซูลินสามารถเกิดขึ้นได้ เพราะ IRS-1 สามารถทำงานได้ตามปกติ

จากการศึกษาในหนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มียีน SCD1 พบว่า หนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มียีน SCD1 สามารถนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ต่างๆ ของร่างกายได้มากกว่าหนูถีบจักรปกติ ทั้งๆ ที่หนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มียีน SCD1 มีระดับอินซูลินในพลาสมาต่ำกว่าหนูถีบจักรปกติ นอกจากนี้ ยังพบว่า IRS-1 ในเซลล์กล้ามเนื้อลายของหนูถีบจักรที่ถูกทำให้ไม่มียีน SCD1 สามารถทำงานได้มากกว่า IRS-1 ในเซลล์กล้ามเนื้อลายของหนูถีบจักรปกติ²⁰ จากผลการศึกษาที่กล่าวมานี้ พอสรุปได้ว่า การขาด SCD ทำให้เซลล์ต่างๆ ของร่างกายสามารถนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ได้มากขึ้นเพราะเซลล์ไวต่ออินซูลินมากขึ้น ดังนั้น การพัฒนายาที่มีผลต่อการทำงานของ SCD จึงมีประโยชน์ทั้งการรักษาภาวะอ้วนเกินและโรคเบาหวานที่มีสาเหตุมาจากภาวะอ้วนเกิน

โรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis)

โรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็งเป็นโรคที่มีสาเหตุมาจากการสะสมของคอเลสเตอรอลในช่องภายใน (lumen) ของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือด ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า การมีระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคดังกล่าว จากการศึกษาพบว่า SCD มีความสัมพันธ์กับระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือด เพราะ SCD เป็นเอนไซม์สำคัญในการสังเคราะห์กรดโอเลอิก ซึ่งเป็นกรดไขมันที่เป็นซับสเตรตสำคัญของปฏิกิริยาการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลในร่างกาย โดยมีเอนไซม์ acetyl-CoA cholesterol acyltransferase (ACAT) ช่วยเร่งปฏิกิริยา¹⁶ นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่า หนูถีบจักรที่เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์สูงในเลือด (hypertriglyceridemia) มีระดับการทำงานของ SCD สูงผิดปกติ²⁷ และพบว่าระดับของไตรกลีเซอไรด์ในเลือดของคน มีความสัมพันธ์กับระดับการทำงานของ SCD อย่างมีนัยสำคัญ²⁷ ดังนั้น SCD จึงน่าจะมีบทบาทสำคัญ

ในกระบวนการเกิดโรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง การลดการทำงานหรือยับยั้งการทำงานของ SCD จึงน่าจะสามารถป้องกันการเกิดโรคดังกล่าวได้

บทสรุป

SCD เป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่สังเคราะห์กรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิดที่มีพันธะคู่ในโมเลกุลเพียง 1 พันธะ ซึ่งเป็นกรดไขมันที่เป็นขั้วสเตรตของการสังเคราะห์ไขมันหลายชนิดในร่างกาย เช่น กรดโอเลอิก นอกจากนี้ SCD ยังมีบทบาทในการควบคุมกระบวนการแปรรูปของไขมัน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง กระบวนการสังเคราะห์และกระบวนการเผาผลาญไขมัน ดังนั้น SCD จึงเป็นเอนไซม์ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะอ้วนเกินอย่างใกล้ชิด จากการศึกษาพบว่า การขาด SCD มีผลทำให้เซลล์ตับมีการสังเคราะห์กรดไขมันไม่อิ่มตัวลดลง แต่มีการเผาผลาญกรดไขมันเพื่อสร้างพลังงานโดยปฏิกิริยาบีตาออกซิเดชันมากขึ้น ดังนั้น SCD จึงเป็นเป้าหมายใหม่ในการพัฒนารักษาภาวะอ้วนเกินที่นักเภสัชวิทยาสนใจ เนื่องจากการยับยั้งการทำงานของ SCD สามารถทำให้ผู้ป่วยอ้วนเกินมีน้ำหนักตัวลดลงได้ โดยทำให้ผู้ป่วยอ้วนเกินมีการใช้พลังงานในร่างกายมากขึ้น นอกจากนี้ การยับยั้งการทำงานของ SCD ยังมีประโยชน์ในการป้องกันหรือรักษาโรคเรื้อรังหลายชนิดที่มีผลสืบเนื่องมาจากภาวะอ้วนเกิน เช่น โรคตับแข็งไขมันที่มีได้เกิดจากแอลกอฮอล์ โรคเบาหวาน และโรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง เพราะการยับยั้งการทำงานของ SCD ทำให้ผู้ป่วยมีการสังเคราะห์ไขมันในร่างกายลดลง

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization, 1997.
2. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404(6778):635-643.
3. Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: Overview of prevalence, etiology, and treatment. *Phys Ther* 2003;83(3):276-288.
4. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346(16):1221-1231.
5. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002;346(8):591-602.
6. Ntambi JM, Miyazaki M, Dobzyn A. Regulation of stearoyl-CoA desaturase expression. *Lipids* 2004;39(11):1061-65.
7. Ntambi JM, Miyazaki M. Recent insights into stearoyl-CoA desaturase-1. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:255-61.
8. Kim JH, Kim Y, Lee SD, et al. Selective activation of phospholipase D₂ by unsaturated fatty acid, *FEBS Lett* 1999;454(1-2):42-6.

9. Tabernero A, Lavado EM, Granda B, et al. Neuronal differentiation is triggered by oleic acid synthesized and released by astrocytes. *J Neurochem* 2001;79(3):606-16.
10. Hardy S, Langelier Y, Prentki M. Oleate activates phosphatidylinositol 3-kinase and promotes proliferation and reduces apoptosis of MDA-MB-231 breast cancer cells, whereas palmitate has opposite effects. *Cancer Res* 2000;60(22):6353-8.
11. Jones BH, Maher MA, Banz MB, et al. Adipose tissue stearoyl-CoA desaturase mRNA is increased by obesity and decreased by polyunsaturated fatty acids. *Am J Physiol* 1996;271(1 Pt 1):E44-9.
12. Waters KM, Ntambi JM. Insulin and dietary fructose induce stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression of diabetic mice. *J Biol Chem* 1994;269(44):27773-7.
13. Li J, Ding SF, Habib NA, et al. Partial characterization of a cDNA for human stearoyl-CoA desaturase and changes in its mRNA expression in some normal and malignant tissues. *Int J Cancer* 1994;57(3):348-52.
14. Miyazaki M, Jacobson MJ, Man WC, et al. Identification and characterization of murine SCD4: A novel heart-specific stearoyl-CoA desaturase isoform regulated by leptin and dietary factors. *J Biol Chem* 2003;278(36):33904-11.
15. Wang J, Yu L, Schmidt RE, et al. Characterization of HSCD5, a novel human stearoyl-CoA desaturase unique to primates. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 8;332(3):735-42.
16. Dobrzyn A, Ntambi JM. Stearoyl-CoA desaturase as a new drug target for obesity treatment. *Obese Rev* 2005;6(2):169-74.
17. Ntambi JM, Miyazaki M, Stoehr JP, et al. Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(17):11482-6.
18. Horton HR, Moran LA, Ochs RS, et al. Principles of biochemistry 3rd ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall, 2002:490-529.
19. Cohen P, Friedman JM. Leptin and the control of metabolism: Role for stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1). *J Nutr* 2004;134(9):2455S-63S.
20. Dobrzyn A, Ntambi JM. The role of stearoyl-CoA desaturase in body weight regulation. *Trends Cardiovasc Med* 2004;14(2):77-81.
21. Miyazaki M, Dobrzyn A, Sampath H, et al. Reduced adiposity and liver steatosis by stearoyl-CoA desaturase deficiency are independent of peroxisome proliferators-activated receptor- α . *J Biol Chem* 2004;279(33):35017-24.

22. Hall JE, Crook ED, Jones DW, et al. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002;324(3):127-37.
23. Cohen P, Miyazaki M, Succi ND, et al. Role for stearyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science* 2002;297(5579):240-3.
24. Festi D, Colecchia A, Sacco T, et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev* 2004;5(1):27-42.
25. Araya J, Rodrigo R, Videla LA, et al. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2004;106(6):635-43.
26. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106(2):171-6.
27. Attie AD, Krauss RM, Gray-Keller MP, et al. Relationship between stearyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 2002;43(11):1899-1907.