



วารสาร ไทยเภัชยนิพนธ์

ปีที่ 3 ฉบับเดือนกันยายน 2549 หน้า 27-45

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



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

ภก.ดร.สาธิต นีรัตติชัย

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0609-04

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 กันยายน พ.ศ. 2549

วันที่หมดอายุ: 1 กันยายน พ.ศ. 2551

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. ทราบถึงลักษณะโครงสร้างของตัวรับนิโคตินิกอะเซทิลโคลีน (nicotinic acetylcholine receptors) และการแบ่งชนิดตามความแตกต่างทางด้านองค์ประกอบ
2. ทราบถึงบทบาทและหน้าที่ของตัวรับนิโคตินิกอะเซทิลโคลีนแบบชนิดย่อย (subtypes) ที่นำมาใช้เป็นเป้าหมายในการออกแบบยา
3. ทราบถึงตำแหน่งต่างๆบนตัวรับนิโคตินิกอะเซทิลโคลีนที่มีความสำคัญในการจับกับไลแกนด์ (ligands) และความคุมการทำงานของไอออนแชนแนล (ion channel)
4. ทราบถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของไลแกนด์ต่างๆต่อตัวรับนิโคตินิกอะเซทิลโคลีนแบบชนิดย่อยและการนำมาใช้ในการรักษาโรค

บทคัดย่อ

แนวคิดเกี่ยวกับการนำตัวรับนิโคตินิกอะเซทิลโคลีน (nicotinic acetylcholine receptors, nAChR) มาใช้เป็นเป้าหมายในการออกแบบยาได้รับความสนใจขึ้นอีกครั้ง เมื่อการศึกษาทางด้านชีววิทยาโมเลกุล (molecular biology) มีความเจริญรุดหน้า ทำให้ได้รับข้อมูลเกี่ยวกับโครงสร้างและองค์ประกอบของตัวรับประเภทนี้ในระดับโมเลกุล การออกแบบยาใหม่สำหรับตัวรับประเภทนี้จึงมีความสำคัญทั้งในการศึกษาการแยกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่แตกต่าง

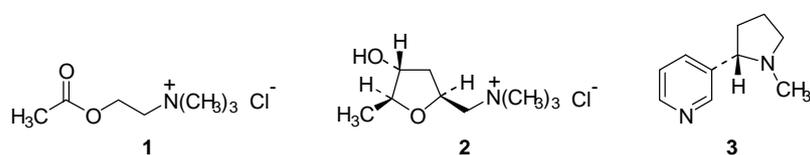
กันที่เกิดขึ้นจากตัวรับแบบชนิดย่อย (subtypes) แต่ละชนิด การศึกษาสมมูลฐานของโรค และการค้นหาใหม่เพื่อใช้ในการรักษาพยาธิสภาพที่เกี่ยวข้องกับตัวรับแบบชนิดย่อยนั้น ในบทความนี้ กล่าวถึงโครงสร้าง ลักษณะ องค์ประกอบ และบทบาททางเภสัชวิทยาของตัวรับแบบชนิดย่อย รวมทั้งการคิดค้นพัฒนาหาไลแกนด์ใหม่เพื่อนำมาใช้เป็นยารักษาโรคและอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท ได้แก่ โรคความจำเสื่อม (dementia) โรคจิตเภท (schizophrenia) ความวิตกกังวล (anxiety) ภาวะซึมเศร้า (depression) ความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegeneration) อาการติดยา (addiction) อาการปวด (pain) และการอักเสบ (inflammation) เป็นต้น

คำสำคัญ

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

บทนำ

ตัวรับ (receptor) ของสารสื่อประสาทอะเซทิลโคลีน (acetylcholine, ACh, 1, รูปที่ 1) ในระบบประสาทของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม สามารถแบ่งได้เป็น ตัวรับมัสคารินิก (muscarinic receptors, mAChR) และตัวรับนิโคทีนิก (nicotinic receptors, nAChR) ตามชนิดของไลแกนด์ที่พบภายนอกร่างกาย (exogenous ligands) คือ มัสคารีน (muscarine, 2, รูปที่ 1) และนิโคทีน (nicotine, 3, รูปที่ 1) ตามลำดับ ซึ่งเมื่อจับกับตัวรับแล้วให้ผลทางเภสัชวิทยาที่แตกต่างกัน¹ ในอดีตการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาจิตประสาทของอะเซทิลโคลีนส่วนใหญ่ มักเน้นไปที่ mAChR ส่วน nAChR ทำการศึกษาเพียงแค่บทบาทในการสื่อประสาทอัตโนมัติและประสาทกล้ามเนื้อเท่านั้น จนกระทั่งเมื่อไม่นานมานี้ แนวโน้มในการศึกษาได้เปลี่ยนไป หลังจากพบว่า nAChR ที่เซลล์ประสาท (neuronal nAChR) มีบทบาทสำคัญในด้านความคิดความจำ การต้านความปวด และ การควบคุมผลและการเพิ่มการหลั่งของสารสื่อประสาทอื่นๆ เป็นต้น²

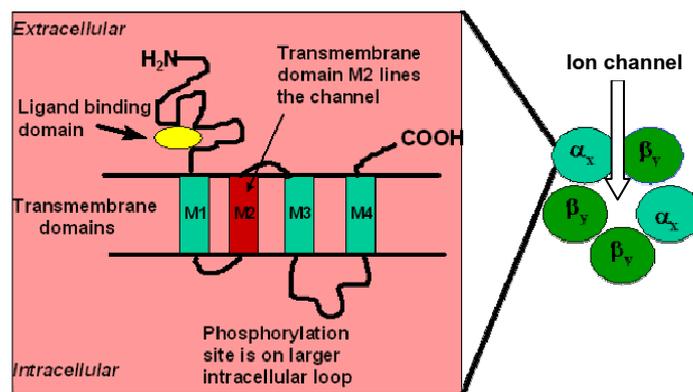


รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของไลแกนด์แม่แบบ (prototype ligands) ของตัวรับอะเซทิลโคลีน

โครงสร้าง หน่วยย่อย และการแบ่งชนิดของ nAChR

nAChR จัดอยู่ในตระกูลของตัวรับที่มีการควบคุมการเปิดของไอออนแชนเนลโดยไลแกนด์โดยตรง (direct ligand-gated ion channel receptor family) ตัวรับมีลักษณะเป็น

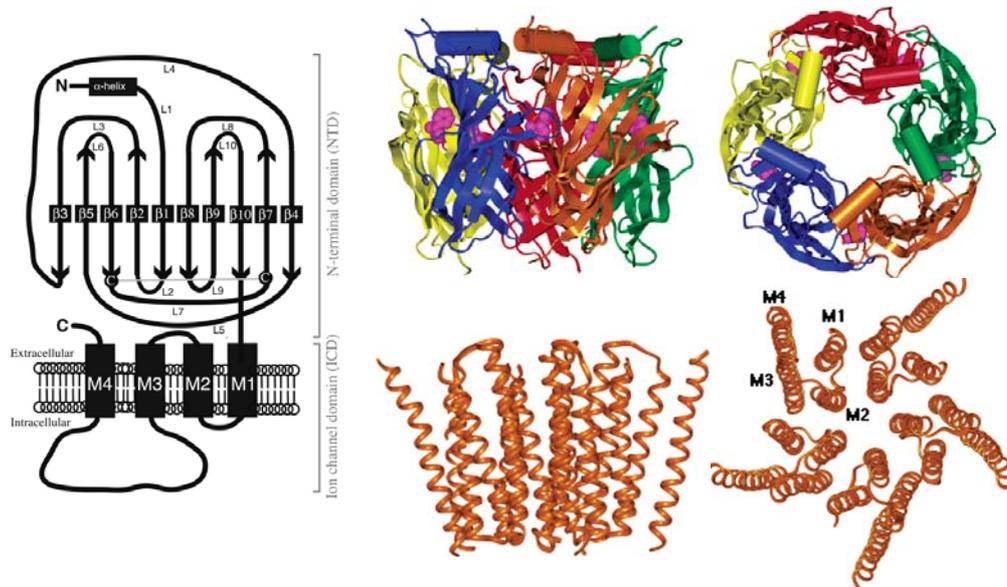
เพนตาเมอร์ (pentamer) กล่าวคือประกอบด้วยหน่วยย่อย (subunit) 5 หน่วย เรียงตัวรายล้อมรอบไอออนแชนแนลซึ่งเป็นช่องสำหรับการผ่านของไอออนต่างๆ คือ แคลเซียม โพแทสเซียม และโซเดียม (รูปที่ 2)² หน่วยย่อยแต่ละหน่วยประกอบไปด้วยกรดอะมิโนประมาณ 500-600 ตัว และแบ่งเป็นสองส่วน (รูปที่ 3, ซ้าย) ส่วนแรกคือ โดเมนปลายอะมิโนที่อยู่ภายนอกเซลล์ (extracellular N-terminal domain) (รูปที่ 3, กลางบนและขวาบน แสดงโครงสร้างของโปรตีนที่จับกับอะเซทิลโคลีน (acetylcholine binding protein, AChBP) ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างใกล้เคียงกับโดเมนปลายอะมิโนที่อยู่ภายนอกเซลล์ของ nAChR)³ ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณ 200 ตัว ลักษณะโครงสร้างประกอบด้วยอัลฟาเฮลิกซ์ (α -helix) 1 เกลียว, 3_{10} เฮลิกซ์ (3_{10} helices) 2 เกลียว และเบตาสแตรนด์ (β -strands) 10 แผ่นซึ่งเรียกว่า $\beta 1$ - $\beta 10$ โดยเรียงตัวเป็น 2 เบตาชีท (β -sheets) เชื่อมต่อกันด้วยพันธะไดซัลไฟด์ “ซิสลูป” (“Cys-loop” disulfide bridge) ซึ่งการจัดเรียงตัวแบบนี้เรียกว่า เบตาแซนด์วิช (β -sandwich) ส่วนแรกนี้มีความสำคัญ คือ เป็นส่วนที่จับกับไลแกนด์ ส่วนที่สองคือ โดเมนไอออนแชนแนล (ion channel domain) เป็นโดเมนที่ทอดข้ามเมมเบรน (transmembrane spanning domains) (รูปที่ 3, กลางล่างและขวาล่าง)³ ซึ่งมีลักษณะเป็นอัลฟาเฮลิกซ์ จำนวน 4 โดเมน (M1-M4) แต่ละโดเมนประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณ 20 ตัว และเชื่อมต่อกันด้วยสายเปปไทด์ที่อยู่ภายในและภายนอกเซลล์ (intracellular and extracellular loops) พร้อมกับมีปลายด้านคาร์บอกซีที่สั้นอยู่ภายนอกเซลล์ (extracellular C-terminal) (รูปที่ 2 และ 3, ซ้าย) ส่วนที่สองนี้ทำหน้าที่เป็นไอออนแชนแนล โดยโดเมน M2 ทำหน้าที่เป็นผนังส่วนที่บุภายในไอออนแชนแนล



รูปที่ 2 โครงสร้างของหน่วยย่อยและองค์ประกอบของตัวรับนิโคตินิคอะเซทิลโคลีน²

หน่วยย่อยที่โคลนได้จากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและสัตว์ปีก พบว่ามีลำดับกรดอะมิโนที่แตกต่างกัน และแบ่งได้เป็น 17 ชนิด คือ α 10 ชนิด (α_1 - α_{10}), β 4 ชนิด (β_1 - β_4), และ γ , δ , ϵ อีกอย่างละ 1 ชนิด โดยหน่วยย่อยชนิด α_1 , β_1 , γ , δ และ ϵ พบได้ที่รอยต่อระหว่างระบบ

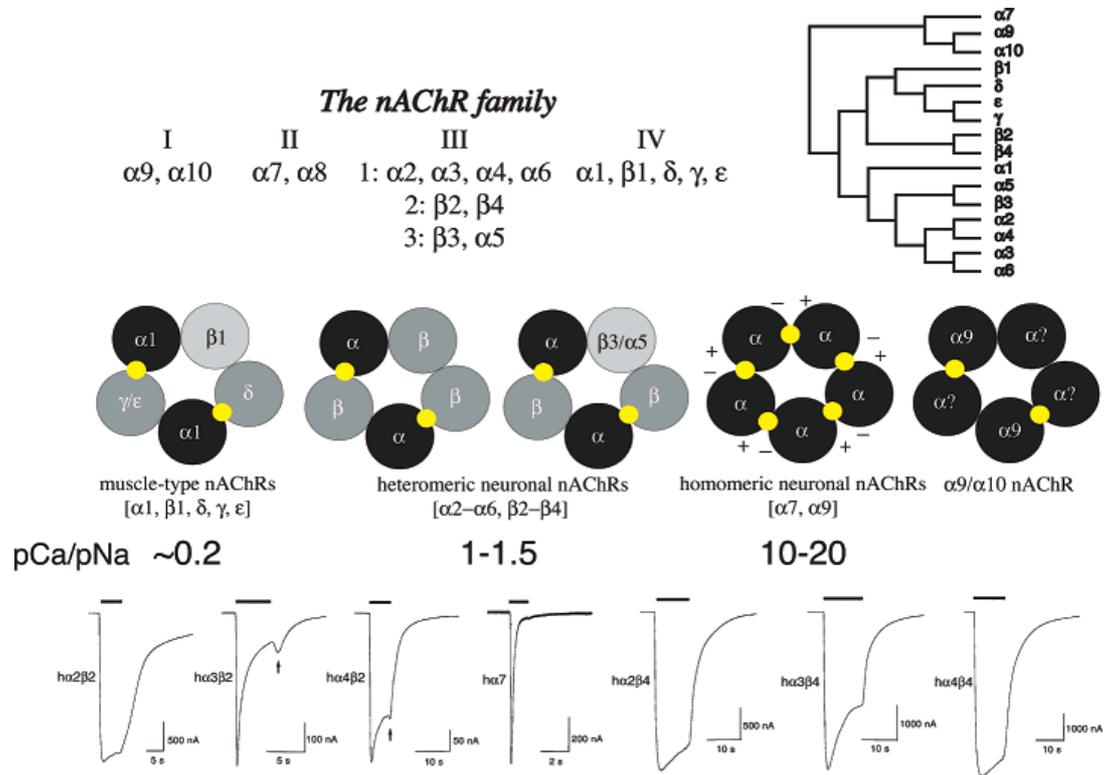
ประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction) ส่วนหน่วยย่อยที่เหลือ คือ α_2 - α_{10} และ β_2 - β_4 พบได้ที่เซลล์ประสาท การรวมเข้ากันของหน่วยย่อยต่างๆ เหล่านี้ ทำให้ได้ตัวรับแบบชนิดย่อย (subtype) ที่มีความหลากหลายทางโครงสร้างและหน้าที่การทำงาน^{3,4} (รูปที่ 4)³



รูปที่ 3 โครงสร้างของหน่วยย่อยของ nAChR ซ้าย แสดงโดเมนปลายอะมิโน (N-terminal domain) และโดเมนที่เป็นไอออนแชนเนล (ion channel domain) ที่เป็นองค์ประกอบของแต่ละหน่วยย่อย กลางบนและขวาบน แสดงภาพมองข้างและมองด้านบนของโปรตีนที่จับกับอะเซทิลโคลีน (acetylcholine binding protein, AChBP) ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างใกล้เคียงกับโดเมนปลายอะมิโนของ nAChR กลางล่างและขวาล่าง แสดงภาพมองข้างและมองด้านบนของโดเมนที่เป็นไอออนแชนเนลของ nAChR ซึ่งประกอบด้วย 5 หน่วยย่อย แต่ละหน่วยย่อยมี 4 อัลฟาเฮลิกซ์³

nAChR ที่พบได้ในระบบประสาทส่วนกลาง จะเรียกว่าเป็น ตัวรับนิโคตินิคอะเซทิลโคลีนที่เซลล์ประสาท (neuronal nicotinic acetylcholine receptors) ที่พบมากมักจะเป็นแบบชนิดย่อยชนิด $\alpha_4\beta_2$ ซึ่งเป็นเฮเทอโรเมอร์ (heteromer) ที่ประกอบด้วย α_4 2 หน่วยและ β_2 3 หน่วย และชนิด α_7 ซึ่งเป็นโฮโมเมอร์ (homomer) ที่ประกอบด้วย α_7 5 หน่วย แบบชนิดย่อยอื่นๆ ที่เกิดจากการจับกลุ่มของหน่วยย่อยชนิดต่างๆ กันก็สามารถพบได้ ซึ่งในกรณีที่ยังไม่สามารถระบุชนิดของหน่วยย่อยได้ทั้งหมด มักจะมีเครื่องหมายดาว (asterisk, *) ต่อท้าย เช่น $\alpha_4\beta_2^*$ จากหลักฐานที่มีอยู่ สามารถพบแบบชนิดย่อย $\alpha_3\beta_2^*$ ได้ในระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนที่ปมประสาทอัตโนมัติ (autonomic ganglia) ในระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system) พบแบบชนิดย่อย $\alpha_3\alpha_5\beta_4$, $\alpha_3\alpha_5\beta_2\beta_4$ และ $\alpha_3\beta_2^*$ รวมทั้ง α_7 และ α_9

ซึ่งเป็นโฮโมเมอร์ด้วย หน่วยย่อยชนิด α_9 และ α_{10} จะพบได้ในเนื้อเยื่อของอวัยวะรับความรู้สึก เช่น หู ลิ้น และผิวหนังเท่านั้น แต่อย่างไรก็ตาม หน่วยย่อย α_{10} จะทำหน้าที่ได้ก็ต่อเมื่ออยู่รวมกับหน่วยย่อย α_9 เป็นเฮเทอโรเมอร์เท่านั้น¹

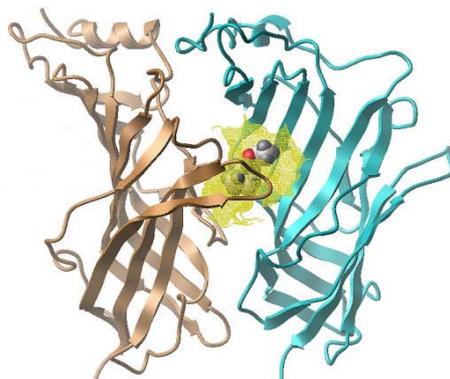


รูปที่ 4 ความหลากหลายของ nAChR แบบชนิดย่อยในมนุษย์ แถวบน แสดงการแบ่งชนิดของหน่วยย่อยเป็น 4 ตระกูลย่อย แถวกลาง แสดง nAChR แบบชนิดย่อยที่เกิดจากการนำหน่วยย่อย 5 หน่วยมาประกอบกัน แถวล่าง แสดงรูปแบบการนำกระแสไฟฟ้าที่ต่างกันของ nAChR แบบชนิดย่อยต่างๆที่ใน *Xenopus oocytes* เมื่อให้อะเซทิลโคลีนที่ความเข้มข้นสูงสุด³

ตำแหน่งที่จับกับอะเซทิลโคลีน (ACh binding sites)

ในอดีต คาดว่าตำแหน่งที่จับกับไลแกนด์บน nAChR อยู่บนหน่วยย่อย α แต่ปัจจุบันจากการศึกษาโดยการทำให้ตัวรับเกิดการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนที่เฉพาะเจาะจง (site-directed mutagenesis) แสดงให้เห็นว่าตำแหน่งที่จับกับอะเซทิลโคลีน⁵ (จุดกลมเล็กในแถวกลางรูปที่ 4)³ อยู่ในส่วนของโดเมนปลายอะมิโนที่รอยต่อระหว่างหน่วยย่อย α กับหน่วยย่อยที่ติดกับหน่วยย่อย α นั้น ดังนั้น ตัวรับที่มีหน่วยย่อยไม่เหมือนกัน หรือเรียกว่าเฮเทอโรเมอร์ซึ่งมักจะมีหน่วยย่อย α จำนวน 2 หน่วย ที่เหลือเป็นหน่วยย่อยชนิดอื่น จะมีตำแหน่งที่จับ

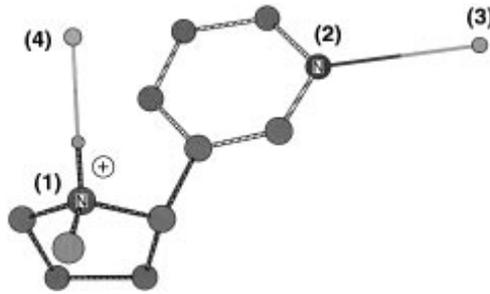
กับอะเซทิลโคลีนได้เพียง 2 ตำแหน่ง ตัวอย่างเช่น แบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ พบตำแหน่งที่จับกับไลแกนด์บน nAChR อยู่ที่รอยต่อระหว่างหน่วยย่อย α และ β (รูปที่ 5)⁶ ในขณะที่ตัวรับที่ประกอบด้วยหน่วยย่อย α ที่เหมือนกัน 5 หน่วย หรือเรียกว่าโฮโมเมอร์ จะมีตำแหน่งที่จับกับอะเซทิลโคลีนได้ 5 ตำแหน่งซึ่งอยู่ระหว่างหน่วยย่อย α ทั้งหมดหน่วยย่อย^{3,5}



รูปที่ 5 แบบจำลองโมเลกุลของอะเซทิลโคลีน (แสดงในแบบจำลองสเปซฟิลลิง, space filling model) ในพ็อกเก็ตสำหรับจับกับอะโกนิสต์ (agonist binding pocket, เหลือง) ของ nAChR ของมนุษย์ ซึ่งอยู่ที่ปลายด้านอะมิโนระหว่างรอยต่อหน่วยย่อย α_4 (น้ำตาล) และหน่วยย่อย β_2 (ฟ้า)⁶

จากการศึกษาการทำแบบจำลองโมเลกุลของตัวรับ (receptor molecular modeling) โดยการนำโมเลกุลของอะเซทิลโคลีน เข้าไปใส่ในพ็อกเก็ตสำหรับจับ (binding pocket) ซึ่งอยู่ที่รอยต่อระหว่างหน่วยย่อย α_4 และ β_2 (รูปที่ 6-บน)⁶ พบว่าอะเซทิลโคลีนเกิดพันธะแวนเดอร์วาล (Van der Waals) กับ Trp182, Tyr230 และ Cys225-226 ของ α_4 และ Trp82, Leu146 และ Phe144 ของ β_2 โดยที่แอมโมเนียมไนโตรเจนที่มีประจุบวกจับกับวงแหวนอะโรมาติกของ Trp182 ด้วยอันตรกิริยาระหว่างประจุบวกและไพอิเล็กตรอน (cation-pi interaction) โดยมีโมเลกุลน้ำช่วยให้เกิดความคงตัวของคอนฟอร์เมชันที่จับ (bound conformation) ส่วนรูปที่ 6-ล่าง แสดงการจับของโมเลกุลนิโคทีนกับตำแหน่งจับบนตัวรับ ซึ่งเกิดพันธะในลักษณะใกล้เคียงกับของอะเซทิลโคลีน⁶

จากการศึกษาแบบจำลองโมเลกุลดังที่กล่าวมา⁶ และจากการนำไลแกนด์มาซ้อนทับกัน (superimposition)^{7,8} พบว่าโครงสร้างที่จำเป็นในการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (pharmacophore) (รูปที่ 6)⁶ ประกอบด้วยองค์ประกอบ (pharmacophore elements) ดังนี้ คือ (1) อะตอมไนโตรเจนที่เป็นต่างหรือเกิดควอเทอร์ไนซ์ (quaternize) เป็นประจุบวกได้ เช่น



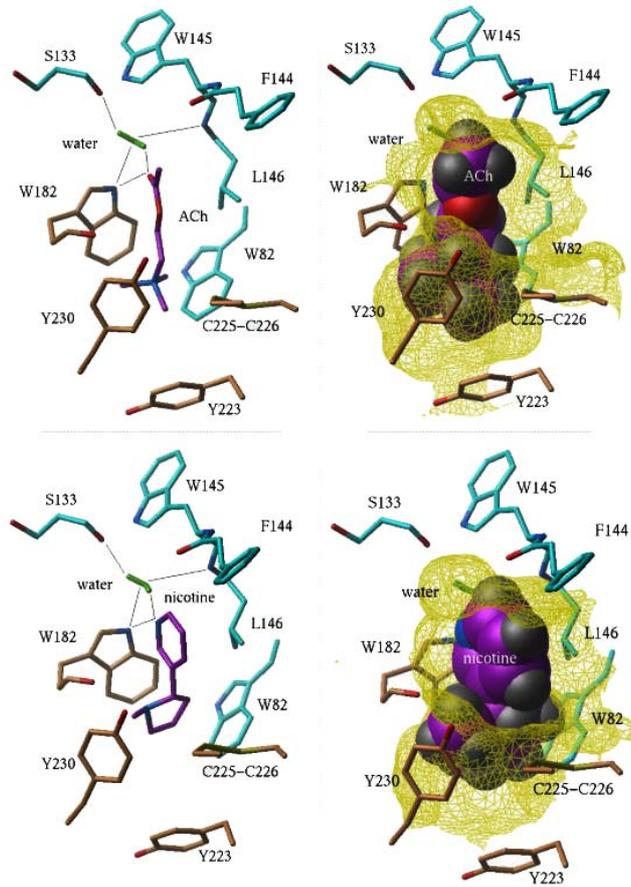
รูปที่ 6 โครงสร้างที่จำเป็นในการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (pharmacophore) โดยแสดงจากตัวอย่างโมเลกุลของนิโคติน ซึ่งมีองค์ประกอบ (pharmacophore elements) คือ ไนโตรเจนอะตอมที่ (1) และ (2) และตำแหน่งบน nAChR ที่ (3) และ (4) ที่เกิดอันตรกิริยากับ (2) และ (1) ตามลำดับ โดยมีทิศทางที่แน่นอน⁸

ไนโตรเจนที่อยู่บนพัยโรลิดีน (pyrrolidine) ของนิโคติน หรือไนโตรเจนของอะเซทิลโคลีน, (2) อะตอมไนโตรเจนที่เป็นต่างน้อยกว่า เช่น ไนโตรเจนที่อยู่บนพัยรีดีน (pyridine) ของนิโคติน หรือออกซิเจนที่กลุ่มคาร์บอนิล (carbonyl group) ของอะเซทิลโคลีน, (3) ตำแหน่งที่อยู่บนตัวรับซึ่งเป็นตัวกำหนดทิศทางในการจับกับองค์ประกอบ (2) เช่น ไนโตรเจนของอินโดล (indole) ที่ Trp182 และโมเลกุลน้ำที่เข้ามาทำให้โครงสร้างคงตัว (รูปที่ 7) และ (4) ตำแหน่งที่อยู่บนตัวรับซึ่งเป็นตัวกำหนดทิศทางในการจับกับองค์ประกอบ (1) เช่น วงแหวนอะโรมาติก (aromatic ring) ของ Trp182 และ/หรือ Tyr 230 (รูปที่ 7) เมื่อพิจารณาโครงสร้างของไลแกนด์ที่พัฒนาขึ้นมาใหม่เพื่อให้จับกับ nAChR ดังจะกล่าวต่อไป จะพบองค์ประกอบที่จำเป็นต่อการออกฤทธิ์เหล่านี้อยู่ในโครงสร้าง แต่อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่ทราบความแตกต่างขององค์ประกอบที่จำเป็นต่อการออกฤทธิ์ต่อแบบชนิดย่อยโดยเฉพาะ

ตำแหน่งอื่นที่ควบคุมการทำงานของตัวรับ

นอกเหนือจากตำแหน่งที่จับกับอะเซทิลโคลีนแล้ว nAChR ยังมีตำแหน่งอื่น หรือที่เรียกว่า ตำแหน่งอัลโลสเตอริก (allosteric site) ที่ควบคุมการทำงานของไอออนแชนเนลทั้งเชิงบวกและเชิงลบ^{2,8} การควบคุมในเชิงบวกหรือการกระตุ้นการทำงานของตัวรับโดยสารกระตุ้นแบบไม่แข่งขัน (noncompetitive activators) ซึ่งรวมทั้งการเพิ่มการออกฤทธิ์ของอะโกนิสต์ต่อตัวรับโดยตรง เกิดขึ้นโดยสารยับยั้งโคลิเนสเทอเรส (cholinesterase inhibitors) เช่น พัยโอสติกมีน (physostigmine) และกาแลนธามีน (galanthamine), โคเดอีน (codeine) รวมทั้งสารสื่อประสาทซีโรโทนิน (serotonin) เป็นต้น ซึ่งสารเหล่านี้ในความเข้มข้นที่สูงขึ้นก็อาจเปลี่ยนเป็น

สารปิดกั้นไอออนแชนเนลได้⁸ ส่วนการควบคุมในเชิงลบหรือการยับยั้งการทำงานของตัวรับ
โดยสารยับยั้ง

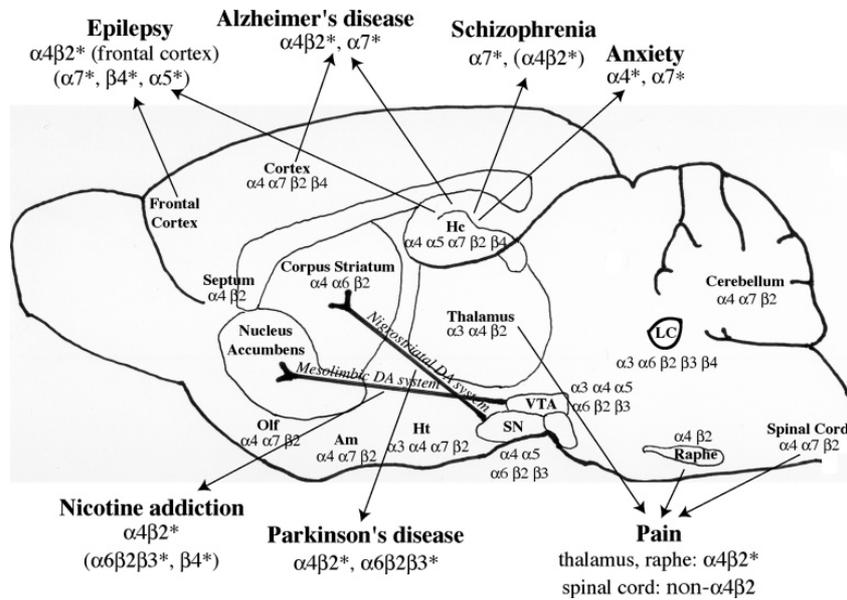


รูปที่ 7 การนำโมเลกุลอะเซทิลโคลีน (บน, ม่วง) และโมเลกุลนิโคติน (ล่าง, ม่วง) ไปใส่ที่ตำแหน่งที่จับกับอะโกนิสต์ (agonist binding site) ที่อยู่ระหว่างหน่วยย่อย α_4 (น้ำตาล) และหน่วยย่อย β_2 (ฟ้า) ของ nAChR ของมนุษย์ ซ้าย: ไลแกนด์ทั้งสองเกิดอันตรกิริยากับอิเล็กตรอนที่เคลื่อนที่ได้ (delocalized electron) ของ Trp182 และกับโมเลกุลน้ำ (เขียว) ซึ่งโคออดิเนตกับ Trp182, Leu146 และ Ser133 ขวา: โมเลกุลของไลแกนด์ทั้งสองในแบบสเปซฟิลลิ่งที่อยู่ในพ็อคเก็ตสำหรับจับ (binding pocket, เหลือง)⁶

แบบไม่แข่งขัน (noncompetitive inhibitors) ที่จับกับตำแหน่งนี้ เกิดขึ้นโดยมีกลไกที่สำคัญในการออกฤทธิ์ 2 แบบ คือ (1) การปิดกั้นไอออนแชนเนล เช่นโดยเมคามัยลามีน (mecamylamine) หรือยาชาเช่น ลิโดเคน (lidocaine) และ (2) การทำให้ตัวรับมีสภาวะขจัดภูมิ (desensitized state) ที่คงตัว เช่นโดย การใช้สเตอรอยด์ (steroids) หรือ การเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับตัวรับ (receptor phosphorylation)⁸

การกระจายของ nAChR ที่เซลล์ประสาท

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



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

หน้าที่ทางสรีรวิทยาของ nAChR

nAChR ที่พรีซินแนปส์ (presynapse) ทำหน้าที่ควบคุมการปลดปล่อยของอะเซทิลโคลีนและสารสื่อประสาทอื่นทั่วทั้งระบบประสาทส่วนกลาง^{3,10} การกระตุ้นตัวรับที่พรีซินแนปส์ก่อให้เกิดการไหลของแคลเซียมไอออนเข้าสู่ปลายเซลล์ประสาทพรีซินแนปส์ผ่านทางแคลเซียมไอออนแชนเนลที่ขึ้นกับศักย์ไฟฟ้า (voltage-dependent Ca^{2+} channel) หรือผ่านทางไอออน

แขนงของตัวรับโดยตรง ซึ่งระดับของแคลเซียมไอออนภายในเซลล์ที่เพิ่มสูงขึ้นเป็นตัว
ผลักดันให้เกิดการปลดปล่อยของสารสื่อประสาทชนิดต่าง ๆ ขึ้นกับว่า nAChR นั้นอยู่ที่
เมมเบรนของเซลล์ประสาทชนิดใด และเป็นไปได้ที่การปลดปล่อยของสารสื่อประสาทชนิด
หนึ่ง ๆ ถูกควบคุมโดย nAChR แบบชนิดย่อยที่ต่างกัน ในบริเวณของระบบประสาทส่วนกลางที่
ต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 ยกเว้นตัวรับแบบชนิดย่อย $\alpha 7^*$ ซึ่งจะเป็นตัวรับแบบชนิดย่อย
เดียวที่ควบคุมการปลดปล่อยกลูตาเมต (glutamate) ในสมองหลายบริเวณ เนื่องจากความ
ซับซ้อนของเครือข่ายเซลล์ประสาท สารสื่อประสาทหลายชนิดที่ถูกควบคุมการปลดปล่อยโดย
nAChR ก็ยังไม่สามารถบอกได้ว่ามาจากเซลล์ประสาทใดโดยเฉพาะ

ถึงแม้ว่า nAChR ส่วนใหญ่ในระบบประสาทส่วนกลาง พบได้ที่พรีซินแนปส์ ตัวรับแบบ
ชนิดย่อย $\alpha 7^*$, $\alpha 4\beta 2^*$ และ $\alpha 3\beta 4^*$ ก็พบทำหน้าที่ที่โพสซินแนปส์ (postsynapse) ได้ในหลาย
บริเวณ ซึ่งนอกจากผลจากตัวรับจะทำให้เกิดดีโพลาไรเซชัน (depolarization) ของเซลล์
ประสาทโพสซินแนปส์แล้ว ยังมีผลในระยะยาวต่อวิถีเมแทบอลิซึม กล่าวคือ เมื่อแคลเซียมไหล
เข้าสู่เซลล์ประสาท จะมีผลกระตุ้นไคเนสที่ขึ้นกับแคลเซียมไอออน (Ca^{2+} -dependent kinases)
เช่น โปรตีนไคเนสซี (protein kinase C) และ แมพเค/แมค ไคเนส (MAPK/MEK kinases) ซึ่งมี
ผลต่อกระบวนการต่าง ๆ ภายในเซลล์ต่อไป แต่อย่างไรก็ตาม โดยรวมแล้ว nAChR แบบชนิด
ย่อยที่พรีซินแนปส์ ก็ยังถือว่ามีความสำคัญทางสรีรวิทยามากกว่า³

ตารางที่ 1 nAChR แบบชนิดย่อย ที่เกี่ยวข้องในการควบคุมการปลดปล่อยอะเซทิลโคลีนและ
สารสื่อประสาทอื่น ๆ ที่บริเวณต่าง ๆ ของระบบประสาทส่วนกลางในหนู³

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

"X" หมายถึง ยังไม่ทราบองค์ประกอบแบบชนิดย่อย, IPN: interpeduncular nucleus

การนำตัวรับนิโคตินิคอะเซทิลโคลีนมาเป็นเป้าหมายในการออกแบบยาเพื่อใช้ในทาง เภสัชบำบัด

ในอดีต งานวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับอะโกนิสต์ของ nAChR มักจำกัดอยู่เพียงการ
ประเมินฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของนิโคติน ส่วนงานวิจัยขั้นก่อนคลินิกมักเน้นไปที่อัลคาลอยด์ที่
พบตามธรรมชาติที่มีความสัมพันธ์กับนิโคติน ปัจจุบันการสังเคราะห์สารและการค้นหาอนุพันธ์
ใหม่อื่น ๆ ที่ออกฤทธิ์เป็นอะโกนิสต์ (agonist) ต่อ nAChR เริ่มมีบทบาทมากขึ้น เพื่อนำมาพัฒนา
เป็นยาที่มีฤทธิ์เภสัชบำบัดต่อสภาพความผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นต่อจิตและประสาท²

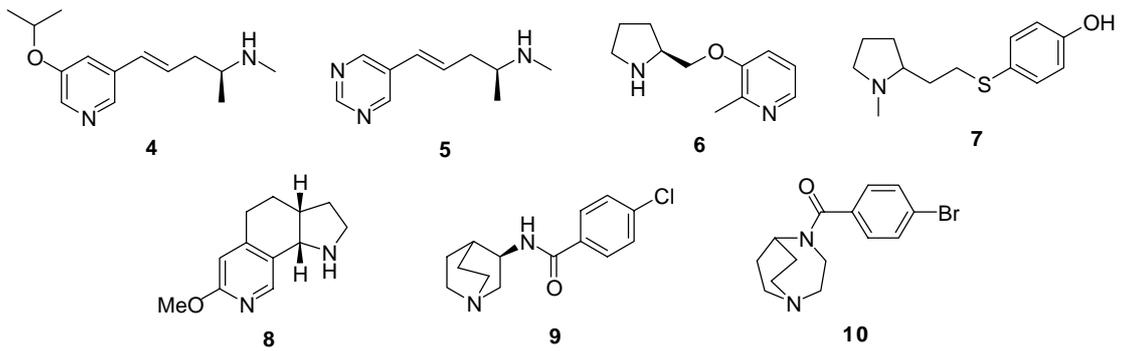
nAChR มีส่วนเกี่ยวข้องในกระบวนการทางสรีรวิทยาและพยาธิสรีรวิทยา ยาส่วนใหญ่ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมักออกฤทธิ์ต่อ nAChR ชนิดที่กล้ามเนื้อ อยู่ที่โพสท์ซัยแนลส์ของรอยต่อระหว่างระบบประสาทและกล้ามเนื้อ ซึ่งก็คือแบบชนิดย่อย $(\alpha_1)_2\beta_1\gamma\delta$ โดยทำหน้าที่เป็นตัวกลาง (mediator) ในการนำกระแสประสาท มีผลให้เกิดแรงยึดของกล้ามเนื้อ ดังนั้น ยาที่สกัดกันที่ตัวรับนี้จึงมักใช้เป็นยาลายกล้ามเนื้อ ส่วน nAChR ชนิดที่เซลล์ประสาท อยู่ที่พรีซัยแนลส์และโพสท์ซัยแนลส์ของปมประสาทอัตโนมัติ (autonomic ganglia) และที่เซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิกทั่วระบบประสาทส่วนกลาง ทำหน้าที่ในกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับความคิด การเรียนรู้ ความจำ การตื่นตัว การให้รางวัล การควบคุมการเคลื่อนไหว และการคลายปวด ยิ่งไปกว่านั้น ตัวรับนี้ยังมีบทบาทในการควบคุมการปลดปล่อยของสารสื่อประสาทที่สำคัญอื่นๆ ได้แก่ โดพามีน (dopamine), นอร์อีพิเนฟริน (norepinephrine), ซีโรโทนิน (serotonin), กลูตาเมต (glutamate) และ แกมมาอะมิโนบิวทริกแอซิด (γ -aminobutyric acid) จึงทำให้ nAChR ที่เซลล์ประสาทถูกนำมาเป็นเป้าหมายในการออกแบบยาสำหรับการรักษาอาการปวด โรคลมชัก โรคสมองเสื่อมและความผิดปกติทางจิต รวมทั้งโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease), โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease), โรคทัวเรทท์ (Tourette's disease), โรคจิตเภท, ความกังวล และอาการซึมเศร้า นอกจากนี้ไลแกนด์สำหรับ nAChR ยังสามารถนำมาใช้ในการรักษาการติดยาและการเลิกบุหรี่ได้³

การพัฒนาที่มีเป้าหมายในการออกฤทธิ์ต่อ nAChR ในระบบประสาทส่วนกลาง นับว่าเป็นการทำหาย อันเนื่องมาจากความหลากหลายในแบบชนิดย่อยของ nAChR กระบวนการทางสรีรวิทยาที่สำคัญหลายอย่างมักถูกควบคุมด้วย nAChR แบบชนิดย่อยเดี่ยวหรือสองสามแบบชนิดย่อย ทำให้สามารถออกแบบยาที่ออกฤทธิ์ไปยังเป้าหมายที่เฉพาะเจาะจงโดยไม่มีผลต่อการสื่อประสาทโคลิเนอร์จิกอื่นๆ ส่งผลให้ลดอาการข้างเคียงที่เกี่ยวข้อง ดังเช่น ผลข้างเคียงของนิโคติน ที่มีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบทางเดินอาหาร และการทำให้ติดยา แต่อย่างไรก็ตาม การออกแบบยามักประสบปัญหาที่สำคัญ 2 ประการ คือ ประการแรก ตัวรับแบบชนิดย่อยมีโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบคล้ายคลึงกัน โดยเฉพาะตำแหน่งที่จับกับอะเซทิลโคลีนมีลำดับของกรดอะมิโนที่ใกล้เคียงกัน ทำให้การออกแบบไลแกนด์เพื่อให้เลือกจับต่อตัวรับแบบชนิดย่อยชนิดใดชนิดหนึ่งทำได้ยาก ประการที่สอง เนื่องจากหน่วยย่อยที่เป็นองค์ประกอบของตัวรับมีหลายชนิด ซึ่งเมื่อนำมาจัดหมู่ประกอบกันเข้าเป็นตัวรับแล้ว จะทำให้เกิดแบบชนิดย่อยได้มากมายหลายชนิด ดังนั้น การหาองค์ประกอบของตัวรับแบบชนิดย่อยที่มีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงในการควบคุมการปลดปล่อยสารสื่อประสาทต่าง ๆ ในบริเวณของสมองที่แตกต่างกัน ก็เป็นอุปสรรคสำคัญเช่นกัน³

การรักษาโรคสมองเสื่อมและโรคจิตเภท

ความเสื่อมสภาพในการทำหน้าที่ของสมอง มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางด้านประสาทวิทยาและประสาทจิตเวช ซึ่งรวมทั้งโรคจิตเภท โรคอัลไซเมอร์ และความผิดปกติชนิดสมาธิสั้น (attention deficit hyperactivity disorder) ปัจจุบันการรักษาโรคประสาทเสื่อมมีแต่เพียงการให้สารยับยั้งอะเซทิลโคลิเนสเทอเรส (AChE inhibitors) เพื่อเพิ่มการส่งผ่านสัญญาณโคลิเนอร์จิก (cholinergic transmission) และส่งผลให้สามารถรักษาภาวะสมองเสื่อมได้ชั่วคราวเท่านั้น จากการที่พบว่าตัวรับนิโคตินิกมีบทบาทเกี่ยวข้องกับสมรรถภาพและการรักษาโรคและความผิดปกติด้านความคิดความจำ โดยสังเกตได้จากการสูญเสียตัวรับเกิดขึ้นพร้อมกับการดำเนินไปของโรค ดังนั้น การพัฒนายาที่จับกับ nAChR น่าจะสามารถป้องกันการเสื่อมสภาพของเซลล์ประสาท และเพิ่มการนำกระแสประสาทโคลิเนอร์จิกได้ อันจะมีศักยภาพที่นำมาใช้ประโยชน์ในการฟื้นฟูสภาพให้ดีขึ้น พร้อมกับชะลอการดำเนินไปของโรค¹¹

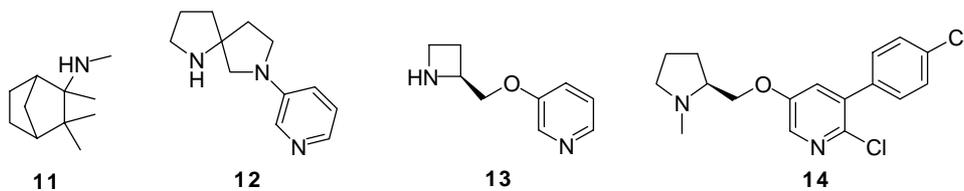
ไอสปรอนนิคลีน (ispronicline, TC-1734, **4**, รูปที่ 9) เป็นอะโกนิสต์ที่มีความเลือกจับต่อแบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ สูง และพบว่ามีฤทธิ์เพิ่มความจำในแบบจำลองสัตว์ทดลอง (animal models) หลายแบบ ในการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 1 พบว่ายานี้ในขนาดยา 320 มิลลิกรัม ไม่ทำให้เกิดอาการพิษ และปัจจุบันกำลังเข้าสู่การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ซึ่งคาดว่าจะนำออกมาใช้ในระยะเวลาอันใกล้¹² TC-1827 (**5**, รูปที่ 9) เป็นอะโกนิสต์ที่มีความเลือกจับต่อแบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ สูงเช่นกัน ในการศึกษาที่ก่อนคลินิกพบว่ายานี้มีฤทธิ์สูงในการเพิ่มความจำในหนูและลิง พร้อมทั้งมีเภสัชจลนศาสตร์ที่ดี และมีอาการข้างเคียงที่เกิดจากการกระตุ้นตัวรับที่ระบบประสาทส่วนปลายต่ำ¹³ ABT-089 (**6**, รูปที่ 9) เป็นสารที่มีประสิทธิภาพดีในการทดลองก่อนคลินิกในแบบจำลองสัตว์ทดลองที่มีอาการประสาทเสื่อม ทั้งจากการมีอายุมาก การมีรอยโรคในสมอง หรือการเหนี่ยวนำโดยสารเคมี สารนี้ได้ผ่านการทดลองทางคลินิกในระยะที่ 1 แล้ว โดยมีเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีในมนุษย์ มีความเป็นพิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดและระบบทางเดินอาหาร และมีฤทธิ์ทำให้การตอบสนองของสมองเร็วขึ้น¹⁴ SIB-1553 (**7**, รูปที่ 9) เป็นสารที่เพิ่มประสิทธิภาพความจำในหนูสูงอายุ หรือความจำเสื่อมเนื่องจากสารเคมี โดยมีฤทธิ์เทียบเท่าหรือสูงกว่านิโคติน อีกทั้งมีความปลอดภัยสูงกว่าด้วย¹⁵ SIB-1663 (**8**, รูปที่ 9) เป็นอนุภาคของนิโคตินที่มีคอนฟอร์เมชันจำกััด (conformationally rigid analog) สารนี้จะไปออกฤทธิ์ต่อตัวรับแบบชนิดย่อย $\alpha_3\beta_4$ และ $\alpha_4\beta_4$ โดยมีฤทธิ์เพียงเล็กน้อยต่อแบบชนิดย่อยที่มีหน่วยย่อย β_2 เป็นองค์ประกอบ¹⁶ PNU-282987 (**9**, รูปที่ 9) และ SSR180711A (**10**, รูปที่ 9) เป็นอะโกนิสต์ที่เลือกจับกับตัวรับแบบชนิดย่อย α_7 ที่สามารถนำมาใช้ในการรักษาอาการสมองเสื่อมและอาการของโรคจิตเภทได้เช่นกัน¹¹



รูปที่ 9 โครงสร้างทางเคมีของไลแกนด์ที่ใช้ในการรักษาโรคสมองเสื่อมและโรคจิตเภท

การรักษาอาการวิตกกังวลและอาการซึมเศร้า

พบว่าความผิดปกติทางด้านอารมณ์มีความสัมพันธ์กับความเสื่อมในการทำงานของระบบสื่อประสาทนิกอติกโคลิเนอร์จิก ในปัจจุบัน ยารักษาอาการซึมเศร้าที่ใช้ทางคลินิกส่วนใหญ่มักเป็นแอนแทโกนิสต์ (antagonists) ต่อตัวรับนิกอติก ซึ่งไปขัดขวางการทำงานตามปกติของตัวรับชนิดนี้ การพัฒนาสารที่เป็นอะโกนิสต์ต่อตัวรับนิกอติก พบว่าสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยารักษาอาการซึมเศร้าที่ใช้อยู่เดิมได้โดยออกฤทธิ์ที่ตัวรับต่างชนิดกัน ดังเช่น นิโคทีนและเมคามัยลามีน (mecamylamine, **11**, รูปที่ 10) ที่พิสูจน์แล้วว่าสามารถเพิ่มฤทธิ์ของทั้งอิมิพรามีน (imipramine) และไซทาโลพราม (citalopram) ในหนูได้ นอกจากนี้เมคามัยลามีนยังสามารถเพิ่มฤทธิ์ของแอมิตริพไทลีน (amitriptyline) ในหนูได้เช่นกัน¹¹ TC-2216 (**12**, รูปที่ 10) เป็นสารที่มีความเลือกจับต่อตัวรับแบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ สูง โดยไม่มีสัมพรรคภาพต่อ α_7 และมีอันตรกิริยาต่อ $\alpha_3\beta_4$ ต่ำ พบว่าสารนี้แสดงฤทธิ์ต้านอาการซึมเศร้าที่ดีในแบบจำลองสัตว์ทดลอง¹¹ สารอื่นๆที่มีฤทธิ์ในทำนองเดียวกัน คือ A-85380 (**13**, รูปที่ 10) และ A-186253 (**14**, รูปที่ 10) โดยจากการศึกษาที่ผ่านมา คาดว่านิโคทีนและอะโกนิสต์ที่มีฤทธิ์ต้านอาการซึมเศร้าออกฤทธิ์ได้อย่างน้อยผ่านทางตัวรับชนิด $\alpha_4\beta_2$ ¹¹ ส่วนการศึกษาการนำสารที่ควบคุมการทำงานของ nAChR มาใช้ในการรักษาอาการวิตกกังวล มีเพียงการศึกษาฤทธิ์ของนิโคทีนและเมคามัยลามีนเท่านั้น

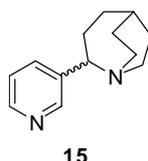


รูปที่ 10 โครงสร้างทางเคมีของไลแกนด์ที่ใช้ในการรักษาอาการวิตกกังวลและอาการซึมเศร้า

การป้องกันประสาทเสื่อม

การศึกษาส่วนต่างๆของสมองที่เกี่ยวข้องกับโรคประสาทเสื่อมทั้งภายนอก (*in vitro*) และภายในร่างกาย (*in vivo*) อันได้แก่ สมองส่วนนอก (cortex), ฮิปโปแคมปัส (hippocampus) และสเตรียตัส (striatus) สามารถโยงไปถึงกลไกที่เกี่ยวข้องกับ nAChR ในการป้องกันประสาทเสื่อมได้ ในการศึกษาการป้องกันภาวะประสาทเสื่อมนั้นสามารถทำได้โดยการศึกษาผลจากภาวะเรื้อรังต่อการตายของเซลล์ประสาท เช่น ผลของเบตาอะมัยลอยด์ (β -amyloid) ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบได้ในสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease), ความเป็นพิษของเอ็นเมทิลเฟนิลเตตราฮัยโดรไพริดีน (N-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine, MPTP), ความเป็นพิษจากการกระตุ้นโดยกลูตาเมต (glutamate excitotoxicity), และการขาดปัจจัยการเจริญเติบโต (growth factor), ออกซิเจน (oxygen) และกลูโคส (glucose) เป็นต้น¹¹

TC-1698 (15, รูปที่ 11) เป็นอะโกนิสต์ต่อตัวรับแบบชนิดย่อย α_7 สามารถป้องกันภาวะประสาทเสื่อมที่เกิดจากเบตาอะมัยลอยด์ได้¹⁷ ไอสพรอนนิคลีน (4, รูปที่ 9) นอกจากจะมีผลต่อความคิดความจำที่ตั้งคำถามมาแล้ว ยังแสดงฤทธิ์ต้านการเสื่อมของประสาทที่ตั้งในการศึกษาความเป็นพิษของ กลูตาเมตต่อเซลล์ประสาทที่สมองส่วนนอกและที่ฮิปโปแคมปัสตามด้วยการงัดให้ออกซิเจนและกลูโคส¹² กาแลนธามีน (galanthamine) และโดเนเพซิล (donepezil) สามารถใช้ปกป้องเซลล์ประสาทที่สมองส่วนนอกของหนูต่อความเป็นพิษจากกลูตาเมตที่ถูกเร่งโดยเบตาอะมัยลอยด์ได้ ซึ่งการออกฤทธิ์นี้เกิดขึ้นผ่านทาง nAChR¹¹



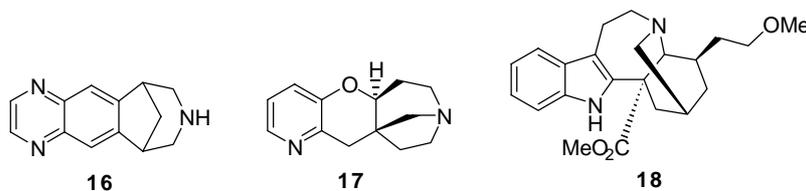
รูปที่ 11 โครงสร้างทางเคมีของไลแกนด์ที่ใช้ในการป้องกันประสาทเสื่อม

การรักษาการติดยา

การกระตุ้นตัวรับแบบชนิดย่อยของ nAChR บางชนิด ส่งผลสำคัญในการเสริมการออกฤทธิ์ของนิโคทีน โคเคน และแอมเฟตามีน ซึ่งเป็นสารเสพติดผ่านทางกระตุ้นการปลดปล่อยของสารสื่อประสาท ดังนั้น ยาที่ควบคุมการทำงานของตัวรับ nAChR แบบชนิดย่อยน่าจะนำมาใช้ในการรักษาการติดยาได้ พบว่าทั้งแอนแทโกนิสต์และอะโกนิสต์ต่อตัวรับแบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ ได้รับการเสนอให้นำมาใช้ในการรักษาการติดยาและช่วยเลิกบุหรี่ นอกจากนี้ ยังพบว่าแอนแทโกนิสต์ต่อแบบชนิดย่อย $\alpha_3\beta_4$ ก็มีฤทธิ์ต้านการเสพติดเช่นเดียวกัน เป็นที่น่าสังเกตว่าบรูโพร็พอน (bupropion) ซึ่งเป็นยาในกลุ่มสารยับยั้งการนำโดพามีนและอะดรีนาลีนกลับเข้าสู่เซลล์ประสาท (dopamine and adrenaline reuptake inhibitors) ที่ถูกนำมาใช้เป็นยาช่วยเลิก

การติดยารักษาอาการซึมเศร้าและเลิกบุหรี่ สามารถออกฤทธิ์เป็นแอนแทโกนิสต์แบบไม่แข่งขัน (noncompetitive antagonist) ต่อ nAChR แบบชนิดย่อยหลายชนิด คาดว่าโดยแท้จริงแล้ว ประโยชน์ที่นำมาใช้ทางคลินิกนี้ น่าจะเป็นผลมาจากการต้านการออกฤทธิ์ (antagonism) ที่ตัวรับ nAChR มากกว่า¹¹

วาเรนิคลีน (varenicline, **16**, รูปที่ 12) เป็นอะโกนิสต์บางส่วน (partial agonist) ที่ nAChR แบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ ขณะนี้ได้นำมาใช้เป็นยาเลิกบุหรี่ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยยาจะไปกระตุ้นตัวรับนิโคตินโดยไม่ทำให้รู้สึกเป็นสุขจากการสูบบุหรี่ และไม่ทำให้เกิดอาการถอนยา (withdrawal symptoms) แต่ก็ไม่แรงพอที่ทำให้เกิดการติดยา¹⁸ SSR-591813 (**17**, รูปที่ 12) เป็นไลแกนด์ที่เลือกจับต่อตัวรับแบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ ในการศึกษาแบบจำลองสัตว์ทดลองที่ติดยา สารนี้แสดงฤทธิ์ช่วยไม่ทำให้เกิดอาการที่เกี่ยวข้องกับอาการถอนยา คือไม่ทำให้เกิดอาการตัวเย็นเกิน (hypothermia) และไม่มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ ในหนูยังช่วยลดการให้ยานิโคตินด้วยตัวเอง (self-administration) และต้านฤทธิ์ที่ทำให้ไวต่อความรู้สึกและเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมโดยนิโคตินได้อีกด้วย¹⁹ เมธอกซีโคโรนาริดีน (methoxyronaridine, **18**, รูปที่ 12) เป็นแอนแทโกนิสต์แบบไม่แข่งขันต่อแบบชนิดย่อย $\alpha_3\beta_4$ ในการศึกษาการให้ยาแอมเฟตามีนและมอร์ฟีนด้วยตนเองในหนูที่ติดยา พบว่าเมธอกซีโคโรนาริดีน ที่ขนาดยา 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ช่วยลดการให้ยาด้วยตนเองได้ถึง 50% และที่สำคัญประสิทธิผลของยาในการทดลองนี้เป็นสัดส่วนโดยตรงกับความแรงในการยับยั้งที่แบบชนิดย่อย $\alpha_3\beta_4$ ²⁰



รูปที่ 12 โครงสร้างทางเคมีของไลแกนด์ที่ใช้ในการรักษาการติดยา

การรักษาอาการปวด

เป็นที่ทราบแล้วว่าอะโกนิสต์นิโคตินิก (nicotinic agonists) มีศักยภาพในการนำมาใช้ต้านอาการปวด แต่อย่างไรก็ตาม สารในกลุ่มนี้มีดัชนีการรักษา (therapeutic indices) แคบ ทำให้การพัฒนาในหมู่มานี้เพื่อนำมาใช้ทางคลินิกไม่เป็นผลสำเร็จ ถึงกระนั้นก็ดี มีความเป็นไปได้ที่จะพัฒนาสารกลุ่มนี้เพื่อนำมาใช้ในการรักษาภาวะอาการปวดที่เฉพาะเจาะจงมากขึ้น เช่น การปวดจากโรคเส้นประสาท (neuropathic pain) แทนที่จะเป็นการรักษาอาการปวดแบบกว้างทั่วไป¹¹

และ nAChR ที่ระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลายมีบทบาทในการทำหน้าที่ผิดปกติของทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง นอกจากนี้ พบว่าความผิดปกติทางพันธุกรรมของตัวรับแบบชนิดย่อย $\alpha_4\beta_2$ มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคลมชัก (epilepsy) ดังนั้น การค้นหาอะโกนิสต์ที่เลือกจับกับตัวรับแบบชนิดย่อย อาจนำมาใช้ในการรักษาโรคลมชักได้ สำหรับประโยชน์ในการรักษาอื่นๆ พบว่าอะโกนิสต์ต่อแบบชนิดย่อย α_7 สามารถนำมาใช้ในการรักษาโรคต้อหิน (glaucoma), โรคจุดภาพชัดเสื่อม (macular degeneration) และโรคจอตาเสื่อมจากเบาหวาน (diabetic retinopathy) ผ่านทางกลไกการปกป้องเซลล์ประสาทและการด้านการสร้างเส้นเลือดใหม่ ในขณะที่แอนแทโกนิสต์อาจนำมาใช้ในการลดการเจริญของมะเร็งบางชนิดได้¹¹

บทสรุป

การศึกษาวิจัยในด้านโครงสร้าง องค์ประกอบ และการควบคุมการทำงานของตัวรับนิโคทีนิกที่ผ่านมา เป็นผลให้เกิดความเจริญก้าวหน้าในการค้นหาสารใหม่ที่มีฤทธิ์ต่อตัวรับชนิดนี้ และสามารถนำสารเหล่านี้มาทดลองขั้นคลินิก โดยสารต่างๆ ทั้งที่มีอยู่เดิมและที่ค้นพบขึ้นใหม่ได้ถูกนำไปทดสอบในสัตว์ทดลองเพื่อทดสอบหาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เป็นเอกลักษณ์ของสารนั้นๆ และนำผลที่ได้ไปสนับสนุนความเป็นไปได้ในการพัฒนาตัวยารักษาโรครักษาหรืออาการต่างๆ อย่างไรก็ตาม การเข้าใจถึงองค์ประกอบหน่วยย่อย ตำแหน่งแบบชนิดย่อยที่กระจายในสมอง และเภสัชวิทยาของตัวรับนิโคทีนิก ก็มีบทบาทสำคัญที่จะบ่งชี้ไปที่เป้าหมายในการรักษาและนำข้อมูลที่ได้มาใช้ในการพัฒนายาใหม่ซึ่งมีศักยภาพในการนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Anonymous. Acetylcholine Receptors (Nicotinic), in: Keith J. Watling (ed) The Sigma-RBI Handbook of Receptor Classification and Signal Transduction, 4th edition. Natick: Sigma-RBI, 2001: 4-5.
2. Decker MW, Sullivan JP, Arneric SP, et al. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors: Novel Targets for CNS Therapeutics. Psychopharmacology – The Fourth Generation of Progress 2000. Available at <http://www.acnp.org> (15 July 2006).
3. Jensen A, Frolund B, Liljefors T. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors: Structural Revelations, Target Identifications, and Therapeutic Inspirations. J. Med. Chem. 2005; 48: 4705-4194.
4. Boyd RT. The Molecular Biology of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors. Crit. Rev. Toxicol. 1997; 27: 299-318.

5. Changeux JP, Bertrand D, Corringer PJ, et al. Brain Nicotinic Receptors: Structure and Regulation, Role in Learning and Reinforcement. *Brain Res. Rev.* 1998; 26: 198-216.
6. Schapira M, Abagyan R, Totrov M. Structural Model of Nicotinic Acetylcholine Receptor Isotypes Bound to Acetylcholine and Nicotine. *BMC Struc. Biol.* 2002; 2: 1-8.
7. Sheridan RP, Nilakantan R, Dixon JS, et al. The Ensemble Approach to Distance Geometry: Application to the Nicotinic Pharmacophore. *J. Med. Chem.* 1986; 29: 899-906.
8. Holladay MW, Dart MJ, Lynch JK. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors as Targets for Drug Discovery. *J. Med. Chem.* 1997; 40: 4169-4194.
9. Picciotto MR, Caldarone BJ, Brunzell, DH, et al. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunit Knockout Mice: Physiological and Behavioral Phenotypes and Possible Clinical Applications. *Pharmacol. Ther.* 2001; 92: 89-108.
10. Sher E, Chen Y, Sharples T, et al. Physiological Roles of Neuronal Nicotinic Receptor Subtypes: New Insights on the Nicotinic Modulation of Neurotransmitter Release, Synaptic Transmission and Plasticity. *Curr. Top. Med. Chem.* 2004; 4: 283-297.
11. Breining SR, Mazurov AA, Miller CH. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Modulators: Recent Advances and Therapeutic Potential. *Ann. Rep. Med. Chem.* 2005; 40: 3-16.
12. Gatto GJ, Bohme GA, Caldwell WS, et al. TC-1734: an Orally Active Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Modulator with Antidepressant, Neuroprotective and Long-Lasting Cognitive Effects. *CNS Drug Rev.* 2004; 10: 147-66.
13. Bohme GA, Letchworth SR, Piot-Grosjean O, et al. In vitro and in vivo Characterization of TC-1827, a Novel Brain $\alpha_4\beta_2$ Nicotinic Receptor Agonist with Pro-Cognitive Activity. *Drug Dev. Res.* 2004; 62: 26-40.
14. Rueter LE, Anderson DJ, Briggs CA, et al. ABT-089: Pharmacological Properties of a Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist for the Potential Treatment of Cognitive Disorders. *CNS Drug Rev.* 2004; 10: 167-82.
15. Bontempi B, Whelan KT, Risbrough VB, et al. Cognitive Enhancing Properties and Tolerability of Cholinergic Agents in Mice: a Comparative Study of Nicotine,

- Donepezil, and SIB-1553A, a Subtype-Selective Ligand for Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28: 1235-46.
16. Rao TS, Sacaan AI, Menzaghi FM, et al. Pharmacological Characterization of SIB-1663, a Conformationally Rigid Analog of Nicotine. *Brain Res*. 2004; 1003: 42-53.
 17. Marrero MB, Papke RL, Bhatti BS, et al. The Neuroprotective Effect of 2-(3-Pyridyl)-1-azabicyclo[3.2.2]nonane (TC-1698), a Novel Alpha7 Ligand, Is Prevented through Angiotensin II Activation of a Tyrosine Phosphatase. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2004; 309: 16-27.
 18. Suto MJ, Zacharias N. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors as Drug Targets. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2004; 8: 61-4.
 19. Cohen C, Bergis OE, Galli F, et al. SSR591813, a Novel Selective and Partial Alpha4beta2 Nicotinic Receptor Agonist with Potential as an Aid to Smoking Cessation. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2003; 306: 407-20.
 20. Pace CJ, Glick SD, Maisonneuve IM, et al. Novel Iboga Alkaloid Congeners Block Nicotinic Receptors and Reduce Drug Self-Administration. *Eur. J. Pharmacol*. 2004; 492: 159-67.
 21. Fitch RW, Pei XF, Kaneko Y, et al. Homoepiboxidines: Further Potent Agonists for Nicotinic Receptors. *Bioorg. Med. Chem*. 2004; 12: 179-90.
 22. Wang H, Liao H, Ochani M, et al. Cholinergic Agonists Inhibit HMGB1 Release and Improve Survival in Experimental Sepsis. *Nat. Med*. 2004; 10: 1216-21.