

1-1-1980

อะไรทำให้เกิดอาการหืด หอบ ? ลิวโคไตรอีน-ซี?

สุกัญญา นิมมานนิตย์

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>



Part of the [Pharmacology Commons](#)

Recommended Citation

นิมมานนิตย์, สุกัญญา (1980) "อะไรทำให้เกิดอาการหืด หอบ ? ลิวโคไตรอีน-ซี," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 5: Iss. 2, Article 7.

DOI: <https://doi.org/10.56808/3027-7922.1702>

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol5/iss2/7>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

63012232 ✓
65017 น 41 65017 น ลว 107๑๐๕-๗ ✓



ปกิณก:

BROAD SPECTRUM

อะไรทำให้เกิดอาการหืด หอบ? ลิวโคไตรอีน-ซี?

ดร. สุกัญญา นิมมานนิตย์ *

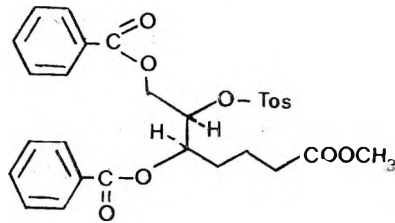
สารซึ่งเป็นต้นเหตุของอาการแพ้เรียกว่า Slow-reacting substances (SRS) เป็นสารที่รู้จักกันดีว่า ออกฤทธิ์ ต่อปอด ขณะที่เกิดอาการหืดหอบนั้น แม้จะรู้ว่ามีการตั้งกล่าวมาแล้วเป็นเวลากว่า 40 ปี แต่ก็ตาม ก็ยังไม่มีใครรู้ว่า สารนี้มีลักษณะทางเคมีเป็นอย่างไร

ขณะนี้ได้มีการสังเคราะห์ SRS ขึ้นแล้วเป็นครั้งแรก และได้มีการศึกษาอย่างละเอียดเกี่ยวกับโครงสร้าง โดยนักวิทยาศาสตร์ชาวอเมริกันและสวีเดนกลุ่มหนึ่ง

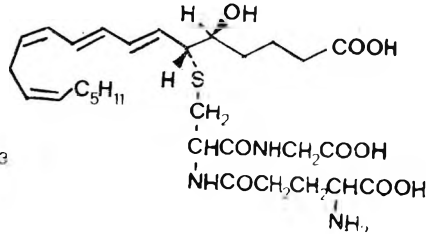
ในที่สุด อุปสรรคสำคัญ ในการศึกษา SRS คือ การขาดสารที่ใช้ทดลองก็ได้ถูกขจัดไป นักอินทรีย์เคมีของมหาวิทยาลัยฮาร์วาร์ด อี.เจ. โครี ผู้ซึ่งค้นคว้าเกี่ยวกับการสังเคราะห์สารนี้ ได้ร่วมลงพิมพ์รายละเอียด

เกี่ยวกับการค้นคว้าใน Journal of the American Chemical Society 102, 1436 (1980) ผู้ร่วมงานของเขามี เดวิด เอ. คลัก, จี. โคโต เอ. มาร์เฟต และ ซี. มีออส-โควสกี ซึ่งทำงานร่วมกันที่ ฮาร์วาร์ด รวมทั้ง บี. ไอ. แซมมูเอลสัน และ เอส. แอมเมอร์สโตรม แห่งสถาบันคาโรลินสกา ในกรุงสต็อกโฮล์ม เอกสารดังกล่าวจัดอยู่ในชุดซึ่งเกี่ยวกับ SRS ซึ่งเรียกอีกชื่อว่า ลิวโคไตรอีน-ซี และสารอื่นซึ่งมีลักษณะทางเคมีประเภทเดียวกันซึ่งเรียกรวมว่า eicosanoids โมเลกุลของสารประเภทนี้เป็นพวกกรดไขมันชนิดยาว ซึ่งหลายตัวมีฤทธิ์แรงทางชีววิทยา ตัวอื่น ๆ ในประเภทเดียวกันก็มีเช่น prostaglandins เป็นต้น

* ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



Stable Intermediate



Levkotriene C

จากรูปซึ่งแสดงโครงสร้างของ SRS นี้ จะเห็นได้ว่า สารนี้มีลักษณะของโมเลกุลประเภทโดยที่มีเปปไทด์จับอย่างโควาเลนต์กับกรดไขมัน ที่จริงแล้วปีก่อนได้มีการประกาศสูตรโครงสร้างของ SRS อย่างผิด ๆ โดย Samuelsson และผู้ร่วมงาน (C & EN, June 11, 1979 หน้า 19) ที่ผิดครั้งก่อนนั้นก็คือในสูตรโครงสร้างของ SRS บอกว่ามีกรดอะมิโนตัวเดียว คือ ซีสเทอีน ที่ถูกต้องต้องเป็น glutathione ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโนสามตัว คือ ซีสเทอีน, ไกลซีน และ กรดกลูตามิก นอกจากนั้นยังมีความผิดพลาดทางจีโอเมตรีของโมเลกุลด้วย

ข้อผิดพลาดเหล่านี้ แม้ดู เป็น เรื่องเล็กน้อย แต่ก็ส่งผลให้เกิดความยุ่งยากและล่าช้าในการสังเคราะห์สารนั้น ด้วยความพยายามระดับสากล หลังจากที่มีการส่งสารสังเคราะห์ผ่านไปทางไปรษณีย์อากาศ ระหว่างบอสตันและสต็อกโฮล์มเพื่อ ทด สอบ ฤทธิ์ ของยาทางชีวภาพ ในที่สุดก็ได้ผลออกมาเป็นที่พอ

ใจของทุก ๆ ฝ่าย เป็นผลของความพยายามในการใช้ความรู้ ทาง ด้าน เคมี อย่าง มาก จนกระทั่งประสบความสำเร็จ

โครี บอก C & EN ว่า พวกเขาไม่รู้โครงสร้างสารในขณะที่กำลังสร้างขึ้นมา แต่ก็ได้พยายามทำไป และรอผลซึ่งกว่าจะรู้ในบางครั้งก็หลายอาทิตย์หลังจาก ส่งสาร นั้น ไปยังสวีเดน ดังนั้นในการพยายามที่จะสังเคราะห์ SRS นี้เริ่มต้นโดยแรก ๆ ต้องพยายามเดาโครงสร้างของสารนี้ ในแง่การเดาสูตรโครงสร้าง ก็อาศัยผลการทดลองเบื้องต้นของ Samuelsson มาก ปัญหาใหญ่ก็คือว่า การเลือกว่าโครงสร้างประเภทไหน น่าเป็นไปได้มากที่สุด

กลยุทธ์ในการสังเคราะห์ ก็ โดย ที่ ให้มีความคล่องตัวในการเปลี่ยนแปลงส่วนต่าง ๆ ของโมเลกุล ดังนั้นได้สารทดลองบางตัวก็มีฤทธิ์น้อย บางตัวก็มีฤทธิ์ทางชีวภาพสูง การเดาบางครั้งก็โดยอาศัยหลักที่ว่า ถ้าสารมี

ฤทธิ์ดังกล่าว ลักษณะทางชีวเคมีที่ใกล้เคียงที่สุดควรจะเป็นอย่างไร ตัวอย่างเช่น พยายามให้สารมี stereochemical configuration ใกล้เคียงกับสารซึ่งรู้ว่าเกิดขึ้นในร่างกายในขณะมีอาการดังกล่าว ซึ่ง พอ จะ รู้ โครงสร้างแล้ว

ผลที่ได้ตอนแรกก็ค่อนข้างจะน่างวองอยู่เพราะสารที่สังเคราะห์ได้ตอนแรก ๆ ให้ตรงกับโครงสร้างของ SRS ที่คิดไว้แต่แรกไม่ได้มีประสิทธิภาพเหมือนที่ตั้งใจ ต้องตัดทิ้งไปเป็นจำนวนหลายตัว

เมื่อสังเคราะห์ได้ตามที่ต้องการ โดยมีการทำสารที่เป็นกัมมันตภาพรังสีสารที่สังเคราะห์ได้สมควรจะมีประโยชน์ในการทดลองมาก เพราะเป็นสารที่มีฤทธิ์แรงมาก แม้เพียงสองสามร้อยไมโครกรัม ก็ควรทำให้ทำการทดลองทางชีวภาพได้เป็นเวลานานเป็นอาทิตย์หรือเดือน

โครี ได้ย้ำว่า วิธีการสังเคราะห์ที่ลงพิมพ์ไปแล้วนั้น เป็นวิธีที่ง่าย ใคร ๆ ก็ทำได้ โดยเฉพาะพวกบริษัทยาทั้งหลาย ซึ่งต้องการศึกษาลักษณะโมเลกุลของสารและอนุภาค (analogs) ของมัน เป็นวิธีซึ่งไม่ต้องใช้น้ำยาราคาแพง ไม่ต้องแยก isomers ออกจากกัน และไม่มีโครมาโตกราฟียุ่งยากใด ๆ ทั้งสิ้น ไม่ควรจะมีปัญหาในการสังเคราะห์เลย

สูตรการสังเคราะห์อาจทำจนได้เป็น monotosylate intermediate ซึ่งถูกคดผลึก

ได้และอยู่ตัวมาก จากนั้นก็อาจทำเป็นลิโคไทรอีนซึ่งได้ง่ายมากต่างจาก SRS ที่เกิดขึ้นในธรรมชาติซึ่งถูก oxidized ได้ง่าย และสลายตัวเร็ว ซึ่งทำให้เก็บไว้ในห้องทดลองได้ทีละจำนวนน้อยมากเท่านั้น

แม้จะยังไม่ได้คำนวณแน่นอนเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายในการสังเคราะห์สารนี้ โครีก็ยังยืนยันว่าการสังเคราะห์ง่าย และถูกกว่าสารตัวอื่น ๆ ที่พวกเขาได้สังเคราะห์ขึ้น นอกจากนี้วิธีการสังเคราะห์ยังทำได้อีกแบบ เป็นแบบที่เรียกว่า Biomimetic โดยที่มีหลายขั้นตอนซึ่งเลียนแบบ enzymic steps ในการสร้าง SRS ซึ่งอาจเกิดขึ้นในเซลล์ สิ่งที่แพงที่สุดในขบวนการแบบ biomimetic นี้คือกรดอะเรคคิไดนิก สารที่ใช้เป็นตัวเริ่มต้นซึ่งมีราคาแพงมาก นอกจากนั้นปริมาณที่สังเคราะห์ได้ก็ไม่มากนัก แต่ที่น่าสนใจคือขบวนการสร้างสันซึ่งมีเพียงไม่กี่ปฏิกิริยา

วิธีการสังเคราะห์แบบที่ได้ลงพิมพ์และใช้กันอยู่ขณะนี้ใช้น้ำตาลไรโบสเป็นสารเริ่มต้นซึ่งมีมากและถูก นอกจากนั้นยังช่วยให้ได้สารสังเคราะห์เร็วขึ้น และเพราะว่าสัณฐานโครงสร้าง (configuration) ของไรโบสรู้กันเป็นที่แน่นอนแล้ว เมื่อทำตามขั้นตอนของการสังเคราะห์ก็จะสามารถทราบสัณฐานโครงสร้างที่แน่นอนของอินเทอร์มีเดียตต่าง ๆ (intermediates) และสารที่ได้ท้ายสุด

ในวิธีการสังเคราะห์นี้มีอยู่หลายขั้นตอนซึ่งให้เกิดปฏิกิริยาที่อุณหภูมิต่ำมาก ๆ ซึ่งช่วย

ให้ได้ปฏิบัติการเฉพาะเป็นพิเศษ บางครั้งเป็นการเกิดอินเทอร์มีเดียตซึ่งสลายตัวได้ง่ายมาก แต่ถึงใช้อุณหภูมิต่ำมาก เช่น -90° ซ ปฏิกริยาบางอย่างก็สามารถเกิดได้เร็วมากภายใน 15 หรือ 20 นาที การที่สามารถเลือกใช้น้ำยา และภาวะในการเกิดปฏิกิริยาได้หลายแบบ ทำให้มีประโยชน์มากในการที่จะพยายามแก้ปัญหาในการสังเคราะห์ SRS แม้ว่าในขณะที่เดียวกันก็อาจทำให้ยุ่งยากขึ้นด้วย ซึ่งเป็นปัญหาของนักอินทรีย์เคมี

ดังนั้น เราที่กำลังจะสามารถตอบปัญหาเก่าแก่ 40 กว่าปีได้แล้ว SRS สร้างขึ้นและปล่อยออกมาโดยแมสต์เซลล์ (Mast cells) ซึ่งอาจไปรวมกันเป็นกระจุกอยู่ในเนื้อเยื่อปอด ไต ซึ่งทำให้เกิดการปล่อย SRS ออกมาอาจเกิดโดยภูมิคุ้มกันจำพวก ไอ จี อี (IgE) ที่สนองตอบต่อแอลเลอเจนส์ (Allergens cascade) แคสเคด ในการเกิดสารนี้ทำให้เกิดอาการต่างๆ อย่างกระทันหัน ซึ่งผู้ที่เคยเห็นหรือเคยมีอาการหอบหืดจะสามารถบอกได้อย่างที่วุ่นแรงแค่ไหน และเมื่อมีอาการมาก ๆ จะแพ้และช็อค อาจถึงตายได้

แม้ว่า SRS เป็นสารสุดท้ายที่สำคัญอันหนึ่งในแคสเคดนี้ โครี คิดว่าสารนี้อาจมีหน้าที่ทางสรีระอย่างอื่นในร่างกาย ในสภาวะปกติก็ได้ เขากล่าวว่า “เราอาจจะยังไม่รู้การทำงานของสารนี้อีกหลายอย่าง”

SRS มีอยู่เป็นจำนวนน้อยมาก ในขนาดพิโคกรัม (1 พิโคกรัม = 10^{-12} กรัม)

ในภาวะปกติ ปริมาณน้อยมากนี้เป็นปัญหาซึ่งทำให้การศึกษานี้ไม่ก้าวหน้า บัดนี้ ได้มีปริมาณของ SRS ที่จะใช้ทำการศึกษา และหาวิธีตรวจวัด SRS ในร่างกายได้ การรู้ลักษณะโมเลกุลช่วยในการคิดสร้างอนุลอก (analogs) ซึ่งมีโครงสร้างใกล้เคียงกัน ซึ่งควรจะนำไปสู่การสังเคราะห์ที่ใช้แก้การหืดหอบได้มากที่สุด โมเลกุลนี้มี “จีโอเมตรี” ที่สวยโดยมีลักษณะเป็นรูปไม้กางเขน ขนานทั้งสอง และส่วนบนจะเป็นโพลาร์กรุป (polar group) ของโมเลกุล carboxylate group อยู่ที่แต่ละปลายทั้งสามปลาย และส่วนฐานของไม้กางเขนก็เป็น นีออนโพลาร์ไฮโดรคาร์บอน (nonpolar hydrocarbon)

เห็นได้ง่ายว่า โมเลกุลดังกล่าวสามารถสอดจับกับ receptor ในเมมเบรนให้เกิดการตอบสนองได้ง่าย และส่วนของโมเลกุลที่มุมของลักษณะไม้กางเขน อาจถูกตัดแปลงทางเคมีได้ไม่ยากนัก

“คิดว่างานทางด้านนี้จะต้องก้าวหน้าขึ้นมาก และเราควรจะสามารถสังเคราะห์ยาที่จะนำมาใช้ศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ได้” โครีกล่าว “ไม่รู้เหมือนกันว่าจะไปได้เร็วสักแค่ไหน แต่ก็มีส่วนอีกมากมายที่รออยู่ ที่แน่นอนคือ งานบางส่วนนั้น กำลังทำอยู่ที่ฮาร์วาร์ด และที่สวีเดน ก็คงต้องรอจนกว่าจะได้ผลที่น่าตื่นเต้นออกมาอีก”

เรียบเรียงจาก

FOX, I. L., C & FN 58 (7), 28-30, 1980