

บทความพิเศษ

Opiate receptors และ Opioid peptides

ตำรวจ สุทธิสีสังข์ *

**Suthisisang S. Opiate receptors and Opioid peptides. Chula Med J
1985 Jan; 29 (1) : 7-12**

A short description of opiate receptors and opioid peptides. A review of the role of endogenous opioid peptides in the nervous system, cardiovascular system, acupuncture and stress analgesia, seizure, psychiatric disorder, amnesia, mood and behavior.

* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มอร์ฟีนเป็นอัลคาลอยด์ที่ได้จากฝิ่น ซึ่งนำมาใช้ระงับอาการเจ็บปวดมานานมาแล้ว แต่ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ และตำแหน่งที่ออกฤทธิ์แน่นอน เนื่องจากเป็นยาที่มี high potency analgesic action เชื่อว่าต้องมีตำแหน่งที่ออกฤทธิ์โดยเฉพาะ จากการศึกษาค้นคว้าสิ่งได้พบว่า มี opiate receptors ใน brain และ tissue อื่น ๆ ในปี 1971 และในปี 1973 สามารถหาตำแหน่งของ receptors โดยวิธี radioreceptor assay

ในการศึกษาเรื่อง opiate receptors ทำให้ได้พบสารอื่นที่สร้างขึ้นในร่างกาย-

กายมีฤทธิ์คล้ายมอร์ฟีน และออกฤทธิ์ต่อ opiate receptors ด้วย เป็นพวก peptides ซึ่งเรียกว่า endogenous opioid peptides

Opiate receptors แบ่งได้เป็น 4 types คือ

μ (mu) receptor, κ (kappa) receptor, σ (sigma) receptor และ δ (delta) receptor การตอบสนองของ receptor เมื่อถูกกระตุ้นได้ผลต่างกันดังต่อไปนี้⁽¹⁾

| <u>μ receptor</u> | <u>κ receptor</u> | <u>σ receptor</u> | <u>δ receptor</u> |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| supraspinal analgesia | spinal analgesia | dysphoria | seizure |
| respiratory depression | meiosis | hallucination | analgesia |
| euphoria | sedation | respiratory- | reward |
| physical dependence | (hallucination) | & vasomotor- | |
| | | -stimulation | |

มอร์ฟีนและ opioid analgesics จะมี agonistic หรือ antagonistic action ต่อ opiate receptors ต่าง ๆ

กันยังอธิบายไม่ได้แน่นอน แต่จากการทดลองสรุปผลของ opioid analgesics ต่อ receptors มีตามตารางต่อไปนี้

| | <u>μ</u> | <u>κ</u> | <u>σ</u> |
|---------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| morphine | Ag | Ag | - |
| naloxone | Ant | Ant | Ant |
| pentazocine | Ant | Ag | Ag |
| nalorphine | Ant | pAg | Ag |
| buprenorphine | pAg | - | - |

Ag = agonist

Ant = antagonist

pAg = partial agonist

δ receptor พบใน mouse vas deferens และ neuroblastoma cells, สัมกับ enkephalin ได้ดีกว่า morphine

การรวมของ opioid agonist กับ opiate receptors ทำให้เกิดปรากฏการณ์ต่อไปนี้ คือ

1. ลด activity ของ adenylyl cyclase ใน specialized cell ของ nervous system และ concentration ของ cyclic AMP ลดลง

2. การเพิ่ม Na^+ จะลด affi-

nity ของ binding ระหว่าง opioid agonist กับ receptors

3. Ca^{++} จะ antagonize analgesic action ของ มอร์ฟีน

Opioid peptides

เป็นสารที่สร้างได้เองในร่างกาย มีฤทธิ์คล้าย มอร์ฟีน และออกฤทธิ์ต่อ opiate receptors ปัจจุบันนี้เท่าที่ได้พบแล้วแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ (2,3,4)

- enkephalin
- endorphin
- dynorphin

enkephalin

เป็น 5-aminoacid peptides มีกระจายทั่วไปใน CNS เป็นสารที่มี half life สั้นมาก precursor ของ enkephalin คือ adrenal Proenkephalin (Proenkephalin A)

มี 2 อย่าง คือ methionine enkephalin หรือ met-enkephalin
leucine-enkephalin หรือ leu-enkephalin

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH = met-enkephalin

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH = leu-enkephalin

endorphin

เป็น 31-aminoacid peptides มี molecule ใหญ่กว่า enkephalin, half life นานกว่า และผ่าน blood brain barriers ไปออกฤทธิ์ในสมอง, β -endorphin เป็นสารที่มี effect คล้ายกับมอร์ฟีนมากที่สุด มีมากใน hypothalamus และ pituitary gland

β -LPH หรือ β -Lipotropin จาก pituitary gland ประกอบด้วย 91 amino acid

| | | | | |
|---------------------|-------------------|------------------------|---------|-------|
| α -endorphin | มีลำดับ aminoacid | เหมือนของ β -LPH | ตำแหน่ง | 61-76 |
| β -endorphin | มีลำดับ aminoacid | เหมือนของ β -LPH | ตำแหน่ง | 61-91 |
| γ -endorphin | มีลำดับ aminoacid | เหมือนของ β -LPH | ตำแหน่ง | 61-77 |

precursor ของ endorphin คือ Pro-opiomelanocortin ซึ่งได้จาก ACTH และ β -lipotropin ของ pituitary gland.

dynorphin

เป็น peptides ที่มีฤทธิ์แรงมาก จากการทดลองต่อ smooth muscle ของ ลำไส้เล็กของ guinea pig จะมีความแรงมากกว่า β -endorphin 50 เท่า, molecule ประกอบด้วย basic amino-acid รวมกับ aminoacid ที่ไม่เป็น basic แต่รวมกันแล้ว molecular weight เพียงครึ่งหนึ่งของ β -endorphin

precursor ของกลุ่มนี้ คือ hypothalamic pro-enkephalin (Pro-enkephalin B) สารกลุ่มนี้มี

- dynorphin
- alpha - neoendorphin
- beta - neoendorphin
- dynorphin B

บทบาทของ endogenous opioid peptides

เชื่อว่า endogenous opioid peptides นอกจากจะมีฤทธิ์คล้าย morphine แล้วยังมีความสำคัญเกี่ยวกับการทำงานของ อวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย, ทำหน้าที่เป็น neurotransmitter, neurohormone และอื่น ๆ อีกที่ยังไม่รู้แน่นอน และที่สำคัญคือเกี่ยวกับ pain perception^(2,3,5,6)

ได้มีการทดลองเพื่อจะดูบทบาทของ endogenous opioid peptides โดย

การใช้เทคนิคต่าง ๆ เช่น

- ดูจากการใช้ naloxone ซึ่งมีฤทธิ์ antagonize กับ opioid peptides
- microinjection ของสารเหล่านี้เข้าไปยังส่วนต่าง ๆ ของสมองโดยตรง
- การกระตุ้นสมองด้วยกระแสไฟฟ้า
- acupuncture
- stress

จากการทดลองต่าง ๆ สรุปผลได้ดังนี้^(2,7)

1. enkephalin ทำหน้าที่เป็น neurotransmitter ของ interneuron ลื่น ๆ แต่เป็น inhibitory neurotransmitter เช่นที่ basal ganglia คือจาก substantia nigra ไปยัง caudate และ putamen และที่ substantia gelatinosa ในไขสันหลัง

2. endorphin ทำหน้าที่เป็น neuromodulator ในส่วนต่าง ๆ ของ CNS, ควบคุมการหลั่งของ vasopressin และ oxytocin

3. จากการทดลองพบว่า การฝังเข็ม (acupuncture) ทำให้ปริมาณของ opioid peptides เพิ่มขึ้น ซึ่งบรรเทาอาการเจ็บปวดได้ (มีผลเกี่ยวกับ neurotransmitter อื่นด้วย)

4. การชัก (seizure) พบว่า ถ้าฉีด met หรือ leu-enkephalin เข้าในสมองสัตว์ทดลองโดยตรง ตามตำแหน่งที่กำหนดทำให้ชักได้ (epileptiform convulsion), เชื่อว่ามีบทบาทสำคัญในการ

ควบคุมอาการชัก

5. การใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นที่ periaqueduct periventricular grey regions ใน midbrain จะทำให้มี analgesic response เพราะไป activate opioid peptides เพิ่มขึ้น⁽⁸⁾

6. Stress เช่น การออกกำลังกาย, การนั่งสมาธิ, ทหารที่บาดเจ็บในสนามรบ จะมี analgesic response เนื่องจาก endogenous opioid peptides เพิ่มขึ้น⁽⁹⁾

7. ฤทธิ์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ถ้าให้ β -endorphin ทำให้เกิด vasodilatation, ในการรักษาอาการ shock จาก hemorrhage หรือ endotoxin ถ้าให้ naloxone ซึ่งเป็น opioid antagonist ทำให้อาการดีขึ้น

8. เกี่ยวกับอารมณ์และพฤติกรรมต่าง ๆ พบว่ามี opioid receptors จำนวนมากใน limbic system ซึ่งเชื่อว่า opioid peptides อาจมีบทบาทต่ออารมณ์และพฤติกรรมต่าง ๆ ด้วย

9. เกี่ยวกับโรคจิตเภท เมื่อให้ มอร์ฟิน หรือ β -endorphin ทำให้เกิด catatonia ในสัตว์ทดลองได้, มีผู้ทดลองใช้ naloxone ในการรักษาโรคจิตที่มีอาการซึมเศร้า พบว่าคนไข้ไม่ดีขึ้นแต่ไม่เลวลง, ยังสรุปไม่ได้ว่าในโรคจิตเภท มี opioid peptides น้อยหรือมาก

10. amnesia การให้ subanalgesic dose ของ morphine, met และ leu-enkephalin ทำให้เกิด retrograde amnesia และเมื่อให้ naloxone จะกลับคืนดีเช่นเดิม⁽¹⁰⁾

ความรู้เกี่ยวกับ opiate receptors, opioid peptides และ opioid analgesics ซึ่งมีฤทธิ์ agonist และ agonist-antagonist กับ มอร์ฟิน ทำให้มีการสังเคราะห์ยาบรรเทาความเจ็บปวด ซึ่งมีฤทธิ์แรงขึ้นโดยที่มีฤทธิ์ข้างเคียงที่ไม่ต้องการน้อยลง และอาจจะนำไปถึงการสังเคราะห์ยาที่ควบคุมอาการชัก และรักษาโรคจิตเภทต่าง ๆ ได้ในอนาคต รวมทั้งการเพิ่มพูนความรู้เกี่ยวกับสรีรวิทยาของ neurotransmitter, neuromodulator และ neurohormone

อ้างอิง

1. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In : Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6 ed; 1980; 494-530
2. ปิติ ทฤษฎีคุณ. Endogenous opiates : characterization and Physiological role in pain modulation. วารสารเภสัชวิทยา 2526 เมษายน-มิถุนายน ; 5(2) : 77-88

3. Lord JAH, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW. Endogenous opioid peptides : multiple agonists and receptors. Nature 1977 Jun 9; 267(5611) : 495-499
4. Izquierdo I. β -Endorphin and forgetting. Trends Pharmacol Sci 1982; Nov : 455
5. Weber E, Evans CJ Barchas JD. Multiple endogenous ligands for opioid receptors. Trends Pharmacol Sci 1983; 4 : 333-336
6. Snyder SH. Brain peptide as neurotransmitters. Science 1980 Aug 29; 209(4460) : 976-983
7. บพิตร กลางกัลยา. Physiology and pharmacology of opioid compounds วารสารเภสัชวิทยา ประชุมวิชาการประจำปี 2527 พฤษภาคม ; 17-33
8. Mayer DT, Wolfie TL, Akil H, Carder B, Liebeskind JC. Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat. Science 1971 Dec 24; 174(4016) : 1351-1354
9. Grau JW, Hyson RL, Maier SF, Madden J, Barchas JD. Long-term stress-induced analgesia and activation of the opiate system. Science 1981 Sep 18; 213(4514) : 1409-1411
10. Terenius L. Endogenous peptides and analgesia. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1978; 18 : 189-204

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 15 เดือนตุลาคม พ.ศ. 2527