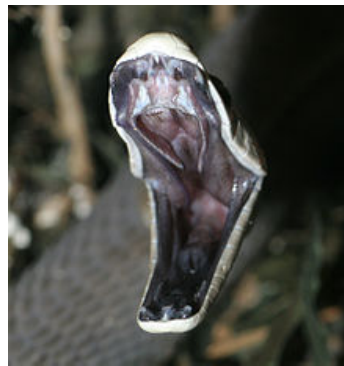


Mambalgins – promising pain killer

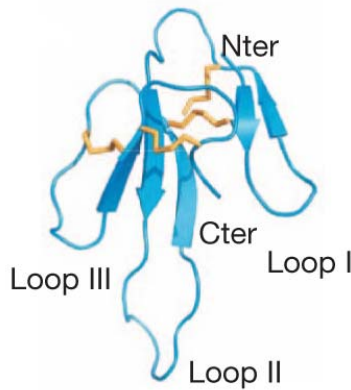
เมื่อกล่าวถึงงูพิษ ทุกคนจะมีความรู้สึกกลัวนำมาก่อนทันที ผู้เขียนจึงขอนำเสนอพิษจากงูในอีกรูปแบบหนึ่งที่เป็นประโยชน์ทางการแพทย์ หลายท่านที่เคยใช้ยา captopril อยู่บ่อย ๆ อาจไม่ทราบว่ายานี้ถูกตัดแปลงโครงสร้างมาจาก nonapeptide (peptide ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 9 โมเลกุล) ชื่อ teprotide ที่สกัดได้จากน้ำพิษของงูจากอเมริกาใต้ชนิดหนึ่งคือ *Bothrops jararaca* มีกลไกการออกฤทธิ์เป็น angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor และคาดว่าทำหน้าที่เป็น bradykinin potentiating factor ได้ด้วยสำหรับรักษาโรคความดันโลหิตสูง ภายหลังจากมีการนำพิษงูอีกหลายชนิดมาศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งกันมากพอควรแล้ว

เกริ่นนำที่กล่าวมาคงทำให้พิษงูลดความน่ากลัวลงไปบ้าง และหากได้มีโอกาสอ่านรายงานงานวิจัยพิษงู black mamba ครั้งแรกจากวารสาร Nature ในปี ค.ศ.2012 พบว่า **mambalgins** เป็นสาร polypeptide toxins ที่สกัดได้จากน้ำพิษงูสามารถยับยั้ง acid-sensing ion channel (ASIC) ของเซลล์ประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย ให้ฤทธิ์ลดความเจ็บปวดอย่างแรงมาก (**potent analgesic effect**) ไม่ต่างจาก morphine **ด้วยข้อดีที่เหนือกว่า morphine มากคือไม่กดระบบหายใจ ไม่มีการติดยา และปลอดภัยต่อหนูทดลอง** มีกลไกการออกฤทธิ์เป็นการอุดช่องทางผ่านไอออนของ ASIC หรือเรียกว่า pore blocker ซึ่งต่างจาก morphine โดยสิ้นเชิงคือ mambalgins ไม่เกี่ยวข้องกั opioid receptor คือเป็น opioid-independent effect และไม่ถูกยับยั้งด้วย naloxone ที่ไว้ใช้แก้ฤทธิ์ของ morphine

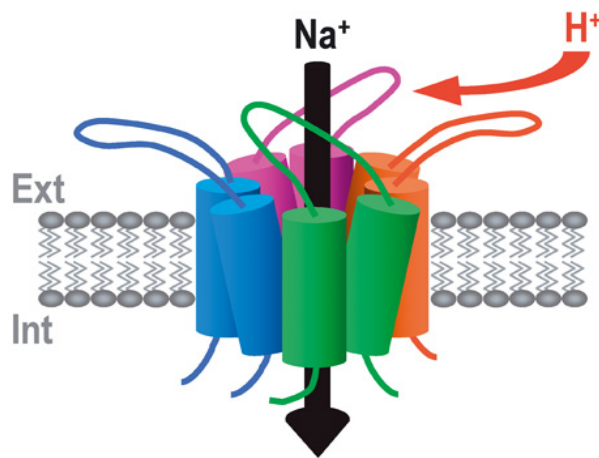


ภาพ 1 แสดงลักษณะลำตัวของงู black mamba ในภาพทางซ้ายมือ และด้านในช่องปากในภาพทางขวามือ (ขอบคุณภาพและคำอธิบายจาก https://en.wikipedia.org/wiki/Black_mamba)

ขอแนะนำผู้อ่านมารู้จักงูชนิดนี้พอสังเขปว่า African black mamba (*Dendroaspis polylepis*) เป็นงูพิษร้ายแรงมากชนิดหนึ่งในวงศ์งูพิษเขี้ยวหน้า (Elapidae family) พบในทวีปแอฟริกา มักไม่ขึ้นต้นไม้ จะหากินและอาศัยบนพื้นเป็นหลัก จัดเป็นงูที่มีขนาดใหญ่ที่สุด ลำตัวยาว 2-4.5 เมตร และไวที่สุดในโลกเพราะสามารถเลื้อยได้ไวถึง 20 กิโลเมตรต่อชั่วโมง ชื่อ mamba ที่หมายถึงโลงศพได้มาจากการมีส่วนหัวที่แลดูคล้ายโลงศพของชาวตะวันตกจึงหมายถึงความตายที่มาเยือน เพราะการกัดแต่ละครั้งสามารถปล่อยพิษได้ประมาณ 100-250 มิลลิกรัม (มี mambalgins น้อยกว่า 0.5 %) ไปมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง และก่อให้เกิดอาการหัวใจล้มเหลวได้ในเวลาเพียง 20 นาที เท่านั้น



ภาพ 2 โครงสร้างของ mambaglins ประกอบด้วยกรดอะมิโน 57 โมเลกุล มีลักษณะเป็น three-finger peptides ที่มี disulfide bridges (สีเหลือง) มาช่วยให้โครงสร้าง three-finger เสถียรมากขึ้น (ขอบคุณภาพจาก Nature 2012;490(7421):552-5.)



ภาพ 3 ลักษณะของ acid-sensing ion channels (ขอบคุณภาพจาก https://lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Acid+Sensing+Ion+Channels&lang=1)

สำหรับ ASIC นั้นมีโครงสร้างเป็น trimeric หรือ tetrameric คือประกอบด้วย 3-4 subunit ที่เหมือนกันหรือต่างกัน อยู่ใน subfamily ของ epithelial/degenerin Na^+ channels จึงจัดเป็น sodium channel ชนิดหนึ่งที่ถูกเร้าได้ด้วย hydrogen ion หรือ proton ภายนอกเซลล์ อาจเรียกว่า proton-gated sodium channel (ASIC น้อยชนิดมิได้ถูกเร้าด้วยไฮโดรเจนไอออนคือไม่เป็น proton-gated ion channel) ปกติจะไม่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงความต่างศักย์ของเยื่อเซลล์ แต่จะไวต่อความเป็นกรดของของเหลวภายนอกเซลล์ เมื่อ hydrogen ion เร้า ASIC ทำให้ sodium ion (และ/หรือ calcium ion) แพร่เข้าสู่เซลล์ เซลล์ก็เข้าสู่ภาวะ depolarization จนถึงระดับ threshold ก็สามารถกำเนิดเป็น action potential ส่งความรู้สึกต่อไปยังตัวเซลล์ได้ ASIC นี้พบได้ทั้งในเซลล์ของระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนปลาย และอวัยวะต่าง ๆ เกี่ยวข้องในการรับรู้ความรู้สึกหลายชนิด เช่น การรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด การรับรส การรับแสง และอื่น ๆ

ด้วยข้อดีของ mambalgins ที่เหนือกว่า morphine มากคือไม่กดระบบหายใจ ไม่มีการติดยา รวมทั้งไม่พบพิษในหนูทดลอง ทำให้ได้รับความสนใจและเริ่มมีทีมนักวิจัยอื่นมาขยายงานวิจัยออกไปจนพบว่า mambalgins มี 2 isoform คือ mambalgin-1 และ mambalgin-2 ด้วยขนาด 57-residue polypeptide เช่นเดียวกัน ปัจจุบันมีการสังเคราะห์ mambalgin-3 นับเป็นการเริ่มต้นศึกษา structure-activity relationship ที่จะนำไปสู่การศึกษา analgesic peptide ที่มีประสิทธิภาพสูงในอนาคต

ในอนาคตเราอาจมียาระงับปวดที่ปลอดภัยพร้อมกับปราศจากฤทธิ์ข้างเคียงในการกดระบบหายใจ และไม่มีการติดยาจาก peptide ใหม่ที่ปรับโครงสร้างมาจากสารในพิษงู แต่ขณะนี้ University of Nice Sophia Antipolis ซึ่งเป็นทีมนักวิจัยนำที่ศึกษา mambalgins เป็นแห่งแรกได้จดสิทธิบัตรของ mambalgins ในการระงับความเจ็บปวดไว้เรียบร้อยแล้ว

เอกสารอ้างอิง

- Diochot S, Alloui A, Rodrigues P, Dauvois M, Friend V, Aissouni Y, Eschalier A, Lingueglia E, Baron A. Analgesic effects of mambalgin peptide inhibitors of acid-sensing ion channels in inflammatory and neuropathic pain. *Pain* 2016;157(3):552-9.
- Mourier G, Salinas M, Kessler P, Stura EA, Leblanc M, Tepshi L, et al. Mambalgin-1 pain-relieving peptide, stepwise solid-phase synthesis, crystal structure, and functional domain for acid-sensing ion channel 1a inhibition. *J Biol Chem* 2016;291(6):2616-29.
- Wen M, Guo X, Sun P, Xiao L, Li J, Xiong Y, et al. Site-specific fluorescence spectrum detection and characterization of hASIC1a channels upon toxin mambalgin-1 binding in live mammalian cells. *Chem Commun (Camb)* 2015;51(38):8153-6.
- Schroeder CI, Rash LD, Vila-Farrés X, Rosengren KJ, Mobli M, King GF, Alewood PF, Craik DJ, Durek T. Chemical synthesis, 3D structure, and ASIC binding site of the toxin mambalgin-2. *Angew Chem Int Ed Engl* 2014;53(4):1017-20.
- Salinas M, Besson T, Delettre Q, Diochot S, Boulakirba S, Douguet D, Lingueglia E. Binding site and inhibitory mechanism of the mambalgin-2 pain-relieving peptide on acid-sensing ion channel 1a. *J Biol Chem* 2014;289(19):13363-73.
- Diochot S, Baron A, Salinas M, Douguet D, Scarzello S, Dabert-Gay AS, Debayle D, Friend V, Alloui A, Lazdunski M, Lingueglia E. Black mamba venom peptides target acid-sensing ion channels to abolish pain. *Nature* 2012;490(7421):552-5.
- Koh CY, Kini RM. From snake venom toxins to therapeutics - cardiovascular examples. *Toxicon* 2012;59(4):497-506.

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภญ.รุ่งตะวัน สุภาพผล
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
5 พฤษภาคม 2559