บทที่ 4

วิจารณ์และสรุปผลการทดลอง

จากผลการทดลอง พบว่า GnRH analogs ที่มี D-Ala^6 ทั้ง 3 ตัว คือ D-Ala^6 GnRH, D-Ala^6 Pro^9 ethylamide GnRH และ D-Ala^6 Pro^9 diethylamide GnRH สามารถกระตุ้นการหลั่ง LH มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้เนื่องจากว่าการที่เปลี่ยนกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 6 จาก ไกลซีนมาเป็น ดี-อะลานีนนั้น ทำให้ GnRH มีการออกฤทธิ์ดีขึ้น เนื่องจากว่า ถ้าตำแหน่งที่ 6 ของ GnRH เป็นไกลซีน จะทำให้ GnRH มีระยะครึ่งชีวิตสั้น (Pimstone etal., 1977) ส่วนการที่นำกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 6 ที่มี configulation แบบดี เช่น D-Ala^6 มาเปลี่ยนแทนแบบแอลแล้วทำให้มีการออกฤทธิ์ดีกว่า อาจจะเป็นเพราะว่า กรดอะมิโนที่มี Configulation แบบแอลนั้นเป็นแบบที่มีอยู่ทั่วไปในโปรตีนซึ่งเอนไซม์จะจดจำได้ง่ายและถูกทำลายได้ง่ายกว่า ส่วน Configulation แบบดีนั้น เป็น Configulation ที่ไม่พบทั่วไปในโปรตีนของร่างกาย จึงทำให้เอนไซม์มาทำลายได้ยากกว่า การเปลี่ยนกรดอะมิโน ในตำแหน่งที่ 66 ของ GnRH เป็น D-Ala^6 นั้น ทำให้ GnRH analog ออกฤทธิ์แรงกว่า GnRH ตามธรรมชาติ 3 ถึง 5 เท่า (Manahan et al., 1973)

D-Ala^6 GnRH กระตุ้นให้เกิดการหลั่ง LH มากกว่ากลุ่มควบคุมประมาณ 2 เท่า ซึ่งการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งที่ 6 แต่ไม่เปลี่ยนส่วนปลายโมเลกุลของ GnRH ก็ยังพบว่ามี ประสิทธิภาพไม่มากเมื่อเปรียบเทียบกับการที่เปลี่ยนส่วนปลายโมเลกุลเป็น Pro^6 ethylamide (ดังรูปที่ 7)

D-Ala^6 Pro^9 ethylamide มีประสิทธิภาพสูงกว่า D-Ala^6 GnRH และ D-Ala^6 Pro^9 diethylamide (รูปที่ 7) ทั้งนี้แสดงว่าส่วนปลายของโมเลกุล ซึ่งเป็น ethylamide จะมีประสิทธิภาพสูงสุด สาเหตุสำคัญที่เป็นเช่นนี้ อาจเป็นเพราะว่าเมื่อเปลี่ยนโครงสร้างในตำแหน่งที่ 10 เป็นเอธิลลาไมด์แล้วจะทำให้ GnRH analog ตัวนั้นสามารถจับกับรีเซพเตอร์ของ GnRH ได้ดีขึ้น การเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของ GnRH ที่ตำแหน่งที่ 10 โดยทดแทนด้วยเอธิลลาไมด์นี้ ทำให้ออกฤทธิ์ได้แรงเพิ่มขึ้น 5 เท่า (Fujino et al., 1972) ดังนั้น หากมีการเปลี่ยนแปลงทั้งตำแหน่งที่ 6 เป็น D-Ala^6 และตำแหน่งที่ 10 เป็นเอลธิลลาไมด์ จะได้ GnRH analog ที่สามารถจับกับรีเซฟเตอร์ของ GnRH

ที่ต่อมใต้สมองได้ดียิ่งขึ้น และมีความทนทานต่อเอนไซม์ต่าง ๆ ทำให้สามารถออกฤทธิ์ได้แรงกว่า GnRH ปกติถึง 15 เท่า (coy et al., 1974)

การเปลี่ยนส่วนปลายของโมเลกุลเป็น Pro^9 diethylamide แต่ยังมีตำแหน่งที่ 6 เป็น D-Ala^6 คือ D-Ala^6 pro^9 diethylamide GnRH กระตุ้นให้เกิดการหลั่งแอลเอช 343+113 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งมีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) และเมื่อเปรียบเทียบกับ D-Ala^6 pro^9 ethylamide พบว่าจะกระตุ้นการหลั่งแอลเอชได้น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) ที่เป็นเช่นนี้อาจจะเป็นเพราะว่า เมื่อมีการเปลี่ยนโมเลกุลในตำแหน่งที่ 10 จากเอริลสาไมด์เป็นไดเอธิลลาไมด์ อาจจะทำให้การจับกับรีเซพเตอร์ของ GnRH ไม่พอดีเหมือนกับส่วนปลายโมเลกุลที่เป็น ethylamide เนื่องจากการจับกับรีเซพเตอร์นั้น ต้องจับกันแบบพอดีจึงสามารถที่จะทำให้เกิดการออกฤทธิ์ที่บริเวณเซลล์เป้าหมายได้ (Coy et al., 1974)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรุปผลการทดลอง

จากผลการทดลอง สามารถสรุปได้ว่า GnRH analog ชนิดที่เปลี่ยนส่วนปลายจากไกลซีนเป็นเอธิลลาไมด์ เป็น GnRH analog ที่ออกฤทธิ์ให้เกิดการกระตุ้นการหลั่ง LH ออกมาได้มากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับส่วนปลายที่เป็น Gly NH_2 กับ Pro^9 diethylamide

ข้อเสนอแนะ

ในการนำ GnRH analog ไปใช้หลังการสังเคราะห์ การเก็บสาร analog ให้มีประสิทธิภาพคงเดิมเป็นสิ่งสำคัญยิ่ง ดังนั้นการศึกษาขั้นต่อไป จึงควรจะได้ทดสอบฤทธิ์ของ GnRH analog ต่าง ๆ เพื่อศึกษาว่า จะมีการคงคุณภาพได้มากน้อยเพียงไร เมื่อเก็บไว้เป็นเวลายาวนานขึ้น

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย