213605

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะศึกษากลไกในการต้านชักของสารเอ็น-(2-โพรพิลเพนทาโนอิล)ยูเรีย หรือ วีพียู ซึ่งเป็นอนุพันธ์ใหม่ของวาลโปรเอทที่สังเคราะห์ขึ้นมา โดยศึกษาผลของสารดังกล่าวต่อตัวรับเอ็นเอ็มดีเอ ชนิดเอ็นอาร์เอ1เอ/เอ็นอาร์2บี ซึ่งถูกเหนี่ยวนำให้แสดงออกบนผิวเซลล์ไข่กบสายพันธุ์ซีโนปุส ด้วยการฉีดซีอาร์เอ็นเอและใช้เทคนิคการวัดกระแสที่ศักย์ไฟฟ้าคงที่ด้วยขั้วไฟฟ้า 2 ขั้ว

การให้สารวีพียูเพียงชนิดเดียว ในขนาด 1-300 ไมโครโมลาร์ ไม่มีฤทธิ์เปลี่ยนแปลงความสามารถในการนำไฟฟ้าของไข่กบ สายพันธุ์ซีโนปุส ในขณะที่การให้กลูตาเมทขนาด 0.01-300ไมโครโมลาร์ ร่วมกับกลัยซีนในขนาด 10 ไมโครโมลาร์ จะทำให้เกิดกระแสไหลผ่านเข้าสู่เซลล์ไข่กบในปริมาณที่แปรตามความเข้มข้นของกลูตาเมทที่ให้ โดยมีค่าความเข้มข้นที่จะทำให้เกิดการตอบสนองกึ่งหนึ่งของการตอบสนองสูงสุดที่ 2.26 $\pm$ 0.31ไมโครโมลาร์ เมื่อให้สารวีพียูร่วมกับกลูตาเมท พบว่าสารวีพียูในขนาด 100-300 ไมโครโมลาร์สามารถยับยั้งฤทธิ์ของกลูตาเมทที่มีต่อตัวรับเอ็นเอ็มดีเอ ชนิดเอ็นอาร์เอ1เอ/เอ็นอาร์2บี ได้ในเชิงแข่งขันและผันกลับได้คล้ายคลึงกับสาร AP5 ซึ่งเป็นสารต้านฤทธิ์ในเชิงแข่งขันที่จำเพาะกับตำแหน่งการจับของกลูตาเมทกับตัวรับเอ็นเอ็มดีเอ ดังจะเห็นจากการเคลื่อนกราฟแสดงการตอบสนองของกลูตาเมทออกไปทางด้านขวาโดยไม่เปลี่ยนแปลงระดับการตอบสนองสูงสุด จากการที่พบว่าฤทธิ์ยับยั้งของสารวีพียูในขนาด100 ไมโครโมลาร์ต่อกลูตาเมทในขนาด 3 ไมโครโมลาร์ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อมีการเปลี่ยนแปลง holding potential ทีละขั้นจาก -150 จนถึง +50 มิลลิโวลท์หรือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของกลัยซีน แสดงว่าการต้านฤทธิ์ดังกล่าวไม่ขึ้นกับ voltage หรือความเข้มข้นของกลัยซีน นอกจากนั้นยังพบว่าสารวีพียูในขนาด 100-300 ไมโครโมลาร์สามารถยับยั้งฤทธิ์กระตุ้นของสเปียร์มีนต่อตัวรับกลูตาเมท ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่ว่า กลไกการต้านชักของสารวีพียูในสัตว์ทดลองอาจมีส่วนหนึ่งที่เป็นผลสืบเนื่องจากการออกฤทธิ์ยับยั้งต่อตัวรับเอ็นเอ็มดีเอชนิดเอ็นอาร์เอ1เอ/เอ็นอาร์2บี

Abstract

213605

The main goal of this study was to gain insight into the mechanisms underlying the anticonvulsant activity of N-(2-Propylpentanoyl)Urea (VPU), a new synthetic valproate derivative, on NR1A/NR2B NMDA receptors subtype using the two-electrode voltage-clamp technique in *Xenopus laevis* oocytes injected with cRNAs.

Application of VPU (1-300 μM) produced no changes on the membrane conductance of *Xenopus* oocytes. However, co-application of glutamate (0.01 - 300 μM) and 10μM glycine induced inward currents with a dose-response curve giving the EC_{50} of glutamate at 2.26±0.31 μM. Whereas 1 mM of VPA produced very marginal effect, VPU (100- 300 μM) exerted a reversible and competitive inhibition of glutamate response on NR1A/NR2B NMDA receptor characterized by shifting the glutamate concentration curve to the right with no alteration of maximal response. Similar response was elicited by AP5, a selective, competitive NMDA binding site antagonist at the concentration of 10 μM. Thus the inhibitory of VPU seems to be comparatively weaker than AP5. Furthermore, based on the results that the inhibitory effects of 100 μM VPU on inward currents induced by 3 μM glutamate did not alter either when the holding potential was stepwise increased from -150 to + 50mV or when different concentration of glycine, a co-agonist of glutamate, was co-applied, it is apparent that antagonistic effect of VPU on glutamate-induced inward current was neither voltage nor glycine dependent. In addition, it was found that VPU (100-300 μM) significantly decrease stimulatory effect of spermine on glutamate response. Taken into consideration that polyamines has been reported to be increased on the face of seizure or ischemia, it is suggestive that inhibitory effect of VPU on NR1A/NR2B NMDA receptors, though rather weak, may, in concert with its effect on $GABA_A$ receptor and perhaps with some other mechanism that remain to be identified, contribute to its anticonvulsant effect in vivo.