

2003) และ ingenamine G (de Oliveira *et al*, 2004) เป็นต้น ส่วนข้อมูลการศึกษา anti-TB agent จากฟองน้ำในประเทศไทยนั้นยังมีรายงานอยู่น้อย โดยในปี ค.ศ. 2004 Wonganuchitmeta *et al*. ได้ทำการแยกสารจากฟองน้ำไทย *Brachiaster* sp. และพบว่าประกอบไปด้วยสารพวก antitubercular ได้แก่ heteronemin, 12-deacetoxyscalarin 19-acetate, heteronemin acetate และ manoalide 25-acetate ต่อมาในปี 2008 Pedpradab *et al.*, ได้ทำการศึกษาสารสกัดจากฟองน้ำฝั่งทะเลอันดามัน พบว่าฟองน้ำ 3 ชนิด ได้แก่ *Axinyssa* sp., *Halichondria* sp. และ *Chondrosia reticulata* แสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อวัณโรคที่ระดับความเข้มข้น 50, 100 และ 200 mg/mL ตามลำดับ

จากข้อมูลของการค้นพบสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่หลากหลายที่ได้จากฟองน้ำทะเล ซึ่งแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพในการต้านเชื้อวัณโรคที่น่าสนใจ รวมถึงมีความหลากหลายของฟองน้ำที่จะพบได้ในบริเวณอ่าวไทย และจากผลการวิจัยที่ผู้วิจัยได้ดำเนินการไปแล้วพบว่าฟองน้ำให้ผลที่น่าสนใจมากที่จะนำไปพัฒนาให้เป็นยารักษาโรควัณโรคได้ในอนาคต

การทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้อง

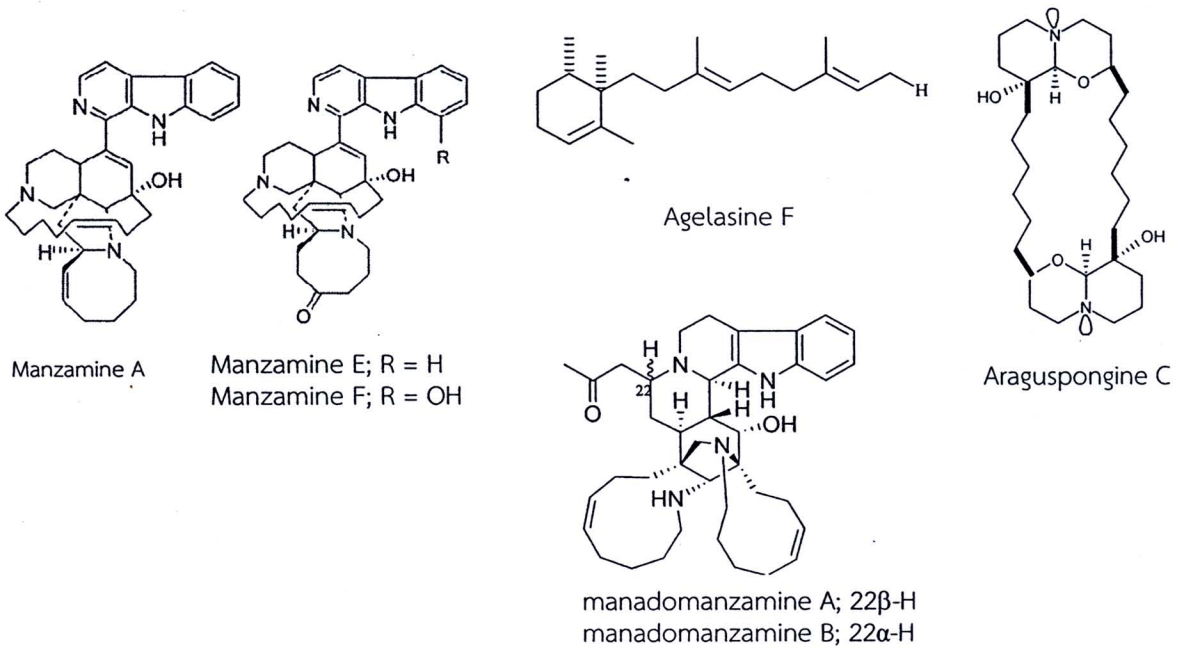
สารประกอบที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อวัณโรคที่ได้จากแหล่งธรรมชาติ จะมีฤทธิ์ที่กว้างสามารถที่จะใช้ในการพัฒนาเป็นตัวยาใหม่ได้ ซึ่งไม่แต่เพียงมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ แต่ยังสามารถยับยั้งกลไกการต้านทาน (เช่น efflux pumps) หรือปรับการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกาย (เช่น macrophage stimulation) อีกด้วย (Kishore *et al.*, 2009; Palomino *et al.*, 2009) สารเคมีที่ฟองน้ำผลิตนี้กลายเป็นแหล่งสาร secondary metabolites ที่น่าสนใจซึ่งแสดงคุณสมบัติที่หลากหลาย เช่น anti-microbial, anti-cancer, anti-viral, anti-HIV, anti-TB และ anti-inflammatory activities สารเหล่านี้มีส่วนที่จะถูกพัฒนาเป็นยารักษาโรคได้รวมถึงสารตัวยาที่ใช้ยับยั้งเชื้อวัณโรคด้วย

สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากฟองน้ำทะเลที่มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อวัณโรค

ที่ผ่านมาสารต้านเชื้อวัณโรคที่แยกได้จากฟองน้ำทะเลได้มีการรายงานมาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งสารประกอบส่วนใหญ่จะเป็นสารกลุ่ม terpenoid และอนุพันธ์ ซึ่งรวมถึง sesterterpene, alkaloid, indole, quinones หรือ hydroquinone เป็นต้น

Mangalindan *et al* .(2000) ได้รายงานการแยกสารประกอบที่ได้จากฟองน้ำ *Agelas* sp. ได้แก่ agelasine F ซึ่งแสดงฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อดื้อยาสายพันธุ์ *Mycobacterium tuberculosis* และยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อวัณโรคสายพันธุ์ H₃Rv ที่ระดับความเข้มข้นต่ำสุดที่ 3.13 µg/ml ต่อมาในปีค.ศ .2002 Orabi *et al* .ได้แยกสารกลุ่ม araguspongines (A และ C) และสารใหม่พวก N-oxide araguspongines ได้แก่ araguspongines K และ L จากฟองน้ำทะเลแดง *Xestospongia*

exigua ซึ่งพบว่าสาร araguspongine C แสดงฤทธิ์ทั้งทาง antimalarial และฤทธิ์ทาง antituberculosis ที่ความเข้มข้นต่ำสุด 3.94 μM

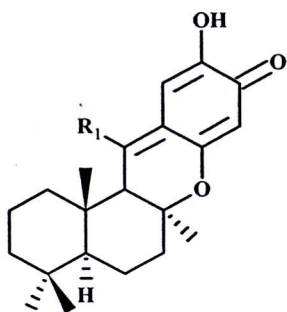


นอกจากนี้ยังมีสารกลุ่มอัลคาลอยด์ที่แยกได้จากฟองน้ำ *Acanthostrongylophora* sp. ที่แสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *M. tuberculosis* ของสาร manadomanzamines A และ B ที่ระดับความเข้มข้น MIC 1.9 และ 1.5 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ (Peng *et al.*, 2003) ในปีต่อมาได้มีรายงานการแยกกลุ่มของสารกลุ่ม manzamine alkaloids ที่แยกได้จากฟองน้ำชนิดนี้ซึ่งแสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *M. tuberculosis* ที่ระดับความเข้มข้นต่าง ๆ ดังนี้ สาร manzamine A (MIC 1.53 $\mu\text{g/ml}$), (+)-8-hydroxymanzamine A (MIC 0.91 $\mu\text{g/ml}$), manzamine E (3.76 $\mu\text{g/ml}$), manzamine F (2.56 $\mu\text{g/ml}$) และ 6-deoxymanzamine X (MIC 1.77 $\mu\text{g/ml}$) (Rao *et al.*, 2003, 2004) นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 2004 ยังมีการรายงานถึงสาร ingenamine G ที่ได้จากฟองน้ำ *Pachychalina* sp. แสดงฤทธิ์ที่หลากหลายในการยับยั้งเซลล์มะเร็งลำไส้ (HCT-8) เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว B 16 และมะเร็งเต้านม MCF-7 นอกจากนี้ยังยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* และยับยั้งเชื้อวัณโรค *M. tuberculosis* H37Rv (de Oliveira *et al.*, 2004)

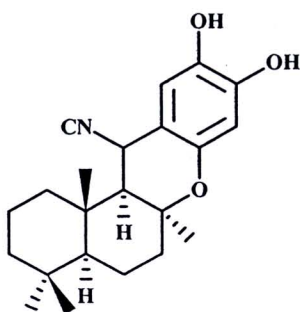
El Sayed *et al* (2000) ได้รวบรวมสารประกอบที่ได้จากสิ่งมีชีวิตในทะเลที่น่าสนใจที่สามารถนำไปพัฒนาเป็นยาต้านเชื้อวัณโรคไว้ซึ่งรวมไปถึงสารที่ได้จากฟองน้ำทะเล ดังนี้ สารประกอบกลุ่ม shikimate-sesquiterpenes; puupehenone, 15-cyanopuupehenone, 15 α -cyanopuupehenol ยับยั้งเชื้อ *M. tuberculosis* ที่ระดับ 99, 90 และ 96% โดยที่ puupehenone แสดงค่า MIC ที่ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ และค่า IC₅₀ 2.0 $\mu\text{g/ml}$ นอกจากนี้แล้วยังมี

สารประกอบกลุ่ม sesterterpene ที่ได้จากฟองน้ำ *Heteronema erecta* ซึ่งเป็นสารที่มีการรายงานกลุ่มนี้ตัวแรกที่เป็น anti-TB agent ได้แก่ สาร heteronemin

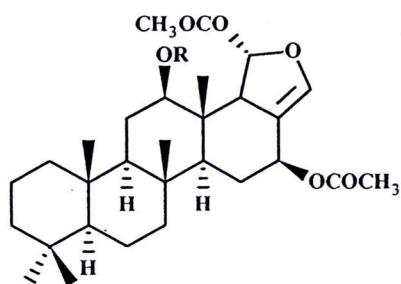
ส่วนการค้นหายับยั้งเชื้อวัณโรคจากฟองน้ำประเทศไทยมีรายงานว่า ในปี ค.ศ. 2004 Wongganuchitmeta *et al.* สามารถแยกสารกลุ่ม antitubercular sesterterpenes จากฟองน้ำ *Brachiaster* sp. ซึ่งสารที่แยกได้ ได้แก่ heteronemin, heteronemin acetate, 12-deacetoxyscalarin 19-acetate และ manolide 25-acetate



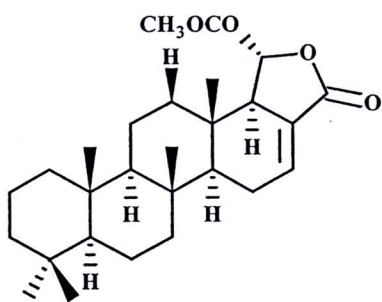
Puupehenone; $R_1=H$
15-cyanopuupehenone; $R_1=CN$



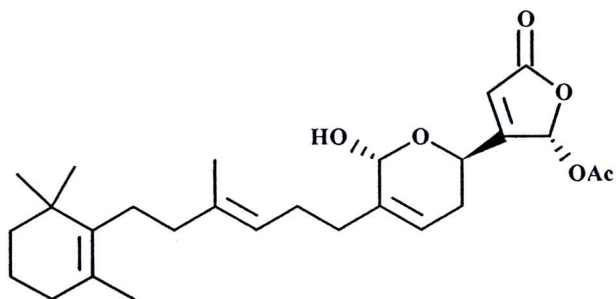
15α-cyanopuupehenol



heteronemin; $R=H$
heteronemin acetate; $R=Ac$



12-deacetoxyscalarin 19-acetate



manolide 25-acetate

ฟองน้ำ *Smenospongia* sp.



ภาพที่ 1 ฟองน้ำทะเลจากอ่าวไทย *Smenospongia* sp. จังหวัดชลบุรี

ข้อมูลทั่วไป

ฟองน้ำ *Smenospongia* sp. (Keller) จัดอยู่ใน class Demospongiae, order Dictyoceratida, family Thorectidae เก็บเมื่อเดือนพฤษภาคม 2548 บริเวณเกาะรีน หมู่เกาะล้าน จังหวัดชลบุรี พบบริเวณพื้นทรายนอกแนวปะการัง ที่ความลึก 20 เมตร

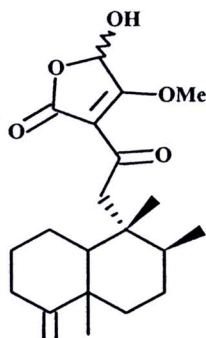
สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพของฟองน้ำ *Smenospongia* sp.

สารที่แยกได้จากฟองน้ำ *Smenospongia* มีการรายงานทั้งที่เป็นสารใหม่และสารที่รู้โครงสร้างแล้ว อีกทั้งยังเป็นสารที่แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย โดยกลุ่มของสารประกอบที่แยกได้จากฟองน้ำชนิดนี้ ได้แก่ terpene, indole, alkaloid, quinine เป็นต้น

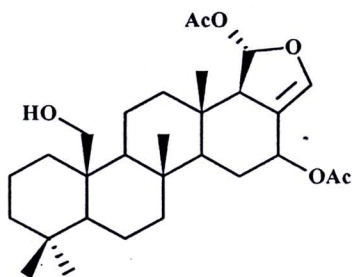
สารกลุ่ม terpene

ในปี ค.ศ. 1999 Bourguet-Kondracki และ Guyot แยกสาร smenotronic acid จากฟองน้ำจากทะเลแดง ต่อมา Tasdemir *et al.* (2002) ได้แยกสาร terpenes ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งลำไส้ HCT-116 ได้แก่ สาร aureol และ furospinulosin ส่วนสาร aureol *N,N*-dimethyl thiocarbamate แยกจากฟองน้ำ *S. aurea* มีการรายงานถึงฤทธิ์ต้านเชื้อวัณโรค ((Hu *et al.*, 2002) กลุ่มวิจัยจากประเทศเกาหลีใต้ได้รายงานการแยกสารกลุ่ม sesterterpenes จากฟองน้ำ *Smenospongia* sp. ได้แก่ สาร 12-deacetoxy-23-acetoxy-19-*O*-acetylscalarin, 12-deacetoxy-23-acetoxyscalarin, 12-deacetoxy-23-hydroxyheteronemin, 4-hydroxy-9-deoxoidiadione และ 4-acetoxy-9-deoxoidiadione ซึ่งสารทั้ง 5 ตัวนี้แสดงฤทธิ์ยับยั้ง leukemia cell line K562 ในระดับปานกลาง (Rho *et al.*, 2004) เมื่อเร็วๆนี้นักวิจัยจากเกาหลีใต้ได้ทำการแยกสารใหม่กลุ่ม scalarane sesterterpene จากฟองน้ำ *Smenospongia* sp. ซึ่งสาร

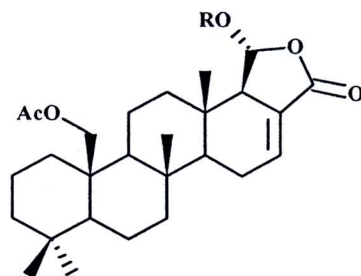
ใหม่หลายตัวแสดงฤทธิ์ที่น่าสนใจกับการทดสอบ cytotoxicity และ antimicrobial activity (Song *et al.*, 2008)



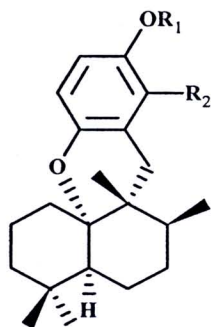
Smenotronic acid



12-deacetoxy-23-hydroxyheteronemin

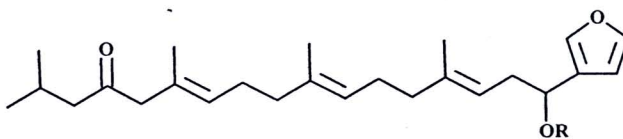


12-deacetoxy-23-acetoxy-19-O-acetylscalarin; R=Ac
12-deacetoxy-23-acetoxyscalarin; R=H



Aureole; R₁=R₂=H

aureol *N,N*-dimethyl thiocarbamate; R₁=(CH₃)₂NC(S); R₂=H

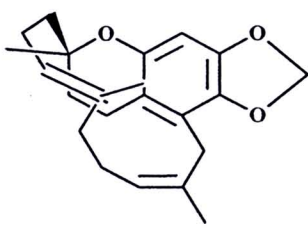


4-hydroxy-9-deoxidiadione ; R=H

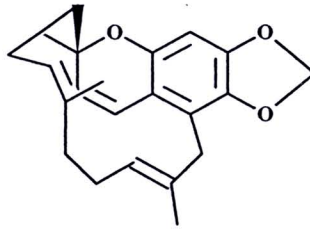
4-acetoxy-9-deoxidiadione; R=Ac

สารกลุ่ม Quinone หรือ hydroquinone

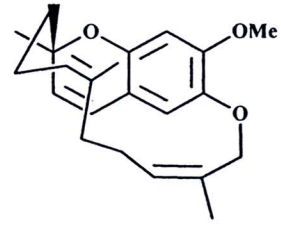
สารประกอบจากฟองน้ำ *Smenospongia* sp. อีกกลุ่มที่มีโครงสร้างเฉพาะและมักจะมีคุณสมบัติทางชีวภาพที่หลากหลาย นั่นคือสารกลุ่ม hydroquinone อย่างเช่น สาร Smenochromenes A-D เป็นสารพวก macrocyclic chromenes ที่โครงสร้างไม่ธรรมดาโดยเกิดจากการ cyclization ของ farnesyl hydroquinone ในโมเลกุล นอกจากนี้ยังสามารถแยก smenodiols ได้จากฟองน้ำชนิดนี้อีกด้วย (Venkateswarlu and Faulkner, 1991)



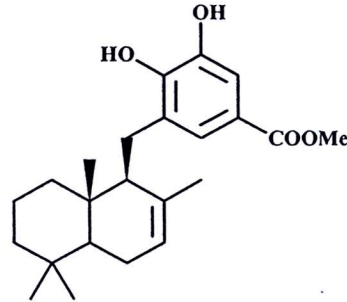
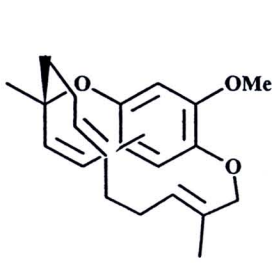
Smenochromene A



Smenochromene B

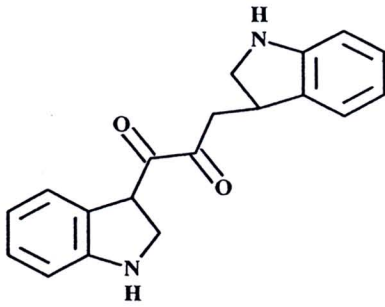


Smenochromene C

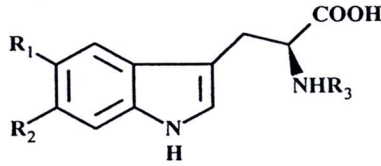


สารกลุ่ม Indole alkaloid

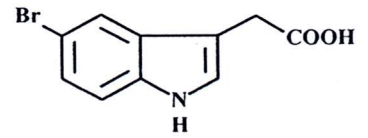
McKay et al., (2002) รายงานการแยกสารประกอบใหม่ 1,2-Bis(1*H*-indol-3-yl)ethane-1,2-dione พร้อมกับสารอื่นๆหลายตัว ได้แก่ indole-3-carbaldehyde, 6-bromoindole-3-carbaldehyde, tryptamine และสารผสมของ (*Z/E*) isomers ของ 6-bromo-2'-demethyl aplysinopsin และ 6-bromo-3'-deimino-2',4'-bis(demethyl)-3'-oxoaplysinopsin นอกจากนี้ยังมีสารกลุ่ม brominated indole alkaloid และอนุพันธ์ที่น่าสนใจ ได้แก่ 5-bromo-L-tryptophan, 5-bromoabrine, 5,6-dibromoabrine, 5-bromoindole-3-acetic acid, makaluvamine O, และ 5,6-dibromotryptamine ซึ่งสารกลุ่มหลังนี้ทั้ง 4 ตัวแสดงฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งลำไส้ HCT-116 (Tasdemir, 2002) ในประเทศสหรัฐอเมริกา กลุ่มวิจัยทางด้านเคมีผลิตภัณฑ์ธรรมชาติของ Phillip Crews ได้ทำการแยกสารจากฟองน้ำ *Smenospongia* sp. ได้สารใหม่กลุ่ม brominated tryptophan alkaloids 6 สาร ได้แก่ aplysinopsin, 6-bromo-1'-ethoxy-1'-8-dihydroaplysinopsin, (6-Bromo-1*H*-indol-3-yl) acetic acid methyl ester และ 6-Bromo-1*H*-indole-3-carboxylic acid methyl ester สารทั้ง 4 แสดงคุณสมบัติในการยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* ในระดับปานกลาง (Segraves and Crews, 2005)



1,2-Bis(1H-indol-3-yl)ethane-1,2-dione



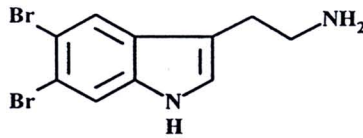
5-bromo-L-tryptophan; $R_1=Br$, $R_2=H$, $R_3=H$
5-bromoabrine, $R_1=Br$, $R_2=H$, $R_3=CH_3$
5,6-dibromoabrine, $R_1=Br$, $R_2=Br$, $R_3=H$



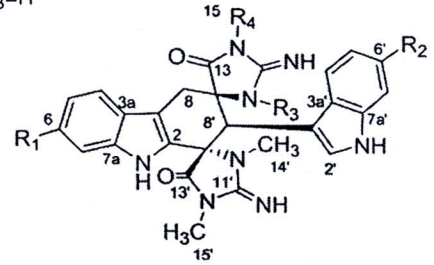
5-bromoindole-3-acetic acid



makaluvamine O

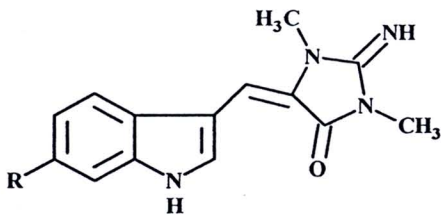


5,6-dibromotryptamine

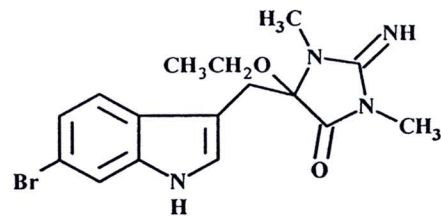


Dictazoline A; $R_1=Br$, $R_2=Br$, $R_3=Me$, $R_4=Me$
Dictazoline B $R_1=Br$, $R_2=Br$, $R_3=H$, $R_4=H$
Tubastrindole A $R_1=H$, $R_2=Br$, $R_3=Me$, $R_4=Me$
Tubastrindole B $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=Me$, $R_4=Me$

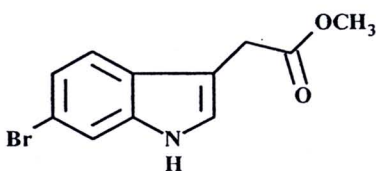
นอกจากนี้สาร 6-bromoaplysinopsin ซึ่งแยกจากฟองน้ำ *S. aurea* แสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ มาลาเรียและเชื้อวัณโรค (Hu *et al.*, 2002) และในปี ค.ศ 2008 .Dai *et al.* ได้ศึกษาสารที่แยกจาก ฟองน้ำ *Smenospongia cerebriformis* พบสารใหม่พวกอัลคาลอยด์ ได้แก่ dictazoline A และ B ในครั้งนี้ยังได้สารพวก indole ซึ่งเคยแยกได้จากปะการังอ่อน คือสาร tubastrindole A และ B



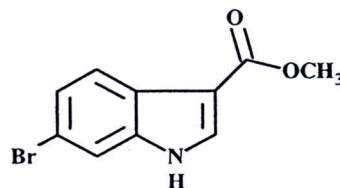
aplysinopsin ; $R=H$
6-bromoaplysinopsin; $R=Br$



6-bromo-1'-ethoxy-1'-8-dihydroaplysinopsin



(6-Bromo-1H-indol-3-yl) acetic acid methyl ester



6-Bromo-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester