

การตรวจเอกสาร

1. ความสำคัญของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล

พื้นผิวโลกปกคลุมไปด้วยมหาสมุทรมากกว่าร้อยละ 71 ซึ่งเป็นแหล่งที่อยู่อาศัยที่สำคัญที่สุดของสิ่งมีชีวิต และมีความอุดมสมบูรณ์ทั้งปริมาณและจำนวนชนิดพันธุ์ โดยมีความหลากหลายทางชีวภาพมากถึง 29 ไฟลัม จากสิ่งมีชีวิตทั้งหมดในโลกที่มี 34 ไฟลัม ในขณะที่สัตว์ที่อาศัยอยู่บนบกมีเพียง 11 ไฟลัมเท่านั้น สิ่งมีชีวิตที่อาศัยในทะเลดำรงชีวิตอยู่ภายใต้สภาพแวดล้อมที่แตกต่างจากบนบก โดยน้ำทะเลมีความเค็มซึ่งเกิดจากออสโมไนต์จำนวนมาก และยังมีความดันของน้ำทะเลสูงและมีอุณหภูมิต่ำ รวมทั้งแสงสว่างที่น้อยกว่าบนบก (Nybakken, 2001) ซึ่งปัจจัยดังกล่าวทำให้สิ่งมีชีวิตในทะเลมีการพัฒนาลักษณะเฉพาะทางสรีรวิทยา รวมทั้งมีกระบวนการการสร้างสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพต่าง ๆ ที่มีลักษณะเฉพาะตัว และมีความสำคัญต่อการอยู่รอดของสิ่งมีชีวิต (McConnell *et al.*, 1994) และมนุษย์ได้พัฒนาสารดังกล่าวในรูปของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ประโยชน์ในด้านต่าง ๆ เช่น ยารักษาโรค เครื่องสำอาง อาหารเสริม ยาแก้ปวดเมื่อย และยาแก้แพ้ เป็นต้น (Faulkner, 2000 a, Kijjoa and Sawangwong, 2004) โดยในแต่ละปีจะมีรายงานการค้นพบสารชนิดใหม่หลายร้อยชนิดจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล (Faulkner, 2000 b, 2001, 2002; Blunt *et al.*, 2006) จึงส่งผลให้สิ่งมีชีวิตในทะเลเป็นแหล่งที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ ซึ่งมีการศึกษาเพื่อนำมาใช้ประโยชน์ทางเภสัชกรรมและอุตสาหกรรมเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง

ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล เป็นแหล่งของสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่มีลักษณะเฉพาะตัว และมีโครงสร้างใหม่ ๆ มากมายหลายชนิด แตกต่างจากสารประกอบที่พบในสิ่งมีชีวิตที่อาศัยอยู่บนบก การศึกษาและพัฒนาผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเลไปใช้ประโยชน์ กำลังเป็นที่สนใจในการศึกษาของนักเคมี เภสัชกร และนักวิทยาศาสตร์จากทั่วทุกมุมโลก ในปัจจุบันการศึกษาผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเลแบ่งออกเป็น 3 ด้านหลัก ๆ คือ พิษทางทะเล (marine toxin) เวชศาสตร์ทางทะเล (marine biomedicine) และนิเวศวิทยาเคมีทางทะเล (marine chemical ecology) (Faulkner, 2000 a) ซึ่งการศึกษาทางด้านเวชศาสตร์ทางทะเล เพื่อค้นหาสารที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่นำไปใช้ประโยชน์ทางยา เป็นการศึกษาที่ได้รับความสนใจมากที่สุด โดยกลุ่มสิ่งมีชีวิตที่นำมาศึกษาและพบสารที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ ครอบคลุมตั้งแต่สิ่งมีชีวิตเซลล์เดียวไปจนถึงกลุ่มสัตว์มีกระดูกสันหลัง เช่น จุลินทรีย์ สาหร่าย ฟองน้ำ ปะการัง

ไบรโอซัว หอย และเพรียงหัวหอม เป็นต้น และการศึกษาผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเลได้นำไปสู่การค้นพบสารชนิดใหม่ ๆ ที่ไม่เคยพบมาก่อน และมีความสำคัญในการใช้ประโยชน์ทางยา เช่น สารยับยั้งมะเร็ง (anticancer) สารยับยั้งการอักเสบ (antiinflammatory) และที่มีความสำคัญต่อการรักษาโรคติดเชื้อ ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้มนุษย์ถึงแก่ความตายมากมายก็คือ สารยับยั้งจุลชีพ (antimicrobial) (Jha and Zi-rong, 2004) และจากการศึกษาในอดีตที่ผ่านมา พบว่าฟองน้ำเป็นสิ่งมีชีวิตที่พบสารที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพเป็นจำนวนมาก เมื่อเทียบกับสิ่งมีชีวิตอื่น ๆ ที่อาศัยอยู่ในทะเล (Faulkner, 2000 b, 2001, 2002; Blunt *et al.*, 2006) โดยเฉพาะการออกฤทธิ์ในการยับยั้งจุลชีพ ซึ่งมีการค้นพบสารยับยั้งจุลชีพชนิดใหม่ ๆ ที่มีลักษณะทางเคมีที่ไม่พบในสิ่งมีชีวิตชนิดอื่น ๆ เป็นจำนวนมากจากฟองน้ำ (Kuniyoshi and Higa, 2001) จึงทำให้มีการศึกษาสารยับยั้งจุลชีพ รวมทั้งสารที่จะพัฒนาไปเป็นเวชภัณฑ์อื่น ๆ จำนวนมากจากฟองน้ำ ต่อมาการศึกษาที่พบว่าสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพบางชนิดที่พบในฟองน้ำ สามารถพบในจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ในเนื้อเยื่อฟองน้ำด้วย (Elyakov *et al.*, 1991; Bewley *et al.*, 1996) ทำให้มีการขยายการศึกษาสารยับยั้งจุลชีพ รวมถึงสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพอื่น ๆ จากจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ร่วมกับฟองน้ำด้วย (Proksch *et al.*, 2002)

2. ชีววิทยาของฟองน้ำ

2.1 ประวัติการศึกษาทางชีววิทยาของฟองน้ำ

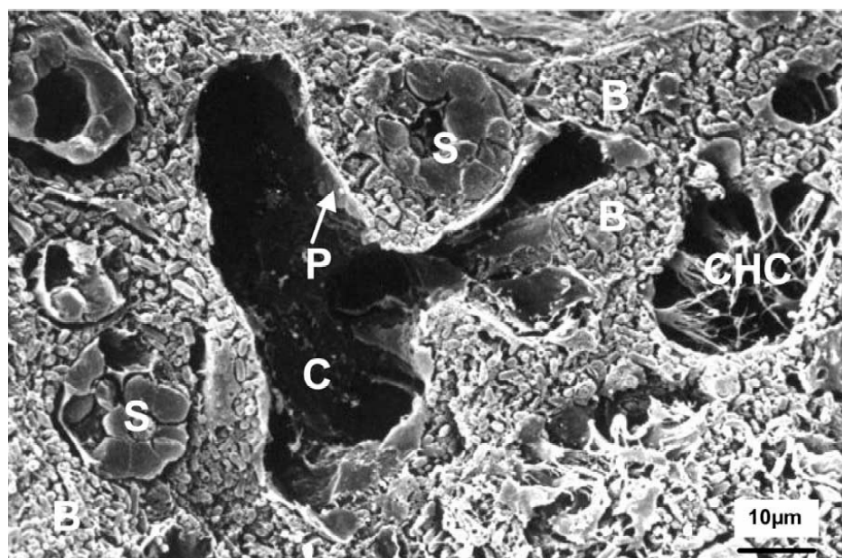
ฟองน้ำเป็นสัตว์ที่ดำรงชีวิตมาตั้งแต่ยุคดึกดำบรรพ์ โดยมีการค้นพบซากฟอสซิลของฟองน้ำมาตั้งแต่ยุคแคมเบรียน (Cambrian) โดยมนุษย์รู้จักและนำฟองน้ำมาใช้ประโยชน์ตั้งแต่สมัยกรีกและโรมัน สำหรับการศึกษาทางชีววิทยาของฟองน้ำ เริ่มแรกนักวิทยาศาสตร์ไม่จัดฟองน้ำว่าเป็นสัตว์ เนื่องจากลักษณะภายนอกที่คล้ายพืช จึงทำให้นักธรรมชาติวิทยาจัดฟองน้ำอยู่ระหว่างกลุ่มสาหร่ายและเห็ด ต่อมาการศึกษาพบว่าฟองน้ำเป็นสิ่งมีชีวิตที่อาศัยการไหลผ่านเข้าออกของน้ำ ในการกรองสารอินทรีย์ที่แขวนลอยอยู่ในน้ำทะเลเป็นอาหารเพื่อการดำรงชีวิต จึงได้จัดจำแนกฟองน้ำว่าเป็นสัตว์ และได้ตั้งชื่อกลุ่มของฟองน้ำว่าพอริเฟอร่า (Porifera) (Kotpal, 1978)

2.2 ลักษณะทั่วไปของฟองน้ำ

ฟองน้ำเป็นสัตว์หลายเซลล์ที่มีวิวัฒนาการมาอย่างยาวนาน และมีลักษณะโครงสร้างที่แตกต่างจากสัตว์ในกลุ่มอื่น ๆ เป็นอย่างมาก โดยมีสถานะในสายวิวัฒนาการสูงกว่าโพรโทซัว (protozoa) ที่เป็นโคโลนีแต่ยังไม่ได้เป็นเมทาซัว (metazoa) ที่แท้จริง ลักษณะทั่วไปของฟองน้ำคือ ไม่มีเนื้อเยื่อและอวัยวะที่แท้จริง ฟองน้ำประกอบด้วยเซลล์โททิโพเทนต์ (totipotent) ที่สามารถแปรสภาพไปเป็นเซลล์อื่นและสามารถเคลื่อนที่ได้ดี โดยเซลล์จะมีการเรียงตัวเป็นแบบระบบรู (pore system) อันเป็นที่มาของชื่อฟองน้ำ ภายในลำตัวของฟองน้ำมีลักษณะเป็นโพรง (chamber) ทำให้น้ำไหลเข้าและออกอย่างต่อเนื่อง ช่องทางที่น้ำออกจากตัวจะเป็นรูที่มีขนาดใหญ่เห็นได้ด้วยตาเปล่าเรียกว่าออสคูลัม (osculum) ช่องกลางตัวคือสปิงโกซิล (spongocoel) ผนังตัวของฟองน้ำประกอบด้วยเซลล์ที่มาเรียงตัวเป็นชั้นของเซลล์ 2 ชั้นคือ ชั้นของเซลล์ผิวหนังหรืออีพิเดอมิส (epidermis) ประกอบด้วยเซลล์เพียงชนิดเดียวคือ พินาโคไซต์ (pinacocyte) จึงอาจเรียกชั้นเซลล์ผิวหนังว่าพินาโคเดิร์ม (pinacoderm) ส่วนด้านในเป็นเซลล์บุช่องกลางตัวคือ โคเอโนไซต์ (choanocyte) จึงเรียกว่าโคเอโนเดิร์ม (choanoderm) ระหว่างชั้นของเซลล์ 2 ชั้น เป็นชั้นของมีโซฮิล (mesohyl) หรือมีเซนไคม์ (mesenchyme) ประกอบด้วยสารคล้ายวุ้น (gelatinous matrix) ที่มีเซลล์แบบอมีบา (amoeboid cell) หรืออมีโบไซต์ (amoebocyte) เคลื่อนที่อยู่ในชั้นวุ้นนี้ (บพิท และ นันทพร, 2539) ซึ่งภายในชั้นระหว่างเซลล์นี้ มีการศึกษาพบว่าเป็นที่อยู่อาศัยจุลินทรีย์ต่าง ๆ เป็นจำนวนมาก เช่น แบคทีเรีย และสาหร่ายสีเขียวแกมน้ำเงิน โดยอาศัยแทรกตัวอยู่ตามช่องว่างภายในเซลล์มีโซฮิล (Osinga *et al.*, 2001) (ภาพที่ 1) เซลล์ทุกเซลล์ของฟองน้ำเป็นอิสระต่อการรับออกซิเจน คายคาร์บอนไดออกไซด์ และขับถ่ายของเสียที่อยู่ในรูปไนโตรเจน โดยการแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ ชั้นของเซลล์ที่ห่อหุ้มอยู่ด้านนอก ชั้นเซลล์ที่บุอยู่ในทางผ่านของน้ำ และโพรงของฟองน้ำจะมีการเรียงตัวคล้ายเนื้อเยื่อ แต่ไม่มีการสร้างเนื้อเยื่อฐาน (basal lamina) ดังที่พบในเมทาซัวทั่วไป และพบว่าการเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ (intercellular junction) อยู่เพียงไม่กี่แห่ง ดังนั้นชั้นของเซลล์ของฟองน้ำทั้งสองชนิด จึงยังไม่เป็นเนื้อเยื่อที่แท้จริง (บพิท และ นันทพร, 2545)

2.3 รูปร่าง ขนาด และสี

รูปร่างฟองน้ำมีความหลากหลายมาก เช่น มีลักษณะเป็นท่อ ซึ่งส่วนใหญ่จะเจริญปกคลุมบนวัตถุแข็งโดยเฉพาะก้อนหิน และเปลือกหอย หรืออาจเป็นปุ่มปมบนที่เกาะ หรือเป็นก้อน หรือ



ภาพที่ 1 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน แสดงให้เห็นว่าแบคทีเรียอาศัยและเจริญเติบโตอยู่ในเนื้อเยื่อของฟองน้ำเป็นจำนวนมาก [S = เซลล์มีโซฮิลของฟองน้ำ (mesohyl mobile sponge cell), B = แบคทีเรีย (bacteria), C = ช่องทางน้ำ (canal), (CHC = โคโนไซท์ แชมเบอร์ (choanocyte chamber) และ P = เอนโดพินาโคไซท์ (endopinacocyte)]

ที่มา: Osinga *et al.* (2001)

แตกแขนง จึงไม่มีสมมาตร (asymmetry) แม้ว่าฟองน้ำแต่ละชนิดจะมีลักษณะเฉพาะตัว แต่การเจริญเติบโตจะไม่มีรูปแบบที่แน่นอน โดยการเติบโตขึ้นอยู่กับลักษณะของวัตถุที่ยึดเกาะและกระแสที่ผ่านตัวฟองน้ำ เช่น ฟองน้ำตามชายฝั่งจะเป็นฟองน้ำที่แผ่ไปกับวัตถุและมีสีน้ำตาล ส่วนฟองน้ำที่อยู่ตามแนวปะการังมักเป็นแบบทรงสูง อาจแตกแขนงคล้ายพืช (บพิธ และ นันทพร, 2545) ขนาดของฟองน้ำมีตั้งแต่ขนาดเท่าหัวเข็มหมุด ไปจนถึงฟองน้ำที่มีลักษณะเป็นก้อนที่มีเส้นผ่านศูนย์กลาง 1 - 2 เมตร สีของฟองน้ำโดยมากมักเป็นสีน้ำตาล บางชนิดมีสีน้ำตาล เช่น เหลือง ส้ม แดง เขียว บางชนิดมีสีเข้ม เช่น ม่วง ชมพู เข้ม หรือดำ โดยสีเขียวที่เห็นเกิดจากกลุ่มสาหร่ายสีเขียวเซลล์เดี่ยวที่อาศัยอยู่ในเนื้อเยื่อของฟองน้ำ เช่น Zoochlorellae ซึ่งพบในเนื้อเยื่อส่วนสีแดง เหลือง และส้ม เกิดจากรงควัตถุคาโรทีนอยด์ (carotenoids) ที่อยู่ในเซลล์ (Kotpal, 1978)

2.4 การแพร่กระจาย

ฟองน้ำสามารถพบได้ในทะเลทั่วโลก โดยพบแพร่กระจายตั้งแต่เขตศูนย์สูตรไปจนถึงขั้วโลก และพบได้ในทุกระดับความลึก ฟองน้ำเป็นสิ่งมีชีวิตที่สามารถยึดครองแหล่งที่อยู่อาศัยในสัดส่วนที่สูง เมื่อเปรียบเทียบกับสัตว์หน้าดินที่อาศัยอยู่ได้ทั้งทะเล (Kotpal, 1978) สำหรับการศึกษการแพร่กระจายของฟองน้ำในประเทศไทย พบว่ายังมีการศึกษาไม่มากนัก เนื่องจากการจำแนกชนิดของฟองน้ำ ต้องใช้ผู้ที่มีทักษะและประสบการณ์สูง จากรายงานที่รวบรวมได้พบว่าการแพร่กระจายของฟองน้ำในอ่าวไทย ในหมู่เกาะต่าง ๆ ของจังหวัดชลบุรี ได้แก่ หมู่เกาะสีชัง หมู่เกาะล้าน หมู่เกาะไผ่ หมู่เกาะรีน หมู่เกาะคราม และหมู่เกาะแสมสาร พบฟองน้ำประมาณ 54 ชนิด โดยบริเวณที่พบมีความหลากหลายทางชนิด และการแพร่กระจายของฟองน้ำมากที่สุดคือ บริเวณหมู่เกาะล้าน รองลงมาคือ หมู่เกาะคราม และหมู่เกาะแสมสาร ตามลำดับ (สุเมตต์ และคณะ, 2547) สำหรับบริเวณหมู่เกาะช้าง จังหวัดตราด พบฟองน้ำทั้งหมดจำนวน 26 ชนิด โดยมีความหลากหลายและการแพร่กระจายมากที่สุดที่บริเวณเกาะคลุ้ม โดยพบฟองน้ำทั้งหมดจำนวน 17 ชนิด รองลงมา คือ เกาะช้าง เกาะมะปริง เกาะพร้าวนอก และบริเวณที่พบฟองน้ำน้อยที่สุดคือ เกาะหวาย (ชัชรี และคณะ, 2547) ส่วนบริเวณอุทยานแห่งชาติทางทะเลหมู่เกาะอ่างทอง จังหวัดสุราษฎร์ธานี มีรายงานการพบฟองน้ำอย่างน้อย 36 ชนิด (ศูนย์วิจัยป่าไม้ คณะวนศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์, 2549) โดยฟองน้ำชนิดเด่นซึ่งพบได้เกือบทุกหมู่เกาะที่ทำการสำรวจในอ่าวไทยเป็นฟองน้ำใน Class Demospongiae เช่น ฟองน้ำสีน้ำเงิน *Neopetrosia* sp. ฟองน้ำลูกกอล์ฟ *Paratetilla bacca* ฟองน้ำหนังสีน้ำตาล *Chondrilla australiensis* ฟองน้ำครก *Xestospongia testudinaria* และฟองน้ำท่อสีดำ *Haliclona (Soestella)* sp. เป็นต้น นอกจากนี้ในอ่าวไทยยังมีการพบฟองน้ำหูช้าง *Cliona patera* ซึ่งเป็นฟองน้ำหายาก (rare species) ชนิดหนึ่งของโลกและเข้าใจว่าสูญพันธุ์ไปจากโลกนี้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2455 (สุเมตต์ และคณะ, 2547) สำหรับในฝั่งทะเลอันดามัน บริเวณอุทยานแห่งชาติหมู่เกาะสุรินทร์ จังหวัดพังงา มีรายงานการศึกษาพบฟองน้ำอย่างน้อย 32 ชนิด โดยชนิดเด่นที่พบว่าการแพร่กระจายอยู่ทั่วไปในบริเวณที่ทำการสำรวจ ได้แก่ ฟองน้ำสีแดงท่อเหลือง *Raspailia* sp. และฟองน้ำเคลือบสีม่วงลายขาว *Haliclona* sp. เป็นต้น (ศูนย์วิจัยป่าไม้ คณะวนศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์, 2549) ทั้งนี้การแพร่กระจายของฟองน้ำทั้งในอ่าวไทยและทะเลอันดามัน จะมีการแพร่กระจายตั้งแต่เขตน้ำตื้นไปจนถึงเขตน้ำลึก โดยฟองน้ำจะยึดเกาะอยู่บนพื้นท้องทะเล เปลือกหอย โขดหิน และปะการัง โดยบริเวณแหล่งที่อยู่อาศัยที่พบฟองน้ำมากที่สุด คือ แนวปะการัง เนื่องจากมีปัจจัยทางสภาพแวดล้อม

เหมาะสมสำหรับฟองน้ำในการลงยึดเกาะ เช่น พื้นวัตถุที่แข็ง ซากปะการัง ฟันทราย รวมทั้งมีปะการังชนิดที่ฟองน้ำสามารถอาศัยอยู่ร่วมด้วยได้

2.5 การจัดจำแนกกลุ่มทางอนุกรมวิธาน

ฟองน้ำเป็นสิ่งมีชีวิตที่มีความหลากหลายทางชีวภาพสูง โดยในปัจจุบันมีการพบฟองน้ำรวมทั้งซากดึกดำบรรพ์มากกว่า 15,000 ชนิด (Hooper and Van Soest, 2002) การจัดจำแนกกลุ่มของฟองน้ำโดยทั่วไปอาศัยลักษณะของโครงร่าง แต่ในปัจจุบันได้มีการศึกษารูปแบบการสืบพันธุ์ การพัฒนาของตัวอ่อนฟองน้ำด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน และการเปรียบเทียบทางชีวเคมี ได้ให้ข้อมูลที่น่าสนใจในเรื่องของสารประกอบในฟองน้ำหลาย ๆ กลุ่ม ฟองน้ำจำแนกตามลักษณะของโครงร่างเป็น 4 ชั้น ดังนี้ (บพิธ และ นันทพร, 2539, 2545)

Class Calcispongiae (Calcarea) มีชื่อเรียกทั่วไปว่า ฟองน้ำหินปูนหรือฟองน้ำแคลคาเรีย (calcareous sponge) เนื่องจากเป็นฟองน้ำที่มีสปีคูลที่เป็นสารประกอบหินปูน ฟองน้ำกลุ่มนี้มีขนาดเล็กสูงไม่เกิน 10 ซม. และมักอยู่รวมกันเป็นกลุ่ม ส่วนใหญ่มีสีคล้ำ แต่บางชนิดมีสีสด เช่น เหลือง แดง และเขียว เป็นต้น ดำรงชีวิตอยู่ในบริเวณชายฝั่ง

Class Hyalospongiae (Hexactinellida) มีชื่อเรียกทั่วไปว่าฟองน้ำแก้ว (glass sponge) ส่วนใหญ่ดำรงชีวิตอยู่ในทะเลลึกประมาณ 500-1,500 เมตร และมีสมมาตรรัศมี มีลักษณะรูปร่างคล้ายแจกันหรือกรวย มักเกาะกับพื้นโคลนโดยก้านหรือรากที่เป็นสปีคูล (root spicules) ขนาดของฟองน้ำแก้วสูงประมาณ 7.5-10 ซม. หรืออาจมากกว่า 1.3 เมตร ลักษณะเด่น คือมีสปีคูลซิลิกอนแบบหกแฉกที่สานต่อกันเป็นตาข่าย ทำให้มีลักษณะคล้ายถ้วยแก้วและทำให้โครงร่างแข็งแรง สปีคูลมีทั้งขนาดเล็กและขนาดใหญ่ ฟองน้ำแก้วที่มีชื่อเสียงเป็นที่รู้จักคือ *Euplectella* (Venus' flower basket)

Class Demospongiae มีสมาชิกประมาณร้อยละ 95 ของฟองน้ำทั้งหมด ส่วนใหญ่เป็นฟองน้ำขนาดใหญ่ สปีคูลเป็นสารซิลิกอนที่ไม่เป็นหกแฉก ฟองน้ำในกลุ่มนี้มีหลายชนิดที่มีสปันจินเป็นที่ยึดตัวของขาก และบางชนิดมีเฉพาะสปันจินอย่างเดียว ทางเดินน้ำเป็นแบบลิวนอยด์ ดำรงชีวิตในทะเล ฟองน้ำในชั้นนี้มีขนาด รูปร่าง และสีที่แตกต่างกันมาก บ้างเป็น

กลุ่มก้อน บ้างเป็นทรงสูงและแตกแขนงคล้ายนิ้ว บางชนิดเดี่ยวและแผ่กว้าง บางชนิดเจาะฝังเข้าไปในเปลือกหอย บางชนิดมีรูปร่างคล้ายพัด แฉกกัน หรือลูกบอล เป็นต้น

Class Sclerospongiae มีฟองน้ำไม่กี่ชนิดที่สามารถฝังตัวอยู่ตามรอยแยกของแนวปะการัง จึงมักเรียกว่า ฟองน้ำปะการัง (coralline sponge) ทางเดินน้ำแบบลิวโคનોยด์ มีสปิкулเป็นสารซิลิกอน และมีสปินจินด้านนอกมีชั้นของหินปูนเป็นโครงร่างบาง ๆ หุ้ม ลักษณะอื่นคล้ายคลึงกับฟองน้ำใน Class Demospongiae

3. ความสำคัญของฟองน้ำในการเป็นแหล่งผลิตสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ

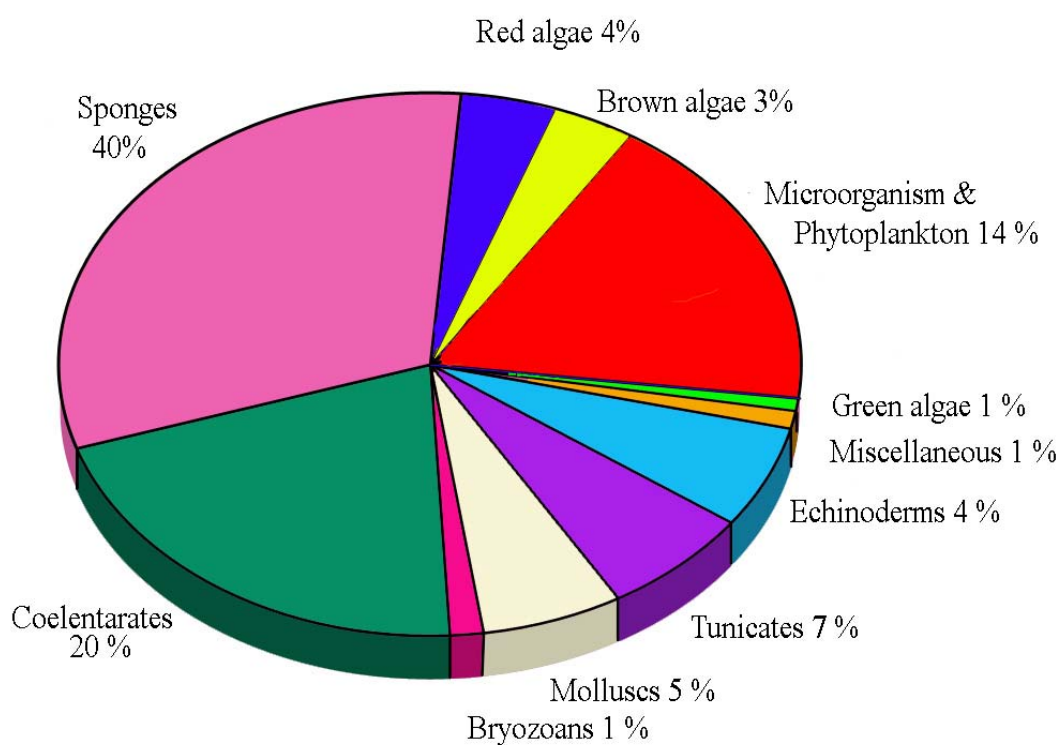
ฟองน้ำเป็นสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง ที่มีวิวัฒนาการมาตั้งแต่ยุคดึกดำบรรพ์ ซึ่งประสบความสำเร็จอย่างสูง ในการปรับตัวให้เข้ากับสภาวะแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงไป ในธรรมชาติฟองน้ำเป็นสิ่งมีชีวิตที่ดำรงชีพแบบอาศัยอยู่กับที่ มีร่างกายที่อ่อนนุ่ม ไม่มีเปลือกหรือโครงร่างแข็ง รวมทั้งไม่มียางค์หรืออวัยวะป้องกันตัว จึงมีข้อเสียเปรียบในการดำรงชีวิตให้อยู่รอดได้เท่ากับสิ่งมีชีวิตอื่น ๆ อีกหลายกลุ่มที่มีกลไกในการป้องกันตัว แต่ฟองน้ำกลับกลายเป็นสิ่งมีชีวิตที่ยังคงดำรงชีวิตมาตั้งแต่ดึกดำบรรพ์จนถึงปัจจุบัน โดยรูปร่างภายนอกยังคงเหมือนเดิม (Bergquist, 1978) วิวัฒนาการที่สำคัญที่สุดที่ทำให้ฟองน้ำอยู่รอดก็คือ การสร้างสารทุติยภูมิ (secondary metabolite) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการป้องกันตัวจากผู้ล่า การหาอาหาร การยับยั้งการเจริญเติบโตของสิ่งมีชีวิตอื่น ๆ ที่อาศัยอยู่ใกล้เคียง หรือขับไล่ศัตรูที่เป็นอันตราย และการยับยั้งการลงเกาะของสิ่งมีชีวิตบนผิว เป็นต้น ฟองน้ำจึงเป็นตัวอย่างของสิ่งมีชีวิตที่ประสบความสำเร็จอย่างมาก ในการพัฒนาสารทุติยภูมิเพื่อการอยู่รอด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระบบนิเวศแนวปะการัง ที่มีสิ่งมีชีวิตที่อาศัยอยู่ในระบบนิเวศนี้เป็นจำนวนมากและมีความสลับซับซ้อนสูง (Andersen and Williams, 2000)

สารทุติยภูมิที่มีความสำคัญทางนิเวศวิทยาจากฟองน้ำ ได้ถูกพัฒนามาใช้ประโยชน์ในรูปแบบของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ และทำให้นักวิทยาศาสตร์ค้นพบว่าฟองน้ำเป็นแหล่งสำคัญของสารทุติยภูมิที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพในหลาย ๆ ด้าน รวมทั้งยังพบสารที่มีโครงสร้างใหม่ ๆ ที่ยังไม่เคยพบมาก่อน และมีโครงสร้างทางเคมีที่มีเอกลักษณ์เฉพาะด้วย (Faulkner, 2000 b, 2001, 2002; Blunt *et al.*, 2006) และเมื่อเปรียบเทียบกับสิ่งมีชีวิตในทะเลทั้งหมด (ภาพที่ 2) พบว่าฟองน้ำเป็นแหล่งที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติประมาณร้อยละ 40 ของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล ทำให้ฟองน้ำเป็นแหล่งที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ ซึ่งจะนำไปพัฒนาเพื่อศึกษาสารออกฤทธิ์

ทางชีวภาพในด้านต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการนำไปใช้ประโยชน์ทางยา ทำให้ฟองน้ำจัดเป็น สิ่งมีชีวิตที่ควรแก่การศึกษาทางเภสัชกรรมและทางด้านเคมี

4. สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากฟองน้ำและการพัฒนาไปใช้ประโยชน์

ในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมา ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเลที่ถูกค้นพบและนำไปพัฒนา ทางด้านเภสัชกรรม ส่วนใหญ่ได้มาจากฟองน้ำ และมีการศึกษาพบว่าฟองน้ำสามารถผลิตสารที่ ออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่สำคัญมากที่สุดกลุ่มหนึ่ง (Ireland *et al.*, 1993; Belarbi *et al.*, 2003) สำหรับ สารที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากฟองน้ำ ที่พัฒนาจนเป็นเวชภัณฑ์ในทางการค้าแล้ว ได้แก่ สาร Cytosine arabinoside (Ara-C) และสาร Adenine arabinoside (Ara-A) เป็นสารสังเคราะห์โดยมี ต้นแบบมาจากสารจากฟองน้ำ *Cryptotethyrcrypta* sp. โดยสาร Ara-C มีชื่อทางการค้าว่า Cytarabine



ภาพที่ 2 แหล่งผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเลจากสิ่งมีชีวิตในทะเล

ที่มา: (Faulkner, 2000 b, 2001, 2002; Blunt *et al.*, 2006)

ใช้ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งไขสันหลังเรื้อรัง และมะเร็งในเยื่อหุ้มสมอง ส่วนสาร Ara-A มีชื่อทางการค้าว่า Vira-A ใช้รักษาโรคติดเชื้อจากไวรัส เช่น โรคเยื่อหูแก้วตาอักเสบ (McConnell *et al.*, 1994; Andersen and Williams, 2000) ซึ่งสารทั้งสองนับเป็นความสำเร็จทางเภสัชกรรมก้าวแรกในการพัฒนาเวชภัณฑ์จากฟองน้ำ นอกจากนี้ยังมีสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากฟองน้ำที่กำลังอยู่ในขั้นพัฒนาไปเป็นเวชภัณฑ์ที่น่าสนใจ เช่น สาร Discodermolide จากฟองน้ำ *Discodermia* spp. ออกฤทธิ์ในการเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic) และกดระบบภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive) โดยในปี ค.ศ. 1998 บริษัท Novartis Pharma AG ได้จดลิขสิทธิ์สารดังกล่าวเพื่อพัฒนาไปเป็นยาบำบัดโรคมะเร็ง และสาร Manoalide จากฟองน้ำ *Luffariella variabilis* มีคุณสมบัติที่น่าสนใจหลายประการ เช่น บรรเทาอาการปวด (analgesic) และยับยั้งการอักเสบ (antiinflammatory) โดยบริษัท Allergan Pharmaceuticals ได้จดลิขสิทธิ์สาร Manoalide เพื่อนำไปทดลองในทางการแพทย์ระยะที่ 1 (Phase I clinical trials) ในการใช้รักษาโรคเรื้อนกวาง (psoriasis) (Kijjoa and Sawangwong, 2004)

การรวบรวมข้อมูลการศึกษาสารที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพในอดีตที่ผ่านมา พบว่าฟองน้ำใน Class Hyalospongiae ไม่มีรายงานการค้นพบเกี่ยวกับสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากฟองน้ำเลย ส่วนฟองน้ำใน Class Calcarea มีเพียง 2 ชนิดที่มีรายงานทางเคมี คือ ฟองน้ำ *Leucetta* และ *Clathrina* โดยสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่พบจะเป็นสารในกลุ่มอนุพันธ์ของกรดอะมิโนทั้งหมด ส่วนฟองน้ำใน Class Demospongiae ซึ่งมีจำนวนชนิดฟองน้ำมากที่สุด มีรายงานการพบสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพเป็นจำนวนมากจากฟองน้ำในชั้นนี้ (Harper *et al.*, 2001) ดังนั้นการศึกษาสารที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพจึงมุ่งเน้นไปที่ฟองน้ำใน Class Demospongiae เป็นส่วนใหญ่

จากการรวบรวมข้อมูลของสารที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพของฟองน้ำในตารางที่ 1 แสดงให้เห็นว่าฟองน้ำเป็นแหล่งผลิตสารที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่สำคัญทางการแพทย์และเภสัชกรรม เช่น สารยับยั้งการเจริญของเซลล์เนื้องอก (antitumor) สารที่เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxicity) สารฆ่าพยาธิ (nematocidal) สารยับยั้งไวรัส (antiviral) สารยับยั้งปรสิตในเม็ดเลือด (antiplasmodial) เป็นต้น โดยสารที่มีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ทางชีวภาพดังกล่าว จำเป็นต้องทำการวิจัยและพัฒนา เพื่อให้สามารถนำไปใช้ประโยชน์ในทางเภสัชกรรมและทางอุตสาหกรรมต่อไป ทั้งนี้การออกฤทธิ์ทางชีวภาพของฟองน้ำที่สำคัญอีกประการ ซึ่งเป็นที่สนใจของนักวิจัยจากทั่วโลก คือ การออกฤทธิ์ในการยับยั้งจุลชีพ ซึ่งมีรายงานวิจัยเป็นจำนวนมากแสดงให้เห็นว่าฟองน้ำเป็นแหล่งผลิตสารยับยั้งจุลชีพที่มีความสำคัญแหล่งหนึ่ง (Kuniyoshi and Higa, 2001) นอกจากสารที่ออกฤทธิ์

ตารางที่ 1 สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากฟองน้ำ

สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ	ฟองน้ำ	การออกฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
Halichondrins	<i>Halichondria okadai</i>	antitumor	Hirata and Uemura, 1986
Renieramycins M, N	<i>Xestospongia</i> sp.	antitumor	Suwanborirux <i>et al.</i> , 2003
13-deoxytedanolide	<i>Mycale</i> sp.	antitumor	Nishimura <i>et al.</i> , 2005
Swinholides A	<i>Theonella swinhoei</i>	cytotoxicity	Kitagawa <i>et al.</i> , 1990
(2 <i>E</i> ,9 <i>E</i>)-Pyronaamidine	<i>Leucetta</i> sp. cf.	cytotoxicity	Plubrukarn <i>et al.</i> , 1997
9-(<i>N</i> -methyylimine)	<i>chagosensis</i>		
Polyacetylenic alcohol	<i>Petrosia</i> sp.	cytotoxicity	Lim <i>et al.</i> , 2001
New imidazole	<i>Leucetta chagosensis</i>	cytotoxicity	Gross <i>et al.</i> , 2002
Leucamide A	<i>Leucetta microraphis</i>	cytotoxicity	Kehraus <i>et al.</i> , 2002
Shinsonefuran	<i>Stoebea extensa</i>	cytotoxicity	Phuwapraisirisan <i>et al.</i> , 2004
Scleritodermin A	<i>Scleritoderma nodosum</i>	cytotoxicity	Schmidt <i>et al.</i> , 2004
Renieramycin P	<i>Neopetrosia</i> sp.	cytotoxicity	Oku <i>et al.</i> , 2003; Suwanborirux, <i>et al.</i> , 2003
Phoriospongins A,B	<i>Callyspongia bilamellata</i>	nematocidal	Capon <i>et al.</i> , 2002
Crambescidin 800	<i>Crambe crambe</i>	antiviral	Jares-Erijman <i>et al.</i> , 1991
Batzelladins	<i>Batzella</i> sp.	antiviral	Patil <i>et al.</i> , 1995
Homofascaplysin A	<i>Hyrtilos</i> cf. <i>erecta</i>	antiplasmodial	Kirsch <i>et al.</i> , 2000
Fascaplysin	<i>Hyrtilos</i> cf. <i>erecta</i>	antiplasmodial	Kirsch <i>et al.</i> , 2000
Plakortide F	<i>Plakortis</i> sp.	antiplasmodial	Gochfeld and Hamann, 2001
Epi-agelasine C	<i>Agelas mauritiana</i>	antifouling	Hattori <i>et al.</i> , 1997
C22 ceramide	<i>Haliclona koremella</i>	antifouling	Hattori <i>et al.</i> , 1998
Epidioxy sterol	<i>Lendenfeldia chondrodes</i>	antifouling	Sera <i>et al.</i> , 1999

ทางชีวภาพทางการแพทย์และเภสัชกรรมแล้ว ฟองน้ำยังมีสารที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่เป็นประโยชน์ในทางอุตสาหกรรมที่เกี่ยวข้องกับทะเล เช่น สารยับยั้งการลงเกาะ (antifouling) ซึ่งใช้ป้องกันการลงเกาะของสิ่งมีชีวิตต่าง ๆ ในทะเล โดยได้มีความพยายามที่จะค้นหาสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการลงเกาะจากสิ่งมีชีวิตในทะเล ซึ่งเป็นสารที่มีความเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมมาทดแทนสารยับยั้งการลงเกาะที่ใช้กันอยู่ซึ่งมักมีโลหะหนักเป็นส่วนผสม และมีความเป็นพิษต่อสิ่งมีชีวิตและสภาพแวดล้อมในทะเล

5. สารยับยั้งจุลชีพจากฟองน้ำ

ในปัจจุบันโรคติดเชื้อยังคงเป็นปัญหาที่มีความสำคัญ ที่ส่งผลกระทบต่อมนุษย์ สัตว์ และพืช แม้จะมีการค้นพบสารปฏิชีวนะ และสารยับยั้งจุลชีพเป็นจำนวนมากที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อได้ แต่จุลินทรีย์ที่เป็นสาเหตุของโรคสามารถปรับตัวเพื่อความอยู่รอด ในการต้านทานต่อสารปฏิชีวนะ หรือที่เรียกว่าการดื้อยา รวมทั้งมีการพัฒนาสายพันธุ์ใหม่เพื่อปรับตัวให้สามารถดำรงอยู่ในสภาพแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงไปได้ ดังนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องหาสารปฏิชีวนะชนิดใหม่รวมทั้งสารยับยั้งจุลชีพมาใช้ทดแทนในการรักษา ซึ่งสารปฏิชีวนะที่ถูกค้นพบขึ้นใหม่นี้มีเพียงไม่กี่ชนิดที่สามารถนำมาใช้ประโยชน์ได้ เพราะอาจมีผลข้างเคียงหรือเป็นอันตรายเกินไปในการนำมาใช้ ทำให้ต้องมีการค้นหาสารปฏิชีวนะชนิดใหม่ เพื่อตอบสนองต่อความต้องการที่เพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง (สายสมร, 2524) ฟองน้ำเป็นแหล่งสำคัญที่นักวิทยาศาสตร์นำมาใช้ในการพัฒนาสารยับยั้งจุลชีพ จากการรวบรวมรายงานการศึกษาสารยับยั้งจุลชีพจากฟองน้ำโดย Kuniyoshi and Higa (2001) พบว่าในระหว่างปี ค.ศ. 1990-1999 มีการค้นพบสารยับยั้งจุลชีพชนิดใหม่จากฟองน้ำทั้งสิ้น 590 สาร โดยแบ่งตามลักษณะทางเคมีได้ 4 กลุ่ม ได้แก่

กลุ่ม terpenoid เป็นสารกลุ่มที่มีโครงสร้างของหน่วยย่อยเรียกว่า isoprene ซึ่งมีคาร์บอนเป็นองค์ประกอบ โดย terpenoid แบ่งออกเป็น monoterpenes, sesquiterpenes, diterpenes, sesterterpenes และ triterpenes ขึ้นอยู่กับจำนวนของ isoprene โดยมีการพบสารยับยั้งจุลชีพจากฟองน้ำที่เป็นสารกลุ่ม terpenoid 99 สาร คิดเป็นร้อยละ 16.78 เช่น สาร 7-Deacetoxyolepupane จากฟองน้ำ *Dysidea* sp. และสาร Axisonitrile จากฟองน้ำ *Topsentia* sp. ซึ่งสามารถยับยั้ง *Staphylococcus aureus* และ *Candida albicans* ได้

กลุ่ม steroid มีรายงานว่าพบสารกลุ่มนี้ในสัตว์ทะเลหลายชนิด เช่น ปะการัง ฟองน้ำ และเอคไคโนเดิร์ม เป็นต้น โดยแบ่งออกเป็น polyoxygenated steroids และ unconventional steroids ซึ่งสารกลุ่ม steroid มีรายงานการออกฤทธิ์ทางชีวภาพมากมาย แต่ในสารยับยั้งจุลชีพจากฟองน้ำกลับพบว่ามีจำนวนน้อยที่สุด โดยมีรายงาน เพียง 22 สาร คิดเป็นร้อยละ 3.73 เช่น สาร Acanthosterol sulfate I และ J จากฟองน้ำ *Acanthodendrilla* sp. ซึ่งสามารถยับยั้ง *Saccharomyces cerevisiae* ได้

กลุ่ม nonterpenoid คือ กลุ่มสารประกอบที่ไม่มี terpenoid และหมู่ในโตรเจนเป็นองค์ประกอบ สารยับยั้งจุลชีพจากฟองน้ำในกลุ่มนี้ เรียกว่า polyketides ไม่ค่อยพบสารยับยั้งจุลชีพจากฟองน้ำที่เป็นสารกลุ่มนี้มากนัก โดยมีรายงานเพียง 38 สาร คิดเป็นร้อยละ 6.44 เช่น สาร Petrosynes I และ II จากฟองน้ำ *Petrosia* sp. ซึ่งสามารถยับยั้ง *Trichophyton mentagrophytes* และ *S. aureus*

กลุ่ม nitrogenous compound เป็นกลุ่มที่พบสารยับยั้งจุลชีพจากฟองน้ำมากที่สุดถึง 431 สาร คิดเป็นร้อยละ 73.05 สารกลุ่มนี้จะมีลักษณะเฉพาะ คือ จะประกอบด้วยอะตอมของไนโตรเจนอย่างน้อย 1 อะตอม โดยสารกลุ่มนี้จะมีโครงสร้างทางเคมีที่แตกต่างกันมาก ตั้งแต่ประกอบด้วยเพียงหมู่ อะมีน (amine) และ อะไมด์ (amide) ไปจนถึงหมู่อัลคาลอยด์ (alkaloids) ที่มีความซับซ้อน เช่น สารกลุ่มไอโซควิโนลิโนควิโนน 2-(3-Oxo-1-butenyl)renierone, 1,6-Dimethyl-7-methoxy-5,8-dihydro isoquino-line-5,8-dione, Renierone และ Mimosamycin จากฟองน้ำ *Xestospongia* sp. สามารถยับยั้ง *Bacillus subtilis* และ *S. aureus*

โดยจากการรวบรวมรายงานการศึกษาสารยับยั้งจุลชีพจากฟองน้ำ ดังแสดงในตารางที่ 2 และตารางที่ 3 ตามลำดับ ซึ่งพบว่าสารจากฟองน้ำส่วนใหญ่จะสามารถยับยั้งแบคทีเรียแกรมบวกได้ดีกว่าแบคทีเรียแกรมลบ โดยตัวอย่างสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพจากฟองน้ำที่สามารถยับยั้งแบคทีเรียแกรมบวก *B. subtilis* และ *S. aureus* ได้ เช่น สาร Renierone จากฟองน้ำ *Reniera* sp. (Frincke and Faulkner, 1982) สาร Kalininols จากฟองน้ำ *Acanthella* spp. (Chang, 1987) สาร N-ethylene methyl ketone, 1,6-dimethyl-7-methoxy-5,8-dihydroisoquinoline-5,8-dione สาร Mimosamycin จากฟองน้ำ *Xestospongia* sp. (Edrada *et al.*, 1996) และสาร Haliclotriol B จากฟองน้ำ *Haliclona* sp. (Crews and Harrison, 2000) เป็นต้น สำหรับการยับยั้งแบคทีเรียแกรมลบ ไม่ค่อยพบสารที่สามารถยับยั้งได้อย่างมีประสิทธิภาพ นักวิทยาศาสตร์จึงพยายามศึกษาเพื่อหาสาร

ตารางที่ 2 สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากฟองน้ำที่มีคุณสมบัติยับยั้งแบคทีเรีย

สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ	ฟองน้ำ	BS	SA	ML	MS	EC	PA	ST	VA	XM	เอกสารอ้างอิง
Renierone	<i>Reniera</i> sp.	*	*			*					Frincke and Faulkner, 1982
Kalininols	<i>Acanthella</i> spp.	*	*								Chang, 1987
N-ethylene methyl ketone	<i>Xestospongia</i> sp.	*	*								Edrada <i>et al.</i> , 1996
1,6-dimethyl-7-methoxy - 5,8-dihydroisoquinoline- 5,8-dione	<i>Xestospongia</i> sp.	*	*								Edrada <i>et al.</i> , 1996
Mimosamycin	<i>Xestospongia</i> sp.	*	*								Edrada <i>et al.</i> , 1996
Strongylophorine-2	<i>Strongylophora</i> sp.			*				*			Balbin-Oliveros <i>et al.</i> , 1998
Strongylophorine-3	<i>Strongylophora</i> sp.			*				*			Balbin-Oliveros <i>et al.</i> , 1998
Halictotriol B	<i>Haliclona</i> sp.	*	*								Crews and Harrison, 2000
Lysoplasmanylinositol 2	<i>Theonella swinhoei</i>					*					Matsunaga <i>et al.</i> , 2001
Arenoclerins A-C	<i>Arenosclera</i> <i>brasiliensis</i>		*			*	*				Torres <i>et al.</i> , 2002

ตารางที่ 2 (ต่อ)

สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ	พืชน้ำ	BS	SA	ML	MS	EC	PA	ST	VA	XM	เอกสารอ้างอิง
Haliclonacyclamine E	<i>Arenosclera</i> <i>brasiliensis</i>		*			*	*				Torres <i>et al.</i> , 2002
Aptamine	<i>Xestospongia</i> sp.		*			*					Calcul <i>et al.</i> , 2003
Isoaptamine	<i>Xestospongia</i> sp.		*			*					Calcul <i>et al.</i> , 2003
Demethyl(oxy)aptamine	<i>Xestospongia</i> sp.		*			*					Calcul <i>et al.</i> , 2003
Dimethylketal	<i>Xestospongia</i> sp.		*			*					Calcul <i>et al.</i> , 2003
Nagelamides A-H	<i>Agelas</i> sp.	*		*		*					Endo <i>et al.</i> , 2003
Nagelamide G	<i>Agelas</i> sp.	*		*		*					Endo <i>et al.</i> , 2003
24R-O-Methylmanoalide	<i>Luffariella</i> sp.		*								Namikoshi <i>et al.</i> , 2004
24 S-O-Methylmanoalide	<i>Luffariella</i> sp.		*								Namikoshi <i>et al.</i> , 2004
Manoalide	<i>Luffariella</i> sp.		*								Namikoshi <i>et al.</i> , 2004
Seco-manoalide	<i>Luffariella</i> sp.		*								Namikoshi <i>et al.</i> , 2004
Manoalide-25-acetate	<i>Luffariella</i> sp.		*								Namikoshi <i>et al.</i> , 2004

ตารางที่ 2 (ต่อ)

สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ	ฟองน้ำ	BS	SA	ML	MS	EC	PA	ST	VA	XM	เอกสารอ้างอิง
Caminoiside A, B, D	<i>Caminus</i> <i>sphaeroconia</i>		*							*	Linington <i>et al.</i> , 2006
Aplysillamides A,B	<i>Psammaphysilla</i> <i>purea</i>	*	*		*	*					Honma <i>et al.</i> , 1995
Untenospongins B	<i>Hippospongia</i> <i>communis</i>	*				*			*		Rifai <i>et al.</i> , 2004
Curcuphenol	<i>Myrmekioderma styx</i>		*								Peng <i>et al.</i> , 2002

หมายเหตุ BS = *Bacillus subtilis*, SA = *Staphylococcus aureus*, ML = *Micrococcus luteus*, MS = *Mycobacterium* sp., EC = *Escherichia coli*, PA = *Pseudomonas aeruginosa*, ST = *Salmonella Typhii*, VA = *Vibrio anguillarum*, XM = *Xanthomonas multiphilia*

ตารางที่ 3 สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากฟองน้ำที่มีคุณสมบัติยับยั้งเชื้อราและยีสต์

สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ	ฟองน้ำ	AD	AG	BC	CA	CN	CT	CC	CF	FO	TH	TM	เอกสารอ้างอิง
Kalininols	<i>Acanthella</i> spp.				*								Chang, 1987
Mimosamycin	<i>Xestospongia</i> sp.							*					Edrada <i>et al.</i> , 1996
Strongylophorine-3	<i>Strongylophora</i> sp.							*					Balbin-Oliveros <i>et al.</i> , 1998
Jasplakinolide	<i>Jaspis</i> sp.				*								Scott <i>et al.</i> , 1988
Aplysillamides A,B	<i>Psammaphysilla purea</i>		*		*				*			*	Honma <i>et al.</i> , 1995
Sesquiterpenoids (+) – curcuphenol	<i>Didiscus oxeata</i>		*	*				*		*	*		Gaspar <i>et al.</i> , 2004
(+) – Curcudiol	<i>Didiscus oxeata</i>												Gaspar <i>et al.</i> , 2004
Untenospongin B	<i>Hippospongia communis</i>		*		*		*		*				Rifai <i>et al.</i> , 2004
Spongistatin 1	<i>Hyrtios erecta</i>	*											Ovechkina <i>et al.</i> , 1999
Curcuphenol	<i>Myrmekioderma styx</i>				*	*							Peng <i>et al.</i> , 2002

หมายเหตุ AD = *Aspergillus nidulans*, AG = *Aspergillus niger*, BC = *Botrytis cinerea*, CA = *Candida albicans*, CN = *Candida neoformans*, CT = *Candida tropicalis*, CC = *Cladosporium cucumerinum*, CF = *Cryptococcus neoformans*, FO = *Fusarium oxysporum*, TH = *Trichoderma harzianum*, TM = *Trichophyton mentagrophytes*

ที่ออกฤทธิ์กับแบคทีเรียแกรมลบชนิดต่าง ๆ เพื่อนำไปใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมลบ พบว่ามีสารจากฟองน้ำที่สามารถสร้างสารยับยั้งแบคทีเรียแกรมลบที่น่าสนใจ ได้แก่ สาร Arenoclerins A-C และ Haliclonacyclamine E จากฟองน้ำ *Arenoscleera brasiliensis* (Torres *et al.*, 2002) ที่สามารถยับยั้งได้ทั้งแบคทีเรีย *Escherichia coli* และ *Pseudomonas aeruginosa* นอกจากนี้สารยับยั้งจุลชีพจากฟองน้ำที่ยับยั้งแบคทีเรียชนิดที่ไม่ค่อยพบรายงานการยับยั้ง เช่น สาร Caminoside A, B, D จากฟองน้ำ *Caminus sphaeroconia* สามารถยับยั้งแบคทีเรีย *Xanthomonas multiphilia* (Linnington *et al.*, 2006) สาร Aplysillamides A,B จากฟองน้ำ *Psammaphysilla purea* สามารถยับยั้งแบคทีเรีย *Mycobacterium* sp. (Honma *et al.*, 1995) และ สาร Untenospongin B จากฟองน้ำ *Hippospongia communis* สามารถยับยั้งแบคทีเรีย *Vibrio anguillarum* (Rifai *et al.*, 2004) เป็นต้น

ฟองน้ำยังสามารถสร้างสารที่มีคุณสมบัติยับยั้งเชื้อราและยีสต์ ซึ่งมีความต้องการสารยับยั้งจุลชีพดังกล่าวเช่นเดียวกับสารยับยั้งแบคทีเรียแกรมลบ เนื่องจากลักษณะสปอร์ของเชื้อราที่มีความแข็งแรง และมีความทนทานต่อสารปฏิชีวนะและสภาพอากาศที่ไม่เหมาะสมได้ดี จึงพบสารยับยั้งเชื้อราและยีสต์ที่มีประสิทธิภาพไม่มากนัก จากการศึกษาสารยับยั้งเชื้อราและยีสต์จากฟองน้ำ พบว่ามีสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากฟองน้ำที่สามารถยับยั้งเชื้อยีสต์และราได้มีประสิทธิภาพ เช่น สาร Aplysillamides A,B จากฟองน้ำ *Psammaphysilla purea* (Honma *et al.*, 1995) สาร (+) – Curcuphenol และ (+) – Curcudiol จากฟองน้ำ *Didiscus oxeata* (Gaspar *et al.*, 2004) เป็นต้น Donia and Hamann (2003) ได้ตั้งข้อสังเกตว่าส่วนใหญ่สารยับยั้งเชื้อราและยีสต์จากสิ่งมีชีวิตในทะเล จะมีคุณสมบัติที่เป็นพิษต่อเซลล์ด้วย ทำให้การที่จะพัฒนาไปใช้ในทางการแพทย์ยังเป็นไปได้ยากยิ่งขึ้น ดังนั้นการศึกษาเพื่อค้นหาสารยับยั้งเชื้อยีสต์และรา ยังคงดำเนินต่อไป เพื่อตอบสนองต่อความต้องการตัวยาชนิดใหม่ที่จะนำรักษาโรคติดเชื้อต่อไป

นอกจากนี้สารยับยั้งจุลชีพจากฟองน้ำที่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งจุลชีพได้ในวงกว้าง (broad spectrum activity) คือ สารที่สามารถยับยั้งจุลชีพได้หลายชนิด เป็นสิ่งที่นักวิทยาศาสตร์ต้องการเช่นเดียวกัน เนื่องจากสามารถใช้รักษาโรคติดเชื้อครอบคลุมได้หลายชนิด เช่น สาร Aplysillamides A,B ที่แยกได้จากฟองน้ำ *Psammaphysilla purea* (Honma *et al.*, 1995) สามารถยับยั้งแบคทีเรียแกรมบวก *B. subtilis*, *S. aureus*, และ *Mycobacterium* sp. และแบคทีเรียแกรมลบ *E. coli* ได้อย่างมีประสิทธิภาพ สาร Untenospongin B จากฟองน้ำ *Hippospongia communis* ที่ไม่เพียงแต่สามารถยับยั้งแบคทีเรียแกรมบวก *B. subtilis* แบคทีเรียแกรมลบ *E. coli* และ

V. anguillarum ได้ แต่ยังสามารถยับยั้งยีสต์ *C. albicans*, *C. tropicalis* และเชื้อรา *A. niger* และ *Cryptococcus neoformans* ได้ดีเช่นกัน (Rifai et al., 2004)

จากการศึกษาที่ผ่านมา ทำให้เห็นว่าฟองน้ำเป็นแหล่งที่สำคัญของสารยับยั้งจุลชีพ เนื่องจากการพัฒนาของเชื้อจุลินทรีย์ที่ทำให้เกิดโรค ที่มีการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ไปตามสภาพแวดล้อม รวมทั้งการดื้อยาของจุลินทรีย์ จึงทำให้นักวิทยาศาสตร์ยังคงพัฒนาหาสารยับยั้งจุลชีพชนิดใหม่ต่อไปไม่มีที่สิ้นสุด

6. การสร้างสารยับยั้งจุลชีพจากแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ร่วมกับฟองน้ำ

Kelecom (2002) ได้ทำการแยกจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ตามแหล่งต่าง ๆ ในทะเล เช่น น้ำทะเล ตะกอน และสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง พบว่าแหล่งที่สามารถแยกจุลินทรีย์ได้มากที่สุด คือ ฟองน้ำ โดยคิดเป็นร้อยละ 33 (ตารางที่ 4) แสดงให้เห็นว่าในท้องทะเล ฟองน้ำเป็นแหล่งอาศัยของ

ตารางที่ 4 แหล่งที่อยู่อาศัยของจุลินทรีย์ในทะเล

แหล่งที่พบ	ร้อยละ
น้ำทะเล	2
ตะกอน	23
สาหร่าย	10
ปลา	9
สัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง	47
ฟองน้ำ	(33)
มอลลัสก์	(5)
เพรียงหัวหอม	(5)
ซีเลนเทอเรท	(2)
ครัสตาเซียน	(2)
อื่น ๆ: หนอน หิน ไม้	9
รวมทั้งสิ้น	100

ที่มา: Kelecom (2002)

จุลินทรีย์ที่สำคัญที่สุด สาเหตุที่พบจุลินทรีย์อาศัยอยู่ร่วมกับฟองน้ำมากที่สุด เนื่องจากฟองน้ำเป็นสัตว์ที่กินอาหารโดยการกรองสารอินทรีย์จากในน้ำทะเล จึงทำให้ที่ผิวลำตัวหรือช่องว่างภายในเนื้อเยื่อของฟองน้ำมีธาตุอาหารมากกว่าในน้ำทะเลและตะกอน ดังนั้นจุลินทรีย์ที่ถูกกรองเข้ามากับมวลน้ำ จะได้รับธาตุอาหารและเจริญเติบโตอาศัยอยู่ภายในเนื้อเยื่อฟองน้ำ โดยจุลินทรีย์สามารถตรึงไนโตรเจน เปลี่ยนธาตุอาหารให้อยู่ในรูปที่ฟองน้ำสามารถนำไปใช้ได้ และบางชนิดสามารถสังเคราะห์แสงและส่งธาตุอาหารไปยังฟองน้ำได้ด้วย นอกจากนี้จุลินทรีย์อาจมีบทบาทในกระบวนการชีวสังเคราะห์ (biosynthesis) ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่พบในฟองน้ำด้วย (Lee, *et al.* 2001; Proksch *et al.*, 2002)

จากการศึกษามวลชีวภาพของเนื้อเยื่อฟองน้ำ พบว่าร้อยละ 40 เป็นเนื้อเยื่อของจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ร่วมกับฟองน้ำ (Wilkinson, 1978) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Osinga (2001) ซึ่งพบว่าแบคทีเรียเป็นกลุ่มสิ่งมีชีวิตที่พบมากในเนื้อเยื่อฟองน้ำเช่นกัน ซึ่งจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ในเนื้อเยื่อของฟองน้ำแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่สามารถสังเคราะห์แสงได้ ได้แก่ ไซยาโนแบคทีเรีย(cyanobacteria) และสาหร่าย ส่วนกลุ่มที่ได้พลังงานจากการออกซิเดชันอินทรีย์สาร ได้แก่ แบคทีเรีย เชื้อรา และยีสต์ จากการศึกษาดังกล่าวทำให้นักวิทยาศาสตร์ตั้งสมมติฐานว่าจุลินทรีย์อาจจะเป็นผู้ผลิตสารประกอบที่พบในเนื้อเยื่อของฟองน้ำก็เป็นได้ โดย Bergquist (1978) ได้เสนอว่าคุณสมบัติในการยับยั้งจุลชีพของฟองน้ำ แท้จริงแล้วอาจเป็นเพราะจุลินทรีย์ที่อาศัยในฟองน้ำเป็นผู้ผลิตขึ้น ทำให้เริ่มมีการหันมาให้ความสนใจศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างจุลินทรีย์กับฟองน้ำกันมากขึ้น

หลักฐานสำคัญที่น่าเชื่อถือได้ซึ่งเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า สารประกอบส่วนใหญ่ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่แยกออกได้จากฟองน้ำ แท้จริงแล้วสารเหล่านั้นผลิตขึ้นมาโดยแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ร่วมกันกับฟองน้ำเหล่านั้น เช่น การศึกษาของ Stierle *et al.* (1988) ได้พบสาร DKP (Diketopiperazines) จากแบคทีเรีย *Micrococcus* sp. ที่แยกออกมาจากฟองน้ำ *Tedania ignis* ซึ่งสาร DKP ที่แยกได้จากแบคทีเรียดังกล่าว เป็นสารเดียวกับที่สกัดออกมาจากฟองน้ำ *T. ignis* นับว่าเป็นการทดลองที่ชี้ให้เห็นว่าแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ร่วมกับฟองน้ำ เป็นผู้ผลิตสารทุติยภูมิที่แท้จริง ต่อมาในปี ค.ศ. 1991 Stierle *et al.* ยังสามารถแยกสาร Benzothiazole จากแบคทีเรีย *Micrococcus* sp. ซึ่งอาศัยอยู่ในฟองน้ำ *T. ignis* ได้เพิ่ม 1 ชนิด และสารดังกล่าวก็ยังพบในฟองน้ำนั้นด้วย เป็นการยืนยันว่าจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ในฟองน้ำเป็นผู้ผลิตสารที่แท้จริง นอกจากนี้ Elyakov *et al.* (1991) ทำการแยกแบคทีเรีย *Vibrio* sp. จากฟองน้ำ *Dysidea* sp. ที่เก็บมาจากมหาสมุทร

อินเดีย ในระหว่างการเพาะเลี้ยงพบว่าแบคทีเรียดังกล่าวได้ผลิตสารประกอบที่ชื่อว่า Bis (dibromophenyl) ether ซึ่งสารนี้สามารถพบในฟองน้ำ *Dysidea* sp. ด้วยเช่นกัน จึงสันนิษฐานได้ว่าแบคทีเรียเป็นแหล่งผลิตสารที่พบทั้งในฟองน้ำและในอาหารเลี้ยงเชื้อแบคทีเรียนั้นด้วย

แบคทีเรียที่อาศัยอยู่ในฟองน้ำอาจพบได้หลากหลายชนิด โดยแต่ละชนิดสร้างสารที่แตกต่างกัน เช่น Bewley *et al.* (1996) ได้ศึกษาฟองน้ำทะเล *Theonella swinhoei* ซึ่งผลิตสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่สำคัญหลายชนิด โดยสารส่วนใหญ่มีลักษณะโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ในฟองน้ำ จึงเกิดข้อสงสัยขึ้นว่าสารประกอบกลุ่ม macrolide ที่ชื่อว่า Swinholide A และสารประกอบที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพกลุ่ม cyclic peptides อาจสร้างขึ้นจากแบคทีเรียที่อาศัยอยู่กับฟองน้ำ Bewley และคณะจึงได้พิสูจน์โดยนำฟองน้ำไปศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบเซลล์ 4 ชนิด ได้แก่ eukaryotic sponge cells, unicellular heterotrophic bacteria, unicellular cyanobacteria และ filamentous heterotrophic bacteria จากนั้นจึงนำแต่ละเซลล์ไปแยกให้บริสุทธิ์และนำไปวิเคราะห์หาองค์ประกอบทางเคมี ผลการทดลองชี้ให้เห็นว่าสาร Swinholide A ถูกสร้างขึ้นโดย unicellular heterotrophic bacteria ส่วนสารที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อรา cyclic peptide ถูกสร้างขึ้นโดย filamentous heterotrophic bacteria

การศึกษาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ร่วมกับฟองน้ำ พบว่าแบคทีเรียดังกล่าวสามารถสร้างสารที่มีโครงสร้างทางเคมีหลากหลาย และออกฤทธิ์ทางชีวภาพหลาย ๆ ด้าน โดยเฉพาะสารที่มีคุณสมบัติยับยั้งจุลชีพ ทำให้แบคทีเรียที่อาศัยอยู่ร่วมกับฟองน้ำเป็นที่สนใจของนักวิทยาศาสตร์เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ซึ่งมีรายงานการศึกษาจำนวนมากพบว่าแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ในฟองน้ำ ทำหน้าที่สร้างยับยั้งจุลชีพ เช่น การศึกษาสารทุติยภูมิในฟองน้ำ *Isodictya setifera* และแบคทีเรียที่แยกออกมาจากฟองน้ำชนิดนี้คือ *Pseudomonas aeruginosa* พบว่าสิ่งมีชีวิตทั้งสองชนิดนี้สามารถสร้างสารยับยั้งแบคทีเรียที่มีประสิทธิภาพสูง จากการศึกษอาหารเลี้ยงเชื้อแบคทีเรียที่แยกออกมาศึกษาเป็นส่วนๆ ด้วยวิธีการทางเคมี ได้ค้นพบสาร DKP ชนิดใหม่ คือ Cyclo-(L-proline-L-methionine) และยังพบสาร DKP ที่เคยพบแล้วอีก 5 โครงสร้าง รวมถึงสารในกลุ่ม phenazine alkaloids อีก 2 ชนิด การทดสอบประสิทธิภาพการยับยั้งแบคทีเรียของสาร Phenazines พบว่าสามารถยับยั้งแบคทีเรีย *B. cereus* ได้ที่ความเข้มข้นต่ำสุด 0.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร แต่สารดังกล่าวมีประสิทธิภาพต่ำในการยับยั้งแบคทีเรีย *S. aureus* (Jayatilake *et al.*, 1996)

Bultel-Ponce *et al.* (1998) ได้ทดลองเพื่อหาสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพจากแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ร่วมกันกับสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังในทะเลบริเวณ New Caledonia พบว่าฟองน้ำ 19 ชนิดที่นำมาแยกแบคทีเรีย มีแบคทีเรีย 54 ชนิดที่สามารถยับยั้งจุลินทรีย์ได้ เมื่อนำแบคทีเรียไปวิเคราะห์ด้วยวิธีไบโอสคอป (Biolog) พบว่าแบคทีเรียชนิดเดียวกันนี้สามารถพบในฟองน้ำต่างชนิดกันได้ และบางสายพันธุ์ไม่สามารถเลี้ยงในห้องปฏิบัติการได้ คณะผู้ศึกษาได้ค้นพบสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งจุลินทรีย์ที่สำคัญ ซึ่งพบในสารสกัดของแบคทีเรียแกรมบวกคือ *Micrococcus luteus* สายพันธุ์ R-1558-10 ซึ่งแยกจากฟองน้ำ *Xestospongia* sp. ได้แก่ สาร Acyl-1-(acyl-6'-mannobiosyl)-3-glycerol และสาร 2,4,4'-Trichloro-2'-hydroxydiphenylether

ซึ่งต่อมาในปี ค.ศ.1999 Bultel-Ponce *et al.* ยังได้พบสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพจากแบคทีเรียที่อาศัยอยู่บริเวณผิวของฟองน้ำ *Homophymia* sp. บริเวณ Touho ชายฝั่งตะวันออกของเมือง New Caledonia แบคทีเรียสายพันธุ์ที่น่าสนใจคือ 1531-E7 เมื่อจำแนกชนิดพบว่าเป็นแบคทีเรียแกรมลบ *Pseudomonas* sp. โดยสามารถสร้างสารกลุ่ม quinolones ที่ชื่อว่า 2-Nonyl-4-hydroxyquinoline *N*-oxide ที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งแบคทีเรีย *S. aureus* ได้ นอกจากนี้ยังมีสารประกอบอื่นๆ ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพอีก ได้แก่ สาร 2-Undecyl-4-quinolone สาร 2-Undecen-1'-yl-4-quinolone และสาร 2-Nonyl-4-quinolone ที่มีคุณสมบัติที่น่าสนใจในการยับยั้งโปรโตซัวที่เป็นสาเหตุของโรคมาลาเรีย *Plasmodium falciparum* และเชื้อไวรัส HIV-1 นอกจากนี้ยังมีความเป็นพิษต่อเซลล์อีกด้วย

Ramm *et al.* (2004) ทำการศึกษาแบคทีเรียทะเล *Bacillus pumilus* สายพันธุ์ AAS3 ที่แยกจากฟองน้ำแถบเมดิเตอร์เรเนียน *Acanthella acuta* ผลิตสารประกอบกลุ่ม diglucosyl-glycerolipid ที่มีชื่อว่า 1,2-*O*-diacyl-3-[β -glucopyranosyl-(1-6)- β -glucopyranosyl] glycerol สาร 14-Methyl-hexadeca-noic acid และสาร 12-Methyltetradecanoic acid สามารถยับยั้งแบคทีเรีย *Bacillus megaterium* และเชื้อรา *Ustilago violacea* ได้ นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติลดแรงตึงผิวของน้ำ และยับยั้งการเจริญของเซลล์เนื้องอก HM02 และ Hep G2 ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

จากการศึกษาพบว่าจุลินทรีย์ที่สามารถต้านทานยาปฏิชีวนะได้ โดยส่วนใหญ่แล้วมักมีความสัมพันธ์ทางพันธุกรรมกับกระบวนการสังเคราะห์สารปฏิชีวนะนั้น (Martin and Liras, 1989) ซึ่ง Pabel *et al.* (2003) ได้ทำการศึกษาแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ร่วมกันกับฟองน้ำ *Aplysina aerophoba* ในแถบเมดิเตอร์เรเนียน จากการศึกษพบว่าฟองน้ำมีการสร้างสารกลุ่ม brominated ซึ่งมีคุณสมบัติ

ในการยับยั้งจุลชีพ ป้องกันตัวจากผู้ล่า และยับยั้งเซลล์มะเร็งเต้านมของมนุษย์ ดังนั้น Pabel และคณะ จึงทำการทดลองเพื่อหาแบคทีเรียที่ต้านทานต่อสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพของฟองน้ำ ดังกล่าว โดยแยกแบคทีเรียจากฟองน้ำไปเลี้ยงในอาหารแข็งที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากเนื้อเยื่อฟองน้ำ *A. aerophoba* ผลปรากฏว่าพบแบคทีเรีย 5 สายพันธุ์ที่น่าสนใจ เนื่องจากผลิตสารยับยั้งจุลชีพได้ และเมื่อนำมาจำแนกชนิดด้วยเทคนิค Polymerase Chain Reaction (PCR) พบว่าทั้ง 5 สายพันธุ์เป็นแบคทีเรีย *Bacillus* ทั้งหมด โดยสายพันธุ์ของแบคทีเรียที่แยกได้มีความใกล้เคียงทางพันธุกรรมคล้ายกับ *B. subtilis* และ *B. pumilus* อีกสายพันธุ์หนึ่งเป็นชนิดที่ยังไม่มีรายงานมาก่อน ผลการทดสอบการยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีความใกล้เคียงกับ *B. subtilis* สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อยีสต์ *C. albicans* ได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งแบคทีเรีย *S. aureus* และ *E. coli* ได้ด้วยเช่นกัน ส่วนกลุ่มที่มีความใกล้เคียงกับ *B. pumilus* และแบคทีเรียชนิดใหม่ ยับยั้งได้เพียงแบคทีเรียแกรมบวก *S. aureus* เท่านั้น

นอกจากจะมีการศึกษามากมายที่แสดงให้เห็นว่า สิ่งมีชีวิตที่ผลิตสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่แท้จริง คือ แบคทีเรียที่อาศัยอยู่ในเนื้อเยื่อฟองน้ำ ยังมีการศึกษาจำนวนมากที่รายงานว่าแบคทีเรียในฟองน้ำต่าง ๆ สร้างสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพมากมายแตกต่างไปจากฟองน้ำที่แบคทีเรียอาศัยอยู่ด้วย ตัวอย่างเช่น สารประกอบกลุ่ม macrolide ที่มีโครงสร้างใหม่ ซึ่งสกัดได้จากอาหารเลี้ยงแบคทีเรียทะเล กลุ่ม Actinomycete สกุล *Micromonospora* sp. โดยมีประสิทธิภาพในการยับยั้งการแบ่งเซลล์ P-388 (IC_{50} เท่ากับ 0.001 $\mu\text{g/ml}$) แต่สำหรับเซลล์ A-549 HT-29 และ MEL-28 สามารถยับยั้งได้เพียงเล็กน้อย (IC_{50} เท่ากับ 1 $\mu\text{g/ml}$) โดยฟองน้ำดังกล่าวเก็บมาจากมหาสมุทรอินเดียใกล้ชายฝั่ง Mozambique (Fernandez-Chimeno *et al.*, 2000)

Wicke *et al.* (2000) ได้ค้นพบสาร Glucosylmannosyl-glycerolipid จากแบคทีเรีย *Microbacterium* sp. HP2 (DSM 12583) ซึ่งแยกมาจากฟองน้ำทะเล *Halichondria panacea* เมื่อเลี้ยงแบคทีเรียดังกล่าวในอาหารที่มีน้ำตาลกลูโคสเป็นองค์ประกอบ พบว่าแบคทีเรียจะผลิตสาร Glucosylmannosyl-glycerolipid ซึ่งมีคุณสมบัติในการลดแรงตึงผิวของน้ำ ต่อมา Lang *et al.* (2004) ยังพบว่าสารดังกล่าวมีคุณสมบัติอย่างรุนแรงในการยับยั้งการเจริญของเซลล์เนื้องอก HM02 และ Hep G2 ส่วนสารที่พบอีกชนิดเป็นอนุพันธ์ของสารประกอบ Deacylate โดยจะกระตุ้นการออกฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์เนื้องอก นอกจากนี้ De Rosa *et al.* (2000) ยังสามารถแยกสารที่มีโครงสร้างใหม่ จากแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ร่วมกันกับฟองน้ำ *Dysidea fragilis* ซึ่งพบได้ทั่วไปในแถบ

ทะเลดำ เมื่อจำแนกชนิดพบว่า เป็นแบคทีเรียชนิด *Pseudomonas* และ *Alteromonas* ซึ่งผลิตสารประกอบ tripeptide ชนิดใหม่ที่มี β -aminopimelic acid เป็นองค์ประกอบ

จากการศึกษาทั้งหมดที่ได้กล่าวมาข้างต้น ทำให้เชื่อได้ว่าสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่พบในฟองน้ำทะเลหลายชนิด อาจผลิตขึ้นโดยจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ในเนื้อเยื่อของฟองน้ำ และจุลินทรีย์ในฟองน้ำก็มีการสร้างสารเฉพาะตัว ทำให้นักวิทยาศาสตร์มุ่งความสนใจในการค้นหาสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ ขยายวงกว้างออกไปยังจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ในทะเล โดยมีการศึกษาสรีรวิทยาและกลไกการทำงานต่าง ๆ ของจุลินทรีย์ เพื่อให้ทราบถึงการดำรงชีวิตในแหล่งที่อยู่อาศัย และสิ่งที่สำคัญคือการค้นหาสารประกอบที่ไม่อาจหาได้จากสิ่งมีชีวิตที่อาศัยอยู่ทั่วไปบนบก ผลการศึกษาที่พบเป็นแรงผลักดันให้มีการศึกษามากขึ้น เพราะสามารถแยกสารปฏิชีวนะและสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพได้หลายชนิดจากจุลินทรีย์ในทะเล นอกจากนี้การเพาะเลี้ยงมาใช้ประโยชน์สามารถทำได้ง่ายกว่าการเพาะเลี้ยงฟองน้ำ ฉะนั้นทุนวิจัยต่าง ๆ ได้หันเหเข้ามาในการพัฒนาการศึกษาจุลินทรีย์ทางทะเล เพื่อค้นหาเวชภัณฑ์ที่เป็นประโยชน์ต่อการรักษาโรคต่าง ๆ ต่อไป (Fenical and Jensen, 1993)

7. การศึกษาสารยับยั้งจุลินทรีย์จากฟองน้ำและแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ร่วมกับฟองน้ำในประเทศไทย

ในประเทศไทยมีการศึกษาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากฟองน้ำมาประมาณ 20 ปีแล้ว โดยมีการเก็บตัวอย่างฟองน้ำจากทั้งบริเวณอ่าวไทยและทะเลอันดามัน ซึ่งผลการศึกษาพบสารที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพมากมาย โดยคณะนักวิจัยที่ทำการศึกษาลึก ๆ คือ คณะเภสัชศาสตร์ และคณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และสถาบันวิทยาศาสตร์ทางทะเล มหาวิทยาลัยบูรพา

ในช่วงแรกมีการคัดเลือกสิ่งมีชีวิตในทะเลมาทำการศึกษามากมาย และพบว่าฟองน้ำเป็นแหล่งที่สำคัญที่สุดของสารยับยั้งจุลินทรีย์ ทำให้มีการศึกษาสารยับยั้งจุลินทรีย์จากฟองน้ำเพิ่มมากขึ้น โดย รวีวรรณ และคณะ (2533) ได้ศึกษาสารสกัดของพืชและสัตว์ทะเลจำนวน 40 ตัวอย่าง พบว่าสารสกัดจากฟองน้ำ *Jaspis* sp. และ *Cacospongia* sp. สามารถยับยั้งแบคทีเรีย *B. subtilis* ส่วนฟองน้ำ *Aplysina* sp. สามารถยับยั้งเชื้อรา *A. niger* ต่อมา ดวงเพ็ญ และ ลลิตา (2537) ศึกษาสิ่งมีชีวิตจากทะเล บริเวณเกาะภูเก็ต จำนวน 60 ตัวอย่าง โดยพบว่าสารสกัดจากตัวอย่างฟองน้ำ 4

ตัวอย่าง แสดงผลการยับยั้งจุลชีพได้ดีที่สุด โดยสามารถยับยั้งการเจริญของ *S. aureus* และมีสารสกัดจากตัวอย่างฟองน้ำ 1 ตัวอย่าง ที่สามารถยับยั้งจุลชีพทั้งชนิด *S. aureus* และ *C. albicans* ได้ดี

ในขณะที่ วนิดา และคณะ (2537) ศึกษาสารออกฤทธิ์ยับยั้งจุลชีพของฟองน้ำในประเทศไทย 73 ตัวอย่าง ซึ่งได้จำแนกออกเป็น 17 วงศ์ จากอ่าวไทยและทะเลอันดามัน พบว่าสารสกัดจากฟองน้ำร้อยละ 37 ออกฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียแกรมบวก ร้อยละ 30 ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อรา ร้อยละ 4 ออกฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียแกรมลบ และทำการศึกษาโครงสร้างทางเคมีของสารสกัดจากฟองน้ำที่น่าสนใจจำนวน 5 ชนิด ซึ่งผลการศึกษาคือทำให้ทราบว่าพบสารที่พบมาก่อนแล้ว ได้แก่ สาร Kabiramide B และ C จากฟองน้ำ *Xestospongia* sp. สาร 6Z Neomanoalide จากฟองน้ำ *Hyrtios erectus* สาร Kalihinol X จากฟองน้ำ *Acanthella cavernosa* สาร Ilimaquinone จากฟองน้ำ *Dactylospongia elegans* และสารที่มีลักษณะคล้ายกับสาร Araguspungines จากฟองน้ำ *Xestospongia* cf. *exigua* ซึ่งแสดงให้เห็นว่าฟองน้ำในประเทศไทยมีการสร้างสารยับยั้งจุลชีพเช่นเดียวกับการศึกษาในต่างประเทศ และมีศักยภาพที่พบสารโครงสร้างใหม่ ๆ ด้วย

สำหรับการศึกษาของทางจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จะทำการแยกสารบริสุทธิ์ แล้วนำมาศึกษาโครงสร้างทางเคมี ซึ่งมีการค้นพบสารยับยั้งจุลชีพที่น่าสนใจเป็นจำนวนมาก ดังการศึกษาของ ชูติมา และ ปิยภัค (2539) ศึกษาฟองน้ำที่ไม่สามารถจำแนกชนิดได้ชนิดหนึ่ง ซึ่งเก็บมาจากในบริเวณเกาะสีชัง พบว่ามีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *S. aureus* จึงได้ทำการแยกสารบริสุทธิ์ พบว่าสารดังกล่าวคือ Aeroplysinin-I ซึ่งเคยมีรายงานพบในฟองน้ำ *Aplysina aerophoba* (*Verongia aerophoba*) โดยสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *S. aureus* ที่ความเข้มข้นต่ำสุด คือ 1.2 ไมโครกรัมต่อกระดาศทดสอบ 1 แผ่น นับว่าเป็นสารยับยั้งจุลชีพที่มีประสิทธิภาพสูง

จากการศึกษาสารยับยั้งจุลชีพจากฟองน้ำที่เก็บจากเกาะสีชัง พบว่าส่วนใหญ่เป็นสารที่มีกลุ่มที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ คือ กลุ่มไอโซควิโนลิโนควิโนน (isoquinoline quinone) เช่น สารจากฟองน้ำ *Reniera* sp. 6 สาร คือ สาร Mimosamycin สาร Renierone สาร *N*-formyl-1,2-dihydrorenierone สาร 1,6-Dimethyl-7-methoxy-5,8-dihydroisoquinoline-5,8-dione และสารชนิดใหม่ 2 สาร คือ *N*-(1'*E*-buten-3'-onyl)-1,2-Dihydrorenierone และ Renierine B โดยสารทั้ง 5 สารแรกมีคุณสมบัติการต้านจุลชีพชนิด *S. aureus* และ *B. subtilis* ที่ความเข้มข้น 0.1 มิลลิกรัมต่อกระดาศทดสอบ 1 แผ่น (Plubrukarn, 1993) และพบสารจากฟองน้ำทะเล *Xestospongia* sp. จำนวน

3 สาร ได้แก่ สาร Cribrostatin สาร 4-Aminomimosamycin และสาร Mimosamycin โดยสาร Cribrostatin สามารถยับยั้งจุลชีพเพียงชนิดเดียว คือ *B. subtilis* ที่ความเข้มข้น 0.1 มิลลิกรัมต่อกระดาศทดสอบ 1 แผ่น ในขณะที่สาร 4-Aminomimosamycin และ Mimosamycin สามารถยับยั้งจุลชีพได้ทั้งชนิด *B. subtilis* และ *S. aureus* ที่ความเข้มข้น 0.1 มิลลิกรัมต่อกระดาศทดสอบ 1 แผ่น (เพิ่มพูน และ จันทนา, 2544)

นอกจากสารกลุ่มไอโซควิโนลิโนควิโนที่พบในตัวอย่างฟองน้ำบริเวณเกาะสีชัง ยังพบสารกลุ่ม manoalide เช่น สารจากฟองน้ำรหัส SC 602-02 จำนวน 3 สาร ได้แก่ สาร Secomanoalide สาร Manoalide และสาร Manoalide-24-methylether ซึ่งสามารถยับยั้งแบคทีเรีย *S. aureus* ATCC 25923 ที่ความเข้มข้น 500 ไมโครกรัมต่อกระดาศทดสอบ 1 แผ่น (อาทิตยา และ ประรณนา, 2545)

สุนทรียา และ สุทธิพิทย์ (2545) ศึกษาฟองน้ำทะเลรหัส TR 402-05 จากจังหวัดตรัง สามารถแยกสารบริสุทธิ์ได้ 4 ชนิด คือ สาร 3,5-Dibromo-2-hydroxy-4-methoxyphenylacetone nitrile สาร 3,5-Dibromo-1-hydroxy-4-dimethoxy-2,5-cyclohexadiene-1-acetamide สาร 3,5-Dibromo-1-hydroxy-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-acetamide และสาร Aeroplysinin-I (3,5-dibromo-1,2-dihydroxy-4-methoxyphenylacetone nitrile) ซึ่งมีคุณสมบัติต้านเชื้อวัณโรค *Mycobacterium tuberculosis* ที่ความเข้มข้นต่ำสุด 100, 50, 12.5 และ 12.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิตร ตามลำดับ ทั้งนี้ยังพบว่าสองชนิดหลังมีฤทธิ์ต้านจุลชีพ ได้แก่ *B. subtilis*, *S. aureus* และ *E. coli* ที่ความเข้มข้น 200 ไมโครกรัมต่อมิลลิตรอีกด้วย

จากการศึกษาสารยับยั้งจุลชีพจากฟองน้ำข้างต้น จะเห็นได้ว่าฟองน้ำในประเทศไทยเป็นแหล่งที่สำคัญของสารที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพในการยับยั้งจุลชีพ ภายหลังจากการค้นพบว่าแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ร่วมกับฟองน้ำก็มีสารยับยั้งจุลชีพ และอาจเป็นแหล่งที่ทำหน้าที่สร้างสารที่แท้จริง จึงเริ่มมีการศึกษาสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพจากแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ร่วมกับฟองน้ำในประเทศไทย โดยเริ่มมีการศึกษามาเป็นเวลาไม่นานนัก ดังตัวอย่างการศึกษาของ ชุตีวรรณ และ คณะ (2541) ได้ศึกษาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากแบคทีเรียที่อาศัยอยู่กับฟองน้ำในประเทศไทย จากเกาะครก จ.ชลบุรี หมู่เกาะสิมิลัน หมู่เกาะสุรินทร์ จ.พังงา และหน้าหาดแม่รำพึง จ.ระยอง ได้โคลนนิ่งของแบคทีเรีย 468 สายพันธุ์ โดยมี 20 สายพันธุ์สามารถยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียสายพันธุ์มาตรฐานได้ดี และอีก 34 สายพันธุ์แสดงแนวโน้มในการยับยั้ง แต่ไม่มีสายพันธุ์ใดยับยั้งเชื้อเราได้ จากนั้นได้คัดเลือกแบคทีเรียสายพันธุ์ที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งจุลชีพไปสกัด และทำการ

วิเคราะห์โครงสร้าง พบว่ามีแบคทีเรีย 2 สายพันธุ์ที่พบสารปฏิชีวนะคือ *Pseudoalteromonas* spp. พบสารปฏิชีวนะ Pentabromopseudilline ส่วน *Flavobacterium* spp. พบสาร 1H-indole-2,3 dione

การศึกษาของ Petchprayoon (2000) ที่แยกสารสารทุติยภูมิจากแบคทีเรียกลุ่มสเตรปโตมัยซิสที่อยู่ร่วมกับฟองน้ำทะเลสีม่วงอมน้ำเงิน และสีขาวอมม่วง จากหมู่เกาะอาดังราวี พบสาร Actinomycin D ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพในการยับยั้ง *B. subtilis*, *S. aureus* และ *C. albicans* ได้ อีกทั้งยังสามารถยับยั้งเชื้อวัณโรค *M. tuberculosis* ได้อีกด้วย นอกจากนี้สารดังกล่าวยังสามารถยับยั้งเชื้อมาเลเรีย *Plasmodium falciparum* และป็นสารที่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ oral human epidermoid carcinoma และ breast cancer และยังพบสาร Diketopiperazines ที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อราได้ด้วย

จากรายงานการศึกษายับยั้งจุลชีพจากฟองน้ำและแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ร่วมกันที่พบในประเทศไทย แสดงให้เห็นถึงศักยภาพในการพัฒนาฟองน้ำ และแบคทีเรีย จากบริเวณอื่น ๆ ในประเทศไทย มาเป็นสารยับยั้งจุลชีพและสารปฏิชีวนะ เพื่อนำไปพัฒนาไปใช้ประโยชน์ต่อไป

8. การศึกษาสารยับยั้งจุลชีพในทางเกษตรกรรมจากสารสกัดฟองน้ำ

การศึกษายับยั้งจุลชีพจากฟองน้ำและแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ร่วมกัน ส่วนใหญ่แล้วจุลชีพที่นำมาใช้ในการทดสอบ คือ แบคทีเรีย เชื้อราและยีสต์ที่เป็นสาเหตุของโรคในมนุษย์ ซึ่งมีการพบสารยับยั้งจุลชีพมากมายที่สามารถยับยั้งได้ แต่สำหรับการทดสอบกับจุลชีพที่ทำให้เกิดโรคติดเชื้อในทางการเกษตรกรรมยังมีน้อยมาก ซึ่งนับวันปัญหาโรคติดเชื้อจะทวีความรุนแรงเพิ่มมากขึ้นเนื่องจากจุลชีพที่ทำให้เกิดโรค มีการปรับตัวให้ทนทานต่อยาปฏิชีวนะที่เกษตรกรใช้ในการกำจัด ส่งผลให้เกษตรกรจำเป็นต้องเปลี่ยนไปใช้ยาปฏิชีวนะที่มีความรุนแรงมากขึ้น ทำให้มีการตกค้างของสารปฏิชีวนะในสภาพแวดล้อมรวมถึงผู้บริโภคด้วย เช่น ในอุตสาหกรรมการเพาะเลี้ยงกุ้งของประเทศไทยก็ประสบปัญหาโรคติดเชื้อเช่นเดียวกัน โดยเกษตรกรควบคุมโรคโดยใช้ยาปฏิชีวนะที่มีผลข้างเคียงต่อมนุษย์ที่บริโภคเข้าไป เช่น คลอแรมเฟนิคอล และไนโตรฟูแรนส์ ทำให้ในช่วงปีพ.ศ. 2545 ประเทศไทยประสบปัญหาการส่งกุ้งไปประเทศในกลุ่มสหภาพยุโรป (ชลอและ พรเลิศ, 2547) การพัฒนาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากฟองน้ำและจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ร่วมกันที่สามารถยับยั้งจุลชีพที่ทำให้เกิดโรคทางการเกษตรกรรมเป็นการศึกษาที่สำคัญ ซึ่งจะพบว่ามีการศึกษาเพียงเล็กน้อย ตัวอย่างเช่นการศึกษาของ Choudhury *et al.* (2003) ที่นำสารสกัดหยาบ

(crude extract) ของฟองน้ำ 15 ชนิด มาทดสอบการยับยั้งแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคในปลาทะเล 6 ชนิด พบว่าฟองน้ำ 11 ชนิด สามารถยับยั้งแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคในปลาทะเลได้ โดยฟองน้ำ *Epipolasia topsenti*, *Epipolasia* sp., *Oceanapia* sp. และ *Plakortis simplex* สามารถยับยั้งแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคในปลาทะเลได้ 3 ชนิดขึ้นไป จากการศึกษาดังกล่าวเป็นแนวทางที่เป็นไปได้ ในการนำสารที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากฟองน้ำและจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ร่วมกันมาใช้ประโยชน์ในการยับยั้งจุลชีพที่เป็นสาเหตุของโรคในทางการเกษตรกรรม ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการช่วยลดปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะในทางการเกษตรกรรม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกุ้งกุลาดำ ซึ่งเป็นสัตว์เศรษฐกิจของประเทศไทย