

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

“ฤทธิ์และกลไกการทำลายเชื้อก่อโรคของอนุพันธ์ของ Heteroscorpine-1”

ปัจจุบันเชื้อก่อโรคมามากมายที่มีอยู่ก่อให้เกิดปัญหาขึ้นกับทุกเพศทุกวัย และยังสามารถต้านต่อยาหรือสารปฏิชีวนะ นักวิจัยจึงได้มีการค้นพบสารต้านเชื้อก่อโรคที่เรียกว่า “เปปไทด์ต้านจุลชีพ” หรือ “Antimicrobial peptides” (AMPs) ที่มีบทบาทสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด สามารถกำจัดเชื้อโรคได้หลากหลายชนิด โดยมีกลไกในการเข้าทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรีย และเกิดการสร้างรูบนเยื่อหุ้มทำให้เกิดการรั่วของหรือเกิดการซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์ ส่งผลให้สารต่างๆในเซลล์ไหลออกมาภายนอก และเซลล์ตายในที่สุดเช่นเดียวกับสคอร์ไพน (Scorpine) ที่เป็นกลุ่มของเปปไทด์ต้านจุลชีพที่สกัดได้จากน้ำพิษของแมงป่อง มีลำดับกรดอะมิโนส่วน N-terminus คล้ายกับเปปไทด์ต้านจุลชีพกลุ่ม Cecropins และส่วน C-terminus คล้ายกับเปปไทด์ต้านจุลชีพกลุ่ม Defensins จากคุณสมบัติดังกล่าวทำให้สามารถยับยั้งการส่งผ่านไอออนของช่องส่งผ่านโพแทสเซียม และลักษณะโครงสร้างในภาพรวมซึ่งมีประจุสุทธิเป็นบวก

เฮเทอโรสคอร์ไพน 1 (Heteroscorpine-1) เป็นเปปไทด์ต้านจุลชีพที่ใช้เป็นต้นแบบในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ที่ได้จากน้ำพิษของแมงป่องช้าง ประกอบด้วยกรดอะมิโน 76 กรดอะมิโน มีคุณสมบัติเป็นตัวยับยั้งการทำงานของช่องผ่านโพแทสเซียมไอออน มีการนำมาทดลองฉีด HS-1 เข้าสู่แมลงขนาดทำให้สัตว์เกิดเป็นอัมพาต และยังสามารถต้านเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคได้หลายชนิด ทำให้เซลล์เกิดลักษณะที่เรียกว่า blebbing ซึ่งเป็นลักษณะของการที่เยื่อเซลล์หลุดออกมาเป็นก้อนกลมๆ เล็กๆ บนผิวเซลล์ (Uawonggul, Thammasirirak et al. 2007)

วัตถุประสงค์ของการวิจัย ศึกษากลไกการเข้าจับของสคอร์ไพนกับเยื่อเซลล์ที่มีคุณสมบัติเป็นประจุลบ และการจัดวางโมเลกุลของอนุพันธ์ HS-1 ก่อนและหลังเข้าจับบนผิวของเยื่อเซลล์จำลอง

วิธีดำเนินการวิจัย เริ่มจากการศึกษาสมบัติโครงสร้างทางกายภาพของเปปไทด์ และอาศัยไลโปโซมหรือ ลิโพโซม (Liposome) ใช้เป็นแบบจำลองเยื่อเซลล์แทนเซลล์จุลชีพมีชีวิต ในการทดสอบกลไกการเข้าทำลายเยื่อเซลล์ของอนุพันธ์เปปไทด์ก่อนและหลังเกิดอันตรกิริยา ต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างที่จะมีผลการทำงานของเปปไทด์

ผลการวิจัย สำหรับสมบัติโครงสร้างทางกายภาพของเปปไทด์มีโครงสร้างแบบ β -sheet เมื่ออยู่ในสถานะที่เป็น การเลียนแบบเยื่อเซลล์ ในการศึกษาฤทธิ์และกลไกของเปปไทด์โดยติดตามกรดอะมิโนทริปโตแฟนบนสายเปปไทด์ สามารถแทรกตัวเข้าไปยังส่วนของ phospholipid ของเยื่อหุ้มเซลล์ได้ และ HS-1 มี cecropin like domain ที่เอื้อต่อการแทรกตัวผ่านเยื่อเซลล์จำลอง ก่อให้เกิดความเสียหายและความผิดปกติต่างๆของเซลล์

เช่น ทำให้เกิดความเสียหายต่อผนังเยื่อเซลล์ เสีย Membrane fluidity ของเยื่อเซลล์ เสียสมดุลระหว่างไอออนต่างๆ สูญเสียสารชีวเคมีต่างๆภายในเซลล์ โดยซึมผ่านออกนอกเซลล์หรือเกิดการแตกของเซลล์ ทำให้เซลล์ตายในที่สุด

ข้อเสนอด้านการวิจัย เปปไทด์ CLD มีโครงสร้างระดับทุติยภูมิแบบ เป็น α -helix แต่ไม่พบโครงสร้างใดในเปปไทด์ DLD และเมื่อทำการทดสอบการเปลี่ยนแปลงโครงรูปของเปปไทด์ด้วยการเหนี่ยวนำโดย phospholipid ที่มีคุณสมบัติเป็นประจุลบ พบว่า เปปไทด์ CLC เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างจาก random coil ไปเป็น α -helix แต่ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างใดๆ ในเปปไทด์ DLD ซึ่งให้เห็นว่า เปปไทด์ CLD มีโครงสร้างระดับทุติยภูมิแบบ α -helix ที่เอื้อต่อการเข้าทำลายเยื่อเซลล์ได้มากกว่า เปปไทด์ DLD