



เวชศาสตร์สัตวแพทย์

ปีที่ 33 ฉบับที่ 1 31 มีนาคม 2546

Volume 33 No. 1 31 March 2003

วัตถุประสงค์

- เพื่อสนับสนุนการศึกษา ค้นคว้าและการวิจัยที่เกี่ยวข้องในทางสัตวแพทย์
- เพื่อเพิ่มพูนความรู้ ความก้าวหน้าทางวิชาการให้แก่หมู่คณะ
- เพื่อส่งเสริมสัมพันธภาพระหว่างบัณฑิตสัตวแพทย์
- เพื่อเผยแพร่องค์ความรู้ด้านสุขภาพสัตว์

คณะกรรมการนิติสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โดยการสนับสนุนของสมาคมนิติสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เปปไทด์ประจุบวก: ทางเลือกใหม่ของสารปฏิชีวนะ (Cationic peptides: an alternative way of antibiotics)

นิวัตร จันทร์คริพรชัย

มนุษย์และสัตว์ต้องสัมผัสกับตัวก่อโรคหลายหลักชนิดเกือบตลอดเวลา โดยผ่านช่องทางรับเชื้อต่างๆ ของร่างกาย เช่น ปาก การสัมผัส ผิวหนังและการหายใจ แต่ร่างกายมีความสามารถป้องกัน เชื้อต่างๆ ได้ ซึ่งกระบวนการนี้จะได้รับการป้องกันโดยมากจากภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นเอง ทั้งชนิดเซลล์และสารน้ำในร่างกาย (the adaptive cellular and humoral immune responses) ในการต่อต้านการก่อโรคของแบคทีเรียสามารถที่จะเจริญได้อย่างรวดเร็วจาก 1 เซลล์ สามารถเพิ่มจำนวนเป็น 5×10^8 เซลล์ภายใน 24 ชม. หลังการติดเชื้อ โดยจำนวนแบคทีเรียเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าในเวลา 50 นาที ในทางตรงกันข้ามการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบปฐมภูมิ จะต้องเกี่ยวพันกับการเพิ่มจำนวนโคลน (clonal expansion) โดยการแบ่งตัวอย่างช้าๆ ของ T- และ B-เซลล์ ซึ่งต้องใช้เวลาประมาณ 1 สัปดาห์ ดังนั้นการตอบสนองของร่างกายในชีวิตประจำวัน ต่อการเริ่มต้นติดเชื้อโรคขึ้นกับภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (the innate immune response) (Janeway, 1998) ซึ่งแตกต่างจากระบบภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นเอง ซึ่งมีความสามารถในการเหนี่ยวนำ และแยกความแตกต่างระหว่างเซลล์เจ้าบ้านและเซลล์อื่น ส่วนสารออกฤทธิ์ที่เกิดขึ้นของการตอบสนองภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดค่อนข้างจะไม่จำเพาะ โดยมีรูปแบบโมเลกุลที่อนุรักษ์และจะจำต่อโมเลกุลที่มากระตุ้น เช่น ไลโปโพลิแซคคาโรด (lipopolysaccharide) และกรดไลโปทิโคิก (lipoteichoic acid) ซึ่งสารออกฤทธิ์เหล่านี้จะถูกหนึ่งขั้นตอนนำเข้าสู่ร่างกายใน 1 นาทีถึง 1 ชม. สารออกฤทธิ์ของการตอบสนองภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดโดยทั่วไปมักนึกถึงสารที่ผลิตจากเซลล์ฟากไซด์ เช่น นิวโทรฟิลและมาโครฟاج และสารอื่นๆ เช่น คอมพลีเมนท์ในตระกูลออกไซด์ แต่ยังมีสารออกฤทธิ์อีกกลุ่มหนึ่ง คือ เปปไทด์ปฏิชีวนะประจุบวก (cationic antimicrobial peptides) ที่

มีส่วนสำคัญในการตอบสนองภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (Bowman, 1991; Zasloff, 1992; Ganz and J. Lebrer, 1995) โดยเปปไทด์เหล่านี้เพิ่งถูกค้นพบไม่นาน ในฐานะเป็นส่วนประกอบของการตอบสนองภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด ซึ่งมีฤทธิ์เป็นสารปฏิชีวนะกว้าง แต่ความเป็นจริงเปปไทด์เหล่านี้เป็นส่วนประกอบของการตอบสนองภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดของสัตว์ทุกสปีช์スマชานานแล้ว โดยพบกระบวนการเหนี่ยวนำของเปปไทด์เหล่านี้ในสัตว์มีกระดูกสันหลัง แมลงและพืชเป็นไปในรูปแบบอนุรักษ์อย่างสูง (Jancway, 1998; Hoffman et al., 1999) ยิ่งกว่านั้นเป็นที่ชัดเจนว่าเปปไทด์ปฏิชีวนะประจุบวกมีบทบาทสำคัญอย่างมากในการตอบสนองของกระบวนการอักเสบ ซึ่งแสดงถึงการทำงานร่วมกันของกลไกของภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด

ปัจจุบันเปปไทด์ธรรมชาติที่ถูกค้นพบมีประมาณ 500 ชนิด โดยมีการศึกษาเกี่ยวกับการออกฤทธิ์และประสิทธิภาพในด้านการรักษาโรค (Ganz and Lebrer, 1995) และมีความพยายามอย่างมากที่จะพัฒนาเปปไทด์ประจุบวกเหล่านี้มาใช้ในการป้องกันควบคุม และรักษาโรค

เปปไทด์ปฏิชีวนะประจุบวกมีลักษณะกว้างๆ ดังนี้ คือเป็นเปปไทด์ที่มีขนาดประมาณ 12-20 กรดอะมิโน โดยมีประจุบวกสูงอยู่ที่ร่องดับบลัส +2 ถึง +7 ขึ้นกับกรดอะมิโนพื้นฐานที่เป็นส่วนประกอบได้แก่ อาร์จินิน ไลซีน และเซสติดีน มากกว่าครึ่งหนึ่งของกรดอะมิโนนี้เป็นส่วนประกอบไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) ซึ่งจะทำให้เปปไทด์เหล่านี้กับ膜เบรนของแบคทีเรีย ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกลไกการออกฤทธิ์ของเปปไทด์ (Hancock and Chapple, 1999)

ตัวอย่างเปปไทด์ปฏิชีวนะประจุบวกมีหลายชนิด เช่น แลคโตเฟอร์ริน (lactoferrin) เกิดจากการย่อยโปรตีนของเปปไทด์ประจุบวกขนาดใหญ่ ซึ่งมีความสามารถสัมพันธ์กับระบบ

ภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด คือ ช่วยเพิ่มความสามารถในการเลือกผ่านและทำลายแบคทีเรีย (bactericidal/permeability increasing protein) คาเซปซิน จี (cathepsin G) เป็นเปปไทด์ที่มีโครงสร้างแบบ amphipathic หรือโครงสร้างประจุบวกร่วมกับแกนกลางของส่วนไม่ชอบน้ำ เปปไทด์ประจุบวกนี้สามารถพบรได้ในสิ่งมีชีวิตทุกสเปชีส์ได้แก่ แบคทีเรีย เชื้อรา พืช แมลง นก ปู สัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำ และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม และในสัตว์แต่ละตัวนี้สามารถพบรเปปไทด์ได้หลายๆ กลุ่ม เช่น ในโคพบ เปปไทด์ประมาณ 38 ชนิด ได้แก่ ดีเฟนซิน ชนิดแอลฟ่าและเบต้า แบบสายเบต้า (β -stranded α - and β -defensins) อินโดลิซิดิน (the extended peptides indolicidin) แบบคตินิซิน (the loop peptide bactenecin) รวมทั้งขั้นส่วนต่างๆ ของโปรตีนขนาดใหญ่ มีเหตุผลที่เป็นไปได้อ้างน้อย 4 ข้อ ในการพบรเปปไทด์หลายชนิด ในสัตว์ตัวเดียว คือ 1) ความสามารถในการใช้ปฎิชีวนะของเปปไทด์แต่ละชนิดมีแนวโน้มไม่สมบูรณ์ 2) เปปไทด์ต่างชนิดกันจะทำงานร่วมกันในการต่อต้านจุลทรรศพ 3) ฤทธิ์ที่ไม่ใช้ปฎิชีวนะของเปปไทด์ เช่น ต่อต้านเอ็นโดทิอกซิน (anti-endotoxin) สารเคมีเหนี่ยวนำ (chemotactic) และการส่งเสริมการอักเสบ (pro-inflammatory) จะมีความไม่ถูกต้องที่และอาจต้องส่งเสริมซึ่งกันและกัน 4) เปปไทด์เหล่านี้มีแนวโน้มที่จะถูกผลิตจากเซลล์ต่างชนิดกัน โดยเนื้อเยื่อแต่ละชนิดมักผลิตเปปไทด์ชนิดเดียว

เปปไทด์ปฎิชีวนะประจุบวก ออกฤทธิ์ต้านเชื้อในวงกว้างและหลากหลาย ลักษณะของเป้าหมายในการออกฤทธิ์เหล่านี้จะเกี่ยวข้องกับผนังเซลล์ เช่น ไวรัสกีเป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของเปปไทด์ปฎิชีวนะ แต่จะออกฤทธิ์ได้กับไวรัสที่มีเปลือก (envelope) เพ่านั้น เช่น ไวรัส เอชไอวี (HIV) ไวรัสเซอร์ปีส์ (herpesvirus) และไวรัสเวสสิกูล่า สโตรมาไติดิส (vesicular stomatitis virus) เป้าหมายอื่น ได้แก่ แบคทีเรียแกermenicus และแกรมลบ เชื้อรา ปรสิต เช่น ทริปพาโนไซน์ และพลาสโนเดียม แม้กระตั้งเซลล์มะเร็ง เซลล์มนุษย์ปกติจะก่อต้นขึ้นตามทางต่อเปปไทด์ แต่ก็มีข้อจำกัดว่าเปปไทด์บางชนิด เช่น เมลลิติน (mellitin) จากผึ้ง แมสโตรพาราน (mastoparan) จากต่อ และชาเริปໂໂโคทิอกซิน (charybdotoxin) จากแมลงป่อง

เปปไทด์ปฎิชีวนะประจุบวกแต่ละชนิด มีฤทธิ์เฉพาะและฤทธิ์เหล่านี้สามารถเพิ่มขึ้นได้ เมื่อเสริมกับปัจจัยอื่น เช่น การเสริมระหว่างเปปไทด์ตัวอื่น และโลฟอริน (lactoferrin) ไลโซไซเม (lysozyme) และโปรตีนตัวอื่นที่พบในของเหลวในร่างกายหรือเนื้อเยื่อ (Gudmundsson and Agerberth, 1999)

เปปไทด์ปฎิชีวนะประจุบวกยังสามารถเสริมฤทธิ์กับยาปฎิชีวนะที่มีใช้ในปัจจุบันอย่างชนิด (Hancock, 1998) ทำให้เกิดข้อสงสัยว่ามีโมเลกุลอื่นอีกหรือไม่ โดยเฉพาะบริเวณที่มีการอักเสบ ที่จะเสริมฤทธิ์กับปฎิชีวนะประจุบวกซึ่งเรื่องราวของเปปไทด์ปฎิชีวนะประจุบวก ถือว่าเป็นการกันพนกค่อนข้างใหม่ มีศักยภาพ และมีความน่าสนใจอีกมากในการทำวิจัยทั้งในเชิงบริสุทธิ์ และวิจัยเชิงประยุกต์ เพื่อนำมาใช้ประโยชน์ในอนาคต และอาจเป็นทางเลือกใหม่ nok จากการใช้ยาปฎิชีวนะ ในปัจจุบัน ซึ่งมักมีข้อด้อยในการก่อให้เกิดการดื้อยาของเชื้อโรคต่างๆ โดยสามารถหาความรู้เพิ่มเติม ของเปปไทด์ปฎิชีวนะประจุบวกจาก <http://bbeml.univ.trieste.it/~tossi/pagl.htm>

เอกสารอ้างอิง

- Janeway, C.A., Jr. 1998. Presidential address to the American Association of Immunologists. The road less traveled by: the role of innate immunity in the adaptive immune response. *J. Immunol.* 161: 539-544.
- Boman, H.G. 1991. Antibacterial peptides: key components needed in immunity. *Cell.* 65: 205-207.
- Ganz, T. and I. Lehrer, R.I. 1995. Defensins. *Pharmacol. Therapeutics* 66: 191-205.
- Gudmundsson, G.H. and Agerberth, B. 1999. Neutrophil antibacterial peptides, multifunctional effector molecules in the mammalian immune system. *J. Immunol. Methods* 232: 45-54.
- Hancock, R.E.W. and Lehere, R. 1998. Cationic peptides: a new source of antibiotics. *Trends biotechnol.* 16: 82-88.
- Hancock, R.E.W. 1998. The therapeutic potential of cationic peptides. *Exp. Opin. Invest. Dis.* 7: 167-174.
- Hancock, R.E.W. and Chapple, D.S. 1999. Peptide antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 1317-1323.
- Hoffman, J.A., Kafatos, F.C., Jancway, C.A. and Ezekowitz, R.A. 1999. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 284: 1313-1318.
- Zasloff, M. 1992. Antibiotic peptides as mediators of innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 4: 3-7.