

๑) สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ จากทะเลที่มีศักยภาพเป็นยาใหม่

ชุติมา ลิ้มมัททวาริทธิ์*

บทคัดย่อ

สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลเป็นแหล่งของสารอินทรีย์ชนิดใหม่ ที่มีโครงสร้างทางเคมีแปลกใหม่ออกไปจากที่เคยพบในสิ่งมีชีวิตบนบก มีการค้นพบสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจำนวนมากจากสิ่งมีชีวิตที่ไม่มีกระดูกสันหลังในทะเล เช่น ฟองน้ำ ปะการัง และสัตว์จำพวกเพรียงหัวหอม รวมทั้งสิ่งมีชีวิตขนาดเล็ก เช่น แบคทีเรีย รา และสาหร่ายสีเขียวแกมน้ำเงิน ซึ่งสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลนี้จะแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพอันหลากหลาย ในที่นี้จะมุ่งไปที่ฤทธิ์ทางชีวภาพบางชนิดที่สำคัญและน่าสนใจ เช่น ฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ฤทธิ์ต้านเชื้อรา ฤทธิ์ต้านไวรัส ฤทธิ์ต้านอักเสบ ฤทธิ์

ต้านมาเลเรีย ฤทธิ์ต้านวัณโรค ฤทธิ์ต้านออกซิแดนซ์ และฤทธิ์ต้านมะเร็ง เป็นต้น

กุญแจคำ

สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเล ฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ฤทธิ์ต้านเชื้อรา ฤทธิ์ต้านไวรัส ฤทธิ์ต้านอักเสบ ฤทธิ์ต้านมาเลเรีย ฤทธิ์ต้านวัณโรค ฤทธิ์ต้านออกซิแดนซ์ ฤทธิ์ต้านมะเร็ง

บทนำ

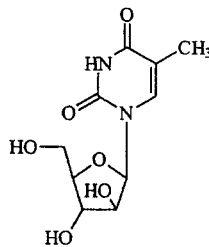
ในปัจจุบันมนุษย์มีความต้องการยาใหม่เพื่อนำมาใช้รักษาโรคมะเร็ง เอชไอวี ไข้หวัด และโดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคติดเชื้อที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ สิ่งมีชีวิตในทะเลเป็นแหล่งของ

*ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อ.เมือง จ.นครปฐม

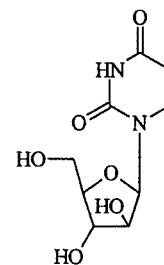
สารอินทรีย์ชนิดใหม่ที่มีโครงสร้างแตกต่างจากสารที่เคยพบในสิ่งมีชีวิตบนบก ด้วยความแตกต่างนี้จึงทำให้นักวิทยาศาสตร์พยายามค้นหาใหม่จากสิ่งมีชีวิตในทะเลทั้งที่เป็นพืช สัตว์ และจุลินทรีย์ (1) สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลมีวิธีสังเคราะห์และปฏิกิริยาของเอนไซม์ที่แตกต่างจากสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากบนบก จึงส่งผลให้สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลมีศักยภาพสูงที่จะเป็นยาใหม่ (2) จากการร่วมมือกันระหว่างนักเคมีและนักเภสัชวิทยาทำให้มีการค้นพบสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพเป็นจำนวนมาก และบางชนิดสามารถนำ

มาพัฒนาเป็นยารักษาโรคได้

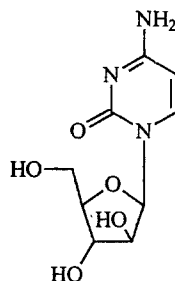
สาร spongothymidine (arabinosyl thymine, ara-T) และ spongouridine (arabinosyl uracil, ara-U) เป็นสารต้านไวรัสที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็น arabinosyl nucleosides แยกได้จากฟองน้ำ *Tethya crypta* สารทั้งสองชนิดเป็นต้นแบบของการสังเคราะห์ยาที่ใช้กันในปัจจุบัน ได้แก่ arabinosyl cytosine (ara-C) ใช้รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว adenine arabinoside (ara-A) ใช้รักษาไวรัสก่อโรคเริม และ AZT (azidothymidine) ใช้รักษาโรคเอดส์ (2) เป็นต้น



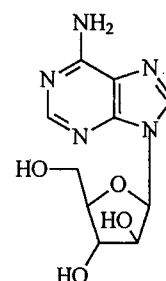
Spongothymidine (ara-T)



Spongouridine (ara-U)



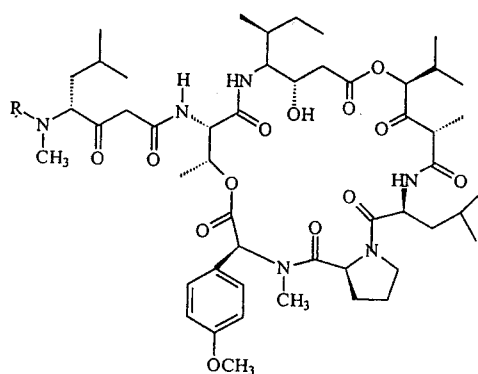
Arabinosyl cytosine (ara-C)



Adenine arabinoside (ara-A)

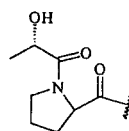
didemnins เป็นกลุ่มสารต้านมะเร็ง (3) ที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็น depsipeptides แยกได้จากสัตว์ทะเลจำพวกเพรียงหัวหอม *Trididemnum solinum* ได้มีการนำ didemnin B ไปรักษามะเร็งใน clinical trial phase II แต่เนื่องจากความเป็นพิษสูงต่ออวัยวะที่สำคัญเช่น

หลอดน้ำเหลือง ทางเดินอาหาร ตับ ไต และหัวใจ จึงจำเป็นต้องระงับการใช้สารชนิดนี้ไป (2) ต่อมาได้มีการค้นพบสารต้านมะเร็งในกลุ่มนี้ คือ dehydrodidemnin B จากสัตว์ทะเลจำพวกเพรียงหัวหอม *Alpidium albicans* ซึ่งขณะนี้กำลังอยู่ใน clinical trial phase I

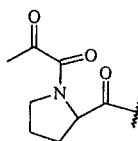


Didemnin B

R =

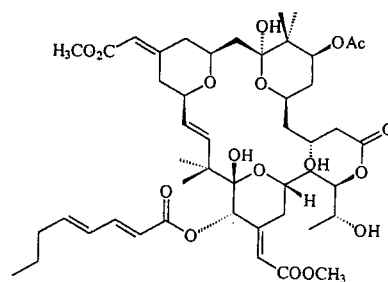


Dehydrodidemnin R =



bryostatins เป็นกลุ่มสารต้านมะเร็ง (4) ที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็น 26-member bryopyran ring แยกได้จากสัตว์ทะเลจำพวก bryozoan ที่มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Bugula neritina* หรือชื่อ

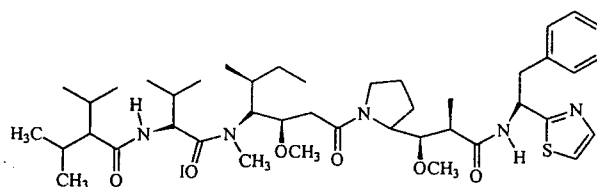
ที่รู้จักกันโดยทั่วไปคือ moss animal ในปัจจุบันได้นำ bryostatin 1 มาใช้รักษามะเร็งใน clinical trial phase II



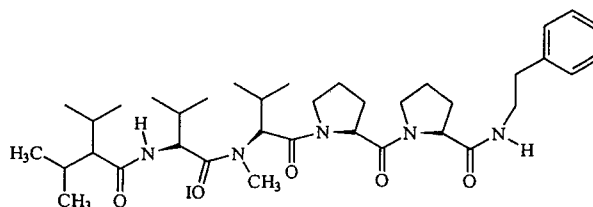
Bryostatin 1

dolastatins เป็นกลุ่มสารต้านมะเร็ง (5) ที่มีโครงสร้างเป็นทั้ง linear peptides หรือ cyclic peptides หรือ depsipeptides แยกได้จากสัตว์ทะเลจำพวกหอยไม่มีเปลือก *Dolabella auricularia* ซึ่งในขณะนี้ dolastatin 10 และ

อนุพันธ์ที่ได้จากการสังเคราะห์ คือ LU 103793 กำลังอยู่ใน clinical trial phase II ของ U.S. National Cancer Institute และต่อมาในภายหลังพบว่า dolastatin 10 นั้นถูกสร้างจากสาหร่ายสีเขียวแกมน้ำเงิน *Symploca* sp. VP642



Dolastatin 10



LU103793

จากการค้นคว้าหาสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพจากทะเลด้วยเทคนิค high throughput screening ทำให้พบว่าในทะเลนั้นมีความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางชีวภาพและความหลากหลายทางทางเคมี โดยพบว่าในเขตร้อนจะมีสิ่งมีชีวิตในทะเลที่หลากหลายสปีชีส์มากและสร้างสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลายด้วย (2) ทั้งนี้ secondary metabolites ที่ค้นพบจากทะเลมีความสัมพันธ์กับสิ่งมีชีวิตในทะเล โดยจะแปรเปลี่ยนไปตามอุณหภูมิ ความลึก ความอุดมสมบูรณ์ของสารอาหาร และบริเวณต่าง ๆ บนโลก จากข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมาจึงพอสรุปความสัมพันธ์ระหว่างสิ่งมีชีวิตในทะเลและ secondary metabolites ได้ดังนี้

จุลินทรีย์ทางทะเลเป็นแหล่งของ secondary metabolites ที่หลากหลายและมีฤทธิ์ทางยาที่สำคัญ สำหรับเชื้อราจากทะเลนั้นก็แหล่งของ secondary metabolites ที่สำคัญมากเท่ากับเชื้อราบนบก แต่เนื่องจากความแตกต่างของสิ่งแวดล้อมและความอุดมสมบูรณ์ของสารอาหารระหว่างทะเลและบนบก จึงทำให้สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลมีโครงสร้างทางเคมีที่แตกต่างอย่างมากจากสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากบนบก เช่น มีการแทนที่ของโบรมีนหรือไอโอดีนในโมเลกุลของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลที่มีโครงสร้างหลักเหมือนกับสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากบนบก (16) เป็นต้น ซึ่งโครงสร้างที่แตกต่างอย่างชัดเจนนี้จะเพิ่มโอกาส

ค้นพบยาใหม่ที่น่าไปรักษาโรคติดเชื้อที่ดื้อยาปฏิชีวนะได้

สาหร่ายขนาดใหญ่ส่วนมากมักจะผลิตสารจำพวก diterpenoids โดยพบว่า diterpenoids 170 ชนิด ที่ค้นพบจากสิ่งมีชีวิตในทะเลนั้นมีโครงสร้างทางเคมีแบ่งออกเป็น 32 กลุ่ม secondary metabolites ที่สาหร่ายผลิตขึ้นมาใหม่นี้ มักจะใช้เป็นสารป้องกันตนเองจากสัตว์กินพืชในทะเล (7) ซึ่งสามารถนำมาใช้เป็นยารักษาโรคได้

ฟองน้ำมักจะสร้างสารจำพวก terpenoids และ alkaloids รวมทั้งอนุพันธ์ที่หายากของ isonitriles หรือ purine และ pyrimidine ซึ่งสารเหล่านี้มีโครงสร้างทางเคมีที่หลากหลายมาก และมีบางส่วนที่แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ

สัตว์ทะเลจำพวกปะการังและปะการังอ่อนสามารถผลิตสารพวก non-nitrogenous terpenoids ได้ นอกจากนี้ยังพบสารพวก diterpenoid lactones ได้อีกด้วย

มีการศึกษาถึง secondary metabolites ของสัตว์ทะเลจำพวก bryozoan น้อยมาก และครึ่งหนึ่งของสารที่ค้นพบจาก bryozoan จะมีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบ ซึ่งมีที่มาจากขบวนการเมตาบอลิซึมของกรดอะมิโน tryptophan สิ่งมีชีวิตจำพวกนี้ให้สารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ ที่น่าสนใจมาก แต่ยากที่จะนำมาสกัดแยกเพื่อใช้เป็นยา เพราะจะพบสิ่งมีชีวิตเหล่านี้ได้น้อยในทะเล ดังนั้นจึงต้องทำการเพาะเลี้ยงเพิ่มจำนวนในห้องปฏิบัติการ หรือสังเคราะห์สารทั้งโมเลกุลขึ้นเอง ซึ่งการแก้ปัญหาทั้งสองวิธีนี้ทำได้ยากมาก

สัตว์จำพวกหอยจะผลิตสารที่มีความแตกต่างทางวิถีชีวสังเคราะห์ค่อนข้างมาก ทั้งนี้เนื่องจากสิ่งมีชีวิตเหล่านี้ดำรงชีวิตเป็นปรสิตกับสัตว์อื่นหลายชนิดในทะเล สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติส่วนมากที่มีรายงานมาจากสัตว์จำพวกหอยนั้น มักจะเป็นสารที่ผลิตมาจาก nudibranch และ sea hare

สัตว์จำพวกหนอนทะเลนั้นได้รับความสนใจค่อนข้างน้อย ถึงแม้ว่าจะเป็นแหล่งของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพก็ตาม

สัตว์จำพวกปลาฉลามและเม่นทะเลเป็นแหล่งผลิต steroidal glycosides ที่เป็นพิษต่อเซลล์ ซึ่งนำมาพัฒนาเป็นยาได้ สามารถแบ่ง steroidal glycosides ออกเป็น 4 กลุ่ม ดังนี้คือ (1) asterosaponins (sulfated glycosides) (2) cyclic steroidal glycosides (3) glycosides of polyhydroxylated steroidal aglycone ซึ่งต่อกับน้ำตาล 1 หรือ 2 โมเลกุลที่อยู่ในรูปของ sulfated และ non-sulfated form (4) กลุ่มสารใหม่จำพวก saponins ที่ polyhydroxylated steroids มี phosphate เชื่อมต่อกับน้ำตาล

สัตว์ทะเลจำพวกเพรียงหัวหอมส่วนมากจะสร้างสารพวก nitrogenous amino acid metabolites ที่มักมีโครงสร้างเป็น cyclic depsipeptide และมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ

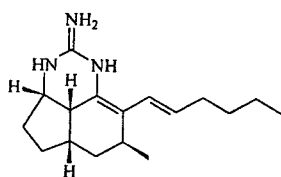
ในช่วง 1-2 ปีที่ผ่านมา มีการค้นพบสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลที่ไม่เคยพบมาก่อน และมีศักยภาพเป็นยาใหม่หลายชนิด ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มตามฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้ดังนี้

ฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย

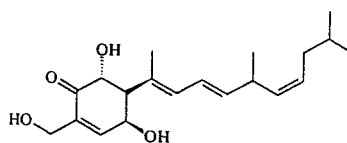
mirabilin G (8) เป็น guanidine-containing alkaloids ที่แยกได้จากฟองน้ำทางตอนใต้ของทวีปออสเตรเลีย ซึ่งจัดอยู่ในสกุล *Clathria* สารนี้มีฤทธิ์ปานกลางในการยับยั้งแบคทีเรียแกรมลบ *Escherichia coli* และ *Serratia marcescens* รวมทั้งเชื้อรา *Saccharomyces cerevisiae* สาร phorbacin B และ C (9) จัดเป็น diterpenes ชนิดใหม่ที่แยกได้จากฟองน้ำทางตอนใต้ของทวีปออสเตรเลียเช่นเดียวกัน แต่จัดอยู่ในสกุล *Phorbacia* สารนี้มีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียแกรมบวก

Staphylococcus aureus และ *Micrococcus luteus* สาร suberedamines A และ B (10) เป็น bromotyrosine alkaloids ชนิดใหม่ที่แยกได้จากฟองน้ำในประเทศญี่ปุ่น ซึ่งอยู่ในสกุล *Suberea* สาร suberedamines A และ B แสดงความเป็นพิษต่อ murine leukemia L1210 cells (IC_{50} 8.0 และ 8.6 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ) และ epidermoid carcinoma KB cells (IC_{50} 9.0 และ $> 10 \mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ) ยิ่งไปกว่านี้สารทั้งสองยังแสดงฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย *Micrococcus luteus* ที่ค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ให้ผลยับยั้ง

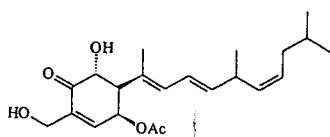
(minimum inhibitory concentration, MIC) มีค่าเท่ากับ 12.6 $\mu\text{g/ml}$ มีบ่อยครั้งที่สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่แยกได้จากฟองน้ำนั้นมีที่มาจากจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ร่วมกับฟองน้ำ ดังนั้นจึงต้องมีการตรวจสอบถึงแหล่งที่มาของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติให้ชัดเจนและถูกต้อง อย่างไรก็ตามสามารถคาดเดาถึงแหล่งที่มาของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติได้จากโครงสร้างทางเคมีของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ เนื่องจากฟองน้ำและจุลินทรีย์จะให้สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีโครงสร้างต่างจำพวกกัน



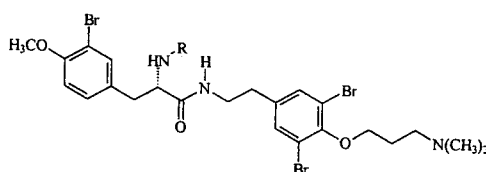
Mirabilin G



Phorbacin B



Phorbacin C

Suberedamine A $R = H$ Suberedamine B $R = CH_3$

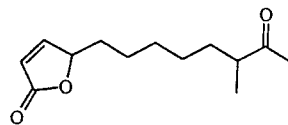
ฤทธิ์ต้านเชื้อรา

การค้นหายาสารต้านเชื้อราจากทะเลลึกจะทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อรากับเชื้อราก่อโรค *Candida albicans* ดังเช่น สาร MKN-003A ถึง C และสาร MKN-004B และ D (11) ที่มีโครงสร้างเป็น new lactone-containing metabolites ซึ่งแยกได้จากแบคทีเรียทางทะเลในสกุล

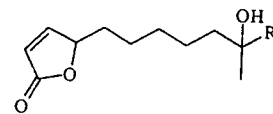
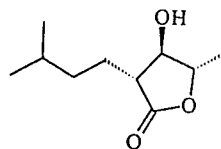
Streptomyces ที่อาศัยอยู่ในดินตะกอนใต้ทะเลบริเวณอ่าว Tongyoung ในเกาหลี สารทั้ง 5 ชนิดในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ต้าน *C. albicans* สาร plakinic acid F และ epiplakinic acid F เป็นสารใหม่ในกลุ่ม five-membered-ring peroxide acids ที่ side chain มี conjugated triene และสาร plakortolide F เป็นสารใหม่จำพวก peroxide-lactone ที่มี *p*-phenol ring ต่อ

อยู่กับ cyclic peroxide โดยผ่าน unbranched aliphatic chain (12) สารทั้งสามชนิดนี้แยกได้จากฟองน้ำในสกุล *Plakinastrella* สาร plakinic acid F และ epiplakinic acid F มีฤทธิ์ปานกลาง ในการยับยั้ง *C. albicans* และ *Candida fumigatus* ในขณะที่ plakortolide F แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อราก่อโรคทั้งสองชนิดนี้ได้้น้อยมาก oceanapiside (13) มีโครงสร้างเป็น μ,φ -bis-aminohydroxylipid glycoside ซึ่งแยกได้

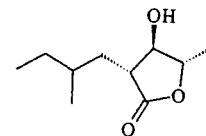
จากฟองน้ำ *Oceanapia phillipensis* สารนี้มีฤทธิ์ต้านเชื้อรา *Candida glabrata* ที่ดี ยา fluconazole ที่ค่า MIC 10 $\mu\text{g/ml}$ สาร onnamide F (14) เป็นสารกลุ่มใหม่ที่ยกได้ จากฟองน้ำ *Trachycladus laevispirulifer* มีฤทธิ์ยับยั้งพยาธิตัวกลม *Haemonchus contortus* ที่ LD_{99} (99 % lethal dose) 163 $\mu\text{g/ml}$ และมีฤทธิ์ต้านเชื้อรา *S. cerevisiae* ที่ LD_{99} 82 $\mu\text{g/ml}$



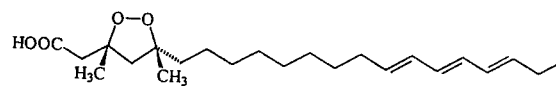
MKN-003A

MKN-003B $\text{R} = \text{CH}_3$ MKN-003C $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_3$ 

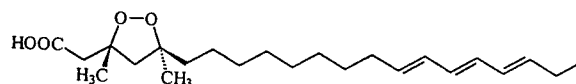
MKN-004B



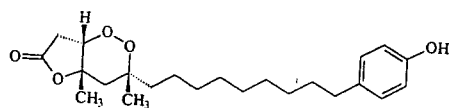
MKN-004D



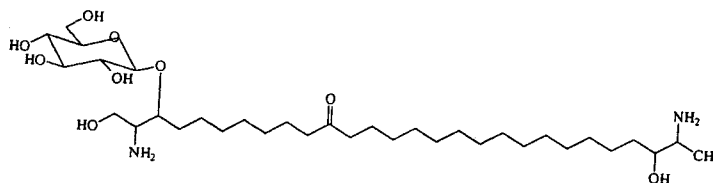
Plakinic acid F



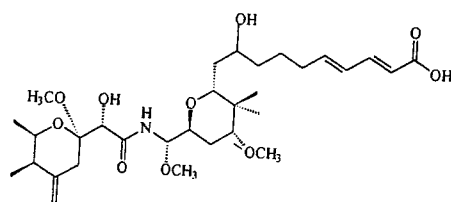
Epiplakinic acid F



Plakortolide F



Oceanapiside



Onnamide F

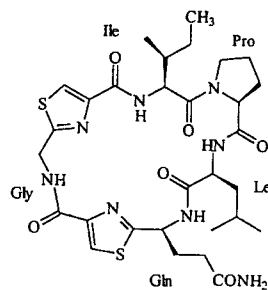
ฤทธิ์ต้านไวรัส

ถึงแม้ว่าองค์การอาหารและยาของสหรัฐ (FDA) จะรับรองให้ ara-A เป็นยาต้านไวรัสได้ก็ตาม แต่ก็ยังคงมีการค้นคว้าหาสารต้านไวรัสจากสิ่งมีชีวิตในทะเลอีกเป็นจำนวนมาก โดยพบว่าสิ่งมีชีวิตจำพวกเพรียงหัวหอมมักจะผลิตสารต้านไวรัส (2) สามารถจัดกลุ่มสารต้านไวรัสตามโครงสร้างทางเคมีได้เป็น 6 กลุ่ม คือ nucleoside derivative, marine source nucleosides, peptides, heterocycles, polysaccharides และ terpenes ในปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์พยายามค้นคว้าหายารักษาโรคเอดส์จากธรรมชาติ โดยพบว่ามีสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหลายชนิดที่มีฤทธิ์ต้านไวรัสเอดส์ ซึ่งสามารถจัดเป็นกลุ่มตามโครงสร้างทางเคมีได้ ดังนี้คือ polyethers และอนุพันธ์ของมัน, sulfated polysaccharides,

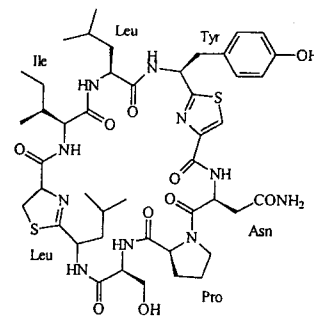
tannins, protamine derivatives, lignins, naphthoanthraquinones, antibiotic, O-sulfates phorbol esters, plant protein derivatives, castanospermines, cyclic peptides และ triterpene glycosides (15) ในปัจจุบันมีการค้นพบสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลหลายชนิดที่มีศักยภาพเป็นยาใหม่ที่มีฤทธิ์ต้านไวรัสเอดส์ เช่น สารสกัดหยาบในชั้นเมธานอลของฟองน้ำ *Lyngbya majuscula* (16) มีฤทธิ์ยับยั้ง HIV-1 integrase ใน terminal-cleavage และ strand-transfer assays แต่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ molluscum contagiosum virus (MCV) topoisomerase ต่อมาสามารถสกัดแยกสาร homodolastatin 3 และ kororamide จากสารสกัดในชั้นเมธานอลได้แต่ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์ต้านไวรัสเอดส์ได้เนื่องจากความผิดพลาดในระหว่างการทดสอบ

ฤทธิ์ที่คาดว่าอาจเกิดจากการที่สารทั้งสองซึ่งเป็นเปปไทด์นั้นเกาะติดอยู่กับอุปกรณ์พลาสติกบางชนิดที่ใช้ในการทดสอบฤทธิ์ coscinamides A ถึง C (17) เป็นสารใหม่ในกลุ่ม bis indole alkaloids ที่มี α -keto enamide อยู่ในโมเลกุล แยกได้จากฟองน้ำ *Coscinoderma* sp. สารทั้งสามชนิดนี้แสดงฤทธิ์ต้านไวรัสเอดส์ microspinosamide(18) เป็น cyclic

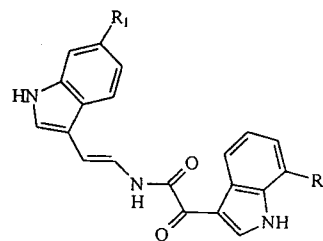
depsipeptide ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 13 โมเลกุล ในโครงสร้างของสารจะมีลักษณะพิเศษของ *p*-bromophenylalanine และ guanidine group สารชนิดนี้แยกได้จากฟองน้ำ *Sidonops microspinosa* และมีฤทธิ์ยับยั้ง HIV-1 ใน CEM-SS target cells ที่ ED_{50} (50 % effective dose) 0.2 μ g/mL



Homodolastatin



3 Kororamide



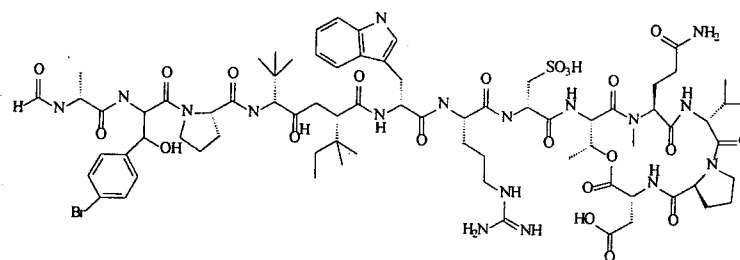
Coscinamide A

 $R_1 = \text{Br}, R_2 = \text{H}$

Coscinamide B

 $R_1 = R_2 = \text{H}$

Coscinamide C

 $R_1 = \text{Br}, R_2 = \text{OH}$ 

Microspinosamide

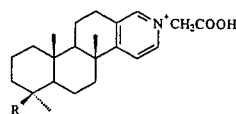
วารสารไทยโภชนาการ

ฤทธิ์ต้านอักเสบ

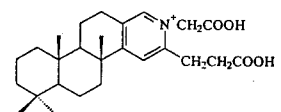
เป็นที่ทราบกันดีว่าสารที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ phospholipase A₂ (PLA₂) ได้อย่างจำเพาะเจาะจงนั้น สามารถนำมาใช้รักษาโรคที่เกิดจากการอักเสบได้ เช่น ข้ออักเสบ ตับอ่อนอักเสบ และโลหิตเป็นพิษ สาร manolide จัดเป็นสารกลุ่ม sesterterpenoids แยกได้จากฟองน้ำ *Luffariella variabilis* มีฤทธิ์ต้านอักเสบ โดยสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PLA₂ และ phospholipase C (PLC) เพื่อยับยั้งการปลดปล่อยและการสังเคราะห์ arachidonic acid ซึ่งเกี่ยวข้องกับขบวนการอักเสบ (19) ได้มีการเตรียม manolide ในรูปแบบของยาทาภายนอกเพื่อใช้รักษาอาการอักเสบในการทดลองทางคลินิกด้วย สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลที่มีฤทธิ์ต้านอักเสบที่น่าสนใจในปัจจุบันได้แก่ spongidines A ถึง D (20) เป็นสารพวก pyridinium alkaloids ที่แยกได้จากฟองน้ำในสกุล *Spongia* ซึ่งฟองน้ำในสกุลนี้มักจะผลิตสารที่มีวิถีชีวสังเคราะห์มาจาก malonate และ

สารเหล่านี้จะแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลายพบว่าสารที่มีฤทธิ์ต้านอักเสบได้ดีจะเป็น sesterterpenes ที่มีบางส่วนของโมเลกุล γ -hydroxy-butenolide moiety เช่น โมเลกุลของ manolide ที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PLA₂ โดยการเกิด covalent inhibitor-enzyme complex สำหรับสาร spongidines A ถึง D นั้นสามารถยับยั้ง human synovial PLA₂ ได้อย่างสำคัญที่ 10 μ M ซึ่งสาร spongidine D เป็น sulfonic acid อยู่ในโมเลกุลนั้นเป็นสสารอักเสบที่น่าสนใจมากที่สุด

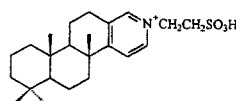
สารใหม่สองชนิดคือ dysidenone และ B ซึ่งเป็น sesquiterpene cyclopentenone และสารใหม่ dysidine ซึ่งเป็น sesquiterpene anthraquinone แยกได้จากฟองน้ำ *Dysidea* sp. สารทั้งสามชนิดนี้มีโครงสร้างหลักเป็น ranged drimane skeleton (21) และฤทธิ์ต้านเอนไซม์ PLA₂ โดยที่ dysidine เป็น sulfonic อยู่ในโมเลกุลนั้นมีความจำเพาะต่อเอนไซม์ PLA₂ มากกว่า manolide



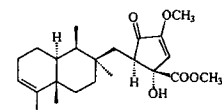
Spongidine A R = CH₃



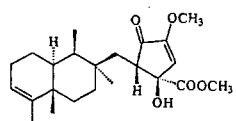
Spongidine B R = CH₂OAc



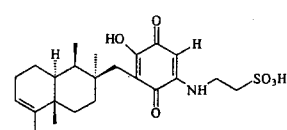
Spongidine C



Spongidine D



Dysidenone A

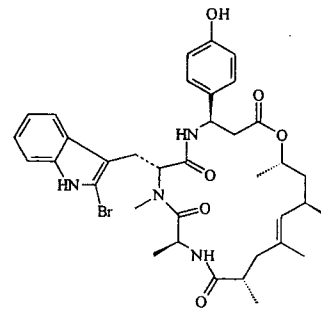
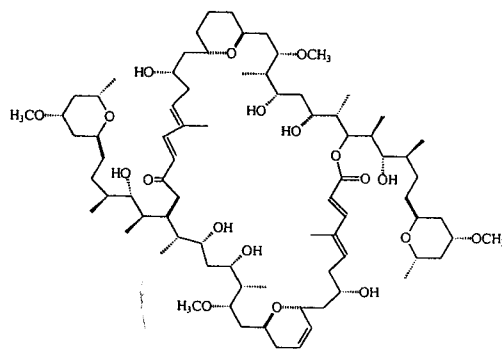
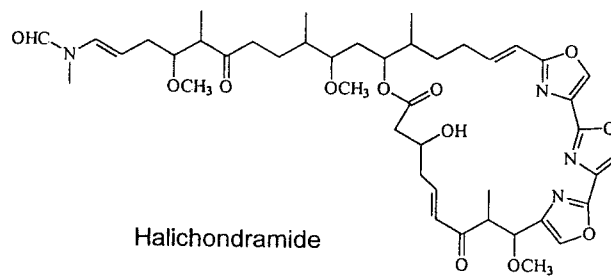


Dysidenone B

ฤทธิ์ต้านมาลาเรีย

มาเลเรียยังคงเป็นโรคร้ายแรงที่ก่อให้เกิดปัญหาสุขภาพกับประชากรทั่วโลก ซึ่งในขณะนี้ มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยโรคมาลาเรียมาแล้วประมาณ 200 ล้านคน ซึ่งคิดเป็นอัตราการตายประมาณ 1-2 ล้านคน/ปี ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากปรสิตก่อโรคมีความทนต่อยามากขึ้น ดังนั้นการค้นหายาต้าน

มาเลเรียชนิดใหม่และการค้นหาเป้าหมายใหม่ทางชีวเคมีเพื่อทำลายปรสิตจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง มีสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลหลายชนิดที่มีฤทธิ์ยับยั้ง *Plasmodium falciparum* (2) ซึ่งส่วนมากจะแยกได้จากฟองน้ำ สารเหล่านี้ได้แก่ halichondramide, swinholidide A และ jaspamide เป็นต้น



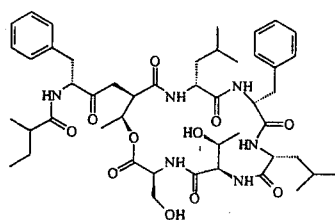
ฤทธิ์ต้านวัณโรค

ในปัจจุบันจะพบผู้ป่วยวัณโรคเพิ่มมากขึ้น พร้อมกับการระบาดของโรคเอดส์ ที่เป็นเช่นนี้ เนื่องจากเชื้อวัณโรค *Mycobacterium tuberculosis* ซึ่งเป็นเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยโรคเอดส์ มีความทนต่อยาต้านวัณโรคเพิ่มมากขึ้น ผู้ป่วย

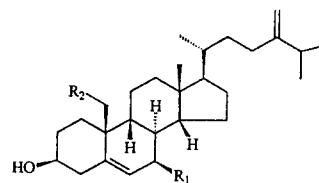
โรคเอดส์จะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรคได้สูงกว่าคนปกติมากกว่า 100 เท่า เชื้อวัณโรคสามารถแพร่กระจายได้ง่ายทางอากาศ ดังนั้นจึงเป็นโรคที่อันตรายมาก ในปี ค.ศ. 1999 มีผู้ป่วยวัณโรคเพิ่มขึ้นอีก 90 ล้านคน และ 30 ล้านคนเสียชีวิตด้วยโรคนี้ ถึงแม้ว่าจะได้จะได้รับการรักษาด้วยยาที่มีประสิทธิภาพสูงมากก็ตาม ที่เป็นเช่นนี้

เพราะเชื้อวัณโรคสามารถทนต่อยาได้หลายชนิด ดังนั้นจึงต้องพยายามค้นหาใหม่ที่มีประสิทธิภาพดีขึ้น (22) ท้องทะเลก็เป็นอีกแหล่งหนึ่งที่มีความหลากหลายทางชีวภาพและเป็นแหล่งของสารต้านวัณโรคชนิดใหม่ที่น่าสนใจ ซึ่งอาจเป็นสารต้นแบบที่นำไปสังเคราะห์เป็นยาได้ เช่น สาร kahalalide A (22) เป็น polypeptides ที่แยกได้จากหอย *Elysia rufescens* สามารถยับยั้ง *M. tuberculosis* ได้ถึงร้อยละ 83 ที่ความเข้มข้น 12 $\mu\text{g/ml}$ สาร litosterol, nephalsterols B และ C จัดเป็น C19-hydroxysteroids ที่แยกได้จาก *Nephthea sp.* โดยพบว่าหมู่ไฮดรอกซิลที่ตำแหน่งที่ 7 ของสาร nephalsterol-B นั้นจะทำให้ฤทธิ์ต้านวัณโรคลดลง ดังนั้น litosterol และ nephalsterol-C จึงออกฤทธิ์ต้านวัณโรคได้ดีและมีความเป็นพิษต่ำมาก มันจึงเป็นสารที่น่าสนใจที่จะนำไปพัฒนาเป็นยาได้ สาร puupehenone และ 15-cyanopuupehenone เป็น natural sesquiterpene-shikimate derived metabolites ที่แยกได้จากฟองน้ำพวก *Verongida* สารทั้งสองชนิดนี้มี quinone-methide system ใน ring D ที่จำเป็นต่อการออกฤทธิ์ยับยั้ง *M. tuberculosis* สำหรับ 15-cyanopuupehenone

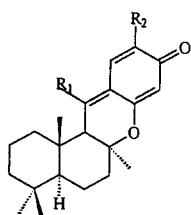
ซึ่งมีหมู่ cyano อยู่ที่ตำแหน่ง 15 นั้น จะมีความเป็นพิษต่ำ สาร 11-hydroxyaerotherionin และ 11-oxo-12-*epi*-hydroxyaerotherionin มีฤทธิ์ต้านวัณโรค ในขณะที่ 11-oxoaerotherionin ไม่มีฤทธิ์ แม้ว่าสารทั้ง 3 ชนิดนี้จะเป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ ที่แยกได้จากฟองน้ำพวก *Verongida* และมีโครงสร้างหลักเป็น brominated spirocyclohexadienylisoxazolines เช่นเดียวกันก็ตาม นั่นคือ การเติมหมู่ไฮดรอกซิล ที่ตำแหน่ง 11 หรือ 12 มีความจำเป็นต่อการแสดงฤทธิ์ และการมี isoxazoline อยู่ในโมเลกุลก็ช่วยให้ฤทธิ์เพิ่มขึ้นด้วย สารต้านวัณโรคชนิดอื่นที่น่าสนใจ ได้แก่ elisabetholide และ amphilectolide (23) จัดเป็นสารในกลุ่ม lactones ที่มีโครงสร้างใหม่ erogorgiaene และ 7-hydroxyerogorgiaene (24) จัดเป็นสารพวก serrulatane-based diterpenes หรือที่เรียกกันว่า bifloranes ล้วนแยกได้จากประการัง *Pseudopterogorgia elisabethae* จากตัวอย่างที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลจะเป็นอีกแหล่งหนึ่งที่สำคัญในการค้นหาและพัฒนาายาต้านวัณโรคที่สามารถกำจัดเชื้อวัณโรคที่ดื้อยาได้



Kahalalide A



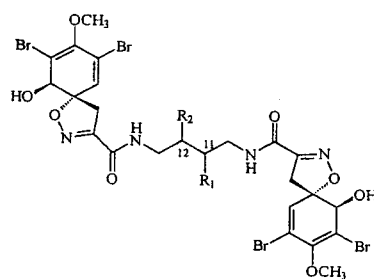
	R ₁	R ₂
Litosterol	H	OH
Nephalsterol B	OH	OH
Nephalsterol C	Oac	OH



Puupehenone

15-Cyanopuupehenone

	R ₁	R ₂
Puupehenone	H	OH
15-Cyanopuupehenone	CN	OH

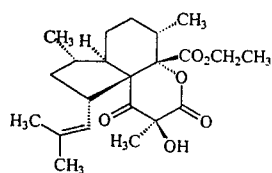


11-Hydroxyaerthionin

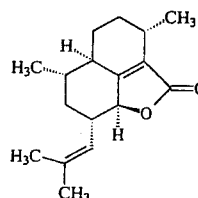
11-Oxo-12-*epi*-hydroxyaerthionin

11-Oxoerthionin

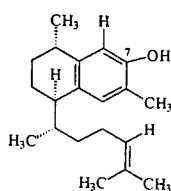
	R ₁	R ₂
11-Hydroxyaerthionin	H	OH
11-Oxo-12- <i>epi</i> -hydroxyaerthionin	OH	=O
11-Oxoerthionin	H	=O



Elisabetholide



Ergorgiaene

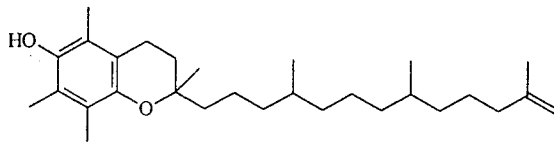


7-Hydroxyergorgiaene

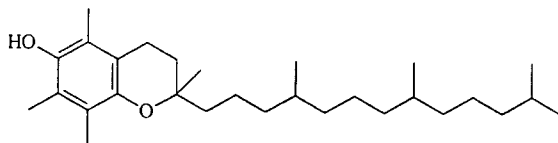
ฤทธิ์ต้านออกซิแดนซ์

การเกิด oxidative stress ในเซลล์ร่างกายมนุษย์จะเป็นสาเหตุของความชรา และโรคต่าง ๆ ที่เกิดจากความเสื่อมของเซลล์ เช่น หัวใจวาย เบาหวาน และมะเร็ง เป็นที่ทราบกันดีว่าวิตามินอี และวิตามินซี เป็นสารต้านออกซิแดนซ์ที่นิยมใช้กันมาก ทั้งนี้ก็ยังคงมีการค้นคว้าหาสาร

ต้านออกซิแดนซ์ชนิดอื่นอีก เช่น สาร α -tocomonoenol (25) ที่แยกได้จากไขปลาเซลมอน *Oncorhynchus keta* มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับ α -tocopherol โดยมีส่วนของโครงสร้างที่เป็น benzopyranol (chromanol) electrophore เหมือนกันซึ่งจะมีผลต่อการออกฤทธิ์ต้านออกซิแดนซ์



α -Tocomonoenol



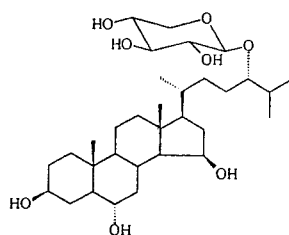
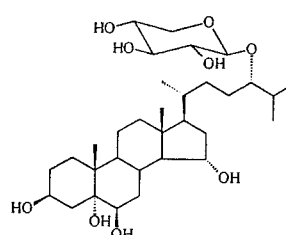
α -Tocopherol

ฤทธิ์ต้านมะเร็ง

เนื่องจากมะเร็งเป็นโรคร้ายแรงชนิดหนึ่งที่ยากต่อการรักษา นักวิทยาศาสตร์จึงพยายามค้นหาสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง โดยมีการทดสอบฤทธิ์ต้านมะเร็งเบื้องต้นด้วยวิธีต่าง ๆ และพบว่าสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งโรหะเล หรือยับยั้งการแบ่งตัวของไข่มะเร็งทะเล จะมีโอกาสแสดงฤทธิ์เป็นสารต้านมะเร็ง (26) นอกจากนี้ยังมีการนำเทคนิค high throughput screening มาทดสอบหาสารที่มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งชนิด

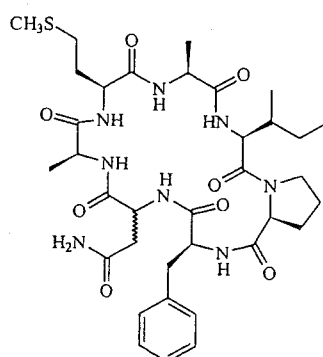
ต่าง ๆ อีกด้วย ซึ่งวิธีการนี้จะช่วยลดระยะเวลาและค่าใช้จ่ายในการค้นหาสารที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง

สาร rathbuniosides R_1 และ R_2 (27) เป็น steroidal 24-O-xylosides ที่แยกได้จากปลาดาว *Asterias rathbun* มีฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของไข่มะเร็งทะเล *Strongylocentrotus intermedius* เป็นที่น่าสังเกตว่าโครงสร้างทางเคมีของสารทั้งสองชนิดนี้เป็น polyhydroxylated steroids ซึ่งน่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ต้านมะเร็ง

Rathbunioside R₁Rathbunioside R₂

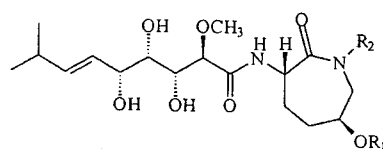
มีสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากฟองน้ำหลายชนิดที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งและมีแนวโน้มสูงมากที่จะพัฒนาไปเป็นยาต้านมะเร็ง เช่น phakellistatin 5 เป็น cyclic peptides ที่แยกได้จากฟองน้ำ *Phakellia costada* มีฤทธิ์

ยับยั้งเซลล์มะเร็งในมนุษย์ได้ดีมาก เช่น มะเร็งรังไข่ ต่อมลูกหมาก และลำไส้ใหญ่ ปัจจุบันนำมาสังเคราะห์ทางเคมีและดัดแปลงโมเลกุลเพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและฤทธิ์ต้านมะเร็ง (28)

Phakellistatin 5, *Cyclo*-(Phe-L-Asn-Ala-Met-Ala-Ile-Pro)

สาร bengamide Y และ Z (29) เป็นสารพวก heterocycles ที่แยกได้จากฟองน้ำ

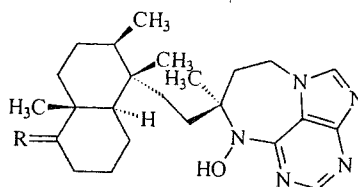
Jaspis sp. มีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งในมนุษย์ได้หลายชนิด



	R ₁	R ₂
Bengamide Y	H	H
Bengamide A	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	H
Bengamide Z	H	CH ₃

สาร asmarines A และ B (30) เป็น
สารที่มีไนโตรเจนอยู่ในโมเลกุล แยกได้จากฟองน้ำ

Raspailia sp.

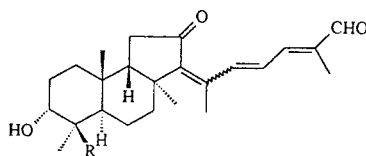


Asmarine A $R = CH_2$

Asmarine B, 5-epi $R = CH_2$

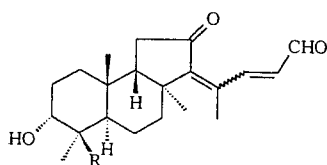
สาร aurorals 1 ถึง 4 (31) เป็นสารพวก
sesterterpenes ที่จัดอยู่ใน isomalabaricane-
type terpenoids ที่มี primary alcohol ที่
ตำแหน่ง 4 ซึ่งมีผลต่อการออกฤทธิ์ต้านเซลล์
มะเร็งผิวหนังในมนุษย์ epidermoid human

carcinoma KB cells โดยที่ aurorals 1 และ
2 มีฤทธิ์ดีกว่า aurorals 3 และ 4 ซึ่งมีฤทธิ์
ปานกลางเท่านั้น สารเหล่านี้แยกได้จากฟองน้ำ
Rhabdastrella globostellata



Auroral 1 $R = CH_2OH, \Delta^{13} = Z$

Auroral 2 $R = CH_2OH, \Delta^{13} = E$

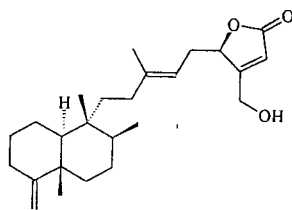


Auroral 3 $R = CH_2OH, \Delta^{13} = Z$

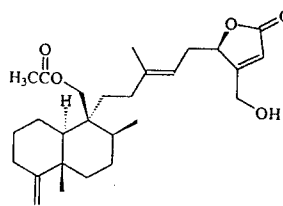
Auroral 4 $R = CH_2OH, \Delta^{13} = E$

สาร thorectandrols A และ B (32) เป็น
sesquiterpenes ที่มี exocyclic double
bond อยู่ติดกับ bicyclic ring และมี butenolide

moiety อยู่ในโมเลกุล สารทั้งสองชนิดนี้แยกได้
จากฟองน้ำ *Thorectandra* sp. มีฤทธิ์ยับยั้ง
มะเร็งผิวหนังและมะเร็งเต้านมในมนุษย์



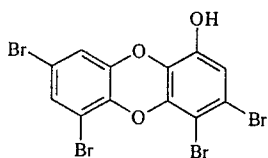
Thorectandrol A



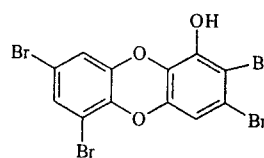
Thorectandrol B

สาร spongiadioxins A และ B (33) เป็น polybrominated diphenyl ethers ที่แยกได้จากฟองน้ำ *Dysidea dendyi* มีฤทธิ์ยับยั้ง mouse Ehrlich carcinoma cells ที่

ED₅₀ 29 และ 15.5 µg/ml ตามลำดับ แต่เมื่อไม่นานมานี้พบว่าสารในกลุ่ม polybrominated diphenyl ethers นั้นถูกสร้างจากสาหร่ายสีเขียวแกมน้ำเงินที่อาศัยอยู่ร่วมกับฟองน้ำ



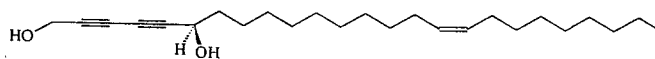
Spongiadioxin A



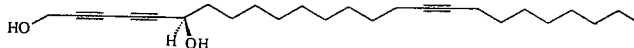
Spongiadioxin B

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่าสารต้านมะเร็งจากทะเลส่วนมากมักจะมีโครงสร้างเป็น terpenes, peptides และ heterocycles ที่มีไนโตรเจนอยู่ในโมเลกุล อย่างไรก็ตามยังมีการ

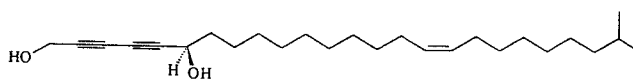
ค้นพบสารในกลุ่ม alcohols อีก เช่น strongylodiols A ถึง C (34) ซึ่งจัดเป็นสารพวก long-chain acetylenic alcohols ซึ่งแยกได้จากฟองน้ำในสกุล *Strongylophora*



Strongylodiol A



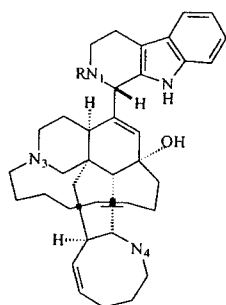
Strongylodiol B



Strongylodiol C

สารต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (antiangiogenic agent) มีฤทธิ์ต้านมะเร็งได้ เพราะมะเร็งจะเพิ่มจำนวนได้เมื่อมีเส้นเลือดมาหล่อเลี้ยงในบริเวณนั้น สาร *N*-methyl-*epi*-

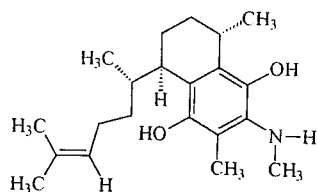
manzamine D และ *epi*-manzamine D (35) เป็นสารในกลุ่มของ indole alkaloids ที่มีฤทธิ์ต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ สารเหล่านี้แยกได้จากฟองน้ำชนิดหนึ่งบริเวณเกาะ Palau



N-Methyl-*epi*-manzamine D R = CH₃
epi-Manzamine D R = H

นอกจากฟองน้ำซึ่งเป็นสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังในทะเลที่สามารถผลิตสารต้านมะเร็งได้แล้ว ก็ยังมีสิ่งมีชีวิตชนิดอื่นอีกที่สามารถสร้างสารต้านมะเร็งได้ เช่น sea cucumber *Pentamera calcigera* จะสร้างสาร calcigerosides B, C₁ และ C₂ (36) ซึ่งจัดเป็นสารพวก monosulfated triterpene glycosides สัตว์ทะเลจำพวกเพรียงหัวหอม *Sidnyum turbinatum* จะผลิต

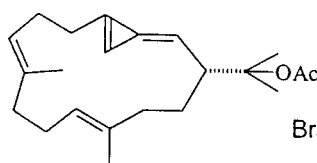
สาร sulfated alkanes บางชนิดที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง (37) ปะการังอ่อน *Pseudopterogorgia elisabethae* ผลิตสาร elisabethamine (38) ซึ่งเป็น diterpene alkaloids ที่มีโครงสร้างหลักเป็น serrulatane type skeleton ที่มี methyl amino group สารชนิดนี้แสดงฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งปอดและมะเร็งต่อมลูกหมากได้ปานกลาง



Elisabethamine

ปะการังอ่อน *Nephthea brassica* (39) สร้างสาร brassicolene ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม

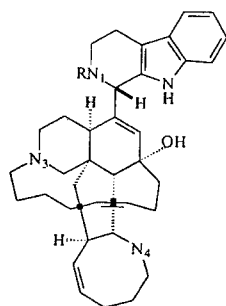
diterpenoids มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว P388 ได้ดี



Brassicolene

สารต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (antiangiogenic agent) มีฤทธิ์ต้านมะเร็งได้ เพราะมะเร็งจะเพิ่มจำนวนได้เมื่อมีเส้นเลือดมาหล่อเลี้ยงในบริเวณนั้น สาร *N*-methyl-*epi*-

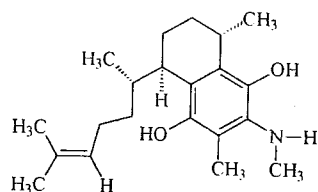
manzamine D และ *epi*-manzamine D (35) เป็นสารในกลุ่มของ indole alkaloids ที่มีฤทธิ์ต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ สารเหล่านี้แยกได้จากฟองน้ำชนิดหนึ่งบริเวณเกาะ Palau



N-Methyl-*epi*-manzamine D R = CH₃
epi-Manzamine D R = H

นอกจากฟองน้ำซึ่งเป็นสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังในทะเลที่สามารถผลิตสารต้านมะเร็งได้แล้ว ก็ยังมีสิ่งมีชีวิตชนิดอื่นอีกที่สามารถสร้างสารต้านมะเร็งได้ เช่น sea cucumber *Pentamera calcigera* จะสร้างสาร calcigerosides B, C₁ และ C₂ (36) ซึ่งจัดเป็นสารพวก monosulfated triterpene glycosides สัตว์ทะเลจำพวกเพรียงหัวหอม *Sidnyum turbinatum* จะผลิต

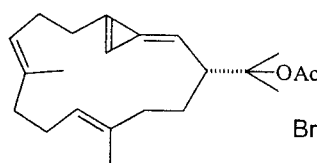
สาร sulfated alkanes บางชนิดที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง (37) ปะการังอ่อน *Pseudopterogorgia elisabethae* ผลิตสาร elisabethamine (38) ซึ่งเป็น diterpene alkaloids ที่มีโครงสร้างหลักเป็น serrulatane type skeleton ที่มี methyl amino group สารชนิดนี้แสดงฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งปอดและมะเร็งต่อมลูกหมากได้ปานกลาง



Elisabethamine

ปะการังอ่อน *Nephtea brassica* (39) สร้างสาร brassicolene ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม

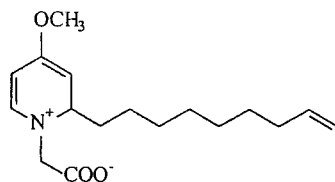
diterpenoids มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว P388 ได้ดี



Brassicolene

สาร montipyrindine (40) จัดเป็น pyridinium alkaloid ที่แยกได้จากปะการัง *Montipora* sp. สารที่มีลักษณะโครงสร้างทางเคมีเช่นนี้มักพบในฟองน้ำ แต่ก็มักพบได้บ้างใน

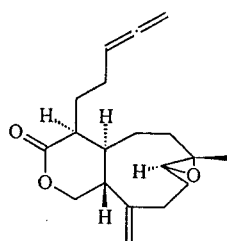
ปะการังซึ่งจะมีในปริมาณน้อยเท่านั้น สารชนิดนี้มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งปอด รังไข่ และลำไส้ใหญ่ ในมนุษย์



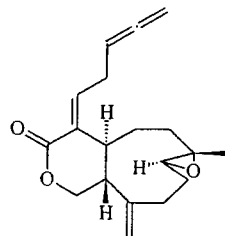
Montipyrindine

ปะการัง *Acalycigorgia inermis* ผลิตสาร acalycixeniolides C ถึง F (41) ซึ่งจัดเป็นสารในกลุ่ม xenicane diterpenoids ที่มีฤทธิ์

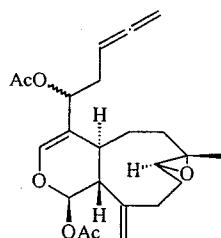
ยับยั้งการแบ่งตัวของไข่ม่อนทะเล และเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวในมนุษย์



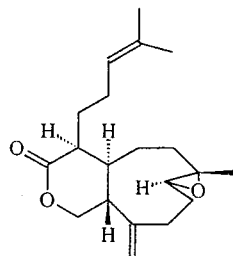
Acalycixeniolide C



Acalycixeniolide D



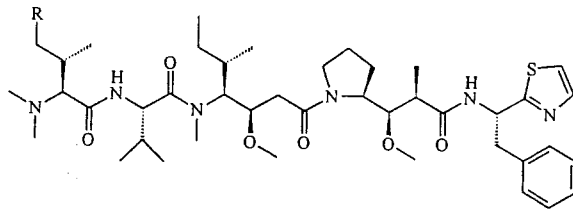
Acalycixeniolide E



Acalycixeniolide F

Me₂Val ใน dolastatin 10 สาร symplostatin 1 มีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ดีแต่น้อยกว่า dolastatin 10 และ *N,N*-dimethylamino acid residue ในโมเลกุลก็เป็นส่วนสำคัญในการออกฤทธิ์ต้านมะเร็ง อย่างไรก็ตาม

symplostatin 1 ก็ยังมีความเป็นพิษสูงเมื่อนำไปทดลองใช้ในสิ่งมีชีวิต โดยจะทำลายเยื่อทางเดินอาหาร ตับ และเนื้อเยื่อบริเวณที่ฉีดสารเข้าไป ดังนั้นจึงต้องมีการพัฒนาโครงสร้างของสารในกลุ่มนี้ต่อไปเพื่อลดความเป็นพิษที่เกิดขึ้น



Dolastatin 10

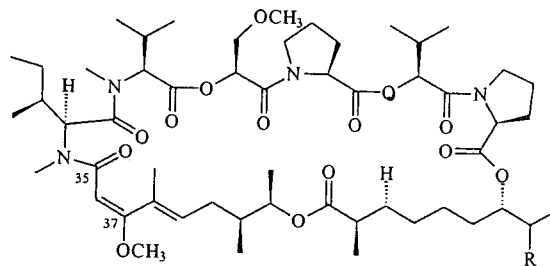
R = H

Symplostatin 1

R = CH₃

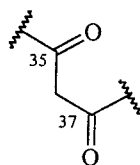
สำหรับยีสี่เขี้ยวแถมน้ำเงินอีกชนิดหนึ่งที่น่าสนใจคือ *Lyngbya majuscula* ผลิตสาร lyngbyastatin 2 และ norlyngbyastatin 2 (45) ซึ่งจัดเป็นสารพวก cyclic depsideptides ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง human colon adenocarcinoma cell line (LoVo) และ human nasopharyngeal

carcinoma cell line (KB) ทั้งนี้ lyngbyastatin 2 จะออกฤทธิ์ได้ดีกว่า norlyngbyastatin 2 เนื่องจากส่วนของ enol ether ในโมเลกุลของ lyngbyastatin 2 ความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ต้านมะเร็ง



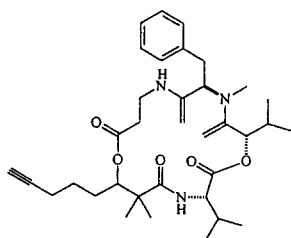
Lyngbyastatin 2

R = H

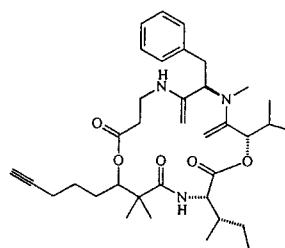


ต่อมาพบว่า สาหร่ายสีเขียวแกมน้ำเงิน *Lyngbya majuscula* ยังสามารถผลิตสาร yanucamides A และ B ซึ่งจัดเป็นสารพวก depsipeptides ที่มีฤทธิ์ฆ่าไรทะเล ซึ่งมีแนวโน้มว่าสารทั้งสองชนิดนี้น่าจะออกฤทธิ์ต้านมะเร็งได้ นอกจากนี้ยังพบว่าสาหร่ายสีเขียวแกมน้ำเงิน

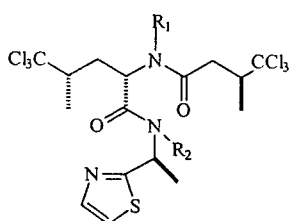
น้ำเงินชนิดนี้ยังสามารถสร้างสาร polychlorinated metabolites ได้อีก 3 ชนิด คือ pseudodysidenin, dysidenamide และ nordysidenin รวมทั้งสาร lipopeptides อีก 1 ชนิด คือ dragonamide (47) ซึ่งล้วนมีฤทธิ์ต้านมะเร็งทั้งสิ้น



Yanucamide A



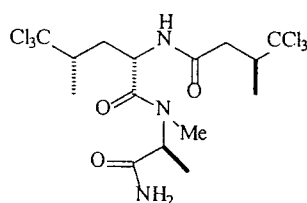
Yanucamide B



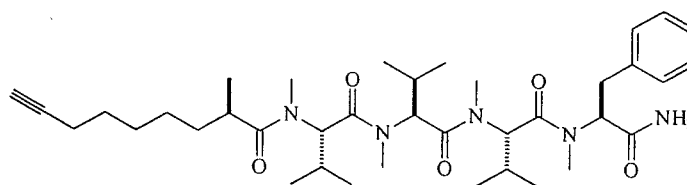
Pseudodysidenin

 $R_1 = H$ $R_2 = CH_3$

Nordysidenin

 $R_1 = H$ $R_2 = H$ 

Dysidenamide



Dragonamide

สรุป

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่าสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลเป็นแหล่งทรัพยากรธรรมชาติแหล่งใหม่ที่อาจได้มาซึ่งยาใหม่ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ และครอบคลุมโรคติดเชื้อที่ดื้อยาหลายชนิด ได้แก่ โรคติดเชื้อแบคทีเรีย รา ไวรัส มาเลเรีย และ วัณโรค รวมทั้งโรคมะเร็งที่ได้คร่าชีวิตมนุษย์ไปเป็นจำนวนมาก ทั้งนี้สาร

ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลบางชนิดยังมีฤทธิ์ต้านออกซิแดนซ์และฤทธิ์ต้านอักเสบอีกด้วย ซึ่งข้อดีเหล่านี้ทำให้มีนักวิจัยหลายท่านเริ่มให้ความสนใจกับท้องทะเล ซึ่งเป็นแหล่งของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติชนิดใหม่ที่มีศักยภาพเป็นยาใหม่

คำขอบคุณ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่ให้การสนับสนุน

เอกสารอ้างอิง

1. Fenical W. (1997) New pharmaceuticals from marine organisms. *Trends Biotechnol.* 15 (9) : 339-341.
2. Attaway D.H., and Zaborsky O.R. (1993) *Marine biotechnology: Pharmaceutical and bioactive natural products*. vol. 1. pp. 1-30. New York and London : Plenum Press.
3. Motzer R., Scher H., Bajorin D., and et al. (1990) Phase II trial of didemnin B in patients with advanced renal cell carcinoma. *Invest. New Drugs*, 8 : 391-392.
4. Pettit G.R. (1991) Isolation and structure of bryostatins 14 and 15. *Tetrahedron*, 47: 3601-3610.
5. Pettit G.R. (1987) The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent, dolastatin 10. *J. Am. Chem. Soc.* 109 : 6883.
6. Christophersen C. (1983) *Marine Natural Products*. pp. 259-286. San Diego : Academic Press.
7. Hay M.E., and Fenical W. (1988) Marine plant-herbivore interactions : The ecology of chemical defense. *Annu. Rev. Ecol. Syst.*, 19 : 111-145.
8. Capon R.J., Miller M., and Rooney F. (2001) Mirabilin G : A new alkaloid from a Southern Australian marine sponge, *Clathria* species. *J. Nat. Prod.*, 64 : 643-644.
9. McNally M., and Capon R.J. (2001) Phorbacin B and C : Novel diterpenes from a Southern Australian marine sponge, *Phorbas* species. *J. Nat. Prod.*, 64 : 645-647.
10. Tsuda M., Sakuma Y., and Kobayashi J. (2001) Suberedamines A and B, new bromotyrosine alkaloids from a sponge *Suberea* species. *J. Nat. Prod.*, 64 : 980-982.
11. Cho K.W., Lee H., Rho J., and et al. (2001) New lactone-containing metabolites from a marine-derived bacterium of the genus *Streptomyces*. *J. Nat. Prod.*, 64 : 664-667.
12. Chen Y., Killday K.B., McCarthy P.J., and et al. (2001) Three new peroxides from the sponge *Plakinastrella* species. *J. Nat. Prod.*, 64 : 262-264.
13. Nicholas G.M., Hong T.W., Molinski T.F., and et al. (1999) Oceanapiside, and antifungal bis- α,ϕ -amino alcohol glycoside from the marine sponge *Oceanapia phillipensis*. *J. Nat. Prod.*, 62 : 1678-1681.
14. Vuong D., Capon R.J., Lacey E., et al. (2001) Onnamide F : A new nematocide from

- a southern Australian marine sponge, *Trachycladus laevispirulifer*. *J. Nat. Prod.*, 64 : 640-642
15. Lednicer D., and Narayanan V.L. (1992) *Natural Products as antiviral agents*. pp. 223-238. New York : Plenum Press.
 16. Mitchell S.S., Faulkner D.J., Rubins K., and et al. (2000) Dolastatin 3 and two novel cyclic peptides from a Palauan collection of *Lyngbya majuscula*. *J. Nat. Prod.*, 63 : 279-282.
 17. Bokesch H.R., Pannell L.K., McKee T.C., and et al. (2000) Coscinamides A, B and C, three new bis indole alkaloids from the marine sponge *Coscinoderma* sp. *J. Nat. Prod.*, 41 : 6305-6308.
 18. Rashid M.A., Gustafson K.R., Cartner L.K., and et al. (2001) Microspinosamide, a new HIV-inhibitory cyclic depsipeptide from the marine sponge *Sidonops microspinosus*. *J. Nat. Prod.*, 64 : 117-121.
 19. Jacobson P.B., Marshall L.A., Sunf A., and et al. (1990) Inactivation of human sinovial fluid phospholipase A₂ by the marine natural product manoalide. *Biochem. Pharmacol.*, 39 : 1557-1564.
 20. Marino S., Iorizzi M., Zollo F., and et al. (2000) new pyridinium alkaloids from a marine sponge of the genus *Spongia* with a human phospholipase A₂ inhibitor profile. *J. Nat. Prod.*, 63 : 322-326.
 21. Gianmni C., Debitus C., Lucas R., and et al. (2001) New sesquiterpene derivatives from the sponge *Dysidea* species with a selective inhibitor profile against human phospholipase A₂ and other leukocyte functions. *J. Nat. Prod.*, 64 : 612-615.
 22. El Sayed K.A., Bartyzel P., Shen X., and et al. (2000) Marine natural products as antituberculosis agents. *Tetrahedron*, 56 : 949-953.
 23. Rodriguez A.D., Ramirez C., Medina V., and et al. (2000) Novel lactones from *Pseudopterogorgia elisabethae* (Bayer). *Tetrahedron Lett.*, 41 : 5177-5180.
 24. Rodriguez A.D., and Ramirez C. (2001) Serrulatane diterpenes with antimycobacterial activity isolated from the West Indian Sea Whip *Pseudopterogorgia elisabethae*. *J. Nat. Prod.*, 64 : 100-102.
 25. Yamamoto Y., Maita N., Fujisawa A., and et al. (1999) A new vitamin E (α -tocomonoenol) from eggs of the Pacific salmon *Oncorhynchus keta*. *J. Nat. Prod.*, 1685-1687.
 26. Colegate S.M., and Molyneux R.J., (1993) *Bioactive natural products*. pp. 15-18. USA: CRC Press.
 27. Ivanchina N.V., Kicha A.A., Kalinovskiy A.I., and et al. (2001) New steroid glycosides

- from the starfish *Asterias rathbuni*. *J. Nat. Prod.*, 64 : 945-947.
28. Pettit G.R., Toki B.E., Xu J., and et al. (2000) Synthesis of the marine sponge cycloheptapeptide phakellistatin 5. *J. Nat. Prod.*, 63 : 22-28.
29. Groweiss A., Newcomer J.J., O'keefe B.R., and et al. (1999) Cytotoxic metabolites from an Australian collection of the sponge *Jaspis* species. *J. Nat. Prod.* 62 : 1691-1693.
30. Yosief T., Rudi A., and kashman Y. (2000) Asmarines A-F, novel cytotoxic compounds from the marine sponge *Raspailia* species. *J. Nat. Prod.*, 63 : 299-304.
31. Bourguet-Kondracki M., Longeon A., Debitus C., and et al. (2000) Cytotoxic isomalabaricane-type sesterterpenes from the new Caledonian marine sponge *Rhabdastrella globostellata*. *Tetrahedron Lett.*, 41 : 3087-3090.
32. Charan R.D., McKee T.C., and Boyd M.R. (2001) Thorectandrois A and B, new cytotoxic sesterterpenes from the marine sponge *Thorectandra* species. *J. Nat. Prod.*, 64 : 661-663.
33. Utkina N.K., Denisenko V.A., Scholokova O.V., and et al. (2001) Spongiadioxins A and B, two new polybrominated dibenzo-*p*-dioxins from an Australian marine sponge *Dysidea dendyi*. *J. Nat. Prod.*, 64 : 151-153.
34. Watanabe K., Tsuda Y., Yamane Y., and et al. (2000) Strongylodiols A, B and C, new cytotoxic acetylenic alcohols isolated from the Okinawan marine sponge of the genus *Strongylophora* as each enantiomeric mixture with a different ratio. *Tetrahedron Lett.*, 41 : 9271-9276.
35. Zhou B., Slebodnick C., Johnson R.K., and et al. (2000) New cytotoxic manzamine alkaloids from a Palaun sponge. *Tetrahedron*, 56 : 5781-5784.
36. Avilov S.A., Antonov A.S., Drozdova O.A., and et al. (2000) Triterpene glycosides from the Far-Eastern sea cucumber *Pentamera calcigera*. 1. Monosulfated glycosides and cytotoxicity of their unsulfated derivatives. *J. Nat. Prod.* , 63 : 65-71.
37. Aiello A., Carbonelli S., Fattorusso E., and et al. (2001) New bioactive sulfated metabolites from the Mediterranean tunicate *Sidnyum turbinatum*. *J. Nat. Prod.*, 64 : 219-221.
38. Ata. A., and Kerr R.G (2000) Elisabethamine : a new diterpene alkaloid from *Pseudopterogorgia elisabethae*. *Tetrahedron Lett.*, 41 : 5821-5825.
39. Duh C., Wang S., and Weng Y. (2000) Brassicolene, a novel cytotoxic diterpenoid from the Formosan soft coral *Nephthea brassica*. *Tetrahedron Lett.*, 41 : 1401-1403.
40. Alam N., Hong J., Lee C.O., and et al. (2001) Montipyridine, a new pyridinium alkaloid

- from the stony coral *Montipora species*. *J. Nat. Prod.*, 64 : 956-957.
41. Rho J., Lee H., Seo Y., and et al. (2000) New xenicane diterpenoids from the/ gorgonian *Acalycigorgia inermis*. *J. Nat. Prod.*, 63 : 254-257.
 42. Lindsay B.S., Christiansen H.C., and Copp B.R. (2000) Structural studies of cytotoxic marine alkaloids : synthesis of novel ring-E analogues of ascididemin and their in vitro and in vivo biological evaluation. *Tetrahedron*, 56 : 497-505.
 43. Kubota T., Tsuda M., and Kobayashi J. (2000) Amphidinolide V, novel 14-membered macrolide from marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. *Tetrahedron Lett.*, 41 : 713-716.
 44. Luesch H., Moore R.E., Paul V.J., and et al. (2001) Isolation of dolastatin 10 from the marine cyanobacterium *Symploca* species VP 642 and total stereochemistry and biological evaluation of its analogue symprostatin 1. *J. Nat. Prod.*, 64 : 907-910
 45. Luesch H., Yoshida W.Y., Moore R.E., and et al. (1999) Lyngbyastatin 2 and norlyngbyastatin 2, analogues of dolastatin G and nordolastatin G from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *J. Nat. Prod.*, 62 : 1702-1706.
 46. Sitachitta N., Williamson R.T., and Gerwick W.H. (2000) Yanucamides A and B, two new depsipeptides from an assemblage of the marine cyanobacteria *Lyngbya majuscula* and *Schizothrix* species. *J. Nat. Prod.*, 63 : 197-200.
 47. Jimenez J.I., and Scheuer P.J. (2001) New lipopeptides from the Caribbean cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *J. Nat. Prod.*, 64 : 200-203.