

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของน้ำพิษแมงป่อง: หัวข้อปัจจุบันและการประยุกต์ใช้

ศุภโชค ชนสารกุล¹ พิมพ์สุวิทย์ ยอดศิริ¹ อุไรรัตน์ มุ่งมณฑลศิลป์² ยุทธการ แสงกุล⁵ Rima Erviana⁵

ประเพ็ญพัทธ์ศิริ รัชษา^{3,4,*} ศักดา ดาดวง^{3,4,*}

¹ หลักสูตรเภสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

² หลักสูตรวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาชีวเวชศาสตร์ คณะบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³ ศูนย์วิจัยโปรตีนและโปรตีโอมิกส์เพื่อการพาณิชย์และอุตสาหกรรม (ProCCDI) มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประเทศไทย

⁴ สาขาเภสัชเวทและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

⁵ หลักสูตรปรัชญาดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชาวิจัยและพัฒนาเภสัชภัณฑ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันการศึกษาด้านชีวโมเลกุลจากองค์ประกอบภายในของสัตว์ อาทิ โปรตีน เอนไซม์ คาร์โบไฮเดรต เปปไทด์ กรดนิวคลีอิก ดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอ มีแนวโน้มเติบโตมากขึ้น โดยเฉพาะการศึกษาองค์ประกอบน้ำพิษจากสัตว์ซึ่งมีฤทธิ์ทางยาและเป้าหมายที่ค่อนข้างหลากหลาย ดังนั้นการศึกษาน้ำพิษจึงมีความสำคัญและเป็นประโยชน์อย่างมากในการพัฒนาใช้ทางการแพทย์และเภสัชกรรม ปัจจุบันมีการพัฒนาจากน้ำพิษของสัตว์และได้รับการยอมรับจากองค์กรอาหารและยาสหรัฐอเมริกา เช่น ยา Captopril ซึ่งคัดแปลง teropride จากน้ำพิษงู (*Bothrops jararaca*) สำหรับใช้รักษาโรคความดันโลหิตสูง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาองค์ประกอบภายในน้ำพิษของแมงป่องและพบว่า เปปไทด์จากน้ำพิษแมงป่องมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย อาทิ ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย ฤทธิ์ต้านเชื้อรา ฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัส ฤทธิ์ต้านเชื้อปรสิต ฤทธิ์ต้านมะเร็ง ฤทธิ์ต้านการอักเสบ และฤทธิ์ในการปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน ยกตัวอย่างเช่น เปปไทด์ chlorotoxin จากน้ำพิษแมงป่อง Deathstalker (*Leiurus quinquestriatus*) ถูกใช้ในการรักษาเนื้องอกในสมองและไขสันหลัง (glioma) ซึ่งขณะนี้อยู่ระหว่างการศึกษาดังกล่าวมาข้างต้นจะเห็นว่าเปปไทด์จากน้ำพิษแมงป่องนั้นมีคุณสมบัติประโยชน์มากมายและเหมาะแก่การใช้เป็นต้นแบบในการพัฒนาเป็นยาในอนาคต ดังนั้นหลักฐานงานวิจัยที่เกี่ยวกับองค์ประกอบสำคัญในน้ำพิษแมงป่อง ฤทธิ์ทางเภสัชกรรม และกลไกการออกฤทธิ์ จึงได้รับการรวบรวมไว้ให้เป็นปัจจุบัน เพื่อให้ง่ายต่อการศึกษาและนำไปพัฒนาต่อยอดในอนาคต

คำสำคัญ: น้ำพิษจากแมงป่อง เปปไทด์ ฤทธิ์ต้านเชื้อจุลินทรีย์ ฤทธิ์ต้านมะเร็ง

รับบทความ: 2 พฤศจิกายน 2564 แก้ไข: 20 ธันวาคม 2564 ตอรับ: 24 ธันวาคม 2564

*ผู้รับผิดชอบบทความ

ศักดา ดาดวง

สาขาเภสัชเวทและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, จังหวัดขอนแก่น, ประเทศไทย 40002

โทร: +66 (43) 220-378

อีเมล: sakdad@kku.ac.th

Pharmacological Activity of Scorpion Venom: Updating and Application

Supachot Thanasarakul¹ Pimsuji Yodsiri¹ Urairat Mongmonsin² Yutthakan Saengkun⁵

Rima Erviana⁵ Prapenpuksiri Rungsa³ Sakda Daduang^{3,4,*}

¹ Doctor of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical sciences, Khon Kaen University, Thailand

² Department of Biomedical Sciences, Faculty of Graduate school, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

³ Protein and Proteomics Research Center for Commercial and Industrial Purposes (ProCCI), Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

⁴ Division of Pharmacognosy and Toxicology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

⁵ Doctor of Philosophy Program in Research and Development in Pharmaceuticals

Abstract

The study of biomolecules from the components of animals include proteins, enzymes, carbohydrates, peptides, nucleic acids, DNA and RNA have become a hot spot in recent years. Among the venomous animals, venom from scorpions exhibits broad pharmaceutical activities with varieties of targets. Therefore, scorpion venom becomes important and useful for the development of medical and pharmaceutical uses. Recently, drugs based on animal venoms are currently being developed and accepted by the US Food and Drug Administration, such as Captopril (modified teropride from *Bothrops jararaca*) for the treatment of high blood pressure. Many studies reported that the isolated peptides from scorpion venom showed a variety of bioactivities such as antibacterial, antifungal, antiviral, anti-parasite, anti-cancer, anti-inflammatory and immunomodulation. Therefore, peptides from scorpion venom become a new promising for development of many drugs in the future. The research evidence of pharmaceutical activities of scorpion venom, including its mechanisms have been reviewed and updated for further development to a new drug in the future.

Keywords: Scorpion venom, Peptides, Antimicrobial, Anti-cancer

Received: 2 November 2021, *Revised:* 20 December 2021, *Accepted:* 24 December 2021

*Corresponding author

Sakda Daduang

Division of Pharmacognosy and Toxicology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen

University, Khon Kaen, Thailand 40002 Tel: +66 (43) 220-378

E-mail: sakdad@kku.ac.th

บทนำ

น้ำพิษจากสัตว์เป็นแหล่งของสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพมากมาย องค์ประกอบของน้ำพิษประกอบด้วยสารอินทรีย์และสารอนินทรีย์ ในรายงานการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาพบว่า เปปไทด์จากน้ำพิษของสัตว์มีฤทธิ์และเป้าหมายที่หลากหลายซึ่งสามารถจับกับช่องผ่านไอออน (ion channel) จับกับตัวรับหรือเอนไซม์ที่อยู่ภายในเซลล์ จับกับสารต่าง ๆ ภายในเซลล์ เช่น ดีเอ็นเอ อาร์เอ็นเอ และมีผลต่อเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ได้

แมงป่อง (scorpions) จัดเป็นสัตว์ขาปล้องประเภทแมง (arachnid) และมีต่อมน้ำพิษอยู่ สารที่เป็นองค์ประกอบภายในน้ำพิษ สามารถแบ่งออกเป็นสองส่วนที่เป็นโปรตีน เช่น เอนไซม์ สายเปปไทด์ต่าง ๆ และส่วนที่ไม่ใช่โปรตีน เช่น ไขมัน น้ำเมือก นิวคลีโอไทด์ ฮิสตามีน สำหรับเปปไทด์ทำหน้าที่หลักเป็นสารพิษต่อระบบประสาท (neurotoxin) โดยเปปไทด์จะมีผลยับยั้งการทำงานของช่องผ่านไอออน ทั้งช่องผ่านไอออนโซเดียม (sodium channel) ช่องผ่านไอออนโพแทสเซียม (potassium channel) ช่องผ่านไอออนคลอไรด์ (chloride channel) ช่องผ่านไอออนแคลเซียม (calcium channel) ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ แม้ว่าแมงป่องจะเป็นสัตว์พิษและน้ำพิษมีความเป็นอันตรายต่อมนุษย์ แต่จากการศึกษาองค์ประกอบและฤทธิ์ทางชีวภาพของน้ำพิษแมงป่องพบว่า มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่เป็นประโยชน์มากมาย ในรายงานการศึกษาก่อนหน้าพบว่า เปปไทด์จากน้ำพิษแมงป่องมีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งแต่ไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติ รวมถึงเปปไทด์จากแมงป่องหลายสายพันธุ์

สามารถต้านเชื้อจุลินทรีย์ (antimicrobial peptide: AMPs) ครอบคลุมทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เชื้อรา ไวรัสและปรสิต เปปไทด์บางชนิดสามารถครอบคลุมเชื้อดื้อยาได้ เช่น Pantinin-1 จากน้ำพิษแมงป่องจักรพรรดิ (*Pandinus imperator*) ซึ่งมีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก เชื้อรา และเชื้อแบคทีเรียดื้อยา (MRSA)³ ดังนั้นการศึกษาน้ำพิษจากสัตว์จึงมีความสำคัญและเป็นประโยชน์อย่างมากต่อการพัฒนาและประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์และทางเภสัชกรรม ไม่ว่าจะเป็นการพัฒนาเป็นเภสัชภัณฑ์หรือใช้ในการบรรเทารักษาโรค

แมงป่องและน้ำพิษของแมงป่อง

ลักษณะทั่วไปของแมงป่อง

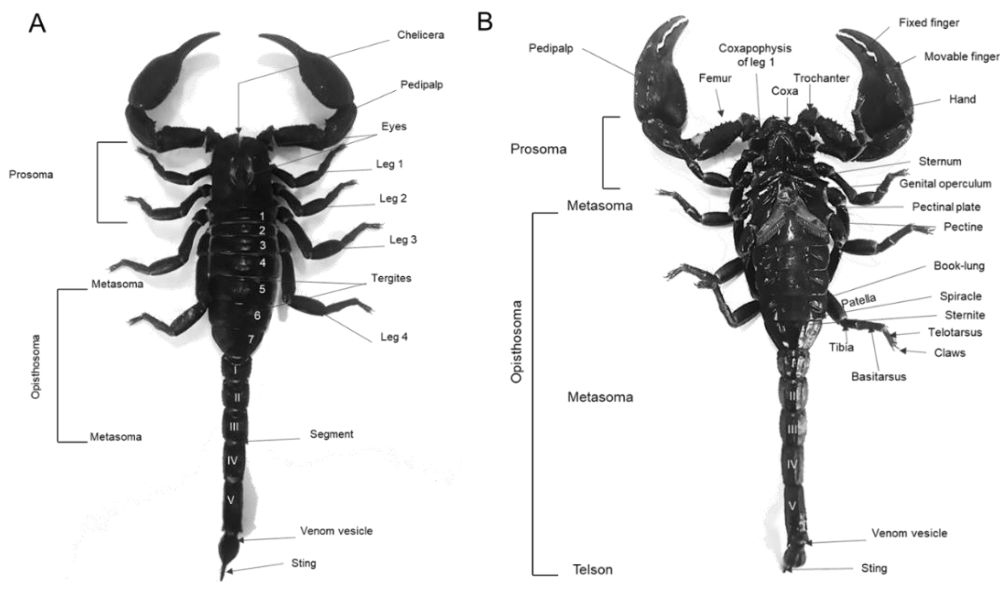
แมงป่อง เป็นสัตว์ขาปล้องจัดอยู่ในชั้น (Class) Arachnida อันดับ (Order) Scorpionida หรือ Scorpiones ในปัจจุบันมีมากกว่า 1,500 สายพันธุ์ (Species)⁷ แมงป่องเป็นสัตว์พิษที่มีมาตั้งแต่สมัยโบราณ มีการค้นพบหลักฐานยืนยันฟอสซิลของแมงป่องที่มีอายุถึง 400 ล้านปี¹⁷ แมงป่องจึงเป็นสัตว์มีพิษที่เก่าแก่ที่สุดชนิดหนึ่ง นอกจากนี้แมงป่องยังเป็นสิ่งมีชีวิตที่สามารถปรับตัวได้ง่ายสามารถอยู่ได้ในทุกสภาพภูมิอากาศและทุกสภาพภูมิประเทศจึงพบได้เกือบทั่วโลก ยกเว้นในทวีปแอนตาร์กติกา

ลักษณะสัณฐานวิทยาของแมงป่อง

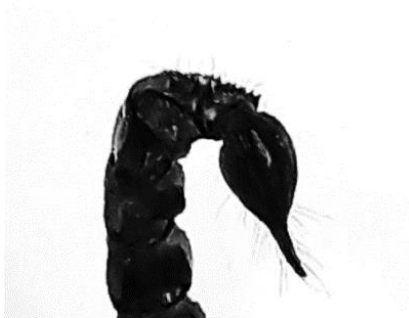
แมงป่องโดยทั่วไปมีขนาดตั้งแต่ 1-20 เซนติเมตร ขึ้นอยู่กับอายุและสายพันธุ์ของแมงป่อง ลักษณะสัณฐานวิทยาของแมงป่องมีรูปร่างแบน ลำตัวยาวเป็นปล้องโดยแบ่งออกเป็น 2 ส่วน ส่วนหัวติดกับอกเป็นส่วนเดียวกัน เรียกว่าโพ-

โซมา (prosoma) มีก้ามคล้ายก้ามปูขนาดใหญ่ (pedipalps หรือ pincers) ใช้สำหรับการจับเหยื่อ ส่วนถัดมาคือ โอปิสโทโซมา (opisthosoma) ประกอบด้วย มีโซโซมา (mesosoma) เป็นส่วนช่วงท้อง ลำตัวติดกัน มีขาเป็นปล้อง 4 คู่ ติดอยู่บริเวณท้องยาวออกไปเป็นหาง เรียกว่า เมตาโซมา (metasoma) เรียงยาวเป็นข้อปล้อง มี 5 ปล้องที่ปลายหางมีเหล็กไนเป็นอวัยวะสำหรับต่อย (stinger) มีลักษณะคล้ายเข็มซึ่งจะเชื่อมกับต่อมน้ำพิษ (venom gland) ตรงส่วนปลายหาง เรียกว่า ปล้องพิษ (telson) มีลักษณะพองกลม ปลายเรียวแหลม รูปร่างคล้ายกับหยดน้ำกลับหัว พบมีเส้นขน (hair) เล็ก ๆ จำนวนมากมายเพื่อรับรู้ความเคลื่อนไหวของอากาศ²¹ ดังแสดงในรูปที่ 1 และรูปที่ 2 แมงป่องมีลักษณะพิเศษแตกต่างจากสัตว์ขาปล้องชนิดอื่น คือ เปลือกสามารถเรืองแสงเมื่ออยู่ภายใต้แสงอุลตราไวโอเลต

แมงป่องเป็นสัตว์ที่รักความสงบไม่ชอบแสงสว่าง มักจะหลบซ่อนตัวอยู่ตามสถานที่มืดและชื้น นิสัยไม่ดุร้าย แต่ถ้าหากถูกรบกวนจะยกหางชูเพื่อขู่และป้องกันตัว ในธรรมชาติแมงป่องจะออกล่าเหยื่อในช่วงเวลากลางคืน เมื่อแมงป่องต่อยเหยื่อจะมีการหลั่งสารพิษออกมาจากต่อมพิษ โดยอาศัยกล้ามเนื้อในการบีบรัดเอาสารพิษออกมา^{5,7} พิษของแมงป่องจะทำให้เกิดการปวดหรือมีอาการอักเสบในบริเวณที่ถูกต่อย (local reaction) พิษของแมงป่องส่วนใหญ่ไม่ได้เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต มีเพียงไม่กี่สายพันธุ์ที่น้ำพิษมีความเป็นอันตรายสูง ซึ่งจะพบมากในวงศ์ (Family) Buthidae ได้แก่ตระกูล (Genus) *Buthus*, *Parabuthus*, *Mesobuthus*, *Tityus*, *Leiurus*, *Androctonus* และ *Centruroides* แต่ละสายพันธุ์พบการแพร่กระจายได้ในบริเวณต่าง ๆ⁷ ดังแสดงในตารางที่ 1



รูปที่ 1. แสดงลักษณะสัณฐานวิทยาของแมงป่อง (A) ด้านหลัง (B) ด้านหน้า



รูปที่ 2. แสดงค่อมน้ำพิษแมงป่องข้าง

ตารางที่ 1. แสดงสายพันธุ์และบริเวณที่พบของแมงป่อง

สายพันธุ์แมงป่อง	บริเวณที่พบ
<i>Buthus</i>	พื้นที่แถบเมดิเตอร์เรเนียน
<i>Parabuthus</i>	แอฟริกาตอนใต้และแอฟริกาตะวันตก
<i>Mesobuthus</i>	เอเชีย
<i>Tityus</i>	อเมริกากลางและอเมริกาใต้
<i>Leiurus</i>	แอฟริกาตอนเหนือ
<i>Androctonus</i>	แอฟริกาตอนเหนือถึงเอเชียตะวันออกเฉียงใต้
<i>Centruroides</i>	ทางตะวันตกเฉียงใต้ของสหรัฐอเมริกา, เม็กซิโก, อเมริกากลาง
<i>Heterometrus</i>	เอเชีย
<i>Pandinus</i>	แอฟริกาเขตร้อนและคาบสมุทรอาหรับ

สายพันธุ์แมงป่องที่พบในประเทศไทย

แมงป่องข้าง (*Heterometrus laoticus*) จัดอยู่ในวงศ์ Scorpionidae ตระกูล *Heterometrus* เป็นสายพันธุ์ที่พบได้มากในประเทศไทย บริเวณแถบภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มีชื่อเรียกสามัญ ได้แก่ แมงป่องยักษ์ (Giant scorpion) แมงป่องแห่งป่าเอเชีย (Asian forest scorpion) หรือแมงป่องดำ (Black scorpion) แมงป่องใน

ตระกูลนี้มีรูปร่างขนาดใหญ่ ลำตัวสีดำสนิทขนาด 9-12 เซนติเมตร น้ำหนักประมาณ 10-12 กรัม²⁵ แสดงในรูปที่ 3

น้ำพิษของแมงป่อง

แมงป่องใช้น้ำพิษในการออกค่าหรือป้องกันตัว ค่อมพิษอยู่บริเวณปลายหางทำให้สามารถโค้งงอได้ ความรุนแรงของพิษจะขึ้นกับ

สายพันธุ์ของแมงป่อง ส่วนใหญ่แมงป่องที่มีขนาดใหญ่จะมีพิษที่มีความรุนแรงน้อยกว่า เนื่องจากในการล่าสามารถใช้ก้ามหนีบทำให้เหยื่อหมดฤทธิ์ ในขณะที่แมงป่องขนาดเล็กมีก้ามที่ไม่ใหญ่ อาจใช้ก้ามในการหนีบเหยื่อได้ไม่ดี จึงจำเป็นต้องอาศัยน้ำพิษในการทำให้เหยื่อหมดฤทธิ์ ดังนั้นน้ำพิษของแมงป่องขนาดเล็กจึงมีความรุนแรงสูง น้ำพิษของแมงป่องจะเข้าระบบการทำงานของช่องส่งผ่านไอออนทำให้ระบบประสาทถูกกระตุ้น (autonomic excitation) นอกจากนี้ น้ำพิษของแมงป่องยังสามารถกระตุ้นการหลั่งสารจำพวกแคททีโคลามีน (catecholamine) ผลจากการกระตุ้นระบบประสาทและการหลั่งสารแคททีโคลามีนจะทำให้เกิดได้ทั้งภาวะความดันโลหิตสูง (hypertension) หรือความดันโลหิตต่ำ (hypotension) เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะอาจเกิดการเต้นเร็วเกินไป (tachycardia) หรือเกิดการเต้นช้าจนเกินไป (bradycardia) เกิดภาวะบวมน้ำ (pulmonary edema) ภาวะหัวใจล้มเหลว เกิดภาวะหมดสติ ไม่รู้สึกตัว (coma) จนสุดท้ายอาจทำให้เกิดการเสียชีวิตได้¹⁰ ความรุนแรงและอาการจากน้ำพิษแมงป่อง แสดงในรูปที่ 4

องค์ประกอบของน้ำพิษแมงป่อง

น้ำพิษของแมงป่อง ประกอบด้วยสารอินทรีย์และสารอนินทรีย์ สามารถจำแนกออกได้เป็น 2 ประเภท แสดงในรูปที่ 5

1). สารที่เป็นโปรตีน (proteinaceous components) ส่วนใหญ่เป็นสารจำพวกเอนไซม์และสายเปปไทด์ (peptide) สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ส่วนหลัก ๆ คือ

1.1 สารประเภทโปรตีนที่มีขนาดใหญ่ ขนาดเกิน 10 กิโลดาลตัน (kDa) เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ในการเป็นเอนไซม์ เช่น เอนไซม์ไฮยาลูโรนเนส (hyaluronidase) เอนไซม์เร่งการสลายโปรตีน (proteolytic enzyme) เอนไซม์ฟอสโฟไลเปส (phospholipase) เอนไซม์นิวคลีโอไทเดส (nucleotidase) เป็นต้น

หน้าที่การทำงานของเอนไซม์

เอนไซม์ไฮยาลูโรนเนส เป็นเอนไซม์ที่เป็นองค์ประกอบสำคัญในน้ำพิษ มีหน้าที่สลายกรดไฮยาลูโรนิก (hyaluronic acid) ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของเมทริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix) พบได้ในอวัยวะต่าง ๆ มีหน้าที่ในการช่วยสร้างความแข็งแรงของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) เนื้อเยื่อบุผิว (epithelial tissue) จึงสามารถเร่งการกระจายของน้ำพิษไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียงได้ เอนไซม์นี้จะเข้าทำลายกรดไฮยาลูโรนิก โดยการเร่งให้เกิดปฏิกิริยาการสลายด้วยน้ำ (hydrolysis) ตัดที่พันธะ 1,4-ไกลโคซิดิก (1,4-glycosidic bond) ระหว่าง N-acetyl-D-glucosamine และ D-glucuronic acid จึงทำให้โครงสร้างของเมทริกซ์เรียงตัวกันอย่างหลวม ๆ องค์ประกอบอื่น ๆ ภายในน้ำพิษจึงสามารถกระจายตัวไปยังเซลล์และเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้อย่างรวดเร็ว เอนไซม์นี้จึงถือว่าเป็นปัจจัยหลักของการกระจาย (spreading factor)

เอนไซม์เร่งการสลายโปรตีนหรือโปรติเอส (protease) ทำหน้าที่ในการสลายโปรตีนสามารถแบ่งได้ 2 กลุ่ม คือ เอนไซม์เมทัลโลโปรติเอส (metalloproteinase) เป็นเอนไซม์ที่ต้องการโลหะสังกะสี (Zinc, Zn) เป็นโคแฟกเตอร์ในการ

เร่งปฏิกิริยา สำหรับเอนไซม์เซอรีน โปรติเอส (serine protease หรือ serine endopeptidases) ทำหน้าที่ตัดสายเปปไทด์ของโปรตีน มีกรดอะมิโน เซอรีน (serine) เป็นนิวคลีโอฟิลิก (nucleophilic amino acid) ในการให้โปรตอนที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ของเอนไซม์ (active site) นอกจากนี้ยังพบว่า เอนไซม์ในกลุ่มนี้เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ เร่งการสลายลิ่มเลือด (fibrinolytic) และมีผลต่อสมดุลของระบบไหลเวียนโลหิต (hemostasis)²

เอนไซม์ฟอสโฟไลเปส (phospholipase) เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทในการทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ โดยการเร่งให้เกิดปฏิกิริยาการสลายด้วยน้ำของฟอสโฟลิปิดซึ่งเป็นองค์ประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์และได้ผลิตภัณฑ์เป็นกรดไขมัน (fatty acid) นอกจากนี้กรดอะราคิโดนิก (arachidonic acid) ยังเป็นสาเหตุหนึ่งของการอักเสบ หลังการได้รับน้ำพิษจึงมีอาการเจ็บปวดเกิดขึ้น เอนไซม์ฟอสโฟไลเปสจะทำงานร่วมกับเอนไซม์ไฮยาลูโรนเดส ทำให้เซลล์และเนื้อเยื่อมีการเรียงตัวแบบหลวมๆ องค์ประกอบอื่น ๆ ของน้ำพิษสามารถกระจายตัวเข้าไปยังเซลล์และเนื้อเยื่อต่างๆ ได้อย่างรวดเร็ว เอนไซม์ฟอสโฟไลเปสที่พบภายในน้ำพิษมี 2 ชนิดคือฟอสโฟไลเปสเอ-1 (phospholipase-A1) และฟอสโฟไลเปสเอ-2 (phospholipase-A2) โดยฟอสโฟไลเปสเอ-1 สามารถออกฤทธิ์ทำลายเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง ส่งผลให้เม็ดเลือดแดงแตกได้ (hemolysis)

เอนไซม์นิวคลีโอไทเดส ทำหน้าที่ในการย่อยนิวคลีโอไทด์ (nucleotide) ให้ได้เป็นนิวคลีโอไซด์ (nucleoside) และฟอสเฟต (phosphate)

โดยการเร่งให้เกิดปฏิกิริยาการสลายด้วยน้ำ จึงถือว่าเป็นกลไกการทำลายดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอ

1.2 สารประเภทสายเปปไทด์ มีขนาดไม่เกิน 100 หน่วยกรดอะมิโน น้ำหนักไม่เกิน 10 กิโลดาลตัน ภายในน้ำพิษแมงป่องพบเปปไทด์ที่มีฤทธิ์เป็นพิษต่อระบบประสาท ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ในการยับยั้งช่องผ่านไอออน (ion channel blocker) ได้แก่ เปปไทด์ยับยั้งช่องผ่านไอออนโซเดียม (sodium channel blocking peptide) เปปไทด์ยับยั้งช่องผ่านไอออนโพแทสเซียม (potassium channel blocking peptide) เปปไทด์ยับยั้งช่องผ่านไอออนคลอไรด์ (chloride channel blocking peptide) และเปปไทด์ยับยั้งช่องผ่านไอออนแคลเซียม (calcium channel blocking peptide) สายเปปไทด์เหล่านี้สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ตามโครงสร้าง คือ เปปไทด์ที่มีพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide-bridged peptides, DBPs) และ เปปไทด์ที่ไม่มีพันธะไดซัลไฟด์ (non disulfide-bridged peptides, NDBPs)³

1.2.1 เปปไทด์ที่มีพันธะไดซัลไฟด์ มีขนาด 23-76 ลำดับกรดอะมิโน และมีพันธะไดซัลไฟด์จำนวน 3-4 พันธะ สามารถแบ่งได้เป็น 4 ชนิด ตามชนิดของช่องผ่านไอออน คือ ช่องผ่านไอออนโซเดียม ช่องผ่านไอออนโพแทสเซียม ช่องผ่านไอออนคลอไรด์ และช่องผ่านไอออนแคลเซียม อยู่บนเซลล์ประสาทและเซลล์กล้ามเนื้อของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมรวมถึงมนุษย์ โดยพบว่า toxin peptide จะมีผลต่อ voltage-gated sodium channel (VGSC) มากที่สุด¹⁷ ในน้ำพิษของแมงป่องจึงพบ sodium channel toxins (NaTx) มากที่สุด โดยสามารถแบ่งออกได้อีก 2 ชนิด คือ α -sodium channel toxins

(α -NaTx) จะมีผลทำให้เกิดการชะลอการปิด (delay inactivation) ของ voltage-gated sodium channel (VGSC) โขเดียวกันไอออนจึงสะสมอยู่ภายในเซลล์มากขึ้น ประจุภายในเซลล์มีความเป็นบวกมาก เกิด prolongation ของ action potential โดย α -NaTx จะเข้าจับกับตัวรับ (receptor) บนตำแหน่งที่ 3 ของ voltage-gated sodium channel และ β -sodium channel toxins (β -NaTx) สามารถจับกับตัวรับบนตำแหน่งที่ 4 ของ voltage-gated sodium channel จึงกระตุ้นให้เปิดช่องส่งผ่านไอออนเอาไว้ ทำให้ membrane potential มีความเป็นประจุลบมากขึ้น เกิด repolarization ได้รวดเร็วจนสามารถเข้าสู่สภาวะ hyperpolarized state^{5,17,20} แสดงในรูปที่ 6

เปปไทด์คลอโรท็อกซินจากแมงป่อง เตทสทอกเกอร์ ประกอบด้วย 36 หน่วยกรดอะมิโนและมีพันธะไดซัลไฟด์จำนวน 4 พันธะ มีฤทธิ์ที่สำคัญคือ ฤทธิ์ในการต้านมะเร็ง โดยจะมีผลต่อการยับยั้งช่องผ่านคลอไรด์จากการจับที่โปรตีนเมทัลโลโปรติเอส-2 (metalloprotease-2, MMP-2) บนเยื่อเซลล์ของไกลโอม่า (glioma cell) จึงถูกนำมาใช้ในการรักษาเนื้องอกในสมองและไขสันหลัง¹⁷ ซึ่งขณะนี้อยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2

1.2.2 เปปไทด์ที่ไม่มีพันธะไดซัลไฟด์ เป็นกลุ่มที่เป็นองค์ประกอบหลักในน้ำพิษแมงป่อง จากการศึกษา Mass-finger print ของ Rodríguez de la Vega และคณะ (2010) พบว่าภายในน้ำพิษแมงป่องประกอบด้วยเปปไทด์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำมากกว่าหนึ่งในสามส่วน จากองค์ประกอบทั้งหมดภายในน้ำพิษแมงป่อง เปปไทด์กลุ่มนี้ ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน

10-50 หน่วยกรดอะมิโน ไม่มีกรดอะมิโนซิสเทอีน (cysteine) ในโครงสร้าง มีประจุสุทธิเป็นบวก โครงสร้างมีความยืดหยุ่น มีการเรียงตัวแบบขดลวดในสารละลายน้ำ แต่โครงสร้างสามารถจัดเรียงตัวเป็นรูปร่างเกลียวแอลฟา (α -helical amphipathic peptides) เมื่ออยู่ในสภาวะที่ใกล้เคียงกับเยื่อหุ้มเซลล์ เช่น ในสารละลาย 50-60% trifluoroethanol (TFE) โดยประจุบวกของเปปไทด์สามารถทำปฏิกิริยากับประจุลบของเยื่อหุ้มเซลล์ได้ เช่น การจับกับเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อจุลชีพ ได้แก่ แบคทีเรีย เชื้อรา ไวรัส ทำให้เกิดรูบนเยื่อหุ้มเซลล์ เยื่อหุ้มเซลล์จึงแตก และสารต่างๆ เกิดการแลกเปลี่ยนซึมผ่านกัน กลไกการจับกับเยื่อหุ้มเซลล์ของสายเปปไทด์ออกฤทธิ์แบบไม่จำเพาะเจาะจง การออกฤทธิ์ของน้ำพิษแมงป่องจึงออกฤทธิ์ได้กว้าง (broad spectrum) ซึ่งกลไกนี้จะแตกต่างกับความเป็นพิษของน้ำพิษแมงป่องเนื่องจากกลไกของความเป็นพิษจะมีความจำเพาะกับช่องผ่านไอออน โดยมีผลยับยั้งช่องผ่านไอออน (ion channel blocking peptide)¹⁹

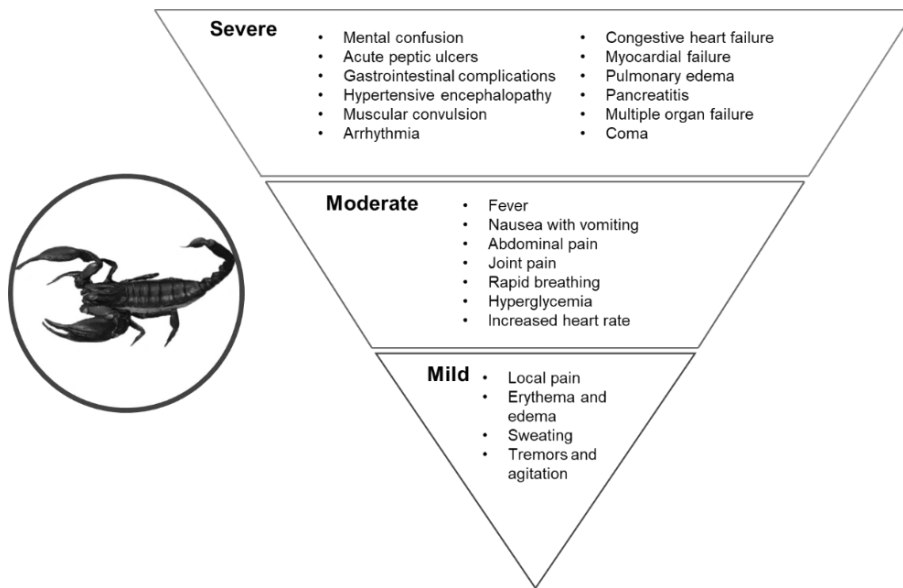
ฤทธิ์ของน้ำพิษแมงป่องกลุ่มที่ไม่มีพันธะไดซัลไฟด์ ได้แก่ ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย ฤทธิ์ต้านเชื้อรา ฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัส ฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย ฤทธิ์ต้านมะเร็ง ฤทธิ์ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ฤทธิ์ในการสลายเม็ดเลือดแดง เป็นต้น ตัวอย่างเช่น บีเอ็มเคบี-1 (BmKb-1) และบีเอ็มเคบี-2 (BmKb-2) จากน้ำพิษแมงป่องจีน (*Buthus martensii*) มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ฮาดรูริน (hadrurin) จากน้ำพิษแมงป่องเม็กซิกัน (*Hadrurus aztecus*) มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียและสลายเม็ดเลือดแดง เป็นต้น³

2). สารที่ไม่ใช่โปรตีน เช่น เมือก (mucus) เกลืออนินทรีย์ (inorganic salt) น้ำ ไขมัน (lipid)

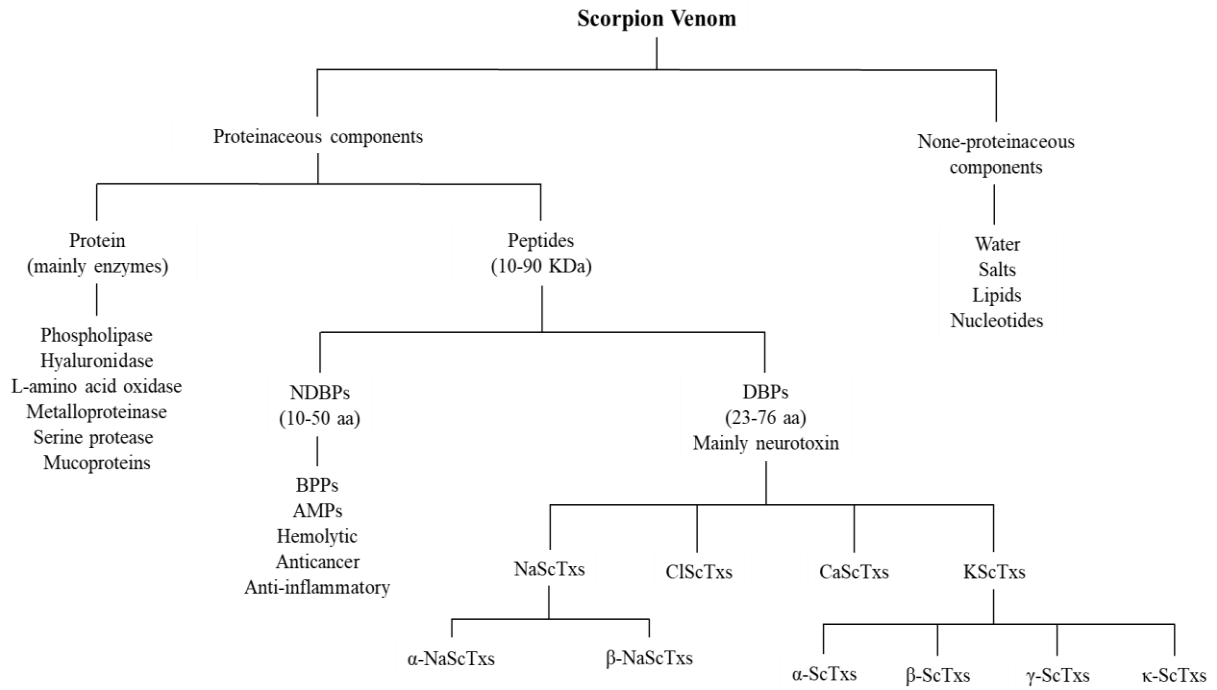
นิวคลีโอไทด์ รวมไปถึงซีโรโทนิน (serotonin) ฮีสตามีน (histamine)^{1,17,23}



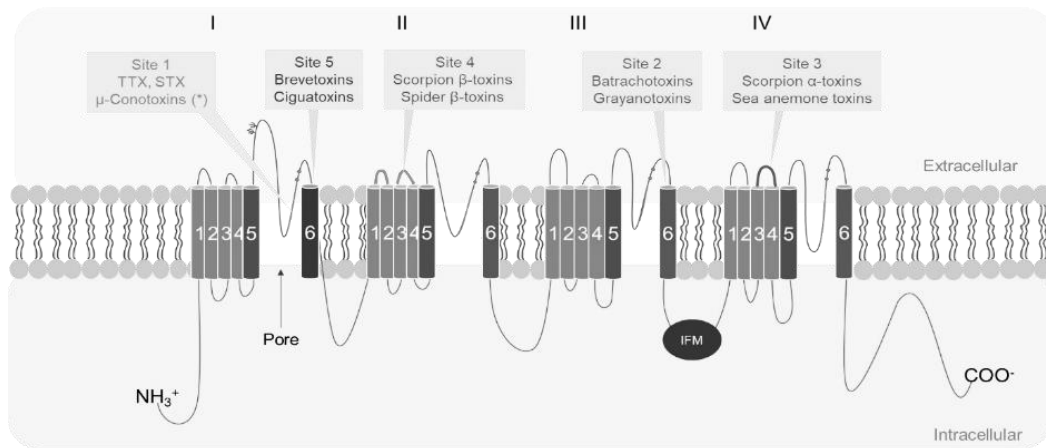
รูปที่ 3. แสดงลักษณะของแมงป่องช้าง (*Heterometrus laoticus*)



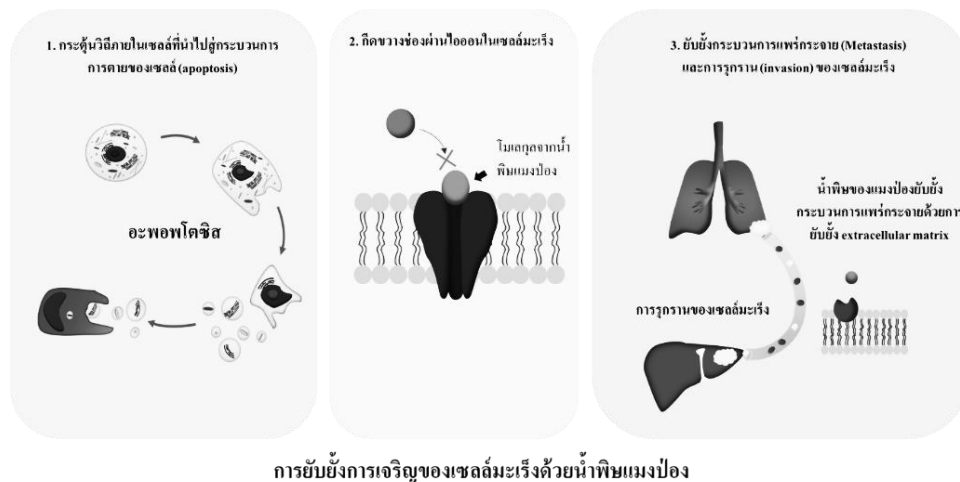
รูปที่ 4. แผนภาพแสดงความรุนแรงและอาการจากน้ำพิษของแมงป่อง



รูปที่ 5. แสดงองค์ประกอบภายในน้ำพิษแมงป่อง



รูปที่ 6. แสดงการจับกันของ α-NaTx และ β-NaTx กับ voltage-gated sodium channel (VGSC)



รูปที่ 7. แสดงการกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของน้ำพิษแมงป่องและการประยุกต์ใช้

แมงป่องเป็นสัตว์ที่มีการนำมาใช้ประโยชน์อย่างช้านาน ในทางการแพทย์แผนจีนมีการนำไปใช้ในการบรรเทาอาการปวด ใช้ในโรคลมชัก ลมบ้าหมู ในประเทศสเปนมีการนำแมงป่องมาใช้ในการรักษาอาการความผิดปกติต่าง ๆ เช่น รักษาการติดเชื้อที่หูชั้นกลาง (otitis media) โดยการนำแมงป่องไปทอดในน้ำมันมะกอก จากนั้นกรองน้ำมันนำมาใช้สำหรับหยอดหู เป็นต้น¹² ในปัจจุบันมีการใช้เทคโนโลยีรีคอมบิแนนท์ (recombinant technology) สำหรับการแสดงออกของโปรตีนทำให้สามารถผลิตโปรตีนในปริมาณที่มากเพียงพอต่อการนำไปศึกษาด้านต่าง ๆ⁴ ซึ่งรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าเปปไทด์จากน้ำพิษแมงป่องมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยามากมาย แสดงในตารางที่ 2

ฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพ (Antimicrobial)

เปปไทด์ต้านเชื้อจุลชีพเป็นเปปไทด์ขนาดเล็ก ขนาดความยาว โครงสร้าง และลำดับ

กรดอะมิโนมีความหลากหลายขึ้นอยู่กับชนิด เปปไทด์ต้านเชื้อจุลชีพจะมีผลต่อ ไอออน แคลแนล หรือมีผลต่อการสร้างรูบนเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อ จุลชีพ จึงเกิดการซึมผ่านหรือการแพร่ผ่านของสารภายในเซลล์ทำให้เซลล์แตกออกและตายได้ โดยกลไกเหล่านี้สามารถออกฤทธิ์ได้กว้าง ไม่มีความจำเพาะต่อเชื้อจุลชีพ โดยมีผลต่อทั้ง ไวรัส แบคทีเรียแกรมบวก แบคทีเรียแกรมลบ ยีสต์ และเชื้อรา นอกจากนี้ยังพบว่า มีความเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic) และฤทธิ์ในการทำให้เม็ดเลือดแตกต่อเซลล์มะเร็ง¹⁴

เปปไทด์ต้านเชื้อจุลชีพจากน้ำพิษของแมงป่อง มีขนาดสั้น 12-100 หน่วยกรดอะมิโน ประจุสุทธิเป็นบวก ตั้งแต่ +2 ถึง +9 น้ำหนักโมเลกุลต่ำ ไม่เกิน 10 กิโลดาลตัน ภายในโครงสร้างมีทั้งส่วนที่ชอบน้ำและส่วนที่ไม่ชอบน้ำอยู่ด้วยกัน จึงมีคุณสมบัติเป็นแอมฟิพาติก (amphipathic compounds) การจัดเรียงโครงสร้างสามมิติสามารถแบ่งได้ 2 แบบ คือรูปร่างเป็นเกลียวแอลฟา (α -helical peptide) และรูปร่างแบบแผ่นเบต้า (β -pleated sheet) การจัดเรียงตัวแบบ

เกลียวแอลฟาสามารถพบได้มากที่สุด และสำคัญต่อการออกฤทธิ์ของเปปไทด์ด้านเชื้อจุลชีพ²² การออกฤทธิ์ของเปปไทด์ด้านเชื้อจุลชีพขึ้นอยู่กับปัจจัยหลัก ได้แก่ โครงรูป (conformation) การมีประจุ (charge) และคุณสมบัติแอมฟิพาติก (amphipathicity) กลไกการออกฤทธิ์เกิดจากการนำประจุบวกในโมเลกุลของเปปไทด์จับกับประจุลบของฟอสโฟลิปิดบนเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียเพื่อสร้างรูบนเยื่อหุ้มเซลล์ (pore formation) ทำให้สารสามารถแพร่ผ่านเข้าออกเซลล์ได้อย่างอิสระ ก่อให้เกิดการเสียสมดุลของแรงดันออสโมติก (osmotic instability) เยื่อเซลล์เกิดการสูญเสียคุณสมบัติการเลือกผ่าน (permeability property) จึงทำให้เซลล์แตกและตายได้ จากการศึกษากลไกการสร้างรูบนเยื่อหุ้มเซลล์ของเปปไทด์ด้านเชื้อจุลชีพ พบว่ามีแบบจำลองที่ใช้ในการออกฤทธิ์ 3 แบบจำลอง^{11,15-16,22} ดังต่อไปนี้

แบบจำลองรูห่วงยาง (toroidal pore model) หรือ แบบจำลองรูหนอน (worm-hole model) เปปไทด์จะมีการวางตัวเรียงขนานไปตามเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรีย จากนั้นเปปไทด์จะอาศัยคุณสมบัติความเป็นประจุบวกเข้าจับกับหมู่ฟอสเฟตของฟอสโฟลิปิดบนเยื่อเซลล์ทำให้เกิดอันตรกิริยาไฟฟ้าสถิต โมเลกุลของเปปไทด์ที่เข้ามาใกล้กันจะสร้างรูโดยการทำให้เกิดการโค้งงอของโมเลกุลของฟอสโฟลิปิดตามแนวการวางตัวของเปปไทด์ที่แทรกตัวผ่านเยื่อเซลล์ แต่อันตรกิริยาระหว่างเปปไทด์สองเปปไทด์ และอันตรกิริยาของเปปไทด์กับฟอสโฟลิปิดไม่แข็งแรงมากพอ รูปร่างไม่แน่นอนคล้ายห่วงยางที่มีรูตรงกลาง

แบบจำลองพรม (carpet model) เปปไทด์สามารถเข้าจับกับเยื่อเซลล์ได้ทั่วทั้งพื้นผิวของเยื่อหุ้มเซลล์ จากการศึกษาคาดว่า เปปไทด์ความเข้มข้นต่ำ ๆ จะยังวางตัวขนานกับระนาบของเยื่อเซลล์แต่เมื่อความเข้มข้นสูงขึ้น โอกาสที่จะเข้าจับกับเยื่อหุ้มเซลล์ยิ่งสูงขึ้น จนกระทั่งความเข้มข้นสูงทำให้เกิดรูขนาดใหญ่บนเยื่อหุ้มเซลล์ โมเลกุลของเปปไทด์เส้นอื่น ๆ สามารถผ่านเข้าสู่เซลล์เป้าหมายได้ง่ายและรวดเร็วขึ้น การวางตัวของเปปไทด์ในลักษณะนี้จึงมีลักษณะคล้ายกับพรม

แบบจำลองถังเบียร์ (barrel stave model) แบบจำลองนี้สามารถพบได้ในเปปไทด์กลุ่มที่มีรูปร่างแบบเกลียวแอลฟาที่มีส่วนชอบน้ำและไม่ชอบน้ำในสัดส่วนเท่า ๆ กัน เมื่อเปปไทด์วางตัวขนานกับเยื่อเซลล์โดยอาศัยแรงอันตรกิริยาระหว่างประจุ โมเลกุลของเปปไทด์ที่เข้ามาใกล้กันจะวางตัวในแนวตั้งฉากและแทรกเข้าสู่เยื่อหุ้มเซลล์โดยอาศัยส่วนไม่ชอบน้ำของเปปไทด์กับส่วนไม่ชอบน้ำของฟอสโฟลิปิด จึงทำให้เกิดแรงผลักดันระหว่างประจุบวกอย่างรุนแรงของส่วนชอบน้ำของเปปไทด์ส่งผลให้เกิดช่องว่างขึ้นบนเยื่อเซลล์ การวางตัวของเปปไทด์มีความเป็นระเบียบและมีรูปร่างแน่นอนจึงก่อตัวขึ้น ได้รูปร่างช่องว่างบนเยื่อเซลล์ที่มีลักษณะป่องตรงกลางคล้ายถังเบียร์

การออกฤทธิ์ของเปปไทด์ด้านเชื้อจุลชีพ นอกจากจะเข้ารบกวนเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียและทำลายเยื่อหุ้มเซลล์แล้ว ยังมีกลไกอื่น ๆ โดยสามารถเข้ารบกวนหรือยับยั้งสารที่อยู่ภายในเซลล์ (intracellular) เปปไทด์ด้านเชื้อจุลชีพสามารถจับกับดีเอ็นเอ อาร์เอ็นเอ และโปรตีน มีผลยับยั้งการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ อาร์เอ็นเอ และ

โปรตีน นอกจากนี้ยังพบว่าเปปไทด์สามารถยับยั้งกระบวนการสร้างผนังเซลล์¹⁶ เปปไทด์จากน้ำพิษแมงป่องบางชนิดมีความรุนแรงสูง (potent) ต่อทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแบคทีเรียแกรมลบ เช่น Hadrurin จากน้ำพิษของ *Hadrurus aztecus* (*Hadrurus gertschi*)⁷ เป็นต้น

เปปไทด์ต้านเชื้อจุลินทรีย์จากน้ำพิษแมงป่องสามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ตามโครงสร้างคือ เปปไทด์ที่มีพันธะไดซัลไฟด์ และเปปไทด์ที่ไม่มีพันธะไดซัลไฟด์¹³ แสดงในตารางที่ 3

เปปไทด์ Hadrurin จัดอยู่ในกลุ่ม NDPBs มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียโดยสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียแกรมบวกและแบคทีเรียแกรมลบ ค่า minimal inhibitory concentration (MIC) อยู่ในช่วง 10-50 μM นอกจากนี้ยังพบว่ามีฤทธิ์ทำให้เซลล์เม็ดเลือดแดงแตกในช่วงความเข้มข้นเดียวกับความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย²⁴ ส่วน Pandinin-1 และ Pandinin-2 ที่สกัดได้จากน้ำพิษของแมงป่อง *Pandinus imperator* สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียแกรมบวกได้ดี แต่ความสามารถในการยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียแกรมลบต่ำ อย่างไรก็ตาม Pandinin-2 สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ *Candida albicans* และทำให้เม็ดเลือดแดงแตกได้ ในทางตรงกันข้าม Pandinin-1 มีผลทำให้เม็ดเลือดแดงแตกได้ต่ำ⁸ ข้อมูลจากตารางที่ 3 แสดงให้เห็นข้อเสียของเปปไทด์จากน้ำพิษแมงป่องที่มีผลทำให้เซลล์และเม็ดเลือดแดงแตก ซึ่งเป็นข้อจำกัดหนึ่งของการนำไปใช้จริงในทางคลินิก¹⁷

แม้ในปัจจุบันน้ำพิษของแมงป่องจะมีการแยกสกัดและทำให้บริสุทธิ์ได้จำนวนมากขึ้น แต่ปัญหาจากความเป็นพิษต่อเซลล์มนุษย์ในการทดลองทางคลินิกจึงเป็นข้อจำกัดของการใช้งานในการศึกษาก่อนหน้าพบว่า AMPs ซึ่งได้จากน้ำพิษของแมงป่องมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ดี สามารถนำมาใช้ประโยชน์ได้หากสามารถลดความเป็นพิษต่อเซลล์มนุษย์และนำมาใช้ได้อย่างเหมาะสม¹⁴ การพัฒนาเปปไทด์จากแมงป่องเป็นอนุพันธ์ของเปปไทด์ต้านเชื้อจุลินทรีย์ (analog of AMPs) เพิ่มฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียครอบคลุมถึงเชื้อก่อโรคที่คือต่อยาปฏิชีวนะ และไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์เม็ดเลือดแดง จัดเป็นทางเลือกหนึ่งในการนำไปพัฒนาเป็นยาต้านเชื้อจุลินทรีย์ได้ ยกตัวอย่างเช่น mucroporin ซึ่งสังเคราะห์ได้จากลำดับ cDNA library ของ *Lychas mucronatus* และดัดแปลงต่อเป็น mucroporin-M1 โดยการแทนที่หมู่กรดอะมิโนตรงส่วนที่ชอบน้ำ (hydrophilic site) ของเกลียวแอลฟา (α -helix) ทำให้ประจุสุทธิของ mucroporin-M1 เป็นบวกสูงขึ้น จึงเพิ่มฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียในกลุ่มแบคทีเรียแกรมบวก เช่น *Bacillus subtilis* *Bacillus thuringiensis* *Staphylococcus aureus* แบคทีเรียแกรมลบ เช่น *Escherichia coli* *Pseudomonas aeruginosa* และกลุ่มเชื้อแบคทีเรียที่คือต่อยาปฏิชีวนะ ได้แก่ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* (MRCNS) Penicillin-resistant *S. aureus* (PRSA) และ Penicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (PRSE)⁹

ตารางที่ 2. แสดงชนิดของเปปไทด์จากน้ำพิษแมงป่องและการนำไปใช้

แมงป่อง	เปปไทด์หลัก	ชนิดของเปปไทด์	การนำไปใช้
<i>Hadrurus aztecus</i>	Hadrurin	NDBPs	ต้านทานเชื้อแบคทีเรียสายพันธุ์ <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>P. aeruginosa</i> และ <i>S. marcescens</i> ทั้งยังมีฤทธิ์ทำลายเซลล์เม็ดเลือดแดงของมนุษย์
<i>Parabuthus schlechteri</i>	Parabutoporin	NDBPs	มีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพ และมีผลต่อการควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน (immuno-regulatory effects)
<i>Heterometrus petersii</i>	Hp1090	NDBPs	ต้านทานการติดเชื้อไวรัส hepatitis B และ C และยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ HSV-1 virus
	Hp 1036	NDBPs	ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ HSV-1 virus
	Hp 1239	NDBPs	ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ HSV-1 virus
	Hp 1404	NDBPs	ต้านทานเชื้อแบคทีเรีย
<i>Lychas mucronatus</i> (Chinese swimming scorpion)	Mucroporin	NDBPs	ต้านทานไวรัส ต้านเชื้อจุลชีพ และ antibiotic
<i>Pandinus imperator</i> (emperor scorpion)	Scorpine	DBPs และ NDBPs	ต้านแบคทีเรีย และ antiparasitic Potassium channel modifier
	Pandinin-2	NDBPs	ต้านทานเชื้อจุลินทรีย์ fungicide และ Antibiotic
<i>Opisthophthalmus carinatus</i>	Opistoporin	NDBPs	ต้านทานเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและต้านเชื้อรา
<i>Tityus serrulatus</i>	Stigmurin, TsAP1, TsAP2, T	NDBPs	ต้านทานเชื้อจุลชีพ ต้านทานมะเร็ง และ Bradykinin potentiating activity
<i>Buthus martensii</i> <i>Karsch</i>	Bmka1, Bmka2,	DBPs	ต้านทานเชื้อแบคทีเรีย
	Bmkb1, Bmkn2		
<i>Buthus occitanus</i>	K12	NDBPs	Bradykinin potentiating activity
<i>Tityus discrepans</i>	Neoplaline 1,		ต้านมะเร็ง
	Neoplaline 2		

ตารางที่ 3. แสดงเปปไทด์ต้านเชื้อจุลินทรีย์จากน้ำพิษแมงป่อง

ชื่อ	ความยาว (A) / น้ำหนักโมเลกุล (Da)	การออกฤทธิ์	สปีชีส์ของแมง ป่อง
A. Cysteine containing AMPs			
Scorpine หรือ Panscorpine	75/8350; 3DSBs	ต้านเชื้อแบคทีเรีย (<i>B. subtilis</i> & <i>K. pneumoniae</i>) และ ปรสิต <i>P. berghei</i>	<i>P. imperator</i> (Scorpionidae)
Opiscorpine-1	76/8428; 3DSBs	ต้านยีสต์ <i>F. culmorum</i> , <i>F. oxysporum</i> และแบคทีเรีย <i>P.</i> <i>aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	<i>O. carinatus</i> (Scorpionidae)
Opiscorpine-2	76/8367; 3DSBs	ต้านยีสต์และแบคทีเรีย	<i>O. carinatus</i> (Scorpionidae)
Opiscorpine-3	76/8394; 3DSBs	ต้านยีสต์และแบคทีเรีย	<i>O. carinatus</i> (Scorpionidae)
Opiscorpine-4	76/8408; 3DSBs	ต้านทานยีสต์และแบคทีเรีย	<i>O. carinatus</i> (Scorpionidae)
Heteroscorpine	76/8293; 3DSBs	ต้านแบคทีเรีย (<i>B. subtilis</i> , <i>K. pneumoniae</i> และ <i>P.</i> <i>aeruginosa</i>)	<i>H. laoticus</i> (Scorpionidae)
HgeScplp1	76/8370; 3DSBs	ต้านเชื้อ <i>B. subtilis</i>	<i>H. gertschi</i> (Caraboctonidae)
HgebKTx	58/6427; 3DSBs	ต้านเชื้อ <i>B. subtilis</i>	<i>H. gertschi</i> (Caraboctonidae)
HgeScplp2	84/9326; 3DSBs	ต้านยีสต์และแบคทีเรีย	<i>H. gertschi</i> (Caraboctonidae)
Bactridin-1	61/6928; 4DSBs	ต้านเชื้อ <i>B. subtilis</i> , <i>M. luteus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>P.</i> <i>aeruginosa</i> , <i>Y. enterocolitica</i> , <i>A. calcoaceticus</i>	<i>T. discrepans</i> (Buthidae)
Bactridine-2	64/7374; 4DSBs	ต้านเชื้อ <i>B. subtilis</i> , <i>M. luteus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>P.</i> <i>aeruginosa</i> , <i>Y. enterocolitica</i> , <i>A. calcoaceticus</i>	<i>T. discrepans</i> (Buthidae)
B. Long chain non-cysteine containing AMPs			
Opistoporin-1	44/4836	มีฤทธิ์หลากหลาย ต้านเชื้อแบคทีเรียทั้งกรัมบวกและกรัม ลบ ต้านเชื้อรา	<i>O. carinatus</i> (Scorpionidae)
Opistoporin-2	44/4870	มีฤทธิ์หลากหลาย ต้านเชื้อแบคทีเรียทั้งกรัมบวกและกรัม ลบ ต้านเชื้อรา	<i>O. carinatus</i> (Scorpionidae)
Hadrurin	41/4436	ต้านเชื้อ <i>S. typhimurium</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> และ <i>S. marcescens</i>	<i>H. aztecus</i> (Iuroidea)
Pandinin-1	44/4800	ต้านเชื้อแบคทีเรียกรัมบวก <i>B. subtilis</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>E.</i> <i>faecalis</i> และ <i>S. aureus</i>	<i>P. imperator</i> (Scorpionidae)

ตารางที่ 3. แสดงเปปไทด์ต้านเชื้อจุลินทรีย์จากน้ำพิษแมงป่อง (ต่อ)

ชื่อ	ความยาว (A) / น้ำหนัก โมเลกุล (Da)	การออกฤทธิ์	สปีชีส์ของแมงป่อง
B. Long chain non-cysteine containing AMPs			
Parabutopirin	45/5030.3	ต้านเชื้อแบคทีเรียกรัมลบและเชื้อรา	<i>P. schlechteri</i> (Buthidae)
Vejovine	47/4873	ต้านเชื้อ <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i> และ <i>A. baumannii</i>	<i>V. mexicanus</i> (Vaejovidae)
BmKbpb	47/5321	ต้านเชื้อแบคทีเรียกรัมลบ	<i>M. martensii</i> (Buthidae)
Im-1	56/6344.5	ต้านเชื้อ <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> และ <i>B. subtilis</i>	<i>I. maculatus</i> (Buthidae)
Heterin-1	43/4742.54	ต้านเชื้อแบคทีเรียทั้งกรัมบวกและกรัมลบ	<i>H. spinifer</i> (Scorpionidae)
C. Intermediate chain non-cysteine containing AMPs			
Meucin-24	24/2753.95	ต้านเชื้อ <i>P. berghei ookinetes</i>	<i>M. eupeus</i> (Buthidae)
Meucin-25	25/3095.56	ต้านเชื้อ <i>P. berghei ookinetes</i>	<i>M. eupeus</i> (Buthidae)
HsAp	29/3246	ต้านเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกและกรัมลบ ต้านเชื้อรา	<i>H. spinifer</i> (Scorpionidae)
Pandinin-2	24/2612	ต้านแบคทีเรียกรัมบวก <i>B. subtilis</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>E. faecalis</i> และ <i>S. aureus</i>	<i>P. imperator</i> (Scorpionidae)
Heterin-2	24/2576.47	ต้านแบคทีเรียกรัมบวก	<i>H. spinifer</i> (Scorpionidae)
D. Short chain non-cysteine containing AMPs			
IsCT	13/1502	ต้านแบคทีเรียกรัมบวกและกรัมลบ	<i>O. madagascariensis</i> (Hemiscorpiidae)
IsCT2	13/1463.92	ต้านแบคทีเรียกรัมบวกและกรัมลบ	<i>O. madagascariensis</i> (Hemiscorpiidae)
BmKb1	18/1910	ต้านแบคทีเรียกรัมบวก <i>S. aureus</i> , <i>M. luteus</i> , <i>B. subtilis</i> & Gram-negative <i>E. coli</i> และ <i>P. aeruginosa</i>	<i>M. martensii</i> (Buthidae)
Meucin-13	13/1375.82	ต้านเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกอย่างมีประสิทธิภาพ	<i>M. eupeus</i> (Buthidae)
VmCT1	13/1450.8	ต้านเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกและกรัมลบ	<i>V. mexicanus</i> (Vaejovidae)

ตารางที่ 3. แสดงเปปไทด์ต้านเชื้อจุลินทรีย์จากน้ำพิษแมงป่อง (ต่อ)

ชื่อ	ความยาว (A) / น้ำหนัก โมเลกุล (Da)	การออกฤทธิ์	สปีชีส์ของแมงป่อง
VmCT2	13/1496.8	ต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ	<i>V. mexicanus</i> (Vaejovidae)
Mucroporin	17/1731	ต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกอย่างมีประสิทธิภาพ	<i>L. mucronatus</i> (Buthidae)
AamAP1	18/1931.94	ต้านเชื้อ <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> และ <i>C. albicans</i>	<i>A. amoreuxi</i> (Buthidae)
AamAP2	18/1880.93	ต้านเชื้อ <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> และ <i>C. albicans</i>	<i>A. amoreuxi</i> (Buthidae)
Imcporin	17/1761	ต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก <i>M. luteus</i> , <i>B. thuringiensis</i> , <i>S. aureus</i> และ <i>B. subtilis</i>	<i>I. maculatus</i> (Buthidae)

ฤทธิ์ต้านมะเร็ง (Anti-cancer)

น้ำพิษแมงป่องจัดเป็นหนึ่งในทรัพยากรทางชีวภาพที่ได้รับความสนใจในการนำมาใช้ต้านมะเร็ง โดยมีรายงานการศึกษาจากในหลอดทดลอง (*in vitro*) ในสัตว์ทดลอง (*in vivo*) และรายงานการไ้ใช้งานในทางคลินิกว่า สารที่ได้จากน้ำพิษของแมงป่องนั้นมีฤทธิ์ต้านมะเร็ง

เปปไทด์ต้านเซลล์มะเร็ง (anti-cancer peptides, ACPs) มีขนาดเล็ก ประกอบด้วยกรดอะมิโนไม่เกิน 50 หน่วยกรดอะมิโน โครงสร้างมีประจุบวก ตั้งแต่ +2 ถึง +7 และมีทั้งกรดอะมิโนส่วนที่ชอบน้ำและส่วนที่ไม่ชอบน้ำภายในโครงสร้าง การออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งจึงเหมือนกับเปปไทด์ต้านเชื้อจุลินทรีย์ โดยมีผลต่อเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์มะเร็งที่มีความเป็นประจุลบสูงจากฟอสฟาทีลเซอร์อิน (phosphatidylserine) และ o-glycosylated mucins บนเยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้เกิดรูบนเยื่อหุ้มเซลล์ (pore formation)³ นอกเหนือจากการมีผลรบกวนบนเยื่อหุ้มเซลล์

ของเซลล์มะเร็ง พบว่า น้ำพิษของแมงป่องสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ โดยการยับยั้งช่องผ่านไอออนบนเซลล์มะเร็งสามารถยับยั้งการแพร่กระจาย (metastasis) และการรุกรานของเซลล์มะเร็งไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียงได้ นอกจากนี้ยังสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส (apoptosis) โดยกระตุ้นการทำงานของแคสเปส (caspase) และเกิด mitochondrial depolarization^{18,23,27}

จากตารางที่ 4 รายงานว่า คลอโรท็อกซินจากแมงป่องเทศทอกเกอร์ ซึ่งเป็นเปปไทด์ที่ประกอบไปด้วย 36 หน่วยกรดอะมิโน มีผลยับยั้งช่องผ่านคลอไรด์ในเซลล์เกลโอมมา โดยการจับที่โปรตีนเมทัลโลโปรติเอส-2 (metalloprotease-2, MMP-2) บนเยื่อหุ้มของเซลล์เกลโอมมา^{17,26} การศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งปากมดลูก (cervical cancer) ของน้ำพิษแมงป่องบลาคิล (*Tityus serrulatus*) ของ Bernardes-Oliveira และคณะ (2019) พบว่าน้ำพิษ *Tityus serrulatus* Scorpion

venom (TsV) สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ HeLa และ SiHa (cervical cancer cell lines) โดยการเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิสผ่านกระบวนการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์แคสเปส และการศึกษาความเป็นพิษของ TsV ต่อเซลล์ด้วยวิธี MTT ที่ความเข้มข้นแตกต่างกัน พบว่า TsV สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ทั้งใน SiHa และ HeLa cell lines ใน HeLa cell lines พบ TsV สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ โดยมี

ความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของน้ำพิษ (dose dependent)⁶ จากการศึกษาข้างต้น ซึ่งชี้ให้เห็นว่าน้ำพิษแมงป่องเป็นแหล่งทรัพยากรทางชีวภาพที่สำคัญ สารที่อยู่ภายในน้ำพิษมีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งได้ โดยผ่านกลไกต่าง ๆ ที่มีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็ง ทั้งยังไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติ ดังนั้นน้ำพิษแมงป่องจึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจในการพัฒนาต่อยอดเป็นยาต้านมะเร็ง

ตารางที่ 4. แสดงเปปไทด์ต้านมะเร็ง (ACPs) และการออกฤทธิ์

เปปไทด์ต้านมะเร็ง	แหล่งที่มา (สายพันธุ์แมงป่อง)	การออกฤทธิ์ทางชีวภาพ
Chlorotoxins (cltx)	<i>Leiurus quinquestratus</i>	การยับยั้งคลอไรด์ที่บุกรุกเซลล์ไกลโอมมา
Neopladine I	<i>Tityus discrepans</i>	กระตุ้นการต้านทานเซลล์มะเร็งเต้านมในมนุษย์ SKBR3 cells
Neopladine II	<i>Tityus discrepans</i>	Apoptotic action deprived of necrosis
BmK	<i>Buthus martensii</i>	บรรเทาอาการปวดท้องและปวดตามร่างกาย
BmK AGAP-SYPU2	<i>Buthus martensii</i>	ลดน้ำหนักของก้อนเนื้องอกและการอยู่รอดที่ยาวนาน
All components	<i>Heterometrus bengalensis</i>	ต้านการแบ่งตัวและการตายของเซลล์

บทสรุป

แมงป่องเป็นสัตว์พิษที่มีการนำมาใช้ในทางการแพทย์แผนจีนตั้งแต่ในอดีต เพื่อบรรเทาอาการปวด รักษาโรคลมชัก และลมบ้าหมู ปัจจุบันการประยุกต์ใช้เปปไทด์จากน้ำพิษแมงป่องมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเนื่องจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลายร่วมกับการพัฒนาใช้เทคโนโลยีรีคอมบิแนนท์ เพื่อเพิ่มการแสดงออกของโปรตีนให้สามารถผลิตโปรตีนในปริมาณที่

มากเพียงพอต่อการนำไปศึกษาด้านต่างๆ อีกทั้งยังสามารถใช้เป็นต้นแบบในการพัฒนาเป็นยาปฏิชีวนะเพื่อจัดการปัญหาเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะที่เริ่มสูงขึ้นในยุคปัจจุบัน ดังนั้นการศึกษาด้านน้ำพิษจากสัตว์จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการวิจัยและพัฒนาเพื่อค้นหาสารออกฤทธิ์จากน้ำพิษแมงป่องที่มีฤทธิ์ ประสิทธิภาพ ความคงทนดีกว่าเดิม เพื่อเพิ่มโอกาสในการพัฒนาสารออกฤทธิ์ให้เป็นยาใช้ในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

นิพนธ์นี้ได้รับการสนับสนุนจาก

- (1) คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
- (2) ศูนย์วิจัยโปรตีนและโปรตีโอมิกส์เพื่อการพาณิชย์และอุตสาหกรรม (ProCCI) และ (3) ฝ่ายวิจัยและบริการวิชาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผลประโยชน์ทับซ้อน

คณะผู้นิพนธ์ขอยืนยันว่าไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนใด ๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Abdel-Rahman MA, Quintero-Hernández V, Possani LD. Scorpion Venom Gland Transcriptomics and Proteomics: An Overview. In: Gopalakrishnakone P, Calvete J, eds. *Venom Genomics and Proteomics. Toxinology.* Dordrecht: Springer, 2016: 105–124.
2. Ahmadi S, Knerr JM, Argemi L, *et al.* Scorpion venom: Detriments and benefits. *Biomedicines* 2020; 8(5): 1–31.
3. Almaaytah A, Albalas Q. Scorpion venom peptides with no disulfide bridges: A review. *Peptides* 2014; 51: 35–45.
4. Amorim FG, Cordeiro FA, Pinheiro-Júnior, *et al.* Microbial production of toxins from the scorpion venom: properties and applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 2018; 102(15): 6319–6331.
5. Attarde SS, Pandit SV. Scorpion venom as therapeutic agent - current perspective. *Int J Curr Pharm* 2016; 7(2): 59–72.
6. Bernardes-Oliveira E, Farias KJS, Gomes DL, *et al.* *Tityus serrulatus* Scorpion Venom Induces Apoptosis in Cervical Cancer Cell Lines. *Evid Based Complementary Altern Med* 2019; 2019.
7. Chaubey MK. Scorpion venom: pharmacological analysis and its applications. *Eur J Biol Res* 2017; 7(4): 271–290.
8. Corzo G, Escoubas P, Villegas E, *et al.* Characterization of unique amphipathic antimicrobial peptides from venom of the scorpion *Pandinus imperator*. *Biochem J* 2001; 359(1): 35–45.
9. Dai C, Ma Y, Zhao Z, *et al.* Mucroporin, the first cationic host defense peptide from the venom of *Lychas mucronatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(11): 3967–3972.
10. Ghosh A, Roy R, Nandi M, *et al.* Scorpion Venom—Toxins that Aid in Drug Development: A Review. *Int J Pept Res Ther* 2019; 25(1): 27–37.
11. Giuliani A, Pirri G, Bozzi A, *et al.* Antimicrobial peptides: Natural templates for synthetic membrane-active compounds. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65(16): 2450–2460.
12. González JA, Vallejo JR. The scorpion in Spanish folk medicine: A review of traditional remedies for stings and its use as a therapeutic resource. *J Ethnopharmacol* 2013; 146(1): 62–74.
13. Harrison PL, Abdel-Rahman MA, Miller K, *et al.* Antimicrobial peptides from scorpion venoms. *Toxicon* 2014; 88: 115–137.
14. Huang Y, Huang J, Chen Y. Alpha-helical cationic antimicrobial peptides: Relationships of structure and function. *Protein Cell* 2010; 1(2): 143–152.
15. Li J, Wang X, Zhang T, *et al.* A review on phospholipids and their main applications in drug delivery systems. *Asian J Pharm Sci* 2015; 10(2): 81–98.
16. Li Y, Xiang Q, Zhang Q, *et al.* Overview on the recent study of antimicrobial peptides: Origins, functions, relative mechanisms and application. *Peptides* 2012; 37(2): 207–215.

17. Ortiz E, Gurrola GB, Schwartz EF, *et al.* Scorpion venom components as potential candidates for drug development. *Toxicon* 2015; 93: 125–135.
18. Papo N, Shai Y. Host defense peptides as new weapons in cancer treatment. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62(7–8): 784–790.
19. Rodríguez de la Vega RC, Schwartz EF, Possani LD. Mining on scorpion venom biodiversity. *Toxicon* 2010; 56(7): 1155–1161.
20. Stevens M, Peigneur S, Tytgat J. Neurotoxins and their binding areas on voltage-gated sodium channels. *Front Pharmacol* 2011; 2: 1–13.
21. Stockmann R. Introduction to Scorpion Biology and Ecology. In: Gopalakrishnakone P, Ferroni Schwartz E, Possani L, Rodríguez de la Vega R, eds. *Scorpion Venoms*. Dordrecht: Springer, 2013: 1-29.
22. Tarazi S. Scorpion venom as antimicrobial peptides (AMPs): A review article. *Int Arab J of Antimicrob Agents* 2015.
23. Tobassum S, Tahir HM, Arshad M, *et al.* Nature and applications of scorpion venom: an overview. *Toxin Rev* 2018; 39(3): 214–225.
24. Torres-Larios A, Gurrola GB, Zamudio FZ, *et al.* Hadrurin, A new antimicrobial peptide from the venom of the scorpion *Hadrurus aztecus*. *Eur J Biochem* 2000; 267(16): 5023–5031.
25. Uawonggul N, Thammasirirak S, Chaveerach A, *et al.* Purification and characterization of Heteroscorpine-1 (HS-1) toxin from *Heterometrus laoticus* scorpion venom. *Toxicon* 2007; 49(1): 19–29.
26. Uzair B, Bint-e-Irshad S, Khan, *et al.* Scorpion Venom Peptides as a Potential Source for Human Drug Candidates. *Protein Pept Lett* 2018; 25(7): 702–708.
27. Zargan J, Umar S, Sajad M, *et al.* Scorpion venom (*Odontobuthus doriae*) induces apoptosis by depolarization of mitochondria and reduces S-phase population in human breast cancer cells (MCF-7). *Toxicol in Vitro* 2011; 25(8): 1748–1756.