

# เปปไทด์ต้านจุลชีพ

อนาคตใหม่ของการรักษาโรคติดเชื้อ



สรศักดิ์ อินทรสุด

คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

# สารบัญ

คำนิยาม	I
คำนำ	II
สารบัญ	IV
สารบัญภาพ	X
สารบัญตาราง	XI

---

<b>บทที่ 1</b>	<b>ประวัติการค้นพบ คุณสมบัติทั่วไป และฤทธิ์ของเปปไทด์ต้านจุลชีพ</b>	<b>1</b>
1.1	บทนำ	2
1.2	ประวัติการค้นพบเปปไทด์ต้านจุลชีพ	3
1.3	คุณสมบัติทั่วไปของเปปไทด์ต้านจุลชีพ	5
1.4	โครงสร้างทุติยภูมิของเปปไทด์ต้านจุลชีพ	5
1.4.1	เปปไทด์ที่มีโครงสร้างเกลียวแอลฟา-เฮลิคซ์ (alpha-helical peptides)	5
1.4.2	เปปไทด์ที่มีโครงสร้างบีตา-ชีต (beta-sheet peptides)	7
1.4.3	เปปไทด์ที่มีโครงสร้างสายตรง (extended peptides)	8
1.4.4	เปปไทด์ที่มีโครงสร้างผสม (alpha-helix and beta-sheet peptides)	8
1.5	กลไกการออกฤทธิ์ของเปปไทด์ในการฆ่าเชื้อจุลชีพผ่านทาง การทำลาย เซลล์เมมเบรน	9
1.6	แบบจำลองการทำลายเชื้อของเปปไทด์ต้านจุลชีพผ่านเซลล์เมมเบรน	10
1.6.1	แบบจำลองถังไม้ (barrel-stave model)	10
1.6.2	แบบจำลองพรม (carpet model)	10
1.6.3	แบบจำลองรูหนอน (toroid หรือ wormhole model)	10
1.7	กลไกการออกฤทธิ์ของเปปไทด์ในการฆ่าเชื้อจุลชีพผ่านทาง สารชีวโมเลกุลภายในเซลล์	12



# สารบัญ

1.8	การเลือกจับของเปปไทด์ด้านจุลชีพ	14
1.9	ฤทธิ์ของเปปไทด์ด้านจุลชีพนอกเหนือจากการทำลายเชื้อก่อโรค	14
1.9.1	การยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็ง	14
1.9.2	การลดชีวพิษซึ่งเกิดจากแบคทีเรีย	16
1.9.3	การยับยั้งการสร้างไบโอฟิล์ม	17
1.9.4	การกระตุ้นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันและควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน	19
1.9.5	การกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่และการสมานแผล	19
1.9.6	การยับยั้งสเปิร์มโดยเปปไทด์ด้านจุลชีพ	21
1.10	บทสรุป	24
	เอกสารอ้างอิง	25

## บทที่ 2 เทคนิคในการค้นหาเปปไทด์ต้านจุลชีพ 35

2.1	บทนำ	36
2.2	เทคนิคที่ใช้ในการค้นหาเปปไทด์ด้านจุลชีพ	36
2.2.1	การค้นหาเปปไทด์ด้านจุลชีพด้วยเทคนิคสปอต-ออน-ลอน (spot-on-lawn assay)	36
2.2.2	การค้นหาเปปไทด์ด้านจุลชีพด้วยเทคนิคดิฟฟิวชัน (diffusion method)	37
2.2.3	การค้นหาเปปไทด์ด้านจุลชีพด้วยเทคนิคอะการ์-โอเวอร์เลย์ (agar-overlay assay)	39
2.2.4	การตรวจหาเปปไทด์ด้านจุลชีพโดยอาศัยคุณสมบัติของ เอนไซม์บีตา-ดี-กาแลคโตซิเดส (beta-D- galactosidase)	41
2.2.5	การตรวจหาเปปไทด์ด้านจุลชีพด้วยเทคนิคฟาจดีสเพลย์ (phage display) ร่วมกับการใช้ผงแม่เหล็กสังเคราะห์จาก แบคทีเรีย (bacterial magnetic particles)	43

# สารบัญ

2.2.6	การตรวจหาเปปไทด์ต้านจุลชีพด้วยการใช้หนอนตัวกลม Caenorhabditis elegans	44
2.2.7	การตรวจหาเปปไทด์ต้านจุลชีพด้วยการใช้โครมาโตกราฟีแบบ เยื่อบาง (thin-layer chromatography) ร่วมกับการทดสอบ กับเชื้อจุลชีพโดยตรง (direct bioautography)	46
2.2.8	การตรวจหาเปปไทด์ต้านจุลชีพด้วยการใช้เทคนิคสปอต (SPOT)	49
2.3	บทสรุป	52
	เอกสารอ้างอิง	53

## **บทที่ 3 การใช้รีคอมบิแนนท์ดีเอ็นเอเทคโนโลยีในการสังเคราะห์ เปปไทด์ต้านจุลชีพ 57**

3.1	บทนำ	58
3.2	เชื้อจุลชีพ	60
3.3	กลยุทธ์ในการออกแบบเปปไทด์ต้านจุลชีพเพื่อให้มีการแสดงออก ในแบคทีเรีย	61
3.3.1	การแสดงออกของเปปไทด์ต้านจุลชีพโดยตรง	61
3.3.2	การแสดงออกของเปปไทด์ต้านจุลชีพโดยอาศัยการใช้โคดอน ที่เหมาะสม (codon usage)	62
3.3.3	การแสดงออกของเปปไทด์ต้านจุลชีพหลายชิ้นเรียงต่อกัน	64
3.3.4	การแสดงออกของเปปไทด์ต้านจุลชีพแบบลูกผสม (hybrid antimicrobial peptide)	64
3.3.5	การแสดงออกของเปปไทด์ต้านจุลชีพโดยให้มีการนำส่งออก นอกเซลล์แบคทีเรีย	65
3.3.6	การแสดงออกของเปปไทด์ต้านจุลชีพโดยอาศัยเปปไทด์หรือ โปรตีนเชื่อมต่อ	66

## สารบัญ

3.3.7	การใช้ตัวเชื่อมต่อเพื่อส่งเสริมให้มีการแสดงออก ในรูปที่ไม่ละลายน้ำ	69
3.3.8	การใช้ตัวเชื่อมต่อเพื่อส่งเสริมให้มีการแสดงออกในรูปละลายน้ำ	69
3.3.9	การใช้ตัวเชื่อมต่อที่สามารถตัดแยกเปปไทด์ด้านจุลชีพออกได้เอง	70
3.3.10	การใช้ตัวเชื่อมต่อที่สามารถตรวจสอบการแสดงออก ของเปปไทด์ด้านจุลชีพ	73
3.4	บทสรุป	76
	เอกสารอ้างอิง	77
<b>บทที่ 4</b>	<b>เปปไทด์ต้านจุลชีพจากพืช</b>	<b>83</b>
4.1	บทนำ	84
4.2	เปปไทด์ต้านจุลชีพในพืช	85
4.2.1	ไทโอนิน	85
4.2.2	ดีเฟนซิน	87
4.2.3	wเปปไทด์คล้ายเฮเวอีน	90
4.2.4	นีออตินและไซโครไทด์	95
4.2.5	แอลฟา-แฮพทิน	100
4.2.6	สเนกิน	102
4.2.7	โปรตีนนำส่งไขมัน	102
4.2.8	เปปไทด์ต้านจุลชีพอื่น ๆ ในพืช	104
4.3	บทสรุป	106
	เอกสารอ้างอิง	106



# สารบัญ

<b>บทที่ 5</b>	<b>เปปไทด์ต้านจุลชีพกับโรคติดเชื้ออุบัติใหม่และอุบัติซ้ำ</b>	<b>113</b>
5.1	บทนำ	114
5.2	โรคติดเชื้ออุบัติใหม่และอุบัติซ้ำ	115
5.2.1	เปปไทด์ต้านจุลชีพกับโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19)	115
5.2.2	เปปไทด์ต้านจุลชีพกับวัณโรค	117
5.2.3	เปปไทด์ต้านจุลชีพกับไขหวัดใหญ่	120
5.2.4	เปปไทด์ต้านจุลชีพกับไข้ซิกา	121
5.3	บทสรุป	123
	เอกสารอ้างอิง	123
<b>บทที่ 6</b>	<b>การประยุกต์ใช้เปปไทด์ต้านจุลชีพทางคลินิก</b>	<b>129</b>
6.1	บทนำ	130
6.2	การจัดแบ่งระดับการทดสอบทางคลินิก	131
6.2.1	การทดสอบก่อนคลินิก (pre-clinical trial)	131
6.2.2	การทดสอบทางคลินิกระยะที่ 0 (clinical trial phase 0)	131
6.2.3	การทดสอบทางคลินิกระยะที่ 1 (clinical trial phase 1)	131
6.2.4	การทดสอบทางคลินิกระยะที่ 2 (clinical trial phase 2)	132
6.2.5	การทดสอบทางคลินิกระยะที่ 3 (clinical trial phase 3)	132
6.2.6	การทดสอบทางคลินิกระยะที่ 4 (clinical trial phase 4)	132
6.3	เปปไทด์ต้านจุลชีพที่อยู่ในช่วงการทดสอบก่อนคลินิก	132
6.3.1	เอ็มยู 1140	132
6.3.2	อะรีนิซิน	133
6.3.3	เอชบี 1345	133

# สารบัญ

6.4	เปปไทด์ต้านจุลชีพที่อยู่ในช่วงการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 1	134
6.4.1	แลคโตเฟอรีซิน 1-11	134
6.4.2	ดับเบิลยูเอพี-8294 เอ 2	134
6.5	เปปไทด์ต้านจุลชีพที่อยู่ในช่วงการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 2	135
6.5.1	แอลแอล-37	135
6.5.2	โนเวคซาติน	135
6.5.3	พีเอซี-113	136
6.5.4	โอเพบาแคน	136
6.5.5	ซี 16 จี 2	137
6.5.6	เมลิมิน	137
6.6	เปปไทด์ต้านจุลชีพที่อยู่ในช่วงการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 3	138
6.6.1	ไอเซกาแนน	138
6.6.2	โอมิกาแนน	138
6.6.3	เพคซิกาแนน	139
6.6.4	ซูโรโตมัยซิน	139
6.6.5	ดัสควอไทด์	140
6.7	บทสรุป	141
	เอกสารอ้างอิง	144

---

ผลงานวิชาการประกอบการเขียนหนังสือ	153
ดัชนี/INDEX	155