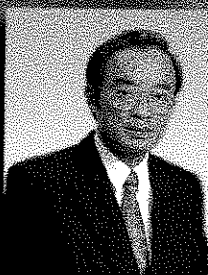
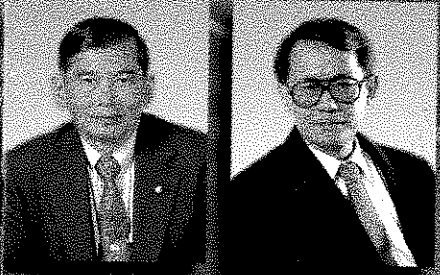
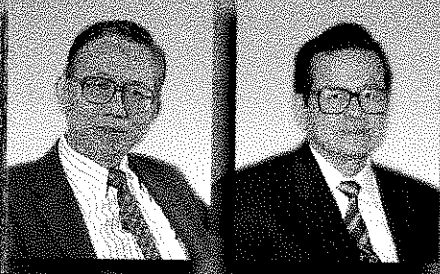



# นักวิทยาศาสตร์ดีเด่น

๒๕๒๕-๒๕๓๙

Outstanding Scientists  
1982-1996



925.0593  
4377  
2539



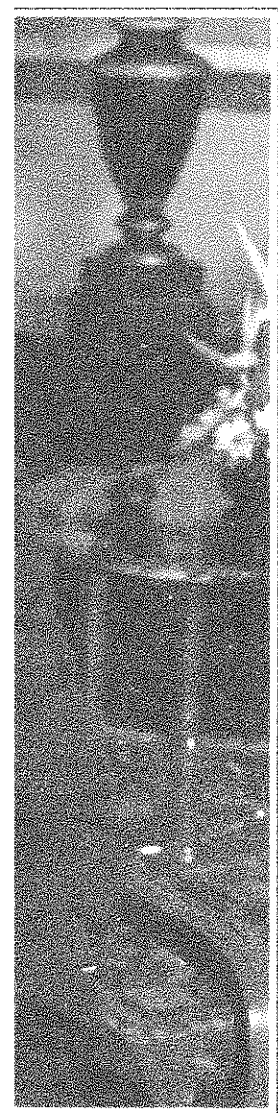


ศาสตราจารย์ ดร. ยงยุทธ ยุทธวงศ์  
Professor Dr. Yongyuth Yuthavong

B.Sc. (Hons; London), D.Phil. (Oxford)

นักวิทยาศาสตร์ดีเด่น ปี พ.ศ. 2527 สาขาชีวเคมี

“ค้นพบการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างและคุณสมบัติหลายประการของเยื่อหุ้มเม็ดเลือดแดง  
ที่ติดเชื่อมมาลาเรีย และความเกี่ยวข้องระหว่างการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้กับอาการของโรคนี้ทาง  
โลหิตวิทยา ค้นพบแอนไซม์ใหม่และวิถีปฏิกิริยาใหม่ของเชื้อมาลาเรีย โดยเฉพาะที่เกี่ยวกับการ  
สังเคราะห์และใช้สารโฟสเฟต อันเป็นแนวทางในการพัฒนายาต้านมาลาเรียใหม่ๆ”



1  
8

### ชีวเคมี

เองเชื้อหุ้มเม็ดเลือดแดง  
กับอาการของโรคนี้ทาง  
โดยเฉพาะที่เกี่ยวกับการ  
าเรียใหม่”

## นักวิทยาศาสตร์ดีเด่น

ประจำปี ๒๕๒๖

ศาสตราจารย์ ดร. ชัยยุทธ ยุทธวงศ์

### เชื้อมาลาเรียที่เรารู้จักและยามาลาเรียที่เราอยากรู้จัก

#### เรื่องย่อ

มาลาเรียเป็นโรคที่คุกคามมวลมนุษย์มาช้านานแล้ว และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มความรุนแรงขึ้นอีกในอนาคต เหตุสำคัญประการหนึ่งเนื่องจากเชื้อมาลาเรียคือยาต่างๆ ที่มีอยู่เกือบทั้งหมดมากขึ้นเรื่อยๆ ในการต่อสู้กับมาลาเรียให้ได้ผลจริงจัง จำเป็นที่เราต้องรู้จักเชื้อตัวนี้ให้มากยิ่งขึ้น รวมทั้งผลที่เกิดจากการมารุกรานเม็ดเลือดแดงของเราก่อให้เกิดโรคขึ้น การรู้จักนี้ไม่ใช่แค่จากการดูรูปร่างลักษณะเท่านั้น แต่จากการตลิกเข้าไปถึงพื้นฐานการดำรงชีวิตของเชื้อ และการเปลี่ยนแปลงทางเคมีที่เชื้อก่อให้เกิดขึ้นในเม็ดเลือดนั้น การวิจัยทางชีววิทยาในระดับโมเลกุลทำให้เราเข้าใจธรรมชาติของเชื้อและการเกิดโรคได้ดียิ่งขึ้นและเป็นพื้นฐานให้เราสามารถพัฒนายาใหม่ๆ ขึ้นมาได้ ผู้เขียนได้วิจัยจนทราบถึงการเปลี่ยนแปลงบางประการที่เชื้อหุ้มของเม็ดเลือดที่ติดเชื้อ และทราบถึงวงจรการเปลี่ยนแปลงของสารประเภทโฟเลตในตัวเชื้อ ซึ่งเป็นสาร

ที่มีบทบาทสำคัญในการดำรงชีวิตของมัน การเปลี่ยนแปลงนี้จะเกิดขึ้นได้ก็ต้องมีเอนไซม์ที่เฉพาะเจาะจงเป็นตัวเร่ง ซึ่งกลุ่มวิจัยของผู้เขียนได้เป็นผู้ค้นพบเอนไซม์ดังกล่าวนี้บางตัว การค้นพบเช่นนี้ อาจทำให้สามารถพัฒนาายาด้านมาลาเรียใหม่ได้จากสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้ กล่าวได้ว่าเอนไซม์เป็นเป้าหมายการทำงานของยาด้านมาลาเรีย ในการหาตัวยับยั้งใหม่ๆ จำเป็นต้องผลิตเอนไซม์นั้นขึ้นเป็นปริมาณมาก เพื่อนำมาศึกษาโครงสร้างและวิธีการทำงานของมันโดยละเอียด โดยที่ไม่อาจผลิตได้เพียงพอ โดยการสกัดจากเชื้อซึ่งจะเตรียมมาได้ก็เพียงปริมาณเล็กน้อย กลุ่มวิจัยของผู้เขียนจึงได้ใช้วิธีพันธุวิศวกรรมผลิตเอนไซม์ซึ่งเป็นเป้าหมายการทำงานของยาด้านมาลาเรีย วิธีดังกล่าวมีทั้งการตัดยีนส์จากเชื้อมาใช้ และการสังเคราะห์จีโนมขึ้นมาเองในหลอดทดลอง

### ภูมิหลัง

ในขณะที่เรากำลังตื่นเต้นและหัวนกกลัวโรคเอดส์ อันเป็นโรคติดต่อใหม่ที่กำลังคุกคามมนุษยทั่วโลกโดยยังไม่มีหนทางจะรักษาได้ เราอาจจะเผลอสลึมไปว่าที่จริงโลกเรายังมีปัญหาด้านโรคติดต่อที่สำคัญกว่าเอดส์ในปัจจุบันเสียอีก ทั้งในด้านจำนวนผู้ป่วยและผู้มีโอกาสติดเชื้อ และปัญหานี้ก็ยังไม่มีความหวังว่าจะลดความรุนแรงลงในอนาคตอันใกล้ แม้จะมียาที่พอจะรักษาได้ แต่ยาเหล่านั้นก็กำลังหมดฤทธิ์ไปอย่างรวดเร็ว เนื่องจากการดื้อยาของเชื้อ อีกทั้งวัคซีนที่คาดหวังไว้ว่าจะคิดค้นขึ้นมาใช้ป้องกันโรคได้ ก็ยังเป็นความหวังที่ห่างไกลอยู่ โรคนี้ก็คือ มาลาเรีย นั่นเอง

มาลาเรียหรือที่เดิมเรียกกันว่าไข้จับสั่น หรือไข้ป่า เกิดขึ้นจากเชื้อโรคในกลุ่มที่เรียกว่าพลาสโมเดียม (*Plasmodium*) ซึ่งมีอยู่มากมายหลายชนิด บางชนิดก่อให้เกิดโรคในคน บางชนิดก่อให้เกิดโรคในสัตว์ต่างๆ ได้ เชื้อที่ทำให้เกิดโรคในคนมีสองสปีชีส์ที่สำคัญคือ *P. falciparum* และ *P. vivax* เชื้อมาลาเรียทั้งหลายมีอยู่เป็นตัวนำเมื่อขูดกันปล่องที่มีเชื้อโรคนี้อยู่มากัดจะปล่อยเชื้อออกมากับน้ำลายของมัน เชื้อจะเดินทางไปตามกระแสเลือดแล้วเจาะเข้าไปในเซลล์ตับ ไปเจริญเติบโตแล้วแบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้นมากมาย แล้วทำลายเซลล์ออกมาสู่กระแสเลือดอีกครั้ง ทีนี้จะเจาะเข้าไปในเม็ดเลือดแดงเพื่อเติบโตและแบ่งตัวอีก เม็ดเลือดแดงจะแตกแล้วเชื้อที่เพิ่มจำนวนขึ้นจะกระจายออกมาทุกสองวัน คนไข้จะมีอาการหนาวสั่นในตอนนั้น แต่ฤทธิ์ของมาลาเรีย

ไม่ได้ก็ต้องมีเอนไซม์  
ชนิดดังกล่าวนี้บางตัว  
ได้จากสารที่มีฤทธิ์  
มายกรทำงานของ  
ขึ้นเป็นปริมาณมาก  
โดยที่ไม่อาจผลิตได้  
น้อย กลุ่มวิจัยของ  
ทำงานของยาด้าน  
าที่จีนขึ้นมาเองใน

เป็นโรคติดต่อใหม่  
อาจจะผลอสมไปว่า  
เสียอีก ทั้งในด้าน  
จะลดความรุนแรง  
ก็กำลังหมดฤทธิ์ไป  
ว่าจะคิดค้นขึ้นมาใช้  
รนั่นเอง

เกิดขึ้นจากเชื้อโรค  
หลายชนิด บางชนิด  
ทำให้เกิดโรคในคน  
หลายมีขุมเป็นตัวนำ  
รายของมัน เชื้อจะ  
บโตแล้วแบ่งตัวเพิ่ม  
ที่นี้จะเจาะเข้าไปใน  
เชื้อที่เพิ่มจำนวนขึ้น  
แต่ฤทธิ์ของมาลาเรีย

ไม่ได้เพียงทำให้หนาวสั่นเท่านั้น แต่จะทำให้เกิดอาการอื่นๆ อีกมากซึ่งทำให้ถึงชีวิตได้  
อาการที่สำคัญคืออาการทางสมอง ที่เรียกว่า มาลาเรียขึ้นสมอง ซึ่งจะเกิดขึ้นจากเชื้อ  
ประเภทฟาลซิพารัมเท่านั้น

ทำไมมาลาเรียจึงยังเป็นปัญหาสำคัญของคนไทยและชาวโลกโดยทั่วไป?  
เมื่อสามสิบปีที่แล้วได้คาดกันว่ามาลาเรียจะถูกกำจัดได้สำเร็จ และก็ถูกกำจัดหมดไป  
ได้จริงๆ ในหลายประเทศ โดยเฉพาะประเทศที่พัฒนาแล้ว วิธีสำคัญที่ใช้กันทั่วไปคือ  
พ่นสารดีดีที และสารฆ่าแมลงอื่นๆ ตามบ้านและแหล่งน้ำเพื่อกำจัดยุงที่เป็นพาหะ  
ของโรคให้หมดไป แต่หลังจากได้ผลดีอยู่พักหนึ่ง วิธีนี้ก็กลับค่อยได้ผลน้อยลงไปเรื่อยๆ  
โดยเหตุที่ยุงส่วนหนึ่งมีความต้านทานต่อสารฆ่าแมลงเพิ่มขึ้น และยุงอีกส่วนหนึ่ง  
สามารถเปลี่ยนพฤติกรรมหลักหนีจากที่ซึ่งได้พ่นสารฆ่าแมลงไว้อีกทั้งการที่สารฆ่าแมลง  
เหล่านี้มีพิษตกค้างอยู่ทำให้ไม่เหมาะสมที่จะใช้เป็นปริมาณมากๆ ติดต่อกันเป็นเวลานาน

สาเหตุสำคัญที่ทำให้มาลาเรียกลับมาเป็นปัญหาที่ยากยิ่ง ไม่ใช่เพียงเป็น  
เพราะว่าสารฆ่าแมลงได้ผลน้อยลงเท่านั้น แต่เป็นเพราะเชื้อมาลาเรียเองสามารถดื้อต่อยา  
ที่เคยใช้ได้ผลมานานได้ รวมทั้งขาดคลอโรควินและควินิน ทำให้การรักษาและป้องกัน  
ทำได้ยากยิ่งขึ้นเรื่อยๆ ประดุจหนึ่งคำกล่าวที่ว่า

*ประเพณีดีให้หลังตก มันก็มักทำร้ายเมื่อภายหลัง*

แม้เมื่อเร็ว ๆ นี้ จะมีความหวังว่าอาจพัฒนาวัคซีนเพื่อป้องกันมาลาเรียได้  
สำเร็จ แต่ความหวังนี้ก็ยังไม่ไกล เนื่องจากการพัฒนายังอยู่ในระยะแรกเริ่มเท่านั้น  
ในปัจจุบันและอนาคตอันใกล้ จึงจำเป็นต้องพึ่งยาต่างๆ ที่ยังพอใช้ได้ผล การพัฒนา  
ยาใหม่ๆ สำหรับมาลาเรียก็ตาม การหาวิธีการใช้ยาเก่าให้ได้ผลดียิ่งขึ้นก็ตาม และ  
การพัฒนาวัคซีนเพื่อป้องกันโรคนี้อีกตาม ล้วนต้องอาศัยความรู้เกี่ยวกับเชื้อมาลาเรีย  
และการเกิดโรค อาจกล่าวได้ว่าการที่มาลาเรียกลับมาเป็นปัญหาที่ยิ่งใหญ่ขึ้นอีก ทั้งที่  
เดิมดูว่าน่าจะแก้ไขได้แล้วนั้น ประการหนึ่งเป็นผลสืบเนื่องมาจากการที่เรายังไม่รู้จัก  
เชื้อและการเกิดโรคอย่างเพียงพอ จึงทำให้ไม่สามารถต่อสู้กับโรคนี้ได้อย่างถูกต้อง

ความไม่รู้เช่นนี้ เป็นโอกาสสำคัญของนักวิทยาศาสตร์ที่จะทำการวิจัยเพื่อให้  
ทราบถึงธรรมชาติของเชื้อและการเกิดโรคให้เข้าใจ และสามารถคิดค้นยาหรือวิธีการ  
ต่อต้านได้ เชื้อมาลาเรียจัดเป็นปรสิตประเภทโปรโตซัว ซึ่งเมื่อเทียบกับเชื้อโรคอื่นๆ

ที่เป็นแบคทีเรียหรือไวรัสแล้ว นับได้ว่าความรู้เกี่ยวกับมันน้อยกว่าความรู้เกี่ยวกับเชื้อโรคอื่นๆ มาก เหมือนกับเป็นปรากฏการณ์สุดท้ายของกลุ่มเชื้อโรคที่เป็นศัตรูมนุษย์ที่ทำทลายความสามารถของนักวิทยาศาสตร์ สาเหตุสำคัญประการหนึ่งที่เราจัดการกับเชื้อมาลาเรียไม่ได้ง่าย ๆ เหมือนจัดการกับแบคทีเรีย ก็คือ การที่มันเป็นสิ่งมีชีวิตที่มีกลไกการทำงานระดับเซลล์ คล้ายคลึงกับในสัตว์ชั้นสูงเช่นเราเอง สารหลายอย่างที่เป็นพิษต่อเชื้อและน่าจะนำมาพัฒนาเป็นยาได้ ก็เป็นพิษต่อเราเองด้วย ทำให้เอามาใช้ไม่ได้ สาเหตุสำคัญอีกประการหนึ่งคือ ความสามารถของเชื้อในการปรับเปลี่ยนให้ต่อสู้หรือหลีกเลี่ยงกลไกของภูมิคุ้มกันของเราเอง และให้ต่อสู้กับยาที่เราใช้เพื่อปราบปรามมันได้ สาเหตุเหล่านี้ล้วนสืบเนื่องมาจากลักษณะพิเศษทางพันธุกรรมและวิถีการดำรงชีวิตของเชื้อที่เรายังไม่เข้าใจรายละเอียดนี้เอง

แม้วงการวิทยาศาสตร์ทั่วโลกจะทราบดีว่าปัญหาเกี่ยวกับโรคติดต่อเชื้อจากปาราสิต เช่น มาลาเรีย ยังคงเป็นปัญหายิ่งใหญ่ที่เผชิญมวลมนุษย์อยู่ แต่นักวิทยาศาสตร์ที่ค้นคว้าหาทางแก้ปัญหานี้พยายามเข้าใจธรรมชาติของเชื้อ และการก่อโรคในระดับโมเลกุลและเซลล์ กลับมีจำนวนน้อยมากเมื่อเทียบกับผู้ที่ค้นคว้าในสาขาอื่นที่เป็นปัญหาสำคัญเช่นกัน เช่น มะเร็งและเอดส์ ทั้งนี้เนื่องจากมาลาเรียและโรคจากปาราสิตอื่นๆ ไม่ใช่ปัญหาสำคัญของประเทศที่พัฒนาแล้ว หากเป็นปัญหาของประเทศที่กำลังพัฒนาหรือด้อยพัฒนาเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งผู้ที่ถูกคุกคามส่วนมากก็เป็นประชากรที่ยากจน และประเทศเหล่านี้ก็ไม่มั่งบประมาณด้านสาธารณสุขเพียงพอที่จะนำมาใช้ในการวิจัยเพื่อต่อสู้กับปัญหานี้ได้ ที่ร้ายกว่านั้นคือ แม้หากประเทศที่ประสบปัญหาเหล่านี้จะทุ่มเททรัพยากรลงมาได้ก็ตาม ก็ยังไม่อาจคาดหวังว่าจะประสบความสำเร็จได้มากนัก เนื่องจากไม่มีนักวิจัยในสาขานี้ที่ทำงานต่อเนื่องกันมาเป็นเวลานานอย่างเพียงพอ เพราะงานวิจัยจะประสบความสำเร็จอย่างจริงจังได้ ต้องการการสั่งสมของความรู้และประสบการณ์อย่างต่อเนื่อง

สถานการณ์การขาดความสามารถทางวิชาการ ที่จะช่วยแก้ปัญหานี้ มีความเลวร้ายแตกต่างกันไปในประเทศต่างๆ ประเทศไทยก็ต้องเผชิญสถานการณ์นี้เช่นเดียวกัน แต่มีความแตกต่างอย่างสำคัญจากประเทศที่กำลังพัฒนาอื่นๆ โดยเฉพาะในด้านการวิจัยมาลาเรีย กล่าวคือได้มีกรสั่งสมความรู้และประสบการณ์มาเป็นเวลาหลายสิบปีแล้ว มีนักวิจัยที่มีความสามารถจำนวนพอประมาณที่ทำงานวิจัยในด้าน

ต่าง ๆ  
การคือ  
ป้อง  
ไม่เพี  
อเมริกา  
มาลา  
ไม่เพี  
นักวิ  
ต่อสู้  
เป็น  
นักวิ  
ทาง  
ได้ค  
ช่วง  
อยู่แ  
องค์  
ได้ทำ  
ประ  
จึงทำ

คำ  
เปลี่  
คำ  
เซล

ว่าความรู้เกี่ยวกับ  
คที่เป็นศัตรูมนุษย์  
หนึ่งที่เราจัดการกับ  
มันเป็นสิ่งมีชีวิต  
เช่นเราเอง สาร  
พิษต่อเราเองด้วย  
ารถของเชื้อในการ  
และให้ต่อสู้กับยา  
ลักษณะพิเศษทาง  
เอง

ยวกับโรคติดเชื้อ  
วมมนุษย์อยู่ แต่  
ชาติของเชื้อ และ  
ยียบกับผู้ที่ค้นคว้า  
เนื่องจากมาลาเรีย  
้ว หากเป็นปัญหา  
จามส่วนมากก็เป็น  
ธารณสุขเพียงพอ  
แม้หากประเทศที่  
เดหวังว่าจะประสบ  
ันมาเป็นเวลานาน  
ต้องการการสังสม

ะช่วยแก้ปัญหา  
ขัญสถานการณ์  
าอื่นๆ โดยเฉพาะ  
การณ์มาเป็นเวลา  
ทำงานวิจัยในด้าน

ต่างๆ กัน ตั้งแต่ด้านการติดตามอุบัติการณ์ การระบาดของโรค การดูแลรักษาคนไข้ การศึกษาของที่เป็นพาหะโรค จนถึงการค้นคว้าหายาและวิธีการใหม่ๆ ในการรักษา ป้องกันและวินิจฉัยโรคนี้ หน่วยงานวิจัยต่างๆ มีโครงสร้างพื้นฐานที่ดีเพียงพอ ไม่เพียงสำหรับนักวิจัยไทยเท่านั้น แต่ยังได้ดึงดูดหน่วยวิจัยจากต่างประเทศเช่น สหรัฐอเมริกาและอังกฤษ เข้ามาทำงานอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานมาแล้วด้วย ในด้าน มาลาเรีย ประเทศไทยจึงอยู่ในฐานะพิเศษแตกต่างจากประเทศที่กำลังพัฒนาอื่นๆ คือ ไม่เพียงแต่มีโรคและเชื้อโรคที่เป็นปัญหาเท่านั้น แต่มีชุมชนทรัพยากรในตัวของนักวิจัยและหน่วยงานต่างๆ ที่เป็นเสมือนป้อมปราการสำคัญของโลกแห่งหนึ่งในการต่อสู้กับภัยของมนุษย์นี้ ศาสตราจารย์ฮะโกะกินส์เบิร์ก แห่งมหาวิทยาลัยเยรูซาเล็ม ซึ่งเป็นนักวิจัยมาลาเรียชั้นนำของโลก ถึงกับกล่าวว่าประเทศไทยเป็นแหล่งชุมนุมของนักวิจัยมาลาเรียที่มีศักยภาพมากที่สุดในโลกแห่งหนึ่งทีเดียว

งานวิจัยมาลาเรียของกลุ่มวิจัยของผู้เขียน ได้ดำเนินไปในบรรยากาศทางวิชาการที่เอื้ออำนวย โดยที่คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เป็นสถาบันที่ได้ดำเนินงานวิจัยและบัณฑิตศึกษาในระดับนานาชาติมาเป็นเวลานานแล้ว โดยในช่วงต้นได้มีโครงการร่วมมือกับมูลนิธิรีออคกีเฟลเลอร์ ทำให้มีระบบงานและอุปกรณ์ที่ดีอยู่แล้ว กลุ่มวิจัยของผู้เขียนยังได้รับการสนับสนุนด้านทุนจากองค์กรต่างๆ รวมทั้งองค์การอนามัยโลกและมูลนิธิรีออคกีเฟลเลอร์ตลอดมา นักศึกษาและอาจารย์ที่ร่วมด้วย ได้ทำงานวิจัยกันอย่างเป็นกลุ่ม ทำให้มีกำลังใจในการค้นคว้าหาความรู้ใหม่ด้วยกัน ประกอบกับการที่งานวิจัยด้านมาลาเรียในเมืองไทยโดยทั่วๆ ไปมีความคึกคักเข้มแข็ง จึงทำให้งานวิจัยของกลุ่มของผู้เขียนมีความก้าวหน้าไปด้วยดี

### คำถามหลักที่กำหนดแนวทางวิจัย

มีคำถามหลักสองคำถามที่เป็นตัวกำหนดแนวทางวิจัยของกลุ่มของผู้เขียน **คำถามแรก** คือ การที่เชื้อมาลาเรียเข้าไปอยู่ในเม็ดเลือดแดงนั้น ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอะไรด้านโครงสร้างและการทำงานของเม็ดเลือดแดงซึ่งเป็นเซลล์เจ้าบ้าน **คำถามที่สอง** คือ เชื้อมาลาเรียมีวิธีการดำรงชีวิตที่แตกต่างไปจากเม็ดเลือดแดงและเซลล์อื่นๆ ของคนอย่างไร

คำตอบสำหรับคำถามแรก ทำให้เราเข้าใจพื้นฐานของการติดเชื้อระดับเซลล์ได้และมีความสำคัญหลายประการด้วยกัน เม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อมาลาเรีย ถือได้ว่าเป็นเซลล์ที่ “เป็นโรค” โดยตรง หากเรารู้ได้ว่าเม็ดเลือดที่ติดเชื้อมีความแตกต่างไปอย่างไรจากเม็ดเลือดปกติ ก็อาจหาทางทำลายเชื้อไปได้โดยพัฒนาายาที่ผลทำลายเฉพาะเม็ดเลือดที่ติดเชื้อ นอกจากนี้ ความรู้เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อ จะทำให้เราเข้าใจสมมุติฐานของการก่อโรคได้หลายประการด้วยกัน ตัวอย่างเช่น เมื่อเม็ดเลือดติดเชื้อ ความอ่อนนุ่มตามปกติจะเสียไป แล้วยิ่งมักไปจับติดกับผนังหลอดเลือดและเม็ดเลือดปกติอื่นๆ อีก ทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดเล็กๆ ซึ่งเชื่อกันว่าเป็นสาเหตุสำคัญของอาการมาลาเรียขึ้นสมอง

คำตอบสำหรับคำถามที่สองทำให้เรารู้จักเชื้อมาลาเรียดียิ่งขึ้น โดยเฉพาะในด้านที่แตกต่างไปจากเซลล์ของคน ซึ่งจะเป็นพื้นฐานให้พัฒนาายาที่จะมีผลโดยเฉพาะต่อเชื้อ แต่ไม่มีผลข้างเคียงต่อคนมากนัก ในแง่ชีวเคมีเราอาจศึกษาวิถีการดำรงชีวิตของเชื้อมาลาเรียได้ในสองระดับ ระดับแรกคือ ศึกษาการหมุนเวียนเปลี่ยนแปลงของสารต่างๆ ที่เชื้อต้องใช้ในการดำรงชีวิต ระดับที่สองคือ ศึกษาตัวเร่งทางชีวเคมีที่เรียกว่าเอนไซม์ของเชื้อที่ทำให้เกิดการหมุนเวียนนั้นๆ กลุ่มวิจัยของผู้เขียนได้เลือกดำเนินการวิจัยด้านวิถีการเปลี่ยนแปลงของสารกลุ่มที่เรียกว่าโฟเลต (folate) ซึ่งเป็นสารที่จำเป็นในการดำรงชีวิตทั้งของเชื้อมาลาเรียเองและของคนด้วย หากมีความแตกต่างกันในด้านรายละเอียดระหว่างวิถีการเปลี่ยนแปลงของโฟเลตในเชื้อและในคน อันจะนำมาใช้ประโยชน์ในการพัฒนาายาได้ ยาด้านมาลาเรียหลายตัวมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์และวิถีการเปลี่ยนแปลงของโฟเลตเฉพาะของเชื้อมาลาเรียเท่านั้น เราเรียกเอนไซม์และวิธีนั้นๆ เป็นเป้าหมายของยาด้านมาลาเรียนั้นๆ ดังนั้น การวิจัยในแนวนี้จึงมีโอกาสูงที่จะทำให้พัฒนาายาด้านมาลาเรียใหม่ๆ ขึ้นมาได้

### การเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อมาลาเรีย: ร่องรอยของโรค

ในการวิจัยด้านการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อมาลาเรีย กลุ่มวิจัยของผู้เขียนได้เน้นที่การศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างและการทำงานของเยื่อหุ้มเม็ดเลือดแดง เยื่อหุ้มเม็ดเลือดแดงประกอบด้วยสารประเภทโปรตีน

ของการติดเชื่อระดับ  
งที่ติดเชื่อมาลาเรีย  
ข้อนี้มีความแตกต่าง  
พัฒนาที่ผลทำลาย  
ของเม็ดเลือดแดง  
ด้วยกัน ตัวอย่างเช่น  
มักไปจับติดกับผนัง  
หลอดเลือดเล็ก ๆ ซึ่ง

ยดียิ่งขึ้น โดยเฉพาะ  
าที่จะมีผลโดยเฉพาะ  
าชาวติการดำรงชีวิต  
ี่ยนเปลี่ยนแปลงของ  
ชาติวงศ์ทางชีวเคมี  
ยของผู้เขียนได้เลือก  
ลด (folate) ซึ่งเป็น  
นด้วย หากมีความ  
เสดในเชื้อและในคน  
หลายตัวมีผลยับยั้ง  
งเชื้อมาลาเรียเท่านั้น  
นๆ ดังนั้น การวิจัย  
มาได้

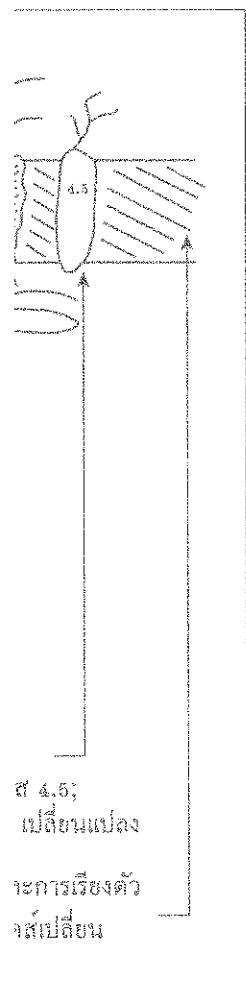
### ดเชื้อมาลาเรีย:

งที่ติดเชื่อมาลาเรีย  
งโครงสร้างและการ  
ยสารประเภทโปรตีน

และไขมัน และมีหน้าที่ไม่เพียงห่อหุ้มเม็ดเลือดเท่านั้น แต่ยังเป็นเสมือนประตูที่มี  
ยามเฝ้าซึ่งยอมให้เฉพาะสารบางอย่างผ่านเข้าออกได้ ส่วนประกอบภายในเม็ดเลือดมี  
ความแตกต่างไปจากน้ำเลือดภายนอกมาก และเยื่อหุ้มนี้เองที่เป็นตัวเลือกว่าสารใด  
จะเข้าไปหรือออกมาได้ ตามปกติสารที่จะเข้าไปได้จะมี เช่น วัตถุประสงค์เพื่อใช้ในการ  
สร้างพลังงาน เป็นต้น และสารที่จะออกมาได้มี เช่น ของเสียจากกระบวนการต่างๆ  
ภายในเซลล์เมื่อเม็ดเลือดแดงติดเชื่อมาลาเรีย โครงสร้างและการทำงานของเยื่อหุ้ม  
ของมันอาจจะเปลี่ยนแปลงไป กล่าวได้ว่ามีร่องรอยของโรคเกิดขึ้น โดยการเปลี่ยนแปลง  
บางอย่างอาจเป็นสัญญาณให้ระบบภูมิคุ้มกันสามารถตรวจจับและทำลายเม็ดเลือด  
ที่ติดเชื่อขึ้นนั้นได้ แต่การเปลี่ยนแปลงบางอย่างกลับอาจเป็นประโยชน์ต่อการดำรงชีวิต  
ของเชื้อ เช่น ทำให้สารบางอย่างที่เชื้อต้องการผ่านเข้ามาได้ดีขึ้น หรือทำให้เม็ดเลือด  
ที่ติดเชื่อสามารถจับกับผนังของหลอดเลือดได้ดี อันทำให้สามารถหลบไปจากการ  
ตามจับของระบบภูมิคุ้มกันของเราได้ การเปลี่ยนแปลงบางอย่างอาจเป็นการเตรียม  
ให้เม็ดเลือดพร้อมที่จะแตก เพื่อให้เชื้อที่เติบโตเต็มที่และแบ่งตัวแล้วกระจายออกไป  
เข้าเม็ดเลือดใหม่ ๆ อีก

ในการเริ่มงานวิจัยของเราเมื่อสิบห้าปีมาแล้ว เราได้ตรวจสอบส่วนประกอบ  
ที่เป็นโปรตีนของเยื่อหุ้มเม็ดเลือดแดงของหนูที่ติดเชื่อมาลาเรียชนิดต่างๆ วิธีการ  
ศึกษาใช้เทคนิคที่เรียกว่าอิเล็กโตรโฟรีซิส ซึ่งเป็นวิธีที่ทำให้โปรตีนเคลื่อนที่ไปใน  
สนามไฟฟ้า หากเราละลายเยื่อหุ้มเซลล์ในโซเดียมโดเดซิลซัลเฟต (สารนี้เป็นส่วน  
ประกอบสำคัญในผงซักฟอก ยาสีฟัน ฯลฯ เนื่องจากมีคุณสมบัติสามารถละลายโปรตีน  
ได้ดี) ในการทดลอง เราเอาสารละลายของเยื่อหุ้มเม็ดเลือดที่ติดเชื่อและเยื่อหุ้ม  
เม็ดเลือดปกติมาใส่ในวุ้นที่ทำจากโปลีอะคริลาไมด์ (โพลิเมอร์ชนิดหนึ่งมีลักษณะ  
เหมือนตาข่ายสามมิติ) โปรตีนของเยื่อหุ้มจะสามารถเคลื่อนที่ได้ในสนามไฟฟ้าเร็ว  
หรือช้าแล้วแต่ขนาดของมัน ถ้าโมเลกุลยิ่งเล็กลงยิ่งเคลื่อนที่ได้เร็ว ดังนั้น เราสามารถ  
เปรียบเทียบได้ว่ามีการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนอย่างไร เมื่อเม็ดเลือดหนูติดเชื่อ ซึ่งใน  
การทดลองเราก็ได้พบว่าการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนเหล่านี้มีมากน้อยต่างกัน แล้วแต่  
ชนิดของมาลาเรีย โปรตีนที่เปลี่ยนไปมากได้แก่ โปรตีนที่เรียกว่า สเปกตริน (spectrin)  
ซึ่งเป็นส่วนที่เป็นโครงสร้างที่สำคัญของเยื่อหุ้ม โดยมีลักษณะเป็นตาข่ายรองรับเยื่อหุ้ม  
อยู่ด้านในของเซลล์ การวิจัยของเราบ่งว่ามีการย่อยสลายของสเปกตรินของเยื่อหุ้ม





4.5;  
เปลี่ยนแปลง  
การเรียงตัว  
เปลี่ยน

เลือดแดงที่ติดเชื้อ  
รูปผลงานเมื่อ

เม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อมาลาเรีย ผลงานชิ้นแรกของเรานี้ได้ยืนยันผลการวิจัยก่อนหน้านี้ของกลุ่มของศาสตราจารย์ Don Wallach กับเชื้อมาลาเรียที่เรียกว่า *P. berghei* และได้ขยายขอบเขตให้ครอบคลุมเชื้อมาลาเรียสปีชีส์อื่นๆ อีกด้วย เนื่องจากสเปกตรัมมีส่วนสำคัญในการควบคุมรูปร่างและความอ่อนนุ่มของเม็ดเลือด การค้นพบของเราจึงช่วยอธิบายการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างและความอ่อนนุ่มของเม็ดเลือดแดงเมื่อติดเชื้อมาลาเรียได้

การเปลี่ยนแปลงของส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเม็ดเลือด เป็นเพียงการเปลี่ยนแปลงส่วนหนึ่งเท่านั้น ยังมีการเปลี่ยนแปลงอีกส่วนหนึ่งซึ่งมาจากการที่มีโปรตีนของเชื้อเองมาจับอยู่กับเยื่อหุ้มของเม็ดเลือดได้ พรทิพย์ ชัยมณี (ปัจจุบัน ดร.พรทิพย์ ชัยเจริญ มหาวิทยาลัยศิลปากร) ขณะที่วิจัยเพื่อทำปริญญาเอกได้พบว่าเยื่อหุ้มเม็ดเลือดแดงของหนูที่ติดเชื้อมาลาเรีย มีโปรตีนที่มีกลุ่มฟอสเฟตซึ่งเรียกว่า ฟอสโฟโปรตีน เพิ่มขึ้นจากเดิม ในตอนแรกเราคิดว่าฟอสโฟโปรตีนที่มีในเยื่อหุ้มเม็ดเลือดที่ติดเชื่อนั้นเป็นโปรตีนของเยื่อหุ้มนั่นเองที่เปลี่ยนคุณสมบัติไป แต่ในภายหลังมีนักวิจัยกลุ่มอื่นซึ่งสามารถยืนยันผลการทดลองของเราได้ ได้แสดงให้เห็นเพิ่มเติมว่าฟอสโฟโปรตีนนั้น เป็นผลผลิตของเชื้อเอง ความสำคัญของฟอสโฟโปรตีนเหล่านี้ยังไม่เป็นที่ปรากฏแน่ชัด การทดลองของเราบ่งว่ามันอาจมีส่วนในการควบคุมความอ่อนนุ่มและความทนต่อการแตกของเม็ดเลือดได้ กล่าวคือช่วยให้เม็ดเลือดที่ติดเชื้อยังคงความอ่อนนุ่มและไม่แตกก่อนกำหนดได้

นอกจากได้วิจัยเรื่องการเปลี่ยนแปลงด้านโครงสร้างของเยื่อหุ้มเม็ดเลือดที่ติดเชื้อแล้ว เรายังได้วิจัยให้ทราบถึงการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติในการซึมผ่านเยื่อหุ้มของสารบางตัว เช่น กลูโคสและแคลเซียมด้วย การวิจัยนี้ใช้เทคนิคการวัดปริมาณของกลูโคสหรือแคลเซียมที่มีกัมมันตรังสีที่เข้าไปภายในเซลล์เป็นเทคนิคหลัก ในเม็ดเลือดที่ปกติ กลูโคสจะซึมผ่านเข้าได้โดยมีโปรตีนของเยื่อหุ้มมาจับก่อนอย่างจำเพาะเจาะจงแล้วจึงส่งเข้าไปในเซลล์ การลำเลียงสารผ่านเยื่อหุ้มในลักษณะนี้เราเรียกว่า การลำเลียงโดยมีตัวรับ (carrier) กลูโคสอีกบางส่วนจะสามารถซึมผ่านเยื่อหุ้มเข้าไปโดยไม่ต้องมีตัวรับ การทดลองของเราโดยใช้กลูโคสและน้ำตาลอื่นๆ อีกจำนวนมาก แสดงให้เห็นว่าเม็ดเลือดที่ติดเชื้อมีการลำเลียงน้ำตาลเหล่านี้เข้าไปมากกว่าปกติมาก และการศึกษาการลำเลียงกลูโคสโดยละเอียด ให้นำผลว่ามีเพิ่มทั้งการลำเลียงแบบมีตัวรับและแบบ

ไม่มีตัวรับ การที่อัตราของการลำเลียงของกลูโคสสูงขึ้นมาก เป็นประโยชน์ต่อการดำรงชีวิตของเชื้อซึ่งใช้กลูโคสเป็นแหล่งพลังงานสำคัญ ผลของการศึกษาของเราให้แง่คิดว่า หากการลำเลียงที่เพิ่มขึ้นใช้ตัวรับที่เป็นผลผลิตของเชื้อซึ่งมีคุณสมบัติแตกต่างไปจากตัวรับของเยื่อหุ้มเอง ก็อาจคิดพัฒนายาซึ่งจะทำงานโดยเป็นสารพิษที่ซึมผ่านโดยใช้ตัวรับของเชื้อเท่านั้น และไม่เป็นพิษต่อเซลล์ปกติได้

ในการศึกษาการซึมผ่านของคัลเซียมนั้น เราและนักวิจัยกลุ่มอื่นๆ ได้ค้นพบว่าเม็ดเลือดที่ติดเชื้อมาลาเรียมีอัตราการลำเลียงแคลเซียมสูงกว่าปกติมาก เราได้พบว่ายิ่งเชื้อเจริญเติบโตภายในเซลล์มากขึ้นเท่าไร อัตราการลำเลียงก็ยิ่งเพิ่มมากขึ้นเท่านั้น แคลเซียมเป็นสารสำคัญซึ่งกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์หลายตัวภายในเซลล์ และมีผลต่อคุณสมบัติของเยื่อหุ้มเซลล์หลายประการ กลุ่มของเรา โดยเฉพาะ อ.สุรินทร์ นครชัย ได้พบว่าเยื่อหุ้มเม็ดเลือดที่ติดเชื้อมาลาเรียสามารถหลอม (fuse) กันเอง และหลอมกับเม็ดเลือดแดงปกติได้ ซึ่งความสามารถหลอมของเยื่อหุ้มเช่นนี้ ศาสตราจารย์ Jack Lucy ได้เคยชี้ให้เห็นมาก่อนแล้วว่าขึ้นอยู่กับอัตราการลำเลียงแคลเซียมเข้าภายในเซลล์ คุณสมบัติพิเศษของเยื่อหุ้มเม็ดเลือดที่ติดเชื้อมาลาเรีย อาจนำมาใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาวิธีการส่งยาเข้าเม็ดเลือดที่ติดเชื้อโดยเฉพาะได้ โดยอาจบรรจุยาในลิโปโซม (liposomes) ซึ่งเป็นถุงไขมันเล็กๆ ที่มีลักษณะคล้ายเยื่อหุ้มเซลล์ หากสามารถใช้ลิโปโซมที่จะหลอมกับเฉพาะเยื่อหุ้มของเม็ดเลือดที่ติดเชื้อมาลาเรีย ก็จะสามารถส่งยาเข้าสู่เม็ดเลือดเหล่านี้โดยเฉพาะเจาะจงได้

#### วิธีการดำรงชีวิตของเชื้อมาลาเรีย : ญญแจสู่การพัฒนา

โดยที่เชื้อมาลาเรียเป็นโปรโตซัว วิธีการดำรงชีวิตของมันหรืออีกนัยหนึ่ง การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีภายในเซลล์ในการคงอยู่ การเจริญเติบโตและการเจริญพันธุ์ จึงแตกต่างออกไปจากวิธีการดำรงชีวิตของเซลล์ต่างๆ ของคน ถึงแม้ว่าความแตกต่างนี้จะไม่มากดังเช่นความแตกต่างระหว่างเชื้อโรคประเภทแบคทีเรียกับเซลล์มนุษย์ แต่ก็มากเพียงพอที่จะเป็นพื้นฐานให้ยาต้านมาลาเรียออกฤทธิ์ได้เฉพาะกับเชื้อมาลาเรีย โดยมีความเป็นพิษต่อมนุษย์ไม่มากนัก

ตัวอย่างเช่น เชื้อมาลาเรียและคน ต่างต้องใช้สารกลุ่มที่เรียกว่า *โฟเลต* ในการดำรงชีวิต แต่เชื้อมาลาเรียสามารถสร้างสารเหล่านี้ได้เอง ในขณะที่คนเราต้อง

ระโยชน์ต่อการดำรง  
การศึกษาของเรา  
เชื้อซึ่งมีคุณสมบัติ  
นโดยเป็นสารพิษที่

วิจัยกลุ่มอื่นๆ ได้  
กว่าปกติมาก เราได้  
เลี้ยงก็ยิ่งเพิ่มมากขึ้น  
หลายตัวภายในเซลล์  
โดยเฉพาะ อ.สูนนท์  
(fuse) กันเอง และ  
ขณะนี้ ศาสตราจารย์  
เคลเชื่อมเข้าภายใน  
เป็นแนวทางในการ  
บรรจุยาในลิโปโซม  
ล์ หากสามารถใช้  
ก็จะสามารถส่งยา

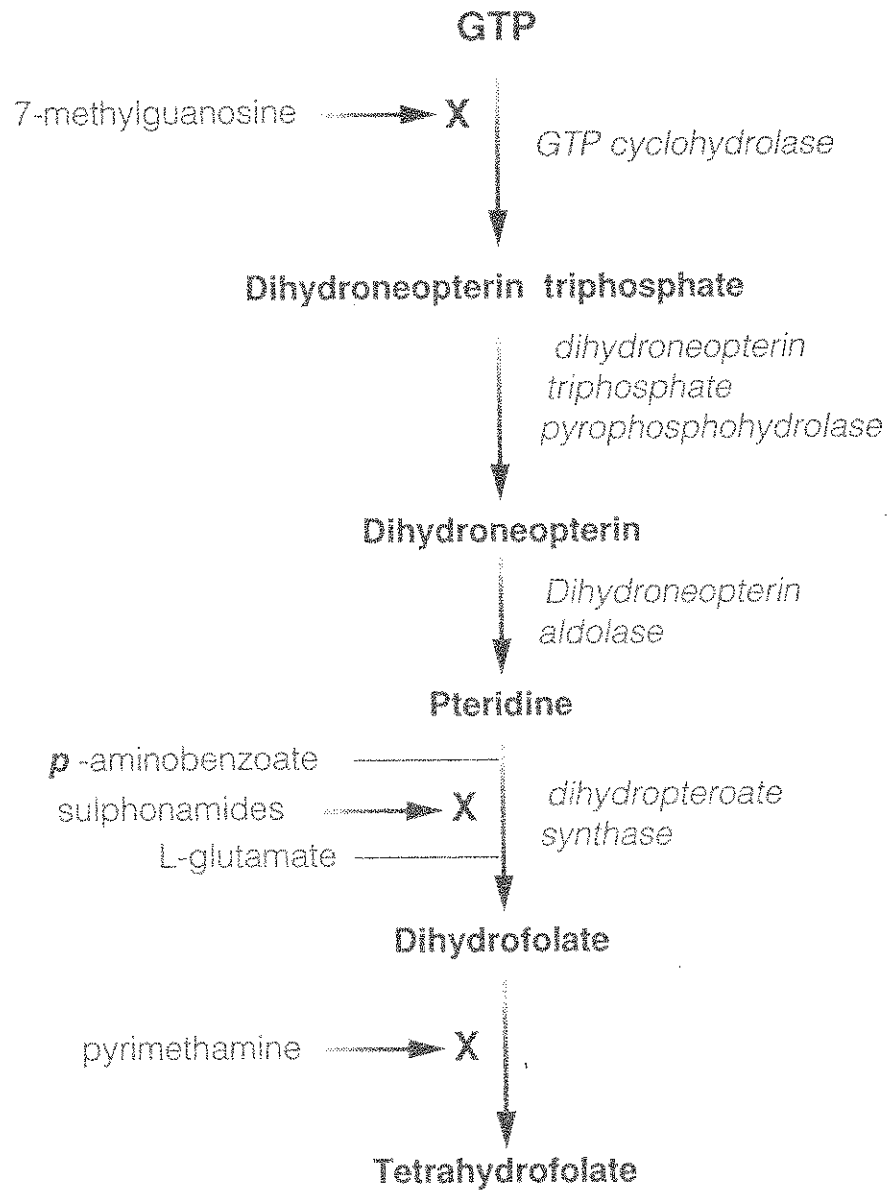
### การพัฒนา

งมันหรืออีกนัยหนึ่ง  
ริญเติบโตและการ  
) ของคน ถึงแม้ว่า  
ประเภทแบคทีเรียกับ  
ยออกฤทธิ์ได้เฉพาะ

เรียกว่า โฟเลต ใน  
ในขณะที่คนเราต้อง

พึ่งอาหารประเภทผักเป็นแหล่งของสารเหล่านี้ ในการสร้างสารโฟเลตขึ้นเองนี้ เชื้อ  
มาลาเรียใช้เอนไซม์ต่างๆ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา สารที่ยับยั้งเอนไซม์เหล่านี้บางตัวเช่น  
ยาประเภทซัลฟาเป็นยาต้านมาลาเรียที่ดี เนื่องจากทำให้เชื้อไม่สามารถสร้างโฟเลต  
ขึ้นมาได้ กลุ่มนักวิจัยของเราโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ดร.จิมมี่ กริ่งไกร (ตอนนั้นเป็น  
นักศึกษาปริญญาเอก ปัจจุบันเป็นอาจารย์ที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) ร่วมกับ Dr. H.  
Kyle Webster แห่งสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหารบกของสหรัฐฯ ได้ศึกษา  
วิธีการสร้างโฟเลตของเชื้อมาลาเรียประเภทฟาลซิพารัมและได้แยกเอนไซม์ตัวแรกของ  
วิธีนี้ออกได้เป็นครั้งแรก เอนไซม์นี้มีชื่อว่า GTP cyclohydrolase และเป็นตัวสร้าง  
สารตัวกลางสำหรับไปใช้ในการสังเคราะห์โฟเลตต่อไป ซึ่งเรียกว่า dihydroneopterin  
triphosphate จากวัตถุดิบ GTP (guanosine triphosphate) ทั้งการแยกเอนไซม์ออก  
มาจากเชื้อและการตรวจสอบคุณสมบัติของมัน ใช้เทคนิคโครมาโตกราฟี-  
ของเหลวแรงดันสูง (high-pressure liquid chromatography) ซึ่งเป็นเทคนิคที่มี  
ประสิทธิภาพสูงในการแยกสารประกอบต่างๆ รวมทั้งเอนไซม์ และในการพิสูจน์ว่า  
เอนไซม์สามารถเปลี่ยน GTP ให้เป็นสารตัวกลางในการสังเคราะห์โฟเลตนั้น ก็ได้  
ใช้ GTP ที่ติดฉลากกับมันตรังสีที่อะตอมต่างๆ ในโครงสร้าง เพื่อให้ทราบว่ามีการ  
เปลี่ยนแปลงของอะตอมเหล่านั้นอย่างไร การค้นพบเอนไซม์ตัวแรกของวิธีสังเคราะห์  
โฟเลตนี้ เป็นการพิสูจน์ว่าเชื้อมาลาเรียมีวิธีนี้ออย่างสมบูรณ์ตั้งแต่ต้นทาง และเปิด  
แนวทางให้หายาใหม่ๆ ที่จะยับยั้งวิธีนี้ได้

นอกจากจะได้พิสูจน์ว่าเชื้อมาลาเรียมีวิธีสังเคราะห์โฟเลตขึ้นเองแต่ต้นแล้ว  
กลุ่มวิจัยของเรายังได้แสดงให้เห็นว่าเชื้อยังมีความสามารถในการดึงโฟเลตจาก  
เม็ดเลือดและสิ่งแวดล้อมภายนอกเข้ามาใช้ได้อีกด้วย ซึ่งเป็นการค้นพบที่ทำลาย  
ความเชื่อแต่เดิมมาที่ว่าเชื้อไม่สามารถนำสารโฟเลตจากภายนอกเข้ามาใช้ได้ การ  
ค้นพบนี้ช่วยอธิบายได้ว่าทำไมเชื้อมาลาเรียจึงมีความสามารถดื้อยาประเภทซัลฟา ซึ่ง  
เป็นสารที่ยับยั้งการสังเคราะห์โฟเลตได้ เนื่องจากเชื้อที่ดีอาจมีความสามารถนำ  
โฟเลตจากภายนอกมาใช้ได้ดีนั่นเอง ดร.จิมมี่ ยังได้ใช้เทคนิคโครมาโตกราฟี  
เช่นเดียวกันนี้พิสูจน์ว่า สารโฟเลตที่เชื้อมาลาเรียสังเคราะห์ขึ้นก็ตาม หรือนำเข้ามา  
จากภายนอกเซลล์ก็ตามส่วนใหญ่อยู่ในรูปที่เรียกว่า tetrahydropteroyl pentaglutamate  
ซึ่งเป็นรูปเดียวกับที่อยู่ในเม็ดเลือดแดงเป็นปริมาณมาก



รูปที่ 2 วิถีโฟเลตในเชื้อมาลาเรียโดยสังเขป

โฟเลตเป็นสารที่มีความสำคัญในการช่วยให้มีการหมุนเวียนเปลี่ยนแปลงของสารอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารที่จำเป็นในการเจริญเติบโต และการแบ่งตัวของเซลล์ในเซลล์ของสิ่งมีชีวิตหลายชนิด โฟเลตมีส่วนร่วมอยู่ในวงจรการหมุนเวียนเปลี่ยนแปลงที่สำคัญสองวงจร วงจรหนึ่งมีผลผลิตเป็นสารที่เรียกว่า thymidylate ซึ่งเป็นวัตถุดิบในการสังเคราะห์ DNA และอีกวงจรหนึ่งมีผลผลิตเป็น methionine ซึ่งเป็นส่วนประกอบของโปรตีน และมีหน้าที่อย่างอื่นๆ ในเซลล์ เป็นที่รู้จักกันดีแล้วว่าเชื้อมาลาเรียมีวงจรแรกอยู่ แต่จะมีส่วนที่สองหรือไม่นั้นยังเป็นที่สงสัย เพราะเชื้อสามารถนำ methionine เข้ามาใช้ได้จากเซลล์เจ้าบ้านอยู่แล้ว วงจรนี้ประกอบด้วยปฏิกิริยาสามขั้นที่ล้วนมีเอนไซม์เป็นตัวเร่ง เอนไซม์แรกคือ serine hydroxymethyltransferase (SHMT) ซึ่งเป็นที่รู้จักกันมาก่อนแล้ว และได้รับการศึกษาเพิ่มเติมโดย ดร.พิณฑิพรุ่งนงษา และ Prof. W.J. O'Sullivan จากมหาวิทยาลัยนิวเซาท์เวลส์ ออสเตรเลีย ซึ่งมาทำงานวิจัยในห้องปฏิบัติการของเรา แต่เอนไซม์อีกสองตัวยังไม่เป็นที่รู้จักดี จิระพันธ์ขณะทำวิจัยหลังปริญญาเอกในกลุ่มของเราได้แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า เชื้อมีเอนไซม์ methionine synthase ซึ่งเป็นตัวสังเคราะห์ methionine และต่อมา ดร.วนิดา อัครมหาศิกตา มหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งเป็นนักศึกษาปริญญาเอกในขณะนั้น ก็ได้ค้นพบเอนไซม์ methylenetetrahydrofolate reductase เป็นเอนไซม์ตัวที่สามอีกด้วย ดังนั้น เราจึงได้พิสูจน์ว่ามีเอนไซม์ครบทั้งสามตัวสำหรับวงจรนี้ในเชื้อมาลาเรีย

หากเราสามารถศึกษาคุณสมบัติของเอนไซม์เหล่านี้ให้ละเอียดยิ่งขึ้น และพบว่ามีความแตกต่างไปจากเอนไซม์ของคนมากก็อาจพัฒนาายาด้านมาลาเรียใหม่ๆ ขึ้นมาได้ จากการค้นหาสารที่จะมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานเฉพาะเอนไซม์ของเชื้อ การวิจัยหายาใหม่ๆ ที่มีเอนไซม์เป็นเป้าหมายนี้ จำเป็นต้องเตรียมเอนไซม์ให้ได้ปริมาณมากพอ ซึ่งเท่าที่ผ่านมาเป็นเรื่องที่ยากมากที่จะเตรียมเอนไซม์จากเชื้อที่เพาะเลี้ยงตามปกติ อุปสรรคสำคัญนี้ได้ขัดขวางการวิจัยหาายาด้านมาลาเรียใหม่มาเป็นเวลานาน แต่เมื่อเร็วๆ นี้ได้เริ่มมีหนทางที่จะเตรียมเอนไซม์ต่างๆ จากเชื้อเป็นปริมาณมากได้โดยใช้เทคนิคทางพันธุวิศวกรรม

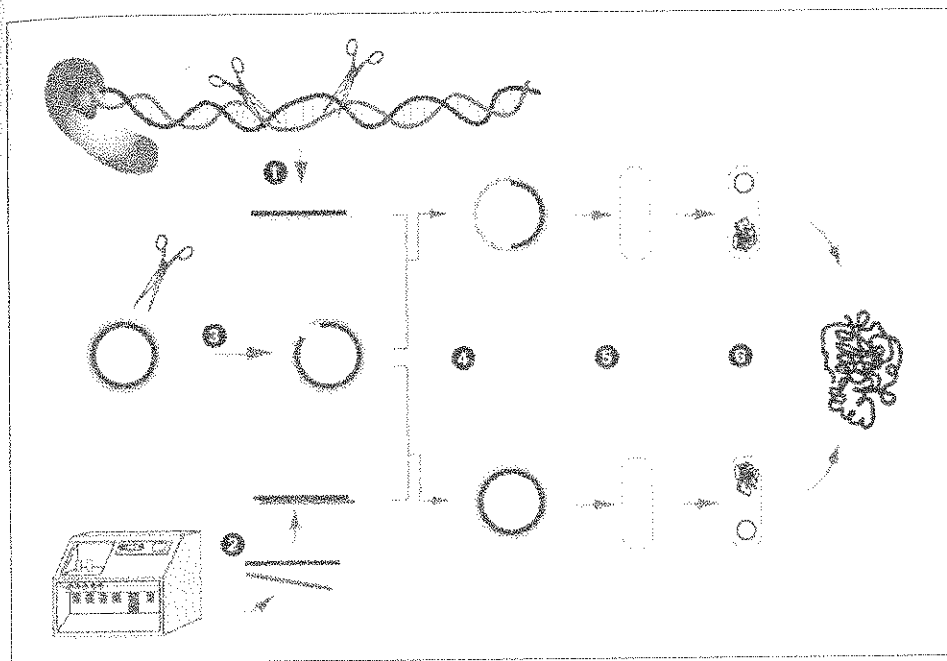
เอนไซม์ที่เป็นเป้าหมายสำคัญหนึ่งของยาด้านมาลาเรียหลายตัว เป็นเอนไซม์เผลดที่ทำหน้าที่ผลิต thymidylate ดังได้กล่าวมาแล้ว เอนไซม์นี้คือ dihydrofolate reductase (DHFR) และ thymidylate synthase (TS) ซึ่งรวมกันอยู่เป็นโมเลกุลเดียวกัน DHFR เป็นเป้าหมายของยาเช่น pyrimethamine ซึ่งทำงานโดยยับยั้งเฉพาะเอนไซม์

ของเชื้อ แต่ไม่ยับยั้งเอนไซม์ของคน น่าเสียดายที่ยานี้ในปัจจุบันใช้ไม่ได้ผลนักเนื่องจากเชื้อสามารถดื้อยาได้ ดร.วรชาติ สิริวรภรณ์ (มหาวิทยาลัยมหิดล) ขณะทำปริญญาเอก ได้แสดงให้เห็นว่าการที่เชื้อดื้อยานั้น เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเอนไซม์ ทำให้ยาไม่สามารถจับได้ดื้ออย่างเก่า การเปลี่ยนแปลงนั้นน่าจะเกิดจากมิวเตชัน (mutation) ในจีนของเชื้อ การค้นพบนี้ได้มาจากการศึกษาคุณสมบัติทางจุลชีววิทยาในการจับและการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เป็นหลัก เนื่องจากมีอุปสรรคในการเตรียมเอนไซม์นี้ จากเชื้อมาลาเรียของคนเป็นปริมาณมากเพียงพอที่จะศึกษาโครงสร้างโดยละเอียด และคุณสมบัติต่างๆ รวมทั้งฤทธิ์การยับยั้งของสารต่างๆ อย่างกว้างขวาง กลุ่มของเรา จึงได้ร่วมกับกลุ่มของ Prof. Dan Santi แห่งมหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนีย ซานฟรานซิสโก เพื่อใช้พันธุวิศวกรรมในการเตรียมและศึกษาเอนไซม์นี้ และ ดร.วรชาติ ก็ได้ประสบความสำเร็จในการตัดจีนจากเชื้อ ซึ่งเป็นจีนที่กำหนดการสังเคราะห์เอนไซม์ของเชื้อ นำมาใส่ในแบคทีเรีย *E. coli* แล้วบังคับให้แบคทีเรียผลิตเอนไซม์นี้ออกมาได้ อย่างไรก็ตามปริมาณของเอนไซม์ที่ผลิตได้โดยวิธีทางพันธุกรรมนี้ก็ยังไม่มากเท่าที่ต้องการและเรายังต้องหาวิธีที่เหมาะสมขึ้นอีกต่อไป

วิธีที่จะปรับปรุงการผลิตเอนไซม์ โดยพันธุวิศวกรรม ที่มีศักยภาพสูงไม่เฉพาะในแง่ที่จะให้ผลผลิตปริมาณสูงได้เท่านั้น แต่ยังจะทำให้เปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเอนไซม์ได้ตามต้องการคือการใช้จีนที่สังเคราะห์ขึ้นเอง จีนนี้จะกำหนดให้ผลิตเอนไซม์ที่เหมือนกับเอนไซม์ตามธรรมชาติ แต่มีโครงสร้างที่แตกต่างออกไป ซึ่งโครงสร้างนี้เราออกแบบขึ้นเอง เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการผลิตเอนไซม์ได้ดีกว่าจีนจากธรรมชาติ และให้สามารถตัดบางส่วนออก และเติมส่วนใหม่เข้าไปได้ตามประสงค์ เพื่อให้สามารถผลิตเอนไซม์ที่แตกต่างไปจากธรรมชาติได้ด้วย กลุ่มของเราร่วมกับกลุ่มของ Prof. Santi ได้ร่วมกันสังเคราะห์จีนของเอนไซม์ DHFR-TS นี้ โดย ดร.พิสิฏฐ์ ประพันธ์วัฒนะ เป็นผู้ออกแบบจีนและสังเคราะห์ขึ้น โดยในช่วงแรกใช้เครื่องมือที่มหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนีย แต่ในช่วงหลังใช้เครื่องมือของหน่วยชีวบริการของศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ จีนที่สังเคราะห์ขึ้นมีความยาวถึง 1912 เบส (จีนประกอบด้วยหน่วยย่อยเป็นเบสสี่ชนิดเรียงลำดับกัน เสมือนหนังสือคำสั่งให้เซลล์สร้างโปรตีนขึ้นตามที่กำหนด) นับว่าเป็นจีนสังเคราะห์ที่ยาวที่สุดเท่าที่มีการสร้างขึ้นมา เนื่องจากจีนมีความยาวมาก จึงได้ออกแบบและสร้างออกเป็นสามส่วนด้วยกัน คือ ส่วนเอนไซม์ DHFR ส่วนเชื่อม และส่วนเอนไซม์ TS ขณะนี้ทั้งสามส่วนเสร็จเรียบร้อยแล้ว



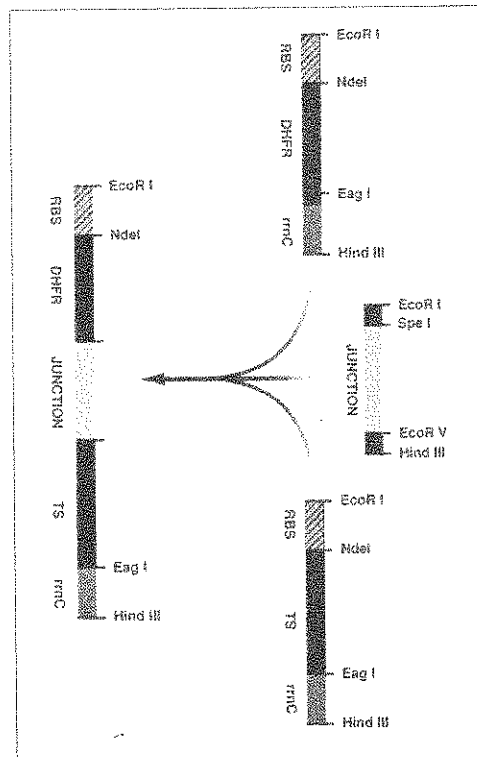
ไม่ได้ผลนักเนื่องจาก  
ขณะทำปฏิกิริยาเอก  
สรสร้างของเอนไซม์  
มิวเตชัน (mutation)  
จนศาสตร์ในการจับ  
การเตรียมเอนไซม์นี้  
รสร้างโดยละเอียด  
างขวาง กลุ่มของเร  
เนีย ซานฟรานซิสโก  
วชาติ ก็ได้ประสบ  
ังเคราะห์เอนไซม์  
เอนไซม์นี้ออกมาได้  
งนี้ก็ยังไม่มากเท่าที่



รูปที่ 3ก การโคลนยีนจากธรรมชาติ (1)  
และยีนสังเคราะห์ (2) [ขั้นตอนจาก  
(3) ถึง (6) เหมือนกัน]

มีที่มีศักยภาพสูง  
ทำให้เปลี่ยนแปลง  
อง ยีนนี้จะกำหนด  
างที่แตกต่างออกไป  
เอนไซม์ได้ดีกว่ายีน  
้าไปได้ตามประสงค์  
กลุ่มของเราร่วมกับ  
S นี้ โดย ดร.พิสิฐ  
งแรกใช้เครื่องมือที่  
ักการของศูนย์พันธุ-  
ยาวถึง 1912 เบส  
หนังสือคำสั่งให้เซลล์  
าที่มีการสร้างขึ้นมา  
วนด้วยกัน คือ ส่วน  
มเสร็จเรียบร้อยแล้ว

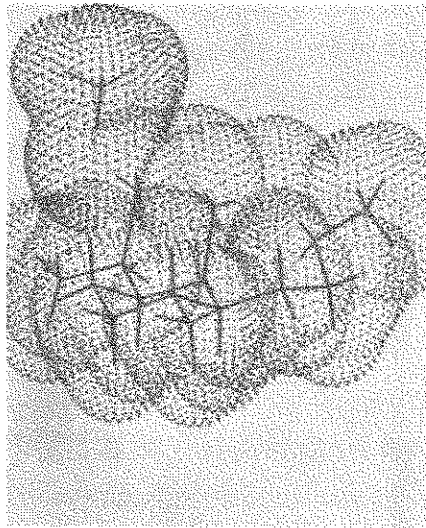
รูปที่ 3ข การสังเคราะห์และโคลนยีนของ  
DHFR-TS จากเชื้อมาลาเรีย



และได้เชื่อมโยงด้วยกันอยู่ในพาหะ (vector) ที่เหมาะสมจะนำเข้าไปใส่ในแบคทีเรีย *E. coli* เพื่อให้ผลิตเอนไซม์ออกมาได้ ในปัจจุบันกลุ่มของเราสามารถผลิตเอนไซม์ DHFR ได้จากส่วนของจีนที่กำหนดการสร้าง DHFR เป็นปริมาณมากและกำลังดำเนินการทดลองเพื่อนำไปศึกษาโครงสร้างสามมิติต่อไป นอกจากนี้ ยังสามารถทำมิวเตชันโดยจำเพาะเจาะจง (site-specific mutagenesis) เพื่อผลิตเอนไซม์ที่มีโครงสร้างแตกต่างไปจากธรรมชาติ นำมาศึกษากลไกของการดื้อยา เช่น pyrimethamine ได้ด้วย การใช้พันธุวิศวกรรมในการผลิตและเปลี่ยนโครงสร้างของเอนไซม์จากเชื้อมาลาเรีย ยังเพียงอยู่ในระยะเริ่มต้นเท่านั้น กลุ่มของเราคาดหวังว่าจะใช้เทคนิคใหม่นี้ ในการศึกษาเอนไซม์ต่างๆ จากเชื้อนี้โดยละเอียดเพื่อประโยชน์ในการพัฒนาายาต้านมาลาเรียใหม่ๆ ต่อไป

### ยาอื่น ๆ และความลับอื่น ๆ ของเชื้อมาลาเรีย

ยาที่ทำงานโดยยับยั้งเอนไซม์ในวิถีโฟเลตของเชื้อ เป็นเพียงยาต้าน



มาลาเรียกลุ่มเดียวที่เรารู้จักเป้าหมายการทำงานของมัน น่าเสียดายที่เราไม่รู้จักกลไกการทำงานของยาประเภทอื่นๆ มากนัก งานของกลุ่มเราได้ช่วยให้เข้าใจกลไกการทำงานของยาอื่นๆ ได้บ้าง เช่น เราได้พบว่าเตตราไซคลินมีฤทธิ์ต่อไมโทคอนเดรีย (ส่วนหนึ่งของเซลล์) ของเชื้อ โดยเฉพาะต่อเอนไซม์ dihydroorotate dehydrogenase เป็นที่น่าสังเกตว่า บริษัท เวลส์คิม กำลังพัฒนาาใหม่ ชื่อ atovaquone ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ตัวนี้ โดยสามารถเสริมฤทธิ์กันได้ดีกับ proguanil อย่างดี

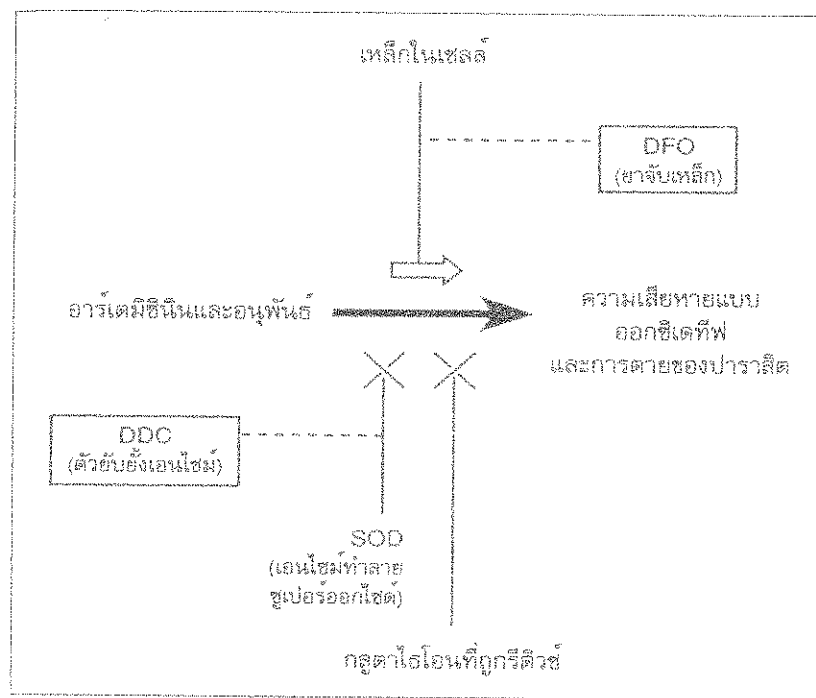
รูปที่ 4 อาร์เทมิซินิน มาลาเรียใหม่  
พัฒนาจากยาที่ใช้ในประเทศจีน  
มากกว่าพันปีแล้ว (ภาพจาก  
Rhone-Poulenc Rohrer)

ยา artemisinin หรือ qinghaosu และยาอื่นๆ ในกลุ่มนี้เป็นยาต้านมาลาเรียใหม่พัฒนาขึ้นเป็นครั้งแรกในประเทศจีน ซึ่งที่จริง

บใส่ในแบคทีเรีย *E. coli* ผลิตเอนไซม์ DHFR ได้ และกำลังดำเนินการ สามารถทำมิวเตชันโดย มีที่มีโครงสร้างแตกต่าง hamine ได้ด้วย การใช้ ยาเชื่อมาลาเรีย ยังเพียง คใหม่นี้ ในการศึกษา ยาต้านมาลาเรียใหม่

**ลาเรีย**

ข้อ เป็นเพียงยาต้าน ารูจักเป้าหมายการทำ ายที่เราไม่รู้กลไกของ กหนึ่ง มากนัก งาน ให้เข้าใจกลไกการ บ้าง เช่น เราได้พบว่า ต่อไมโตคอนเดรีย ึ่งเชื่อ โดยเฉพาะต่อ icate dehydrogenase รัช เวลล์คัม กำลัง ivaquone ซึ่งมีฤทธิ์ สามารถเสริมฤทธิ์กัน ิ  
sinin หรือ qinghaosu ยาต้านมาลาเรียใหม่ ะเทศจีน ซึ่งที่จริง



รูปที่ ๕ กลไกการทำงานของยา Artemisinin (ลูกศรโปร่ง หมายถึง การเร่ง กากบาท หมายถึง การยับยั้ง)

ได้ใช้ยานี้มาถึงกว่าพันปีแล้ว ตัวยามาจากวัชพืชเรียกว่า *Artemisia annua* (qinghao) ยังไม่มีใครทราบว่ายาในกลุ่มนี้ทำงานอย่างไร จากการที่กลุ่มของเราได้พบว่ายาในกลุ่มนี้ สามารถเสริมฤทธิ์ได้ดีกับยาที่ทำงานเป็นตัวออกซิไดส์ (oxidative drugs) และใน ทางตรงข้ามสารที่ห้ามการออกซิไดส์ (antioxidants) ทำให้ฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้ลดลงไป จึงทำให้เราเสนอว่า มันออกฤทธิ์โดยการออกซิไดส์ ซึ่งต่อมาก็มีกลุ่มวิจัยอีกหลายกลุ่ม ยืนยันข้อเสนอนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มของ Dr. Steve Meshnick (มหาวิทยาลัย มิชิแกน แอนอาร์เบอร์) ซึ่งมีข้อมูลเพิ่มเติมว่ายาไปจับกับรงควัตถุ haemozoin ในเชื้อ มาลาเรียแล้วทำให้ออกฤทธิ์เป็นตัวออกซิไดส์ร่วมกับเหล็กที่หลุดออกมาจากรงควัตถุนี้ ใงานวิจัยของกลุ่มของเราร่วมกับ Dr. Meshnick สุมาลี กำจรวงศ์ไพศาล ได้พบว่า สารที่สามารถจับเหล็ก (iron chelators) จะต้านฤทธิ์ของยาในกลุ่ม artemisinin อย่าง รุนแรง สนับสนุนสมมติฐานว่ายาทำงานร่วมกับเหล็กที่ถูกปลดปล่อยออกมาจาก รงควัตถุมาลาเรีย

แม้ความสนใจส่วนใหญ่ของกลุ่มวิจัยของผู้เขียนจะอยู่ที่การเข้าใจชีวเคมีของมาลาเรีย และการพัฒนาญาใหม่ ๆ แต่เราก็ยังโชคดีที่ได้มีโอกาสศึกษาเรื่องอื่น ๆ ที่น่าสนใจเกี่ยวกับมาลาเรีย จากการร่วมงานกับกลุ่มวิจัยอื่น เช่น กลุ่มของ ดร. อานนท์ บุญยรัตเวช แห่งโรงพยาบาลรามาริบัติ งานวิจัยร่วมกันนี้มุ่งศึกษาว่า เชื้อมาลาเรียสามารถเติบโตได้ดีเท่ากับในเม็ดเลือดปกติหรือไม่ ในเม็ดเลือดที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมซึ่งพบมากในแถบที่มาลาเรียชุกชุม และจะถูกทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกันได้มากกว่าเม็ดเลือดปกติที่ติดเชื้อหรือไม่ งานวิจัยนี้จะช่วยตอบได้ว่า สมมติฐานของฮาลเดน (J.B.S. Haldane) ที่ได้ตั้งเอาไว้กว่าสี่สิบปีมาแล้วเป็นจริงเพียงใด ที่ว่าสาเหตุที่มีผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมของเม็ดเลือดอยู่มากในแถบที่มีมาลาเรียชุกชุมนั้น เนื่องจากคนเหล่านี้จะมีความต้านทานต่อมาลาเรียและอยู่รอดได้มากกว่าคนปกติ ความผิดปกติที่สำคัญ ได้แก่ โรคเลือดที่เรียกว่า ธาลัสซีเมีย (thalassaemia) และฮีโมโกลบิน (haemoglobin) ผิดปกติ ซึ่งกลไกของโรคเหล่านี้ได้รับการศึกษาอย่างดีโดยกลุ่มวิจัยของ ศาสตราจารย์นายแพทย์ ประเวศ วะสี นักวิทยาศาสตร์ดีเด่น ปี 2526 กล่าวโดยสรุปงานวิจัยของกลุ่มของผู้เขียนร่วมกับ ดร. อานนท์ ให้ผลว่า เชื้อมาลาเรียประเภทฟาลซิพารัม จะเจาะเข้าไปและเติบโตในเม็ดเลือดที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบ simple heterozygote (ได้ลักษณะผิดปกติจากพ่อหรือแม่เพียงฝ่ายเดียว) ได้ใกล้เคียงกับเม็ดเลือดปกติ แต่มันจะไม่สามารถเข้าหรือเติบโตได้ดีนักในเม็ดเลือดที่มีความผิดปกติแบบ compound heterozygote (ได้ลักษณะผิดปกติอย่างหนึ่งจากพ่อและอีกอย่างหนึ่งจากแม่) ที่น่าสนใจกว่านี้ก็คือ เราได้พบว่ามาโครฟาจ (macrophage) ซึ่งเป็นเม็ดเลือดขาวที่มีหน้าที่จับกินเม็ดเลือดที่ติดเชื้อหรือฆ่าโดยปล่อยสารออกซิไดส์ จะสามารถทำลายเชื้อมาลาเรียที่อยู่ในเม็ดเลือดที่ผิดปกติทั้งแบบ simple และ compound heterozygote ได้ดีกว่าเชื้อที่อยู่ในเม็ดเลือดปกติ การทดลองเช่นนี้ทำได้โดยใช้เทคนิคที่ ดร. คริสติน คูสมิทธี (คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล) พัฒนาขึ้นมาในการเลี้ยงเชื้อมาลาเรียร่วมกับมาโครฟาจ การค้นพบนี้ชี้บ่งให้เห็นถึงบทบาทสำคัญของกลไกภูมิคุ้มกันที่ผ่านทางมาโครฟาจ ซึ่งช่วยอธิบายสมมติฐานของฮาลเดนได้

งานวิจัยที่ได้กล่าวมาทั้งหมดนี้เป็นงานวิจัยซึ่งทำขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยกลุ่มผู้วิจัยที่มีความสามารถในแนวต่างๆ กันตั้งแต่ชีวเคมี พันธุวิศวกรรม จนถึงชีววิทยาระดับเซลล์ เป็นตัวอย่างซึ่งชี้ให้เห็นความสำคัญของการทำงานเป็นกลุ่ม

อยู่ที่การเข้าใจชีวเคมี  
โอกาสศึกษาเรื่องอื่นๆ  
กลุ่มของ ดร.อาณนัท  
กล่าวว่า เชื้อมาลาเรีย  
ที่มีความผิดปกติทาง  
โดยระบบภูมิคุ้มกันได้  
ได้ว่า สมมติฐานของ  
เป็นจริงเพียงใด ที่ว่า  
กในแถบที่มีมาลาเรีย  
และอยู่รอดได้มากกว่า  
ซีเมีย (thalassaemia)  
ได้รับการศึกษาอย่างดี  
ศาสตร์ดีเด่น ปี 2526  
ให้ผลว่า เชื้อมาลาเรีย  
ผิดปกติทางพันธุกรรม  
แม่เพียงฝ่ายเดียว) ได้  
ตั้งต้นในเม็ดเลือดที่มี  
ปกติอย่างหนึ่งจากพอ  
รฟาจ (macrophage)  
ยปล่อยสารออกซิไดส์  
imple และ compound  
นี้ทำได้โดยใช้เทคนิค  
มหิตล) พัฒนาขึ้นมา  
ให้เห็นถึงบทบาทสำคัญ  
ของฮาลเดนได้  
ในอย่างต่อเนื่อง โดย  
นักชีววิทยา จนถึง  
การทำงานเป็นกลุ่ม

อย่างต่อเนื่อง โดยเลือกปัญหาวิจัยซึ่งตอบได้จากการทดลอง แม้ปัญหาบางอันจะ  
สลับซับซ้อนและกลุ่มของผู้เขียนได้แต่เพียงช่วยให้คำตอบเป็นบางส่วนเท่านั้น แต่ใน  
ฐานะที่อยู่ในประชาคมวิทยาศาสตร์ของโลก และของประเทศไทยเองโดยเฉพาะ  
การช่วยตอบปัญหาเช่นนี้ทั้งในแง่ให้ความรู้พื้นฐานใหม่ๆ เกี่ยวกับมาลาเรียและแนวทาง  
ใหม่ๆ ในการพัฒนาต่อต้านโรคนี้ ก็คงจะมีความสำคัญต่อส่วนรวมบ้างไม่มากก็น้อย

ศาสตราจารย์ ดร. ยงยุทธ ยุทธวงศ์  
เกิดเมื่อวันที่ 4 พฤษภาคม 2487 ที่ลพบุรี  
เริ่มต้นการศึกษาที่โรงเรียนเซนต์คาเบรียล ได้รับปริญญาตรีเคมี  
(เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง) จากมหาวิทยาลัยลอนดอน และปริญญาเอก  
ด้านเคมีอินทรีย์จากมหาวิทยาลัยออกซ์ฟอร์ด  
โดยร่วมทำการวิจัยกับ Dr. G. Lowe เรื่องกลไกการทำงาน  
ของเอนไซม์ย้อยโปรตีน (ปาปาอิน)

B  
I  
O  
C  
H  
E  
M  
I  
S  
T  
R  
Y