ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล : สารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิ

Marine Natural Products : The secondary metabolites

BASIC KNOWLEDGE OF NATURAL PRODUCTS

พชร เพ็ชรประดับ
คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีการประมง
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลศรีวิชัย วิทยาเขตตรัง

ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล :
สารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิ

Marine Natural Products : The secondary metabolites

ตัวอย่าง

พชร เพ็ชรประดับ

คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีการประมง
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลศรีวิชัย วิทยาเขตตรัง

คำนำ

หนังสือเรื่อง **ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล: สารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิ** เรียบเรียงจากประสบการณ์การสอนและการทำวิจัยอย่างต่อเนื่องของผู้เขียน โดยมีการสอดแทรกประสบการณ์ผลการวิจัย และความคิดวิเคราะห์ลงในเนื้อหาอย่างเหมาะสม การเรียบเรียงเนื้อหาเป็นไปตามลำดับการเรียนรู้ เริ่มตั้งแต่ความรู้ทั่วไปด้านผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ สารเมแทบอไลต์จากสิ่งมีชีวิตในทะเล การประยุกต์ใช้ประโยชน์ และบทบาทของสารเหล่านี้ในระบบนิเวศทางทะเล บทสุดท้ายเป็นการรวบรวมแนวคิดและวิธีการสกัดแยกสารจนถึงการพิสูจน์ทราบเอกลักษณ์ของสาร ซึ่งส่วนหนึ่งมาจากประสบการณ์การวิจัยที่ห้องปฏิบัติการผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลศรีวิชัย วิทยาเขตตรัง หนังสือเล่มนี้มีความเหมาะสมสำหรับผู้เริ่มต้นศึกษาศาสตร์ด้านนี้ เพื่อสร้างมโนทัศน์และแนวคิดอย่างกว้างๆ ที่ครอบคลุมทุกประเด็นทางวิชาการ ส่วนรายละเอียดเชิงลึก เช่น เคมีของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเฉพาะกลุ่ม และพื้นฐานการพิสูจน์ทราบเอกลักษณ์ ซึ่งเป็นวิชาการขั้นสูง ผู้อ่านสามารถศึกษาต่อจากแหล่งอ้างอิงระดับสูงได้ ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์กับผู้สนใจบ้างตามสมควร อย่างไรก็ดี เนื่องจากเป็นการเรียบเรียงครั้งแรก อาจมีข้อบกพร่องอยู่บ้าง ผู้เขียนยินดีน้อมรับทุกคำแนะนำ ติชม จากท่านผู้รู้เพื่อการปรับปรุงในโอกาสต่อไป

ขอขอบคุณผู้ทรงคุณวุฒิและทีมบรรณาธิการแห่งสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ทุ่มเทและอดทนในการอ่านตลอดจนแก้ไขข้อผิดพลาดด้วยความเมตตา ผู้เขียนขอน้อมกราบขอบพระคุณอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

รองศาสตราจารย์ ดร. พชร เพ็ชรประดับ

มีนาคม 2568

ตัวอย่าง

สารบัญ

คำนิยม i

คำนำ ii

สารบัญ iii

สาบัญภาพ v

สาบัญตาราง ix

บทที่ 1 ความรู้พื้นฐานของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ 1

1. ความหมายและความสำคัญของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ 2

2. การจำแนกชนิดของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ 3

2.1 ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่เกิดจากกระบวนการชีวสังเคราะห์อะซีเตต 5

2.2 สารเกิดในวิถีชีวสังเคราะห์กรดชิคิมิก 25

2.3 กรดอะมิโนและเปปไทด์จำเพาะบางกลุ่ม 30

2.4 วิตามิน 31

เอกสารอ้างอิง 33

บทที่ 2 ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากสิ่งมีชีวิตในทะเล 37

2.1 กำเนิดและการแพร่กระจายผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในทะเล 38

2.2 ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติสร้างโดยสิ่งมีชีวิตในทะเล 40

2.3 ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากสาหร่ายในทะเล 47

2.4 ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากฟองน้ำ 51

2.5 สารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิจากไนดาเรีย 57

2.6 สารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิจากไบรโอซัว 60

2.7 สารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิจากเอไคโนเดิร์ม 61

2.8 สารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิจากมอลลัสกา 63

2.9 สารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิจากเพรียงหัวหอม 65

เอกสารอ้างอิง 68

บทที่ 3 สารชีวพิษในทะเล 75

3.1 พิษอัมพาต 76

3.2 พิษท้องร่วง 78

ตัวอย่าง

สารบัญ

3.3 พิษซิกัวเทอรา 80
3.4 ไมโตทอกซิน 81
3.5 พิษความจำเสื่อม 82
3.6 พิษระบบประสาท 83
3.7 Azaspiracid Shellfish Poision 84
3.8 พิษ Tetrodotoxin 84
3.9 สารชีวพิษจาก แมงกะพรุน ดอกไม้ทะเล และปะการัง 85
เอกสารอ้างอิง 89

บทที่ 4 การประยุกต์ใช้ประโยชน์จากสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในทะเล 91
4.1 การประยุกต์ใช้ด้านเภสัชกรรมและการแพทย์ 92
4.2 การประยุกต์ใช้ด้านการเกษตร 100
4.3 การประยุกต์ใช้ด้านอุตสาหกรรม 106
เอกสารอ้างอิง 111

บทที่ 5 หน้าที่ทางนิเวศวิทยาของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล 115
5.1 ขอบเขตประเด็นหน้าที่สารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิในระบบนิเวศทางทะเล 116
5.2 สารสื่อกลางปฏิสัมพันธ์ระหว่างผู้ล่าและเหยื่อ 118
5.3 สารทำหน้าที่ป้องกันอันตรายจากแสงยูวี 124
5.4 สารสื่อกลางปฏิสัมพันธ์เพื่อการแก่งแย่งและครอบครองพื้นที่ 126
เอกสารอ้างอิง 130

บทที่ 6 การแยกและวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล 133
6.1 อุปสรรคและความยากของการแยกและวิเคราะห์สารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิจากทะเล 135
6.2 เตรียมสารสกัดหยาบ 136
6.3 การวิเคราะห์องค์ประกอบสาร 140
6.4 การแยกสารให้บริสุทธิ์ 150
6.5 แนวทางการวิเคราะห์ลักษณะสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิจากทะเล 155
เอกสารอ้างอิง 170

ตัวอย่าง

สารบัญภาพ

รูปที่ 1.1	ความสัมพันธ์ระหว่างสารเมแทบอไลต์ปฐมภูมิและสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิหรือผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ	4
รูปที่ 1.2	ชีวสังเคราะห์สารเมแทโบไลต์ทุติยภูมิโดยภาพรวม	5
รูปที่ 1.3	ลักษณะโครงสร้างกรดไขมันและอนุพันธ์	6
รูปที่ 1.4	ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเลที่มีต้นกำเนิดมาจากพอลิคีไทด์	7
รูปที่ 1.5	วิถีเมวาโลเนต (A) และ 1-deoxyxylulose (B) นำไปสู่การฟอร์มตัวของ isopentenyl pyrophosphate	8-9
รูปที่ 1.6	ตัวอย่างสารกลุ่มฮีมิเทอร์พีนอยด์ในทะเล	11
รูปที่ 1.7	ตัวอย่างสารกลุ่มโมโนเทอร์พีนอยด์	12
รูปที่ 1.8	ตัวอย่างสารกลุ่มเซสควิเทอร์พีนอยด์	13
รูปที่ 1.9	ตัวอย่างสารกลุ่มไดเทอร์พีนอยด์จากสิ่งมีชีวิตในทะเล	15
รูปที่ 1.10	ตัวอย่างสารกลุ่มเซสเตอร์เทอร์พีนอยด์ในทะเล	16
รูปที่ 1.11	ตัวอย่างสารกลุ่มไตรเทอร์พีนอยด์ในทะเล	17
รูปที่ 1.12	ตัวอย่างสารกลุ่มสเตียรอยด์ในทะเล	19
รูปที่ 1.13	ตัวอย่างซาโปนินในทะเล	20
รูปที่ 1.14	สารไกลโคไซด์ในทะเล	22
รูปที่ 1.15	ตัวอย่างสารกลุ่มเตตระเทอร์พีนอยด์ในทะเล	23
รูปที่ 1.16	ตัวอย่างโมเลกุลสารกลุ่มพอลิไอโซพรีนอยด์	24
รูปที่ 1.17	วิถีชีวสังเคราะห์กรดชิคิมิก	25
รูปที่ 1.18	ตัวอย่างสารฟีนอลิกจากสิ่งมีชีวิตในทะเล	26
รูปที่ 1.19	ตัวอย่างแอลคาลอยด์ที่มีจุดกำเนิดจากกรดอะมิโนไลซีนหรือออร์นิทีน	27
รูปที่ 1.20	ตัวอย่างแอลคาลอยด์ที่มีจุดกำเนิดจากกรดอะมิโนเฟนิลอะลานีนและไทโรซีน	28
รูปที่ 1.21	ตัวอย่างแอลคาลอยด์ที่มีต้นกำเนิดจากกรดอะมิโนทริปโตเฟน	29
รูปที่ 1.22	แอลคาลอยด์ที่เกิดจากวิถีชีวสังเคราะห์แบบผสม	30
รูปที่ 1.23	ตัวอย่างเปปไทด์ในธรรมชาติ	31
รูปที่ 1.24	ตัวอย่างวิตามินในธรรมชาติ	32

ตัวอย่าง

สารบัญภาพ

รูปที่ 2.1	แหล่งสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิที่มีการค้นพบตามภูมิศาสตร์ต่าง ๆ ของโลก	39
รูปที่ 2.2	สารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิชนิดใหม่ที่มีการค้นพบจากสิ่งมีชีวิตในทะเลกลุ่มต่าง ๆ กราฟแท่งแสดงจำนวนสารใหม่ที่แยกได้จากสิ่งมีชีวิตในทะเลแต่ละกลุ่ม ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2016-2020 กราฟวงกลมเปรียบเทียบแหล่งสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิในทะเลที่มีการแยกศึกษา	39
รูปที่ 2.3	ตัวอย่างสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิจากโพรทีโอแบคทีเรีย	41
รูปที่ 2.4	ตัวอย่างสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิจากแอคติโนแบคทีเรีย	43
รูปที่ 2.5	ตัวอย่างโครงสร้างสารจากไซยาโนแบคทีเรียในทะเล	45
รูปที่ 2.6	ร้อยละของเชื้อราในทะเลที่ดำรงชีพแบบร่วมอาศัยกับสิ่งแวดล้อมในทะเล	46
รูปที่ 2.7	ตัวอย่างสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิจากเชื้อราในทะเล	46
รูปที่ 2.8	ร้อยละกลุ่มสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิจากสาหร่ายสีเขียว	47
รูปที่ 2.9	ตัวอย่างสารจากสาหร่ายสีเขียว	48
รูปที่ 2.10	ตัวอย่างสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิในสาหร่ายสีน้ำตาล	49
รูปที่ 2.11	ตัวอย่างสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิ สร้างโดยสาหร่ายสีแดง	50
รูปที่ 2.12	ร้อยละฤทธิ์ทางชีวภาพสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิจากฟองน้ำจำแนกตามวิถีชีวสังเคราะห์ (ล่าง)	51
รูปที่ 2.13	ตัวอย่างกรดไขมันจากฟองน้ำทะเล	52
รูปที่ 2.14	ตัวอย่างสารกลุ่มเปปไทด์จากฟองน้ำทะเล	53
รูปที่ 2.15	ตัวอย่างสารกลุ่มแมคโครไลด์จากฟองน้ำทะเล	54
รูปที่ 2.16	โครงสร้างสารกลุ่มแอลคาลอยด์และควิโนนจากฟองน้ำทะเล	55
รูปที่ 2.17	ตัวอย่างสารกลุ่มเทอร์พีนอยด์จากฟองน้ำทะเลที่กำลังศึกษาพัฒนาเป็นยา	56
รูปที่ 2.18	ตัวอย่างสารจากไนดาเรียน	61
รูปที่ 2.19	ตัวอย่างสารจากสิ่งมีชีวิตกลุ่มเอคไคโนเดิร์ม	63
รูปที่ 2.20	ตัวอย่างสารจากมอลลัสกา	65
รูปที่ 2.21	ตัวอย่างสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิจากเพรียงหัวหอม	67

สารบัญภาพ

รูปที่ 3.1	โครงสร้างพิษอัมพาต	77
รูปที่ 3.2	โครงสร้างโมเลกุลของกรดโดโมอิก	79
รูปที่ 3.3	โครงสร้างทางเคมีของพิษซิกัวเทอราและไมโตทอกซิน	80-81
รูปที่ 3.4	โครงสร้างทางเคมีของกรดโดโมอิก	82
รูปที่ 3.5	โครงสร้างทางเคมีของ brevetoxin และอนุพันธ์	83
รูปที่ 3.6	โครงสร้างทางเคมีของพิษ AZA1 และทีทีเอ็กซ์	84
รูปที่ 4.1	สารจากสิ่งมีชีวิตในทะเลที่ใช้ประโยชน์ทางการแพทย์	97
รูปที่ 4.2	โครงสร้างคาร์ราจีแนน	102
รูปที่ 5.1	ตัวอย่างโครงสร้างสารมีหน้าที่ในระบบนิเวศจากไซยาโนแบคทีเรีย	119
รูปที่ 5.2	ตัวอย่างโครงสร้างสารทำหน้าที่ป้องกันการถูกล่าโดยสัตว์กินพืช และ allelopathy	120
รูปที่ 5.3	ตัวอย่างสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิทำหน้าที่ต่าง ๆ ในระบบนิเวศจากฟองน้ำทะเล	121
รูปที่ 5.4	ทากเปลือยกินฟองน้ำ	123
รูปที่ 5.5	โครงสร้างสารที่มีหน้าที่ในระบบนิเวศจาก ไนดาเรียน มอลลัสกา และเพรียงหัวหอม	123
รูปที่ 5.6	สารป้องกันแสงยูวีจากสิ่งมีชีวิตในทะเล	125
รูปที่ 5.7	โครงสร้างสารสื่อปฏิสัมพันธ์การอยู่ร่วมกัน	127
รูปที่ 6.1	แผนผังวิธีการการสกัดสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิจากทะเล	137
รูปที่ 6.2	ตัวอย่าง HPLC โครมาโทแกรมของการวิเคราะห์สารสกัดหยาบ	146
รูปที่ 6.3	ตัวอย่างข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์สารสกัดหยาบแบคทีเรียทางทะเล	147
รูปที่ 6.4	ลักษณะการตอบสนองต่อแสงและสารเคมีทดสอบบนแผ่นโครมาโทกราฟีแบบแผ่นบาง	148
รูปที่ 6.5	สเปกตรัม ^{1}H-NMR ของสารสกัดสเตียรอยด์จากฟองน้ำทะเล *Halichondria* sp. ตำแหน่งสัญญาณโปรตอน H-3 ปรากฏในของผสมใช้ติดตามการแยกสารเป้าหมาย	150

สารบัญภาพ

รูปที่ 6.6	ขั้นตอนการวิเคราะห์แสดงลักษณะโครงสร้างโมเลกุลของสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิในทะเล	156
รูปที่ 6.7	แมสสเปกตรัมรูปแบบต่าง ๆ	157
รูปที่ 6.8	ESIMS สเปกตรัม (positive mode) ของสาร stevensine	158
รูปที่ 6.9	อินฟราเรดสเปกตรัมและตำแหน่งดูดซับหมู่ฟังก์ชัน	159
รูปที่ 6.10	ลักษณะ ^{1}H-NMR และ ^{13}C-NMR สเปกตรัมของสารจากฟองน้ำ *Halichondia* sp.	161
รูปที่ 6.11	โครงสร้างค่าโปรตอนเคมิคอลชิฟต์ของสารอินทรีย์ (^{1}H-NMR chemical shift) รูปบนแสดงตำแหน่งโครงสร้างค่าเคมิคอลชิฟต์โดยรวม รูปด้านล่างแสดงค่าเคมิคอลชิฟต์โดยละเอียด	163
รูปที่ 6.12	ค่าคาร์บอนเคมิคอลชิฟต์ของสารอินทรีย์ (^{13}C-NMR chemical shift)	164
รูปที่ 6.13	ลักษณะ DEPT 135 สเปกตรัมของสาร SNU01 สัญญาณ CH2 มีทิศทางลง ส่วน CH3 และ CH มีทิศทางขึ้น quaternary carons ไม่ปรากฏสัญญาณ	165
รูปที่ 6.14	HSQC สเปกตรัมของสาร SNU01 สัญญาณครอสพีกแสดงโปรตอนควบคู่กับคาร์บอน	166
รูปที่ 6.15	ลักษณะโคซีสเปกตรัมแสดงปฏิสัมพันธ์ระหว่างโปรตอนกับโปรตอนที่ห่างออกไป 1 พันธะ	167
รูปที่ 6.16	ลักษณะ HMBC สเปกตรัม	168
รูปที่ 6.17	สเปกตรัมเอ็นโออีของสาร β-MGlu (^{1}H–^{1}H NOESY NMR)	169

ตัวอย่าง

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1.1	การจัดจำแนกสารกลุ่มเทอร์พีนอยด์	10
ตารางที่ 2.1	ฤทธิ์ทางชีวภาพของสารสกัดหยาบจากเชื้อแอคติโนแบคทีเรียอาศัยในเจ้าบ้านที่แตกต่างกัน	42
ตารางที่ 2.2	สารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิที่สร้างจากเชื้อแบคทีเรียในทะเล	43
ตารางที่ 2.3	สารกลุ่มเทอร์ปีนอยด์จากฟองน้ำทะเลและฤทธิ์ทางชีวภาพ	57
ตารางที่ 2.4	สารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิที่มีความสำคัญทางชีวภาพจากกัลปังหา	59
ตารางที่ 4.1	ยาในตลาดที่มีต้นแบบมาจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล	94
ตารางที่ 4.2	ตัวอย่างสาหร่ายที่มีการเลี้ยงและพัฒนาเชิงเกษตรกรรม	104
ตารางที่ 4.3	ตัวอย่างสารจากทะเลใช้ผลิตเครื่องสำอาง	110
ตารางที่ 6.1	เทคนิคเตรียมสารสกัดหยาบจากธรรมชาติ	139
ตารางที่ 6.2	สารเคมีทดสอบ นิยมใช้ทดสอบสารบนโครมาโทกราฟีแบบแผ่นบางของสารสกัดจากทะเล	149
ตารางที่ 6.3	วัสดุหรือเฟสอยู่กับที่สำหรับการใช้แยกสารตามขนาดโมเลกุล	152
ตารางที่ 6.4	ตำแหน่งสัญญาณอินฟราเรดสเปกตรัมของหมู่ฟังก์ชัน	160

ตัวอย่าง

บทที่ 1

ความรู้พื้นฐานของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

(Basic Knowledge of Natural Products)

บทที่ 1

ความรู้พื้นฐานของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

(Basic Knowledge of Natural Products)

1. ความหมายและความสำคัญของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

สารสร้างโดยสิ่งมีชีวิต สามารถจัดกลุ่มได้ 2 กลุ่มใหญ่ตามแหล่งกำเนิดหรือที่มา (origin) ได้แก่ กลุ่มสารที่ได้จากกระบวนการเมแทบอลิซึมปฐมภูมิ (primary metabolisms) เรียกว่า สารเมแทบอไลต์ปฐมภูมิ (primary metabolite) เป็นสารที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ของสิ่งมีชีวิต ทำหน้าที่ควบคุมหรือมีส่วนร่วมในกระบวนการเมแทบอลิซึมหรือกิจกรรมของเซลล์ มีความจำเป็นต่อการอยู่รอดของสิ่งมีชีวิตนั้น ๆ จึงขาดไม่ได้ เช่น น้ำตาล กรดอะมิโน กรดไขมัน พอลิแซกคาไรด์ ดีเอ็นเอ อาร์เอ็นเอ ฯลฯ กลุ่มที่สอง คือสารที่ได้จากกระบวนการเมแทบอลิซึมทุติยภูมิ (secondary metabolisms) เรียกว่า สารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิ (secondary metabolite) หรือผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (natural products) คือสารอินทรีย์ที่สิ่งมีชีวิตสร้างขึ้นเพื่อจุดประสงค์เฉพาะอย่าง โดยใช้สารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิเป็นสารตั้งต้น (precursor) ในการสังเคราะห์ (รูปที่ 1.1) เป็นกลุ่มสารที่ไม่มีความจำเป็นต่อกิจกรรมของเซลล์แต่อาจจำเป็นต่อการอยู่รอดของสิ่งมีชีวิตนั้น ๆ ในระบบนิเวศ ดังนั้นในสิ่งมีชีวิตแต่ละชนิดอาจมีหรือไม่มีก็ได้ คุณลักษณะจำเพาะของสารกลุ่มนี้คือมีขนาดโมเลกุลเล็ก (มวลโมเลกุลต่ำ) โครงสร้างโมเลกุลมีความซับซ้อนสูงและหลากหลายกว่าสารเมแทบอไลต์ปฐมภูมิ แต่ละชนิดมีคุณสมบัติทางชีวภาพหรือหน้าที่อย่างใดอย่างหนึ่งทั้งต่อตัวสิ่งมีชีวิตผู้สร้างเองและต่อสิ่งแวดล้อมที่อาศัย เช่น ทากทะเลสร้างสารมีสีสำหรับใช้เพื่อการพรางตัวจากผู้ล่า หรือสร้างสารพิษเก็บไว้ใต้ผิวหนังเพื่อป้องกันการถูกกินโดยสิ่งมีชีวิตชนิดอื่น (feeding deterent) ในฟองน้ำบางชนิดสร้างสารป้องกันการถูกเคลือบเกาะจากสิ่งมีชีวิตชนิดอื่น (antifauling) เนื่องจากมีคุณสมบัติเฉพาะ มนุษย์จึงนำสารดังกล่าวมาใช้ประโยชน์ด้านต่าง ๆ เช่น ด้านเภสัชกรรม ใช้เป็นสารต้นแบบสำหรับพัฒนาเป็นยา ใช้ในทางการเกษตร ใช้ในอุตสาหกรรม และใช้เป็นสารทดลองทางชีวภาพ (biological tool) ยิ่งไปกว่านั้นสารกลุ่มนี้ยังมีความสำคัญต่อระบบนิเวศด้วย เช่น ใช้เพื่อเป็นสารสื่อสัญญาณระหว่างกัน (chemical signals) ใช้เพื่อการครอบครองพื้นที่หรืออาณาเขตอาศัย ฯลฯ ความสัมพันธ์ระหว่างเชิงเคมีของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติกับสิ่งมีชีวิตอื่นในระบบนิเวศ เรียกว่า เคมีนิเวศ

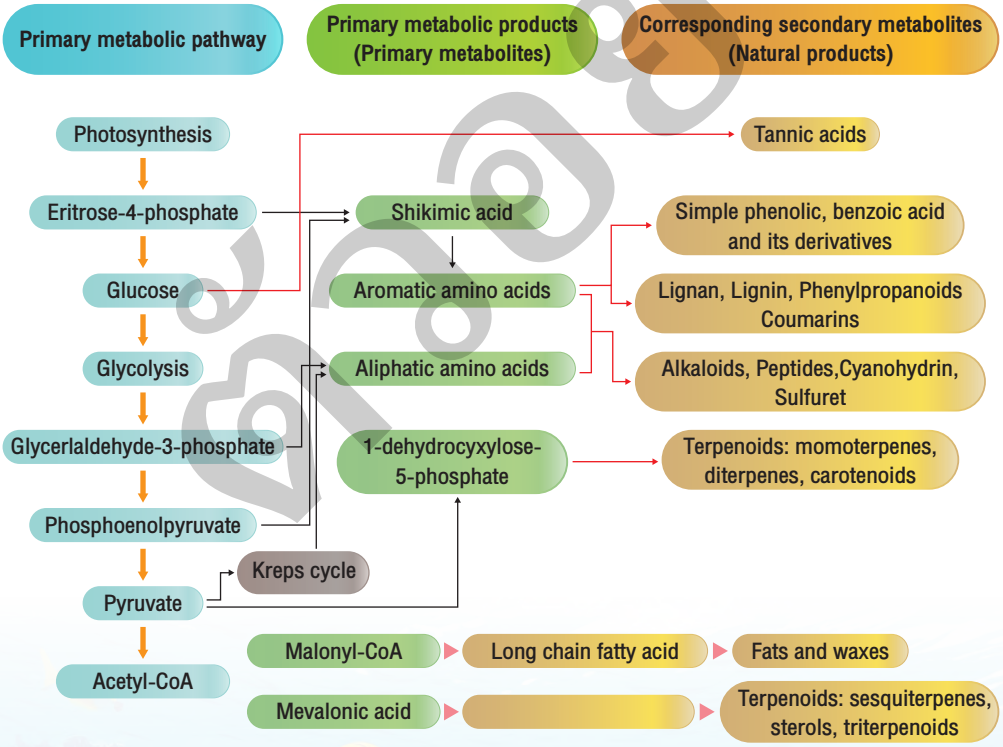
ตัวอย่าง

(chemical ecology) ดังนั้นเมื่อพิจารณาความหมาย แหล่งที่มา และคุณลักษณะแล้ว ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติก็คือสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมินั่นเอง การแยกสาร (isolation) การทำบริสุทธิ์ (purification) การพิสูจน์ทราบโครงสร้างสาร (structure elucidation) การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ (biological determination) การสังเคราะห์เลียนแบบโครงสร้างหรือการดัดแปลงโครงสร้างให้มีประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ดีกว่าเดิม เป็นสาขาหนึ่งของวิชาเคมีอินทรีย์ และสาขาเภสัชวินิจฉัย (pharmacognosy)

2. การจำแนกชนิดของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

การจัดจำแนกกลุ่มของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมีหลายหลักเกณฑ์ที่ใช้ เช่น วิถีชีวสังเคราะห์ (biosynthesis) โครงสร้างแม่แบบ (building block) ฤทธิ์ทางชีวภาพและลำดับทางอนุกรมวิธาน หลังสงครามโลกครั้งที่ 2 เป็นต้นมา วิถีชีวสังเคราะห์ได้รับความสนใจศึกษากันอย่างแพร่หลาย โดยส่วนใหญ่ศึกษาจากตัวอย่างสิ่งมีชีวิตบนบก ในทะเลมีข้อมูลน้อยมาก เนื่องมาจากเหตุผลสามประการ ประการแรก คือ ความรู้ในการจัดจำแนกสิ่งมีชีวิตในทะเลมีน้อยมากทำให้ไม่สามารถรู้แน่ชัดว่า สปีชีส์ใดสร้างสาร ประการที่สอง สารที่แยกได้จากทะเลยังมีข้อกังขา หรือไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัดว่า สร้างจากตัวเจ้าบ้านหรือจุลินทรีย์ร่วมอาศัย ประการที่สาม คือ การเพาะเลี้ยงสิ่งมีชีวิตในทะเลทำได้ยากและยังมีองค์ความรู้น้อย และการทดลองติดสลากสิ่งมีชีวิตในทะเลมีข้อจำกัดสูง และทำได้ยากมาก ดังนั้นการจำแนกชนิดและวิถีชีวสังเคราะห์จึงยึดถือข้อมูลจากการศึกษาในสิ่งมีชีวิตบนบกเป็นสำคัญ สำหรับในทะเลจะมีเพียงบางกลุ่มสารเฉพาะเท่านั้นที่ได้รับการพิสูจน์และยืนยันวิถีชีวสังเคราะห์แล้ว ดังนั้นสารจำนวนมากจึงยังไม่ทราบว่ามีต้นกำเนิดมาจากวิถีชีวสังเคราะห์ใด เพียงแต่สันนิษฐานร่องรอยจากบางชิ้นส่วนของโครงสร้างโมเลกุล จากอดีตจนมาในปัจจุบันมีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปได้ว่า ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติแต่ละชนิดจะถูกจัดอยู่ในกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งดังต่อไปนี้ พอลิคีไทด์และกรดไขมัน (polyketide and fatty acids) เทอร์พีนอยด์และสเตียรอยด์ (terpenoids and steroids) เฟนิลโพรพานอยด์ (phenyl propanoids) แอลคาลอยด์ (alkaloids) กรดอะมิโนพิเศษและเปปไทด์ (Specialized amino acids and peptides) และคาร์โบไฮเดรตพิเศษบางชนิด (specialized carbohydrates) การจัดจำแนกโดยส่วนมาก จะใช้ลักษณะโครงสร้างโมเลกุลที่ถูกสร้างขึ้นตามธรรมชาติ ซึ่งจะสอดคล้องกับวิถีชีวสังเคราะห์หรือสารต้นกำเนิด อย่างไรก็ตาม สิ่งที่ควรระลึกถึงคือ เมื่อพิจารณาวิถีชีวสังเคราะห์ตามรูปที่ 1.1 จะพบว่ากรดอะมิโน เป็นผลผลิตจากกระบวนการเมแทบอไลต์ปฐมภูมิ แต่สารปฏิชีวนะบางกลุ่มเกิดจากกรดอะมิโนบางชนิดรวมกันเป็นเปปไทด์สายสั้น ๆ เช่น บีตาแลกแตม จึงจัดกรดอะมิโนเหล่านั้นเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ เช่นเดียวกับน้ำตาล (คาร์โบไฮเดรต) จัดเป็นสารเมแทบอไลต์ปฐมภูมิ แต่มีน้ำตาลบางชนิดเชื่อมต่ออยู่กับบางส่วนของโครงสร้างหลัก

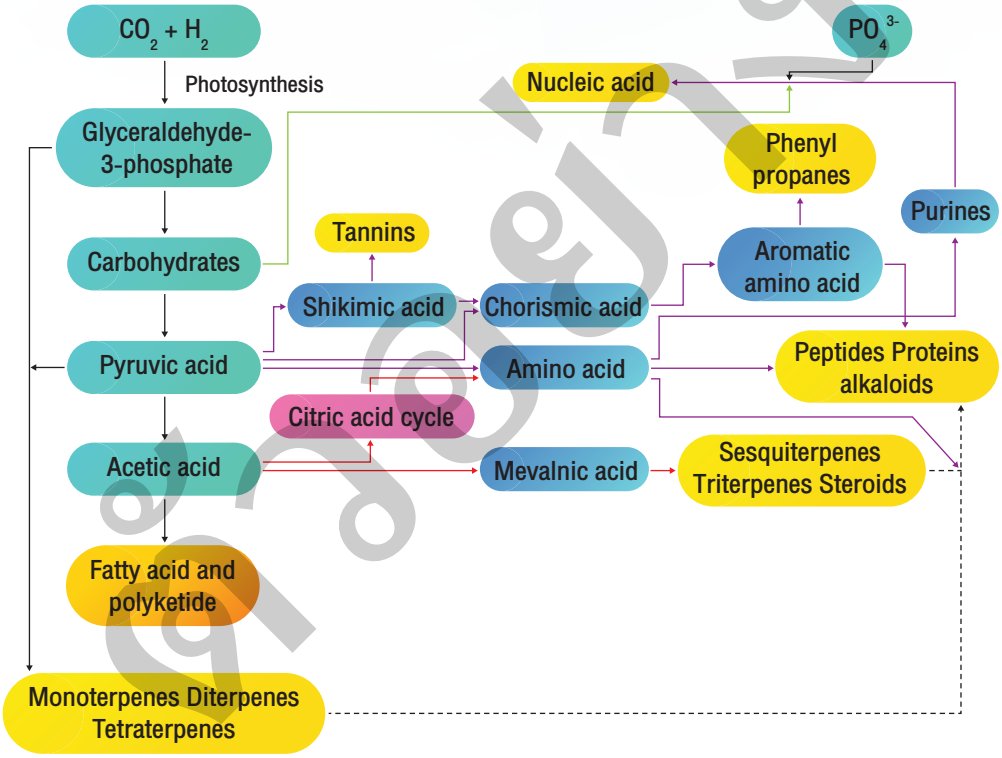
เช่น สารซาโปนิน (saponin) และไกลโคไซด์ (glycoside) มีโครงสร้างหลักเรียกว่า อะไกลโคน ส่วนน้ำตาลที่มาเกาะ เรียกว่า ไกลโคน ฯลฯ ดังนั้นจึงนับรวมน้ำตาลที่เป็นส่วนหนึ่งของโครงสร้างเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติด้วย ในวิถีชีวสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ มีการใช้สารเมแทบอไลต์ปฐมภูมิเป็นสารตั้งต้น (precursor) เช่น กรดชิคิมิก (shikimic acid) กรดอะมิโน กรดเมวาโลนิก น้ำตาล และกรดไขมัน ฯลฯ สารเหล่านี้ใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ รูปที่ 1.2 จะแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างสารเมแทบอไลต์ปฐมภูมิและเมแทบอไลต์ทุติยภูมิ วิถีชีวสังเคราะห์อะซีเตต (acetate) สารกลุ่ม กรดไขมัน แมกโครไลด์ (macrolides) พอลิอีเทอร์ (polyether) และพอลิอะเซติลีน (polyacetylene) กลุ่มเทอร์พีนอยด์และสเตียรอยด์ (terpenoids and steroids) วิถีชีวสังเคราะห์จากกรดชิคิมิกสังเคราะห์สารที่มีโครงสร้างเป็นวงแหวนอะโรมาติก (aromatic compound) ได้แก่ สารกลุ่มเฟนิลโพรพานอยด์ (phenyl propanoid) ลิกแนน (lignan) ลิกนิน (lignin) คูมาริน (coumarin) และควิโนน (quinone) วิถีชีวสังเคราะห์จากกรดอะมิโนสร้างสารกลุ่มเปปไทด์และโปรตีน ส่วนสารกลุ่มแอลคาลอยด์ (alkaloid) มีต้นกำเนิดมาจากวิถีชีวสังเคราะห์แบบผสม



รูปที่ 1.1 ความสัมพันธ์ระหว่างสารเมแทบอไลต์ปฐมภูมิและสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิหรือผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ
แหล่งที่มา: ดัดแปลงจาก Thirumurugan et al. (2018)

2.1 ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่เกิดจากกระบวนการชีวสังเคราะห์อะซีเตต

สารกลุ่มนี้เกิดขึ้นโดยกระบวนการชีวสังเคราะห์จากอะซีเตต โดยหน่วยอะซีเตตถูกสร้างจากคาร์โบไฮเดรตผ่านกรดไพรูวิก (รูปที่ 1.2) มีผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่สำคัญหลายชนิดกำเนิดโดยกระบวนการชีวสังเคราะห์นี้ ซึ่งประกอบด้วย 2 วิถีหลัก ได้แก่ วิถีเอซิลพอลิมาโลเนต (acylpolymalonate pathway) สังเคราะห์กรดไขมัน และสารที่มีต้นกำเนิดจากพอลิคีไทด์ เช่น สารกลุ่มอะโรมาติก สารประกอบฟีนอล แมกโครไลด์ และพอลิอีเทอร์ หรือสารที่เกิดจากพอลิคีไทด์ร่วมกับวิถีชีวสังเคราะห์อื่น (เรียกได้อีกอย่างหนึ่งว่า สารที่เกิดจากวิถีชีวสังเคราะห์แบบผสม) วิถีชีวสังเคราะห์ที่สอง คือ ไอโซเพนทีนิลไดฟอสเฟต (isopentenyl diphosphate pathway) สังเคราะห์สารกลุ่มเทอร์พีนอยด์ (terpenoids)

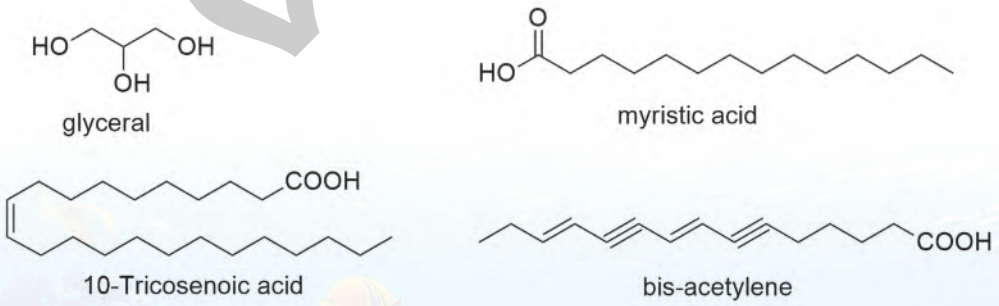


รูปที่ 1.2 ชีวสังเคราะห์สารเมแทโบไลต์ทุติยภูมิโดยภาพรวม
แหล่งที่มา: ดัดแปลงจาก Samuelsson (2017)

2.1.1 วิถีเอซิลพอลิมาโลเนต (acylpolymalonate pathway)

1) กรดไขมันและอนุพันธ์ (fatty acid and derivative)

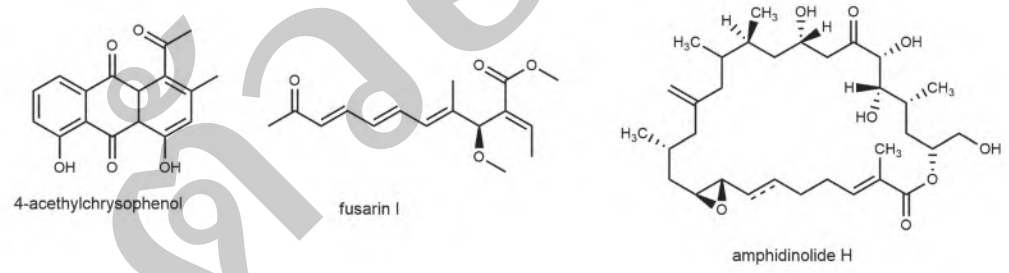
ในธรรมชาติมีทั้งรูปแบบอิสระ และเกิดจากการรวมตัวกันระหว่างเอสเทอร์กับแอลกอฮอล์ เช่น กลีเซอรอล (glycerol) และคอเลสเตอรอล ฯลฯ ลักษณะทั่วไปของกรดไขมัน คือ มีจำนวน คาร์บอนอะตอมเป็นเลขคู่ตั้งแต่ 12-14 อะตอม เรียงต่อกันเป็นสายตรง อาจมีพันธะคู่ตั้งแต่สี่พันธะขึ้นไปแต่ไม่เป็นลักษณะพันธะคู่สลับเดี่ยว (รูปที่ 1.1) หรือคอนจูเกต (conjugate) กรดไขมันในพืชมีลักษณะมันวาวพบในเปลือกหุ้มเมล็ด ตัวอย่างเช่น กรดไมริสติก (myristic acid, C_{16}) พบในน้ำมันพืช ส่วนกรดสเตียริก (stearic acid) พบในสัตว์ เป็นต้น กรดไขมันที่เป็นประโยชน์สำหรับมนุษย์ คือ กรดไขมันไม่อิ่มตัว เช่น กรดโอลีอิก (oleic acid or cis-octadec-9-enolic acid) พบในน้ำมันมะกอก (olive oil) กรดไขมันที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งคือ กรดลิโนเลอิก (linoleic acid) และกรดลิโนเลนิก (linolenic acid) พบในพืชหลายชนิด แต่กรดลิโนเลอิกไม่ค่อยเสถียรเมื่อสัมผัสอากาศ ในธรรมชาติไขมันที่มีสถานะของแข็ง ได้แก่ ไขมัน (fats) และขี้ผึ้ง (waxs) มีโครงสร้างเคมีแตกต่างกันในส่วนที่เป็นแอลกอฮอล์ ไขมันเป็นกลีเซอรอลแต่ขี้ผึ้งเป็นเอสเทอร์ ส่วนมากมักเป็นสายยาวและมีมวลโมเลกุลสูง สิ่งมีชีวิตในทะเลหลายกลุ่มสังเคราะห์กรดไขมันเป็นพื้นฐานเพราะมีความสำคัญต่อกระบวนการทางชีวเคมีและการดำรงชีพ ใน ฟองน้ำ ปลิง หอย สาหร่าย และจุลินทรีย์ ลักษณะโครงสร้างมีความแปลกใหม่ทั้งแบบเส้นตรงและโซ่แตกแขนงพบได้ 2 กลุ่ม คือ monounsaturated fatty acids และ polyunsaturated fatty acids เช่น สาร 10-tricosenoic acid c]tbis-acethylene แยกได้จากฟองน้ำ *Calyx podatypa* และ *Oceanapia* sp. กรดไขมันในทะเลมีลักษณะสำคัญคือโมเลกุลเป็นสายยาว ประกอบด้วยคาร์บอนอะตอมตั้งแต่ 16-34 อะตอม มีพันธะคู่ตำแหน่งที่ C-5 และ C-9 โดยมีคอนฟิกิวเรชันแบบ Z หรือ 5Z 9Z ไขมันเหล่านี้มีต้นกำเนิดมาจากกรดไขมันไม่อิ่มตัวสายสั้น ๆ สร้างโดยแบคทีเรียซึ่งอาศัยร่วมกับฟองน้ำ



รูปที่ 1.3 ลักษณะโครงสร้างกรดไขมันและอนุพันธ์
แหล่งที่มา: ดัดแปลงจาก Bhat et al. (2009)

2) พอลิคีไทด์ (polyketide)

เป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติกลุ่มใหญ่ มีโครงสร้างโมเลกุลหลากหลาย ปฏิกิริยารีดักชันและการรวมตัวเป็นวงแหวนของสายพอลิคีไทด์เกิดเป็นวงแหวนอะโรมาติกตั้งแต่ 1-3 ตัวอย่างสารกลุ่มนี้ ได้แก่ อนุพันธ์ของฟีนอลและควิโนน (naphthoquinones, anthraquinones) พอลิคีไทด์ที่มีความสำคัญทางการแพทย์มีจำนวน 2 กลุ่ม ได้แก่ พอลิคีไทด์ที่มีต้นกำเนิดมาจากอะซีเตต หรือโพรพิโอเนต (propionate) เช่น สารกลุ่มแมคโครไลด์ (macrolides) เตตระไซคลีน (tetracyclines) กริซีโอฟุลวิน (griseofulvin) กลุ่มที่ 2 คือ พอลิคีไทด์จากวิถีชีวสังเคราะห์แบบผสม เช่น ฟลาโวนอยด์ (flavonoid) ฟลาโวนอลิกแนน (flavonolignan) กรดไมโคฟีโนลิก (mycophenolic acid) ราพามัยซิน (rapamycin) สิ่งมีชีวิตในทะเลสร้างสารพอลิคีไทด์จากการฟอร์มของอะซีเตต (C-2 unit) โพรพิโอเนต หรือบิวทีเรต เกิดปฏิกิริยาควบแน่น (claisen condensation) เพื่อฟอร์มตัวต่อ ๆ กันได้สารพอลิอะเซติลีนสายยาว เดิมทีเข้าใจว่าฟองน้ำทะเลเป็นผู้สร้างสารแต่ที่จริงแล้วจุลินทรีย์ร่วมอาศัยคือผู้มีบทบาทสำคัญในการสร้างสารกลุ่มนี้ เชื้อรา แอคติโนมัยซิส สาหร่ายขนาดเล็กกลุ่ม ไดโนแฟลกเจลเลต ฟองน้ำ สังเคราะห์สารกลุ่มนี้ได้อย่างหลากหลายชนิดโครงสร้างและมีฤทธิ์ชีวภาพโดดเด่น เช่น ยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียดื้อยา ต้านมะเร็ง ตัวอย่างเช่นสาร 4-acethylchysophenol จากเชื้อ *Streptomyces albus* สาร fusarin I และอนุพันธ์อีกหลายชนิด จากเชื้อรา *Fusarium solani* มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ MRSA

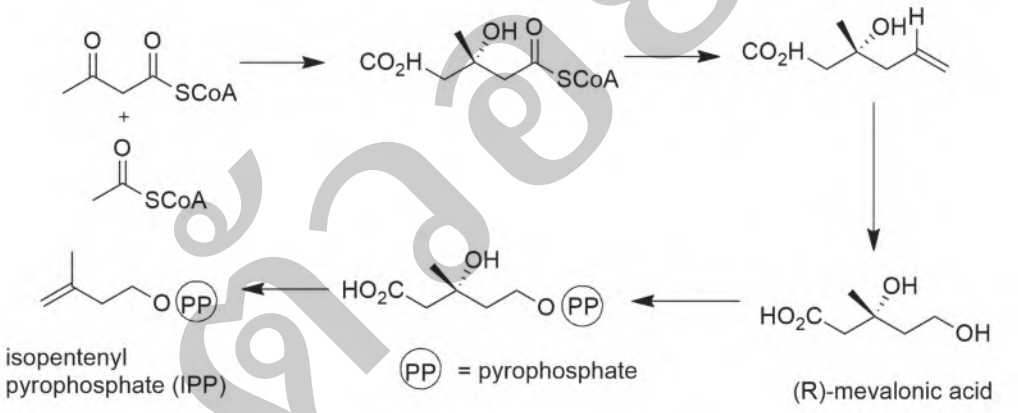


รูปที่ 1.4 ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเลที่มีต้นกำเนิดมาจากพอลิคีไทด์
แหล่งที่มา: ดัดแปลงจาก Turrini et al. (2023)

2.1.2 วิถีไอโซเพนทีนิลไดฟอสเฟต (Isopentenyl diphosphate pathway)

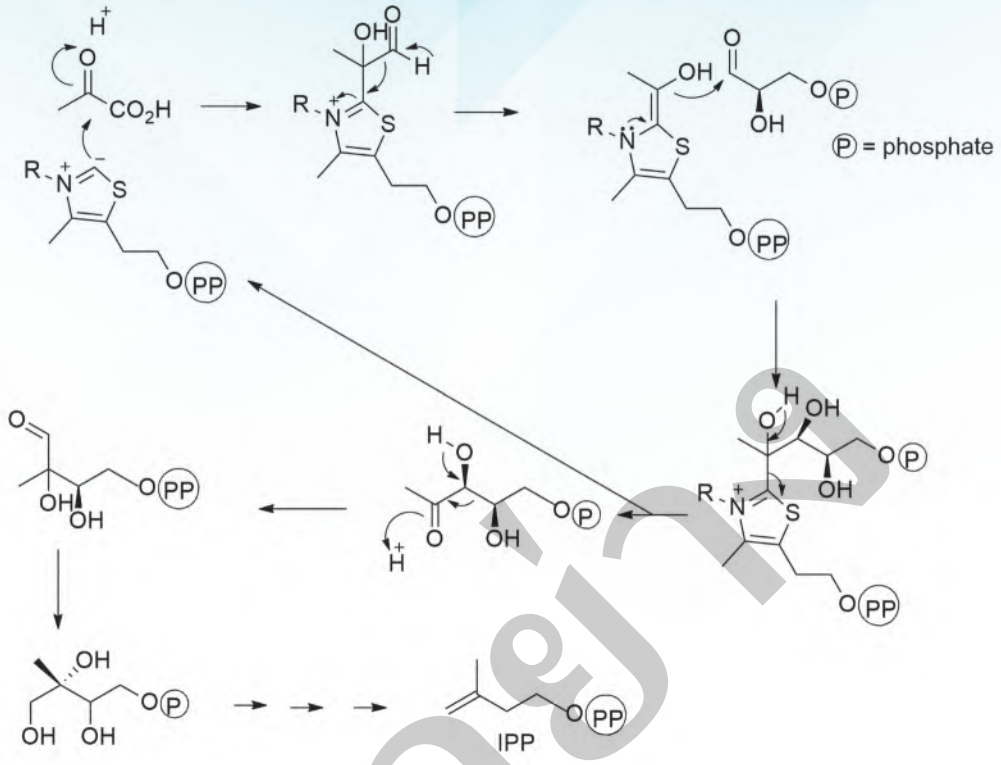
วิถีชีวสังเคราะห์ไอโซเพนทีนิลไดฟอสเฟต สร้างสารกลุ่มเทอร์พีนอยด์บางชนิดเป็นน้ำมันหอมระเหย และไฮโดรคาร์บอนไม่อิ่มตัว สารในวิถีชีวสังเคราะห์นี้มีจุดเริ่มต้นมาจากกรดเมวาโลนิก (ซึ่งฟอร์มตัวมาจากอะซีเตต) เรียกว่า วิถีเมวาโลเนต (รูปที่ 1.5) เทอร์พีนอยด์เป็นกลุ่มสารที่ถูกสร้างจากหน่วยไอโซพรีน (isoprene unit) ประกอบขึ้นจากคาร์บอนจำนวน 5 อะตอม โดยที่หน่วยไอโซพรีนมีจุดกำเนิดจาก ไอโซเพนทีนิลไพโรฟอสเฟต (isopentenyl pyrophosphate, IPP) อีกทีหนึ่ง เทอร์พีนอยด์ที่มีต้นกำเนิดจาก กรดเมวาโลนิก ได้แก่ เซสควิเทอร์พีนส์ (sesquiterpenes) ไตรเทอร์พีนส์ (triterpenes) และสเตอรอลส์ (sterols) ส่วนอีกกลุ่มหนึ่ง ได้แก่ โมโนเทอร์พีนส์ (monoterpenes) ไดเทอร์พีนส์ (diterpenes) และเตตระเทอร์พีนส์ (tetraterpenes) ฟอร์มตัวจากวิถีดีออกซีไซลูโลส (deoxyxylulose)[1] (รูปที่ 1.5 B) ดังนั้นสารกลุ่มเทอร์พีนอยด์จึงมีต้นกำเนิดมาจากวิถีชีวสังเคราะห์แบบผสม หน่วยย่อยไอโซพรีนจะรวมตัวกันเกิดเป็นสารเทอร์พีนอยด์กลุ่มต่าง ๆ มากมาย การจัดแบ่งกลุ่มสารเหล่านี้เป็นไปตามจำนวนการรวมตัวของหน่วยย่อยไอโซพรีน ดังตารางที่ 1.1

A



[1] วิถีชีวสังเคราะห์นี้มีชื่อเรียกหลายชื่อ ได้แก่ glyceraldehyde phosphatate/pyruvate pathway, Rohmer pathway, mevalonate-independent pathway, non-mevalonate pathway

B



รูปที่ 1.5 วิถีเมวาโลเนต (A) และ 1-deoxyxylulose (B) นำไปสู่การฟอร์มตัวของ isopentenyl pyrophosphate
แหล่งที่มา: Hanson (2003), Dewrick (2003)

ตารางที่ 1.1 การจัดจำแนกสารกลุ่มเทอร์พีนอยด์

จำนวนหน่วยไอโซพรีน	จำนวนคาร์บอนอะตอม	ชื่อเรียก
1	5	hemiterpene
2	10	monoterpene
3	15	sesquiterpene
4	20	diterpene
6	30	triterpene
8	40	tetraterpene
9-30,000	>40	polyterpene

1) กลุ่มสารฮีมิเทอร์พีนอยด์ (hemiterpenoid) กลุ่มสารนี้มีคาร์บอนจำนวน 5 อะตอม หรือมีไอโซพรีน จำนวน 1 หน่วย สารที่มีโครงสร้างพื้นฐานง่ายที่สุด คือ ไอโซเพนทินิลไพโรฟอสเฟต (isopentenyl pyrophosphate, IPP) และไดเมทิลลาลิลไพโรฟอสเฟต (dimethylallyl pyrophosphate, DMAPP) (รูปที่ 1.4) ฮีมิเทอร์พีนอยด์เป็นโครงสร้างพื้นฐานของเทอร์พีนอยด์ชั้นสูงซึ่งมีโครงสร้างซับซ้อนมากขึ้น สารกลุ่มนี้พบในเชื้อราจากทะเล โดยที่เชื้อราเหล่านี้มักอยู่ร่วมกับสิ่งมีชีวิตชนิดอื่นโดยเฉพาะฟองน้ำ ตัวอย่างเช่น เชื้อ *Acremonium persicinum* อาศัยร่วมกับฟองน้ำ *Anomoianthella ruba* เชื้อราชนิดนี้สร้างสาร กลุ่ม merohemiterpene ได้แก่สาร acremines หลายอนุพันธ์ สารบางชนิดมีการฟอร์มโครงสร้างร่วมกับวงแหวนเฮเทอโรไซคลิก เช่น วงแหวนไฮโดรฟิวแรน (hydrofuran) สารที่มีโครงสร้างโมเลกุลลักษณะนี้แยกได้จากเชื้อรา *Penicillium bialowiezense* ซึ่งอยู่อาศัยร่วมกับปะการังอ่อน *Sarcophyton subviride* สารกลุ่มนี้มีฤทธิ์ชีวภาพ กดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน

ตัวอย่าง

ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล : สารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิ

หนังสือ ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล ให้ความรู้ระดับเบื้องต้นด้านเกี่ยวกับสารมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่มีต้นกำเนิดจากสิ่งมีชีวิตในทะเล โดยเรียงความรู้เป็นบทๆจากพื้นฐานไปสู่การใช้ประโยชน์ ความสำคัญในระบบนิเวศ กระบวนการแยกสารและการพิสูจน์ทราบโครงสร้าง โดยมุ่งเน้นให้ผู้อ่านมีมโนทัศน์รวมเกี่ยวกับศาสตร์สาขานี้ (สิ่งพัฒนาน้อยมากในประเทศเมื่อเทียบกับความอุดมสมบูรณ์ของทรัพยากรชีวภาพทางทะเลที่มี) ให้เกิดเป็นความคิดรวบยอด สร้างสรรค์มองเห็นการเชื่อมต่อสัมพันธ์แบบบูรณาการไปสู่ศาสตร์ต่างๆ เช่น การแพทย์ วิทยาศาสตร์กายภาพชีวภาพและทรัพยากรทางทะเล โดยมุ่งเน้นการนำทรัพยากรชีวภาพทางทะเลมีใช้ประโยชน์ระดับอุตสาหกรรมชั้นสูง ซึ่งยังคงต้องการการส่งเสริมอย่างจริงจัง

ตัวอย่าง

CHIANG MAI
UNIVERSITY PRESS

ISBN : 978-616-620-022-5
9 786166 200225
ราคา 302 บาท