

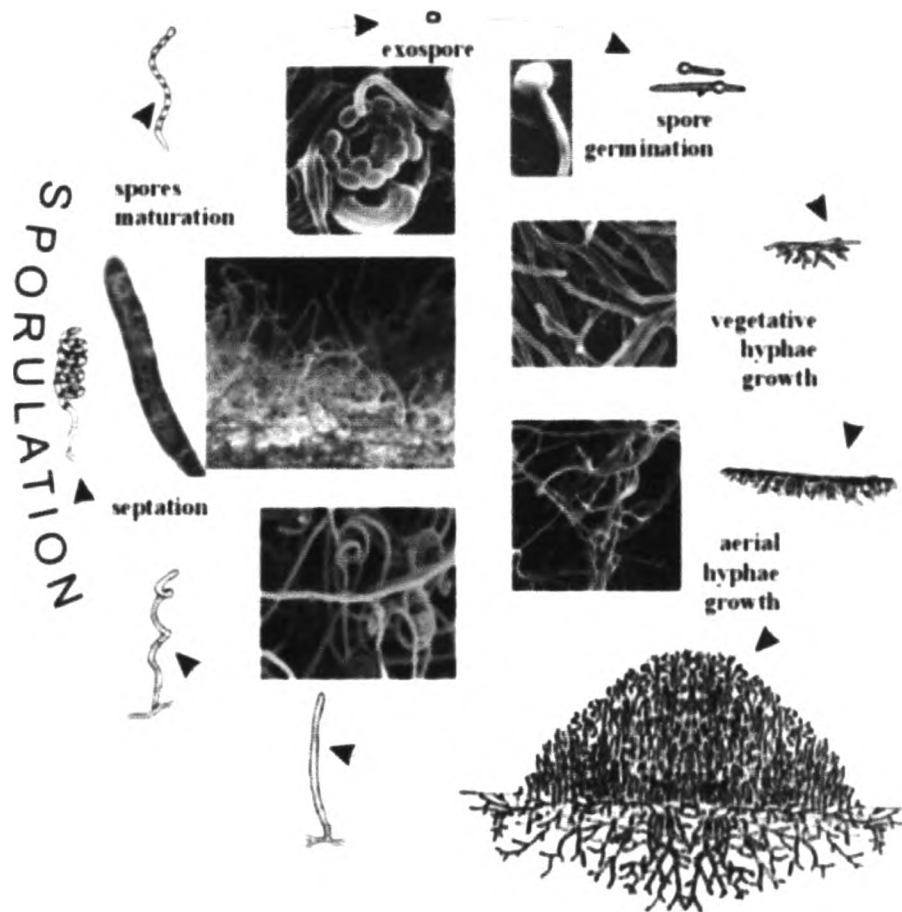
บทที่ 2 ปริทรรศน์วรรณกรรม



2.1 *Streptomyces*

2.1.1 ลักษณะโดยทั่วไป

Streptomyces จัดเป็น จีโนมของแบคทีเรียที่ใหญ่ที่สุดของ Family Streptomycetaceae ใน Order Actinomycetales และใน Phylum และ Class Actinobacteria แบคทีเรียกลุ่มนี้จัดเป็นแบคทีเรียแกรมบวก ต้องการออกซิเจนในการเจริญ มีการสร้างโครงสร้างในลักษณะสายใยที่เรียกว่า mycelium คล้ายกับสายใยของรา แต่องค์ประกอบของโครงสร้างมีความแตกต่างจากรา โดยที่ Actinomycetes จะไม่มีเยื่อหุ้มนิวเคลียส และไมโทคอนเดรีย (McFadyean, 1889) รวมทั้งขนาดของสายใยมีขนาดเล็กกว่ารา โดยมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 0.5-2.0 ไมโครเมตรและ *Streptomyces* ยังมีผนังเซลล์ที่ประกอบด้วย L-diaminopimelic acid ที่แตกต่างจากรา ลักษณะของสายใยของ *Streptomyces* สามารถแบ่งได้ตามลักษณะการเจริญบนอาหารเลี้ยงเชื้อ แบ่งได้ออกเป็น 2 ชนิด คือ สายใยอาหาร (substrate หรือ vegetative mycelium) และ สายใยอากาศ (aerial หรือ reproductive mycelium) โดยที่สายใยอาหารจะเจริญภายในอาหารเลี้ยงเชื้อ สำหรับสายใยอากาศจะเจริญบนอาหารเลี้ยงเชื้อ มีหน้าที่สำคัญในการสร้างสปอร์เพื่อสืบพันธุ์ สปอร์สร้างมาจากการสร้างผนังกัน (septum) ช่องว่างภายในสายใยของสายใยอากาศออกเป็นส่วนๆ (fragmentation) โดยมีลักษณะแตกต่างกันไป มีทั้งการสร้างสปอร์ในลักษณะของสปอร์เดี่ยว สปอร์คู่ สปอร์ในลักษณะเป็นสาย ลักษณะการเจริญเป็นโคโลนิบนอาหารเลี้ยงเชื้อค่อนข้างแตกต่างกันไป มีการเจริญในลักษณะผิวเรียบด้าน ลักษณะฟูเป็นผงคล้ายแป้ง มีการสร้างรงควัตถุที่มีสีหลากหลาย ทั้งสายใยอากาศและสายใยที่เจริญในอาหาร รงควัตถุอาจแทรกซึมลงไปในการเลี้ยงเชื้อได้ ลักษณะที่สำคัญอย่างหนึ่งของ *Streptomyces* คือ องค์ประกอบของสารพันธุกรรมประกอบไปด้วย เบสไนโตรจีนัสของ guanine และ cytosine (%G+C) สูงกว่าแบคทีเรียทั่วไป (ประมาณ 69-78 เบสไนโตรจีนัส) ถึงแม้ว่าแบคทีเรียใน *Streptomyces* ส่วนใหญ่ เป็นแบคทีเรียที่ไม่ก่อโรค อย่างไรก็ตามมีบางสายพันธุ์สร้างปัญหาให้กับเกษตรกรที่ปลูกมันฝรั่ง โดยทำให้เกิดโรค common scab มีลักษณะต่าง เกิดปุ่มขึ้นบนหัวมันฝรั่ง เกิดความเสียหายมากมายต่อผลผลิต โรคนี้เกิดจาก *Streptomyces scabies* (Shoemaker and Riddell, 1954) และนอกจากนี้ยังมี *Streptomyces* ที่พบว่าเป็นสาเหตุของโรค acid scab ซึ่งเกิดจาก *Streptomyces acidiscabies* โดยโรคนี้จะทำให้ค่าความเป็นกรดต่างของดินเปลี่ยนเป็นกรด (Toth et al., 2001)



รูป 2.1 วงชีวิตของ *Streptomyces* เริ่มจากการงอกของสปอร์ (spore germination) มีการเจริญของสายใยอาหาร (vegetative hyphae growth) มีการเจริญของสายใยอากาศ (aerial hyphae growth) สายใยอากาศเริ่มขดเป็นเกลียวมีการสร้างผนังกั้นแบ่งสายใยออกเป็นช่องๆ (septation) เพื่อสร้างเป็นสายสปอร์ (spore maturation) แล้วจึงหลุดออกมาเป็นสปอร์เดี่ยวๆ (exospores)

ที่มา : <http://www2.iitd.pan.wroc.pl/deptmicgb/projects.html> (13/03/2012)

การจัดจำแนก *Streptomyces* นอกจากการจำแนกตามสัณฐานวิทยาและสรีรวิทยาแล้วยังสามารถจัดกลุ่ม *Streptomyces* โดยวิธีที่มีความจำเพาะมากกว่าโดยการจำแนกทางชีวเคมี ได้แก่ การจำแนกจากองค์ประกอบของของเซลล์ เช่น องค์ประกอบของผนังเซลล์ เนื่องจากผนังเซลล์ของ *Streptomyces* จะประกอบไปด้วยกรด L-diaminopimelic และ glycine มีโมเลกุลของ muramyl ที่ส่วนของ peptidoglycan เป็น acetyl ทำให้สามารถแยก *Streptomyces* ออกจาก Actinomycetes ได้ (Lechevalier and Lechevalier, 1965) นอกจากนี้ยังสามารถแยกจากตามโครงสร้างของกรดไขมัน

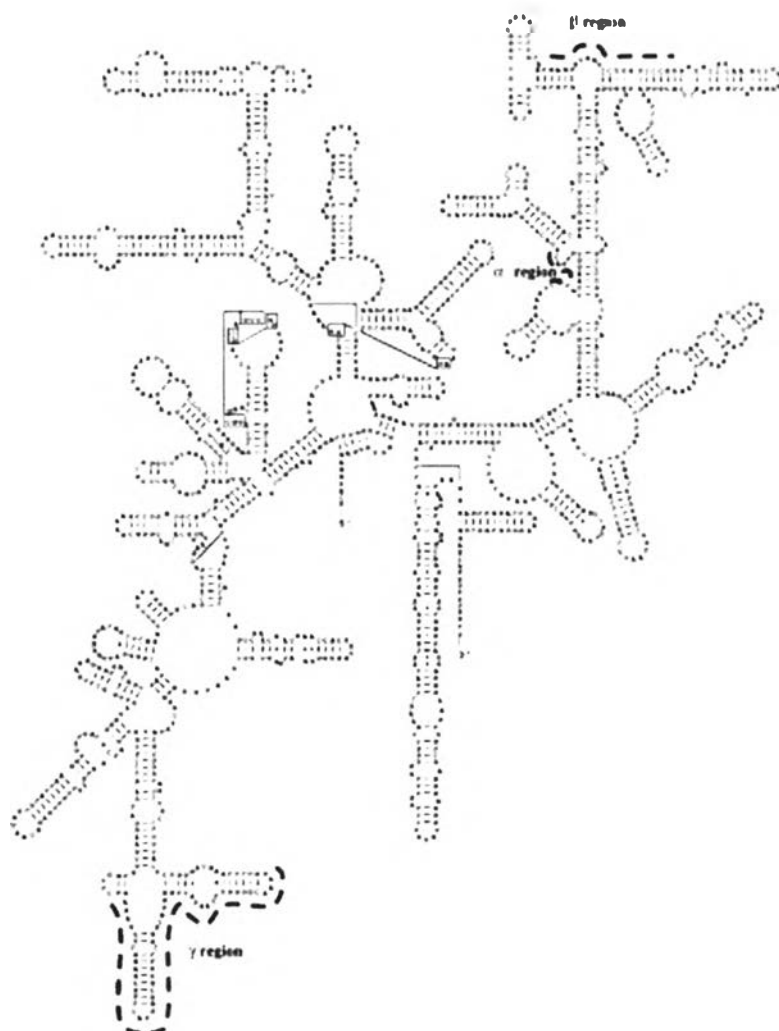
โดยพบว่าโครงสร้างของกรดไขมันของ *Streptomyces* ประกอบไปด้วยคาร์บอน 14 ถึง 18 อะตอม มีลักษณะเป็นเส้นตรงที่มีการแตกกิ่งในลักษณะ anteiso และ iso โดยเปรียบเทียบจากสภาวะการเจริญและวิธีการเจริญที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน (Saddler and Horsey, 1987) การแยกด้วยโปรตีนของ ribosome พบว่าโครงสร้างของโปรตีนของ ribosome สามารถแยกความแตกต่างได้ด้วยวิธี Two-dimensional protein electrophoresis (2D gel analysis) (Ochi, 1995) นอกจากนี้ยังสามารถจัดจำแนก *Streptomyces* ตามวิธีทางชีววิทยาโมเลกุล (molecular biology) ได้แก่ การศึกษาความจำเพาะของยีนบริเวณ 16S ribosomal RNA (16S rRNA gene) ซึ่งเป็นการศึกษาลำดับนิวคลีโอไทด์ของบริเวณอนุรักษ์ (conserved regions) สามารถใช้จัดจำแนกได้ถึงระดับจีโนส และสปีชีส์ โดยนำมาเปรียบเทียบกับฐานข้อมูลออนไลน์ (GenBank)

Streptomyces พบได้ทั่วไปในสิ่งแวดล้อม ทั้งในน้ำ ในดิน โดยเฉพาะในดินที่มีความอุดมสมบูรณ์และความชื้นสูง เนื่องจาก *Streptomyces* มีวงชีวิตหนึ่งที่มีการสร้างสปอร์ สปอร์จะสามารถทนต่อภาวะที่ไม่เหมาะสมต่อการเจริญได้เป็นระยะเวลาอันยาวนานจึงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่พบ *Streptomyces* ได้ในสิ่งแวดล้อมต่างๆ ได้แม้จะเป็นสิ่งแวดล้อมที่ไม่เหมาะสมต่อการเจริญของ *Streptomyces* ก็ตาม

Hatano ได้ทำการจัดกลุ่มของ whorl-forming *Streptomyces* จำนวน 64 สายพันธุ์ โดยการอาศัยอัตราส่วนคล้ายคลึงกันของลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีน *gyrB* ซึ่งเป็น unit ย่อยของยีนที่แปลรหัสของเอนไซม์ DNA gyrase พบว่าสามารถจัดจำแนก whorl-forming *Streptomyces* ได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ที่มีความคล้ายคลึงของยีน *gyrB* ที่ 97% similarity ได้ 6 กลุ่ม และ 70% similarity ได้ 7 กลุ่ม (Hatano et al., 2003)

Lee ได้คัดกรอง endophytic actinomycetes จากหัวผักกาดขาว ที่เก็บจากตัวอย่างดินจากที่ต่างๆ ของประเทศเกาหลี ทำการจัดจำแนกโดยวิเคราะห์ลำดับนิวคลีโอไทด์บริเวณ 16S rDNA สามารถจำแนก actinomycetes ได้เป็น *Microbispora* (67%) *Streptomyces* (12%) และ *Micromonospora* (11%) (Lee et al., 2008)

Anderson ได้ศึกษาโครงสร้างทุติยภูมิของลำดับนิวคลีโอไทด์บริเวณ 16S rRNA บริเวณ α และ β ของ *Streptomyces coelicolor* ที่มีความจำเพาะในระดับจีโนส และลำดับนิวคลีโอไทด์บริเวณ γ มีความจำเพาะในระดับสปีชีส์ (Anderson and Wellington, 2001)



รูป 2.2 โครงสร้างของบริเวณ 16S rRNA ของ *Streptomyces coelicolor* ที่ประกอบด้วยบริเวณที่มีความหลากหลายของลำดับนิวคลีโอไทด์ 3 บริเวณ ได้แก่ α , β และ γ (Anderson and Wellington, 2001)

ปี 2002 Manfio ได้พิสูจน์เอกลักษณ์ของ *Streptomyces* spp. ที่คัดกรองโดย Atatan ในปี 2000 จากตัวอย่างดินในทุ่งหญ้าของฟาร์มแห่งหนึ่ง และได้จัดจำแนก *Streptomyces* spp. ออกเป็น 4 กลุ่มด้วยกัน ได้แก่ กลุ่ม *Streptomyces* group A strains A-CR1 และ A-CR2 และกลุ่ม *Streptomyces* group B strains B-CR3 และ B-CR4 จาก *Streptomyces* spp. กว่า 40 ไอโซเลต และได้ทำการพิสูจน์เอกลักษณ์โดยการวิเคราะห์ลำดับนิวคลีโอไทด์บริเวณ 16s rDNA แล้วจัดจำแนกโดยการหา

ความสัมพันธ์โดยการสร้าง phylogenetic tree ทำการจัดกลุ่มอีกครั้งได้เป็น *Streptomyces* group A, *Streptomyces* group B และ *Streptomyces* group C และสามารถจัดจำแนก *Streptomyces* สายพันธุ์ใหม่ได้ในระดับจีโนม ได้ดังนี้ *Streptomyces* group A คือ *Streptomyces sanglieri* sp. nov., *Streptomyces* group B คือ *Streptomyces aureus* sp. nov. และ *Streptomyces* group C คือ *Streptomyces laceyi* sp. nov. ตามลำดับ (Manfio et al., 2003)

2.2 การอักเสบ (Inflammation)

การอักเสบเป็นกระบวนการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เพื่อทำลายสิ่งรุกรานนอกที่อาจส่งผลให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อ เช่น การติดเชื้อแบคทีเรีย การได้รับการบาดเจ็บจากอุบัติเหตุ การระคายเคืองจากสารพิษ สารก่อภูมิแพ้ สัญญาณ 5 ประเภอบเบื้องต้นของการตอบสนองที่บ่งบอกว่าเกิดการอักเสบที่สามารถสังเกตได้ชัดเจน ได้แก่ อาการปวด (pain) ร้อน (heat) บวม (swelling) แดง (redness) และการสูญเสียการทำงาน (loss of function) ของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะบริเวณที่เกิดการอักเสบ อาการเหล่านี้มีสาเหตุมาจากเนื้อเยื่อบริเวณที่รับอันตรายนั้นมีการหดตัวเกิดการคั่งของเลือดบริเวณนั้น จากนั้นหลอดเลือดฝอยจะเกิดการขยายตัวทำให้บริเวณนั้นสังเกตเห็นลักษณะแดงขึ้น มีการเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือดเพื่อเพิ่มการซึมผ่านของสารสื่อกลาง (mediator) และเซลล์เม็ดเลือดขาวต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น นิวโทรฟิล (neutrophil) มีบทบาทสำคัญในการอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย โมโนไซต์ (monocyte) แมโครฟาจ และอีโอซิโนฟิล (eosinophil) ซึ่งเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวที่พบในภาวะที่เกิดการแพ้ การติดเชื้อปรสิตและเชื้อรา รวมไปถึงเกล็ดเลือดที่มีบทบาทสำคัญในการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ หยุดการไหลของเลือดบริเวณที่เกิดการอักเสบ การสะสมของสารน้ำและเซลล์ส่งผลให้เกิดอาการบวมและปวดของเนื้อเยื่อบริเวณนั้น

ลักษณะอาการของการอักเสบอาจแบ่งได้ตามพยาธิวิทยาได้เป็นการอักเสบแบบเฉียบพลัน (acute inflammation) การอักเสบแบบเรื้อรัง (chronic inflammation) การอักเสบแบบเฉียบพลันนั้นเป็นการตอบสนองของร่างกายในระยะแรกเพื่อทำลายและกำจัดสิ่งแปลกปลอมที่เป็นอันตรายต่อร่างกาย ก่อให้เกิดการซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่เกิดการเสียหายให้กลับสู่สภาวะปกติ เป็นการอักเสบที่เกิดขึ้นในระยะเวลาสั้นและหายไปอย่างรวดเร็ว ผลของการอักเสบแบบเฉียบพลันจะมีหนองเกิดขึ้น (exudates) เนื่องมาจากการสะสมของเซลล์พลาสมาและเซลล์เม็ดเลือดขาว แต่อาจมีการพัฒนาไป

จนเป็นการอักเสบเรื้อรังได้ การอักเสบแบบเรื้อรังจะกินระยะเวลาของอาการค่อนข้างนานอาจเป็นเดือนหรือนานเป็นปี กระบวนการอักเสบยังคงดำเนินอยู่ควบคู่ไปกับการทำลายเนื้อเยื่อและซ่อมแซม การอักเสบแบบเรื้อรังมักมีอาการไม่รุนแรงเท่าการอักเสบแบบเฉียบพลัน เซลล์ที่พบส่วนใหญ่หลังเข้าสู่สภาวะของการอักเสบแบบเรื้อรังนั้นจะเป็นเซลล์กลุ่ม mononuclear เช่น แมโครฟาจ ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) และเซลล์พลาสมา (plasma cell) แมโครฟาจเป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการอักเสบแบบเรื้อรัง แมโครฟาจพัฒนามาจากโมโนไซต์ ทำหน้าที่ในการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (innate immunity) โดยการจับกิน (phagocytosis) สิ่งแปลกปลอม (Greenberg and Grinstein, 2002) และทำหน้าที่เป็นเซลล์นำเสนอ antigen (antigen presenting cell) (Migliaccio et al., 2005) เมื่อแมโครฟาจถูกกระตุ้นจะสร้างสารสื่อกลางต่างๆ ที่มีบทบาทในกระบวนการอักเสบ

2.2.1 สารสื่อกลาง (chemical mediator)

สารสื่อกลางที่สำคัญในกระบวนการอักเสบที่ผลิตจากเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน มีดังต่อไปนี้

1. สารกลุ่ม vasoactive amine อย่างเช่น histamine และ serotonin histamine สร้างขึ้นโดยทีลิมโฟไซต์, เบโซฟิล (basophils) และเกล็ดเลือด (platelets) มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด และเพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือด (Di Giuseppe et al., 2003)

2. สารกลุ่ม inflammatory cytokine แบ่งตามลักษณะโครงสร้าง ได้แก่

1. กลุ่ม interleukin อย่างเช่น interleukin-1(IL-1) หลังจากโมโนไซต์, แมโครฟาจ ทีลิมโฟไซต์ (ทีลิมโฟไซต์) นิวโทรฟิล และไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) IL-1 สามารถทำให้เกิดไข้ได้โดยเพิ่มการสังเคราะห์ prostaglandin E₂ (PGE₂) โดยเซลล์ vascular endothelium ของ hypothalamus (Warren and Hoskins, 1990) และสามารถกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของทีลิมโฟไซต์ นอกจากนี้ยังมีหน้าที่เป็นตัวนำ histamine ออกจาก mast ลิมโฟไซต์ มายังบริเวณที่เกิดการอักเสบ ส่วน interleukin-6 (IL-6) หลังจากแมโครฟาจ มีฤทธิ์ในการกระตุ้นการหลั่งแอนติบอดีของบีลิมโฟไซต์ (B lymphocyte) (Neveu et al., 2009) ส่งเสริมการทำงานของทีลิมโฟไซต์ interleukin-10 (IL-10) หลังโดยแมโครฟาจที่ถูกกระตุ้น และทีลิมโฟไซต์ทำหน้าที่ยับยั้งการหลั่ง pro-inflammatory cytokine ได้แก่ interferon gamma (IFN- γ) และ interleukin-8 (IL-8) หลังจากเซลล์หลายชนิด เช่น

เซลล์เยื่อ (epithelial cell) แมโครฟาจ มีฤทธิ์ในการส่งเสริมการเกิด granulocyte เป็นต้น (Carol et al., 1997)

2. กลุ่มของ Tumor Necrotic Factor (TNF) สร้างจากแมโครฟาจที่ถูกกระตุ้น มี 2 ชนิด คือ TNF- α และ TNF- β มีหน้าที่ในการส่งเสริมการอักเสบ กระตุ้นการหลั่ง cytokine ชนิดอื่น ได้แก่ IL-1, IL-6 และ IL-8 ส่งเสริมการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวออกนอกหลอดเลือด นอกจากนี้ยังมีบทบาทสำคัญของการเกิด apoptosis ของเซลล์เนื้องอก (tumor cell) ด้วย

3. กลุ่มของ IFN ซึ่งมีอยู่ 3 ไอโซฟอร์ม คือ ฟอร์มที่ 1 ได้แก่ IFN- α สังเคราะห์จากเซลล์ lymphoblastoid และลิมโฟไซต์ และฟอร์มที่ 2 ได้แก่ IFN- β สังเคราะห์จากเซลล์ fibroblast และฟอร์มที่สาม คือฟอร์มที่ 3 ได้แก่ IFN- γ สังเคราะห์จากเซลล์ ทีลิมโฟไซต์ IFN เป็น cytokine ที่บทบาทสำคัญในการติดเชื้อไวรัส (Robertson, 2006) IFN จะไปยับยั้งการสังเคราะห์องค์ประกอบต่างๆของโปรตีนทำให้ไวรัสไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ และนอกจากนี้ IFN ยังเป็นตัวแทนนำการสร้างสารพวก cytotoxicity ของแมโครฟาจ กระตุ้นการทำงานของลิมโฟไซต์สำหรับสารที่ทำหน้าที่ในการกระตุ้นการสังเคราะห์ของ IFN ได้แก่ ส่วนประกอบของไวรัส และส่วนประกอบของแบคทีเรีย เป็นต้น

3. สารกลุ่ม eicosanoid ประกอบไปด้วย prostaglandins และ leukotrienes สร้างขึ้นจากกรด arachidonic เป็นกรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัวใน phospholipid ของเยื่อหุ้มเซลล์ จากการทำงานของ เอนไซม์ 2 ชนิด คือ เอนไซม์ cyclooxygenase เร่งปฏิกิริยาเปลี่ยนกรด arachidonic ไปเป็น prostaglandins และเอนไซม์ lipoxygenase เปลี่ยนกรด arachidonic เป็น leukotrienes เมื่อ prostaglandins ถูกย่อยด้วยเอนไซม์ของเกล็ดเลือดจะได้ผลิตภัณฑ์เป็น thromboxane A_2 ซึ่งจะมีฤทธิ์ในการกระตุ้นการจับกันของเกล็ดเลือดและหดตัวของหลอดเลือด และเมื่อ prostaglandins ถูกย่อยด้วยเอนไซม์บริเวณเยื่อหลอดเลือดไปเป็น prostacyclin (PGI_2) ซึ่งจะมีฤทธิ์ในการขยายตัวของหลอดเลือด และ PGE_2 ซึ่งจะมีฤทธิ์ในการส่งเสริมอาการไข้และอาการปวด และสำหรับ leukotrienes สามารถแบ่งออกเป็นหลายชนิด เช่น leukotirene D_4 (LTD_4), leukotirene C_4 (LTC_4) และ leukotirene E_4 (LTE_4) ซึ่งทั้ง 3 ชนิด จะมีฤทธิ์ในการหดตัวของหลอดเลือดช่วยให้หลอดเลือดบีบตัว และเพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือด นอกจากนี้ยังพบ leukotirene A_4 (LTA_4) และ leukotirene B_4 (LTB_4) เป็น factor ที่สำคัญในการช่วยให้เกิดการเกาะติดกันของเม็ดเลือดขาว

4. ไนตริกออกไซด์ (Nitric oxide; NO) สังเคราะห์ขึ้นจาก L-arginine และโมเลกุลของออกซิเจน โดยมี NADPH เป็นตัวรับอิเล็กตรอน จากการเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS) (Aktan et al., 2003) เอนไซม์ NOS มีอยู่ 3 ชนิด คือ neuronal NOS (nNOS), endothelial NOS (eNOS) และ inducible NOS (iNOS) ซึ่งเป็นชนิดที่มีบทบาทในกระบวนการอักเสบที่ผลิตโดยแมโครฟาจที่ถูกกระตุ้น ที่เกิดการเหนี่ยวนำจาก pro-inflammatory cytokine สารสื่อกลาง เช่น IFN- γ รวมไปถึง lipopolysaccharide (LPS) ที่เป็นองค์ประกอบของผนังเซลล์ของแบคทีเรีย กระตุ้นผ่านทางตัวรับบนผิวเซลล์ (receptor) ของแมโครฟาจ ไนตริกออกไซด์เป็นก๊าซอนูภาคอิสระที่ละลายน้ำได้ มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบ คือ มีฤทธิ์ส่งเสริมให้กล้ามเนื้อของหลอดเลือดขยายตัว ยับยั้งการจับกันของเกล็ดเลือด ในภาวะที่มีไนตริกออกไซด์มากเกินไปจะส่งผลให้เกิดสภาวะซีดขึ้นได้ และเมื่อไนตริกออกไซด์ทำปฏิกิริยากับซูเปอร์ออกไซด์ (superoxide) จะได้เป็นเปอร์ออกซิไนไตรต์ (peroxynitrite) ซึ่งมีฤทธิ์ออกซิไดซ์ที่รุนแรง และอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโปรตีน เป็นเหตุให้เกิดการยับยั้งปฏิกิริยาที่สำคัญภายในเซลล์ได้นอกจากนี้ไนตริกออกไซด์ยังสามารถกระตุ้นให้เกิด apoptosis ของเซลล์ (Albina et al., 1993)

5. สารสื่อกลางที่สร้างขึ้นในพลาสมา

1. สารกลุ่ม complement เช่น C3a และ C5a มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่ง histamine จาก mast cell (Ko and Lagunoff, 1976) ทำให้เพิ่มการขยายของหลอดเลือด และการซึมผ่านของหลอดเลือด C3b มีฤทธิ์ส่งเสริมการจับกันของแมโครฟาจ เป็นต้น

2. สารกลุ่ม kinin ประกอบไปด้วย bradykinin มีฤทธิ์ทำในกล้ามเนื้อเรียบหดตัวทำให้เกิดอาการปวด เพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือด kallikrein มีฤทธิ์ในด้านการส่งเสริมให้มีปฏิกิริยานานขึ้น และขยายวงกว้างขึ้น (Griesbacher, 2000)

3. สารกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับระบบการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ thrombin ที่มีหน้าที่ในการกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของ fibroblast ที่มีบทบาทในการซ่อมแซมและสร้างหลอดเลือดใหม่ (Tani et al., 1991) เมื่อมีการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือด จะทำให้เกิดการกระตุ้นทำให้เกิดการสลาย fibrinogen ไปเป็น fibrin

2.2.2 ยาต้านการอักเสบ (anti-inflammatory drug)

ปัจจุบันยาที่ใช้เพื่อบรรเทาอาการอักเสบและอาการปวดเนื่องจากการอักเสบ คือ ยาในกลุ่มของ Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) ยาชนิดนี้มีฤทธิ์ในการบรรเทาอาการปวดและอาการอักเสบทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง และยาบางชนิดในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ลดไข้ได้ ยาสามารถออกฤทธิ์ค่อนข้างเร็ว จึงนิยมใช้ในการรักษาอาการปวดข้อของโรคไขข้ออักเสบรูมาตอยด์ ยาในกลุ่ม NSAIDs แต่ละชนิดจะมีกลไกการทำงานใกล้เคียงกัน เนื่องจากเมื่อเกิดการอักเสบ จะทำให้มีการกระตุ้นการเปลี่ยนกรด arachidonic ที่เชื่อมหุ้มเซลล์โดยการเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์ COX ให้เป็น prostaglandins ซึ่งจะเป็นตัวที่ส่งเสริมให้เกิดการอักเสบเพิ่มมากยิ่งขึ้น (Christie et al., 1999) เนื่องจากเอนไซม์ COX มี 2 isoforms คือ COX-1 มีบทบาทเกี่ยวกับการสร้าง prostaglandin ที่กระตุ้นการหลั่งเมือกที่บริเวณเยื่อทางเดินอาหาร ซึ่งส่งผลดีในการป้องกันเซลล์จากการบุกรุก และ COX-2 ที่มีบทบาทในกระบวนการอักเสบโดยตรง COX-2 จะถูกสร้างขึ้นโดยเซลล์ เช่น แมโครฟาจ เซลล์เยื่อ (endothelial cells) และ fibroblast เมื่อถูกเหนี่ยวนำจาก cytokine และสารอื่นๆ ที่ถูกสร้างขึ้นเมื่อเกิดการอักเสบ รวมไปถึงการเพิ่มขึ้นของ LPS จากการติดเชื้อจากแบคทีเรีย ยา NSAIDs ที่นำมารักษาผู้ป่วยที่มีภาวะอักเสบนั้นมีผลข้างเคียงสูง ทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหาร เลือดออกง่าย และพบภาวะการแพ้ยามาก

ชนิดของ NSAIDs แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX ได้ 2 ชนิด คือ

1. nonselective COX inhibitor เป็นกลุ่มของยาต้านการอักเสบที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX ทั้ง COX-1 และ COX-2 จึงค่อนข้างมีผลข้างเคียงของการใช้ยาประเภทนี้มาก ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น ibuprofen, sulindac, naproxen, diclofenac piroxicam และที่รู้จักกันดีก็คือ aspirin เนื่องจากการยับยั้งของยาแบบไม่จำเพาะจึงไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX-1 มีผลต่อสมดุลกรดด่างของร่างกาย เกิดภาวะคั่งของกรด ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อเยื่อทางเดินอาหาร

2. selective COX-2 inhibitor เป็นกลุ่มของยาต้านการอักเสบที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX เฉพาะ COX-2 ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบ อย่างไรก็ตามยังมีผลข้างเคียงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้ ซึ่งจะพบผลข้างเคียงของยาต่อไตเช่นเดียวกับ

ยากุ่ม nonselective COX inhibitor เช่น celecoxib, piroxicom, diclofenac, nimesulide และ meloxicam เป็นต้น

นอกจากนี้ nonselective COX inhibitor จะมีผลค่อนข้างรุนแรงต่อระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากกลไกการทำงานของยาที่ไม่จำเพาะในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX ทำให้มีการยับยั้งการทำงานของไอโซฟอร์ม COX-1 ไปด้วย ส่งผลให้เอนไซม์ COX-1 ที่เยื่อไม่ทำงาน ทำให้มีการหลั่งสารคัดหลั่ง (mucus) และไบคาร์บอเนต (bicarbonate) ลดลง ส่งผลให้ความสามารถในการทนต่อความเป็นกรดลดลง จึงทำให้เกิดแผลที่เยื่อกระเพาะอาหารได้ เนื่องจากการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX ทำให้การเปลี่ยนของกรด arachidonic เป็น leukotriene สูงขึ้น ทำให้เกิดภาวะหลอดลมตีบ (bronchoconstriction) ขึ้นได้ จึงไม่ควรใช้ยานี้กับผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดตัน (obstructive airway diseases) และไม่ควรใช้ยา NSAIDs ร่วมกันหลายชนิด นอกจากนี้จะไม่เป็นการส่งเสริมการทำงานแล้วยังเป็นการเพิ่มผลข้างเคียงของยามากยิ่งขึ้นด้วย ยา NSAIDs ยังพบว่ามีผลต่อการทำงานของไต เนื่องจากเอนไซม์ COX มีความสำคัญในการควบคุมสมดุลของเกลือ โซเดียมในไต เมื่อ COX-1 ถูกยับยั้งจะเกิดภาวะบวมของน้ำและเกลือมาก อาจร้ายแรงถึงขั้นไตวายได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นโรคไตอยู่แล้วต้องอยู่ในการควบคุมของแพทย์ นอกจากนี้ยา NSAIDs ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการทำลายตับด้วย

2.2.3 โรคที่เกิดจากการอักเสบ

การอักเสบแบบเรื้อรัง ส่งผลให้มีการเพิ่มจำนวนของ fibroblast และหลอดเลือดฝอยเพิ่มขึ้นเกิดเป็นเนื้อเยื่อที่เรียกว่า granulation tissue เมื่อเวลาผ่านไประยะหนึ่ง สภาวะของการอักเสบจะลดลง จะมีการสร้าง collagen fiber แทนที่ granulation tissue เกิดเป็นลักษณะของแผลเป็น (scar) นอกจากนี้การอักเสบแบบเรื้อรังอาจนำไปสู่โรคต่างๆ ได้แก่

1. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์สูงในเพศหญิงสูงอายุ เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เนื่องจากสภาวะของการอักเสบเรื้อรังทำให้เกิดการสะสมของสารสื่อกลางและเซลล์ที่มีบทบาทในกระบวนการอักเสบจำนวนมากบริเวณข้อ ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจตรวจพบการสึกกร่อนของกระดูกบริเวณข้อหรือบริเวณใกล้เคียงที่ไม่มีลักษณะกระดูกที่หนาเช่นเดียวกับโรคข้อเสื่อม ผู้ป่วยจะมีอาการปวดอย่างรุนแรงบริเวณข้อต่างๆ มักเกิดพร้อมๆกันหลายๆ จุด เกิดภาวะบวมน้ำบริเวณข้อหรือบริเวณใกล้เคียง

2. โรคลำไส้อักเสบ (Inflammatory bowel disease, IBD) สาเหตุของโรคเกิดจากการติดเชื้อ *Shigella*, *Salmonella* และ โปรโตซัว ได้แก่ *Amoeba* ผู้ป่วยจะมีอาการปวดท้องรุนแรง มีไข้ อาจตรวจพบแผลในลำไส้จำนวนมาก และนำไปสู่การเกิดมะเร็งในระบบทางเดินอาหารได้

3. โรคเยื่อหุ้มปอดอักเสบ (pleurisy) เป็นอาการของปฏิกิริยาการอักเสบของเยื่อหุ้มปอด ที่มีลักษณะเป็นเยื่อหุ้มสองชั้น เกิดการอักเสบแบบเรื้อรังต่อเนื่องเป็นเวลานาน โดยโรคนี้ที่เกิดได้จากหลายสาเหตุไม่ว่าจะเป็นการได้รับเชื้อก่อโรค (ไวรัส แบคทีเรีย รา และเชื้อปรสิตต่างๆ) สารเคมี หรือจากการอักเสบจากการกระแทกอย่างรุนแรง การรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค ถ้าเป็นจากสาเหตุการติดเชื้อต้องวินิจฉัยถึงชนิดของเชื้อและรักษาตามอาการ หากมีอาการปวดจะใช้ยาต้านการอักเสบชนิด NSAIDs ในการรักษา

ตัวอย่างโรคที่เกิดจากการอักเสบที่กล่าวมาข้างต้นนั้น เกิดจากการพัฒนาของการอักเสบจากการอักเสบแบบเฉียบพลัน มาเป็นการอักเสบแบบเรื้อรัง จนพัฒนาเป็นโรคที่มีความรุนแรงมากขึ้น

2.3 วิธีสัญญาณ Toll like receptor (TLR signaling)

2.3.1 แมโครฟาจ (Macrophage)

แมโครฟาจ คือ เซลล์ที่ได้รับการพัฒนาจากเซลล์โมโนไซต์ โดยแมโครฟาจเป็นเซลล์โมโนไซต์ที่เคลื่อนที่มาจากระบบกระแสเลือดสู่เนื้อเยื่อต่างๆ (tissue) เซลล์ทั้ง 2 ชนิดนี้มีหน้าที่คล้ายคลึงกัน คือ ทำหน้าที่ในการจับกินสิ่งแปลกปลอมจำพวกจุลินทรีย์ เชื้อก่อโรค รวมไปถึงเนื้อเยื่อที่เสื่อมสภาพหรือตายแล้ว โดยวิธี phagocytosis แมโครฟาจเป็นเซลล์ที่สามารถเคลื่อนที่ได้ นอกจากหน้าที่หลักในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมแล้ว แมโครฟาจยังมีหน้าที่ในการส่งเสริมการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวและเซลล์อื่นๆที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ โดยทำหน้าที่หลั่ง pro-inflammatory cytokine ที่สำคัญ อย่างเช่น IL-6, IL-1 และ TNF- α เป็นต้น และสารพวก cytotoxic เช่น ไนตริกออกไซด์ ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบด้วย

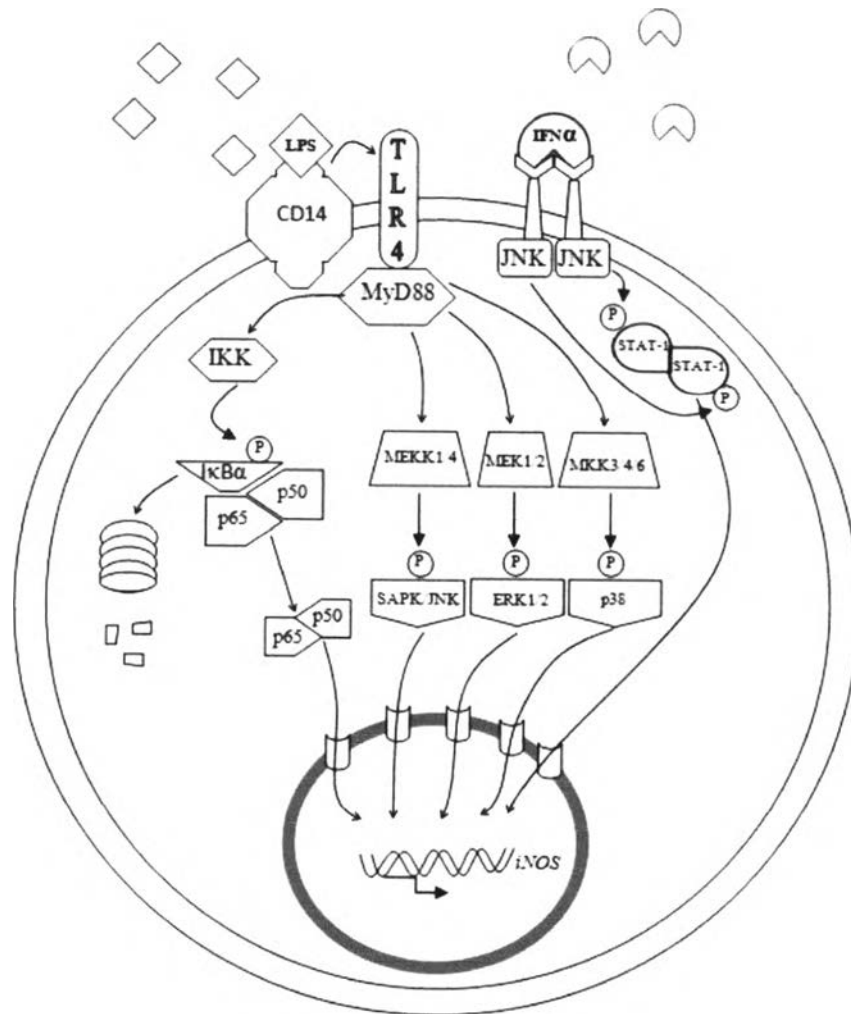
2.3.2 วิธีสัญญาณ Toll-like receptor 4 (Toll-like receptor 4, TLR4 signaling)

โดยทั่วไปแล้วระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะมีการตอบสนองต่อเชื้อก่อโรคโดยการทำหน้าที่ของเซลล์ที่ทำหน้าที่ในการจับกินและกำจัดเชื้อก่อโรคเหล่านั้น โดยจะมีการปฏิสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนบนผิวเซลล์กับเชื้อก่อโรค (Pathogen associated molecular patterns, PAMPs) ซึ่งมีตัวรับบนผิวเซลล์ (receptor) ที่สำคัญได้แก่ Toll-like receptors (TLRs) TLRs คือ ตัวรับบนผิวเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันทำหน้าที่ในการตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกันแบบ innate immune system เช่น neutrophil เซลล์ประสาท (dendritic cell) โมโนไซต์ และแมโครฟาจ TLRs มีสมาชิกอยู่ด้วยกันหลายตัว ได้แก่ TLR1, TLR2, TLR3 และ TLR4 ฯลฯ การทำงานของ TLR แต่ละชนิดจะขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อก่อโรคที่เข้ามาจับอย่างจำเพาะ แล้วส่งสัญญาณไปยังโปรตีนภายในเซลล์ที่ควบคุมการถอดรหัสของยีนและการสังเคราะห์โปรตีนและ pro-inflammatory cytokine ที่สำคัญในกระบวนการอักเสบ ความจำเพาะของ TLR แต่ละชนิด เช่น LPS ซึ่งเป็นองค์ประกอบของผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมลบจะจำเพาะกับ TLR4 บนผิวแมโครฟาจ peptidoglycan องค์ประกอบของผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมบวก ส่วนใหญ่จะจำเพาะกับ TLR2 และในการติดเชื้อไวรัสที่มีสารพันธุกรรมเป็นอาร์เอ็นเอสายคู่จำเพาะกับ TLR3 เป็นต้น

วิธีสัญญาณ TLR4 เป็นกลไกการตอบสนองของการติดเชื้อแบบหนึ่งของแมโครฟาจ จะเห็นได้ว่า TLR4 มีความจำเพาะต่อ LPS ดังที่กล่าวมาข้างต้น เมื่อเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ แมโครฟาจก็จะเข้าไปทำหน้าที่จับกิน นอกจากนี้ยังเข้าไปมีปฏิสัมพันธ์กับองค์ประกอบของแบคทีเรีย โดย LPS จะเข้าจับที่ CD14 แล้วส่งสัญญาณไปที่ TLR4 ผ่านทาง MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene (88)) ซึ่งจะมีตัวรับสัญญาณอยู่หลายทาง ในที่นี้จะกล่าวถึงสองเส้นทางคือ วิธี NF- κ B (Nuclear factor-KappaB signaling pathway) และวิธี MAPKs (The mitogen-activated protein kinases signaling pathway) เมื่อ MyD88 ส่งสัญญาณไปทางวิธีสัญญาณ NF- κ B จากนั้นจะมีการส่งสัญญาณต่อไปยัง IKK ทำให้ IKK เข้าไปเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ให้กับ I κ B α (Inhibitor of Kappa B) เมื่อ I κ B α ถูกเติมหมู่ฟอสเฟตแล้วจะหลุดออกจาก NF- κ B แล้วถูกทำลายโดย proteasome (proteasomal degradation) จากนั้น NF- κ B จะเข้าสู่นิวเคลียส เข้าไปจับที่ promoter ของยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนและ pro-inflammatory cytokine รวมทั้งยีน *iNOS* ทำให้เกิดการถอดรหัสและแปลรหัสยีนขึ้น ส่วนสำหรับวิธีสัญญาณ

MAPKs เมื่อ MyD88 ส่งสัญญาณมาจะส่งสัญญาณไปให้กับสมาชิก 3 ตัวในวิถีสัญญาณคือ MEKK1/2, MEK1/2 และ MKK3/4/6 ให้ทำการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีน 3 ชนิด SAPK/JNK, ERK1/2 และ p38 ตามลำดับ และเมื่อโปรตีนทั้ง 3 ชนิด ถูกเติมหมู่ฟอสเฟตแล้วก็จะเข้าสู่นิวเคลียสเข้าไปจับที่ promoter ของยีน

นอกจากการส่งสัญญาณผ่านทาง TLR4 แล้ว เมื่อเกิดการอักเสบจะมีการสังเคราะห์ cytokine ชนิดหนึ่งที่มีชื่อว่า IFN- γ โดยแมโครฟาจซึ่ง cytokine ชนิดนี้จะสามารถเหนี่ยวนำให้แมโครฟาจอื่นๆ ให้สังเคราะห์สารและ proinflammatory cytokine ในกระบวนการอักเสบมากขึ้น โดยบนผิวแมโครฟาจจะมีตัวรับที่จำเพาะกับ IFN- γ ส่งสัญญาณให้ JNK เติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ STAT-1 ทำให้เกิดการจับตัวกันของ STAT-1 ประกอบเป็นโฮโมไดเมอร์จากนั้นจะเคลื่อนตัวเข้าสู่นิวเคลียสเข้าไปจับที่ promoter ของยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนและ pro-inflammatory cytokine รวมทั้งยีน *iNOS* ทำให้เกิดการถอดรหัสและแปลรหัสยีนขึ้นเช่นกัน



รูป 2.3 แสดงถึงกลไกของวิถีสัญญาณ TLR4 การทำงานของ IFN- γ receptor ต่อการเหนี่ยวนำโดย LPS และ IFN- γ ตามลำดับ

2.4 ความสำคัญของ *Streptomyces*

Streptomyces เป็นแบคทีเรียที่มีการศึกษาในการนำสารสกัดมาใช้ประโยชน์อย่างกว้างขวาง สารสกัดเหล่านี้ได้มาจากทั้งสารจากสารเมแทบอไลต์ปฐมภูมิ (primary metabolite) และทุติยภูมิ (secondary metabolite) โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารพวกสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (bioactive compound) มีการคัดแยกและการพัฒนาสารสกัดจาก *Streptomyces* ไปใช้ประโยชน์มากมายไม่ว่าจะเป็น ทางด้านการแพทย์ ด้านอุตสาหกรรม รวมไปถึงทางด้านเกษตรกรรม โดยร้อยละ 50 ของยาปฏิชีวนะที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันได้จาก *Streptomyces* (ตาราง 2.1)

การศึกษาเพื่อคัดแยกเชื้อ *Streptomyces* ที่สร้างสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพยังคงมีอย่างต่อเนื่อง เช่น

He และคณะ ได้ค้นพบสาร Manno-peptimycins จาก *Streptomyces hygroscopicus* เป็นสารชนิดใหม่มีฤทธิ์ในการเจริญของต่อแบคทีเรียแกรมบวก ในกลุ่ม methicillin-resistant staphylococci และ vancomycin-resistant enterococci (He et al., 2002)

Castillo และคณะ ได้คัดแยก endophytic *Streptomyces* จากต้น gravilla (*Gravilla pteridifolia*) ในป่าทางเหนือของประเทศออสเตรเลีย พบ endophytic *Streptomyces* sp. strain NRRL 30562 สร้างสารปฏิชีวนะชนิดใหม่ที่ชื่อว่า kakadumycin A มีฤทธิ์ในการต้านการเจริญของแบคทีเรียแกรมบวก (Castillo et al., 2003)

Shahat และคณะ ได้คัดแยก *Streptomyces* spp. จากตัวอย่างดิน จากเมือง Kalyoubia ประเทศอียิปต์ พบว่า *Streptomyces griseolus* strain SY1 สร้างสารที่ออกฤทธิ์ในการต้านการเจริญของยีสต์เมื่อทำการทดสอบกับ *Candida albicans*

Marcotte และคณะ ได้ศึกษาถึงโครงสร้างของเอนไซม์ Chitosanase จาก *Streptomyces* N174 ที่มีฤทธิ์ในการต้านการเจริญของรา ด้วยวิธี X-ray structure (Marcotte et al., 1996)

Atta และคณะ ได้ค้นพบสารต้านการเจริญของราเช่นกันที่มีชื่อว่า AZ-SH514 จาก *Streptomyces olivaceiseleroticus* (Atta et al., 2009)

ปัจจุบันจะเห็นได้ว่าจุลินทรีย์ก่อโรคมักมีการพัฒนาความรุนแรงอยู่ตลอดเวลา เป็นสาเหตุให้มีการค้นคว้าวิจัยเพื่อพัฒนาสารหรือยาเพื่อมาต่อสู้กับปัญหาเหล่านี้ จึงมีการศึกษาวิจัยค้นคว้าสารยับยั้งการเจริญของจุลินทรีย์ตัวใหม่ๆกันอย่างต่อเนื่อง เพื่อนำไปพัฒนาใช้ในปัจจุบันให้มี

ประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น นอกจากสารยับยั้งการเจริญเหล่านี้แล้ว *Streptomyces* ยังสามารถผลิตสารที่เป็นประโยชน์ทางการแพทย์อีกมากมาย ทั้งสารต้านมะเร็ง โรคร้ายที่เป็นปัญหาระดับโรค ภัยเงียบที่เกิดขึ้นจากสิ่งแวดล้อมและการใช้ชีวิตบนความเสี่ยงของคนในปัจจุบัน

Zhao และคณะ ได้คัดกรอง endophyte *Streptomyces* sp. Is9131 จากต้น *Maytitus hookeri* สามารถแยกสารออกมาได้ 4 ชนิด เป็นสารชนิดใหม่ 2 ชนิด ได้แก่ dimeric dinactin, dimeric nonactin, cyclo-homonactin acid และ cyco-nactin acid และพบว่าสาร dimeric dinactin มีฤทธิ์ในการต้านการเจริญของแบคทีเรีย (*S. aureus* และ *M. tuberculosis*) และต้านการเจริญของเซลล์มะเร็ง (Zhao et al., 2005)

นอกจากประโยชน์จากสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ ในทางการแพทย์แล้ว ยังมีการศึกษาสารจาก *Streptomyces* ที่มีความสามารถในการฆ่าแมลงด้วย เช่น S. J. BOX และคณะ ได้คัดกรองเมแทบอไลต์จาก *Streptomyces prasinus* ได้สาร 2 ชนิด คือ prasinons A และ B ซึ่งมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญของตัวอ่อนแมลงวันหัวเขียว (sheep blowfly larvae) (Box et al., 1973)

Pfaller ได้นำสาร flavophospholipol ที่สกัดได้จาก *Streptomyces bambergensis* ที่มีฤทธิ์ในการต้านการเจริญของแกรมบวกโดยมีคุณสมบัติในการยับยั้งการสร้างโครงสร้างของผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมบวกในกลุ่มของ *Enterobacter* เช่น *Staphylococcus* spp. และ *Enterococcus faecalis* ไปประยุกต์ใช้ในการเติมลงไปให้อาหารเลี้ยงสัตว์เพื่อส่งเสริมการเจริญเติบโต และผลิตผลที่มีคุณภาพมากยิ่งขึ้น นับเป็นประโยชน์อย่างมากของภาคเกษตรกรรม ที่จะได้พัฒนาผลผลิตที่มีคุณภาพมากยิ่งขึ้น (Pfaller, 2006)

ตาราง 2.1 ตัวอย่างยาปฏิชีวนะที่สังเคราะห์ได้จาก *Streptomyces*

ชนิดของยา	สายพันธุ์	เป้าหมายการทำงาน/ การออกฤทธิ์ของยา	อ้างอิง
Streptomycin	<i>S. griseus</i>	แบคทีเรีย	(Waksman and Schatz, 1943)
Neomycin	<i>S. fradiae</i>	แบคทีเรีย	(Reynolds and Workman, 1949)
Puromycin	<i>S. alboniger</i>	แบคทีเรีย	(Sankaran and Pogell, 1975)
Tetracycline	<i>S. aureofaciens</i>	แบคทีเรีย	(Darken et al., 1960)

ชนิดของยา	สายพันธุ์	เป้าหมายการทำงาน/ การออกฤทธิ์ของยา	อ้างอิง
Erythromycin	<i>S. erythreus</i>	แบคทีเรียและ <i>Mycoplasma</i>	(Lilly and Lowbury, 1978)
Chloramphenicol	<i>S. venezuelae</i>	แบคทีเรีย	(Bewick et al., 1976)
Kanamycin	<i>S. kanamyceticus</i>	แบคทีเรียแกรมลบ	(Umezawa et al., 1957)
Fosfomycin	<i>S. fadiae</i>	แบคทีเรียแกรมบวก	(Rogers and Birnbaum, 1974)
Nystatin	<i>S. noursei</i>	ยีสต์ (<i>Candida</i>)	(Hazen and Brown, 1960)
Rapamycin	<i>S. hygroscopicus</i>	รา	(Vezina et al., 1975)
Natamycin (Pimaricin)	<i>S. natalansis</i>	รา	(Farid et al., 2000)
Ivermectin	<i>S. avermitilis</i>	พยาธิ	(Campbell et al., 1983)
Tacrolimus	<i>S. tsukubaensis</i>	กดภูมิคุ้มกัน	(Barreiro et al., 2012)

นอกจากสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่กล่าวมาข้างต้นแล้วยังมีการศึกษาถึงสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจาก *Streptomyces* ต่อการต้านการอักเสบ (anti-inflammatory agent) เนื่องจากยาต้านการอักเสบที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมีผลข้างเคียงมากมายต่อผู้ป่วย จึงมีความพยายามหาสารและพัฒนาสารเพื่อให้ได้ยาต้านการอักเสบชนิดใหม่ที่หลีกเลี่ยงผลอันไม่พึงประสงค์นี้

Pereira ได้ศึกษาสารปฏิชีวนะชนิดหนึ่งที่มีชื่อว่า tacrolimus (FK-506) เป็นสารที่คัดแยกได้จาก *Streptomyces tsukubaensis* สารชนิดนี้มีฤทธิ์ในการกดภูมิคุ้มกัน (Barreiro et al., 2012) Pereira ได้ทำการทดลองโดยทำการศึกษาในหนู Swiss mice ที่เหนี่ยวนำด้วยคาร์ราจีแนน (carrageenan) ให้เป็นโรคเยื่อหุ้มปอดอักเสบ ทำการรักษาด้วยสาร tacrolimus เปรียบเทียบกับยาต้านการอักเสบ dexamethasone พบว่าสาร Tacrolimus สามารถกดการแสดงออกของ proinflammatory cytokine ได้แก่ IL-1 และ TNF α ได้ แต่ไม่สามารถควบคุมการผลิตไนตริกออกไซด์ได้ (Pereira et al., 2006)

Taechowisan ได้ทำการคัดแยก Endophytic *Streptomyces* spp. จากจังหวัดเชียงใหม่ ของประเทศไทย พบว่า *Streptomyces aureofaciens* CMUAc130 ผลิตสารใหม่มา 4 ชนิด ได้แก่ lansai A-D Taechowisan เมื่อทำการทดลองโดยเปรียบเทียบความสามารถในการต้านการอักเสบ

โดยวัดปริมาณไนตริกออกไซด์ในเซลล์ไลน์แมโครฟาจ RAW 264.7 ที่กระตุ้นด้วย LPS และการศึกษาถึงกลไกการควบคุม NF-KB และ STAT-1 พบว่า lansai C และ lansai D สามารถลดการผลิตไนตริกออกไซด์และลดการแสดงออกทั้ง NF-KB และ STAT-1 (Taechowisan et al., 2007)

ยาปฏิชีวนะที่ใช้อยู่ในปัจจุบันไม่ว่าจะเป็นยาต้านการเจริญต่อจุลินทรีย์ ยาคอกซ์มิคู่มกัน ยาต้านมะเร็ง หรือแม้กระทั่งยาต้านการอักเสบ ล้วนแล้วแต่มีปัญหาของผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ในการรักษาทั้งสิ้น และการพัฒนาของเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรค จึงเป็นสาเหตุที่มีการค้นคว้าหาสารและพัฒนายาชนิดใหม่ เพื่อใช้ในการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น หลีกเลียงผลกระทบดังกล่าวให้มากที่สุด *Streptomyces* เป็นแหล่งในการคัดกรองสารออกฤทธิ์ที่น่าสนใจเนื่องจากสามารถสังเคราะห์สารจากเมแทบอลิซึมได้อย่างมากมาย จึงควรพัฒนาการคัดกรองสารและการศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์เพื่อนำไปพัฒนาเป็นยาชนิดใหม่ต่อไป