



งจงอาง (*Ophiophagus hannah*) เป็นงูใน family Elapidae จัดเป็นงูพิษที่มีขนาดใหญ่ที่สุดในจำนวนงูพิษทั้งหลายที่มีอยู่ พบได้เฉพาะในทวีปเอเชีย บริเวณอินเดีย ปากีสถาน ศรีลังกา พม่า เวียดนาม เขมร ลาว พิลิปปินส์ อินโดนีเซีย มาเลเซีย และ ไทย (Reid, 1968) งูใน family Elapidae นี้ มีคุณสมบัติเกี่ยวกับความเป็นพิษ ผดต่างก้านเกล็ดชีวิตวิทยา และ ส่วนประกอบทางเคมีของพิษงูไม่ต่างกันนัก จึงเรียกชื่อสามัญของงูในกลุ่มนี้รวมกันว่า โคبرا (cobra) สำหรับงูจงอางมีชื่อสามัญว่า กิงโคبرا (King cobra) (Lee, 1971) พิษงูที่ขับออกมาเป็นสารที่ถูกขับออกจากต่อมพิษ ซึ่งรายละเอียดของต่อมนี้ Klemmer (1968) ได้บรรยายไว้ว่า

ต่อมพิษจัดเป็นต่อมน้ำลายที่มีการเปลี่ยนแปลงไปของรูปร่างปากบน ท่อน้ำพิษจะเปิดเข้าสู่ปากใกล้กับฐานของเขี้ยวพิษ โดยทั่วไปต่อมพิษจะมีลักษณะ เป็นรูปสามเหลี่ยม อยู่เยื้องไปทางด้านหลังโศคา หมกด้วยชั้นของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) ชั้นเดียว และมีปลายประสาทของเส้นประสาทคู่ที่ 5 (trigeminal nerve) มาควบคุมท่อน้ำพิษแตกแขนงมากมาย ประกอบด้วยเยื่อชั้นเดียว เยื่อของต่อมพิษนี้เป็นแหล่งที่ผลิตพิษ เมื่อพิษงูถูกขับออกไปแล้วจากท่อน้ำ จะมีการแทนที่ของพิษงูใหม่อย่างรวดเร็ว โกลด์เบิร์ก (Goldberg) ของต่อมพิษจะมีกมเซลล์ที่ผลิตเมือก ต่อมน้ำพิษของพวก Elapidae นี้เรียก แกรนูลลา เวนิฟิกา (glandular venefica) ซึ่งจัดเป็นต่อมที่ค่อนข้างจะคอยวิวัฒนาการ เนื่องจากระบบขับพิษและระบบขับเมือกแยกกันไม่ชัด

1. ส่วนประกอบของพิษ

พิษงูประกอบด้วยส่วนที่เป็นน้ำประมาณ 80 - 90 เปอร์เซ็นต์ ที่เหลือ

ส่วนมากเป็นส่วนประกอบของโปรตีน ซึ่งมีส่วนประกอบที่เกี่ยวข้องกับความเป็นพิษ เช่น หนูโรทอกซิน (neurotoxin) คาร์ดิโอทอกซิน (cardiotoxin) ฮีโมไลซิน (hemolysin) โคอะกูเลติงแฟกเตอร์ (coagulating factor) คอลีนเอสเตอเรส (cholinesterase) และเอนไซม์อื่น ๆ อีก (Ghosh และ Chaudhuri, 1968) Lee (1971) ได้จำแนกส่วนประกอบของพิษงูในตระกูลโคบราออกเป็น 4 กลุ่มใหญ่ คือ

1. หนูโรทอกซิน
2. คาร์ดิโอทอกซิน คาบรามีนส์ (cabramines) ดีแอลเอฟ (DLF) ทอกซินแกมมา (toxin r) และไซโตทอกซิน (cytotoxin)
3. เอนไซม์
4. กลุ่มที่ไม่ใช่โปรตีน (non protein)

หนูโรทอกซิน

หนูโรทอกซินเป็นโพลีเปปไทด์ (polypeptide) ซึ่งทนต่อความร้อนใน pH ที่เป็นกรด Yang (1974) ได้แบ่งหนูโรทอกซินของโคบราออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่หนูโรทอกซินมีกรดอะมิโน (amino acid) เรียงตัวกัน 60 - 62 ตัว และมี 4 disulfide bridges อีกกลุ่มหนึ่งคือกลุ่มที่มีกรดอะมิโน 70 - 74 ตัว และมี 5 disulfide bridges สำหรับงูจงอางนั้น จากการแยกด้วย ion exchange chromatography โดย C M cellulose และ gel filtration ใช้ sephadex G-50 พบว่ามีกรดอะมิโน 73 ตัว และมี 5 disulfide bridges การเรียงตัวของกรดอะมิโน มีความคล้ายคลึงกับของพวกที่อยู่ใน genera Naja ซึ่งเป็นพวกงูเห่า

คาร์ดิโอทอกซิน

ในกลุ่มของคาร์ดิโอทอกซิน ซึ่งรวมทั้ง คาบรามีนส์ ดีแอลเอฟ ทอกซินแกมมา และไซโตทอกซิน ทั้งหมดนี้เป็นโพลีเปปไทด์ สำหรับตัวที่มีบทบาทสำคัญต่อชีวิตของมนุษย์

และสัตว์ที่ถูกรังพิษกัด คือ คาร์ทีโอทอกซิน ซึ่ง Sarkar (1947) พบว่าเป็นตัวที่ทำให้การทำงานของหัวใจล้มเหลว คาร์ทีโอทอกซินเป็นสารที่ทนต่อความร้อน แต่เมื่อได้รับความร้อนที่อุณหภูมิ 90°ซ. เป็นเวลา 30 นาที มันจะสูญเสียคุณสมบัติไป ส่วนคาบรามีนส์นั้น Larsen และ Wolff (1968) แยกได้จากพิษงูเห่า (Naja naja) ภาย C M-cellulose chromatography, gel filtration และ ammonium sulfide crystallization พบว่าคาบรามีนส์เป็นโปรตีนที่สามารถยับยั้งการสะสมไอโอดีนของคอมไทรอยด์

เอนไซม์

ในกลุ่มของเอนไซม์ มีผู้สนใจศึกษาเอนไซม์ที่มีอยู่ในพิษงูมาก พบว่าพิษงูประกอบด้วยเอนไซม์ต่าง ๆ หลายชนิด เช่น ฟอสโฟไลเปสเอ (phospholipase A) ฟอสโฟไลเปสบี (phospholipase B) อะเซทิลโคลีนเอสเตอเรส (acetylcholinesterase) ฟอสโฟไดเอสเตอเรส (phosphodiesterase) ฟอสโฟโมนเอสเตอเรส (phosphomonoesterase) 5 นุกลีโอติเคส (5' nucleotidase) กลีเซอรอโรฟอสฟาเตส (glycerophosphatase) เอทีพีเอส (ATPase) แอลอะมิโนออกซิเดส (Amino acid oxidase) เปปติเดส (peptidase) และไฮยาลูโรนิเดส (hyaluronidase) (Braganca และ Quastel, 1952, Doery Pearson, 1964, Chang และ Lee, 1965, Braganca, 1967 และ Kocholaty et al, 1971) จากการศึกษาของ Braganca และ Quastel (1952) พบว่าพิษงูในปริมาณเล็กน้อยมีผลยับยั้งระบบเอนไซม์ทั้งหลายที่เกี่ยวข้องกับออกซิเดชัน (oxidation) ของกลูโคส (glucose) ไพรูเวท (pyruvate) แอลกลูตาเมต (L-glutamate) ซักซิเนต (succinate) แอลฟาคีโตกลูตาเรต (α -ketoglutarate) และฟรุคโตส (fructose) ในสมองของหนูทางชีวเคมี เช่น ยับยั้งการทำงานของไพรูวิก ดีไฮโดรจีเนส (pyruvic dehydrogenase) ในสมอง ซักซิเนตดีไฮโดรจีเนสในสมองและหัวใจ ไซโตโครมออกซิเดส (cytochrome

oxidase) ในสมอง และคอไลน์ออกซิเดส (choline oxidase) ในตับ Oshima, Sato-Ohmori และ Suzuki (1969) ได้ศึกษาเอนไซม์โปรตีนเนส (proteinase) อะจินเอสเตอเรส ไฮโดรเลส (arginester hydrolase) และเอนไซม์คินิน รีลีสซิง (kinin releasing) ในงู 32 ชนิด พบว่าเอนไซม์ของงูใน family Elapidae ไม่มีผลต่อการทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือด และในงูจงอางพบว่าการทำงานของเอนไซม์โปรตีนเนสอยู่ 6.4 หน่วยต่อมิลลิกรัมโปรตีน ซึ่งเป็นค่าสูงสุดใน family Elapidae จำนวน 9 ตัว ที่เขาศึกษา แต่เมื่อเทียบกับงูใน family viperidae และ crotalidae แล้ว ยังเป็นปริมาณน้อยกว่ามาก

ตัวที่ยังเอนไซม์อีกตัวหนึ่งที่มีผู้สนใจศึกษาคือ แอนติคอไลน์เอสเตอเรส (anticholine esterase) ในพิษงู family Elapidae ซึ่งมีรายงานว่าในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะมีการทำงานของแอนติคอไลน์เอสเตอเรสรวมอยู่ด้วย (Chang และ Lee, 1965., Kumar, Rejent และ Elliott, 1973) ความเป็นพิษของเอนไซม์เหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นผลมาจากการกระทำของมันที่มีต่อซับสเตรท (substrate) ผลที่ปรากฏออกมาอาจจะเกิดจากตัวของซับสเตรทเองถูกทำลาย หรือเกิดจากสารประกอบที่หลุดออกมาในระหว่างปฏิกิริยา (Lee, 1971)

กลุ่มที่ไม่ใช่โปรตีน

สำหรับกลุ่มที่ไม่ใช่โปรตีน ที่พบในพิษงูได้แก่ ธาตุ C, H, N, S, O และ P (Ganguly, 1973) นอกจากนี้มีสารอนินทรีย์ที่พบมากได้แก่ สังกะสี พบในปริมาณค่อนข้างสูงในพิษงูโคบรารวม (crude venom) แต่ถ้าสกัดส่วนของรูโรทอกซิน และพอสฟอไลเปสเอบริสุทรีจากพิษงูจะไม่พบธาตุสังกะสี แสดงว่าธาตุตัวนี้ไม่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับความเป็นพิษนัก (Ray, 1940). Amiel et al (1965) รายงานว่าในพิษงูโคบรามีปริมาณของสังกะสีอยู่ 3,000 - 5,000 ส่วนต่อล้าน และพบวานอกจากสังกะสีแล้วยังมีทองแดงอยู่ประมาณ 1,600 ส่วนต่อล้าน

พิษงูโคบราที่มีผลต่อการทำงานจากระบบต่าง ๆ และอวัยวะที่เกี่ยวข้องในร่างกายของมนุษย์และสัตว์ที่ใคร่รับพิษ ในที่นี้จะกล่าวถึงผลของพิษงูต่อบางระบบ เช่น ผลต่อระบบประสาท ผลต่อขบวนการหายใจ และผลต่อระบบการทำงานของหัวใจ

2. ผลของพิษงูต่อระบบประสาท

มนุษย์หรือสัตว์ที่ใคร่รับพิษงูโคบรา จะมีอัมพาตของระบบประสาทส่วนกลางเกิดขึ้น ส่วนประกอบสำคัญของพิษงูที่ทำให้เกิดผลอันนี้คือ ส่วนของนิวโรทอกซิน ซึ่งพบว่าประกอบด้วยส่วนที่มีผลต่อความเป็นพิษ 2 ส่วน คือ ส่วนหนึ่งทำให้เกิดเป็นอัมพาตของระบบหายใจ และอีกส่วนหนึ่งทำให้เกิดความล้มเหลวของการทำงานของหัวใจ (Ghosh และ Chaudhuri, 1968) Ghosh และผู้ร่วมงาน (1944) ได้ศึกษาผลของพิษงูโคบราและเรสไพราทอรีทอกซิน (respiratory toxin) บริสุทธิ์ที่สกัดจากพิษงูต่อการสังเคราะห์ของอะเซทิลโคลีนในเซลล์สมองของหนูและนกพิราบ เขาพบว่าพิษงูสามารถยับยั้งการสังเคราะห์ของอะเซทิลโคลีนได้ ส่วนเรสไพราทอรีทอกซินซึ่งสกัดจากพิษงูไม่มีผลต่อการสังเคราะห์เลย แสดงว่าในพิษงูรวมมีตัวยับยั้งการสังเคราะห์อะเซทิลโคลีน โดยเซลล์สมองของสัตว์รวมอยู่ด้วย ซึ่งภายหลัง Kumar, Rejent และ Elliott (1972) ได้รายงานว่าพิษงูใน family Elapidae ส่วนใหญ่จะมีการทำงานของเอนไซม์แอนติโคลีนเอสเตอเรสรวมอยู่ในพิษงู Vick et al (1964) ได้ทำการทดลองโดยให้ 0.5 ม.ก./ก.ก. ของพิษงูเห่าเข้าสู่เส้นเลือดในลิงหรือสุนัขที่สลบ พบว่าพิษงูมีผลรุนแรงต่อ cortical electrical activity ในสมอง การเปลี่ยนแปลงทางไฟฟ้าของคอร์เทกซ์ (cortex) นี้ เกิดขึ้นก่อนที่จะบันทึกพบการลดค่าของความดันโลหิต แสดงว่าพิษงูมีผลต่อเนื้อเยื่อสมองเร็วกว่าส่วนอื่น ๆ ภายหลังพบว่ามีการสูญเสียการตอบสนองของหนังตา และม่านตา แสดงว่าพิษงูไม่เพียงแต่จะทำลายการทำงานทางไฟฟ้าที่เกิดขึ้นเองตามปกติ (normal spontaneous electrical activity) เท่านั้น แต่ยังมีผลต่อการควบคุมการทำงานของสมองด้วย Reid (1968) ได้บรรยายถึงผลของพิษงูโคบราต่อระบบประสาทไว้อย่างละเอียดอีกดังนี้

อาการเริ่มแรกเมื่อถูกงูโคบร้าก็จะมีอาการง่วงนอนภายใน 15 นาที - 5 ชั่วโมง แล้วแต่ปริมาณของพิษงูที่ได้รับ ต่อมาจะมีอาการกล้ามเนื้อขึ้น อาการพูด อาปาก ชี้นิมมีปากและกลืนเป็นไปด้วยความลำบาก คนป่วยไม่สามารถนั่งตรงหรือเงยศีรษะขึ้น อาการกรโกรจางตก กระหายน้ำ และมีอาการอาเจียร หายใจลำบาก นัยตาไม่เคลื่อนไหว มานาคาขยาย แต่ยังสามารถตอบสนองกับแสงได้ ยกเว้นในระยะสุดท้ายจะเห็นภาพซ้อน ปากอาและลิ้นขึ้น พูดจาไม่เป็นคำ ในรายรุนแรงคนไข้จะพูดไม่ได้อีก อาเจียร ลิ้นขึ้น และเห็นศีรษะไม่ได้อีก กระดูกซี่โครงเคลื่อนไหวน้อยลงในระหว่างหายใจเข้าออก แสดงว่าเกิดจากการอัมพาตของ intercostal เหลือแผนกระบบที่ยังเคลื่อนไหวทำหน้าที่ช่วยในการหายใจในระยะสุดท้าย กระบังลมจะเคลื่อนไหวลงจนในที่สุดเป็นอัมพาตโดยสมบูรณ์

Currie et al (1968) รายงานว่าส่วนของพิษงูที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางเกิดจากฟอสฟอไลเปสเอ ทำนองเดียวกัน Bicher (1966) เชื่อว่าการที่การทำงานของสมองส่วนซีรีบรัม คอร์เท็กซ์ (cerebral cortex) ถูกกดโดยพิษงู Naja naja เป็นผลที่เกิดจากฟอสฟอไลเปสเอคอศูนย์กลางโดยตรง จากส่วนย่อยทั้ง 4 ส่วนที่เขาสกัดแยกได้จากพิษงู เฉพาะส่วนที่มีฟอสฟอไลเปสเอเท่านั้นที่มีผลเช่นเดียวกับพิษงูรวม แต่ก็ยังเป็นปัญหาว่า ผลของพิษงูต่อระบบประสาทส่วนกลางนี้เป็นผลจากพิษงูโดยตรงหรือเป็นผลทางอ้อมจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาอื่น ๆ เนื่องจากมีรายงานว่าเมื่อให้พิษงูที่มีสาร I^{131} เกาะอยู่ติดเข้าทางเส้นเลือดของกระต่ายในปริมาณ 1 ม.ก./ก.ก. แล้ววัดสารกัมมันตภาพรังสี I^{131} ในส่วนของ cerebrospinal fluid พบว่าปริมาณที่วัดได้ค่อนข้างน้อยน่าจะเป็นสาเหตุให้เกิดอัมพาตของระบบหายใจได้ในเวลาอันรวดเร็ว เขาเชื่อว่าเป็นเช่นนี้เนื่องจากพิษงูผ่าน blood brain barrier ได้ยาก ทำนองเดียวกัน Tseng et al (1968) พบว่าปริมาณของพิษงูที่ทำเครื่องหมายด้วย I^{131} นั้น ซึมผ่านเข้าไปใน cerebrospinal fluid ของกระต่ายเป็นไปอย่างช้ามาก ใช้เวลาถึง 2 ชั่วโมงหลังจากให้พิษ จึงเป็นที่น่าสงสัยว่าพิษงูที่ผ่านเข้าไปในสมองจะมีปริมาณเพียงพอที่จะทำให้เกิดผลทางระบบประสาทได้ในเวลาอันสั้นหรือไม่

Lee (1971) รายงานว่า lethal effect ที่เกิดขึ้นเมื่อให้พิษงู โดยตรงต่อระบบประสาทส่วนกลางนั้นเกิดจากส่วนของคาร์ทีโอทอกซินและฟอสโฟไลเปสเอ ไม่ได้เกิดจากยูโรทอกซิน พบว่าเมื่อให้ 0.2 ม.ก. ของคาร์ทีโอทอกซินหรือฟอสโฟไลเปสเอเข้าสู่สมองของแมวโดยตรง พบว่ามันจะมีอาการทางประสาทเกิดขึ้น และตายภายใน 2 - 3 ชั่วโมง แต่ถ้าวัดยูโรทอกซิน 0.5 - 1.0 ม.ก. เข้าที่ตำแหน่งเดียวกัน จะมีอาการทางประสาทเล็กน้อย และรอดตายทุกตัว

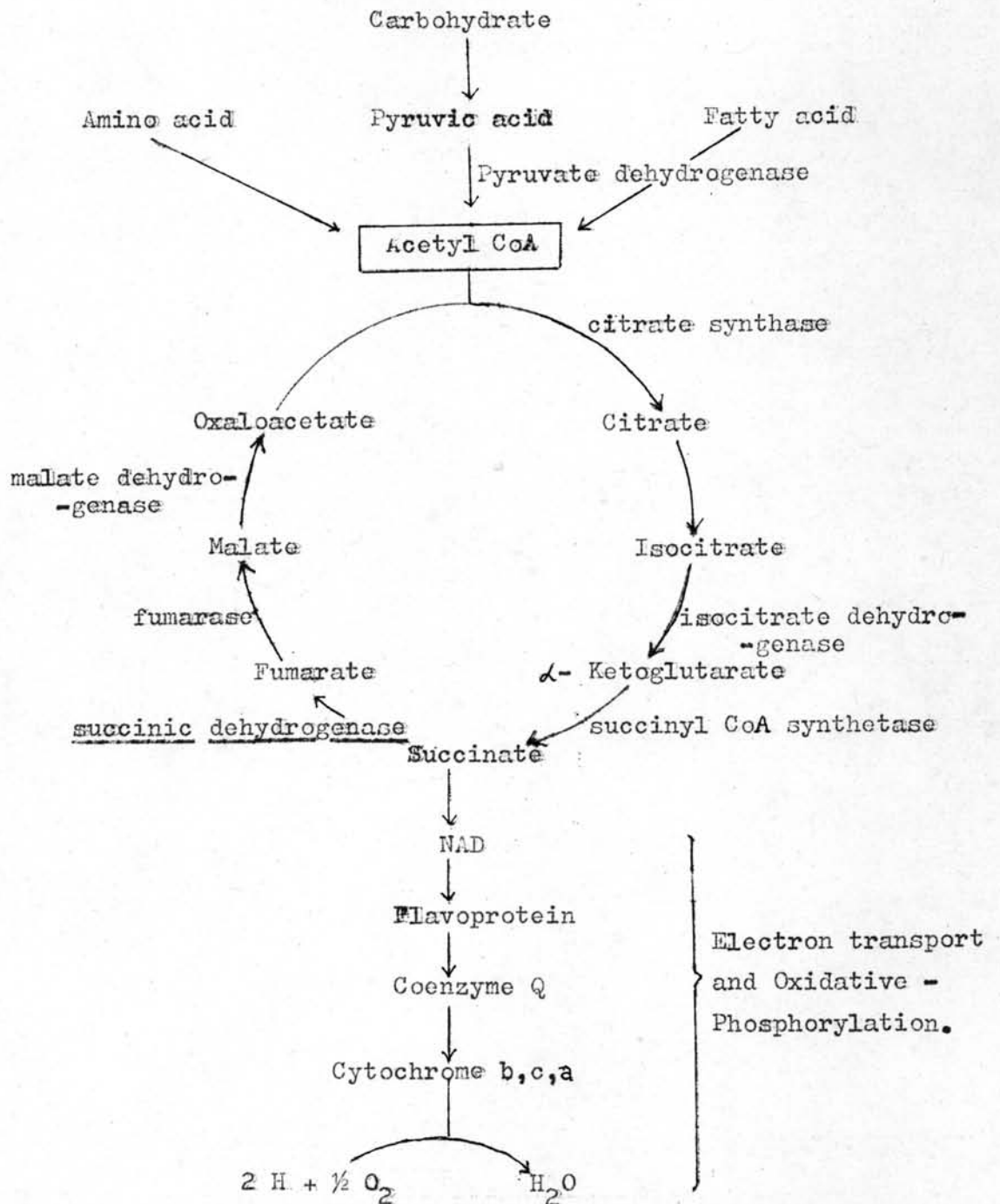
เกี่ยวกับผลของพิษงูต่อระบบประสาทส่วนปลายพบว่าพิษงูไม่สามารถยับยั้งการทำงานในเซลล์ประสาทของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเมื่อทดลองใน *in vivo* ได้ แม้ว่าจะมีพิษงูในปริมาณมากก็ตาม แต่เมื่อทดลองให้พิษงูกับเส้นประสาทที่ตัดแยกจาก giant axon ของปลาหมึกและกุ้ง พบว่ามันสามารถยับยั้งการทำงานของระบบประสาทได้ ซึ่งมีรายงานว่าผลอันนี้เกิดจากฟอสโฟไลเปสเอที่มีอยู่ในพิษงู โดยที่ฟอสโฟไลเปสเอย่อยฟอสโฟไลปิด (phospholipid) ซึ่งเป็นโครงสร้างที่สำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ ให้แตกตัวออก อันเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ความสามารถในการซึมผ่านของผนังเซลล์ของ axon เพิ่มขึ้น และทำให้สารที่ไม่ละลายในไขมันสามารถผ่านเข้าไปในอะโซพลาสซึม (axoplasm) ได้รวมทั้งอะเซทิลโคลีนซึ่งจะเข้าไปมากขึ้น ทำให้เกิดฤทธิ์ห้ามการทำงานแบบย้อนกลับ (Condrea et al 1967, Condrea และ Rosenberg, 1968) โดยปกติแล้วเมื่อฟอสโฟไลปิดถูกย่อยด้วยเอนไซม์ฟอสโฟไลเปสจะเกิดไลโซฟอสฟาไทด์ (lysophosphatides) และกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ออกมา (Braganca, 1967) มีรายงานว่าอาการกระทำของเอนไซม์ฟอสโฟไลเปสเอที่มีต่อ giant axon ของปลาหมึกน่าจะเป็นผลจากไลโซฟอสฟาไทด์ที่เกิดขึ้นมา ไม่น่าจะเป็นผลจากการแตกตัวของฟอสโฟไลปิดของเยื่อหุ้มเซลล์ โดยพบว่าไลโซฟอสฟาไทด์สามารถยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาท และเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์ ส่วนกรดไขมันไม่มีผลแต่ประการใด แต่เนื่องจากความเข้มข้นของไลโซฟอสฟาไทด์หรือไลโซเลซิธิน (lysolecithin) ปริมาณที่ใช้ในการทดลองเพื่อยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาทและเพิ่มการซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์นี้ต้องใช้ในปริมาณมากถึง 0.5 ม.ก./ม.ล.

ซึ่งปริมาณฟอสฟอรัสทั้งหมดใน axon ของปลาน้ำจืดมีน้อยกว่า 0.5 ไมโครกรัม/ม.ก. น้ำหนักทั้งหมด (Rosenberg และ Condrea, 1968) จึงเป็นปัญหาว่าฟอสโฟไลปิดในผนังของ axon ที่ถูกย่อยโดยเอนไซม์ฟอสโฟไลเปสจะสามารถให้ไลโซฟอสฟาไทด์เพียงพอที่จะยับยั้งการส่งกระแสความรู้สึกของ axon และเพิ่มการซึมผ่านของอะเซทิลโคลีนหรือไม่ (Lee, 1971) สำหรับบทบาทของนอร์โทกซินต่อการทำงานในเซลล์ประสาทนั้น Chang และ Lee (1966) ได้ทำการทดลองศึกษาผลของนอร์โทกซินบริสุทธิ์ที่สกัดได้จากพิษงูเห่าต่อจุดประสานประสาทกับกล้ามเนื้อ (neuromuscular transmission) ใน phrenic nerve ของหนูและ sciatic-sartorius ของกบ พบว่าไม่มีผลในการยับยั้ง Ahmed, Moustafa และ El-Asmar (1974) ได้ศึกษาการทำงานของเอนไซม์โคลีนเอสเตอเรสในเนื้อเยื่อของหนูที่ได้รับพิษงูเห่า โดยวิธีทางฮิสโตเคมี พวกเขารายงานว่าการทำงานของเอนไซม์โคลีนเอสเตอเรสจะลดลงในเนื้อเยื่อไต ตับ หัวใจ ม้ามและสมอง ซึ่งเป็นผลจากพิษงูโดยตรง

3. ผลของพิษงูต่อขบวนการหายใจ

ขบวนการหายใจเพื่อสร้างพลังงานและการขนส่งอิเล็กตรอนภายในเซลล์ของสิ่งมีชีวิต อธิบายได้เป็นโคอะแกรมคั้งหน้าที 9 พิษงูมีผลต่อขบวนการเมตาบอลิซึม (metabolism) ของเซลล์ซึ่งเกี่ยวกับระบบหายใจ Ghosh และ Chatterjee (1948) ได้ศึกษาผลของพิษงูโคบราที่พบทั่ว ๆ ไปในอินเดีย ต่อออกซิเดชันของกลูโคสและคอเมตาบอไลต์ (metabolites) ของสมองนกพิลาบโดยศึกษาทางชีวเคมี เขาพบว่าปริมาณเพียงเล็กน้อยของพิษงูก็สามารถยับยั้งออกซิเดชันของกรดแลคติก กรดไพรูวิก และกลูโคสได้ ต่อมา Yang และ Tung (1953) ศึกษาผลของพิษงูต่อหัวใจกบ โดยวิธีทางชีวเคมี พบว่าพิษงูโคบราจำนวน 10 ไมโครกรัมสามารถยับยั้งการใช้ออกซิเจนในหัวใจกบได้ถึง 100% และ 1 ไมโครกรัมของพิษงูสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโทโครมออกซิเดสได้ถึง 66%

โคอะแกมแสดงขบวนการหายใจเพื่อสร้างพลังงานและการขนส่ง
อิเล็กตรอนภายในเซลล์ของสิ่งมีชีวิต



ส่วนการทำงานของเอนไซม์ซัคซินิก ดีไฮโดรจีเนสลดลง 13% - 70% ขึ้นอยู่กับปริมาณของพืชมุโคกราทีโซ แต่ Nygaard และ Sumner (1953) ใช้เลคซิทีเนส (lecithinase) ที่สกัดได้จากพืชมุทลงกับเนื้อเยื่อของคับและส่วนของไมโทคอนเดรียที่เตรียมได้จากหนุทางชีวเคมี พบว่าการทำงานของเอนไซม์ทั้ง 2 ตัว คือ ไฮโดรอกซีออกซิเดส และซัคซินิก ดีไฮโดรจีเนส ในเนื้อเยื่อดังกล่าวไม่เปลี่ยนแปลงนัก แต่การทำงานของเอนไซม์ซัคซิโนซิเดส (succinoxidase) สูญไปโดยสิ้นเชิง

พืชมุเมื่อได้รับความร้อนถึง 100° ซ. เป็นเวลา 15 นาที จะยังคงรักษาความเป็นพิษของมันที่มีต่อสิ่งมีชีวิตได้ แต่คุณสมบัติของเอนไซม์ต่าง ๆ จะถูกทำลายจนหมด ยกเว้นเอนไซม์เลคซิทีเนสหรือฟอสฟอไลเปส (Braganca และ Quastel, 1952) จึงมีการใช้พืชมุดังกล่าวศึกษาการทำงานของระบบของเอนไซม์ และพบว่าระบบของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับออกซิเดชันของกลูโคส ไพรูเวท แอลดูลูตาเมท ซัคซิเนท เอลฟาทีโกลูตาเรต และฟรัคโตส ในเนื้อเยื่อสมองที่เตรียมทางชีวเคมีล้วนถูกยับยั้งด้วยปริมาณเพียงเล็กน้อยของพืชมุนี้ นอกจากนี้การทำงานของเอนไซม์ไพรูวิก ดีไฮโดรจีเนส และไฮโดรอกซีออกซิเดสของสมอง และซัคซินิก ดีไฮโดรจีเนสในสมอง และหัวใจถูกยับยั้งอย่างมากด้วย ทั้งหมดนี้เป็นผลเนื่องจากเลคซิทีเนส ที่เหลืออยู่ในพืชมุที่ได้รับความร้อนนี้ โดยเลคซิทีเนสจะไปเกาะฟอสฟอไลเปสหรือไลโซไซโปรตีนในสมองและทำลายโครงสร้างของไมโทคอนเดรีย ซึ่งเป็นผลทำให้การทำงานของเอนไซม์ที่อยู่ในไมโทคอนเดรียถูกกระทบกระเทือน (Braganca และ Quastel, 1953) Edward และ Ball (1954) ได้แสดงให้เห็นว่าการเกิดการยับยั้งของพืชมุเหล่านี้ที่มีต่อการทำงานของเอนไซม์ซัคซิเนท ออกซิเดสเป็นสัดส่วนโดยตรงกับกรดไขมัน ที่เกิดจากการย่อยของฟอสฟอไลเปสที่ถูกปล่อยออกมา นอกจากนี้ยังรายงานว่าพืชมุโคกราทีโซไม่สามารถยับยั้งการทำงานของซัคซิเนท ออกซิเดส ถ้าไม่มีประจุของแคลเซียม พืชมุที่ได้รับความร้อนและอยู่ในสภาพที่เป็นกรด pH 5.9 เป็นเวลา 20 นาที จะยังคงรักษาคุณสมบัติของเลคซิทีเนสเอ และคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ห้าม จากผลอันนี้เขาสรุปว่าฟอสฟอไลเปสเป็นตัวสำคัญในการจับส่วนที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาของเอนไซม์ซึ่งเกี่ยวข้องกับซัคซิเนท ออกซิเดส.

Radomski และ Deichmann (1958) ได้ทำการทดลองเพื่อสนับสนุนว่า เลคซีทีเนสเอดที่มีอยู่ในพืชเป็นตัวยุบัติที่สำคัญในการทำดาบหนึ่งของไมโทคอนเดรีย และเป็นตัวยุบัติยังการทำงานของเอนไซม์ซัคซีนิค ดีไฮโดรจีเนส นอกจากนี้มีการทดลองที่ให้เห็นว่าเลคซีทีเนสเอด สามารถทะลุผ่านเข้าไปในระบบประสาทส่วนกลางของสัตว์ทดลอง ซึ่งทำให้เชื่อว่าผลการยับยั้งเกิดขึ้นจากเลคซีทีเนสเอดคอปออสฟอไลบิคของเนื้อเยื่อ (Aravindakshan และ Branganca 1959). Witter et al (1957) ได้ศึกษาผลของไลโซเลคซีทีนคอปอออกซีเดทีฟ ฟอสฟอริเลชัน (oxidative phosphorylation) ในไมโทคอนเดรียที่อยู่ในเซลล์ของหนู เขา รายงานว่าไลโซเลคซีทีนซึ่งเป็นส่วนประกอบที่เกิดจากการย่อยของเอนไซม์เลคซีทีเนสคอปออสฟอไลบิค มีผลในการออกฤทธิ์ห้ามปฏิกิริยาฟอสฟอริเลชันในทุกชั้นตอนในการขนส่งอิเล็กตรอน และเลคซีทีเนสในปริมาณมากจะสามารถออกฤทธิ์ห้ามการเคลื่อนอิเล็กตรอนระหว่างซัคซีนิค ดีไฮโดรจีเนสกับไซโตโครมซี ในทำนองเดียวกัน Honjo และ Ozawa (1968) ทำการทดลองสนับสนุนว่าไลโซเลคซีทีนเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดการยับยั้งขบวนการเมตะบอลิซึมภายในไมโทคอนเดรีย Aravindakshan และ Branganca (1961 a, b) อาศัยไมโทคอนเดรียที่เตรียมได้จากสมองและตับของหนูไม่ซี ทำการทดลองเพื่อแสดงให้เห็นว่าพิษงูที่ได้รับควมรอนสามารถยับยั้งลูกโซ่การถ่ายเทอิเล็กตรอน (electron transport chain) เขาใช้ไมโทคอนเดรียจากหนูไม่ซีที่ได้รับการฉีดพิษงู และพบว่าฟอสฟอริเลชันในบริเวณของรีดิวซ์ ดีพีเอ็นไซโตโครมซี (reduced DPN cytochrom c) และไซโตโครมออกซีเดสเป็นบริเวณถูกยับยั้งด้วยพิษงูนี้ (Aravindakshan และ Branganca, 1961 a) ผลต่าง ๆ ที่เกิดจากพิษงูโคบราที่มีต่อลูกโซ่การถ่ายเทอิเล็กตรอนและออกซีเดทีฟ ฟอสฟอริเลชัน ดูเหมือนจะเป็นผลจากการกระทำของฟอสฟอไลเปสเอดคอปออสฟอไลบิค ซึ่งเป็นส่วนสำคัญส่วนหนึ่งของโครงสร้างในผนังของไมโทคอนเดรีย นอกจากนี้ยังพบว่าไมโทคอนเดรียมีการบวมเกิดขึ้น เมื่ออยู่ในสภาพที่มีฟอสฟอไลเปสเอด หรือภายหลังที่ได้รับฟอสฟอไลเปสเอด (Aravindakshan และ Branganca, 1961 b, Taub และ Elliott, 1964). Brierley, Morola และ Fleischer (1962)

รายงานว่าการทำงานของ เอนไซม์ซักซีโนซิเลส จะถูกกระตุ้นเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนโดยตรง กับปริมาณของฟอสฟอไลปิดที่ไม่โคคอนเดรีบไลร์รับ เช่นเดียวกับ Eleischer et al (1962) พบว่าไมโทคอนเดรีบที่ผ่านการสกัดเอาฟอสฟอไลปิดด้วยอะซีโตน (acetone) หรือโกลยออยด้วยเอนไซม์ฟอสฟอไลเปสจะสูญเสียการทำงานที่เกี่ยวกับระบบหายใจเกือบ ทั้งหมด เหล่านี้แสดงว่าฟอสฟอไลปิดมีบทบาทต่อการถ่ายทอดอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรีบ Mohamed, Khaled และ Abdel-Rehim (1969) ศึกษาผลของพิษจากอีลิปส์ หลายชนิดรวมทั้งพิษโคบราที่มีต่อการไหลออกซิเจนของเนื้อเยื่อที่ถูกตัดเป็นแผนบางโดยวิธี ทางชีวเคมี และรายงานว่ามีผลต่อการยับยั้งการไหลออกซิเจนของสมอง และกล้ามเนื้อหัวใจ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ได้มีการศึกษานอของพิษงูเห่าต่อการ ทำงานของเอนไซม์โดยอาศัยวิธีทางอีดีโกลเคมี พบว่ามีพิษงูเห่ามีผลทำให้การทำงานของ เอนไซม์ซักซีนิค ดีไฮโดรจีเนสในเนื้อเยื่อของไต กับ หัวใจ ม้ามและสมองของหนู ลดลงกว่าปกติ (Ahmed, Moustafa และ Asma, 1974)

4. ผลของพิษงูต่อหัวใจ

ผลของพิษงูที่มีต่อการทำงานของหัวใจมักจะศึกษาโดยบันทึกการเปลี่ยนแปลง ของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiograph) เช่น ขบวนการเกิดรีโปลาไรเซชัน (repolarization ของเวนทริเคิล (ventricle) ถูกกด (S-T depression) การเกิดรีโปลาไรเซชัน (depolarization) แทนการเกิดรีโปลาไรเซชันของเวนทริเคิล จังหวะการเกิดรีโปลาไรเซชันที่ atrio-ventricular node ไม่สม่ำเสมอ การทำงานของ atrio-ventricular node ถูกยับยั้ง และจังหวะการบีบตัวของเวนทริเคิลผิดปกติ ซึ่งผลต่าง ๆ ดังกล่าวมีความแตกต่างกันในสัตว์ต่างชนิด Gottdenker และ Wachstem (1940) ได้ทดลองฉีดพิษงูโคบราเข้าทางเส้นเลือด ของแมวในปริมาณ 9 ไมโครกรัม/น้ำหนักกิโลกรัม พบว่าการเปลี่ยนแปลงของคลื่น ไฟฟ้าหัวใจเกิดขึ้น เมื่อเขาทดลองให้พิษงูโคบรากับหัวใจของกบที่ถูกตัดออกจากตัว พบว่าพิษงูทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ และเมื่อบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจระหว่าง

การทดลองพบว่า จังหวะการหดตัวของหัวใจสั้นเข้า และมีการเปลี่ยนแปลงในความต่างศักย์ไฟฟ้าในระยะต่าง ๆ ของรอบทำงานของหัวใจ (cardiac cycle)

ต่อมา Sarkar (1942) ได้แยกส่วนของนิวโรทอกซินและอีโมลย์ซินหรือฟอสฟอไลเปสเอมริสที่สกัดจากพิษงูเห่าเมื่อมาทำการทดลองกับหัวใจกบ เขารายงานว่านิวโรทอกซินสามารถทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น และทำให้ระบบการหายใจและระบบหมุนเวียนของโลหิตไม่ทำงาน แต่ไม่มีผลต่อความดันโลหิต ถึงแม้ว่านิวโรทอกซินเป็นสารประกอบที่มีพิษที่สำคัญของพิษงูเห่าที่ทำให้มนุษย์หรือสัตว์กอดตาย เนื่องจากความล้มเหลวของระบบหมุนเวียนโลหิตก็ตาม เชื่อว่ามีตัวปฏิกริยาที่สำคัญตัวอื่นซึ่งมีผลต่อระบบเลือดในหัวใจรวมอยู่ในพิษงูเห่าด้วย Lee et al (1968) ได้แสดงให้เห็นว่าทั้งนิวโรทอกซินและอีโมลย์ซินที่แยกได้จากพิษงูเห่าไม่มีผลใด ๆ ต่อหัวใจของกบ แม้จะให้ความเข้มข้นของพิษในปริมาณที่มากก็ตาม เขาเชื่อว่านิวโรทอกซินและอีโมลย์ซินที่ Sarkar et al (1942) สกัดได้นั้น ยังมีสารประกอบอื่นที่เป็นพิษต่อระบบหัวใจปนอยู่ด้วย ตัวปฏิกริยาที่สำคัญในพิษงูเห่าที่มีผลต่อระบบเลือดในหัวใจคือคาร์คีโอทอกซิน ซึ่ง Sarkar (1947 a) สามารถแยกส่วนของคาร์คีโอทอกซินบริสุทธิ์จากพิษงูเห่าอินเดียได้เป็นครั้งแรก คาร์คีโอทอกซินเป็นโพสโอบีโกลด์ มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 46,200 (Sarkar, 1947 b)

Sarkar และ Maitra (1950) รายงานว่าทั้งพิษงูเห่ารวมของงูเห่าและคาร์คีโอทอกซินที่สกัดได้ไม่มีผลต่ออำนาจการชักนำของเส้นประสาทที่ ลำพังพิษงูเห่าอย่างเดียวมีผลต่อกล้ามเนื้อและรอยต่อประสาทกับกล้ามเนื้อ (neuro-muscular junction) ซึ่งทำให้เกิดอัมพาต ส่วนคาร์คีโอทอกซินมีผลเฉพาะต่อกล้ามเนื้อ ไม่เกี่ยวข้องกับเส้นประสาทและรอยต่อประสาทกับกล้ามเนื้อเลย ต่อมา Sarkar (1951) ได้รายงานเพิ่มเติมว่า คาร์คีโอทอกซินบริสุทธิ์ที่สกัดจากพิษงูเห่าเมื่อนำเข้าสู่เส้นเลือดดำส่วนขาของแมว ทำให้ความดันโลหิตลดลงจนเกือบถึงระดับของศูนย์ และทำให้หัวใจหยุดเต้นโดยสิ้นเชิง Zaki et al (1967) พบว่าพิษงูเห่าทำให้เกิดเริ่มคนของการเพิ่มการหดตัวของหัวใจกบ ตามด้วยการ เกิดอัมพาต

ที่ละเอียดและหยุดเทโนในที่สุดโดยลักษณะที่อยู่ในสภาพหดตัว การล้างพิษออกด้วย ringer solution ไม่สามารถทำให้หัวใจกลับคืนสภาพเดิมได้ แสดงว่าหัวใจอยู่ในลักษณะอัมพาตอย่างถาวร ทำนองเดียวกัน Lee et al (1968) รายงานว่าคาร์ทีโอทอกซีนเช่นเดียวกับพิษงูรวม คือ ทำให้เกิดการบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของพิษมีน้อย และเกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจเมื่อความเข้มข้นของพิษมีมาก ในกรณีของผู้ได้รับพิษรุนแรงเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจลดลง ซึ่งแสดงออกโดยมีอาการเหงื่อออก หนาวสั่น อัตราการเต้นหัวใจเพิ่มขึ้น ชีพจรเบา ความดันโลหิตต่ำ และเมื่อวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจจะพบว่ามี การเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น (Reid, 1968)

5. วัตถุประสงค์ของการทดลอง

งูจงอางเป็นงูในสกุล family Elapidae และพบได้ในประเทศไทย แม้จะเป็นงูที่พบไม่แพร่หลายเช่นเดียวกับงูเห่า แต่ก็มีรายงานของงูจงอางกัดงูจงอางมีความเป็นพิษร้ายแรงเห่าประมาณ 5 เท่า แต่ปริมาณของพิษที่ใดแต่ละครั้งคิดเป็นปริมาณน้ำหนักทั้งหมดของพิษงูต่องู 1 ตัว จะมากกว่างูเห่าประมาณ 2 เท่า (Ganthavorn, 1969)

จากรายงานการศึกษาและค้นคว้าวิจัยของนักวิทยาศาสตร์หลายท่านที่กล่าวมาแล้วเกี่ยวกับคุณสมบัติและผลของพิษงูต่อระบบต่าง ๆ ที่เลือกอ้างถึงบางระบบ คือ ระบบประสาท ระบบหายใจ และระบบการทำงานของหัวใจ จะเห็นได้ว่าผลของพิษงูต่อระบบต่าง ๆ ที่กล่าวมาข้างต้นย่อมจะมีผลเกี่ยวข้องกับการทำงานของเอนไซม์ในระบบนั้น ๆ ด้วย เนื่องจากพิษงูสามารถเข้าไปในอวัยวะต่าง ๆ ของสัตว์ที่ได้รับพิษได้โดยเฉาะในส่วนหัวใจ พบว่าการสะสมของพิษงูมากที่สุด นอกจากนี้ยังพบพิษงูใน ปอด ตับ ม้าม หัวใจ กระเพาะ ลำไส้และกล้ามเนื้อลาย ส่วนความมากมายของพิษงูที่พบในอวัยวะต่าง ๆ เหล่านี้ขึ้นอยู่กับชนิดของสัตว์ สำหรับในสมองพบพิษงูน้อยที่สุด

ในการศึกษารังนี้ได้เลือกศึกษาเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทและขบวนการหายใจ คือการทำงานของเอนไซม์คอดีนเอสเตอเรส ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการย่อยอะเซทิลโคลีน ซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของเซลล์ประสาท และเอนไซม์ซักซินิก ดีไฮโดรจีเนสซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญใน Kreb's cycle เกี่ยวข้องอย่างใกล้ชิดกับขบวนการเสริมสร้างพลังงานและหายใจในระดับเซลล์ ผลของพิษงูในกลุ่มโคบราต่อการทำงานของเอนไซม์ 2 ตัวนี้ มีนักวิทยาศาสตร์สนใจศึกษากันในคานธีวเคมีและเภสัชวิทยาเป็นจำนวนมาก สำหรับการศึกษาด้านวิเคราะห์โดยวิธีทางฮีสโตเคมีมีน้อย โดยเฉพาะผลจากพิษงูจงอางต่อการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าวโดยวิธีวิเคราะห์ทางฮีสโตเคมียังไม่มีรายงาน

การทดลองครั้งนี้ได้เลือกศึกษาเฉพาะอวัยวะบางส่วน คือ ไต ตับ หัวใจ และสมองส่วนหลัง

การศึกษารังนี้นอกจากจะมุ่งศึกษาถึงผลของพิษงูจงอางต่อการทำงานของเอนไซม์ซักซินิก ดีไฮโดรจีเนสและอะเซทิล โคดีนเอสเตอเรส โดยใช้วิธีวิเคราะห์ทางฮีสโตเคมีแล้ว ยังได้ศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของเนื้อเยื่ออันเป็นผลจากพิษงูด้วย