

โครงการ การค้นหาสารปฏิชีวนะต้านเชื้อเอ็มอาร์เอสจากสเตรปโตมัยซิสทางทะเล

แอลที 3-21 โดยมุ่งเป้าหมาย FtsZ โปรตีนที่จำเป็นในการแบ่งเซลล์ของแบคทีเรีย

Discovery of anti-MRSA antibiotics from a marine *Streptomyces* LT3-21

targeting essential bacterial cell division protein FtsZ

บทคัดย่อ

ปัจจุบันอุบัติการณ์การดื้อยาของเชื้อจุลินทรีย์ต่างๆ มีมากขึ้น และกำลังเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข ทั้งนี้อาจเกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่ถูกต้องและมากเกินไปจนทำให้ความจำเป็น ตลอดจนสภาพแวดล้อมของโลกที่เปลี่ยนแปลง เป็นสาเหตุให้เกิดการกลายพันธุ์ของเชื้อจุลินทรีย์ ยังผลให้เกิดความเสียหายต่อชีวิต ทรัพย์สิน เศรษฐกิจและสังคม และโดยเฉพาะเชื้อ *Staphylococcus aureus* สายพันธุ์ที่ดื้อยาในกลุ่ม penicillinase-resistant penicillin หรือที่เรียกว่า methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) เป็นปัญหาใหญ่ทางด้านสาธารณสุข ก่อให้เกิดโรคสำคัญในสถานพยาบาลทั่วโลกและมีการเพิ่มจำนวนมากขึ้นเรื่อยๆ ดังนั้น แนวทางหนึ่งในการแก้ปัญหาการรักษาเชื้อดื้อยา คือ เร่งศึกษาหาสารต้านจุลินทรีย์ชนิดใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างจากเดิมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ซึ่งกระบวนการแบ่งเซลล์ของแบคทีเรียเป็นเป้าหมายหนึ่งที่น่าสนใจในการศึกษาพัฒนายาปฏิชีวนะกลุ่มใหม่ๆ เพราะเกี่ยวข้องกับโปรตีนบางชนิดที่มีความจำเพาะ พบเฉพาะแบคทีเรียและไม่พบในมนุษย์

โครงการวิจัยนี้จึงมีจุดมุ่งหมายที่จะศึกษาสารสำคัญที่มีฤทธิ์ต้านจุลินทรีย์และโดยเฉพาะฤทธิ์ต้านเชื้อดื้อยาในกลุ่ม MRSA โดยมุ่งเน้นสารต้านจุลินทรีย์ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่อโปรตีน FtsZ ซึ่งเป็นโปรตีนที่สำคัญ เกี่ยวข้องกับกระบวนการแบ่งเซลล์ของแบคทีเรีย จากการวิจัยในเบื้องต้น ซึ่งได้ทำการคัดแยกเชื้อแอคติโนมัยซิสทางทะเลทั้งหมด 14 ชนิด พบเชื้อแอคติโนมัยซิสที่น่าสนใจคือ ไอโซเลต LT3-21 จึงได้ทำการทดสอบฤทธิ์ต้านจุลินทรีย์ สกัดแยกสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ พร้อมทั้งศึกษาผลของสารสำคัญต่อการยับยั้งการทำงานของโปรตีน FtsZ

ซึ่งผลสัมฤทธิ์ที่ได้ ทางผู้วิจัยคาดหวังว่าองค์ความรู้ที่เกิดขึ้นจะก่อให้เกิดประโยชน์ในด้านการศึกษาเพื่อหาสารต้นแบบที่สามารถนำมาพัฒนาเป็นยาต้านจุลินทรีย์ชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพ และมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยาที่ใช้ในปัจจุบัน เพื่อใช้สำหรับแก้ไขปัญหาการดื้อยาซึ่งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศต่อไป

Abstract

The development of multi-drug resistance bacteria becomes one of the most important public health problems in Thailand. The epidemic of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is causing a major serious staphylococcal infection. Therefore, the development of new anti-MRSA having novel mechanism of action with high efficiency is required. Cell division has been identified as a potentially important target because it composes of a group of well conserved proteins that are all essential for the viability of bacteria, and their activities are completely different from those of the proteins involved in the division of mammalian cells.

Our research project focuses on searching for compounds which exhibit anti-MRSA targeting on essential cell division protein (FtsZ protein). Since this protein is involved the earliest known step in bacterial cytokinesis and found only in bacteria, its inhibitor has been attractive as a new challenge for many researchers to develop potential antimicrobial agents. To discover new FtsZ inhibitors, a marine *Streptomyces* LT3-21 exhibiting significant antimicrobial activity against MRSA was investigated. Bioassay-guided fractionation was conducted to find the active components. Subsequently, microbiological and biochemical techniques being rapid and accurate were used to confirm their FtsZ inhibitory activity. We expect that our discovered compounds will lead to the generation of compounds with significant therapeutic value for MRSA treatment.

As the outcomes of this project, we expect to develop a platform technology in term of novel drug discovery for potential treatment of multi-drug resistant pathogenic bacteria. The fruitful of our project can be economically and socially useful for Thai people.