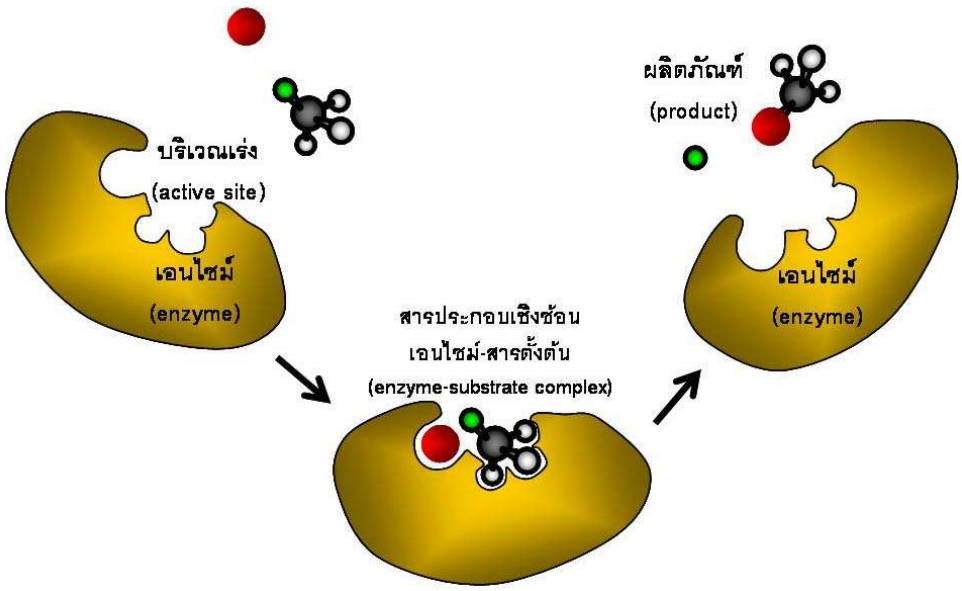
เอนไซม์กับงานทางเภสัชกรรม (Enzyme and Pharmaceutics)
ตอนที่ 1: ยาที่มีต้นกำเนิดจากเอนไซม์ (Part 1: Enzyme Derived Drugs)

รศ.ดร.ศักดา ดาดวง
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอนไซม์มีหน้าที่ชัดเจน การใช้งานในเชิงเภสัชกรรมนั้นมีการประยุกต์ใช้อย่างหลากหลาย ในครั้งนี้ จะได้กล่าวถึงความรู้พื้นฐานเรื่องเอนไซม์ และการประยุกต์ใช้เอนไซม์เฉพาะชนิดของเอนไซม์ที่ใช้โดยตรงเพื่อการรักษา

ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับเอนไซม์

เอนไซม์ทำหน้าที่**เร่ง**การเปลี่ยนสสาร หรือสารประกอบอย่างหนึ่ง ซึ่งเรียกว่า "**สารตั้งต้น (substrate หรือ reactant)**" ให้เป็นสารประกอบอีกอย่างหนึ่งซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีต่างออกไปจากเดิม ซึ่งเรียกว่า "**ผลิตภัณฑ์ (product)**" (รูปที่ 1) โดยที่โมเลกุลหรือโครงสร้างของตัวมันเองแทบไม่มีการเปลี่ยนแปลง



รูปที่ 1 รูปจำลองการทำงานของเอนไซม์ขณะเปลี่ยนสารตั้งต้น (substrate) ให้เป็นผลิตภัณฑ์ (product) โดยเริ่มจากสารตั้งต้นเข้าจับที่บริเวณเร่ง (active site) ของเอนไซม์ ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อนเอนไซม์-สารตั้งต้น (enzyme-substrate complex) จากนั้นจะเกิดการเปลี่ยนสารตั้งต้นให้เป็นผลิตภัณฑ์ แล้วหลุดออกจากเอนไซม์ในที่สุด

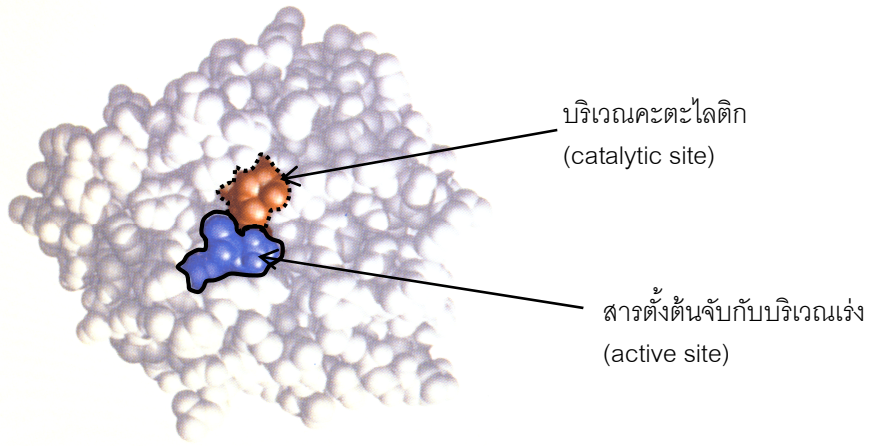
สมบัติของเอนไซม์

1. เอนไซม์มีความจำเพาะสูงมาก (high specificity) ต่อสารตั้งต้น (substrate หรือ reactant) ของปฏิกิริยาที่มันเข้าเร่ง ทำให้เอนไซม์หนึ่งตัวมักจะเร่งเพียงปฏิกิริยาเดียว หรือหลายปฏิกิริยาที่ต่อเนื่องกัน ความจำเพาะสูงทำให้มีผลพลอยได้ (by-product) น้อยมากเมื่อเทียบกับปฏิกิริยาที่ไม่ใช้เอนไซม์

2. เอนไซม์เกือบทั้งหมดเป็นโปรตีน ที่มีขนาดใหญ่ ตั้งแต่ 12,000 ถึง 1 ล้านดาลตัน ความสามารถในการเร่งปฏิกิริยาขึ้นกับโครงรูปธรรมชาติ (native conformation) ที่ถูกต้อง ถ้าสูญเสียสภาพธรรมชาติ (denature) หรือแยกออกจากกัน (dissociate) เป็นหน่วยย่อย (subunit) ความสามารถดังกล่าว จะลดลงหรือหมดไป ดังนั้นโครงสร้างสามมิติ จึงมีความสำคัญยิ่งต่อการทำงานของเอนไซม์

3. เอนไซม์หลายชนิดทำงานได้ด้วยตัวของมันเองโดยใช้สมบัติของกรดอะมิโน (amino acid) ชนิดต่าง ๆ ที่มีในโมเลกุล แต่บางชนิดจะต้องอาศัยโมเลกุลอื่นช่วย เรียกโมเลกุลเหล่านั้นว่า โคแฟกเตอร์ (cofactor) สามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ (1) ไอออนของโลหะ (metal ion) และ (2) สารประกอบอินทรีย์ (complex organic molecule) หรือโคเอนไซม์ (coenzyme)เช่น thiamine pyrophosphate, nicotinamide adenine dinucleotide (NAD), โคเอนไซม์เอ เป็นต้น ซึ่งเป็นโมเลกุลที่ส่วนใหญ่แล้วเปลี่ยนรูปมาจากวิตามินชนิดต่าง ๆ ที่เราจำเป็นต้องรับจากภายนอก ไม่สามารถสังเคราะห์ขึ้นเองภายในร่างกายได้

4. สารตั้งต้นเข้าจับกับเอนไซม์ ณ “บริเวณจับกับสารตั้งต้น” (substrate binding site) โดยทั่วไป บริเวณดังกล่าวมีหมู่ของกรดอะมิโนที่ช่วยในการเร่งให้สารตั้งต้นเปลี่ยนเป็นผลิตภัณฑ์ จึงถูกมักเรียกว่า “บริเวณเร่ง” (active site) บริเวณเร่งมักเป็นโพรง (pocket) หรือรอยแยก (cleft) เล็ก ๆ บนเอนไซม์ที่มีขนาดใหญ่ บริเวณเร่งของเอนไซม์ จะมีกรดอะมิโนหลายหน่วยที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการทำลายพันธะของสารตั้งต้น และสร้างพันธะใหม่ของผลิตภัณฑ์ ขณะมีการเร่งปฏิกิริยา เรียกหมู่ข้างของกรดอะมิโนเหล่านี้ว่า “หมู่คะตะไลติก” (catalytic group) บริเวณที่มีหมู่คะตะไลติกอยู่จะเรียกว่า “บริเวณคะตะไลติก” (catalytic site) (รูปที่ 2)



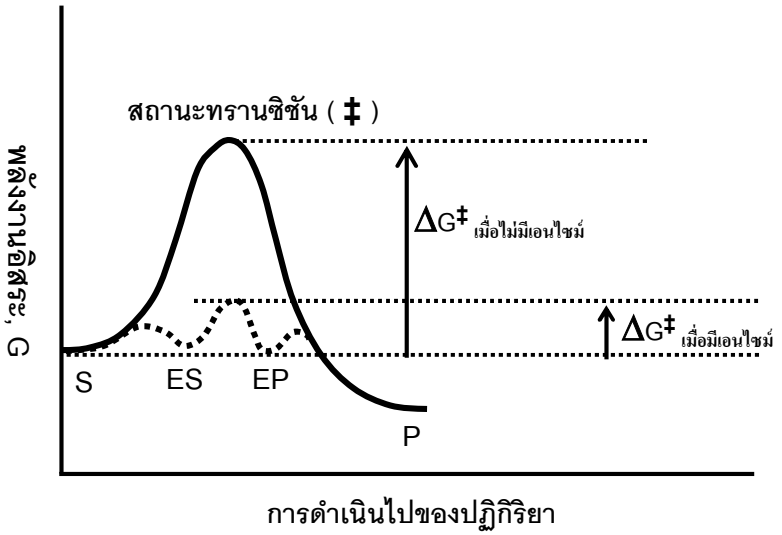
รูปที่ 2 การจับของสารตั้งต้นที่บริเวณเร่ง (active site) ของเอนไซม์ไคโมทริปซิน (chymotrypsin) บริเวณเร่งจะเป็นบริเวณเล็ก ๆ บนเอนไซม์ที่มีขนาดใหญ่ จากรูปจะเห็นสารตั้งต้นจับกับบริเวณเร่ง แสดงไว้ด้วยสีน้ำเงิน (ล้อมรอบด้วยเส้นทึบ) และหมู่คะตะไลติก (catalytic group) แสดงไว้ด้วยสีส้ม (ล้อมรอบด้วยเส้นประ)

กลไกการทำงานและจลศาสตร์ของเอนไซม์

ความสัมพันธ์ของระดับพลังงาน กับการดำเนินไปของปฏิกิริยาเคมี สามารถเขียนขึ้นได้ดังกราฟในรูปที่ 3 จากกราฟกำหนดให้ระดับของพลังงานของสารตั้งต้นอยู่ทางซ้ายมือ และผลิตภัณฑ์อยู่ทางขวามือ ระดับพลังงานของสารใดสูงก็จะเขียนให้อยู่ในตำแหน่งที่สูงกว่าสารที่มีระดับพลังงานต่ำ

กว่า จากรูปพบว่า ในสภาพพื้น (ground state) นั้น สารตั้งต้นและผลิตภัณฑ์ ต่างก็มีระดับพลังงานอิสระของกิบบ์ (Gibb's free energy หรือ G) ของตัวมันเองอยู่ค่าหนึ่งจากรูป และมีค่าความแตกต่างของระดับพลังงานระหว่างสารตั้งต้นกับผลิตภัณฑ์ (ΔG) อยู่ค่าหนึ่ง ค่า ΔG นี้เป็นค่าที่วัดได้จริงในห้องปฏิบัติการ

จากรูปจะเห็นว่าปฏิกิริยาจะดำเนินไปข้างหน้าได้ เนื่องจากมีค่า $\Delta G^{\circ\prime}$ มีค่าลบ แต่ปฏิกิริยามักจะดำเนินไปได้ช้ามาก เนื่องจากจะเห็นว่าสารตั้งต้นเมื่อจะเปลี่ยนเป็นผลิตภัณฑ์ จำเป็นต้องใช้พลังงานจำนวนมาก เรียกว่า พลังงานกระตุ้น (activation energy, E_a หรือ $\Delta G^{\ddagger}$) พลังงานกระตุ้นจึงเป็นด่านพลังงาน (energetic barrier) เปรียบเสมือนภูเขาที่ขวางกั้นอยู่ระหว่างสารตั้งต้นกับผลิตภัณฑ์ ณ จุดยอดสุดของภูเขา มีสารตัวกลางอยู่ การจับของเอนไซม์ที่บริเวณเร่งของสารตั้งต้นทำให้ได้สารประกอบเชิงซ้อนเอนไซม์-สารตั้งต้น ทำให้สารตั้งต้นอยู่ในสภาพที่พร้อมจะเข้าทำปฏิกิริยากัน ทำให้ได้สารตัวกลางขึ้นมาง่ายกว่าเดิมมาก ดังนั้น พลังงานกระตุ้น (activation energy) ของปฏิกิริยาที่ใช้เอนไซม์จะลดต่ำลง (รูปที่ 3) หรือกล่าวได้ว่า เอนไซม์เร่งความเร็วของปฏิกิริยาเคมีได้โดยการลดพลังงานกระตุ้น โดยไม่มีผลทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของค่า $\Delta G^{\circ\prime}$ และไม่มีผลต่อสมดุล (equilibrium) ของสมการเคมี (K_{eq}) หรือกล่าวอีกอย่างหนึ่ง คือ เอนไซม์ช่วยให้ยอดเขาพลังงานเตี้ยลง การข้ามยอดเขาจึงไม่ได้ต้องการพลังงานมากนัก



รูปที่ 3 กราฟการเปลี่ยนแปลงของระดับพลังงานอิสระของสารตั้งต้นและผลิตภัณฑ์ ขณะเกิด ปฏิกิริยาเคมี เมื่อมีเอนไซม์ (เส้นประ) **และไม่มีเอนไซม์** (เส้นทึบ) เอนไซม์ทำให้ปฏิกิริยาเคมีเกิดได้เร็วขึ้น เนื่องจากลดระดับของพลังงานกระตุ้นของปฏิกิริยาไม่มีเอนไซม์ลงมาก โดยที่ S คือสารตั้งต้น และ P คือผลิตภัณฑ์, $\Delta G^{\ddagger}_{\text{เมื่อไม่มีเอนไซม์}}$ คือ ระดับของพลังงานกระตุ้นของปฏิกิริยาไม่มีเอนไซม์ และ $\Delta G^{\ddagger}_{\text{เมื่อมีเอนไซม์}}$ คือ ระดับของพลังงานกระตุ้นของปฏิกิริยาที่มีเอนไซม์ช่วยเร่ง

ตามสมการของไมเคลิสและเมนเทน (Michelis-Menten equation) สำหรับจลนศาสตร์ของปฏิกิริยาเคมีที่ใช้เอนไซม์เป็นตัวเร่งการเกิดปฏิกิริยา พบว่าที่ความเข้มข้นของสารตั้งต้นต่ำ ๆ ความเร็วของปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของสารตั้งต้นเพิ่มขึ้น เนื่องจากสารตั้งต้นต้องเข้าจับกับบริเวณเร่งของเอนไซม์ ดังนั้น ที่ความเข้มข้นต่ำยังมีบริเวณเร่งอยู่มากที่ยังเหลือว่าง เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารตั้งต้นก็จะทำให้ความเร็วเพิ่มขึ้นมาก แต่เมื่อความเข้มข้นของสารตั้งต้นสูงขึ้น ความเร็วของปฏิกิริยาเริ่มไม่เพิ่มขึ้น เนื่องจากปริมาณสารตั้งต้น พอดีกับปริมาณของเอนไซม์ ดังนั้น ไม่มี

บริเวณเร่งเหลือว่างอยู่ และไม่มีสารตั้งต้นอิสระ ต่อเมื่อความเข้มข้นของสารตั้งต้นสูงมาก ๆ ความเร็วของปฏิกิริยาไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของสารตั้งต้น เนื่องจากไม่มีบริเวณเร่งเหลือว่าง และมีสารตั้งต้นอิสระเหลืออยู่ แม้ว่าจะเพิ่มสารตั้งต้นเข้าไปอีก ก็ไม่มีที่ให้เข้าจับบนเอนไซม์ ความเร็วก็จึงเกือบไม่เพิ่มขึ้น จากสภาพดังกล่าว พารามิเตอร์สำคัญที่เกี่ยวข้องกับจลนศาสตร์ของปฏิกิริยาเคมีที่ใช้เอนไซม์มี 2 พารามิเตอร์คือ ค่าคงที่ของไมเคลิส (K_m) และความเร็วสูงสุด (V_{max})

ค่าคงที่ของไมเคลิส (Michelis constant) หรือ K_m คือความเข้มข้นของสารตั้งต้นที่ให้ค่าความเร็วสูงสุดของเอนไซม์เป็นครึ่งหนึ่ง ใช้บอกความสามารถในการจับกันของสารตั้งต้นกับเอนไซม์ ยิ่งค่าต่ำ ความสามารถในการจับยิ่งสูง ส่วนความเร็วสูงสุด (maximum velocity) เป็นอัตราการเปลี่ยนสารตั้งต้นให้เป็นผลิตภัณฑ์ในช่วงเวลาหนึ่ง ณ จุดที่ความเข้มข้นของสารตั้งต้นสูงสุด

ดังนั้น ค่า K_m จึงสามารถกำหนดความสามารถในการจับ (affinity) หรือก็คือนำมากำหนดความแข็งแรงของพันธะระหว่างเอนไซม์กับสารตั้งต้นได้ ส่วน V_{max} นั้นนำมาใช้กำหนดค่า k_{cat} ซึ่ง k_{cat} คือ จำนวนหมุนเวียน (turnover number) ของเอนไซม์ โดยที่ k_{cat} เป็นสัดส่วนโดยตรงกับ V_{max} แต่เป็นสัดส่วนผกผันกับความเข้มข้นของเอนไซม์รวม $[E_t]$ และจะได้ค่า k_{cat}/K_m ซึ่งเป็นค่าคงที่จำเพาะ (specificity constant) แสดงประสิทธิภาพของการเร่งของเอนไซม์ (enzyme catalytic efficiency) (ตารางที่ 1)

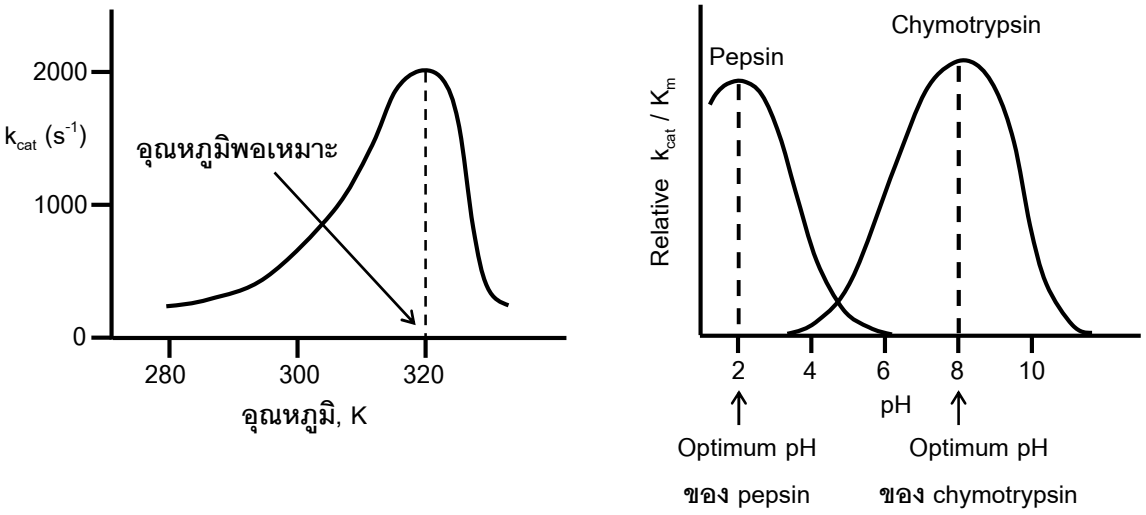
ตารางที่ 1 ค่า k_{cat}/K_m ของ enzyme ชนิดต่าง ๆ ต่อสารตั้งต้นต่างกัน

เอนไซม์	**สารตั้งต้น**	**k_{cat} (s^{-1})**	**K_m (M)**	**k_{cat} / K_m ($M^{-1}s^{-1}$)**
Acetylcholinesterase	Acetylcholine	1.4×10^4	9×10^{-5}	1.6×10^8
Carbonic anhydrase	CO_2	1×10^6	1.2×10^{-2}	8.3×10^7
Carbonic anhydrase	HCO_3^-	4×10^5	2.6×10^{-2}	1.5×10^7
Catalase	H_2O_2	4×10^7	1.1	4×10^7
Crotonase	Crotonyl-CoA	5.7×10^3	2×10^{-5}	2.8×10^8
Fumarase	Fumarate	8×10^2	5×10^{-6}	1.6×10^8
Fumarase	Malate	9×10^2	2.5×10^{-5}	3.6×10^7
Triose phospahte isomerase	Glyceraldehyde 3-phosphate	4.3×10^3	4.7×10^{-4}	2.4×10^8
β-lactamase	Benzylpenicillin	2.0×10^3	2×10^{-5}	1×10^8

ผลของอุณหภูมิและพีเอช (pH) ต่อการทำงานของเอนไซม์

ความสามารถของการทำงานของเอนไซม์ส่วนใหญ่แล้วจะเพิ่มขึ้น เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นจนกระทั่งถึงจุดหนึ่งที่เอนไซม์เกิดการเสียสภาพไป เมื่อถึงจุดนี้ความสามารถในการทำงานของเอนไซม์จะลดลงอย่างรวดเร็ว และมักจะย้อนกลับไม่ได้ (irreversible) (รูปที่ 4) อุณหภูมิที่ให้ค่า k_{cat} สูงสุด จะเรียกว่า อุณหภูมิพอเหมาะ (optimum temperature)

เอนไซม์เป็นโปรตีน ดังนั้นจะเสถียรหรือคงตัวและทำงานได้ที่ช่วงพีเอชหนึ่ง ๆ เท่านั้น เพราะการเปลี่ยนแปลงประจุบนกรดอะมิโนที่มีหมู่ข้างแตกตัวได้ (ionizable amino acid residue) จะมีผลต่อโครงรูป (conformation) และทำให้เสียสภาพ (denature) พีเอชที่ทำให้ค่า k_{cat}/K_m สูงสุด จะเรียกว่า พีเอชพอเหมาะ (optimum pH) (รูปที่ 5) ดังนั้น การเตรียมยาที่มีกำเนิดจากเอนไซม์ ต้องคำนึงว่ายาจะออกฤทธิ์ที่ใด ซึ่ง ณ ที่นั้น ๆ มีอุณหภูมิและพีเอช ที่ยาจะออกฤทธิ์หรือทำงานได้หรือไม่



รูปที่ 4 ผลของอุณหภูมิต่อการทำงาน (ซ้าย) และผลของ pH (ขวา) ต่อการทำงานของเอนไซม์ เอนไซม์สามารถทำงานได้ดีขึ้นเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น จนถึงอุณหภูมิหนึ่งเอนไซม์จะทำงานได้ดีที่สุด ณ จุดนี้เรียกว่า อุณหภูมิพอเหมาะ (optimum temperature) แล้วจะค่อย ๆ ลดความสามารถลง และเอนไซม์แต่ละชนิดทำงานได้ดีที่สุดที่พีเอชค่าหนึ่ง ค่านั้น เรียกว่า พีเอชพอเหมาะ (optimum pH)

การประยุกต์ใช้เอนไซม์เป็นยาเพื่อการรักษา

ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น เอนไซม์มีคุณสมบัติสำคัญคือจะจับกับสารตั้งต้นที่เป็นเป้าหมายด้วยสัมภรรคภาพสูง (high affinity) และมีความเฉพาะเจาะจง (specificity) คุณสมบัตินี้ทำให้เอนไซม์ได้รับการพัฒนาใช้เป็นยาที่มีศักยภาพเพื่อการบำบัดรักษา โดยอาศัยหลักการทางชีวเคมีได้

การประยุกต์ใช้เอนไซม์เพื่อใช้เป็นยา มีปรากฏในคำบอกเล่าที่เรามักจะได้ยินกันอยู่เสมอ เช่น การรับประทานสับปะรดสุก จะช่วยลดอาการท้องอืด อาหารไม่ย่อย โดยเฉพาะเมื่อรับประทานอาหารประเภทเนื้อสัตว์เข้าไปมาก เหตุผลคือ ผลสับปะรดสดจะมีเอนไซม์โบรมิเลน (bromelain) ซึ่งเป็นเอนไซม์ในกลุ่มเอนไซม์โปรตีเอส (protease) ซึ่งจะทำหน้าที่ในการตัดพันธะเปปไทด์ของโปรตีนสายยาวให้ได้เป็นโปรตีนสายสั้นลง หรือกรดอะมิโน ช่วยให้สบายท้อง ซึ่งคุณสมบัติดังกล่าวได้มีการนำเอนไซม์ดังกล่าวมาใช้เป็นยาในการช่วยย่อยอาหาร นอกจากนั้นยังช่วยเพิ่มการดูดซึมของสารอาหารต่าง ๆ จากอาหารและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอีกด้วย ปัจจุบัน การลดอาการท้องอืดท้องเฟ้อ สามารถใช้ยาแผนปัจจุบัน ในรูปแบบให้ทางปาก เช่น ยาช่วยย่อยอาหาร พบว่าเป็นจากการนำเอาเอนไซม์หลายชนิดมารวมกันเป็นตำรับ อย่างน้อย 3 กลุ่มคือ (1) เอนไซม์ไลเปส (lipase) ช่วยเร่งการย่อยไขมัน (2) โปรติเอสเร่งการย่อยโปรตีน ได้แก่ เปบซิน (pepsin) ไคโมทริปซิน (chymotrypsin) และ (3) อะไมเลส (amylase) แลคเตส (lactase) และไดแอสเตส (diastase) ช่วยเร่งการย่อยคาร์โบไฮเดรตให้ได้โมเลกุลเล็กลงจนกระทั่งได้น้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว (monosaccharide) หรือบางตำรับอาจไม่ได้เตรียมแยกกลุ่ม แต่มาในรูปของเอนไซม์ในกลุ่มแพนคริเอติน (pancreatin) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สกัดจากตับอ่อนของสัตว์ก็ได้

ตัวอย่างอื่น ๆ ที่มีมาจากคำบอกเล่าหรือตำรายาไทยโบราณ ก็เช่น การใช้ยางไม้ต่าง ๆ ในการรักษาหูด ซึ่งต้องเป็นยางไม้สด คาดว่าสรรพคุณของยางไม้เหล่านั้น น่าจะมาจากการประยุกต์ใช้

สมบัติของกลุ่มเอนไซม์โปรติเอสที่มีในน้ำยาง ซึ่งจะเร่งทำลายพันธะเปปไทด์ของโปรตีน ทำให้หูดอ่อนตัวและหลุดออกได้ เป็นต้น

สำหรับตัวอย่างของการประยุกต์ใช้เอนไซม์เพื่อเป็นยารักษาโรค ที่มีรายงานในวารสารต่าง ๆ ในระดับนานาชาตินั้น พบครั้งแรกราว 50 ปีที่ผ่านมา ในปี 1960 มีรายงานการใช้เอนไซม์เพื่อการรักษาความผิดปกติของโรคทางพันธุกรรมบางชนิด ต่อมาในปี 1987 ยาที่มีส่วนผสมของเอนไซม์ลูกผสม (recombinant enzyme) ที่มีชื่อการค้าว่า Activase ก็ได้รับการรับรองจาก องค์การอาหารและยา (FDA) สหรัฐอเมริกา Activase ก็คือ alteplase ซึ่งเป็น recombinant human plasminogen activator โดย alteplase มีสมบัติเป็นเอนไซม์ serine protease จะเข้าสลาย fibrin ของ thrombus เพื่อเร่งการสลายไฟบริน (fibrinolysis) บรรเทาอาการหัวใจวาย อันเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจโดยมีสาเหตุจากลิ่มเลือด ต่อมาในปี 1990 Adagen ซึ่งก็คือ bovine adenosine deaminase (ADA) ซึ่งเป็นเอนไซม์เร่งการย่อยสลาย adenosine ส่วนเกินในระบบไหลเวียนโลหิต ในรูปแบบที่มี polyethylene glycol (PEG) ซึ่งช่วยให้ตัวยามีความคงตัวสูงขึ้น และลดการต้านต่อยาของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย พบว่า Adagen ได้รับการรับรองให้ใช้เพื่อการบำบัด severe combined immunodeficiency disease (SCID) นับเป็นยาตัวแรกที่ได้รับการรับรองโดย FDA ภายใต้พระราชบัญญัติยากำพร้า (The Orphan Drug Act) เพื่อกระตุ้นบริษัทยา ให้พัฒนาการรักษาสำหรับโรคที่มีผลกระทบต่อผู้คนจำนวนน้อย (น้อยกว่า 200,000 คน) การใช้ยาทั้งสองตัวนับว่าเป็นการริเริ่มยุคใหม่ของการใช้เอนไซม์ซึ่งเป็นสารชีวโมเลกุลขนาดใหญ่เพื่อการรักษา

ต่อมาในปี 1994 Ceredase (alglucerase) ได้รับการรับรองให้ใช้เพื่อการรักษาโรค Gaucher ซึ่งเป็นชนิดหนึ่งของกลุ่มโรคที่มีการทำงานของไลโซโซมผิดปกติ (lysosomal storage disease หรือ LSD) โรคนี้มีการสะสม sphingolipid ชนิด glucocereboside มากเกินต้องการในเซลล์และอวัยวะ อันมีสาเหตุมาจากภาวะพร่องเอนไซม์ glucocerebrosidase ในไลโซโซม นับเป็นครั้งแรก ที่มีการใช้ยาที่มีต้นกำเนิดจากเอนไซม์โดยตรง เพื่อการชดเชยการขาดเอนไซม์ในร่างกาย สำหรับ LSD อื่น ๆ ที่ได้รับความสนใจในการพัฒนายาจากเอนไซม์ ก็คือ α-galactosidase เพื่อการบำบัดอาการขาด α-galactosidase ในไลโซโซมของผู้ป่วยโรค Fabry อันมีสาเหตุมาจากการสะสมไกลโคลิปิด (glycolipid) ในเซลล์และอวัยวะ ยานี้ได้รับการรับรองจาก EU แล้วตั้งแต่ปี 2001 แต่ขณะนี้กำลังรอการรับรองจาก FDA สหรัฐอเมริกา

การใช้เอนไซม์เพื่อการบำบัดด้วยการให้โดยตรงกับการขาดเอนไซม์ชนิดนั้น ๆ ยังมีตัวอย่างอื่นอีก ซึ่งก็ได้แก่ Aldurazyme (laronidase) เพื่อการบำบัดความผิดปกติในการควบคุมการสะสมมิวโคโพลีแซคคาไรด์ (mucopolysaccharide) หรือเรียกว่า mucopolysaccharide (MPS) storage disorder ซึ่งเป็นกลุ่มย่อยของกลุ่มโรค LSD อันมีสาเหตุจากการขาดเอนไซม์ชนิด α-liduronidase ในไลโซโซม

โรคพอมเพ (Pompe) ซึ่งเป็นความผิดปกติของการสะสมไกลโคเจนชนิดที่ 2 (lycogen storage disorder type II หรือ GSDII) เกิดจากการขาดเอนไซม์ α-glucosidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ในไลโซโซมที่ช่วยเร่งการย่อยสลายไกลโคเจน สาเหตุของโรคมาจากการสะสมไกลโคเจนมากเกินพอในกล้ามเนื้อ อาการหลักก็คือกล้ามเนื้ออ่อนแรง ปวกเปียก กล้ามเนื้อคออ่อน ตั้งคอไม่ได้ การบำบัดกระทำได้โดยการให้เอนไซม์ α-glucosidase ทดแทน ซึ่งผลิตขึ้นในรูปแบบเอนไซม์ลูกผสมที่ผลิตจากโปรคาริโอต

อาการของการขาด sucrase-isomaltase แต่กำเนิด (congenital sucrase-isomaltase deficiency หรือ CSID) สามารถรักษาได้ด้วย sacrosidase ซึ่งก็คือ β-fructofuranoside fructohydrolase จากยีสต์ชนิด *Saccharomyces cerevisiae* ซึ่งเป็นตำรับที่ให้ทางปากเพื่อการรักษา สาเหตุของโรคมาจากการขาดเอนไซม์ sucrase และ isomaltase แล้วส่งผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถเผาผลาญซูโครส (sucrose) ซึ่งเป็นไดแซ็กคาไรด์ (disaccharide) ได้ นับเป็นบุญอย่างยิ่งต่อเด็กและวัยรุ่นที่ต้องอาศัยพลังงานจากคาร์โบไฮเดรตและกลูโคส อันเป็นชีวโมเลกุลหลัก เพื่อการดำรงชีวิตประจำวันและการเจริญเติบโต

เอนไซม์ดีเอ็นเอส (DNase) ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วยโรคซิสติคไฟโบรซิส (cystic fibrosis) ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรมชนิดหนึ่งที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติของการขนส่งไอออนคลอไรด์ผ่านเข้าออกเซลล์ อาการที่เห็นเด่นชัดคือ มีเสลดเหนียวข้น ซึ่งเป็นผลจากการติดเชื้อและการต้านการติดเชื้อของเซลล์เม็ดเลือดขาวในช่องปอด เสลดดังกล่าวมี DNA ของเซลล์ต่าง ๆ ที่ตายแล้วอยู่มาก จึงเหนียวและข้น จำเป็นต้องได้รับเอนไซม์ดีเอ็นเอส จึงจะสามารถละลายก้อนเสลดให้อ่อนตัวลง และขับออกได้ง่าย

ฟีนิลคีโตยูเรีย (Phenylketonuria หรือ PKU) เป็นโรคทางพันธุกรรมอีกชนิดหนึ่ง ที่ก่อให้เกิดความทุกข์ยากแสนสาหัสแก่ผู้คน โดยเฉพาะผู้ป่วยวัยเด็ก ด้วยต้องเคร่งครัดการให้อาหารอย่างที่สุด สาเหตุเกิดจากการขาดเอนไซม์ phenylalanine hydroxylase หรือมีเอนไซม์ที่ไม่ปกติส่งผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถเร่งการเปลี่ยนกรดอะมิโนชนิด phenylalanine ให้เป็น tyrosine ได้ พบว่าการใช้ Phenylase ซึ่งก็คือ recombinant yeast phenylalanine ammonia lyase (PAL) นั้นด้วยการให้ทางปาก ให้ผลสุดยอดในการเร่งการสลาย phenylalanine ในระบบทางเดินอาหารก่อนที่จะมีการดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต

เอนไซม์ตับอ่อนหลากหลายชนิด ได้แก่ เอนไซม์ไลเปส (lipase) โปรตีเอส (protease) และอะไมเลส (amylase) มีประโยชน์อย่างยิ่งยวดต่อผู้ป่วยที่มีอาการดูดซึมไม่ปกติ (malab-sorption) รวมทั้งผู้ป่วยเอดส์ (acquired immunodeficiency syndrome) แล้วยังให้ประสิทธิภาพสูงเพื่อการประคับประคองอาการของผู้ป่วย cystic fibrosis ที่มีความบกพร่องของตับอ่อนอีกด้วย เอนไซม์ผสมที่มีจำหน่าย เป็นตำรับที่ให้ทางปาก มีชื่อทางการค้าว่า TheraCLEC Total เป็นสูตรผสมของไลเปส อะไมเลสและโปรตีเอส นอกจากนี้ ยังพบการพัฒนาใช้เอนไซม์เปปติเดสให้ทางปาก (oral peptidase) เพื่อการบรรเทาอาการการย่อย การดูดซึมผิดปกติ และท้องเสีย อันเกิดจากโรค celiac หรือ celiac sprue อันมีสาเหตุจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อโปรตีนกลุ่มกลูเทนในธัญพืช เช่น ข้าวสาลี ข้าวไรย์ และข้าวบาร์เลย์ เป็นต้น

กลุ่มเอนไซม์โปรติเอส (proteolytic enzymes) และกลุ่มเอนไซม์ไกลโคไลติก (glycolytic enzymes) ได้รับการพัฒนาใช้เพื่อช่วยซ่อมแซมเซลล์และเนื้อเยื่อให้กลับคืนสู่สภาพปกติ ด้วยการทำลายโปรตีนและคาร์โบไฮเดรตส่วนเกินที่ผิวหนัง พบว่า Debrase gel dressing ซึ่งประกอบไปด้วยส่วนผสมของกลุ่มเอนไซม์โปรติเอส ซึ่งสกัดได้จากสับปะรดสด ได้รับการรับรองในปี 2002 จาก FDA สหรัฐอเมริกา และยุโรป เพื่อการบำบัดความหนาตัวของผิวหนังที่เกิดจากแผลไฟไหม้ อีกตัวอย่างหนึ่งคือ Vibrilase (recombinant vibriolysin) ซึ่งเป็นเอนไซม์โปรติเอส จากจุลินทรีย์ชนิด *Vibrio proteolyticus* จากน้ำทะเล พบว่าช่วยฟื้นสภาพธรรมชาติของเซลล์ผิวหนังที่เกิดจากแผลไฟไหม้รุนแรง ด้วยการทำลายโปรตีนกลุ่มคอลลาเจน ที่ก่อตัวแข็งหนาบริเวณที่เกิดแผลไฟไหม้ นอกจากนี้ยังมี collagenase และ clostridiopeptidase ที่ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพในการบำบัดการ

หนาตัวของผิวหนังในขั้นตอนการฟื้นตัวของผิวหนังจากแผลไฟไหม้ สำหรับตัวอย่างอื่น ได้แก่ chondroitinase สามารถใช้รักษาอาการบาดเจ็บของกระดูกสันหลังได้ โดยได้รับการพิสูจน์ว่าช่วยฟื้นการงอกของไขสันหลังที่ได้รับบาดเจ็บ เอนไซม์ยังทำหน้าที่กำจัดแผลเป็นของเกลีย (glial scar) รวมทั้งลดการสะสมของ chondroitin sulphate ซึ่งขัดขวางการเติบโตของแอกซอน (axon) อีกด้วย

ไฮยาลูโรนิเดส (hyaluronidase) ชื่อการค้า Vitrase หรือ Hydase เป็นกลุ่มของเอนไซม์ซึ่งเร่งการทำลาย hyaluronic acid (HA) เอนไซม์นี้พบได้ทั้งในสารคัดหลั่งต่าง ๆ ของสิ่งมีชีวิตชั้นสูง แล้วยังผลิตได้จากเซลล์แบคทีเรีย นอกจากนี้ยังพบในน้ำพิษของสัตว์หลายชนิดเพราะมีสมบัติช่วยในการกระจายตัวของน้ำพิษไปยังเซลล์และเนื้อเยื่อข้างเคียง หรือเรียกว่าเป็น spreading factor พบมีการประยุกต์ใช้เอนไซม์นี้ร่วมกับเคมีบำบัด โดยที่เอนไซม์ช่วยทำลาย HA ที่อยู่บนเนื้อเยื่อมะเร็ง ช่วยให้ยาต้านมะเร็งผ่านเข้าสู่ก้อนมะเร็งได้ง่ายขึ้น และยังพบมีการใช้กำจัดการก่อตัวของ HA ส่วนเกิน ซึ่งทำให้ผิวหนังหนาตัวหรือมีแผลเป็น หรือใช้สลาย HA หากต้องการแก้ไขงานศัลยกรรม ทดแทนการผ่าตัดออกที่ต้องเจ็บตัวมากกว่า นอกจากนี้ ยังมีการให้ร่วมกับยาชาเฉพาะที่ พบว่าเมื่อใช้เอนไซม์นี้ร่วมกับการให้ lignocaine ทางใต้ผิวหนัง พื้นที่ที่มีอาการชาพบกว้างเป็นสองเท่าของชุดที่ให้แต่ยาชาแต่ไม่ให้เอนไซม์

ตัวอย่างเอนไซม์สำหรับรักษาการติดเชื้อ ก็ได้แก่ ไลโซไซม์ (Lysozyme) หรือ N-acetylmuramide glycanhydrolase นับเป็นโมเลกุลที่มีตามธรรมชาติ พบในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (innate immunity) ของสิ่งมีชีวิตหลายชนิด รวมถึงมนุษย์ ไลโซไซม์มีความสามารถในการเร่งการสลายของพันธะไกลโคซิดิกที่เชื่อมต่อหน่วยย่อยของโครงสร้าง peptidoglycan บนผนังเซลล์แบคทีเรีย ไลโซไซม์จึงออกฤทธิ์ได้ดีกับแบคทีเรียแกรมบวก เพราะมีชั้นของ peptidoglycan หนากว่าแกรมลบ เอนไซม์อื่นที่อยู่ในความสนใจคือ ไคติเนส (chitinase) สาเหตุคือไคติน (chitin) เป็นองค์ประกอบหลักของผนังเซลล์ของสิ่งมีชีวิตก่อโรค เช่น เชื้อรา โปรโตซัว และพาราสิต การค้นพบเอนไซม์เหล่านี้เพื่อการรักษาการติดเชื้อ มีประโยชน์มากกับโลกปัจจุบันเพื่อการใช้ต้านต่อเชื้อดื้อยาที่เป็นปัญหารุนแรง

ตัวอย่างเอนไซม์เพื่อการรักษาโรคมะเร็ง ก็ได้แก่ เอนไซม์ PEGylated arginine deaminase ซึ่งเร่งการย่อยสลายกรดอะมิโนชนิดอาร์จินีน พบว่าสามารถยับยั้ง human melanoma และ hepatocellular carcinomas ส่วน Oncaspar เป็นเอนไซม์ pegaspargase ที่ให้ผลดีกับ acute lymphoblastic leukemia ซึ่งกลไกเกิดจากเซลล์มะเร็งเหล่านี้ขาดเอนไซม์ arginosuccinate synthetase เพื่อการสังเคราะห์กรดอะมิโนชนิดอาร์จินีน จึงต้องการอาร์จินีนจากกระแสเลือด เมื่อให้เอนไซม์ย่อยสลายอาร์จินีน จึงยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งในที่สุด

เอนไซม์ chondroitinase เร่งการสลายตัวของ chondroitin sulfate proteoglycan พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการขยายขนาดของก้อนเนื้องอก (tumor growth) ยับยั้งการก่อเกิดเส้นเลือดใหม่ (neovascularization) และยับยั้งการกระจายตัวของเซลล์มะเร็ง (metastasis) นอกจากนี้ การรักษาแบบมุ่งเป้าด้วยการใช้แอนติบอดีที่จำเพาะต่อ biomarker แล้วเชื่อมต่อกับเอนไซม์ ทำให้เอนไซม์ออกฤทธิ์ได้เต็มที่และเฉพาะเจาะจงกับเซลล์มะเร็ง โดยไม่ก่ออาการข้างเคียงกับเซลล์ปกติ หรือว่าจะเป็นวิธีการใช้โปรดรัก (prodrug) ที่ต่อเข้ากับเอนไซม์ไว้ เพื่อการออกฤทธิ์ที่เป้าหมายโดยตรง ก็ล้วนแต่นับเป็นวิธีที่ได้รับความสนใจและการวิจัยกันอย่างกว้างขวาง

สำหรับกรณีอื่นก็เช่น การลดผลข้างเคียงของการรักษาด้วยเคมีบำบัดด้วยการใช้เอนไซม์ ตัวอย่างที่ชัดเจนคือ การเกิดภาวะ hyperuricemia ในผู้ป่วยเคมีบำบัด ที่มีการสะสมกรดยูริกใน

ร่างกาย วิธีการรักษาก็ด้วยการใช้เอนไซม์ urate oxidase เพื่อเร่งการทำลายกรดยูริก ที่ละลายน้ำได้น้อย และพร้อมที่จะตกผลึกตามอวัยวะต่าง ๆ และดูเหมือนว่า recombinant Rasburicase นั้นได้รับการรับรองจาก FDA และยุโรปแล้ว

Ancrod มีชื่อการค้าว่า Viprinex เป็นเอนไซม์เซอรีนโปรติเอส ได้จากการทำบริสุทธิ์พิษงูหางกะปะมาลายัน (*Agkistrodon rhodostoma*) ถูกนำมาพัฒนาใช้เป็นยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ในผู้ป่วยโรคระบบเลือดและหัวใจ โดยจะช่วยสลายก้อนเลือดหรือลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นในหลอดเลือด ทำให้ผู้ป่วยรอดจากสภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงยังอวัยวะต่าง ๆ แต่ยานี้ยังไม่ได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการ

Streptase คือเอนไซม์สเตร็บโตไคเนส (streptokinase) เป็น fibrinolytic enzyme และ Abbokinase คือ ยูโรไคเนส (urokinase) เป็นเอนไซม์เซอรีนโปรติเอส ทั้งสองชนิดกระตุ้นพลาสมิโนเจน (plasminogen) ในเลือดให้เปลี่ยนเป็นพลาสมิน (plasmin) ซึ่งสามารถย่อยไฟบริน (fibrin) ซึ่งเป็นองค์ประกอบของลิ่มเลือด ส่งผลให้ลดการอุดตันของเส้นเลือดอันเกิดจากลิ่มเลือดได้

บทวิเคราะห์

เอนไซม์นับเป็น primary metabolite ที่มีบทบาทสำคัญยิ่งในสิ่งมีชีวิต มีความเด่นชัดในเรื่องบทบาทหน้าที่ เอนไซม์เกือบทั้งหมดมีโครงสร้างเป็นโปรตีนขนาดใหญ่ จำเป็นต้องมีการจับของสารตั้งต้นเพื่อเปลี่ยนรูปไปเป็นผลิตภัณฑ์ที่จำเพาะ การใช้เป็นยาของเอนไซม์ก็ด้วยการอาศัยคุณสมบัติการเปลี่ยนสารตั้งต้นไปเป็นผลิตภัณฑ์ดังกล่าว โดยแต่ละตัวก็มีสารตั้งต้นที่จำเพาะของมันเอง

เอนไซม์ส่วนใหญ่แล้วเป็นโปรตีน ซึ่งเป็นโมเลกุลทางชีวเคมี ที่มักมีขนาดใหญ่ และประกอบขึ้นจากหน่วยย่อยคือ กรดอะมิโนเข้าต่อกันเป็นสายยาว แล้วขดม้วนตัวได้โครงรูปต่าง ๆ ในรูปสามมิติอย่างหลากหลายและซับซ้อน เอนไซม์มีข้อดีและข้อด้อยเช่นเดียวกับยาที่มีโครงสร้างหลักเป็นโปรตีนทั้งหลาย ดังต่อไปนี้

1. เอนไซม์มีโอกาสได้รับการผลิตขึ้นผลิตในปริมาณมากโดยไม่ยากนัก เมื่อเทียบกับสารโมเลกุลเล็กอื่น ๆ ด้วยหลักการทางพันธุวิศวกรรม ที่มีโอกาสเป็นไปได้ง่ายกว่าการสังเคราะห์โมเลกุลทางเคมี ดังนั้น เมื่อทราบลำดับกรดอะมิโนของเอนไซม์แล้ว ก็สามารถเพิ่มจำนวนได้ปริมาณมหาศาลโดยอาศัยเทคนิคชีววิทยาระดับโมเลกุล (molecular biology) และผลิตภัณฑ์ที่ได้เรียกว่าเป็นโปรตีนหรือเอนไซม์ลูกผสม (recombinant protein หรือ enzyme)

2. การมีโครงสร้างเป็นโปรตีน โดยมีหน่วยย่อยเป็นกรดอะมิโน เชื่อมต่อกันด้วยพันธะเปปไทด์ (peptide bond) โมเลกุลจึงมักจะเสียสภาพธรรมชาติได้ง่ายด้วยอุณหภูมิหรือพีเอช รวมทั้งปฏิกิริยาสลายด้วยน้ำ (hydrolysis) โดยปฏิกิริยาดังกล่าวเร่งให้เกิดเร็วขึ้นได้ด้วยเอนไซม์เพปทิเดส (peptidase protease หรือ proteinase) ส่งผลให้ประสิทธิภาพของการทำงานของเอนไซม์ลดลงไปอย่างรวดเร็วเมื่ออยู่ในสภาวะที่ไม่เหมาะสมดังกล่าว ดังนั้น จึงเกี่ยวโยงกับการเก็บรักษาและการขนส่งเอนไซม์จำเป็นต้องได้รับการเก็บรักษาที่อุณหภูมิต่ำ โดยทั่วไปจะเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส และการขนส่ง จำเป็นต้องขนส่งที่อุณหภูมิดังกล่าวด้วย

3. การให้ยาที่มีกำเนิดมาจากเอนไซม์กับผู้ป่วยนั้นมีปัจจัยเสี่ยงสูง เอนไซม์มีโครงสร้างขนาดใหญ่ มีหน่วยย่อยเป็นกรดอะมิโนเชื่อมต่อกันด้วยพันธะเปปไทด์ ทำให้ยากต่อการใช้งาน หากพัฒนาเป็นตำรับยากิน ก็อาจถูกทำลายได้ง่ายด้วยกรดและเอนไซม์ในกระเพาะอาหาร แต่ถ้าหากรอดพ้นการ

ทำลายมาได้ ก็อาจดูดซึมผ่าน membrane ของเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้เล็กได้ยาก และหากพัฒนาเป็นตำรับยาฉีด ก็จะก่อปัญหาการก่อการจดจำของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ว่าเป็นสิ่งแปลกปลอม ก่อให้เกิดการตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันอันไม่พึงประสงค์ต่อเปปไทด์ที่ร่างกายได้รับเข้าไป ผลลัพธ์คือเกิดการก่อภูมิแพ้ต่อการได้รับเปปไทด์ อาการอาจมีเพียงเล็กน้อย เช่น บวม ผื่นคัน หรืออาจรุนแรงมาก ถึงขั้นหายใจติดขัด หมดสติ หรือเสียชีวิตได้ จาก anaphylactic shock

4. เอนไซม์มักมีประจุ ก่อปัญหาต่อการดูดซึมในระบบทางเดินอาหาร หากให้ทางปาก เพราะเซลล์ผนังเยื่อบุลำไส้ ไม่มี receptor หรือ channel เพื่อการรับโมเลกุลเหล่านี้ โมเลกุลจำเป็นต้องอาศัยการแพร่ผ่าน cell membrane ของเซลล์เยื่อบุ เข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตโดยตรง จึงเป็นไปได้ยากสำหรับโมเลกุลที่มีประจุ เพราะ membrane มีคุณสมบัติ permeability

5. การมีขนาดใหญ่ และมีประจุบวก ก่อปัญหาต่อการเตรียมตำรับยาในงานด้านการเตรียมเภสัชภัณฑ์ (pharmaceutics) โดยเฉพาะตำรับยาเตรียมเฉพาะที่ (topical preparation) เช่น ครีม เจล หรือขี้ผึ้ง เพื่อใช้ภายนอก ปัญหาของประจุบวกย่อมชอบที่จะเข้ากับ aqueous phase ได้ดี จึงยากต่อการเตรียมให้เข้ากันกับ lipid phase ส่งปัญหาต่อความคงตัวของตำรับ และการปลดปล่อยตัวยาเข้าสู่บริเวณที่ต้องการ

ด้วยเหตุข้างต้นดังกล่าว การพัฒนาใช้เอนไซม์เพื่อใช้เป็นยารักษาโรค ยังมีข้อจำกัดอีกมาก จำเป็นต้องได้รับการวิจัยและศึกษาอย่างเข้มข้นต่อไปอีกระยะหนึ่ง

บรรณานุกรมและเอกสารอ้างอิง

ศักดา ดาดวง **ชีวเคมีของโปรตีนในน้ำพิษของสัตว์พิษในไฟลัมสัตว์ขาปล้อง (อาร์โทรพอด) และการประยุกต์ใช้** (Biochemistry of Proteins in Arthropod Venom and Applications) โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น พ.ศ. 2561, 162 หน้า

ศักดา ดาดวง **เอนไซม์** (Enzyme) โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น พ.ศ. 2550, 72 หน้า

Lehninger, Albert; Nelson, David and Cox, Michael, **Principles of Biochemistry**, 6nd ed., Worth publishers, New York, 2013.

Stryer, Lubert, **Biochemistry**, 8th ed., W.H.Freeman and Company, New York, 2015.

Zubay, Geoffrey L., Parson, William W. and Vance, Dennis E., **Principles of Biochemistry,** Volume one, Wm. C. Brown Publishers, Iowa, 1995.

Vellard M. The enzyme as drug: application of enzymes as pharmaceuticals. **Curr Opin Biotechnol**. 2003 Aug;14(4):444-50.