บทที่ ๑

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

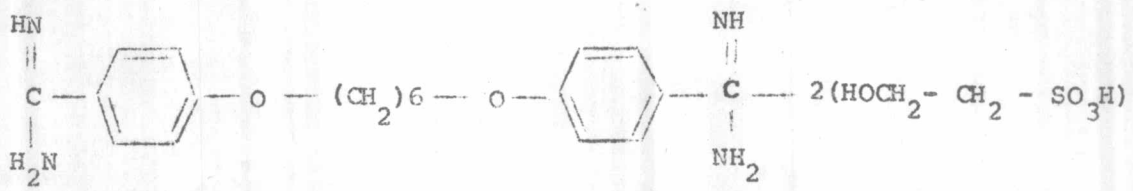
บทนำ

ความเป็นมาของปัญหาและแนวเหตุผลทฤษฎีที่สำคัญ

Antiseptic เป็นยากลุ่มหนึ่งที่นำมาใช้กันเป็นเวลานานเพื่อทำลาย หรือป้องกันการเจริญเติบโตของจุลชีพ ในระยะแรก ๆ นำมาใช้เพื่อการควบคุมหนองที่เกิดจากบาดแผล และป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อโรค ต่อมาขอบเขตการใช้ยากว้างขวางมากขึ้น แต่ก็พบว่า ยาบางชนิดมีพิษต่อร่างกาย และบางชนิดเชื้อโรคก็ดื้อต่อยา จึงได้มีการผลิตยาใหม่ ๆขึ้นมาอยู่เสมอ เพื่อที่จะให้ได้ยาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากที่สุด ปัจจุบันยังมีการนำเอายา Antiseptic มาใช้ในเครื่องสำอางบางประเภทอีกด้วย Hexamidine เป็นยาซึ่งถูกนำมาใช้เมื่อเร็ว ๆนี้ โดยได้มีการทดลองแล้วว่า เป็นยา Antiseptic ที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดและดีที่สุดตัวหนึ่ง(๑)

Hexamidine (4, 4′ - Diamidino - Diphenoxyhexane Isethionate)

M.W. = ๖๐๖.๗๒



รูปที่ ๑ สูตรโครงสร้างของ Hexamidine

Hexamidine (Desomedine, Esomedina, Hexomidine)(๑ - ๓) เป็นผงสีขาว ไม่มีกลิ่น สามารถดูดน้ำได้ประมาณ ๔.๕ % ในเวลา ๒๔ ชั่วโมง ในบรรยากาศซึ่งมีความชื้นสัมพัทธ์ ๗๐ % อุณหภูมิ ๒๐° c. มีจุดละลายที่ ๒๑๕° c. ละลายได้ดีในน้ำ,

Methanol, Dimethylformamide, Propylene Glycol, Sorbitol และ Glycerine ละลายได้เล็กน้อยใน Ethanol แต่ไม่ละลายใน Ethyl Ether, Acetone และ Chloroform เมื่อละลายแล้วจะไม่มีสี มีความเป็นกลางและเป็นสารละลายที่มีความคงตัว (Stable Solution) Hexamidine เป็นยาที่จัดอยู่ในกลุ่ม Aromatic Diamidine ซึ่งเป็น Antiseptic ที่น่าสนใจในแง่ที่มีการออกฤทธิ์กว้าง เพราะนอกจากจะใช้ได้ผลดีใน Protozoal Diseases แล้วยังใช้ได้ผลดีเป็น Bacteriostatic, Bacteriocidal และ Fungistatic อีกด้วย โดยไปมีผลกด Oxidative Metabolism ของแบคทีเรีย ซึ่ง Bacteriostatic Action จะลดลงในสภาวะของกรดแต่จะเพิ่มขึ้นในสภาวะของด่าง[๔-๖]

Hexamidine[๑] ในความเข้มข้น ๐.๑ %, ๑.๐ % และ ๑.๕% นำมาใช้ทาง Topical Treatment ในพวกโรคผิวหนัง ความเข้มข้น ๒.๐ % นำมาใช้สำหรับล้างมือ, อาบน้ำ, ทำ Medicated Compress และผสมกับ Physiological Saline ใช้ฉีดเข้าเส้นเลือด (Intraarterial หรือ Intravenous) ในรายที่มีการติดเชื้อหรือมี Gangrenous Deep Lesion หรือติดเชื้อจากพวก Candida เนื่องจาก Hexamidine ไม่มีกลิ่น และไม่เปลี่ยนกลิ่นหอมของเครื่องสำอาง จึงนำมาใช้ในการผลิตเครื่องสำอางประเภท Deodorizing และ Antiperspiring ในความเข้มข้น ๐.๒ % ซึ่งฤทธิ์ของยาไม่เปลี่ยนแปลงตามเวลาและอุณหภูมิเมื่อเก็บไว้

Hexamidine สามารถซึมผ่านผิวหนังได้เล็กน้อยและถ้ายานี้สัมผัสกับผิวหนังเป็นเวลานาน จะทำให้ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อโรคลดลง[๑] ซึ่งมีรายงานว่า สารประกอบไขมันบริเวณผิวหนังจะมีผลไปลดฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อโรคของยา Antiseptics หลายชนิด[๔] นอกจากนี้ Elson [๕] และ Schoenbach[๑] ยังพบว่า Soybeen Lecithin มี Inhibitory Effect ต่อ Fungistatic และ Bacteriostatic ของ Propamidine ซึ่งเป็น Lower Hemologue ของ Hexamidine อีกด้วย

ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาถึงความสามารถในการซึมผ่านและปฏิกริยาของ Hexamidine ต่อส่วนประกอบของเยื่อเซลล์โดยเฉพาะต่อพวกสารไขมัน

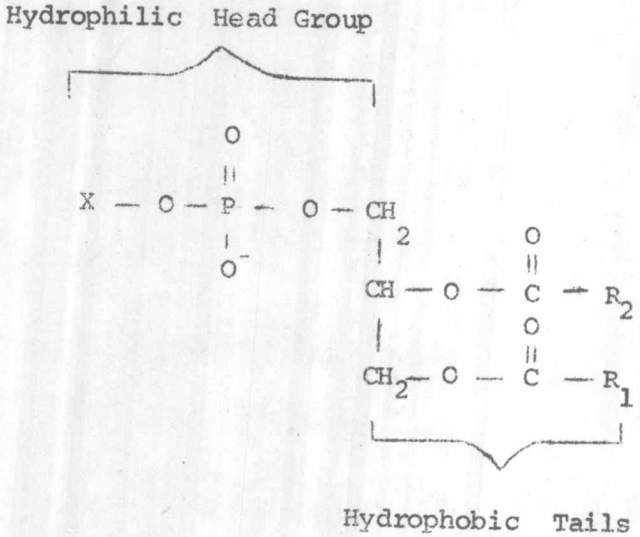
ส่วนประกอบและโครงสร้างของเยื่อเซลล์

ส่วนประกอบของเยื่อเซลล์ (Composition of Cell Membrane) [๙-๓๙]

ส่วนประกอบของเยื่อเซลล์ที่สำคัญ คือ ไขมันและโปรตีน เยื่อเซลล์แต่ละชนิด และสัตว์ต่าง Species กัน จะมีไขมันและโปรตีนชนิดต่าง ๆ ในสัดส่วนที่แตกต่างกัน นอกจากนี้ยังมีคาร์โบไฮเดรท น้ำ และกรดนิวคลีอิครวมอยู่ด้วยจำนวนเล็กน้อย เยื่อเซลล์ส่วนมากมีไขมันอยู่ประมาณ ๓๐ - ๔๐ % โปรตีนประมาณ ๕๐ - ๗๐ % และคาร์โบไฮเดรทประมาณ ๑ - ๑๐ % ของน้ำหนักแห้ง

ไขมันที่ประกอบในเยื่อเซลล์ประมาณ ๖๐ % เป็นพวก Phospholipid อีกประมาณ ๔๐ % เป็น Cholesterol และจำนวนเล็กน้อยเป็น Glycolipid ลักษณะที่สำคัญของไขมันที่เป็นส่วนประกอบของเยื่อเซลล์ คือ เป็นสารประเภท Amphipathic กล่าวคือ โมเลกุลมีอยู่ ๒ ลักษณะ ส่วนหนึ่งเรียกว่า ส่วนหัว เป็นส่วนที่มีขั้ว (Polar) ละลายน้ำได้ดี (Hydrophilic Head Group) อีกส่วนหนึ่งเรียกว่า ส่วนหาง เป็นส่วนที่ไม่มีขั้ว (Non Polor) ไม่ละลายในน้ำ (Hydrophobic Tail) แต่ละลายในสารพวกไฮโดรคาร์บอนได้ดี สารประเภทนี้เมื่ออยู่ในน้ำจะจับกันเอง โดยเอาส่วน Hydrophobic หันเข้าหากันและเอาส่วน Hydrophilic หันออกเข้าหาน้ำ การจับกันแบบนี้ทำให้เกิดเป็นหยดเล็ก ๆ (Micelles)หรือ แผ่นคู่ (Bilayer or Lamellar)

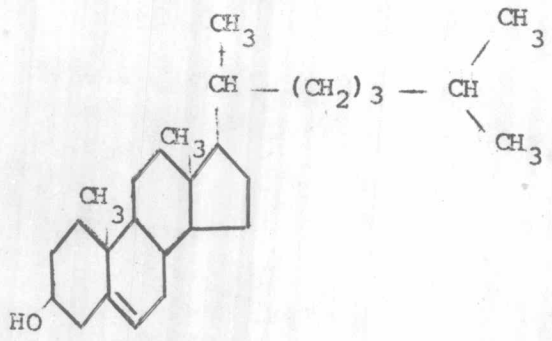
Phospholipid หรือ Phosphoglyceride ได้แก่ ไขมันที่ประกอบด้วย Glyceride, Fatty Acid (R) ๒ ตัว, Phosphate และ Alcohol (x) ซึ่ง Phospholipid แต่ละชนิดจะมีโครงสร้างของ Alcohol ต่างกัน ส่วนที่มีขั้ว ได้แก่ ส่วน Phosphate และ Alcohol ส่วนที่ไม่มีขั้ว ได้แก่ ส่วน Long Chain Hydrocarbon ของ Fatty Acid



รูปที่ ๒ สูตรโครงสร้างทั่วไปของ Phospholipid

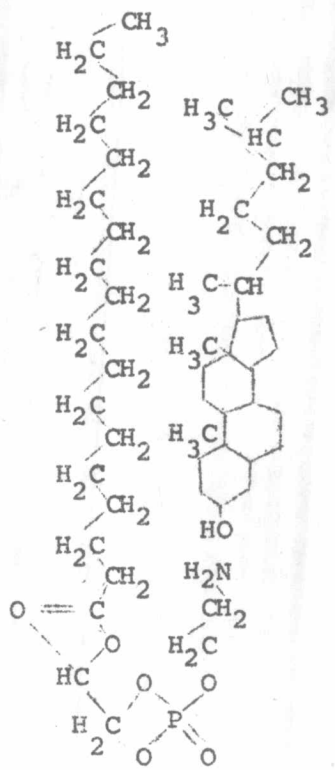
Phospholipid ที่พบในเยื่อเซลล์ส่วนมาก ได้แก่ Phosphatidylcholine, Spingomyeline และ Phosphatidylethanolamine ส่วน Cerebroside จะมีอยู่มากในเยื่อเซลล์ประสาท

Cholesterol ได้แก่ Neutral Lipid ชนิดที่พบมากที่สุดในเยื่อเซลล์ เป็นสารไขมันพวกสเตอรอยด์ที่มีคุณสมบัติเป็น Alcohol



รูปที่ ๓ สูตรโครงสร้างของ Cholesterol

Cholesterol จะเรียงตัวแทรกรวมอยู่กับ Phospholipid โดย Phospholipid จะเรียงตัวอยู่ในรูป J ซึ่งส่วนของ Polar Head Group จะโค้งไปจับกับ Hydroxy Group ของ Cholesterolด้วย Ionic Interaction ส่วน Hydrocarbon Long Chain จะจับกับส่วน Steroid Nucleus และ Aliphatic Tail ที่เกาะกับ Carbon 17 ของ Cholesterolแล้วส่วน Phosphate Group ของ Phospholipid จะรวมตัวกับ Hydrophilic Side Chain ของโปรตีน ด้วย Electrostatic Interaction(๓๑)



รูปที่ ๔ การจับรวมกันของ Phosphatidylethanolamine กับ Cholesterol (๓๑)

การมีปฏิกริยานี้มีผลทำให้เยื่อเซลล์มีความคงตัว (Stabilization) จำกัดการเคลื่อนไหวของ Hydrocarbon Chain ของ Phospholipid และลดการยอมให้สารผ่านของเยื่อเซลล์ (Permeability)

เซลล์พวกแบคทีเรีย ซึ่งไม่มีนิวเคลียส (Prokaryotes) ไขมันในเยื่อเซลล์จะมีเฉพาะ Phospholipid ส่วนเซลล์ที่มีนิวเคลียส (Eukaryotes) จะมี Cholesterol หรือ Steroid อื่น ๆ รวมอยู่ด้วย[๒๒] สัดส่วนของไขมันที่ประกอบขึ้นในเยื่อเซลล์ของสัตว์นอกจากจะเปลี่ยนแปลงไปตามอุณหภูมิและสภาวะโภชนาการแล้ว ยังพบว่าสัตว์ Species เดียวกัน แต่เยื่อเซลล์จากอวัยวะต่างกัน และแม้แต่ Subcellular Membrane ในเซลล์เดียวกันยังมีส่วนประกอบของไขมันต่างกัน[๒๕-๒๖]

ตารางที่ ๑ สัดส่วนของไขมันที่ประกอบขึ้นในเยื่อเซลล์[๒๕]

	Myelin	Erythrocyte	Mitochondrion	Microsomes	Escherichia coli and Azotobacter agilis	Bacillus megaterium
Cholesterol	25	25	5	6	0	0
Phosphatidylethanolamine	14	20	28	17	100	45
Phosphatidylserine	7	11	0	0	0	0
Phosphatidylcholine	11	23	48	64	0	0
Phosphatidylinositol	0	2	8	11	0	0
Phosphatidylglycerol	0	0	1	2	0	45
Cardiolipin	0	0	11	0	0	0
Sphingomyelin	6	18	0	0	0	0
Cerebroside	21	0	0	0	0	0
Cerebroside Sulfate	4	0	0	0	0	0
Ceramide	1	0	0	0	0	0
Lysylphosphatidylglycerol	0	0	0	0	0	10
Unknown or Other	12	2	0	0	0	0

โปรตีน ประกอบด้วยกรดอะมิโน ซึ่งมีประมาณ ๒๐ ชนิดต่อกันด้วย Peptide Bond โปรตีนแต่ละชนิดแตกต่างกันตามชนิดและการเรียงตัวต่อกันของกรดอะมิโน ในโมเลกุลประกอบด้วย Carbon, Hydrogen, Oxygen และ Nitrogen บางชนิดยังมี Phosphorus, Sulphur และ Iron รวมอยู่ด้วย มีคุณสมบัติเป็น Zwitterion และที่ Isoelectric pH. จะมีประจุเป็นกลาง ซึ่งคุณสมบัติทางฟิสิกส์ และเคมีจะต่ำสุด ในเยื่อเซลล์ประกอบด้วยโปรตีนหลายชนิด ซึ่งมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับขบวนการย่อยหลายอย่าง และขบวนการขนส่ง โปรตีนทั้งหมดไม่ได้เป็นเอนไซม์ แต่มีบางส่วนทำหน้าที่เป็นโครงสร้างร่วมกับสารประกอบไขมัน อาจแบ่งโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของเยื่อเซลล์ เป็น ๒ ชนิด คือ

๑. โปรตีนเปลือกหรือโปรตีนผิว (Extrinsic หรือ Peripheral Protein) หมายถึง โปรตีนที่จับอยู่ด้านนอกของเยื่อเซลล์ มักจะเป็นโปรตีนที่ละลายในน้ำได้ดี สามารถสกัดออกจากเยื่อเซลล์ได้ด้วยขบวนการง่าย ๆ โดยใช้สารละสายเกลือบางชนิด เป็นต้น

๒. โปรตีนแก่น หรือโปรตีนฝังใน (Intrinsic หรือ Integral Protein) หมายถึง โปรตีนที่เป็นก้อน (Globular Protein) ประกอบอยู่ภายในชั้นของไขมัน โดยอาจมีบางส่วนโผล่ออกมาจากผิวด้านใดด้านหนึ่งหรือทั้งสองด้าน ส่วนที่ฝังในชั้นของไขมันจะมีลักษณะ Hydrophobic แต่ส่วนที่อยู่ด้านผิวจะมีลักษณะ Polar ดังนั้นจึงจัดได้ว่าโปรตีนเหล่านี้มีลักษณะเป็น Amphipathic มักละลายในน้ำไม่ได้ดีนัก จะสกัดออกจากเยื่อเซลล์ได้ยาก ต้องใช้สารละลายที่มี Detergent เช่น Sodium Dodecylsulfate หรือ Triton อยู่ด้วย

คาร์โบไฮเดรท เป็นสารประกอบพวก Carbon, Oxygen และ Hydrogen คาร์โบไฮเดรท ที่ประกอบอยู่ในเยื่อเซลล์ไม่ได้อยู่เป็นอิสระ แต่รวมอยู่กับโปรตีน เป็น Glycoprotein หรือรวมกับไขมันเป็น Glycolipid น้ำตาลที่พบในเยื่อเซลล์ได้แก่ D - galactose, D - mannose, N - acetyl - D - galactosamine, N - acetyl - D - glycosamine, L - fucose และ Sialic Acid คาร์โบไฮเดรทเหล่านี้ ยื่นออกมาจากผิวเซลล์ด้านนอก ไม่มีความสำคัญในโครงสร้างของเยื่อเซลล์มากนัก แต่

มีความสำคัญในหน้าที่อื่นหลายอย่าง เช่น เป็นตัวกัน (Lock) โปรตีนให้อยู่ในเยื่อเซลล์ไม่ให้เคลื่อนกลับเข้าไปในไซโตพลาสซึม, เป็นตัวรับพวกไวรัส และเลคติน เป็นต้น

สักษณะโครงสร้างของเยื่อเซลล์ของสิ่งมีชีวิต (Model of Biological Membrane)[๙-๓๙]

แนวความคิดเกี่ยวกับโครงสร้างของเยื่อเซลล์มีผู้เสนอมาเป็นเวลานานจนถึงปัจจุบันนี้ เริ่มมาจากผลงานของ Carl Nägeli ในปี ๑๘๕๕ ที่พบว่า ผิวหน้าของเซลล์นั้นไม่ยอมให้เม็ดสีผ่าน และยังตอบสนองต่อOsmotic Propertiesของเซลล์ ทำให้ขนาดของเซลล์เปลี่ยนแปลงไปตามสิ่งแวดล้อม เนื่องจากเป็นส่วนที่ทึบ มีความหนืด และลักษณะอื่น ๆ ที่ต่างจากส่วนของไซโตพลาสซึม จึงให้ชื่อว่า Plasma Membrane[๓๑]

ในเวลาต่อมา Wilhelm Pfeffer และ de Vries ได้ทำการทดลอง ซึ่งให้ผลสนับสนุนความคิดของ Carl Nägeli

ปี ๑๙๐๒ Bernstein พบว่า ผิวหน้าของเซลล์นั้น มีโครงสร้างที่บาง และยอมให้ Ion บางอย่างผ่าน[๓๑]

งานทางด้านโครงสร้างโมเลกุลในเยื่อเซลล์เริ่มต้นจากผลการทดลองของ Charles Overton ในปี ๑๘๙๕ โดยพบว่า สารที่ละลายในไขมันไม่ว่าจะมีโมเลกุลขนาดใหญ่หรือเล็กสามารถผ่านเยื่อเซลล์ได้ดี จึงได้สรุปว่า เยื่อเซลล์จะต้องมีไขมันเป็นสารประกอบที่สำคัญ

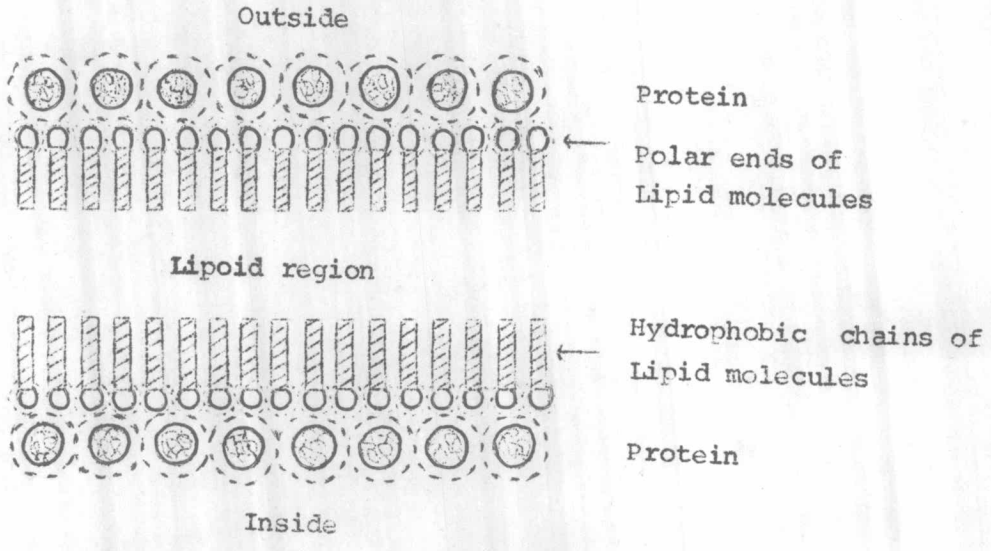
Langmuir และคนอื่น ๆ ก็ได้สนับสนุนที่ว่า เยื่อเซลล์นั้นมีไขมันเป็นส่วนประกอบจากการที่พบว่า เมื่อไขมันเรียงตัวอยู่ในน้ำจะเอาส่วนที่มีประจุรวมกับน้ำ และหันส่วนที่ไม่มีประจุขึ้นสู่อากาศ ซึ่งเชื่อว่ามีลักษณะคล้ายคลึงกับการเรียงตัวของไขมันในเยื่อเซลล์

ปี ๑๙๒๕ Gorter และ Grendel ได้สกัดเอาไขมันออกจากผนังเซลล์เม็ดเลือดแดง แล้วเอามาแผ่กระจายบนน้ำให้มีลักษณะ Monolayer ใน Langmuir Trough พบว่า ปริมาณไขมันนี้เรียงตัวกันโดยมีพื้นที่เป็นสองเท่าของผนังเซลล์เม็ดเลือด

แดง เขาจึงเสนอแนะว่า เยื่อเซลล์จะต้องประกอบด้วยไขมันที่เรียงตัวเป็นสองชั้น โดยเอาส่วนที่ไม่มีประจุหันเข้าหากัน มีลักษณะที่เรียกว่า Bimolecular Lipid Leaflet

Cole, Harvey และ Shapiro พบว่าแรงตึงผิวของเยื่อเซลล์มีค่าประมาณ ๐.๒ dyne/cm. ซึ่งต่ำกว่าแรงตึงผิวของไขมันที่สร้างขึ้นบนน้ำ (ประมาณ ๑๐ dyne/cm.) Danielli และ Harvey กล่าวว่า การที่มีแรงตึงผิวต่ำกว่าของไขมันจะต้องมีสารประกอบชนิดอื่น รวมอยู่ในเยื่อเซลล์ด้วย เมื่อทดลองเอาโปรตีนคลุมชั้นของไขมันด้วย แล้ววัดแรงตึงผิวปรากฏว่าได้ค่าใกล้เคียงกับแรงตึงผิวของเยื่อเซลล์จริง จึงเริ่มมีความคิดว่า มีโปรตีนคลุมส่วนที่มีประจุของไขมันไว้อีกชั้นหนึ่ง[๓๑]

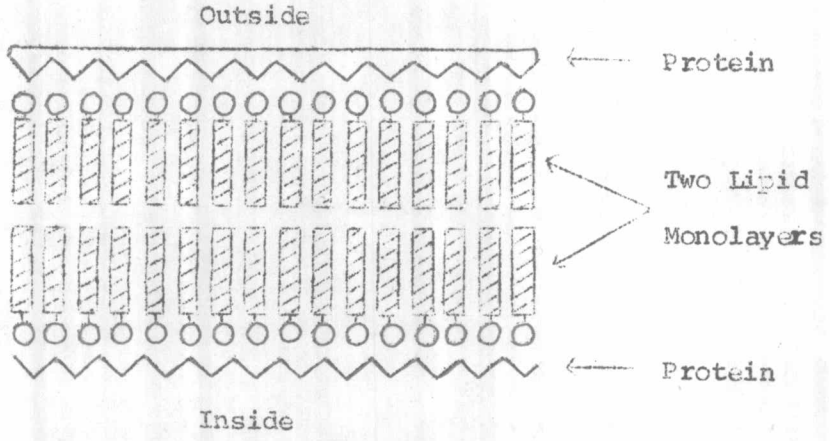
ปี ๑๙๔๕ Danielli และ Davson ได้เสนอโครงสร้างของเยื่อเซลล์ว่าประกอบด้วย โมเลกุลของไขมันเรียงตัวเป็นสองแถวโดยหันส่วนที่ไม่มีประจุเข้าหากัน และหันส่วนที่มีประจุออกด้านนอก แล้วมีโปรตีนที่มีลักษณะกลม (Globular Protein) คลุมทั้งสองด้านของไขมัน ซึ่งเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปในรูปของ Davson - Danielli Model



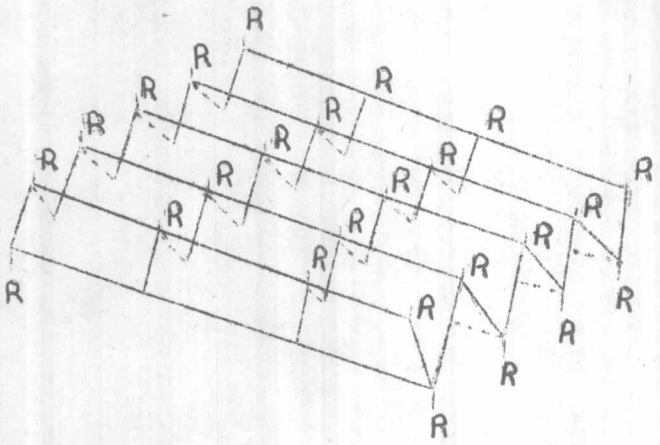
รูปที่ ๕ Davson - Danielli Model[๓๑]

เมื่อศึกษาด้วย Electron Microscopeพบว่า เยื่อเซลล์มีลักษณะเป็นสามชั้น (Three - layered Structure หรือ Trilamellar Structure) มีความหนาประมาณ ๗๕ - ๑๐๐ Å ไขมันที่เป็นแกนกลางจะมีสีจาง ส่วนสีเข้มด้านนอกเป็นโปรตีน และส่วนที่มีประจุของไขมันหนาประมาณ ๒๕ - ๓๐ Å

ปี ๑๙๕๙ J. David Robertson ได้ตั้งสมมุติฐาน "Unit Membrane" ขึ้นมา โดยศึกษาจากเยื่อเซลล์ของ Myelin Sheath ด้วยวิธี X - ray Diffractionและ Electron Microscope พบว่า มีลักษณะคล้ายกับ Davson - Danielli Model ต่างกันตรงที่ว่า โปรตีนใน Unit Membrane นั้น มีลักษณะเป็นแผ่นบาง ๆ (Extended Conformation) และการกระจายของโปรตีนทั้งสองด้านไม่เหมือนกัน กล่าวคือ โปรตีนที่ปกคลุมไขมันด้านนอกเป็น Mucoprotein ส่วนที่ปกคลุมด้านในเป็น Unconjugated Protein อาจรวมรูปแบบของเยื่อเซลล์ทั้งสองแบบเข้าด้วยกันเป็น Davson - Danielli - Robertson Model ซึ่งโปรตีนที่อยู่ด้านนอกจะมีการเรียงตัวเป็น β - Pleated Sheet โดยมีส่วน Ionic Side Chain (R) เกาะกับส่วนที่มีประจุของไขมันและสิ่งแวดล้อมภายนอกเซลล์[๒๖]

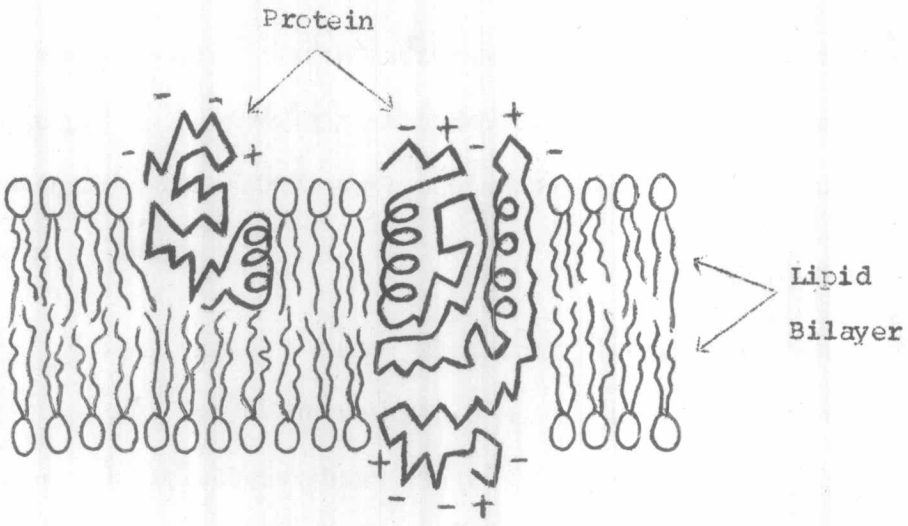


รูปที่ ๖ Robertson's Unit Membrane[๓๑]

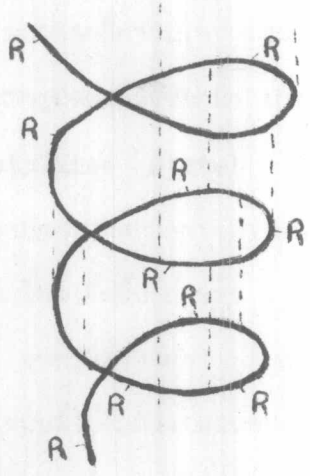


รูปที่ ๗ β - Pleated Sheet Structure ของโปรตีน[๒๖]

ปี ๑๙๖๐ Singer และ Wallach ได้เสนอโครงสร้างของเยื่อเซลล์ในลักษณะ Mosaic Model ขึ้นมา ประกอบด้วยไขมันเรียงตัวเป็นแผ่นคู่ มีโปรตีนแทรกอยู่และเกาะอยู่ตามผิว ส่วนที่มีประจุของทั้งโปรตีนและไขมันจะสัมผัสกับสิ่งแวดล้อม นอกเซลล์ ขณะที่ส่วนที่ไม่มีประจุจะอยู่ด้านในของเยื่อเซลล์ นอกจากนี้ยังมีโปรตีนบางส่วนซึ่งมีลักษณะเป็น Globular Protein แทรกเข้าไปอยู่ในชั้นของไขมันตลอดความหนาทำให้เกิดเป็นทางผ่าน โปรตีนในโครงสร้างแบบนี้จะมีการเรียงตัวแบบ α - Helical Conformation[๒๖]



รูปที่ ๙ The Mosaic Model[๒๖,๒๗]



รูปที่ ๙ α - Helical Conformation ของโปรตีน[๒๖]

หลักฐานที่สำคัญอีกประการหนึ่งที่ทำให้เชื่อว่ามี Globular Protein อยู่ภายในเยื่อเซลล์ได้มาจากการศึกษาทาง Electron Microscope โดยใช้เทคนิคที่เรียกว่า "การกระเทาะให้แตกขณะแข็ง" (Freeze - etching หรือ Freeze - Fracture Electron Microscopy) ทำโดยการเอาเยื่อเซลล์มาแช่แข็งด้วยการใช้ไนโตรเจนเหลว แล้วใช้มีด (Microtome Knife) กระเทาะเยื่อจะแตกออกตามแนวที่เปราะที่สุด เมื่อดูด้วย Electron Microscope จะเห็นได้ว่า แผ่นคู่ของเยื่อเซลล์แยกออกจากกัน เผยให้เห็นก้อนเล็ก ๆ แทรกฝังอยู่ระเกะระกะ ซึ่งมีหลักฐานหลายอย่างที่แสดงให้เห็นว่าก้อนเหล่านั้น คือ Intrinsic Protein นั่นเอง

ปี ๑๙๗๒ Singer และ Nicolson ได้ศึกษารายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับ Mosaic Model และอธิบายในรูป Fluid Mosaic Model โดยกล่าวว่า Globular Protein นั้น อยู่ในลักษณะเหมือนภูเขาน้ำแข็ง (Iceberg) ลอยอยู่ในน้ำทะเล คือส่วนของ Lipid Bilayer โครงสร้างแบบนี้ โมเลกุลของทั้งไขมันและโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบไม่อยู่นิ่งในเยื่อเซลล์ แต่เคลื่อนไหวตลอดเวลาเช่นเดียวกับโมเลกุลของของเหลว ซึ่งการเคลื่อนไหวจะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับส่วนประกอบของไขมันเป็นส่วนใหญ่ ถ้าหากเยื่อเซลล์มีกรดไขมันที่ไม่อิ่มตัวอยู่เป็นส่วนประกอบมาก ความเหลว (Fluidity) ก็จะสูงทั้งไขมัน และโปรตีน จะเคลื่อนที่ได้เร็ว นอกจากนี้ความเหลวและการเคลื่อนที่ของส่วนประกอบของเยื่อเซลล์ยังขึ้นกับอุณหภูมิ เมื่ออุณหภูมิลดลงถึงขีดหนึ่ง เยื่อเซลล์จะเปลี่ยนสภาพจากเหลวมาเป็นผลึก (Gel หรือ Rigid Crystalline State) การเคลื่อนไหวของส่วนประกอบช้าลงไปมากเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น เชื่อว่ามีการทำลายการเกาะกันอย่างอ่อนของไขมันในส่วน Hydrocarbon Chain ทำให้มีการเคลื่อนไหวเพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ จนมีสภาพเป็นของเหลว (Liquid Crystalline State) อุณหภูมิที่เกิดการเปลี่ยนสภาพนี้ (Transition Temperature) จะยิ่งต่ำหากเยื่อเซลล์มีกรดไขมันที่ไม่อิ่มตัวเป็นองค์ประกอบอยู่มาก Cholesterol มีอิทธิพลต่อความเหลวและการเปลี่ยนสภาพเป็นผลึก โดยจะจับกับบริเวณ Polar Head Group ของ Phospholipid หลายตัว ทำให้มีการเคลื่อนที่ช้าลง ขณะเดียวกันก็ทำให้เกิดการตก

ผลึกได้ยากขึ้น เนื่องจากในการตกผลึกนั้น ต้องมีการจัดเรียงตัวของ Phospholipid ต่าง ๆ เสียก่อน ดังนั้น Cholesterol จะทำให้เยื่อเซลล์อยู่ในสภาวะที่เรียกว่า Intermediate Fluid State

การที่ Membrane Lipid ส่วนมากอยู่ในสภาวะ Fluid State จากเทคนิคต่าง ๆ ได้แก่ Nuclear Magnetic Resonance และ Electron Spin Resonance พบว่า โมเลกุลของไขมัน มีการเคลื่อนที่ไปทางด้านข้าง (Lateral Motion) อย่างอิสระ ซึ่งพบว่าการเคลื่อนที่ของ Phospholipid เร็วมาก ประมาณว่ามีการแลกเปลี่ยนกับโมเลกุลข้าง ๆ ในความเร็วประมาณ $๑๐^{๗}$ ครั้ง/วินาที แต่จะมีการเคลื่อนที่แลกเปลี่ยนระหว่างด้านหนึ่งไปอีกด้านหนึ่งของ Lipid Bilayer ที่เรียกว่า Flip - Flop Motion นั้น ช้ามาก ซึ่งช้ากว่าการแลกเปลี่ยนไปทางด้านข้าง ประมาณ $๑๐^{๑๐}$ เท่า ส่วนโมเลกุลของโปรตีนนั้นพบว่ามีการเคลื่อนที่ไปทางด้านข้างของ Intrinsic Protein ใน Lipid Bilayer ซึ่งพบครั้งแรกโดย Frye และ Edidin ในปี ๑๙๗๐ การเคลื่อนที่ของโปรตีนนี้มี Diffusion Coefficient ประมาณ ๒×๑๐^{-๑๐} ตารางเซนติเมตร/วินาที ซึ่งแตกต่างกันไปตามชนิดของเยื่อเซลล์[๒๖] แต่โปรตีนจะไม่มีการเคลื่อนที่แลกเปลี่ยนข้ามเยื่อเซลล์ (Across the Membrane)[๑๑]

004805

ส่วนประกอบของเยื่อเซลล์แต่ละด้านไม่เหมือนกัน เช่น ในเยื่อเซลล์ของเม็ดเลือดแดง ไขมันพวก Phosphatidylcholine และ Sphingomyelin จะมีอยู่ในแผ่นด้านนอกของเยื่อเซลล์เป็นส่วนมาก แต่ Phosphatidylserine และ Phosphatidylethanolamine จะพบอยู่ในแผ่นด้านในเป็นส่วนใหญ่ เป็นต้น มีผลทำให้แผ่นด้านในของเยื่อเซลล์มีประจุลบมากกว่าแผ่นด้านนอกเพราะ Phosphatidylserine เป็นไขมันที่มีประจุลบอยู่สองหน่วยในโมเลกุล ซึ่งมากกว่าประจุบวกอยู่หนึ่งหน่วย ต่างกับ Phospholipid ตัวอื่น ๆ ซึ่งมีประจุลบและประจุบวกอย่างละหนึ่งหน่วยเท่ากัน ที่ Physiological pH.[๙,๑๓] นอกจากนี้ในเยื่อเซลล์ของเซลล์ประสาท ยังมีการกระจายที่ไม่เท่ากันของ Cholesterol[๒๖] โปรตีนก็เช่นเดียวกับไขมัน โปรตีนเปลือกส่วนมาก จะอยู่ด้านในหรือด้านที่ติดกับไซโตพลาสซึม

i 17378035

โปรตีนแก่นก็มีความแตกต่างในแต่ละด้านของเยื่อเซลล์ โปรตีนบางตัวโผล่ออกมาจากด้านใดด้านหนึ่ง บางตัวจากสองด้านแต่คนละส่วนกัน เช่น Glycophorin ของเม็ดเลือดแดง ซึ่งมี Poly peptide chain ส่วนปลายด้านกรดอะมิโนโผล่ออกมาจากด้านนอก และส่วนปลายด้าน Carboxyl โผล่ออกมาจากด้านในของเซลล์ เป็นต้น คาร์โบไฮเดรทซึ่งเป็นองค์ประกอบส่วนน้อยของเยื่อเซลล์ก็มีการกระจายไม่เท่ากัน คือ ส่วนใหญ่จะอยู่บริเวณส่วนนอกของเซลล์ เพื่อทำหน้าที่รับส่งสัญญาณและหน้าที่อื่น ๆ

การที่เยื่อเซลล์รักษาความไม่เท่ากัน ของการกระจายของส่วนประกอบต่าง ๆอยู่ได้ เนื่องจากตรงกลางของแผ่นคู่มีลักษณะ Hydrophobic มาก แต่ส่วนประกอบของเยื่อเซลล์ที่ด้านนอกทั้งสองด้านนั้นมีลักษณะเป็นประจุ ดังนั้นจึงเป็นการยากที่ไขมัน โปรตีน หรือคาร์โบไฮเดรท จะพลิกตัวผ่านส่วนกลางของแผ่นคู่ได้

เยื่อเซลล์มีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับส่วนประกอบของไซโตพลาสซึม ภายใต้เยื่อเซลล์มีโปรตีน ที่ประกอบเป็นสายยาวเรียกว่า Microfilament และ Microtubule ซึ่งจัดเป็น "โครงของเซลล์" (Cytoskeleton) มีหน้าที่รักษาโครงรูปของเซลล์โดยยึดติดกับส่วนประกอบต่าง ๆของเยื่อเซลล์โดยเฉพาะโปรตีน Cytoskeleton นี้ จะเป็นตัวควบคุมการเคลื่อนไหวของโปรตีนหลายตัวที่เป็นองค์ประกอบของเยื่อเซลล์ ซึ่งมีความสำคัญต่อการทำงานของเซลล์บางชนิด และการประกอบเยื่อเซลล์ที่สร้างขึ้นใหม่

แนวความคิดเกี่ยวกับโครงสร้างของเยื่อเซลล์ มีผู้เสนอต่อมาจนถึงในปัจจุบัน แต่ก็ยังยอมรับแนวความคิดเดิมที่ว่า เยื่อเซลล์ประกอบด้วย โมเลกุลของไขมันเรียงตัวเป็นสองชั้น ซึ่งส่วนใหญ่ประกอบด้วย Phospholipid และ Cholesterol ส่วนโปรตีนที่ประกอบเป็นเยื่อเซลล์มีหลายชนิดขึ้นกับชนิดของเยื่อเซลล์นั้น ซึ่งจากการศึกษาด้วย Electron Microscope และ X - ray Diffraction สนับสนุนว่าโปรตีนมีการเรียงตัวในลักษณะคลุมอยู่ด้านนอกของชั้นไขมันทั้งสองด้าน จะทำให้เยื่อเซลล์มีความหนาใกล้เคียงกับเยื่อเซลล์ธรรมชาติมากที่สุด โปรตีนที่คลุมอยู่อาจอยู่ในลักษณะกลม (Globular) หรือเป็นแผ่น

(Lamellar) ก็ได้ ขึ้นอยู่กับชนิดของเยื่อเซลล์ที่มันคลุมอยู่ มีโปรตีนบางส่วนแทรกอยู่ในชั้นของไขมันไปตลอดความหนา ทำให้เกิดเป็นรู หรือช่องทางผ่าน (Protein Pores)

เยื่อเซลล์นอกจากจะเป็นแผ่นที่กั้นระหว่างภายนอก และภายในเซลล์แล้ว ยังมีหน้าที่เป็นตัวควบคุมการผ่านเข้าออกของสารต่าง ๆ เยื่อเซลล์จึงมีความสำคัญในการติดต่อระหว่างเซลล์หรือสิ่งแวดล้อมภายนอก โดยเป็นตัวรับสัญญาณจากเซลล์อื่น หรือภายนอก เพื่อสั่งให้เกิดปฏิกริยาบางอย่างภายในเซลล์หรือเพื่อถ่ายทอดต่อไปยังเซลล์อื่น ๆ[๙,๑๐] ดังนั้นเยื่อเซลล์จึงอาจจะถือได้ว่าเป็นส่วนที่สำคัญที่สุดของสิ่งมีชีวิต ดังที่ Fermandez - Moran กล่าวไว้ในปี ๑๙๗๒[๑๐] เนื่องจากการทำงานส่วนใหญ่ของเซลล์อาศัยเยื่อเซลล์ และเซลล์ส่วนใหญ่ประกอบด้วยเยื่อเซลล์ประมาณ ๔๐ - ๙๐ % ขององค์ประกอบภายในเซลล์ทั้งหมด ซึ่งการทำหน้าที่ต่าง ๆของเยื่อเซลล์ขึ้นกับส่วนประกอบและโครงสร้างภายในเยื่อเซลล์ ถ้าหากโครงสร้างเปลี่ยนไป คุณสมบัติของเยื่อเซลล์ก็จะเปลี่ยนไปด้วย ยาและสารเคมีหลายชนิดพบว่าไปมีปฏิกริยาที่เยื่อเซลล์[๔๐-๔๒] ดังนั้นการศึกษาถึงยาและสารเคมีต่าง ๆ ที่ร่างกายได้รับเข้าไปว่าจะมีผลต่อส่วนประกอบของเยื่อเซลล์อย่างไรบ้างนั้น จึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจมาก เพราะถ้าหากไปมีผลทำให้ลักษณะและโครงสร้างของเยื่อเซลล์ผิดไปจากเดิม อาจจะก่อให้เกิดโรคร้ายแรงบางชนิดได้

การศึกษาเกี่ยวกับเยื่อเซลล์นั้น เป็นการยากลำบากในการที่จะนำเอาเยื่อเซลล์ธรรมชาติมาศึกษาจึงได้มีการคิดสร้างเยื่อเซลล์เทียมขึ้นมาให้มีส่วนประกอบและโครงสร้างใกล้เคียงกับเยื่อเซลล์จริงมากที่สุด แล้วตรวจสอบคุณสมบัติที่ต้องการทราบด้วยวิธีต่าง ๆ ซึ่งผลการศึกษาในเยื่อเซลล์เทียมนี้ เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปแล้วว่าให้ผลใกล้เคียงกับเยื่อเซลล์ธรรมชาติ

การสร้างเยื่อเซลล์เทียมนี้อาศัยความรู้พื้นฐานจากคุณสมบัติของส่วนประกอบและโครงสร้างของเยื่อเซลล์ธรรมชาติ โดยเริ่มจาก ปี ๑๗๖๕ Benjamin Franklin [๔๓] สังเกตพบว่าไขมันนั้นเมื่อตกลงไปบนน้ำ มันจะลอยตัวเป็นฝา (Film) ที่ผิวน้ำ ปี ๑๘๙๐ Lord Rayleigh[๔๓,๔๔] ได้รายงานว่า เมื่อใส่น้ำมันหรือสารพวก Slightly Soluble Oil ลงในน้ำที่สะอาด มันจะกระจายตัวเป็น Film ในลักษณะโมเลกุล

ชั้นเดียว (Monomolecular Layer) ถ้าเราทราบพื้นที่ที่มันลอยตัวอยู่และปริมาตรของน้ำมันที่ใส่ลงไป สามารถนำมาคำนวณความหนาของชั้นน้ำมันที่ลอยตัวอยู่บนผิวน้ำนั้น ได้ว่า เท่ากับความยาวของโมเลกุลของน้ำมันเมื่ออยู่ในลักษณะตั้งฉากต่อผิวหน้า ซึ่ง Film ถูกบีบให้มีพื้นที่น้อยลงจนโมเลกุลอยู่ชิดกัน ถ้ารู้น้ำหนักโมเลกุล และความหนาแน่นของน้ำมันนั้น เราก็จะคาดคะเนพื้นที่หน้าตัดของโมเลกุลนั้นได้ ในเวลาเดียวกัน Miss A. Pockels[๔๔,๔๕] ได้แสดงให้เห็นว่า ทำอย่างไร Film จึงถูกจำกัดขอบเขตได้โดยที่กั้น (Barriers) ถ้าปริมาณน้ำมันที่มีอยู่บนผิวน้ำมีน้อยมากจะไม่มีผลต่อแรงตึงผิว (Surface Tension) แต่แรงตึงผิวจะเริ่มลดลงทันทีเมื่อปริมาณน้ำมันต่อพื้นที่หนึ่งหน่วยเพิ่มขึ้น ถึงจำนวนที่จำกัดไว้ แรงตึงผิวของ Film จะมีการเปลี่ยนแปลงจนกระทั่งจำกัดพื้นที่ประมาณ 20 A^{02} ต่อโมเลกุล เรียกจุดนี้ว่า "Pockels Point" ปี ๑๘๙๙ Lord Rayleigh จึงได้อธิบายเหตุผลที่เกิด Pockels Point ว่าที่พื้นที่นี้ โมเลกุลของสารที่ลอยตัว อยู่ที่ผิวจะสัมผัสซึ่งกันและกัน ซึ่งจะทำให้เกิด Compressive Energyต่อ Film มีผลไปลด Total Free Energy ในการเกิดผิวหน้าใหม่นั่นคือ ไปลดแรงตึงผิวนั่นเอง

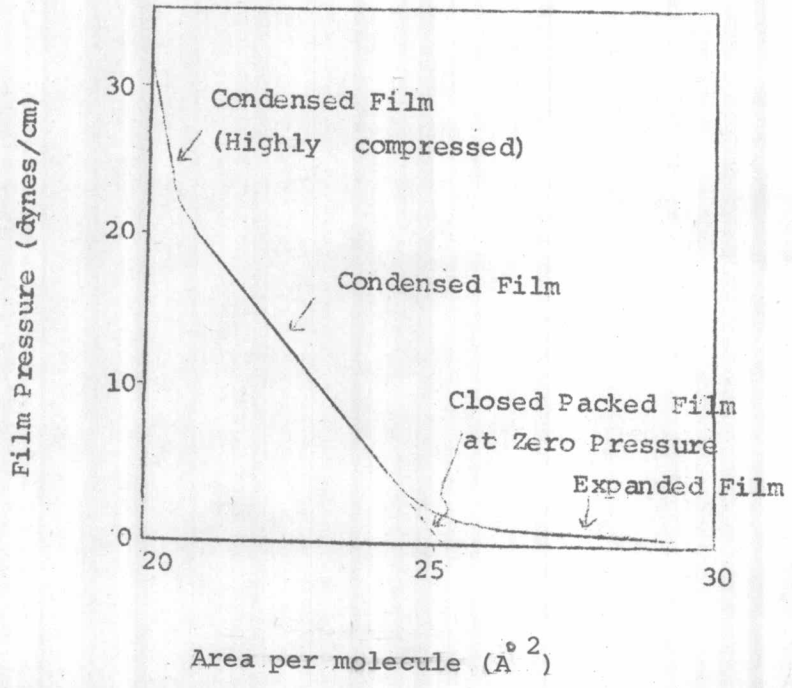
Langmuir, Adam, Harkins และคนอื่น ๆ[๔๓-๔๖] ได้ศึกษาถึงคุณสมบัติของ Film พบว่า เมื่อกระจายไขมันลงบนผิวน้ำ โมเลกุลของไขมันจะเรียงตัวโดยเอาส่วนที่มีประจุจับกับน้ำ และเอาส่วนที่ไม่มีประจุชี้ขึ้นสู่อากาศ การที่ Film มีความคงตัว (Stability) อยู่ได้นั้นเนื่องจากมีการดึงกันด้วย Van Der Waal Interaction ระหว่าง Hydrocarbon Chain และมี Electrostatic Interaction ระหว่าง Polar Head Group ในพื้นที่กว้างโมเลกุลของไขมันจะเรียงตัวหลวม ๆ ชั้นเดียว แต่เมื่อบีบให้พื้นที่ลดลง โมเลกุลของไขมันเหล่านี้จะเรียงตัวมีระเบียบมากขึ้น จนกระทั่งพื้นที่ถูกบีบจนไม่พอที่เรียงตัวอยู่ที่ผิวต่อไป จึงมีผลทำให้ Film แตก ที่จุดนี้โมเลกุลของไขมันบางส่วนจะหลุดเข้าไปใต้ผิวน้ำ ทำให้แรงตึงผิวเพิ่มขึ้นอีก

Langmuir ทำการทดลองโดยใช้เครื่องมือที่เรียกว่า Film Balance วัดแรงตึงผิวที่พื้นที่ผิวต่าง ๆด้วย Ring Tensiometer ต่อหน่วยพื้นที่ของ Film จะได้เป็น

ค่าความดันผิว (Surface Pressure = π) ซึ่งเป็นค่าความแตกต่างระหว่าง แรงตึงผิวของน้ำ (r_o) กับแรงตึงผิวของน้ำเมื่อมีไขมัน(r) [๔๓,๔๔,๔๖,๔๗]

$$\pi = r_o - r$$

ความดันผิวที่พื้นที่ต่าง ๆ ที่วัดได้นำมาเขียนกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ความดันผิวกับพื้นที่ผิวต่อหนึ่งโมเลกุล ผลที่ได้พบว่า เมื่อพื้นที่ผิวกว้างมากกว่า 50 A^{02} ต่อหนึ่งโมเลกุล จะมีความดันผิวน้อยมาก เนื่องจากโมเลกุลของไขมันจะเรียงตัวหลวม ๆในลักษณะที่เรียกว่า Gaseous หรือ Expanded Film เมื่อลดพื้นที่ลงความดันผิวจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว Film จะมีลักษณะเป็น Two Dimensional Condensed Liquid or Solid หรือ Condensed Film จนกระทั่งเมื่อลดพื้นที่ลงจนถึงขีดหนึ่งโมเลกุลของไขมันจะถูกบีบให้อยู่ซ้อนกับโมเลกุลอื่น นั่นคือ Film แตก ที่จุดนี้ความดันผิวจะลดลง

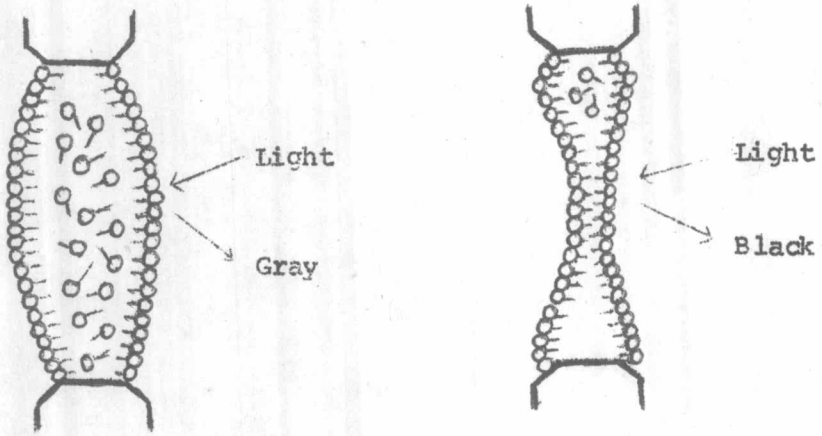


รูปที่ ๑๐ ผลการทดลองของ Langmuir

Film ที่เกิดจาก Unsaturated Fatty Acid จะต้องการพื้นที่ผิวต่อโมเลกุลมากกว่า Saturated Fatty Acid [๔๕] ซึ่งพื้นที่ผิวต่อโมเลกุล ถ้ามีมากจะมีผลทำให้ Permeability ของ Film ที่สร้างขึ้นมากขึ้น เช่นกัน[๒๓]

จากหลักการดังกล่าว จึงได้มีการสร้าง Monomolecular Film ขึ้นจาก Phospholipid ต่าง ๆชนิดกัน และทำให้ Film มีความคงตัว (Stable) มากขึ้น ด้วยการเติม Cholesterol เข้าไปด้วย[๑๕,๓๑] ไขมันที่ใช้ในการเตรียม Artificial Lipid Membrane นี้ อาจจะใช้สารเคมีที่สกัดให้บริสุทธิ์ หรือใช้สารประกอบไขมันที่สกัดจากเซลล์ของสัตว์หรือพืช ไขมันที่ได้นำมาละลายใน Organic Solvent ได้แก่ ส่วนผสมของ Chloroform และ Methanol หรือสารพวก Hydrocarbon อื่น ๆ ซึ่งสารละลายนี้ระเหยได้ง่าย[๒๘,๓๑,๔๓] เมื่อให้ไขมันเรียงตัวบนผิวน้ำแล้วต้องทิ้งไว้ให้ตัวทำละลายที่มีอยู่ระเหยไป จึงจะหาค่าความดันผิว

วิธีการสร้างเยื่อเซลล์เทียมได้มีพัฒนาการมากขึ้นในระยะเวลาต่อมา เพื่อให้ได้โครงสร้างใกล้เคียงกับเยื่อเซลล์ธรรมชาติมากที่สุดในปี ๑๙๖๓ Muller [๑๕,๒๘,๓๑,๔๘] และผู้ร่วมงานได้ใช้วิธีที่เรียกว่า Painting Method สร้างเยื่อเซลล์เทียมแบบ Bimolecular Lipid Leaflet ชนิดที่เรียกว่า Black Lipid Membrane (BLM) ขึ้น โดยสร้างระหว่างทางเปิดของ Polyethelene หรือ Teflon ที่มีขนาด ๐.๕-๕ ตารางมิลลิเมตร แล้วสังเกตการหักเหของแสง เยื่อเซลล์ที่เกิดในตอนแรก จะหนาโดยจะเห็นแสงที่หักเหเป็นสีเทา ต่อมาเมื่อทำให้บางลงจะเห็นแสงเป็นสีดำ ซึ่งจะได้ลักษณะการเรียงตัวของไขมันเป็น Bimolecular Leaflet



Thick Lipid Membrane Black Lipid Membrane

รูปที่ ๑๑ Black Lipid Membrane[๒๘]

BLM ที่สร้างจาก Phospholipid [๑๕,๓๑,๔๘] จะมีแรงตึงผิวประมาณ ๑ dyne/cm. ความหนาของ Film ประมาณ ๗๐ A^{o} มีความต้านทานไฟฟ้า = $10^{6} - 10^{9}$ ohm/cm^{2} มี Water Permeability Coefficient = $0.5 \times 10^{-3} - 1 \times 10^{-2}$ cm/sec. เมื่อเพิ่ม Cholesterol เข้าไปใน Film จะลด Water Permeability ลง โดยไปเพิ่มความหนืด (Viscosity) ของส่วน Hydrocarbon Chain ซึ่งพบว่า Water Permeability ของ Film ชนิดนี้ เท่าๆกับเยื่อเซลล์ธรรมชาติ แต่ความต้านทานไฟฟ้ามีมากกว่า ซึ่งจะทำให้ลดลงได้โดยการเติมโปรตีนลงไปใน Film BLM นี้มี Permeability ต่อ Cation มากกว่า Anion เราสามารถใช้ BLM เป็นตัวแทนในการศึกษาถึงปัญหาของ Natural Membrane Models, Membrane Transport, Conductivities และ Membrane Potentials

เยื่อเซลล์เทียมยังมีการสร้างในรูปแบบอื่น ๆอีก[๓๑] เช่น Thompson และเพื่อนร่วมงาน สร้าง BLM ในลักษณะ Spherical Vesicle Mueller และ Rudin สร้างในลักษณะ Spherules ได้เยื่อเซลล์มีความหนา ๖๐ -๑๐๐ Å Papahadjopoulous และ Milles สร้างในลักษณะ Vesicle ที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางขนาด ๕๐๐ Å ล้อมรอบด้วย One or More Bilayer เป็นต้น

Monomolecular Film เป็นรูปแบบเยื่อเซลล์เทียมที่มีผู้นิยม นำมาศึกษาถึงปฏิกริยาของยาและสารเคมีต่าง ๆ ต่อสารประกอบของเยื่อเซลล์กันอย่างกว้างขวาง เนื่องจากเป็นวิธีที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อนในการทดลองและง่ายในการศึกษาแปลผล[๔๐-๔๒,๔๔] ดังที่ Schulman[๔๐,๔๒] กล่าวว่า รูปแบบนี้ถึงแม้จะไม่ได้เป็นรูปแบบที่แท้จริงของเยื่อเซลล์ธรรมชาติ แต่ก็มีความหมายในการศึกษาถึงระดับโมเลกุล ซึ่งเป็นสารประกอบในเยื่อเซลล์ และสามารถนำผลที่ได้ไปใช้กับเยื่อเซลล์จริงได้

ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกใช้ Monomolecular Film ในการศึกษาถึง การซึมผ่านเยื่อเซลล์เทียมของ Hexamidine ในขนาดความเข้มข้นต่าง ๆที่ใช้เป็นยา Antiseptic และปฏิกริยาของ Hexamidine ที่อาจจะมีต่อส่วนประกอบของเยื่อเซลล์เทียม

<u>วัตถุประสงค์ของการวิจัย</u>

๑. เพื่อศึกษาถึงความสามารถในการซึมผ่านและปฏิกริยาของ Hexamidine ในความเข้มข้น ๐.๑ %, ๐.๒ %, ๑.๐ %, ๑.๕ % และ ๒.๐% ที่มีต่อส่วนประกอบของเยื่อเซลล์เทียม ซึ่งมี pH. ใกล้เคียงกับบริเวณผิวหนัง (pH ~ 5.9) และบริเวณใกล้เคียงผนังหลอดโลหิต (pH.~ 7.4)

๒. เพื่อหาความเข้มข้นของ Hexamidine ที่มีปฏิกริยาต่อส่วนประกอบของเยื่อเซลล์เทียมน้อยที่สุด

<u>ความสำคัญหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้</u>

๑. ทำให้ทราบขนาดความเข้มข้นของ Hexamidine ที่ใช้เป็นยา Antiseptic โดยมีปฏิกริยาหรือผลเสียต่อเยื่อเซลล์เทียมน้อยที่สุด

๒. ทำให้ทราบว่า Hexamidine ในความเข้มข้นต่าง ๆที่ใช้เป็นยา Antiseptic นั้น มีความเข้มข้นขนาดใด ที่อาจมีปฏิกริยาต่อส่วนประกอบส่วนใดของเยื่อเซลล์เทียม

๓. อาจจะเป็นประโยชน์ในการศึกษาขั้นต่อไปว่า ถ้า Hexamidine มีปฏิกริยาต่อเยื่อเซลล์เทียมแล้ว จะทำให้ลักษณะและโครงสร้างของเยื่อเซลล์เทียมผิดปรกติไป อันอาจจะก่อให้เกิดโรคร้ายแรงได้หรือไม่ อย่างไร