

# บทที่ 1

## บทนำ

### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

Quercetin และ naringenin เป็นสาร flavonoids ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มย่อย flavonols และ flavanones ตามลำดับ สามารถพบได้ทั้งในพืช และผลิตภัณฑ์จากพืชหลายชนิด ทั้งที่เป็นอาหาร และพืชสมุนไพร เช่น น้ำองุ่น ไวน์แดง ชา กาแฟ มันฝรั่ง ผักใบเขียว หัวหอม แอปเปิล ส้ม มะนาว มะเขือเทศ เป็นต้น มีการศึกษาเกี่ยวกับคุณสมบัติต่างๆของ flavonoids เช่น ผลการต้านมะเร็ง การต้านการอักเสบ ต้านแบคทีเรีย ต้านเชื้อรา ต้านไวรัส ผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน กำจัดสารอนุมูลอิสระ ลดระดับไขมันในโลหิต ขยายหลอดเลือด ปกป้องการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด ปกป้องหัวใจ รักษาแผลในกระเพาะอาหาร และ ปกป้องตับ เป็นต้น และการที่ยังไม่พบว่ามีพิษต่อตับ อีกทั้งยังมีการศึกษาพบว่าบางชนิดมีฤทธิ์ปกป้องตับ (hepatoprotective effect) เช่น ในการศึกษา *in vivo* ของ Lee และ คณะ (2004) พบว่า naringenin มีฤทธิ์ปกป้องตับและมี anti-fibrogenic effect ในหนูขาวที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการทำลายตับด้วย dimethyl-nitrosamine ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Pari และ Gnanasoundari (2006) ที่พบว่า naringenin มีฤทธิ์ปกป้องตับ โดยสามารถต้านอนุมูลอิสระ และลดการเกิด lipid peroxidation ในตับของหนูขาวที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อตับด้วย oxytetracycline ส่วน Maiti และคณะ (2005) พบว่า quercetin มีฤทธิ์ปกป้องตับของหนูขาวที่ถูกทำให้เกิดพิษด้วยสาร carbon tetrachloride เนื่องจากสามารถเพิ่มสมรรถนะของเอนไซม์หลายชนิดที่เกี่ยวข้องในการกำจัดสารอนุมูลอิสระ

มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า flavonoids หลายชนิดมีผลต่อกระบวนการหายใจของไมโตคอนเดรีย โดยมีผลในการกระตุ้นหรือการยับยั้งกระบวนการหายใจได้แตกต่างกัน อาจเนื่องมาจากการที่ flavonoids มีโครงสร้างที่แตกต่างกันมาก นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการเกิด lipid peroxidation ได้ เช่น การศึกษาของ Dijk และคณะ (2000) ที่พบว่า โครงสร้างทางเคมีของโมเลกุลและคุณสมบัติการละลายของ flavonoids ทำให้การออกฤทธิ์ต่อ membrane มีฤทธิ์ต่อกระบวนการหายใจ (ฤทธิ์ uncoupling) และคุณสมบัติการต้านอนุมูลอิสระของ flavonoids ต่างๆ นั้นแตกต่างกัน ส่วน พรทิพา ตระการรังสี (2547) พบว่า epigallocatechin ซึ่งเป็น flavonoid ที่มีปริมาณมากที่สุดในชาเขียวนั้นมีผลต่อกระบวนการหายใจของไมโตคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาว โดยมีฤทธิ์กระตุ้นการหายใจ(มีฤทธิ์ uncoupling) เมื่อใช้ glutamate + malate เป็นซับสเตรต และสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดส (monoamineoxidase, MAO) ของไมโตคอนเดรียได้ทั้ง MAO-A และ MAO-B ในบางการศึกษาพบว่านอกจาก flavonoids จะมี

คุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) แล้วนั้น ยังสามารถก่อให้เกิดอนุมูลอิสระ หรือเรียกว่าเป็น pro-oxidant ได้อีกด้วย ซึ่งฤทธิ์ในการป้องกันหรือต้านมะเร็งของ flavonoids นั้น อาจเนื่องจากคุณสมบัติในการเป็น pro-oxidant การที่มีผลต่อ mitochondrial membrane potential และ การที่มีผลต่อกระบวนการหายใจของไมโทคอนเดรีย แล้วส่งผลกระทบต่อกระบวนการ apoptosis ของเซลล์ (Galati และ O'Brien, 2004)

ในการวิจัยนี้จึงได้ออกแบบเพื่อศึกษาการออกฤทธิ์ของสารกลุ่ม flavonoids โดยเลือกทำการศึกษาสารในกลุ่ม flavonoids 2 ชนิด คือ quercetin และ naringenin ซึ่งมีโครงสร้างหลักเหมือนกัน แต่มีความแตกต่างกันคือ quercetin มี hydroxyl groups ที่ตำแหน่ง 3,3' แต่ naringenin ไม่มี (รูปที่ 2 และ 3) โดยใช้ไมโทคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาวเป็นต้นแบบของการทดลอง (*in vitro model*) ดูผลของ quercetin และ naringenin ต่อการทำงานของไมโทคอนเดรียในด้านต่างๆ ได้แก่ ผลต่อกระบวนการ oxidative phosphorylation ผลต่อการทำงานของเอนไซม์ ATPase การเกิด lipid peroxidation และ การทำงานของเอนไซม์ MAO โดยข้อมูลที่ได้นั้นสามารถนำมาใช้อธิบายเพิ่มเติมถึงกลไกการออกฤทธิ์ทั้งทางเภสัชวิทยา และ/หรือ พิษวิทยาของสาร flavonoids ทั้งสองชนิดนี้ และอาจจะเปรียบเทียบกับสาร epigallocatechin gallate ซึ่งเป็น flavonoid ชนิดหนึ่งที่ได้มีผู้ทำการศึกษาวิจัยผลต่อไมโทคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาวมาก่อนแล้ว

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

ศึกษาผลของ quercetin และ naringenin ต่อการทำงานของไมโทคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาว

### สมมติฐานของงานวิจัย

quercetin และ naringenin มีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของไมโทคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาว

### ขอบเขตของการวิจัย

1. ศึกษาผลของ quercetin และ naringenin ต่อกระบวนการ oxidative phosphorylation
2. ศึกษาผลของ quercetin และ naringenin ต่อการทำงานของเอนไซม์ ATPase
3. ศึกษาผลของ quercetin และ naringenin ต่อการเกิด lipid peroxidation ในไมโทคอนเดรีย
4. ศึกษาผลของ quercetin และ naringenin ต่อการทำงานของเอนไซม์ monoamine oxidase

### ข้อจำกัดของการวิจัย

ไมโตคอนเดรียที่ใช้ในการวิจัยต้องมีค่า respiratory control index มากกว่า 4

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้ข้อมูลเกี่ยวกับผลของ quercetin และ naringenin ต่อกระบวนการหายใจ, การทำงานของเอนไซม์ ATPase เอนไซม์ monoamine oxidase และ การเกิด lipid peroxidation ของไมโตคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาว ซึ่งสามารถนำมาใช้อธิบายเพิ่มเติมถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ flavonoid ทั้งสองชนิดนี้

### วิธีดำเนินการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (Experimental research) โดยแยกไมโตคอนเดรียจากตับหนูขาว