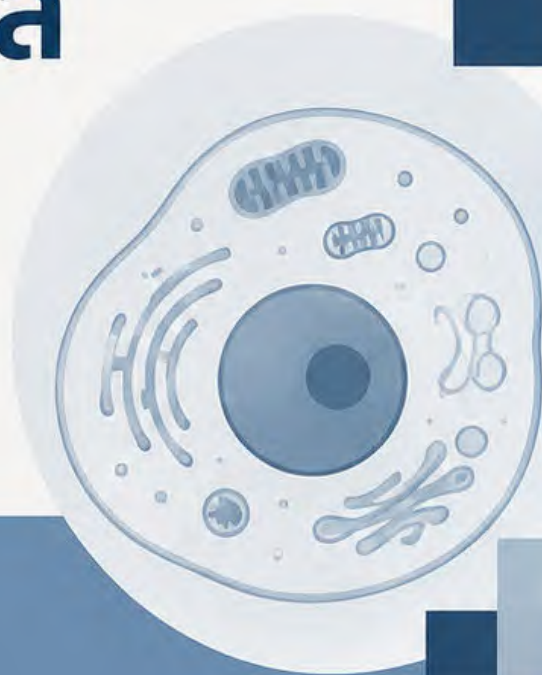


สรุปเนื้อหาเตรียมสอบแพทย์ เล่ม 1



เซลล์: ออร์แกเนลล์ เยื่อหุ้มเซลล์ การลำเลียง และ การแบ่งเซลล์



เขียนโดย

ดร.โสภภาพรรณ แก้วหาญ
(PH.D. เกสัช)

คำนำ (Preface)

"ก้าวแรกของอาชีพแพทย์ คือก้าวที่เต็มไปด้วยความท้าทาย ทั้งในแง่ของปริมาณเนื้อหาที่มหาศาลและความละเอียดอ่อนของชีวิตผู้ป่วย หลายครั้งที่ดิฉันได้ยินลูกศิษย์ถามว่า 'ทำไมต้องเรียนลึกถึงระดับออร์แกเนลล์ หรือกลไกการลำเลียงสารขนาดนี้? ในเมื่อเราก็แค่ต้องจำชื่อโรคและยา'

หากหลักปรัชญาทางการแพทย์ที่ผู้เขียนยึดถือคือ 'แพทย์ที่มองเห็นแค่โรค คือแพทย์ที่รักษาได้เพียงอาการ แต่แพทย์ที่มองเห็นกลไกของเซลล์ คือแพทย์ที่รักษาได้ถึงต้นตอของชีวิต'

หนังสือ 'สรุปเนื้อหาเตรียมสอบแพทย์ เล่ม 1' เล่มนี้ ไม่ได้ถูกเขียนขึ้นเพื่อให้คุณเป็น 'นักท่องจำ' ที่เก่งกาจ แต่ดิฉันเขียนขึ้นเพื่อให้คุณเป็น 'นักคิด' ที่มองเห็นความเชื่อมโยง ดิฉันตั้งใจถอดรหัสความซับซ้อนของชีวเคมีและชีววิทยาเซลล์ออกมาเป็น 'ภาษาของชีวิต' ที่เข้าใจง่าย มีระบบ และเชื่อมโยงไปถึงพยาธิสภาพในทางคลินิกอย่างที่คุณควรจะเป็น

ตลอดการเขียนเล่มนี้ ดิฉันใส่เทคนิคการเรียนรู้ที่ดิฉันได้รวบรวมและพิสูจน์มาแล้วว่าได้ผลจริง ทั้งการวาดภาพ (Dual Coding) การใช้แผนผังความคิด (Concept Mapping) และเทคนิคการจำที่ผสมเข้ากับภาพคลินิก เพื่อให้เนื้อหาเหล่านี้ไม่ได้หยุดอยู่แค่ในความจำระยะสั้น แต่กลายเป็นฐานความรู้ที่ฝังแน่นในทักษะทางวิชาชีพของคุณ

ดิฉันหวังว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็ญญแจสำคัญที่ไขไปสู่ความเข้าใจที่กระจ่างชัด และเป็นเพื่อนร่วมทางที่จะทำให้เส้นทางการเป็นแพทย์ของคุณ 'ง่ายขึ้น' 'สนุกขึ้น' และ 'เปี่ยมด้วยความมั่นใจ' มากขึ้น

มาร่วมเดินทางไปด้วยกันค่ะ... เพราะการเข้าใจเซลล์หนึ่งเซลล์ คือจุดเริ่มต้นของการรักษาคนทั้งคน"

ด้วยความปรารถนาดี

ดร.โสภาพรรณ แก้วหาญ (PH.D. เกสัชฯ)

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgements)

หนังสือ "สรุปรูปเนื้อหาเตรียมสอบแพทย์ เล่ม 1" เล่มนี้ สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยการสนับสนุนและความร่วมมือจากบุคคลหลายท่านที่ดิฉันขอกราบขอบพระคุณไว้ ณ ที่นี้

ขอกราบขอบพระคุณ คณะผู้บริหารและเพื่อนร่วมงาน โครงการจัดตั้งคณะสาธารณสุขและนวัตกรรมการแพทย์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี ที่ให้โอกาสและสนับสนุนการทำงานทางวิชาการมาโดยตลอด ประสพการณ์การสอนและการทำงานร่วมกับทีมบุคลากรทางการแพทย์ในโครงการฯ เป็นแรงบันดาลใจสำคัญที่ทำให้ดิฉันเห็นถึงความจำเป็นในการสรุปรูปเนื้อหาพื้นฐานทางชีววิทยาและชีวเคมี เพื่อส่งต่อความรู้ที่ถูกต้องแก่ผู้ที่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์รุ่นใหม่

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.วัชรินทร์ เมฆลา (ดร.โชค) ที่ปรึกษาผู้ทรงคุณวุฒิและผู้ร่วมจัดทำหนังสือเล่มนี้ สำหรับการวางโครงสร้างเนื้อหา การชี้แนะแนวทางที่ละเอียดคม และการถ่ายทอดเทคนิคการเรียนรู้เชิงลึก คำแนะนำของท่านเป็นดังเข็มทิศที่ช่วยให้หนังสือเล่มนี้มีความแม่นยำและตอบโจทย์การเตรียมตัวสอบอย่างแท้จริง

ขอบคุณ ทีมงาน Sajjajana Publishing และผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่าน ที่ทุ่มเทแรงกายแรงใจในการออกแบบ จัดทำ และเรียบเรียงเนื้อหาให้สมบูรณ์

ขอกราบขอบพระคุณ ครอบครัวของดิฉัน ที่เป็นพลังใจสำคัญและเป็นแรงผลักดันให้ดิฉันมุ่งมั่นสร้างสรรค์ผลงานทางวิชาการชิ้นนี้จนสำเร็จลุล่วง

สุดท้ายนี้ หวังเป็นอย่างยิ่งว่าเนื้อหาในหนังสือเล่มนี้จะเป็นกุญแจสำคัญที่ช่วยเปิดประตูสู่ความสำเร็จให้กับนักศึกษาแพทย์และผู้อ่านทุกท่าน หากมีข้อผิดพลาดประการใด ดิฉันขอรับไว้ด้วยความน้อมรับและยินดีรับฟังทุกคำแนะนำ เพื่อนำไปพัฒนาให้ดียิ่งขึ้นต่อไป

ดร.โสภาพรรณ แก้วหาญ

(PH.D. เกสัชฯ)

อาจารย์ประจำโครงการจัดตั้งคณะสาธารณสุขและนวัตกรรมการแพทย์

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

คำนิยม

"บทเรียนเรื่องเซลล์ ออร์แกเนลล์ และการลำเลียงสาร จัดเป็นเนื้อหาที่มีความซับซ้อนและมีรายละเอียดมหาศาลที่สุดบทหนึ่งในการเรียนเตรียมแพทย์ แต่การที่ดิฉันสามารถทำความเข้าใจในวิชานี้ได้ ไม่ใช่เพราะดิฉันท่องจำได้ดีขึ้น แต่เป็นเพราะดิฉันได้รับ 'แผนที่นำทาง' ที่ถูกต้องจากหนังสือเล่มนี้"

สิ่งที่ทำให้หนังสือของ ดร.โสภณพรณ แก้วหาญ แตกต่างจากตำราทั่วไป คือ 'การมองที่ทะลุปรุโปร่ง' อาจารย์ไม่ได้เพียงแค่รวบรวมเนื้อหา แต่ท่านได้คัดกรองเฉพาะหัวใจสำคัญที่จำเป็นต่อการเข้าใจกลไกโรคทางคลินิก (Clinical Correlation) มาให้แล้ว เทคนิคการจำแบบ Dual Coding ที่อาจารย์ใช้ในเล่ม ช่วยเปลี่ยนเรื่องที่ซับซ้อนอย่างกลไกของ SGLT2 หรือความผิดปกติของ CFTR ให้กลายเป็นภาพที่จดจำง่ายและเข้าใจได้ในทันที

ถ้าเปรียบหนังสือเล่มนี้เป็น 'อาวุธลับ' ที่ช่วยจัดระเบียบความคิด ทำให้ผู้ที่มีฝันอยากเป็นแพทย์ไม่ต้องเสียเวลาหลงทางกับข้อมูลที่ซ้ำซ้อน แต่ละหน้าในเล่มนี้ได้เชื่อมโยงวิทยาศาสตร์พื้นฐานเข้ากับศาสตร์การรักษาได้อย่างแนบกาย ทำให้เราเห็นภาพชัดเจนว่า 'ทำไมเราต้องรู้เรื่องนี้' และ 'เราจะนำไปรักษาชีวิตผู้ป่วยในอนาคตได้อย่างไร'

หากคุณกำลังมองหาหนังสือที่ช่วยให้คุณไม่เพียงแค่สอบผ่าน แต่ต้อง 'เข้าใจ' อย่างถ่องแท้ เพื่อเตรียมตัวก้าวสู่ความเป็นแพทย์ที่เชี่ยวชาญ ดิฉันขอแนะนำหนังสือเล่มนี้เป็นอย่างยิ่ง... เพราะนี่ไม่ใช่แค่ตัวช่วยในการสอบ แต่เป็นกุญแจสำคัญที่จะวางรากฐานความสำเร็จในวิชาชีพแพทย์ของคุณได้อย่างแท้จริง"

วิธีใช้หนังสือเล่มนี้ (How to use this book)

"อ่านให้แตก สรุปให้เป็น 4 ขั้นตอนสู่คะแนนเต็ม"

หนังสือเล่มนี้ไม่ได้ถูกออกแบบมาให้อ่านผ่านตา แต่ถูกสร้างขึ้นมาเพื่อช่วยให้คุณ "ใช้งาน" อย่างมีประสิทธิภาพ เพื่อเปลี่ยนเนื้อหาที่ซับซ้อนให้กลายเป็นความเข้าใจที่ฝังลึก ดิฉันแนะนำให้คุณปฏิบัติตาม 4 ขั้นตอนสำคัญนี้ค่ะ

1. สังเกตสัญลักษณ์... หัวใจแห่งการเรียนรู้ (The Signposts) ในเล่มจะมีกรอบข้อความที่สำคัญ ซึ่งออกแบบมาเพื่อดึงสายตาและย้ำเตือนจุดที่ "ข้อสอบชอบออก"

1.1 Clinical Correlation จุดเชื่อมโยงทางคลินิก สิ่งนี้คือหัวใจที่ทำให้คุณเห็นภาพผู้ป่วยจริงอย่าข้าม! เพราะนี่คือสิ่งที่แยก "ผู้เรียน" ออกจาก "ว่าที่แพทย์"

1.2 Active Recall Box ช่องว่างสำหรับคำถามท้ายบท อย่าเพิ่งแค่อ่านผ่าน ให้ลองปิดคำตอบแล้วตอบด้วยตัวเอง นี่คือการสร้าง Neural Connectivity ที่ดีที่สุด

2. ใช้เทคนิค Dual Coding (วาด + เขียน) อย่าใช้วิธีอ่านเพียงอย่างเดียว หนังสือเล่มนี้มีภาพประกอบที่สรุปกลไกสำคัญไว้แล้ว ให้คุณลอง "วาดซ้ำ" ในสมุดโน้ตส่วนตัว การใช้มือวาดจะสร้าง Visual และ Motor Memory ที่ช่วยให้คุณจดจำเนื้อหาได้นานกว่าการอ่านถึง 2 เท่า

3. กลยุทธ์การทบทวนแบบเว้นระยะ (Spaced Repetition) ดิฉันแนะนำตารางทบทวนที่สรุปไว้ในเล่ม

ครั้งที่ 1 เรียนรู้และทำ Flashcards (Anki หรือทำมือ)

ครั้งที่ 2 ทบทวนหลังผ่านไป 24 ชั่วโมง

ครั้งที่ 3 ทบทวนหลังผ่านไป 1 สัปดาห์

เคล็ดลับ หากคุณตอบคำถามใน Active Recall Box ไม่ได้ ให้ทำเครื่องหมายไว้ แล้วทบทวนเฉพาะจุดนั้นซ้ำในวันรุ่งขึ้น

4. สอนเพื่อเข้าใจ (Feynman Technique) หลังจากจบแต่ละหัวข้อ ให้ลองปิดหนังสือแล้ว "อธิบายเนื้อหา" ออกมาดัง ๆ ให้ตัวเองฟังเหมือนคุณกำลังสอนเพื่อนหรือสอนเด็ก 5 ขวบ ถ้าคุณอธิบายส่วนไหนไม่ได้ นั่นคือ "จุดอ่อน" ที่คุณต้องกลับมาอ่านใหม่

"ความสำเร็จในวิชาชีพแพทย์ ไม่ได้วัดกันว่าคุณอ่านหนังสือกี่เล่ม แต่วัดกันที่ว่า 'หนึ่งเล่มที่คุณอ่าน คุณเข้าใจมันได้ลึกซึ้งเพียงใด' ขอให้หนังสือเล่มนี้เป็นเครื่องมือที่ช่วยให้คุณก้าวไปสู่จุดนั้นได้อย่างมั่นใจค่ะ"

— ดร.โสภาพรรณ แก้วหาญ

สารบัญ

บทที่	หัวข้อย่อย (Subtopics)	หน้า
	ส่วนที่ 1 โครงสร้างและหน้าที่ของเซลล์	
1	องค์ประกอบทางเคมีของสิ่งมีชีวิต	1
	1.1 น้ำ ตัวทำละลายสากลและบทบาทในปฏิกิริยาชีวเคมี	1
	1.2 คาร์โบไฮเดรต โมโนแซ็กคาไรด์ (กลูโคส และ ฟรุกโทส) ไดแซ็กคาไรด์ (ซูโครส และ แล็กโทส) พอลิแซ็กคาไรด์ (แป้ง ไกลโคเจน และ เซลลูโลส)	5
	1.3 ลิพิด ไตรกลีเซอไรด์, ฟอสโฟลิพิด, สเตียรอยด์ (คอเลสเตอรอล, ออร์โมน) ความสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดแข็งและยา statin	10
	1.4 โปรตีน กรดอะมิโน 20 ชนิด (essential vs non-essential) ระดับโครงสร้าง denaturation ตัวอย่างโรคจากการพับผิดปกติ (Alzheimer, cystic fibrosis)	16
	แผนที่เชื่อมโยงความรู้ (concept Mapping) ชีวเคมีทางการแพทย์	30
2	ออร์แกเนลล์และการทำงาน	33
	2.1 นิวเคลียส เยื่อหุ้มนิวเคลียส นิวคลีโอลัส โครมาติน โรคที่เกี่ยวข้อง	34
	2.2 ไรโบโซม โครงสร้าง 80S (ยูคาริโอต) กับ 70S (โพรคาริโอต) ยาปฏิชีวนะ tetracycline และ chloramphenicol ออกฤทธิ์ยับยั้ง	38
	2.3 เอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (ER)	
	RER การสังเคราะห์โปรตีนสำหรับ secretion และ membrane โรค	41
	SER การล้างพิษ (ตับ) การสังเคราะห์ลิพิด และ การเก็บแคลเซียมในกล้ามเนื้อ	
	2.4 กอลจิ ออพพาราตัส (Golgi apparatus) และ โรค I-cell disease (mucopolidosis type II)	45
	2.5 ไลโซโซม (Lysosome) การย่อยสลายภายในเซลล์ autophagy ตารางสรุปโรคสะสม	48
	2.6 เพอร์ออกซิโซม (Peroxisome) การกำจัด H ₂ O ₂ , β -oxidation ของ VLCFA โรค adrenoleukodystrophy	52
	2.7 ไมโทคอนเดรีย (Mitochondria) โครงสร้างสองชั้น ดีเอ็นเอของไมโทคอนเดรีย (mtDNA) โรคถ่ายทอดทางมารดา	55

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หัวข้อย่อย (Subtopics)	หน้า
	2.8 ไซโทสเกเลตัน และโรคผิวหนัง epidermolysis bullosa simplex	59
3	เยื่อหุ้มเซลล์และการขนส่งสาร	69
	3.1 โครงสร้าง fluid mosaic model phospholipid bilayer, cholesterol และ membrane proteins	70
	3.2 การขนส่งแบบไม่ใช้พลังงาน	75
	3.3 การขนส่งแบบใช้พลังงาน	83
	3.4 การขนส่งโมเลกุลใหญ่	94
	3.5 ช่องเชื่อมระหว่างเซลล์	104
4	การแบ่งเซลล์และวัฏจักรเซลล์	124
	4.1 วัฏจักรเซลล์ G ₁ , S, G ₂ และ M phase	125
	4.2 การควบคุมวัฏจักรเซลล์ cyclin, CDK, p53 และ Rb	131
	4.3 ไมโทซิส (Mitosis) prophase, metaphase, anaphase และ telophase	137
	4.4 ไมโอซิส (Meiosis)	144
5	เนื้อเยื่อพื้นฐาน (เชื่อมโยงสู่กายวิภาค)	173
	5.1 เนื้อเยื่อบุผิว (Epithelium) simple กับ stratified, squamous/cuboidal/columnar	173
	5.2 เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Connective tissue) loose, dense, cartilage, bone และ blood	180
	5.3 เนื้อเยื่อกล้ามเนื้อ (Muscle tissue) skeletal, cardiac และ smooth	189
	5.4 เนื้อเยื่อประสาท (Nervous tissue) neuron และ glia	195

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หัวข้อย่อย (Subtopics)	หน้า
ส่วนที่ 2 อณูชีววิทยาและพันธุศาสตร์ (Molecular Biology and Genetics)		
6	โครงสร้าง DNA และ RNA	
	6.1 องค์ประกอบของนิวคลีโอไทด์ น้ำตาล (deoxyribose/ribose), ฟอสเฟต และ เบส	
	6.2 DNA double helix การจับคู่ A-T (2 H-bond), G-C (3 H-bond), antiparallel 5'→3' และ major/minor groove	
	6.3 ประเภทของ RNA mRNA, tRNA, rRNA, microRNA และ lncRNA	
	6.4 การจัดเรียง DNA ในโครโมโซม (eukaryote) histone (H1, H2A, H2B, H3, H4) nucleosome และ heterochromatin กับ euchromatin	
7	การจำลองดีเอ็นเอ	
	7.1 กลไกและเอนไซม์สำคัญ	
	7.2 การซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA repair)	
8	การถอดรหัสและการแปรรูปอาร์เอ็นเอ	
	8.1 การถอดรหัสในยูคาริโอต RNA polymerase II, promoter (TATA box) และ transcription factors (TFIID)	
	8.2 โครงสร้างยีน intron และ exon	
	8.3 การแปรรูปอาร์เอ็นเอ (RNA processing)	
	8.4 ไรโบไซม์ (Ribozyme) และ RNA world hypothesis	
9	การแปลรหัส (Translation) และรหัสพันธุกรรม	
	9.1 โครงสร้าง tRNA และ aminoacyl-tRNA synthetase	
	9.2 ไรโบโซม (30S+50S ใน prokaryote; 40S+60S ใน eukaryote)	
	9.3 ขั้นตอนการแปลรหัส	

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หัวข้อย่อย (Subtopics)	หน้า
9	9.4 รหัสพันธุกรรม (Genetic code) triplet, degenerate และ universal (ยกเว้นไมโทคอนเดรียและบางโปรติสต์) 9.5 ยาปฏิชีวนะที่ยับยั้งการแปลรหัส	
10	การควบคุมการแสดงออกของยีน (Gene Regulation) 10.1 ใน prokaryote lac operon, trp operon (negative และ positive control) 10.2 ใน eukaryote 10.3 Non-coding RNA microRNA และ siRNA	
11	พันธุศาสตร์คลาสสิกและรูปแบบการถ่ายทอด 11.1 กฎของเมนเดล กฎการแยก, กฎการจัดเรียงอิสระ – การทดลองถั่วลันเตา 11.2 รูปแบบการถ่ายทอดในมนุษย์ 11.3 พันธุศาสตร์ที่ไม่เป็นไปตามเมนเดล 11.4 การวิเคราะห์ลำดับวงศ์ตระกูล (Pedigree analysis)	
12	พันธุศาสตร์ประชากรและปัจจัยทางพันธุกรรม 12.1 Hardy-Weinberg equilibrium $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ (เงื่อนไขและ การคำนวณความถี่พาหะ) 12.2 ปัจจัยที่เปลี่ยนแปลงความถี่อัลลีล การกลายพันธุ์ การคัดเลือกโดยธรรมชาติ การอพยพ (gene flow) การเลื่อนลอยทางพันธุกรรม (genetic drift) และ การไม่สุ่มผสมพันธุ์ 12.3 การคำนวณความเสี่ยงในโรคทางพันธุกรรม	
13	เทคโนโลยีพันธุศาสตร์และการประยุกต์ทางการแพทย์ 13.1 PCR (Polymerase Chain Reaction) 13.2 Gel electrophoresis และ restriction enzyme	

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หัวข้อย่อย (Subtopics)	หน้า
13	13.3 การหาลำดับดีเอ็นเอ (DNA sequencing)	
	13.4 CRISPR-Cas9	
	13.5 การบำบัดด้วยยีน (Gene therapy)	
14	อณูชีววิทยาของมะเร็ง (Molecular Oncology)	
	14.1 Proto-oncogene และ oncogene (Ras, Myc, Her2/neu)	
	14.2 Tumor suppressor gene (p53, Rb, APC, BRCA1/BRCA2)	
	14.3 วัฏจักรเซลล์ที่ผิดปกติ	
	14.4 Telomere และ telomerase	
	14.5 หลักการตรวจวินิจฉัยระดับโมเลกุลในมะเร็ง (liquid biopsy และ ctDNA)	

ภาคผนวก

ก	ตารางสรุปโรคทางพันธุกรรมที่สำคัญ
ข	ตารางกลไกยาปฏิชีวนะและยาเคมีบำบัดที่เกี่ยวข้องกับอณูชีววิทยา
ค	สูตรและค่าที่ควรจำสำหรับการคำนวณทางพันธุศาสตร์
ง	แนวข้อสอบท้ายเล่ม (100 ข้อ พร้อมเฉลยและคำอธิบาย)
จ	อภิธานศัพท์ (Glossary) – คำศัพท์สำคัญเรียงตามตัวอักษร

ปลดล็อกพลังแห่งผู้เฒ่า เพราะทุกวินาทีของการเรียน คือลมหายใจของผู้ป่วยในอนาคต

"การเป็นแพทย์ไม่ได้วัดกันที่จำนวนตำราที่คุณอ่านจนจบ แต่วัดกันที่ว่าคุณเข้าใจ 'หัวใจของชีวิต' ที่ซ่อนอยู่ในความทุกข์ของผู้ป่วยได้ลึกซึ้งเพียงใด"

"เมื่อคุณเห็นเพียงแคโรค คุณจะรักษาได้เพียงอาการ แต่เมื่อคุณเห็นถึงกลไกของชีวิตและเซลล์แต่ละเซลล์ คุณจะสามารถรักษาได้ถึงต้นตอของความเป็นมนุษย์"

"อย่าเรียนเพื่อแค่ให้ผ่านการสอบ แต่จงเรียนเพื่อเป็นที่พึ่งสุดท้ายในยามที่ใครสักคนสิ้นหวังที่สุด เพราะเมื่อถึงวันนั้น ความรู้ที่คุณสะสมในวันนี้ คือลมหายใจของผู้ป่วยคนหนึ่งเสมอ"

ดร.โสภภาพรณ แก้วหาญ 24 มิถุนายน 2569

บทที่ 1

องค์ประกอบทางเคมีของสิ่งมีชีวิต

ทำไมเราจึงต้องทำความเข้าใจบทนี้?

ในฐานะผู้ที่แพทย์หรือผู้ที่ศึกษาวิทยาศาสตร์การแพทย์ การเข้าใจเพียงแค่ "ชื่อ" ของโมเลกุลนั้นไม่เพียงพอ แต่คุณต้องเข้าใจ "ภาษาของชีวิต" (Language of Life) ที่ดำเนินอยู่ในทุกอนุของร่างกายมนุษย์ บทที่ 1 นี้เปรียบเสมือนกุญแจดอกแรกที่ไขไปสู่ความเข้าใจว่าร่างกายรักษาสสมดุล (Homeostasis) ไว้ได้อย่างไรผ่านปฏิกิริยาทางเคมีที่เรียบง่ายแต่ทรงพลัง

ความสำคัญต่อการเตรียมตัวเป็นแพทย์

- 1) **การวินิจฉัยที่แม่นยำ** ความเข้าใจในคุณสมบัติของน้ำและอิเล็กโทรไลต์คือพื้นฐานสำคัญที่สุดของการจัดการภาวะสมดุลของเหลวในร่างกาย (Fluid & Electrolyte Balance) ซึ่งเป็นทักษะที่แพทย์ต้องใช้ทุกวันในการดูแลผู้ป่วยวิกฤต (Critical Care)
- 2) **การเข้าใจพยาธิกำเนิด (Pathogenesis)** โรคส่วนใหญ่ที่มนุษย์เผชิญ ไม่ว่าจะเป็นเบาหวาน (จากความผิดปกติของคาร์โบไฮเดรต), หลอดเลือดหัวใจ (จากไขมัน), หรือความผิดปกติทางพันธุกรรม (จากโปรตีนและกรดนิวคลีอิก) ล้วนมีจุดเริ่มต้นจากความผิดปกติในระดับโมเลกุลที่คุณกำลังจะได้เรียนรู้
- 3) **การตัดสินใจทางคลินิก (Clinical Reasoning)** เมื่อคุณเข้าใจกลไกเชิงลึกของโมเลกุล คุณจะ不仅仅แค่ "ท่องจำ" ข้อมูล แต่คุณสามารถ "วิเคราะห์" ได้ว่าทำไมยาชนิดหนึ่งถึงมีผลข้างเคียง หรือทำไมการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยของค่า pH ในเลือดถึงส่งผลร้ายแรงต่อชีวิตผู้ป่วยได้

การปูพื้นฐานที่แข็งแกร่งในบทนี้ จะช่วยให้คุณเปลี่ยนผ่านจากการเป็นเพียง "ผู้เรียน" ไปสู่การเป็น "ผู้มีความเชี่ยวชาญ" ที่สามารถเชื่อมโยงทฤษฎีในห้องเรียนเข้ากับการรักษาผู้ป่วยในชีวิตจริงได้อย่างมีประสิทธิภาพ

1.1 น้ำ ตัวทำลายสายสาและบทบาทในปฏิกิริยาชีวเคมี (dehydration synthesis hydrolysis)

น้ำ (H_2O) เป็นโมเลกุลที่มีขั้ว (polar molecule) เนื่องจากออกซิเจนมีอิเล็กโตรเนกาติวิตีสูงกว่าไฮโดรเจน ส่งผลให้เกิดพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) ระหว่างโมเลกุลน้ำด้วยกันและกับโมเลกุลอื่นที่มีขั้วหรือประจุ

คุณสมบัติที่สำคัญทางการแพทย์

- ✍ ความจุความร้อนจำเพาะสูง ($4.184 \text{ J/g}^\circ\text{C}$) → รักษาอุณหภูมิร่างกายให้คงที่
- ✍ ความร้อนแฝงของการกลายเป็นไอสูง (2260 J/g) → ระเหยเหงื่อช่วยลดอุณหภูมิ
- ✍ เป็นตัวทำละลายที่ดีสำหรับสารมีขั้ว (hydrophilic) และไอออน แต่ไม่ละลายสารไม่มีขั้ว (hydrophobic)
- ✍ ค่า pKa ของน้ำ ≈ 14.0 (ที่ 25°C) ให้ H^+ และ OH^- ในปริมาณน้อยมาก (10^{-7} M)

ปฏิกิริยา dehydration synthesis (condensation)

- ✍ เป็นปฏิกิริยาที่เกิดพันธะโควาเลนต์ระหว่างโมโนเมอร์ 2 ตัว โดยปล่อยน้ำ 1 โมเลกุล
- ✍ เกิดขึ้นในกระบวนการสร้างพอลิเมอร์ทางชีวภาพ พอลิแซ็กคาไรด์ (จากกลูโคส) โปรตีน (จากกรดอะมิโน) และกรดนิวคลีอิก (จากนิวคลีโอไทด์)
- ✍ ต้องใช้พลังงาน (endergonic) และเอนไซม์

ปฏิกิริยา hydrolysis

- ✍ เป็นปฏิกิริยาตรงข้าม ใช้น้ำ 1 โมเลกุลตัดพันธะโควาเลนต์ในพอลิเมอร์
- ✍ เกิดขึ้นในกระบวนการย่อยอาหาร (digestion) โดยเอนไซม์แต่ละชนิด (amylase, protease, nuclease)
- ✍ เป็นปฏิกิริยาคายพลังงาน (exergonic) เล็กน้อย

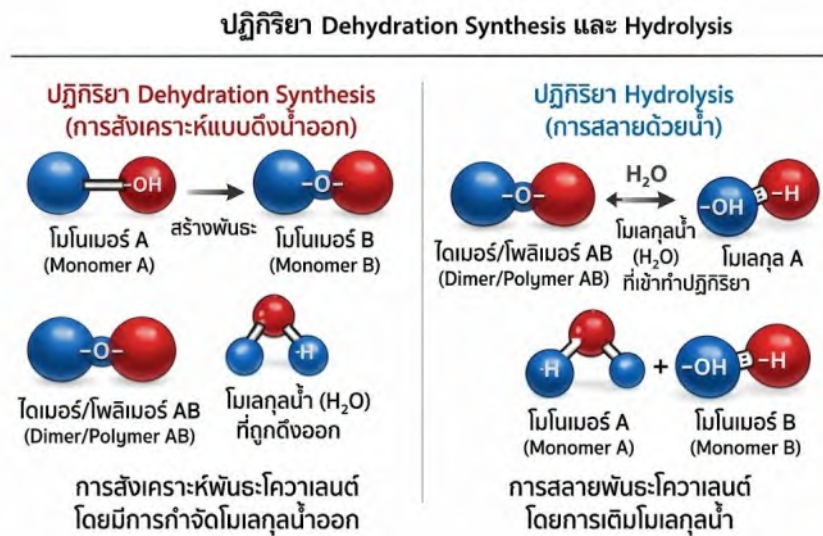
หลักการสังเกต

- (1) สังเกตการเปลี่ยนแปลงพลังงาน ใน dehydration synthesis ต้องให้พลังงาน (ATP) ในขณะที่ hydrolysis ให้พลังงานอิสระเล็กน้อย (ใช้ในร่างกายเพื่อขับเคลื่อนปฏิกิริยาอื่นผ่าน coupling)
- (2) สังเกตทิศทางของน้ำ น้ำถูกปล่อยออกมาเมื่อสร้างพันธะ ถูกใช้เมื่อสลายพันธะ
- (3) สังเกตการเปลี่ยนแปลงค่า pH ปฏิกิริยา hydrolysis ของ ester หรือ amide bond อาจปล่อย H^+ หรือ OH^- ขึ้นกับโครงสร้างสารตั้งต้น

คำถามเพื่อสร้างความเข้าใจเชิงลึก

- (1) เหตุใดผู้ป่วยที่ขาดน้ำ (dehydration) จึงมีความสามารถในการควบคุมอุณหภูมิร่างกายลดลง? ตอบ เพราะน้ำมี heat capacity สูง เมื่อน้ำในร่างกายลด ความสามารถในการดูดซับความร้อนส่วนเกินลดลง)

- (2) หากเอนไซม์ในทางเดินอาหารทำงานในสภาวะที่เป็นกรดหรือด่างแตกต่างกัน ทำไมการย่อยด้วย hydrolysis จึงยังเกิดขึ้นได้? ตอบ เอนไซม์แต่ละชนิดมี optimum pH ที่แตกต่างกัน เช่น pepsin ที่ pH 2.0, trypsin ที่ pH 8.0)
- (3) การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (IV fluid) ที่เป็น hypotonic, isotonic หรือ hypertonic สัมพันธ์กับคุณสมบัติการออสโมซิสของน้ำอย่างไร? ตอบ น้ำเคลื่อนที่ผ่าน semipermeable membrane จากบริเวณที่มี solute concentration ต่ำไปสูง ถ้าให้ hypotonic น้ำจะเข้าสู่เซลล์ ทำให้บวม ถ้า hypertonic น้ำจะออกจากเซลล์ ทำให้เซลล์เหี่ยว)



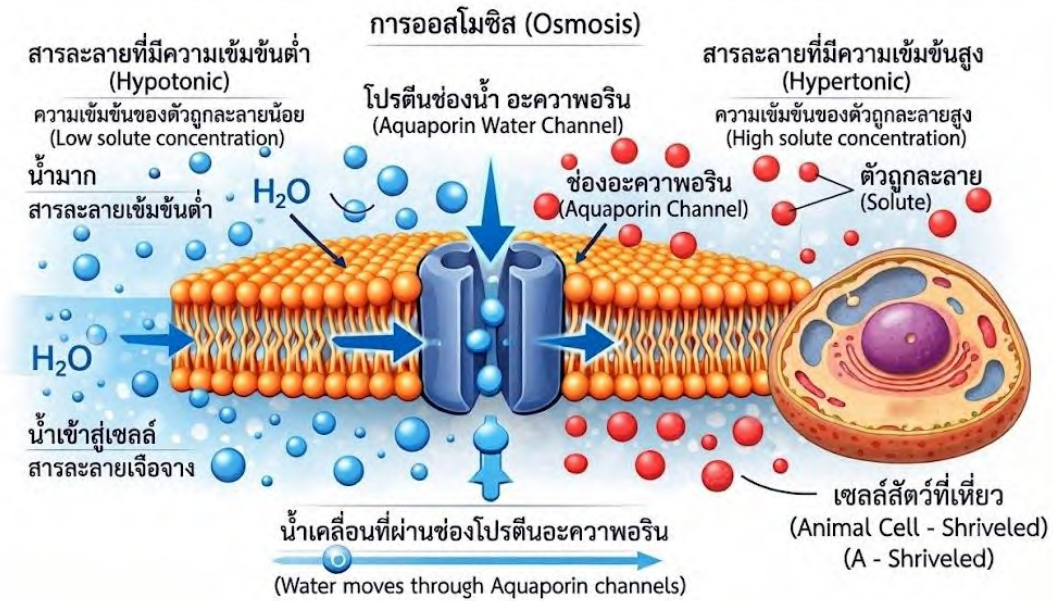
ภาพที่ 1.1 ภาพปฏิกิริยา Dehydration Synthesis และ Hydrolysis ของไดแซ็กคาไรด์

การมองเป็นภาพรวม (Big Picture)

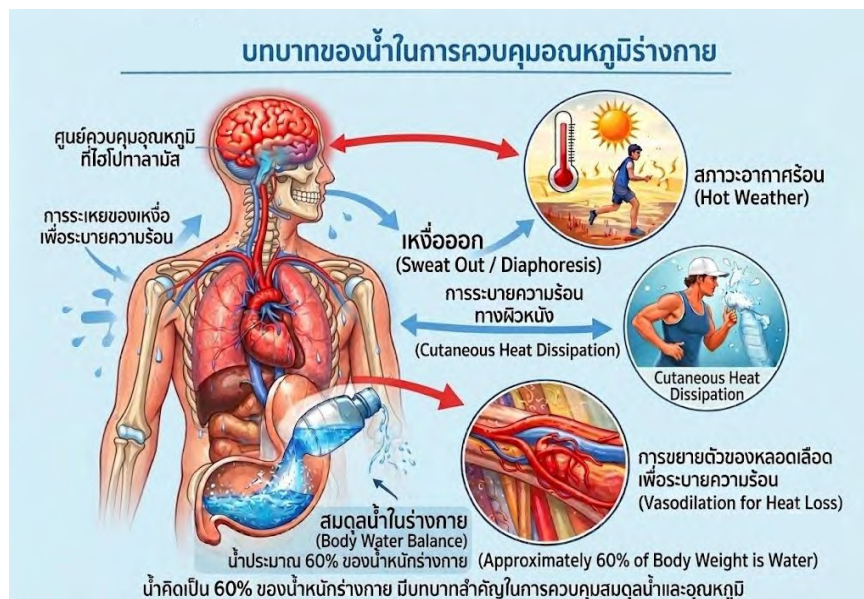
น้ำเป็นศูนย์กลางของปฏิกิริยาเมแทบอลิซึมทั้งหมดในร่างกาย

- การสังเคราะห์โปรตีน ไกลโคเจน DNA/RNA ต้องใช้ dehydration synthesis
- การย่อยอาหารและการสลายสารในเซลล์ (catabolism) ต้องใช้ hydrolysis
- ความสมดุลของน้ำในร่างกาย (fluid balance) ควบคุมโดยระบบ renin-angiotensin-aldosterone, ADH และ thirst center
- ความผิดปกติของสมดุลน้ำนำไปสู่ภาวะ hyponatremia hypernatremia edema, หรือภาวะช็อกจาก hypovolemia

การเคลื่อนที่ของน้ำผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (Water Transport Across Cell Membrane)



ภาพที่ 1.2 การเคลื่อนที่ของน้ำผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ในภาวะ isotonic hypotonic และ hypertonic



ภาพที่ 1.3 บทบาทของน้ำในการควบคุมอุณหภูมิร่างกายผ่านเหงื่อ

1.2 คาร์โบไฮเดรต โมโนแซ็กคาไรด์ (กลูโคส และ ฟรุกโตส) ไดแซ็กคาไรด์ (ซูโครส และแล็กโทส) พอลิแซ็กคาไรด์ (แป้ง ไกลโคเจน และเซลลูโลส) การย่อยและการดูดซึมในทางการแพทย์

โมโนแซ็กคาไรด์ (Monosaccharides) สูตรทั่วไปคือ $(CH_2O)_n$, $n=3-7$

กลูโคส (Glucose; $C_6H_{12}O_6$)

- ✍ อัลโดเฮกโซส (aldose) มีหมู่อัลดีไฮด์ที่ C1
- ✍ ในสารละลายอยู่ในรูป cyclic pyranose (60% alpha-anomer และ 40% beta-anomer ที่สมดุล)
- ✍ ค่า specific rotation $[\alpha]_D^{20} = +52.7^\circ$ (mutarotation)
- ✍ ความเข้มข้นปกติในเลือด fasting 70-100 mg/dL (3.9-5.6 mmol/L)
- ✍ ถูกขนส่งเข้าสู่เซลล์ผ่าน GLUT (facilitated diffusion, GLUT1-14) หรือ SGLT (secondary active transport ในไตและลำไส้)

ฟรุกโตส (Fructose; $C_6H_{12}O_6$)

- ✍ คีโตเฮกโซส (ketose) มีหมู่คีโตนที่ C2
- ✍ หวานที่สุด (sweetness index 1.7 เทียบกับ glucose 0.7)
- ✍ ถูกเผาผลาญที่ตับเป็นหลัก (fructokinase $\rightarrow$ fructose-1-phosphate $\rightarrow$ DHAP + glyceraldehyde)

ไดแซ็กคาไรด์ (Disaccharides) – โมโนแซ็กคาไรด์ 2 ตัวจับกันด้วย glycosidic bond

ชื่อ	องค์ประกอบ	พันธะ	เอนไซม์ย่อย	ความหวาน
ซูโครส (sucrose)	กลูโคส + ฟรุกโตส	α -1, β -2	sucrase (isomaltase)	1.0
แล็กโทส (lactose)	กาแลกโทส + กลูโคส	β -1,4	lactase (β -galactosidase)	0.2
มอลโทส (maltose)	กลูโคส + กลูโคส	α -1,4	maltase (α -glucosidase)	0.3

พอลิแซ็กคาไรด์ (Polysaccharides)

ชื่อ	องค์ประกอบ	พันธะ	การแตกกิ่ง	หน้าที่	การย่อยโดยมนุษย์
แป้ง (starch)	D-กลูโคส	α -1,4 (amylose) + α -1,6 (amylopectin, 5% branch)	กิ่งทุก 25-30 หน่วย	พลังงานสะสมในพืช	ย่อยได้ (α -amylase)
ไกลโคเจน (glycogen)	D-กลูโคส	α -1,4 + α -1,6 (10% branch)	กิ่งทุก 8-12 หน่วย	พลังงานสะสมในสัตว์ (ตับ 100g, กล้ามเนื้อ 400g)	ย่อยได้
เซลลูโลส (cellulose)	D-กลูโคส	β -1,4	ไม่มีกิ่ง	โครงสร้างพืช (ผนังเซลล์)	มนุษย์ย่อยไม่ได้ (ขาด cellulase)

การย่อยและการดูดซึม (Digestion & Absorption)

- (1) ในปาก salivary α -amylase (ptyalin, optimum pH 6.7-7.0) ย่อย starch เป็น maltose + maltotriose + limit dextrin (ย่อยได้ส่วนหนึ่ง ~5-10% ก่อนถึงกระเพาะ)
- (2) ในกระเพาะ pH 1.5-3.5 ยับยั้ง amylase (degradation)
- (3) ในลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) pancreatic α -amylase (pH 7.1) ย่อย starch ต่อเป็น oligosaccharide
- (4) ที่ brush border (enterocyte)
 - α -glucosidase (maltase) maltose $\rightarrow$ 2 glucose
 - α -dextrinase limit dextrin $\rightarrow$ glucose
 - Sucrase sucrose $\rightarrow$ glucose + fructose
 - Lactase lactose $\rightarrow$ glucose + galactose

(5) การดูดซึมเข้าสู่ enterocyte

- Glucose และ galactose ผ่าน SGLT1 (Na^+ - glucose cotransporter) ที่ apical membrane
- Fructose ผ่าน GLUT5 (facilitated diffusion)
- ออกจาก enterocyte เข้าสู่ bloodstream ผ่าน GLUT2 (basolateral membrane)

ประเด็นทางการแพทย์ที่สำคัญ

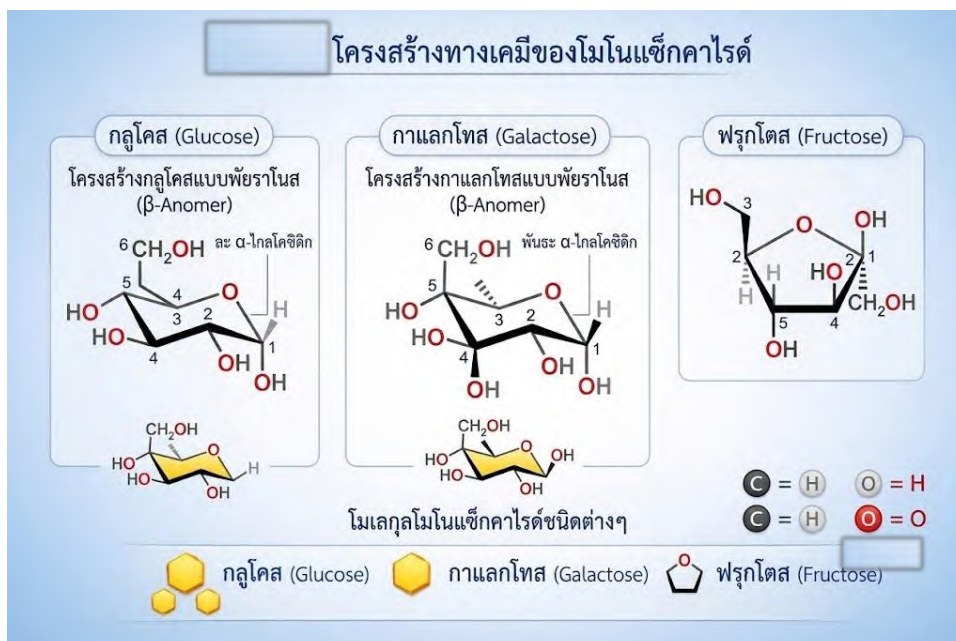
- ✗ **Lactose intolerance** ขาด lactase พบ 65% ของประชากรโลก อาการท้องอืด ท้องเสีย หลังดื่มนม (osmotic diarrhea)
- ✗ **Diabetes mellitus** hyperglycemia → glucose ในปัสสาวะ (glucosuria) เมื่อ blood glucose >180 mg/dL (renal threshold for glucose)
- ✗ **Glycogen storage diseases (GSD)** โรคทางพันธุกรรมที่ขาดเอนไซม์ในเมแทบอลิซึมไกลโคเจน (เช่น von Gierke disease type I ขาด glucose-6-phosphatase)
- ✗ **Starch** การทดสอบ iodine test (สีน้ำเงิน-ดำสำหรับ amylose, น้ำตาลแดงสำหรับ amylopectin)

หลักการสังเกต

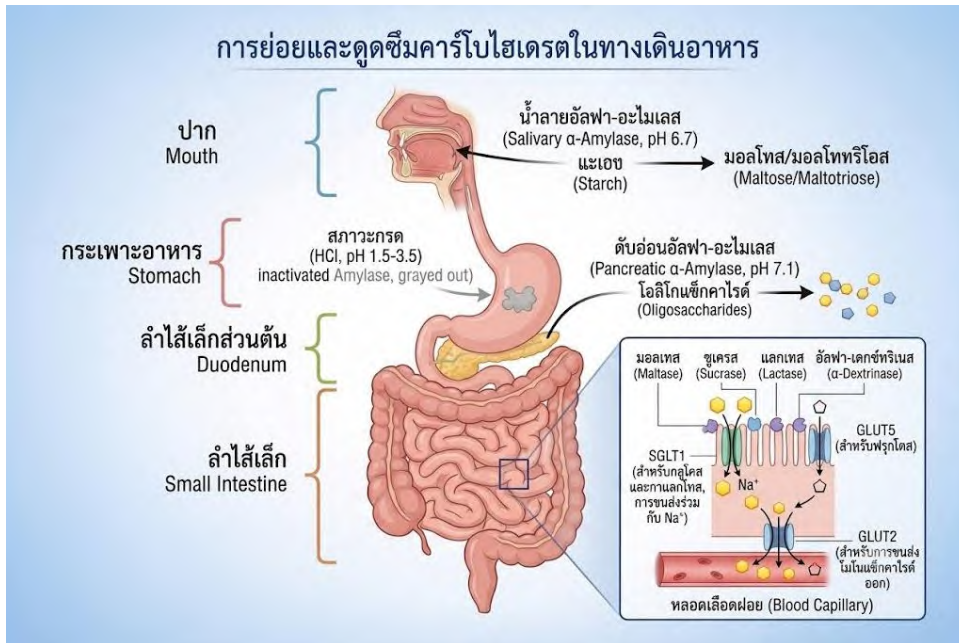
- (1) สังเกตการเปลี่ยนสีของสารละลายกับ iodine แบ่งให้สีน้ำเงิน-ดำ (complex iodine - amylose helices) ไกลโคเจนให้สีน้ำตาลแดง cellulose ไม่ติดสี
- (2) สังเกตการหมุนระนาบแสงโพลาไรซ์ Glucose mutarotation (α form $[\alpha]_D +112^\circ$ → equilibrium $+52.7^\circ$, β form $+18.7^\circ$)
- (3) สังเกตปฏิกิริยา Benedict's หรือ Fehling's (ทดสอบน้ำตาลรีดิวซ์) Monosaccharide และ disaccharide ที่มี hemiacetal อิสระ (lactose, maltose) ให้ positive; sucrose (ไม่มี hemiacetal อิสระ) ให้ negative เว้นแต่ถูก hydrolysis ก่อน
- (4) สังเกตอาการทางคลินิก ท้องอืด หลังดื่มนม → นึกถึง lactose intolerance; polyuria, polydipsia → นึกถึง diabetes mellitus

คำถามเพื่อสร้างความเข้าใจเชิงลึก

1. ทำไมน้ำตาลฟรุกโตสถึงมีค่า glycemic index ต่ำกว่ากลูโคส ทั้งที่มีความหวานสูงกว่า? ตอบ ฟรุกโตสถูกดูดซึมผ่าน GLUT5 และถูกเผาผลาญที่ตับเป็นหลัก ไม่กระตุ้น insulin โดยตรง ไม่ผ่าน phosphofructokinase regulatory step)
2. หากผู้ป่วยขาดเอนไซม์ sucrase-isomaltase จะเกิดอะไรขึ้นเมื่อรับประทาน sucrose? และการรักษาทำอย่างไร? ตอบ sucrose ไม่ถูกย่อย $\rightarrow$ osmotic diarrhea ท้องอืด gas (จาก fermentation โดย gut bacteria) รักษาโดยงด sucrose ให้ enzyme replacement หรือใช้ dietary restriction)
3. เหตุใดเซลลูโลสถึงมีประโยชน์ในฐานะ dietary fiber แม้ว่ามนุษย์จะย่อยไม่ได้? ตอบ เพิ่ม bulk ในอุจจาระ กระตุ้น peristalsis ลดการดูดซึม cholesterol ป้องกัน constipation และ diverticulosis; gut bacteria ย่อยบางส่วนเป็น SCFA (acetate propionate butyrate))
4. ในการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) เหตุใดจึงแนะนำน้ำผลไม้หรือกลูโคส เม็ดมากกว่าน้ำตาลทราย (sucrose)? ตอบ กลูโคสดูดซึมได้โดยไม่ต้องย่อย เร็วกว่า sucrose ที่ต้องผ่าน sucrase ก่อน)
5. ความแตกต่างระหว่างโครงสร้าง glycogen และ starch มีความสำคัญต่อการสะสมพลังงานอย่างไร? ตอบ glycogen มี branching มากกว่า (ทุก 8-12 หน่วย เทียบกับ ทุก 25-30 หน่วย) ทำให้มี terminal glucose molecule มากกว่า $\rightarrow$ สามารถ mobilize glucose ได้เร็วกว่า เหมาะกับการตอบสนองต่อระดับน้ำตาลที่เปลี่ยนแปลงเร็ว)



ภาพที่ 1.4 โครงสร้างทางเคมีของโมโนแซ็กคาไรด์ 3 ชนิด กลูโคส กาแลกโทส และฟรุกโตส



ภาพที่ 1.5 การย่อยและการดูดซึมคาร์โบไฮเดรตในทางเดินอาหาร



ภาพที่ 1.6 โครงสร้างไกลโคเจนและกิ่งก้าน (glycogen branching)

การมองเป็นภาพรวมของเนื้อหาหัวข้อ 1.2

คาร์โบไฮเดรตเป็นแหล่งพลังงานหลักของร่างกาย

🔥 กลูโคสเป็น fuel ที่สมอง (ใช้ ~120 g/วัน) และ RBC (ใช้ ~30 g/วัน)

- 💡 การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดโดย insulin ($\downarrow$ glucose), glucagon ($\uparrow$ glucose), epinephrine ($\uparrow$ glucose), cortisol ($\uparrow$ glucose)
- 💡 การดูดซึมผิดปกติ (malabsorption) $\rightarrow$ osmotic diarrhea, malnutrition
- 💡 โรค metabolic syndrome, type 2 diabetes เกี่ยวข้องกับการดื้อ insulin และ carbohydrate metabolism
- 💡 Glycosylated hemoglobin (HbA1c) ใช้ติดตามการควบคุมน้ำตาลเฉลี่ย 3 เดือน (ปกติ $< 5.7\%$, prediabetes $5.7-6.4\%$, diabetes $\geq 6.5\%$)

1.3 ลิพิด ไตรกลีเซอไรด์ ฟอสโฟลิพิด สเตียรอยด์ (คอเลสเตอรอล และ ฮอรัโมน) ความสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดแข็งและยา statin

ลิพิด (Lipids) คือสารชีวโมเลกุลที่ไม่ละลายน้ำ (hydrophobic) แต่ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ (เช่น ether chloroform และ benzene)

1) ไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride หรือ triacylglycerol)

- 👤 โครงสร้าง glycerol ($C_3H_8O_3$) + กรดไขมัน 3 ตัว (ester bond)
- 👤 กรดไขมัน (fatty acid)
 - ✖ Saturated (ไม่มี $C=C$) palmitic acid (C_{16}) และ stearic acid (C_{18})
 - ✖ Monounsaturated (1 $C=C$) oleic acid ($C_{18:1}$)
 - ✖ Polyunsaturated (≥ 2 $C=C$) linoleic acid ($C_{18:2}$) และ α -linolenic acid ($C_{18:3}$)
 - ✖ Essential fatty acid linoleic acid (omega-6) และ α -linolenic acid (omega-3) – ร่างกายสร้างไม่ได้
- 👤 หน้าที่ พลังงานสะสมหลัก (9 kcal/g) ให้ความร้อน ป้องกันแรงกระแทก
- 👤 การขนส่งในเลือด อยู่ใน lipoprotein particles (chylomicron VLDL IDL LDL และ HDL)

2) ฟอสโฟลิพิด (Phospholipid)

👤 โครงสร้าง glycerol + กรดไขมัน 2 ตัว (C1, C2) + phosphate group ที่ C3 + head group (choline, serine, ethanolamine, inositol)

👤 ชนิดหลัก

- ✗ Phosphatidylcholine (lecithin) – ส่วนใหญ่ในเยื่อหุ้มเซลล์ surfactant ในปอด
- ✗ Phosphatidylserine – มีประจุลบ มี role ใน apoptosis signaling
- ✗ Phosphatidylethanolamine
- ✗ Sphingomyelin (มี sphingosine แทน glycerol) – ใน myelin sheath

👤 หน้าที่ เป็น structural component ของเยื่อหุ้มเซลล์ (lipid bilayer) สารสื่อสัญญาณ (second messenger เช่น IP3 และ DAG)

3) สเตียรอยด์ (Steroids)

มีโครงสร้างพื้นฐาน cyclopentanoperhydrophenanthrene (4 วง A,B,C,D)
คอเลสเตอรอล (Cholesterol, $C_{27}H_{46}O$)

- ✗ เป็น steroid alcohol (มี OH ที่ C3)
- ✗ สังเคราะห์ในตับ (~1 g/วัน) และได้รับจากอาหาร (~0.3 g/วัน)
- ✗ หน้าที่ ส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ (ควบคุม fluidity) precursor ของ bile acid vitamin D และ steroid hormones
- ✗ การขนส่ง LDL (deliver cholesterol to tissue) และ HDL (reverse cholesterol transport กลับตับเพื่อกำจัด)

ฮอร์โมนสเตียรอยด์ (Steroid hormones)

- 👤 **Glucocorticoid (cortisol)** สร้างที่ adrenal cortex (zona fasciculata) ควบคุม metabolism และ immune response
- 👤 **Mineralocorticoid (aldosterone)** สร้างที่ adrenal cortex (zona glomerulosa) ควบคุม Na^+/K^+ balance
- 👤 **Sex hormone** estrogen, progesterone, testosterone – สร้างที่ gonad และ adrenal cortex (zona reticularis)

ความสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดแข็ง (Atherosclerosis)

-  กลไก LDL oxidation ใน intima ของหลอดเลือด → กระตุ้น macrophage ให้กลายเป็น foam cell (กิน oxidized LDL ผ่าน scavenger receptor) → สะสมเป็น fatty streak → smooth muscle cell proliferation → fibrous cap → plaque rupture → thrombosis (MI และ stroke)
-  ปัจจัยเสี่ยง high LDL (>130 mg/dL) low HDL (<40 mg/dL ในชาย <50 mg/dL ในหญิง) hypertension smoking diabetes และ family history
-  การวัด lipid profile Total cholesterol (<200 mg/dL desirable) LDL (<100 optimal <70 high risk) HDL (>60 protective) และ triglyceride (<150 normal)

ยา Statin (HMG-CoA reductase inhibitors)

-  กลไก ยับยั้ง HMG-CoA reductase ซึ่งเป็น rate-limiting enzyme ใน cholesterol synthesis (mevalonate pathway)
-  ตัวยา atorvastatin simvastatin rosuvastatin และ pravastatin
-  ผล ↓ LDL 20-55% ↓ TG 10-20% และ ↑ HDL 5-10%
-  ผลข้างเคียง myalgia elevated liver enzyme (ALT/AST) และ rhabdomyolysis (rare)
-  การใช้ primary prevention (risk factors), secondary prevention (existing CVD)

หลักการสังเกต

- (1) สังเกตการละลาย Lipids ไม่ละลายน้ำ (เมื่อผสมน้ำจะแยกชั้นหรือเกิด emulsion)
- (2) สังเกต Sudan stain Sudan III Sudan IV Oil Red O จะย้อม lipid เป็นสีส้ม/แดงในเนื้อเยื่อ
- (3) สังเกตการเกิด soap triglyceride + strong base (NaOH) → glycerol + fatty acid salt (soap) – saponification reaction
- (4) สังเกตความไม่อิ่มตัว (unsaturation) กรดไขมันไม่อิ่มตัวจะมีจุดหลอมเหลวต่ำกว่า (เป็นของเหลวที่อุณหภูมิห้อง) และทำปฏิกิริยากับ iodine (iodine number)
- (5) สังเกต lipid profile ในเลือด ค่า LDL HDL และ TG จาก serum chemistry

คำถามเพื่อสร้างความเข้าใจเชิงลึก

(1) เหตุใด phospholipid จึงสามารถสร้าง lipid bilayer ได้?

ตอบ เพราะเป็น amphipathic molecule – หัวที่มีประจุ (hydrophilic) ชอบน้ำ ทางที่เป็นกรดไขมัน (hydrophobic) ไม่ชอบน้ำ → จัดเรียงตัวเป็น bilayer ใน aqueous environment โดยหางซ่อนอยู่ด้านใน หัวหันออกด้านนอก)

(2) ในการเกิด atherosclerosis ทำไม LDL oxidation จึงเป็นขั้นตอนสำคัญ?

ตอบ native LDL ไม่ถูก macrophage รับรู้ผ่าน LDL receptor (ซึ่งถูก downregulate เมื่อมี cholesterol สูง) แต่ oxidized LDL ถูก phagocytose ผ่าน scavenger receptor (CD36, SR-A) ซึ่งไม่มี feedback control ทำให้ macrophage สะสม cholesterol กลายเป็น foam cell)

(3) ยา statin นอกจากลด cholesterol แล้ว ยังมี pleiotropic effects อะไรบ้าง?

ตอบ เพิ่ม nitric oxide (NO) ลด inflammation (↓CRP) ลด thrombus formation, เสถียร plaque – กลไกผ่านการยับยั้ง isoprenylation ของ protein ส่งสัญญาณ เช่น Rho และ Rac)

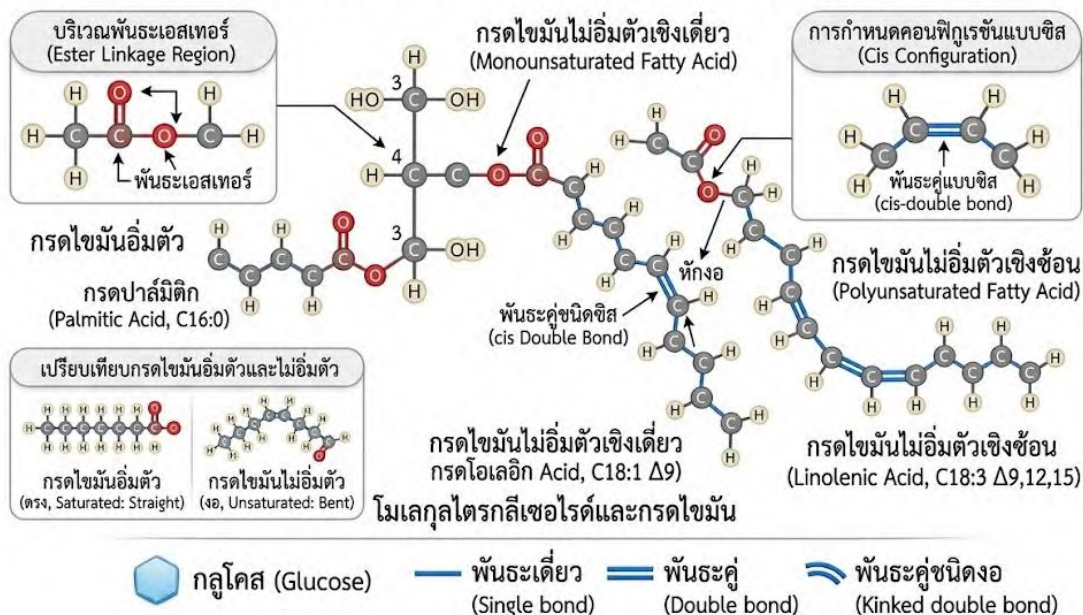
(4) เหตุใด HDL จึงถูกเรียกว่า "good cholesterol"?

ตอบ HDL รับ cholesterol จาก peripheral tissue (รวมถึง foam cell ใน plaque) ผ่าน ABCA1 transporter แล้วนำกลับไปตับเพื่อกำจัดทางน้ำดีหรือสร้างใหม่ (reverse cholesterol transport) และยังมี antioxidant anti-inflammatory properties)

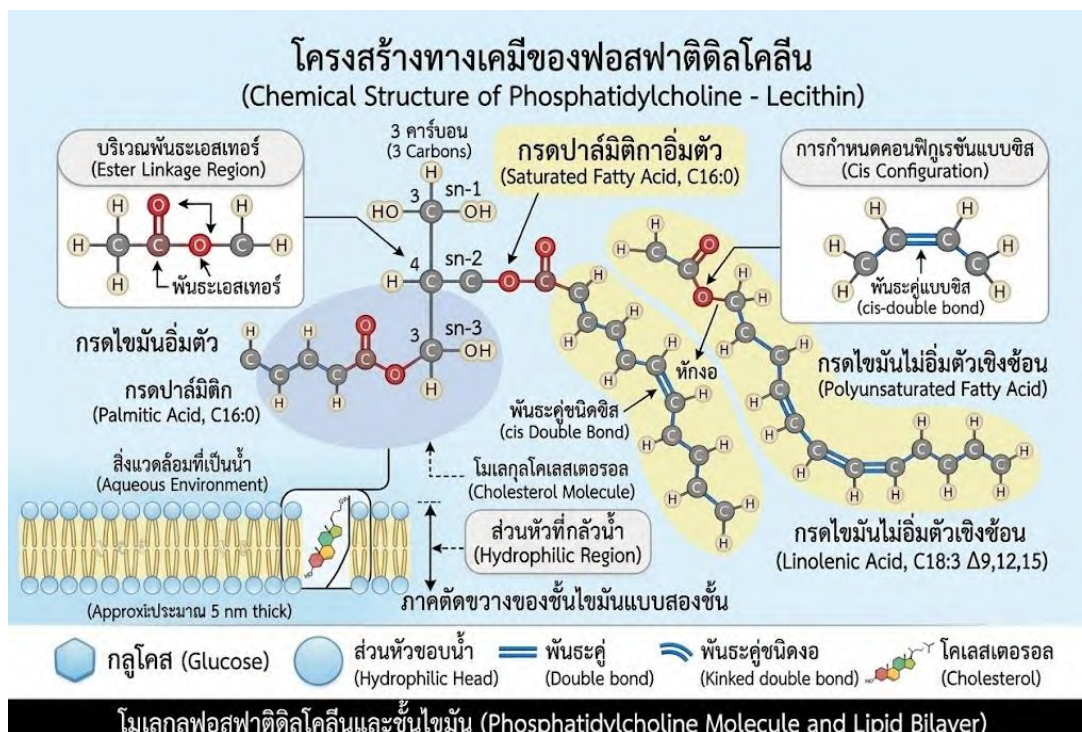
(5) หากผู้ป่วยขาด pancreatic lipase (จากการผ่าตัดหรือโรค) จะมีอาการอย่างไร?

ตอบ steatorrhea – อุจจาระลอย มันทว มีกลิ่นเหม็น เนื่องจากไขมันไม่ถูกย่อย (triglyceride → monoglyceride + fatty acid ไม่เกิดขึ้น) stool fat >7 g/วัน และ อาจมี fat-soluble vitamin deficiency (A, D, E, K)

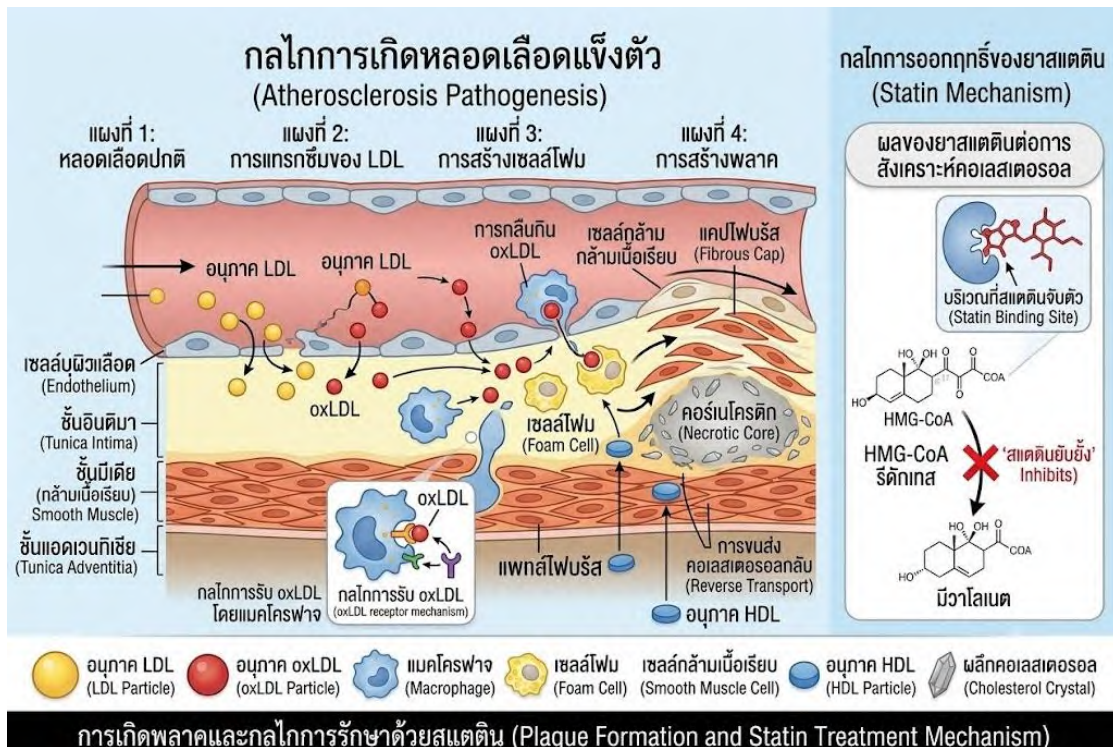
โครงสร้างไตรกลีเซอไรด์และการแตกตัวเป็นกรดไขมัน (Structure of Triglyceride and Fatty Acid Types)



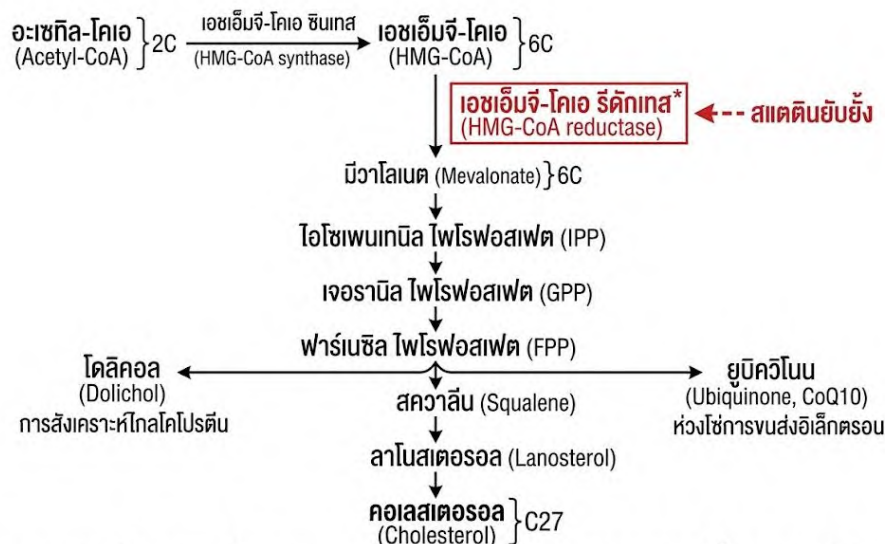
ภาพที่ 1.7 โครงสร้างไตรกลีเซอไรด์และกรดไขมันชนิดต่าง ๆ



ภาพที่ 1.8 โครงสร้างทางเคมีของฟอสฟาติดีลโคลีน



ภาพที่ 1.9 กลไกการเกิดหลอดเลือดแข็งตัว และบทบาทของ LDL HDL และ statin



วงจรการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลและกลไกการออกฤทธิ์ของสแตติน (Cholesterol Biosynthesis Pathway and Statin Action Mechanism)

ภาพที่ 1.10 วงจรการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลและกลไกการออกฤทธิ์ของสแตติน

การมองเป็นภาพรวมของหัวข้อ 1.3

Lipids มีบทบาทสำคัญทั้งในโครงสร้างและการส่งสัญญาณ

- ✍ เยื่อหุ้มเซลล์ทุกชนิดต้องมี phospholipid และ cholesterol
- ✍ พลังงานสำรองใน adipose tissue (triglyceride)
- ✍ ฮอร์โมนสเตียรอยด์ควบคุม metabolism reproduction inflammation
- ✍ ความผิดปกติของ lipid metabolism นำไปสู่ dyslipidemia atherosclerosis metabolic syndrome โรคตับ (fatty liver)
- ✍ การรักษา lipid disorders ด้วยการปรับ lifestyle (diet exercise) และ statin ช่วยลด cardiovascular events

1.4 โปรตีน กรดอะมิโน 20 ชนิด ระดับโครงสร้าง denaturation ตัวอย่างโรคจากการพับผิดปกติ (Alzheimer และ cystic fibrosis)

กรดอะมิโน (Amino acid) – 20 ชนิดมาตรฐาน

โครงสร้างทั่วไป α -carbon (chiral, ยกเว้น glycine) + amino group ($-\text{NH}_3^+$) + carboxyl group ($-\text{COO}^-$) + side chain (R-group) ที่ pH 7.4 amino group เป็น $-\text{NH}_3^+$ และ carboxyl เป็น $-\text{COO}^-$ (zwitterion และ isoelectric point แตกต่างกัน) การจำแนกตาม R-group ได้ดังนี้

- ✍ **Nonpolar (hydrophobic)** glycine (Gly, G), alanine (Ala, A), valine (Val, V), leucine (Leu, L), isoleucine (Ile, I), methionine (Met, M), proline (Pro, P – cyclic, rigid), phenylalanine (Phe, F), tryptophan (Trp, W)
- ✍ **Polar uncharged** serine (Ser, S), threonine (Thr, T), cysteine (Cys, C – มี $-\text{SH}$ เกิด disulfide bond), asparagine (Asn, N), glutamine (Gln, Q), tyrosine (Tyr, Y)
- ✍ **Polar positively charged (basic)** lysine (Lys, K), arginine (Arg, R), histidine (His, H – $\text{pK}_a \sim 6.0$ มี role ใน enzyme active site)
- ✍ **Polar negatively charged (acidic)** aspartate (Asp, D), glutamate (Glu, E)

Essential amino acids (9 ชนิด) ร่างกายสังเคราะห์ไม่ได้ ต้องได้รับจากอาหาร 1) histidine 2) isoleucine 3) leucine 4) lysine 5) methionine 6) phenylalanine 7) threonine 8) tryptophan และ 9) valine (จำง่าย HILL MPTV)

พันธะเพปไทด์ (Peptide bond)

- ✍ เกิดจากปฏิกิริยา condensation ระหว่าง α -carboxyl ของกรดอะมิโนตัวหนึ่งกับ α -amino ของอีกตัวหนึ่ง
- ✍ มีลักษณะ partial double bond (ความยาว 1.33 Å) $\rightarrow$ ไม่สามารถหมุนได้ $\rightarrow$ ทำให้ backbone แข็ง
- ✍ หมู่ C=O และ N-H มี polarity $\rightarrow$ สามารถเกิด hydrogen bond ระหว่าง backbone

ระดับโครงสร้างของโปรตีน (Protein structure levels)

ระดับ	คำอธิบาย	พันธะ/แรงที่เกี่ยวข้อง	ตัวอย่าง
Primary (ลำดับ)	ลำดับกรดอะมิโน (จาก N-terminus ไป C-terminus)	Peptide bond (covalent)	Normal HbA β -chain มี Glu ที่ position 6; Sick cell HbS Val แทน Glu
Secondary (โครงสร้างทุติยภูมิ)	การม้วนตัวเฉพาะที่ของ polypeptide backbone	Hydrogen bond (ระหว่าง C=O กับ N-H)	α -helix (3.6 residues/turn), β -sheet (antiparallel/parallel), β -turn
Tertiary (ตติยภูมิ)	โครงสร้าง 3 มิติทั้งหมดของ polypeptide chain เดียว	Hydrophobic interaction, hydrogen bond, ionic bond, disulfide bridge (S-S)	Myoglobin (globin fold)
Quaternary (จตุรภูมิ)	การรวมตัวของ polypeptide subunits หลายตัว	แรงเดียวกับ tertiary + non-covalent	Hemoglobin (4 subunits 2 α , 2 β), antibodies

Denaturation (การเสียสภาพ) คือการสูญเสียโครงสร้างทุติยภูมิ ตติยภูมิ และจตุรภูมิ (แต่ primary ยังคงเดิม) สาเหตุ heat ($>60^{\circ}\text{C}$) pH extremes (<4 หรือ >10) organic solvent (ethanol, acetone) detergent (SDS) chaotropic agent (urea และ guanidine HCl) และ

heavy metal (Hg^{2+} และ Pb^{2+}) ผล สูญเสียการทำงานทางชีวภาพ (เช่น enzyme ไม่ทำงาน และ antibody จับ antigen ไม่ได้) บางกรณีสามารถ refold ได้ (เช่น ribonuclease) ถ้าไม่มี chemical crosslink ผิดปกติ

โรคจากการพับผิดปกติของโปรตีน (Protein misfolding diseases)

โรค	โปรตีนที่ผิดปกติ	กลไก	อาการ
Alzheimer disease	Amyloid- β ($\text{A}\beta$) – จาก APP, tau protein	$\text{A}\beta$ สะสมเป็น amyloid plaque นอกเซลล์; tau hyperphosphorylation $\rightarrow$ neurofibrillary tangles ในเซลล์ประสาท	dementia memory loss และ cognitive decline
Cystic fibrosis (CF)	CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)	การกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุดคือ ΔF508 (deletion of Phe508) $\rightarrow$ โปรตีนพับผิดปกติ $\rightarrow$ ถูก ubiquitin-proteasome ย่อยสลายก่อนถึงเยื่อหุ้มเซลล์ $\rightarrow$ Cl^- channel ขาด	thick mucus ในปอด ตับอ่อนไม่ย่อย และ infertility ในชาย
Parkinson disease	α -synuclein	สะสมเป็น Lewy body ใน cytoplasm ของ neuron	bradykinesia tremor และ rigidity
Prion disease (CJD, mad cow)	$\text{PrP}^{\text{C}} \rightarrow \text{PrP}^{\text{SC}}$ (scrapie)	PrP^{SC} induce การพับผิดปกติของ PrP^{C} แบบลูกโซ่	spongiform encephalopathy dementia และ ataxia
Sickle cell anemia	Hemoglobin β -chain (Glu6Val)	ไม่ใช่ misfolding แต่เป็น aggregation เกิดจากการเปลี่ยนแปลง surface hydrophobicity เมื่อ deoxygenated	sickle RBC anemia pain crisis และ organ damage

หลักการสังเกต

- (1) สังเกตการดูดกลืนแสง UV Aromatic amino acids (Trp Tyr และ Phe) ดูดกลืนที่ 280 nm → ใช้หาปริมาณโปรตีน
- (2) สังเกต Biuret test Peptide bond ทำปฏิกิริยากับ Cu^{2+} ในสารละลายต่าง ให้สีม่วง (positive สำหรับ peptide 2 ตัวขึ้นไป)
- (3) สังเกต Ninhydrin test กรดอะมิโนอิสระให้สีม่วง (proline ให้สีเหลือง)
- (4) สังเกตการเปลี่ยนแปลง solubility เมื่อ denature โปรตีนมักจะ precipitate (เช่น ใส่ น้ำมะนาวในนม → casein ตกตะกอน)
- (5) สังเกตการสูญเสีย enzyme activity วัดอัตราการเกิดผลิตภัณฑ์เมื่อให้ substrate ก่อน และหลัง heat treatment

คำถามเพื่อสร้างความเข้าใจเชิงลึก

1. ทำไม proline จึงมักพบใน β -turn หรือ coil ไม่พบใน α -helix ยาวๆ?

ตอบ Proline มี side chain cyclized กลับมา bond กับ nitrogen atom ของ backbone ทำให้ backbone หมุนไม่ได้ (ไม่มี amide hydrogen) และสร้าง steric hindrance ขัดขวางการเกิด α -helix)

2. หากผู้ป่วยมี cystic fibrosis mutation $\Delta F508$ มียา modulators อะไรที่ช่วยได้บ้าง?

ตอบ ยา CFTR modulators elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Triple combo) – ช่วยแก้ไขการพับผิดปกติ (corrector) และเพิ่มการเปิด channel (potentiator) ทำให้ CFTR บางส่วนไปถึงเยื่อหุ้มเซลล์และทำงานได้)

3. ในโรค Alzheimer ทำไม $\text{A}\beta$ จึงสะสม?

ตอบ APP (amyloid precursor protein) ถูกตัดโดย β -secretase (BACE1) และ γ -secretase ได้ $\text{A}\beta 40$ หรือ $\text{A}\beta 42$ ซึ่ง $\text{A}\beta 42$ มี hydrophobicity สูงกว่า รวมตัวเป็น oligomer และ fibril ได้ง่าย; การกลายพันธุ์ใน APP, PSEN1, PSEN2 ทำให้เพิ่มอัตราส่วน $\text{A}\beta 42$)

4. เหตุใดการทำ denaturation โปรตีนด้วยความร้อนจึงมักไม่สามารถกลับคืนได้ (irreversible)?

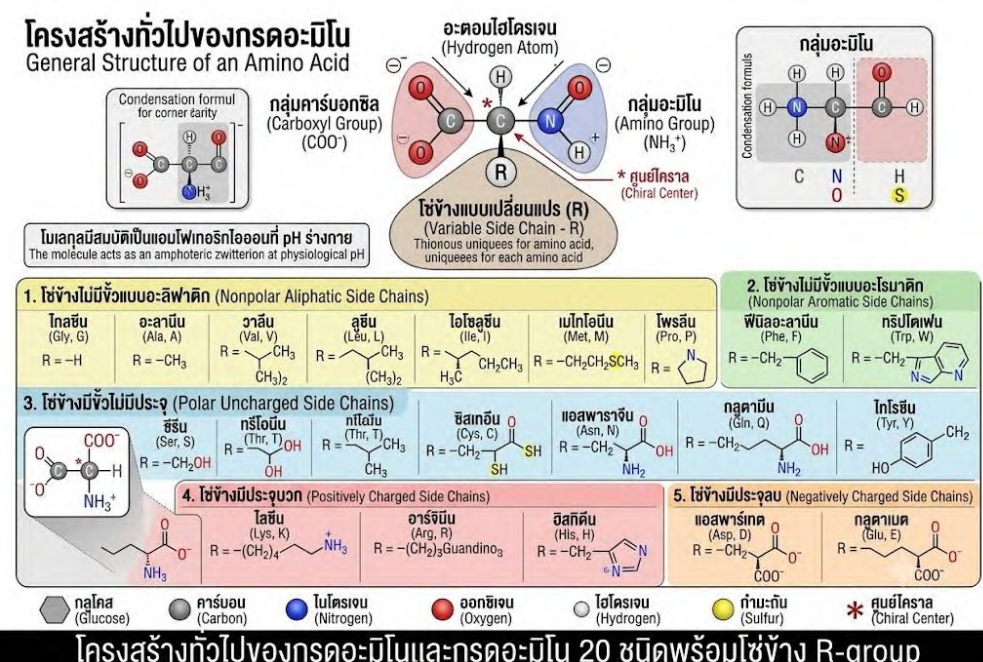
ตอบ เพราะ aggregation มักเกิดขึ้น เมื่อโปรตีนคลายตัว hydrophobic core จะถูกเปิดออก ทำให้โปรตีนหลายตัวจับกันแบบ non-specific โดย hydrophobic interaction → ตกตะกอน ไม่สามารถ refold ได้ตามลำดับเดิม)

5. การขาด essential amino acid ชนิดใดชนิดหนึ่งจะส่งผลต่อร่างกายอย่างไร?

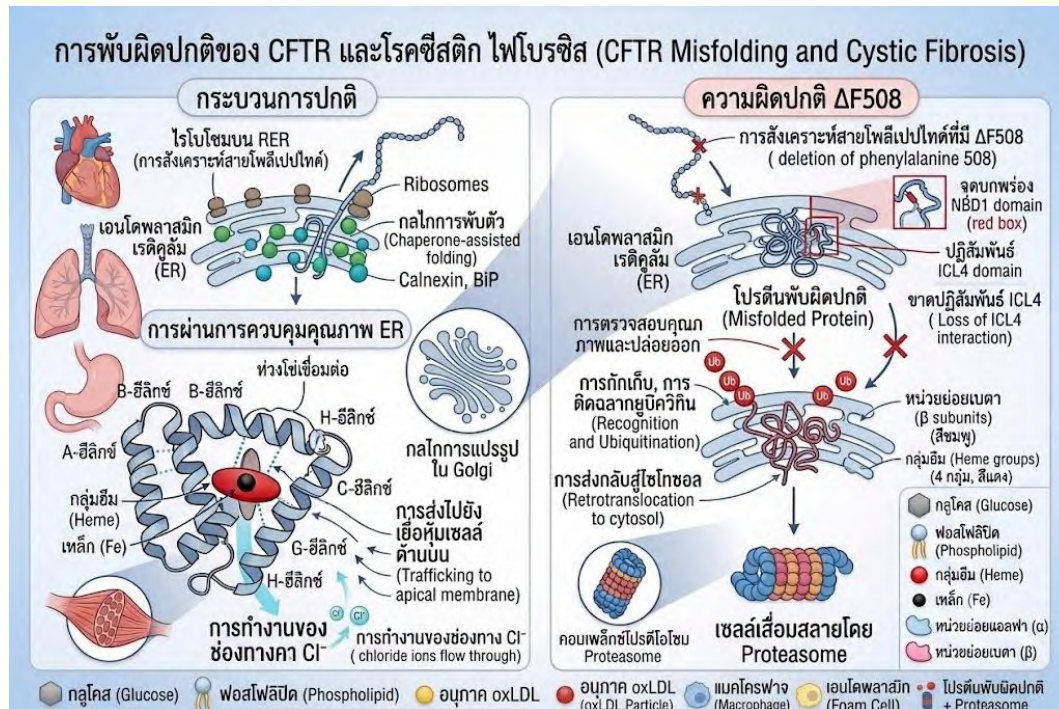
ตอบ ร่างกายจะหยุดการสังเคราะห์โปรตีนทันที (ชั่วคราว) เพราะต้องการ amino acid ทั้ง 20 ชนิดพร้อมกัน; หากขาดเรื้อรัง จะเกิด protein malnutrition muscle wasting edema และ immune suppression (kwashiorkor)

การมองเป็นภาพรวมของเนื้อหาหัวข้อ 1.4 โปรตีนเป็น molecular machine ของร่างกาย

- 👤 Enzyme (เร่งปฏิกิริยา) structural protein (collagen และ keratin) transport (hemoglobin และ albumin) immune (antibody) signaling (hormone และ receptor) และ motor (myosin และ kinesin)
- 👤 การสังเคราะห์โปรตีน (translation) อาศัย DNA → RNA → protein
- 👤 ความผิดปกติของการพับตัวนำไปสู่โรคหลายชนิด (conformational diseases)
- 👤 การรักษา enzyme replacement small molecule chaperones proteasome inhibitors และ gene therapy



ภาพที่ 1.11 โครงสร้างทั่วไปของกรดอะมิโนและ 20 ชนิดพร้อม R-group



ภาพที่ 1.14 การพับผิดปกติของ CFTR และโรคซิสติก ไฟโบรซิส (CFTR Misfolding and Cystic Fibrosis)

เทคนิคการสร้างภาพจำจากเนื้อหาชีวเคมีสำหรับนักศึกษาแพทย์

1. Memory Palace (Method of Loci) สำหรับ pathways ใหญ่

สร้างสถานที่ในจินตนาการ 1 แห่งต่อ 1 ระบบเมแทบอลิซึม

ตัวอย่างสำหรับบทที่ 1 ใช้ "ทางเดินอาหารมนุษย์" เป็น palace

- 💡 ปาก → salivary amylase ย่อยแป้ง (ภาพ น้ำลายสีฟ้าฟันสีก่อนแปรง)
- 💡 กระเพาะ → pH 1.5 ยับยั้ง amylase (ภาพ กรดราดบนเอนไซม์จนเป็นสีเทา)
- 💡 ลำไส้เล็ก → brush border มีเอนไซม์และ transporters (ภาพ พรหมขนนุ่มที่มี SGLT1, GLUT5 ติดอยู่)
- 💡 ตับ → ฟรุคโตสเมแทบอลิซึม และ glycogen storage (ภาพ ตับสีแดงเข้มมีกิ่งก้านไกลโคเจนยื่น)
- 💡 หลอดเลือด → lipoprotein ขนส่ง lipid (ภาพ LDL เป็นลูกบอลสีเหลืองอ้วนๆ)

หลักฐาน การศึกษาพบว่า method of loci เพิ่มประสิทธิภาพการจำได้ 2-3 เท่า (Maguire et al., 2003)

2. Dual Coding วาด + เขียน + พูด พร้อมกัน

ห้ามอ่านอย่างเดียว ต้องวาดภาพประกอบด้วยมือ ในสมุดเล่มเดียวกับที่จด

เทคนิค

- (1) วาด น้ำ (H_2O) แบบ bent shape พร้อมมุม 104.5° ทุกครั้งที่เจอเรื่องน้ำ
- (2) วาด glucose เป็น hexagon โดยเขียน OH groups ตำแหน่ง 1,2,3,4,6 ด้วยสีแดง
- (3) วาด phospholipid bilayer เป็น "หัวก้อยหัวก้อย" โดยหัวกลม (hydrophilic) หางเส้น (hydrophobic)

ทำไมได้ผล การวาดสร้าง visual และ motor memory สองแนวทางเพิ่ม redundancy ในสมอง (Paivio's dual coding theory, 1971)

จากเนื้อหาตลอดทั้งบทที่1 ลองวาด triglyceride ตัวเดียวกับ palmitic (ตรง) oleic (งอ) linolenic (งอ 3 จุด) เรียงกัน จะจำ difference ของ unsaturated ได้ทันที

3. Active Recall ด้วย "ช่องว่าง 3 ระดับ" โดยทำ flashcards (Anki หรือทำมือ)

แบ่งเป็น 3 ความยาก

ระดับ	ตัวอย่างคำถาม	ความถี่ทบทวน
ง่าย	น้ำมี heat capacity เท่าไร? ($4.184 \text{ J/g}^\circ\text{C}$)	ทุก 3 วัน
ปานกลาง	อธิบาย dehydration synthesis vs hydrolysis พร้อมยกตัวอย่าง	ทุกสัปดาห์
ยาก	เหตุใด $\Delta F508$ ใน CFTR ทำให้โปรตีนพับผิดปกติ? สัมพันธ์กับ ER quality control อย่างไร?	ทุก 2 สัปดาห์

เทคนิคเพิ่ม

ทำ "interleaved practice" สลับวิชา เช่น ถามเรื่องน้ำ ตามด้วย lipid ตามด้วย DNA แล้วกลับมา protein

หลักฐาน Roediger & Butler (2011) พบว่า active recall มี effect size สูงกว่า passive review ถึง 0.7-0.9

4. สร้าง Analogies ที่ "ผิดเพี้ยน" แต่จำง่าย สมองจำสิ่งที่แปลก ตลก หรือ shocking ได้ดีกว่าเรื่องราวธรรมดา

เนื้อหา	Analogy ของอาจารย์	เหตุผล
Hydrolysis vs dehydration synthesis	น้ำเป็น "กรรไกรตัดพันธะ" (hydrolysis) และเป็น "การ" เมื่อถูกปล่อย (dehydration)	ภาพตัด-ต่อ
LDL oxidation ใน atherosclerosis	LDL เหมือน "ขนมปังขาว" เมื่อถูก oxidize (ปิ้ง) แมคโครฟาจจะ "กินจนอ้วน" กลายเป็น foam cell	ภาพตลก
Delta F508 CFTR	เหมือน "พนักงานส่งของ (chaperone) ตรวจพบสินค้าผิดรูปร่าง → ส่งคืนโรงงาน (proteasome) ทำลายทิ้ง"	ภาพ process
DNA vs RNA stability	DNA เป็น "นักโทษติดเก้าอี้" (ไม่มี OH 2' = มีอู้งามัด) ส่วน RNA เป็น "นักโทษมือเปล่า" (มี OH = ก่อกบฏ hydrolysis ได้ง่าย)	ภาพ contrast

หลักฐาน การใช้ emotional or bizarre imagery เพิ่ม retention 20-50% (Hamann, 2001)

5. Chunking + Storytelling สำหรับ 20 amino acids อย่าจำทีละตัว จำเป็นกลุ่มก่อนพร้อม เรื่องราว

วิธีของอาจารย์สำหรับ 20 amino acids (ตามการจัดกลุ่มในเนื้อหาของคุณ)

"มีกลุ่ม Nonpolar hydrophobic 9 ตัว ชื่อว่า GAVLIMP (อ่านว่า กาฟลิมป์) บวก FW (phenylalanine, tryptophan)

-  GAV = Gly Ala และ Val (เล็ก ๆ เรียบ ๆ)
-  LIM = Leu Ile และ Met (ขี้เกียจไม่ชอบน้ำ)
-  P + FW = Pro (ชอบมัน) Phe (หอม) และ Trp (หอม)

กลุ่ม **Polar uncharged** 6 ตัว **ST CNQY** (อ่านว่า เซท ซีนคิววาย)

-  Ser Thr (มี OH เกาะ) Cys (มี SH) Asn Gln (มี amide) และ Tyr (phenol)

กลุ่ม **Charged** 5 ตัว **KRHDE** (อ่านว่า แคร้-เอ-ดี)

-  K+ R+ H+ (basic) และ D- และ E- (acidic)"

จากนั้นแต่งประโยคเชื่อมโยง

"เมื่อ GAVLIMP FW (ไม่ชอบน้ำ) เจอ ST CNQY (ชอบน้ำปานกลาง) ในน้ำ จะแยกชั้นเหมือนน้ำมันกับน้ำ ถ้ามี KRHDE (มีประจุ) จะละลายได้ดี"

หลักฐาน Chunking เพิ่ม capacity ของ working memory จาก 7 ± 2 เป็น 15-20 items (Miller, 1956); story telling กระตุ้น hippocampus และ prefrontal cortex พร้อมกัน

6. Spaced Repetition ด้วย Algorithm แม่นยำ

อย่าใช้ "ทบทวนเมื่อว่าง" แต่ใช้ระบบ

- ครั้งแรก เรียน + ทำ flashcards ทันที
- ทบทวนครั้งที่ 1 หลัง 1 ชั่วโมง
- ครั้งที่ 2 หลัง 24 ชั่วโมง
- ครั้งที่ 3 หลัง 3 วัน
- ครั้งที่ 4 หลัง 1 สัปดาห์
- ครั้งที่ 5 หลัง 2 สัปดาห์
- ครั้งที่ 6 หลัง 1 เดือน

ใช้ Anki (free) หรือ RemNote - ซอฟต์แวร์นี้ใช้ algorithm SM-2 (SuperMemo 2) มีประสิทธิภาพพิสูจน์แล้ว

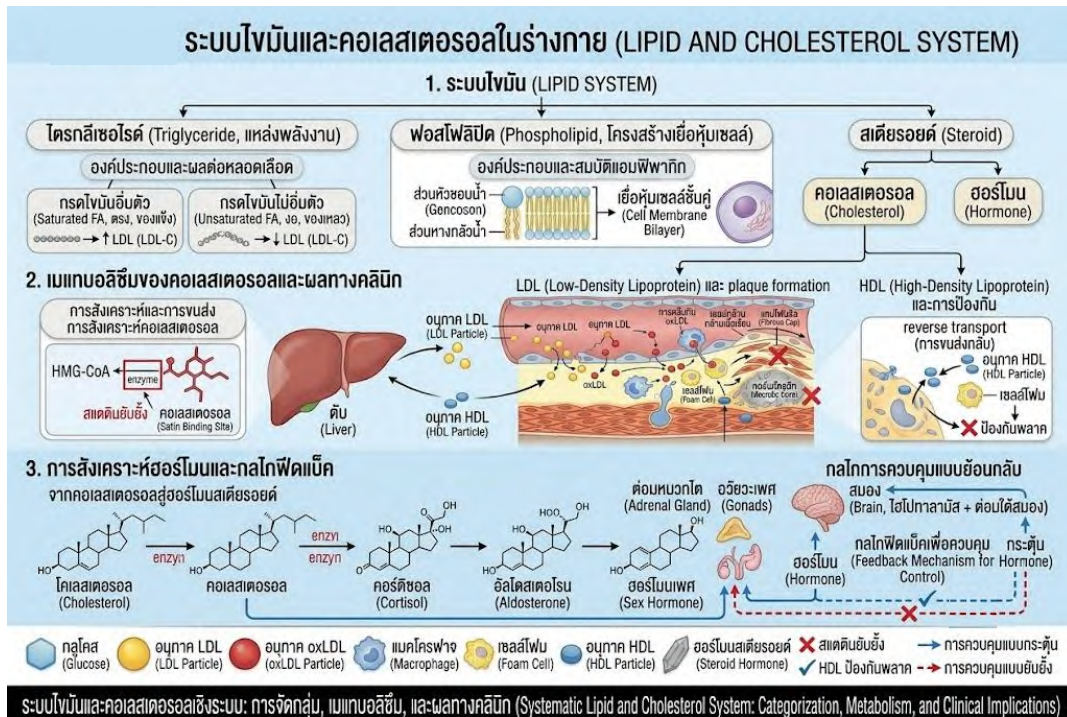
ตัวอย่างการตั้งค่าใน Anki สำหรับเนื้อหาของบทนี้

- (1) New cards/day 20
- (2) Graduating interval 3 วัน
- (3) Easy interval 7 วัน
- (4) Lapses 20% (re-learn)

หลักฐาน การศึกษา meta-analysis พบว่า spaced repetition เพิ่ม retention ได้ 50-80% เมื่อเทียบกับ cramming (Cepeda et al., 2006)

7. การสร้าง "Mental Model" แบบต้นไม้ (Hierarchical Concept Map)

สำหรับหัวข้อใหญ่ เช่น Lipid และ atherosclerosis ให้สร้างภาพในใจเป็นระบบเชื่อมโยง



ภาพที่ 1.15 แผนภาพสำหรับสร้างความเข้าใจอย่างเป็นระบบ ของเนื้อหาบทที่ 1

จากนั้นเชื่อมโยง statin เข้าไป

"Statin ยับยั้ง HMG-CoA reductase (อยู่ตรงกิ่ง cholesterol synthesis) → ↓ cholesterol → ↓ LDL → ↓ plaque → ↓ MI"

เทคนิค ลองหลับตาแล้ว "เดิน" บนต้นไม้ในจินตนาการ สัปดาห์ละ 3 ครั้ง

หลักฐาน Concept mapping ช่วยบูรณาการ knowledge และเพิ่ม transfer learning (Novak & Cañas, 2008)

8. เทคนิค "Teach to a 5-Year-Old" (Feynman Technique)

หลังจากอ่านเนื้อหาแต่ละหัวข้อ (เช่น dehydration synthesis) ให้อธิบายออกมาดังๆ โดยใช้คำง่ายที่สุด เหมือนสอนเด็ก 5 ขวบ

ตัวอย่างของอาจารย์จากเนื้อหาของบทนี้

*"น้ำเป็นเหมือนตัวช่วยสองอย่าง

1. เวลาสร้างโมเลกุลใหญ่จากเล็ก น้ำจะถูก 'คายออกมา' เหมือนตอนเราปั้นดินน้ำมันสองก้อนเข้าด้วยกัน น้ำที่ออกมาคือของเสีย
2. เวลาจะตัดโมเลกุลใหญ่ให้เล็กลง น้ำจะถูก 'ใช้ไป' เหมือนตอนใช้กรรไกรตัดกระดาษ น้ำคือกรรไกรนั้น"

ถ้าอธิบายไม่ได้ แปลว่ายังไม่เข้าใจจริง ให้กลับไปอ่านใหม่

หลักฐาน การอธิบายด้วยคำง่ายๆ บังคับให้สมองทำ elaboration และ simplification ซึ่งเพิ่ม neural connectivity (Feynman, 1963; Mazur's peer instruction)

9. การใช้สีและสัญลักษณ์ประจำตัว (Personal Symbolism)

กำหนดสีให้กับ topics ต่าง ๆ แล้วยึดมันตลอดเล่ม

Topic	สีที่อาจารย์ใช้	สัญลักษณ์
น้ำ	ฟ้า	หยดน้ำ 3 หยด
คาร์โบไฮเดรต	เขียว	รูปหกเหลี่ยม (glucose)
ลิพิด	เหลือง	วงกลม (oil droplet)
โปรตีน	ม่วง	โซ่ zigzag
กรดนิวคลีอิก	ส้ม	เกลียวคู่

ทุกครั้งที่เขียน note หรือวาดรูป ใช้ปากกาสีตามนี้ และวาดสัญลักษณ์เล็ก ๆ ที่มุมกระดาษ

ทำไมได้ผล เพราะสีและสัญลักษณ์ทำหน้าที่เป็น "retrieval cue" เมื่อนึกถึงเนื้อหาสีเขียวสมองจะดึงคาร์โบไฮเดรตขึ้นมาอัตโนมัติ (dual coding + context-dependent memory)

10. Sleep-dependent consolidation ก่อนนอนทบทวน 5 นาที

เทคนิคที่ง่ายที่สุดแต่คนละเลยบ่อยที่สุด

-  ก่อนนอน 5 นาที อ่าน flashcards 10 ใบ (เฉพาะที่ตอบผิดวันนี้) แล้วหลับตา "เล่นภาพ" ในหัว
-  หลับทันที อย่าเล่นโทรศัพท์ (blue light รบกวน deep sleep)
-  ตื่นเช้า ทบทวน flashcards ชุดเดิมอีก 2 นาที

หลักฐาน การนอนหลับ (โดยเฉพาะ slow-wave และ REM) ช่วย consolidate declarative memory ผ่าน hippocampal replay (Rasch & Born, 2013) การทบทวนก่อนนอนเพิ่ม retention 30-40% สรุปเป็นแผนปฏิบัติการประจำวัน สำหรับเนื้อหาบทที่ 1 ของคุณ

เวลา	กิจกรรม	เทคนิค
08.00	อ่านเนื้อหา 1 หัวข้อ (เช่น น้ำ)	วาดรูป H ₂ O, hydrogen bond, heat capacity graph
10.00	ทำ flashcards 10 ใบ (Anki)	Active recall
12.00	อธิบาย "dehydration vs hydrolysis" ให้เพื่อนฟัง (หรือตัวเองในกระจก)	Feynman
14.00	อ่านหัวข้อถัดไป (คาร์โบไฮเดรต) + วาด glucose, lactose, glycogen branching	Dual coding + Chunking
16.00	ทำ mind map เชื่อมโยง น้ำ + คาร์โบไฮเดรต (น้ำช่วย hydrolysis ในการย่อย)	Concept map

เวลา	กิจกรรม	เทคนิค
20.00	ทบทวน flashcards ทั้งหมด ของวันนี้	Spaced repetition
23.30	อ่าน flashcards 10 ใบที่ตอบ ยาก	Pre-sleep consolidation

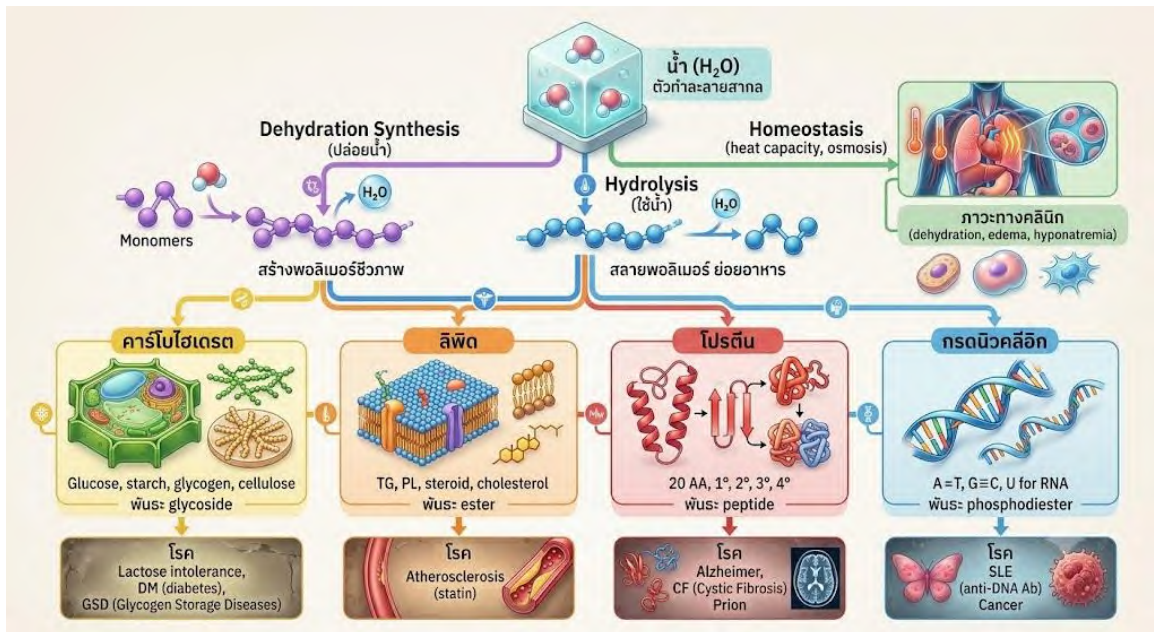
และที่สำคัญที่สุด อย่าอ่านเนื้อหาในหนังสือแบบเรียงๆ แต่ให้ ถามตัวเองทุกย่อหน้าว่า "ทำไม?" เช่น "ทำไมน้ำถึงมี heat capacity สูง?" → เพราะ hydrogen bond ต้องใช้พลังงานทำลาย → เกี่ยวข้องกับการควบคุมอุณหภูมิร่างกายผู้ป่วยขาดน้ำ → เชื่อมโยงกับ clinical

นี่คือวิธีที่ทำให้ชีวเคมีไม่ใช่แค่ "เรื่องจำ" แต่เป็น "เรื่องเข้าใจ" และคุณก็สอบได้คะแนนสูงที่สุด

แผนที่เชื่อมโยงความรู้ (Concept Mapping) ชีวเคมีทางการแพทย์

อาจารย์จะออกแบบ Concept Mapping แบบ Visual Mnemonic ที่เชื่อมโยงทั้ง 5 หัวข้อ (น้ำ คาร์โบไฮเดรต ลิพิด โปรตีน กรดนิวคลีอิก) เข้าด้วยกัน โดยใช้หลัก "ปฏิกิริยาเคมี + โรค ตัวอย่าง" เป็นแกนหลัก

โครงสร้างหลักของแผนที่ (Mental Model)

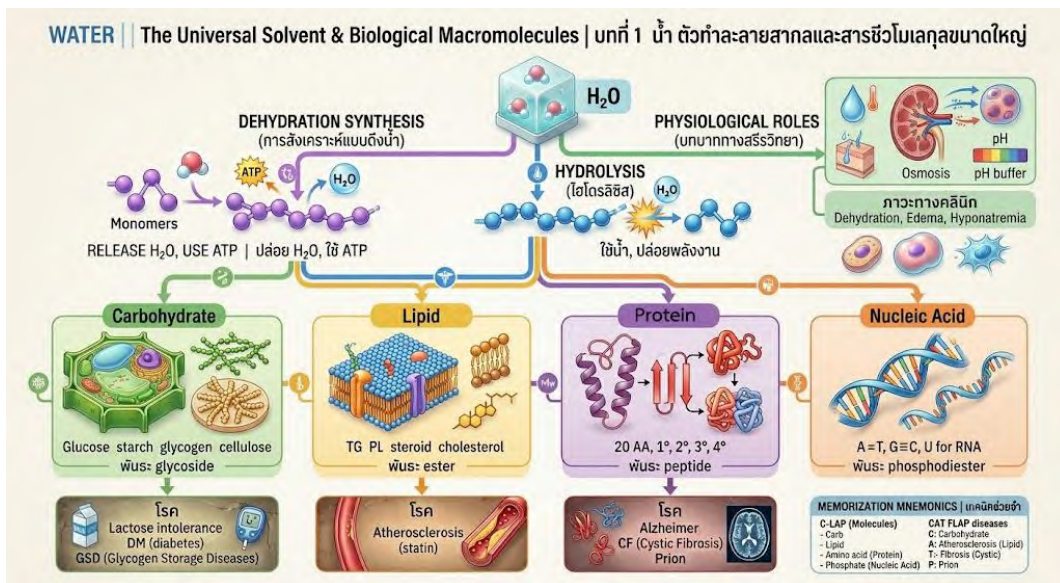


ภาพที่ 1.16 แผนภาพแสดง Concept Mapping แบบ Visual Mnemonic ที่เชื่อมโยงทั้ง 5 หัวข้อ (น้ำ คาร์โบไฮเดรต ลิพิด โปรตีน กรดนิวคลีอิก) เข้าด้วยกัน โดยใช้ หลัก "ปฏิกิริยาเคมี + โรค"

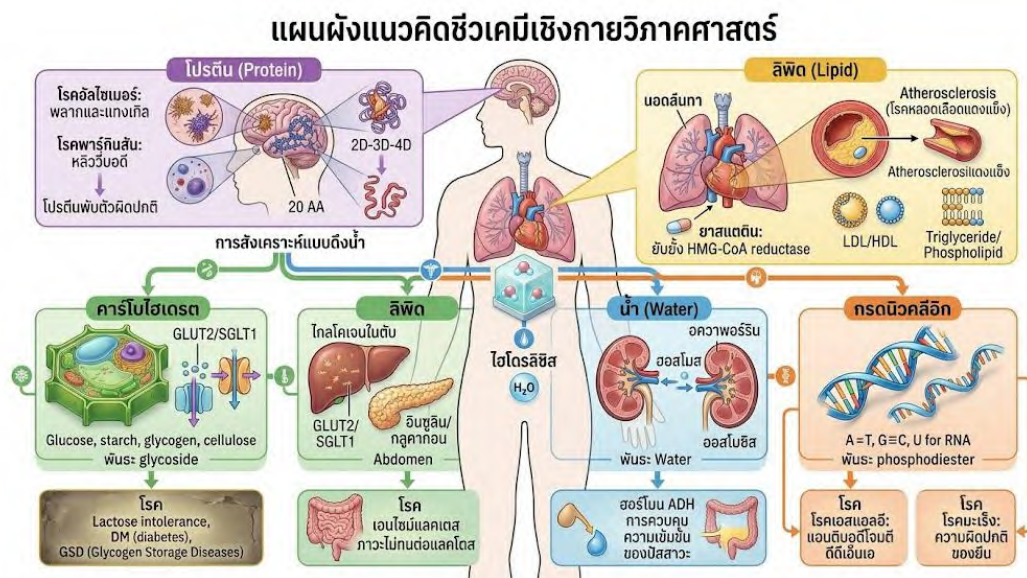
วิธีช่วยจำ (Mnemonics) ที่ฝังในแผนที่

- (1) "น้ำเป็นนายช่าง" – น้ำเป็นทั้งคนสร้าง (dehydration) และคนรื้อ (hydrolysis)
- (2) "GLASS" สำหรับพอลิเมอร์ 4 ตัว Glycogen, Lipid, Amino acid (protein), Starch / Steroid? แต่ใช้ Carb ดีกว่า – ปรับเป็น C-LAP Carb, Lipid, Amino acid (protein), Phosphate (nucleic)
- (3) "PAM" สำหรับพันธะ
 - Peptide (โปรตีน)
 - Aster (ลิพิด – ester bond)
 - Maltose/glycosidic (คาร์โบไฮเดรต)
 - ส่วน nucleic acid เป็น phosphodiester – จำว่า "P" ตัวที่สอง
- (4) โรคสัมพันธ์ "CAT FLAP"

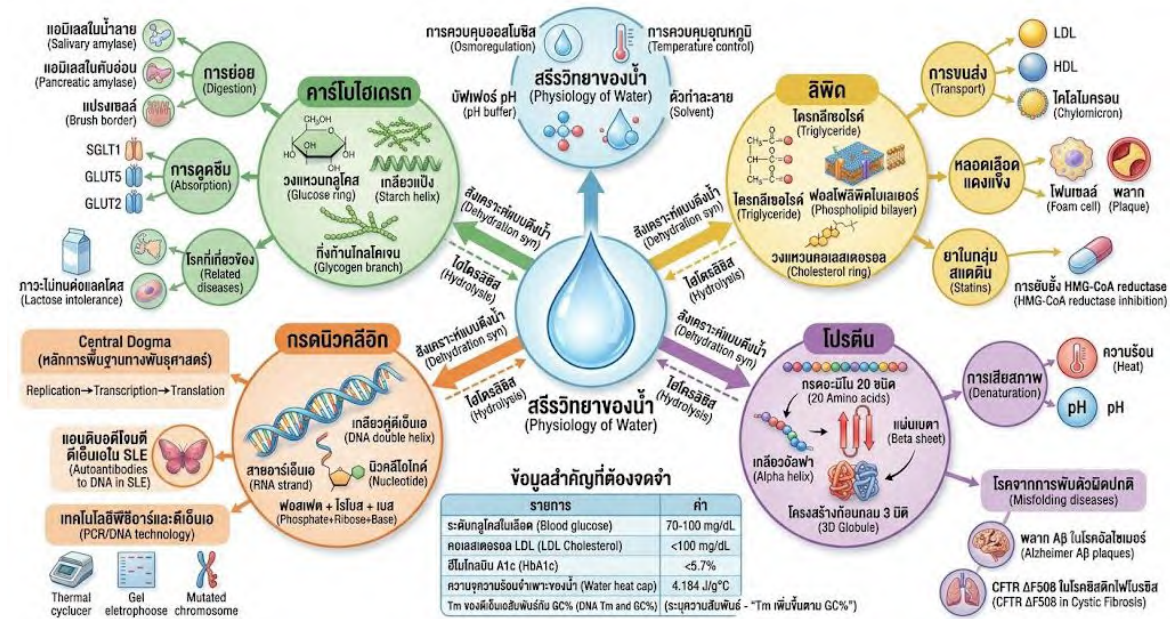
- Cystic fibrosis (โปรตีน)
- Alzheimer (โปรตีน)
- T2 DM / lactose intolerance (คาร์โบ)
- Fatty liver / Lipid (atherosclerosis)
- Autoimmune SLE (DNA Ab)
- Prion (โปรตีน)



ภาพที่ 1.17 แผนที่แนวคิดแบบ Mind Map (เหมาะสำหรับโปสเตอร์หรือแฟลชการ์ด)



ภาพที่ 1.18 ภาพร่างกายมนุษย์เป็นแผนที่ (Anatomy-based Mnemonic)



ภาพที่ 1.19 แผนที่วงกลม (Radial Map) สำหรับจำภาพรวม

☒ สรุปเทคนิคเด็ดที่ซ่อนอยู่ใน mapping

หลักการ	วิธีการใน mapping
Chunking	แยกเป็น 5 กลุ่มใหญ่ (น้ำ คาร์โบ ลิพิด โปรตีน และกรดนิวคลีอิก)
Hierarchy	แกนกลางคือน้ำ → ปฏิกริยา → พอลิเมอร์ → โรค
Dual coding	ภาพ + ข้อความ + สี + ไอคอน
Storytelling	"น้ำเป็นช่างสร้างและช่างรื้อ สร้างพอลิเมอร์ 4 ตัว แต่ละตัวพังลงด้วยโรคคนละแบบ"
Retrieval practice	ปิดภาพแล้วลองเล่าความเชื่อมโยง

ด้วย mapping นี้ คุณจะเห็นภาพรวมของบทที่ 1 ในตาใจ และสามารถเล่าเชื่อมโยงตั้งแต่คุณสมบัติน้ำไปจนถึงโรค Alzheimer ได้ภายใน 2 นาที

บทที่ 2

ออร์แกเนลล์และการทำงาน

ทำไมเราจึงต้องทำความเข้าใจเรื่องนี้?

เซลล์ไม่ได้เป็นเพียงถุงบรรจุสารเคมี แต่เป็น "มหานครที่มีชีวิต" ที่มีการจัดระเบียบโครงสร้างอย่างซับซ้อนและแม่นยำสูง หากเปรียบร่างกายคืออาณาจักร เซลล์คือหน่วยย่อยที่เล็กที่สุดที่ขับเคลื่อนทุกกระบวนการ การทำความเข้าใจว่าออร์แกเนลล์แต่ละชนิดทำงานร่วมกันอย่างไร ไม่เพียงแต่จะช่วยให้คุณมองเห็นกลไกการทำงานของสิ่งมีชีวิต แต่ยังทำให้คุณเข้าใจถึง "ความล้มเหลวของระบบ" ที่เกิดขึ้นเมื่อกลไกเหล่านี้บกพร่องไป

ความสำคัญต่อการเตรียมตัวเป็นแพทย์

1. **รากฐานของพยาธิวิทยา (Molecular Pathology)** โรคภัยไข้เจ็บจำนวนมาก โดยเฉพาะโรคทางพันธุกรรมและโรคความเสื่อมของร่างกาย มีต้นกำเนิดจากความผิดปกติในออร์แกเนลล์ระดับเซลล์ เช่น ปัญหาที่ *Nuclear Pore* ในโรคชราก่อนวัย หรือการทำงานที่ผิดพลาดของ *Lysosome* ในโรคสะสมทางพันธุกรรม (Storage Diseases) ความรู้ในบทนี้จะทำให้คุณมองเห็น "ต้นเหตุ" ของโรคได้ตั้งแต่ระดับโครงสร้าง
2. **เภสัชวิทยาและการรักษา** ยาและสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจำนวนมากทำงานโดยการเข้าไปปรับเปลี่ยนการทำงานของออร์แกเนลล์ (เช่น ยาด้านจุลชีพที่ทำลายไรโบโซมของแบคทีเรีย) การที่คุณเข้าใจโครงสร้างของออร์แกเนลล์จะช่วยให้คุณเข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action) ของยาได้อย่างลึกซึ้ง ไม่ใช่แค่จำว่ายาตัวไหนใช้รักษาอะไร
3. **ความเข้าใจในระดับระบบ** ความแม่นยำของการส่งผ่านโปรตีน การจัดเก็บพลังงาน และการทำลายสารพิษภายในเซลล์ คือสิ่งที่บ่งบอกว่าเซลล์นั้น ๆ กำลัง "สุขภาพดี" หรือ "กำลังเผชิญวิกฤต" แพทย์ที่เข้าใจระบบจัดการภายในเซลล์ จะสามารถวินิจฉัยและประเมินสถานะของผู้ป่วยได้ละเอียดกว่าคนทั่วไป

การเรียนรู้ในบทนี้ไม่ใช่การท่องจำชื่อส่วนประกอบของเซลล์ แต่เป็นการศึกษา "การบริหารจัดการทรัพยากรระดับจุลภาค" ของร่างกายมนุษย์ ซึ่งเมื่อคุณเข้าใจมันอย่างทะลุปรุโปร่งแล้ว การต่อยอดไปสู่การเรียนรู้วิชาพยาธิวิทยา (Pathology) และอายุรศาสตร์ (Internal Medicine) จะกลายเป็นเรื่องง่ายและสนุกยิ่งขึ้น

2.1 นิวเคลียส (Nucleus) เยื่อหุ้มนิวเคลียส nuclear pore complex นิวคลีโอลัส โครมาติน – โรคที่เกี่ยวข้อง (Hutchinson-Gilford progeria)

นิวเคลียสเป็นออร์แกเนลล์ที่ควบคุมการทำงานทั้งหมดของเซลล์ (control center) จับจองอยู่ที่ตำแหน่งกึ่งกลางหรือขอบของเซลล์ ขึ้นกับชนิดเซลล์

เยื่อหุ้มนิวเคลียส (Nuclear envelope)

ประกอบด้วย lipid bilayer สองชั้น (inner nuclear membrane outer nuclear membrane) คั่นด้วย perinuclear space (กว้าง 20-40 nm) **Outer membrane** ต่อเนื่องกับ rough endoplasmic reticulum (RER) และมี ribosome เกาะ **Inner membrane** มีแผ่น lamina (protein meshwork สร้างจาก lamin A, lamin B และ lamin C) ซึ่งเป็น intermediate filament type V **หน้าที่ของ** lamina รองรับรูปร่างนิวเคลียส ยึดเกาะ chromatin (ผ่าน LBR, emerlin และโปรตีนอื่น) และมีบทบาทในการแบ่งเซลล์ (disassembly และ reassembly)

Nuclear pore complex (NPC)

- โครงสร้างขนาดใหญ่ ~120 MDa ประกอบด้วยโปรตีน nucleoporin (Nup) มากกว่า 30 ชนิด
- จำนวนต่อนิวเคลียส 3,000 – 4,000 ในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม (เซลล์ที่มีการถอดรหัสสูงมีมากกว่า)
- โครงสร้าง 8-fold symmetry (คล้ายตระกร้า) ยื่นทั้งด้าน cytoplasmic และ nuclear
- หน้าที่ selective transport ระหว่างนิวเคลียสและไซโทพลาสซึม
 - Passive diffusion โมเลกุลเล็ก < 40 kDa หรือเส้นผ่านศูนย์กลาง < 5 nm ผ่านได้
 - Active transport โมเลกุลขนาดใหญ่ (เช่น โปรตีน และ RNA) ต้องมี nuclear localization signal (NLS) หรือ nuclear export signal (NES) จับกับ transport receptor (importin/exportin) ใช้พลังงาน GTP (Ran GTPase cycle)

นิวคลีโอลัส (Nucleolus)

- **ไม่มีเยื่อหุ้ม** เกิดจากการรวมของ NORs (nucleolar organizer regions) ซึ่งอยู่บน short arm ของโครโมโซม acrocentric คู่ที่ 13, 14, 15, 21 และ 22 (ในมนุษย์)

- **หน้าที่หลัก** ถูกใช้เป็นแม่แบบในการสร้าง rRNA (18S, 5.8S, 28S โดย RNA polymerase I) ประกอบ ribosome subunits (ร่วมกับโปรตีนที่สังเคราะห์จาก cytoplasm และ 5S rRNA ที่ transcription โดย RNA polymerase III)
- **ระยะ visible** ในกล้องจุลทรรศน์แสง แบ่งเป็น 3 zone (electron microscopy) fibrillar center (rDNA) dense fibrillar component (rRNA กำลังถอดแบบ) และ granular component (pre-ribosome กำลังประกอบ)

โครมาติน (Chromatin)

- องค์ประกอบ DNA (2 เมตรต่อเซลล์ ต้องบรรจุในนิวเคลียสขนาด 5-10 μm) + histone proteins (H1, H2A, H2B, H3 และ H4) + non-histone proteins
- Hierarchical packing DNA (2 nm) $\rightarrow$ nucleosome (11 nm DNA พันรอบ histone octamer 1.65 รอบ) $\rightarrow$ 30 nm fiber $\rightarrow$ loop domain $\rightarrow$ chromosome
- **Euchromatin** condensed น้อย ย้อมสีจาง (eosinophilic เบา) มี active gene transcription และ rich in G+C
- **Heterochromatin** condensed แน่น ย้อมสีเข้ม (basophilic) ไม่มีการใช้เป็นแม่แบบในการสร้าง (หรือน้อยมาก) แบ่งเป็น constitutive heterochromatin (centromere และ telomere) และ facultative heterochromatin (X chromosome inactivation)

โรคที่เกี่ยวข้อง (Hutchinson-Gilford progeria syndrome)

- เกิดจาก mutation แบบ de novo (heterozygous และ autosomal dominant) ใน ยีน **LMNA** (chromosome 1q22)
- LMNA เข้ารหัส prelamins A $\rightarrow$ ต้องผ่าน post-translational processing (farnesylation + cleavage โดย ZMPSTE24) ได้ lamin A
- การกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุด คือ **p.G608G (c.1824C>T)** ที่ exon 11 $\rightarrow$ เกิด cryptic splice site $\rightarrow$ ตัดโปรตีน 50 amino acids ออกจาก C-terminus $\rightarrow$ ได้ **progerin** ซึ่งไม่สามารถตัด farnesyl group ได้ $\rightarrow$ farnesylated progerin ค้างที่ nuclear envelope $\rightarrow$ nuclear blebbing (รูปร่างผิดปกติ) heterochromatin loss DNA repair defect
- อาการ aging เร็ว (เจริญเติบโตช้า ผมหงอก skin atrophy atherosclerosis และ osteoporosis) อายุขัยเฉลี่ย ~13-14 ปี (เสียชีวิตจาก heart attack หรือ stroke)

หลักการสังเกต (ด้วยกล้องจุลทรรศน์)

- **H&E stain** นิวเคลียสย้อมสีน้ำเงิน-ม่วง (basophilic) เพราะ DNA/RNA จับ hematoxylin heterochromatin เป็น dot เข้ม euchromatin จาง นิวคลีโอลัสย้อม eosinophilic (ชมพู)

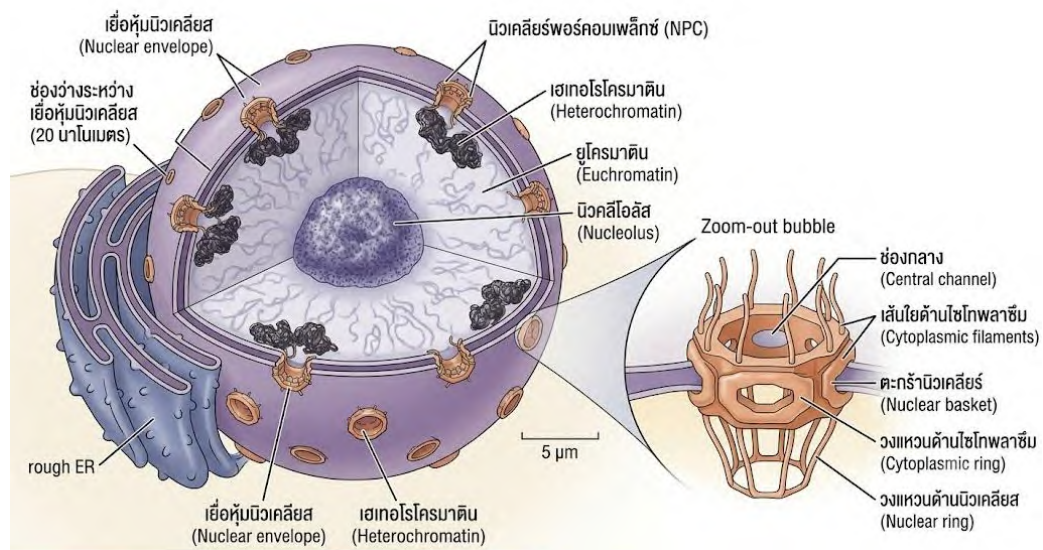
- **Electron microscopy** เห็นเยื่อหุ้ม 2 ชั้น NPC รูป octagonal (มองจาก face-on) heterochromatin จับแน่นใต้ inner membrane และ nucleolus มีความ electron-dense สูง
- **Immunofluorescence (antibody to lamin A/C)** ใน progeria จะเห็น nuclear envelope irregular blebbing และ nuclear fragmentation

คำถามเพื่อสร้างความเข้าใจเชิงลึก

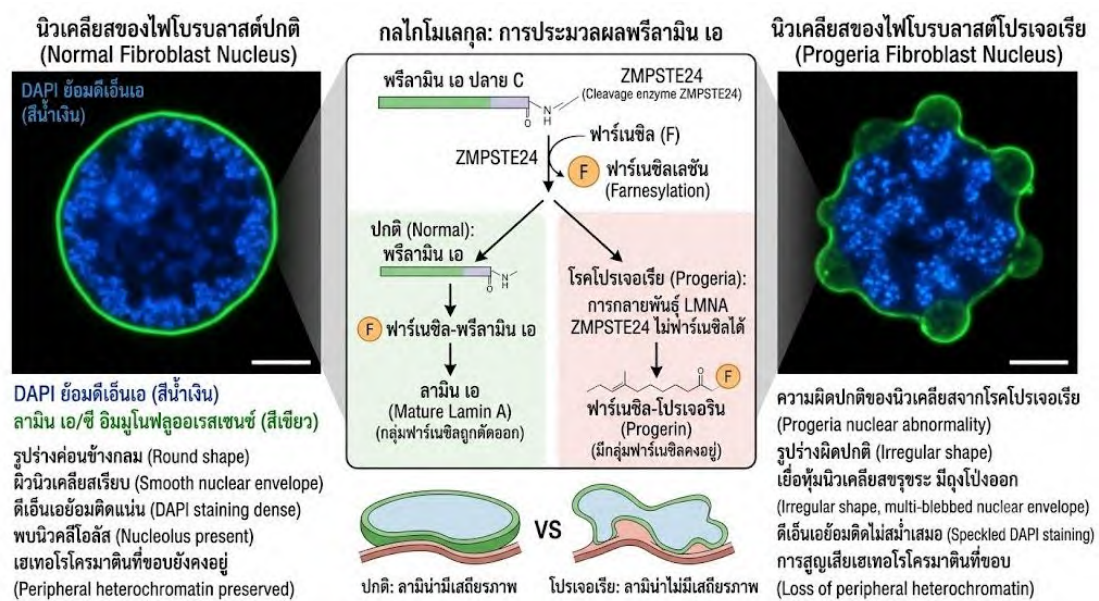
1. ทำไมโมเลกุลขนาดใหญ่เช่น mRNA ที่สร้างในนิวเคลียสจึงสามารถผ่าน nuclear pore ออกมาได้ ทั้งที่ pore มีขนาดจำกัด?
ตอบ mRNA ถูก coated ด้วย export proteins (เช่น TAP/NXF1) ที่มี NES และผ่าน active transport ผ่าน NPC โดยใช้ energy ไม่ได้ผ่านแบบ passive diffusion
2. หากเซลล์ขาด lamin A/C จะเกิดผลอย่างไร?
ตอบ nuclear envelope จะอ่อนแอ เซลล์ไวต่อ mechanical stress การจัดเรียง heterochromatin ผิดปกติ gene expression เปลี่ยน และนำไปสู่โรค muscular dystrophy (Emery-Dreifuss) หรือ lipodystrophy
3. ทำไม progeria จึงมี atherosclerosis ก่อนวัย?
ตอบ progerin สะสมใน vascular smooth muscle cell ทำให้ nuclear envelope เสียหาย → การ repair DNA บกพร่อง → เซลล์แก่ก่อนวัย (senescence) → สูญเสีย smooth muscle cells ในผนังหลอดเลือด → เสริม plaque formation
4. นิวคลีโอลัสจะปรากฏเด่นชัดในเซลล์ชนิดใดบ้าง?
ตอบ เซลล์ที่กำลังสร้างโปรตีนจำนวนมาก (เช่น neuron เซลล์ตับ เซลล์มะเร็ง) เพราะต้องผลิต ribosome มาก → nucleolus มีขนาดใหญ่ และ เซลล์เม็ดเลือดแดงที่สูญเสีย นิวเคลียสไม่มี nucleolus

การมองเป็นภาพรวมของหัวข้อนี้คือ

นิวเคลียสเป็นแกนหลัก เก็บรหัสพันธุกรรม (DNA) ควบคุมการแสดงออกของยีน (transcription) และส่งคำสั่งออกไป cytoplasm ผ่าน RNA และโปรตีนขนส่ง ความผิดปกติของโครงสร้างนิวเคลียส (lamina NPC) หรือการจัดเรียง chromatin สัมพันธ์กับโรค aging muscular dystrophy และมะเร็ง (เช่น lamin A/C mutation พบใน liposarcoma)



ภาพที่ 2.1 โครงสร้างนิวเคลียสและ nuclear pore complex



ภาพที่ 2.1.2 Progeria (Hutchinson-Gilford) – nuclear abnormality

2.2 ไรโบโซม (Ribosome) โครงสร้าง 80S (ยูคาริโอต) กับ 70S (โพรคาริโอต) ยาปฏิชีวนะ tetracycline chloramphenicol ออกฤทธิ์ยับยั้ง

ไรโบโซมเป็น ribonucleoprotein complex ทำหน้าที่สังเคราะห์โปรตีน (translation) จาก mRNA template

โครงสร้าง (ตาม sedimentation coefficient S)

- 1) **Prokaryotic (70S)** ประกอบด้วย large subunit (50S) + small subunit (30S)
 - 50S subunit rRNA 23S (~2,900 nt) + 5S (~120 nt) + โปรตีน ~34 ชนิด
 - 30S subunit rRNA 16S (~1,500 nt) + โปรตีน ~21 ชนิด
 - มวลรวม ~2.5 MDa
- 2) **Eukaryotic (80S)** ประกอบด้วย large subunit (60S) + small subunit (40S)
 - 60S subunit rRNA 28S (~5,000 nt) + 5.8S (~160 nt) + 5S (~120 nt) + โปรตีน ~49 ชนิด
 - 40S subunit rRNA 18S (~1,900 nt) + โปรตีน ~33 ชนิด
 - มวลรวม ~4.2 MDa

ความแตกต่างเชิงหน้าที่และทางเภสัชวิทยา

- ✗ ไรโบโซมของ prokaryote และ eukaryote มีโครงสร้างต่างกันเพียงพอที่ยาปฏิชีวนะบางชนิดสามารถยับยั้ง prokaryotic ribosome ได้โดยไม่รบกวน eukaryotic ribosome ของมนุษย์
- ✗ **Mitochondrial ribosome (55S)** มีความคล้าย prokaryotic (วิวัฒนาการมาจาก alpha-proteobacteria) → ยาปฏิชีวนะบางชนิด (เช่น tetracycline และ chloramphenicol) อาจมีผลข้างเคียงต่อ mitochondria ได้

ตำแหน่งในเซลล์ยูคาริโอต

- ✗ Free ribosome ใน cytoplasm สังเคราะห์โปรตีนที่ทำงานใน cytoplasm nucleus mitochondria peroxisome (ไม่มี signal peptide)
- ✗ Bound ribosome บน RER (rough ER) สังเคราะห์โปรตีน destined สำหรับ secretion เยื่อหุ้มเซลล์ lysosome หรือ Golgi (โปรตีนที่มี signal peptide)

ยาปฏิชีวนะที่ยับยั้ง prokaryotic ribosome (ออกฤทธิ์ bacteriostatic เป็นส่วนใหญ่)

ยา	หน่วยเป้าหมาย	กลไกระดับโมเลกุล	การใช้ทางคลินิก
Tetracycline	30S subunit	จับที่ 16S rRNA ป้องกัน aminoacyl-tRNA เข้า A site	การติดเชื้อ atypicals (Mycoplasma Chlamydia) acne cholera และ Lyme disease
Chloramphenicol	50S subunit	จับที่ 23S rRNA ยับยั้ง peptidyl transferase (ไม่เกิด peptide bond)	เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) และ typhoid (ใช้จำกัด เพราะอาจเกิด aplastic anemia)
Macrolides (erythromycin)	50S subunit	จับที่ 23S rRNA ป้องกัน translocation (ยับยั้งการเคลื่อนย้าย peptide chain จาก A→P site)	ทางเดินหายใจติดเชื้อ และ STDs
Aminoglycosides (gentamicin)	30S subunit	จับที่ 16S rRNA ทำให้ misreading mRNA (สังเคราะห์โปรตีนผิดลำดับ)	การติดเชื้อ Gram-negative รุนแรง (ใช้ bactericidal)
Linezolid	50S subunit	จับที่โดเมน center of peptidyl transferase	MRSA และ VRE

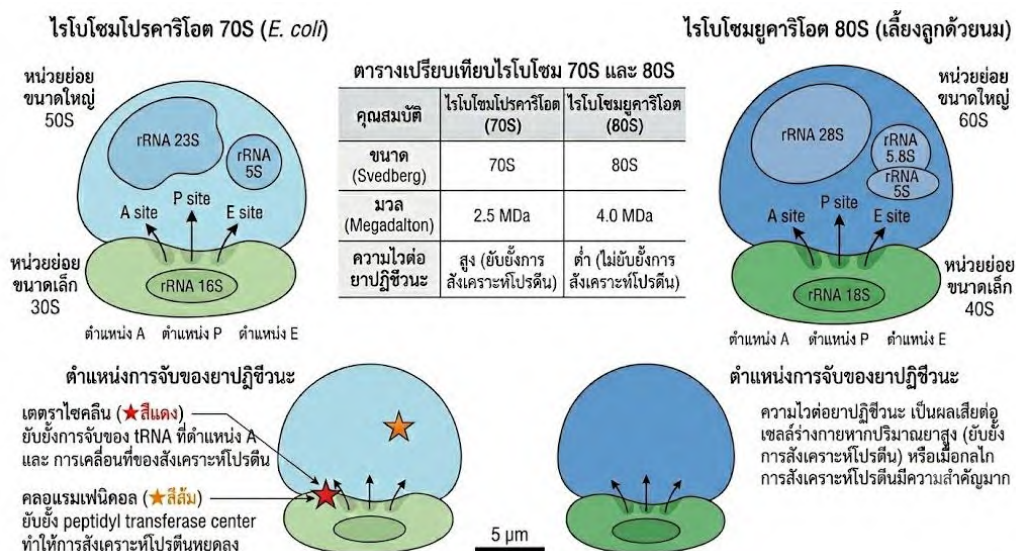
หลักการสังเกต

- ✖ **Electron microscopy** ไรโบโซมเป็นเม็ดเล็ก electron-dense (~20-30 nm) เกาะบน RER (ผิว cytoplasmic) หรือกระจายใน cytoplasm
- ✖ **Polysome (polyribosome)** เมื่อ mRNA มีไรโบโซมหลายตัวกำลังแปลรหัสพร้อมกัน เกิดเป็น rosette หรือ beaded string ลักษณะเฉพาะ

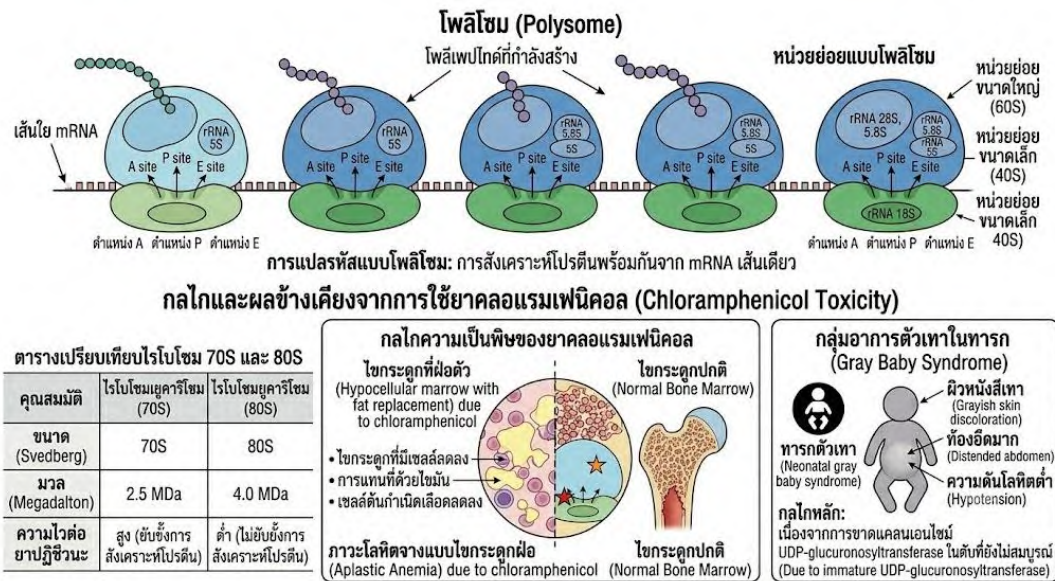
- ✎ **Differential centrifugation** ไมโทคอนเดรียตกตะกอนที่ 10000g โรโบโซมตกตะกอนที่ 100000g (microsome fraction)

คำถามเพื่อสร้างความเข้าใจเชิงลึก

- ทำไม tetracycline จึงใช้รักษาสิวได้ แต่ต้องระวังในเด็กอายุต่ำกว่า 8 ปี?
ตอบ tetracycline จับกับกระดูกและฟันที่กำลังเจริญ (chelates Ca^{2+}) ทำให้ฟันเปลี่ยนสี (yellow-brown) และ enamel hypoplasia ห้ามในเด็ก < 8 ปีและหญิงตั้งครรภ์
- Chloramphenicol มีผลข้างเคียงรุนแรงอะไร และทำไมจึงเกิดขึ้น?
ตอบ Aplastic anemia (อาจ irreversible) เกิดจาก nitrobenzene moiety ทำลาย stem cell ใน bone marrow ยังมี gray baby syndrome ใน neonates (ตับไม่สามารถ conjugate chloramphenicol ได้)
- หากเซลล์ได้รับยาที่ inhibit prokaryotic ribosome แล้ว mitochondrial function จะผิดปกติไหม?
ตอบ ได้ เพราะ mitochondrial ribosome มีความคล้าย prokaryotic tetracycline และ chloramphenicol ในขนาดสูงอาจยับยั้ง mitochondrial protein synthesis → เกิด lactic acidosis fatigue และ reversible bone marrow suppression
- Eukaryotic ribosome ต่างจาก prokaryotic ribosome อย่างไรที่ทำให้เราสามารถออกแบยาได้?
ตอบ ความแตกต่างของ rRNA sequence และ conformation ใน peptidyl transferase center และ decoding center ทำให้ยาจำเพาะต่อ prokaryote ตัวอย่างเช่น cycloheximide ยับยั้ง eukaryotic 80S (ใช้ใน research) แต่ไม่ใช่เป็นยาปฏิชีวนะในคน



ภาพที่ 2.3 โครงสร้าง ribosome 70S กับ 80S



ภาพที่ 2.4 Polysome และการเกิด adverse effect ของ chloramphenicol

การมองเป็นภาพรวมของหัวข้อนี้คือ

Ribosome เป็นเครื่องจักรโมเลกุลที่สังเคราะห์โปรตีนตามรหัส mRNA ความแตกต่างระหว่าง prokaryote และ eukaryote ถูก exploit ในการพัฒนายาปฏิชีวนะ การเข้าใจการออกฤทธิ์ของยาเหล่านี้ช่วยให้แพทย์เลือกใช้ได้อย่างถูกต้องและคาดการณ์ผลข้างเคียง

2.3 เอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (ER) RER – การสังเคราะห์โปรตีนสำหรับ secretion และ membrane โรค protein folding defect (cystic fibrosis) SER การล้างพิษ (ตับ) การสังเคราะห์ลิพิด การเก็บแคลเซียมในกล้ามเนื้อ

ER เป็น organelle ที่มีเยื่อหุ้มต่อเนื่องกับ nuclear envelope แบ่งเป็น 2 บริเวณตามหน้าที่

Rough ER (RER) – มี ribosome เกาะที่ผิว cytoplasmic

หน้าที่ co-translational translocation ของโปรตีนที่ destined สำหรับ secretion เยื่อหุ้ม lysosome และ Golgi **กลไก** โปรตีนที่มี signal peptide (ลำดับกรดอะมิโน 16-30 ตัวที่ N-terminus) จะถูกจับโดย SRP (signal recognition particle) ขณะที่ไรโบโซมเริ่มแปลรหัส → SRP จับกับ SRP receptor บน RER → นำส่ง ribosome ไปที่ translocon (Sec61 complex) → โปรตีนถูกผลักเข้า lumen ขณะกำลังแปลรหัส (co-translational) **Protein folding** ใน ER lumen อาศัย chaperone (BiP calnexin calreticulin) enzyme (PDI – protein disulfide

isomerase สร้าง S-S bond) และ glycosylation (N-linked oligosaccharide) **Quality control** ERAD (ER-associated degradation) โปรตีนที่พับผิดปกติจะถูก retrotranslocate ไป cytoplasm และ ubiquitinate แล้วย่อยด้วย proteasome

Smooth ER (SER) – ไม่มี ribosome

หน้าที่

- ✍ **Lipid synthesis** ฟอสโฟลิพิด คอเลสเตอรอล และ steroid hormone (ในเซลล์ adrenal cortex และ gonad)
- ✍ **Detoxification (liver)** cytochrome P450 enzyme system (phase I reactions oxidation reduction hydrolysis) และ conjugation enzymes (phase II) ทำให้ยา/toxin ละลายน้ำและขับออก
- ✍ **Calcium storage** ในกล้ามเนื้อ skeletal และ cardiac เรียก sarcoplasmic reticulum (SR) – เก็บ Ca^{2+} โดย Ca^{2+} -ATPase (SERCA) และปล่อยผ่าน ryanodine receptor (RyR) หรือ IP_3 receptor เมื่อถูกกระตุ้น
- ✍ **Carbohydrate metabolism** glucose-6-phosphatase (ใน hepatocyte) สร้าง glucose จาก glucose-6-phosphate (สุดท้ายของ gluconeogenesis และ glycogenolysis)

โรค protein folding defect – Cystic fibrosis (CF)

- ✍ เกิดจาก mutation ในยีน **CFTR** (chromosome 7q31.2) ซึ่งเข้ารหัส chloride channel ที่ apical membrane ของ epithelial cell
- ✍ การกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุด (> 70% ของผู้ป่วย CF ในคนผิวขาว) คือ **ΔF508** (deletion ของ phenylalanine ที่ตำแหน่ง 508)
- ✍ ผล CFTR protein พับผิดปกติ (ไม่สามารถผ่าน ER quality control) → ถูกจับโดย calnexin และ ubiquitination → ส่งไป proteasome ก่อนถึง Golgi และเยื่อหุ้มเซลล์ → Cl^- channel ขาด
- ✍ ผลที่ตามมา epithelium ของปอด ตับอ่อน ลำไส้ และ ต่อมเหงื่อ สูญเสียการหลั่ง Cl^- → น้ำตามมาไม่ถูกขับ → เหนียวหนืด thick mucus → อุดตัน airway (colonization โดย Pseudomonas S. aureus) ตับอ่อนไม่ย่อย (malabsorption diabetes) และ ท่อน้ำอสุจิอุดตัน (male infertility)
- ✍ การรักษาใหม่ CFTR modulators เช่น **elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor** – corrector ทำให้ ΔF508 -CFTR พับดีขึ้นเล็กน้อยและไปถึงผิวเซลล์ได้บางส่วน potentiator เพิ่มโอกาสเปิด channel

หลักการสังเกต

- ✍ **Electron microscopy** RER มีลักษณะเป็นถุงแบน (cisterna) มี ribosome จับด้านนอก SER มีลักษณะ tubular และ ไม่มี ribosome
- ✍ **Histochemistry** glucose-6-phosphatase activity ใช้ระบุ SER ในตับ
- ✍ **Immunofluorescence** antibody ต่อ calnexin หรือ BiP แสดง distribution ของ ER

คำถามเพื่อสร้างความเข้าใจเชิงลึก

1. ทำไม hepatocyte จึงมี SER มากเป็นพิเศษ?
ตอบ ตับเป็นอวัยวะหลักในการ detox และ metabolism ของยา alcohol และสารพิษ และ SER มี cytochrome P450 (CYP) enzymes ที่เพิ่มขึ้นเมื่อได้รับยา phenobarbital (enzyme induction)
2. ภาวะ alcohol drinking เรื้อรัง ทำให้เกิด fatty liver ได้อย่างไร (เกี่ยวข้องกับ SER)?
ตอบ Alcohol ถูก metabolize โดย SER enzymes (CYP2E1 และ alcohol dehydrogenase → acetaldehyde) → เกิด oxidative stress และยับยั้ง fatty acid oxidation → triglyceride สะสม และ นอกจากนี้ยังกระตุ้น SER proliferation (เห็นได้ในกล้องจุลทรรศน์)
3. ใน cystic fibrosis การกลายพันธุ์ $\Delta F508$ ทำให้เกิด misfolding ที่โดเมนใด และยารักษาสมัยใหม่ออกฤทธิ์อย่างไร?
ตอบ $\Delta F508$ อยู่ใน NBD1 (nucleotide-binding domain) ทำให้ NBD1 unstable และผิดพลาดในการ interact กับ ICL4 (intracellular loop 4) → core glycosylation ไม่เกิดขึ้นและถูก ERAD ย่อยสลาย exelacator (corrector) ช่วย stabilize NBD1 และ ivacaftor (potentiator) ช่วยเปิด channel เมื่ออยู่ที่ผิวเซลล์
4. ทำไมกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อลายจึงมี SR (specialized SER) ที่พัฒนาแล้ว?
ตอบ ต้องการควบคุม Ca^{2+} อย่างรวดเร็วสำหรับ excitation-contraction coupling SR เก็บ Ca^{2+} โดย SERCA และปล่อยผ่าน RyR เมื่อ action potential กระตุ้น (CICR – calcium-induced calcium release)

การมองเป็นภาพรวมของหัวข้อนี้คือ

RER เป็นสายพานผลิตโปรตีนส่งออกและเยื่อหุ้ม พร้อมระบบตรวจสอบคุณภาพ (ER quality control) การพับผิดปกติทำให้เกิดโรค conformational diseases (CF alpha-1 antitrypsin deficiency และ familial hypercholesterolemia บางชนิด) SER ทำหน้าที่ lipid metabolism detox และ calcium homeostasis ซึ่งเป็นพื้นฐานในการทำงานของตับและกล้ามเนื้อ

เยื่อหุ้ม RER (RER Membrane)

ไรโบโซมแบบเกาะ (Attached Ribosome)

ลูเมนของ ER (ER Lumen)

ลูเมนของ ER (ER Lumen)

Zoom-in

หน่วยย่อยขนาดใหญ่ 60S

สายโพลีเปปไทด์ (มีสัญญาณนำทาง)

ทรานสโลคอน Sec61 (ช่องโปรตีน)

ทูพ BiP (Green Crescent) Chaperone (ทูพ)

คาลเนกซิน (Orange) Chaperone (คาลเนกซิน)

PDI (ฟ้า) (ซีส)

โปรตีนไดซัลไฟด์ไอโซเมอเรส (Protein Disulfide Isomerase (PDI) (Blue) (โปรตีนไดซัลไฟด์ไอโซเมอเรส))

แอสพาราจิน Asparagine

โปรตีนพับม้วนถูกต้อง (Corrected Folding Protein)

โปรตีนพับม้วนผิดปกติ (Misfolding Protein)

กลไกสัญญาณนำทาง

3 Glucose (กลูโคส)
9 Mannose (แมนโนส)
2 GlcNAc (กลูตาไมนอะซีล)

โอลิโกแซคคาไรด์

การตรวจสอบคุณภาพโปรตีน ERAD

โปรตีนพับม้วนผิดปกติ (โปรตีนพับม้วนผิดปกติ)

Proteasome (barrel-shaped) (โปรตีนพับม้วนผิดปกติ)

ทรานสโลคอน Sec61

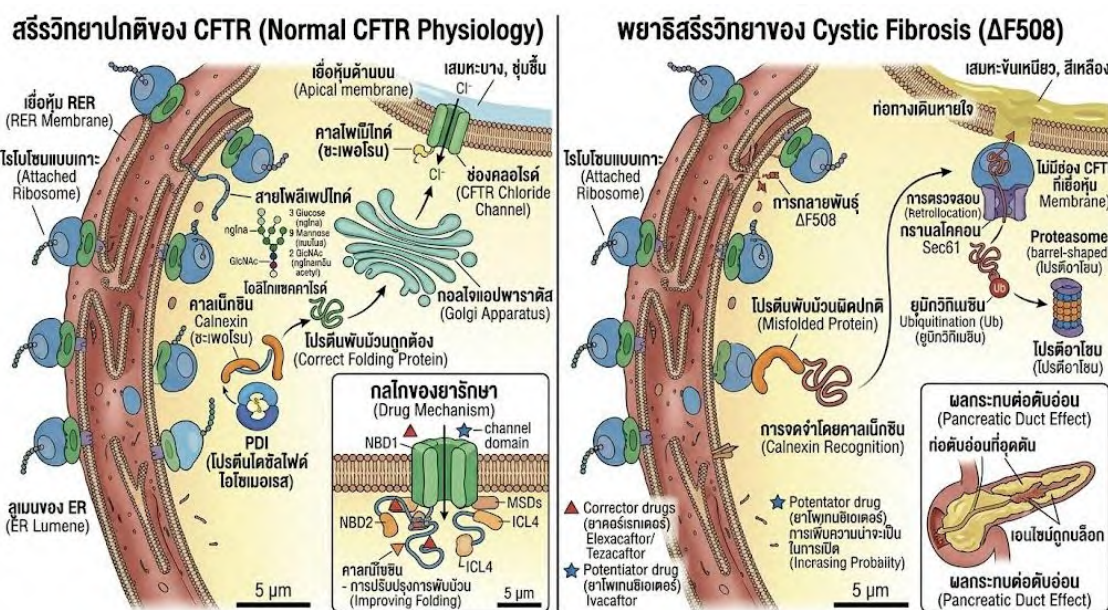
Proteasome (barrel-shaped) (โปรตีนพับม้วนผิดปกติ)

ยูบิกวิติน (Ubiquitin) (ยูบิกวิติน)

โปรตีนพับม้วนผิดปกติ (โปรตีนพับม้วนผิดปกติ)

การตรวจสอบคุณภาพโปรตีน ERAD

ภาพที่ 2.5 RER และการสังเคราะห์โปรตีนผ่าน translocon



ภาพที่ 2.6 Pathophysiology of cystic fibrosis ($\Delta F508$)