เปปไทด์ที่ได้จากอาหารต่อการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ : ประโยชน์ต่อสุขภาพ

ดร.สมัชญา งามสุข

ฝ่ายเคมีและกายภาพอาหาร
สถาบันค้นคว้าและพัฒนาผลิตภัณฑ์อาหาร มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
อีเมล : ifrsan@ku.ac.th
รับเมื่อ 10 พฤศจิกายน 2565 **แก้ไขเมื่อ** 17 กุมภาพันธ์ 2566 **ตอบรับเมื่อ** 20 เมษายน 2566

จุดเด่น

- เปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการย่อยโปรตีนด้วยเอนไซม์ จุลินทรีย์ หรือสารเคมี
- แหล่งของเปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพพบได้ทั้งอาหารที่มาจากพืชและสัตว์
- การนำเปปไทด์มาใช้ประโยชน์ในการแก้ไขปัญหาด้านสุขภาพ

บทคัดย่อ

โปรตีนในอาหารไม่เพียงแต่ทำหน้าที่เป็นสารอาหาร แต่ยังทำหน้าที่ในเชิงชีวเคมีที่ทำหน้าที่ในการส่งเสริมสุขภาพ โดยสมบัติเชิงชีวเคมีของโปรตีนส่วนใหญ่นั้นเกี่ยวข้องกับลำดับของสายเปปไทด์ที่ได้จากการแยกโมเลกุลของโปรตีน เปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพถือเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการย่อยโปรตีนที่มีฤทธิ์ต่อการทำงานของระบบประสาท ระบบภูมิคุ้มกัน และระบบย่อยอาหาร แต่เปปไทด์ต่างจากยาสังเคราะห์ คือ ไม่มีผลข้างเคียงต่อระบบต่าง ๆ ในร่างกาย ซึ่งข้อดีนี้จึงทำให้เปปไทด์เป็นทางเลือกที่ดีในการใช้รักษาโรค เนื่องจากสมบัติดังกล่าวมีการศึกษาและยังคงศึกษาอยู่ในแง่ประโยชน์ของการนำเปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพมาแก้ไขปัญหาด้านสุขภาพ เช่น การใช้เป็นสารในการต้านอนุมูลอิสระ ลดความดันโลหิตสูง ลดการอักเสบ ลดระดับคอเลสเตอรอล และลดอาการโรคเบาหวาน เป็นต้น อีกทั้งบทความนี้ยังกล่าวถึงแหล่งของเปปไทด์ในอาหารที่รับประทานในแต่ละวัน เพื่อเป็นประโยชน์ต่อผู้บริโภค

คำสำคัญ : เปปไทด์ แหล่งของเปปไทด์ ฤทธิ์ทางชีวภาพ

Effect of peptides derived from food on bioactive : health benefit

Samuchaya Ngamsuk, Ph.D

Department of Food Chemical and Physical
Institute of Food Research and Product Development, Kasetsart University
E-mail : ifrsan@ku.ac.th
Received 10 November 2022; **Revised** 17 February 2023; **Accepted** 20 April 2023

Highlights

- Bioactive peptides are products from protein hydrolysates by enzymatic, microbial or chemical treatment
- Bioactive peptides from food sources (plant and meat products)
- Bioactive peptides relieve health problem

Abstract

Proteins in foods are not only nutrients, but also biochemicals function that promote health. Moreover, the biochemical activities of proteins are presented by peptide sequences coded in the parent protein which become active when cleaved intact. Bioactive peptides are products from protein hydrolysates and show various activities, e.g., the nervous, immune and digestive systems. But peptides are different from synthetic medicine because they have no side effect on the body's system. They are a good choice for medicine. For the activities, a lot of research has been studying the effects of bioactive peptides on these health problems, such as antioxidant, antihypertension, anti-inflammatory, reduced cholesterol level and anti-diabetic. Furthermore, this article reveals the sources of peptides in food proteins of advantage for consumers.

Keywords : peptides, sources of peptides, bioactive peptides

บทนำ

เนื่องจากสภาพแวดล้อมในปัจจุบันร่างกายของเราต้องสัมผัสกับมลพิษและสารพิษจากภายนอกตลอดเวลา โดยสภาวะดังกล่าวจะไปรบกวนการทำงานที่เป็นปกติของร่างกาย ทำให้ร่างกายเกิดภาวะการเจ็บป่วยที่รุนแรงและเกิดโรคต่าง ๆ ขึ้น มีงานวิจัยหลายชิ้นที่ศึกษาการใช้เปปไทด์จากธรรมชาติที่มีสมบัติในการส่งเสริมสุขภาพ ป้องกันหรือลดการเกิดโรคเรื้อรังแบบไม่ติดต่อ เช่น การลดอาการของโรคเบาหวานด้วยเปปไทด์จากโปรตีนนมอูฐ[1] หรือถั่วเหลืองงอก[2] การลดความดันโลหิตสูงด้วยเปปไทด์จากโปรตีนไข่ขาว[3] หรือถั่วเหลือง[4] เป็นต้น โดยโปรตีนในอาหารไม่เพียงแต่ให้คุณค่าทางอาหารเพียงอย่างเดียว แต่ยังมีคุณสมบัติทางชีวเคมีที่เป็นประโยชน์ต่อสุขภาพอีกด้วย โดยโปรตีนมีหน้าที่หลายอย่างในสิ่งมีชีวิต ไม่ว่าจะเป็นส่วนประกอบของเซลล์ต่าง ๆ ของร่างกาย ทั้งกระดูก กล้ามเนื้อ ผิวหนัง สังเคราะห์เอนไซม์ ฮอร์โมน และคงความสมดุลของของเหลวในร่างกาย รวมถึงสร้างภูมิต้านทานเพื่อต่อต้านการติดเชื้อ การแข็งตัวของเลือดหรือการใช้โปรตีนในการวินิฉัยโรค[5] กิจกรรมทางชีวภาพของโปรตีนขึ้นกับลำดับของกรดอะมิโนในสายเปปไทด์ โดยการแสดงสมบัติต่าง ๆ จะเกิดเมื่อโมเลกุลของโปรตีนเกิดการแยกออกเป็นเปปไทด์สายสั้น ๆ ซึ่งเปปไทด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพมีผลดีต่อการทำงานของร่างกายของผู้บริโภค[6] แหล่งของเปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่มาจากธรรมชาติมีหลายแหล่ง ได้แก่ สัตว์ พืช เชื้อรา จุลินทรีย์ และผลิตภัณฑ์ของแหล่งต่าง ๆ เหล่านี้[7-8] บทบาทของโปรตีนในส่วนของการออกฤทธิ์ทางชีวภาพในอาหารกำลังได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา โปรตีนได้รับการยอมรับว่า เป็นแหล่งของเปปไทด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพสูง โดยเปปไทด์ดังกล่าวสามารถเกิดจาก 3 วิธี ได้แก่ การย่อยด้วยเอนไซม์ที่ย่อยอาหาร การย่อยด้วยจุลินทรีย์ที่ย่อยโปรตีน และการย่อยด้วยสารเคมี[9-10] โดยฤทธิ์ชีวภาพของเปปไทด์ขึ้นอยู่กับลำดับของกรดอะมิโนในสายของเปปไทด์ มวลโมเลกุลของเปปไทด์ ซึ่งส่งผลดีต่อการทำงานของระบบต่าง ๆ ของร่างกายหรือส่งผลดีต่อสุขภาพของผู้บริโภคที่มากกว่าคุณค่าทางโภชนาการ[11-12] โดยเปปไทด์ที่ได้จะออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่สามารถควบคุมการทำงานของระบบต่าง ๆ ในร่างกาย เช่น การลดความดันโลหิต การต้านจุลินทรีย์ การป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน การต้านอนุมูลอิสระ การต้านสารก่อภูมิแพ้และการยับยั้งเซลล์มะเร็ง[13-14] จึงเป็นแรงจูงใจในการรวบรวมผลงานวิจัยและคุณประโยชน์ของเปปไทด์ให้เกิดประโยชน์แก่ผู้สนใจนำไปใช้ประโยชน์

แหล่งของโปรตีนในอาหารที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ

อาหารที่เรารับประทานในแต่ละมื้อจะประกอบไปด้วยสารอาหารจำพวกคาร์โบไฮเดรต ไขมัน โปรตีน เกลือแร่ และวิตามิน โดยโปรตีนจัดเป็นสารอาหารที่มีความสำคัญต่อร่างกายของสิ่งมีชีวิต เนื่องจากเป็นองค์ประกอบของอวัยะในร่างกาย เช่น กล้ามเนื้อและกระดูก เป็นต้น อีกทั้งโปรตีนยังเป็นเอนไซม์หรือฮอร์โมนที่ช่วยเร่งและ

ควบคุมปฏิกิริยาเคมีที่เกิดขึ้นในร่างกาย ควบคุมระบบต่าง ๆ ของร่างกายให้ทำงานตามปกติ และช่วยสร้างภูมิคุ้มกันโรค โปรตีนในอาหารที่เป็นแหล่งของเปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพสามารถแบ่งเป็น 2 แหล่งใหญ่ ๆ ได้แก่ โปรตีนจากเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์จากสัตว์ (ปลาแซลมอน หอยนางรม เม่นทะเล ปลาหมึก ปูหิมะ กุ้ง ม้าน้ำ นม เคซีน เวย์ ไข่) และโปรตีนจากพืช (ถั่วเหลือง ถั่วเลนทิน ถั่วลูกไก่ ถั่วลันเตา ข้าวโอ๊ต ข้าวสาลี เมล็ดกัญชง เมล็ดคาโนลา เมล็ดป่าน สาหร่าย) เป็นต้น[11] โดยเปปไทด์ที่ได้จากโปรตีนที่ผ่านการไฮโดรไลซ์จะมีฤทธิ์ทางชีวภาพดีกว่าเปปไทด์ที่ได้จากโปรตีนดั้งเดิม (ไม่ผ่านการไฮโดรไลซ์)[15]

การผลิตเปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ

เปปไทด์หรือโปรตีนไฮโดรไลเซต คือ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการย่อยสลายโปรตีนเป็นกรดอะมิโนหรือเปปไทด์สายสั้น ๆ สำหรับกระบวนการผลิตเปปไทด์โดยทั่วไปประกอบด้วย 3 วิธี ได้แก่ การย่อยด้วยเอนไซม์ การย่อยด้วยสารเคมี และการหมัก[16] ซึ่งวิธีการย่อย (ไฮโดรไลซ์) ด้วยเอนไซม์เป็นวิธีที่ได้รับความนิยมอย่างมากในการผลิตเปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ แต่อย่างไรก็ตามมีบางงานวิจัยที่ได้ใช้วิธีการผลิตเปปไทด์หลายวิธีร่วมกันในการผลิตเปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ[17]

การย่อยโปรตีนด้วยเอนไซม์

การย่อยโปรตีนด้วยเอนไซม์จะเกิดขึ้นเมื่อเอนไซม์โปรติเอสเข้าไปตัดพันธะเปปไทด์ของโมเลกุลโปรตีนเกิดเป็นเปปไทด์สายสั้น ๆ และกรดอะมิโนอิสระ สำหรับวิธีนี้ต้องมีการปรับค่า pH ของสารละลายโปรตีนและอุณหภูมิที่เหมาะสมต่อการทำงานของเอนไซม์ที่เลือกใช้ในการย่อย การใช้เอนไซม์ในการย่อยเป็นที่นิยมมากกว่าวิธีการหมักด้วยจุลินทรีย์ เนื่องจากใช้เวลาในการเกิดปฏิกิริยาสั้นกว่า ง่ายต่อการขยายขนาดการทดลอง สามารถคาดการณ์ผลผลิตที่จะเกิดขึ้นได้ จึงไม่จำเป็นที่จะต้องใช้เอนไซม์ในปริมาณมาก[8] การย่อยด้วยเอนไซม์อาจทำโดยใช้เอนไซม์เพียงชนิดเดียวหรือหลายชนิดร่วมกันได้ นอกจากนี้โปรตีนที่ผ่านการย่อยด้วยเอนไซม์อาจมีสารประกอบที่ให้รสขมเกิดขึ้น เนื่องจากการจัดเรียงตัวของกรดอะมิโนที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic group) เช่น ไอโซลิว-ซีน ฟีนิลอะลานีน ทริปโตเฟน ไทโรซีน และวาลีน แต่เมื่อมีการควบคุมระดับการย่อยจะทำให้เกิดสารที่มีรสขมในปริมาณที่น้อยลง เพราะเปปไทด์ที่ได้จะมีการจัดเรียงตัวในลักษณะที่ไม่ให้รสขม[18] สำหรับเอนไซม์ที่นิยมใช้ในการย่อยโปรตีน ได้แก่ แอลคาเลส (alcalase) ทริปซิน (trypsin) เปปซิน (pepsin) ฟลาโวไซม์ (flavourzyme) และเอนไซม์ที่ใช้ในการย่อยที่พบในทางเดินอาหาร[19] ตัวอย่างของการใช้เอนไซม์ในการย่อยโปรตีนในอาหาร เช่น การศึกษาสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ Angiotensin I-converting (ACE)[20] พบว่า เปปไทด์ที่ได้จากการหมักนมด้วยเชื้อ *Lactobacillus lactis* ssp. *cremoris* และ *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* ต้องใช้เวลาในการหมักถึง 72 ชั่วโมง จึงจะได้เปปไทด์ที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ ACE ซึ่งต่างจากการศึกษา[21] ที่ใช้เอนไซม์โปรติเอสจากเชื้อรา *Aspergillus oryzae* ที่ใช้เวลาย่อยเพียง 1 ชั่วโมง ทำให้ได้เปปไทด์ที่มี

ฤทธิ์ในการยับยั้งกิจกรรมของเอนไซม์ ACE แม้ว่าจะไม่มีเอนไซม์ที่เฉพาะในการผลิตเปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพได้ แต่การย่อยด้วยเอนไซม์มีแนวโน้มที่จะได้เปปไทด์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลที่ต่ำและมีฤทธิ์ทางชีวภาพ

การย่อยโปรตีนด้วยสารเคมี

การย่อยโปรตีนด้วยสารเคมีจะเกิดการแตกออกของพันธะเปปไทด์ของโปรตีนด้วยสารละลายกรดหรือสารละลายด่าง วิธีนี้ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีคุณภาพไม่สม่ำเสมอ ควบคุมระดับของการย่อยได้ยากและมีข้อจำกัดในการนำผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นไปใช้ประโยชน์

1) การย่อยโปรตีนด้วยสารละลายกรด

การย่อยโปรตีนด้วยสารละลายกรดเริ่มจากนำโปรตีนมาทำปฏิกิริยากับกรดที่อุณหภูมิ 100-125 องศาเซลเซียส ภายใต้สภาวะความดันปกติหรือสภาวะความดันสูง ระยะเวลาที่ใช้ในการย่อยขึ้นอยู่กับชนิดของโปรตีน ซึ่งการย่อยสลายโปรตีนด้วยกรดเป็นวิธีที่มีค่าใช้จ่ายน้อย ได้ผลิตภัณฑ์ที่รวดเร็วและให้กลิ่นรสของผลิตภัณฑ์ที่ดี แต่มีกรดอะมิโนจำเป็นจะถูกทำลายโครงสร้างซึ่งกลุ่มของกรดอะมิโนจำเป็นที่มีการรายงานว่าถูกทำลาย ได้แก่ ทริปโตเฟน ซีรีน ทรีโอนีน และซิสตีอีน สำหรับสารละลายกรดที่นิยมใช้ในการย่อยโปรตีน ได้แก่ กรดไฮโดรคลอริกและกรดซัลฟูริก โปรตีนไฮโดรไลเซตที่ได้จะมีเกลือเกิดขึ้นในระหว่างการทำให้สารละลายโปรตีนเข้าสู่สภาวะเป็นกลาง เกลือที่เกิดขึ้นนี้ ได้แก่ แคลเซียมซัลเฟต โซเดียมคลอไรด์ หรือโพแทสเซียมคลอไรด์ซึ่งไม่ส่งผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ อย่างไรก็ตามการย่อยโปรตีนด้วยกรดที่มีความเข้มข้นสูงร่วมกับการใช้อุณหภูมิสูงจะเกิดสาร 3-monochloro-propanediols (3-MCPD) ที่เป็นสารก่อมะเร็งขึ้น นอกจากนี้ยังพบสาร 1,3-dichloropropan-2-ol (1,3-DCP) ที่มักพบในกระบวนการผลิตซอสปรุงรส[22]

2) การย่อยโปรตีนด้วยสารละลายด่าง

การย่อยโปรตีนด้วยสารละลายด่างเริ่มจากโมเลกุลของน้ำเข้าไปจับกับพันธะเปปไทด์ที่ถูกตัดระหว่างกระบวนการย่อยด้วยสารละลายด่าง[23] สารละลายด่างที่นิยมใช้ในการย่อยโปรตีน คือ โซเดียมไฮดรอกไซด์ แบเรียมไฮดรอกไซด์ และแคลเซียมไฮดรอกไซด์ ถึงแม้ว่าการใช้สารละลายด่างในการย่อยโปรตีนนั้นกรดอะมิโนจำเป็นอย่างทริปโตเฟนจะสลายตัวน้อยกว่าการย่อยโปรตีนด้วยสารละลายกรด แต่มีข้อเสีย คือ ถ้าใช้สารละลายด่างในสภาวะที่รุนแรงในการย่อยโปรตีนจะทำให้เกิดปฏิกิริยา racemization กับกรดอะมิโนบางชนิดเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของกรดอะมิโนจากชนิดแอล (L-form) ไปเป็นชนิดดี (D-form) ซึ่งร่างกายของมนุษย์ไม่สามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้ นอกจากนี้การใช้สารละลายด่างในสภาวะที่รุนแรงสำหรับย่อยโปรตีนทำให้เกิดปฏิกิริยา β-elimination ของกรดอะมิโน-เซอรีนและซิสตีน ทำให้เกิดสารประกอบ dehydroslsnine ซึ่งสารประกอบ dehydroslsnine จะทำปฏิกิริยากับกรดอะมิโนหลายชนิด ทำให้เกิดกลิ่นรสที่ไม่ดี สูญเสียสารอาหารที่สำคัญ และเกิดสารพิษในอาหาร[18] สำหรับข้อดีของการใช้สารละลายด่าง คือ สามารถย่อยสลายโปรตีนได้

อย่างรวดเร็วและเป็นวิธีที่มีราคาถูก มักนิยมใช้ในการผลิตสารเพิ่มรสชาติให้กับผลิตภัณฑ์อาหาร[24]

การหมักด้วยจุลินทรีย์

การหมักด้วยจุลินทรีย์เป็นกระบวนการทางเทคโนโลยีชีวภาพในการผลิตเปปไทด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ โดยวิธีนี้เกี่ยวข้องกับการใช้จุลินทรีย์ที่สามารถผลิตเอนไซม์ที่สามารถย่อยโปรตีนที่มีขนาดใหญ่ให้เล็กลง[25] จุลินทรีย์ที่นิยมใช้ในการหมัก ได้แก่ แบคทีเรีย เชื้อรา และยีสต์ กระบวนการหมักด้วยจุลินทรีย์มีหลายแบบ แต่ที่นิยมใช้ในการหมักมากที่สุดคือ กระบวนการหมักโดยเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ในอาหารที่มีลักษณะเหลว (submerged fermentation) หรือ กระบวนการหมักบนอาหารแข็ง (solid state fermentation) โดยการหมักบนอาหารเหลวจะคล้ายกับการเลี้ยงจุลินทรีย์บนอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีสารอาหารอยู่ในอาหารเหลว โดยระบบนี้จะเหมาะกับจุลินทรีย์ที่ต้องการอากาศและการกวนในการเจริญเติบโต เช่น แบคทีเรีย สำหรับข้อดีของวิธีนี้คือ เปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่ได้มานั้นสามารถทำให้บริสุทธิ์ได้ง่าย ส่วนกระบวนการหมักบนอาหารแข็ง จุลินทรีย์จะเจริญเติบโตบนผิวหน้าของอาหารแข็ง ข้อดีของวิธีนี้คือควบคุมปริมาณสารอาหารได้ง่าย มีความเหมาะสมกับเชื้อราและจุลินทรีย์ที่ต้องการความชื้นน้อยในการเจริญเติบโต[26] สำหรับกระบวนการหมักด้วยจุลินทรีย์จำเป็นต้องควบคุมสภาวะในการเพาะเลี้ยงให้เหมาะสมกับการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์เพื่อให้จุลินทรีย์เติบโตและผลิตเอนไซม์ออกมาย่อยโปรตีนจึงจะได้เปปไทด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ โดยสิ่งที่ต้องคำนึงในการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ ได้แก่ ปริมาณสารตั้งต้น ปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ ค่าความเป็นกรดด่าง (pH) อุณหภูมิ และความชื้น เป็นต้น[27]

กระบวนการหมักด้วยจุลินทรีย์จะแตกต่างกันไปตามชนิดของจุลินทรีย์ (แบคทีเรีย เห็ดรา หรือยีสต์) ตั้งแต่ระบบในการย่อยโปรตีนเพื่อให้ได้เปปไทด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่จำเพาะ โดยในกลุ่มของแบคทีเรียที่สร้างกรดแล็กติก (Lactic Acid Bacteria; LAB) กำลังเป็นที่สนใจสำหรับการสร้างเปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ เนื่องจากแบคทีเรียชนิดนี้มีความสามารถในการปรับตัวให้เข้ากับสิ่งแวดล้อมได้ดี จึงกล่าวได้ว่าเป็นแบคทีเรียที่เป็นมิตร เพราะมีการระบุว่าเป็นสายพันธุ์ที่ได้รับการยอมรับว่าปลอดภัย Generally Recognized as Safe (GRAS) คือการที่จุลินทรีย์หรือสารเคมีนั้นได้รับการยอมรับจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration: FDA) ว่าปลอดภัยสำหรับใช้ในอาหารได้[28] แบคทีเรียกลุ่มที่สร้างกรดแล็กติกที่สามารถผลิตเปปไทด์ที่มีกิจกรรมทางชีวภาพ ได้แก่ *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *Lactococcus lactis* ssp. *diacetylactis*, *Lactococcus lactis* ssp. *cremoris* และ *streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus*[29] ส่วนกลุ่มเห็ดราที่สามารถสร้างเปปไทด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ ได้แก่ *Aspergillus egypticus* และ *Aspergillus oryzae*[30] สำหรับยีสต์จะนิยมใช้ ได้แก่ *Kluyveromyces marxianus* และ *Saccharomyces cerevisiae*[31] นอกจากนี้ยังสามารถเร่งการย่อยโปรตีนโดยการเพาะเลี้ยง

แบคทีเรียร่วมกันหลายชนิดหรือเพาะเลี้ยงยีสต์และแบคทีเรียร่วมกัน[32]

เปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากอาหารและประโยชน์ต่อสุขภาพ

เปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพนั้นจะมีสารตั้งต้น คือ โปรตีนและเกิดกระบวนการไฮโดรไลซ์ด้วยเอนไซม์ การหมักด้วยจุลินทรีย์หรือในระหว่างการย่อยในระบบทางเดินอาหารของมนุษย์ เปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพประกอบด้วยกรดอะมิโนตั้งแต่ 2-20 ชนิด ต่อกันเป็นสายเปปไทด์และมีมวลโมเลกุลน้อยกว่า 6,000 ดาลตัน ซึ่งเปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพนั้น คือ ชิ้นส่วนของโปรตีน (protein fragments) ที่มีความจำเพาะและมีผลดีต่อร่างกาย[33] เปปไทด์เหล่านี้จะทำหน้าที่ส่งสัญญาณหรือเป็นฮอร์โมน[29] เปปไทด์ที่มีกิจกรรมทางชีวภาพต่าง ๆ ส่งผลดีต่อสุขภาพของมนุษย์หลายด้าน ได้แก่ การลดความดันโลหิตสูง ป้องกันโรคเบาหวาน ลดคอเลสเตอรอล ต้านการอักเสบ ต้านจุลินทรีย์ ปรับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สมดุล[8,34] ดังจะเห็นได้ว่า เปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพมีประโยชน์ต่อร่างกายด้านการรักษาและป้องกันโรคต่าง ๆ ได้

ฤทธิ์ของเปปไทด์ในการต้านอนุมูลอิสระ

ความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระที่ลดลงของร่างกายทำให้เกิดสภาวะต่าง ๆ ของร่างกายรวมถึงเกิดการเปลี่ยนแปลง เกิดความเครียดของเซลล์ต่าง ๆ ที่นำไปสู่การบาดเจ็บของเนื้อเยื่อในร่างกาย ปัจจัยที่ก่อให้เกิดความเสี่ยงไม่ว่าจะเป็นความชรา ฝุ่นควัน หรือการได้รับสารพิษทำให้ร่างกายผลิตสาร Reactive Oxygen Species (ROS) สาร Reactive Chlorine Species (RCS) และสาร Reactive Nitrogen Species (RNS) ที่เป็นอันตรายแก่ร่างกาย และกระตุ้นให้เกิดโรคเรื้อรังต่าง ๆ นอกจากนี้ยังทำให้ไขมันในร่างกายเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันและทำให้เกิดอนุมูลอิสระที่ไม่ดีต่อร่างกาย เช่น ซุปเปอร์ออกไซด์แรดิคอล (superoxide radical) ไฮดรอกซิลแรดิคอล (hydroxyl radical) ไฮโดรเจนเปอร์ออกซิลแรดิคอล (hydroperoxyl radical) ออกซิเจนแรดิคอล (oxygen radical) เปอร์ออกซิลแรดิคอล (peroxyl radical) คลอรีนแรดิคอล (chlorine radical) ไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) และเปอร์ออกไซด์ไนไตรท์ (peroxidenitrite) เป็นต้น[35-36] สำหรับวิธีทดสอบฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระของสารมีหลายวิธีและมีกลไกที่แตกต่างกัน โดยการทดสอบจะเป็นการวัดค่าการดูดกลืนแสงหลังจากการทำปฏิกิริยา[37] โดยวิธีที่นิยมใช้ในการทดสอบฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ ได้แก่ 1,1-diphenyl-2 picrylhydrazyl (DPPH), 2,-azino-bis-3 ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid (ABTS), oxygen radical absorbance capacity (ORAC) และ ferric reducing antioxidant power (FRAP)[38] เปปไทด์จากอาหารสามารถต้านอนุมูลอิสระเหล่านี้ได้และไม่มีผลกระทบต่อการทำงานของระบบต่าง ๆ จึงทำให้มีความสนใจศึกษาสมบัติในการต้านอนุมูลอิสระของเปปไทด์จากแหล่งของโปรตีน ดัง Table 1

Table 1 Antioxidant activities of peptides in foods

sources	peptide sequences	antioxidant	references
seaweed protein	VECYGPNRPQE	hydroxyl radical, superoxide radical, peroxyl radical, DPPH, ABTS	(39)
egg white protein	DHTKE, MPDAHL, FFGFN	ORAC, DPPH	(40)
oyster	LANAK, PSLVGRPPVGKLTL	DPPH	(41)

ฤทธิ์ของเปปไทด์ในการลดระดับความดันโลหิต

ความดันโลหิตสูงเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ เอนไซม์ angiotensin I-converting (ACE) เป็นหนึ่งในตัวควบคุมความดันเลือดและเป็นสารสำคัญที่อยู่ในระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน (Renin-Angiotensin-Aldosterone: RAAS) โดยในการทำงานของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินเกิดขึ้นเมื่อเอนไซม์ ACE เปลี่ยนสาร angiotensin I ไปเป็นสาร angiotensin II ทำให้หลอดเลือดเกิดการหดตัวเพิ่มขึ้นและยังส่งผลต่อการหลั่งของ aldosterone ที่มีผลต่อความดันโลหิตที่สูงขึ้น[42] ดังนั้นการยับยั้งเอนไซม์นี้จึงเป็นกลไกที่สำคัญในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ในช่วงหลายปีที่ผ่านมานักวิจัยได้พยายามศึกษาหาสารจากธรรมชาติที่มีฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตสูง[43] เนื่องจากมีรายงานว่า ยาสังเคราะห์ที่ใช้ในการรักษาเพื่อลดความดันโลหิตมีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยหลายอย่าง เช่น อาการวิงเวียนศีรษะ ปวดศีรษะ และไอ[8] และยังพบว่า เปปไทด์สามารถลดความดันโลหิตสูงได้ดัง Table 2

Table 2 Peptide sequences in food sources relating antihypertensive effect

food sources	peptides sequences	references
egg white protein	IRW	(3)
soy and soy milk	YVVFK	(4)

ฤทธิ์ของเปปไทด์ในการลดคอเลสเตอรอล

สภาวะปกติร่างกายต้องการคอเลสเตอรอลเพื่อนำไปใช้ในการสังเคราะห์วิตามินดี ฮอร์โมนสเตียรอยด์ และน้ำดี อย่างไรก็ตามสภาวะที่ร่างกายมีคอเลสเตอรอลในเลือดสูงกว่าปกติจะส่งผลให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงเกิดการแข็งตัวและเกิดเป็นความดันโลหิตสูงขึ้น[8] นอกจากนี้คอเลสเตอรอลในหลอดเลือดหัวใจจะทำให้ปริมาณออกซิเจนที่เข้าสู่หัวใจและหลอดเลือดลดลง ปัจจุบันยาสังเคราะห์ที่ใช้ในการลดคอเลสเตอรอลส่งผลเสียต่อร่างกาย[44] จึงทำให้นักวิจัยหลายท่านได้ค้นหาสารหรือเปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่สามารถลดคอเลสเตอรอลเพิ่มมากขึ้น เช่น เปปไทด์จากเมล็ดยี่หร่ามีฤทธิ์ในการยับยั้งการจัดเรียงตัว

ของไมเซลล์ของคอเลสเตอรอล ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไลเปสและการจับกับน้ำดี จึงน่าจะลดคอเลสเตอรอลได้[45] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาโอลิโกเปปไทด์จากโปรตีนของหนอนไหมพบว่า สามารถยับยั้งการรวมตัวของคอเลสเตอรอลในซีรัมและลดระดับ LDL และ VLDL ในหนูทดลองได้[46] สำหรับเปปไทด์ที่ได้จากถั่วเหลืองพบว่า สายเปปไทด์ IAVPTGVA มีผลในการลดปริมาณ LDL ในเลือดได้[47]

ฤทธิ์ของเปปไทด์ในการลดเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นโรคที่เกิดจากการมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเกินกว่าปกติอย่างต่อเนื่อง อาจมีความผิดปกติของตับอ่อน ทำให้การหลั่งของอินซูลินไม่เพียงพอหรือเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน โดยโรคเบาหวานแบ่งได้ 2 ชนิด คือ โรคเบาหวานชนิดที่ 1 เกิดจากร่างกายขาดฮอร์โมนอินซูลิน ส่วนใหญ่พบในเด็ก จึงจำเป็นที่จะต้องได้รับการรักษาด้วยการให้ยาอินซูลิน ส่วนโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคเบาหวานที่พบบ่อยที่สุด เกิดจากร่างกายมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน ส่วนใหญ่มักพบในผู้สูงอายุและผู้ใหญ่ และมักมีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคเบาหวาน[48] ปัจจุบันมีการพัฒนายาสำหรับรักษาโรคเบาหวานหลายชนิด เช่น สารยับยั้งเอนไซม์ DPPIV สารยับยั้งเอนไซม์ อัลฟากลูโคซิเดส สารยับยั้ง SGLT-2 และสารยับยั้งเอนไซม์อัลฟาอะมัยเลส[49-50] มีข้อแนะนำว่าเปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพเป็นทางเลือกที่ดีในการใช้ทดแทนยาในการรักษาโรค เช่น ยารักษาโรคเบาหวานที่ใช้สำหรับรับประทานและให้ทางหลอดเลือดดำ[51] เปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่ได้จากอาหารได้รับความสนใจจากนักวิจัยเนื่องจากมีคุณสมบัติในการต้านเบาหวานและมีความปลอดภัยต่อการใช้งาน[8] มีผลงานของเปปไทด์บางส่วนที่มีฤทธิ์ในการต้านเบาหวาน โดยสรุปไว้ใน Table 3

Table 3 Peptide sequences in food sources relating anti-diabetes effect

sources	peptide sequences	references
soybean germination	NNDDRDS, LSSTEAQQS, NAENNQRN, QQQQQGGSQSQ, EEPQQPQQ, IKSQSES	(2)
camel milk protein	VPV, YPI, VPF	(1)

ฤทธิ์ของเปปไทด์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็ง

โรคมะเร็งยังคงเป็นปัญหาด้านสุขภาพที่สำคัญมากทั่วโลก โดยในปี ค.ศ. 2020 องค์การอนามัยโลกได้คาดการณ์ไว้ว่า ในปี ค.ศ. 2030 จะเกิดอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งทั่วโลกที่จะมีผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่มากกว่า 23 ล้านคนต่อปี แต่อย่างไรก็ตามแม้จะมีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาเพิ่มขึ้น แต่การรักษาโรคมะเร็งมักมีผลข้างเคียงต่อเซลล์ร่างกายที่ดี เนื่องจากการฉายรังสี การผ่าตัด และการให้เคมีบำบัด[52] ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็ง

ด้วยยายังไม่ค่อยมีประสิทธิภาพเท่าที่ควร เนื่องจากเซลล์มะเร็งยังสามารถต้านการออกฤทธิ์ของยาที่ใช้ในการรักษา ทำให้มีผลข้างเคียงเพิ่มมากขึ้น นักวิจัยจึงพยายามค้นหาแนวทางในการรักษาโรคนี้แบบใหม่โดยการใช้เปปไทด์เพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง[53] เปปไทด์ที่ได้จากอาหารประเภทโปรตีนมีประสิทธิภาพในการยับยั้งเซลล์มะเร็งตั้งแต่ระยะเริ่มต้นและระยะอื่น ๆ ตัวอย่างของเปปไทด์ที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเช่น เปปไทด์ HVLSRAPR ที่ได้จากการไฮโดรไลเซตสาหร่ายเกลียวทองมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง HT-29[54] แม้กระทั่งน้ำต้มปลาทูน่าที่ได้จากอุตสาหกรรมอาหารเมื่อนำมาศึกษาพบว่ามีเปปไทด์ KPEGMDPPLSEPEDRRDGAAGPK และ KLPPLLLAKLLMSGKLLAEPCTGR ที่มีฤทธิ์ในยับยั้งการเจริญเติบโของเซลล์มะเร้งเต้านม MCF-7[55] นอกจากนี้เปปไทด์ที่ได้จากโปรตีนพืชมีฤทธิ์ในการยับยั้งกิจกรรมของเซลล์มะเร็ง เช่น เปปไทด์ RQSHFANAQP ที่ได้จากการไฮโดร-ไลเซตถั่วลูกไก่ทำให้ปริมาณของ p53 เพิ่มขึ้นในเซลล์มะเร็งเต้านม ส่งผลต่อการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งเต้านม[56]

ฤทธิ์ของเปปไทด์ในการยับยั้งจุลินทรีย์

ปัจจุบันการดื้อยาจากแบคทีเรียทำให้เกิดปัญหาด้านสุขภาพที่ร้ายแรงทั่วโลก เนื่องมาจากการใช้ยาปฏิชีวนะเป็นเวลานาน และวิธีการใช้ยาแบบเดิมก็อาจส่งผลต่อการดื้อยาของแบคทีเรีย สารต้านจุลินทรีย์จะฆ่าหรือชะลอการทำงานของแบคทีเรียและไวรัสโดยที่ไม่สร้างความเสียหายให้กับเซลล์หรือเนื้อเยื่อข้างเคียง[57] สำหรับเปปไทด์ที่มีฤทธิ์ในการต้านจุลินทรีย์นั้นจะส่งผลกับแบคทีเรีย ยีสต์ และไวรัส นอกจากนี้เปปไทด์ที่มีฤทธิ์ต้านจุลินทรีย์ยังมีฤทธิ์ทางชีวภาพอื่น ๆ ด้วย เช่น การต้านอนุมูลอิสระและการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน เป็นต้น[58] จากสมบัติดังกล่าวของเปปไทด์ที่มีฤทธิ์ในการต้านจุลินทรีย์ถือเป็นทางเลือกที่ดีที่จะใช้แทนยาปฏิชีวนะในปัจจุบันเนื่องจากสามารถยับยั้งการทำงานของแบคทีเรียก่อโรคได้ดี เปปไทด์ที่มีฤทธิ์ต้านจุลินทรีย์อาจจะฆ่าแบคทีเรียได้โดยการทำให้เกิดรูพรุนที่เยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรีย หรือเข้าไปทำปฏิกิริยากับสารโมเลกุลขนาดใหญ่ภายในเซลล์ของจุลินทรีย์[59] ปัจจุบันพบเปปไทด์ที่ได้จากการไฮโดรไลซ์อาหารประเภทโปรตีนจำนวนมากที่มีฤทธิ์ในการต้านจุลินทรีย์ เช่น เปปไทด์ IKHQGLPQE จากโปรตีนเคซีนไฮโดรไลเซตที่สามารถลดจำนวนแบคทีเรียได้[60] สำหรับข้อควรระวังของการใช้เปปไทด์ในการต้านจุลินทรีย์ในการใช้งานทางคลินิก ได้แก่ ความเป็นพิษ การสร้างภูมิคุ้มกัน การดื้อยา และผลข้างเคียงอื่น ๆ[61] จากการคิดค้นและพัฒนายาที่ได้จากเปปไทด์ที่ต้านจุลินทรีย์เพื่อทดแทนยาปฏิชีวนะแบบเดิมนั้นพบว่า มียาจากเปปไทด์หลายตัวที่ได้รับอนุญาตจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA) ให้ใช้เป็นยาสำหรับทางคลินิกเท่านั้น เช่น แบคซิทราซิน (Bacitracin) ดาลบาแวนซิน (Dalbavancin) แดปโทมัยซิน (Daptomycin) และเอ็นฟูเวียไทด์ (Enfuvirtide) เป็นต้น[62-63]

บทสรุป

เปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่ได้จากอาหารมีสมบัติในการเป็นอาหารเพื่อสุขภาพที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรค ปัจจุบันผู้บริโภคต่างก็ตระหนักถึงผลของอาหารที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพมากขึ้นจึงถือเป็นอีกหนึ่งแรงผลักดันในการศึกษาและการพัฒนาการผลิตเปปไทด์ที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากอาหาร แหล่งโปรตีนที่ทำให้ได้เปปไทด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพมาใช้ประโยชน์ควรเลือกใช้ให้เหมาะสมกับแต่ละผลิตภัณฑ์อาหาร เพื่อที่จะได้ฤทธิ์ทางชีวภาพที่สูงสุดในการนำไปใช้ประโยชน์และปลอดภัยสำหรับผู้บริโภค จากการศึกษาของนักวิจัยหลายท่านเป็นการยืนยันได้ว่า โปรตีนไฮโดรไลเซตจากอาหารหลายชนิดมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลายและเป็นประโยชน์ในการใช้เพื่อรักษาโรค แต่อย่างไรก็ตามการระบุกรดอะมิโนที่ได้ในสายเปปไทด์ก็มีความสำคัญเพื่อที่จะศึกษากลไกที่ส่งผลต่อสุขภาพต่อไป จะเห็นได้ว่าปัจจุบันความก้าวหน้าของการศึกษาเพื่อนำเปปไทด์มาใช้ประโยชน์ทางด้านสุขภาพมีมากขึ้น จึงถือเป็นอีกความท้าทายหนึ่งของวงการอาหารในการนำสารสำคัญนี้มาใช้ประโยชน์ในการเติมลงในผลิตภัณฑ์อาหารเพื่อเป็นทางเลือกให้แก่ผู้บริโภคที่สนใจและรักสุขภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. Nongníerma AB, Cadamúro C, Le Góuic A, Mudgíl P, Maqsóod S, FitzGereáld RJ. Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory properties of a camel milk protein hydrolysates. Food Chem. 2019;244:340-348.
2. González-Montoya M, Hernández-Ledesma B, Mora-Escobebo R, Martínez-Villaluenga C. Bioactive peptides from germinated soybean with anti-diabetic potential by inhibition of dipeptidyl peptidase-IV, α-amylase and α-glucosidase enzyme. Int. J. Mol. Sci. 2018;19(10):2883.
3. Liao W, Fan H, davidge ST, Wu J. Egg white-derived antihypertensive peptide IRW (Ile-Arg-Trp) reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rat via the ACE2/Ang (1-7)/ Mas receptor axis. Mol. Nutr. Food Res. 2019;63(9):1900063.
4. Capriotti AL, Caruso G, Cavaliere C, Samperi R, Ventura S, Chiozzi RZ, et al. Identification of potential bioactive peptides generated by simulated gastrointestinal digestion of soybean seeds and soy milk proteins. J. Food Composy. Anal. 2015;44:205-213.
5. นลิน วงศ์ขัตติยะ, ปิยะนุช เนียมทรัพย์. โปรตีนและการประยุกต์ใช้ทางการแพทย์. [เอกสารประกอบการสอน ชว 444 เทคโนโลยีโปรตีน]. เชียงใหม่: มหาวิทยาลัยแม่โจ้; 2558.
6. Rizzello CG, Tagliazucchi D, Babini E, Rutella GS, Saa DLT, Gianotti A. Bioactive peptides from vegetable food matrices, research trends and novel biotechnologies for synthesis and recovery. J. Funct. Foods. 2016;27:549-569.
7. Wang X, Chen H, Fu X, Li S, Wei J. A novel antioxidant and ACE inhibitory peptide from rice bran protein: Biochemical characterization and molecular docking study. LWT-Food Sci Technol. 2017;75:93-99.
8. Daliri EBM, OH DH, Lee BH. Bioactive peptides. Foods. 2017;6(5):32.
9. Korhonen H, Pihlanto A. Food-derived bioactive peptides opportunities for designing for designing future foods. Curr. Pharm. Des. 2003;9(16):1297-1308.
10. Pihlanto A, Korhonen H. Bioactive proteins and proteins. Adv Food Nutr Res. 2003;47:175-276.
11. Kitts D, Weiler K. Bioactive proteins and peptides from food sources, Application of bioprocesses used in isolation and recovery. Curr. Pharm. Des. 2003;9(16):1309-1323.
12. Shahidi F, Zhong Y. Bioactive peptides. J. AOAC Int. 2008;91:914-931.

13. Nourmohammadi E, Mahoonak AS. Health implications of bioactive peptides: A review. Int J Vitam Nutr Res. 2019;88(5-6):319-343.
14. Rutherfurd-Markwick KJ. Food proteins as a source of bioactive peptides with diverse functions. Br. J. Nutr. 2012;108:S149-S157.
15. Aluko RE. Antihypertensive properties of plant-derived inhibitors of angiotensin I-converting enzyme activity review. Recent Progress in Medicinal Plants. 2008;4:541-561.
16. Lee JH, Moon SH, Kim HS, Park E, Ahn Du, Paik HD. Antioxidant and anticancer effects of functional peptides from ovotranferin hydrolysates. J. Sci. Food Agric. 2017;97(14):4857-4864.
17. Korhonen H, Pihlanto A. Bioactive peptides: Production and functionally. Int. Dairy J. 2006;16(9):945-960.
18. Kristinsson H, Rasco B. Fish protein hydrolysates: Production, biochemical and functional properties. Crit Rev Food Sci Nutr. 2000;40(1):43-81.
19. Udenigwe CC, Aluko RE. Food protein-derived bioactive peptides: Production, processing and potential health benefit. J. Food Sci. 2012;77(1):11-24.
20. Gobbetti M, Ferranti P, Smacchi E, Goffredi F, Addeo F. Production of angiotensin-I converting-enzyme-inhibitory peptide in fermented milks started by *Lactobacillus debrueckii* subsp. *bulgaricus* SS1 and *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FT4. Appl. Environ. Microbiol. 2000;66:3898-3904.
21. El-Fattah AMA, Sakr SS, El-Dieb SM, El-Kashef HA. Bioactive peptides with ACE-I and antioxidant activity produced from milk proteolysis. Int. J. Food Prop. 2017;20(1):3003-3042.
22. ณัฐวุฒิ ส่งแสง. การผลิตสารปรุงแร่งกลิ่นรสทะเลจากโปรตีนไฮโดรไลเซตกากถั่วเขียวโดยเอนไซม์โปรติเอส [ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี; 2550.
23. Kaye GI, Weber PB, William MW. Alkaline hydrolysis [Internet]. Press; 2004 [cited 2022 March 22]. Available from: http://www.google.co.th/alkalinehydrolysis.html
24. Lahl WJ, Windstaff DA. Spices and seasonings: hydrolysed proteins. In: Proceedings of the 6th SIFST symposium on food ingredients applications, status and safety; Singapore. Singapore institute of food science and technology, 1989; p.5-65.
25. Onuh JO, Giroih AT, Aluko RE, Aliani M. *In vitro* antioxidant properties of chicken skin enzymatic protein hydrolysates and membrane fractions. Food Chem. 2014;150:366-373.
26. Subramaniyam R, Vimala R. Solid state and submerged fermentation for the production of bioactive substances: A comparative study. Int J Sci Natu. 2012;3(3):480-486.
27. Melini F, Melini V, Luziatelli F, Ficca AG, Maurizio R. Health-promoting components in fermented foods: an up-to-date systematic review. 2019;11(5):1189.
28. พิมพ์เพ็ญ พรเฉลิมพงศ์, นิธิยา รัตนาปนนท์. Generally Recognized as Safe / GRAS. 2566. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 14 ก.พ. 2566]. เข้าถึงได้จาก: https://www.foodnetworksolution.com/wiki.word/1012/generally-recognized-as-safe-gras
29. Hernández-Ledesma B, Del Mar Contreras M, Recio L. Antihypertensive peptides: Production, bioavailability and incorporation into foods. Adv. Colloid Interface Sci. 2011;165(1):23-35.
30. Lafarga T, Hayes M. Effect of pre-treatment on the generation of dipeptidyl peptidase IV and prolylendopeptidase-inhibitory hydrolysates from bovine lung. Irish J. Agric. Food Res. 2017;56(1):12-24.
31. Li Y, Sadiq FA, Liu TJ, Chen JC, He GQ. Purification and identification of novel peptide with inhibitory effect against angiotensin I-converting enzyme and optimization of process conditions in milk fermented with the yeast *Kluyveromyces marxiznus*. J. Funct. Foods. 2015;16:278-288.

32. Chaves-López C, Serio A, Paparella A, Martusceli M, Coretti A, Tofalo R, et al. Impact of microbial cultures on proteolysis and release of bioactive peptides in fermented milk. Food Microbiol. 2014;42:117-121.
33. Sanchez A, Vaquez A. Bioactive peptide: A review. Food Qual. Saf. 2017;1:29-46.
34. Pihlanto A. Antioxidant peptides derived from milk proteins. Int. Dairy J. 2006;16(11):1306-1313.
35. Mada SB, Reddi S, Kumar N, Kapila S, Kapila R, Trivedi R, et al. Antioxidative peptide from milk exhibits antiosteopenic effects through inhibition of oxidative damage and bone-resorbing cytokines in ovariectomized rat. Nutr. 2017;43-44: 1-31.
36. Lockwood B. Nutraceuticals: A guide for healthcare professionals. Second ed. London: Pharmaceutical press; 2007.
37. Floegel A, Kim OD, Chung JS, Kool S, Chun KO. Comparison of ABTS/DPPH assays to measure antioxidant capacity in popular antioxidant-rich US foods. Food Compos Anal. 2011;24(7):1043-1048.
38. ปฏิวิทย์ ลอยพิมาย. การประเมินความสามารถต้านออกซิเดชันรวมในหลอดทดลอง. วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยมหาสารคาม [อินเทอร์เน็ต]. มี.ค.-เม.ย. 2555 [เข้าถึงเมื่อ 15 ก.พ. 2566]. 31(2):164-170. เข้าถึงได้จาก: https://thaiscience.info/journals/Article/JSMU/10888219.pdf
39. Sheih IC, Wu TK, Fang TJ. Antioxidant properties of a new antioxidative of the peptide from algae protein waste hydrolysate in different oxidation system. Bioresour. Technol. 2009;100(13):3419-3425.
40. Liu J, Jin Y, Lin S, Jones GS, Chen F. Purification and identification of novel antioxidant peptide from egg white protein and their antioxidant activities. Food Chem. 2015;175:258-266.
41. Umayaparvathi S, Meenakshi S, Vimalraj V, Arumugam M, Sivagami G, Balasubramanian T. Antioxidant activity and anticancer effect of bioactive peptide from enzymatic hydrolysate of oyster (*Saccostrea cucullate*). Biomed Prev Nutr. 2014;4(3):343-353.
42. Nawaz KAA, David SM, Murugesh E, Thandeeswaran M, Gopikrishnankiran K, Mahendran R, *et al*. Identification and in silico characterization of a novel peptide inhibitor of angiotensin converting enzyme from pigeon pea (*Cajanus cajan*). Phytomedicine. 2017;36:1-7.
43. Korezek K, Tkaczewska J, Migdal E. Antioxidant and antihypertensive protein hydrolysates in fish protein-a-review. Czech J. Food Sci. 2018;36(3):195-207.
44. Mancini GJ, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlic J, Genest J,et al. Diagnosis prevention and management of stain adverse effects and intolerance: Canadian consensus working group update. Can J Cardiol. 2016;32:35-65.
45. Siow HL, Choi SB, Gan CY. Structure – activity studies of protease activating, lipase inhibiting, bile acid binding and cholesterol – lowering effect of pre-screened cumin seed bioactive peptides. J. Funct. Foods. 2016;27:600-611.
46. Lapphanichayakool P. Sutheerawattananonda M, Limpeanchob N. Hypocholesterolmic effect of sericin-derived oilgopeptides in high-cholesterol fed rats. J. Nat. Med. 2017;71(1):208-215.
47. Lammi C, Zanoni C, Arnoldi A. IAVPGEVA, IAVPTGVA and LPYP three peptide soy glycinin, modulate cholesterol metabolism in HepG-2 cells through the activation of the LDLR-SREBP2 pathway. J. Funct. Foods. 2015;14:469-478.
48. Chaudhury A, Duvoor C, Dendi VSR, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, et al. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. Front. Endocrinol. 2017;8:6
49. Deacon CF. A review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Hot topics randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018;20:34-46.
50. Kalita D, Holm DG, Labarbera DV, Petrash JM, Jayanty SS. Inhibition of α-amylase and aldose reductase by potato polyphenolic compounds. PLoS One. 2018;13(1): e0191025.
51. Shaji J, Patole V. Protein and peptide drug delivery: Oral approaches. Indian J. Pharm. Sci. 2008;70(3):269-277.

52. Huang KY, Tseng YJ, Kao HJ, Chen CH, Yang HH, Weng SL. Identification of subtypes of anticancer peptides based on sequential features and physicochemical properties. Sci. Rep. 2021;11:13594.
53. Chiangiong W, Chutipongtanate S, Hongeng S. Anticancer peptide: Physicochemical property, functional aspect and trend in clinical application (review). Int. J. Oncol. 2020;57(3):678-696.
54. Wang Z, Zhang X. Isolation and identification of anti-proliferative peptides from spirulina platensis using three – step hydrolysis. J. Sci. Food Agric. 2017;97(3):918-922.
55. Huang CC, Yang YH, Kuo PF, Hsu KC. Protein hydrolysates from tuna cooking juice inhibit cell growth and induce apoptosis of human breast cancer cell line MCF-7. J. Funct. Foods. 2014;11:563-570.
56. Xue Z, Wen H, Zhai L, Yu Y, Li Y, Yu W, et al. Antioxidant activity and anti-proliferative effect of a bioactive peptide from chickpea (*Cicer arietinum* L.) Food Res Int. 2015;77:75-81.
57. Shahida F, Yeo JD. Bioactivities of phenolics on suppression of chronic diseases: A review. Int. J. Mol. Sci. 2008;19(6):1573.
58. Mansour SC, Pena OM, Hancock RE. Host defense peptides: front-line immunomodulators. Trends Immunol. 2014;35(9):443-450.
59. Taniguchi M, Ochial A, Kondo H, Fukuda S, Ishiyama Y, Saitoh E, et al. Pyrrhocoricin, a proline – rich antimicrobial peptide derived from insect, inhibits the translation process in the cell-free *Escherichia coli* protein synthesis system. J. Biosci. Bioeng. 2016;121(5):591-598.
60. Kamali Alamdari E, Ehsani M. Antimicrobial peptides derived from milk: A review. J. Food Biosci. Technol. 2017;7(1):49-56.
61. Moravej H, Moravej Z, Yazdanparast M, Heiat M, Mirhosseini A, Moosazadeh Monghaddam M, et al. Antiimcrobial peptides: Features, action and their resistance mechanisms in bacteria. MDR. 2018.;24(6):747-767.
62. Starr CG, Maderdrul JL, He J, Coy DH, Wimley WC. Pituitary adenylate cyclase – activating polypeptide is a potent broad-spectrum antimicrobial peptide: Structure – activity relationships. Peptides. 2018;104:35-40.
63. Lei J, Sun L, Huang S, Zhu C, Li P, He J, et al. The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. Am. J. Transl. Res. 2019;11(7):3919-3931.