

เปปไทด์ต้านจุลินทรีย์ Antimicrobial Peptides

อภิชาติ กาญจนทัต¹ และณัฐชัย เทียงบุรณธรรม²

Aphichart Kamchanatat¹ and Nathachai Tiengburanatham²

โปรตีนเป็นสารชีวโมเลกุลที่มีหน้าที่หลากหลายมากที่สุด นอกเหนือจากการเป็นองค์ประกอบของโครงสร้างของเซลล์ในสิ่งมีชีวิต โปรตีนหลายชนิดยังทำหน้าที่เป็นตัวรับสัญญาณ เป็นตัวขนส่งสาร เป็นภูมิคุ้มกัน เป็นอาหารสะสม และทำหน้าที่อื่นๆ รวมถึงเป็นฮอร์โมนและเอนไซม์ชนิดต่างๆ ด้วยและส่วนสำคัญของโปรตีนคือลำดับของกรดอะมิโน ซึ่งเราเรียกว่า เปปไทด์ (peptide) การที่โปรตีนทำหน้าที่ได้หลากหลายนั้นมาจากความแตกต่างของสายเปปไทด์ ที่แตกต่างกันได้ทั้งลำดับของกรดอะมิโน ความยาวของสาย และการแต่งเติมโมเลกุลหลังจากแปลรหัสจากลำดับเบสบนเอ็มอาร์เอ็นเอ (mRNA) มาเป็นสายเปปไทด์ ความแตกต่างนี้เองทำให้เมื่อสายเปปไทด์รวมตัวเป็นโครงสร้างสองมิติ และโครงสร้างสามมิติ จะทำให้มีโครงสร้างสุดท้ายที่แตกต่างกัน ส่งผลให้โครงสร้างนั้นมีความเหมาะสมพอดี หรือเข้ากันได้กับโครงสร้างของโมเลกุลชนิดต่าง ๆ ได้หลายรูปแบบ เปปไทด์จึงมีหน้าที่แตกต่างกันไปได้มาก ตัวอย่างเช่น สายเปปไทด์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 10 โมเลกุล โดยหลักของความน่าจะเป็นแล้ว จะมีความหลากหลายของลำดับกรดอะมิโนได้ถึง 20^{10} แบบ (กรดอะมิโนมีทั้งหมด 20 ชนิด ตามลำดับของนิวคลีโอไทด์ที่

แปลรหัสมาเป็นกรดอะมิโน) [1] อีกประเด็นหนึ่งที่ทำให้นักวิทยาศาสตร์มุ่งความสนใจไปที่เปปไทด์เป็นพิเศษ คือเทคโนโลยีชีวภาพในปัจจุบันทำให้เราสามารถสังเคราะห์สายเปปไทด์ได้แทบทุกลำดับของกรดอะมิโน โดยไม่ต้องใช้การสังเคราะห์ทางเคมี สิ่งที่เราต้องการ คือ แม่พิมพ์ ซึ่งก็คือลำดับเบสของนิวคลีโอไทด์ ที่แปลรหัสเป็นลำดับของกรดอะมิโนนั่นเอง ส่วนเครื่องจักรที่ใช้ในการสังเคราะห์นั้นมียุ่พร้อมแล้ว ได้แก่ เซลล์ชนิดต่าง ๆ ทั้งที่เป็นโปรคาริโอต และยูคาริโอต สำหรับวัตถุดิบนั้นเป็นอาหารเลี้ยงเซลล์ที่เซลล์ชนิดต่าง ๆ ต้องการ ซึ่งทุกวันนี้เราสามารถเพาะเลี้ยงเซลล์ได้มากมายหลายชนิดเพียงพอที่จะใช้ผลิตสายเปปไทด์ที่มีลำดับของกรดอะมิโนเฉพาะตามที่ต้องการได้ ในปริมาณที่ไม่จำกัด [2] ในปัจจุบันสายเปปไทด์ที่สังเคราะห์ขึ้นด้วยวิธีดังกล่าวมีจำหน่ายในท้องตลาดมากมาย ตัวอย่าง เช่น กรัสมิซิดิน (gramicidins) ไทโรซิดิน (tyrocidins) และอินซูลิน (insulin) เป็นต้น [3] เปปไทด์ที่มีการใช้ประโยชน์ในปัจจุบันหลายชนิดมีใช้เฉพาะในงานวิจัย แต่โดยมากแล้วจะใช้ในทางการแพทย์และเภสัชกรรม ตัวอย่างเช่น ฮีรูดิน (hirudin) เป็นเปปไทด์จากปลิงที่มีคุณสมบัติด้านการแข็งตัวของเลือด ใช้รักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ

¹ อาจารย์ สถาบันวิจัยเทคโนโลยีชีวภาพและวิศวกรรมพันธุศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

² ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สถาบันวิจัยเทคโนโลยีการเกษตร มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลล้านนา ลำปาง 52000

กระบวนการเกิดลิ่มเลือด ใช้รักษามะเร็งโรคผิวหนังบางชนิด และรักษาอาการเส้นเลือดอุดตัน [4] แบริคตินิน (bradykinin) เป็นเปปไทด์ที่พบครั้งแรกในซีรัมมนุษย์ใช้เป็นยาขยายหลอดเลือด และลดความดันโลหิต [5] และเอ็กซีนาไทด์ (exenatide) เปปไทด์ที่มีโครงสร้างคล้ายฮอร์โมนกลูคาگون พบครั้งแรกในน้ำลายที่มีพิษของกิ้งก่าชนิดหนึ่งชื่อว่า กิลา (Gila monster) ใช้กระตุ้นการสร้างอินซูลินในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 [6] เป็นต้น

ภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (innate immunity) ถือได้ว่าเป็นปราการด่านแรกในสิ่งมีชีวิตทุกชนิดที่ใช้การต่อสู้กับสิ่งแปลกปลอมที่รับเข้าไป ก่อนที่จะมีการกระตุ้นให้สร้างระบบภูมิคุ้มกันที่จำเพาะที่เรียกว่าแอนติบอดี (antibody) ในสัตว์ชั้นสูง ในกลางทศวรรษที่ 19 นักวิทยาศาสตร์ค้นพบว่า ไม่ว่าจะเป็นสารคัดหลั่งเลือด เม็ดเลือดขาว และอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับต่อมน้ำเหลืองของสัตว์ชนิดต่าง ๆ จะมีสมบัติในการทำลายแบคทีเรีย เชื้อรา และไวรัสได้ดี โดยเฉพาะสารที่แยกได้จากสารคัดหลั่งของจิ้งจก ซึ่งปัจจุบันพบว่าคือ ไลโซไซม์ (lysozyme) ฮิสโตน (histone) แลคโตเฟอริน (lactoferrin) และฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ต่อมานักวิทยาศาสตร์ได้ค้นพบสารที่สามารถทำลายแบคทีเรียได้ดีมีขนาดโมเลกุลเล็กอยู่ในแกรนูล (granule) ของเซลล์ฟาโกไซต์ (phagocyte) จากการศึกษาทำให้มีการศึกษาด้านเปปไทด์ด้านจุลินทรีย์ (antimicrobial peptide) มากขึ้น เช่น เซโครพิน (cecropin) [7] จากแมลง แมกนินิน (magainin) [8] จากสัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำ และ ดีเฟนซิน (defensins) [9] จากสัตว์เลื้อยคลานด้วยนม จากการเริ่มต้นที่มีการศึกษาจนถึงปัจจุบันมีการค้นพบเปปไทด์ด้านจุลินทรีย์ จากแหล่งต่าง ๆ ของสิ่งมีชีวิตแล้วอย่างน้อย 880 ชนิด เปปไทด์ด้านจุลินทรีย์จึงเป็นทางเลือกในการแพทย์ เพราะอาจจะเป็นยาชนิดใหม่ที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่ไม่ก่อให้เกิดการดื้อยา และที่สำคัญอาจจะเป็นยาชนิดใหม่ที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียคือยา และโรคติดเชื้อในกระแสเลือดที่สำคัญ จากการที่มีการค้นพบเปปไทด์ด้านจุลินทรีย์เป็นจำนวนมาก จึงทำให้มีการจัด

แบ่งเปปไทด์ด้านจุลินทรีย์ตามสมบัติที่แยกได้ ดังต่อไปนี้ [10]

1. เปปไทด์ที่มีสมบัติเป็นประจุลบ (anionic peptides) ได้แก่ แมกซิมิน เอช 5 (maximin H5) จากสัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำ และโปรตีนประจุลบขนาดเล็กที่มีกลูตามัท และแอสพาทะมาทจากวัวและมนุษย์ เป็นต้น

2. เปปไทด์ที่เป็นเส้นตรง ของเฮลิคซ์และมีประจุบวก (linear cationic α -helical peptides) ได้แก่ เซโครพิน (cecropin) จากแมลง แมกนินิน (magainin) จากสัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำ พลิวโรซิดิน (pleurocidin) จากปลา ซีเอพี 18 (CAP18) จากกระต่าย และแอลแอล 37 (LL 37) จากมนุษย์ เป็นต้น

3. เปปไทด์ที่มีประจุบวกและมีกรดอะมิโนจำเพาะ (cationic peptides enriched for specific amino acids) ได้แก่ เปปไทด์ที่มีโพรีลีนและฟีนิลอะลานีนมาก เช่น โปรเฟนิน (prophenin) จากหมู เปปไทด์ที่มีไกลซีนมาก เช่น ไฮเมโนอปเทซิน (hymenoptaecin) จากผึ้ง เปปไทด์ที่มีไกลซีนและโพรีลีนมาก เช่น โฮโลทริซิน (holotricin) จากแมลงเต่าทอง เปปไทด์ที่มีทริปโตแฟนมาก ได้แก่ อินโดลิซิดิน (indolicidin) จากวัว และเปปไทด์ที่มีฮิสติดีนมาก เช่น ฮิสตาติน (histatin) จากมนุษย์

4. เปปไทด์ที่มีประจุบวกและลบ และมีพันธะไดซัลไฟด์ในโครงสร้าง (anion and cationic peptides that contain disulphide bonds) ได้แก่ เปปไทด์ที่มี 1 พันธะไดซัลไฟด์ เช่น บรีวินิน (brevinin) จากสัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำ เปปไทด์ที่มี 2 พันธะไดซัลไฟด์ เช่น โปรเทกริน (protegrin) จากหมู และเปปไทด์ที่มี 3 พันธะไดซัลไฟด์ เช่น ดีเฟนซิน (defencin) จากมนุษย์

5. เปปไทด์ที่มีประจุบวกและลบที่ได้จากการตัดโปรตีนขนาดใหญ่ (anionic and cationic peptide fragment of larger protein) ได้แก่ เปปไทด์จากฮีโมโกลบิน เช่น ฮีโมซิดิน (hemocidins)

เปปไทด์ด้านจุลินทรีย์ส่วนใหญ่มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 1-5 กิโลดาลตัน ประกอบด้วยหมู่ของกรด

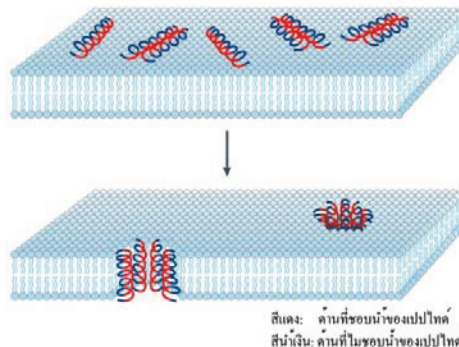
อะมิโนที่มีประจุบวก (cation antimicrobial peptides) เมื่ออยู่ในสารละลายที่เป็นกลาง (non-polar solvents) ประกอบด้วยส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) และส่วนที่ชอบน้ำ (hydrophilic) โดยกลไกการทำงานของเปปไทด์ต้านจุลินทรีย์เริ่มต้นด้วยการดึงดูดกัน ระหว่างหัวบวกของเปปไทด์กับหัวลบที่อยู่บริเวณพื้นผิวของเชื้อจุลินทรีย์ เช่น แบคทีเรียแกรมบวกจะมีกรดเทโคอิก (teichoic acid) และแบคทีเรียแกรมลบมีกลุ่มฟอสเฟตของไลโปโพลิแซคคาไรด์ (lipopolysaccharide) เปปไทด์จึงถูกดึงดูดเข้ามาใกล้เชื้อจุลินทรีย์ เมื่อเปปไทด์เคลื่อนตัวผ่านเปลือกนอกของแบคทีเรียเข้ามาใกล้กับเยื่อหุ้มเซลล์ เปปไทด์จะสามารถทำปฏิกิริยากับเยื่อหุ้มเซลล์ได้เนื่องจากมีโครงสร้างที่มีลักษณะแอมฟิพาติก (amphipathic) คือ มีทั้งด้านที่ชอบน้ำและด้านที่ไม่ชอบน้ำ โดยด้านที่ไม่ชอบน้ำจะจับกับไขมันของเยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้เปปไทด์สามารถยึดติดกับเยื่อหุ้มเซลล์ของจุลินทรีย์ได้ กลไกการทำงานของเปปไทด์ในการแทรกตัวเข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์มีผู้เสนอไว้หลายรูปแบบ ดังต่อไปนี้ [10, 11]

1. รูปแบบบาร์เรล-สเตฟว์ (Barrel-stave model)

เปปไทด์จะทำให้เกิดช่องว่างด้วยการแทรกตัวเข้าไปในชั้นในของเยื่อหุ้มเซลล์ ในลักษณะขนานกับชั้นของเยื่อหุ้มเซลล์ในลักษณะขนานกับชั้นฟอสโฟลิปิดสองชั้น (phospholipids bilayer) โดยเรียงตัวด้านที่ไม่ชอบน้ำของเปปไทด์อยู่ติดกับส่วนที่ไม่ชอบน้ำของฟอสโฟลิปิดสองชั้นของเยื่อหุ้มเซลล์ และด้านที่ชอบน้ำของเปปไทด์จะอยู่ติดกับช่องว่างที่อยู่ตรงกลางซึ่งมีโมเลกุลของน้ำอยู่ ไอออนและสารโมเลกุลเล็กต่าง ๆ จึงสามารถเคลื่อนออกสู่ภายนอกเซลล์ได้ เมื่อส่วนประกอบต่าง ๆ ของเซลล์ไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ เชื้อจุลินทรีย์จะตายในที่สุด

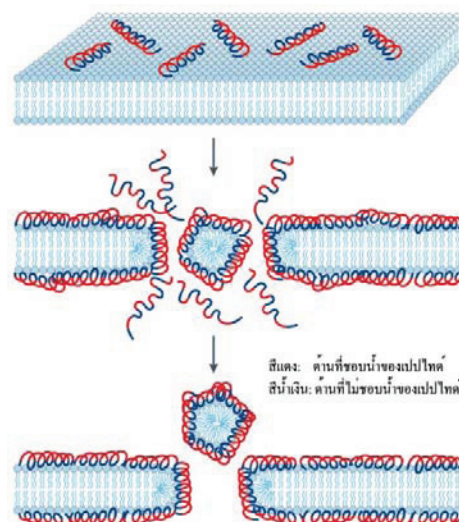
2. รูปแบบคาร์เพท (Carpet model)

เปปไทด์จะปกคลุมเยื่อหุ้มเซลล์ในลักษณะขนานกับเยื่อหุ้มเซลล์ คล้ายกับการปูพรมโดยเรียงตัวด้านที่ไม่ชอบน้ำของเปปไทด์อยู่ติดกับเยื่อหุ้มเซลล์ และตัว



รูปที่ 1 การทำงานของเปปไทด์ต้านจุลินทรีย์รูปแบบบาร์เรล-สเตฟว์ [10, 11]

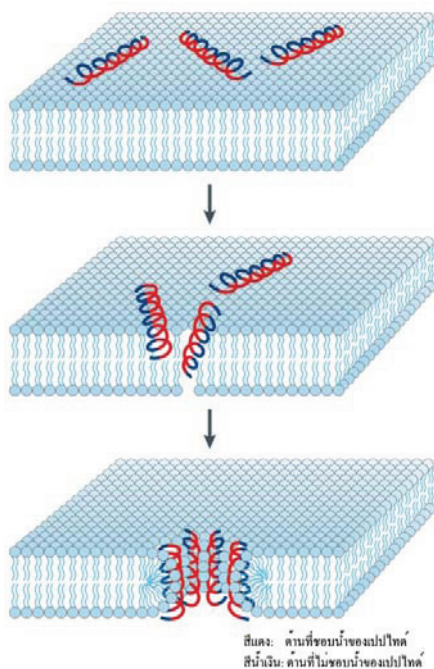
ด้านที่ชอบน้ำของเปปไทด์ออกสู่ช่องของเหลวที่อยู่ภายนอกเซลล์ จนกระทั่งมีความเข้มข้นของเปปไทด์สูงพอ เยื่อหุ้มเซลล์จะเกิดการยุบตัวเกิดเป็นช่องทางติดต่อขึ้นชั่วคราว เปปไทด์จึงสามารถแทรกตัวเข้ามาจับกับส่วนที่ไม่ชอบน้ำของชั้นฟอสโฟลิปิดสองชั้น เมื่อเยื่อหุ้มเซลล์เกิดความตึงเครียด ส่วนประกอบต่าง ๆ ที่สำคัญภายในเซลล์จะหลุดออกมานอกเซลล์



รูปที่ 2 การทำงานของเปปไทด์ต้านจุลินทรีย์รูปแบบคาร์เพท [10, 11]

3. รูปแบบโทรอยดัล (Toroidal model)

เปปไทด์จะปกคลุมเยื่อหุ้มเซลล์จะเกิดการรวมตัวกัน และเหนี่ยวนำให้กลุ่มของปลายที่เป็นไขมัน (lipid head group) ของฟอสโฟลิปิดสองชั้นของเยื่อหุ้มเซลล์มีการก่อตัวเข้าหากัน เกิดเป็นช่องว่างจากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์ ช่องว่างนี้จะมีผนังด้วยส่วนของเปปไทด์ที่แทรกตัวเข้ามาและส่วนของฟอสโฟลิปิดสองชั้นของเยื่อหุ้มเซลล์



รูปที่ 3 การทำงานของเปปไทด์ต้านจุลินทรีย์รูปแบบโทรอยดัล [10, 11]

อีกด้านหนึ่งของวงการแพทย์ที่ยังคงมีการค้นคว้าวิจัยอย่างไม่หยุดยั้ง คือ การเอาชนะโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ (Infectious disease) ซึ่งแต่ละปีมีผู้ป่วยและตายด้วยโรคนี้ในปริมาณมหาศาล เช่น จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV และแสดงอาการเอดส์แล้วในประเทศไทย (ณ วันที่ 31

มกราคม 2552) มีจำนวนถึง 145,196 ราย [12] จำนวนผู้ป่วยวัณโรคของไทยมีถึงปีละประมาณ 91,000 คน (เป็นอันดับที่ 18 ของโลก ณ วันที่ 20 มีนาคม 2551) [13] และอัตราการตายของผู้ติดเชื้อคิดเป็น 38.67% (ในปี พ.ศ. 2551) ของจำนวนผู้ป่วยโรคติดเชื้อทั้งหมด [14] เชื้อเหล่านี้มีการพัฒนาตัวเอง เพื่อเอาชนะภูมิคุ้มกันของมนุษย์และยาที่มนุษย์ใช้ อีกทั้งยังมีเชื้อจุลินทรีย์ชนิดใหม่เกิดขึ้นอยู่ตลอดเวลา เช่น เชื้อจุลินทรีย์สองชนิดซึ่งกำลังถูกจับตามองในขณะนี้คือ *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อยาเมธิซิลิน (methicillin) หรือ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) และ *Enterococcus* ที่ดื้อยาแวนโคไมซิน (vancomycin) หรือ Vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE) เนื่องจากเชื้อจุลินทรีย์ทั้งสองชนิดนี้ สามารถต้านทานยาปฏิชีวนะได้หลายอย่าง MRSA นั้นนอกจากจะดื้อยาเมธิซิลินได้แล้ว ยังสามารถต้านยาเซฟาโรสปอริน (cephalosporins) ยาในกลุ่มบีตาแลคแตม (β -lactams) ได้ทั้งหมด และสามารถต้านยาเจนตามัยซิน (gentamicin) อิริโทรมัยซิน (erythromycin) ได้ และสามารถต้านด้วยผสมระหว่างไทรเมโพรอิม (Trimethoprim) กับ ซัลฟาเมโทซาโซน (Sulfamethoxazole) ได้บ้าง ส่วน VRE นอกจากจะดื้อยาแวนโคไมซินแล้ว ยังสามารถต้านยาแอมพิซิลลิน (Ampicillin) และยาเจนตามัยซินได้ด้วย ทำให้เมื่อเกิดการติดเชื้อแล้วจะควบคุมได้ยากมาก [15] จากเหตุผลดังกล่าวประกอบกับข้อจำกัดเกี่ยวกับประสิทธิภาพ ความเป็นพิษ ผลข้างเคียง และต้นทุนการผลิตของยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน ทำให้นักวิทยาศาสตร์เริ่มมองหาตัวยาใหม่ๆ ที่จะนำมาควบคุมเชื้อเหล่านี้ เปปไทด์ต้านจุลินทรีย์เป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจมีรายงานมากมายเกี่ยวกับเปปไทด์ที่ใช้ต้านจุลินทรีย์อย่างได้ผล ตัวอย่างที่น่าสนใจได้แก่เพเลคตาซิน (plectacin) ซึ่งเป็นเปปไทด์ต้านจุลินทรีย์ในกลุ่มดีเฟนซิน ประกอบด้วยกรดอะมิโนชนิดซิสเทอีน (cysteine) จำนวนมากในสายเปปไทด์ และเป็นเปปไทด์ที่แยกได้จากเชื้อราชนิดหนึ่งชื่อ *Pseudoplectania nigrella* สามารถต้านแบคทีเรีย เชื้อรา และไวรัสได้หลายชนิด

ปัจจุบันได้มีการนำลำดับนิวคลีโอไทด์ของเพลคตาซิน มาเป็นแม่พิมพ์เพื่อสังเคราะห์เปปไทด์นี้ในปริมาณมาก สามารถทำให้บริสุทธิ์ได้และได้มีการผลิตเป็นเชิงพาณิชย์ แล้ว ผลจากการวิจัยพบว่าเพลคตาซินนี้ ยังยัง *Streptococcus pneumoniae* ได้ดีเป็นพิเศษ อีกทั้งยังสามารถยับยั้งสายพันธุ์ที่ต้านยาปฏิชีวนะได้ นอกจากนี้ผลการทดสอบในหนูทดลองปรากฏว่ามีความเป็นพิษในระดับต่ำ [16] ฮีโมซินิน (hemocidins) เป็นเปปไทด์ที่ได้จากการย่อยโมเลกุลของฮีโมโกลบิน (hemoglobin) หรือไมโอโกลบิน (myoglobin) ซึ่งพิสูจน์แล้วว่าสามารถต้าน *Escherichia coli* ได้อย่างจำเพาะและมีประสิทธิภาพสูง ส่วนเปปไทด์ในกลุ่มสตาโตสแตติน (staphostatins) ซึ่งเป็นเปปไทด์ที่สร้างขึ้นโดยเชื้อ *Staphylococcus aureus* สามารถไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ซิสเตอีนโปรติเอส (cysteine protease) และ เซอรีนโปรติเอส (serine protease) นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการก่อโรคจากเชื้ออื่น ๆ อีกหลายชนิดได้ด้วยการใช้สตาโตสแตตินในกรณีนี้กลไกการยับยั้งจะไม่ได้ส่งผลต่อเซลล์ของเชื้อโดยตรง จึงไม่ทำให้เกิดการคัดเลือกสายพันธุ์ด้านยาขึ้นมาใหม่ ดังนั้น แนวทางนี้จึงเป็นความหวังของนักวิทยาศาสตร์ในการใช้เป็นยาต้านจุลินทรีย์ที่ไม่ทำให้เกิดการดื้อยา [17]

อีกตัวอย่างหนึ่งของเปปไทด์ต้านจุลินทรีย์ที่น่าสนใจคือ เดอร์มซินิน (dermcidin) ซึ่งเป็นเปปไทด์ที่เพิ่งค้นพบใหม่ในเหงื่อของคน ต่อมาเหงื่อจะสร้างและหลั่งออกมาเกิดการย่อยสลายโมเลกุลบางส่วน ทำให้ส่วนที่เหลือสามารถยับยั้งการเจริญของจุลินทรีย์ได้ในวงกว้าง เดอร์มซินินสามารถทำงานได้ในสภาพความเป็นกรด-ด่าง ในช่วงกว้าง และทนต่อสภาพสภาวะละลายที่มีเกลือในช่วงกว้างเช่นกัน ซึ่งเหมาะกับการใช้ป้องกันการบุกรุกของจุลินทรีย์ที่ผิวหนัง [18] นอกเหนือจากเปปไทด์ที่กล่าวมาแล้ว ยังมีเปปไทด์ต้านจุลินทรีย์อีกมากมาย ที่มีผู้รายงานไว้แล้ว หลายชนิดเป็นเปปไทด์ทั้งโมเลกุลที่แยกได้จากสิ่งมีชีวิต ซึ่งมีได้ทั้งจากเนื้อเยื่อ หรือของเหลวทางชีวภาพ ในตัวมนุษย์เอง จากพืช สัตว์ และจุลินทรีย์ และเปปไทด์

ที่ได้จากการย่อยโมเลกุลโปรตีนเป็นชิ้นส่วนเล็ก ๆ ซึ่งยังคงสามารถแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพได้ ตัวอย่างเช่น เคซีน (casein) ซึ่งเป็นโปรตีนจากนม และโปรตีนจากถั่วเหลือง และหลายชนิดมีการผลิตเป็นเชิงพาณิชย์แล้วในปัจจุบัน สิ่งที่เป็นความหวัหวัของเปปไทด์ หรือโปรตีนคือมีหลายกรณีที่เปปไทด์แต่ละชิ้น (หรือแต่ละเส้น) มีฤทธิ์ทางชีวภาพมากกว่าหนึ่งอย่าง เปปไทด์หลายชนิดนอกจากต้านจุลินทรีย์แล้ว ยังปรากฏว่าสามารถยับยั้งเซลล์มะเร็ง หรือเนื้องอกบางชนิด หรือสามารถยับยั้งการติดเชื้อไวรัส HIV (ยังคงเป็นการทดลองในห้องปฏิบัติการ) ได้ด้วย ตัวอย่างเช่น เปปไทด์ที่แยกได้จากพืชชนิดหนึ่งชื่อว่า *Capparis spinosa* มีลำดับกรดอะมิโนคล้ายกับส่วนของ เอนไซม์ อิมิดาโซลกลีเซอรอลฟอสเฟต ซินเทส (imidazole glycerol phosphate synthase) สามารถยับยั้งการแบ่งเซลล์ของเซลล์มะเร็งตับ (HepG2) มะเร็งลำไส้ (HT29) และมะเร็งเต้านม (MCF-7) ได้ สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์รีเวิร์สทรานสคริปเตส (Reverse transcriptase) ของเชื้อไวรัส HIV-1 ได้ และยังสามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อรา *Valsa mali* ได้อีกด้วย [19] นอกเหนือจากการใช้งานด้านการแพทย์แล้ว เปปไทด์ยังมีการนำมาใช้ในอุตสาหกรรมอาหารเป็นเวลานานแล้วโดยมากใช้ในรูปแบบเอนไซม์ [3,20] ตัวอย่างที่เรารู้จักกันดีคือ การใช้เป็นสารให้ความหวานทดแทนน้ำตาล เช่น แอสพาเทม (aspartame) ซึ่งเป็นไดเปปไทด์สังเคราะห์ที่มีรสหวาน แต่ให้พลังงานน้อยกว่าน้ำตาล อย่างไรก็ตามการนำเปปไทด์ต้านจุลินทรีย์มาใช้ทดแทนยาฆ่าเชื้อโรคหรือยาปฏิชีวนะ เพื่อป้องกันอาหารเน่าเสียหรือเสื่อมคุณภาพจากจุลินทรีย์นั้นถือว่าเป็นนวัตกรรมใหม่ และเป็นที่ยอมรับกันแล้วในประเทศทางตะวันตก จนถึงกับบรรจุไว้ในโปรแกรมความปลอดภัยทางอาหาร [21] เปปไทด์ที่อนุญาตให้ใช้กัน ได้แก่ แลคโตเฟอริน และ แบคเทอริซิน (bacteriocins) เป็นต้น [22] แลคโตเฟอรินเป็นเปปไทด์ที่พบในนม น้ำลาย น้ำตา และเนื้อเยื่อต่าง ๆ หลายชนิด รวมทั้งที่ผลิตโดยเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิล (neutrophil) แลคโตเฟอรินมีฤทธิ์ยับยั้งจุลินทรีย์ได้

กว้างขวาง ทั้งแบคทีเรีย และเชื้อราหลายชนิดได้ [22, 23] ส่วนแบคทีเรียโอซิน เป็นกลุ่มของเปปไทด์หลายชนิดที่สร้างจากแบคทีเรียและมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียชนิดอื่น ๆ แบบค่อนข้างจำเพาะ [24] เปปไทด์ที่สำคัญในกลุ่มนี้ ได้แก่ ไนซิน (nicin) ซึ่งมีการศึกษากันอย่างมากมาย

เปปไทด์ต้านจุลินทรีย์ ถือเป็นเทคโนโลยีใหม่ที่มีการใช้งานอยู่บ้างในปัจจุบัน แม้จะยังไม่แพร่หลายแต่ งานวิจัยด้านนี้กำลังดำเนินไปอย่างต่อเนื่อง ข้อมูลที่ได้จะนำไปสู่การใช้งานอย่างกว้างขวางมากขึ้น ซึ่งในช่วงเวลาที่ผ่านมามีความพยายามค้นหากลุ่มสกัดแยกเปปไทด์จากธรรมชาติ ไม่ว่าจะเป็นจากจุลินทรีย์ พืช หรือสัตว์ ซึ่งเปปไทด์ส่วนใหญ่ในธรรมชาติมักพบในปริมาณน้อย ทำให้ต้องใช้เทคนิคที่เหมาะสมในการศึกษา อุปสรรคใหญ่ ๆ ที่นักวิทยาศาสตร์ต้องเอาชนะให้ได้คือ ความมั่นใจด้านความปลอดภัยต่อผู้ใช้ ไม่ว่าจะเป็นการแพ้ซึ่งเกิดได้ง่ายกับสารที่เป็นโปรตีน และผลกระทบของเปปไทด์ที่ใช้ต่อระบบสรีรวิทยาในร่างกายผู้ใช้ อย่างไรก็ตามเนื่องจากเปปไทด์เป็นโมเลกุลที่ดัดแปลงได้ง่าย สามารถทำให้มีโครงสร้างได้หลากหลายมาก จึงมีความเป็นไปได้สูงที่จะผลิตเปปไทด์ที่เลียนแบบโมเลกุลตามธรรมชาติในร่างกาย ขณะเดียวกันก็มีบางส่วนที่มีฤทธิ์ยับยั้งจุลินทรีย์โดยมีผลกระทบในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ดังนั้นโมเลกุลชนิดนี้จึงยังคงเป็นความหวังที่ของมนุษย์ ในการที่จะใช้ต่อสู้กับโรคติดเชื้อต่าง ๆ ได้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- [1] Elliott, W. and Elliott, D. (2009). **Biochemistry and Molecular Biology**. 4th edition. Oxford University Press. UK. 568 p.
- [2] Rastogi, S. (2007). **Biotechnology: Principles and Application**. Alpha Science International Ltd., USA. 345 p.
- [3] Sigma-Aldrich, <http://www.sigmaaldrich.com>, Retrieved 2010-07-02.
- [4] Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Hirudin>, Retrieved 2010-07-02.
- [5] Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Bradykinin>, Retrieved 2010-07-02.
- [6] Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Exenatide>, Retrieved 2010-07-02.
- [7] Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Cecropin>, Retrieved 2010-07-02.
- [8] Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Magainin>, Retrieved 2010-07-02.
- [9] Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Defensin>, Retrieved 2010-07-02.
- [10] นวลใย ฉูรักษา และสมปอง ธรรมศิริรักษ์. (2553). เปปไทด์ทำลายเชื้อแบคทีเรีย : ยาปฏิชีวนะทางเลือกใหม่. วารสารวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น. 38, 143-153.
- [11] Kim A.B. (2005). Antimicrobial peptides: Pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? **Nature Reviews Microbiology**. 3, 238-250
- [12] สำนักกระบวนวิชา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข, สืบค้นเมื่อ 2 กรกฎาคม 2553 จาก <http://www.hiso.or.th>.
- [13] สำนักงานเครือข่ายสร้างเสริมสุขภาพ จังหวัดสงขลา, ข่าวสุขภาพประจำวัน, สืบค้นเมื่อ 2 กรกฎาคม 2553 จาก <http://www.songkhlahealth.org/paper/1029>.
- [14] สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข, สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2551, สืบค้นเมื่อ 2 กรกฎาคม 2553 จาก http://bps.ops.moph.go.th/Statistic/statistic2551.pdf?mod=bps&doc=5_1.
- [15] Flossley, K.B. (1998). Vancomycin-Resistant *Enterococcus* in Long-Term-Care Facilities: the Long-Term-Care Committee of the Society for Healthcare Epidemiology of America. **Infection**

- Control and Hospital Epidemiology.** **19**, 521-526.
- [16] Mygind, P.H., Fischer, R.L., Schnorr, K.M., Hansen, M.T., Sonksen, C.P., Ludvigsen, S., Raventos, D., Buskov, S., Christensen, B., De Maria, L., Taboureau, O., Yaver, D., Elvig-Jørgensen, S.G., Sørensen, M.V., Christensen, B.E., Kjaerulff, S., Frimodt-Møller, N., Lehrer, R.I., Zasloff, M., and Kristensen, H.H. (2005). Plectasin is a peptide antibiotic with therapeutic potential from a saprophytic fungus. **Nature.** **437**, 975-980.
- [17] Dubin, A., Mak, P., Dubin, G., Rzychon, M., Stec-Niemczyk, J., Wladyka, B., Maziarka, K., and Chmiel, D., (2005). New generation of peptide antibiotics. **Acta Biochimica Polonica.** **52**, 633-638.
- [18] Schitteck, B., Hipfel, R., Sauer, B., Bauer, J., Kalbacher, H., Stevanovic, S., Schirle, M., Schroeder, K., Blin, N., Meier, F., Rassner, G., and Garbe, C. (2001). Dermcidin: a novel antibiotic peptide secreted by sweat glands. **Nature immunology.** **2**, 1133-1137.
- [19] Lam, S.K., and Ng, T.B. (2009). A protein with antiproliferative, antifungal and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from caper (*Capparis spinosa*) seeds. **Phytomedicine.** **16**, 444-450.
- [20] Santiago-Hernandez, J.A., Vasquez-Bahena, J.M., Calixto-Romo, M.A., Xoconostle-Cazares, G.B., Ortega-Lopez, J., Ruiz-Medrano, R., Montes-Horcasitas, M.C., Hidalgo-Lara M.E., Direct immobilization of a recombinant invertase to Avicel by *E. coli* overexpression of a fusion protein containing the extracellular invertase from *Zymomonas mobilis* and the carbohydrate-binding domain CBD_{Cex} from *Cellulomonas fimi* (2006). **Enzyme and Microbial Technology.** **40**, 172-176.
- [21] Naidu, A.S. Activated lactoferrin: a new approach to meat safety. (2002) **Food Technology.** **56**, 40-45.
- [22] Hancock, R.E.W., and Chappel, D.S. Peptide antibiotic. (1999) **Antimicrobial Agents and Chemotherapy.** **43**, 1317-1323.
- [23] Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Lactoferrin>, Retrieved 2010-07-02.
- [24] Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Bacteriocin>, Retrieved 2010-07-02.