

## บทที่ 2

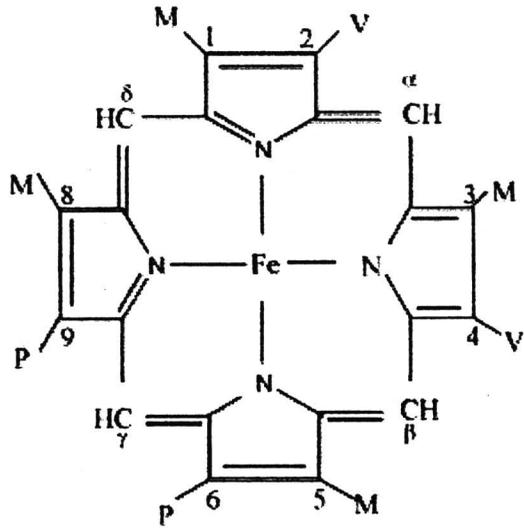
### บทบาทของสารที่เกี่ยวข้อง

อนุมูลอิสระมีบทบาทสำคัญในกระบวนการการเกิดโรคทั้งเป็นสาเหตุของการเกิดโรคและเป็นปัจจัยที่ทำให้โรครามีพัฒนาการอย่างรวดเร็วและมีความรุนแรงขึ้น อนุมูลอิสระทำให้เกิดความเสียหายต่อสารชีวโมเลกุลเช่น ไขมัน โปรตีน ดีเอ็นเอ ความเสียหายต่อสารชีวโมเลกุลเหล่านี้เป็นเหตุให้เกิดความบกพร่องในการทำงานของสารชีวโมเลกุลอันเป็นเหตุทำให้เกิดโรคต่างๆเช่น มะเร็ง เบาหวาน โรคระบบประสาทต่างๆ เป็นต้น

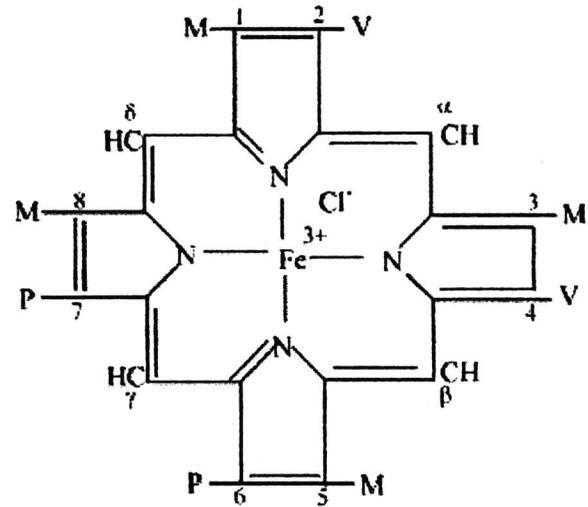
ฮีม (Heme) เป็นโมเลกุลที่พบได้ในสิ่งมีชีวิตที่ใช้ออกซิเจนทำหน้าที่ต่างๆภายในเซลล์เช่น กระบวนการเมตาบอลิซึมยา (ไซโทโครม พี 450) ไซโทโครมที่ใช้ในกระบวนการหายใจในไมโทคอนเดรีย เช่น ไซโทโครม ซี ไซโทโครม ซีออกซิเดส เป็นต้นนอกจากนี้ฮีมยังมีหน้าที่ควบคุมการสร้างโปรตีนเช่น กลอบบูลิน (globulin) ไซโทโครมไมอีโกลอปอร์ออกซิเดส และฮีมออกซิจีเนส (Heme oxygenase) แต่อย่างไรก็ตามในช่วงระยะเวลา 30 ปีที่ผ่านมา มีการศึกษาพบว่าการมี ฮีมอิสระมากเกินไปในร่างกายนั้นก่อให้เกิดพิษจากฮีมอิสระนั้น

#### โครงสร้าง การสังเคราะห์และการทำลายโมเลกุลของฮีม

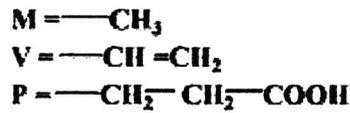
ฮีมเป็นโมเลกุลที่ประกอบขึ้นจากโปรตีนและโลหะ (metallo- compound) ประกอบด้วยโมเลกุลของเหล็กซึ่งจับกับวงแหวนไพโรล 4 วง (tetrapyrrole) ในรูปของ protoporphyrin โครงสร้างของฮีมแสดงดังรูปที่ 2.1



**Heme (Ferroporphyrin )**



**Hemin (Ferriprotoporphyrin)**

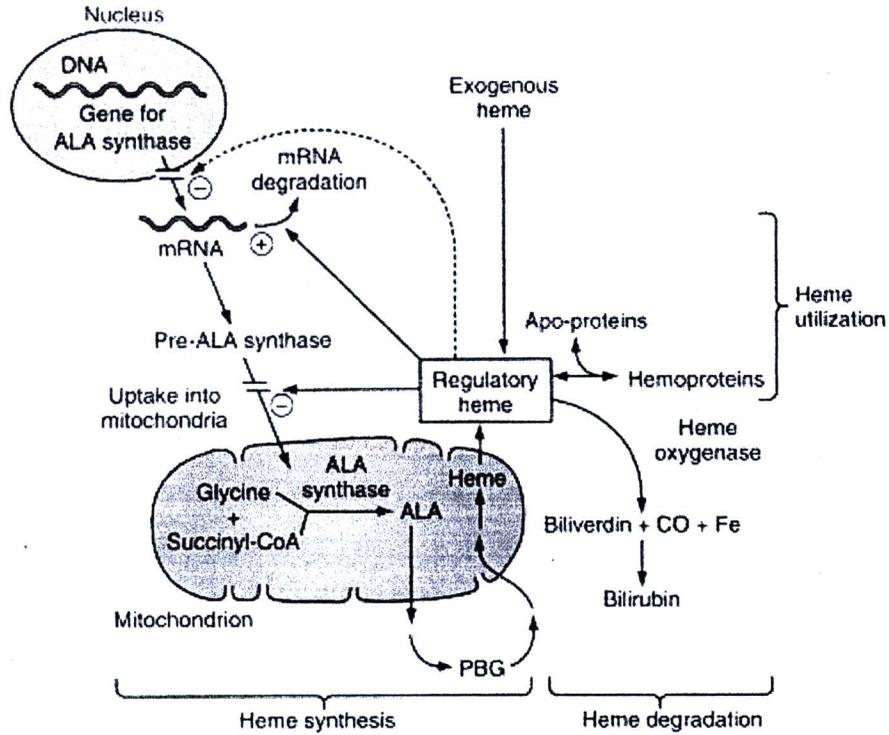


**รูปที่ 2.1 โครงสร้างฮีมและฮีมิน**

**กลไกการสังเคราะห์ฮีม**

การสังเคราะห์ฮีมเริ่มจากไกลซีนในไมโทคอนเดรียถูกเปลี่ยนให้เป็น  $\delta$ -aminolevulinic acid (ALA) ด้วยเอนไซม์  $\delta$ -aminolevulinic acid synthase (ALAS) จากนั้น ALA 2โมเลกุลจะมารวมตัวกันเป็น porphobilinogen (PBG) โดยอาศัย ALA dehydrogenase 4 โมเลกุลของ PBG จะถูกเปลี่ยนให้เป็น hydroxymethylbilane โดยให้เอนไซม์ PBG deaminase hydroxymethylbilane จะเปลี่ยนเป็น uroporphyrinogen I และถูกเปลี่ยนให้เป็น coproporphyrinogen I ด้วยเอนไซม์ uroporphyrinogen decarboxylase นอกจากนี้ hydroxymethylbilane ถูกเปลี่ยนให้เป็น uroporphyrinogen III โดยเอนไซม์ uroporphyrinogen III cosynthetase หรือ isomerise uroporphyrinogen III ถูกเปลี่ยนให้เป็น corprophyrinogen III และ protoporphyrinogen IX ในไมโทคอนเดรียตามลำดับ จากนั้น protoporphyrinogen IX ถูกเปลี่ยนให้เป็นฮีม โดยอาศัยเอนไซม์ ferrochelatase กลไกการสังเคราะห์แสดงดัง

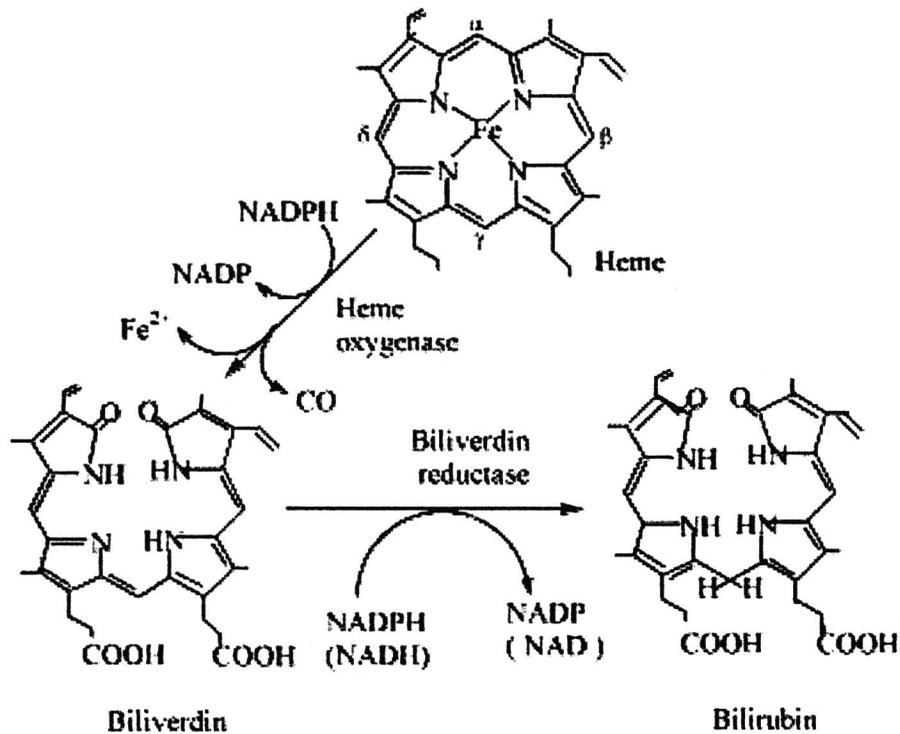
**รูปที่ 2.2**



รูปที่ 2.2 กลไกการสังเคราะห์ฮีม

กลไกการทำลายฮีม

ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมฮีมถูกทำลายกลายเป็นบิลิเวอริติน คาร์บอนมอนอกไซด์และเหล็กด้วย เอนไซม์ ฮีมออกซิจีเนส (HO) กลไกดังแสดงในรูปที่ 2.3 การทำงานของฮีมออกซิจีเนสนั้นต้องอาศัยโคแฟกเตอร์ NADPH- ไฮโดรโคโรมที่ 450 รีดักเทส โดยเปลี่ยนฮีมให้กลายเป็นบิลิเวอริติน (biliverdin) และบิลิเวอริตินก็จะถูกเปลี่ยนเป็นบิลิรูบิน (bilirubin) ด้วยเอนไซม์ บิลิเวอริตินรีดักเทส (biliverdin reductase) และอาศัย NADPH หรือ NADH เป็นโคแฟกเตอร์



รูปที่ 2.3 กลไกการทำลายฮีโมโดย ฮีโมออกซีจีเนส

### รูปแบบของฮีโมออกซีจีเนส

ฮีโมออกซีจีเนส นั้นมีอยู่ 3 รูปแบบคือฮีโมออกซีจีเนส- 1(HO-1) ฮีโมออกซีจีเนส -2 (HO-2) และฮีโมออกซีจีเนส- 3 (HO-3) ฮีโมออกซีจีเนส 1 เป็นโปรตีนที่หนัก 32 กิโลดอลตัน สามารถกระตุ้นให้มีการสร้างเอนไซม์ได้จาก ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ โลหะหนัก ยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็ง ผลกระทบที่ได้จากจุลินทรีย์ ภาวะขาดออกซิเจน ภาวะที่มีออกซิเจนมากเกินไป ฮอริโมน ไซโตโครมต่างๆ ฮีโมออกซีจีเนส -2 เป็นโปรตีนหนัก 36 กิโลดอลตัน พบได้ที่สมองและอวัยวะ และฮีโมออกซีจีเนส -3 หนัก 33 กิโลดอลตันมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการทำลายฮีโม

### ความสำคัญและหน้าที่ของฮีโม

ความสำคัญของการเหนี่ยวนำฮีโมออกซีจีเนส -1 จากสภาวะเครียดยังไม่มีข้อมูลที่บ่งบอกอย่างแน่ชัดเท่าใดนัก แต่ก็ได้มีการตั้งสมมติฐานว่าฮีโมออกซีจีเนส -1 นั้นสามารถที่จะช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งได้นอกจากนี้ ความสัมพันธ์ระหว่างฮีโมออกซีจีเนส-1 กับโรคต่างๆนั้นยังไม่มีราย

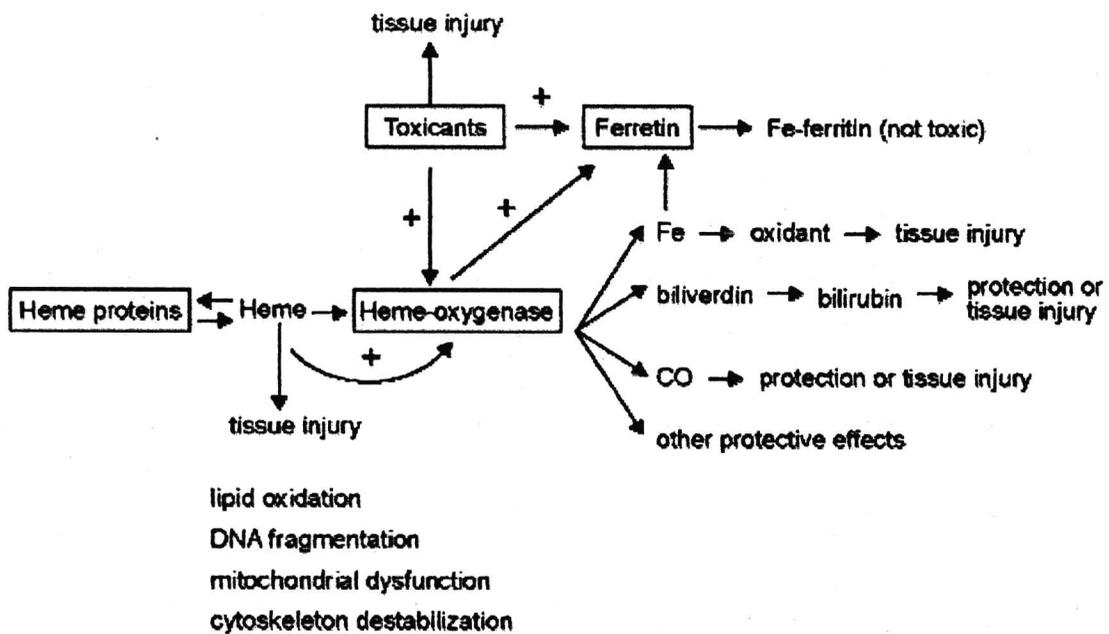
ละเอียดที่ชัดเจน โดยโรคที่มีความเกี่ยวข้องกับฮีโมออกซีจีเนส -1 นั้นแสดงดังตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 โรคต่างๆที่เกี่ยวข้องกับฮีโมออกซีจีเนส

โรคต่างๆที่เกี่ยวข้องกับ ฮีโมออกซีจีเนส-1	
ทั่วไป	ปอด
Ischemia reperfusion	Hypoxia
กระบวนการอักเสบ	Emphysema
ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง	Pleuritis
การเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ	Asthma
โรคที่เกี่ยวข้องกับระบบเลือด	ตับ
Myocardial infarction	Sepsis
Atherosclerosis	Cirrhosis
Hypertension	อื่นๆ
Vascular restenosis	Pre-eclampsia and intrauterine
ไต	growth retardation
Acute renal failure	cancer
Glomerulonephritis	Iron-related disorders
Diabetic kidney disease	Keratitis
Polycystic kidney disease	AIDS
Sickle cell renal disease	Retinopathy of prematurity

**บทบาทและการป้องกันของฮีม ออกซิจีเนสต่อเนื้อเยื่อที่ได้รับอันตราย**

จากการศึกษาพบว่าฮีมออกซิจีเนส 1 นั้นมีบทบาทในการป้องกันเซลล์โดยกลไกนั้นอาจพบว่า HO-1 ยับยั้งกระบวนการอักเสบและการป้องกันเซลล์ชนิด เอนโดทีเลียมและเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบจากสภาวะเครียด กลไกทั้งหมดแสดงดังรูปที่ 2.4



รูปที่ 2.4 บทบาทและการป้องกันของฮีม ออกซิจีเนสต่อเนื้อเยื่อที่ได้รับอันตราย (Pae, et al, 1998)

ฮีมเมื่อถูกทำลายด้วยฮีมออกซิจีเนสผลิตภัณฑ์ที่ได้จะทำหน้าที่ป้องกันอันตรายต่อเซลล์เช่น ไบริรูบิน และคาร์บอนมอนอกไซด์จะช่วยป้องกันเซลล์และเนื้อเยื่อจากอนุมูลอิสระ อีกทั้งยังสามารถกระตุ้นการสร้างโปรตีนฮีมออกซิจีเนสได้ นอกจากนี้เหล็กที่ได้จากการทำลายฮีมนั้นจะเป็นอันตรายต่อเซลล์เนื่องจากเป็นสารที่สร้างอนุมูลอิสระจะถูกกำจัดโดยจับกับเฟอริตินเพื่อลดพิษจากเหล็ก

## กลไกการควบคุมฮีมออกซีจีเนส

ปัจจุบันได้มีการศึกษากลไกการควบคุมฮีมออกซีจีเนสระดับโมเลกุลพบว่าการแสดงออกของฮีมออกซีจีเนส 1 นั้นถูกเหนี่ยวนำด้วยอนุมูลอิสระ สารที่มีความสามารถกระตุ้นกลุ่มซัลไฮดริล โลหะหนัก ตลอดจนเกี่ยวข้องกับระดับกลูตาไทโอนที่ลดลง การควบคุมการแสดงออกของฮีมออกซีจีเนส 1 นั้นเกิดขึ้นที่ตำแหน่งปลาย 5' โดยมีตัวควบคุมการสร้างที่เรียกว่า motif จะแปรผันตาม recognition site โดยโปรตีนที่จะจับกับดีเอ็นเอได้แก่ Fos/Jun (AP-1) และ NF-KB/ Rel family

ฮีมที่เกี่ยวข้องกับการเหนี่ยวนำเอนไซม์ฮีมออกซีจีเนส1 ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมได้แก่

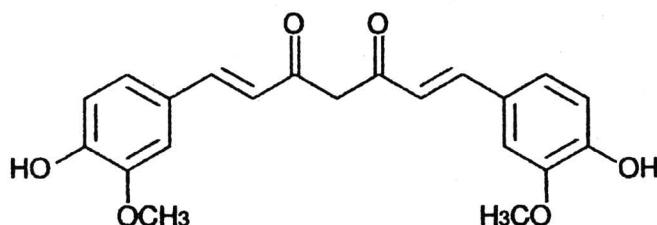
1. Stress response element
2. IL 6 และ hypoxia response element
3. Hypoxia response element
4. Heat shock response element
5. Prostaglandin response element
6. TPA และ cadmium response element
7. Redoxsensitivity transcription factors ( NF-E2 related factor2)

## สารธรรมชาติที่สามารถเหนี่ยวนำ ฮีโมอกซีจีเนส 1

มีสารหลายชนิดที่มีสมบัติเหนี่ยวนำการสร้าง ฮีโมอกซีจีเนส 1 รูปแบบที่ใช้ในการศึกษาได้ใช้เซลล์ตับ สารส่วนมากที่มีสมบัติพบได้ในพืชที่ใช้ประกอบอาหารและยาสมุนไพรพื้นบ้าน ตัวอย่างเช่น

### 1. เคอร์คูมิน

เคอร์คูมิน ( curcumin, diferuloylmethane) เป็นสารที่กระตุ้นการสร้างฮีโมอกซีจีเนส 1 มากที่สุดเท่าที่มีการศึกษามา เคอร์คูมินมีสีเหลืองได้มาจากขมิ้นโครงสร้างดังรูปที่ 2.5 นิยมนำมาประกอบเป็นอาหาร นอกจากนี้ยังมีบทบาทสำคัญในการใช้เป็นยาแผนโบราณ เนื่องจากมีสมบัติหลายอย่างเช่น ด้านการอักเสบ ด้านมะเร็ง ด้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน อีกทั้งยังมีการศึกษาสมบัติในการเหนี่ยวนำฮีโมอกซีจีเนส 1 ในเซลล์มะเร็งตับโดยกลไกที่เกี่ยวข้องได้แก่ การเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ยับยั้งการเกิดอนุมูลอิสระ กระตุ้น Nrf-2 และ mitogen-activated protein kinase (MAP-kinase) ยับยั้งฟอสฟาเตส และยังไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์อีกด้วย



รูปที่ 2.5 โครงสร้างเคอร์คูมิน

จากการศึกษาที่ผ่านมาได้ทดลองใช้เคอร์คูมินเหนี่ยวนำการสร้างฮีโมอกซีจีเนส-1 ในเซลล์หลายชนิด เช่น endothelial , astrocytes, epithelial และ monocyte กลไกการเหนี่ยวนำนั้นผ่าน protein kinase c (PKC) ซึ่งกระตุ้นการสร้างโดย Nrf-2 และ p38 เมื่อทดลองใช้เซลล์โมโนไซด์ ส่วนกลไกอื่นๆเช่น ERK1/2, PI3-kinase, และอนุมูลอิสระต่อการควบคุมการสร้างฮีโมอกซีจีเนสยังต้องศึกษากันต่อไป (Hsu et al., 2007)

### 2. ฟลาโวนอยด์

ฟลาโวนอยด์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระในกลุ่มของโพลีฟีนอล เป็นองค์ประกอบที่พบได้ทั่วไปในพืชที่รับประทานเป็นอาหาร ยาสมุนไพรที่ใช้ต้านมะเร็ง ป้องกันเลือดแข็งตัว ด้านการอักเสบ ด้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน ฟลาโวนอยด์นั้นจัดเป็นสารที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันสูงมาก อีกทั้งยังมีสมบัติในการเป็น Michael reaction acceptor ที่ดีอีกด้วย สารในกลุ่มนี้ได้แก่ เคอร์ซีตินซึ่งพบได้ทั่วไปในพืช จากการศึกษพบว่าเคอร์ซีตินนั้นสามารถเหนี่ยวนำ

ให้มีการสร้างฮีมออกซีจีเนสเพิ่มมากขึ้นเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเครียดภายในเซลล์โดยผ่านกลไก ERK/Nrf2 หรือ EpRE p38 ,

### 3. สารประกอบกลุ่มออร์กาโนซัลเฟอร์

สารกลุ่มนี้ได้แก่ diallyl sulfide (DAS), diallyl disulfide (DADS) และ diallyl trisulfide (DATS) พบได้ในกระเทียม จากการทดลองนั้นสารประกอบออร์กาโนซัลเฟอร์สามารถเหนี่ยวนำฮีมออกซีจีเนส1 ในเซลล์ Hep G2 โดยผ่านกลไก Nrf2 หรือผ่าน MAPK

### 4. สารประกอบไอโซไธโอไซยาเนต

พืชผักเช่น บรอกเคอรี่และ กะหล่ำ จะมีสารพวกไอโซไธโอไซยาเนตสูง ซึ่งมีสมบัติในการเหนี่ยวนำเอนไซม์เฟส 2 และยับยั้งกลไกการเกิดมะเร็งได้ เนื่องจากมีสมบัติยับยั้งเอนไซม์เฟส 1 และกระตุ้นเอนไซม์เฟส 2 เช่นฮีมออกซีจีเนส 1 ได้มีการศึกษากลไกการควบคุมของสารพวกไอโซไธโอไซยาเนตเช่น allyl isothiocyanate, indole-3-carbinol, sulforaphane ต่อการควบคุมการแสดงออกและการทำลายของโปรตีน Nrf-2 และการเหนี่ยวนำแอนติออกซิแดนซ์เอนไซม์เช่น ฮีม ออกซีจีเนส โดยพบว่าสาร allyl isothiocyanate และ sulforaphane มีฤทธิ์เหนี่ยวนำการแสดงออกของโปรตีน Nrf-2, ARE reporter gene และฮีมออกซีจีเนส

### 5. สารอื่นๆ

1,2,3,4,6-Penta-O-galloyl-beta-d-glucose (PGG) เป็นสารกลุ่มแทนนินพบได้ในพืชสมุนไพรทั่วไป มีฤทธิ์ที่จะเหนี่ยวนำฮีมออกซีจีเนส-1 ในเซลล์มะเร็งตับ (Hep G2) สารนี้สามารถเหนี่ยวนำฮีมออกซีจีเนส-1 โดยผ่านกลไก Nrf-2/ARE

Pae และคณะ (Pae et.al; 2006) ได้ทดลองนำสาร 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-β-D-glucose (PGG) เหนี่ยวนำเอนไซม์ HO-1 และศึกษากลไกการควบคุมการแสดงออกของยีน HO-1 โดยใช้เซลล์ตับ HepG2 จากการศึกษาพบว่า PGG มีผลต่อการแสดงออกของ HO-1 และเป็นสารป้องกันอันตรายต่อเซลล์จากสภาวะเครียดจากการเหนี่ยวนำเซลล์ด้วย t-butyl hydroxide และนอกจากนี้ PGG ยังเหนี่ยวนำ Nrf 2 nuclear translocation และ ERK ซึ่งควบคุมการแสดงออกของ HO-1

Primiano และคณะได้ทดลองใช้สาร 1,2-dithiole-3-thiol (D3T) เพื่อเป็นสารป้องกันมะเร็งแก่หนูขาว พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของกัมมันตภาพเอนไซม์ HO-1 ที่ตับซึ่งสอดคล้องกับปริมาณโปรตีนของเอนไซม์ HO-1



นอกจากนี้แล้ว สาร D3T ยังเหนี่ยวนำให้มีเฟอร์ริตินสะสมเพิ่มมากขึ้นในตับส่งผลให้ลดการสร้างอนุมูลอิสระจากออกซิเจนและลดความเป็นพิษต่อเซลล์จากการเหนี่ยวนำด้วยสารเคมี นอกจากนี้ Poss และ Tonegawa ได้ทดลองเกี่ยวกับศักยภาพของ HO-1 ในการต่อต้านภาวะเครียดภายในหนูที่ไม่มียีนของ HO-1 คือ Hmox1<sup>-/-</sup> embryonic fibroblasts และเมื่อเติม hemin hydrogen peroxide, paraquat หรือ cadmium chloride พบว่าในตับหนูนั้นเกิดภาวะการตายของเซลล์แบบ necrosis เมื่อให้สารพิษเข้าไปดังนั้นอาจกล่าวได้ว่า HO-1 นั้นช่วยป้องกันตับไม่ให้เกิดอันตรายต่อดับ

Scapagnini และคณะ(Scapagnini et al; 2002) ได้ทำการศึกษาโดยใช้เคอร์คูมินและคาเฟอิกเพนเอทิล เอสเทอร์ (CAPE) ต่อการแสดงออกของ HO-1 ในเซลล์ Type 1 astrocyte (DI-TNC1) พบว่าสารทั้งสองสามารถเพิ่มกัมมันตภาพเอนไซม์ HO-1 ได้และมีการเพิ่มระดับโปรตีนของ HO-1 ภายในเซลล์และสามารถป้องกันกระบวนการอักเสบและภาวะการณทำลายของเซลล์ประสาท

### กรดคาเฟอิก

กรดคาเฟอิก (caffaic acid) เป็นสารในกลุ่มโพลีฟีนอลโครงสร้างดังรูป 4.1 พบได้ในพืชชนิดต่างๆ โดยเฉพาะ เมล็ดกาแฟ ผลมะกอก พืชผักผลไม้ต่างๆ เป็นต้น อนุพันธ์ของกรดคาเฟอิกนั้นมีอยู่ด้วยกันหลายรูปแบบทั้ง เอไมด์ เอสเทอร์ น้ำตาลเอสเทอร์ จับกับไกลโคไซด์ หรือ อยู่ในรูปของสารประกอบไตรเมอร์ เช่น กรดโรสมาลินิก (rosmarinic acid) สารประกอบไตรเมอร์ เช่น กรดลิธาสเปอร์มิก (lithaspermic acid) เป็นต้น กรดคาเฟอิกมีสมบัติต่างๆ ที่น่าสนใจและได้มีการศึกษามาแล้วเช่นฤทธิ์ต้านเชื้อรา ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียและไวรัส ฤทธิ์ต้านการอักเสบ ฤทธิ์ต้านไซ้ข้ออักเสบ ฤทธิ์ต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน และฤทธิ์ป้องกันระบบประสาท นอกจากนี้กรดคาเฟอิกนั้นยังเป็นสารแอนติออกซิแดนซ์ที่มีศักยภาพและมีกลไกหลายกลไกรวมถึงการกำจัดอนุมูลอิสระ การจับกับโลหะหรือยับยั้งเอนไซม์ที่เหนี่ยวนำให้เกิดอนุมูลอิสระและเกิดลิปิดออกซิเดชันได้ สารต้านอนุมูลอิสระที่พัฒนาสังเคราะห์ขึ้นส่วนใหญ่ออกแบบให้มีโมเลกุลมีขนาดเล็กและใช้โครงสร้างของสารต้านอนุมูลที่มีอยู่ในธรรมชาติและสมุนไพรมาดัดแปลงให้มีสมบัติทางเคมีและฤทธิ์ที่ดีขึ้นซึ่งแบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ๆคือสารต้านอนุมูลอิสระที่ได้จากสารต้านอนุมูลธรรมชาติและได้จากสมุนไพร ในปัจจุบันได้มีการวิจัยพัฒนาเป็นจำนวนมากเช่นการพัฒนาจากโครงสร้างของวิตามินอี โครงสร้างจากสารโพลีฟีนอลและเคอร์คูมินจากสมุนไพร

สารต้านอนุมูลอิสระที่พัฒนาจากสารต้านอนุมูลธรรมชาติเช่นการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างวิตามินอี ซึ่งเป็นวิตามินที่พบได้ทั้งพืชและสัตว์ สามารถป้องกันผนังเซลล์จากอนุมูลอิสระปกป้องผิวจากแสงแดดและ



ป้องกันมะเร็งผิวหนัง แต่เนื่องจากวิตามินอีละลายน้ำได้น้อยและมีฤทธิ์ไม่สูงมากนักจึงได้มีการดัดแปลงโครงสร้างให้มีฤทธิ์ดีขึ้นเช่น dl-tocopheryl nicotinate trolox และอนุพันธ์ต่างๆ โดยพัฒนาดัดแปลงหมู่แทนที่บนนิวเคลียสโครแมนของวิตามินอีหรือเปลี่ยนโครงสร้างของนิวเคลียสโดยยังคงมีหมู่ไฮดรอกซิลอยู่เพื่อให้ได้สารที่ออกแบบและสังเคราะห์ขึ้นมีสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ที่เหมาะสมต่อบริเวณที่ออกฤทธิ์และเพิ่มการเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนภายในโครงสร้าง ในปี 1992 ได้มีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของโครแมนเอไมด์และเอมีนโดยสารเหล่านี้จะมีส่วนนิวเคลียสเป็นโครมานอลเช่นเดียวกับวิตามินอีหรือ trolox และเปลี่ยนหมู่คาร์บอกซิลิกให้เป็นเอไมด์และเอมีนพบว่าเมื่อเป็นส่วนเอมีนของ 21-aminosteroid จะเพิ่มฤทธิ์ด้านการเกิดลิปิดเปอร์ออกซิเดชันมีค่า IC50 เท่ากับ 0.2 ไมโครโมลซึ่งมีความแรงมากกว่าวิตามินอีถึง 100 เท่า นอกจากนี้โอบาและคณะได้ดัดแปลงโครงสร้างของวิตามินอีให้เป็นสารใหม่ 13 สารแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ โครแมนเอไมด์ และนิโคตินิลเอไมด์ สารทั้งสองกลุ่มนี้มีหมู่ไฮดรอกซิลซึ่งเป็นหมู่ที่คอยออกฤทธิ์ยับยั้งการเกิดลิปิดเปอร์ออกซิเดชัน โดยกลุ่มโครแมนเอไมด์มีฤทธิ์ดีกว่ากลุ่มนิโคตินิลเอไมด์และเมื่อนำสารทั้งสองกลุ่มมาทดสอบในกลุ่มหนูถีบจักรที่ได้รับจากการบาดเจ็บทางสมองพบว่าสารทั้งสองสามารถช่วยให้ฟื้นตัวจากการบาดเจ็บที่สมองได้เป็น 200 เท่าของกลุ่มควบคุมและดีเป็น 2 เท่าของกลุ่มที่ได้รับ trolox

สารต้านอนุมูลอิสระที่พัฒนาจากสมุนไพร เช่นอนุพันธ์ของฟีนอลซึ่งมีความสามารถในการให้ไฮโดรเจนทำให้ฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระดีขึ้น และเมื่อทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ให้อยู่ในรูปเอสเทอร์และเอไมด์พบว่าสามารถเพิ่มฤทธิ์ด้านการเกิดลิปิดเปอร์ออกซิเดชันได้และเพิ่มฤทธิ์การป้องกันเซลล์ได้อีกด้วย โดยเอไมด์นั้นจะออกฤทธิ์ได้ดีกว่าเอสเทอร์ ซึ่งโอบาและคณะได้ออกแบบสารจากสมุนไพรที่มีหมู่ฟีนอลต่างๆกัน ได้แก่ กรดเพอรูริก กรดวานิลลิก กรดโอไมวานิลลิก และกรดไซลินิก มาสังเคราะห์ให้เป็นกลุ่มเอไมด์โดยทำปฏิกิริยากับ 1-diphenylmethylpiperazine เพื่อเพิ่มความสามารถในการละลายไขมันและผ่านเนื้อเยื่อได้ง่ายจากการทดลองพบว่าอนุพันธ์เอไมด์ของกรดทั้ง 4 มีฤทธิ์ดีกว่า trolox แต่ไม่ดีเท่าเคอร์คูมินจากขมิ้น และเมื่อนำมาทดสอบในเซลล์เพาะเลี้ยงพบว่าสามารถลดอัตราการตายของเซลล์ NG 108-15 เมื่อใช้ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ทำให้เกิดภาวะถูกออกซิไดซ์พบว่าเซลล์นั้นรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ (โอบา วัชรคุปต์และคณะ; 2000)