บทที่ 2
ทบทวนวรรณกรรม
(Literature Review)

2.1 ความสำคัญของเมลานิน

เมลานินเป็นเม็ดสีที่ทำให้เกิดสีผิวแตกต่างกัน โดยมี 2 รูปแบบ ได้แก่เม็ดสีเหลือง (Phaeomelanins) ทำให้เกิดผิวสีเหลืองหรือสีขาวในคนยุโรป และเม็ดสีน้ำตาล (Eumelanins) ซึ่งทำให้เกิดผิวสีน้ำตาลหรือสีน้ำตาลค่อนข้างดำในคนเอเชียและแอฟริกา (ดวงดาว ฉันทศาสตร์, 2540) สีผิวยังขึ้นอยู่กับเส้นเลือดและสารบางชนิด เช่น เบต้าแคโรทีนที่ทำให้ผิวเหลือง นอกจากนี้ความเข้มของสีผิวยังขึ้นกับปัจจัยทางกรรมพันธุ์ ปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมด้วย เช่น ในหญิงตั้งครรภ์จะมีการหลั่งฮอร์โมน MSH (Melanocyte-Stimulating Hormone) มากกว่าปกติ การรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิด การใช้เครื่องสำอางบางชนิดที่มีส่วนผสมของฮอร์โมนเพศ หรือการได้รับแสงแดดนานๆ สิ่งเหล่านี้เป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดการสร้างเมลานินมากขึ้น (Giuseppe, 1996)

2.2 กระบวนการชีวสังเคราะห์เมลานิน

การสังเคราะห์เมลานินอาศัยเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยไทโรซิเนสจะถูกสังเคราะห์ขึ้นภายในพลาสมิคเรติคูลัมชนิดหยาบ (rough endoplasmic reticulum) จากนั้นถูกส่งไปยังกอลจิคอมเพลกซ์ (golgi complex) เพื่อบรรจุภายในเวสซิเคิล (vesicle) แล้วจึงถูกส่งต่อไปยังเมลาโนไซต์ซึ่งจะเรียกเวสซิเคิลนี้ว่าเมลาโนโซม โดยจะเป็นแหล่งของการสังเคราะห์เมลานินจากกรดอะมิโนไทโรซีน เมลานินที่บรรจุอยู่ในเมลาโนโซมจะถูกส่งไปยังเซลล์เคราติโนไซต์ (keratinocyte) ผ่านกระบวนการเดนไดร์ติก (dentritic process) ของเมลาโนไซต์ เมื่อเมลาโนโซมภายในเซลล์เคราติโนไซต์ถูกไฮโดรไลซ์ (hydrolyse) สีผิวก็จะจางลง (Stawiski, 1992) เมลานินเป็นออกซิไดซ์โพลิเมอร์ (oxidized polymer) จัดเป็นสีชีวภาพ (biochrome) ช่วยปกป้องผิวจากแสงแดด แสงแดดเป็นตัวกระตุ้นให้เพิ่มการผลิตเมลาโนโซมและเมลานิน ส่วน melanocyte stimulating hormone (MSH) เป็นฮอร์โมนตัวหนึ่งที่เป็นตัวช่วยให้เมลานินกระจายตัว ผิวจึงมีสีเข้มขึ้น เมลานินเป็นอะโรเมติกควิโนน (aromatic quinone) ที่มีระบบการเชื่อม (conjugate bond system) ในโครงสร้างซึ่งทำให้มีสี เมลานินมี 2 ชนิดหลัก คือยูเมลานิน (eumelanin) สังเคราะห์มาจากไทโรซีน (tyrosine) มีสีน้ำตาลดำ อีกชนิดคือฟีโอเมลานิน (pheomelanin) สังเคราะห์มาจากไทโรซีน และซีสเตอีน (cysteine) มีสีเหลืองแดง นอกจากนี้ยังมีสารตัวกลาง (intermediate) ของสารเมลานินได้แก่ leucomelanin, hallochrome (สีแดง), indole-5,6,-quinone (Coomes, 1997)

ไทโรซิเนสเป็นเอนไซม์ที่มีทองแดงอยู่ในโมเลกุล (copper-containing enzyme) จัดเป็นเอนไซม์จำกัดอัตรา (rate limiting enzyme) จะเร่งปฏิกิริยาระหว่างไทโรซีน (ใช้ monophenolase tyrosinase) กับออกซิเจน ได้เป็น 3,4-dihydroxyphenylalanine (dopa) และยังช่วยเร่งปฏิกิริยา (ใช้ diphenolase tyrosinase) ระหว่างโดปากับออกซิเจน ได้เป็นโดปาควิโนน (dopaquinone) ซึ่งจะทำปฏิกิริยาต่อภายใต้กระบวนการใช้และไม่ใช้เอนไซม์ (enzymatic และ nonenzymatic) โดยที่ถ้าอยู่ภายใต้ของกระบวนการไทโรซิเนส แล้วเกิดโพลิเมอร์จะได้ยูเมลานิน ส่วนกรณีที่โดปาควิโนนสร้างพันธะไทโออีเธอร์ (thioether) กับกูตาไธโอน (glutathione) หรือซีสเตอีน (cysteine) โดยมีเอนไซม์ตัวอื่นเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาผลที่ได้จะเป็นฟีโอเมลานิน ซึ่งพบว่าเซลล์จะสร้างเมลานินชนิดใดมากน้อยเพียงใดขึ้นกับเชื้อชาติและลักษณะทางพันธุกรรม ในคนผิวคล้ำจะมี ยูเมลานินปริมาณมาก ส่วนคนผิวขาวจะมีฟีโอเมลานินปริมาณมาก

เมื่อผิวสัมผัสกับแสงแดด รังสี UVA หรือ UVB จะกระตุ้นการหลั่งไซโตไคน์ (cytokines) หลายชนิดที่มีผลทำให้เมลาโนไซต์แบ่งตัว (Rosdahl and Szabo, 1978) เพิ่มการสังเคราะห์และกระตุ้นไทโรซิเนส (Mishima and Imokawa, 1983) และมีผลต่อการขนส่งเมลาโนโซมไปยังเคราติโนไซต์ (Okazaki et al, 1976)

หากมีการเปลี่ยนแปลงปริมาณหรือการกระจายของเม็ดสีเมลานินที่ผิดปกติ ก็อาจทำให้เกิดโรคหลายอย่างได้ เช่น ภาวะเผือกหรือโรคด่างขาว (Vitiligo) ซึ่งเกิดจากการสร้างเม็ดสีเมลานินน้อยเกินไป (melanotic hypopigmentation) โดยตัวเซลล์สร้างสี (Melanocyte) ถูกทำลายจนขาดหายไปทำให้ผิวหนังเปลี่ยนแปลงจากสีปกติเป็นสีขาวขอบเขตชัด รอยขาวนี้จะขาวมากมีหลายรูปแบบเป็นวงเดียวหรือหลายวงก็ได้ แต่หากมีเมลานินมาสะสมที่ผิวหนังมากจะทำให้ผิวหนังส่วนนั้นมีสีคล้ำลงหรือเข้มขึ้น เรียก hyperpigmentation ซึ่งจะทำให้ผิวหนังกลายเป็นกระ จุดด่างดำ และฝ้าแดดได้ (Giuseppe, 1996)

2.3 กลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์เมลานิน

การยับยั้งการสังเคราะห์เมลานิน สามารถทำได้หลายวิธีโดยอาศัยกลไกการสังเคราะห์เมลานินที่แตกต่างกัน

2.3.1 การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส โดยสารที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสมีคุณสมบัติเป็น copper-chelating agent จะเข้าจับกับไอออนของทองแดงในโมเลกุลของเอนไซม์ไทโรซิเนส ทำให้เอนไซม์ไม่แสดงฤทธิ์ หรือด้วยการยับยั้งบริเวณที่ออกฤทธิ์ (active site) ของเอนไซม์ โดยสารกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์โดยตรงกับเอนไซม์ จึงจัดเป็นสารกลุ่ม suppressive type เช่น kojic acid

2.3.2 การใช้สารที่ยับยั้งการสังเคราะห์เอนไซม์ไทโรซิเนส เช่น Placenta extract, biomein

2.3.3 การยับยั้งการเกิดออโต้ออกซิเดชั่น (autoxidation) จากโดปาโครมไปเป็นเมลานิน เป็นสารที่มีคุณสมบัติกำจัดอนุมูลอิสระได้ ซึ่งจะช่วยลดปริมาณเมลานินที่จะสร้างขึ้น เช่น วิตามินอี (α – tocopherol) (ดวงดาว ฉันทศาสตร์, 2540)

2.3.4 การยับยั้งการทำงานของเอนโดธีลิน – 1 (endothelin-1, ET-1) ซึ่งเอนโดธีลิน -1 จัดเป็นสารปัจจัยที่กระตุ้นการเจริญของไฟโบรบลาสท์ (fibroblast growth factor, β-FGF) ที่สังเคราะห์จากเคราติโนไซต์ เอนโดธีลิน -1 ออกฤทธิ์กระตุ้นให้เมลาโนไซต์แบ่งตัว (mitogen) และกระตุ้นการสังเคราะห์เมลานิน (melanogenesis) (Yada et al,1991) ด้วยการเพิ่มการสังเคราะห์และการแสดงออกของไทโรซิเนส (Imokawa et al, 1995)

2.3.5 การป้องกันรังสีอุลตราไวโอเลต เช่น สารดูดซับรังสี (UVA, UVB absorber) หรือสารอนินทรีย์ที่มีคุณสมบัติสะท้อนแสงหรือกระจายแสงได้ เช่น titanium dioxide ซึ่งกลไกนี้เป็นการป้องกันปัจจัยที่กระตุ้นการสร้างเมลานิน คือแสงแดด

2.3.6 การใช้สารที่เป็นพิษต่อเมลาโนไซต์ (non suppressive tyrosinase inhibitor) เช่น hydroquinone, monobenzyl ether of hydroquinone (HBEH) ซึ่ง hydroquinone ออกฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสแบบแข่งขัน (competitive enzyme inhibitor) และไปขัดขวางปฏิกิริยาออกซิเดชั่น ทำให้จำนวนและรูปร่างเมลาโนไซต์เปลี่ยนแปลง

2.4 การศึกษาสารธรรมชาติที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส

กรดอะเซลาอิค (Azelaic acid) เป็นสารที่พบตามธรรมชาติในเมล็ดข้าวสาลี ข้าวไรน์ และข้าวบาร์เลย์ สารตัวนี้สามารถยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส ในเซลล์สร้างสีที่ผิดปกติ (เช่น การเกิดฝ้า) แต่ไม่มีผลต่อเซลล์สร้างสีที่ทำงานผิดปกติ ดังนั้นจึงใช้ในการรักษาฝ้าได้ดีโดยไม่ทำให้เกิดรอยด่างขาวเป็นวงบนใบหน้า สารตัวนี้ไม่เหมาะที่จะใช้ในผลิตภัณฑ์ทำให้หน้าขาวโดยทั่วไป กรดโคจิค (kojic acid) เป็นสารเดิมที่สกัดได้จากเชื้อราซึ่งใช้หมักถั่วและข้าวในการทำมิโซะ ค้นพบโดยชาวญี่ปุ่น สารตัวนี้มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสโดยจับกับ copper ซึ่งเป็น coenzyme ในกระบวนการสร้างสีผิว อนุพันธ์ของวิตามินซี มีอนุพันธ์ที่นำมาใช้หลายตัวทั้งที่ละลายในน้ำและในน้ำมัน อนุพันธ์ละลายในน้ำ ได้แก่ magnesium ascorbyl phosphate (VC-PMG) ซึ่งนิยมใช้มากที่สุด มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส สามารถจับอนุมูลอิสระและเสริมสร้างคอลลาเจนได้ สารสกัดจากชะเอม (Licorice extract PT40) เป็นสารสกัดธรรมชาติจากรากชะเอม ช่วยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส และยังออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของอนุมูลอิสระ ต่อต้านการเกิดริ้วรอยโดยสารสกัดจากชะเอม มีสารสำคัญ คือ Glabradin และ Glabrene และยังมีคุณสมบัติช่วยดูดซับรังสียูวีไม่ให้เข้าไปสู่ผิวภายใน Arbutin เป็นสารสกัดจากต้น Bearburry ช่วยยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสในกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน ออกฤทธิ์โดยเข้าไปแย่งกับโดปา ที่ receptor site ของเอนไซม์ไทโรซิเนส (ดวงดาว ฉันทศาสตร์, 2540) สารสกัดจากกิ่งของ

ต้นหม่อน (*Morus alba*) มีสาร oxyresveratol ซึ่งเป็นสารกลุ่ม stilbene มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสได้ (Kim et al, 2002) ส่วนในใบแห้งของหม่อน พบสารสำคัญ คือ mulberroside F ออกฤทธิ์ยับยั้งการเกิด autoxidation ของโดปาโครม แต่มีฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์เมลานินน้อยกว่า kojic acid (Lee et al, 2002) สารสกัดจากใบสดของโสม (*Panax ginseng*) เมื่อนำมาแยกจะได้ p-coumaric acid ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส ในช่วง monophenolase ดีกว่าช่วง diphenolase (Lim et al, 1999) สารสกัดจากใบชา *(Camellia sinensis)* ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส ในช่วง monophenolase สารออกฤทธิ์คือ (-)-epicatechin 3-O-gallate (ECG), (-)-gallocatechin 3-O-gallate (GCG) และ(-)-epicgallocatechin 3-O-gallate (EGCG) จากการศึกษาพบว่า GCG ยับยั้งแบบแข่งขันการจับที่ active site ของเอนไซม์ไทโรซิเนส (No et al, 1999) สารสำคัญในหญ้าฝรั่น (*Crocus sativa*) สารที่ออกฤทธิ์คือ crocusatin H, crocin-1 และcrocin-3 ซึ่งสามารถยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสได้ (Li and Wu, 2000), สารสำคัญที่แยกได้จากโกฐน้ำเต้า (*Rheum offcinale*) พบสารออกฤทธิ์คือ 3,4′,5-trihydroxystibene-4′-O-β-D-(2″-O-galloyl) glucopyranoside และ 3,4′,5-trihydroxystibene-4′-O-β-D-(6″-O-galloyl) glucopyranoside สารทั้งสองนี้ออกฤทธิ์ใกล้เคียงกับ kojic acid โดยออกฤทธิ์ในช่วง monophenolase แรงกว่า diphenolase (Iida et al, 1995), สารสกัดจากกุหลาบมอญ (*Rosa damascena*) และรำเพย (*Thevetia peruviana*) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส โดยทั้งสองชนิดมีค่า IC_{50} > 5 mg/ml ซึ่งถือว่ามีค่าต่ำมากเมื่อเปรียบเทียบกับสารมาตรฐาน kojic acid (IC_{50} > 0.92 mg/ml) (ปวีณา ดวงสุริยเนตรและคณะ, 2547), สารสกัดจากมะหาด (*Artocarpus lakoocha*) พบสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส คือ 2,4,3′,5′-tetrahydroxystilbene และ 4,3′,5′-tri hydroxystilbene (บุญชู ศรีตุลารักษ์และคณะ, 1998), สารสกัดจากเนื้อไม้สาเก (*Artocarpus incisus*) ให้ผลยับยั้งเอนไซม์ ไทโรซิเนสด้วยความแรงเท่ากับกรดโคจิก (kojic acid) (Shimizu et al, 1998), สารสำคัญใน anise oil (*Pimpinella anisum*) คือ anisaldehyde และ *p*-hydroxyanisole มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสแบบไม่แข่งขันโดยการจับที่ active site ของเอนไซม์ไทโรซิเนส (IC_{50} เท่ากับ 0.32 และ 0.15 mM ตามลำดับ) นอกจากนี้ใน anise oil ยังมีสารอีกหลายชนิดที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส แต่มีฤทธิ์อ่อนกว่าสารสำคัญทั้งสองตัวที่กล่าวมา (Kubo and Kinst-Hori, 1998), สารสกัดจากข้าวดำ (Black Rice Bran) ที่สกัดด้วย Ethyl acetate มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส 80.5 % ที่ความเข้มข้น 0.4 mg/ml (Miyazawa et al, 2003), สารสกัดจากเมล็ดดอกคำฝอย (*Carthamus tinctorius* L.) ที่สกัดด้วย Ethyl acetate และ Methanol มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสได้ 80 % (Roh et al, 2004)

2.5 ความสำคัญของอนุมูลอิสระ

Reactive oxygen species (ROS) เป็นอนุมูลอิสระ (Free radicals) ซึ่งในอะตอมหรือโมเลกุลของสารที่มี oxygen เป็นองค์ประกอบที่มี electron ไม่ครบคู่ เป็นคำที่เรียกรวมถึง oxygen-centered radical ตัวอย่างเช่น superoxide ($O^{\cdot}_2$), hydroxyl radical ($HO^{\cdot}$) และ nonradical derivatives ของออกซิเจนที่สามารถทำปฏิกิริยาแล้วเกิดอนุมูลอิสระตามมา เช่น H_2O_2 หรือ potent oxidant สามารถทำให้เกิดการทำลายโดยไม่ต้องมี radical intermediate เช่น singlet oxygen hypochlorous acid และ nitric oxide ($NO^{\cdot}$) เป็นต้น อนุมูลอิสระเป็นสารที่ไม่เสถียร ดังนั้นจึงเกิดปฏิกิริยาได้ว่องไวและสามารถเกิดปฏิกิริยากับโมเลกุลต่างๆในร่างกาย เช่น lipid, protein, carbohydrate หรือ DNA (โอภา วัชระคุปต์, 2549)

ในสภาวะธรรมชาติทั้ง $O^{\cdot}_2$ และ $HO^{\cdot}$ ถูกสร้างขึ้นตลอดเวลา โดย $HO^{\cdot}$ Radical เกิดจาก H_2O_2 ทำปฏิกิริยากับเหล็กและทองแดงในร่างกาย ส่วน $O^{\cdot}_2$ เกิดจาก chemical accident เกิด autooxidation หรือรั่วไหลจาก electron transport chain เนื่องจาก $O^{\cdot}_2$ มีประโยชน์และบทบาทสำคัญในการฆ่าแบคทีเรีย ดังนั้น ROS จึงมีประโยชน์และโทษ ร่างกายจึงต้องมีกลไกสำหรับควบคุม ROS ไม่ให้มีอนุมูลอิสระมากเกินไปจนทำให้เกิดอันตรายแก่ร่างกาย จนเกิดภาวะที่เรียกว่า oxidative stress (วิชิต ลีนุตพงษ์, 2547)

พยาธิสภาพที่เกี่ยวข้องกับภาวะ oxidative stress ได้แก่ ภาวะ aging ของผิวหนัง ทำให้เซลล์ผิวหนังโดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วนที่มีไขมันเกิดออกซิเดชัน (lipid peroxidation) การเกิด lipid peroxidation ที่ผิวหนังเป็นมูลเหตุสำคัญในการเกิดการทำลายของเซลล์ โดย oxidative stress ของรังสีอัลตราไวโอเลต (UV) เนื่องจากไขมันที่ผนังเซลล์ทั่วไปและที่ผิวหนังส่วนมากเป็นกรดไขมันที่ไม่อิ่มตัว (polyunsaturated fatty acid) ถูก oxidized เป็น lipid peroxide ได้ง่ายโดยรังสีอัลตราไวโอเลต UV ทำให้เกิด lipid peroxidation ในหนังกำพร้า โดย superoxide radical ($O^{\cdot}_2$) ที่เกิดจาก UV ทำปฏิกิริยากับ hydrogen atom โดยมีเอนไซม์ superoxide dismutase (SOD) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเกิดเป็น H_2O_2 จากนั้น H_2O_2 ทำปฏิกิริยา กับ ferrous ion โดย fenton reaction เกิด hydroxyl radical เปลี่ยน unsaturated fatty acid ให้เป็น lipid peroxide เมื่อ polyunsaturated fatty acid ได้รับรังสีอัลตราไวโอเลตจะเกิด lipid radical (alkyl radical) ทำปฏิกิริยากับออกซิเจน เกิด lipid peroxy radical ซึ่งจะไปทำปฏิกิริยาต่อกับ polyunsaturated fatty acid ที่อยู่ใกล้เคียง เกิด lipid peroxide ปฏิกิริยานี้จะเป็นปฏิกิริยาลูกโซ่และทำให้ผนังเซลล์ถูกทำลายในที่สุด ทำให้ผิวหนังเสียหน้าที่ในการป้องกันการสูญเสียความชื้นจากผิว ผิวเสียความยืดหยุ่นเพราะคอลลาเจนและอีลาสตินแปรสภาพหรือถูกทำลายไป เช่น เกิดรอยเหี่ยวย่น (wrinkle) เกิดเป็นจุดสี (lipofusin spot) (วิชิต ลีนุตพงษ์, 2547) นอกจากนี้อนุมูลอิสระยังมีผลทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดหัวใจอุดตัน (atherosclerosis) โรคระบบประสาทเสื่อมการทำงานหลายชนิด (neurodegenerative diseases) และมีผลทำลาย DNA ของเซลล์ทำให้เป็นสาเหตุของมะเร็งบางชนิด

ดังนั้นการหลีกเลี่ยงจากอนุมูลอิสระจึงสามารถป้องกันเซลล์ร่างกายจากการถูกทำลายดังกล่าวได้ในแง่ของผลต่อผิวหนังนี้สามารถป้องกันได้โดยการหลีกเลี่ยงจากแสงแดดและการใช้สารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (Papas, 1998)

2.6 สารต้านอนุมูลอิสระ

สารต้านอนุมูลอิสระ หรือ Antioxidants ทำหน้าที่จับอนุมูลอิสระไว้ ทำให้ปฏิกิริยาออกซิเดชันต่าง ๆ ไม่เกิดขึ้น สามารถป้องกันเซลล์ผิวหนังจากการถูกทำลาย จึงใช้ป้องกันหรือชะลอความเหี่ยวย่นของผิวได้ สารต้านอนุมูลอิสระที่พบหรือได้จากธรรมชาติ ได้แก่

Protective enzymes เป็นเอนไซม์ที่สร้างได้ภายในเซลล์ร่างกาย ได้แก่ เอนไซม์ superoxide dismutase สามารถทำลายอนุมูลอิสระซูเปอร์ออกไซด์ เอนไซม์ catalase ทำลายไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ เอนไซม์ glutathione peroxides สร้าง reduced glutathione เป็นสารต้านออกซิเดชันที่ละลายน้ำได้

Antioxidant vitamins ได้แก่ carotenoids เช่น β-carotene ในผักใบเขียว, lycopene ในมะเขือเทศ สตรอเบอรรี่, xanthophyll ในข้าวโพด, α- tocopherol หรือ vitamin E, ascorbic acid หรือ vitamin C

Phytochemicals เป็นสารเคมีที่เป็นองค์ประกอบในพืช ส่วนใหญ่มีโครงสร้างเป็นกลุ่มแทนนิน ฟลาโวนอยด์ มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระที่แรงและมีประสิทธิภาพในเครื่องสำอาง เช่น catechin ในชาเขียว สารกลุ่ม flavonoids ในพืชหลายชนิด เช่น anthocyanins ในผลไม้blueberry สาร proanthocyanidin oligomers ในเปลือกสนหรือเมล็ดองุ่น เป็นต้น พืชที่ได้รับความสนใจในการนำมาสกัดสาร flavonoid มาใช้ในทางเครื่องสำอาง ได้แก่ henbane ประกอบด้วย rutin, esculetin และ chlorogenic acid ใบแป๊ะก๊วย คาเลนดูลามี narcissi และ quercetin

Minerals แร่ธาตุเป็น coenzyme ในปฏิกิริยาต้านออกซิเดชันต่าง ๆ ช่วยเสริมการทำงานของ protective enzymes ได้แก่ ซีลีเนียมในกระเทียม สังกะสีในเมล็ดฟักทอง (พิมพร ลีลาพรพิสิฐ, 2547)

2.7 ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของพืชที่นำมาศึกษา

กระดังงาจีน *(Artabotrys hexapetalus* (L.f.) Bhandari, *A. unicatus* (Lam.) Merr, *A. odoratissimus* R. Br. อยู่ในวงศ์กระดังงา หรือ Annonaceae พบได้ทั่วไปในหลายประเทศรวมทั้งประเทศไทย ลักษณะทั่วไปเป็นพืชที่ปลูกง่าย นิยมปลูกเป็นไม้ประดับ เป็นไม้พุ่ม ไม้เถาเลื้อยเนื้อแข็ง มีหนามขอเกี่ยวหรือไม้ยืนต้น ในเนื้อไม้และใบมีกลิ่นและมีต่อมน้ำมัน ใบเป็นแบบใบเดี่ยวติดเรียงแบบสลับ ขอบใบเรียบ ดอกเป็นดอกเดี่ยวหรือออกเป็นกลุ่ม ออกที่ซอกกิ่งหรือปลายกิ่ง กลีบดอกเป็นกลีบนุ่มหนา อมน้ำ ดอกอ่อนจะมีสีเขียวและจะเปลี่ยนเป็นสีเหลืองเมื่อแก่มากขึ้น กลีบวงนอกมี 3 กลีบ วง

ในมี 3-6 กลีบแยกกัน โคนกลีบชนกันหรือซ้อนเหลื่อมกัน เกสรตัวผู้มีจำนวนมาก ก้านเกสรสั้น ขึ้นอัดเบียดกันเรียงเวียนติดบนฐานแกนดอก ซึ่งยื่นขยายเป็นรูปเนินโค้งนูน เกสรตัวเมียมีจำนวนมาก อยู่แยกกัน เป็นแบบ superior รังไข่แต่ละอันภายในมี 1 ห้องมีเม็ดไข่ตั้งแต่ 1 เม็ด การติดของไข่เป็นแบบ parietal placentation ผลเป็นแบบ berry ติดอยู่บนแกนดอก บางชนิดจะเชื่อมติดกันเป็นกลุ่ม มีเมล็ดขนาดใหญ่ผิวหุ้มเมล็ดแข็งและเป็นมัน (ปิยะ เฉลิมกลิ่น, 2544)

รูปที่ 1 กระดังงาจีน *Artabotrys hexapetalus* (L.f.) Bhandari

2.8 องค์ประกอบทางเคมีของพืชสกุล *Artabotrys*

จากการทบทวนงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับองค์ประกอบทางเคมีหรือพฤกษเคมีของพืชสกุล *Artabotrys* พบว่ามีสารกลุ่มหลักที่พบในพืชสกุลนี้ได้แก่ สารกลุ่มอัลคาลอยด์ (Alkaloid) นอกจากนั้นยังพบ สารกลุ่มเทอร์ปีนอยด์ (Terpenoid) สารกลุ่มฟลาโวนอยด์ (Flavonoid) สารกลุ่มฟีนอลิค (Phenolic compounds) เป็นต้น

2.8.1 สารกลุ่มอนุพันธ์ไอโซควิโนลีน(Isoquinoline derived alkaloid)

จากการสกัดเปลือกต้น *A. lastourvillensis* ด้วย 95% ethanol สามารถแยกสารจำพวก aporphine alkaloid ได้ 7 ชนิดได้แก่ lastourvilline (**1**), suveoline (**2**), glaucine (**3**), boldine (**4**), isoboldine (**5**), bracteoline (**6**), lilioriotulipiferine (**7**) (Eloumi-Ropivia et al, 1985) การศึกษาลำต้น *A. maingayi* แยกสารจำพวก noraporphine เช่น norstephalagine (**8**) สารจำพวก oxoaporphine เช่น atherospermidine (**9**) (Cortes et al, 1990) จากการสกัดเปลือกต้นและลำต้นของ *A. uncinatus* พบสาร atherospermidine (**9**), liriodenine (**10**) และ artacinatine (**11**) (Wu et al, 1989) จากผลดิบพบ artabonatine A (**12**), artabonatine B (**13**) (Hsieh et al, 1999) จากรากและลำต้นพบ uncinine (14), artabonatine C (**15**), artabonatine D (**16**), artabonatine E (**17**), artabonatine F (**18**) (Hsieh et al, 2001), 4, 5-dioxoartacinatine (**19**) (Lan et al, 2007) การศึกษาลำต้นของ *A. venutus* พบสารกลุ่ม noraporphine ได้แก่ (-)-nornuciferine (**20**), (-)- asimilobine (**21**), (-)-anonaine (**22**), norstephalagine (**8**), (-)-norushinsunine (**23**) ส่วนกลุ่ม aporphine ได้แก่ (-)-nuciferine (**24**), (-)-liridinine (**25**), (+)-*S*-reticuline (**26**), (+)-norcorydine (**27**) และกลุ่ม berbine เช่น (-)-discretamine (**28**), (-)-10-*O*-methyldiscretine (**29**), (-)-artavenustine (**30**) (Cave et al, 1986) ส่วนสารสกัดจากลำต้น *A. zeylanicus* พบสาร 8-methoxyouregidinone (**31**), artabotrine (**32**), ouregidinone (**33**), liriodenine (**10**), oxicrebanine (**34**), oxobuxiforine (**35**), atherospermidine (**9**), lanuginosine (**36**) (Wijeratine et al, 1996) จากส่วนลำต้นของ *A. brachypetaus* พบสารเช่น (-)- asimilobine (**21**), (-)-anonaine (**22**), 10-*O*-methyldiscretine (**29**) (Sagen et al, 2003) การศึกษาลำต้น *A. hainanensis* พบสารเช่น (-)- asimilobine (**21**), (-)-liridinine (**25**) (Han et al, 2005) ส่วนการศึกษารากของ *A. spinosus* พบสาร artabotrysine (**37**), bidebiline (**38**), 10-*O*-methylmoschatoline (**39**), artacinatine (**11**) และ artabonatine C (**15**) (Sichaem et al, 2010)

2.8.2 สารกลุ่มเทอร์ปีนอยด์ (Terpenoid)

จากการศึกษาใบและผลของ *A. madagascariensis* พบสาร tritepene เช่น polycarpol (**40**) (Murphy et al, 2008) จากการศึกษาเปลือกต้นของ *A. odoratissimus* พบสาร เช่น polycarpol (**40**), 24-methylene-lanosta-7,9(11)-dien-3β-ol (**41**) (Hassan et al, 1987) และจากเมล็ดพบสาร เช่น artabotryol A (**42**), artabotryol B (**43**), artabotryol C (**44**), artabotryol D (**45**) และ artabotryol E (**46**) (Gupta et al, 2010) ส่วนจากการศึกษาลำต้นของ *A. uncinatus* พบสาร เช่น β-sitosterol (**47**), stigmasterol (**48**), β-sitosteryl-3-O-β-glucoside (**49**), stigmasteryl3-O-β-glucoside (**50**) (Lan et al, 2007) นอกจากนั้นยังพบสาร sesquiterpene เช่น yinzhousu A (**51**) (Liang et al, 1979), yinzhousu B (**52**) (Liang et al, 1979), yinzhousu C (**53**) และ yinzhousu D (**54**) (Zhang et al, 1988) จากเปลือกต้นของ A. *stenopetalus* พบ pogostol-*O*-methyl ether (**55**) และ artabotrol (**56**) (Fleischer et al, 1997)

2.8.3 สารกลุ่มฟลาโวนอยด์ (flavonoid)

จากการศึกษาใบของ *A. odoratissimus* พบสาร quercetin (**57**), kaempferol (**58**), myricetin (**59**), quercetin 3-*O*-arabinoside (**60**), quercetin 3-*O*-glucoside (**61**), quercetin 3-*O*-galactoside (**62**) (Singh and Sahai, 1996) จากการศึกษาใบของ *A. hexapetalus* พบสารเช่น quercetin 3-*O*-α-L-rhamnopyranosyl-(1→2)-α-L-arabinofuranoside (**63**), kaempferol 3-*O*-α-L-rhamnopyranosyl-(1→2)-α-L-arabinofuranoside (**64**), apigenin 7-*O*-apiosyl-(1→2) -glucoside (**65**), taxifolin (**66**), glucoluteolin (**67**) (Li et al, 1997)

2.8.4 สารกลุ่มอนุพันธ์ฟีนอลิค (Phenolic acid derivatives)

จากการศึกษาใบของ *A. hexapetalus* พบสารกลุ่ม phenolic acid ได้แก่ gallic acid (**68**) (Singh and Sahai, 1996) จากการศึกษาใบและผลของ *A. madagascariensis* พบสาร artabotrol A (**69**), melodorinol (**70**), acetylmelodorinol (**71**) (Murphy et al, 2008)

2.8.5 สารกลุ่มอนุพันธ์บิวไทโรแลคโตน (Butyrolatone derivatives)

จากการศึกษาใบของ *A. hexapetalus* พบสารอนุพันธ์ butyrolactone ได้แก่ artapetalin A (**72**), artapetalin B (**73**), artapetalin C (**74**), (+)-tulipalin B (**75**) และ (2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-methylbutyrolactone (**76**) (Wong and Brown, 2002) จากการศึกษาผลของ *A. odoratissimus* พบสารอนุพันธ์ butyrolactone ได้แก่ 3-methylene-4-pentadecyldihydrofuran-2-one (**77**) (Bordoloi et al, 2009)

2.8.6 สารกลุ่มลิกแนน (Lignan)

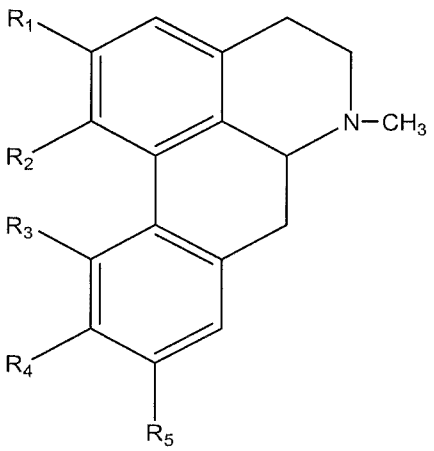
จากการศึกษาใบของ *A. hexapetalus* พบสารกลุ่มลิกแนนได้แก่ artabotrycinol (**78**) (Yu et al, 2001)

2.8.7 สารกลุ่มแอนทราควิโนน (anthraquinone)

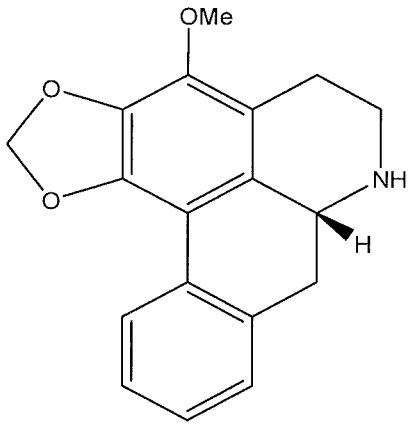
จากการศึกษาใบของ *A. hexapetalus* พบสารได้แก่ 1-hydroxy-2,5-dimethoxy-9,10-anthraquinone (**79**) และ 1,4,5-trihydroxy-anthraquinone (**80**) (Singh et al, 2005)

2.9 ฤทธิ์ทางชีวภาพของพืชสกุล *Artabotrys*

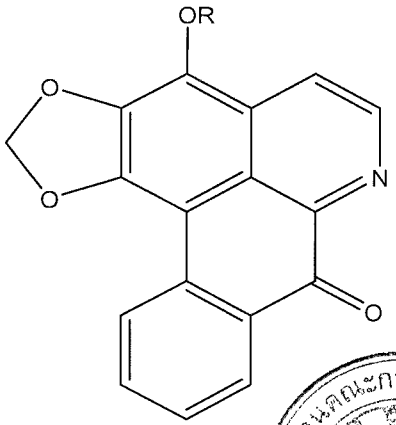
สารจำพวก noraporphine เช่น norstephalagine (**8**) และสารจำพวก oxoaporphine เช่น atherospermidine (**9**) จาก *A. maingayi* มีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อ (Cortes et al, 1990) การศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งพบว่าสาร atherospermidine (**9**) และ liriodenine (**10**) ยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งชนิด KB ได้ (Wu et al, 1989) จากการศึกษาของ Wijeratine et al, 1995 ยังพบว่า atherospermidine (**9**) และ artabotrine (**32**) มีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด P-388 สาร artabonatine F มีฤทธิ์ต้านการเกิดลิ่มเลือด (antithrombin) (Hsieh et al, 2001) สาร melodorinol (**70**) และ acetylmelodorinol (**71**) จากใบและผลของ *A. madagascariensis* มีฤทธิ์ต้านการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งรังไข่ชนิด A 2780 (Murphy et al, 2008) ส่วนสาร 3-methylene-4-pentadecyldihydrofuran-2-one (**77**) มีฤทธิ์ต้านเชื้อราชนิด *Alternaria tenuissima* (Bordoloi et al, 2009) Phytoterpenoid จาก *A. odoratissimus* ยับยั้งการงอกของสปอร์ (spore germination) ของรา เช่น *Alternaria alternata*, *A. solani, Cercospora* sp., *Curvularia maculans*, *C. penniseti*, *Fusarium udum*, *Helminthosporium echinochloae*, *H. frumentacei*, *H. penniseti* และ *Ustilago cynodontis* (Singh et al, 2006) ส่วน sesquiterpene yinzhousu A (**51**) ที่แยกจาก *A. uncinatus* มีฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย (Liang et al, 1979)



	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
(1)	OH	OH	H	OMe	OMe
(2)	OMe	OMe	OH	OH	H
(3)	OMe	OMe	OH	OMe	OMe
(4)	OH	OMe	OH	OMe	OH
(5)	OMe	OH	H	OMe	OH
(6)	OMe	OH	H	OH	OMe
(7)	OH	OMe	H	OH	OMe



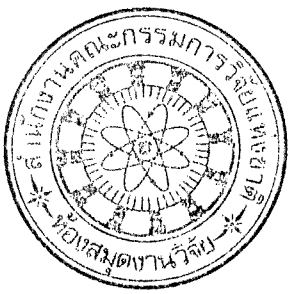
(8)

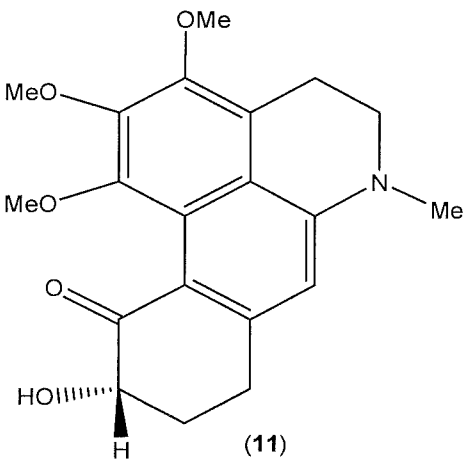


R

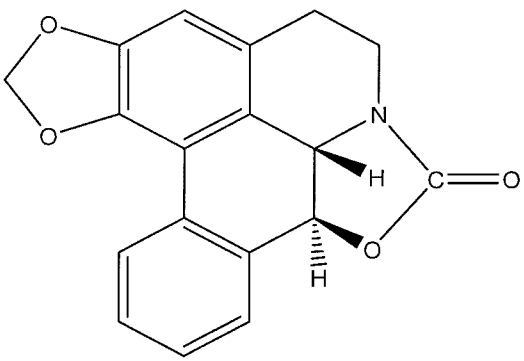
(9) Me

(10) H





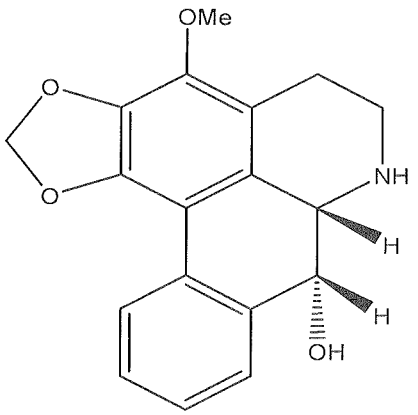
(11)



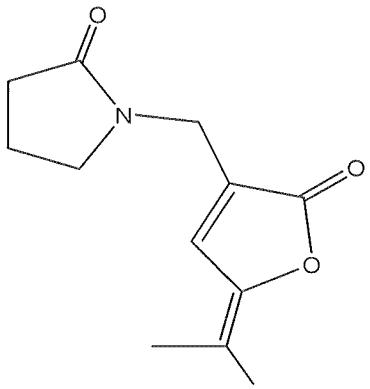
(12)

รูปที่ 2 องค์ประกอบทางเคมีของพืชสกุล *Artabotrys*

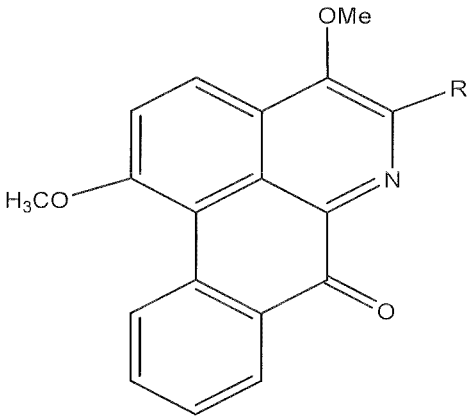
สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ
ห้องสมุดงานวิจัย
วันที่ 16 ก.พ. 2555
เลขทะเบียน 243973
เลขเรียกหนังสือ



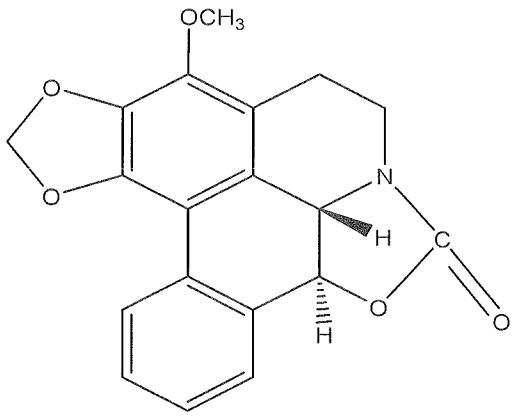
(**13**)



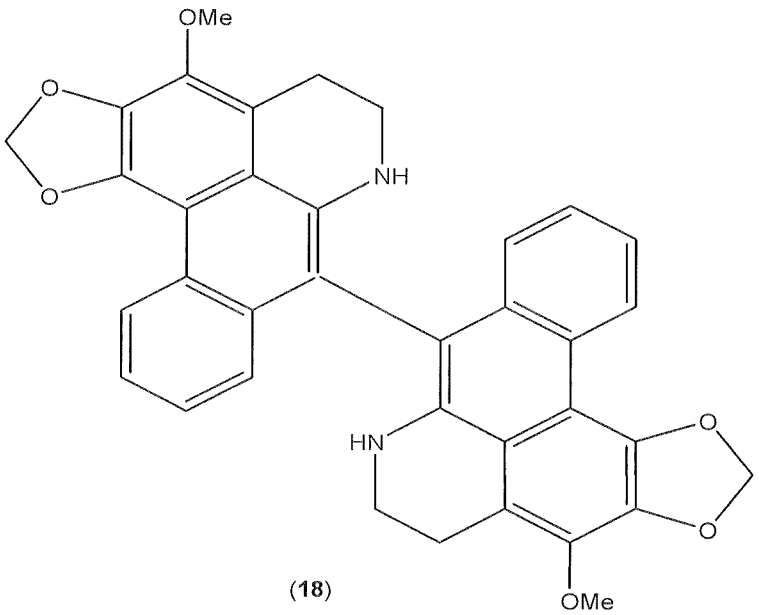
(**14**)



R	
(**15**)	OMe
(**16**)	OH

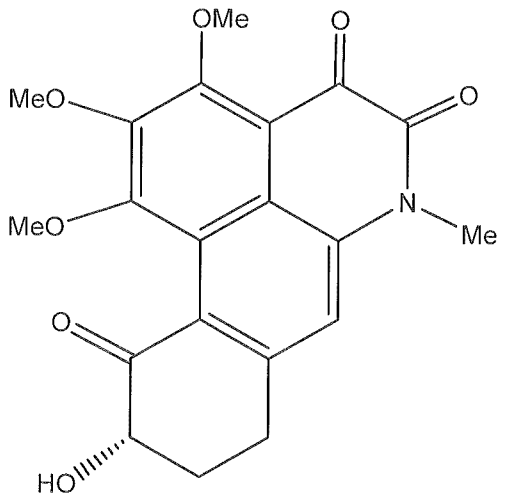


(**17**)

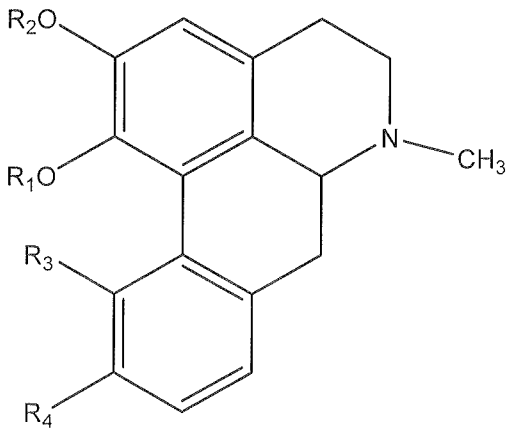


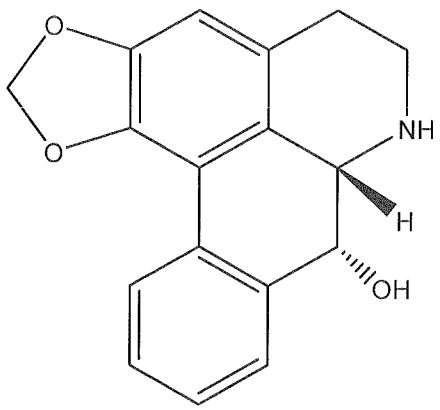
(**18**)

รูปที่ 3 องค์ประกอบทางเคมีของพืชสกุล *Artabotrys*



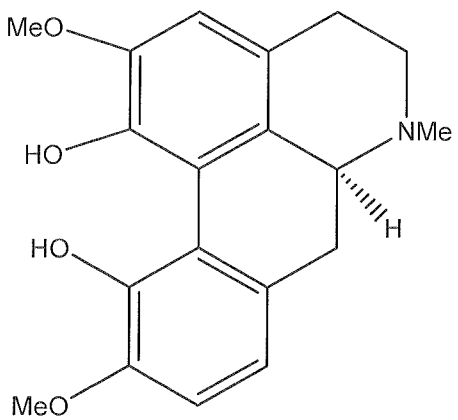
(19)



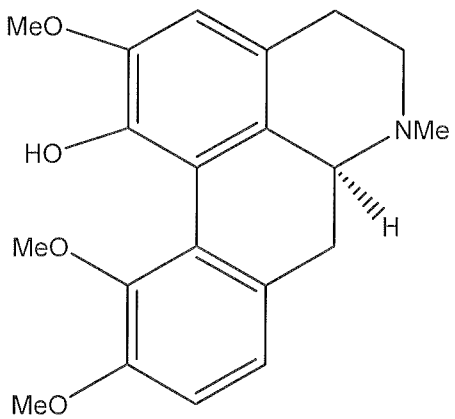


(23)

	R_1	R_2	R_3	R_4
(20)	Me	Me	H	H
(21)	Me	H	H	H
(22)	—CH_2—		H	H
(24)	Me	Me	H	Me
(25)	H	Me	H	Me

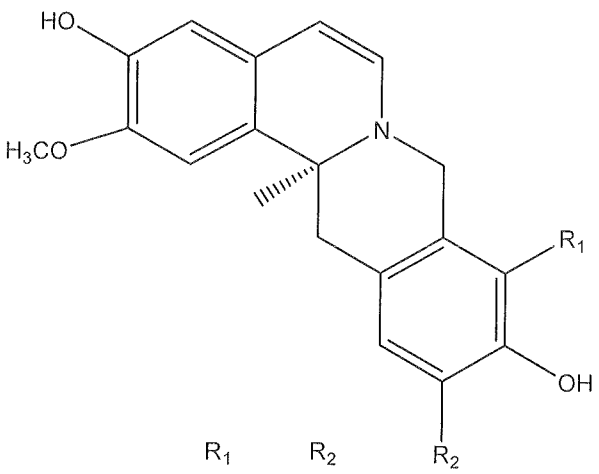


(26)

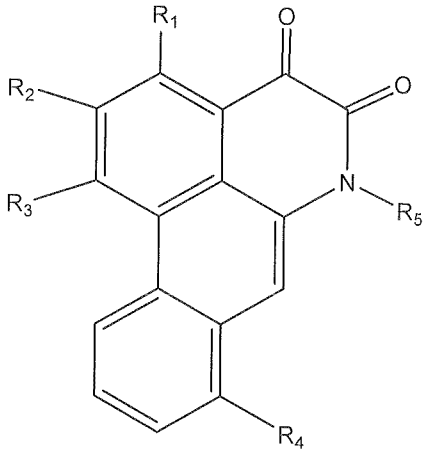


(27)

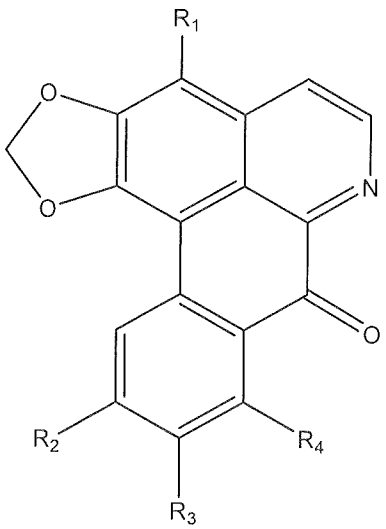
รูปที่ 4 องค์ประกอบทางเคมีของพืชสกุล *Artabotrys*



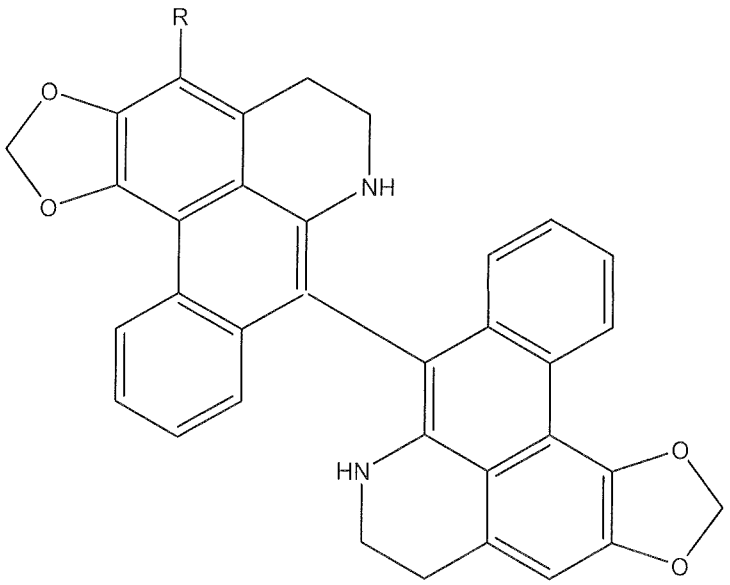
	R_1	R_2
(28)	OMe	H
(29)	H	OMe
(30)	H	OH



	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
(31)	OMe	OMe	OMe	OMe	H
(32)	H	O-CH_2-O		H	OMe
(33)	OMe	OMe	OMe	H	H

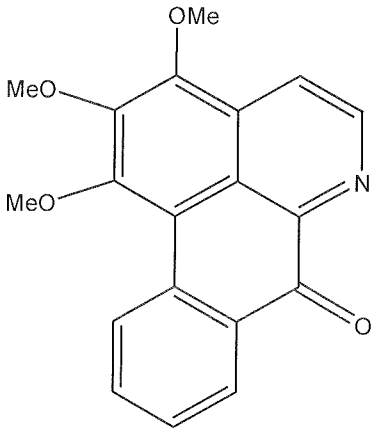


	R_1	R_2	R_3	R_4
(34)	H	H	OMe	OMe
(35)	OMe	H	OMe	H
(36)	H	H	OMe	H

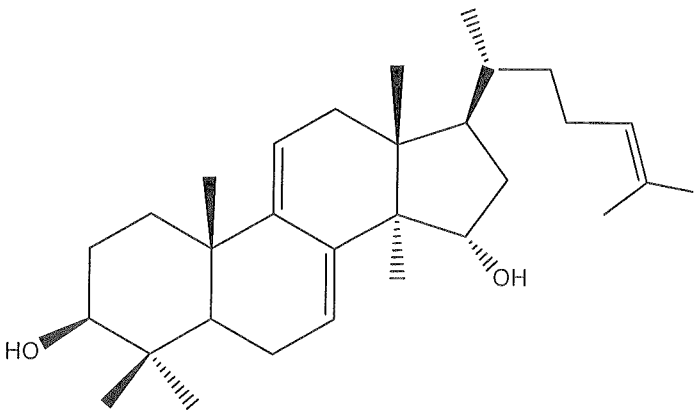


	R
(37)	OMe
(38)	H

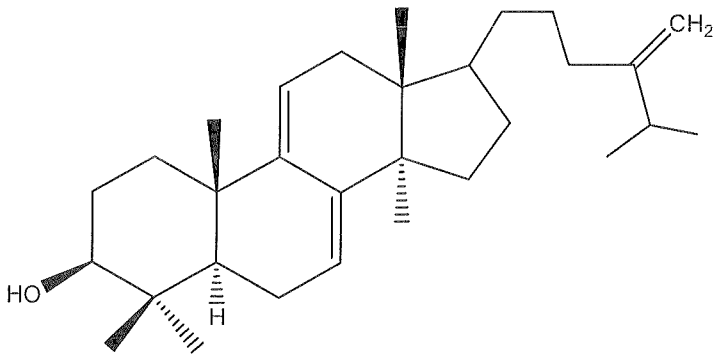
รูปที่ 5 องค์ประกอบทางเคมีของพืชสกุล *Artabotrys*



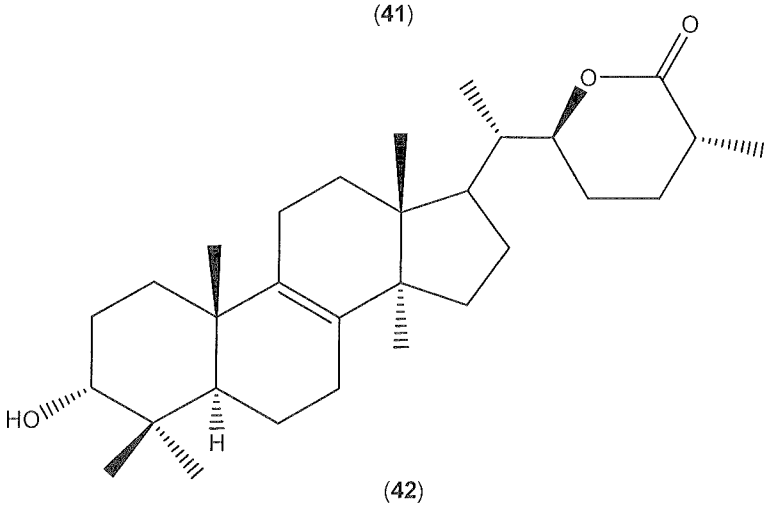
(39)



(40)

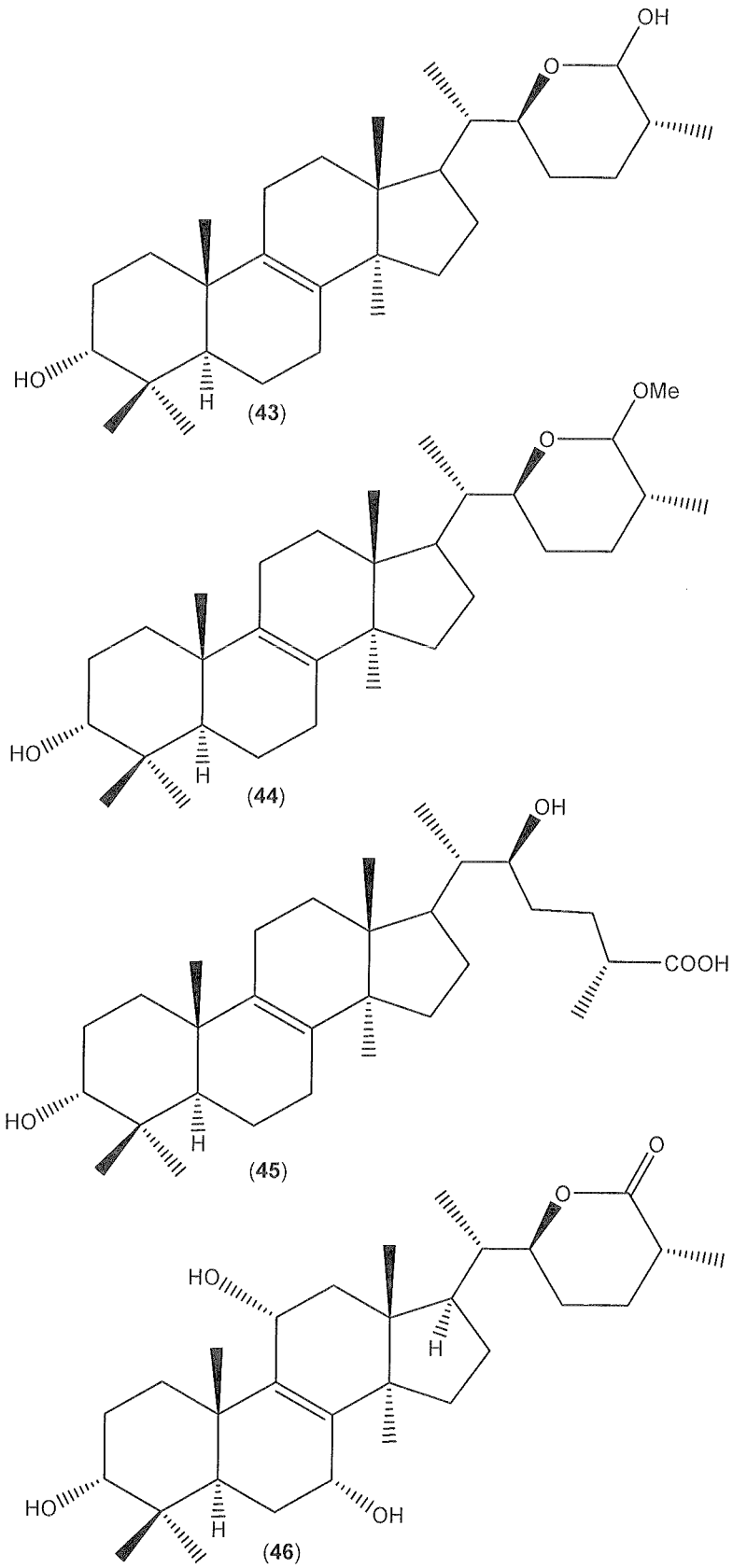


(41)

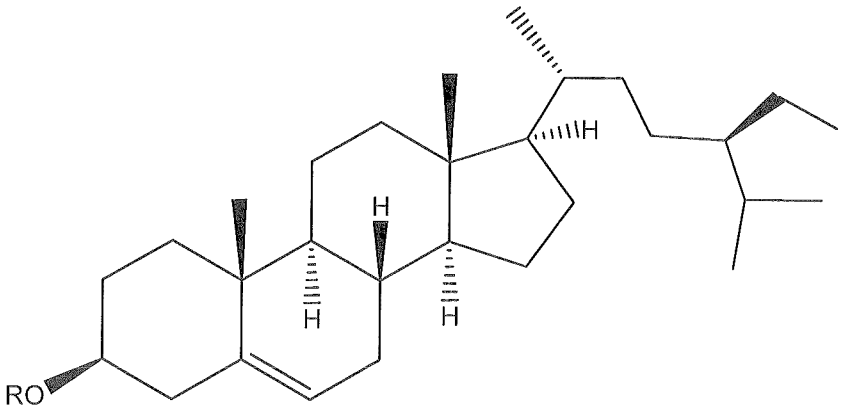


(42)

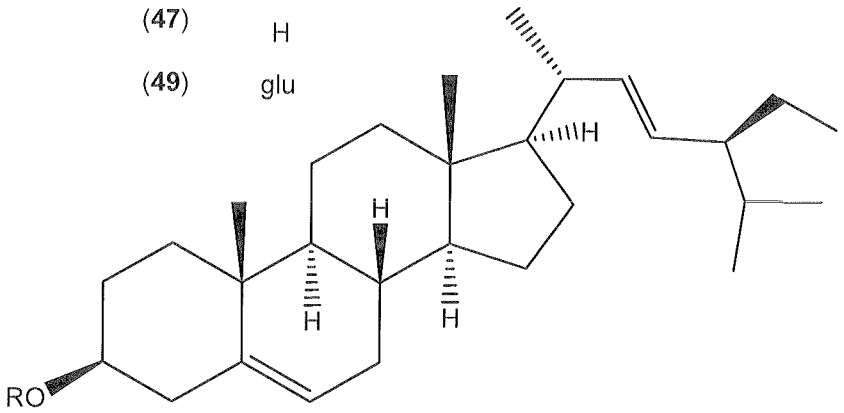
รูปที่ 6 องค์ประกอบทางเคมีของพืชสกุล *Artabotrys*



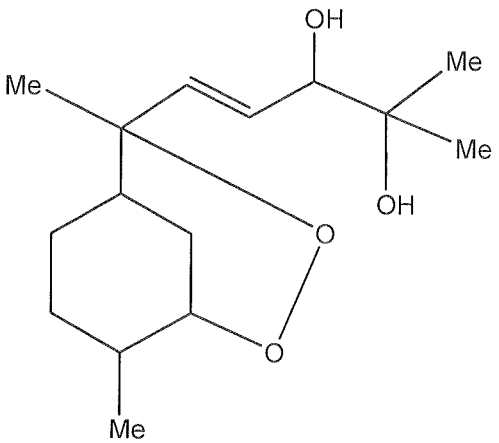
รูปที่ 7 องค์ประกอบทางเคมีของพืชสกุล *Artabotrys*



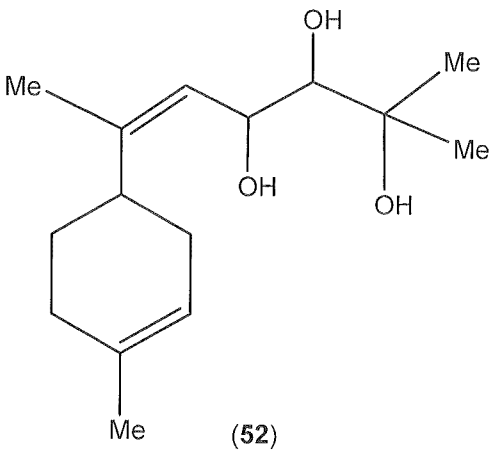
	R
(**47**)	H
(**49**)	glu



	R
(**48**)	H
(**50**)	glu

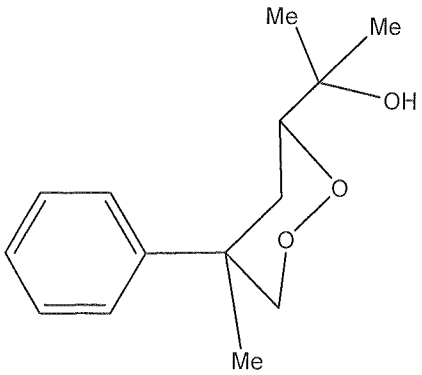


(**51**)

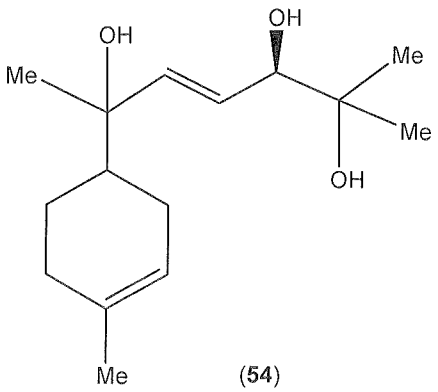


(**52**)

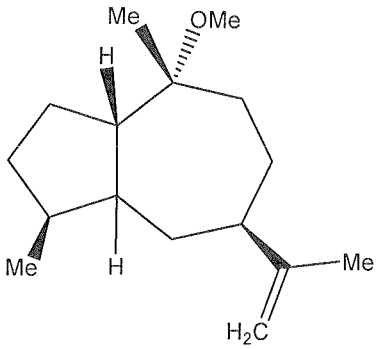
รูปที่ 8 องค์ประกอบทางเคมีของพืชสกุล *Artabotrys*



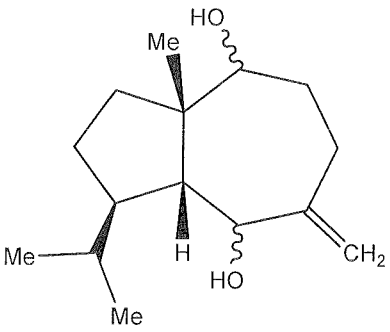
(**53**)



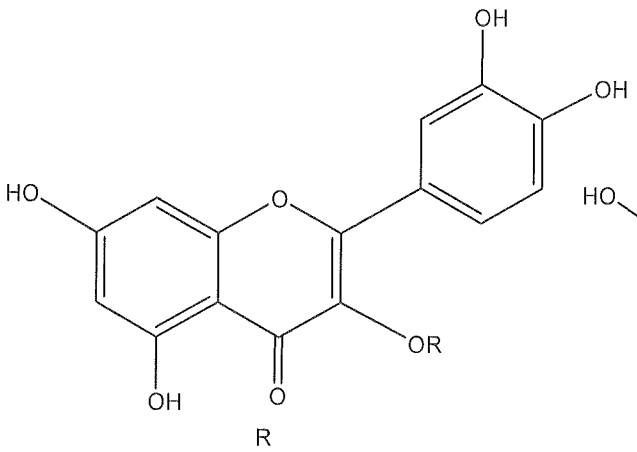
(**54**)



(**55**)



(**56**)



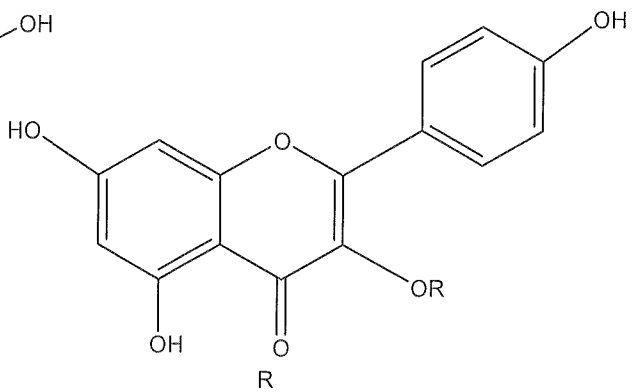
(**57**) H

(**60**) ara

(**61**) glu

(**62**) gal

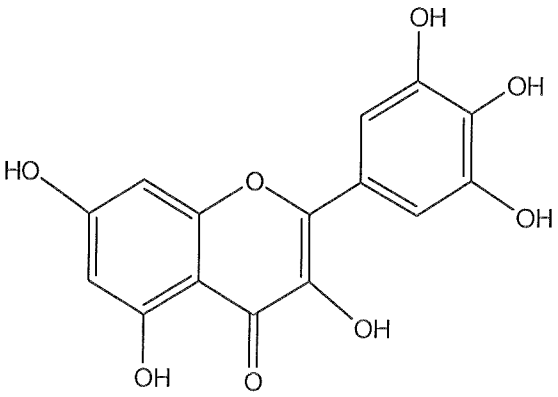
(**63**) rham-(1→2)-ara



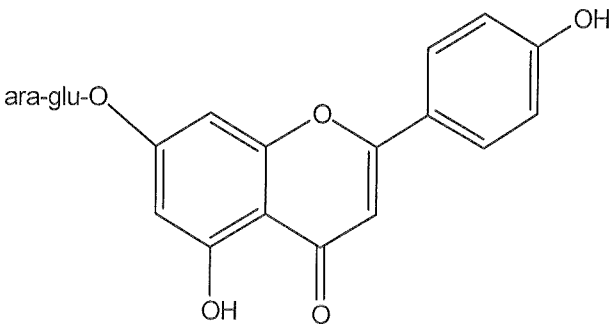
(**58**) H

(**64**) rham-(1→2)-ara

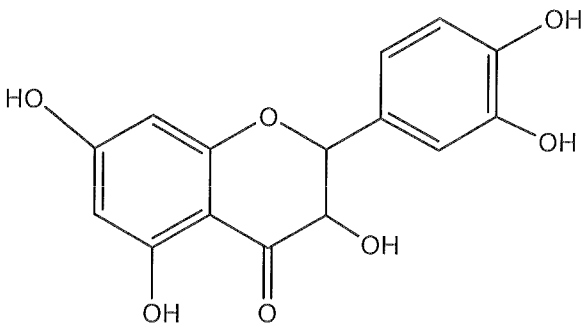
รูปที่ 9 องค์ประกอบทางเคมีของพืชสกุล *Artabotrys*



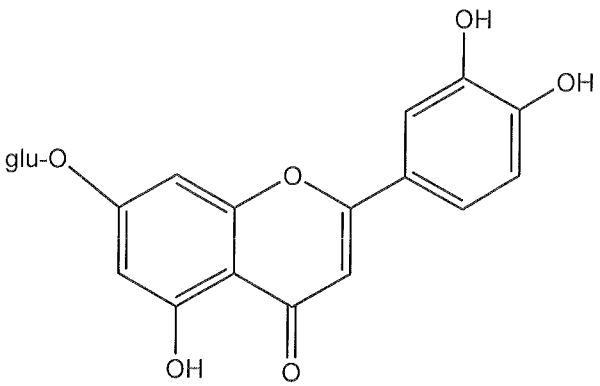
(59)



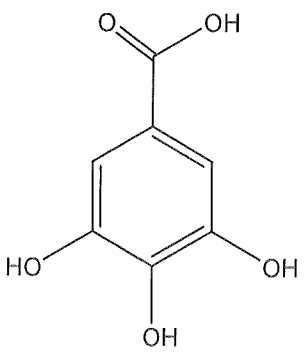
(65)



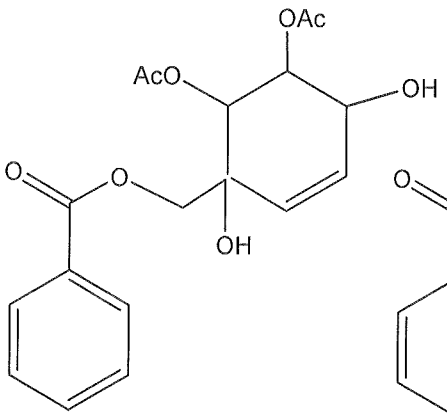
(66)



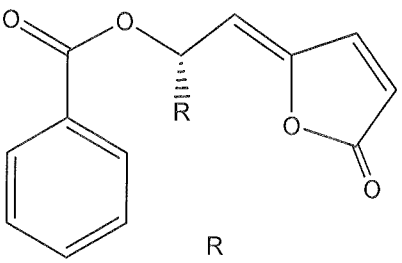
(67)



(68)



(69)

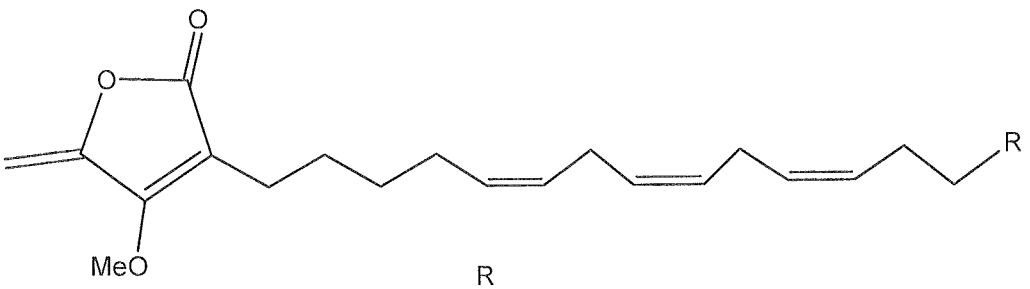


R

(70) OH

(71) OAc

รูปที่ 10 องค์ประกอบทางเคมีของพืชสกุล *Artabotrys*

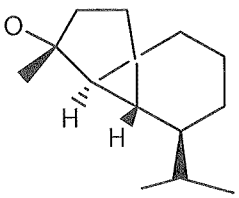


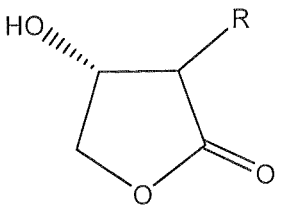
R

(**72**) H

(**73**) OH

(**74**)

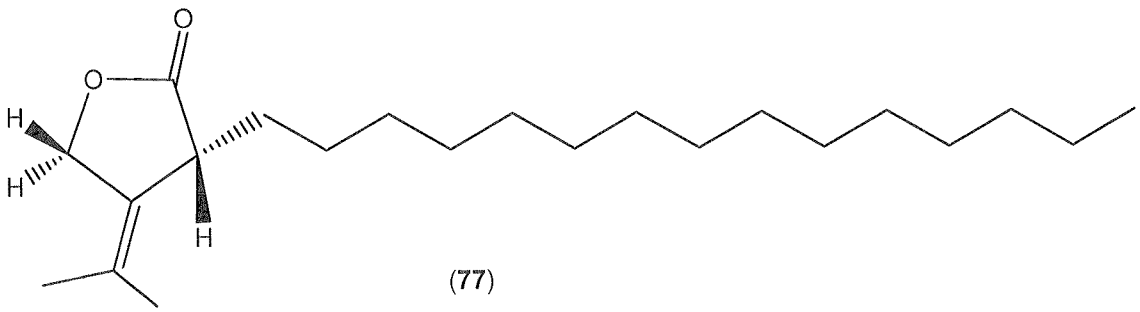




R

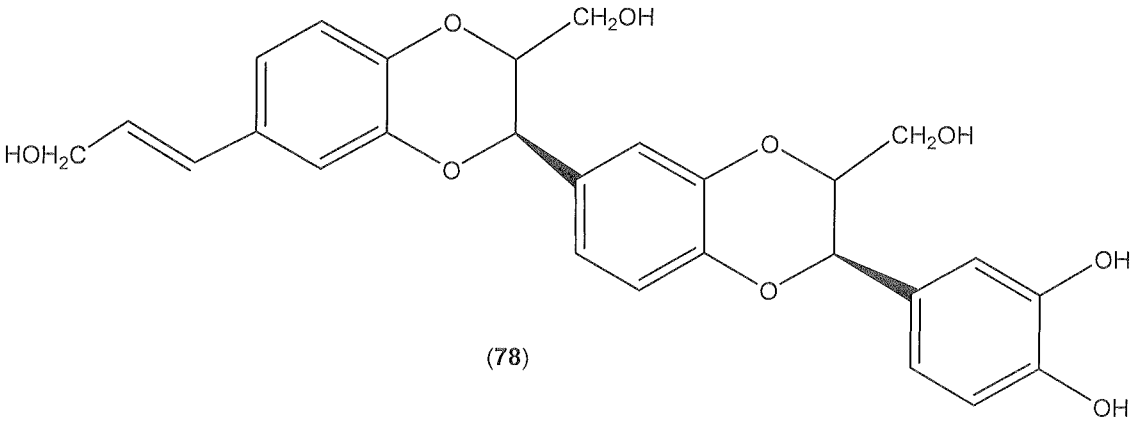
(**75**) CH_2

(**76**) β-CH_3

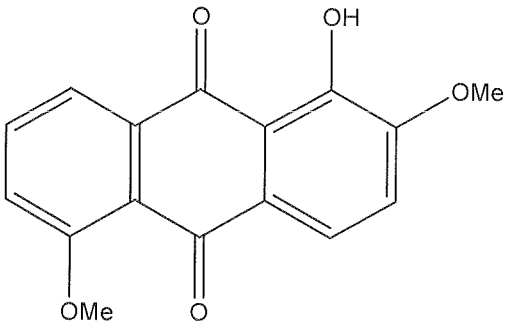


(**77**)

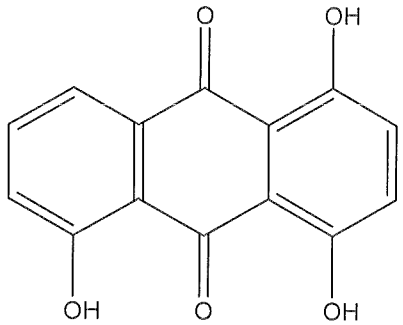
รูปที่ 11 องค์ประกอบทางเคมีของพืชสกุล *Artabotrys*



(**78**)



(**79**)



(**80**)

รูปที่ 12 องค์ประกอบทางเคมีของพืชสกุล *Artabotrys*