

การยับยั้งกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานินจากพืชกลุ่มเบอร์รี่ไทย

Inhibition of Melanogenesis from Thai Berries

ประไพพิศ อินเสน

Praphaiphit Insain

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอีสเทิร์นเอเซีย

Faculty of Pharmacy, Eastern Asia University

บทคัดย่อ

เมลานินเป็นเม็ดสีที่สร้างมาจากเมลานोไซโตโดยมีแสงยูวีเป็นตัวกระตุ้นผ่านกระบวนการเมลานินเจเนซิส โดยเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันเปลี่ยนแอล-ไทโรซีนเป็นแอล-โดปาและโดปาควิโนน แล้วสังเคราะห์เป็นเม็ดสีเมลานินสองชนิด ได้แก่ ยูเมลานินและฟีโอเมลานิน โดยมีเอนไซม์ไทโรซิเนสเป็นกุญแจที่สำคัญของกระบวนการนี้ หากเอนไซม์ชนิดนี้ทำงานมากเกินไปจะส่งผลให้เกิดความผิดปกติทางผิวหนังได้แก่ รอยด่างดำ ฝ้าและกระ ปัจจุบันสารสกัดที่ได้จากธรรมชาติถูกนำมาใช้เป็นสารช่วยให้ผิวขาวใส เนื่องจากมีความปลอดภัยและราคาถูก อาทิพืชในกลุ่มตระกูลเบอร์รี่ไทยรวมถึงหม่อนหรือมัลเบอร์รี่ มะเมาะ มะขามป้อม มะยม เป็นต้น พืชกลุ่มนี้จะให้สารเมแทบอลิต์ทุติยภูมิที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่มีความสามารถในการลดกระบวนการชีวสังเคราะห์เมลานิน อาทิ มัลเบอร์รี่ไฮโดรไลด์ เอ เรสเวราทรอล ออกซีเรสเวราทรอล แอนโธไซยานิน ไฮโดรไลซ์แทนนิน สารเหล่านี้มีกลไกการยับยั้งได้หลายกลไก ได้แก่ ด้านการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส โดยการจับกับคออปเปอร์ที่บริเวณเร่ง ยับยั้งการสังเคราะห์เอนไซม์โดยยับยั้งการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเมลานิน และอาศัยคุณสมบัติการต้านอนุมูลอิสระที่ถูกกระตุ้นจากแสงแดดซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดการทำลายเซลล์เกิดความหมองคล้ำและความชราของเซลล์ ปัจจุบันสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพเหล่านี้จึงเป็นที่สนใจและถูกนำมาใช้ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางและผลิตภัณฑ์สุขภาพเพื่อให้ผิวความจางใส ชะลอความแก่ และลดฝ้ากระ

คำสำคัญ: กระบวนการสร้างเมลานิน, ฤทธิ์ต้านไทโรซิเนส, สารทำให้ผิวขาว, พืชตระกูลเบอร์รี่ไทย

Abstract

Melanin is a pigment which produced from melanocyte cells. The process, called melanogenesis, is induced by UV light through the oxidation of L-tyrosine to L-dopa and dopachrome, to produce two types of melanin such eumelanin and pheomelanin. Tyrosinase is a key enzyme in melanin production. Overactivity of this enzyme leads to dermatological disorders such as age spots and melanoma. Nowadays, natural extract is used for whitening agent because of safety and inexpensive. The secondary metabolites e.g. mulberoside A, resveratrol, oxyresveratrol, anthocyanin and hydrolysable tannin which found in Thai berries including mulberry (*Morus alba* L.), mamao (*Antidesma puncticulatum* Miq.), Amla (*Phyllanthus emblica* L.) and mayom (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels), could be able to reduce melanin biosynthesis through several mechanisms. These bioactive compounds may inhibit

the activity of tyrosinase by binding copper at the active site of enzyme and inhibiting enzyme synthesis by suppressing gene expression. Besides that, some act as antioxidant, inhibiting free radicals, causing cell damage, dull skin and cell aging. Present, these active metabolites are interested and used in cosmetics and health products to improve skin lightening, anti-aging and anti-melasma.

Keywords: melanogenesis, antityrosinase, whitening agent, Thai berries



บทนำ

แม้ว่าสีผิวของคนเราจะขึ้นอยู่กับเชื้อชาติและพันธุกรรมแล้ว หากแต่ยังมีปัจจัยภายนอกอื่นที่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการสร้างเม็ดสีเมลานินที่มากเกินไปจนสีผิวมีลักษณะเข้มขึ้นได้เช่นกัน เมลานินเป็นเม็ดสีที่สร้างโดยเซลล์เมลานोไซต์ที่ผิวหนัง โดยมีปัจจัยที่เป็นตัวกระตุ้นการสร้างเม็ดสีเมลานิน ได้แก่ แสงแดด รังสีอัลตราไวโอเล็ต หรือรังสียูวี ความร้อน เป็นต้น กระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน เรียกว่า melanogenesis เกิดจากรังสียูวีเป็นตัวกระตุ้นกระบวนการและมีเอนไซม์ไทโรซิเนสเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จากนั้นเมลานินที่ถูกสร้างขึ้นจะถูกนำไปเก็บไว้ในเมลานโซมในลักษณะที่เป็นถุง (vesicle) แล้วขนส่งไปยังเคราติโนไซต์ซึ่งเป็นเซลล์ที่อยู่ในชั้นหนังกำพร้าชั้นล่างสุด (D'Mello et al., 2016; Slominski et al., 2012) เมื่อมีกระบวนการกระตุ้นย่อมมีกระบวนการยับยั้งเพื่อปรับสมดุลของร่างกาย การใช้สารยับยั้งการสร้างเม็ดสีได้ถูกนำมาใช้เป็นอย่างมากในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง ยา และผลิตภัณฑ์สุขภาพ เพื่อใช้เป็นสารที่ทำให้ผิวขาว ทำให้สีผิวสม่ำเสมอ รักษาฝ้าและกระ สารยับยั้งเหล่านี้เป็นได้ทั้งสารสังเคราะห์และสารที่พบได้ในธรรมชาติ เช่น พืชและจุลินทรีย์ที่สามารถสร้างสารเมแทบอลิต์ทุติยภูมิ ปัจจุบันสารสกัดจากธรรมชาติเป็นที่สนใจและถูกนำมาใช้ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางหลายรูปแบบทั้งครีม โลชั่น เซรัม รวมถึงผลิตภัณฑ์ดูแลสุขภาพ ในประเทศไทยเองก็มีการนำเอาพืชสมุนไพรที่ปลูกง่าย พบได้ทั่วไปในท้องถิ่น มาสกัดเป็นสารสกัดจากธรรมชาติ อาทิเช่นพืชตระกูลเบอร์รี่ไทย ได้แก่ มัลเบอร์รี่ มะเมาะ มะขามป้อม มะยม เป็นต้น เนื่องจากมีสารเมแทบอลิต์ทุติยภูมิหลายชนิดที่น่าสนใจ

และน่าจะมีฤทธิ์ในการลดการสร้างเมลานินได้ไม่น้อยไปกว่าพืชสมุนไพรหรือพืชเบอร์รี่ในต่างประเทศ สารสำคัญเหล่านั้น ได้แก่ อาร์บูติน กรดโคจิก รวมทั้งสารโพลีฟีนอลที่สามารถยับยั้งกระบวนการสร้างเมลานินในชั้นตอนใดชั้นตอนหนึ่งหรือหลาย ๆ ชั้นตอน เพื่อให้มีผลในการลดการสร้างเม็ดสีเมลานิน และทำให้ผิวดูขาวใสขึ้น (Bae-Harboe & Park, 2012)

กระบวนการสร้างและควบคุมเม็ดสีเมลานิน (Melanogenesis and its regulation)

กระบวนการสร้างเม็ดสีที่เกิดขึ้นที่ผิวหนัง นอกจากจะขึ้นกับจำนวนและขนาดของเซลล์เมลานोไซต์ แล้วยังขึ้นกับองค์ประกอบของเม็ดสีภายในเซลล์และการกระจายของเซลล์เมลานอไซต์ ซึ่งเมลานอไซต์นี้จะทำหน้าที่สร้างเม็ดสีเมลานินเก็บไว้ในเมลานโซมแล้วส่งต่อไปยังเคราติโนไซต์ที่ชั้นล่างสุดของเอพิเดอร์มิสหรือชั้นหนังกำพร้า กระบวนการสร้างเมลานินเกิดจากแสงแดดหรือรังสียูวีเป็นตัวกระตุ้น ทำให้ไฟโบร บลาสต์หลั่งสารต่าง ๆ ออกมาได้แก่ไซโตไคน์ (cytokines), โกรทแฟคเตอร์ (growth factors) สารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ (inflammatory factors) รวมถึงการกระตุ้นให้เซลล์เมลานอไซต์สร้างไนตริกออกไซด์มากขึ้น ก่อให้เกิดการสร้างเม็ดสีเมลานินโดยการส่งสัญญาณภายในเซลล์ต่อกันเป็นทอด ๆ ผ่านเอนไซม์ไทโรซิเนส ซึ่งเป็นเอนไซม์ในกลุ่มออกซิเดสที่มีคอปเปอร์เป็นองค์ประกอบภายในโครงสร้างของโปรตีนที่บริเวณเร่งและทำหน้าที่เป็นโคแฟกเตอร์ของเอนไซม์ดังกล่าว เอนไซม์ไทโรซิเนสสังเคราะห์มาจากไโรโบโซมที่

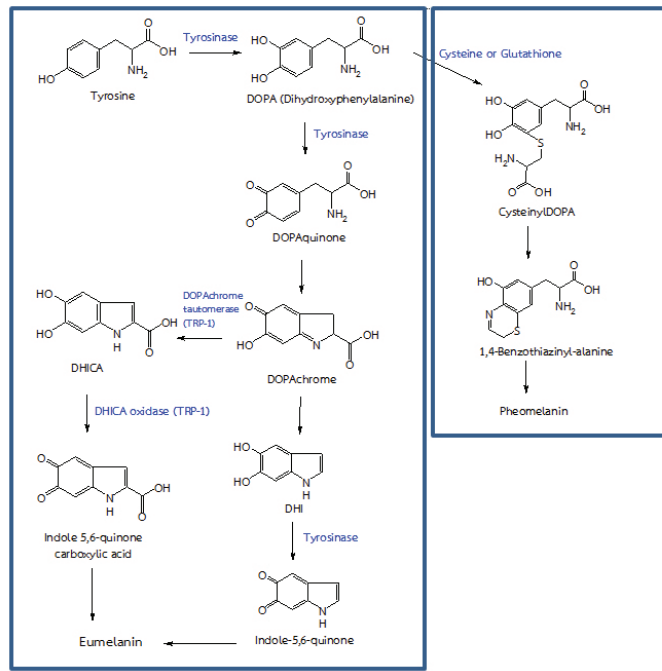
พบบนเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดหยาบ เมื่อสังเคราะห์ได้เมลานินจะส่งไปกักเก็บไว้ในเมลานโซมซึ่งมีลักษณะเป็นถุง ในทางชีวเคมี วิธีการสังเคราะห์เมลานินมีกระบวนการดังนี้ (ภาพ 1) (Pillaiyar, Manickam & Namasivayam, 2017; Niu & Aisa, 2017; Ebanks, Wickett & Boissy, 2009)

ขั้นตอนที่ 1 เอนไซม์ไทโรซิเนสเร่งปฏิกิริยาไฮดรอกซิเลชันเปลี่ยนแอล-ไทโรซีน (L-tyrosine) ไปเป็น 3,4-ไดไฮดรอกซีฟีนิลอะลานีนหรือแอล-โดปา (3,4-dihydroxyphenylalanine, L-DOPA)

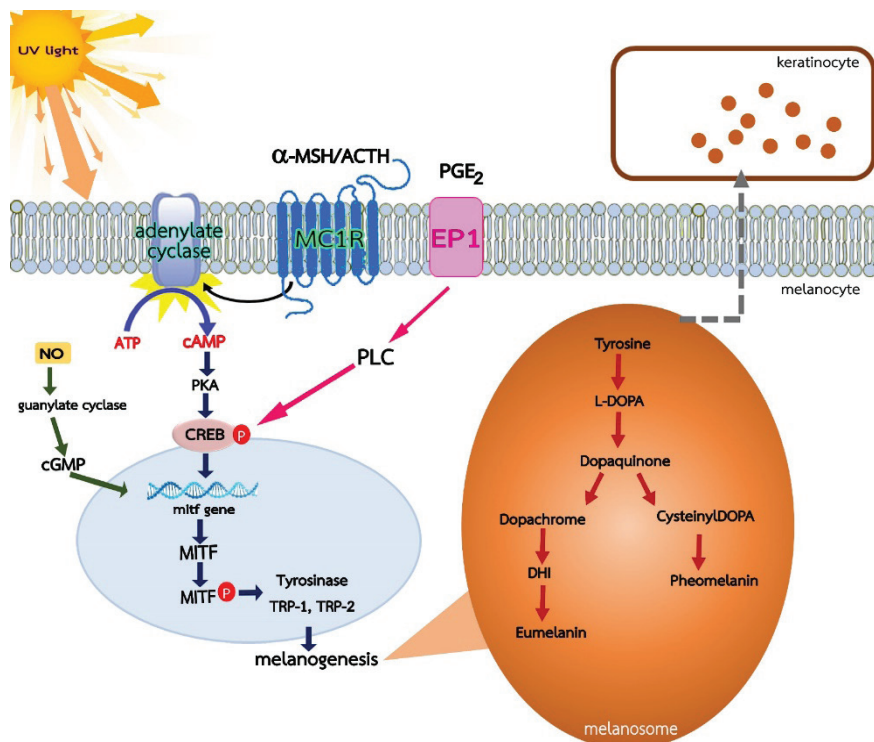
ขั้นตอนที่ 2 แอล-โดปา (L-DOPA) ถูกออกซิไดซ์ไปเป็นโดปาคิวโนน (DOP Aquinone) จากนั้นจึงสังเคราะห์ต่อเป็นเมลานินซึ่งมีด้วยกันสองชนิด ได้แก่ ยูเมลานิน (eumelanin) และฟีโอเมลานิน (pheomelanin) ทั้งนี้เม็ดสีเมลานินทั้งสองชนิดมีวิธีการสังเคราะห์ที่แตกต่างกัน โดยการสังเคราะห์ยูเมลานินซึ่งเป็นเม็ดสีเมลานินสีน้ำตาลหรือสีคล้ำจะอาศัยโปรตีนที่เรียกว่า tyrosinase-related protein 1 (TRP-1) และเอนไซม์ DOPAchrome tautomerase (DCT หรือ TRP-2) ส่วนอีกวิธีหนึ่งจะอาศัยการคอนจูเกตกันระหว่างโดปาคิวโนนกับซิสเตอีน (cysteine) หรือกลูตาไธโอน (glutathione) เพื่อสังเคราะห์เป็นฟีโอเมลานินซึ่งเป็นเมลานินที่มีสีเหลือง

ขั้นตอนที่ 3 เม็ดสีเมลานินเหล่านี้จะถูกขนส่งไปเก็บไว้ยังเมลานโซม จากนั้นจะถูกขนส่งไปตามเดนไดรต์เพื่อส่งเม็ดสีเหล่านี้ไปที่เคราติโนไซต์ซึ่งอยู่ใต้ชั้นผิวหนัง โดยปกติผิวหนังของคนเราจะมีรอบในการผลิตเซลล์ผิวประมาณ 28-39 วัน จากนั้นจะเกิดสร้างเซลล์ผิวหนังขึ้นมาใหม่ เพื่อให้เกิดความกระจ่างใสของผิว ถ้าหากไม่เป็นไปตามรอบนั้นจะทำให้เกิดความหมองคล้ำขึ้น (Pillaiyar, Manickam & Namasivayam, 2017; Grove & Kligman, 1983)

เมลานินมีหน้าที่ช่วยกรองแสงอัลตราไวโอเล็ตจากแสงแดดและช่วยกระจายแสง เช่น แสงที่มีความยาวคลื่นสั้นอย่างแสงสีม่วงฟ้า เมื่อกระทบผิวหนังจะถูกหักเหออกไป แต่ถ้าหากมีปริมาณเมลานินมากเกินไปจะทำให้เกิดความผิดปกติของสีผิว (Pillaiyar, Manickam & Namasivayam, 2017; Solano et al., 2006) ปัจจัยที่มีผลต่อการสร้างเมลานิน ได้แก่ รังสียูวี และพันธุกรรม สำหรับรังสียูวีมีผลต่อการสร้างเมลานิน 2 วิธีคือ (1) รังสียูวีจะกระตุ้นเซลล์เมลานโอไซต์โดยตรง มีผลให้เอนไซม์ไทโรซิเนสถูกกระตุ้นให้ทำงานมากขึ้นและสร้างเม็ดสีเมลานิน ยังมีจำนวนเม็ดสีเมลานินมากยิ่งขึ้นทำให้มีสีผิวเข้มขึ้น (2) รังสียูวีจะไปกระตุ้นเซลล์เคราติโนไซต์ก่อให้เกิดการควบคุมการส่งสัญญาณแบบพาราไครน์ (paracrine regulation process) ทำให้เซลล์เคราติโนไซต์หลั่งสารหลายชนิดออกมา ได้แก่ โพรสตาแกลนดิน อี2 (Prostaglandin E₂) หรือ PGE₂, ฮอร์โมนเมลานโอไซด์สติมูเลตติง (α -melanocyte stimulating hormone) หรือ α -MSH ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่หลั่งมาจากต่อมใต้สมองส่วนกลางสร้างมาจากเซลล์เมลานโอไซด์ ฮอร์โมนชนิดนี้จะไปกระตุ้นการสร้างเมลานินผ่าน cyclic AMP (cAMP) ซึ่งไปกระตุ้นให้โปรตีนไคเนส เอ (protein kinase A) เร่งปฏิกิริยาฟอสโฟริเลชัน ดังภาพ 2 มีผลทำให้ยีน microphthalmia-associated transcription factor (mitf gene) ซึ่งเป็นหน่วยพันธุกรรมที่ควบคุมเซลล์เมลานโอไซต์ให้ทำงาน ทำให้มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ สร้างเมลานิน และควบคุมวงจรชีวิตของเซลล์ รวมถึงควบคุมการจำลองแบบดีเอ็นเอของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างเมลานิน ได้แก่ ไทโรซิเนส, TRP-1 และ TRP-2 เป็นต้น ในอีกทางหนึ่งเซลล์เมลานโอไซด์จัดเป็น phagocytic cell ซึ่งจะตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบที่ผิวหนัง กระตุ้นการหลั่งไซโตไคน์ interleukin-1 มีผลกระตุ้น MSH receptor ทำให้มีการสร้างเมลานินมากขึ้น เช่นเดียวกัน ACTH ยังมีผลไปกระตุ้นไนตริกออกไซด์ ซึ่งจะไปเร่งการทำงานของ α -MSH (D'Mello et al., 2016; Slominski et al., 2012)



ภาพ 1 กระบวนการชีวสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน (DHI= 5,6-dihydroxyindole; DHICA= 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid ; TRP-1=tyrosinase related protein-1; TRP-2 = tyrosinase related protein-2)



ภาพ 2 กระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานินภายในผิวหนัง

เอนไซม์ไทโรซิเนส กุญแจสำคัญในกระบวนการสร้างเม็ดสี

ไทโรซิเนสเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการสังเคราะห์เมลานิน เป็นโปรตีนที่มีขนาดประมาณ 60-70 กิโลดาลตัน ภายในโครงสร้างประกอบด้วยคอปเปอร์ ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการเติมหมู่ไฮดรอกซีให้แก่ไทโรซีนซึ่งเป็นกรดอะมิโนในร่างกายเพื่อสังเคราะห์เป็น L-DOPA และเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันเปลี่ยน L-DOPA เป็น o-quinone Dopaquinone (Bae-Harboe & Park, 2012)

ดังที่กล่าวไปกุญแจสำคัญที่เกี่ยวกับการสร้างเม็ดสีเมลานิน คือ เอนไซม์ไทโรซิเนส ซึ่งในปัจจุบันตลาดยาอาหารเสริมและเครื่องสำอางต่างให้ความสำคัญกับเอนไซม์

ชนิดนี้เพื่อหาสารสำคัญที่สามารถยับยั้งการสร้างเม็ดสีเมลานิน ทั้งนี้กลไกการควบคุมให้ร่างกายมีการสร้างเม็ดสีเมลานินลดลงมีได้หลายกลไก ได้แก่ การยับยั้งการสังเคราะห์เอนไซม์ไทโรซิเนสซึ่งมีผลต่อการถอดรหัส mRNA การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส TRP-1, TRP-2 และ/หรือ peroxidase การเร่งการผลิตเซลล์ผิวหนัง การยับยั้งการขนส่งเมลานิน การยับยั้งกระบวนการอักเสบ และการดักจับอนุมูลอิสระ (Sarkar, Chugh & Garg, 2016) ดังตาราง 1 ทำให้ตลาดเครื่องสำอางมุ่งเน้นการนำสารที่มีคุณสมบัติเหล่านี้ไปใช้กับผลิตภัณฑ์เพื่อผิวกระจ่างใสหรือผลิตภัณฑ์ลดฝ้าและกระ ทำให้สีผิวสม่ำเสมอ เนื่องจากเห็นผลได้เร็วและมีประสิทธิภาพในลดการสร้างเม็ดสีที่ผิวหนัง

ตาราง 1

กลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสร้างเมลานิน

กลไกการออกฤทธิ์	สาร
กระบวนการยับยั้งการสังเคราะห์เอนไซม์ไทโรซิเนส (Inhibition of tyrosinase transcription)	resveratrol, tretioin, retinol, retinaldehyde, gluccosamine
การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinase inhibition)	hydroquinone, arbutin, azelaic acid, kojic acid, ellagic acid, resveratrol, oxyresveratrol, vitamin C, mulberoside F
การเร่งการผลิตเซลล์ผิวหนัง (Epidermal turnover accelerant)	thioctic acid, retinoids, lactic acid, glycolic acid, salicylic acid, liquiritin
การยับยั้งการขนส่งเมลานิน (Suppressing of melanosome transfer)	linoleic acid, N-nicotinoyl dopamine, niacinamide, soy milk
การยับยั้งกระบวนการอักเสบ (Anti-inflammatory)	niacinamide, soy milk
การดักจับอนุมูลอิสระ (Free radical trapping agents)	vitamin C, vitamin E, tropical steroids, glycyrrhetic acid

สารยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสในกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานินเพื่อใช้เป็นสารที่ทำให้ผิวขาว (Tyrosinase inhibitors in melanogenesis as whitening agents)

สารยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส เป็นได้ทั้งสารสังเคราะห์และสารที่พบในธรรมชาติซึ่งอาจเป็นสารในกลุ่มโพลีฟีนอล ฟลาโวนอยด์ โกลโคไซด์ เทอร์ปีน สเตอรอยด์ กรดคาร์บอกซิลิก กรดไขมัน คูมาริน สติลบิน ไบโอฟอริติน ไอโซคูมาริน รวมถึงสารต้านอนุมูลอิสระที่อยู่ในรูปวิตามินซีและวิตามินอีในทางชีวเคมี สารเหล่านี้มีกลไกการยับยั้งที่อาจเป็นได้ทั้งตัวยับยั้งเอนไซม์แบบผันกลับได้ ชนิดแข่งขัน (competitive inhibition) และชนิดไม่แข่งขัน (non-competitive inhibition) ขึ้นกับลักษณะโครงสร้างของสารยับยั้งชนิดนั้น และยังอาจยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสทั้งชนิด monophenolase และ/หรือ diphenolase จึงทำให้สารเหล่านี้ถูกนำมาใช้เป็นสารช่วยให้ผิวขาวในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางและผลิตภัณฑ์สุขภาพหลายรูปแบบ ตัวอย่างสารที่ทำให้ผิวขาวที่เป็นที่รู้จักและเป็นที่ยอมรับ (Sarkar, Chugh & Garg, 2016) ได้แก่

1. อาร์บูติน (arbutin) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของไฮโดรควิโนนในรูปของ glycosylated สกัดแยกได้จากพืช ได้แก่ แครนเบอร์รี่ บลูเบอร์รี่ ข้าวสาลี และลูกแพร์ มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสร้างเม็ดสีโดยไปจับกับเอนไซม์ไทโรซิเนส สามารถยับยั้งได้ทั้งขั้นตอนปฏิกิริยาการเติมหมู่ไฮดรอกซีให้ไทโรซินและปฏิกิริยาออกซิเดชันของแอล-โดปาคายยับยั้งเอนไซม์เป็นแบบแข่งขันและผันกลับได้ ซึ่งหมายถึงสารนั้นมีโครงสร้างที่เข้ากันได้กับเอนไซม์ตรงบริเวณเร่งเนื่องจากมีโครงสร้างคล้าย ๆ กับไทโรซินซึ่งเป็นสับสเตรทของปฏิกิริยา แต่อาร์บูตินเองไม่ได้มีผลต่อการถอดรหัส mRNA ของโปรตีนแต่อย่างใด นอกจากนี้ยังพบว่าอาร์บูตินยังไปต้านการสังเคราะห์เมลานิน โดยทำให้การทำงานของเอนไซม์ DHICA polymerase ลดลงจนไม่สามารถสร้างเมลานินได้ และเหตุผลที่นำอาร์บูตินมาใช้ในผลิตภัณฑ์ผิวขาวเนื่องจากมีความปลอดภัยและเป็นพิษน้อยกว่าไฮโดรควิโนน ทำให้เกิดการระคายเคืองน้อยกว่า (Ebanks, Wickett & Boissy, 2009) นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่นำอาร์บูตินมาสังเคราะห์ใหม่ให้เป็นอนุพันธ์

ของอาร์บูตินอยู่ในรูป deoxyarbutin โดยนำเอาน้ำตาลดีออกซี (deoxysugar) มาดัดแปลงโครงสร้างทางเคมีของอาร์บูตินเพื่อช่วยเพิ่มการซึมผ่านชั้นผิวหนังให้ผ่านได้ง่ายและช่วยเพิ่มสัมพรรคภาพในการจับกับเอนไซม์ไทโรซิเนสได้ดีขึ้น (Solano et al., 2006)

2. กรดโคจิก (kojic acid) เป็นเมแทบอลิต์ที่ได้จากเชื้อราในกลุ่ม *Acetobacter*, *Aspergillus* และ *Penicillium* โดยกรดโคจิกจะไปจับกับคอปเปอร์ที่บริเวณเร่งของเอนไซม์ ทำให้เอนไซม์หยุดทำงาน ยับยั้งการเกิดปฏิกิริยาเทอโทเมโรเซชัน (tautomerization) เปลี่ยนโดปาคโรมไปเป็น DHICA โดยส่วนใหญ่กรดโคจิกถูกนำไปใช้ในการรักษาฝ้ากระ และยังมีงานวิจัยที่พัฒนาโครงสร้างของโคจิกเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการผ่านผิวหนังและออกฤทธิ์ในการรักษาความผิดปกติทางผิวหนังได้อย่างมีประสิทธิภาพ (Kim et al., 2002; Ebanks, Wickett & Boissy, 2009)

3. สารกลุ่มโพลีฟีนอลและฟลาโวนอยด์ ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าสารในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ต้านไวรัส ต้านอนุมูลอิสระ และต้านมะเร็ง (Solano et al., 2006) งานวิจัยหลายงานพบว่าฟลาโวนอยด์มีความสามารถในการดักจับอนุมูลอิสระได้เป็นอย่างดีและยังสามารถจับกับโลหะในโครงสร้างของเมทาโลเอนไซม์ (metalloenzyme) ที่บริเวณเร่งได้ จึงทำให้สารในกลุ่มนี้มีความสามารถในการลดการสร้างเม็ดสีจากการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสโดยตรง เนื่องจากโครงสร้างของฟลาโวนอยด์มีหมู่แอลฟา-คีโต หรือ 3-ไฮดรอกซี ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายกับหมู่ไดไฮดรอกซีฟีนิลของ DOPA จึงทำให้จับคอปเปอร์ได้ (Ebanks, Wickett & Boissy, 2009)

จากที่กล่าวมา ยังมีพืชในธรรมชาติอีกมากมายหลายชนิดที่เป็นแหล่งให้สารเมแทบอลิต์ทุติยภูมิที่ออกฤทธิ์ต้านการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสและกระบวนการสร้างเมลานิน โดยนำมาใช้เป็นสารสำคัญในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง ไม่ว่าจะเป็นใบบัวบก สารสกัดจากเมล็ดองุ่น สารสกัดจากพืชในกลุ่มเบอร์รี่ ได้แก่ แบล็คเบอร์รี่ อะเชอเรลาเชอริ ราสเบอร์รี่ ในที่นี้จะกล่าวถึงพืชตระกูลเบอร์รี่ในไทย สำหรับพืชในกลุ่มเบอร์รี่นั้นในทางพฤกษศาสตร์หมายถึง ผลไม้ที่เนื้อและเมล็ดเกิดขึ้นจากรังไข่เดียว เมื่อกกล่าวถึงเบอร์รี่ มักจะนึกถึงสตอเบอร์รี่

บลูเบอร์รี ราสเบอร์รี เชอร์รี่ สำหรับในประเทศไทยนั้นพืชหรือผลไม้ที่อยู่ในกลุ่มเบอร์รีมีหลายชนิด ได้แก่ หม่อนหรือมัลเบอร์รี มะขามป้อม ตะขบ โทงเทงฝรั่งหรือกุสเบอร์รี มะเกี๋ยง ลูกหว้า มะเฒ่า เชอร์รี่ไทย มะยม เป็นต้น แม้แต่มะเขือเทศและกล้วยเองก็จัดอยู่ในกลุ่มของเบอร์รี จากงานวิจัยพบว่าพืชกลุ่มนี้ในประเทศไทยมีประโยชน์ที่หลากหลายไม่น้อยไปกว่าเบอร์รีในต่างประเทศ

หม่อนหรือมัลเบอร์รี

หม่อนหรือมัลเบอร์รี (mulberry) มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Morus alba* Linn. เป็นพืชสมุนไพรวงศ์ *Moraceae* ทางการแพทย์แผนไทยถูกใช้เป็นยาขับ เหงื่อ บำรุงตับและไต หม่อนเป็นแหล่งของสารประกอบทางเคมีในธรรมชาติหลายชนิด อาทิ โพลีฟีนอล แอลคาลอยด์ ฟลาโวนอยด์ และสตีลบินอยด์ ซึ่งสามารถพบได้ทั้งในใบ ผล และรากของหม่อน จากรายงานเกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของหม่อน พบว่า มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย ต้านการอักเสบ ต้านอนุมูลอิสระ ลดระดับไขมันและระดับน้ำตาลในเลือด เป็นต้น (Chan, Lye & Wong, 2016; Zafar et al., 2013) สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่พบในหม่อนและมีคุณสมบัติทางเคมีที่น่าสนใจคือ มัลเบอร์โรไซด์ เอ (mulberroside A) เป็นสารที่อยู่ในรูปของไกลโคไซด์ของสตีลบิน (glycosylated stilbene) มีรายงานฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาพบว่าสามารถต้านไวรัส ต้านอนุมูลอิสระ ต้านเอนไซม์ไทโรซิเนส และต้านการอักเสบได้ (Wei et al., 2016; Wang et al., 2011; Park et al., 2011; Qiu et al., 1996)

สารอีกกลุ่มหนึ่งที่พบได้ในหม่อนคือ สารกลุ่มไฮดรอกซีสตีลบิน (hydroxystilbene) อันได้แก่ เรสเวอราทรอล (resveratrol) และออกซีเรสเวอราทรอล (oxyresveratrol) ซึ่งเป็นสารที่พบในองุ่นเช่นเดียวกัน (Bernard & Berthon, 2000) พบว่ามีคุณสมบัติในการต้านไทโรซิเนสและกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน (Lee, et al., 2014) ด้วยเหตุนี้จึงทำให้หม่อนเป็นที่สนใจและถูกนำมาศึกษาทั้งด้านองค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพโดยการสกัดสารสำคัญจากหลาย ๆ ส่วนของต้นหม่อน

ออกซีเรสเวอราทรอล เป็นส่วนอะไกลโคน (aglycone) ของมัลเบอร์โรไซด์เอ พบได้ทั้งในรากและใบ แต่ในราก ($374.6 \pm 4.1 \mu\text{g/g}$) จะมีปริมาณสารชนิดนี้สูงกว่าที่พบในใบ ($144.5 \pm 1.6 \mu\text{g/g}$) มีรายงานพบว่าออกซีเรสเวอราทรอลที่สกัดได้จากรากหม่อนด้วยเมทานอลเข้มข้นร้อยละ 60 โดยปริมาตรให้ร้อยละผลผลิตของสารชนิดนี้สูงกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ตัวทำละลายเมทานอลและเอทานอลที่ความเข้มข้นอื่น ๆ และยังมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสได้สูงสุด (Zhou et al, 2013; Lee et al., 2002) การวิจัยของ Kim et al. (2010) พบว่าออกซีเรสเวอราทรอลที่ความเข้มข้น 2.5 ไมโครโมลต่อลิตร ที่สกัดได้จากรากหม่อนด้วยตัวทำละลายเอทานอลสามารถต้านการทำงานของไทโรซิเนสได้สูงมาก เช่นเดียวกันกับการวิจัยของ Lee et al. (2002) ใช้เมทานอลเข้มข้นร้อยละ 85 โดยปริมาตร ในการสกัดรากหม่อนและทดสอบฤทธิ์ต้านไทโรซิเนส พบว่ามีค่า IC_{50} เท่ากับ $68.3 \mu\text{g/ml}$ เมื่อสกัดรากหม่อนด้วยเอทานอลเข้มข้นร้อยละ 96 โดยปริมาตร มีฤทธิ์ต้านไทโรซิเนส โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ $75.37 \pm 1.91 \mu\text{g/ml}$ (Faizatun et al., 2017) นอกจากนี้ยังมีอีกงานวิจัย พบว่าออกซีเรสเวอราทรอลสามารถต้านการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสได้มากกว่ากรดโคจิกถึง 32 เท่า ซึ่งมี IC_{50} เท่ากับ $1.2 \mu\text{M}$

เรสเวอราทรอล เป็นสารไฮดรอกซีสตีลบินในกลุ่มโพลีฟีนอล สามารถลดการสร้างเม็ดสีได้โดยควบคุมการถอดรหัสยีนที่ควบคุมการสร้างเมลานิน ยับยั้งการแสดงออกของ mRNA ของเอนไซม์ ไทโรซิเนส, TRP-1, MITF และ DCT ในเมลานโนไซต์ และยับยั้งการแสดงออกของ mitf gene และการทำงานของ tyrosinase promoter เมื่อทดสอบใน B16 mouse melanoma cells และปัจจุบันมีการนำสารไปผสมในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางเพื่อเป็นสารป้องกันรังสียูวี-บี (UV-B) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการสร้างเม็ดสีเมลานินของผิวหนัง (Lee et al., 2014)

เมื่อพิจารณาโครงสร้างของเรสเวอราทรอลและออกซีเรสเวอราทรอลแล้ว จะเห็นว่าโครงสร้างทางเคมีของเรสเวอราทรอลและออกซีเรสเวอราทรอล ประกอบด้วยหมู่ไฮดรอกซี 3 หมู่ และ 4 หมู่ ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าจำนวนและตำแหน่งของไฮดรอกซีมีความสัมพันธ์กันกับ

ความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสเป็นอย่างมาก เมื่อทำการทดลองเปรียบเทียบความสามารถในการต้านไทโรซิเนสพบว่าที่ความเข้มข้นเท่ากัน 100 ไมโครโมลต่อลิตร ออกซีเรสเวอรอลสามารถยับยั้งไทโรซิเนสได้ร้อยละ 97 เรสเวอรอลทรอลยับยั้งได้ร้อยละ 64 เมื่อเทียบกับกรดโคจิกที่สามารถยับยั้งได้ร้อยละ 77 (Kim et al., 2011; Kim et al., 2002; Shin et al., 1998)

ในส่วนของใบหม่อนเองก็มีสารมัลเบอร์โรไซด์เอฟ (mulberoside F; moracin M-6, 39-di-O- β -D-glucopyranoside) พบว่ามีฤทธิ์ต้านไทโรซิเนสได้เช่นกัน โดยมีฤทธิ์มากกว่ากรดโคจิกถึง 4.5 เท่า และที่ความเข้มข้น 100 mg/ml สามารถยับยั้งเอนไซม์ dopaoxidase ได้ร้อยละ 51.6 และมี IC₅₀ เท่ากับ 0.29 mg/ml (Lee, et al., 2002) เนื่องจากคุณสมบัติทางชีวเคมีและเภสัชวิทยาที่ดีของหม่อน จึงแสดงให้เห็นถึงศักยภาพที่จะนำส่วนต่าง ๆ ของหม่อนมาศึกษาและพัฒนาเป็นยาทางเลือกหรือผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพ

มะเมาะ

มะเมาะมีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Antidesma punctulatum* Miq. (ชื่อพ้องวิทยาศาสตร์ *Antidesma bunius* var. *thwaitesianum* (Müll.Arg.) Trimen, *Antidesma thwaitesianum* Müll.Arg. จัดอยู่ในวงศ์เดียวกับมะขามป้อม (*Phyllanthaceae*) (Yingngam, Monschein & Brantner, 2016) ผลมะเมาะสุกจะมีสารแอนโธไซยานิน (anthocyanin) ซึ่งเป็นสารที่มีสีม่วงแดงถึงม่วงเข้ม สารในกลุ่มแอนโธไซยานิน ได้แก่ cyanidin-3-sophoroside, delphinin-3-sambubioside และ pelargonidin-3-malonyl glucoside สารกลุ่มนี้มีฤทธิ์ต้านการตายแบบอะพอพโทซิส (anti-apoptosis), ด้านการอักเสบของเอพิทีเรียลเซลล์ (Puangpronpitag et al., 2011) ด้านอนุมูลอิสระ (Nuengchamnong & Ingkaninan, 2010) ยับยั้งเอนไซม์ α -glucosidase (Lawag et al., 2012) จากรายงานพบว่า Delphinidin-3-sambubioside-5-rhamnoside และ delphinidin ในมะเมาะสามารถยับยั้งไทโรซิเนสได้ เมื่อทำการศึกษา

จลนศาสตร์ของการยับยั้งพบว่า เมื่อความเข้มข้นของสารสกัดเพิ่มขึ้น ค่าความเร็วสูงสุดของเอนไซม์ (V_{max}) ลดลง (จาก 5.41 U เป็น 4.83 U) แต่ค่า K_m ไม่เปลี่ยนแปลง (16.73 mM) จึงสรุปได้ว่า สารดังกล่าวเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสแบบไม่แข่งขันชนิด non-competitive (Yingngam, Monschein & Brantner, 2016) นอกจากนี้ยังพบว่า มีค่า IC₅₀ เท่ากับ 0.65 ± 0.03 mg/ml เมื่อเทียบกับกรดโคจิกซึ่งเป็นสารมาตรฐานมีค่า IC₅₀ เท่ากับ 0.029 ± 0.005 mg/mL ซึ่งมีฤทธิ์มากกว่า 22.41 เท่าของสารสกัดมะเมาะ

ทั้งนี้มีการวิจัยยืนยันฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเมลานินของสารแอนโธไซยานินจากประเทศเกาหลีที่ศึกษาผลของสารสกัดที่มีปริมาณแอนโธไซยานินสูง (anthocyanin rich fraction; AN-SLP) ที่สกัดแยกได้จากเมล็ดพืชต้นเบิร์ช (*Liriope platyphylla*) ที่มีต่อกระบวนการสร้างเมลานิน โดยทำการทดลองทั้งในหลอดทดลอง (*in vitro*) และเนื้อเยื่อนอกร่างกาย (*ex vivo*) โดยใช้เซลล์ B16 melanoma cell tyrosinase เป็นโมเดลเพื่อศึกษาความสามารถในการต้านการสังเคราะห์เมลานินและยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส พบว่า เมื่อทดสอบเซลล์ด้วยสารสกัดที่มีแอนโธไซยานินสูง ได้แก่ delphinidin-3-O-glucoside, delphinidin-3-O-rutinoside, petunidin-3-O-rutinoside และ malvidin-3-O-rutinoside มีผลทำให้การทำงานของเอนไซม์ลดลงจนไม่สามารถสร้างเมลานินได้ แต่ไม่ได้มีผลไปยับยั้งการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันโดยตรง โดยที่ความเข้มข้น 50 ไมโครกรัมต่อมิลลิตรของสารสกัดสามารถยับยั้งกระบวนการเกิดเมลานินได้ร้อยละ 53.2 ซึ่งมีฤทธิ์มากกว่าอาร์บูตินและกรดโคจิก 0.7 เท่า (ร้อยละ 36.5) และยังไม่เป็นพิษต่อเซลล์ นอกจากนี้ยังยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แอลฟา-กลูโคซิเดส (α -glucosidase) ป้องกันการเกิดปฏิกิริยาไกลโคซิเลชัน (glycosylation) ของเอนไซม์ไทโรซิเนส ทำให้ไทโรซิเนสไม่เสถียร ไม่สามารถสร้างเมลานินเพื่อขนส่งไปยังเมลานินโซมได้ (Choung et al., 2013) ด้วยเหตุนี้ก็อาจจะเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้มีการนำเอาสารสกัดที่มีแอนโธไซยานินมาใช้ในการพัฒนาตำรับเพื่อผิวขาวและลดรอยหมองคล้ำ

มะขามป้อม

มะขามป้อม (*Phyllanthus emblica* Linn.) มีชื่อเรียกทั่วไปว่า Indian gooseberry หรือ Amla เป็นพืชสมุนไพรในวงศ์ *Euphorbiaceae* ชื่อวิทยาศาสตร์ พ้องว่า *Emblica officinalis* Gaertn. มะขามป้อมเป็นไม้ยืนต้นผลัดใบที่พบได้ตามป่าเบญจพรรณทั่วไปในเอเชียเขตร้อนและป่าแดงทั่วไปในประเทศไทย ในตำราการแพทย์แผนไทย ผลสดและผลแห้งของมะขามป้อมมีสรรพคุณเป็นยาผดสมาน แก้ไอ ละลายเสมหะ ส่วนใบใช้แก้ผื่นคันและแก้อาการผิวหนังมีน้ำเหลือง บิด ริดสีดวงทวารหนัก ต้มน้ำกินรักษาอาการตัวบวม ซึ่งมะขามป้อมมีสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่สำคัญหลายชนิด นอกจากวิตามินซีหรือกรดแอสคอร์บิก (ascorbic acid) ซึ่งมีปริมาณสูงในผลมะขามป้อมแล้ว ยังมีสารสำคัญที่เป็นประโยชน์ต่อสุขภาพ อาทิเช่น สารกลุ่มแทนนิน สารกลุ่มแอลคาลอยด์พบได้ในผล สารกลุ่มเบนซีนอยด์ (benzenoids), ฟุราโนโลเอตोन (furanoloatones) สารกลุ่มไดเทอร์ปีนและไตรเทอร์ปีน (diterpenes and triterpenes), ฟลาโวนอยด์ (flavonoids), สเตอรอล (sterols), คูมาริน คาร์โบไฮเดรต (Dasaroju & Gottumukkala, 2014) สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพในมะขามป้อมมีคุณสมบัติในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์คอลลาจีเนส (collagenase) และไทโรซิเนส จึงช่วยลดการถูกทำลายของชั้นผิวหนัง ด้านร้วยรอย ช่วยทำให้ผิวขาว กระตุ้นการสร้างโปรตีนคอลลาเจนและอีลาสตินซึ่งมีผลต่อการสร้างเนื้อเยื่อผิวหนัง สารสกัดจากมะขามป้อมมีปริมาณโพลีฟีนอลและฟลาโวนอยด์สูงจึงมีผลไปยับยั้งเอนไซม์คอลลาจีเนสและอีลาสเทส (elastase) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการย่อยสลายโปรตีนคอลลาเจนและอีลาสติน ซึ่งถ้าหากคอลลาเจนถูกทำลายมากขึ้นจะทำให้เนื้อเยื่อผิวหนังถูกทำลายให้ขาดความชุ่มชื้นและร้วยรอย (Pientaweeratch, Panapisal & Tansirikongkol, 2016; Joseph et al. 2013; Takashi et al., 2008)

hydrolysable tannins เป็นสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่สำคัญอีกชนิดที่ได้จากสารสกัดมะขามป้อมและได้รับความนิยมนิยมในผลิตภัณฑ์สุขภาพ hydrolysable tannins เป็นสารในกลุ่มโพลีฟีนอล ประกอบด้วย emblicanin-A,

emblicanin-B, pedunculagin, punigluconin (Fujii, et al., 2008) สารเหล่านี้ถูกนำมาเป็นส่วนผสมในครีมบำรุงผิวให้ผิวขาวและชะลอวัย เจลล้างหน้าและแผ่นแปะที่มีส่วนผสมสารสกัดมะขามป้อมที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.5-1.0 โดยมวลต่อปริมาตร (Homklob, 2010) มีกลไกการยับยั้งการสร้างเมลานินโดยยับยั้งการทำงานของไทโรซิเนส

สารสกัดมะขามป้อมมีคุณสมบัติยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์เมลานินได้หลายกลไก ได้แก่ ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส ไม่ให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน และยับยั้งเอนไซม์เพอร์ออกซิเดส ไม่ให้เปลี่ยนโดปาไปเป็นโดปาโครม และยับยั้งเพอร์ออกซิเดสในขั้นตอนการเปลี่ยนโดไฮดรอกซีอินโดลและโดไฮดรอกซีอินโดลคาร์บอกซิลิกไปเป็นเมลานิน นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ในการคีเลทเหล็ก ป้องกันไม่ให้เหล็กถูกออกซิไดซ์ (Chaudhuri, Lascu & Puccetti, 2007)

อีกนัยหนึ่งมะขามป้อมอุดมไปด้วยวิตามินซี จึงช่วยป้องกันผิวหนังไม่ให้ถูกทำลายด้วยรังสียูวีซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะออกซิเดทีฟสเตรสและอนุมูลอิสระทั้ง ROS และ RNS รวมถึงไนตริกออกไซด์ รังสียูวีเอ (UVA) เป็นตัวกระตุ้นการสร้างเมลานินผ่านกระบวนการเกิดอนุมูลอิสระ วิตามินซีจะทำหน้าที่เป็นสารกำจัดอนุมูลอิสระ เป็นตัวให้อิเล็กตรอนแก่อนุมูลอิสระ เพื่อป้องกันไม่ให้เยื่อหุ้มเซลล์ที่ชั้นผิวหนังถูกทำลาย ยับยั้ง secondary messenger ที่กระตุ้นให้เกิดการสร้างเมลานิน นอกจากวิตามินซียังสามารถไปจับกับโลหะคอปเปอร์ของไทโรซิเนส เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการโพลีเมอไรเซชันเป็นเมลานิน (Ebanks, Wickett & Boissy, 2009) จากการศึกษาพบว่า วิตามินซีปริมาณ 7.5-120 ไมโครโมลต่อลิตรสามารถยับยั้งกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์คะตะเลส ยับยั้งการเกิดอนุมูลอิสระที่เกิดจากรังสียูวีเอ ยับยั้งการทำงานหรือการแสดงออกของเอนไซม์ไนตริกออกไซด์ซินเทส (eNOS และ iNOS) ทำให้ร่างกายสร้างไนตริกออกไซด์ลดลงซึ่งมีผลทำให้ปริมาณเมลานินที่ลดลงด้วยเช่นกัน และวิตามินซียังช่วยในการต้านอนุมูลอิสระของเซลล์ G361 human melanoma ดีขึ้น (Panich et al., 2011)

นอกจากนี้ยังพบว่าสารประกอบฟีนอลิกยังทำงานร่วมกันในการยับยั้งการสร้างเมลานิน ได้แก่ กรดแกลลิก จะทำหน้าที่เป็นสารตั้งต้นให้กับเอนไซม์ไทโรซิเนส ในการถูกออกซิไดส์แทนไทโรซิน ด้วยโครงสร้างของกรดแกลลิกมีสายแอลคิลที่ยาวสามารถเกิดเอสเทอร์กับเอนไซม์ได้จึงไปหยุดการทำงานของเอนไซม์ ส่วนกรดแอลลาจิก มีกลไกการยับยั้งเอนไซม์โดยการจับกับคอปเปอร์ซึ่งสามารถลดการทำงานของเอนไซม์ได้ นอกจากนี้มีผลไปยังยั้งการแบ่งตัวของเมลานोไซท์และการสังเคราะห์เมลานิน จึงทำให้มีการศึกษาการทำงานร่วมกันแบบเสริมฤทธิ์ระหว่างสารสกัดมะขามป้อม วิตามินซีและกรดโคจิก ในการยับยั้งการสร้างเมลานินและนำมาเป็นสารเพื่อผิวขาวในเครื่องสำอาง (Wangkananona et al., 2017; Bhandari & Kamdod, 2012; Draelos et al., 2010; Özer, Mutlu & Kivçak, 2007)

มะยม

มะยม (mayom) มีชื่อวิทยาศาสตร์ *Phyllanthus acidus* (L.) Skeels อยู่ในวงศ์ *Euphorbiaceae* มีชื่อเรียกทั่วไปว่า Star gooseberry ชื่อพ้อง *Phyllanthus distichus* Müll.Arg., *Cicca acida* Merr., *Cicca disticha* L., *Averrhoa acida* L. ผลมะยมมีฤทธิ์กัดเสมหะ เป็นยาระบาย ในตำราไทยใช้รากแก้ไข้ รักษาโรคผิวหนัง น้ำเหลืองเสีย ผื่นคัน ส่วนใบนำมาต้มแก้คัน แก้ไข้ ทิด อีสุกอีใส เปลือก ลำต้น ต้มน้ำกินแก้ไข้ทับระดู สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่พบในมะยม เช่น ในผลมีแทนนิน วิตามินซี ในรากมี beta-amyrin, phyllanthol แทนนิน ซาโปนิน กรดแกลลิก ในงานวิจัยนอกเหนือจากมะยมจะมีฤทธิ์ต้าน *E.coli* และ *Propionibacterium acnes* แล้ว ยังพบว่าสารสกัดจากมะยมเมื่อสกัดด้วยเอทานอลมีความสามารถในการยับยั้งไทโรซิเนสได้ร้อยละ 42.92±3.85 แม้ว่าจะน้อยกว่ากรดโคจิก (ร้อยละ 93.38±1.63) แต่จากงานวิจัยของ Chatatikun and Chiabchalard (2017) ได้มีการคัดเลือกพืช 14 ชนิด พบว่าสารสกัดจากมะยมมีฤทธิ์ต้านไทโรซิเนสได้ดีรองลงมาจาก *Rhinacanthus nasutus* (L.) Kurz (ร้อยละ 64.68±5.46) และ *Ardisia Elliptica* Thunb. (ร้อยละ 49.54±1.23) เนื่องจากมีปริมาณฟีนอลิกสูง และ

ยังมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระสูงอีกด้วย (ร้อยละ 94.17) และในทางผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางสารสกัดมะยมถูกนำมาใช้เป็นส่วนประกอบสำคัญในสบู่เพื่อผิวขาวโดยเสริมฤทธิ์กับกลูตาไธโอน (Chatatikun & Chiabchalard, 2017)

นอกจากพืชตระกูลเบอร์รี่ของไทยที่กล่าวมา ยังมีพืชเบอร์รี่ชนิดอื่นอีกที่พบสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่คาดว่าน่าจะมีส่วนในการลดหรือยับยั้งกระบวนการชีวสังเคราะห์เมลานินหากมีการศึกษาเพิ่มเติม เช่น ลูกหว้า (*Jambolan plum*; ชื่อวิทยาศาสตร์ *Syzygium cumini* (L.) Skeels อยู่ในวงศ์ *Myrtaceae*) มีสารเมแทบอลิต์ทุติยภูมิที่สำคัญที่คล้าย ๆ กับหม่อนและมะเเมาได้แก่ แอนโธไซยานิน, กรดแอลลาจิก, ไอโซเคอเซติน (isoquercetin), แคมเฟอรอล (kaemferol), และไมเซติน (myrecetin) แอลคาลอยด์แจมโบโซนิน (jambosine) และไกลโคไซด์แจมโบลินหรือแอนติเมลลิน (glycoside jambolin or antimellin) (Ayyanar & Subash-Babu, 2012) โดยส่วนใหญ่สารเหล่านี้จะมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ และอาจจะมียูฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสได้เช่นกัน ทั้งนี้อาจเป็นแนวทางในการค้นคว้าทางวิจัยเพื่อนำสารจากธรรมชาติมาใช้ประโยชน์ในผลิตภัณฑ์ดูแลผิวต่อไปในอนาคต

บทสรุป

ปัจจุบันสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพในพืชกลุ่มเบอร์รี่ไทยถูกนำมาศึกษาวิจัยและนำมาใช้ประโยชน์ในผลิตภัณฑ์ผิวขาวจำนวนมาก โดยมีกลไกการยับยั้งเมลานินหลายกลไก สารที่พบได้พืชกลุ่มเบอร์รี่ไทย ได้แก่ มัลเบอร์รี่ไรโซด์ เอ, เรสเวอราทรอล, ออกซีเรสเวอราทรอล, แอนโธไซยานิน, ไฮโดรไลซ์แทนนิน, วิตามินซี กรดแอลลาจิก และกรดแกลลิก มีคุณสมบัติในการต้านการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส โดยจับกับเอนไซม์ที่บริเวณเร่งด้วยโครงสร้างที่จำเพาะเจาะจง ยับยั้งการแสดงออกของยีนที่ทำหน้าที่สร้างเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสังเคราะห์เมลานิน รวมถึงการยับยั้งกระบวนการเกิดอนุมูลอิสระ จึงทำให้พืชเหล่านี้ถูกนำมาใช้ในผลิตภัณฑ์ทำให้ผิวขาวเป็นจำนวนมาก และเป็นที่น่าพอใจที่ตลาดเครื่องสำอางและผลิตภัณฑ์สุขภาพต่างก็หาแหล่งธรรมชาติที่ให้สารเมแทบอลิต์ทุติยภูมิที่สามารถ

ลดกระบวนการสร้างเม็ดสี รวมไปถึงการนำนวัตกรรมหรือเทคโนโลยีมาใช้ในการตั้งตำรับเครื่องสำอางที่มีสารให้ผิวขาวเหล่านี้ เช่น เทคโนโลยีไลโปโซม หรือนาโนอิมัลชัน

เพื่อเพิ่มมูลค่าให้กับผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางและผลิตภัณฑ์สุขภาพต่อไปในอนาคต



References

- Ayyanar, M., & Subash-Babu, P. (2012). *Syzygium cumini* (L.) skeels: A review of its phytochemical constituents and traditional uses. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 2(3), 240-246.
- Bae-Harboe, Y. S. C., & Park, H. Y. (2012). Tyrosinase: A central regulatory protein for cutaneous pigmentation. *Journal of Investigative Dermatology*, 132(12), 2678-2680.
- Bernard, P., & Berthon, J. Y. (2000). Resveratrol: An original mechanism on tyrosinase inhibition. *International Journal of Cosmetic Science*, 22(3), 219-226.
- Bhandari, P., & Kamdod, M. (2012). *Emblica officinalis* (Amla): A review of potential therapeutic applications. *International Journal of Green Pharmacy*, 6(4), 257-269.
- Chan, E. W. C., Lye, P. Y., & Wong, S. K. (2016). Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba*. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 14(1), 17-30.
- Chatatikun, M., & Chiabchalard, A. (2017). Thai plants with high antioxidant levels, free radical scavenging activity, anti-tyrosinase and anti-collagenase activity. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 487.
- Chaudhuri, R., Lascu, Z., & Puccetti, G. (2007). Inhibitory effects of *Phyllanthus emblica* tannins on melanin synthesis. *Cosmetics and Toiletries*, 122(2), 73-80.
- Choung, M. G., Hwang, Y. S., Kim, G. P., Ahn, K. G., Shim, H. S., Hong, S. B., & Lim, J. D. (2013). Antimelanogenic effect and whitening of anthocyanin rich fraction from seeds of *Liriope platyphylla*. *Korean Journal of Medicinal Crop Science*, 21(5), 361-371.
- Dasaroju, S., & Gottumukkala, K. M. (2014). Current trends in the research of *Emblica officinalis* (Amla): A pharmacological perspective. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 24(2), 150-159.
- D'Mello, S. A., Finlay, G. J., Baguley, B. C., & Askarian-Amiri, M. E. (2016). Signaling pathways in melanogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7), 1144.
- Draelos, Z. D., Yatskayer, M., Bhushan, P., Pillai, S., & Oresajo, C. (2010). Evaluation of a kojic acid, emblica extract, and glycolic acid formulation compared with hydroquinone 4% for skin lightening. *Cutis*, 86(3), 153-158.

- Ebanks, J. P., Wickett, R. R., & Boissy, R. E. (2009). Mechanisms regulating skin pigmentation: The rise and fall of complexion coloration. *International Journal of Molecular Sciences*, *10*(9), 4066-4087.
- Fujii, T., Wakaizumi, M., Ikami, T., & Saito, M. (2008). Amla (*Emblca officinalis* Gaertn.) extract promotes procollagen production and inhibits matrix metalloproteinase-1 in human skin fibroblasts. *Journal of Ethnopharmacology*, *119*(1), 53-57.
- Grove, G. L., & Kligman, A. M. (1983). Age-associated changes in human epidermal cell renewal. *Journal of Gerontology*, *38*(2), 137-142.
- Homklob, J. (2010). Free radical scavenging capacity, tyrosinase inhibition activity and total phenolics content of ethyl acetate extracts from Indian gooseberry (*Phyllanthus emblica* L.) in Thailand. *The 48th Kasetsart University Annual Conference*, Bangkok.
- Joseph, N., Rao, M. P. B., Geevarughese, N. M., Pallaty, P. L., & Baliga, S. (2013). Amla (*Emblca officinalis* Gaertn.) the Indian indigenous berry in skin care. In R. R. Watson & S. Zibadi (Eds.), *Bioactive dietary factors and plant extracts in dermatology nutrition and health*. New York: Springer Science.
- Kim, J. K., Kim, M., Cho, S. G., Kim, M. K., Kim, S. W., & Lim, Y. H. (2010). Biotransformation of mulberroside A from *Morus alba* results in enhancement of tyrosinase inhibition. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, *37*(6), 631-637.
- Kim, H. B., Kim, J. B., Kim, S. L., Koh, S. H., Seok, Y. S., Kim, Y. S., & Kang, P. D. (2011). Quantitative analysis of resveratrol in mulberry leaves. *Korean Journal of Crop Science*, *56*(1), 23-28.
- Kim, Y. M., Yun, J., Lee, C. K., Lee, H., Min, K. R., & Kim, Y. (2002). Oxyresveratrol and hydroxystilbene compounds inhibitory effect on tyrosinase and mechanism of action. *Journal of Biological Chemistry*, *277*(18), 16340-16344.
- Lawag, I. L., Aguinaldo, A. M., Naheed, S., & Mosihuzzaman, M. (2012). α -Glucosidase inhibitory activity of selected Philippine plants. *Journal of Ethnopharmacology*, *144*(1), 217-219.
- Lee, S. H., Choi, S. Y., Kim, H., Hwang, J. S., Lee, B. G., Gao, J. J., & Kim, S. Y. (2002). Mulberroside F isolated from the leaves of *Morus alba* inhibits melanin biosynthesis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *25*(8), 1045-1048.
- Lee, T. H., Seo, J. O., Baek, S. H., & Kim, S. Y. (2014). Inhibitory effects of resveratrol on melanin synthesis in ultraviolet B-induced pigmentation in Guinea pig skin. *Biomolecules & Therapeutics*, *22*(1), 35-40.
- Niu, C., & Aisa, H. A. (2017). Upregulation of melanogenesis and tyrosinase activity: Potential agents for Vitiligo. *Molecules*, *22*(8), 1303.

- Nuengchamnong, N., & Ingkaninan, K. (2010). On-line HPLC–MS–DPPH assay for the analysis of phenolic antioxidant compounds in fruit wine: *Antidesma thwaitesianum* Muell. *Food Chemistry*, *118*(1), 147-152.
- Özer, Ö., Mutlu, B., & Kivçak, B. (2007). Antityrosinase activity of some plant extracts and formulations containing ellagic acid. *Pharmaceutical biology*, *45*(6), 519-524.
- Panich, U., Onkoksoong, T., Kongtaphan, K., Kasetsinsombat, K., Akarasereenont, P., & Wongkajornsilp, A. (2011). Inhibition of UVA-mediated melanogenesis by ascorbic acid through modulation of antioxidant defense and nitric oxide system. *Archives of Pharmacal Research*, *34*(5), 811-820.
- Park, K. T., Kim, J. K., Hwang, D., Yoo, Y., & Lim, Y. H. (2011). Inhibitory effect of mulberroside A and its derivatives on melanogenesis induced by ultraviolet B irradiation. *Food and Chemical Toxicology*, *49*(12), 3038-3045.
- Pientaweeratch, S., Panapisal, V., & Tansirikongkol, A. (2016). Antioxidant, anti-collagenase and anti-elastase activities of *Phyllanthus emblica*, *Manilkara zapota* and *Silymarin*: An in vitro comparative study for anti-aging applications. *Pharmaceutical Biology*, *54*(9), 1865-1872.
- Pillaiyar, T., Manickam, M., & Namasivayam, V. (2017). Skin whitening agents: Medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, *32*(1), 403-425.
- Puangpronpitag, D., Yongvanit, P., Boonsiri, P., Suttajit, M., Areejitranusorn, P., Na, H. K., & Surh, Y. J. (2011). Molecular mechanism underlying anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of Mameo (*Antidesma thwaitesianum* Müll. Arg.) polyphenolics in human breast epithelial cells. *Food Chemistry*, *127*(4), 1450-1458.
- Qiu, F., Komatsu, K. I., Saito, K. I., Kawasaki, K., Yao, X., & Kano, Y. (1996). Pharmacological properties of traditional medicines. XXII. Pharmacokinetic study of mulberroside A and its metabolites in rat. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *19*(11), 1463-1467.
- Sarkar, R., Chugh, S., & Garg, V. K. (2012). Newer and upcoming therapies for melasma. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, *78*(4), 417.
- Shin, N. H., Ryu, S. Y., Choi, E. J., Kang, S. H., Chang, I. M., Min, K. R., & Kim, Y. (1998). Oxyresveratrol as the potent inhibitor on dopa oxidase activity of mushroom tyrosinase. *Biochemical and biophysical research communications*, *243*(3), 801-803.
- Slominski, A., Tobin, D. J., Shibahara, S., & Wortsman, J. (2012) Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiological Reviews*, *84*(4), 1155-1228.
- Solano, F., Briganti, S., Picardo, M., & Ghanem, G. (2006). Hypopigmenting agents: An updated review on biological, chemical and clinical aspects. *Pigment Cell & Melanoma Research*, *19*(6), 550-571.

- Takashi, F., Wakaizumia, M., Ikamib, T., & Saitoa, M. (2008). Amla (*Emblica officinalis* Gaertn.) extract promotes procollagen production and inhibits matrix metalloproteinase-1 in human skin fibroblasts. *Journal of Ethnopharmacology*, 119(1), 53-57.
- Wang, Y. C., Wu, C., Chen, H., Zheng, Y., Xu, L., & Huang, X. Z. (2011). Antioxidant activities of resveratrol, oxyresveratrol, esveratrol, mulberroside A from *Cortex mori*. *Food Science*, 32(15), 135-138.
- Wangkananona, W., Phuaksamanb, C., Koobkokkrud, T., & Natakankitkul, S. (2017). Synergistic effects of combined emblica extract, L-ascorbic acid, and kojic acid on tyrosinase inhibition. *24th Conference of the International Federation of Societies of Cosmetic Chemists*, Seoul.
- Wei, H., Zhu, J. J., Liu, X. Q., Feng, W. H., Wang, Z. M., & Yan, L. H. (2016). Review of bioactive compounds from root barks of *Morus* plants (Sang-Bai-Pi) and their pharmacological effects. *Cogent Chemistry*, 2(1), 1-16.
- Yingngam, B., Monschein, M., & Brantner, A. H. (2016). Application of ultrasonic assisted extraction of bioactive compounds from the fruits of *Antidesma punctulatum* Miq. and evaluation of its antityrosinase activity. *Chiang Mai Journal of Science*, 43(3), 519-534.
- Zafar, M. S., Muhammad, F., Javed, I., Akhtar, M., Khaliq, T., Aslam, B., & Zafar, H. (2013). White mulberry (*Morus alba*): A brief phytochemical and pharmacological evaluations account. *International Journal of Agriculture and Biology*, 15(3), 612-620.
- Zhou, J., Li, S. X., Wang, W., Guo, X. Y., Lu, X. Y., Yan, X. P., & Cao, L. (2013). *Variations in the levels of mulberroside A, oxyresveratrol, and resveratrol in mulberries in different seasons and during growth*. Retrieved from <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2013/380692/>

