บทที่3
วิตามินซี ,วิตามินอีและอินโดเมททาซีน

เมื่อผิวหนังสัมผัสรังสีอัลตราไวโอเลตจะมีอนุมูลอิสระเกิดขึ้น ร่างกายมีระบบต้านอนุมูลอิสระเพื่อป้องกันการทำลายเซลผิวหนังจากรังสีอัลตราไวโอเลต ระบบต้านอนุมูลอิสระแบ่งได้เป็น

1. *ระบบเอนไซม์*
    - 1.1 superoxide dimustase (SOD)
    - 1.2 catalase
    - 1.3 glutathione peroxidase and reductase
2. *ระบบที่ไม่ใช่เอนไซม์*
    - 2.1 ascorbate
    - 2.2 tocopherol
    - 2.3 beta - carotene
    - 2.4 reduced coenzyme Q หรือ ubiquinol
    - 2.4 reduced glutathiones

1.ระบบเอนไซม์(Shindo, Witt, Han, Ebstein, and Packer, 1994)

superoxideจะถูกควบคุมให้อยู่ในระดับความเข้มข้นต่ำ($10^{-10}M$) ด้วยเอนไซม์ superoxide dismutase(SOD)ที่อยู่ภายในเซล นอกจากนั้นยังพบSODอยู่ภายนอกเซลด้วยโดยเกาะอยู่บนผิวเซลและcollagenดังนั้นSODจึงช่วยควบคุมระดับsuperoxideที่อยู่ภายนอกเซลซึ่งเกิดจากสภาวะบางอย่างเช่นการอักเสบหรือการได้รับรังสีอัลตราไวโอเลต

สำหรับ hydrogen peroxide นั้น มีระบบเอนไซม์ที่ช่วยทำลายอยู่สองระบบได้แก่

1. catalase เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเมื่อระดับ hydrogen peroxide สูงมาก

$$2H_2O_2 \xrightarrow{\text{catalase}} H_2O + O_2$$

2. glutathione โดยมี selenium-containing glutathione peroxidase (GSHPx) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาดังสมการ

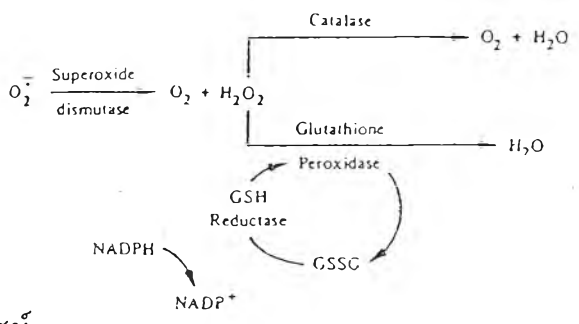
$$2GSH + H_2O_2 \xrightarrow{GSHPx} G\text{-}S\text{-}S\text{-}G + 2\,H_2O$$

GSHPx ทำงานในหลายตำแหน่งเพื่อช่วยในการต้านอนุมูลอิสระ ในcytoplasm GSHPx จะทำหน้าที่กำจัดH_2O_2หรือalkyl hydroperoxide ส่วนที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลจะช่วยกำจัด phospholipid hydroperoxide(PLOOH)

เมื่อเซลใช้glutathioneแล้วร่างกายสามารถเปลี่ยนglutathioneกลับขึ้นมาทดแทนใหม่ได้ด้วยเอนไซม์glutathione reductase(GR)ดังสมการ

$$G\text{-}S\text{-}S\text{-}G + H^+ + NADPH \xrightarrow[GR]{} GSH + NADP^+$$

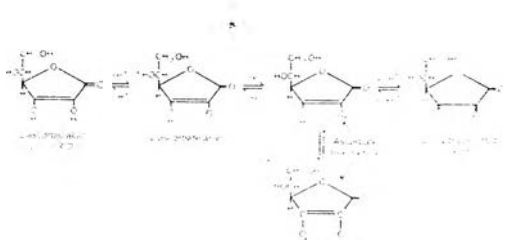
ระบบเอนไซม์ที่ร่างกายใช้ในการต้านอนุมูลอิสระสรุปได้ดังรูปที่ 7.(Black, 1987)



2.ระบบที่ไม่ใช่เอนไซม์

วิตามินซี

โครงสร้างและคุณสมบัติทางเคมีของวิตามินซี(ascorbic acid) (Colven, and Pinnell, 1996) ในทางเคมีascorbic acidมีโครงสร้างเป็นalpha-ketolactone ดังรูปที่ 8.



รูปที่ 8. โครงสร้างของ L-ascorbic acid, L-ascorbate anion, ascorbate free radicalและ dehydro-L-ascorbic acid(DHAA)

ในสภาวะกรดด่างของร่างกายวิตามินซีจะอยู่ในรูปของL-ascorbate anion ซึ่งเป็นสารที่ละลายอยู่ในน้ำเมื่อL-ascorbate anionถ่ายเทอิเลคตรอนออกสองตัวจะถูกoxidizedและกลายเป็นdehydro-L-ascorbic acid(DHAA) สารที่เกิดระหว่างที่L-ascorbate anionเกิดการถ่ายเทอิเลคตรอนเพียงตัวเดียวได้แก่ascorbate free radical ซึ่งเป็นสารที่ค่อนข้างคงตัวและไม่ทำปฏิกิริยากับเซลหรือโมเลกุลต่างๆของร่างกาย(Colven, and Pinnell, 1996)

L-ascorbateเป็นสารที่มีประสิทธิภาพในการต้านอนุมูลอิสระและROS(singlet oxygen และ superoxide)หลังจากที่ascorbateออกฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระจะกลายเป็นDHAA DHAAนี้สามารถถูกเปลี่ยนแปลงกลับเป็นL-ascorbateใหม่ได้อีก วิตามินซีจึงเป็นสารที่มีประสิทธิภาพสูงในการต้านอนุมูลอิสระ หน้าที่ที่สำคัญอีกอย่างคือวิตามินซีสามารถเปลี่ยนtocopherol radical ให้กลับไปเป็นα-tocopherolได้ใหม่(McCay, 1985;Chan, 1992) ร่างกายจึงสามารถนำวิตามินอีกลับมาใช้ในการยับยั้งปฏิกิริยาlipid peroxidationที่เกิดบริเวณเยื่อหุ้มเซลได้ใหม่อีกครั้ง

หลังจากวิตามินซีถูกoxidationแล้วสามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้โดยใช้เอนไซม์glutathioneหรือsemihydroascorbate reductaseและNADPH เปลี่ยนDHAAกลับมาเป็นL-ascorbateอีกครั้ง(Chan, 1992)ดังนั้นวิตามินซีจึงเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่สำคัญเพราะมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. พบเป็นปริมาณมากและเพียงพอสำหรับร่างกายในเนื้อเยื่อต่างๆ
2. สามารถสะสมได้ในเซลหรือเนื้อเยื่อบางชนิด
3. เมื่อ L-ascorbate ถูกใช้จะกลายเป็น ascorbate free radical และ DHAA ซึ่งถูกเปลี่ยนกลับมาเป็นL-ascorbateใหม่ดังได้กล่าวไว้ข้างต้น
4. นอกเหนือไปจากการกำจัดsinglet oxygenแล้วยังสามารถกำจัด superoxide และ hydroxyl free radical ได้ด้วย
5. ร่างกายสามารถรับวิตามินซีในปริมาณมากได้ในแต่ละวันโดยไม่เกิดพิษ(Colven, and Pinnell,1996;Levine, 1986)

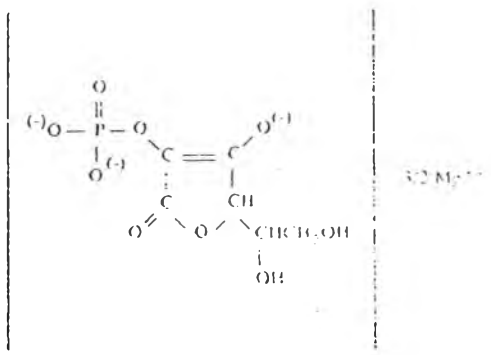
วิตามินซีชนิดทา

วิตามินซีชนิดทานิยมใช้มานานแล้ว ในช่วงแรกนำมาใช้เนื่องจากวิตามินซีมีส่วนช่วยในการสร้างcollagenจึงมีการพัฒนาสูตรโครงสร้างและการค้นหาอนุพันธ์ของวิตามินซีที่คงตัวและสามารถซึมผ่านชั้นผิวหนังได้มาก ascorbyl ester(ascorbyl palmitateและ phosphate)เป็น

อนุพันธ์ของวิตามินซีนำมาใช้ในอุตสาหกรรมเครื่องสำอางเพื่อลดรอยดำ ascorbyl phosphate สามารถละลายได้ในน้ำ,มีความคงตัวนาน6เดือนและสามารถเปลี่ยนเป็นL-ascorbateโดยใช้ phosphataseในชั้นผิวหนัง จึงนำมาผลิตเป็นวิตามินซีชนิดทาออกมาได้หลายรูปแบบ สำหรับ ascorbyl palmitateนั้นมีโครงสร้างที่ละลายได้ทั้งในน้ำและในไขมันจึงสามารถผลิตออกมาในรูป ครีม, โลชั่นและน้ำมันได้(Colven, and Pinnell, 1996)แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่มากพอ ที่สรุปถึงการซึมผ่านเปรียบเทียบระหว่างวิตามินซีที่ละลายในน้ำและวิตามินซีที่ละลายในไขมัน

magnesium -L - ascorbyl -2- phosphate (VC- PMG)

magnesium - L - ascorbyl - 2- phosphate มีโครงสร้างดังรูปที่ 9.



รูปที่ 9.โครงสร้างของ VC-PMG(Austria, Semenzato, and Betttero, 1996)

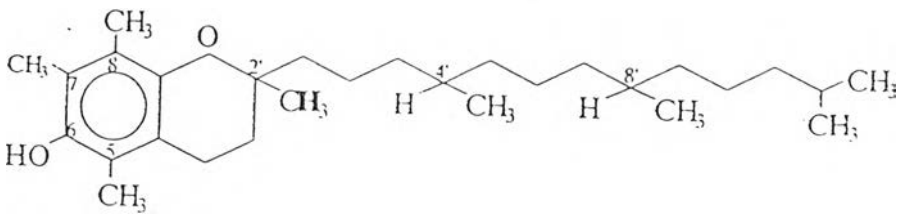
VC-PMG เป็นสารที่คงตัวเมื่อละลายในน้ำและจะคงตัวเพิ่มขึ้นเมื่ออยู่ในสภาวะที่เป็นกลางหรือด่างที่มีกรดboricเป็นส่วนประกอบ VC-PMGถูกสลายด้วยเอนไซม์phosphataseที่อยู่ในผิวหนังและตับกลายเป็นascorbateที่มีคุณสมบัติในการต้านอนุมูลอิสระ Kameyama et al . (1996)ได้ทำการศึกษาถึงการซึมผ่านผิวหนังของVC-PMGพบมีการซึมผ่านผิวหนังในปริมาณ 0.09% - 0.51 % ของยาที่ทา

ในปัจจุบันVC-PMGเป็นอนุพันธ์วิตามินซีที่นิยมนำมาใช้ผสมในเภสัชภัณฑ์ต่างๆมากมาย เพราะเป็นสารที่คงตัวและไม่สลายง่าย มีการศึกษาในคนแล้วว่าสามารถลดรอยดำได้ (Kameyama, et al. 1996) ส่วนคุณสมบัติอื่นๆเช่นความสามารถในการลด sunburn reaction ต้องทำการศึกษาต่อไป

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิตามินอี

วิตามินอีเป็นสารที่พบได้ในธรรมชาติโดยพบอยู่ในพืช วิตามินอีคือtocopherolมีโครงสร้างดังรูปที่ 10.



รูปที่ 10. โครงสร้างทางเคมีของtocopherol

tocopherolเป็นอนุพันธ์ของ6-chromanolซึ่งประกอบด้วยchromane ringซึ่งมีกลุ่มของ phenolic OH เกาะอยู่ที่ตำแหน่งที่ 6 และมี carbon atom ที่ตำแหน่ง 2 , 4′ และ 8′ tocopherol มีisomerอยู่ 4 แบบคือ $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ ซึ่งมีโครงสร้างแตกต่างอยู่ที่ตำแหน่ง 5 และ 7 ของ chromane ring ตามตารางที่ 3 .(Nachbar, and Korting, 1995)

	Position 5	Position 7
d-α-Tocopherol	CH_3	CH_3
d-β-Tocopherol	CH_3	H
d-γ-Tocopherol	H	CH_3
d-δ-Tocopherol	H	H

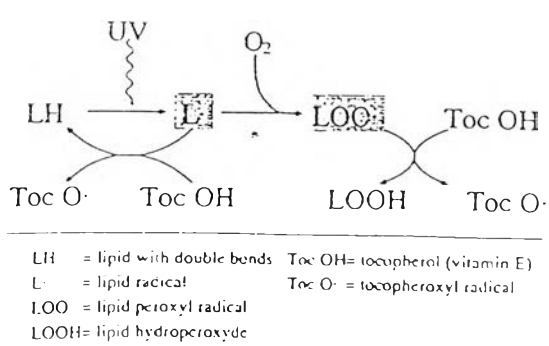
ตารางที่ 3.โครงสร้างในตำแหน่งที่5และ7ของtocopherolในแต่ละisomer

α-tocopherolพบได้มากที่สุดตามธรรมชาติ สารที่อยู่ที่ตำแหน่ง5และ7ของ chromane ringคือCH_3 เนื่องจากโครงสร้างมีการหมุนวนไปด้านขวาดังนั้นจึงอาจเรียกได้ว่า*d*-α-tocopherol

จากการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการป้องกันรังสีอัลตราไวโอเลต(photoprotection) พบว่าα-tocopherolมีประสิทธิภาพมากที่สุด, γ-tocopherolมีประสิทธิภาพรองลงมาส่วน βและδ-tocopherolมีประสิทธิภาพในการป้องกันรังสีได้น้อยที่สุด(Nachbar, and Korting, 1995)โดยทั่วไปประสิทธิภาพของวิตามินอีมักใช้เปรียบเทียบกับ *dl*-α tocopheryl acetate เป็นมาตรฐาน โดยถือว่า 1 มิลลิกรัมของ *dl* - α - tocopheryl acetate จะเท่ากับ 1 USP unit

คุณสมบัติในการต้านอนุมูลอิสระของวิตามินอี

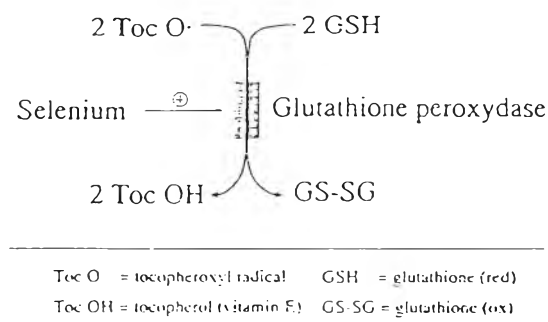
วิตามินอีเป็นสารต้านอนุมูลอิสระซึ่งไม่ใช่เอนไซม์ที่สำคัญที่สุดของร่างกาย อนุมูลอิสระ (superoxide anion, hydroxyl radical, peroxyl radical and singlet oxygen)ซึ่งผลิตขึ้นในสภาวะต่างๆโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อได้รับรังสีอัลตราไวโอเลตจะถูกกำจัดโดยใช้วิตามินอี โดยที่วิตามินอี(tocopherol)มักอยู่ในตำแหน่งที่ใกล้กับpolyunsaturated fatty acid(PUFA)ของphospholipidในเยื่อหุ้มเซล เมื่อมีอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นจะเกิดปฏิกิริยาlipid peroxidationของPUFA โดยที่อนุมูลอิสระจะทำปฏิกิริยากับdouble bondของPUFAเกิดเป็นlipid radicalซึ่งจะเปลี่ยนไปเป็นlipid peroxyl radicalที่สามารถทำปฏิกิริยากับPUFAโมเลกุลอื่นต่อไปได้อีกเกิดเป็นปฏิกิริยาลูกโซ่ (radical chain reaction) tocopherolสามารถยับยั้งปฏิกิริยาลูกโซ่ได้ด้วยการเพิ่มhydrogen atom แก่ lipid radicalและlipid peroxyl radical ดังรูปที่ 11.(Fryer, 1993)



รูปที่ 11. การยับยั้งปฏิกิริยาlipid peroxidationโดยtocopherol

หลังจากกำจัดอนุมูลอิสระแล้วtocopherolจะกลายเป็น tocopheroxyl radical ซึ่งมีพลังงานต่ำและไม่ทำปฏิกิริยากับสารใด นอกจากนี้tocopherolยังสามารถกำจัด singlet oxygen และ superoxide anion ได้โดยตรงโดยไม่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาlipid peroxidation

tocopherolที่ถูกใช้ไปแล้วจะเปลี่ยนเป็นtocopheroxyl radicalและสามารถถูก reduce ให้กลับมาเป็น tocopherol ได้ใหม่ ด้วยสารต้านอนุมูลอิสระตัวอื่นๆ เช่นวิตามินซี(ascorbic acid) ,glutathione สำหรับseleniumนั้นพบว่าอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการสร้างtocopherolขึ้นมาใหม่ โดยทำหน้าที่เป็นcofactorกับเอนไซม์glutathione peroxidase (Chan, 1992;McCay, 1985)ดังรูปที่12.



รูปที่ 12. การเปลี่ยนแปลงtocopheroxyl radicalกลับเป็นtocopherol

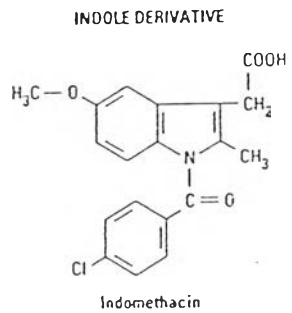
ดังนั้นการขาด selenium อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงคล้ายคลึงกับผู้ป่วยที่ขาดวิตามินอี สารอื่นๆนอกเหนือจากสารที่ได้กล่าวมาแล้วที่มีหน้าที่ช่วยในการสร้าง tocopherol ขึ้นใหม่ได้แก่ ubiquinol(ubiquinones)

หน้าที่อื่น ๆของวิตามินอี

นอกเหนือจากหน้าที่ในการกำจัด free radical แล้ว tocopherol ยังมีหน้าที่อื่นที่สำคัญได้แก่การยับยั้งการผลิตprostaglandin E_2โดยป้องกันการปลดปล่อยarachidonic acidออกจากเยื่อหุ้มเซลโดยเอนไซม์ phospholipase A_2 นอกจากนี้ระบบ lipoxygenase ที่มีหน้าที่ในการสร้างเกร็ดเลือดและthromboxane A_2ก็จะถูกกดด้วย แต่ในทางตรงกันข้ามระบบlipooxygenaseในเซลเม็ดเลือดขาว(neutrophil)และprostacyclinจะถูกกระตุ้นด้วยวิตามินอี สำหรับ ระบบ cyclooxygenaseจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของวิตามินอีถ้าความเข้มข้นต่ำจะถูกยับยั้ง แต่ถ้าความเข้มข้นสูงจะถูกกระตุ้น tocopherolจึงมีผลต่อระบบeicosanoidและทำให้วิตามินอีมีผลต่อระบบการต้านการอักเสบ(Fryer, 1993)

อินโดเมททาซีน(indomethacin)

อินโดเมททาซีนผลิตและนำมาใช้ทางคลีนิคครั้งแรกในปีค.ศ.1963 , โครงสร้างของ อินโดเมททาซีนเป็นอนุพันธ์ของ indole ดังรูปที่ 3. มีประสิทธิภาพมากกว่าแอสไพริน(aspirin)จากการเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยาต้านการอักเสบที่มิใช่สเตียรอยด์(NSAID)ชนิดต่างๆ พบว่าอินโดเมททาซีนมีความสามารถในการยับยั้งการสร้างprostaglandinมากที่สุด



รูปที่ 3. โครงสร้างของอินโดเมททาซีน

กลไกในการยับยั้งการผลิตprostaglandinของอินโดเมททาซีนเกิดจากอินโดเมททาซีนมีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ prostaglandin synthase ทำให้ไม่สามารถผลิต PGE_2 และ $PGF_{2\alpha}$ ซึ่งเป็นสาร mediatorที่สำคัญในการเกิด sunburn reaction