

# پتیدهای جوان‌ساز: ابزارهای جدید برای مبارزه با پیری

دکتر سمیه نیکنام<sup>۱</sup>، دکتر محمد شریف‌زاده<sup>۲</sup>

۱. دستیار فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه سم‌شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## ■ مقدمه

تمایل بشر به جوان ماندن که ناشی از ترس وی از پیری، ناتوانی و مرگ است، در طول تاریخ وی را به سمت ابداع روش‌ها و درمان‌های جدید برای حفظ و بازگرداندن آن کشانده است. بی‌شک پوست به عنوان بزرگ‌ترین ارگان بدن که سطح آن را پوشانده، آیینه تمام‌نمایی از سلامت و سن بیولوژیک هر فرد است. علاوه بر عوامل ژنتیکی که می‌توان گفت، مهم‌ترین عامل تأثیرگذار در حفظ ظاهر شادابی و سلامت پوست است، مراقبت از آن در طول زمان، نقش تعیین‌کننده‌ای در تداوم زیبایی و سلامت آن دارد. به‌طور کلی، این مراقبت شامل شستشوی مناسب، رطوبت‌رسانی و محافظت در برابر آفتاب است. تغذیه مناسب، عدم مصرف الکل و سیگار و کاهش استرس و فشارهای روانی - اجتماعی برای پوست نیز مانند هر عضو دیگری

در بدن، حیاتی به شمار می‌رود.

با این که توصیه‌ها اکیداً بر این است که با مراقبت از پوست، از پیری زودرس آن پیشگیری کنیم، اما روش‌های مختلفی نیز برای احیا و بازگرداندن جوانی به پوست وجود دارد. این روش‌ها شامل استفاده از ترکیب‌ها و کرم‌های جوان‌ساز، روش‌های مبتنی بر استفاده از لیزر، تزریق بوتاکس، تزریق فیلر و چربی، جراحی‌های پلاستیک و غیره می‌باشد. در این میان استفاده از ترکیب‌های موضعی آرایشی، به دلیل غیرتهاجمی بودن، جایگاه ویژه‌ای را به خود اختصاص داده‌اند. در این فرآورده‌های به اصطلاح ضدپیری یا جوان‌ساز طیف وسیعی از مواد مؤثره (Cosme-ceutical) وجود دارند. مرطوب‌کننده‌ها، اسیدهای میوه یا آلفا هیدروکسی اسیدها (AHA)، مشتقات رتینوئیک‌اسید، آنتی‌اکسیدان‌ها، ویتامین‌های

پپتیدهای زیادی در هر دسته توسط کمپانی‌های مختلف تهیه و عرضه شده است. در ادامه، به صورت خلاصه به مکانیسم عمل آن‌ها و معرفی برخی از پرکاربردترین آن‌ها پرداخته می‌شود.

#### ■ پپتیدهای پیام‌رسان (Signal peptides)

الاستین، کلاژن، پروتئوگلیکان، گلوکوزآمینوگلیکان و فیبرونکتین اجزای اصلی سازنده ماتریکس خارج سلولی پوست به شمار می‌آیند که علاوه بر وجود مقدار لازم از آن‌ها در پوست، چیدمان و اتصال‌های مناسب بین آن‌ها ایجادکننده استحکام لازم و در نتیجه، جوانی و شادابی پوست می‌باشد. به طوری که اولین ویژگی یک پوست پیر، کاهش کلاژن و الاستین در آن است. بعد از ۴۰ سالگی به طور میانگین هر سال ۱ درصد از میزان کلاژن و الاستین پوست کاهش پیدا می‌کند. تحریک فیبروبلاست‌ها جهت تولید کلاژن و الاستین بیشتر و مهار هیدرولیز و تخریب اجزای ماتریکس بین سلولی دو مکانیسم اصلی برای به تعویق انداختن روند پیری محسوب می‌گردد. در جدول (۱)، برخی از متداول‌ترین این پپتیدها و مکانیسم اثر آن‌ها آمده است.

#### ■ پپتیدهای شبه بوتاکس - پپتیدهای

##### مهارکننده میانجی عصبی

#### (Neurotransmitter-affecting peptides)

انقباض عضلات صورت سبب بروز احساسات و انتقال بیشتر مفاهیم در برقراری ارتباط با دیگران می‌گردد. هم‌زمان با انقباض عضلات، پوست نیز دچار کشیدگی در یک جهت و ایجاد خطوط و

محلول در چربی و محلول در آب از متداول‌ترین مواد مؤثره آرایشی مورد استفاده در این فرآورده‌ها به شمار می‌روند. پپتیدها از تازه‌ترین مواد مؤثره در حوزه جوان‌سازی پوست هستند که از سال ۲۰۰۰ میلادی کاربرد آن‌ها در ترکیب‌های آرایشی ضدپیری گسترش یافت.

پپتیدها، پلیمرهای آمینواسیدی کوتاه زنجیره (کمتر از ۲۰ اسید آمینه) هستند. پپتیدهایی که به صورت طبیعی در بدن انسان وجود دارند، وظایفی متعددی از قبیل تنظیم تمایز و مهاجرت سلولی، القا یا مهار پروتئین‌سازی، ایجاد ارتباط بین سلولی و غیره را به عهده دارند. آشنایی با عملکرد پپتیدها به اوایل قرن بیستم میلادی بازمی‌گردد. به تدریج با افزایش دانش راجع به پپتیدهای طبیعی، انواع مختلف از پپتیدهای سنتتیک ساخته شدند. در سال ۱۹۷۳ پپتید معروف کاپر - گلیسین - هیستیدین - لیزین (Cu-GHK) سنتز شد که اثرهای متعددی از قبیل ترمیم زخم، آنتی‌اکسیدانی و احیا پوست برای آن قابل شدند. اولین بار در دهه ۱۹۸۰ استفاده از پپتیدها در فرآورده‌های موضعی آرایشی گزارش شد. در سال ۲۰۰۰ پپتید پالمیتول پنتاپپتید - ۴ به طور سنتتیک تهیه و وارد بازار گردید. سپس، صنعت شروع به سنتز پپتیدهای کوچک پایدار نمود که اثرهای مفیدی در سنتز ماتریکس خارج سلولی (Extracellular matrix)، تنظیم رنگ‌دانه‌سازی پوست و مهار پاسخ‌های خود ایمنی داشتند.

پپتیدهای جوان‌ساز بر اساس مکانیسم عمل خود به سه دسته اصلی تقسیم می‌شوند: پپتیدهای پیام‌رسان، پپتیدهای شبه بوتاکس و پپتیدهای حامل. با توجه به سنتز نسبتاً ساده این ترکیب‌ها

| جدول ۱ - متداولترین پپتیدهای پیامرسان              |                                                          |                                                                                                         |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| نام پپتید                                          | نام تجاری                                                | مکانیسم اثر                                                                                             |
| Carnosine, N - Acetylcarnosine                     |                                                          | ترمیم کننده زخم - آنتی اکسیدان                                                                          |
| Palmitoyl Pentapeptide - 4                         | Matrixyl®                                                | تحریک تولید الاستین، فیبرونکتین پروتئوگلیکان و کلاژن                                                    |
|                                                    | Matrixyl®3000                                            |                                                                                                         |
| Palmitoyl Tripeptide - 1<br>palmitoyl oligopeptide | (ترکیبی از Palmitoyl Tripeptide - 1 و pal- tetrapeptide) | تحریک کننده تولید کلاژن و گلوکوز آمینوگلیکان                                                            |
| Tripeptide - 10 Citrulline                         | Decorinyl®                                               | بهبود و اصلاح چیدمان کلاژن - دارای اثرهای ضدافتادگی پوست (Anti-sagginy)                                 |
| Palmitoyl Tripeptide - 3/5                         | SYN-COLL®                                                | تحریک کننده فاکتور رشد TGFβ (تحریک تولید کلاژن نوع ۱ و ۳) - تحریک تمایز فیبروبلاست ها - ترمیم کننده زخم |
| Palmitoyl Tetrapeptid - 7                          | Rigin®                                                   | کاهش اینترلوکین - ۶ - کاهش التهاب ناشی از تماس با نور فرابنفش خورشید                                    |
| Palmitoyl Hexapeptide - 12                         |                                                          | کاهش اینترلوکین - ۶ - کاهش التهاب - کاهش سرعت تخریب ماتریکس خارج سلولی                                  |
| Acetyl Tetrapeptide - 9/11                         | Dermican®                                                | تحریک تولید کلاژن نوع ۱                                                                                 |
| Hexapeptide - 14                                   |                                                          | تحریک مهاجرت و تمایز سلولی - افزایش تولید کلاژن با تحریک فیبروبلاست ها                                  |

بوده است، خطوط و چین و چروک های ماندگار یا اصطلاحاً خطوط استاتیک ایجاد می گردد. همان طور که در شکل (۱) نشان داده شده،

چین و چروک در سمت دیگر می گردد. با تکرار این حرکات در طول زمان به تدریج در برخی نواحی صورت که مدام تحت تأثیر این حرکات

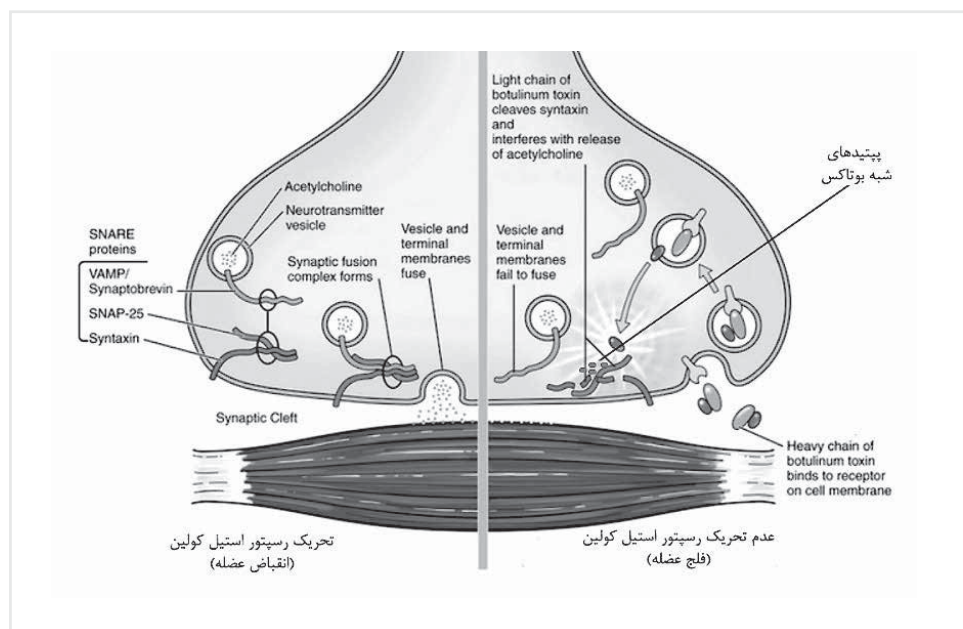
عملکردی مشابه بوتاکس داشته و با ایجاد اختلال در کمپلکس پروتئینی SNARE سبب مهار انقباض عضلانی و در نتیجه، پیشگیری و درمان خطوط و چین و چروک‌های پوست می‌گردد.

Acetylhexapeptide-3 با نام تجاری Argireline® مهم‌ترین پپتید از این دسته می‌باشد. در دو مطالعه نشان داده شده که سبب کاهش خطوط و چین و چروک صورت به‌خصوص خطوط پنجه‌کلاغی اطراف چشم می‌گردد.

Pentapeptide-3 با نام تجاری Vialox® و Triapeptide-3 با نام تجاری SYN®-AKE پپتیدهایی هستند که به‌صورت پس‌سیناپسی عمل کرده و مهارکننده گیرنده استیل‌کولین روی

این انقباض‌ها تحت تأثیر آزادسازی میانجی عصبی استیل‌کولین در پایانه عصبی مجاور عضله شکل می‌گیرد، استیل‌کولین در وزیکول‌هایی در پایانه عصبی می‌شود. اتصال پروتئین Syntaxin و SNAP-25 به Synaptobrevin سبب ایجاد کمپلکس SNARE می‌گردد که سبب آزادسازی استیل‌کولین می‌گردد. استیل‌کولین آزاد شده سبب تحریک گیرنده استیل‌کولین روی عضله شده و انقباض آن را سبب می‌گردد.

سم بوتولینوم با تداخل و شکست در پروتئین SNAP-25 یا Synaptobrevin مانع از تشکیل کمپلکس SNARE شده و انقباض عضلانی را مهار می‌کند. پپتیدهای مهارکننده میانجی عصبی،



شکل ۱ - انقباض‌های تحت تأثیر آزادسازی میانجی عصبی استیل‌کولین در پایانه عصبی مجاور عضله

عضله می‌باشند.

Pentapeptide-18 با نام تجاری Leuphasyl® عملکرد انکفالین‌ها را تقلید کرده و مانع از آزادسازی کاتکل آمین می‌گردد. سبب کاهش خطوط ریز صورت شده و استحکام و سفتی پوست را بهبود می‌بخشد.

### ■ پپتیدهای حامل (Carrier peptides)

این پپتیدها، حامل‌هایی برای انتقال عناصری ضروری مثل مس و منگنز به ناحیه درم پوست هستند. این فلزها به‌عنوان کوفاکتور آنزیم‌ها در بسیاری از فرآیندهای ترمیمی نقش مهمی ایفا می‌کنند. معروف‌ترین آن‌ها Copper tripeptide است که با نام تجاری Lamin وجود دارد. در میان پپتیدهای موضعی، بیشترین مطالعه‌های اثربخشی روی این پپتید صورت گرفته است. علاوه بر انتقال و تأمین فلز مس به پوست شبیه پپتیدهای پیام‌رسان عمل کرده و سبب افزایش تولید کلاژن، الاستین، گلوکوز آمینوگلیکان می‌گردد. همچنین دارای اثرهای ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدان نیز می‌باشد. مطالعه‌های متعددی اثربخشی آن را در بهبود ظاهر پوست و کاهش چین و چروک و ترمیم زخم به اثبات رسانیده‌اند. Manganese Tripeptide-1 پپتید دیگری از این دسته است که تنها یک مطالعه از آن وجود دارد که اثرهای مفید آن در ترمیم پوست آسیب دیده با نور فرابنفش خورشید، ذکر کرده است.

### ■ فرمولاسیون پپتیدها در فرآورده‌های آرایشی

برای دستیابی به اثرهای مطلوب پپتیدهای ذکر

شده باید بتوان آن‌ها را در قالب یک فرمولاسیون مناسب به محل اثر خود که ناحیه درم پوست است، رساند. این کار دشواری‌های خاص خود را دارد. خاصیت سد مانند بودن پوست که از وظایف اصلی آن است، بزرگ‌ترین معضل در انتقال پپتیدها به محل اثر خود می‌باشد. پپتیدها مولکول‌های آب دوست هستند، در نتیجه لایه شاخی پوست اجازه نفوذ پپتیدها را به لایه‌های زیرین نمی‌دهد. علاوه بر آن برای رد شدن از لایه شاخی نباید وزن مولکولی پپتیدها، بیش از ۵۰۰ دالتون باشد. شاید به همین دلیل است که اغلب پپتیدهای موضعی سنتز شده توالی ۲ تا ۸ اسید آمینه هستند. همچنین قطبیت اسیدهای آمینه انتخاب شده نیز از اهمیت بالایی برخوردار است، به‌طوری که ضریب توزیع (Partition coefficient) اکتانول به آب آن باید بین ۱ تا ۳ بوده و حلالیت آن در آب بیشتر از ۱ میلی گرم در میلی لیتر باشد. برای ایجاد این ویژگی‌های لازم و افزایش نفوذپذیری اصلاحاتی روی ساختار این پپتیدها صورت می‌گیرد که سبب تغییر در حلالیت و نفوذپذیری پوستی و همچنین افزایش قدرت اتصال به محل مورد اثر آن می‌گردد. یکی از این اصلاحات افزودن پالمیتیک اسید به انتهای آمینی اسید آمینه‌های لیزین یا گلايسین در توالی پپتیدی است که به آن اصطلاحاً Palmi-toylation گفته می‌شود. این کار سبب افزایش هیدروفوبیسیته پپتید می‌شود.

نگرانی بعدی در فرمولاسیون پپتیدها، پایداری آن‌ها در طول مدت نگهداری می‌باشد. هیدرولیز، دآمیداسیون و اکسیداسیون مهم‌ترین واکنش‌های شیمیایی هستند که پپتیدها را تهدید می‌کنند. با این

در کنار دیگر مواد مؤثره در جوان‌سازی پوست به کار می‌روند. ادعاهای محصول‌های آرایشی تولید شده از آن‌ها در حد «بهبوددهنده ظاهر پوست» است. شاید اغلب شرکت‌های آرایشی - بهداشتی تمایلی برای ارایه اسناد معتبری از اثربخشی این مواد ندارند چرا که ممکن است، این پپتیدها را در طبقه دارو قرار داده و محدودیت‌های سخت‌گیرانه‌تری برای کاربرد آن‌ها اعمال گردد.

با این که سؤال‌های زیادی مرتبط با نحوه عملکرد این پپتیدها، مقدار مصرف مؤثر از آن‌ها، امکان رسانیدن آن‌ها به جایگاه اثر، میزان اثربخشی در مقایسه با مواد مؤثره دیگر و غیره وجود دارد، پتانسیل بالقوه آن‌ها در ارتقای زیبایی پوست، آن‌ها را کاندید مناسبی برای تحقیق‌های بیشتر نموده است.

#### منابع

1. Zhang L. Falla TJ. Cosmeceuticals and peptides. Clin Dermatol 2009; 27(5): 485 - 494.
2. Greff D. Synthetic peptides and their use in cosmetic or dermopharmaceutical compositions. Google Patents; 2002.
3. Ruiz M. Clares B. Morales M. Gallardo V. Evaluation of the anti-wrinkle efficacy of cosmetic formulations with an anti-aging peptide (Argireline®). Ars Pharm 2010; 50(4): 168 - 176.
4. Badenhurst T. Svirskis D. Wu Z. Pharmaceutical strategies for the topical dermal delivery of peptides/proteins for cosmetic and therapeutic applications. Aust J Pharmacol Ther 2014; 2(6): 1036.
5. Schagen SK. Topical peptide treatments with effective anti-aging results. Cosmetics 2017; 4(2): 16.
6. Herndon Jr JH. Jiang L. Kononov T. Fox T. An Open Label Clinical Trial of a Multi-Ingredient Anti-Aging Moisturizer Designed to Improve the Appearance of Facial Skin. J Drugs Dermatol 2015; 14(7): 699 - 704.

که پایداری یک پپتید بسیار وابسته به توالی اسیدهای آمینه آن است، تخریب و کاهش اثربخشی متعاقب آن در طول زمان دور از انتظار نیست. با توجه به این که اغلب این پپتیدها در قالب فرآورده‌های آرایشی ارایه شده‌اند، اطلاعات چندانی راجع به ماندگاری آن‌ها در فرآورده تجاری نهایی وجود ندارد.

افزودن پپتیدهای جوان‌ساز در غلظت مؤثر چالش مهم دیگری است که در فرآورده‌های آرایشی تهیه شده از آن‌ها وجود دارد. مطالعه‌های مختلف غلظت‌های متفاوتی از هر پپتید را بررسی نموده و مؤثر دانسته‌اند (از ۰/۰۵ تا ۱ درصد). در برخی بررسی‌ها، اثر پپتید خاصی وابسته به مقدار مصرف گزارش شده است (با افزایش غلظت اثربخشی افزایش یافته است). از یک سو، اطلاعات اندکی از مقدار مصرف مناسب مؤثر از هر پپتید وجود دارد، از طرف دیگر، احتمال استفاده از آن‌ها در زیر غلظت مؤثر، با توجه به گران بودن این ترکیب‌ها، توسط شرکت‌های تولیدکننده این محصول‌ها آرایشی دور از انتظار نیست.

فرآورده نهایی حاوی پپتیدها باید طوری طراحی گردد که علاوه بر این که بتواند میزان مؤثر از این مواد را به ناحیه مورد نظر از پوست برساند، پایداری پپتیدها را در طول دوران نگهداری قفسه‌ای تأمین نماید.

#### ■ نتیجه‌گیری

دانش مرتبط با به‌کارگیری موضعی پپتیدها در بهبود ظاهر و سلامت پوست، کمتر از ۲۰ سال قدمت دارد. تعداد مطالعه‌ها برای شناخت مکانیسم دقیق عملکرد و میزان کارآمدی این ترکیب‌ها بسیار اندک است. اغلب این مواد در محصول‌های آرایشی