

Kozmetikler ve *In Silico* Yaklaşımlar

Evren Alğın Yapar¹, Süreyya Ölgen²

¹T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Çankaya - Türkiye
²İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Süreyya Ölgen
İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı,
Mahmutbey Yerleşkesi, Mahmutbey Dilenler Caddesi, No: 26, 34217 Bağcılar, İstanbul - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: sureyya.olgen@kemerburgaz.edu.tr
Kabul tarihi / Date of acceptance: 13 Eylül 2014 / September 13, 2014

ÖZET

Kozmetikler ve *in silico* yaklaşımlar

Gelişen teknolojilerle birlikte moleküler modelleme teknikleri kullanılarak kozmetik preparatlarda yer alan aktif maddelerin akılcı yöntemlerle keşfi mümkün olmaktadır. Kemoinformatik yöntemlerin kullanılması kozmetik aktif moleküller ya da gruplar hakkında bilgi edinilmesini sağlamaktadır. Bu yöntemlerle formülasyon tasarımında rol oynayan tüm fizikokimyasal özellikler daha iyi irdelenmekte ve karşılaştırmalı toksisite gibi çalışmalarla da daha kısa sürede sonuca ulaşılabilmektedir. Bu doğrultuda hayvan modellerine gereksinim duyulmadan kozmetik aktif maddelerin insanlarda etkinliklerini ve toksik etkilerini belirleyerek emniyetli kullanımlarını sağlamak amacıyla bilgisayar programları geliştirilmiştir. Bu derlemede bilimsel makalelerde yer alan bilinen bazı kozmetik amaçlı moleküllerin etkileri, etki mekanizmaları ve akılcı yöntemlerle tasarlanmaları hakkında bilgi verilerek moleküler modellemenin kozmetik inovasyonundaki önemi açıklanmıştır.

Anahtar sözcükler: Kozmetikler, aktif madde, risk değerlendirmesi, güvenlik, bilgisayarla tasarım, moleküler modelleme

ABSTRACT

Cosmetics and *in silico* approaches

Emerging technologies with molecular modelling techniques give opportunity to discover the active ingredients in cosmetics by using rational methods. Using chemoinformatic methods provides information about the acquisition of cosmetic active molecules or groups. With these methods, the physicochemical properties, which are involved in the formulation design are better evaluated and the results can be obtained in a short time with comparative toxicity studies. Accordingly some computer programs, without any need to animal models have been developed for testing cosmetic active agents to investigate their efficacy and toxic effects in humans and provide their safe use. In this review, some well-known cosmetic active molecules from scientific articles, their effects, molecular mechanisms and rational design methods are given to describe the importance of molecular modelling in cosmetic innovations.

Key words: Cosmetics, active substance, risk assessment, safety, computer design, molecular modelling

GİRİŞ

Kişisel bakım ve temizlik ürünleri olan kozmetiklerin, hammadde ve bitmiş ürün olarak tarihsel geçmişi oldukça eskilere dayanmaktadır. Eski Mısır'da yapılan arkeolojik kazılar İ.Ö. 4000'lerde kozmetiklerin yaygın olarak kullanıldığının kanıtı olmuş, Yunanlılar zamanında Hipokrat ve arkadaşlarının dermatoloji üzerine çalışmaları kozmetolojinin gelişmesinde etkili olmuş, Galenus'un M.S. 130-200'de yazdığı Local Remedies isimli kitabında da bu unsurlara değinilmiştir (1-3). Genel olarak kozmetik ürünler 1900'lü yıllarda yaygınlaşmış ancak kozmetoloji ve kozmetik maddelerin kullanımının bilinçli devresi II. Dünya Savaşı'ndan sonra başlamıştır. Batı Avrupa'da 1960 yılı sonlarında başlayan 'yeşil hareket' kozmetik endüstrisinde doğal kaynaklı kozmetik ürün eğilimine neden olmuş, bitkisel, marin, mineral vb. doğal kaynaklı ve hatta organik özellikteki koz-

metik hammaddeler ve bitmiş ürünler piyasada hızla yerini bulmuştur. Ancak doğal kaynaklı hammaddeler veya bitmiş ürünlerin zararsız olmayacağı, gerek doğal gerekse sentetik kökenli ürünler için güvenlik değerlendirilmesinin esas alınması gerektiği (4,5) zaman zaman istenmeyen ve hatta toksik etkilere yol açabilen vakalar ile de somutlaşmıştır (6).

Kozmetik ürünlerin istenilen, beklenen veya hedeflenen özelliklerinde, bileşimlerinde yer alan hammadde veya sistemlerin etkisi oldukça önem taşımaktadır. Kişisel bakım ve temizlik kapsamında; klasik beklentiler dâhil özel performans beklenen kozmetik ürünlerin başarısında yenilikçi hammaddelerin önemi büyüktür (6-12). Kimyasallar ve kozmetik ürünlerin etki ve toksisite tahminlerinde *in silico* yöntemlerin kullanımı özellikle Avrupa Birliği'nce yayınlanmış ilgili mevzuat (Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İznin ve Kısıtlanması Tüzüğü, Kozmetik Regülasyonları) doğrultusunda önem kazanmıştır (13-15). Bu amaçla *in silico* yöntemlerin

kullanımı ABD, Kanada, Japonya ve Avustralya gibi ülkelerde de yaygınlaşmıştır. *In silico* yöntemlerin *in vivo* veya *in vitro* yöntemlerin yerini almasına odaklanılmıştır. Bu yolla zaman ve maliyet tasarrufları söz konusu olmaktadır (15). Bu derlemede kozmetikler alanındaki *in silico* (13-15) yaklaşımlara; kozmetik aktif maddelerinin tasarlanması, toksikolojik risk değerlendirmesi ve kozmetik ürünlerin etkinlik ve güvenlilik değerlendirilmesinde (4,16,17) kullanılmaya başlanan bilgisayarlı tasarım ve moleküler modelleme yaklaşımlarına örnekler verilerek, dikkat çekmek istenilmiştir.

Kozmetikler ve Aktif Maddeler

Çoğunlukla özel performans beklenen yaşlanma karşıtı bakım ürünleri, bazı saç bakım ürünleri, vücut bakım ürünleri gibi ileri formülasyon yapıları kozmetik ürünlerde aktif maddeler olarak vitaminler, antioksidanlar, peptitler, α -hidroksi asitler (AHA), bitkisel kökenli maddeler veya kimyasal kökenli bileşikler yer alabilmektedir. Tek başına bu tür bileşiklerin yeterli olmadığı bu nedenle bir takım farmasötik taşıyıcı sistemlerin, bu maddelerin kozmetik amaca yönelik verilmesini sağlamada kullanıldığı görülmektedir (6-12).

Vitaminler arasında A vitamini türevleri (retinol, retinil aldehit ve retinil palmitat), C vitamini türevleri (askorbik asit, magnezyum ve sodyum askorbil fosfat, askorbil palmitat), E vitamini türevleri (tokoferol, tokoferol asetat vd. tokoferoller ile tokotrienoller), B5 vitamini (pantenol) ve D vitamini (ergokalsiferol) ile melatonin ve α -lipoik asit (ALA) gibi antioksidan özellikli aktif maddelerin deri yaşlanmasına karşı ileri yapıları kozmetik ürünlerde tek başına veya kombinasyon olarak kullanılabildikleri görülmektedir (18-21).

Peptit yapıları kozmetik aktif maddeleri arasında; palmitoil pentapeptit-3, palmitoil oligopeptit, palmitoil tetrapeptit, dipeptit-2, asetil heksapeptit-8 gibi peptit türevleri yer almakta ve bunlar cilt dokusunu ve esnekliğini iyi durumda tutma amaçlı olarak kullanılabilmektedir (22,23). Bunlardan tripeptit yapısında olan glutatyon (γ -glutamil-sisteinil-glisin) doğrudan serbest radikalleri tutan, deriyi UVB ışınlarına karşı koruyan, suda çözünebilir ve antioksidan özellikli laboratuvar şartlarında hazırlanan biyoteknolojik bir bileşiktir (18).

AHA'nın doğada yaygın olarak bulunan meyvelerden, şeker kamışından, süt ve yoğurt gibi ürünlerden elde edilmesi mümkündür. Kozmetik ürünlerde en sık kullanılan AHA'lar; glikolik asit, laktik asit, malik asit, tartarik asit ve sitrik asit olarak belirtilebilir. AHA'lar kozmetik ürünlerde deri

dokusunun yenilenmesi, deriye parlak ve düzgün bir görünüm kazandırılması, kırışıklık görünümünün azaltılması ve cilt lekelerinin azaltılması gibi amaçlarla kullanılabilmektedir (24,25).

Bitkisel kökenli aktif maddeler arasında sarı sabır [*Aloe vera* (L.) Burm. f. *Barbados aloe*] bitkisinden elde edilen aloeresin A güçlü antioksidan etkiye sahiptir ve kozmetik amaçlı kullanımı mevcuttur (26). Soyadan elde edilen genistein'in kuvvetli antioksidan özelliği nedeniyle deri yaşlanmasına karşı kozmetik amaçlı başarılı çalışmaları görülmektedir (27). Yeşil çaydan elde edilen kateşinlerden özellikle epigallokateşingallat'ın deri yaşlanmasına karşı kozmetik amaçlı kullanımı mevcuttur (20,28). *Silybum marianum* bitkisinden elde edilen silimarin antioksidan ve antiinflamatuvar etkiye sahip olup oksidatif deri yaşlanmasına karşı kozmetik amaçlı kullanılabileceği belirtilmektedir (29,30). Üzüm çekirdeğinden elde edilen prosiyanidinlerin kuvvetli antioksidan ve hücre yenileyici özellikleri nedeniyle fotoyaşlanma ve saç dökülmelerine karşı kullanılabilecekleri belirtilmektedir (31).

Sentetik olarak dezoksiribonükleik asitten elde edilen ve bitki büyüme hormonu olan kinetin'in (N6-furfuriladenin) kuvvetli antioksidan özelliği nedeniyle yaşlanma karşıtı kozmetik amaçlı kullanılabileceği belirtilmekte ancak kinetin ile yapılan çalışma sayısının son derece az olduğu görülmektedir (32,33).

Bilgi birikimi ile konvansiyonel sentez yöntemleri uygulanarak, çevreye en az zararlı yöntemlerle günümüzde pek çok kozmetik aktif madde geliştirilmiştir. Bunlar arasında; AHA'lar, antioksidanlar, glutatyon türevleri, hidrazinkarboksamitler, sülfür/selenyum polifenolik bileşikler, fosforil-kolin bileşikler, benzopiranlar, kumarinler, indolalkaloidleri, glisidol, sikloheksilkarbamat ve hyaluronik asit türevleri dikkat çekici örneklerdir (34).

Kozmetikte Bilgisayarlı Tasarım Yöntemlerinin Kullanımı

Kozmetik Aktif Madde Tasarımı

Kozmetik aktif maddelerin eldesi iki ana yaklaşımla mümkün olabilir; ilk yaklaşım çevreye dost basit bir kimyasal sentez yolu ile geliştirmek, ikinci yaklaşım ise biyoteknoloji-marın, bakteriyel veya bitkisel kaynaklı yöntemlerle geliştirmektir (35,36).

Kimyasal sentezde; uzman kişilerin sahip oldukları bilgi birikimini kullanarak mevcut bileşiklerin kozmetik etkilerinin yüksek hızda tarama yöntemleri (HTS) ile belirlenerek kozmetik molekül olarak keşfedilmeleri yanında, bilgisayar destekli tasarımlar (37) ile de kozmetik amaçlı moleküllerin eldesi mümkündür.

Kozmetik Aktif Madde Geliştirilmesi İçin Kullanılan Teknikler

Genel olarak kimyasal aktif maddelerin geliştirilmesi için kullanılan yöntemler kozmetik amaçlı aktif madde geliştirilmesinde de kullanılmaktadır. Bu yöntemler analitik yöntemler ve bilgisayar destekli tasarım yöntemleri olarak iki başlıkta toplanabilir ve bu teknikler hakkındaki bilgilere aşağıda yer verilmektedir (38-43).

I) Analitik yöntemler (38):

- Raman spektroskopisi
 - Kızıl Ötesi Radyasyon/Infrared Radiation (IR)
- X-Işınları /X-Ray spektroskopisi,
- Senkrotron temelli yöntemler,
- Mikroskop temelli yöntemler
 - Taramalı Elektron Mikroskobu/Scanning Electron Microscopy (TEM/SEM)
- Kromatografik teknikler
 - Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi - Kütle Spektrometresi /High Performance Liquid Chromatography - Mass Spectrometry (HPLC-MS)
 - Gaz Kromatografisi - Kütle Spektrometresi Gas Chromatography - Mass Spectrometry (GC-MS)

II) Bilgisayar destekli tasarım yöntemleri:

- Moleküler modelleme (39-41)
- Kantitatif Yapı - Etki İlişkisi modelleri /Quantitative Structure-Activity Relationship models (QSAR models) (42,43)
- Toksikite özelliklerinin tayin yöntemleri (41)
 - Absorpsiyon Dağılım Metabolizasyon ve Eliminasyon (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion, ADME)

Moleküler modelleme

Moleküler modelleme; moleküllerin üç boyutlu yaratıl-

ması, taklit edilmesi ve gösterimini tanımlayan bir yöntem olup, bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri kullanılarak bu işlemler gerçekleştirilmektedir. Bu doğrultuda moleküler modelleme teorik kimyaya dayanmakta ve molekül ile biyolojik özellikleri belirleyecek çok sayıda bilgisayar temelli tekniklerden yararlanmaktadır (39-41).

Kantitatif Yapı - Etki İlişkisi Modelleri

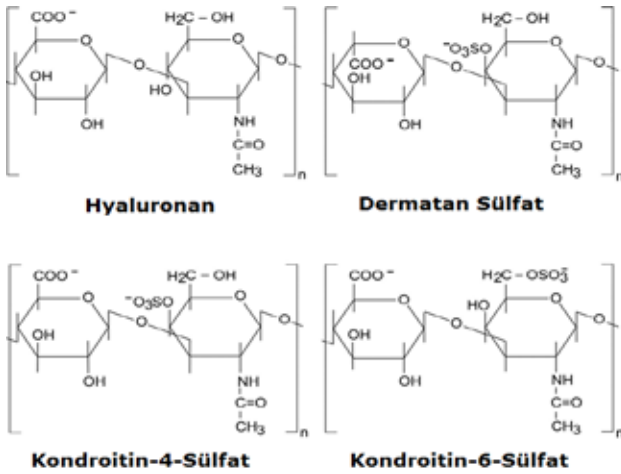
QSAR, ilaç aktivitesini tahmin etmeye yarayan matematiksel modelleri ve fiziksel özellikleri tanımlayan parametreleri de kullanarak bileşiklerin biyolojik aktivitelerini irdeleyen bir yöntemdir. Kısmi En Küçük Kareler Destek Vektör Makineleri (Partial Least Squares Support Vector Machines / PLS-SVM), K-Means Kümeleme Modeli (K-Means Clustering), Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi (Comparative Molecular Field Analysis / CoMFA), Karşılaştırmalı Moleküler Benzerlik Endeksi Analizi (Comparative Molecular Similarity Indices Analysis / CoMSIA) gibi birçok yöntem QSAR modelleme için kullanılmaktadır. Uygulama alanları arasında; sınıflandırma, ilaçların etki mekanizmalarının saptanması, yapısal benzer serilerde etkin/aktif madde etkisinin belirlenmesi ve öncü bileşiğin optimizasyonu sayılabilir. Kozmetik amaçlı aktif moleküller için ise; kozmetik aktif moleküllerin toksik etkilerinin incelemesinde, *in vitro* biyolojik etki tayin yöntemleriyle istatistiksel tahmin yöntemleri arasındaki ilişkilerin incelenmesinde, *in vitro* biyolojik test sonuçları ile kozmetik aktif moleküllerin yapıları arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde kullanılır (41,43).

Kozmetik Aktif Moleküllerin Geliştirilmesinde Kullanılan Bilgisayarlı Tasarım Yöntemleri ile Yapılan Çalışmalar

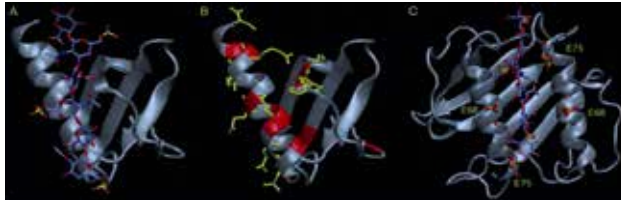
Bilgisayar temelli tasarım modelleri çoğunlukla ilaç etkin maddelerinin geliştirilmesi ve bu sürecin basamaklarına ilişkin araştırmalarda kullanılmıştır. Kozmetik amaçlı aktif bileşenlerin bilgisayar destekli çalışmalarla geliştirilmesi nispeten daha yeni bir yaklaşım olup bu alanda yapılan pek fazla çalışma bulunmamaktadır. Kozmetikler alanında aktif madde tasarımı, etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarında bilgisayar temelli tasarım modellerinin kullanıldığı bazı çalışmalar aşağıda verilmiştir.

Kozmetik amaçlı kullanılabilen aktif maddelerden glikozaminoglikanlar (GAG) hücre yenilenmesinde rol oynayan

moleküller olup biyolojik benzerlik özelliklerinden yararlanılarak yenilikçi materyallerin geliştirildiği türevler olarak doku mühendisliği ve hücre yenileyici ilaçların bileşiminde yer almaktadırlar. Bu moleküllerin ayrıca interlökin-8 (IL-8) ile etkileşimi vasıtasıyla hücre yenilenme mekanizmasını düzenlendiği saptanmıştır. NMR çalışmaları, modelleme ve moleküler dinamik simülasyon çalışmalarıyla IL-8'in bir seri hyaluronik asit (HA) ve kondroitin sülfat (CS) türevleri (Şekil 1) ile etkileşimi yanında konfigürasyonel ve reseptör etkileşim özellikleri Discovery Studio/DS programı yardımıyla çalışılmıştır. GAG sülfasyonu ile zincir uzunluğunun artırılmasının reseptöre bağlanma gücünü artırdığı, hem deneysel hem de bilgisayar yöntemleri ile saptanmıştır. GAG yapısının zincir uzunluğunun ve sülfasyonunun reseptöre bağlanma gücüne olan etkisi ve spesifikliğı, modelleme çalışmaları ile analiz edilmiştir. Bu analizler sonucunda elde edilen GAGs ile IL-8'in etkileşimine ait modelleme gös-



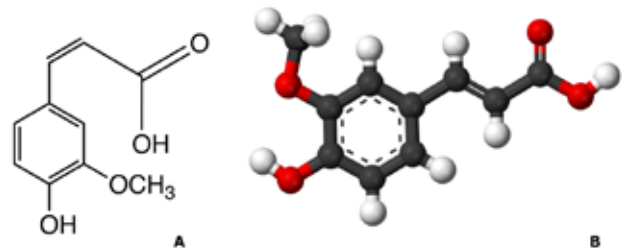
Şekil 1: GAG'in moleküler modelleme çalışmalarında kullanılan değişik türlerinin kimyasal yapıları (44).



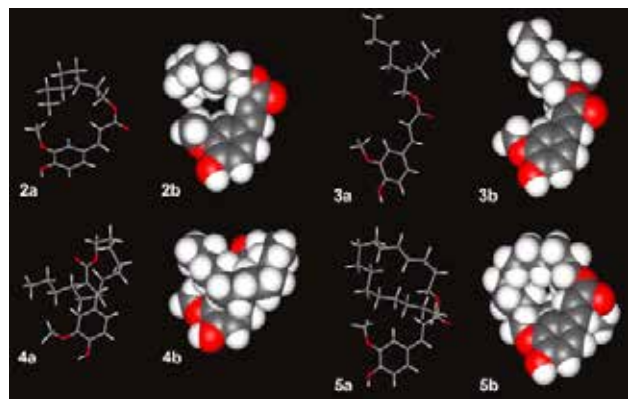
Şekil 2: GAGs ile IL-8'in etkileşiminin modelleme gösterimi; A) CS6 heksasakkarit'in (atom tipine göre renklendirilmiş çubuk şekli) monomerik IL-8 ile en yüksek oranda bağlanma şekli, B) Yüksek kimyasal kayma şansına sahip 10 kalıntı iskeletinin CS6 heksasakkarit (kırmızı ile işaretlenen)'e bağlandığı zamanki şekli, C) IL-8 dimer (gri karton) CS6 heksasakkarit'le alternatif bağlanma şeklinin (atom tipine göre renklendirilen) kompleksi. Glutamat kalıntıları (çubuk ve etiket şeklinde gösterilen) GAG'a yakın yerlere bağlıdır (44).

terimleri Şekil 2'de yer almaktadır. Bu sonuçlar, GAG sülfasyonunda zincir uzamasının bağlanma gücünü artırdığını gösterilmiştir. Ayrıca CS6 (6C)'lu olan sakkaritlerin CS4 (4C)'lu sakkaritlere göre IL-8'e daha iyi bağlanma özellikleri gösterdikleri hem modelleme ve hem de NMR çalışmaları ile gösterilmiştir (44).

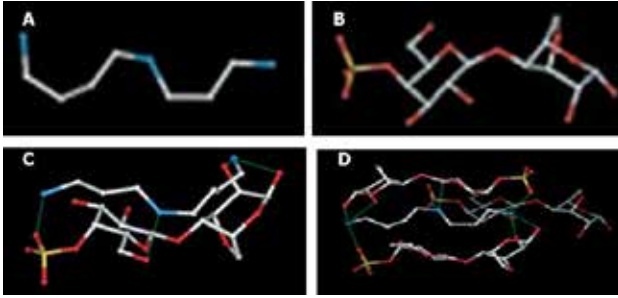
Diğer bir çalışmada UV ışınlarından koruyucu amaçla kozmetik ürünlerde kullanılacak ferulik asit ve bazı alkil ferulatlar tasarlanmış ve hücresel sistemlerde antioksidan/radikal süpürücü etkileri incelenmiştir. Ferulik asit inflamasyon ve yaşlanma karşıtı aktivitesi nedeniyle kullanılmaktadır (Şekil 3). NMR ve moleküler modelleme çalışmaları ferulatların farklı membran modellerindeki antioksidan özelliklerinin bu bileşiklerin farklı uzaysal konformasyonlarına ve moleküldeki yan zincir uzunluğuna bağlı olduğunu ortaya koymuştur. Ferulatların fosfolipid bariyerlerine bağlanma kapasitesi ve yapıdaki fenol halkası ise moleküllerin radikal süpürücü etkilerini (antioksidan) belirlemektedir. C8 türevlerinin (2a ve 3a) moleküler modelleme çalışmaları, moleküllerin konformasyonunun ve membran/hücre yüzeyinde bulunan fosfolipidlere bağlanma kapasitesini sağlayan van der Waals güçlerinin, bileşiklerin antioksidan aktivitesinde önemli rolü olduğunu göstermiştir (Şekil 4). Moleküler



Şekil 3: Ferulik asit A) Kimyasal yapısı, B) 3D yapısı (45).



Şekil 4: Ferulik asit türevlerinin moleküler modelleme çalışmaları ile konformasyonel analizi (45).



Şekil 5: Turbo-Frodo moleküler modelleme programı ile; A) Spermidin kimyasal yapısı, B) Sülfokarrabinoz, C) Spermidin ve sülfokarrabinoz moleküllü arasındaki etkileşim, D) Spermidin ile 3 sülfokarrabinoz moleküllü arasındaki etkileşimin gösterimi (46).

modelleme çalışmaları sonucunda, ferulatlardan yan zincir uzunluğunun biyolojik aktivite için önemli olduğu ve 12C (4a) uzunluğundaki yan zincirin optimum aktivite için gerekli olduğu saptanmıştır. Bileşik 5a (16 C'lu) çatısını oluşturan zincirin tamamen aromatik halkaya doğru büküldüğü saptanmış, bu şekildeki yapılanmasından dolayı 5a'nın fosfolipidlerle etkileşiminin daha az olduğu bulunmuştur. Fosfolipid bariyerini geçmek için molekülün kimyasal yapısı önemli olmakla beraber fenol çekirdeği ise biyolojik aktivite için gereklidir. Bileşiklerin konformasyonu fosfolipid bariyeri ile etkileşim ve biyolojik aktivite için önemlidir. Bileşik 4'ün, 2 ve 5'e göre daha iyi bir aktiviteye sahip olması fosfolipidlerle etkileşiminin daha iyi olması ile açıklanmaktadır (45).

Antiselülit özelliğe sahip sülfokarrabinoz bileşiklerinin tasarımının yapıldığı bir diğer çalışma ile şeker yapısı içeren kozmetiklerin klinik çalışmalarında, %3 sülfokarrabinoz içeren kozmetik aktif bileşenin bir aylık uygulaması sonucunda selülit görüntülerini azalttığı gösterilmiştir. Bu sonuç %3 kafein içeren ve üç ay süre ile kullanılan kozmetik üründen daha iyi sonuç vermiştir. Ayrıca kafein-sülfokarrabinoz kombinasyonu, kafein ile elde edilenden daha iyi sonuçlar vermiştir. Bu çalışmada Turbo-Frodo moleküler modelleme programı kullanılarak spermidin (Şekil 5A) ile çeşitli sülfatlanmış disakkaritler arasındaki potansiyel etkileşimler incelenmiştir. Bu amaçla protein bilgi bankasında yer alan kristallografi ve NMR verilerinden yararlanarak Turbo-Frodo programı ile üç boyutlu yapı, van der Waals yüzeyleri, moleküller arasındaki elektrostatik güçler görsel olarak program kullanıcılarına sunulmuştur. Bu moleküler modelleme çalışmalarıyla, disakkaritlerle en iyi konformasyonel benzerliği olan sülfokarrabinozun (Şekil 5B) saptanması ve de *in vivo* ve *in vitro* biyolojik etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçlar Turbo-Frodo moleküler modelleme

sonuçları ile *in vitro* sonuçların uyumlu olduğunu göstermiştir. Turbo-Frodo programından ve *in vitro* çalışmalardan elde edilen sonuçlar, sülfokarrabinozun spermidin'i hapsediği ve inaktive ettiğini, ayrıca da spermidin'in DNA'yı çökeltilmesini önleme kabiliyetine sahip olduğunu göstermiştir. Buna ilaveten sülfokarrabinoz analogu olan neokarrabinozun bu şekilde spermidin ve spermidin'i hapsedme ve inhibe etme kabiliyetine sahip olmadığı da gösterilmiştir (46). Şekil 5C, bir spermidin molekülünün bir sülfokarrabinoz moleküllü ile etkileştiği zaman, iki molekül arasında 4 hidrojen bağı oluştuğunu göstermektedir. Bunun yanında 1:3 oranında bir stokiyometri ile spermidin üç sülfokarrabinoz molekülünün tam olarak merkez noktasına hapsedilmektedir (Şekil 5D). Ayrıca bütün protonlanmış grupların sülfokarrabinoz ile elektrostatik etkileşimler meydana getirdiği saptanmıştır (46).

Tirozinaz inhibitörlerinin tanımlanması melazma gibi cilt hiperpigmentasyon bozukluklarının tedavisi yanında kozmetik beyazlatma etkileri için de önemlidir. Doğal olarak görülen kurşun bileşiklerinin kozmetik beyazlatıcı etkilerinin *in silico* tasarımı amacıyla cilt beyazlatmada genellikle kullanılan japon sarmaşığı [*Ampelopsis japonica* (Thunb.) Makino], dökmeyen lintera [*Lindera aggregata* (Sims) Kosterm], mabet ağacı [*Ginkgo biloba* L.] bitkileri ele alınmıştır. Bu bitkilerdeki beyazlatıcı aktif bileşenler büyük ölçüde bilinmemekte olup bunlarda yer alan 43 doğal bileşiğin tirozinaza bağlanma afiniteleri ile deriden permeasyon, cilt iritasyonu ve korozyonluk özellikleri: Surflex-Dock, QSAR-tabanlı Deri Geçirgenliği Katsayısı Programı (QSAR-based Dermal Permeability Coefficient Program-DERMWIN) ve Cilt İritasyon Korozyon Kuralları Tahmin Aracı (Skin Irritation Corrosion Rules Estimation Tool-SICRET) uyumlandırılmış Toxtree (karar ağacı uygulaması ile toksik tehlike tahmini) programı kullanılarak, modelleme simülasyonları ile tahminleri çalışılmıştır. Araştırılan üç bitkide bulunan dokuz bileşenin beyazlatmada altın standart olan arbutin ve kojik asitten daha ileri bağlanma enerjileri olduğu, ancak 40 adet bileşenin ise en az bir deri duyarlılaştırma özelliği gösterdiği ve çoğunun zayıf deriden geçirgenliğe sahip olduğu bulunmuştur. Araştırılan bileşenlerden linderagalakton c ve (+)-n-metillaurotetanin yüksek tirozinaz bağlanma, deriden iyi geçirgenlik ve deri duyarlılaştırma ile iritasyon için düşük potansiyel göstermeleri nedeniyle lokal formülasyonlar içinde, kullanım için en iyi aday oldukları bulunmuştur (13). Sıçanlarda fragrance (güzel koku) bileşenlerinin oral

akut toksisite ve sitotoksik aktivitesinin kantitatif yapı-etki ilişkilerinin modelleme çalışmaları yapılmıştır. Koku bileşenlerinin alerji, baş ağrısı gibi olumsuz etkilere neden olabileceği bilinmektedir. En küçük kareler regresyon temelli QSAR modeli kullanılarak bu bileşiklerin toksikolojik ve çevresel faktörlerinin karakterizasyonu için, farelerde Log₁/LD₅₀, NADH-oksidad'ın inhibisyonu ve mitokondriyal membranlara potansiyel etkileri hesaplanmıştır. Çalışmada terpen ve sinamik asit yapısında 79 koku bileşeni değerlendirilmiş, bileşiklerin farklı toksikolojik göstergelerinin (Log₁/LD₅₀, Log EC₅₀ ve Log EC₅₀, Mitokondriyal membranlara etki) sıçanlarda ölçülen değerlerinden yararlanarak geçerli QSAR modellerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Çoklu regresyon analizi ve sıradan kareler yöntemi uygulayan DRAGON yazılımı kullanılarak koku bileşenlerinin yapısına giren farklı kimyasal sınıftan örneğin esterler, alkoller, ketonlar, eterler ve aldehitler (linalol, sinamik asit, salisilik asit ve terpenler)'in toksikolojik değerlendirmelerinden elde edilen değerleri üzerinden yapı-toksisite değerlendirme çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen LD₅₀, NADH-oksidad'ın inhibisyon değerleri ve mitokondriyal membranlara potansiyel etki sonuçları, çalışılan 79 molekülden 30 tanesinin orta veya yüksek toksisite değerlerine sahip olduğunu göstermiştir. QSAR modelleri ayrıca bu bileşiklerin mitokondriyal NADH-oksidad ve mitokondriyal membran depolarizasyonu ile %80 ilişkide olduğunu göstermiştir. Farelerde oral akut toksisite ile ilişkisi olmasına rağmen, bileşiklerden 30 adedinin sıçanlarda daima toksik etkili olma ihtimali olduğunu göstermiştir (47).

Ulusal kozmetik mevzuatımızın paralel olarak düzenlenmekte olduğu Avrupa Birliği kozmetik mevzuatında 2009 yılında EC 1223/2009 Kozmetik Tüzüğü yayınlanmış ve Temmuz 2013 yılında yürürlüğe konulmuştur. Bu tüzük doğrultusunda, kozmetik amaçlı madde veya kozmetik ürün geliştirmede ya da bitmiş kozmetik ürünlerde, gerek etkinlik gerekse güvenilirlik amacıyla yapılacak testlerde deney hayvanlarının yerine alternatif testlerin geliştirilmesi ve kullanılması uyarınca, alternatif testlere yoğunlaşmış bu amaçla önemli alternatiflerden biri de bilgisayar modellerinin geliştirilmesi olmuştur. Bilgisayar destekli programlardan kozmetik aktif madde tasarımı için de yararlanılabilmekte ancak temel olarak bu programlar doğrudan kimyasal yapıdan hareketle bileşiklerin toksisitelelerini belirleme ve hedef organdaki kimyasalın konsantrasyonunu tahmin etmeye yönelik geliştirilmiştir. Bunlar

arasında en gelişmiş Avrupa Birliği projesi olan ve kozmetik ürünlerin güvenliliğinin değerlendirilmesinde hayvan testlerinin yerini alması hedeflenen QSAR temelli COSMOS programıdır. COSMOS hayvan modellerine gereksinim duyulmadan emniyetli bir şekilde kozmetik aktif maddelerinin test edilerek etkinliklerinin ve toksik etkilerinin belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir (48).

COSMOS projesinin kullanım alanları;

- Bilimsel makalelerden yeni toksikolojik verilerin toplanması için yeni kaynaklar yaratmak,
- Bilinen kozmetik aktif maddelerinin envanterini çıkarmak ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırmak,
- İnsanda tekrarlanan toksisite ile ilgili uç noktaları saptamak için toksikolojik ilgiyi kuran grafikler oluşturmak,
- Sınıflandırılanlardan yararlanarak yenilikçi stratejiler geliştirmek, belirlenen toksisiteler için çapraz okumalar ve gruplandırmalar yapmak ve eğer mümkünse zıt etkileşim (adverse) çıktılarını oluşturan yollarla ilgisini göstermek,
- *In vitro*, *in silico* modellerde kinetik ve proteine bağlanma modellerini oluşturmak ve insanda uzun süreli toksisite ve hedef organ konsantrasyonlarını tanımlayan diğer uygun verileri oluşturmak,
- Konstanz Bilgi Arayıcı (Konstanz Information Miner/KNIME) teknolojisi kullanılarak oluşturulan esnek ve adapte edilebilen *in silico* iş akışını oluşturmada açık modelleme yaklaşımlara ve kaynaklara ulaşmayı sağlamaktır (48).

SONUÇ

Günümüzde *in silico* yöntemlerin kullanılması ilaç etkin madde geliştirme çalışmalarında önemli yer tutmaktadır. Kozmetik aktif moleküllerin geliştirilmesi çalışmalarında azda olsa moleküler modelleme ve QSAR çalışmalarına rastlanılmaktadır. Bu çalışmalar daha çok mevcut aktif moleküllerin aktifliğinin nedenlerini araştırmak, toksikolojik profilleri hakkında bilgi edinmek ve bu moleküller üzerinden yapısal modifikasyonlarla daha aktif moleküllerin nasıl elde edileceğini araştırmak üzerine yapılmıştır. Bu alandaki çalışmaların bilimsel platforma kazandırılması kozmetik alanında daha verimli sonuçların alınmasına neden olacaktır. Bu doğrultuda bu derlemeyle, bu bilgiler bir araya getirilmiş ve kozmetik araştırmalara katkısı hakkında değerlendirmeler yapılmıştır. Böylelikle, bilim insanlarının ileride yapılacak çalışmalara yeni yaklaşımlar getirmelerine yardımcı olunacaktır.

KAYNAKLAR

- Kışlalıoğlu S. Kozmetoloji Bilimi. In: Yazan Y, ed. Kozmetik Bilimi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004. p. 3-9.
- Schneider G, Gohla S, Schreiber J, Kaden W, Schönrock U, Schmidt-Lewerkühne H, Kuschel A, Petsitis X, Pape W, Ippen H, Diembeck W. Skin Cosmetics. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2005. p. 24-219.
- Draleos ZD. Cosmetics, categories, and the future. *Dermatologic Therapy*. 2012; 25: 223-228.
- Bergişadi N, Erdem O, Çadırıcı E, Alğın Yapar E, Aktaş Y, Erdal MS, Demirel Özel A. Kozmetik Bileşenlerinin Güvenlilik Değerlendirmesinin Avrupa Düzeyinde Yürütülen Kritik Analizi. In: Kadioğlu Y, ed. Avrupa'da Kozmetiklerin Güvenlilik Değerlendirmesi. İstanbul: Cosming. Com Yayınları; 2014. p. 64-109.
- Alğın Yapar E, İnal Ö. Nanomaterial sand cosmetics. *J Fac Pharm İstanbul*. 2012;42(1):43-70.
- Kaymak Y, Tırnaksız F. Kozmetik ürünlere bağlı istenmeyen etkiler. *Dermatose*. 2007;6(1): 39-48.
- Hekimoğlu S. Deri yaşlanmasına karşı 21. yüzyılın gerçeği: Kozmesötikler. *Türkiye Klinikleri J Cosmetol*. 1998;1(1):37-42.
- Tırnaksız F. Kozmetik ürünlere kozmesötik olarak antioksidanların, peptit ve proteinlerin kullanımı ve önemi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2006; 2(17):6-18.
- Tarımcı N. Kozmetik ürün formülasyonlarında yeni alternatifler: Kozmesötik maddeler. *J Int Med Sci*. 2006; 2(17):1-5.
- Yazan Y. Cilt yaşlanması karşıtı dermakozmetik ürünlere gelecek jenerasyon. *J Med Sci*. 2008; 28:182-185.
- Özer Ö. Yüz bakımında kullanılan yaşlanma karşıtı kozmesötikler. *J Med Sci*. 2009; 29(5):40-43.
- Chasteen AL. Age and antiaging technique influence reactions to age concealment. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2011; 66:719-724.
- Fong P, Tong HH. In silico prediction of the cosmetic whitening effects of naturally occurring lead compounds. *Nat Prod Commun*. 2012; 7:1287-1294.
- Ankley GT, Bennett RS, Erickson RJ, Hoff DJ, Hornung MW, Johnson RD, Mount DR, Nichols JW, Russom CL, Schmieder PK, Serrano JA, Tietge JE, Villeneuve DL. Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ Toxicol Chem*. 2010; 29:730-741.
- Cronin MTD, Madden JC. In Silico Toxicology—An Introduction. In: Cronin MTD, Madden JC, eds. *In Silico Toxicology: Principles and Applications*. Cambridge: RSC Publishing. 2010. p. 1-10.
- Dimitrov S, Mekenyan O. An Introduction to Read-Across for the Prediction of the Effects of Chemicals. In: Cronin MTD, Madden JC, eds. *In Silico Toxicology: Principles and Applications*. Cambridge: RSC Publishing. 2010. p. 372-384.
- Cronin MTD, Bajot F, Enoch SJ, Madden JC, Roberts DW, Schwöbel J. The In Chemo-In Silico Interface: Challenges for integrating experimental and computational chemistry to identify toxicity. *ATLA* 2009; 37:513-521.
- Zhai H, Maibach HI. Skin antioxidants. *Cosm&Toilet*. 2002;117(8):28-32.
- Fox C. α-Lipoic acid and other topics. *Cosm&Toilet*. 2005;120(2):36-40.
- Lazarus MC, Baumann LS. The use of cosmeceutical moisturizers. *Dermatologic Therapy*. 2001;14(3):200-207.
- Weber SU, Saliou C, Packer L. Antioxidants. In: Barel AO ed. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. New York: Marcel Dekker, Inc. 2001. p.299-310.
- Secchi G. Role of protein in cosmetics. *Clinics in Dermatology*. 2008;26(4):321-325.
- Ruiz MA, Clares B, Morales ME, Cazalla, S, Gallardo V. Preparation and stability of cosmetic formulations with an anti-aging peptide. *J Cosmet Sci*. 2007;58(2):157-171.
- Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF, Sueki H, Telegan B, Johnson WC, Yu RJ, Van Scott EJ. Effects of alfa-hydroxy acids on photoaged skin: A pilot clinical, histologic and structural study. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:187-195.
- Moghimpour E. Hydroxy acids, the most widely used anti-aging agents. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*. 2012;7(1):9-10.
- Rheins LA. Generating and screening a library of novel cosmeceuticals. *Cosm&Toilet*. 2003;118(4):32-36.
- Schmid D, Zulli F. Topically applied soy isoflavones increase skin thickness. *Cosm&Toilet*. 2002;117(6):45-50.
- Alğın Yapar E, İnal Ö, Erdal MS. Design and in vivo evaluation of emulgel formulations including green tea extract and rose oil. *Acta Pharm*. 2013;63(4):531-543.
- Lupu MP. Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clin Dermatol*. 2001; 19:467-473.
- Svobodova A, Psotová J, Walterová D. Natural phenolics in the prevention of UV-induced skin damage. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2003;147(2):137-145.
- Rogers NE. Integrative management of hair loss and hair care. In: Norman RA, Shenefelt PD, Rupani RN, eds. *Integrative Dermatology*. New York: Oxford University Press, 2014. p.242-261.
- Jerry L, McCullough JL, Garcia RL, Reece B. Clinical study of safety and efficacy of using topical kinetin 0.1% (kinerase) to treat photo damaged skin. *J Cosmetol* 2003;4(2):80-84.
- Holk DEE, Ng JD. Facial skin rejuvenation. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2003;14(5):246-252.
- Partial Agreement Division in the Social and Public Health Field and Council of Europe. Active ingredients used in cosmetics: Safety survey. Strasbourg: Council of Europe Publishing; 2008. 6 p.
- Hyde KD, Bahkali AH, Moslem MA. Fungi an unusual source for cosmetics. *Fungal Diversity*. 2010;43(1):1-9.
- Khan IA, Abourashed EA. Leung's Encyclopedia of Common Natural Ingredients—Used in Food, Drugs and Cosmetics. 3rd Edition. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc. 2011. p.10-191.

37. Gleeson MP, Hersey A, Hannongbua S. In-silico ADME models: A general assessment of their utility in drug discovery applications. *Curr Top Med Chem*. 2011;3(4):358-381.
38. Ribechini E, Modugno F, Perez-Arategui J, Colombini MP. Discovering the composition of ancient cosmetics and remedies: Analytical techniques and materials. *Anal Bioanal Chem*. 2011;401:1727-1738.
39. Ölgen S. Comparison of some 3-(substituted-benzylidene)-1,3-dihydro-indolin derivatives as ligands of tyrosine kinase based on binding model studies and biological assay. *Archives Pharmacol Research*. 2006;29 (11):1006-1017.
40. Ölgen S, Gratz A, Kılıç Kurt Z, Jose J. Molecular modeling based approach and in vitro assay of N-substituted indole-2 and 3-carboxamide derivatives as human protein kinase CK2 inhibitors. *Acta Chimica Slovenica*. 2013;60:628-635.
41. Dincer S, Cetin KT, Onay-Besikci A, Ölgen S. Synthesis, biological evaluation and docking studies of new pyrrolo-[2,3-d] pyrimidine derivatives as Srcfamily-selective tyrosinekinase inhibitors. *J Enzym Inhib Med Chem*. 2013;28(5):1080-1087.
42. Martin YC. 3D QSAR: Current State, Scope and Limitations. In: Kubinyi H, Folkers G, Martin YC, eds. *3D QSAR in Drug Design*. Vol 3. New York: Kluwer Academic Publishers, 1998. 3 p.
43. Schlick T. Similarity and Diversity in Chemical Design. In: Antman SS, Marsden JE, Sirovich L, eds. *Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide*. 2nd ed. New York: Springer; 2010. p. 523-551.
44. Pichert A, Samsonov SA, Theisgen S, Thomas L, Baumann L, Schiller J, Beck-Sickinger AG, Huster D, Pisabarro MT. Characterization of the interaction of interleukin-8 with hyaluronan, chondroitin sulfate, dermatan sulfate and their sulfated derivatives by spectroscopy and molecular modeling. *Glycobiology* 2012; 22(1):134-145.
45. Anselmi C, Centini M, Ricci M, Buonocore A, Granata P, Tsuno T, Facino, RM. Analytical characterization of a ferulic acid/gamma-cyclodextrin inclusion complex. *J Pharm Biomed Anal*. 2006;40:875-881.
46. Vogelgesang B, Bonnet I, Godard N, Sohm B, Perrier E. In vitro and in vivo efficacy of sulfo-carrabiose, a sugar-based cosmetic ingredient with anti-cellulite properties. *Int J Cosmet Sci*. 2011;33:120-125.
47. Papa E, Luini M, Gramatica P. Quantitative structure-activity relationship modelling of oral acute toxicity and cytotoxic activity of fragrance materials in rodents. *SAR QSAR Environ Res*. 2009;20(7-8):767-779.
48. COSMOS. Integrated In Silico Models for the Prediction of Human Repeated Dose Toxicity of COSmetics to Optimise Safety. European Union Online Resources. Erişim adresi ve son erişim tarihi: <http://www.cosmostox.eu/> 23.05.2014.