

# Kozmetiklerde Kullanılan Biyoteknolojik Etkin ve Yardımcı Maddeler

## Biotechnological Active Ingredients and Excipients Used in Cosmetics

Sena İSTANBULLUOĞLU  
Selin Seda TİMUR  
R. Neslihan GÜRSOY

<sup>1</sup>Hacettepe University, Faculty of Pharmacy,  
Subdepartment of Cosmetology, Sıhhiye,  
Ankara, Turkey

### Corresponding author:

R. Neslihan Gürsoy  
Hacettepe University, Faculty of Pharmacy,  
Subdepartment of Cosmetology, Sıhhiye,  
Ankara, Turkey  
e-mail: ngursoy@hacettepe.edu.tr  
Tel: 0312 305 12 41

### ÖZET

Kozmetikler, kişisel bakım endüstrisinin en hızlı büyüyen segmentlerinden biri olup, yaşlanma karşıtı, hiperpigmentasyon karşıtı, nemlendirici, güneşten koruyucu ürünler ve parfümler dahil olmak üzere, cilt, vücut ve saç için geniş kullanım alanları olan preparatları içine almaktadır. Biyoteknolojinin, kozmetik formülasyonlardaki rolü giderek artan oranda devam etmektedir. Son yıllardaki biyoteknolojik gelişmeler, kozmetik formülasyonlarda önemli rol oynayan bir dizi ham maddenin üretilmesi için daha etkili ve verimli yöntemler geliştirilmesine yardımcı olmuştur. Rekombinant proteinler, büyüme faktörleri ve sitokinler bir ilaç geliştirme stratejisinin bileşenleri gibi görünse de her biri biyoteknoloji şirketleri tarafından toplumun genç ve güzel görünme arzusunu yerine getirmek için yatırım yapılan bir yaklaşımı temsil etmektedir. Bu derlemede; biyoteknolojik yöntemlerle üretilmiş, kozmetik kullanıma uygun çeşitli fonksiyonlara sahip etkin maddelerin yer aldığı ticari preparatlar formülasyon tasarımlarıyla ve kullanım amaçlarıyla beraber sunulmuş olup, makalenin bu alanda bir rehber oluşturması hedeflenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kozmetikler, kozmesötikler, biyoteknoloji, peptitler, rekombinant DNA

### ABSTRACT

Cosmetics are one of the fastest growing segments of the personal care industry and include anti-aging, anti-hyperpigmentation, moisturizing, sunscreen and perfume products for skin, body and hair. The role of biotechnology in cosmetic formulations continues increasingly. Biotechnological advances in recent years has helped to develop more efficient methods for the production of a number of raw materials that play an important role in cosmetic formulations. Although recombinant proteins, growth factors, and cytokines may appear to be components of a drug development strategy, they all represent an approach that has been invested by biotechnology companies to fulfill the young and beautiful desire of society. The aim of this review is to create a guide by presenting the commercial preparations containing active substances, which are produced by biotechnological methods, with their various functions suitable for cosmetic purposes, formulation designs and intended uses.

**Keywords:** Cosmetics, cosmeceuticals, biotechnology, peptides, recombinant DNA

## 1.Giriş

Günümüzde birçok birey, kendisi için uygun formülasyona sahip kozmetik ürünler seçmek ve uygulamak için önemli miktarda zaman ve para ayırmakta; kozmetik endüstrisi bu şekilde büyümeye devam etmektedir. Bu nedenle, kozmetik araştırma ve geliştirme grupları, endüstri, tüketici ve mevzuat ihtiyaçlarının üstesinden gelebilmek için biyoteknoloji ve bitki hücre kültürü teknolojisi gibi yöntemlerle üretilebilecek yeni ürün fikirleri arayışındadır. İnsan veya hayvan kaynaklı ürünlerin kozmetiklerde kullanımı sakıncalı ve yasak olduğundan, seçilecek kozmetik etkin maddelerin kaynakları, genetik olarak değiştirilmiş bitkiler, bakteriler ve sentetik kaynaklarla sınırlıdır. En fazla bakteriler, mayalar, mikroalgler gibi mikroorganizmalardan elde edilen maddeler kullanılmaktadır. İleri teknolojiye sahip kozmetik ürünlerin geliştirilmesinde, biyoteknoloji kaynaklı ürünlerin elde edilmesi, bireye özel cilt bakımının geliştirilmesi için gen profillemesi, kök hücre kaynaklı ürünlerin elde edilmesi, yaşlanan dokuları yenilemek için kullanılan tedaviler ve kozmetik amaçlı hücre ve doku mühendisliğini içeren araştırmalar gündemdedir [1].

Biyoteknolojinin, kozmetik formülasyonlardaki önemi giderek artan oranda devam etmektedir. Son yıllarda biyoteknolojinin geliştirilmesi, kozmetik formülasyonlarda önemli rol oynayan bir dizi ham maddenin üretilmesi ve çoğaltılması için daha etkili ve verimli araçlar yaratılmasına yardımcı olmuştur. Maya ve alglerden elde edilen önemli aktif bileşenler, ileri bir biyofermantasyon süreciyle biyoteknolojik olarak üretilmekte ve kozmetik formülasyonlarda yer almaktadır [2].

23/05/2005 tarihli ve 25823 sayılı Resmî Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Kozmetik Yönetmeliği'ne göre; kozmetik ürün, insan vücudunun dış kısımlarına, epiderma, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlarına veya dişler ile ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış, tek veya temel amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek, görünümünü değiştirmek, bunları korumak, iyi bir durumda tutmak veya vücut kokularını düzeltmek olan bütün madde veya karışımları ifade etmektedir.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) tanımına göre; kozmetikler, vücudun veya vücudun herhangi bir bölümünün temizlenmesi, güzelleştirilmesi, cazip hale getirilip değişik bir görünüm kazanmasını sağlayan preparatlardır [3].

Kozmetikler, cildin güzelliğini arttırmak veya cildin görünümünü iyileştirmek için kullanılan ajanlar olarak görülmekte ve bu ürünlerin satışından ve pazarlanmasından önce güvenilirliğinin ve etkililiğinin sunulması gerekmektedir. Buna karşılık ilaçlar, hastalıkların tedavisi veya önlenmesini hedeflemekte, satış ve pazarlamasının ilerleyebilmesi için güvenilirlik ve etkililiğinin sağlanması gerekmektedir [4].

“Kozmesötik” terimi ise “kozmetik ve farmasötik” kelimelerinden türetilmiş olup, bu iki kategori arasında yer alan cilt bakım ürünlerini tarif etmeyi amaçlamaktadır. Kozmesötikler, insan vücudunun görünümünü koruyan ya da iyileştiren, yaşlanma karşıtı, nemlendirici gibi özelliklere sahip ilaç benzeri etkin maddeler içeren kozmetik ürünlerdir. Bu terim, ilk kez Kligman tarafından kullanılmıştır [5].

Hasar görmüş veya yaşlanmış bir cildin görünümünün iyileştirilmesi, kozmesötiklerin kozmetik ve tıp alanlarını buluşturan en önemli fonksiyonlarından biridir [6].

Kozmesötik, aktif kozmetik, dermakozmetik, dermafarmasötik kavramları eş anlamlı ifadeler olup, yasal açıdan “kozmetik” olarak kabul edilen sınır ürünlerdir. Kozmesötikler, FDA tarafından sınıflandırılmamıştır ancak bu terim, hekimler ve cilt bakım uzmanları tarafından kullanılmaktadır [7, 8].

Kozmetiklerin kozmesötiklerden ayrılan en önemli özelliği uygulama bölgesinin yapı ve fonksiyonlarını değiştirmemesi, diğer bir ifade ile etkisinin yüzeysel olmasıdır. Kozmesötik ürünler, derinin ve deriye bağlı oluşumların yapısını ve fonksiyonlarını, belli bir dereceye kadar fizyolojik etki yolu ile, olumlu yönde değiştirerek kozmetik etki göstermektedir [9].

Kozmetik olarak da kabul edilen bu ürünler, cildin yapısını veya işlevini etkilemekte ve böylece ilaca benzer etkilere sahip olmakla birlikte yalnızca görünümü iyileştirmeyi vaad eden ürünler olarak pazarlanmaktadır [10]. Bu nedenle bu ürünler için tıbbi uygulama ve hastalıklı cilt üzerinde iyileştirici eylem iddia edilmemelidir [11]. Örneğin, bir ilaç, «kolajen üretimini uyararak kırışıklıkları azaltan» bir ürün olarak pazarlanabilirken, potansiyel olarak aynı etki mekanizmasına ve klinik etkilere sahip olabilecek bir kozmetik, «kırışıklıkların görünümünü azaltan» bir ürün olarak pazarlanabilmektedir [10].

Kozmesötikler, vitaminler, fitokimyasallar, enzimler, antioksidanlar ve esansiyel yağlar gibi etkin maddeler içerirler. Kozmesötiklerin cildin işleyişini

geliştirme kabiliyeti, etkin maddenin bütünlüğünü koruyabilen ve biyolojik olarak aktif formunu hedef bölgeye ulaştırılan krem, losyon ve benzeri bir taşıyıcı içerisinde uygun miktarlarda formüle edilmesine bağlıdır [12, 13]. Kozmesötikler, kişisel bakım endüstrisinin en hızlı büyüyen segmenti olup, hiperpigmentasyon, yaşlanma ve kırışıklık karşıtı ürünler dahil olmak üzere, cilt, vücut ve saç için geniş perspektifteki ürünleri kapsamaktadır [7]. En çok kullanılan kozmesötik ürünler arasında, kırışıklık oluşumunu azaltanlar, yaşlanma karşıtı ürünler, cilt beyazlatıcılar, antioksidanlar ve hücre yenileyiciler yer almaktadır [14].

## 2.Kozmetiklerde Kullanılan Biyoteknolojik Etkin/Yardımcı Maddeler ve Bu Maddelerin Elde Edildiği Organizmalar

### 2.1 Peptitler ve Proteinler

Peptitler, kısa amino asit zincirleridir. Bazıları insan vücudunda doğal olarak bulunur ve savunma, bağışıklık, büyüme, homeostaz ve üreme dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde özellikle sinyal molekülleri veya düzenleyici moleküller olarak çeşitli biyolojik roller oynamaktadırlar. Diğer yandan, biyomimetik peptitler, fizyolojik peptitlere (10 ile 15 amino asit arasında değişen bir diziyeye sahip oligopeptitler) özdeş bir amino asit dizisine sahip olan, fakat biyoteknolojik olarak sentezlenen bileşiklerdir. Büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkisini, reseptörleri ile etkileşerek taklit edip yaşlanmanın yavaşlaması gibi klinik etkilere neden olurlar. Biyomimetik peptitlerin örnekleri arasında asetil dekapeptit-3 (Rejulin), oligopeptit-24 (CG-EGP3), oligopeptit-34 (CG-TGP2) ve oligopeptit-72 (Boostrin) yer almaktadır.

Genellikle “yaşamın yapı taşları” olarak adlandırılan amino asitler, peptit ve proteinler hem beslenme hem de sağlık alanında uzun süredir önemli rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra kozmetik alanında da oldukça geniş kullanımı vardır [15].

Kozmesötiklerin formülasyonunda yer alan peptit ve proteinler, kozmetik pazarındaki en popüler bileşenlerdir. Bu bileşenler, cildin yaşlanma belirtilerinin azaltılmasında kullanılan kolajen ve saç bakımı formülasyonlarında yer alan keratin gibi daha yüksek ağırlıklı protein yapılarından, aminoasitlerin daha

küçük oligomer zincirlerine dönüştürülerek onarım fonksiyonu göstermektedirler [16]. Yeni kullanımlar ve artan amino asit pazarlarıyla, amino asit üretim teknolojisi 20. yüzyılın ikinci yarısında büyük ilerleme kaydetmiş, moleküllerin ekstraksiyonu, izolasyonu, karakterizasyonu ve sentezini amaçlayan tekniklerin yanı sıra, biyoteknoloji üretim yöntemleri geliştirilmiş ve sürekli olarak iyileştirilmiştir. Son birkaç yılda dikkate değer biyolojik aktiviteye sahip çeşitli peptitler sentezlenmiştir. Bu peptitler kozmetiklerde, terapötiklerde, immünojenlerde ve gıda bilimlerine kadar çeşitli alanlarda kullanılabilmektedir [17].

Biyomimetik, biyoaktif ya da topikal peptitler olarak adlandırılan sentetik bileşikler, ciltten geçirgenliği, kararlılığı, çözünürlüğü ve hücre reseptörleri ile daha iyi etkileşimi arttırmak gibi halihazırda var olan fizyolojik işlevleri geliştiren modifiye amino asit zincirlerinden oluşmaktadır. Ayrıca, bazı doğal fizyolojik süreçler, belirli peptitler ve protein kısımlarında bulunan spesifik amino asit dizileri ile etkileşime girerek özel olarak uyarılmakta ve modüle edilmektedir. Böylece, teknolojik bağlamda biyoaktif peptitler, farklı cilt koşullarında klinik uygulamalara sahip kozmetikler olarak giderek daha umut verici hale gelmektedir. Bu sentetik bileşikler, yaşlanma, hiperpigmentasyon, yağlanma, kırışıklık gibi çeşitli cilt hasarlarının iyileştirilmesi için formüle edilip topikal yolla kullanılmaktadır. Ayrıca kolajen ve elastin sentezini uyarmakta, yara iyileşmesini hızlandırmakta, fibroblast proliferasyonunu arttırmakta ve büyüme faktörleri veya sıkılaştırıcı ajanlar gibi davranabilmektedirler. Biyoaktif peptitler, etki mekanizmalarına göre *sinial*, *taşıyıcı* ve *nörotransmitter inhibitör peptitler* olarak sınıflandırılabilirler [18].

#### 2.1.1 Sinial Peptitleri

Yaşlanmayı önlemeye yönelik ürünlerde büyük ölçüde aktif bileşikler olarak kullanılan sinial peptitleri, deri fibroblastlarını uyarabilen ve kolajen ve elastik liflerin üretimini arttıran bir peptit sınıfıdır. Hücre büyümesi ve göçünden sorumlu ana faktör olan protein kinaz C'yi aktive ettikleri için büyüme faktörleri olarak da davranabilmektedirler. Bu uyarı, ticari adı palmitoyl oligopeptite® olan valin-glisin-valin-alanin-prolin-glisin (VGVAPG) dizisinde olduğu gibi, sitoplazmik fibroblast reseptörlerine bağlanan elastin kaynaklı peptidin amino asitleri belirli bir düzende hizalandığı zaman ortaya çıkmaktadır. Bir sin-

yal peptidi olan Heptapeptit Asetil-DEETGEF-OH (Perfection Peptide P7TM), Nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktöre (Nrf2) bağımlı antioksidan enzimleri uyarıp, hücre DNA'sını koruyarak etki etmektedir. Bu heptapeptit, serbest radikal süpürücü olan transkripsiyon faktörü Nrf2 üzerine doğrudan etkileyen baskı faktörü Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)'in kompetitif inhibitörüdür [18] (27).

Yapılan bir çalışmada, shea yağı içerisinde dağılmış çok az miktarda peptit (% 0.0014) içeren su / yağ emülsiyonları nanoteknoloji yardımıyla geliştirilmiştir. Çalışmada, Langerhans hücreleri iki saat boyunca ultraviyole (UV) radyasyona maruz bırakılmıştır. Maruziyetten sonra hücreler boyut olarak küçülmüş ve plasebo ile tedavi edilen deneklerin cildinde daha fazla hücrede "güneş yanığı" etkisi gözlenmiştir. Heptapeptit içeren formülasyonun kullanıldığı deneklerde, plasebo ile karşılaştırıldığında deneklerin cilt hücrelerinin tükenmesi % 6 oranında, etkilenen hücrelerin DNA hasarı % 20 oranında azalmıştır [19].

Bir başka sinyal peptidi olan Oligopeptit-68 (WHI-TE™, Arg-Asp-Gly-Gln-Ile-Leu-Ser-Thr-Trp-Tyr dizisi) kozmetikte, melazmadan etkilenen ciltlerde kullanılan beyazlatıcı bir maddedir. % 1.0- 2.5'lik konsantrasyonlarda kullanıldığında hücreler üzerinde etkisini göstermektedir (18).

### 2.1.2 Taşıyıcı Peptidler

Taşıyıcı peptidler, bakır ve manganez gibi oligoelementlerin deriye taşınması ve epitelyal hücreler tarafından alınması gibi taşıma ve stabilize etme işlemlerinden sorumludur. Bakır, bu gibi peptidler tarafından taşınabilen, kolajen sentezi, melanogenez ve süperoksit dismutasyonu (antioksidan etki) için gerekli olan lizil oksidaz, tirozinaz ve süperoksit dismutaz gibi enzimler için bir kofaktör olmanın yanı sıra, yara iyileşmesinde rol oynayan metallere biridir. Ayrıca, bu peptidler anahtar enzim hareketlerini uyarmaktadır. Örneğin, tripeptit-bakır kompleksi, glisil-L-histidil-L-lisin-Cu<sup>2+</sup> (bakır peptidi GHK-Cu veya bakır tripeptit 1), sadece bakır taşımakla kalmayıp aynı zamanda hücre dışı matrisin temel bileşenlerini parçalamaktan sorumlu enzimler olan metalloproteinazların doku seviyelerini de artırmaktadır [20, 21].

Yapılan bir çalışmada, 50 ila 59 yaş arasındaki 71 gönüllüde 12 hafta boyunca GHK-Cu içeren yüz kremleri uygulanmış ve sonuçlar yaşlanmanın etkilerinin

gözle görülür bir şekilde azaldığını göstermiştir. Aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir başka çalışmada, benzer deney koşulları kullanılarak, formülasyon göz çevresinde test edilmiştir. Her iki çalışmada da GHK-Cu içeren kremin cildin elastikiyetini ve sıkılığını artırdığı, ayrıca ince çizgileri ve derin kırışıklıkları azalttığı gösterilmiştir [21].

### 2.1.3 Nörotransmitter İnhibitör Peptidler

Asetil Hekzapeptit-3 (Argireline®), Asetil Tripeptit-30 Citrulline ve Pentapeptit-18 (Vanistryl®) gibi nörotransmitter inhibitör peptidler, yüz kaslarının istemsiz hareketleri sonucu kırışıklıkların oluşması üzerindeki zayıflatıcı etkileri nedeniyle, yaşlanma karşıtı kozmetiklerde kullanılmaktadır. Bu peptidler nörosekresyonu spesifik olarak inhibe etmekte ve dolayısıyla nörotransmitter inhibitör peptidler olarak adlandırılmaktadır [22, 23].

Bununla birlikte, palmitoik asit kullanılarak sentezlenen palmitoil oligopeptit, palmitoil pentapeptit-4 ve palmitoil tetrapeptit-7 gibi peptidler çalışmalarda sıklıkla yer almakta ve bu tür çalışmalar genellikle kırışıklık azaltılması, yaşlanma karşıtı etki üzerinde odaklanmaktadır. PharmaSpecial®, Galena®, Biotec®, Lipotec® ve Silab® gibi birçok şirket, sinyal peptitleri ve nörotransmitter inhibitör peptidlere odaklanarak, teknolojik olarak yenilikçi biyoaktif peptidlere yatırım yapmaktadır. Biyoaktif peptidler, tüm ilaç şirketlerinin satışlarının %10'unu oluşturmaktadır. Formülasyonlarında biyoaktif peptit içeren herhangi bir kozmetik ürün, ticarileştirilmesine izin vermek için etkililik ve güvenilirlik testlerine tabi tutulmalıdır (27).

Mikroalgler, doğal ürün kaynağıdır ve son zamanlarda biyoteknolojik uygulamalar için üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Mikroalg ekstreleri esas olarak antioksidan etkili ve yaşlanma karşıtı krem, nemlendiriciler, yatıştırıcılar, yumuşatıcılar gibi kozmetik ve cilt bakım ürünlerinin formülasyonunda kullanılmaktadır [13].

Codif's Dermochlorell™, elastaz ve kolajenaz inhibisyonu ve kolajen sentezini destekleyen *Chlorella* mikroalglerinden elde edilen bir protein ekstratıdır [24]. *Chlorella*'dan elde edilen ekstrakt, büyüme faktörleri, antioksidanlar dahil olmak üzere biyolojik olarak aktif bileşikler içermektedir [13].

Doğal kökenli Actimatrix™, mantarlardan elde edilen proteaz türevi bir peptit kombinasyonudur. *Len-*

*tinus edodes* (Şitaki mantarı) ekstresi, *Rhizomucor miehei* (mucor miehei mantarı) ekstresi ve bütilen glkol bileşimindedir. *Lentinus edodes* ekstresi cilt düzenleyici olarak bilinmektedir [25].

*Phycoerythrin*, kırmızı alglerde bulunan, protein yapısında, yardımcı fotosentetik bir pigmenttir. *Porphyridium cruentum* gibi deniz yosunlarında bulunan B-Phycoerythrin (B-PE) spektral özellikleri nedeniyle gıda, kozmetik ve ilaçlarda doğal renklendirici olarak kullanılabilir. Kırmızı ve mavi-yeşil alglerden izole edilen doğal renklendiriciler, göz farları gibi kozmetik ürünlerdeki formülasyonlar için uygundur. Kozmetikte pembe ve mor renkler, çeşitli kırmızı mikroalglerden elde edilen doğal renklendiricilerle formüle edilmiştir [13].

Tablo 1’ de çeşitli peptit ve proteinlerin kozmetik ürünlerde kullanım amaçları özetlenmiştir.

## 2.2 ENZİMLER

Biyoteknolojideki ilerlemeler, yeni faaliyetler gösteren farklı türlerdeki enzimlerin, endüstriyel amaçlarla kullanımının artışı sağlamaktadır. Günümüzde

biyoteknolojide en sık kullanılan enzimler, moleküllerin parçalanmasını katalize eden lipazlardır [26]. Lipazlar, çok yönlü bir bakteriyel hücre dışı enzim grubunu temsil etmekte ve bu nedenle gelecekteki araştırmalar için etkileyici bir alan sunmaktadır [27].

*Unichem International* (İspanya), nemlendirici cilt bakım kremleri, güneş kremleri, banyo yağları, vb. kişisel bakım ürünlerinin formülasyonlarında yer almak üzere; biyokatalizör olarak immobilize edilmiş *Rhizomucor miehei*’den elde edilen lipazı kullanılarak izopropil miristat, izopropil palmitat ve 2-etilheksilpalmitat üretimine başlamıştır. Bu üretim yöntemi, konvansiyonel yöntemlerden daha maliyetli olsa da son ürünün kalitesi artmaktadır. Araştırmacılar, lipazların yapı-fonksiyon ilişkilerinin anlaşılmasının, biyoteknolojik uygulamalar için düşük sıcaklıklarda aktif olan yeni lipazların uyarlanmasını sağlayacağını düşünmektedir [27].

Derin denizlerden izole edilen deniz bakterileri, yüksek sıcaklıkta UV hasarının neden olduğu serbest radikallerin ortadan kaldırılma reaksiyonlarını katalizlemek için özel enzimler üretmektedirler. Bu özel enzimler, ekstrem koşullarda dayanıklı *Thermus thermophilus*’dan izole edilmiştir ve Sederma, Inc.

**Tablo 1.** Kozmetik ürünlerde yer alan bazı peptit ve proteinlerin kullanım amaçları.

Peptit/Protein Adı	Fonksiyonu	Referans
Asetil dekapeptit-3 (Rejulin)		
Oligopeptit-24 (CG-EGP <sup>3</sup> )	Hiperpigmentasyon, cilt yağlanması, yaşlanma ve kırışıklık karşıtı etki gösterir.	(18)
Oligopeptit-72 (Boostrin)		
Heptapeptit Asetil-DEETGEF-OH (Perfection Peptide P7TM).	Antioksidan enzimleri uyarıp, hücre DNA’sını korur.	(18)
Oligopeptit-68 (WHITE™)	Melazmalı ciltlerde beyazlatıcı etki gösterir.	(18)
Acetyl Hexapeptide-3 (Argireline®)		
Acetyl Tripeptide-30 Citrulline	Yüz kaslarının istemsiz hareketleri sonucu kırışıklıkların oluşmasını engelleyerek anti-aging etki gösterir.	[23]
Pentapeptide-18 (Vanistryl®)		
Actimatrix™	Cilt düzenleyici etkilidir.	[25]
Codif’s Dermochlorell™	Elastaz ve kolajenaz inhibisyonu yapar ve kolajen sentezini destekler.	[24]

(Fransa) ve California Tan, Inc (ABD) tarafından UV radyasyonu ve ısıya maruz kalan hasarlı cildin tedavisinde etkili olan, cilt koruması sağlayan ticari ürünler geliştirmek için kullanılmaktadır [13].

### 2.3 Vitaminler

Kozmetikte yaşlanma karşıtı, antioksidan, cilt beyazlatıcı özellikleri nedeniyle ve topikal ilaçların formülasyonlarında akne tedavisinde kullanılmak üzere sıklıkla yer alan retinoidler (A vitamini ve türevleri), ticari olarak oldukça önemlidir. Retinolün en yaygın modifikasyonu, kararlı, hafif tahriş edici özelliği olan ve %0.1 ile %1 arasındaki konsantrasyonlarda hassasiyet oluşturmayan retinil palmitattır. *Candida sp.*'den elde edilen lipaz B (CALB) ve *Pseudomonas fluorescens*'ten modifiye edilmiş bir lipaz kullanılarak palmitik asidin esterleştirilmesiyle sentezlenmiştir [28]. Suda çözünür retinol türevlerinin hazırlanması için immobilize (sabit) lipazlar kullanılmakta, saç şekillendirici preparatlarda da yine lipazlar yer almaktadır [26].

Lipitte çözünen bir bileşik olan tokoferol, cilt koruması için etkili bir bileşendir. Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol) yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir. Doğada  $\alpha$ -tokoferol sadece fotosentetik organizmalar tarafından üretilir ve hücredeki ana işlevi, membranları UV ışınlarına veya oksidatif hasara karşı korumaktır [13]. Bu yüksek antioksidan özellik sebebiyle dolaylı olarak yaşlanma karşıtı aktiviteye sahiptir. UVB ile indüklenen lipid peroksidasyonunu inhibe etmekte ve cilt iyileştirici özellikleri, cilt bariyeri fonksiyonu üzerinde faydalı etki göstermektedir. Bununla birlikte, ışık ve oksijen tarafından kolayca stabilitesi bozulabilir. Vitamin E süksinat, % 94 CALB ve *C. rugosa*'dan orta verimle elde edilmiş lipaz tarafından sentezlenmiştir [28].

CALB tarafından daha düşük verimlerde (% 25.2) sentezlenen yeni vitamin E ferulat, insan melanom hücrelerinde melanogenezi inhibe ederek, cilt beyazlatıcı ajan olarak kullanımıyla ilgi çekmektedir [28].

### 2.4 Polisakkaritler

Hyaluronik asit (HA), çok çeşitli farmasötik, medikal ve kozmetik uygulamalara sahip doğal bir polisakkarittir [29]. Ekstraselüler matriksin ana bileşeni olan HA, deri, göz, bağ dokusu ve sinovyal sıvı gibi çeşitli insan dokularında bulunmaktadır. Yüksek an-

yonik özellikleri nedeniyle HA'nın, suyun varlığında şişerek cilde yapısal destek sağlayabileceği bilinmektedir. Yaşlanmayla birlikte ciltte HA ve kolajen üretimi azalmakta, cilt viskoelastik özelliklerini kaybetmeye başlamakta ve buna bağlı olarak kırışıklıklar meydana gelmektedir. HA, doldurucu özelliği nedeniyle, yaşlılık belirtilerini önlemeye yardımcı olmaktadır. Buna ek olarak, HA'nın kolajen üretimini arttırdığı ve fibroblast morfolojisini de etkilediği gösterilmiştir [30].

Biyolojik uygulamaları nedeniyle, HA'nın çok saf ve viral ajanlardan arındırılmış olarak üretilmesi gerekmektedir. Mikrobiyal üretim, hayvan dokularından ekstraksiyona kıyasla tercih edilen bir yöntem olup, bunun için esas olarak hücre duvarının etrafında koruyucu bir kapsül olarak HA üreten *Streptococcus zooepidemicus* kullanılmaktadır [29].

*Laminaria digitata* ekstraktından hazırlanan, Phycosaccharides AC® (CODIF, Fransa) ticari ismiyle bilinen sıvı formdaki ürünün deriye iyi nüfuz ettiği bilinmektedir. Bu ürün, aşırı sebum üretimi, bakteriyel lekeler, akne lezyonları, enflamasyon ve skarlaşma gibi tüm kutanöz akne ile ilgili rahatsızlıkları, sebositlerde lipitlerin sentezini ve birikimini engelleyerek, sebum üretimini düzenlemek suretiyle tedavi eden bir biyoteknoloji ürünüdür [31].

Fucoidan, başta *Laminaria japonica*, *Fucus vesiculosus*, *Undaria pinnatifida*, *Cladosiphon okamuranus* ve *Hizikia fusiforme* gibi çeşitli kahverengi alglerde bulunan sülfatlanmış bir polisakkarit olup, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, bu etkin maddenin topikal uygulamasının cilt koruyucu, antioksidan ve yaşlanma karşıtı aktiviteye sahip olduğunu öne sürmektedir. Fucoidan, şu anda yeni kozmetik formülasyonlarının geliştirilmesinde kullanılmak üzere popüler ve doğal bir madde olarak ortaya çıkmaktadır. Cilt bakım ürünlerinde genellikle hidrolize edilmiş hali kullanılmaktadır.

*Rhodophyceae* familyasına ait çeşitli kırmızı alglerden elde edilen karagenanlar, sülfatlanmış lineer polisakkaritlerdir ve krem, losyon, sprey, köpük gibi çeşitli kozmetik ve cilt bakım ürünü formülasyonlarında özellikle viskoziteyi artırma amacıyla yer almaktadırlar.

D-glukoz, D-mannoz, D-galaktoz ve D-glukuronik asit gibi alglerden ekstrakte edilen polisakkaritler, yüksek jelleşme, bağlanma ve viskozite artırıcı özellikleri nedeniyle kozmetik formüllerde eksipyan olarak kullanılmıştır [13].

*Pterocladia*, *Pteroclatiella* ve *Gelidium* kırmızı alglerinden yüksek kalitede elde edilen agar, düz zincirli bir polisakkarit olup kozmetik ürünlerinde viskoziteyi artırıcı ve yumuşatıcı olarak kullanılabilir [13].

Tablo 2’ de çeşitli polisakkaritlerin kozmetik fonksiyonları özetlenmiştir.

## 2.5 Biyosümfaktanlar

Biyosümfaktanlar, aynı zamanda mikrobiyal sümfaktanlar olarak da isimlendirilmekte olup, maya, mantar veya bakteri gibi mikroorganizmalar tarafından üretilen yüzey aktif bileşiklerdir. Kozmetik endüstrisi de dahil olmak üzere farklı alanlarda halihazırda kullanılmakta olan bir biyomolekül sınıfıdır [32]. Düşük moleküler ağırlıklı biyosümfaktanlar glikolipitler, lipopeptitler, lipoproteinler, yağ asitleri ve fosfolipitler; yüksek moleküler ağırlıklı biyosümfaktanlar polimerik biyosümfaktanlardır. Glikolipitler, en çok çalışılan mikrobiyal sümfaktanlardır ve bunlar arasında ramnolipidler, trehalolipidler, sophorolipidler ve mannozileritritol lipidleri (MEL) sıralanabilir [33].

Ramnolipitler *Pseudomonas* suşları tarafından (örneğin, *P. aeruginosa*) [34]; sophorolipitler *Candida* türleri tarafından (örneğin, *C. bombicola*) [35]; trehalolipidler, *Rhodococcus* suşlarından (örn., *R. erithopolis*) elde edilebilirken [36], MEL, *Pseudozyma* mayaları tarafından sentezlenebilmektedir [37]. Biyosümfaktanlar, çevre dostu ve biyoyumlu olmaları sebebiyle sentetik sümfaktanlara göre daha avantajlı olup, kozmetik formülasyonlarda yer almaktadır [38].

Biyosümfaktanların formülasyona katılmasıyla, mikroemülsiyon formunda kozmetik ürünler oluştuğu rapor edilmiştir. Örneğin *Pseudozyma* spp.’den elde edilen yüzey aktif madde MEL’in stabil su / yağ mikroemülsiyonları oluşturduğu bildirilmiştir [39].

Sümfaktan etkinin ötesinde, kozmetik formülasyon-

lardaki aktif ürünlerin taşıyıcıları olarak biyosümfaktanların kapasitesi, bileşiklerin yağa afinitesine bağlı olarak, cilt hücrelerinin lipit çift tabakasından difüzyon hızı ile ölçülebilir. Biyosümfaktanların, bir kozmetik ürünün aktif bileşenlerinin cilt geçirgenliğinin artmasına yardımcı olmak için formülasyonlarda faydalı olacağı bilinmektedir [40]. Kozmetikte geleneksel olarak kullanılan çoğu ticari yüzey aktif madde polietilen glikol esterleridir [41].

Suda çözünürlüğü yüksek olan biyosümfaktanlar, Y/S emülsiyonları için ideal stabilizatörlerdir. Yağdaki stabilitesi yüksek olan sümfaktanlar ise S/Y emülsiyonları için en iyi stabilizatörlerdir. HLB değerine bağlı olarak, bir biyosümfaktan dermatolojik uygulamalarda ıslatıcı, köpük önleyici madde ve emülgatör olarak kullanılabilir [40, 42].

Bir biyosümfaktanın iyonik yapısını değerlendirmek, kozmetikteki kullanımlarda iyonik yükün cilt ve gözün tahrişi, saçtan emilim ve antibakteriyel özelliklerle ilişkili olması nedeniyle de önemlidir [43]. Ayrıca, ramnolipitler, sophorolipitler, sümfaktan ve MEL gibi biyosümfaktanların, kozmetik formülasyonlarda antioksidan özellikleri nedeniyle prezervatif amaçlı olarak kullanıldığı bilinmektedir [44].

Tablo 3’te biyosümfaktanlar ve kozmetik endüstrisindeki kullanım alanları özetlenmektedir.

## 2.6 Diğer

Hidroksistilbenler (stilbenler), *Vitaceae*, *Dipterocarpaceae*, *Gnetaceae*, *Pinaceae*, *Poaceae*, *Fabaceae*, *Leguminosae* ve *Cyperaceae* gibi bir dizi bitki familyasında ortaya çıkan doğal fenolik bileşiklerdir. Polifenolik bileşikler oldukça fazla kimyasal çeşitlilik sergilemekle birlikte, stilbenlerin, özellikle *Vitaceae* ve *Fabaceae*’de “resveratrol” molekülü içeriğiyle sınırlandığı görülmektedir.

Resveratrol, insan sağlığı alanındaki geniş çaplı bir kardiyoprotektif, antitümör, nöroprotektif ve anti-

**Tablo 2.** Çeşitli polisakkaritler ve kozmetik ürünlerdeki kullanım amaçları.

Polisakkarit	Fonksiyonu	Referans
Hyaluronik asit	Ciltteki dolgu maddesi özelliği nedeniyle yaşlanma karşıtı etki gösterir.	[30]
Phycosaccharides AC®	Ciltte sebum üretimini düzenler.	[31]
Fucoidan	Cilt koruyucu, antioksidan ve yaşlanma karşıtı aktivite gösterir.	[13]

**Tablo 3.** Biyosüpfaktanlar ve kozmetik endüstrisindeki potansiyel kullanım alanları [45].

Biyosüpfaktan	Elde Edildiği Kaynak	Fonksiyon	Uygulama
Süpfaktin	Mikrobiyal (Bacillus sp.)	Antioksidan, antibakteriyel, kozmetik ürünlerin cilde penetrasyonunu artırıcı	Nemlendirici, kolajen ve elastin üretimini uyarıcı, diş macunu
Ramnolipit	Mikrobiyal (Pseudomonas aeruginosa)	Antioksidan, antibakteriyel, emülgatör ve köpük ajanı	Yaşlanma karşıtı, kepek karşıtı, kontakt lens solüsyonları, deodoranlar, diş macunu
Sophorolipit	Mikrobiyal (Candida sp.)	Emülgatör, ıslatıcı, köpük ajanı, çözüldürücü, antibakteriyel	Ruj, nemlendirici krem, saç ürünleri, selülit önleyici, yaşlanma karşıtı
MEL	Mikrobiyal (Pseudozyma sp., Ustilago sp.)	Emülgatör, antioksidan, sıvı kristallerin oluşumu	Saç ürünleri, yaşlanma karşıtı, nemlendirici ürünler
Saponinler	Bitkisel	Antioksidan, anti-bakteriyel, köpük ajanı, emülsifiye edici	Saç ürünleri, yaşlanma karşıtı, nemlendirici ürünler

oksidan ajan olarak kuşkusuz en kapsamlı çalışılan doğal ürünlerden biridir. Resveratrol, serbest radikal süpfürücü özelliğe sahip ve pek çok antioksidatif enzim aktivitesini arttıran güçlü bir antioksidandır. Hücresel membranlara olası serbest radikal hasarının bir göstergesi olan lipid peroksidasyonunu inhibe eder.

Günümüzde, resveratrol ve türevlerinin üretimleri kozmesötik, nutrasötik ve farmasötik alanlardaki artan talepler doğrultusunda neredeyse zorunlu hale gelmiştir. Bu nedenle resveratrol üretimi için metabolik mühendislik, önemli bir ticari değere sahiptir. Resveratrol biyosentezinden sorumlu enzimleri kodlayan tüm genler klonlandığı ve ayrıntılı olarak karakterize edildiği için, bu bileşimin moleküler mühendisliği nispeten basitleştirilmiştir [46]. Metabolik mühendislik, temel olarak hücredeki metabolik yolları değiştirerek istenen molekülün/ bileşenin üretilmesi uygulamasıdır [47].

Bakteri ve/ veya maya gibi mikroorganizmalar, bu bileşimi değeri miktarlarda elde etmek ve resveratrol biyosentetik yolunu heterolog olarak ekspres etmek için kullanılmaktadır. Çünkü mikroorganizmalar, pek çok değeri molekülün üretimi için yararlı olabilecek biyolojik sistemlerdir. Ancak mikroorganizmalar, resveratrol kodlayan genlere sahip olmadıklarından, uyarlanmaları gerekmektedir. Bu amaçla iki farklı yöntem kullanılmıştır. Bunlardan ilki, substrat olarak aromatik aminoasitler kullanılarak (L-fenilalanin veya L-tirozin) tüm biyosentetik yolağın dahil edilmesi, diğeri ise para-kumaril-CoA ligaz ve stilben sentaz gibi spesifik genlerin, bir substrat olarak para-kumarik asitten başlayarak sunulmasıdır. L-fenilalanin veya L-tirozin prekürsörlerinden resveratrol elde etmek, üretim maliyeti açısından en ümit verici seçenek olarak görülmektedir.

Samphire, *Crithmum maritimum* L. (Apiaceae), 50 cm yüksekliğinde, tüsüz, çok dallı uzun ömürlü, odunsu, güzel kokulu bir bitkidir. *C. maritimum*'un kimyasal araştırmaları, esansiyel yağlar, mineraller, polifenoller, C vitamini, flavonoidler, amino asitlerin varlığını göstermiştir. Ayrıca, kolajen ve elastin gibi bağ dokularının protein sentezini aktive ederek ciltte elastikiyetin gelişmesine neden olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra, içerdiği biyoaktif bileşenler cilt koruması sağlamakta, hücre yenilenmesini arttırmakta, proteoglikanlar ve glikozaminoglikan sentezine yardımcı olmaktadır [13].

*Crithmum maritimum*, agresif ortamlara karşı savunma mekanizması geliştirebilen bir bitki olması sebebiyle, uyum sağlamasına olanak sağlayan çok miktarda antioksidan sentezlemektedir. Önemli proliferatif potansiyele sahip kök hücrelerin, biyoteknoloji ile güçlendirilebileceği düşünölmektedir. Bu totipotent (çok yönlü gelişen) kök hücrelerin karakteristik özellikleri, antioksidanların varlığından kaynaklanan rejenerasyon ve savunma kapasitesidir [48].

Yapılan bir çalışmada dediferansiye *C. maritimum* hücrelerinin (dCMC) hem morfolojik hem de karakteristik olarak, doğal cilde çok yakın üç boyutlu bir deri modeline sistemik olarak uygulanmış, böylece aktif maddenin dermal onarım ve epidermal rejenerasyon üzerindeki etkisi test edilmiştir. Sonuçlar, bu deri modelinin dCMC uygulamasının toksik olmadığını ve hem epidermal proliferasyon hem de farklılaşma potansiyeli üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğunu kanıtlanmış, farklılaşan totipotent kök hücrelerin mükemmel homeostazda epidermisi rejenerate edebildiğini göstermiştir [48].

Yapılan bir başka çalışmada, *in vitro* bir modelde, dediferansiye samphire (*Crithmum maritimum*) hücre-



relerinden elde edilen ekstrelerin epidermal rejenerasyonu hızlandırdığı bildirilmiştir. Bu çalışma, hem epidermal hücre proliferasyonunun hem de olgunlaşma/farklılaşmasının uyarıldığını göstermiştir. Dedi-feransiye *Crithmum maritimum* hücreleri (Biotech Marine, Pontrieux, Fransa) steril ve kontrollü koşullar altında yapılan kültürlerden biyoteknoloji ile elde edilmiştir. Hücre biyokütlesi, samphire ile zenginleştirilmiş test formülasyonlarını (serum, krem vb.) hazırlamak için kullanılmıştır [49].

Sfingolipidler, cildin geçirgenlik bariyeri olarak bilinen epidermis tabakasının ana bileşenlerinden biri olup canlı hücrelerde çok sayıda hayati fonksiyonda rol oynamaktadırlar. Sfingolipidler, özellikle seramidler, kozmetik formülasyonlarda aktif bileşen olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. Seramidler, epiderminin en dış tabakası olan Stratum corneum'un (SC) ana bileşenleri olarak önemli bir yapısal işlevi yerine getirirler. Özellikle, SC'nin geçirgenlik bariyerini güçlendirmek için formüle edilen kozmetik bileşimleri ile ilgili olarak, birbiriyle benzer lipitlerin karışımlarının kullanılması arzu edilmektedir. Sfingolipidler hem SC'nin yapısal bir bileşeni olması hem de sinyal molekülü işlevi nedeniyle etkin madde olarak kozmetik formülasyonlarda kullanılmaktadır. Seramidler gibi sfingolipidleri içeren bileşimlerin topikal uygulamasının, SC bariyer fonksiyonunu geliştirdiği ve cildin nemlenmesini sağladığı gösterilmiştir. Cilt bakım uygulamalarına ek olarak, sfingolipid içeren formülasyonların topikal uygulamasının da bazı cilt bozukluklarının semptomlarını hafifletebildiği belirtilmiştir. Fitosfingosin içeren formülasyonların kullanımının akne vulgaris ile ilgili semptomları hafiflettiği gösterilmiştir [50].

Sfingoid bazlarının kimyasal olarak sentezi oldukça maliyetli ve karmaşık bir süreçtir ki bu da sfingoid bazları içeren ürünlerin oldukça yüksek pazar fiyat-

larına sahip olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle - ekonomik açıdan bakıldığında - mikroorganizmaların kullanıldığı biyoteknolojik üretim yolları oldukça ilgi çekicidir. Uygun bir mikrobiyal üretim sunucusunun seçimi genellikle zordur ve dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Wickerham ve Stodola, 1960 yılında *Saccharomycetaceae* familyasına ait olan *Wickerhamomyces ciferrii* (eski adıyla *Pichia ciferrii* veya *Hansenula ciferrii*) mayalarının büyük miktarlarda sfingoid bazlar salgıladığını gözlemlemiştir. Salgılanan bu formun tamamen asetillenmiş bir formda, tetraasetil fitosfingosin (TAPS) olduğu ortaya çıkmıştır. *W. ciferrii* kullanılarak fermentasyon yöntemiyle fitosfingosinin biyoteknolojik üretimi, maliyeti yüksek bir kimyasal üretim rotasını gereksiz kılmaktadır ve biyoteknolojik süreçlerin kimyasal endüstriye başarılı bir şekilde uygulanmasına bir örnek oluşturmaktadır [51].

*Dunaliella* türleri, alg biyoteknolojisi endüstrisinde iyi bilinmektedir. Bu türler, karotenoidler gibi değerli biyokimyasalların üretimi için yaygın olarak kullanılmaktadır ve bazı suşları, gıda ve kozmetik endüstrileri için renklendirici maddelerdir. *Dunaliella*'daki moleküler biyoloji ve mutagenезin ortaya çıkışı, bu yeşil algin karotenoid içeriğindeki artışlara izin vererek onu biyoteknolojik uygulamalar için daha çekici hale getirmiştir. Bu nedenle bazı kozmetik firmaları kendi mikroalg üretim sistemlerine (örneğin LVMH, Paris, Fransa ve Danial Jouvance, Carnac, Fransa) yatırım yapmışlardır [13].

Tablo 4'te mikroalglerden elde edilen diğer bazı bileşenlerin sahip oldukları kozmetik özellikler gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Bazı mikroalg bileşikler ve kozmetik özellikleri [52].

Etkin madde	Kozmetik Özellikleri
Mikrosporinler ve mikrosporin benzeri amino asitler (MAA)	UV radyasyonuna karşı cildi koruma, antioksidan
Tokoferoller	UV ışınlarına veya oksidatif hasara karşı koruma
Fenolik bileşikler	Antioksidatif özellik, UV ışınlarına karşı koruma
Terpenoidler	Antioksidan, emoliyan, nemlendirici

### 3. Biyoteknolojik Etkin Maddelerin Kozmetik Sektöründeki Kullanım Alanları

#### 3.1 Yaşlanma Karşıtı Biyoteknolojik Etkin Maddeler

Cilt yaşlanması, intrinsik ve ekstrinsik faktörlerin kombinasyonu sonucu gerçekleşen karmaşık biyolojik bir süreçtir. İntrinsik faktörler; genetik faktörler, hücre metabolizması, hormonlar ve metabolik olayları kapsarken, ekstrinsik faktörler; ışığa devamlı maruziyet, kirlilik, radyasyon, kimyasallar ve toksinleri içine almaktadır [53].

Fonksiyonlarına veya etkilerine göre, yaşlanma karşıtı aktif bileşenler kabaca üç ana kategoriye ayrılabilir: nemlendiriciler, antioksidanlar ve ekstraselüler matriks destekleyiciler [11].

Büyüme faktörleri, soya peptitleri ve lamininin yaşlanma karşıtı etkileri bulunduğu, polipeptitlerin kolajen sentezini artırıp dermal metabolizmayı aktive edebildiği gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmayla östrojenin cilt yaşlanması üzerinde etkili olduğunu kanıtlanmıştır. Östrojenin, cilt kalınlığını, kırışıklıkları ve cilt nemini etkileyerek cilt yaşlanmasını önlemekte olduğu, glikozaminglikanlarda artışa neden olarak dermisin su tutma kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir [54].

Soya fasulyesi tohumlarından izole edilen proteinler ve glikoproteinler, kozmetikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Raftermine® gibi yüksek yoğunluklu glikoprotein ve polisakkaritleri içeren ürünler, cilt sıkılaştırıcı ve elastin korumasının arzu edildiği cilt bakım ürünlerinde kullanılmış olup anti-elastaz aktivitesi de kanıtlanmıştır. Soya proteininin cilt rejeneratif fonksiyonlarını uyardığı ve cildin sıklığını artırdığı gösterilmiştir. Soya proteini içeren ürünlerin deri enzimlerini (elastaz ve triptaz) inhibe ettiği ve cildin zarar görmesini azalttığı ve yatıştırıcı özellik gösterdiği anlaşılmıştır [24].

Yapılan bir çalışmada karotenoid sınıfına ait olan, yüksek antioksidan özelliğe sahip ve cildi ultraviyole ışıklardan koruduğu kanıtlanmış “likopen”, promoter mühendisliği ile *Escherichia coli*’de üretilerek biyoteknolojik olarak elde edilmiştir [54, 55].

*Nannochloropsis oculata* gibi deniz mikroalglerinden özütlenen ürünlerin, mükemmel cilt sıkılaştırma etkisine sahip olduğu Pentapharm (Basel, İsviçre)

tarafından yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. La Mer ve Sisley ise, Kelp’ten hazırlanan, uluslararası alanda bilinen yaşlanma karşıtı cilt bakım ürünleri üretmektedir [13].

#### 3.2 Hiperpigmentasyonu Önleyici Biyoteknolojik Etkin Maddeler

Hiperpigmentasyon, özellikle güneşe sıklıkla maruz kalan bölgelerde, sıklıkla anormal kahverengi lekelere olarak görülen, yaşlanmanın ve kronik UV maruziyetinin yaygın bir semptomudur [56]. Melanin üretimi, metalloenzim oksidaz: tirozinaz enzimi ile katalize edilen bir dizi oksidasyon reaksiyonu yoluyla epidermisin melanosit hücrelerinde meydana gelmektedir. Tirozinaz, L-tirozinin dihidroksifenilalanine (DOPA) dönüşümünü ve DOPA’nın kinona dönüşümünü katalize eder ki bu iki adım, melanin sentezindeki hız kısıtlayıcı basamaklardır [57]. Hiperpigmentasyonun tedavisi için en yaygın yol tirozinaz inhibisyonudur [58].

Kojik asit, *Aspergillus* ve *Penicillium* türleri tarafından üretilen suda çözünebilir ucuz bir fungal sekonder metabolittir. Antioksidan, antimikrobiyal ve antienflamatuvar gibi değerli biyolojik özelliklere sahip olup, hiperpigmentasyonu ve cilt kırışıklıklarının oluşumunu önleme kapasitesi vardır.

Kojik asidin enzimatik modifikasyonu üzerine ilk girişimler, *Leuconostoc mesenteroides*’den bir sükröz fosforilaz, *Bacillus subtilis*’ten bir  $\alpha$ -amilaz ve *Bacillus circulans*’tan immobilize  $\beta$ -galaktosidaz kullanılarak kojik asit glikozitlerin sentezlenmesi şeklinde gerçekleşmiştir [28]. Kozmetikteki birincil kullanımı cilt beyazlatıcı özelliğidir; ancak normal sıcaklıklarda bile cilt uyumu ve stabilitesi ile ilgili kaygılar vardır. Tahrişe, eriteme ve kontakt dermatite neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, alternatif tirozinaz inhibitörleri araştırılmaktadır [28, 59].

Yapılan bir çalışmada, flavonoidlerin orto-hidroksilasyonunu katalize eden rekombinant *Pichia pastoris* mikrobiyolojik kültürlerinden elde edilen maya ekstraktlarının, melanogenez inhibisyonuna etkisi araştırılmıştır. Rekombinant maya, *Aspergillus oryzae*’den CYP57B3 geni ve *Saccharomyces cerevisiae*’den bir sitokrom redüktaz geninin birleşimini içermektedir. Flavonlar, flavonoller, flavanonlar, flavanoller ve izoflavonlara ait 10 flavonoid, rekombinant suş tarafından biyotransformasyon için değerlendirilmiştir ve sonuçlar, apigenin flavonunun, naringenin

ve liküiritigenin flavanonlarının ve daidzein ve genistein izoflavonları dahil olmak üzere beş flavonoidin biyotransforme olabileceğini göstermiştir. Beş biyotransformasyon fermentasyonundan elde edilen maya ekstraktları daha sonra kültürlenmiş fare B16 melanoma hücrelerinde melanogenez üzerinde inhibitör aktivite açısından değerlendirilmiştir. Daidzein, genistein veya apigenin ile beslenen biotransformasyon fermentasyonundan elde edilen üç maya özütü, B16 hücrelerinde melanogenez üzerinde inhibitör aktivite gösterirken, genistein biyotransformasyonu ekstresi en yüksek aktiviteyi sergilemiştir. Genistein biyotransformasyonundan elde edilen maya özütü ayrıca B16 hücrelerinde hücresel tirozinaz aktivitesi üzerinde inhibitör etki göstermiştir. Bu çalışma, cildi beyazlatıcı maddelerin geliştirilmesinde flavonoidlerin biyotransformasyonunu katalizleyen rekombinant maya kültürlerinden elde edilen maya ekstrelerinin kullanımını vurgulamaktadır [60].

### 3.3 Güneşten Koruyucu Etkiye Sahip Biyoteknolojik Etkin Maddeler

Günümüzde, karotenoidler gibi, UV ışınlarına dirençli Antarktika bakterilerinden izole edilen, biyoteknolojik uygulamalarda kullanılan fotokoruyucu moleküllerin birkaç örneği vardır [61]. Biopterin glikozu, deniz planktonik siyanobakterilerinden üretilen bir pigmenttir ve cildi UV A radyasyonunun olumsuz etkilerinden korumaktadır. Bu nedenle güneş koruyucu kozmetiklerinin formülasyonunda kullanılmaktadır [13].

Tablo 5'te bazı güneşten koruyucu etkiye sahip etkin madde grupları, elde edildiği mikroorganizmalarla birlikte sunulmuştur.

### 3.4 Parfümlerde Kullanılan Biyoteknolojik Etkin Maddeler

Koku bileşikleri, gıda, parfüm ve kişisel bakım ürünlerinin önemli bir parçasıdır. Bu nedenle, yapılan çalışmalarla benzaldehit, vanilin, tetrametilpirazin ve 2-fenilalanin gibi doğal aromaların biyoteknolojik üretimine odaklanılmıştır [64, 65]. Tam hücreli mikrobiyal transformasyonun, hafif reaksiyon koşulları, yüksek substrat seçiciliği ve az sayıda yan ürün gibi çeşitli avantajlara sahip olduğu kanıtlanmıştır ve yüksek değerli bileşiklerin üretimi için ümit vaat eden bir strateji olarak kabul edilmektedir [64].

Lipazlar, yüzey aktif maddeler ve aroma üretiminde faaliyet gösterdikleri için parfümeride de potansiyel uygulamalara sahiptirler. Monoaçil gliseroller ve di-açilgliseroller, gliserollerin esterleştirilmesiyle üretilmekte ve parfüm endüstrisinde yüzey aktif madde olarak kullanılmaktadırlar (35).

2-Feniletanol (2-PE), gül benzeri bir kokuya sahip aromatik bir alkoldür. Kozmetik, parfümeri ve gıda endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Doğal 2-PE, güllerden ekstre edilebilmektedir; fakat bu yöntemde verim düşük, maliyet ise yüksek olmakta ve bu durum da kokuları oldukça pahalı hale getirmektedir [65].

**Tablo 5.** Kozmetiklerde kullanılan güneşten koruyucu etkiye sahip etkin maddeler ve elde edildiği mikroorganizmalar.

Etkin Madde Grubu	Etkin Madde	Elde Edildiği Mikroorganizma	Kozmetik Etkisi	Ref.
Mikosporin	Mikosporin–glutaminol–glukozid ve mikosporin–glutamikol–glukozid	Marin mantarlarından, Phaeothea triangularis, Trimmatostroma salinum, Hortaea werneckii, Aureobasidium pullulans, Cryptococcus liquefaciens	UV koruyucu	[62]
Mikosporin—benzeri amino asitler*	Shinorine, porphyrin-334 ve MAA (mikosporin–glisin–alanin)	Marin bakterilerinden Pseudonocardia sp. Micrococcus, Actinosynnema mirum	UV koruyucu	[42, 61]
Karotenoidler	β-karoten, astaksantin, zeaksantin, kantaksantin	Marin bakterilerinden Paracoccus ve Agrobacterium; Marin mantarlarından, Rhodotorula, Phaffia, Xanthophyllomyces	Güneş koruyucu ve UV ışınları tarafından indüklenen veya aracılık edilen advers etkilerin inhibisyonu	[63]

\* Mikosporin benzeri amino asitler deniz organizmalarında bulunan, en iyi anlaşılabilir ve en yaygın kullanılan güneş koruyucu moleküllerdir.

Biyoteknoloji ve genetik alanlarında çok yaygın bir şekilde model organizma olarak kullanılan ekmeke mayası (*Saccharomyces cerevisiae*), hücre içinde serbest veya bağlı halde bulunan fenilalanin, tirozin ve triptofan gibi aromatik aminoasitleri Ehrlich yolunu kullanarak parçalamaktadır. L-fenilalaninden 2-PE'nin biyotransformasyonu ile üretimi Ehrlich yolu ile mümkündür. 2-PE üretimi için biyoteknolojik süreçlerin birçoğu bu yola dayanmaktadır. Ürün, *Saccharomyces cerevisiae*, *Kluyveromyces marxianus* ve *Metschnikowia pulcherrima*'dan fermentasyon yoluyla yüksek verimle elde edilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, elde edilen 2-PE konsantrasyonlarının % 1'in üzerinde olduğu anlaşılmış, bu da onları endüstriyel olarak uygulanabilir kılmıştır [64, 65].

Sclareol, diterpen alkol yapısında olup, Ambrox gibi koku moleküllerinin sentezi için başlangıç malzemesi olarak kullanılan, doğal oluşumlu bir moleküldür. Ana sclareol kaynakları, Güney Avrupa'da yetişen ve *Lamiaceae* familyasına ait olan *Salvia sclarea* çiçek ve yapraklarıdır. Bu bitkiden elde edilen sclareol önce sclareolide sonra da Ambrox'a dönüşmektedir. Ambrox, ambergris (amber)'in önemli bir bileşenidir. Amber, hoş ve tatlı kokusuyla oldukça beğenilmekte ve bir parfüm bileşeni olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, genetiği değiştirilmiş *Escherichia coli*'de sclareol biyosentez yolu yeniden yapılandırılmış ve yüksek hücre yoğunluklu fermentasyonda ~ 1.5 g/L sclareol titrelerine ulaşılmıştır. Bu çalışma, sclareol ve diğer diterpen analoglarına alternatif, sürdürülebilir ve düşük maliyetli bir yol geliştirilmesi için bir temel oluşturmaktadır [66].

#### 4. Biyoteknolojik Yöntemlerle Elde Edilen Kozmesötik Etkin Maddelerin Piyasa Preparatları

Kozmetik endüstrisi protein ve peptitleri peeling, cilt sıkılaştırıcı, yaşlanma karşıtı, cilt beyazlatma, güneş koruması, antioksidan, nemlendirici veya nem bariyerini koruma amacıyla sıklıkla ve başarıyla kullanmıştır. Örneğin, Pentapharm'a ait Colhibin™ ve Elhibin®, pirinç tanelerinden türetilen sırasıyla kolajenaz ve elastaz inhibitörü maddelerdir [24].

Dermisin su haznesi olarak da bilinen glikoaminoglikanların sentezinde yer alan galaktoz ve N-asetilglukozamin'den oluşan Epidermist 4.0, karasal eşdeğeri olmayan saf ve doğal bir molekül elde

etmek için bir biyoreaktörde kültürle üretilmektedir. Suda çözünebilir sıvı formdaki etkin madde, losyon, krem gibi dozaj formlarında % 1 oranında yaşlanma karşıtı veya nemlendirici etkili olarak kullanılabilir [67].

EPS Seafill, yağda çözünen sıvı formda bir etkin madde olup formülasyonlarda %1 oranında kullanılmaktadır. Göz çevresi serumu formunda bir ürün olarak kullanıldığında, 15 dakikada etkisinin gözlemlenebileceği, kolajen ve elastin sentezini uyararak ve kolajen fiber ağı üzerindeki sıkılaştırma etkisiyle yaşlanma ve kırışıklık karşıtı etkisi bulunduğu iddia edilmektedir [68].

Alguronik asit ve Algalyte kompleksi birleşiminden oluşan jel emülsiyon tipindeki formülasyon, cilde yüksek oranda nem verme özelliği vaat etmektedir. Algalyte kompleksi, cildi canlandırmak, kuru çizgiler ve kırışıklıkların görünümünü iyileştirmek için Alguronik asit ile sinerji içinde çalışmakta ve cilde esneklik kazandırmaktadır [69].

SeaCode® dudak kenarlarındaki kırışıklıklar gibi yaşlanma sonucu meydana gelen kırışıklıkların görünümünü azaltmayı vaat etmektedir. Kolajen I gibi dermal proteinlerin sentezini kısa ve uzun vadede artırarak görünür yaşlanma belirtilerinin azalmasını sağladığı düşünülmektedir [70].

Bunların dışında, piyasada bulunan ve rekombinant melanin içeren mikrosünger yapısında bir preparat mevcuttur [71].

#### 5. Tartışma ve Sonuç

Günümüzde biyoteknoloji kaynaklı etkin ve yardımcı maddeler, fonksiyonlarına göre çeşitli kozmetik ürünlerin formülasyonunda yer almakta, kozmetik alanındaki araştırma ve geliştirme gruplarının çalışma konularının başında gelmektedir. Özellikle bakteriler, mikroalgler, mayalar gibi mikroorganizmalarda rekombinant DNA teknolojisi başta olmak üzere çeşitli biyoteknolojik üretim yöntemleri, kozmetik ürünlerin formülasyonlarında bulunması istenen peptit/proteinler, vitaminler, enzimler, polisakaritler gibi çeşitli etkin maddelerin ticari amaçlara uygun sayıda üretilmesi için oldukça sık kullanılmaktadır. Bu şekilde geliştirilen etkin maddelerin tüketici için güvenli olduğu in vitro ve in vivo toksisite testleri yapılarak kanıtlanmış olmalıdır. Son yıllarda kozmetik ürünlerin geliştirilmesinde yeni teknolojiler kullanılırken özellikle ilaç alanındaki yeniliklerin

takip edilmesi ve bu yeniliklerin kozmetiğe aktarılmasının, başta yaşlanma karşıtı ürünler olmak üzere, nemlendirici, güneşten koruyucu ve hiperpigmentasyon karşıtı ürünlerin geliştirilmesinde büyük rol oynayacağı düşünülmektedir.

## Kaynakça

1. Schürch C BP, Züllü F: Potential of plant cells in culture for cosmetic application. *Phytochem Rev* 2008, 7:599–605.
2. Pitman S. How biotechnology has impacted the cosmetics business in 2016 2016 [Available from: <https://www.cosmeticsdesign.com/Article/2016/12/12/How-biotechnology-has-impacted-the-cosmetics-business-in-2016>].
3. FDA. Cosmeceutical 2017 [Available from: <https://www.fda.gov/Cosmetics/Labeling/Claims/ucm127064.htm>].
4. Mukul S SK, Atul, N.: Cosmeceuticals For The Skin: An Overview. *Asian J Pharm Clin Res* 2011, 4(2):1-6.
5. Griffiths TW: Cosmeceuticals: coming of age. *Br J Dermatol* 2010, 162(3):469-70.
6. Rinaldi A: Healing beauty? More biotechnology cosmetic products that claim drug-like properties reach the market. *EMBO reports* 2008, 9(11):1073-7.
7. Lohani A, Verma A, Joshi H, Yadav N, Karki N: Nano-technology-based cosmeceuticals. *ISRN Dermatol* 2014, 2014:843687.
8. Hekimoglu S: Yaşlanma Karşıtı Kozmetik Ürünlerdeki Yenilikler. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics* 2017, 10(1):1-7.
9. Muñoz R G-FC. Microalgae-Based Biofuels and Bioproducts: From Feedstock Cultivation to End-Products: Woodhead Publishing; 2017. 1-540 p.
10. McDaniel DH DJ, Lewis J. . The Role of Cosmeceuticals in Dermatology. In: Draeos ZD TL, editor. *Cosmetic Formulations of Skin Care Products*. Florida, ABD: CRC Press; 2005.
11. Zappelli C BA, Apone F, Colucci G.: Effective Active Ingredients Obtained through Biotechnology. *Cosmetics* 2016, 3(39):1-7.
12. Draeos ZD: The art and science of new advances in cosmeceuticals. *Clin Plast Surg* 2011, 38(3):397-407, vi.
13. Kim SK, Ravichandran YD, Khan SB, Kim YT: Prospective of the Cosmeceuticals Derived from Marine Organisms. *Biotechnol Bioproc E* 2008, 13(5):511-23.
14. Wanjari N WJ: A Review on Latest Trend of Cosmetics-Cosmeceuticals *International Journal of Pharma Research & Review* 2015, 4(5):45-51.
15. Leuchtenberger W, Huthmacher K, Drauz K: Biotechnological production of amino acids and derivatives: current status and prospects. *Appl Microbiol Biotechnol* 2005, 69(1):1-8.
16. Lupo M. Peptides for Facial Skin Aging. In: Shiffman MA MS, Lam SM, editor. *Simplified Facial Rejuvenation*: Springer Science & Business Media; 2008.
17. Ivanov K, Stoimenova A, Obreshkova D, Saso L: Biotechnology in the Production of Pharmaceutical Industry Ingredients: Amino Acids. *Biotechnol Biotec Eq* 2013, 27(2):3620-6.
18. Lima TN MC: Bioactive Peptides: Applications and Relevance for Cosmeceuticals. *Cosmetics* 2018, 5(21):1-9.
19. Suter F, Schmid D, Wandrey F, Zulli F: Heptapeptide-loaded solid lipid nanoparticles for cosmetic anti-aging applications. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV* 2016, 108:304-9.
20. Simeon A, Emonard H, Hornebeck W, Maquart FX: The tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu<sup>2+</sup> stimulates matrix metalloproteinase-2 expression by fibroblast cultures. *Life Sci* 2000, 67(18):2257-65.
21. Finkley M AY, Bhandarkar S. . Copper peptide and skin. In: Elsner P MH, editor. *Cosmeceuticals and Active Cosmetics: Drugs vs Cosmetics* New York: Marcel Dekker Press; 2005.
22. PK. G: Neuropeptides in the skin. *An Bras Dermatol* 2003, 78:483–98.
23. Pai VV BP, Shukla P. : Topical peptides as cosmeceuticals. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017, 83:9–18.
24. Sarmidi MR EH: Biotechnology for Wellness Industry: Concepts and Biofactories. . 2012;1:3-28. *International Journal of Biotechnology for Wellness Industries* 2012, 1:3-28.
25. Yapar EA TS: Yaşlanma Karşıtı Kozmetik Yaklaşımlar Ve Ürün Bileşenleri. *Balikesir Saglik Bil Derg* 2016, 5(2):99-109.
26. Gurung N, Ray S, Bose S, Rai V: A Broader View: Microbial Enzymes and Their Relevance in Industries, Medicine, and Beyond. *BioMed research international* 2013.
27. Teena Momsia PM: A Review On Microbial Lipase-Versatile Tool For Industrial Applications. *Int J Lifesc Bt & Pharm Res* 2013, 2(4):1-16.
28. Antonopoulou I, Varriale S, Topakas E, Roava U, Christakopoulos P, Faraco V: Enzymatic synthesis of bioactive compounds with high potential for cosmeceutical application. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016, 100(15):6519-43.
29. Chong BF, Blank LM, McLaughlin R, Nielsen LK: Microbial hyaluronic acid production. *Appl Microbiol Biotechnol* 2005, 66(4):341-51.
30. Landau M, Fagien S: Science of Hyaluronic Acid Beyond Filling: Fibroblasts and Their Response to the Extracellular Matrix. *Plast Reconstr Surg* 2015, 136(5 Suppl):188S-95S.

31. CODIF. PHYCOSACCHARIDE AC: CODIF Technologie Naturelle; [Available from: <http://www.codif-tn.com/en/principesactifs/phycosaccharide-ac/>].
32. Rodrigues LR: Microbial surfactants: fundamentals and applicability in the formulation of nano-sized drug delivery vectors. *Journal of colloid and interface science* 2015, 449:304-16.
33. Marchant R, Banat IM: Biosurfactants: a sustainable replacement for chemical surfactants? *Biotechnology letters* 2012, 34(9):1597-605.
34. Ben Belgacem Z, Bijttebier S, Verreth C, Voorspoels S, Van de Voorde I, Aerts G, et al.: Biosurfactant production by *Pseudomonas* strains isolated from floral nectar. *J Appl Microbiol* 2015, 118(6):1370-84.
35. De Rienzo MAD, Banat IM, Dolman B, Winterburn J, Martin PJ: Sphorolipid biosurfactants: Possible uses as antibacterial and antibiofilm agent. *New Biotechnol* 2015, 32(6):720-6.
36. Kundu D, Hazra C, Dandi N, Chaudhari A: Biodegradation of 4-nitrotoluene with biosurfactant production by *Rhodococcus pyridinivorans* NT2: metabolic pathway, cell surface properties and toxicological characterization. *Biodegradation* 2013, 24(6):775-93.
37. Kiran GS, Ninawe AS, Lipton AN, Pandian V, Selvin J: Rhamnolipid biosurfactants: evolutionary implications, applications and future prospects from untapped marine resource. *Crit Rev Biotechnol* 2016, 36(3):399-415.
38. Gudina EJ, Rangarajan V, Sen R, Rodrigues LR: Potential therapeutic applications of biosurfactants. *Trends Pharmacol Sci* 2013, 34(12):667-75.
39. Joe MM, Bradeeba K, Parthasarathi R, Sivakumaar PK, Chauhan PS, Tipayno S, et al.: Development of surfactin based nanoemulsion formulation from selected cooking oils: Evaluation for antimicrobial activity against selected food associated microorganisms. *J Taiwan Inst Chem E* 2012, 43(2):172-80.
40. Vecino X CJ, Moldes AB, Rodrigues LR.: Critical reviews in biotechnology biosurfactants in cosmetic formulations: trends and challenges. *Crit Rev Biotechnol* 2017, 37:911–23.
41. Lukic M, Pantelic I, Savic S: An Overview of Novel Surfactants for Formulation of Cosmetics with Certain Emphasis on Acidic Active Substances. *Tenside Surfact Det* 2016, 53(1):7-19.
42. Miyamoto KT, Komatsu M, Ikeda H: Discovery of Gene Cluster for Mycosporine-Like Amino Acid Biosynthesis from Actinomycetales Microorganisms and Production of a Novel Mycosporine-Like Amino Acid by Heterologous Expression. *Appl Environ Microb* 2014, 80(16):5028-36.
43. Rincon-Fontan M, Rodriguez-Lopez L, Vecino X, Cruz JM, Moldes AB: Adsorption of natural surface active compounds obtained from corn on human hair. *Rsc Adv* 2016, 6(67):63064-70.
44. Raquel Diniz Rufino JMdL, Leonie Asfora Sarubbo, Lígia Raquel Marona Rodrigues, José Antônio C. Teixeira, Galba Maria de Campos-Takaki. Antimicrobial and antiadhesive potential of a biosurfactants produced by *Candida* Species. . *Practical Applications in Biomedical Engineering* 2013. p. 245–56.
45. Bezerra KGO, Rufino RD, Luna JM, Sarubbo LA: Saponins and microbial biosurfactants: Potential raw materials for the formulation of cosmetics. *Biotechnology progress* 2018, 34(6):1482-93.
46. Jeandet P, Delaunois B, Aziz A, Donnez D, Vasserot Y, Corde-lier S, et al.: Metabolic Engineering of Yeast and Plants for the Production of the Biologically Active Hydroxystilbene, Resveratrol. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012.
47. Yadav D. Tanveer A MN, Yadav S. Overview and Principles of Bioengineering: The Drivers of Omics Technologies. In: Barh D AV, editor. *Omics Technologies and Bio-Engineering: Academic Press*; 2017.
48. Lequeux C, Lhoste A, Rovere MR, Montastier C, Damour O: Model of in vitro Healing to Test the Influence of Dedifferentiated *Crithmum maritimum* Cells on Dermal Repair and Epidermal Regeneration. *Skin Pharmacol Phys* 2011, 24(2):75-80.
49. Caucanas M, Montastier C, Pierard GE, Quatresooz P: Dynamics of skin barrier repair following preconditioning by a biotechnology-driven extract from samphire (*Crithmum maritimum*) stem cells. *J Cosmet Dermatol-Us* 2011, 10(4):288-93.
50. Gerlach N, Mentel M, Kohler T, Tuchscherer B, Garbe B, Ulker J, et al.: Effect of the multifunctional cosmetic ingredient sphinganine on hair loss in males and females with diffuse hair reduction. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016, 9:191-203.
51. Schorsch C, Boles E, Schaffer S: Biotechnological production of sphingoid bases and their applications. *Appl Microbiol Biot* 2013, 97(10):4301-8.
52. Corinaldesi C, Barone G, Marcellini F, Dell'Anno A, Danovaro R: Marine Microbial-Derived Molecules and Their Potential Use in Cosmeceutical and Cosmetic Products. *Mar Drugs* 2017, 15(4).
53. Cevenini E, Invidia L, Lescai F, Salvioli S, Tieri P, Castellani G, et al.: Human models of aging and longevity. *Expert opinion on biological therapy* 2008, 8(9):1393-405.
54. Anunciato TP, da Rocha PA: Carotenoids and polyphenols in nutricosmetics, nutraceuticals, and cosmeceuticals. *J Cosmet Dermatol-Us* 2012, 11(1):51-4.
55. Shen HJ, Hu JJ, Li XR, Liu JZ: Engineering of *Escherichia coli* for Lycopene Production Through Promoter Engineering. *Current pharmaceutical biotechnology* 2015, 16(12):1094-103.

56. Coelho SG, Valencia JC, Yin L, Smuda C, Mahns A, Kolbe L, et al.: UV exposure modulates hemidesmosome plasticity, contributing to long-term pigmentation in human skin. *The Journal of pathology* 2015, 236(1):17-29.
57. Chen CY, Lin LC, Yang WF, Bordon J, Wang HMD: An Updated Organic Classification of Tyrosinase Inhibitors on Melanin Biosynthesis. *Curr Org Chem* 2015, 19(1):4-18.
58. Song TY, Chen CH, Yang NC, Fu CS, Chang YT, Chen CL: The Correlation of in Vitro Mushroom Tyrosinase Activity with Cellular Tyrosinase Activity and Melanin Formation in Melanoma Cells A2058. *J Food Drug Anal* 2009, 17(3):156-62.
59. Khotimchenko YS: Tyrosinase inhibitors from marine algae. *Brit J Dermatol* 2016, 175(3):457-8.
60. Chang TS, Tsai YH: Inhibition of Melanogenesis by Yeast Extracts from Cultivations of Recombinant *Pichia pastoris* Catalyzing ortho-Hydroxylation of Flavonoids. *Current pharmaceutical biotechnology* 2015, 16(12):1085-93.
61. Nunez-Pons L, Avila C, Romano G, Verde C, Giordano D: UV-Protective Compounds in Marine Organisms from the Southern Ocean. *Mar Drugs* 2018, 16(9).
62. Kogej T, Gostincar C, Volkmann M, Gorbushina AA, Gunde-Cimerman N: Mycosporines in extremophilic fungi - Novel complementary osmolytes? *Environ Chem* 2006, 3(2):105-10.
63. Sy C, Dangles O, Borel P, Caris-Veyrat C: Interactions between Carotenoids from Marine Bacteria and Other Micronutrients: Impact on Stability and Antioxidant Activity. *Mar Drugs* 2015, 13(11):7020-39.
64. Hua DL, Xu P: Recent advances in biotechnological production of 2-phenylethanol. *Biotechnology advances* 2011, 29(6):654-60.
65. Chantasuban T, Santomauro F, Gore-Lloyd D, Parsons S, Henk D, Scott RJ, et al.: Elevated production of the aromatic fragrance molecule, 2-phenylethanol, using *Metschnikowia pulcherrima* through both de novo and ex novo conversion in batch and continuous modes. *J Chem Technol Biot* 2018, 93(8):2118-30.
66. Schalk M, Pastore L, Mirata MA, Khim S, Schouwey M, De-guerry F, et al.: Toward a Biosynthetic Route to Sclareol and Amber Odorants. *J Am Chem Soc* 2012, 134(46):18900-3.
67. CODIF. Epidermis 4.0: CODIF; [Available from: <http://www.codif-tn.com/en/principesactifs/epidermist-4-0/>].
68. CODIF. EPS Seafill [Available from: <http://www.codif-tn.com/wp-content/uploads/2016/02/EPS-SEAFILL-BROCHURE-GB.pdf>].
69. ALGENIST. Aluronic Acid: ALGENIST; [Available from: <https://www.algenist.com/pages/technology>].
70. Lipotec. SEACODE: Lipotec; [Available from: <https://www.lipotec.com/en/products/seacode-trade-marine-ingredient/>].
71. Tarımcı N. Kontrollü Salım Sistemlerinin Kozmetolojide Kullanımları. In: A. Z, editor. *Kontrollü Salım Sistemleri*. İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını No:1; 2014.