บทปริทัศน์

ยูพีเอส: วิถีการสลายโปรตีนกับการต้านมะเร็ง

สุปรานี กองคำ

บทคัดย่อ

ระบบยูบิควิติน-โปรติเอโซม หรือ ยูพีเอส เป็นกระบวนการหนึ่งที่ใช้ในการสลายโปรตีนที่อยู่ภายในเซลล์ โดยโปรตีนเป้าหมายที่ถูกสลายต้องเติมด้วยยูบิควิติน จากนั้นจึงจะถูกสลายด้วยกลุ่มเอนไซม์ที่เรียกว่า โปรติเอโซม กระบวนการนี้มีความสำคัญในการสลายโปรตีนที่เสียสภาพหรือเพื่อรักษาสมดุลของปริมาณโปรตีนที่เกี่ยวกับกระบวนการต่างๆ ของเซลล์ เช่น การเจริญเติบโตของเซลล์ การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส เป็นต้น บทความนี้จะกล่าวถึง การค้นพบยูพีเอส กลไกการทำงานของยูพีเอส รวมทั้งความสำคัญของระบบนี้ในการควบคุมวัฏจักรเซลล์และการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส ตลอดจนการใช้สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งโปรติเอโซม (proteasome inhibitors) เพื่อยับยั้งหน้าที่ของโปรติเอโซมต่อการสลายโมเลกุลเป้าหมายที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ซึ่งการยับยั้งนี้เป็นกลไกหนึ่งที่ใช้ในการพัฒนายาหรือค้นหาสารธรรมชาติเพื่อนำมาใช้เป็นยาในการป้องกันและรักษาโรคมะเร็ง

คำสำคัญ: ยูพีเอส, ระบบยูบิควิติน-โปรติเอโซม, อะพอพโทซิส, สารยับยั้งโปรติเอโซม

วันที่รับบทความ: ๒ ตุลาคม ๒๕๕๕ **วันที่อนุญาตให้ตีพิมพ์: ๒๘ มกราคม ๒๕๕๖**

สาขาชีวเคมี สถานวิทยาศาสตร์พรีคลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทนำ

ระบบยูบิควิติน-โปรติเอโซม หรือ ยูพีเอส (ubiquitin-proteasome system; UPS) จัดเป็นกระบวนการหนึ่งในการสลายโปรตีนภายในเซลล์ โดยอาศัยโมเลกุลสองชนิด คือ ยูบิควิตินและโปรติเอโซม การสลายโปรตีนด้วยระบบนี้มีความสำคัญในการกำจัดโปรตีนที่เสียสภาพ หรือสลายโปรตีนให้มีปริมาณที่เหมาะสมกับสภาวะต่างๆ ของเซลล์ ซึ่งผลการสลายโปรตีนด้วยระบบนี้จึงถือเป็นการกำหนดช่วงครึ่งชีวิตของโปรตีนและเป็นการควบคุมการทำหน้าที่ของโปรตีนในกระบวนการต่างๆ ของเซลล์ ซึ่งส่งผลในการรักษาความสมดุลของเซลล์ เช่น การสลายโปรตีนในช่วงที่ร่างกายต้องการกรดอะมิโน วัฏจักรของเซลล์ กระบวนการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส การเจริญเติบโตของตัวอ่อน ระบบภูมิคุ้มกัน หรือการสร้างหลอดเลือดใหม่ เป็นต้น ซึ่งหากเกิดมีความผิดปรกติใน กระบวนการยูพีเอสจะเป็นเหตุที่สำคัญที่ก่อให้เกิดโรคต่างๆ ตามมาได้[๑] เช่น โรคมะเร็ง ซึ่งพบว่า ยูพีเอสมีบทบาทหนึ่งที่เกี่ยวข้องในกลไกการเกิดมะเร็ง โดยเฉพาะโปรติเอโซมซึ่งทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ไปสลายโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับในการส่งสัญญาณของเซลล์ในการเจริญเติบโต หรือแม้กระทั่ง การตายของเซลล์ ดังนั้น การควบคุมหรือยับยั้งการทำหน้าที่ของโปรติเอโซมจึงเป็นเป้าหมายหนึ่งในการค้นหาและพัฒนายาเพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษามะเร็ง

การค้นพบยูพีเอส

ตั้งแต่ในปี ค.ศ. ๑๙๔๙, Christian de dure ได้รายงานว่าภายในเซลล์มีการสลายโปรตีนโดยอาศัยไลโซโซม อย่างไรก็ตามยังมีข้อสงสัยเพราะบางโปรตีนยังถูกสลายถึงแม้จะเติมตัวยับยั้งการทำงานของไลโซโซม[๒] ทำให้เชื่อว่าน่าจะมีกลไกการสลายโปรตีนอื่นอีก ในปี ค.ศ.๑๙๗๗, Alfred Goldberg ได้เสนอว่าในเซลล์มีกลไกการสลายโปรตีนระบบที่สอง โดยศึกษาจากเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (เรติคิวโรไซต์) ซึ่งเป็นเซลล์ที่ปราศจากไลโซโซม พบว่า โปรตีนชนิดกลอบบินที่ผิดปรกติถูกสลายได้ โดยมีช่วงเวลาครึ่งชีวิตเหลือเพียง ๑๕ นาที และเป็นการสลายโปรตีนที่อาศัยสารพลังงาน (ปรกติการสลายโปรตีนในไลโซโซมไม่ต้องใช้พลังงานเอทีพี) ในขณะที่กลอบบินปกติถูกสลายเพียงเล็กน้อยหรือไม่ถูกสลายเลยในเซลล์ชนิดนี้[๓] และในปีเดียวกันนั้น Goldknopf และ Busch ได้รายงานการค้นพบยูบิควิตินแต่ยังไม่ทราบว่าทำหน้าที่ใด[๔] พร้อมกับที่ Avran Hershko, Aaron Ciechanover และ Irwin Rose ได้รายงานการศึกษาโดยค้นพบ 26S proteasome ซึ่งเป็นโปรตีนเชิงซ้อน (proteolytic complex) มีหน้าที่ในการสลายโปรตีนที่ถูกเติมด้วยยูบิควิติน จึงถือเป็นการค้นพบที่สำคัญทำให้นักวิจัยทั้งสามท่านนี้ได้รับรางวัล Nobel prize ในสาขาเคมี ในปี ค.ศ. ๒๐๐๔ สำหรับกลไกการสลายโปรตีนนี้บางครั้งถูกเรียกว่า "Kiss of death" ซึ่งหมายถึงเมื่อโปรตีนถูกเติมด้วยยูบิควิตินแล้ว โปรตีนนี้จะถูกสลายด้วยโปรติเอโซม หรือถูกส่งไปยังบริเวณอื่นๆ ของเซลล์[๕]

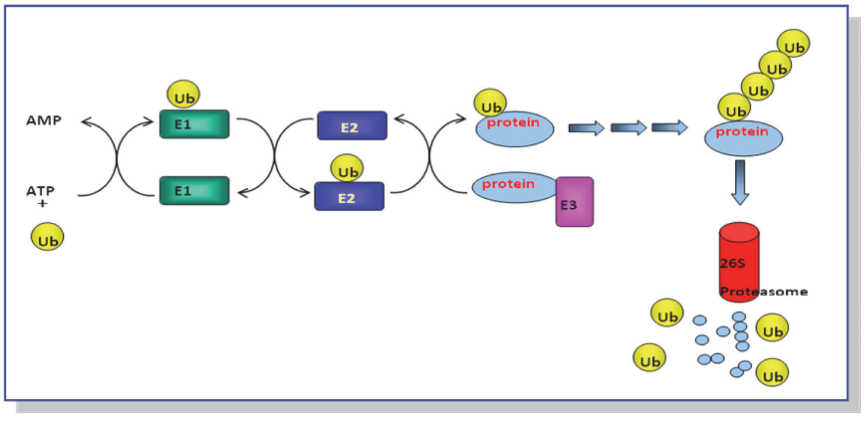
กลไกการทำงานของยูพีเอส

การทำงานของยูพีเอสประกอบด้วย ๒ ขั้นตอนหลัก ขั้นตอนแรกเป็นการเติมยูบิควิตินให้กับโปรตีนเป้าหมายและขั้นตอนที่สองเป็นการสลายโปรตีนที่ถูกเติมยูบิควิตินด้วยโปรติเอโซม (รูปที่ ๑) โดยมีรายละเอียดดังนี้

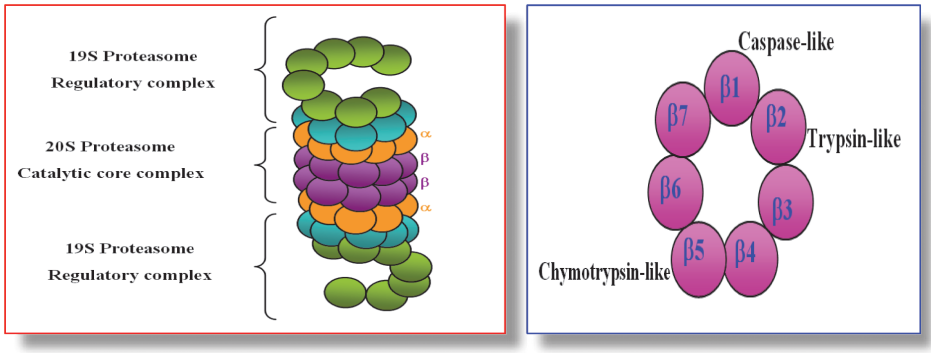
ขั้นตอนแรกกระบวนการเติมยูบิควิติน (ubiquitination) ให้กับโปรตีนเป้าหมาย เพื่อให้โปรตีนนั้นถูกกำจัดต่อไป โดยยูบิควิตินเป็นโปรตีนขนาดเล็กเพียง ๘ กิโลดาลตัน ประกอบด้วยกรดอะมิโน ๗๖ ตัว ด้านปลายของหมู่คาร์บอกซิลของยูบิควิตินจับกับกรดอะมิโนไลซีนของโปรตีนเป้าหมาย กระบวนการเติมยูบิควิตินเป็นปฏิกิริยาที่อาศัยพลังงานเอทีพี และอาศัยเอนไซม์ ๓ ชนิด คือ ubiquitin-activating enzyme (E1) เป็นเอนไซม์ที่รับยูบิควิตินและส่งต่อให้กับเอนไซม์ ubiquitin-conjugating enzyme (E2) จากนั้นจะร่วมกับเอนไซม์ ubiquitin-ligase (E3) ทำหน้าที่ย้ายยูบิควิตินให้กับโปรตีนเป้าหมายที่ตำแหน่งของกรดอะมิโนไลซีน เอนไซม์ในกลุ่มที่สามนี้มีมากกว่า ๑๐๐ ชนิด ซึ่งแสดงถึงความจำเพาะกับชนิดของโปรตีนเป้าหมาย[๖] ส่วนเอนไซม์ในกลุ่มที่หนึ่ง (E1) มีเพียงชนิดเดียว หรือเอนไซม์ในกลุ่มที่สอง (E2) มีประมาณ ๒๐ กว่าชนิดเท่านั้น[๗]

ขั้นตอนที่สองกระบวนการสลายโปรตีนที่ถูกเติมยูบิควิตินด้วยโปรติเอโซม โดยโปรติเอโซมมีลักษณะโมเลกุลเป็นสารเชิงซ้อน (multicatalytic complex) เรียกว่า 26S proteasome ประกอบด้วย ๒ ส่วน คือ 19S proteasome regulatory complex และ 20S proteasome catalytic core complex รวมเป็นโมเลกุลที่มีรูปร่างคล้ายถังเบียร์ (รูปที่ ๒) โดย 19S proteasome regulatory complex ประกอบด้วย ๖ หน่วยของ regulatory particle ATPase subunits และ ๑๑ หน่วยของ regulatory particle non-ATPase subunits กลุ่มโปรตีนนี้ทำหน้าที่จดจำโปรตีนที่เติมด้วยยูบิควิติน พร้อมทั้งเปลี่ยนรูปร่างของโปรตีนเป้าหมายให้เหมาะสมก่อนนำเข้าสู่แกนกลางของโปรติเอโซม 20S proteasome catalytic core complex[๘]

จากนั้นโปรตีนจะถูกย่อยและปล่อยออกมาในรูปของกรดอะมิโนอิสระหรือโปรตีนสายสั้นๆ ส่วนยูบิควิตินจะถูกนำกลับมาใช้ใหม่ สำหรับ 20S proteasome catalytic core complex ประกอบด้วย α-subunits และ β-subunits อย่างละ ๑๔ หน่วย รวมเป็นโปรตีนเชิงซ้อนมีหน้าที่ย่อยโปรตีน โดยมีเพียง ๓ หน่วยของ β-subunit เท่านั้นที่เป็นเอนไซม์ซึ่งมีเอนไซม์ ๓ ชนิด ได้แก่ caspase-like enzyme:β1, trypsin-like enzyme:β2 และ chymotrypsin-like enzyme:β5 โดยเฉพาะเอนไซม์ chymotrypsin-like enzyme:β5 เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่กำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา (rate-limiting step) ในการควบคุมการสลายโปรตีน[๙, ๑๐] เอนไซม์กลุ่มนี้จึงถูกเป็นโมเลกุลเป้าหมายที่สำคัญ เพราะถ้าสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ได้ก็จะมีผลทำให้การทำงานของโปรติเอโซมลดลง สำหรับสารที่นำมาใช้ในการยับยั้งโปรติเอโซม (proteasome inhibitors) ซึ่งจากที่ได้มีการค้นพบสารนี้นั้นได้ถูกนำมาประยุกต์ใช้เป็นยาในการรักษาโรคต่างๆ เช่น มะเร็ง



รูปที่ ๑ กลไกการทำงานของยูพีเอสเพื่อสลายโปรตีน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข ๑ และ ๕)
ยูบิควิติน (Ub) จับกับเอนโซม์ ubiquitin-activating (E1) โดยใช้เอทีพีร่วมในปฏิกิริยา กระตุ้นให้ยูบิควิตินจับกับ เอนไซม์ ubiquitin-conjugating (E2) แล้วกระตุ้นต่อเพื่อส่งยูบิควิตินให้กับเอนไซม์ specific ubiquitin ligase (E3) ที่มีความจำเพาะกับโปรตีนเป้าหมาย หลังจากยูบิควิตินจับกับโปรตีนเป้าหมายจะกระตุ้นให้โปรตีนเป้าหมาย เข้าสู่โปรติเอโซมเพื่อสลายเป็นโปรตีนสายสั้นๆ หรือกรดอะมิโนอิสระ



รูปที่ ๒ องค์ประกอบของ 26S proteasome (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข ๘)
26S proteasome ประกอบด้วย ๒ ส่วน คือ 19S proteasome regulatory complex มีหน้าที่จดจำโปรตีนที่ถูกเติมยูบิควิตินเพื่อนำโปรตีนเข้าสู่ 20S proteasome catalytic core complex ซึ่งประกอบด้วย α-subunits และ β-subunits ส่วนของ β-subunits มีเอนไซม์เพียง ๓ ชนิด ได้แก่ caspase-like enzyme:β1, trypsin-like enzyme:β2 และ chymotrypsin-like enzyme:β5

ยูบิควิติน (Ub) จับกับเอนไซม์ ubiquitin-activating (E1) โดยใช้เอทีพีร่วมในปฏิกิริยากระตุ้นให้ยูบิควิตินจับกับเอนไซม์ ubiquitin-conjugating (E2) แล้วกระตุ้นต่อเพื่อส่งยูบิควิตินให้กับเอนไซม์ specific ubiquitin ligase (E3) ที่มีความจำเพาะกับโปรตีนเป้าหมาย หลังจากยูบิควิตินจับกับโปรตีนเป้าหมายจะกระตุ้นให้โปรตีนเป้าหมายเข้าสู่โปรติเอโซมเพื่อสลายเป็นโปรตีนสายสั้นๆ หรือกรดอะมิโนอิสระ

26S proteasome ประกอบด้วย ๒ ส่วน คือ 19S proteasome regulatory complex มีหน้าที่จดจำโปรตีนที่ถูกเติมยูบิควิตินเพื่อนำโปรตีนเข้าสู่ 20S proteasome catalytic core complex ซึ่งประกอบด้วย α-subunits และ β-subunits ส่วนของ β-subunits มีเอนไซม์เพียง ๓ ชนิด ได้แก่ caspase-like enzyme:β1, trypsin-like enzyme:β2 และ chymotrypsin-like enzyme:β5

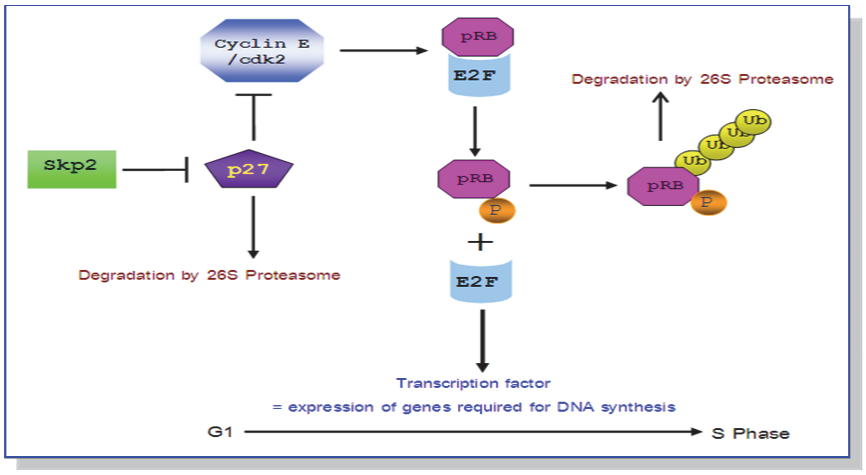
บทบาทของยูพีเอสในการควบคุมวัฏจักรเซลล์

Hershko และคณะได้เริ่มต้นศึกษายูพีเอส จากความสนใจในกลุ่มโปรตีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวของเซลล์ เนื่องจากทราบว่ามีโปรตีนที่สำคัญหลายชนิดในวัฏจักรเซลล์มีการเปลี่ยนแปลงปริมาณเพิ่มขึ้นหรือลดลงเสมอในแต่ละรอบของวัฏจักร มีผลทำให้เซลล์เพิ่มหรือลดการแบ่งตัว จุดเริ่มต้นของการศึกษานี้เองจึงใช้เป็นโมเดลในการค้นหาว่ามีสิ่งใดที่ทำหน้าที่ควบคุมปริมาณโปรตีน ในที่สุดจึงได้ค้นพบกลไกการสลายโปรตีนด้วยโปรติเอโซม-ยูบิควิติน[๒-๕]

ในแต่ละระยะของวัฏจักรเซลล์ที่ควบคุมการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเซลล์นั้น ถูกควบคุมด้วยกลุ่มเอนไซม์ cyclin-depentdent kinases (CDKs) โดยหน้าที่ของเอนไซม์ CDKs นี้จะขึ้นกับปริมาณของโปรตีนกลุ่ม cyclins เช่น cyclin-A, cyclin-B, cyclin-D และ cyclin-E ร่วมกับโปรตีนกลุ่ม CDK inhibitors เช่น p27, p21 และ p57 โปรตีนทั้งสองกลุ่มนี้เป็นโปรตีนที่มีช่วงชีวิตสั้นและมีปริมาณที่จำเพาะเปลี่ยนแปลงตามระยะของวัฏจักรเซลล์ โดยมียูพีเอสเข้ามาเกี่ยวข้องในการกำหนดปริมาณของโปรตีนเหล่านี้[๑๑] เอนไซม์ CDKs เกิดขึ้นเมื่อจับกับโปรตีน cyclins ทำให้กระตุ้นการเติมหมู่ฟอสเฟตด้วยกระบวนการฟอสโฟรีเลชัน (phosphorylation) แก่โปรตีนเป้าหมาย และมีผลให้โปรตีนเป้าหมายจับกับยูบิควิตินแล้วนำไปสลายด้วยโปรติเอโซม สำหรับขั้นตอนของการเติมยูบิควิตินให้กับโปรตีนจำเพาะที่มีหน้าที่ในการควบคุมวัฏจักรเซลล์นั้น จะมีเอนไซม์ในกลุ่ม E3 ubiquitin ligases ทำหน้าที่ในขั้นตอนการที่มีชื่อเฉพาะ ได้แก่ เอนไซม์ Skp1/Cullin/F-box protein complex (SCF)[๑๒, ๑๓]

ในวัฏจักรเซลล์ช่วง G1/S-phase transition โปรตีน p27 (CDK inhibitor ชนิดหนึ่ง) เป็นโปรตีนเป้าหมายหลักที่จะถูกควบคุมปริมาณกลุ่มโปรตีน SCF/S phase kinase-associated protein2 (Skp2) ซึ่งเป็น E3 ubiquitin ligases (รูปที่ ๓) ทำหน้าที่เติมยูบิควิตินให้อย่างจำเพาะกับ p27 ซึ่งจะถูกสลายต่อด้วยโปรติเอโซม ทำให้โปรตีน p27 มีปริมาณลดลง มีผลทำให้ cyclin-E/CDK2 สามารถทำงานได้มากขึ้น โดยการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีน pRB ซึ่งจะถูกเติมด้วยยูบิควิตินต่อก่อนที่จะถูกสลายด้วยโปรติเอโซม มีผลทำให้โปรตีน E2F ที่จับอยู่กับ pRB หลุดออกมาและเคลื่อนตัวจากไซโตพลาสซึมเข้าสู่นิวเคลียสเพื่อทำหน้าที่เป็น transcription factor กระตุ้นให้มีการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งเซลล์มากขึ้น[๑๔, ๑๕] เพื่อใช้ในการนำเซลล์เข้าสู่ S-phase (รูปที่ ๓) ดังนั้นปริมาณโปรตีน p27 ที่ลดลง จึงเป็นสัญญาณที่สำคัญที่ทำให้เซลล์เคลื่อนเข้าสู่ S-phase นอกจาก p27 ที่เป็นโมเลกุลเป้าหมายที่สำคัญแล้ว ยังมี CDK inhibitors อื่นๆ ที่เป็นซับสเตรตของ เอนไซม์ SCF/Skp2 เช่น p16, p21, p57, E2F1 และ CyE[๑๖, ๑๗]

Skp2 เป็นเอนไซม์กลุ่ม E3 ubiquitin ligase โดยมีโปรตีนเป้าหมายที่จะเติมด้วยยูบิควิติน เช่น p27 ซึ่งเป็นโปรตีนทำหน้าที่ยับยั้งการทำงาน cyclin E/CDK2 เมื่อ p27 ลดลง cyclin E/CDK2 ทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟตกับโปรตีน pRB ทำให้โปรตีน E2F เข้าสู่นิวเคลียสเพื่อทำหน้าที่เป็น transcriptional factors ทำให้มีการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องให้เซลล์เข้าสู่ระยะ S-phase



รูปที่ ๓ ยูพีเอสกับการควบคุมวัฏจักรเซลล์

Skp2 เป็นเอนไซม์กลุ่ม E3 ubiquitin ligase โดยมีโปรตีนเป้าหมายที่จะเติมด้วยยูบิควิติน เช่น p27 ซึ่งเป็นโปรตีนทำหน้าที่ยับยั้งการทำงาน cyclin E/CDK2 เมื่อ p27 ลดลง cyclin E/CDK2 ทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟตกับโปรตีน pRB ทำให้โปรตีน E2F เข้าสู่นิวเคลียสเพื่อทำหน้าที่เป็น transcriptional factors ทำให้มีการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องให้เซลล์เข้าสู่ระยะ S-phase

บทบาทของยูพีเอสในการควบคุมการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส

อะพอพโทซิส (apoptosis) เป็นกระบวนการตายของเซลล์ที่ถูกควบคุมโดยยีน มีความสำคัญในช่วงของการเจริญเติบโตของตัวอ่อน หรือการรักษาให้เกิดภาวะธำรงดุลของเซลล์ พบว่าโรคมะเร็งที่เกิดในมนุษย์นั้นมีสาเหตุเกี่ยวข้องกับความบกพร่องในกระบวนการอะพอพโทซิส เช่น เซลล์ที่ไม่ตายแบบอะพอพโทซิสสามารถกลายเป็นเซลล์มะเร็งได้[๑๔] สำหรับวิถีการเกิดอะพอพโทซิสของเซลล์เกิดขึ้นได้สองทาง (รูปที่ ๔) คือ

๑) สัญญาณภายในเซลล์ เริ่มจากไมโตคอนเดรียถูกกระตุ้น เรียกวิถีนี้ว่า mitochondria-mediated pathway หรือ intrinsic apoptotic pathway ปัจจัยที่ทำให้เซลล์ส่งสัญญาณมากระตุ้นไมโตคอนเดรีย เช่น การได้รับยา หรือสารเคมีที่เป็นพิษต่อเซลล์ รังสีอุลตร้าไวโอเล็ต หรือ เซลล์ขาดปัจจัยในการเจริญเติบโต ส่งผลให้เซลล์เกิดภาวะเครียดขึ้นหรือดีเอ็นเอถูกทำลาย[๑๙, ๒๐] กระตุ้นให้เซลล์มีการสะสมโปรตีน p53 และมีผลต่อการแสดงออกของยีนต่างๆ โดยได้โปรตีน เช่น โปรตีน Bax ซึ่งไปกระตุ้น membrane permeability ของไมโตคอนเดรีย ทำให้มีการหลั่ง cytochrome C ออกมาเพื่อกระตุ้นการทำงานของ caspase-9 และ caspase-3

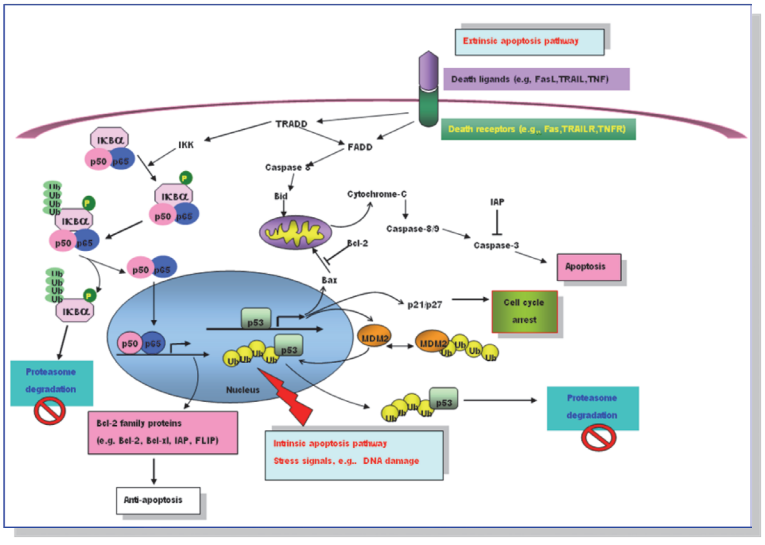
๒) สัญญาณภายนอกเซลล์ เรียกวิถีนี้ว่า extracellular signaling pathway หรือ extrinsic apoptotic pathway วิถีนี้ทำงานโดยโปรตีนกลุ่ม tumor necrosis factor (TNF) family death ligands ได้แก่ TRAIL, Fas/CD95 ligand, TNF-α ส่งผ่านตัวรับที่ผิวเซลล์ เรียกว่า death receptors ได้แก่ TRAIL-Rs, Fas/CD95, TNFR1 เป็นต้น เพื่อส่งสัญญาณกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ caspase-8 และ caspase-3[๒๑] อย่างไรก็ตามในวิถีนี้พบว่า TNF-α ถือว่าเป็นสารที่มีฤทธิ์ในการกระตุ้นวิถีนี้ได้ดีเช่นกัน แต่ในขณะเดียวกัน TNF-α ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของวิถี nuclear factor kappa B (NF-KB) ให้มีการแสดงออกของยีนกลุ่ม anti-apoptosis เช่น Bcl-2, Bcl-xl, FLIP ซึ่งมีผลในการยับยั้งอะพอพโทซิส[๒๒]

ในภาวะที่เซลล์เกิดภาวะเครียดจากกระบวนการออกซิเดชัน (oxidative stress) เซลล์จะรักษาสมดุล โดยเพิ่มการแสดงออกของยีนกลุ่ม antioxidant enzymes และ protective proteins หรือมีการกระตุ้นให้เซลล์หยุดการแบ่งตัวในวัฏจักรเซลล์ชั่วคราว (cell-cycle arrest) หรือเกิดอะพอพโทซิสเพื่อให้มีการตายของเซลล์นั้น โดยวิถีการรักษาสมดุลขึ้นกับว่าเซลล์มีความเสียหายมากเพียงใด โปรตีนหลักในการตอบสนองคือ โปรตีน p53 มีหน้าที่ในขั้นตอนที่เรียกว่า cell-cycle checkpoints ควบคุมกระบวนการต่างๆ เช่น การถอดรหัสกระบวนการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ การซ่อมแซมดีเอ็นเอ การหยุดแบ่งตัวในวัฏจักรเซลล์ชั่วคราว และ อะพอพโทซิส ปรกติโปรตีน p53 มีปริมาณต่ำ แต่เมื่อได้รับการกระตุ้นจากภาวะเครียด โปรตีน p53 จะมีระดับคงที่หรือมากขึ้น เพื่อให้มีการ

แสดงออกของยีนในรูปของโปรตีน p21 และ p27 ซึ่งเป็นโปรตีนกลุ่ม CDK inhibitors ทำให้เซลล์หยุดการแบ่งตัวในวัฏจักรเซลล์ชั่วคราว เพื่อซ่อมแซมดีเอ็นเอ (รูปที่ ๔) หรือถ้าเสียหายมากกว่านั้น โปรตีน p53 สามารถเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของยีนในรูปโปรตีนกลุ่ม pro-apoptotic proteins เช่น Bax[๒๓] (รูปที่ ๔) ซึ่งจะไปกระตุ้น membrane permeability ของไมโตคอนเดรียทำให้มีการหลั่ง cytochrome C ออกมา ในทางกลับกันโปรตีนกลุ่ม anti-apoptotic Bcl-2 family ได้แก่ Bcl-2, Bcl-xl และ IAP สามารถถูกกระตุ้นให้มีการแสดงออกด้วยซึ่งส่งผลยับยั้งการทำงานของโปรตีน Bax ทำให้สัดส่วนของปริมาณโปรตีน Bax ต่อปริมาณโปรตีน Bcl-2 จะเป็นตัวบ่งชี้ในการเกิดอะพอพโทซิส ดังนั้นหากมีปริมาณของ Bax มากกว่า Bcl-2 แสดงว่าเซลล์จะถูกกระตุ้นให้เข้าสู่อะพอพโทซิส นอกจากนี้ยังพบว่า Bcl-2 ถูกสลายด้วย caspase-3 มีผลให้ปริมาณ Bcl-2 ลดลง[๒๔] และยูพีเอสยังมีผลในการควบคุมสมดุลของ Bax/Bcl-2 ด้วย พบว่าการใช้สารยับยั้งโปรติเอโซมสามารถเหนี่ยวนำเซลล์ให้เกิดอะพอพโทซิสได้[๒๕, ๒๖] ดังนั้นการควบคุมปริมาณและหน้าที่ของ p53 จึงเป็นจุดที่สำคัญ โดยเฉพาะการเติมยูบิควิตินถือเป็นการยับยั้งการทำงานของ p53 โดยมีโปรตีน oncogene murine double minute clone 2 (MDM2) ซึ่งเป็น E3 ubiquitin ligase ทำหน้าที่เติมยูบิควิตินให้โปรตีน p53 ซึ่งมีผลให้ p53 ออกจากนิวเคลียสเข้าไซโตพลาสซึมและถูกทำลายโดยโปรติเอโซม[๒๗, ๒๘]

นอกจากการเหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดอะพอพโทซิสโดยผ่านทางโปรตีน p53 แล้ว อีกกลไกหนึ่งที่เหนี่ยวนำอะพอพโทซิสได้ นั่นคือ การยับยั้งวิถี NF-KB เนื่องจากเป็นวิถีที่ทำให้เกิดการสร้างโปรตีนกลุ่ม anti-apoptotic Bcl-2 family การลดการแสดงออกของโปรตีนกลุ่มนี้ สามารถควบคุมด้วยโปรตีน inhibitor of kappa B (IKB) โดยการยับยั้งยูพีเอสด้วยการใช้ proteasome inhibsitors เพื่อทำให้เกิดการสะสมของโปรตีน IKB ซึ่งมีผลทำให้ p50-p65 complex ไม่สามารถเข้าสู่นิวเคลียสได้ทำให้การสร้างโปรตีนกลุ่ม anti-apoptosis ลดลง[๒๙] (รูปที่ ๔) ดังนั้นหากทำให้มีการสะสมปริมาณโปรตีน IKB ได้ จะชักนำเหนี่ยวนำให้เซลล์หยุดการแบ่งตัว และเกิดอะพอพโทซิสได้

การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสสามารถถูกกระตุ้นได้สองทาง คือ intrinsic apoptosis pathway หรือ extrinsic apoptosis pathway เพื่อกระตุ้นให้ไมโตคอนเดรียหลั่ง cytochrome C ซึ่งมีผลให้กระตุ้นเอนไซม์ caspase-3 ให้ทำหน้าที่ และทำผลให้เซลล์ตายแบบอะพอพโทซิส ส่วนการกระตุ้นวิถี NF-KB มีผลยับยั้งการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส หากโปรติเอโซมถูกยับยั้งจะเป็นผลให้โปรตีน p53 หรือ โปรตีน IκB ไม่ถูกสลาย ทำให้มีการแสดงออกของยีนกลุ่ม pro-apoptotic มากขึ้น หรือการแสดงออกของยีนกลุ่ม anti-apoptotic ลดลง ชักนำให้เซลล์มีการตายแบบอะพอพโทซิสมากขึ้น



รูปที่ ๔ กลไกการเกิดอะพอพโทซิส

การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสสามารถถูกกระตุ้นได้สองทาง คือ intrinsic apoptosis pathway หรือ extrinsic apoptosis pathway เพื่อกระตุ้นให้ไมโตคอนเดรียหลั่ง cytochrome C ซึ่งมีผลให้กระตุ้นเอนไซม์ caspase-3 ให้ทำหน้าที่และทำให้เซลล์ตายแบบอะพอพโทซิส ส่วนการกระตุ้นวิถี NF-KB มีผลยับยั้งการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส หากโปรติเอโซมถูกยับยั้งจะเป็นผลให้โปรตีน p53 หรือ โปรตีน IKB ไม่ถูกสลาย ทำให้มีการแสดงออกของยีนกลุ่ม pro-apoptotic มากขึ้น หรือการแสดงออกของยีนกลุ่ม anti-apoptotic ลดลง ชักนำให้เซลล์มีการตายแบบอะพอพโทซิสมากขึ้น

การใช้สารยับยั้งโปรติเอโซม ในการออกฤทธิ์ต้านมะเร็ง

มะเร็งเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปรกติในการควบคุมการเจริญของเซลล์ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการแบ่งตัว การพัฒนาของเซลล์ และการหลีกเลี่ยงการตายของเซลล์ ความผิดปรกติเหล่านี้เกิดจากกลไกหลายประการ ได้แก่ เซลล์มะเร็งมีการส่งสัญญาณการอยู่รอด หรือยับยั้งการตอบสนองต่อการเกิดอะพอพโทซิส ซึ่งอาจเกิดจากการผ่าเหล่าในจีโนมของเซลล์เป็นผลให้มีการแสดงออกของยีนที่มากเกินไปหรือน้อยเกินไป ดังนั้นหากควบคุมสัญญาณเหล่านี้ได้อาจส่งผลให้เซลล์มะเร็งหยุดการเจริญเติบโตและนำไปสู่การตายของเซลล์

การควบคุมสัญญาณโดยอาศัยวิธีการควบคุมปริมาณโปรตีนด้วยโปรติเอโซมเป็นวิถีหนึ่งที่ถูกนำมาใช้ โดยมีโมเลกุลเป้าหมายเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดมะเร็งและการอยู่รอดของเซลล์มะเร็ง ได้แก่ cyclin-A, cyclin-B, cyclin-D, cyclin-E,[๓๐, ๓๑] tumor suppressor protein:p53, pro-apoptotic protein;Bax,[๓๒] cyclin-dependent kinase inhibitor (CDKI):p27,[๓๓] inhibitor of NF-KB (IKB)[๓๔] ซึ่งเป็นโปรตีนในวัฏจักรเซลล์ (รูปที่ ๓) และการเกิดอะพอพโทซิส (รูปที่ ๔) ทั้งสิ้น กลไกในการยับยั้งยูพีเอส คือการใช้สารยับยั้งโปรติเอโซม (proteasome inhibitors) สารนี้มีกลไกยับยั้งหน่วยย่อยของเอนไซม์ที่เป็นองค์ประกอบในโปรติเอโซม จากการศึกษาพบว่าเซลล์มะเร็งส่วนใหญ่มีความไวต่อสารยับยั้งโปรติเอโซมมากกว่าเซลล์ปรกติ โดยเฉพาะเซลล์มะเร็งที่มีการทำงานของโปรติเอโซมสูง[๓๕] ปัจจุบันสารยับยั้งโปรติเอโซมที่ค้นพบแบ่งเป็นสองกลุ่ม คือ synthetic proteasome inhibitors และ natural proteasome inhibitors โดยกลุ่ม synthetic proteasome inhibitors ส่วนใหญ่มีองค์ประกอบเป็นเปปไทด์สายสั้นๆ เช่น peptide aldehyde proteasome inhibitor ตัวอย่างเช่น MG132 (Z-Leu-Leu-Leu-al) และ Bortezomib โดยเฉพาะ Bortezomib เป็น dipeptide boronic acid analogue มีผลยับยั้ง β5-chymotrypsin-like enzyme และ β1-caspase-like enzyme ปัจจุบัน Bortezomib ได้รับการรับรองจาก FDA และนำมาใช้ทางคลินิกและได้ผลดีในการรักษา multiple myeloma ส่วนกลุ่ม natural proteasome inhibitors ตัวอย่างสารกลุ่มนี้ เช่น lactacystin เป็นสารจากธรรมชาติที่สกัดจากเชื้อ Streptomyces bacteria มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ทั้งสามชนิดในโปรติเอโซม[๓๖]

จากการศึกษาเมื่อใช้สารยับยั้งโปรติเอโซม เช่น Bortezomib, MG132, หรือ lactacystin ส่งผลให้มีการทำลายโปรตีนกลุ่ม pro-apoptotic proteins ลดลง ทำให้มีการสะสมและทำงานของโปรตีน Bax มากขึ้น จึงช่วยชักนำให้มีการตายของเซลล์มะเร็ง[๓๒] หรือผลของ Bortezomib มีผลไปยับยั้งวิถี NF-KB โดยลดการสลาย NF-KB inhibitor, IKB มีผลยับยั้งการแสดงออกของยีนกลุ่ม anti-apoptotic proteins ทำให้เซลล์มะเร็งเกิดอะพอพโทซิสมากขึ้น[๓๗] หรือมีผลในการควบคุมวัฏจักรเซลล์เพื่อชักนำให้เซลล์มะเร็งหยุดการเจริญเติบโต พบว่า lactacystin หรือ MG132 proteasome inhibitor จะทำให้ลดการสลาย p21 และ p27 เซลล์จะหยุดการเจริญที่ระยะ G1[๓๘]

สารธรรมชาติที่มีฤทธิ์เป็นสารยับยั้งโปรติเอโซม

ในปัจจุบันมีการศึกษาสารสกัดจากธรรมชาติที่มีฤทธิ์เป็นทั้งป้องกันการเกิดมะเร็งและฤทธิ์ต้านมะเร็ง เนื่องจากมีหลักฐานทั้งจากงานวิจัยทางระบาดวิทยา การศึกษาในเซลล์มะเร็ง หรือการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า สารสกัดกลุ่มโพลีฟีนอลมีโครงสร้างพื้นฐาน คือมีหมู่คาร์บอนิล (carbonyl group) หรือ aromatic ketone carbon จากพืชหลายชนิดมีคุณสมบัติเป็นสารยับยั้งโปรติเอโซม จากโครงสร้างนี้คาดว่าจะไปจับกับหมู่ไฮดรอกซิลที่ตำแหน่ง N-threonine ของหน่วยย่อย β5-ของเอนไซม์ในโปรติเอโซมทำให้มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ chymotrypsin-like enzyme[๓๙]

ตัวอย่างสารธรรมชาติมีฤทธิ์เป็นสารยับยั้งโปรติเอโซม ได้แก่ สารสกัดจากชาเขียว (green tea) ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่าการรับประทานชาเขียวมีผลยับยั้งการก่อมะเร็งได้หลายชนิด จากการศึกษาพบว่า สารโพลีฟีนอลในชาเขียวมีฤทธิ์กระตุ้นการแสดงออกของยีนกลุ่ม tumor suppressors และเกี่ยวข้องกับการสลายโปรตีนด้วยยูพีเอส โดยเฉพาะสารสกัดส่วนที่เรียกว่า epigallocatechin-3-gallate (EGCG) มีฤทธิ์เหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งชนิด HepG2 เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส[๔๐] โดยสาร EGCG สามารถกระตุ้นยีน p53, p21 และ Bax ให้แสดงออกมากขึ้น และรักษาปริมาณของโปรตีน p53 และให้ผลเช่นเดียวกันเมื่อนำสารนี้ไปทดสอบกับเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากชนิด Lymph node carcinoma of the prostate (LNCaP) นอกจากนี้ พบว่า สาร EGCG มีฤทธิ์ยับยั้งวิถี NF-KB ทำให้การแสดงออกของยีนกลุ่ม anti-apoptosis ลดลง เช่น Bcl-2[๔๑] และจากการศึกษาโครงสร้างของ EGCG โดยใช้ computational modelling ได้พิสูจน์ให้เห็นว่าสารนี้มีโครงสร้างที่เข้ากันได้ดีกับโปรติเอโซม[๔๒] และเมื่อเร็วๆ นี้มีรายงานวิจัยการดื่มชาเขียวผสมร่วมกับสาร EGCG มีส่วนช่วยลดการเกิด metachronous colorectal adenomas ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้[๔๓] นอกจากนี้มีสารธรรมชาติหลาย

ชนิดที่มีฤทธิ์ยับยั้งโปรติเอโซม เช่น curcumin จากขมิ้นชัน[๔๔] grape polyphenol จากองุ่น[๔๕] หรือ สารสกัด triptolide ซึ่งเป็นสมุนไพรจีนจากต้น T. wilfordii hook ที่ชาวจีนเรียกว่าเป็น "Thunder god vine" ใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือภาวะอักเสบอื่นๆ[๔๖] ต่างก็มีฤทธิ์ยับยั้งโปรติเอโซม ดังนั้นงานวิจัยเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของสารธรรมชาติที่มีอยู่มากมายในพืชที่มีฤทธิ์เป็นยาต้านมะเร็งจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง เพื่อให้ได้องค์ความรู้ที่สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลยืนยันการใช้ยาในการป้องกันและรักษาโรคมะเร็งต่อไป

สรุป

ระบบยูบิควิติน-โปรติเอโซม (ยูพีเอส) เป็นกระบวนการหนึ่งในการสลายโปรตีนภายในเซลล์ เพื่อควบคุมปริมาณโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตหรือรักษาสมดุลของเซลล์ การยับยั้งการทำหน้าที่ของโปรติเอโซมด้วยสารยับยั้งโปรติเอโซม จึงเป็นกลไกหนึ่งที่นำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง จุดประสงค์เพื่อให้มีการคงอยู่ของโปรตีนเป้าหมายเพื่อใช้ยับยั้งหรือรบกวนการส่งสัญญาณของโมเลกุลที่มีความจำเพาะและเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งมีการตายแบบอะพอพโทซิสมากขึ้น ปัจจุบันการวิจัยค้นคว้ามุ่งให้ความสนใจอย่างมากในการประเมินศักยภาพของสารธรรมชาติ เช่น สารโพลีฟีนอลที่มีอยู่ในพืชหลายชนิดที่อาจมีฤทธิ์เป็นสารยับยั้งโปรติเอโซม รวมทั้งมีรายงานวิจัยพบว่าเซลล์มะเร็งหลายชนิดมีความไวต่อสารยับยั้งชนิดนี้ได้ดีกว่าเซลล์ปรกติ ดังนั้น การมุ่งเป้าวิจัยเพื่อให้ได้มาซึ่งองค์ความรู้และข้อมูลที่ได้จากการศึกษาสารธรรมชาติในระยะก่อนทดลองในมนุษย์จึงมีคุณค่าอย่างยิ่งในการนำไปประยุกต์เพื่อพัฒนาตัวยาใหม่ที่ใช้ทั้งในแง่ของการป้องกันและรักษาโรคมะเร็ง

เอกสารอ้างอิง

๑. Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome pathway: on protein death and cell life. EMBO J 1998;17:7151-60.

๒. Neff NT, DeMartino GN, Goldberg AL. The effect of protease inhibitors and decreased temperature on the degradation of different classes of proteins in cultured hepatocytes. J Cell Physiol 1979;10:439-57.

๓. Etlinger JD, Goldberg AL. A soluble ATP-dependent proteolytic system responsible for the degradation of abnormal proteins in reticulocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 1977;74:54-8.

๔. Goldknopf IL, Busch H. Isopeptide linkage between nonhistone and histone 2A polypeptides of chromosomal conjugate-protein A24. Proc Natl Acad Sci U S A 1977;74:864-8.

๕. Hershko A, Ciechanover A, Heller H, Haas AL, Rose IA. Proposed role of ATP in protein breakdown: conjugation of protein with multiple chains of the polypeptide of ATP-dependent proteolysis. Proc Natl Acad Sci U S A 1980;77:1783-6.

๖. Hendil KB, Khan S, Tanaka K. Simultaneous binding of PA28 and PA700 activators to 20 S proteasomes. Biochem J 1998;332:749-54.

๗. Scheffner M, Nuber U, Huibregtse JM. Protein ubiquitination involving an E1-E2-E3 enzyme ubiquitin thioester cascade. Nature 1995;373:81-3.

๘. Peters JM, Cejka Z, Harris JR, Kleinschmidt JA, Baumeister W. Structural features of the 26 S proteasome complex. J Mol Biol 1993;234:932-7.

๙. Lowe J, Stock D, Jap B, Zwickl P, Baumeister W, Huber R. Crystal structure of the 20S proteasome from the archaeon T. acidophilum at 3.4 A resolution. Science 1995;268:533-9.

๑๐. Rivett AJ. The multicatalytic proteinase. Multiple proteolytic activities. J Biol Chem 1989;264:12215-9.

๑๑. Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target. Nat Rev Cancer 2004;4:349-60.

๑๒. Nakayama KI, Nakayama K. Ubiquitin ligases: cell-cycle control and cancer. Nat Rev Cancer 2006;6:369-81.

๑๓. Castro A, Bernis C, Vigneron S, Labbe JC, Lorca T. The anaphase-promoting complex: a key factor in the regulation of cell cycle. Oncogene 2005;24:314-25.

๑๔. Zhang HG, Wang J, Yang X, Hsu HC, Mountz JD. Regulation of apoptosis proteins in cancer cells by ubiquitin. Oncogene 2004;23:2009-15.

๑๕. Goldberg AL. Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins. Nature 2003;426:895-9.

๑๖. Traub F, Mengel M, Luck HJ, Kreipe HH, von Wasielewski R. Prognostic impact of Skp2 and p27 in human breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006;99:185-91.

๑๗. Liu W, Wu G, Li W, Lobur D, Wan Y. Cdh1-anaphase-promoting complex targets Skp2 for destruction in transforming growth factor beta-induced growth inhibition. Mol Cell Biol 2007; 27:2967-79.

๑๘. Reed JC. Mechanisms of apoptosis avoidance in cancer. Curr Opin Oncol 1999;11:68-75.

๑๙. Kim JY, Ahn HJ, Ryu JH, Suk K, Park JH. BH3-only protein Noxa is a mediator of hypoxic cell death induced by hypoxia-inducible factor 1alpha. J Exp Med 2004;199:113-24.

๒๐. Vousden KH, Lu X. Live or let die: the cell's response to p53. Nat Rev Cancer 2002;2:594-604.

๒๑. Slee EA, Adrain C, Martin SJ. Serial killers: ordering caspase activation events in apoptosis. Cell Death Differ 1999;6:1067-74.

๒๒. Sunwoo JB, Chen Z, Dong G, Yeh N, Crowl Bancroft C, Sausville E, et al. Novel proteasome inhibitor PS-341 inhibits activation of nuclear factor-kappa B, cell survival, tumor growth, and angiogenesis in squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res 2001; 7:1419-28.

๒๓. Chang YC, Lee YS, Tejima T, Tanaka K, Omura S, Heintz NH, et al. Mdm2 and bax, downstream mediators of the p53 response, are degraded by the ubiquitin-proteasome pathway. Cell Growth Differ 1998;9:79-84.

๒๔. Cheng EH, Kirsch DG, Clem RJ, Ravi R, Kastan MB, Bedi A, et al. Conversion of Bcl-2 to a Bax-like death effector by caspases. Science 1997;278:1966-8.

๒๕. Chipuk JE, Green DR. How do BCL-2 proteins induce mitochondrial outer membrane permeabilization? Trends Cell Biol 2008;18:157-64.

๒๖. Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. Nat Rev Mol Cell Biol 2008;9:47-59.

๒๗. Momand J, Wu HH, Dasgupta G. MDM2--master regulator of the p53 tumor suppressor protein. Gene 2000;242:15-29.

๒๘. Oren M. Regulation of the p53 tumor suppressor protein. J Biol Chem 1999;274:36031-4.

๒๙. Biswas DK, Iglehart JD. Linkage between EGFR family receptors and nuclear factor kappaB (NF-kappaB) signaling in breast cancer. J Cell Physiol 2006;209:645-52.

๓๐. Chen W, Lee J, Cho SY, Fine HA. Proteasome-mediated destruction of the cyclin a/cyclin-dependent kinase 2 complex suppresses tumor cell growth in vitro and in vivo. Cancer Res 2004;64:3949-57.

๓๑. Diehl JA, Zindy F, Sherr CJ. Inhibition of cyclin D1 phosphorylation on threonine-286 prevents its rapid degradation via the ubiquitin-proteasome pathway. Genes Dev 1997;11:957-72.

๓๒. Li B, Dou QP. Bax degradation by the ubiquitin/ proteasome-dependent pathway: involvement in tumor survival and progression. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:3850-5.

๓๓. Sun J, Nam S, Lee CS, Li B, Coppola D, Hamilton AD, et al. CEP1612, a dipeptidyl proteasome inhibitor, induces p21WAF1 and p27KIP1 expression and apoptosis and inhibits the growth of the human lung adenocarcinoma A-549 in nude mice. Cancer Res 2001;61:1280-4.

๓๔. Perkins ND. The Rel/NF-kappa B family: friend and foe. Trends Biochem Sci 2000;25:434-40.

๓๕. Masdehors P, Merle-Beral H, Maloum K, Omura S, Magdelenat H, Delic J. Deregulation of the ubiquitin system and p53 proteolysis modify the apoptotic response in B-CLL lymphocytes. Blood 2000;96:269-74.

๓๖. Orlowski RZ, Voorhees PM, Garcia RA, Hall MD, Kudrik FJ, Allred T, et al. Phase 1 trial of the proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies. Blood 2005;105:3058-65.

๓๗. Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function. Nat Rev Mol Cell Biol 2007;8:49-62.

๓๘. Li L, Li Z, Howley PM, Sacks DB. E6AP and calmodulin reciprocally regulate estrogen receptor stability. J Biol Chem 2006;281:1978-85.

๓๙. Almond JB, Cohen GM. The proteasome: a novel target for cancer chemotherapy. Leukemia 2002; 16:433-43.

๔๐. Kuo PL, Lin CC. Green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits Hep G2 cell proliferation and induces a poptosis through p53-dependent and Fas-mediated pathways. J Biomed Sci 2003;10:219-27.

๔๑. Hastak K, Gupta S, Ahmad N, Agarwal MK, Agarwal ML, Mukhtar H. Role of p53 and NF-kappaB in epigallocatechin-3-gallate-induced apoptosis of LNCaP cells. Oncogene 2003;22:4851-9.

๔๒. Smith DM, Daniel KG, Wang Z, Guida WC, Chan TH, Dou QP. Docking studies and model development of tea polyphenol proteasome inhibitors: applications to rational drug design. Proteins 2004;54:58-70.

๔๓. Shimizu M, Fukutomi Y, Ninomiya M, Nagura K, Kato T, Araki H, et al. Green tea extracts for the prevention of metachronous colorectal adenomas: a pilot study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:3020-5.

๔๔. Singh S, Khar A. Biological effects of curcumin and its role in cancer chemoprevention and therapy. Anticancer Agents Med Chem 2006;6:259-70.

๔๕. Liao HF, Kuo CD, Yang YC, Lin CP, Tai HC, Chen YY, et al. Resveratrol enhances radiosensitivity of human non-small cell lung cancer NCI-H838 cells accompanied by inhibition of nuclear factor-kappa B activation. J Radiat Res 2005;46:387-93.

๔๖. Lu L, Kanwar J, Schmitt S, Cui QC, Zhang C, Zhao C, et al. Inhibition of tumor cellular proteasome activity by triptolide extracted from the Chinese medicinal plant 'thunder god vine'. Anticancer Res 2011;31:1-10.

Abstract

UPS: Proteolytic pathway as a perspective for anticancer

Supranee Kongkham

Division of Biochemistry, Department of Preclinical Science, Faculty of Medicine, Thammasat University

Ubiquitin-proteasome system (UPS) is a process for degradation of intracellular proteins by adding ubiquitin to the target protein. The ubiquitinated protein is subsequently degraded by a group of enzymes called proteasome. This process is important in the breakdown of proteins associated with cellular processes such as cell growth or apoptosis. This article will discuss about discovery of the UPS, mechanism of the UPS and the importance of UPS in the control of cell cycle and apoptosis, and also the mechanism of proteasome inhibitors to inhibit molecular targets involved in cancer cell growth. This inhibition is one strategy used in the development of drugs or identification of natural substances to be used as a drug for the prevention and treatment of cancers.

Key words: UPS, Ubiquitin-proteasome system, Apoptosis, Proteasome inhibitors