

泛素-蛋白酶系統-腫瘤治療的新標靶

Ubiquitin Proteasome System - The New Target for Cancer Therapy

施科念^{1*} Ko-Nien Shih
元培科技大學放射技術系

黃文濤¹ Wen-Tao Huang
元培科技大學放射技術系

張宗良² Chung-Liang Chang
元培科技大學環境工程衛生系

溫小娟¹ Hsiao-Chuan Wen
元培科技大學放射技術系

廖美華³ May-Hua Liao
元培科技大學生物醫學工程系

¹ Department of Radiotechnology, Yuanpei University,

² Department of Environmental Engineering and Health, Yuanpei University,

³ Department of Biomedical Engineering, Yuanpei University,

摘要：目前大部分癌症治療仍是以手術、放射治療和化學治療為主，但這些療法都有其不同的限制和副作用存在，近年來隨著生物科技與癌細胞分子生物學的快速發展，有許多抗癌的專一性標靶新藥，如針對各種癌細胞分泌的生長因子、細胞膜上的生長因子接受器或細胞內訊號傳導的阻斷劑，這幾年來在臨床醫學的應用是越來越多。例如可以對抗表皮細胞生長素接受器（epidermal growth factor receptor; EGFR）的Erbixut 和 Hercepin，對抗血管內皮細胞生長素（VEGF）的Avastin，抑制細胞內訊號傳遞酵素（tyrosine kinase）的Imatinib 等標靶藥物，搭配放射或化學治療使用，在臨床上均有相當優異的療效，為罹癌患者提供更好的生活品質與更專一有效的治療方式。

最近在抗癌新藥的研發上，相當值得注意的是蛋白酶體抑制劑（proteasome inhibitor; PI）藥物的發展。泛素（ubiquitin）是一種小分子酸性蛋白質，廣泛的分佈在不同的物種，從細菌到哺乳類動物體內都可發現它的存在。其主要功能是將細胞質老化、異常或過量的蛋白質加以標記，然後將被標記的蛋白質經由蛋白酶體（proteasome）予以分解代謝並再利用，以維持細胞內蛋白質的恆定。這是一種細胞內、耗能的化學反應，其反應必須消耗 ATP 才能進行，這種過程於細胞內會一再的循環以維持細胞的正常運作。而科學家利用蛋白酶體抑制劑干擾癌細胞的蛋白質恆定，確實可透過不同的分子機制，例如：p53, p21 蛋白的累積、抑制蛋白質的轉譯、或影響 NF-κB 的活性等等，來達到抑癌的效果。對於這樣新穎且具前瞻性的治療方法，本文將對泛素－蛋白酶體系統、Bortezomib(目前研究最多的蛋白酶體抑制劑)與新一代的抑制劑相關的研究現況，以簡單的圖示與文字介紹，以期讓每位讀者在此新藥領域有更進一步的瞭解。

關鍵字：泛素-蛋白酶系統、蛋白酶體抑制劑、腫瘤治療、Bortezomib。

Abstract: Currently, most cancer treatment is still based on surgery, radiation therapy and chemotherapy, but these therapies have their limitations and side effects exist. With the rapid development of biotechnology and cancer molecular biology in recent years, many anti-specific target for new drugs in cancer, such as for a variety of cancer cells secrete growth factors, growth factor receptor on the cell

*Corresponding author



membrane or intracellular signal transduction inhibitors for several years in the application of clinical medicine is more and more. The famous target drugs include Erbitux and Herceptin (against the epidermal growth factors receptor; EGFR), Avastin (against vascular endothelial growth factor; VEGF), and Imatinib (inhibition of intracellular signaling enzymes; tyrosine kinase), when with radiation or chemotherapy, have quite good efficacy in clinical practice to provide better quality of life and the more specific and effective treatment for cancer patients.

Recently in the research and development of new anticancer drugs, quite worthy of note is the ubiquitin-proteasome system inhibitors drug development. Ubiquitin is a small molecule acidic protein, widely distributed in different species, from bacteria to mammals can be found of its existence. Its main function is to mark the unwanted, abnormal or excessive proteins in cytoplasm, and then the labeled protein degraded via the proteasome and re-use, in order to maintain constant intracellular protein. This is an energy consumption of the chemical reaction within a cell. The reaction must consume ATP to carry out, this repeated cycle process to make normal functioning of cells. The scientists used the ubiquitin-proteasome system inhibitors, interfere with cancer cell proteins constant, indeed through different molecular mechanisms, such as: p53 and p21 protein accumulation, inhibition of protein translation, or affect the activity of NF- κ B to achieve the effect of tumor suppression. For the treatment of such innovative and forward-looking, this article will introduce the ubiquitin-proteasome system, Bortezomib and a new generation of inhibitors in a simple way, in order to let readers have a better understanding of this new drug.

Keywords: ubiquitin proteasome system, proteasome inhibitor, cancer therapy, Bortezomib

1. 前言

在眾多的腫瘤治療策略中，將維持細胞內生化代謝恆定的過程，加以干擾使其失去功能，讓癌細胞生存能力下降並死亡，是非常可行的方法。近幾年來，科學家發現擾亂細胞內蛋白質分解系統的恆定，可讓細胞生長和凋亡產生不同的變化。泛素-蛋白酶系統(ubiquitin proteasome system; UPS)正好是細胞清除蛋白質重要的系統，細胞內約 80%蛋白質的降解反應，需透過此系統的作用，所調控的蛋白質範圍非常的廣泛，其中包括影響細胞生長和凋亡的蛋白質，如週期素(cyclin)、p53、bcl-2 蛋白或 I κ B 與轉錄因子 NF- κ B 的交互作用等[1]，這些蛋白質參與的路徑，對於身體細胞尤其是癌細胞的增殖與死亡，扮演極重要的角色，因此蛋白酶抑制(proteasome inhibition)在抗腫瘤的治療，是個非常吸引人的領域[2,3]。

細胞在清除胞內蛋白質廢物(包括老化的、多餘的、摺疊錯誤的、甚至於有害的蛋白質)的時候，這些欲清除的蛋白質須先進行標記，亦即接上泛素(ubiquitin)，這個過程稱為泛素化(ubiquitination)，其過程基本需要多種酵素的參與才能完成，最終反應是將多個排成鏈狀的泛素分子，附著於將進行分解的蛋白質的離胺酸(lysine)上。一旦這個蛋白質被多個排成鏈狀的泛素蛋白附著，就會被另一個稱為蛋白酶體(proteasome)的酵素複合體所辨認並進行分解，成為小片段胜肽，細胞就能夠清除這些蛋白質廢物(圖 1)[4]。當蛋白酶體的功能受到抑制干擾時，細胞生長將受影響甚至可引發細胞凋亡。

蛋白酶體抑制劑 PS - 341 (又名 Bortezomib)，在臨床上，已經是被核准用來治療多發性骨髓瘤的藥物，而目前在各種惡性腫瘤的臨床試驗，也正在積極評估中。在這篇文章中，我們將報導 Bortezomib 在治療多發性骨髓瘤與其他腫瘤的體外細胞、臨床前與臨床實驗數據。另外，也將對新一代不同類型的蛋白酶體抑制劑(Table 1)：Carfilzomib、Salinosporamide A、MLN9708 和 TMC-95A 的相關研究進展，作一簡單回顧。



2. 泛素－蛋白酶體系統的介紹

泛素是一種由 76 個胺基酸所組成的小型酸性蛋白質，廣泛存於各種物種，故被稱為「ubiquitin」(源自拉丁文 *ubique, everywhere* 之意)。26S(S 為沉降係數)的蛋白酶分子量約 1,500 ~ 2,000 kD，其中包括 20S 核心顆粒(core particle)和 19S 調節顆粒(regulatory particle; 19S particle)二個部份。核心顆粒是由多種不同的蛋白質組裝成的中空柱狀體，這些蛋白質堆疊成四個環(兩個外環+兩個內環)，每個外環由七個 α 次單位($\alpha 1 \sim \alpha 7$)所組成，內環則由七個 β 次單位($\beta 1 \sim \beta 7$)所組成[4]。外環蛋白與 19S 調節顆粒 ATPases 和類伴隨蛋白活性(chaperone-like activity)，可以辨認連接在蛋白質上的多聚泛素(poly-ubiquitin)標籤，並啟動目標蛋白的降解過程，一方面分離泛素並將泛素釋回細胞質中再利用；一方面利用水解 ATP 提供能量，破壞蛋白質的二三四級結構，並將此展開(unfold)後的一級結構蛋白質引入內環中空部位，此步驟展開的一級結構蛋白質是必須的，因為進入 20S 內環中空部位的開口只有 1.3 nm。中間兩環內側具蛋白酶活性部位，為切割蛋白質的場所，蛋白酶活性主要為類胰凝乳蛋白酶(chymotrypsin like enzyme; CT-L)型、類胰蛋白酶(trypsin like enzyme; TL)型和肽-麩胺醯基-水解酶(peptidyl-glutamyl peptide-hydrolyzing enzyme; PGPH)型三種。它們能在蛋白質的多胜肽鏈中，選擇性地從酪胺酸、色胺酸、苯丙胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、精胺酸或離胺酸等多種胺基酸的羧基側進行水解，藉此切斷蛋白質的胜肽鏈。經過蛋白酶體的降解後，蛋白質一般被切割為約 7-9 個胺基酸長度的胜肽；這些胜肽鏈可進一步被分解為單一胺基酸分子，用於合成新的蛋白質。這樣的蛋白酶體構造能避免細胞質中的正常蛋白質，輕易接觸蛋白酶體的活性位置，造成不正確的分解作用[5,6,7]。

有些降解後的胜肽會在專一性免疫系統運作中扮演著關鍵角色，例如當病毒感染細胞後，屬於病毒的肽鏈抗原會由第一型主要組織相容性複合物(Major Histocompatibility Complex, MHC I)呈現於細胞表面，引發細胞免疫。這些肽鏈就是來自感染細胞中入侵的病原體經蛋白酶體降解後的產物。此過程主要是由 γ 干擾素所誘導，產生一種特殊的調節顆粒參與的作用，可以有效地生成大小和成分均適合的降解片斷以供 MHC 結合[8]。

3. 泛素－蛋白酶體抑制劑治療腫瘤的機轉

目前蛋白酶體抑制劑已進一步用於各類腫瘤的治療上，例如多發性骨髓瘤。在多發性骨髓瘤的細胞內，相當值得注意的即是和轉錄因子 NF- κ B 有關的細胞轉錄過程。NF- κ B 的活性在免疫細胞以及癌細胞內常常十分活躍，它會啟動許多與細胞週期進展以及產生抗凋亡因子有關的基因。在一般情況下，細胞內多餘的 NF- κ B 會在細胞質中和另一種抑制性蛋白質 I κ B 結合，而無法進入細胞核中表現其轉錄功能[9]。但在癌細胞中，受到磷酸化的 I κ B 會和泛蛋白結合而被蛋白酶體所辨識及分解，因此無法在細胞質中有效與 NF- κ B 結合，NF- κ B 就可以進入細胞核內與腫瘤發展相關基因的啟動子(promoter)結合，進一步製造許多與細胞週期進展及抗凋亡有關的蛋白質，使腫瘤細胞得以進一步增殖、抗凋亡或轉移(圖 1)。但當使用蛋白酶體抑制劑(如 Bortezomib; Velcade)抑制



蛋白酶體的功能後，減少 I κ B 被蛋白酶體破壞的程度，因此在細胞質內的 NF- κ B 就會一直處於和 I κ B 結合的狀態，無法進入細胞核中發揮其轉錄功能，因而抑制癌細胞的生長，並促進其凋亡 [10,11]。

4. Bortezomib 第一個被核准進行人體腫瘤治療的蛋白酶體抑制劑

Bortezomib (Velcade) 是一個對人體細胞內蛋白酶體具有高度選擇性的可逆性抑制劑，是第一個被 FDA 在 2003 批准可作為治療多發性骨髓瘤的藥物[12]，也是到目前為止唯一 FDA 核准治療腫瘤的 PI。其主要的作用機轉是與 20S 蛋白酶體的 CT-L 活性區，緩慢且可逆地形成四面體結構的中間物，藉此抑制蛋白酶體的活性[13]。根據一項對 202 位多發性骨髓瘤病患的第二期臨床研究中，針對多種藥物治療無效的多發性骨髓瘤病患使用 Bortezomib 其反應率可達 35%，中數存活期可達 16 個月，中數有效期亦有 12 個月，比起單一治療藥物算是非常好的治療效果[14]。在臨床前的人體測試中，發現 Bortezomib 對多發性骨髓瘤細胞、Waldenström macroglobulinemia、非何杰金淋巴瘤和被套細胞淋巴瘤都有相對好的毒殺效果[15,16]。使用 Bortezomib 最常見的副作用包括週邊神經毒性、第三級血小板數量降低、疲倦、腹瀉以及骨髓抑制等[17,18]。由於 Bortezomib 的毒性關係，因此在治療排程上，通常在一個為期 3 周的治療，會在第 1、4、和 11 天給予指定濃度的 Bortezomib，雖然間隔時間給藥可有效降低週邊神經毒性，但長期的用藥仍存在許多的問題。Bortezomib 在其他的固體腫瘤，例如攝護腺癌以及肺癌，也有部分療效，另外合併化學藥物治療多發性骨髓瘤是否能進一步增加療效，也是目前正在積極研究的方向。

5. 新一代的蛋白酶體抑制劑

有鑑於 Bortezomib 的副作用，似乎發展新一代的蛋白酶體抑制劑已是無可避免的趨勢，目前各家藥廠也都積極尋找新的蛋白酶體抑制劑以進行實驗，接下來我們將介紹目前較受矚目的幾種新一代蛋白酶抑制劑 (Table 1)。

MLN9708

MLN9708 是千禧年製藥公司(Bortezomib 也是這家公司的產品)發展中的第二代可逆性肼肽硼酸類似物。MLN9708 是口服的活性藥物，進入人體中會立即水解成其活性形式 MLN2238 [19]。可結合 CT-L 蛋白酶體的活性部位，雖然其降解半衰期(dissociation half-life)比 Bortezomib 還短，但是 MLN2238 藥效反應，包括抑制 20S 蛋白酶體與抗腫瘤的活性，明顯優於 Bortezomib。在臨床前的動物實驗中，研究使用帶有人類多發性骨髓瘤的轉殖基因小鼠為實驗模式，MLN9708 在此研究中表現出不錯的抗腫瘤活性[20]。目前許多第一期的臨床研究以單獨使用 MLN9708，或是與其他藥物相結合的研究，目前正在多發性骨髓瘤，淋巴瘤，和非血液惡性腫瘤的患者，積極進行人體實驗中。

Carfilzomib

新一代最具潛力的蛋白酶抑制劑，當屬 Carfilzomib 最受矚目，其結構和機制不同於



Bortezomib。**Carfilzomib** 是一個四胜肽結合一個環氧酮(epoxyketone)基團，以不可逆的方式抑制蛋白酶體中 CT - L 的活性區[21]，比可逆性抑制能力的 **Bortezomib**，保有更持久的抑制效果。另外 **Carfilzomib** 對目標的專一性也比 **Bortezomib** 高。實驗也證明了 **Carfilzomib** 確實能夠對 **Bortezomib** 有抗藥性的多發性骨髓瘤細胞株，產生更好的生長抑制並誘導其細胞凋亡[22]。在 2009 年的一個第一階段臨床研究中，受試者對於 **Carfilzomib** 有很好的耐受性，使用高濃度的每日劑量（如在 14 天的療程中，連續 5 天的用藥，或是在 4 週的療程中，連續 3 週每周連續 2 天給予高濃度劑量的 **Carfilzomib**），這表示 **Carfilzomib** 在人體中維持 48 小時是可以被忍受地[23]。這些實驗結果顯示，**Carfilzomib** 確實比 **Bortezomib** 有更高的抑制效果，並且在周邊神經毒性的副作用方面，明顯是比 **Bortezomib** 更具有優勢。

Salinosporamide A

Salinosporamide A 或稱 **marizomib**，是一種由海洋細菌(*Salinospira tropica*) 分離出來的 β-內酰胺類化合物(β-lactam compound)，與 **Carfilzomib** 作用相近，它對蛋白酶體是一個不可逆的抑制劑，**Salinosporamide A** 可抑制蛋白酶體中三種蛋白酶活性 [24]。在對 **Bortezomib** 有抗藥性的多發性骨髓瘤細胞株與老鼠實驗中，可發現 **Salinosporamide A** 對於抗藥細胞株有很好的毒殺效果，並對於腫瘤移植的老鼠也有很好的治療效果[25]。另外，**Salinosporamide A** 也被發現可在小鼠模型大腦抑制蛋白酶體的活性，表示此種蛋白酶體抑制劑，未來在治療中樞神經系統腫瘤，是非常具有潛力的 [26]。

TMC-95 A

Koguchi 等人於 2000 年，在一種名為 *Apiospora montagnei* 的菌種發酵液中，萃取出 **TMC-95A** 及其異構物(B、C、D)，發現皆可以高選擇性的抑制蛋白酶體，作用位置在蛋白酶體 20S 的 CT-L、TL 和 PGPH 活性區[27]，**TMC-95A** 的 IC₅₀ 濃度分別為 5.4 nM、200 nM 和 60 nM。目前為止，這是新一類的天然化合物，且其作用為非共價的結合抑制，在未來是 **PI** 發展的新方向。

6. 結論

根據 2010 年美國市場調查公司 **BCC Research** 發表的「Ubiquitin Proteasome Drugs: Cancer and Neurodegenerative Disorder Markets」內容指出，在 2009 年已有 14 億美元規模的蛋白酶體抑制劑市場，預測之後將以複合年均增長率(Compound Annual Growth Rate; CAGR)13.5%擴大計算的話，預計 2015 年將達到 30 億美元，說明了蛋白酶體抑制劑的市場商機是非常龐大的。先不論其經濟市場的發展性，蛋白酶體抑制劑確實有潛力成為治療癌症的新途徑，其對於多發性骨髓瘤的良好治療效果與多種抗腫瘤的活性，表現出了明日之星的架勢，目前的許多臨床研究也提供了不少正面的評價，但其相對的副作用仍是需要注意的。隨著蛋白酶體抑制劑抗腫瘤作用機制漸漸地明朗化，蛋白酶體抑制劑或許可為腫瘤治療提供新的曙光。



參考文獻

- [1] Devoy A., Soane T., Welchman R., and Mayer R. J. "The ubiquitin-proteasome system and cancer. *Essays Biochem*". Vol. 41, 2005, pp.187-203.
- [2] Yang Y., Kitagaki J., Wang H., Hou D. X., and Perantoni A. O. "Targeting the ubiquitin- proteasome system for cancer therapy". *Cancer Sci*. Vol, 100, No.1, 2009, pp. 24-28.
- [3] Adams J. "The development of proteasome inhibitors as anticancer drugs *Cancer Cell*". Vol.5, No.5, 2004, pp. 417-421.
- [4] Cvek B, Dvorak Z. "The ubiquitin-proteasome system (UPS) and the mechanism of action of Bortezomib. *Curr Pharm Des*". Vol.17, No.15, 2011, 1483-1499.
- [5] Lisa J. C., Brian W., and Alexandra E. I. "Proteasome inhibitors in cancer therapy. *J Cell Commun Signal*". Vol. 5, No.2, 2011, pp.101-110.
- [6] Sorokin A. V., Kim E. R., and Ovchinnikov L. P. "Proteasome system of protein degradation and processing. *Biochemistry*". Vol.74, No.13, 2009, pp.1411-1442.
- [7] Hoeller D, and Dikic I. "Targeting the ubiquitin system in cancer therapy. *Nature*". Vol. 458, 2009, pp. 438-444.
- [8] Jariel-Encontre I., Bossis G., and Piechaczyk M. "Ubiquitin-independent degradation of proteins by the proteasome". *Biochim Biophys Acta*. Vol.1786, 2008, pp. 153-77.
- [9] Pham L. V., Tamayo A. T., Yoshimura L. C., Lo P., and Ford R. J. "Inhibition of constitutive NF- κ B activation in mantle cell lymphoma B cells leads to induction of cell cycle arrest and apoptosis". *J Immunol*. Vol. 171, 2003, pp. 88-95.
- [10] McConkey D. J., and Zhu K. "Mechanisms of proteasome inhibitor action and resistance in cancer". *Drug Resist Updat*. Vol.11, No. 4-5, 2008, pp. 164-179.
- [11] Li Z. W., Chen H., Campbell R. A., Bonavida B., Berenson J. R. "NF-kappaB in the pathogenesis and treatment of multiple myeloma." *Curr Opin Hematol*. Vol.15, No.4, 2008, pp.391-399.
- [12] Kane R. C., Bross P. F., Farrell A. T., Pazdur R., Velcade. U.S. "FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. *Oncologist*". Vol. 8, 2003, pp. 508-513.
- [13] Genin E., Reboud-Ravaux M., Vidal J. "Proteasome inhibitors: recent advances and new perspectives in medicinal chemistry". *Curr Top Med Chem*. Vol.10, 2010, pp. 232- 256.
- [14] Paul G., Richardson, M. D., Bart Barlogie, M. D., Ph.D., James Berenson, M.D. et al. "A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma". *N Engl J Med* Vol.348, 2003, pp. 2609-2617.
- [15] Jagannath S., Barlogie B., Berenson J., et al. "A phase 2 study of two doses of Bortezomib in relapsed or refractory myeloma". *Br J Haematol*. Vol. 127, 2004, pp. 165-172.
- [16] O'Connor O. A., Wright J., Moskowitz C., et al. "Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor Bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma". *J Clin Oncol*. Vol.23, 2005, pp.676-684.
- [17] Lonial S., Waller E. K., Richardson P. G., et al. "Risk factors and kinetics of thrombo- cytopenia associated with Bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma". *Blood*. Vol.106, 2005, pp. 3777-3784.



- [18] Lonial S., Richardson P. G., San Miguel J., et al. "Characterisation of haematological profiles and low risk of thromboembolic events with Bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* Vol. 143, 2008, pp. 222-229.
- [19] Kupperman E., Lee E. C., Cao Y., et al. "Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer". *Cancer Res.* Vol.70, 2010, pp.1970-1980.
- [20] Janz S., Van Ness B. G., Neppalli V., et al. "The novel proteasome inhibitor MLN9708 demonstrates efficacy in a genetically-engineered mouse model of de novo plasma cell malignancy. 51st Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 5-8, 2009; New Orleans, LA. *Blood*; 2009.
- [21] Demo S. D., Kirk C. J., Aujay M. A., et al. "Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome". *Cancer Res.* Vol.67, 2007, pp.6383-6391.
- [22] Kuhn D. J., Chen Q., Voorhees P, et al. "Potent activity of Carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma". *Blood.* Vol.110, 2007, pp.3281-3290.
- [23] O'Connor O. A., Stewart A. K., Vallone M., et al. "A phase 1 dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of the novel proteasome inhibitor Carfilzomib (PR-171) in patients with hematologic malignancies". *Clin Cancer Res.* Vol.15, No.22, 2009, pp. 7085-7091.
- [24] Gulder T. A., and Moore B. S. "Salinosporamide natural products: Potent 20 S proteasome inhibitors as promising cancer chemotherapeutics". *Angew Chem Int Ed Engl.* Vol. 49, No. 49, 2010, pp.9346-9367.
- [25] Chauhan D., Catley L., Li G., et al. "A novel orally active proteasome inhibitor induces apoptosis in multiple myeloma cells with mechanisms distinct from Bortezomib". *Cancer Cell.* Vol. 8, No.5, 2005, pp.407-419.
- [26] Williamson M. J., Blank J. L., Bruzzese F. J., et al. "Comparison of biochemical and biological effects of ML858 (salinosporamide A) and Bortezomib". *Mol Cancer Ther.* Vol. 5, No. 2, 2006, pp.3052-3061.
- [27] Koguchi Y., Kohno J., Nishio M., Takahashi K., Okuda T., Ohnuki T., and Komatsubara S. "TMC-95A, B, C, and D, novel proteasome inhibitors produced by *Apiospora montagnei* Sacc. TC 1093. Taxonomy, production, isolation, and biological activities". *J Antibiot (Tokyo).* Vol. 53, No. 2, 2000, pp. 105-109.



20 泛素-蛋白酶系統-腫瘤治療的新標靶

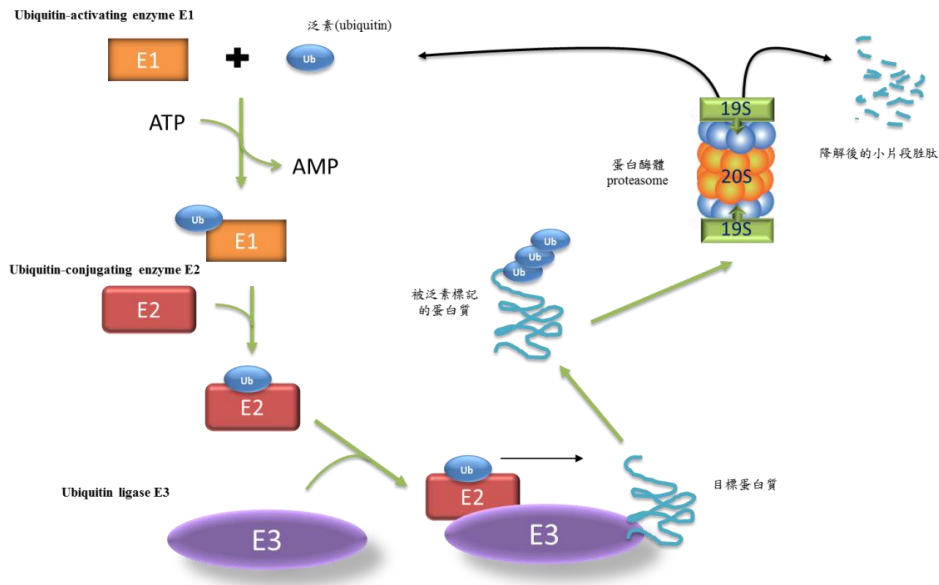


圖 1、泛素-蛋白酶體降解蛋白質的機制。泛素經消耗能量 ATP 後，被 E1 酵素活化而連接在 E1 上，而結合酵素 E2 將活化後在 E1 上的泛素轉換至 E2 上，最後由連接酵素 E3 促使在 E2 上的泛素連接到受質上。泛素經由 E1、E2 及 E3 不斷的循環反應與受質結合，當受質上形成一連串的泛素時，蛋白酶體 (26S proteasome) 辨識受質上的泛素，進而將受質分解。

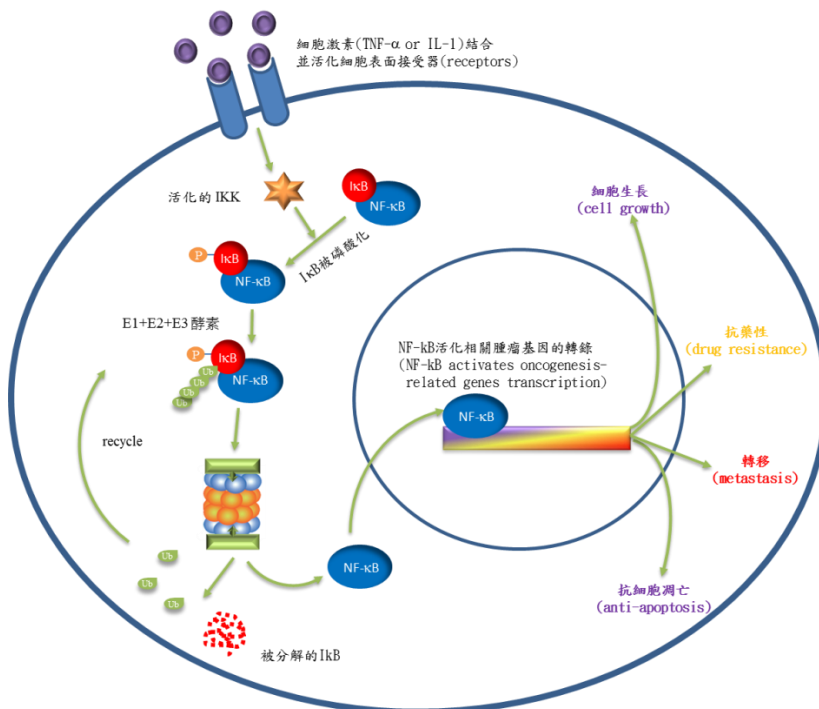
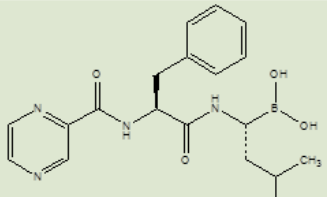
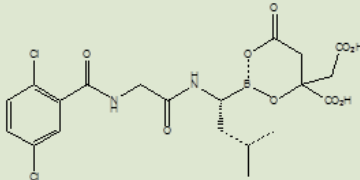
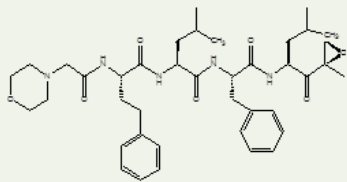
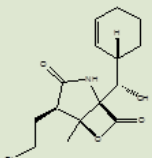


圖 2、蛋白酶體與 NF- κ B 轉錄因子在腫瘤發展過程所扮演的角色。當細胞受 TNF- α 後，可活化 IKK(I κ B kinase)進而磷酸化 I κ B，促使 I κ B 被蛋白酶體所辨識及分解。NF- κ B 獲得釋放後，便可進入細胞核內啟動與腫瘤發展相關基因。



Table 1 不同化學結構與性質的蛋白酶抑制劑		
名稱	種類	結構
Bortezomib (Velcade)	硼類 (Boronate)	
MLN9708		
Cafilzomib	環氧酮類 (EpoxyKetone)	
Salinosporamide A	β-內醯胺類 (β-Lactam)	
TMC-95A	肽醯胺類 (Peptide amide)	