



## โพลีเอมีน: ในแง่ชีววิทยาและคลินิก

อวยพร อภิรักษ์อร่ามวง\*

### บทคัดย่อ

โพลีเอมีนเป็นสารที่พบมากในสิ่งมีชีวิตเกือบทุกชนิด มีบทบาทสำคัญต่อการเจริญเติบโตอย่างปกติของเซลล์ นอกจากนี้ยังมีความเกี่ยวข้องกับหน้าที่การทำงานของเซลล์อีกหลายอย่าง ภาวะสมดุลของโพลีเอมีนภายในเซลล์มีการควบคุมโดยกระบวนการชีวสังเคราะห์ การสลาย และการขนส่งระดับ โพลีเอมีนภายในเซลล์ที่ต่ำหรือสูงเกินไปจะมีผลยับยั้งการเจริญของเซลล์ ดังนั้นปริมาณโพลีเอมีนที่สมดุลภายในเซลล์จึงน่าจะมีความสำคัญในการควบคุมกระบวนการเจริญของเซลล์ จากพื้นฐานความรู้นี้ทำให้เกิดการศึกษาวิจัยจำนวนมาก เพื่อค้นคว้าหากลไกการทำงานที่ชัดเจนของโพลีเอ-

มีนในระดับโมเลกุล ซึ่งข้อมูลเหล่านี้อาจนำไปสู่แนวทางใหม่ในการรักษาโรคที่เกี่ยวกับความผิดปกติของการเจริญของเซลล์ได้

กุญแจคำ: โพลีเอมีน การเจริญของเซลล์ การรักษา

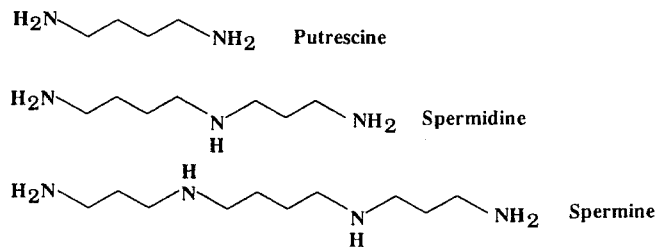
### บทนำ

โพลีเอมีนเป็นกลุ่มสารอินทรีย์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ มีหมู่เอมีนหลายหมู่ในโครงสร้างของโมเลกุล เมื่ออยู่ในสภาพ pH ปกติของร่างกายจะเป็นสารที่มีประจุบวกเป็นจำนวนมาก (polycationic compound) มีความสำคัญต่อ

\*ภาควิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

การเจริญเติบโตของเซลล์และเกี่ยวข้องกับการทำงานที่ปกติของเซลล์หลายกระบวนการ จึงพบสารโพลีเอมีนในสิ่งมีชีวิตเกือบทุกชนิด ยกเว้นสิ่งมีชีวิตเพียง 2 ชนิดเท่าที่มีการศึกษากันมาคือ *Methanobacteriales* และ *Halobacteriales* ซึ่งสามารถเจริญได้โดยตรวจไม่พบว่ามีโพลีเอมีนภายในเซลล์ อย่างไรก็ตามพบว่า *Halobacteriales*

มีการสร้างแอกมาทีน (agmatine) ซึ่งเป็นสารที่มีความเกี่ยวข้องกับโพลีเอมีน (1) โพลีเอมีนที่พบมากที่สุดได้แก่ พิวเตรสซีน (putrescine; 1,4-diaminobutane) สเปอ์รมิดีน (spermidine) และ สเปอ์รมีน (spermine) (2-5) ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีดังรูป



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของโพลีเอมีนที่พบมากในสิ่งมีชีวิตต่าง ๆ

โดยที่ปริมาณของโพลีเอมีนแต่ละชนิดภายในเซลล์โปรคาริโอต (prokaryotic cell) กับเซลล์ยูคาริโอต (eukaryotic cell) มีความแตกต่างกันอยู่บ้าง ในเซลล์โปรคาริโอตเช่น *Escherichia coli* จะมีปริมาณของพิวเตรสซีนและสเปอ์รมิดีนสูง ไม่พบสเปอ์รมีน (6) ขณะที่ในเซลล์ยูคาริโอต จะมีปริมาณของสเปอ์รมิดีนและสเปอ์รมีนสูง (7)

ปริมาณของโพลีเอมีนภายในเซลล์ถูกควบคุมโดยกระบวนการชีวสังเคราะห์ (biosynthesis) การสลาย (degradation) การขนส่งเข้าเซลล์ (uptake) และการขับถ่ายออกนอกเซลล์ (excretion) (3-5) โพลีเอมีนที่อยู่ภายในเซลล์ส่วนใหญ่จะจับอยู่กับส่วนประกอบอื่น ๆ ภายในเซลล์ ได้แก่ ดีเอ็นเอ (DNA) อาร์เอ็นเอ (RNA) และฟอสโฟลิปิด (phospholipid) เนื่องจากคุณสมบัติของโพลีเอมีนที่เป็นประจุบวกจึงสามารถทำปฏิกิริยากับสารที่มีประจุลบภายใน

เซลล์ได้ (8,9) ในสภาวะที่มีการรบกวนสมดุลของปริมาณโพลีเอมีนภายในเซลล์ (polyamine homeostasis) โดยการเปลี่ยนแปลงที่อัตราการสังเคราะห์ การสลายหรือการขนส่งทางใดทางหนึ่ง จะมีผลต่อระดับปริมาณของโพลีเอมีนอิสระโดยรวม (pool of free polyamines) ซึ่งโพลีเอมีนส่วนนี้เองที่จะตอบสนองต่อสัญญาณภายในเซลล์และอาจมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการเจริญของเซลล์

การรบกวนสมดุลของโพลีเอมีนทั้งในทางเพิ่มและลดปริมาณโพลีเอมีนภายในเซลล์ ล้วนแต่ยับยั้งการเจริญของเซลล์ (5-6,10-13) แต่กลไกในการทำงานที่แน่ชัดยังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัย ซึ่งการวิจัยจากพื้นฐานความรู้เรื่องโพลีเอมีนนี้ได้มีมานาน อีกทั้งนักวิทยาศาสตร์เองก็มีความพยายามที่จะประยุกต์ใช้ความรู้ดังกล่าวให้เป็นแนวทางหรือผลิตเป็นยารักษาโรค โดยเฉพาะโรคที่มีความผิดปกติของการเจริญของเซลล์ เช่น

มะเร็ง (cancer) ทั้งในแง่การรักษาและป้องกัน

### การสร้างและการควบคุม ปริมาณโพลีเอมีนภายในเซลล์

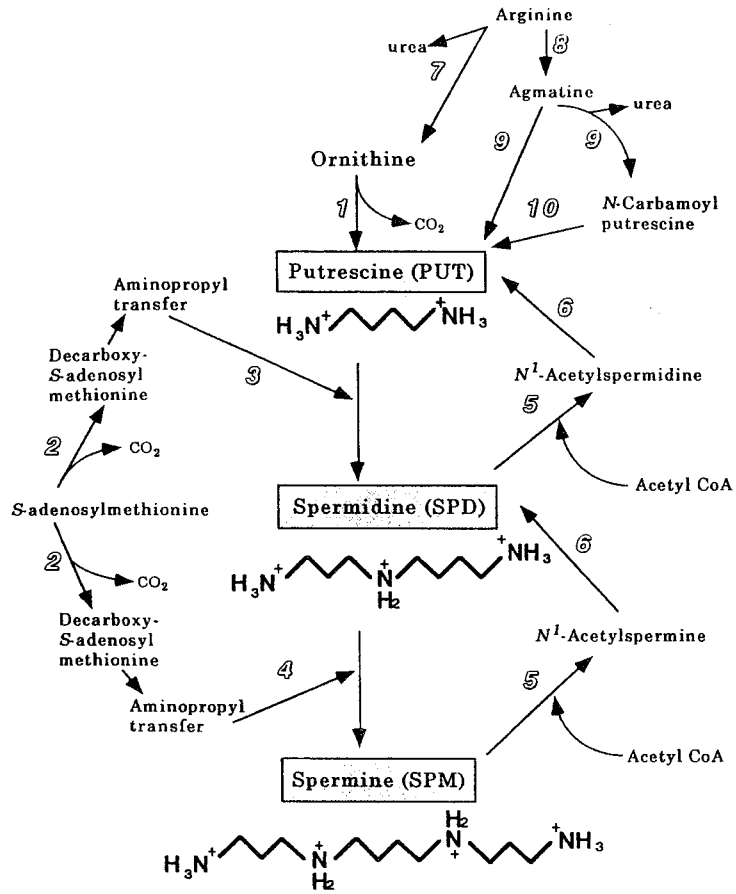
วิถีการสังเคราะห์โพลีเอมีนโดยทั่วไปแสดงดังในรูปที่ 2 เซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและเชื้อราจะเริ่มต้นด้วยขั้นตอนการกำจัดอะตอมของคาร์บอน (decarboxylation) จากออร์นิธิน (ornithine) ซึ่งเป็นกรดอะมิโนชนิดหนึ่ง แล้วได้เป็นพิวเตรสซิน โดยการทำงานของเอนไซม์ ornithine decarboxylase (ODC) (5) ซึ่งจัดเอนไซม์นี้เป็นเอนไซม์จำกัดความเร็วของปฏิกิริยา (rate limiting enzyme) ในจุลชีพ (2,3) และเซลล์พืชชั้นสูง (7) สังเคราะห์พิวเตรสซินได้จาก 2 ทางนั่นคือจากออร์นิธินผ่านการทำงานของ ODC และผ่านทางแอกมาทิน (agmatine) ที่เกิดจากปฏิกิริยากำจัดอะตอมของคาร์บอนของอาร์จินิน (arginine) ซึ่งเป็นกรดอะมิโนตัวหนึ่งด้วยเอนไซม์ arginine decarboxylase แล้วจึงถูกไฮโดรไลสเป็นพิวเตรสซินด้วยเอนไซม์ arginase พร้อมกับมีการกำจัดยูเรียออกมา ส่วนในพืชยังมีอีกวิถีในการสร้างพิวเตรสซินจากแอกมาทิน กล่าวคือสารแอกมาทินจะถูกไฮโดรไลสด้วย agmatine iminohydrolase ได้เป็นแอมโมเนียกับ *N*-carbamoylputrescine ก่อนแล้วจึงถูกเปลี่ยนด้วย *N*-carbamoylputrescine amidase ได้เป็นแอมโมเนีย คาร์บอนไดออกไซด์ และพิวเตรสซิน ขั้นตอนต่อไปจะเกิดขึ้นเหมือน ๆ ในสิ่งมีชีวิตทุกชนิด คือการสังเคราะห์สเปอร์มิตินจากพิวเตรสซินโดยการเติมหมู่อะมิโนโพรปิล (aminopropyl group) ที่ได้จาก *S*-adenosylmethionine (SAM) ที่ถูกกำจัดอะตอมของคาร์บอนออกแล้ว การเติมหมู่ดังกล่าวใช้เอนไซม์ spermidine synthase เมื่อ

เติมหมู่อะมิโนโพรปิลหมู่ที่สองด้วยการทำงานของ spermine synthase ก็จะได้สเปอร์มิน (15) การสังเคราะห์สเปอร์มิตินและสเปอร์มินจะขึ้นกับปริมาณหมู่อะมิโนโพรปิลที่ได้จากการทำงานของ *S*-adenosylmethionine decarboxylase (SAMDC) ดังนั้นเอนไซม์ SAMDC จึงจัดเป็นเอนไซม์จำกัดความเร็วของปฏิกิริยาอีกตัวในกระบวนการสร้างโพลีเอมีน

ในการสลาย (degradation) ของโพลีเอมีนเกิดจากการทำงานร่วมกันของเอนไซม์ spermidine/spermine *N*'-acetyltransferase (*N*'-SSAT) กับ polyamine oxidase ซึ่ง *N*'-SSAT จะเปลี่ยนสเปอร์มินเป็น *N*'-acetylspermine แล้วถูก polyamine oxidase เปลี่ยนต่อกลายเป็นสเปอร์มิติน ส่วนสเปอร์มิตินจะถูกเปลี่ยนเป็น *N*'-acetylspermidine แล้วถูก polyamine oxidase เปลี่ยนต่อกลายเป็นพิวเตรสซิน เอนไซม์ polyamine oxidase นี้เป็นเอนไซม์ที่มี flavin adenine dinucleotide (FAD) เป็นโคเอนไซม์ ส่วนใหญ่จะมีปริมาณเพียงพอในการทำงานเสมอ ดังนั้น เอนไซม์ *N*'-SSAT จึงมีความสำคัญมากกว่าในการควบคุมการสลายตัวของโพลีเอมีน (6) โดยรวมแล้วเอนไซม์ที่เป็นเอนไซม์จำกัดความเร็วของปฏิกิริยา ได้แก่ ODC, SAMDC และ *N*'-SSAT ซึ่งขึ้นกับว่าสภาพภายในเซลล์เป็นอย่างไร

นอกเหนือไปจากการสังเคราะห์และการสลายโพลีเอมีนแล้ว ระดับโพลีเอมีนยังถูกควบคุมด้วยการขนส่งเข้าเซลล์ (uptake) และการขับถ่ายออกนอกเซลล์ (excretion) ระบบการขนส่งโพลีเอมีน (polyamine transport system) พบได้ตั้งแต่เซลล์สัตว์ ยีสต์ จนถึงแบคทีเรีย (16) การขนส่งโพลีเอมีนจะถูกกระตุ้นด้วยสัญญาณจากเซลล์เมื่อเซลล์มีการแบ่งตัว (17) รวมทั้งมีการควบคุมจากปริมาณโพลีเอมีนภายในเซลล์เอง (18) เพื่อให้มีระดับโพลีเอมีนที่

เหมาะสมแก่การทำงานของเซลล์



รูปที่ 2 วิธีการสังเคราะห์โพลีเอมีนโดยทั่วไป เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องคือ 1, ornithine decarboxylase (ODC); 2, S-adenosylmethionine decarboxylase (SAMDC); 3, spermidine synthase; 4, spermine synthase; 5, spermidine/spermine N<sup>1</sup>-acetyltransferase (N<sup>1</sup>-SSAT); 6, polyamine oxidase; 7, arginase; 8, arginine decarboxylase; 9, agmatine deiminase; 10, N-carbamoylputrescine amidase. (14)

## บทบาทของโพลีเอมีนที่มีต่อ การทำงานของเซลล์

จากการศึกษาด้วยเซลล์ที่มีความบกพร่องของเอนไซม์ในชีวสังเคราะห์ของโพลีเอมีน (polyamine-deficient mutant) และการใช้ตัวยับยั้งเอนไซม์ พบว่าโพลีเอมีนมีผลต่อการเจริญเติบโตที่ปกติของเซลล์ (2.5.19) โพลีเอมีนภายในเซลล์จะจับอยู่กับ macromolecule ที่สำคัญๆ ไม่ว่าจะเป็นดีเอ็นเอ อาร์เอ็นเอ หรือฟอสโฟลิปิด และมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกและโปรตีน ความเสถียรของดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอ (DNA and RNA stabilization) (20) ตลอดจนการคงสภาพของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane stabilization) (9, 21) มักพบว่าโพลีเอมีนภายในเซลล์จะมีระดับที่เพิ่มขึ้นเมื่อเซลล์เกิดการสร้างดีเอ็นเอ อาร์เอ็นเอ หรือโปรตีน ขณะที่เมื่อเซลล์ขาดโพลีเอมีน อัตราการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกและโปรตีนจะลดลง โครโมโซมเกิดการแตกหัก (22) อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบกลไกระดับโมเลกุลที่แน่ชัด

ตัวอย่างที่ทราบกลไกระดับโมเลกุลที่แน่ชัดที่โพลีเอมีนมีต่อการสังเคราะห์ macromolecule คือการสังเคราะห์ ฮิวพัสซีน (hypusine) ซึ่งเป็นการดัดแปลงหลังการแปลรหัส (post-translational modification) ที่ตำแหน่งไลซีน (lysine) ของ eukaryotic translation initiation factor 5A (eIF-5A) (23) โดยมีการออกซิเดชันที่หมู่อะมิโนบิวทิลของสเปอร์มิดีนภายหลังจากที่ถูกย้ายไปให้ไลซีนตำแหน่งที่ 50 ใน eIF-5A การดัดแปลงที่เกิดกับ eIF-5A นี้มีความสำคัญต่อการมีชีวิตของเซลล์ (24)

การที่มีโพลีเอมีนภายในเซลล์มิใช่จะเป็นผลดีต่อการทำงานของเซลล์ด้านเดียว มีการศึกษาในอีกด้านหนึ่งนั่นคือ เมื่อทำให้มีโพลีเอมีนปริมาณที่สูงมากภายในเซลล์ ไม่ว่าจะโดยการเพิ่ม

การทำงานของเอนไซม์ ODC ที่เป็น rate limiting หรือการยับยั้งการสลาย ตลอดจนกระตุ้นการขนส่งเข้าหรือขัดขวางการขับออก (10-14.18) ล้วนมีผลเสียต่อเซลล์ ทำให้เซลล์ตาย ซึ่งน่าจะเกิดจากโพลีเอมีนที่สูงเกินทำให้เกิดพิษต่อเซลล์ และกระตุ้น apoptotic process

จากการศึกษาเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าการควบคุมให้เกิดสมดุลของปริมาณโพลีเอมีนมีความสำคัญ การเปลี่ยนแปลงระดับโพลีเอมีนจึงตามสัญญาณต่าง ๆ ภายในเซลล์น่าจะเป็นปัจจัยหลักในการทำงานของสารนี้

## การประยุกต์ความรู้เกี่ยวกับ โพลีเอมีนสู่ด้านการแพทย์

ดังกล่าวข้างต้นแล้วว่าการควบคุมปริมาณโพลีเอมีนภายในเซลล์มีความสำคัญต่อการเจริญและการมีชีวิตของเซลล์ จากความรู้ในระดับชีวเคมีของการสร้างโพลีเอมีนที่มีการควบคุมอย่างดีจากเอนไซม์ทั้ง ODC และ SAMDC การสลายที่ควบคุมด้วยเอนไซม์  $N^1$ -SAT โดยโปรตีนเหล่านี้มีการควบคุมในระดับการแสดงออกของยีน (gene expression) และ post-translational modification หากสามารถค้นคว้าหาสารที่มีผลต่อการสังเคราะห์และสลายโพลีเอมีนได้ก็น่าจะเป็นแนวทางหนึ่งในการนำมาใช้รักษาโรคที่มีความผิดปกติของการเจริญของเซลล์ เช่น มะเร็ง ได้ ในยุคแรกของการวิจัยจึงมีการค้นคว้าหาตัวยับยั้งเอนไซม์ที่สำคัญเหล่านี้มาใช้ (5) เอนไซม์ตัวแรกๆ ที่ได้รับความสนใจคือ ODC เนื่องจากพบว่าเอนไซม์ตัวนี้มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง (19.25) คาดว่า ODC จะเป็น oncogene ที่สำคัญตัวหนึ่ง ดังนั้นตัวยับยั้งเอนไซม์นี้ที่ได้รับการศึกษาวิจัยอย่างมากคือ 1- $\alpha$ -difluoromethylornithine (DFMO) หรือ eflornithine (รูปที่ 3) โดยสารนี้มีคุณสมบัติเป็น

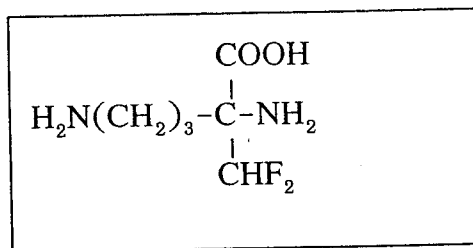
ตารางที่ 1 ตัวอย่างสารยับยั้งเอนไซม์ที่สำคัญในการเมตาบอลิซึมของโพลีเอมีน  
(ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 19)

เอนไซม์	สารยับยั้ง
Ornithine decarboxylase	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>\alpha</math>-difluoromethylornithine (DMFO)</li> <li>● <math>\alpha</math>-monofluoromethylornithine (MFMO)</li> <li>● (2R,5R)-<math>\delta</math>-methylacetylenicputrescine (MAP)</li> </ul>
S-adenosylmethionine decarboxylase	<ul style="list-style-type: none"> <li>● S-(5-deoxy-5-adenoxyl)methylthioethylhydroxylamine (AMA)</li> <li>● methylglyoxal bis(guanylhydrazone) (MGBG)</li> <li>● 4-amidionindan-1-one 2'-amidinohydrazone (CGP-48664)</li> </ul>
Spermidine synthase	<ul style="list-style-type: none"> <li>● S-adenosyl-1,8-diamino-3-thiooctane (AdoDATO)</li> <li>● cyclohexylamine</li> </ul>
Spermine synthase	<ul style="list-style-type: none"> <li>● S-adenosyl-1,12-diamino-3-azadodecane (AdoDATAD)</li> <li>● N-(n-butyl)-1,3-diaminopropane (BDAP)</li> </ul>
Spermidine/spermine-N <sup>1</sup> -acetyltransferase	<ul style="list-style-type: none"> <li>● No useful compounds for in vivo studies</li> </ul>
Polyamine oxidase	<ul style="list-style-type: none"> <li>● N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-bis(2,3-butanedieryl) 1,4-butanediamine (MDL 72527)</li> <li>● N<sup>1</sup>-methyl-N<sup>2</sup>-(2,3-butadienyl) 1,4-butanediamine (MDL 72521)</li> </ul>

ตารางที่ 2 ตัวอย่าง Polyamine analogues ที่มีการศึกษาในขณะนี้ (34)

**Polyamine analogues**

- N*<sup>1</sup>,*N*<sup>12</sup>-bis(ethyl)spermine (BESpm)  
*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>11</sup>-bis(ethyl)norspermine (BENSpm)  
*N*<sup>1</sup>-ethyl-*N*<sup>11</sup>-((cyclopropyl)methyl)-4,8-diazaundecane (CPENSpm)  
*N*<sup>1</sup>-ethyl-*N*<sup>11</sup>-[(cycloheptyl)methyl]-4,8-diazaundecane (CHENSpm)

รูปที่ 3 โครงสร้างของ 1- $\alpha$ -difluoromethylornithine (DFMO) หรือ eflornithine

enzyme-activated irreversible หรือ suicide inhibitor นั่นคือเป็นตัวยับยั้งที่ทำปฏิกิริยากับ pyridoxal phosphate (PLP) cofactor ของเอนไซม์ เป็นผลให้เกิดสารเชิงซ้อนด้วยพันธะโควาเลนต์ระหว่างเอนไซม์กับ PLP ที่จับอยู่กับตัวยับยั้งในบริเวณทำงาน (active site) ของเอนไซม์ ทำให้เอนไซม์ไม่สามารถทำงานได้ (26) จึงมีการนำ DMFO มาทดลองใช้เป็นยาต้านมะเร็ง แม้ว่า DMFO จะให้ผลในการฆ่าเซลล์มะเร็งได้ในสัตว์ทดลอง อย่างไรก็ตามยังมีปัญหาการนำ DMFO มาใช้ในทางคลินิกซึ่งขณะนี้อยู่ในระหว่างการทดลอง Phase II-III โดยบริษัท ILEX (25) เนื่องจากผลการรักษาของยายังไม่เป็นที่น่าพอใจ หรือได้ผลน้อย ยกเว้นในผู้ป่วย recurrent glioma tumor ที่ตอบสนองต่อยานี้ได้ดี คาดว่าผลการรักษาที่ไม่ดีนี้เกิดจากการที่ระดับโพลีเอมีนภายในเซลล์ยังถูกควบคุมจากวิถีอื่น เมื่อมีการสร้างโพลีเอมีนลดลงจะเกิดการกระตุ้นระบบการขนส่งให้มีการนำโพลีเอมีนเข้าสู่เซลล์เพิ่มขึ้นได้ นอกจากนี้โพลีเอมีนยังมาจากอาหาร หรือ normal flora ในทางเดินอาหาร (19) ได้อีกด้วย ปัจจุบันมีการนำ DMFO มาทดลองใช้ในลักษณะป้องกันหรือ chemopreventive นั่นคือทดลองในผู้ป่วยมะเร็งที่อยู่ในระยะเริ่มต้น เนื่องจาก DMFO สามารถเปลี่ยนสถานะที่บ่งว่าเซลล์เป็นเซลล์มะเร็งให้เป็นปกติได้ในสัตว์ทดลอง (19) และจากการทดลอง Phase I-II (25)

ฤทธิ์ทางยาของ DFMO ในแง่อื่นที่มีการนำมาใช้ก็คือ ใช้เป็นยารักษา African sleeping sickness จากเชื้อ *Trypanosoma brucei brucei* ซึ่งเป็นโรคที่มีการระบาดมากในทวีปแอฟริกาตอนกลาง DFMO ได้ถูกนำสู่ตลาดในปี 1990 ในชื่อ Ornidyl® ในรูปยาฉีด มีข้อบ่งใช้เพื่อการรักษา trypanosomiasis แต่เนื่องจากยานี้ให้ผลที่ดีเฉพาะ *T. brucei brucei* แต่ให้ผลน้อยกว่า *T. brucei rhodesiensei* ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคด้วย นอกจากนี้ยังเกิดการดื้อยาของเชื้อได้ง่าย (27) และมีความเป็นพิษต่อหู (ototoxicity) ทำให้สูญเสียการได้ยิน แม้ว่าเมื่อหยุดยา การได้ยินจะกลับคืนมากก็ตาม (19) ยานี้จึงถูกระงับการใช้ไปในที่สุด (28)

นอกจากนี้ DMFO ยังถูกผลิตโดยการคิดค้นของบริษัท Bristol-Mayers Squibb ในรูปแบบครีมทาผิวหนึ่งเฉพาะที่ใช้ในการกำจัดขนโดยใช้ DMFO ในรูปไฮโดรคลอไรด์เข้มข้น 13.9% ในชื่อการค้าว่า Vaniqua® และได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา เมื่อวันที่ 27 กรกฎาคม 2543 (29) มีข้อบ่งใช้เพื่อลดอัตราการเจริญเติบโตของขนบนใบหน้าของผู้หญิง เป็นยาที่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์ เนื่องจาก DMFO เองมีความเป็นพิษสูง แม้ใช้ในรูปแบบยาทา การดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดจะน้อยมากก็ตาม

ส่วนสารที่ยับยั้งเอนไซม์ในการสังเคราะห์

หรือสลายโพลีเอมีนอื่น (ตารางที่ 1) เท่าที่มีการศึกษากันมายังไม่พบว่ามีสารอื่นตัวใดที่มีความเป็นไปได้ในการนำมาเป็นยา ยกเว้นสารในกลุ่ม polyamine analogues (ตารางที่ 2) ที่มีความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้เป็นยาต้านมะเร็ง เนื่องจากเป็นสารที่มีคุณสมบัติใกล้เคียงกับโพลีเอมีนในธรรมชาติ แต่ไม่มีผลต่อการทำงานของเซลล์ (biological inactive) ทำให้เซลล์เกิดภาวะการขาดโพลีเอมีนอย่างมากเนื่องจาก polyamine analogues จะทำให้ภายในเซลล์เสมือนมีโพลีเอมีนในปริมาณที่สูง เอนไซม์ ODC และ SAMDC จะถูกยับยั้งการทำงาน ส่วนเอนไซม์  $N^1$ -SSAT จะถูกกระตุ้น (30) เพื่อเพิ่มการสลายโพลีเอมีน ซึ่งสารที่ถูกสลายได้คือโพลีเอมีนเท่านั้น ไม่ใช่ polyamine analogues ผลโดยรวมจึงทำให้เซลล์เกิดภาวะขาดโพลีเอมีนอย่างมาก เกิดพิษต่อเซลล์ (cytotoxic) อย่างรวดเร็ว (31) เมื่อทดลองในเซลล์มะเร็งหลายชนิด เนื่องจาก

polyamine analogues กระตุ้นให้เกิด apoptosis (32-34) และมีผลรบกวน tubulin polymerization (35) ซึ่งมีความสำคัญในการสร้าง mitotic spindle ขณะที่เซลล์แบ่งตัว จึงทำให้สารในกลุ่มนี้เป็นที่สนใจเพื่อการพัฒนาเป็นยาต่อไป

### บทสรุป

สารโพลีเอมีนที่มีปริมาณที่เหมาะสมภายในเซลล์ จะควบคุมการเจริญอันเป็นปกติของเซลล์และเนื้อเยื่อ การเปลี่ยนแปลงปริมาณโพลีเอมีนภายในเซลล์ โดยการรบกวนสมดุลจากการสร้าง การสลาย และการขนส่งเพื่อลดปริมาณโพลีเอมีนเพื่อให้ทำลายเซลล์ที่เจริญผิดปกตินั้นเป็นอีกแนวคิดหนึ่งที่ทำให้เกิดการค้นคว้าวิจัยและพัฒนาสารต่าง ๆ ในการนำมาใช้เป็นยาเพื่อต่อสู้กับโรคมะเร็งซึ่งปัจจุบันยังเป็นโรคร้ายที่เป็นปัญหาสำคัญในทางการแพทย์



## เอกสารอ้างอิง

1. Humana K., Matsuzaki S. (1992) Polyamines as a chemotaxonomic marker in bacterial systematics. *Crit. Rev. Microbiol.*, 18 :261-263.
2. Tabor C.W., Tabor H. (1984) Polyamines. *Ann. Rev. Biochem.*, 53 : 749-790.
3. Tabor C.W., Tabor H. (1985) Polyamines in microorganism. *Microbiol. Rev.*, 49 : 81-99.
4. Large P.J. (1992) Enzymes and pathways of polyamine breakdown in microorganisms. *FEMS Microbiol. Rev.*, 8 : 249-262.
5. Pegg A.E. (1988) Polyamine metabolism and its importance in neoplastic growth and a target for chemotherapy. *Cancer Res.*, 48 : 759-774.
6. Davis R.H., Morris, D.R., Coffino, P. (1992) Sequestered end products and enzyme regulation: the case of ornithine decarboxylase. *Microbiol. Rev.*, 56 : 280-290.
7. Slocum R.D., Kaur-Sawhney, R., Galston A. (1984) The physiology and biochemistry of polyamines in plants. *Arch. Biochem. Biophys.*, 235 : 283-303.
8. Igarashi K., Sakamoto, I., Goto, N., et. al. (1982) Interaction between polyamines and nucleic acids or phospholipids. *Arch. Biochem. Biophys.*, 219 : 438-443.
9. Ballas S.K., Mahandas N., Morton L.J., et. al. (1983) Stabilization of erythrocyte membrane by polyamine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80 : 1942-1946.
10. Poulin R., Pelletier G., Pegg A.E. (1995) Introduction of apoptosis by excessive accumulation in ornithine decarboxylase-overproducing L1210 cells. *Biochem. J.*, 311 : 723-727.
11. Tome M.E., Fiser S.M., Payne C.M., et. al. (1997) Excess putrescine accumulation inhibits the formation of modified eukaryotic initiation factor 5A (eIF-5A) and induces apoptosis. *Biochem. J.*, 328 : 847-854.
12. Packham G., Clevelan J.L. (1994) Ornithine decarboxylase is a mediator of c-Muc-induce apoptosis. *Mol. Cell. Biol.*, 14 : 5741-5747.
13. He Y., Kashiwagi K., Fukuchi J., et. al. (1993) Correlation between the inhibition of cell growth by accumulated polyamines and the decrease of magnesium and ATP. *Eur. J. Biochem.*, 217 : 89-96.
14. Apirakaramwong A. (1999) Mechanism of cell death by polyamine accumulation, Ph.D. thesis, Chiba University.
15. Pegg A.E., Shuttleworth K., Hibasami H. (1981) Specificity of mammalian spermidine synthase and spermine synthase. *Biochem. J.*, 197 : 315-320.
16. Igarashi K., Kashiwagi K. (1999) Polyamine transport in bacteria and yeast.

*Biochem. J.*, 344 : 633-642.

17. Kano K., Oka T. (1976) Polyamine transport and metabolism in mouse mammary gland. General properties and hormonal regulation. *J. Biol. Chem.*, 251 : 2795-2800.
18. Kakinuma Y., Hoshino K., Igarashi K. (1988) Characterization of the inducible polyamine transporter in bovine lymphocytes. *Eur. J. Biochem.*, 176 : 409-414.
19. Marton L.J., Pegg A.E. (1995) Polyamines as targets for therapeutic intervention. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 35 : 55-91.
20. Veress I., Haghighi S., Pulkka A., et. al. (2000) Change in gene expression in response to polyamine depletion indicates selective stabilization of mRNA. *Biochem. J.*, 346 : 185-191.
21. Schuber F. (1989) Influence of polyamines on membrane functions. *Biochem. J.*, 260 : 1-10.
22. Pohjanpelto P., Knuutila S. (1982) Polyamine deprivation causes major chromosome aberration in polyamine-dependent Chinese hamster cell line. *Exp. Cell Res.*, 141 : 333-339.
23. Park M.H. (1989) The essential role of hypusine in eukaryotic translation initiation factor 4D (eIF-4D). *J. Biol. J.*, 264 : 18531-18535.
24. Schnier J., Schwelberger H.G., Smit-McBride Z. (1991) Translation initiation factor 5A and its hypusine modification are essential for cell viability in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Cell. Biol.*, 11 : 3105-3114.
25. Ilex Oncology-Corporate (2001, September 26). *Eflornithine*.  
[Online]. Available: <http://www.ilexoncology.com/port-portfolioeflornithine.html>
26. Nelson D. L., and Cox M. M. (2000) *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3rd ed. pp. 845-847. New York : Worth Publishers.
27. Seed J.R. (2000) Current status of African trypanosomiasis. *ASM News*, 66 : 395-402.
28. Milord F., Pepin J., Loko L., et. al. (1992) Efficacy and toxicity of eflornithine for treatment of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Lancet*, 340 : 652-655
29. FDA (2001, July 21) *Eflornithine*.  
[Online]. Available: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempaidet.cfm?Appl-No=021145 &TABLE1=Rx>
30. Fogel-Petrovic M., Kramer D.L., Vujcic S., et. al. (1997) Structural basis for differential induction of spermidine/spermine N<sup>1</sup>-acetyltransferase activity by novel

- spermine analogs. *Mol. Pharmacol.*, 52 : 69-74.
31. McCloskey D.E., Pegg A.E. (2000) Altered spermidine/spermine N<sup>1</sup>-acetyltransferase activity as a mechanism of cellular resistance to bis(ethyl)polyamine analogues. *J. Biol. Chem.* 275 : 28708-28714.
  32. Hu R-H., Pegg A.E. (1997) Rapid induction of apoptosis by deregulated of polyamine analogues. *Biochem. J.*, 328 : 307-316.
  33. Ha H.C., Woster P.M., Yager J.D., et. al. (1997) The polyamine catabolism in polyamine analogues-induced programmed cell death. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94 : 11557-11562.
  34. Davidson N.E., Hahm H.A., McCloskey D.E., et. al. (1999) Clinical aspects of cell death in breast cancer: the polyamine pathway as a new target for treatment. *Endocri. Relat. Cancer*, 6 : 69-73.
  35. Webb H.K., Wu Z., Sirisoma N., et. al. (1999) 1-(N-Alkylamino)-11-(N-ethylamino)-4,8-diazaundecanes: simple synthetic polyamine analogues that differentially alter tubulin polymerization. *J. Med. Chem.*, 42 : 1415-1421.