

抗肿瘤新生血管形成作用的靶点 Bcl-2 蛋白

杜钢军², 王莉莉^{1*}, 王敏伟³, 李松¹

(1. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 肿瘤的生长、转移依赖新生血管形成, 以新生血管形成各环节为靶标的化合物在过去 10 年中成为研发新型抗肿瘤药物的热点。本文从 Bcl-2 蛋白家族的生物学作用、与肿瘤新生血管形成的关系及抑制 Bcl-2 蛋白后的药理学作用等方面综述了 Bcl-2 作为抗肿瘤新生血管形成的新靶点。

关键词: 蛋白质类, Bcl-2; 肿瘤, 血管组织; 新生血管化; 药物筛选; 药物设计

中图分类号: R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2004)04-0317-04

新生血管形成对肿瘤生长、转移是必需的一步, 当肿瘤体积超过 0.2 ~ 2.0 mm 之后, 如果没有新生血管形成, 肿瘤将停止生长。基于这种在多种肿瘤模型中已被证实的观点, 以抑制新生血管形成为基础的抗肿瘤、抗转移化合物在过去 10 年成为抗肿瘤药物研发的热点^[1]。到 2002 年, 发现有明确肿瘤新生血管形成抑制作用的化合物超过 300 余种, 10 000 多名癌症患者接受了不同形式的抗血管新生试验治疗。然而, 一方面临床前较有优势的单途径抗新生血管形成化合物(如基质金属蛋白酶抑制剂 AG3340, 血管内皮生长因子受体激酶抑制剂 SU5416 等)在 I ~ III 期临床相继宣告失败, 另一方面一些复合途径抗新生血管形成的化合物又在临床小范围内显示较为优越的治疗效果^[2], 如沙利度胺(thalidomide), 非甾体类抗炎药塞来昔布(celecoxib)等, 因此抗肿瘤新生血管形成有待寻找新靶点。B 细胞白血病蛋白 2 (B-cell leukemia/lymphoma-2, Bcl-2) 是重要的抗凋亡蛋白, 以其为肿瘤治疗靶标已有多多年。新近研究表明 Bcl-2 表达与肿瘤新生血管形成密切相关, 作者在自己的研究中发现抑制 Bcl-2 表达有显著抑制肿瘤生长的抗新生血管形成作用, 本文就此进行综述, 证实 Bcl-2 可能成为新型抗肿瘤新生血管形成的治疗靶点。

收稿日期: 2003-07-21 接受日期: 2003-12-10

基金项目: 国家高新技术研究发展计划(863 计划)基金资助项目(2001AA235091)

作者简介: 杜钢军(1971-), 男, 河南省人, 沈阳药科大学博士研究生, 河南大学讲师, 研究方向为肿瘤药理学及分子药理学; 王莉莉(1963-), 女, 安徽省人, 医学博士, 主要研究方向为药物筛选和分子药理学。

* 联系作者 E-mail: wangll@nic.bmi.ac.cn Tel: (010)66874603

2. 河南大学药学院, 河南 开封 475001

3. 沈阳药科大学药理学系, 辽宁 沈阳 110016

1 Bcl-2 蛋白的作用基础

Bcl-2 是首个发现的抗凋亡蛋白, 也是维持细胞存活与死亡平衡的重要调节蛋白, 对其家族蛋白结构的研究为阐明 Bcl-2 作用方式和设计 Bcl-2 抑制剂奠定了基础。Bcl-2 蛋白家族已有 20 多个成员, 它们的序列同源性主要体现在 4 个保守区域, 即 Bcl-2 同源结构域(BH1 ~ BH4), 按功能将其分为抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白, 抗凋亡蛋白成员绝大多数含 4 个 BH 结构域; 促凋亡蛋白成员除 Bcl-xs 外均缺乏 BH4 结构域, 按含 BH 的多少又将其分为多 BH 结构域蛋白和单一 BH3 蛋白^[3]。单一 BH3 家族蛋白与 Bcl-2 只有在 BH3 区有序列同源性, BH3 是一种与其他 Bcl-2 家族成员相互作用必须的两性螺旋^[4]。这些蛋白位于细胞其他区域, 在凋亡刺激后转移至线粒体。一旦转移至线粒体, 它们便与其他 Bcl-2 家族成员相互作用引起线粒体损伤和凋亡蛋白的释放。目前认为 Bcl-2 促凋亡蛋白成员 BH3 结构域代表内源性凋亡通路的开关, 在这个开关转换过程中起重要作用的是单一 BH3 蛋白。单一 BH3 蛋白通常不转录、翻译, 一旦释放即与 Bcl-2 结合, 拮抗 Bcl-2 的抗凋亡作用, 触发细胞死亡^[3]。有人曾认为 Bcl-2 蛋白的作用是隔离单一 BH3 蛋白, 然而基因敲除结果显示细胞内有限的是单一 BH3 蛋白, 而不是 Bcl-2 样蛋白。Kaposi 肉瘤相关烟草病毒(KSHV)Bcl-2 类似物的 NMR 结构显示 KSHV 的 Bcl-2 与哺乳动物 Bcl-2 有同样的球状折叠结构, 但荧光偏振实验中 KSHV Bcl-2 与细胞中类似物特异性明显不同。细胞 Bcl-2 以高亲和性与单一 BH3 蛋白 Bad 的 BH3 肽结合(K_d 0.6 ~ 15 nmol·L⁻¹), KSHV 与该肽结合很弱(K_d 3.9 μmol·L⁻¹); 相反, 细胞 Bcl-2 与多 BH 促凋亡蛋白 Bak 的 BH3 肽结合弱(K_d 12.7 μmol·L⁻¹), KSHV 与该肽结合很好(K_d < 50 nmol·L⁻¹)^[5]。虽然有实验表明单一 BH3 蛋白中 Bad 的作用依赖于促凋亡蛋白的其他成员, 如 Bax 和 Bak 等, 但尚无证据表明他们与单一 BH3 蛋白直接结合。此外, 有学者通过对可利用的基因数据进行细微分析也证明, 单一 BH 蛋白的直接靶标是促存活蛋白 Bcl-2, 而不是促凋亡蛋白 Bax^[6]。上述结果提示, 结构与单一 BH 蛋白结合区相似的化合物可能有诱导细胞凋亡的作用。

2 Bcl-2 蛋白与肿瘤新生血管形成

肿瘤新生血管形成是一个多种因子参与, 连续、整合的动力过程。首先表现为毛细血管外基底膜降解, 血管内皮细胞在促血管生成因素刺激下迁入细胞外基质; 接着内皮细胞增殖, 形成管状结构; 最后新生血管分化连成新的血管网系统。已证实促血管生成因子的形成及内皮细胞在新生血管

形成中起关键作用, Bcl-2 可通过调节内皮细胞存活及促血管生成因子的分泌影响新生血管形成。

2.1 Bcl-2 蛋白与内皮细胞

内皮细胞增殖和凋亡间的平衡决定新生血管形成。有证据表明, Bcl-2 在维持内皮细胞存活及对抗外来物质诱导凋亡方面有重要作用^[7]。γ 干扰素 (INF-γ) 单独用或联合其他细胞因子处理 Bcl-2 高表达的人脐静脉内皮细胞明显下调 Bcl-2 蛋白, 并伴随 Bax 上调, 而 Bcl-xl 表达水平保持不变; 培养基中缺失内皮生长因子也明显降低细胞 Bcl-2 表达水平, 使细胞凋亡增加, 但 Bcl-xl 和 Bax 不受影响。因此, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 与促凋亡蛋白 Bax 间的相互作用调节着细胞凋亡水平, 也提示是 Bcl-2/Bax 而不是 Bcl-xl 控制着内皮细胞凋亡^[8]。Hata 等^[9]在实验中将高浓度的 NO 释放剂与内皮细胞共同孵育, 内皮细胞中 Bcl-2 水平降低, Bax 水平增加, 细胞凋亡; 在相同培养条件下, 于基质中加入血管平滑肌细胞或 Bcl-2 蛋白, 几乎可以完全对抗 NO 诱导的内皮细胞凋亡。由此可见 Bcl-2 有维持内皮细胞存活及对抗外来物质促凋亡作用。Raymond 等^[10]用血清饥饿法预先应激的内皮细胞诱导内皮细胞释放一种可溶性调质, 这种调质使未预先应激的内皮细胞抵抗凋亡、增殖加快、促进新生血管形成, 检测证实该可溶性调质是 Bcl-2 蛋白, 继而表明 Bcl-2 可减少内皮细胞凋亡, 促进新生血管形成。

2.2 Bcl-2 蛋白与新生血管形成的促进因子

2.2.1 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)

MMP 降解细胞外基质是肿瘤生长、迁移、新生血管形成、浸润和转移所必需的主要事件之一, 这种降解作用不仅是肿瘤细胞浸润和迁移的必要条件, 更重要的是在降解的同时从间质释放一些低分子蛋白, 如碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor)等促血管生成因子, 参与新生血管形成, 促进肿瘤生长和转移^[11]。研究表明, Bcl-2 可以单独或与其他蛋白一起促进 MMP 分泌与激活。Noujaim 等^[12]在羊成纤维神经瘤细胞中观察到不论是 Bcl-2 单阳性(SHEP/Bcl-2)或 Bcl-2 与 N-Myc 双阳性(SHEP/N-Myc/Bcl-2)的羊成纤维神经瘤细胞, MMP-2 的表达与分泌均增加, 但 SHEP/N-Myc/Bcl-2 细胞中 MMP-2 的活性增加, 而 SHEP/Bcl-2 细胞中 MMP-2 的活性保持不变。Yoshida 等^[13]在卵巢癌中发现, MMP-2 在转移性强的粘液瘤中表达比在转移性弱的透明瘤中高, Bcl-2 的表达在 2 种肿瘤中没有差异, 但转移灶中 Bcl-2 及 MMP-2 的表达均较原发灶中高, 提示 Bcl-2 的表达与 MMP-2 的激活及肿瘤转移相关。Ricca 等^[14]先是发现 Bcl-2 在人耐多柔比星(doxorubicin)乳癌细胞系 MCF-7/ADR 中过表达增加转移相关物质 MMP-9 的分泌, 增强 MCF-7 的致瘤性和转移能力, 后来又证明 Bcl-2 在 MCF-7 细胞系中过表达诱导 MMP-9 转录是通过增强核因子 Γb(NF-Γb)的活性来实现的。MMP 在肿瘤新生血管形成网络中有多种作用, 已被认为是抗新生血管形成的主要靶标之一, Bcl-2 有增强多种 MMP 活性作用, 促进新生血管形成也就不言而喻。

2.2.2 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)

VEGF 是连接新生血管形成各个网络的枢纽, 多种研究表明, Bcl-2 与 VEGF 可以相互调节, 促进新生血管形成。

Biroccio 等^[15]在实验中发现 Bcl-2 过表达促进耐多柔比星人乳腺癌细胞株 MCF-7/ADR 的转移能力, 为进一步阐明 Bcl-2 与 MCF-7/ADR 细胞株转移能力的关系, 他们又研究了 Bcl-2 是否参与血管生成因子的调节, 结果表明: Bcl-2 过表达促进低氧诱导的 VEGF 蛋白及 mRNA 合成, 该细胞培养的上清液对 C57BL/6 小鼠体内植入的马萃胶(matrigel)有明显促血管新生作用, 从而揭示了 Bcl-2 促进肿瘤转移的机制之一。Iervolino 等^[16]研究了 Bcl-2 增加低氧诱导 VEGF 表达的分子机制, 发现在人黑素瘤细胞株中, Bcl-2 通过稳定 VEGF mRNA 和激活肝细胞生长因子 1 转录增加新生血管形成, 从而在黑素瘤新生血管形成中起重要作用。Nor 等^[17]先是报道了“VEGF 通过诱导 Bcl-2 表达促进内皮存活, 维持新生血管形成”, 接着又将 Bcl-2 表达水平不同的人皮肤微血管内皮细胞(human dermal microvascular endothelial cells, HDMEC)植入生物降解的海绵后与肿瘤细胞株共同植入严重免疫缺陷小鼠(severe combined immunodeficient mice)体内, 通过检验不同移植情况小鼠瘤块大小及瘤内新生血管生成密度, 发现 Bcl-2 在微血管内皮细胞中促进瘤内新生血管形成, 加速肿瘤生长, 同时免疫酶联吸附检测一些细胞因子的表达情况表明, 在 HDMEC-Bcl-2 细胞中白介素 8(interleukin-8, IL-8)表达增加 15 倍。IL-8 有直接促进内皮细胞存活、增殖和 MMP 分泌作用^[18]。

此外, 一些早期的报道表明 Bcl-2 参与 bFGF 及转化生长因子 β(transforming growth factor beta)调节的促新生血管形成作用, 在临床切除的肿瘤标本中, 血管密度与 Bcl-2 表达程度呈正相关^[19]。以上工作为 Bcl-2 作为抗肿瘤新生血管形成靶标奠定了理论基础。

3 Bcl-2 抑制剂抗肿瘤及抗新生血管形成作用

最早研究的 Bcl-2 抑制剂是反义寡核苷酸, Genta 公司针对编码 Bcl-2 基因的不同部分设计了几个反义序列, 其中 Genasense 反义寡核苷酸对 Bcl-2 mRNA 有高特异性, 临床前研究表明对肿瘤治疗效果优于化疗药物, 且与化疗药物有很好的协同治疗作用^[20]。但寡核苷酸不能通过血脑屏障, 加上基因治疗存在的诸多问题和花费昂贵限制了反义寡核苷酸的应用。随着对 Bcl-2 蛋白家族结构的深入认识, 人们了解到促存活蛋白 BH1、BH2、BH3 区域形成一个亲水凹槽, 单一 BH 蛋白 BH3 区域两嗜性 α-螺旋 4 个亲水侧链与这个凹槽契合产生了蛋白间的相互作用, 据此设计了一系列仅含单一 BH 蛋白关键结合侧链的小分子多肽, 并通过各种方法稳定这些小肽, 维持其活性。然而, 实验发现这些小肽与 Bcl-2 蛋白的结合缺乏特异性, 加之肽类分子的弱膜通透性, 在细胞内很难到达 Bcl-2 靶标^[21]。借助计算机模拟系统, 小分子非肽类 Bcl-2 拮抗剂的出现为解决上述难题带来了曙光。2000 年 Wang 等^[22]用 Bcl-2 类似分子为靶点模型, 通过计算机筛选, 从 MDL/ACD 3D 数据库 190 000 个化合物中鉴别报道了第一个小分子 Bcl-2 抑制剂——HA14-1。该化合物以形状互补优势、高虚拟亲和力及与 Bcl-2 形成氢键的强度为基础得分, 通过体内外实验进行验证。在竞争性荧光偏振检测中, HA14-1 可从 Bcl-2 上替代 Bak₇₂₋₈₇ 肽, IC₅₀ 为 9 μmol·L⁻¹, 其类

似物也与 Bcl-2 有不同程度的亲和性。虽然 HA14-1 对 Bcl-2 仅有中等程度的亲和性,但在 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 水平下可诱导 90% 人白血病 HL-60 细胞凋亡。Enyedy 等^[23]用相似的计算机筛选模型从国立癌症研究所数据库评价了 206 000 个化合物,鉴定出第二类小分子 Bcl-2 抑制剂,用竞争性荧光偏振法测量了 35 个高得分点化合物对 Bcl-2 的亲和性,7 个 IC_{50} 在 $1.6 \sim 14 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的化合物在 HL-60 细胞中筛选抗增殖活性,其中活性最强的化合物显示 IC_{50} 为 $4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,这些化合物的活性直接与 Bcl-2 的表达水平相关,在 Bcl-2 高表达细胞株中以剂量依赖方式诱导细胞凋亡,而在 Bcl-2 低表达细胞株中表现出低活性或无活性。除上述 2 类非天然小分子 Bcl-2 抑制剂外,也有人发现一些天然产物有抗 Bcl-2 作用。如 Nakashima 等^[24]报道 Tetrocarcin A,一种细菌次级代谢产物,能在 Bcl-2 过表达细胞株中诱导凋亡,抑制 Bcl-2 调节的线粒体功能,导致膜蛋白 Fas 触发的线粒体跨膜电位丧失和细胞色素 C 释放,从而对抗 Bcl-2 调节的细胞存活。同样基于 Bcl-2 结构,本研究室采用计算机虚拟药物筛选技术对含有 25 000 个小分子化合物 ACD(Available Chemical Directory)数据库进行筛选,再根据 Bcl-2 蛋白活性中心对配体的要求设计合成了一系列化合物。经系统的生物学评价及初步药理学实验,发现一些化合物具有选择性抑制 Bcl-2 高表达肿瘤细胞生长、诱导肿瘤细胞凋亡作用,其中化合物 Z24[(3Z)-3-[(1-吡咯-2-烷基)-甲叉]-1-(1-哌啶甲基)-1,3-2H-咪唑-2-酮]能够剂量依赖性抑制在体移植瘤的生长,对肿瘤组织中血管形成及鸡胚尿囊膜新生血管形成有明确抑制作用,对其深入研究正在进行中。

4 展望

抑制肿瘤新生血管形成可阻止肿瘤生长与转移已为人普遍接受,与传统化疗药物相比,血管生成抑制剂具有以下特点:①药物直接作用于血管内皮细胞,易于到达作用靶点;②抑制小部分血管可以切断大部分肿瘤细胞的营养供应,使其停止生长;③内皮细胞基因与肿瘤细胞基因相比较为稳定,变异性小,不易耐药;④抗瘤谱广,从理论上讲对多种肿瘤均有效^[2]。Bcl-2 是重要的抗凋亡蛋白,在多种肿瘤细胞均有不同程度的表达。诸多研究表明,Bcl-2 上调不仅抑制凋亡,促进突变,参与正常细胞向肿瘤细胞转化,与肿瘤对传统化疗和放疗的耐受相关,更重要的是通过多种机制参与肿瘤新生血管形成,促进肿瘤的生长与转移^[25,26]。Wang 等^[27]报道,细胞通透性 Bcl-2 结合肽在体外可与 HL-60 细胞内的 Bcl-2 蛋白结合,诱导细胞凋亡,而对人正常外周血淋巴细胞没有影响;该肽在严重免疫缺陷小鼠体内实验中显示也有减慢人白血病细胞生长作用,提示以 Bcl-2 为靶点对肿瘤治疗有较优的选择性。Bcl-2 小分子非肽类抑制剂的研究才刚刚起步,仅有少量体外抑制肿瘤细胞生长的初步报道。限于人们对细胞生长调控通路的认识,Bcl-2 小分子非肽类抑制剂上市虽然尚有一段距离,以 Bcl-2 为靶点既可抑制肿瘤新生血管形成,又可直接抑制肿瘤生长,是一个很好的抗肿瘤新生血管形成筛选模型之一。

5 参考文献:

- [1] Kerbel RS. Tumor angiogenesis: past, present and the near future [J]. *Carcinogenesis*, 2000, **21**(3):505-515.
- [2] Bisacchi D, Benelli R, Vanzetto C, Ferrari N, Tosetti F, Albini A. Anti-angiogenesis and angioprevention: mechanisms, problems and perspectives[J]. *Cancer Detect Prev*, 2003, **27**(3):229-238.
- [3] Tsujimoto Y, Shimizu S. Bcl-2 family: life-or-death switch [J]. *FEBS Letters*, 2000, **466**(1):6-10.
- [4] Huang DC, Strasser A. BH3-Only proteins - essential initiators of apoptotic cell death[J]. *Cell*, 2000, **103**(6):839-842.
- [5] Rutledge SE, Chin JW, Schepartz A. A view to a kill: ligands for Bcl-2 family proteins[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2002, **6**(4):479-485.
- [6] Baell JB, Huang DC. Prospects for targeting the Bcl-2 family of proteins to develop novel cytotoxic drugs [J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, **64**(5-6):851-863.
- [7] Liu W, Ahmad SA, Reinmuth N, Shaheen RM, Jung YD, Fan F, et al. Endothelial cell survival and apoptosis in the tumor vasculature [J]. *Apoptosis*, 2000, **5**(4):323-328.
- [8] Molostvov G, Morris A, Rose P, Basu S. Modulation of Bcl-2 family proteins in primary endothelial cells during apoptosis[J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2002, **32**(2):85-91.
- [9] Hata S, Fukuo K, Morimoto S, Eguchi Y, Tsujimoto Y, Oghihara T. Vascular smooth muscle maintains the levels of Bcl-2 in endothelial cells[J]. *Atherosclerosis*, 2001, **154**(2):309-316.
- [10] Raymond MA, Vigneault N, Luyckx V, Hebert MJ. Paracrine repercussions of preconditioning on angiogenesis and apoptosis of endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, **291**(2):261-269.
- [11] Fujiuchi Y, Nagakawa O, Murakami K, Fuse H, Saiki I. Effect of hepatocyte growth factor on invasion of prostate cancer cell lines[J]. *Oncol Rep*, 2003, **10**(4):1001-1006.
- [12] Noujaim D, van Golen CM, van Golen KL, Grauman A, Feldman EL. N-Myc and Bcl-2 coexpression induces MMP-2 secretion and activation in human neuroblastoma cells [J]. *Oncogene*, 2002, **21**(29):4549-4557.
- [13] Yoshida H, Ishiko O, Sumi T, Matsumoto Y, Ogita S. Survivin, Bcl-2 and matrix metalloproteinase-2 enhance progression of clear cell- and serous-type ovarian carcinomas[J]. *Int J Oncol*, 2001, **19**(3):537-542.
- [14] Ricca A, Biroccio A, Del Bufalo D, Mackay AR, Santoni A, Cipitelli M. Bcl-2 over-expression enhances NF-kappaB activity and induces mmp-9 transcription in human MCF7(ADR) breast-cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2000, **86**(2):188-196.
- [15] Biroccio A, Candiloro A, Mottolese M, Sapora O, Albini A, Zupi G, et al. Bcl-2 overexpression and hypoxia synergistically act to modulate vascular endothelial growth factor expression and *in vivo* angiogenesis in a breast carcinoma line[J]. *FASEB J*, 2000, **14**(5):652-660.
- [16] Iervolino A, Trisciuglio D, Ribatti D, Candiloro A, Biroccio A, Zupi G, et al. Bcl-2 overexpression in human melanoma cells increases angiogenesis through VEGF mRNA stabilization and HIF-1-mediated transcriptional activity [J]. *FASEB J*, 2002, **16**(11):1453-1455.

- [17] Nor JE, Christensen J, Liu J, Peters M, Mooney DJ, Strieter RM, *et al.* Up-regulation of Bcl-2 in microvascular endothelial cells enhances intratumoral angiogenesis and accelerates tumor growth[J]. *Cancer Res*, 2001, **61**(5):2183 – 2188.
- [18] Li A, Dubey S, Varney ML, Dave BJ, Singh RK. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis[J]. *J Immunol*, 2003, **170**(6):3369 – 3376.
- [19] Mazurek A, Pierzynski P, Niklinska W, Chyczewski L, Laudanski T. Angiogenesis and Bcl-2 protein expression in patients with endometrial carcinoma[J]. *Neoplasma*, 2002, **49**(3):149 – 154.
- [20] Banerjee D. Genasense (Genta Inc)[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2001, **2**(4):574 – 580.
- [21] Chin JW, Schepartz A. Design and evolution of a miniature Bcl-2 binding protein[J]. *Angew Chem Int Ed (Engl)*, 2001, **40**(20):3806 – 3809.
- [22] Wang JL, Liu D, Zhang ZJ, Shan S, Han X, Srinivasula SM, *et al.* Structure-based discovery of an organic compound that binds Bcl-2 protein and induces apoptosis of tumor cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(13):7124 – 7129.
- [23] Enyedy IJ, Ling Y, Nacro K, Tomita Y, Wu X, Cao Y, *et al.* Discovery of small-molecule inhibitors of Bcl-2 through structure-based computer screening[J]. *J Med Chem*, 2001, **44**(25):4313 – 4324.
- [24] Nakashima T, Miura M, Hara M. Tetrocarcin A inhibits mitochondrial functions of Bcl-2 and suppresses its anti-apoptotic activity[J]. *Cancer Res*, 2000, **60**(5):1229 – 1235.
- [25] DeoCampo ND, Wilson MR, Trosko JE. Cooperation of Bcl-2 and myc in the neoplastic transformation of normal rat liver epithelial cells is related to the down-regulation of gap junction-mediated intercellular communication[J]. *Carcinogenesis*, 2000, **21**(8):1501 – 1506.
- [26] Cherbonnel-Lasserre C, Dosanjh MK. Suppression of apoptosis by overexpression of Bcl-2 or Bcl-xL promotes survival and mutagenesis after oxidative damage[J]. *Biochimie*, 1997, **79**(9 – 10):613 – 617.
- [27] Wang JL, Zhang ZJ, Choksi S, Shan S, Lu Z, Croce CM, *et al.* Cell permeable Bcl – 2 binding peptides: a chemical approach to apoptosis induction in tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2000, **60**(6):1498 – 1502.

Bcl-2 Protein, a new anti-angiogenesis target

DU Gang-Jun, WANG Li-Li*, WANG Min-Wei, LI Song

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Angiogenesis is a critical step for both continuous tumor growth and metastatic development. Drug inhibition of angiogenesis is an area of intense research in past 10 years. In this paper, current understanding of Bcl-2 protein, a new antiangiogenesis target was reviewed by describing how Bcl-2 family proteins determine living or death in a cell, relationship between Bcl-2 expressing and angiogenesis, and pharmacological effect of Bcl-2 protein

inhibitor.

Key words: proteins, Bcl-2; neoplasms, vascular tissue; neovascularization; drug screening; drug design

Foundation item: The project supported by National Plan of High-Tech Research and Development (Project of 863, 2001AA235091)

* Corresponding author.

(本文编辑 董立春)