تشخیص
آزمایشگاهی
Tashkhis
Azmayeshgahi
سال سیزدهم
آذر - دی
۱۳۸۹
شماره ۶۹

طراحی داروهای ضد سرطان با کمک مطالعات ساختمان و عملکردی پروتئین های خانواده Bcl-2

حسین زارعی جلیانی / دانشجوی دکترای بیوتکنولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
عاطفه همراهی / کارشناس ارشد بیولوژی سلولی و مولکولی، آزمایشگاه بیولوژی مولکولی، بیمارستان فوق تخصصی صنعت نفت تهران
سعید هادی علیجانوند / کارشناس ارشد بیوفیزیک، مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک دانشگاه تهران (IBB)
عباس رحمانی / دانشجوی دکترای سیستماتیک گیاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات

چکیده :

آپوپتوز فرآیندی ژنتیکی و بیوشیمیایی است که پایه های آن به طور تقریبی در تمام متازوآ وجود دارد. در حین فرآیند آپوپتوز، سلول به شیوای آرام چروکیده شده و متحمل مرگ می شود و در نهایت توسط فاگوسیت ها بلعیده می شود.
در صورتی که این فرآیند در بدن بیش از حد و به شکل افراطی رخ دهد تخریب بافت ها و مرگ موجود زنده را در پی خواهد داشت. فعال کردن مسیر آپوپتوز در سلول های آلوده به ویروس یا سلول های بیگانه توسط سلول های T اجرایی نیز یکی از راهبرد های از بین بردن این سلول های آلوده توسط سیستم ایمنی است که اجرای آن به شکلی کنترل نشده منجر به انواع بیماری های سیستم ایمنی از قبیل هپاتیت، انسولیت و بیماری پیوند علیه میزبان خواهد شد.
از طرف دیگر نقص در انجام آپوپتوز به صورت طبیعی نیز می تواند باعث اختلال در عملکرد طبیعی سلول ها شود. سلولی که به موقع از بین نرود در طول زمان جهش هایی را در خود جمع می کند که می تواند برای بدن خطرناک باشد. در حقیقت اختلال در انجام آپوپتوز در انواع مختلف سرطان ها مشاهده شده است (۱و۲).

نقش پروتئین های خانواده Bcl-۲ در آپوپتوز

فرآیند آپوپتوز از دو مسیر داخل سلولی و خارج سلولی آغاز می شود. مسیر خارج سلولی از طریق لیگاند Fas و فاکتور تکروز توموری (TNF) فعال می شود. شروع کننده های مسیر داخل سلولی نیز انواع استرس های درون سلولی از قبیل شکست DNA کروموزومی می باشند.
در ضمن برخی از مسیرهای آپوپتوز که از منشاء متفاوتی شروع شده اند به شکلی همگرا منجر به فعال شدن مسیرهای اجرایی مشابهی می شوند (۳).
در مسیر داخل سلولی پروتئین سیتوکروم c که جزئی از زنجیره انتقال الکترون می باشد نقشی اساسی ایفا می کند و در حقیقت به عنوان نقطه ای بدون بازگشت (the point of no return) سلول را به سمت آپوپتوز می کشاند.
مادامی که سیتوکروم c از فضای بین دو غشاء میتوکندری به سیتوپلاسم رها نشده است سلول ممکن است تعادل سیگنال های آپوپتوز و آنتی آپوپتوز را به سمتی بکشاند که نیازی به خودکشی نباشد ولی به محض این که تحریکات به حدی رسید که نفوذ پذیری غشاء خارجی میتوکندری افزایش پیدا کرد، سیتوکروم c از میتوکندری به سیتوپلاسم می ریزد و سلول مرتکب آپوپتوز می شود (۴).
عملکرد سیتوکروم c شرکت در ساختمان چندین زیر واحدی آپوپتوزوم است. آپوپتوزوم متشکل از سیتوکروم c ، فاکتور فعال کننده پروتئازهای آپوپتوز (Apaf-۱) و کاسپاز ۹ می باشد که ساختمانی به شکل یک چرخ یا دیسک بزرگ داشته و فعالیت آن در نهایت باعث فعال شدن کاسپازهای اجرایی مسیر آپوپتوز می شود. بنابراین رها شدن سیتوکروم c باعث تشکیل ساختار آپوپتوزوم و فعال شدن کاسپازهای شروع کننده و اجرایی آپوپتوز می شود (۵).
پروتئین های عضو خانواده Bcl-۲ در تنظیم نفوذ پذیری غشاء خارجی میتوکندری (MOMP) و بنابراین تصمیم گیری سلول در انجام فرآیند آپوپتوز نقش مرکزی را بازی می کنند (۵) .

سرطان زایی پروتئین های خانواده Bcl-2

از زمان کشف Bcl-2 به عنوان یک انکوژن در لنفوماهای فولیکولار تاکنون اعضاء متعددی از این خانواده پروتئیتی شناخته شده اند که تقریباً تمامی آنها با مکانیزم های گوناگون در فرآیند آپوپتوز نقش ایفا می کنند و به جای اینکه با تحریک تکثیر سلول ها آنها را به سمت تومورزایی پیش ببرند با مهار فرآیند آپوپتوز این کار را انجام می دهند (۱).

از نقطه نظر سرطان زایی اعضاء آنتی آپوپتوز این خانواده پروتئیتی در دسته پروتو آنکوژن ها قرار می گیرند که فعالیت بیش از حد و نابه جای آن ها باعث ایجاد سرطان می شود. البته این پروتئین ها این کار را با افزایش سرعت تکثیر سلول ها انجام نمی دهند بلکه با ممانعت از آپوپتوز سلول ها در غیاب فاکتورهای رشد مورد نیاز برای تکثیر انجام می دهند.

اعضای پروآپتوزی نیز (از قبیل BID. BAD. BAX) از دسته تومور ساپرسورهایی بشمار می روند که غیرفعال شدن آن ها (با ممانعت از آپوپتوز) باعث ابتلای به سرطان خواهد شد. برخی اعضاء این خانواده پروتئیتی بخش های هیدروفوبی نیز دارند که بوسیله آن به برخی غشاءهای درون سلولی یا غشاء سیتوپلاسمی متصل شده و در آن درج می شوند (۱).

برای این که با نقش پروتئین های خانواده Bcl-2 در نفوذ پذیر کردن غشاء میتوکندری آشنا شویم نگاهی به انواع دمین های موجود در ساختمان آنها و نحوه تعامل این پروتئین ها با هم اجتناب ناپذیر می نماید.

ساختمان عمومی پروتئین های خانواده Bcl-2

در ساختمان پروتئین های این خانواده بخش های مختلفی دیده می شود. همه اعضاء این گروه، چه دارای خاصیت پروآپوپتوزی باشند و چه ضد آپوپتوزی، دمین هایی دارند که در بین اعضاء این خانواده دارای همولوژی می باشند. به این دمین ها BH گفته می شود (Homology Bcl-2) و انواع آنها با شماره هایی از هم متمایز هستند (BH1، BH2، BH3 و BH4) (۶).

از نظر ساختمان پروتئیتی و دمین های مربوط به اعضای این خانواده پروتئیتی شاید بتوان این پروتئین ها را در دو گروه بررسی کرد. گروهی که تنها دارای دمین BH3 می باشند. این دمین از آلفاهلیکس های آمفی پاتیک تشکیل شده است که در یک طرف مارپیچ خواص هیدروفوبیک داشته و در طرف دیگر خصوصیات هیدروفیلی نشان می دهد.

وجهی از مارپیچ های آلفا از BH3 که دارای خصوصیات هیدروفوبی می باشد در تعامل با پروتئین های دیگری از این خانواده به خصوص پروتئین های ضد آپوپتوزی نظیر Bcl-2 و Bcl-xL شرکت می کنند (۷و۸).

از این گروه پروتئین های BAD ، BID ، BIM را می توان نام برد. این پروتئین ها به طورعمومی بصورت حس گرهای اولیه سیگنال آپوپتوز عمل می کنند و این سیگنال را به سایر اعضای در فرو دست خود منتقل می کنند. در اصطلاح به این ها پروتئین های متحصر BH3 نیز گفته می شود (only BH3) (۷و۸).

گروه دیگر چندین دمین مختلف از BH1 تا BH4 در ساختمان خود دارند که در هر کدام از آن ها میزانی از همولوژی با سایر اعضاء خانواده به چشم می خورد. نحوه قرار گرفتن دمین های BH1 تا BH3 در اعضاء آنتی آپوپتوز این گروه به گونه ای است که در بین خود یک شکاف هیدروفوب بوجود می آورند.

این شکاف مسئول میانکنش با سایر اعضاء خانواده به خصوص پروتئین هایی مثل BAD می باشد که تنها دارای دمین BH3 می باشند. شکاف هیدروفوبی که ذکر شد هدف داروهای ضد سرطان می باشد. داروهایی که با تقلید از حسگرهای اولیه آپوپتوز در این مسیر بتوانند فعالیت این پروتئین ها را تعدیل کنند (۷و۸).

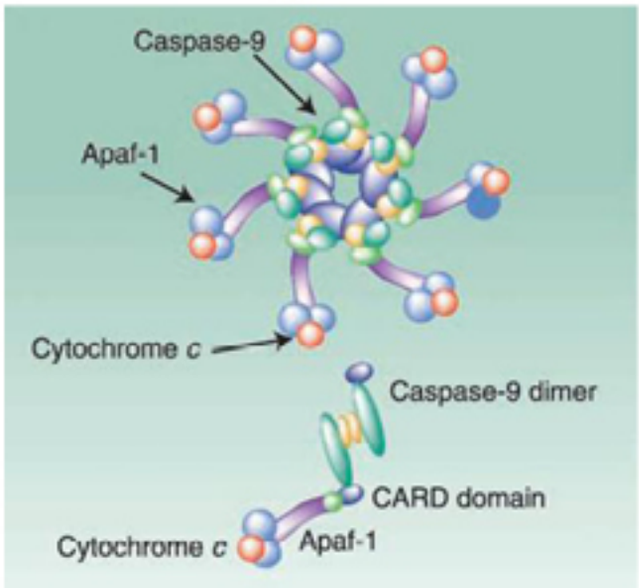
شکل (۱) نمایی از ساختمان مولکول Bcl-2 انسانی در این شکل نمایان است

دمین BH4 تنها در اعضاء دارای فعالیت ضد آپوپتوزی دیده شده است و مطالعات جهش زایی نیز نشان می دهند که این دمین برای فعالیت ضد آپوپتوزی این پروتئین ها لازم و ضروری می باشد. از اعضای آنتی آپوپتوز این گروه می توان Bcl-W و Bcl-B و Bcl-xL را نام برد (۹و۱۰).

نفوذ پذیر شدن غشاء خارجی میتوکندری، تصمیم قطعی برای آپوپتوز از مسیر درون سلولی

در میان اعضاء این خانواده پروتئینی دو پروتئین BAX , BAK از لحاظ عملکرد با بقیه تفاوت های عمده ای دارند. این دو پروتئین قابلیت الیگومریزاسیون در غشاء خارجی میتوکندری و در نتیجه ایجاد منفذ در این غشاء را دارند.

پروتئین BAX در حالت غیرفعال بصورت متومرهایی در سیتوزول وجود دارد که البته مقدار آن در کناره های غشای میتوکندری بیشتر می باشد. با القاء سیگنال آپوپتوز تغییرات کنفورماسیون در آن باعث می شود تا پایانه c- ترمینال این پروتئین به داخل غشاء خارجی میتوکندری لنگر شود و سپس الیگومریزاسیون این پروتئین باعث ایجاد حفره هایی در غشاء می شود (۱۱و۱۲).



شکل(۴): ساختمان آپوپتوزوم. نحوه تعامل چندین پروتئین برای ایجاد ساختمان دیسک مانند آپوپتوزوم در این شکل مشخص شده است.

پروتئین BAK نیز در حالت غیرفعال به صورت متومر می باشد ولی به غشاء خارجی میتوکندری متصل است. القاء سیگنال آپوپتوز و تغییرات کنفورماسیون باعث الیگومریزاسیون و ایجاد حفره در غشاء توسط این پروتئین می شود (۱۳).

ممانعت از فعال شدن این دو پروتئین به چند روش کنترل می شود. یکی این که القاء تغییرات ساختمانی در این پروتئین ها به نحوی است که بتوانند الیگومریزه شده و ایجاد حفراتی در غشای میتوکندری کنند. روش دیگر این است که اعضائی از خانواده Bcl-2 که فعالیت ضد آپوپتوزی دارند یعنی Bcl-2 و Bcl-xL در عدم وجود سیگنال آپوپتوز به این دو پروتئین متصل می شوند و با رسیدن سیگنال از آن ها جدا شده تا بتوانند در غشاء درج شده و الیگومریزه شوند.

در این بین Bcl-2 بیشتر مانع از فعالیت BAX می شود ولی Bcl-xL بیشتر مانع فعالیت BAK می شود (۱۳-۱۱).

در فرادست پروتئین های BAX، BAK پروتئین های متحصر BH3 بصورت یک نگهبان عمل می کنند و سیگنال آپوپتوز را حس کرده به فرودست خود انتقال می دهند. انواع مختلفی از پروتئین های BH3 شناخته شده اند ولی به صورت افزونگی (redundancy) نسبت به هم عمل نمی کنند.

در عوض هرکدام از این پروتئین ها برای مسیر درون سلولی ویژه ای تخصصی شده اند و سیگنال را از مسیر متفاوتی دریافت کرده و در نهایت به پروتئین های BAX , BAK انتقال می دهند.

به عنوان مثال BIM از مسیر پروتئین دایئین که به میکروتوبول ها متصل است فعال می شود. پروتئین دیگر به نام PUMA در سطح رونویسی توسط P53 تنظیم می شود و فعال شدن آن از آسیب های موجود در DNA شروع می شود.

عضو دیگر این گروه یعنی پروتئین BID توسط برخی کاسپازها شکسته شده و به فرم فعال در می آید.

بنابراین پروتئین هایی با دمین مشابه (BH3) (ولی نه کاملاً یکسان) از مسیرهای مختلف فعال می شوند و سیگنال های آپوپتوز را به فرودست خود یعنی پروتئین های BAX , BAK منتقل می کنند تا این دو نیز با ایجاد حفره در غشاء میتوکندری موجبات رهایی سیتوکروم c و تشکیل آپوپتوزوم را فراهم کنند (۵).

نحوه میانکنش پروتئین های مسیر، کلید طراحی داروهای مؤثر

نحوه تعامل اعضاء این خانواده پروتئینی برای تصمیم گیری در هدف گیری این پروتئین ها در درمان بیماری های مختلف بسیار حائز اهمیت است.

این که هرکدام از این پروتئین ها چگونه و در چه محلی از سلول فعال می شود و فعالیت خود را از چه طریقی و به کدام یک از اعضاء گروه و یا پروتئین های دیگر انتقال پیام سلول منتقل می کند تا در نهایت مولکول های اجرایی آپوپتوز فعال شوند تعیین کننده این مسئله می باشد که در هرکدام از حالت های مختلف بیماری سلول، اعم از فعال شدن بیش از حد یا غیر فعال شدن هر کدام از پروتئین های مسیر، کدام یک را باید هدف درمان دارویی قرار داد (۵).

مدل های مختلفی تاکنون برای نحوه تعامل این پروتئین ها با یکدیگر و با سایر اجزاء انتقال پیام سلول ارائه شده است و هر کدام از آنها نیز دارای شواهد و مدارکی دال بر صحت خود می باشند. در اینجا به طور مختصر به شرح هر کدام از آن ها می پردازیم.

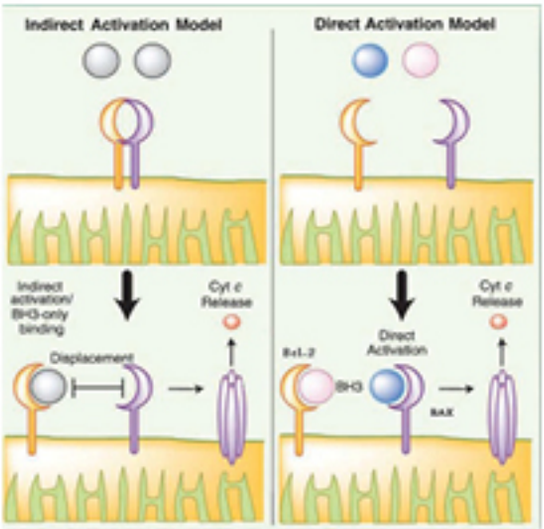
مدل غیرمستقیم: در این مدل مولکول های آنتی آپوپتوز از قبیل Bcl-2 در حالت عادی با اتصال به BAX و BAK از الیگومریزاسیون آنها جلوگیری می کنند.

با القاء سیگنال آپوپتوز و فعال شدن پروتئین های انحصار BH3، این پروتئین ها مثل Bid به پروتئین های آنتی آپوپتوز مثل Bcl-2 متصل می شوند و آن ها را از BAK و BAX جدا می کنند. در نهایت BAK و BAX برای ایجاد حفراتی در غشاء خارجی میتوکندری رها می شوند (۱۴).

مدل مستقیم: در این مدل پروتئین هایی مثل Bid که به طورانحصاری دارای دمین BH3 بوده و حسگرهای اولیه سیگنال آپوپتوز هستند بطور مستقیم به BAX ، BAK متصل می شوند و الیگومر شدن آنها را در غشاء میتوکندری القاء می کنند. پروتئین های آنتی آپوپتوز مثل Bcl-2 جلو فعالیت این حسگرها را در اتصال به BAX ، BAK می گیرند. افزایش سیگنال های القاء آپوپتوز باعث افزایش این حسگرهای فعال (Bid) شده و تعادل این پروتئین ها به سمتی پیش می رود که Bid بتواند مستقیماً BAX را فعال کند (۱۵).

جدا از این دو مدل اطلاعات دیگری نیز در دست است که مدل دیگری را پیشنهاد می کند. شواهد نشان می دهند که Bid در شکل فعال خود هر دو مولکول Bcl-2 و BAX را که یکی آنتی آپوپتوزی می باشد فعال می کند. هر دو مولکول با قسمت های هیدروفوب خود در غشاء میتوکندری درج می شوند و البته در این حالت Bcl-2 مانع الیگومریزاسیون BAX می شود. با ادامه سیگنال های رسیده مولکول های بیشتری از BAX فعال بوجود می آیند به خصوص که این مولکول دارای فعالیت اتواکتیواسیون نیز بوده و پس از فعال شدن اولیه خودش به فعال کردن خود می پردازد.

به این ترتیب الیگومریزاسیون BAX رخ می دهد و حفراتی در غشاء خارجی میتوکندری پدید می آید (۱۶).



شکل (۴): دو مدل مستقیم و غیر مستقیم برای تنظیم فعالیت پروتئین های خانواده Bcl-۲ در آپوپتوز از مسیر درون سلولی در این شکل نشان داده شده است.

طراحی دارو با هدف گیری خانواده Bcl-۲

مسیر آپوپتوز در بیماری های مختلفی دچار اشکال می شود. انواع سرطان ها، بیماری های خود ایمن و نورودژنراتیو، دیابت و بیماری های دیگر همگی به نوعی از اختلال در آپوپتوز بوجود می آیند. تاکنون داروهای گوناگونی نیز برای مسیر آپوپتوز طراحی شده است که هدف گروهی از آنها پروتئین های خانواده Bcl-2 می باشند.

با مطالعاتی که روی ساختمان پروتئین های این خانواده صورت گرفت مشخص شد که شکاف هیدروفوب موجود در بین دمین های BH3 ، BH4 در مولکول Bcl-2 و سایر اعضاء این گروه در انتقال سیگنال آپوپتوز بین این پروتئین ها نقش اساسی ایفا می کند.

بنابراین ترکیباتی که بتوانند در این شکاف اتصال پیدا کنند می توانند رفتار مولکول های منحصر BH3 را تقلید کرده و در نتیجه آستانه تحریک آپوپتوز را به خصوص در سلول های سرطانی کاهش دهند (۵).

از ترکیباتی که با این متحلق به عنوان دارو مطرح شده و مورد استفاده قرار می گیرند می توان موارد زیر را نام برد:

شکل (۴): نحوه اتصال داروی ABT-737 به یکی از اعضاء خانواده 2-Bcl (Bcl-xL) و گروه های شیمیایی موجود در ساختار داروی مذکور.

:737-ABT

ترکیبی است که تقلید از مولکول BAD می تواند به مولکول های آنتی آپوپتوز 2-Bcl و Bcl-xL و Bcl-W متصل شود و آن ها را مهار کند.

این ترکیب در سلول های بدخیم متجر به آپوپتوز می شود اما در سلول های نرمال اثری ندارد. این دارو در چند لتفوم و لوسمی مختلف و در کارسینوم سلول های کوچک ریه به تنهایی بصورت یک ترکیب درمانی موثر و کارآمد مطرح شده است. پروتئین MCL-1 یکی دیگر از پروتئین های آنتی آپوپتوز این خانواده است که این دارو روی آن اثری ندارد. مشخص شده است که در تومورهایی که پس از چندی به این دارو مقاوم می شوند بیان MCL-1 افزایش پیدا می کند (۱۷).

:37-TW

داروی دیگری است که با همین مکانیزم علیه پروتئین های آنتی آپوپتوز خانواده 2-Bcl طراحی شده است و مزیت آن نسبت به ABT-۷۳۷ در این است که علاوه بر اهداف معمول این دارو، پروتئین MCL-1 نیز با میل ترکیبی بالایی توسط 37-TW تحت تأثیر قرار گرفته و مشکل ایجاد مقاومت در تومورها با افزایش بیان این پروتئین در مورد این دارو مطرح نمی باشد.

عملکرد این دارو همراه با برخی مهار کننده های پروتئین کیناز ها (بصورت سیترزسیم) در از بین بردن سلول های ملانوما به اثبات رسیده است. امیدهایی نیز در از بین بردن لتفومای سلول B بزرگ بوسیله درمان با این دارو بدست آمده است که نتایج این تحقیق همچنان ادامه دارد (۱۸).

مطالعات متوپریسیپیتاسیون نشان می دهد که این دارو تشکیل هترودایمر بین اعضای آنتی آپوپتوزی خانواده 2-Bcl را با سایر پروتئین های این خانواده بر هم می زند.

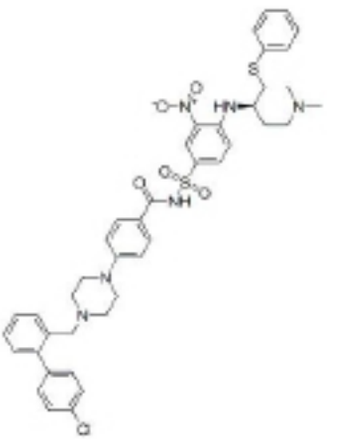
داروی 37-TW تأثیری بر سلول های نرمال خون محیطی نشان نداده است ولی سلول های لاین سرطانی مقاوم به شیمی درمانی از قبیل WSU-DLCL2 و همچنین سلول هایی که از خون بیماران دارای لتفوما گرفته شده است با این دارو از بین می روند.

این دارو همراه با CHOP اثر قوی تری نشان داده است (سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین، وین کریستین، پردنیزون) و مهار رشد تومورها در این حالت بیشتر بوده است ولی ماکزیمم دوز قابل تحمل آن در به تنهایی دو برابر و حدود ۴۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن موش گزارش شده است.

:GX15-070

یک مولکول کوچک دارویی است که به مولکول های ضد آپوپتوزی این خانواده پروتئینی یعنی MCL-1، Bcl-xL، Bcl-w و 2-Bcl متصل می شود و در CLL ، لتفومای سلول منتل (که یک نوع لتفومای سلول B تهاجمی است) و سلول های سرطان های ریه و پستان اثرات سلول کشی داشته است.

ولی همانند داروی دیگر از همین خانواده GX15-070 نیز بر سلول های خون محیطی افراد سالم تاثیری نداشته است (۱۹).



شکل(۴) ساختمان مولکولی داروی 737-ABT

این دارو باعث رهایی مولکول BAK از اثرات تنظیمی و مهاری MCL-1 و Bcl-xL می شود و این کار را در زمان های کوتاه و در غلظت های بسیار پایین میکرومولار انجام می دهد.

علاوه بر داروهای ذکر شده فوق، چندین ترکیب دیگر نیز مراحل تست آزمایشگاهی و بالینی را می گذرانند. همچنین راهبرد های درمانی جدید از قبیل آنتی سنس RNA که برعلیه مولکول Bcl-2 طراحی شده است نیز از امیدهای آینده داروهای ضد سرطان بشمار می روند (۲۰).

همین طور که بیولوژی پایه مسیرهای آپوپتوز بیشتر و بیشتر شفاف می شود، اهداف منطقی جدیدتری برای توسعه و ساخت نسل های جدید داروهای ضد سرطان مورد شناسایی قرار می گیرند.

کشف Bcl-2 در لنفوماي فولیکولار و شناخت سایر اعضا ی این خانواده پروتئیتی و همچنین نحوه عملکرد ترکیباتی که به تقلید از برخی اعضاء این خانواده در تعامل پروتئین های این گروه تداخل ایجاد می کنند، داستان موفقیت آمیزی بوده است که بر ارزش و اهمیت تحقیقات پایه در شناخت بیشتر و هدف گیری صحیح تر سرطان صحه می گذارد.

REFERENCES .....

1. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. Oncogene 2007;26:1324-37.
2. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. Cell 2004; 116:205-19.
3. Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. Cell, 1997; 91:479-89.
4. Chipuk JE, Bouchier-Hayes L, Green DR.Mitochondrial outer membrane permeabilization during apoptosis: the innocent bystander scenario. Cell Death Differ, 2006; 13:1396-402.
5. Nika N. Danial. BCL-2 Family Proteins: Critical Checkpoints of Apoptotic Cell Death. Clin Cancer Res 2007; 13(24) December 15, 2007.
6. Wang K,Yin XM, Chao DT, Milliman CL, Korsmeyer SJ. BID: a novel BH3 domain-only death agonist. Genes Dev 1996; 10:2859-69.
7. Day CL, Chen L, Richardson SJ, Harrison PJ, Huang DC, Hinds MG. Solution structure of prosurvivalMcl-1and characterization of its binding by proapoptotic BH3-only ligands. J Biol Chem 2005; 280: 4738-44.
8. SattlerM, Liang H, Nettesheim D, et al. Structure of Bcl-xL-Bak peptide complex: recognition between regulators of apoptosis. Science 1997; 275:983- 6.
9. Borner C,Martinou I,Mattmann C, et al.The protein bcl-2a does not require membrane attachment, but two conserved domains to suppress apoptosis. JCell Biol, 1994; 126:1059-68.
10. Huang DC, O'Reilly LA, Strasser A, Cory S.The anti- apoptosis function of Bcl-2 can be genetically separated from its inhibitory effect on cell cycle entry. EMBO J 1997; 16:4628 - 38.
11. Goping IS, Gross A, Lavoie JN, et al. Regulated targeting of BAX to mitochondria. J Cell Biol 1998; 143: 207-15.
12.Wolter KG, HsuYT, SmithCL, NechushtanA, Xi XG, Youle RJ. Movement of Bax from the cytosol to mitochondria during apoptosis. J Cell Biol 1997; 139: 1281 - 92.
13. Suzuki M, Youle RJ, Tjandra N. Structure of Bax: coregulation of dimer formation and intracellular localization. Cell 2000; 103:645-54.
14.Willis SN, Chen L, Dewson G, et al. Proapoptotic Bak is sequestered by Mcl-1and Bcl-xL, but not Bcl-2, until displaced by BH3-only proteins. Genes Dev 2005; 19:1294-305.
15. Cheng EH,WeiMC,Weiler S, et al. BCL-2,BCL-X(L) sequester BH3 domain-only molecules preventing BAX-and BAK-mediated mitochondrial apoptosis. Mol Cell 2001; 8:705-11.
16. Leber B, Lin J, Andrews DW. Embedded together: the life and death consequences of interaction of the Bcl-2 family with membranes. Apoptosis 2007;12: 897-911.
17. Oltersdorf T, Elmore SW, Shoemaker AR, et al. An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours. Nature 2005; 435:677-81.
18.Wang G, Nikolovska-Coleska Z, Yang CY, et al. Structure-based design of potent small-molecule inhibitors of anti-apoptotic Bcl-2 proteins. J Med Chem 2006; 49:6139- 42.
19. Campas C, Coelalls AM, Barragan M, et al. Bcl-2 inhibitors induce apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells. Exp Hematol 2006; 34:1663-9.
20. Klasa RJ, Gillum AM, Klem RE, Frankel SR. Oblimersen Bcl-2 antisense: facilitating apoptosis in anticancer treatment. Antisense Nucleic Acid Drug Dev 2002; 12:193-213.