

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.06.041

抗凋亡蛋白 Mcl-1 及其抑制剂的研究进展*

赵廷丽 刘 阳 李征征 王 来 孙 立 袁胜涛[△]

(中国药科大学 江苏省新药筛选中心 江苏 南京 210009)

摘要:骨髓细胞白血病蛋白 Mcl-1 是 Bcl-2 家族蛋白中重要的抗凋亡蛋白成员,其在多种恶性肿瘤(急性细胞性白血病、多发性骨髓瘤等)中都具有高表达的特点,导致肿瘤细胞对传统化疗药物及 Bcl-2 抑制剂产生耐药性。Mcl-1 作为抗肿瘤药物研发的重要靶点正日益受到相关研究人员的关注,其中 Mcl-1 新型抑制剂以及联合抑制剂的研究取得了较大进展。本文将对 Mcl-1 蛋白结构和功能以及相关抑制剂的研究做更深入的分析 and 总结。

关键词:Mcl-1 蛋白;Bcl-2 蛋白;抗凋亡;抑制剂

中图分类号:Q493;R979.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)06-1184-04

Research Progress of Anti-apoptotic Protein Mcl-1 and its Inhibitors*

ZHAO Ting-li, LIU Yang, LI Zheng-zheng, WANG Lai, SUN Li, YUAN Sheng-tao[△]

(China Medicine University, Jiangsu Center for New Drug Screening, Nanjing, Jiangsu, 210009, China)

ABSTRACT: Bone marrow cell leukemia protein Mcl-1 is an important member of the anti-apoptotic protein in the Bcl-2 family protein, and has high expression in many kinds of malignant tumor (acute cell leukemia, multiple myeloma, etc), resulting in drug resistance to traditional chemotherapeutic agents and Bcl-2 inhibitors. As an important target for the research and development of antitumor drugs, Mcl-1 is increasingly concerned by the researchers. Great progress has been made in the research of new Mcl-1 inhibitors and joint inhibitors. This article will make a more in-depth analysis of the structure and function of Mcl-1 protein and related inhibitors, and results of the study will be of great significance for the treatment of cancer.

Key words: Mcl-1 protein; Bcl-2 protein; Anti apoptosis; Inhibitor

Chinese Library Classification(CLC): Q493; R979.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)06-1184-04

前言

细胞凋亡又称程序性细胞死亡(Programmed Cell Death, PCD),是机体在受到特定的内外源刺激后,清除不需要或存在潜在危险性细胞的正常生理功能^[1]。当机体受到外界刺激时会造成细胞的过度增殖和不正常的细胞凋亡。相关研究发现,细胞的凋亡紊乱与肿瘤的发生发展有着一定的关系^[2,4]。Bcl-2 家族蛋白^[3]对细胞的凋亡过程具有重要的调控作用,肿瘤细胞的生长与增殖过程和机体内细胞凋亡密切相关,部分研究人员以调控细胞凋亡的分子机制入手,探索针对抗凋亡分子的特异性抑制剂,进而寻求防治癌症的有效药物。近些年来,在 Bcl-2 蛋白小分子抑制剂的研究上取得重要的研究进展,已有不少 Bcl-2 小分子抑制剂的候选药物进入临床试验阶段。Mcl-1 (Myeloid Cell Leukemia 1)蛋白是 Bcl-2 家族蛋白的重要成员,与 Bcl-2 蛋白相比,其抗凋亡功能发现较晚,但其作为重要的靶点受到了相关研究人员的关注。本文结合近些年来相关研究成果,分别深入探讨 Mcl-1 蛋白的结构和功能特点,同时对新型 Mcl-1 抑制剂进行更深入的分析 and 总结,靶向 Mcl-1 抗凋亡蛋白抑制剂的研究对肿瘤的治疗具有重要的意义,有望成为

新型抗肿瘤药物研发的突破口。

1 抗凋亡蛋白 Mcl-1 的结构和功能

根据结构和功能的不同,Bcl-2 家族蛋白可分为抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白,各个蛋白成员之间协同作用,在维持正常的细胞生存和凋亡过程中发挥着重要的作用^[6,7]。Mcl-1 抗凋亡蛋白是 Bcl-2 家族蛋白里重要的成员之一,研究发现细胞内过表达的 Mcl-1 蛋白会导致急性粒细胞性白血病、多发性骨髓瘤等恶性肿瘤的发生,通过靶向小分子药物下调 Mcl-1 蛋白活性或者基因干扰技术可以促使这些肿瘤细胞凋亡^[8,10]。近年来研究发现很多高表达 Mcl-1 的肿瘤细胞都对 Bcl-2 抑制剂耐药,这促使人们对 Mcl-1 的结构和功能进行更深入的研究^[11,14]。

1.1 Mcl-1 的结构特征

Mcl-1 基因是从人髓系白血病 ML-1 细胞系向单核巨噬细胞分化时发现的早期诱导基因,在转录过程中具有选择性拼接的特点^[15],同时能够产生两种结构功能各异的 mRNA:Mcl-1s 和 Mcl-1L,Mcl-1s 只与 Mcl-1L 结合发挥促凋亡作用,而 Mcl-1L 可与促凋亡蛋白结合发挥抗凋亡功能^[16],目前研究的热点主要是发挥抗凋亡作用的 Mcl-1L。图 1 为 Mcl-1 的蛋白序列

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81773766)

作者简介:赵廷丽(1991-),硕士研究生,主要研究方向:肿瘤药理,电话:18351936868,E-mail: 1553905262@qq.com

△ 通讯作者:袁胜涛,博士生导师,教授,主要研究方向:肿瘤药理,E-mail: 505892856@qq.com

(收稿日期:2018-04-30 接受日期:2018-05-26)

结构,据图可以看出,Mcl-1 抗凋亡蛋白包含 C 端跨膜结构域、Bcl-2 同源区域、四个 PEST 序列和 N 端序列结构。蛋白序列结构 C 端的跨膜结构域,使 Mcl-1L 定位于线粒体外膜,该结构的缺失会影响细胞膜定位^[17,18];Bcl-2 同源区域包含 3 个 BH 结构域,其中 α 螺旋通过其特有的 4 个疏水口袋与促凋亡蛋白 BH3 α 螺旋表面上保守的疏水残基相互作用,在 BH3 α 螺旋的另一侧,保守的天门冬氨酸与抗凋亡蛋白上保守的精氨酸形成盐桥,从而发挥抗凋亡作用^[19]。4 个 PEST 区域存在于 N 端,富含脯氨酸、谷氨酸、丝氨酸和苏氨酸,此区域含许多磷酸化、泛素化及胱天蛋白酶降解等位点,对于维持 Mcl-1 的稳定性、发挥其生物学功能具有重要作用^[20]。通过解析截除 N 端的 Mcl-1 蛋白的 3 种晶体结构发现^[21],Mcl-1 含有一个疏水沟槽,是 Mcl-1 抗凋亡的功能区。Mcl-1 蛋白可以通过 Bak 和 Bax 结合形成二聚体发挥抗凋亡作用,也可以与 BH-only 蛋白的 BH3 结构域结合抑制凋亡,其与 Bak 特异性结合的亲和力显著高于 Bak 与 Bcl-2/Bcl-XL 的亲和力^[22]。

1.2 Mcl-1 的抗凋亡作用

在正常细胞中,Mcl-1 在细胞凋亡机制中扮演两种角色。一方面,Mcl-1 可以通过在线粒体外膜整合促凋亡蛋白 Bak 阻止其寡聚化和细胞色素 c 释放来发挥抗凋亡作用,当接收凋亡信号时,具有激活作用的 BH3-only 蛋白(Bim,Puma 和 tBid)可以选择性破坏 Mcl-1-Bak 之间的相互作用从而使 Bak 离开 Mcl-1,导致 Bak 寡聚化和细胞色素 c 释放^[23];另一方面,Mcl-1 也可以通过与具有激活作用的 BH3-only 蛋白(Bid,Bim 和 Puma)发挥抗凋亡作用;在凋亡过程中,具有钝化作用的 BH3-only 蛋白(Bad,Bmf 及 Noxa)从这些激活物结合配偶体中取代 Mcl-1,然后 Bim,Puma 和 tBid 可以与 Bax 相互作用,导致其插入外线粒体膜,引起寡聚化和细胞色素 c 释放,进而激活一系列的胱天蛋白酶,引起细胞凋亡(图 2)。研究表明,许多肿瘤细胞过度地表达 Mcl-1 蛋白,导致抗凋亡成员与促凋亡成员之间的相互作用失衡,引发肿瘤细胞的恶性增殖^[24]。

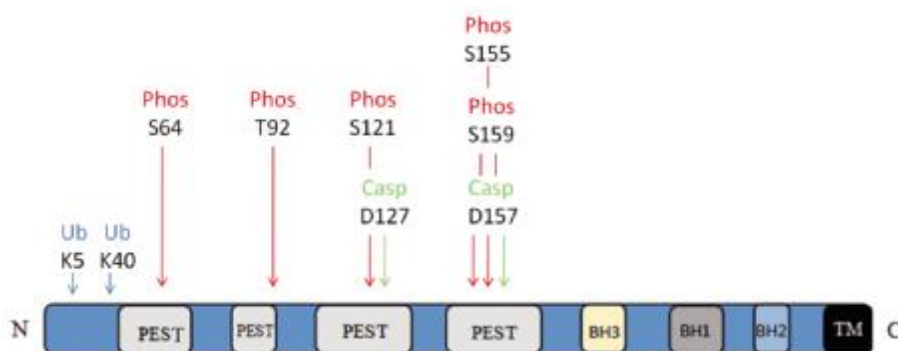


图 1 Mcl-1 蛋白序列结构

Fig. 1 Sequence structure of Mcl-1 protein

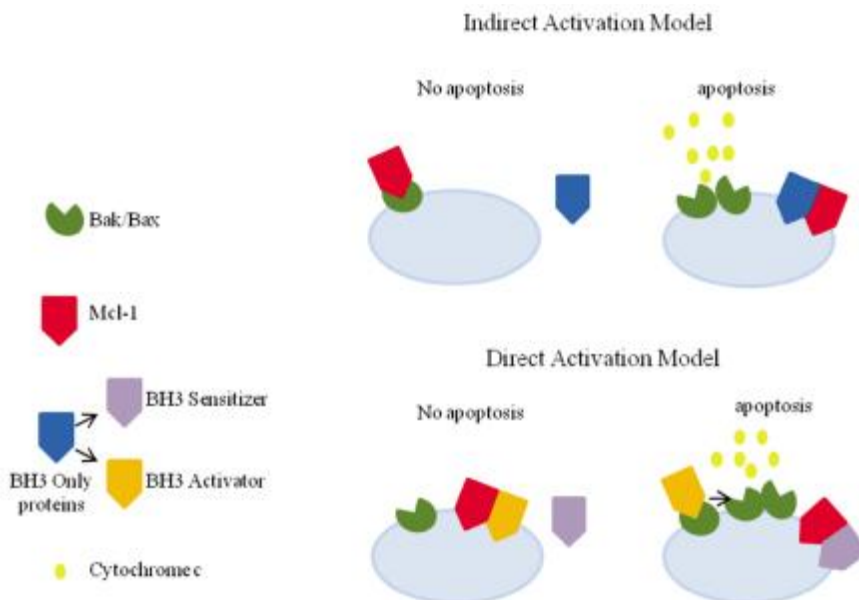


图 2 Mcl-1 的抗凋亡作用机制图

Fig.2 Models of the mechanism of action of the Mcl-1

2 Mcl-1 抑制剂研究进展

近年来,Bcl-2 蛋白抑制剂的研究备受关注,目前市场上存

在的 ABT-737、Obatoclax 和 AT-101 小分子抑制剂处于临床研究阶段,但是都存在一定的缺点,一方面 BH3 模拟程度不够,抑制剂效果比较差,另一方面还存在一定程度的副作用,不能

拮抗 Mcl-1 蛋白等。多抑制剂联合应用和单靶点抑制剂被认为是现今更为有效的思路,理想的抑制剂必须能够同时拮抗 Bcl-2 和 Mcl-1 两个蛋白,而 CPD 和 ABT-737 联合抑制剂就能够有效地杀死 MCF-7 肿瘤细胞;除此之外,Mcl-1 抑制剂的研究也有了一定进展,目前较为有前景的靶向 Mcl-1 的 BH3 类似物 S63845、A-1210477、AZD5991 因其与 Mcl-1 的高亲和力和有效性备受关注。

2.1 CPD 与 ABT-737 联合抑制剂

相关研究发现,Bcl-2 抑制剂 ABT-737 能有效地抑制 Bcl-2、Bcl-w 和 Bcl-XL 蛋白,但是对 Mcl-1 具有很低的亲和力,导致该抑制剂对 Mcl-1 高表达的肿瘤细胞没有任何拮抗作用^[25,27]。临床试验发现,即便 ABT-737 抑制剂能够有效地拮抗 Bcl-2 抗凋亡蛋白,但是在 Mcl-1 存在情况下仍然不能有效地杀死乳腺癌细胞系(MCF-7)。研究人员发现,只有同时靶向 Mcl-1 和 Bcl-2 蛋白分子才能高效地诱导肿瘤细胞凋亡,同时应用 Mcl-1 和 Bcl-2 靶向抑制剂被认为是更有效的抗癌方向。基于这种思路,部分研究人员采用小分子抑制剂(E. E)-2-(苯甲基氨基羰基)-3- 苯乙烯基丙烯腈(CPD)和 ABT-737 抑制剂联合作用于乳腺癌细胞系(MCF-7),CPD 抑制剂通过线粒体凋亡通路诱导 MCF-7 细胞凋亡,通过拮抗线粒体通路中 Mcl-1 蛋白功能,最终达到诱导其凋亡的目的。以往的研究中,ABT-737 抑制剂主要作用于血液系统的肿瘤细胞和消化道系统肿瘤,对乳腺癌细胞并没有显著的促凋亡作用,本次通过 CPD 与 ABT-737 抑制剂联合用药,ABT-737 对乳腺癌细胞系(MCF-7)的杀伤效果明显改善,作用效果也远大于 CPD 与 ABT-737 单独用药的结果。通过 CPD 与 ABT-737 联合作用,加速了乳腺癌细胞系(MCF-7)的凋亡,一定程度上解决了相关药物无法抑制 Mcl-1 蛋白的难题,多种抑制剂联合用药的方法也为肿瘤药物研究提供了新思路。

2.2 UMI-77

研究发现,Mcl-1 蛋白在多种恶性肿瘤细胞中高表达,在临床上其表达水平与肿瘤细胞的分期、转移和浸润性有关^[28,29],Zhao M Y 等^[30]发现在胃癌细胞株(MGC-803)中 Mcl-1 的表达水平要明显高于正常细胞,也就是说 Mcl-1 的高表达与癌细胞活性密切相关,以往的 Bcl-2 抑制剂中 ABT-737 具有较好的临床效果,而高表达的 Mcl-1 却对 ABT-737 抑制剂具有较强的拮抗作用^[31],而通过下调 Mcl-1 的活性则可以增强其对 ABT-737 的敏感度。相关研究发现,UMI-77 可作为抑制剂作用于胃癌细胞(MGC-803),通过高通量筛选并通过体外亲和力测试验证发现,UMI-77 抑制剂对 Mcl-1 的亲和力要高于其他 Bcl-2 成员,能够很好地抑制 Mcl-1 活性。通过将抑制剂作用于胃癌细胞和胃粘膜细胞中,发现胃癌细胞对 UMI-77 抑制剂的作用敏感性逐渐增强,通过一系列研究发现了 Mcl-1 在 UMI-77 抑制剂诱导细胞凋亡的靶向作用。

2.3 S63845

S63845 抑制剂是基于 NMR 片段筛选发现的一种选择性 Mcl-1 抑制剂。研究显示,S63845 可以与 Mcl-1 具有更高亲和力的 BH3 结合凹槽相结合,其羧酸盐部分与典型的 Bcl-2 抗凋亡家族成员抑制剂锚点 Arg263 有较强的结合作用,其芳香支架嵌入到疏水口袋 P2 中,而末端三氟甲基部分延伸到疏水口

袋 P4 中^[32]。S63845 可以选择性靶向 Mcl-1,抑制 Bak/Bax 与 Mcl-1 的结合,并且对 Bak/Bax 与 Bcl-XL、Bcl-2 的相互作用并没有影响。研究还发现了 Bax 和 Bak 的缺陷细胞对 S63845 抑制剂具有耐受性,其作用机制为 S63845 通过抑制 Mcl-1 蛋白激活 Bax/Bak 的线粒体凋亡途径,进而引发细胞凋亡。另有结果显示,S63845 也可以有效地清除 Mcl-1 依赖的白血病细胞、淋巴瘤和多发性骨髓瘤,而在实体瘤中效果则稍差,但与相应肿瘤的特效药物联合使用时,S63845 也具有明显的作用^[33]。有学者认为与其他的 BH3 模拟物不同,S63845 在 HER2 扩增乳腺癌中与曲妥珠单抗或拉帕替尼联用显示出较强的协同活性^[34]。此外还发现,将 S63845 与相应的传统化疗药联合使用后可以显著降低 PDX 模型中肿瘤的生长,更高效地提高了患者的生存率,也为靶向 Mcl-1 抑制剂的研究提供了强有力的理论支持。

2.4 A-1210477

A-1210477 及其类似物是通过高通量筛选和结构指导设计制备出的吡啶-2-羧酸核心衍生物,其与 Mcl-1 的亲和力(0.45 nM)比吡啶-2-羧酸高 100 倍,具有很好的选择性^[35]。在 Mcl-1 依赖的骨髓瘤细胞(MM)和肺癌细胞(NSCLC)中,A-1210477 能够破坏活细胞中 Mcl-1 与 BimXA 的相互作用,触发线粒体胱天蛋白酶促进细胞凋亡。此外,有研究表明,A-1210477 可以与 Bcl-2/Bcl-XL 抑制剂发挥协同作用,共同诱导多种癌细胞凋亡。同时,在 Bcl-XL 和 Mcl-1 依赖性的胃癌细胞系中,A-1210477 可以与 ABT-263 产生协同作用^[36];在 AML 中,A-1210477 可以与 Bcl-2 抑制剂 ABT-199 协同诱导细胞凋亡,其作用机制主要是通过破坏促凋亡蛋白 Bim 与 Mcl-1 的相互作用,游离出来的 Bim 进一步激活 Bak/Bax,从而增强肿瘤细胞的凋亡^[37]。A-1210477 及其类似物是在癌细胞中表现出明确靶向活性的第一种 Mcl-1 选择性的、可靠的 BH3 模拟物,但仍需要更多的体内体外试验评价其药效和安全性^[38,39]。

2.5 AZD5991

有学者设计了一种大环化合物 AZD5991 是一种大环化合物,对 Mcl-1 具有亚纳摩尔亲和力^[40]。证明,在 Mcl-1 依赖性细胞系中,AZD5991 可以选择性的作用于 Mcl-1,快速引起细胞凋亡(如多发性骨髓瘤细胞系中 GI50 低至 10 nM)。当过表达 Bcl-XL 或敲除 Bak 后,该化合物活性丧失,共免疫沉淀实验证实 Bak 复合体遭到破坏。此外,体内实验也证明了 AZD5991 的活性。在单次耐受剂量后,几种小鼠异种移植模型中的肿瘤均完整消退,而且体内实验也证明了其与标准治疗剂具有协同作用。

3 小结与展望

近年来,抗肿瘤药物抑制剂发展迅速,但是存在多种肿瘤细胞对其耐药性的缺点,需要寻求靶向抑制 Mcl-1 蛋白的抑制剂来抑制蛋白活性。UMI-77 被认为是有效的降低 Mcl-1 蛋白活性的抑制剂。多抑制剂联合应用和单靶点抑制剂也被认为是现今更为有效的抗肿瘤药物的研究思路,CPD 和 ABT-737 联合抑制剂能够有效的杀死 MCF-7 肿瘤细胞。在药物筛选技术和结构生物学理论发展过程中,能够筛选出越来越多的 Mcl-1 特异性抑制剂,其中 S63845、A-1210477 等抑制剂因其与 Mcl-1 的高亲和力和良好的抗肿瘤效果而备受关注,然而,大多

数 Mcl-1 抑制剂仍处于早期阶段,相信不久的将来可以研发出更高效更具特异性的 Mcl-1 抑制剂。

参考文献(References)

- [1] Hassan M, Watari H, Abualmaaty A, et al. Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer [J]. Biomed Research International, 2014, 2014(2): 150845
- [2] Eisele G, Weller M. Targeting apoptosis pathways in glioblastoma[J]. Cancer Letters, 2013, 332(2): 335-345
- [3] Levy M, Claxton D. Therapeutic inhibition of BCL-2 and related family members [J]. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2017, 26(3): 293-301
- [4] Delbridge A R, Grabow S, Strasser A, et al. Thirty years of BCL-2: translating cell death discoveries into novel cancer therapies [J]. Nature Reviews Cancer, 2016, 16(2): 99-109
- [5] Zheng J H, Viacava F A, Kriwacki R W, et al. Discoveries and controversies in BCL-2 protein-mediated apoptosis [J]. Febs Journal, 2016, 283(14): 2690-2700
- [6] Zhu Y, Tchkonja T, Fuhrmann-Stroissnigg H, et al. Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors[J]. Aging Cell, 2016, 15(3): 428-435
- [7] Belmar J, Fesik S W. Small molecule Mcl-1 inhibitors for the treatment of cancer[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2015, 145: 76-84
- [8] Oltschendorf T, Elmore S W, Shoemaker A R, et al. An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours [J]. Nature, 2005, 435(7042): 677-681
- [9] Konopleva M, Contractor R, Tsao T, et al. Mechanisms of apoptosis sensitivity and resistance to the BH3 mimetic ABT-737 in acute myeloid leukemia[J]. Cancer Cell, 2006, 10(5): 375-388
- [10] Tahir S K, Yang X, Anderson M G, et al. Influence of Bcl-2 family members on the cellular response of small-cell lung cancer cell lines to ABT-737[J]. Cancer Research, 2007, 67(3): 1176-1183
- [11] Petros A M, Nettekheim D G, Wang Y, et al. Rationale for Bcl-xL/Bad peptide complex formation from structure, mutagenesis, and biophysical studies [J]. Protein Science a Publication of the Protein Society, 2000, 9(12): 2528-2534
- [12] Czabotar P E, Lee E F, Van M D, et al. Structural insights into the degradation of Mcl-1 induced by BH3 domains[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, 104(15): 6217-6222
- [13] Lee E F, Czabotar P E, van Delft M F, et al. A novel BH3 ligand that selectively targets Mcl-1 reveals that apoptosis can proceed without Mcl-1 degradation[J]. Journal of Cell Biology, 2008, 180(2): 341-355
- [14] Liu Q, Moldoveanu T, Sprules T, et al. Apoptotic regulation by MCL-1 through heterodimerization [J]. Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(25): 19615-19624
- [15] Kim J H, Bae J. MCL-1ES induces MCL-1L-dependent BAX- and BAK-independent mitochondrial apoptosis[J]. Plos One, 2013, 8(11): e79626
- [16] Giampaolo M, Carlotta G, Dario B, et al. Mcl-1 involvement in mitochondrial dynamics is associated with apoptotic cell death [J]. Molecular Biology of the Cell, 2015, 27(1): 20-34
- [17] Tian D, Das S G, Doshi J M, et al. SHA 14-1, a stable and ROS-free antagonist against anti-apoptotic Bcl-2 proteins, bypasses drug resistances and synergizes cancer therapies in human leukemia cell[J]. Cancer Letters, 2008, 259(2): 198-208
- [18] Tzung S P, Kim K M, Basañez G, et al. Antimycin A mimics a cell-death-inducing Bcl-2 homology domain 3 [J]. Nature Cell Biology, 2001, 3(2): 183-191
- [19] Chen L, Fletcher S. Mcl-1 inhibitors: A patent review [J]. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2016, 27(2): 163-178
- [20] Thomas L W, Lam C, Edwards S W. Mcl-1: the molecular regulation of protein function[J]. Febs Letters, 2010, 584(14): 2981-2989
- [21] Schwartz P S, Manion M K, Emerson C B, et al. 2-Methoxy antimycin reveals a unique mechanism for Bcl-x (L) inhibition[J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2007, 6(7): 2073-2080
- [22] Vela L, Marzo I. Bcl-2 family of proteins as drug targets for cancer chemotherapy: the long way of BH3 mimetics from bench to bedside [J]. Current Opinion in Pharmacology, 2015, 23: 74-81
- [23] Goodwin C M, Rossanese O W, Olejniczak E T, et al. Myeloid cell leukemia-1 is an important apoptotic survival factor in triple-negative breast cancer[J]. Cell Death & Differentiation, 2015, 22(12): 2098-2106
- [24] Quinn B A, Dash R, Azab B, et al. Targeting Mcl-1 for the therapy of cancer [J]. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2011, 20(10): 1397-1411
- [25] Xu G, Liu T, Zhou Y, et al. 1-Phenyl-1H-indole derivatives as a new class of Bcl-2/Mcl-1 dual inhibitors: design, synthesis, and preliminary biological evaluation[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2017, 25(20): 5548-5556
- [26] Qiao Z, Wang J, Wang H, et al. Inhibition of breast cancer cell proliferation by a newly developed photosensitizer chlorophyll derivative CPD4[J]. International Journal of Clinical & Experimental Medicine, 2014, 8(5): 7381-7387
- [27] Woo S M, Min K J, Bo R S, et al. YM155 enhances ABT-737-mediated apoptosis through Mcl-1 down regulation in Mcl-1-overexpressed cancer cells [J]. Molecular & Cellular Biochemistry, 2017, 429(2): 91-102
- [28] Yu X, Wei L, Xia Z, et al. Targeting MCL-1 sensitizes human esophageal squamous cell carcinoma cells to cisplatin-induced apoptosis[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 449
- [29] Varadarajan S, Vogler M, Butterworth M, et al. Evaluation and critical assessment of putative MCL-1 inhibitors [J]. Cell Death & Differentiation, 2013, 20(11): 1475-1484
- [30] Zhao M Y, Chen H Y, Liu Y, et al. MiR-29 modulates multidrug resistance of gastric cancer cells by targeting Mcl-1[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2016, 24(36): 4781
- [31] Pan R, Ruvo V R, Wei J, et al. Inhibition of Mcl-1 with the pan-Bcl-2 family inhibitor (-)BI97D6 overcomes ABT-737 resistance in acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2015, 126(3): 363-372
- [32] Kotschy A, Szlavik Z, Murray J, et al. The MCL-1 inhibitor S63845 is tolerable and effective in diverse cancer models [J]. Nature, 2016, 538(7626): 477-482
- [33] Letai A. S63845, an MCL-1 selective BH3 mimetic: another arrow in our quiver[J]. Cancer Cell, 2016, 30(6): 834-835
- [34] Merino D, Whittle J R, Vaillant F, et al. Synergistic action of the MCL-1 inhibitor S63845 with current therapies in preclinical models of triple-negative and HER2-amplified breast cancer [J]. Science Translational Medicine, 2017, 9(401)

(下转第 1054 页)

- diseases[J]. *Biochemical Journal*, 2017, 474(16): 2713-2731
- [9] Guo Z, Wang R F, Meng X H, et al. Experimental studies on hematoporphyrin monomethyl ether-mediated photodynamic therapy on human esophagus cancer xenografts tumor in nude mice in vivo[J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 24(12): 1468-1471
- [10] Du S W, Zhang L K, Han K, et al. Combined PC and HMME for breast cancer treatment via photosensitizers modified Fe₃O₄ nanoparticles inhibiting the proliferation and migration of MCF-7 cells[J]. *Biomacromolecules*, 2017: acs.biomac.7b01197
- [11] Zhao H, Li L, Zheng C, et al. An intelligent dual stimuli-responsive photosensitizer delivery system with O₂-supplying for efficient photodynamic therapy [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2018, 167: 299-309
- [12] Shi W, Yin Y, Wang Y, et al. A tissue factor-cascade-targeted strategy to tumor vasculature: a combination of EGFP-EGF1 conjugation nanoparticles with photodynamic therapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 32212-32227
- [13] Gao F, Sun M, Ma W, et al. A Singlet Oxygen Generating Agent by Chirality-dependent Plasmonic Shell-Satellite Nanoassembly [J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(18): 1606864
- [14] Kim M M, Penjweini R, Zhu T C. Evaluation of singlet oxygen explicit dosimetry for predicting treatment outcomes of benzoporphyrin derivative monoacid ring A-mediated photodynamic therapy[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2017, 22(2): 28002
- [15] Tai C, Zhang S, Yin Y, et al. Solar-induced generation of singlet oxygen and hydroxyl radical in sewage wastewaters [J]. *Environmental Chemistry Letters*, 2017, 15(3): 515-523
- [16] Wu Qiu-ju, Zhou Z C, Lin T, et al. Clinical observation on hemoporphin-aided photodynamic therapy for port wine stains[J]. *Chin J Laser Med Surg*, 2018, 27(01): 1-5+58
- [17] Ping J T, Peng H S, Qin J, et al. A fluorescent nanoprobe for real-time monitoring of intracellular singlet oxygen during photodynamic therapy[J]. *Microchimica Acta*, 2018, 185(5): 269
- [18] Zou J, Yin Z, Wang P, et al. Photosensitizer synergistic effects: D-A-D structured organic molecule with enhanced fluorescence and singlet oxygen quantum yield for photodynamic therapy[J]. *Chemical Science*, 2018, 9(8): 2188
- [19] Gao F, Sun M, Ma W, et al. Photodynamic Therapy: A Singlet Oxygen Generating Agent by Chirality dependent Plasmonic Shell Satellite Nanoassembly (*Adv. Mater.* 18/2017) [J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(18): 1606864
- [20] SUN P P, CHEN J W, SHANG S B, et al. Preparation of ethyl cellulose/naproxen composite microspheres through emulsion-solvent evaporation method [J]. *Biomass Chemical Engineering*, 2017, 51(01): 8-12
- [21] Tsimvraikidis K, Gemmell N, Erotokritou K, et al. Enhanced optics for time-resolved singlet oxygen luminescence detection [J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2018, 25(1): 1-1
- [22] Callaghan S, Filatov M A, Sitte, et al. Delayed release singlet oxygen sensitizers based on pyridone-appended porphyrins[J]. *Photochemical and Photobiological Sciences*, 2017, 16(9): 1371-1374
- [23] Watanabe N, Hiragaki K, Tsurumi K, et al. Solvent- and temperature-controlled inversion of π -facial selectivity in the 1,2-cycloaddition of singlet oxygen to hydroxyphenyl-substituted cyclohexadihydrofurans[J]. *Tetrahedron*, 2017, 73(14): 1845-1853
- [24] Jarnikova E S, Parkhats M V, Stasheuski A S, et al. Effect of Solvent Dielectric Properties on the Spontaneous-Emission Rate Constant of Molecular Singlet Oxygen[J]. *Journal of Applied Spectroscopy*, 2017, 83(6): 1-6
- [25] Jenie S N A, Plush S E, Voelcker N H. Singlet Oxygen Detection on a Nanostructured Porous Silicon Thin Film via Photonic Luminescence Enhancements[J]. *Langmuir*, 2017, 33(35): 8606-8613
- [26] Jiang H Y, Zhang J F, Jiang S F, et al. Preparation and in vitro evaluation of stomach adhesive microspheres loaded berberine [J]. *Chin J Biochem Pharm*, 2015, 35(01): 30-33
- [27] Thapa B, Munk B H, Burrows C J, et al. Computational Study of Oxidation of Guanine by Singlet Oxygen ($^1\Delta_g$) and Formation of Guanine: Lysine Cross Links [J]. *Chemistry - A European Journal*, 2017, 23(24): n/a-n/a
- [28] Westberg M, Mikkel Bregnhøj, Etzerodt M, et al. Temperature Sensitive Singlet Oxygen Photosensitization by LOV-Derived Fluorescent Flavoproteins [J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2017, 121(12): 2561-2574
- [29] Yin H J, Liu Y J, Gao J, et al. A highly sensitive and selective visible-light excitable luminescent probe for singlet oxygen based on a dinuclear ruthenium complex [J]. *Dalton Transactions*, 2017, 46(10): 3325

(上接第 1187 页)

- [35] Bruncko M, Wang L, Sheppard GS, et al. Structure-guided design of a series of MCL-1 inhibitors with high affinity and selectivity[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 58(5): 2180-2194
- [36] Leveson J D, Zhang H, Chen J, et al. Potent and selective small-molecule MCL-1 inhibitors demonstrate on-target cancer cell killing activity as single agents and in combination with ABT-263 (navitoclax)[J]. *Cell Death & Disease*, 2015, 6(1): e1590
- [37] DA Luedtke, Yubin Ge, Xiaojia Niu, et al. Inhibition of Mcl-1 enhances cell death induced by the Bcl-2-selective inhibitor ABT-199 in acute myeloid leukemia cells[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2017, 7(23): 34785-34799
- [38] Besbes S, Pocard M, Mirshahi M, et al. The first MCL-1-selective BH3 mimetics have therapeutic potential for chronic lymphocytic leukemia[J]. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 2016, 100(1): 32-36
- [39] Liu T, Wan Y, Liu R, et al. Design, synthesis and preliminary biological evaluation of indole-3-carboxylic acid-based skeleton of Bcl-2/Mcl-1 dual inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(6): 1939-1948
- [40] Hird A W, Secrist J P, Adam A, et al. Abstract DDT01-02: AZD5991: A potent and selective macrocyclic inhibitor of Mcl-1 for treatment of hematologic cancer [J]. *Cancer Research*, 2017, 77(13 Supplement): DDT01-02-DDT01-02