文章编号:1000-5404(2014)24-2463-04

论著

# 反义 RNA 抑制 c-myc 表达增强骨肉瘤细胞对顺铂的敏感性

李宏维[1], 叶凯山[2],吴 卓[1],王拴科[2] (730000 兰州,兰州大学第二医院:骨科[1],骨关节疾病研究重点实验室[2])

[摘要] **目的** 通过对骨肉瘤细胞 MG-63 和 U2OS c-myc 基因干扰,初步探讨顺铂对 c-myc 低表达骨肉瘤细胞凋亡的影响。**方法** 以腺病毒为载体,构建表达反义 c-myc 的重组腺病毒(Ad-Asc-myc),并在体外感染骨肉瘤细胞 MG-63 和 U2OS,与不同浓度及不同时间点的顺铂作用后,采用 Western blot 方法检测干扰水平;瑞氏染色和 MTT 检测顺铂对骨肉瘤细胞 MG-63 和 U2OS 凋亡作用。**结果** 构建包装的腺病毒 Ad-Asc-myc 体外感染 MG-63 和 U2OS 48h 后,可明显降低 c-myc 蛋白表达;随着顺铂浓度和处理时间增加可增强对细胞增殖的抑制。**结论** 抑制 c-myc 的表达可以增强骨肉瘤对化疗的敏感性。

[关键词] 反义 c-myc;骨肉瘤;顺铂;细胞凋亡
[中图法分类号] R73-362;R738.1;R979.19 [文献标志码] A

# Antisense RNA of c-myc gene enhances sensitivity of osteosarcoma cells to cisplatin-induced apoptosis

Li Hongwei[1], Ye Kaishan[2], Wu Zhuo[1], Wang Shuanke[2] ([1]Department of Orthopedics, [2]Key Laboratory of Osteoarticular Disease, Second Hospital of Lanzhou University, Gansu Province, Lanzhou, 730000, China)

[**Abstract**] Objective To investigate whether down-regulation of c-myc gene with antisense RNA can increase the sensitivity of osteosarcoma cells MG-63 and U2OS to cisplatin-induced apoptosis. Methods The recombinant adenovirus (Ad-Asc-myc) encoding antisense RNA targeting c-myc was constructed and used to transfect osteosarcoma cells MG-63 and U2OS. The expression of c-myc gene was analyzed by quantitative real-time PCR and Western blotting. The change of the sensitivity to cisplain-induced apoptosis was assayed by MTT assay. The shape of osteosarcoma cells was observed by Wright's staining. Results Ad-Asc-myc down-regulated the expression of c-myc gene after transfection of MG-63 and U2OS cells for 48 h, which resulted in an increase of cell proliferation inhibition induced by cisplatin in a dose- and time-dependent manner. Conclusion The inhibition of c-myc gene expression increases the chemotherapy sensitivity of osteosarcoma.

[**Key words**] antisense c-myc; osteosarcoma; cisplatin; apoptosis

Supported by the Natural Science Foundation of Gansu Provincial Department of Science and Technology (1208RJZA272). Corresponding author: Wang Shuanke, E-mail: lihw1227@gmail.com

Myc 在所有细胞中都有一定表达,它调节多种与细胞增殖及周期相关的基因,在细胞的增殖分化以及凋亡中发挥重要作用,并且与肿瘤的发生相关,在不同癌细胞中,myc 的表达可上升或下调约 70% ,文献[1-2]报道胰腺癌和乳腺癌中,myc 的表达水平显著升高。原癌基因 c-myc 作为 myc 基因家族的重要成员,当 c-myc 基因被激活后,会导致细胞发生恶性转化、不受限制的增殖,与肿瘤发生密切相关[3-4]。骨肉瘤作为恶性程度非常高的肿瘤之一,在不同的骨肉瘤细胞株中 c-myc 表达显著增高[5]。实验模型大鼠高表达 c-myc 可诱导产生骨肉瘤,通过降低 c-myc 的表达而明显抑制肿瘤的生长,并增强化疗药物诱导凋亡作用[6-7]。因此,以 c-myc 作为治疗靶点,降低不同种类骨肉瘤细胞中 c-myc 基因表达,是否有利于提高治疗效果? 本研究通过构建反义重组腺病毒,并感染人骨肉瘤细胞 MG-63 和 U2OS,检测顺铂化疗的效果。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂

复制缺陷型 5 型重组腺病毒载体系统(Adeasy™),限制性核酸内切酶、$T_4$ DNA 链接酶,总 RNA 逆转录试剂盒(购自碧云天科技有限公司),RT-PCR 试剂盒(购自南京百斯凯科技有限公司),凋亡试剂盒(购自碧云天生物技术有限公司),兔抗人

[基金项目] 甘肃省科技厅自然科学基金(1208RJZA272)
[通信作者] 王拴科, E-mail:lihw1227@gmail.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20141027.1551.001.html(2014-10-27)

c-myc 多克隆抗体(购自镇江厚普生物科技有限公司)、鼠抗人β-actin 单克隆抗体及二抗(购自杭州华安生物)。

人骨肉瘤细胞株 MG-63 和 U2OS(购于上海中科院细胞库),胎牛血清 BI(购自无锡莱弗思生物公司),MEM 培养基、胰酶(购自美国 Gibco 公司),PrimeScript RT 试剂盒(购自宝生物工程有限公司),BCA 试剂盒(购自 Pierce 公司),PVDF 膜(购自 Millipore 公司),胶片(购自 Millipore 公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 重组反义 c-myc 腺病毒制备 通过培养获取大约 $1\times10^6$ 个骨肉瘤细胞 MG-63 或 U2OS,提取细胞总 RNA,并反转录合成第1链,取适量 cDNA 做 PCR 扩增,反应引物含有 *Sal* Ⅰ和 *Hind*Ⅲ酶切位点,反应引物为 P1:5′-GTTgTCGaCGTTTCCG-CAACAA-3′,P2:5′-CTCAAgcTTAGCTTCACCAACA-3′。PCR 产物在浓度为 1.2% 的琼脂糖凝胶中电泳,胶回收 DNA 片段并测序鉴定。分别用 *Sal* Ⅰ和 *Hind*Ⅲ双酶切,$T_4$ 链接酶将 c-myc 反向插入 pShuttle-CMV 载体,构建含反义 c-myc 基因片段的穿梭质粒(pShuttle-Asc-myc)。将穿梭质粒 pShuttle-Asc-myc 与 pAd-easy-1 共转染 BJ5183 感受态细菌,同源重组后在 XLl0-Gold 感受态细菌中克隆扩增,然后经 Ad-293 细胞包装,得到重组反义 c-myc 腺病毒(Ad-Asc-myc)。重组腺病毒的扩增、纯化、滴度测定按试剂盒说明书进行。

1.2.2 细胞培养和处理 人骨肉瘤细胞 MG-63(p53 突变型)和 U2OS(p53 野生型)为常规培养条件,MEM 中含有 10% 胎牛血清,培养箱条件为 37 ℃,5% $CO_2$ 饱和湿度培养箱中培养,用 0.2% 胰酶消化传代,分别将上述两种细胞接种 $1\times10^6$ 个细胞量在 10 mm 培养皿中,100 倍稀释重组腺病毒 Ad-Asc-myc 感染细胞,同时设立阴性对照实验(Ad-LacZ),常规条件下培养 48 h 后备用。

1.2.3 实时聚合酶链反应 收集细胞用 TRIzol® 试剂提取总 RNA。使用 PrimeScript RT 试剂盒,1 μg 总 RNA 加入到终体积为 20 μL 的反应体系中,根据说明书进行逆转录(RT)。使用实时定量 PCR 试剂盒进行系统扩增反应。C-myc 的引物如下:5′- AATGAAAAGGCCCCCAAGGT- 3′(正向)和 5′-GTCGTT-TCCGCAACAAGTCC-3′(反向),PCR 产物的预测大小为 112 bp;β-actin 的引物为:5′-GATGAGATTGGCATGGCTTT-3′(正向)和 5′-GTCACCTTCACCGTTCCAGT-3′(反向),PCR 产物的预测大小为 98 bp。平均数倍的变化通过使用 $2^{-\Delta Ct}$ 法计算 。

1.2.4 Western blot 检测蛋白表达 感染 48 h 后,分别收集对照处理和干扰处理骨肉瘤细胞提取总蛋白,使用 BCA 蛋白测定法,测定上清液的蛋白质浓度。样品在 10% SDS -聚丙烯酰胺凝胶上进行电泳,并转印至 PVDF 膜。然后将膜用 5% 脱脂牛奶室温孵育 2 h 阻断非特异性结合位点,然后一抗(c-myc:1/200,PR-0322;β-actin:1/2 000,1854-s)在 4 ℃孵育过夜,洗涤后,过氧化物酶结合的二抗(羊抗兔:1/1 000,HA1001;羊抗鼠:1/2 000,M21001L)在室温下温育 1 h。特定的蛋白条带用化学发光检测试剂盒检测,并用 X 射线显示在胶片上。

1.2.5 瑞氏染色 将干扰组和对照组的骨肉瘤细胞分别接种于 24 孔,每孔的细胞量为 $10^4$ 个,培养箱中培养 24 h 后观察细胞形态,并用浓度为 2.0 μg/mL 顺铂作用 2 h,同过显微镜观察细胞,然后吸去培养基,超纯水清洗,自然风干,并用瑞氏染色液固定染色 3 ~ 5 min,加入等量超纯水轻轻晃动静止5 min,水洗后干燥显微镜观察。

1.2.6 细胞体外增殖抑制试验(MTT 法) 将干扰组和对照组的骨肉瘤细胞 MG-63 和 U2OS 分别接种于 96 孔板中,每孔的细胞量为 5 000 个细胞左右,细胞培养箱培养 24 h 后用顺铂处理,用不同浓度(浓度分别为 0、1、2 、5、10 μg/mL)顺铂处理细胞,作用时间为 1、2、3 h,然后每孔加入 20 μL 的 MTT 溶液(5 g/L),37 ℃条件下继续培养 4 h,吸去上清液然后每孔加入 150 μL 二甲基亚砜(DMSO),避光在摇床上振摇 10 min,酶标仪 490 nm 波长处测定各孔光密度值[$D$(490)],增殖抑制率 = [正常空白对照组 $D$(490) - 实验组 $D$(490)]/正常空白对照组 $D$(490) ×100%,并以抑制率为纵坐标,以 DDP 浓度为横坐标,作图计算出 $IC_{50}$ 值。

1.2.7 流式细胞术检测细胞凋亡 将骨肉瘤细胞分别种于 6 孔板,每孔细胞量为 $5\times10^4$ 个,24 h 后腺病毒感染并设阴性对照实验,48 h 后收集各组细胞(2 000 r/min 离心 5 min,注:胰酶消化时间不宜过长,否则容易引起假阳性),用 PBS 洗涤细胞 2 次(2 000 r/min 离心 5 min)收集 $5\times10^5$ 个细胞,加入 500 μL 的 PBS 悬浮细胞,加入 5 μL Annexin V-FITC 混匀后,加入5 μL Propidium Iodide,混匀,室温、避光、反应 5 ~ 15 min,进行流式细胞仪的观察和检测。

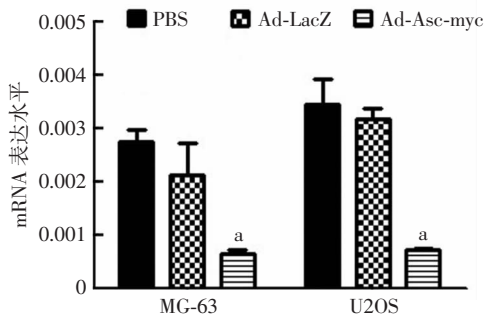
## 2 结果

### 2.1 重组腺病毒构建

通过酶切及 DNA 测序获得穿梭质粒 pShuttle-Asc-myc 携带反义 c-myc 基因片段,重组产生的腺病毒 Ad-Asc-myc 经过 PCR 鉴定为阳性,即获得了具有复制缺陷型的重组腺病毒Ad-Asc-myc,并经过滴度测定为 $4\times10^8$ pfu/mL。

### 2.2 c-myc 基因表达测定

RT-PCR 实验表明 Ad-Asc-myc 感染 48 h 后可明显降低骨肉瘤 MG-63 和 U2OS 的基因表达,MG-63 感染后 c-myc 基因表达下调 77.3%,U2OS 下调 70.2%。结果见图 1。




PBS:空白对照组;Ad-LacZ:阴性对照组;Ad-Asc-myc:重组腺病毒干扰组;a:$P<0.05$,与 Ad-LacZ 组比较

**图1 RT-PCR 检测人骨肉瘤细胞 MG-63 和 U2OS c-myc 基因表达水平**

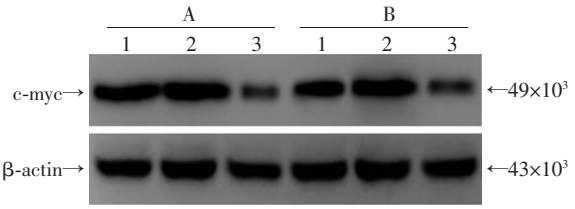
### 2.3 c-myc 蛋白表达测定

Western blot 检测结果表明 Ad-Asc-myc 感染 48 h 后可明显降低骨肉瘤 MG-63 和 U2OS 的蛋白表达,使用 Image J 软件进行图像灰度值分析,MG-63 感染后 c-myc 蛋白表达下调 68.8%,U2OS 下调 58.6%。见图 2。

### 2.4 瑞氏染色观察细胞形态变化

阴性对照实验和干扰实验结果显示两种骨肉瘤细胞形态并未发生明显变化,呈现梭形,或者多边形,结果见图 3A;2.0 μg/mL 顺铂作用 2 h 后两种骨肉瘤细胞形态在感染前后发

生明显改变,从结果可以看出,细胞皱缩,边缘起泡,胞体变小变圆。结果见图 3B。




A:MG-63;B:U2OS 1:空白对照组;2:阴性对照组;3:重组腺病毒干扰组

**图 2 Western blot 检测各组骨肉瘤细胞 MG-63 和 U2OS c-myc 蛋白表达水平**

### 2.5 流式细胞术检测细胞凋亡

骨肉瘤细胞病毒感染 48 h 后加入 2.0 μg/mL 的顺铂作用 2 h,通过流式细胞术检测了骨肉瘤细胞的凋亡水平,从实验结果可以看出,干扰组的骨肉瘤细胞 MG-63 和 U2OS 的凋亡分别增加了 22.77% 和 25.5%。

### 2.6 骨肉瘤细胞体外增殖抑制试验

不同浓度顺铂作用不同时间检测细胞增殖情况,并计算出各组骨肉瘤细胞不同时间点的 $IC_{50}$ 值。干扰组和对照组在顺铂作用下 1、2、3 h 后计算出的 $IC_{50}$ 值如表 1。从结果可以看出与对照组骨肉瘤细胞相比干扰组的 MG-63 和 U2OS 对顺铂的敏感性增强,数据方差分析表明干扰组与对照组比较有显著性差异,$P \leqslant 0.05$,2 h 时间点 MG-63 和 U2OS 的抑制率最高,分别为 62.7% 和 81.6%,且 U2OS 对顺铂的敏感性较 MG-63 增强。

**表 1 各组骨肉瘤细胞不同时间点的 $IC_{50}$ 值** ($\mu g/mL, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 1 h | 2 h | 3 h |
|---|---|---|---|
| Ad-LacZ MG-63 组 | 51.9 ± 2.1 | 31.5 ± 1.6 | 19.4 ± 0.9 |
| Ad-Asc-myc MG-63 组 | 18.4 ± 0.7[a] | 11.7 ± 0.6[a] | 11.2 ± 0.8 |
| Ad-LacZ U2OS 组 | 32.7 ± 1.4 | 28.9 ± 1.6 | 18.2 ± 0.9 |
| Ad-Asc-myc U2OS 组 | 15.1 ± 0.8[a] | 5.3 ± 0.2[b] | 5.3 ± 0.3[a] |

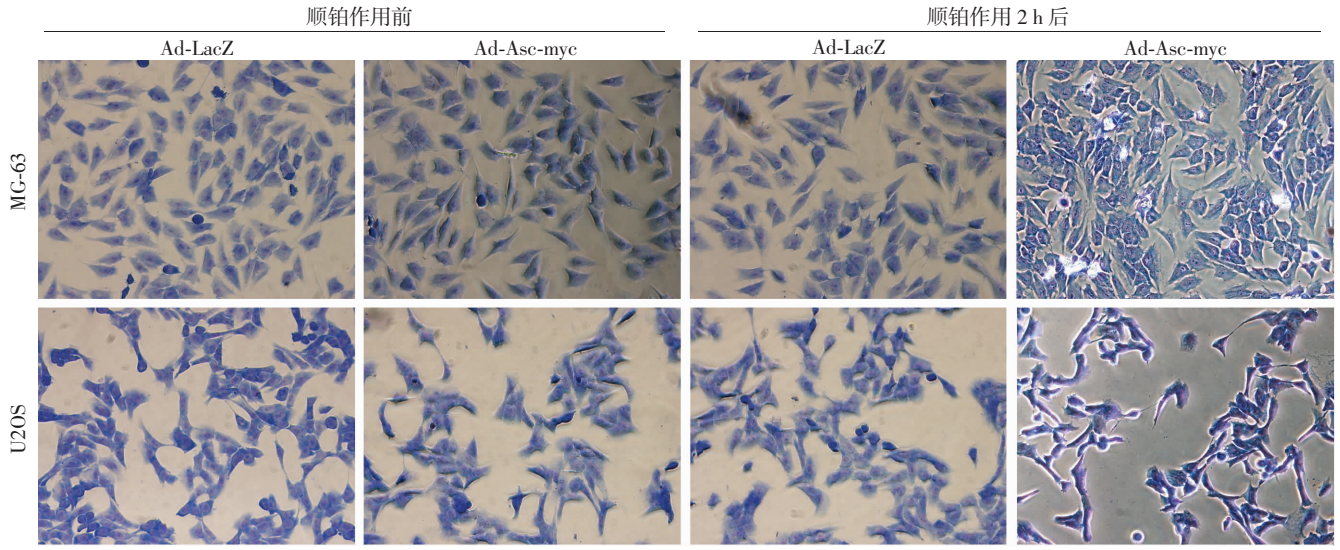
a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与对应 Ad-LacZ 组比较

## 3 讨论

肿瘤细胞的化疗药物中,顺铂及其衍生物较为常用,但是临床和实验研究均证实肿瘤细胞对顺铂会产生耐药性,从而影响化疗效果。骨肉瘤治疗至今仍具有挑战性,目前治疗主要集中在原发性肿瘤上,而对于转移后肿瘤却束手无策,骨肉瘤有较高的转移能力,其中 80% 转移至肺部,尤其存在于肺部边缘,从而给常规化疗带来很大阻力。深入认识骨肉瘤的发病机制,对于治疗转移后的骨肉瘤提供重要价值。骨肉瘤的发生受到多种信号通路的调节,其中最重要通路为 wnt/catemin 信号通路[8],GSK-3β/NF-κB 信号通路以及 SPHK1/ASK1/JNK/CHK1, 2 调节骨肉瘤细胞的分化增殖以及凋亡[9-10],转录因子 GLI2 激活的 Hedgehog 信号通路诱发骨肉瘤的生成[11],PEDF 调节骨肉瘤血管生成,同时促进骨肉瘤细胞凋亡和分化[12]。骨肉瘤的耐药性同样受多种信号分子调节,如:ABCB1(MDR1)、IGF1R 等,限制其表达水平可以提高化疗敏感性[13-14],HMGB1 介导骨肉瘤细胞自我吞噬作为一种新兴耐药治疗方法[15]。

c-myc 在许多肿瘤中都高度表达,而且 c-myc 的高表达会造成肿瘤细胞的低免疫原性,从而避开机体的免疫调节[16]。有研究表明,降低 c-myc 的表达可以增加药物诱导细胞凋亡作用并抑制肿瘤的增殖[17],但是骨肉瘤细胞方面研究较为初级。本研究通过降低 c-myc 基因在骨肉瘤细胞 MG-63 和 U2OS 中的表达,初步研究其是否可以增强顺铂引起的凋亡反应。

c-myc 基因属于 mycs 基因家族成员之一,由 3 个外显子组成,我们以 c-myc 第二个外显子反义序列为




Ad-LacZ:阴性对照组;Ad-Asc-myc:反义 c-myc 重组腺病毒干扰组

**图 3 顺铂作用前后两种骨肉瘤细胞 MG-63 和 U2OS 的形态变化** (瑞氏染色 ×100)

目的基因成功构建重组腺病毒,从而抑制 c-myc 蛋白的表达,从结果图 1 可以看出腺病毒感染后,MG-63 和 U2OS 细胞 c-myc mRNA 和蛋白表达都显著下调。我们又通过 2.0 μg/mL 顺铂处理 2 h,发现感染后的 MG-63 和 U2OS 细胞形态发生改变,胞体皱缩,细胞变圆,并出现细胞碎片,而对照组的 MG-63 和 U2OS 形态变化不是很明显,这说明下调 c-myc 后骨肉瘤细胞对顺铂的敏感性增加。为了进一步研究下调 c-myc 后骨肉瘤细胞 MG-63 和 U2OS 对顺铂敏感性变化情况,我们通过顺铂作用不同时间点,检测骨肉瘤细胞增殖情况,从结果可以看出下调 c-myc 表达后,顺铂对 MG-63 和 U2OS 细胞的抑制率显著提高,其中 MG-63 在 2 h 抑制率最高为 62.7%,U2OS 抑制率最高为 81.6%,显而易见,降低骨肉瘤细胞 c-myc 蛋白表达会增强细胞对顺铂的敏感性,而 U2OS 细胞对顺铂的敏感性比 MG-63 高。众所周知,U2OS 为 p53 野生型,而 MG-63 为 p53 突变型,正常情况下 P53 调控细胞的增殖,当 p53 发生突变后会导致细胞不受限制的增殖[18],很多恶性肿瘤细胞中会出现 p53 突变[19-20]。顺铂处理导致骨肉瘤细胞中 DNA 的交联造成 DNA 损伤[21],U2OS 中的野生型 p53 就会阻滞细胞周期于 $G_1$ 期并增加细胞的凋亡[22]。下调 c-myc 表达更促进这一效果,增强对 U2OS 细胞对顺铂的敏感性。p53 突变型细胞 MG-63 则失去了对 DNA 损伤的监测,但是下调 c-myc 表达仍然增强其对顺铂的敏感性,显示 c-myc 作为综合治疗骨肉瘤靶点的可行性。

另外 myc 作为转录因子激活多种靶基因,促进或抑制细胞的生长,myc 一个重要功能是在线粒体生物代谢过程中发挥重要作用,如糖、氨基酸代谢,对于维持细胞生命活动必不可少。然而当 myc 表达水平发生改变,将导致代谢和微环境的变化从而促进肿瘤发生[23],因此一些与 myc 相关的代谢通路被作为治疗癌症的靶点已成为研究热点。

## 参考文献:


[1] Gurel B, Iwata T, Koh C M, *et al*. Nuclear MYC protein overexpression is an early alteration in human prostate carcinogenesis[J]. Mod Pathol, 2008, 2(9): 1156-1167.

[2] Palaskas N, Larson S M, Schultz N, *et al*. 18F-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography marks MYC-overexpressing human basal-like breast cancers[J]. Cancer Res, 2011, 7(15): 5164-5174.

[3] Zhou K, Xu D, Cao Y, *et al*. C-MYC aberrations as prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e95020.

[4] Link J M, Hurlin P J. The activities of MYC, MNT and the MAX-interactome in lymphocyte proliferation and oncogenesis[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, pii: S1874-9399(14)00081-9. [Epub ahead of print]

[5] Roncuzzi L, Pancotti F, Baldini N. Involvement of HIF-1α activation in the doxorubicin resistance of human osteosarcoma cells[J]. Oncol Rep, 2014, 32(1): 389-394.

[6] Xie X K, Yang D S, Ye Z M, *et al*. Recombinant antisense C-myc adenovirus increase *in vitro* sensitivity of osteosarcoma MG-63 cells to cisplatin[J]. Cancer Invest, 2006, 24(1): 1-8.

[7] 马俊杰. 雷帕霉素联合顺铂治疗人骨肉瘤细胞的实验研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2013.

[8] Gurney A, Axelrod F, Bond C J, *et al*. Wnt pathway inhibition *via* the targeting of Frizzled receptors results in decreased growth and tumorigenicity of human tumors[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(29): 11717-11722.

[9] McNeill H, Woodgett J R. When pathways collide: collaboration and connivance among signalling proteins in development[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11(6): 404-413.

[10] Yao C, Wu S, Li D, *et al*. Co-administration phenoxodiol with doxorubicin synergistically inhibit the activity of sphingosine kinase-1 (SphK1), a potential oncogene of osteosarcoma, to suppress osteosarcoma cell growth both *in vivo* and *in vitro*[J]. Mol Oncol, 2012, 6(4): 392-404.

[11] Nagao H, Ijiri K, Hirotsu M, *et al*. Role of GLI2 in the growth of human osteosarcoma[J]. J Pathol, 2011, 224(2): 169-179.

[12] Murray A R, Ma J X. PEDF as a treatment for cervical cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2010, 9(12): 975-977.

[13] Perez J, Bardin C, Rigal C, *et al*. Anti-MDR1 siRNA restores chemosensitivity in chemoresistant breast carcinoma and osteosarcoma cell lines[J]. Anticancer Res, 2011, 31(9): 2813-2820.

[14] Marion A, Dieudonne F X, Patino-Garcia A, *et al*. Calpain-6 is an endothelin-1 signaling dependent protective factor in chemoresistant osteosarcoma[J]. Int J Cancer, 2012, 130(11): 2514-2525.

[15] Huang J, Liu K, Yu Y, *et al*. Targeting HMGB1-mediated autophagy as a novel therapeutic strategy for osteosarcoma[J]. Autophagy, 2012, 8(2): 275-277.

[16] Takamizawa S, Okamoto S, Wen J, *et al*. Overexpression of Fas-ligand by neuroblastoma: a novel mechanism of tumor-cell killing[J]. J Pediatr Surg, 2000, 35(2): 375-379.

[17] Faria M H, Goncalves B P, do-Patrocinio R M, *et al*. Expression of Ki-67, topoisomerase IIalpha and c-MYC in astrocytic tumors: correlation with the histopathological grade and proliferative status[J]. Neuropathology, 2006, 26(6): 519-527.

[18] Ciancio N, Galasso M G, Campisi R, *et al*. Prognostic value of p53 and Ki67 expression in fiberoptic bronchial biopsies of patients with non small cell lung cancer[J]. Multidiscip Respir Med, 2012, 7(1): 29.

[19] Ventura A, Kirsch D G, McLaughlin M E, *et al*. Restoration of p53 function leads to tumour regression *in vivo*[J]. Nature, 2007, 445(7128): 661-665.

[20] Golubovskaya V M, Ho B, Zheng M, *et al*. Disruption of focal adhesion kinase and p53 interaction with small molecule compound R2 reactivated p53 and blocked tumor growth[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 342.

[21] Maccio A, Madeddu C. Cisplatin: an old drug with a newfound efficacy - from mechanisms of action to cytotoxicity[J]. Expert Opin Pharmacother, 2013, 14(13): 1839-1857.

[22] Elias J, Dimitrio L, Clairambault J, *et al*. The p53 protein and its molecular network: modelling a missing link between DNA damage and cell fate[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1844(1 Pt B): 232-247.

[23] Wahlström T, Arsenian-Henriksson M. Impact of MYC in regulation of tumor cell metabolism[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, pii: S1874-9399(14)00192-8. [Epub ahead of print]


(收稿:2014-07-24;修回:2014-09-15)

(编辑 汪勤俭)