

胸腺素 α 原与肿瘤关系的研究进展王 梅¹, 潘吉勇²

Prothymosin alpha and Tumor: Current Status and Perspective

WANG Mei¹, PAN Ji-Yong²

[ABSTRACT] Prothymosin alpha (ProT α) is a small molecule of natively unstructured acidic protein, and widely exists in mammalian tissues. Nevertheless, its biological functions are still elusive. Recent studies indicate that ProT α is involved in carcinogenesis and cancer development. We reviewed current reports on the potential roles of ProT α in cell proliferation, carcinogenesis, apoptosis, and immunomodulatory, discussed the regulation of ProT α gene expression and possible molecular mechanisms underlying its internal and external actions in cells, and explored its significance in tumor diagnosis and treatment.

KEYWORDS: Prothymosin alpha; Neoplasm; Tumorigenesis; Apoptosis; Transcription factor; Diagnosis; Treatment

【摘 要】 胸腺素 α 原(prothymosin alpha, ProT α)是一种天然无结构、强酸性小分子蛋白质,具有高度遗传保守性,含量丰富,存在于所有哺乳动物组织中。其生理功能尚未澄清,最新研究发现,ProT α 与肿瘤关系密切,可能作为一个新的、重要的肿瘤诊断和治疗靶点。本文对近年来有关 ProT α 在细胞增殖、肿瘤发生、细胞凋亡和免疫调节方面的作用及其基因表达的调节和可能的作用机制等方面的文献作一综述,并对 ProT α 在肿瘤诊断和治疗中的意义进行展望。

关键词: 胸腺素 α 原; 肿瘤; 肿瘤发生; 细胞凋亡; 转录因子; 诊断; 治疗

中图分类号: R730

文献标识码: A

文章编号: 1000-467X(2007)03-0333-04

1. 大连理工大学环境与生命学院
生物科学与工程系,
辽宁 大连 116024

2. 大连市肿瘤医院腹部外科,
辽宁 大连 116033

1. Department of Bioscience and
Biotechnology,
Dalian University of Technology,
Dalian, Liaoning, 116024,
P. R. China

2. Department of Abdominal
Surgery,
Dalian Tumor Hospital,
Dalian, Liaoning, 116033,
P. R. China

通讯作者: 潘吉勇

Correspondence to: PAN Ji-Yong

Tel: 86-411-86515524

Fax: 86-411-86502400

E-mail: jy89358@yahoo.com.cn

收稿日期: 2006-06-21

修回日期: 2006-08-14

胸腺素 α 原(prothymosin alpha, ProT α)于1984年首次从大鼠胸腺中分离出来。当时被认为是一种胸腺激素,后来发现它普遍存在于所有哺乳动物组织中。人ProT α 分子量约为12 400 u,由109个氨基酸构成。其蛋白序列极其富含酸性氨基酸,是一种高度酸性(等电点为3.5)的亲水性多肽。其结构为一种罕见的非折叠的“天然无结构蛋白”(natively unstructured protein),带负电,免疫原性极差,具有核定位信号。ProT α 进化上高度保守,是哺乳动物中惟一被报道过的带有磷酸化谷氨酸的蛋白质。cDNA文库检测显示人ProT α 基因是细胞中表达最丰富的基因之一。

ProT α 在哺乳动物中高度保守并在组织中广泛分布,提示其必定具有一种基本的生物学功能。但到目前为止,ProT α 确切的生理功能尚不清楚。惟一确定的是ProT α 与细胞增殖相关,是细胞生长和存活不可缺少的;缺乏ProT α

的细胞不能分裂。由于ProT α 与细胞增殖相关,而肿瘤细胞具有强烈的增殖活性,因而ProT α 在肿瘤进展中的作用成为研究焦点。ProT α 参与肿瘤发生、细胞凋亡及转录调节。目前的研究主要集中于ProT α 基因的调节机制及其在肿瘤诊断和治疗中的价值。

1 ProT α 与肿瘤的关系及可能的作用机制

1.1 ProT α 可能作为癌基因蛋白起作用
Orre等^[1]发现在鼠纤维母细胞中表达的人ProT α 使细胞发生转化。表现为细胞增殖增加、接触抑制消失、丧失贴壁生长特性和血清依赖性降低,类似于癌基因Ras的作用方式,提示ProT α 可能是许多细胞转化诱导剂的重要下游靶点,很可能作为一种细胞癌基因而起作用。另有报道,从正常前列腺到前列腺增生再到前列腺癌,ProT α 蛋白水平逐渐上升,也提示ProT α 与细胞转化相

关^[2]。尽管 ProT α 确切的作用模式尚未澄清,有证据指出 ProT α 与转录调节相关^[3,4]。ProT α 通过与乙酰基转移酶 p300 和 EB 病毒核心抗原(EBNA)3C 相互作用参与调节许多与细胞无限增殖相关的病毒和细胞的基因转录激活^[5,6]。

1.2 ProT α 是一种程序性细胞死亡相关蛋白

癌细胞中高水平的 ProT α 蛋白产物不仅维持细胞处于高度增殖状态,还保护细胞避免进入凋亡途径。体外实验发现,在凋亡细胞中,ProT α 被 caspase-3 切割而发生断裂^[7],导致核定位信号遭到破坏,进而使断裂的 ProT α (truncated ProT α , tProT α) 从细胞核转移到胞浆和胞外,由于 ProT α 不能在核内积聚而削弱了其核内与增殖相关的功能。这种现象并不见于正常细胞。而且,胞核和胞质定位的 ProT α 衍生物对肿瘤坏死因子诱导的 HeLa 细胞凋亡均有抵抗作用^[8]。ProT α 的抗凋亡作用是通过抑制凋亡小体的形成,对 caspase-9 的活化进行负调节来实现的^[9]。ProT α 还可通过对氧化应激-保护性基因表达的调节作用避免细胞受凋亡和氧化应激的影响,起到保护细胞的作用^[10]。另外,ProT α 也可以通过 Bcl-2 抗凋亡途径促进细胞存活^[11]。最新研究发现,天然无结构蛋白 p8 和 ProT α 蛋白相互作用形成 p8/ProT α 异源二聚体复合物具有抗凋亡作用,而单个蛋白则无该活性^[12]。这一结果也显示,天然无结构蛋白很可能通过一种多蛋白复合体来发挥作用。

关于 ProT α 在凋亡中的作用也有不同的报道。研究显示,ProT α 在活性氧和细胞色素 c 介导的凋亡的发展中起作用。在细胞凋亡早期,被 caspase-3 切割的 tProT α 从核中转移至细胞质,带负电的 ProT α 与带正电的细胞色素 c 在细胞质中相遇时结合成复合体,从而使细胞色素 c 的抗氧化功能丧失,促进凋亡。然而,细胞是否发生凋亡取决于 tProT α 在胞浆中的水平,在某个临界浓度下可通过增加活性氧物质,抑制细胞色素 c,促进凋亡发生;但如果高于此浓度则可能与胞质中的细胞色素 c 竞争凋亡酶激活因子-1 (apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1),从而抑制细胞凋亡^[13]。

自噬 (autophagy) 是一种新发现的程序性细胞死亡方式——自噬性程序性细胞死亡,也称为 II 型程序性细胞死亡,在正常细胞和病态细胞中普遍存在。某些肿瘤细胞中自噬活动低下与肿瘤的发生有一定的关系。自噬与细胞凋亡在某些情况下可以相互拮抗或促进,可先后发生或同时共存于同一细胞。线粒体损伤诱导的自体吞噬的细胞死亡可能发生在以线粒体为基础的凋亡不占优势或受 caspase 抑制剂封闭的情况下。最近有报道称 ProT α 也可参与细胞自噬的分子调控。ProT α 可充当凋亡和自噬的分子开关决定细胞死亡模式^[14]。ProT α 在浓度高到足以阻断线粒体为基础的凋亡时,细胞死亡将转换为自噬模式;而低水平的 ProT α 允许凋亡发生,说明 ProT α 引起的细胞自噬对肿瘤细胞将产生正负两方面的影响。

1.3 ProT α 基因表达的调控

调控 ProT α 表达的细胞内信号途径尚不清楚。到目前为止,转录因子 C-myc、E2F 被认为对 ProT α 基因启动子具有正向调节作用。ProT α 基因的表达可以通过其第一个内含子中的 E-盒 DNA 元件直接受原癌基因 C-myc 正向调节。C-myc 在多因素性的肿瘤发生过程中起重要作用。ProT α 的高表达与 C-myc 的表达平行相关,此现象主要见于肝癌和结肠癌中。促生长蛋白 E2F 通过活化 ProT α 启动子下的一个报告基因能够直接控制 ProT α 基因在细胞周期中的表达。ProT α 受肿瘤抑制因子 p53 负调节^[15];而肿瘤细胞中过度表达的 ProT α 则使得乙酰化的 p53 水平增加,从而在 mRNA 和蛋白水平促进 p53 靶基因表达^[16]。

近来的研究发现,ProT α 是雌激素的一个主要反应基因,在雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性的乳腺癌细胞和神经母细胞瘤细胞中,雌二醇 (estradiol, E₂) 可快速增加 ProT α mRNA 和蛋白表达^[17,18],在雌激素诱导的肿瘤细胞的增殖方面起重要作用。E₂ 的这种作用是通过结合于 ProT α 启动子内的雌激素反应基元 (EREs) 和活化基因转录实现的^[19,20]。ProT α 也能够选择性地提高 ER,尤其是 ER α 的转录活性,但该作用并非通过与 ER 直接作用,而

是作为一种 ER 特异性的共调节物活性调节蛋白起作用^[21]。

1.4 ProT α 与免疫调节

虽然已证实 ProT α 是一种核蛋白,但仍不能排除 ProT α 细胞外存在的可能。许多体外实验表明,ProT α 蛋白具有调节免疫和抗癌活性。一些研究者认为胞外的 ProT α 源于死亡破裂的细胞,而且已在人淋巴细胞表面发现了 ProT α 受体^[22]。当 ProT α 以外源形式用于体外实验时,ProT α 能够增加脾细胞分泌干扰素 (interferon, IFN)- γ 、IFN- α 和肿瘤坏死因子 TNF- α ^[23]。已知干扰素是通过诱导 STAT3 转录因子 (调节急性期基因表达) 酪氨酸磷酸化来调整各种基因的表达,而 ProT α 可与酪氨酸磷酸化的 STAT3 转录因子的氨基末端相结合,在免疫防御 (反应) 中起关键性的作用^[24]。Skopeliti 等^[25]最近发现,在凋亡细胞中,ProT α 被 caspases 切割产生的多个 C 末端的片段 (ProT α 的 N 端产物,如胸腺素 α 1 和 α 11 的免疫活性已有很多报道) 具有刺激外周血单核细胞增殖、自体混合淋巴细胞反应、自然杀伤 (NK),淋巴因子激活的杀伤细胞活性,促使胞内穿孔素产生,上调粘附分子和 CD25 的表达以及淋巴细胞活化等免疫调节活性。ProT α 在核内和胞外的作用机制可能不同。

1.5 ProT α 可能的作用机制

ProT α 在胞内和胞外拥有多种不同功能。怎样解释 ProT α 在人体中复杂的职能呢? ProT α 是一种所谓的“天然无结构蛋白”,在生理条件下呈无规则链状构象,在溶液中不形成二级结构,而外源 ProT α 总是以溶液的形式被用于体内体外的实验。Pineiro 等^[26]提出分子模拟假说 (molecular mimicry hypothesis),而 ProT α 所谓的“天然无结构蛋白”结构特性可能正是其分子模拟的基础。尽管蛋白质的三级结构决定着它的功能,但也有一些蛋白只在与其它分子或受体相互作用时才形成某种三级结构。另外,在 ProT α 独特的氨基酸组成方面,有两条研究途径可用来验证分子模拟假说:其一是已有的 ProT α 酸性氨基酸长链序列及其带来的变化的静电作用;其二,蛋白的 C 端、N 端都具有与不相关蛋白的相似性。除此之外,还必须考

虑到 ProT α 在特定的细胞条件下采用特定的结构的可能性。如果 ProT α 会根据环境而改变其构型, 就可以否决对 ProT α 分泌能力的反对意见, 而也就更容易解释一个带负电的蛋白即使没有分泌信号也可以穿膜了。另一方面, 在膜系统的环境中折叠可能会影响 ProT α 与受体的相互作用, 并且也不排除这种相互作用本身会诱导某种折叠, 进而赋予蛋白分子某种功能的可能。分子模拟假说为评价未来有关“天然无结构蛋白”的功能提供了一个不容忽视的线索。

2 ProT α 作为肿瘤标记物的研究

ProT α 在某些肿瘤中有高表达, 而且表达程度往往与肿瘤的良恶性、转移能力以及预后有很大关系。研究显示, 与正常组织对照, 一些癌组织中有高水平的 ProT α 表达。ProT α 可作为预警因子预测乳癌转移和死亡风险。其在乳癌组织中较非癌组织高 17 倍, 增高的 ProT α 蛋白水平提示有更高的淋巴转移、易于复发及预后不良倾向^[27]。同样, ProT α 也被作为肝癌^[28]、肺癌^[29]和神经母细胞瘤^[30]的标志物用以判断预后。采用蛋白质芯片技术已来自 9 种组织的 39 个细胞系中识别出 ProT α 作为结肠癌的生物标志物^[31]。免疫组化研究显示, ProT α 的表达在高分化甲状腺乳头状和滤泡状癌明显高于滤泡性腺瘤、甲状腺肿和正常组织^[32]。最近的研究显示, ProT α 可能作为识别和随访膀胱癌的肿瘤标记物。Tzai 等^[33]用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定发现未经治疗的膀胱移行细胞癌患者尿液中的 ProT α 明显高于手术根治后的膀胱癌患者, ProT α 在有肿瘤组织残留或治疗后复发者尿中持续升高。另外, ProT α 的表达与瘤内血管化作用相关, 可用于预测垂体 (肿) 瘤侵袭行为^[34]; 在卵巢癌, ProT α 可能与肿瘤转移、癌细胞增殖和粘附相关^[35]。

3 ProT α 在肿瘤诊断和治疗中的应用前景

由于 ProT α 与肿瘤的关系密切, ProT α 在肿瘤诊断和治疗方面将有广阔的应用前景。ProT α 在细胞增殖中起

重要作用, 同时它又受到 E2F、C-myc、p53 等转录因子的调控, 随着对其研究的深入, 在不久的将来 ProT α 可用于肿瘤的临床诊断。由于 ProT α 结构特殊, 免疫原性差, 以前多用针对其 N 端胸腺素 α 1 的多克隆抗体, 采用 RIA 和 ELISA 法检测组织中的 ProT α 含量。目前, 商品化的高度特异性的 ProT α 单克隆抗体^[36]已上市, 可用于 ProT α 的组织 and 细胞定位。

从治疗角度看, ProT α 基因可能成为肿瘤学领域药物基因组研究的靶点之一。Caspase 激活剂 PETCM [-(trichloromethyl)-4-pyridineethanol] 的成功筛选^[9], 为开发新的抗肿瘤药奠定了基础; 大豆异黄酮可降低 ProT α 的表达, 抑制大鼠前列腺癌细胞的增殖^[37]; 基因芯片微阵列也识别出 ProT α 基因是熊脱氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 的一个特定靶点^[38]。利用其与细胞增殖和凋亡的相关性, 对肿瘤进行 ProT α 特异的基因治疗将有着广阔前景。有可能通过控制细胞内 ProT α 的含量阻止或延缓肿瘤的生长和转移, 已有研究显示, 反义 ProT α 寡核苷酸和 RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 处理可抑制骨髓瘤细胞和前列腺癌细胞增殖^[39,2]并诱导人早幼粒白血病细胞系 HL-60 细胞凋亡^[40]。另外, ProT α 作为免疫增强剂经临床前期研究均已取得了可观的成果, 下一步就将对癌症患者的临床试验治疗。而且, 不论是商业化生产的还是重组表达的 ProT α 都能为这方面的应用提供大量的产品保证^[41]。

[参 考 文 献]

- [1] Orre R S, Cotter MA 2nd, Subramanian C, et al. Prothymosin alpha functions as a cellular oncoprotein by inducing transformation of rodent fibroblasts *in vitro* [J]. J Biol Chem, 2001, 276(3): 1794-1799.
- [2] Suzuki S, Takahashi S, Takahashi S, et al. Expression of prothymosin alpha is correlated with development and progression in human prostate cancers [J]. Prostate, 2006, 66(5): 463-469.
- [3] Cotter M A 2nd, Robertson E S. Modulation of histone acetyltransferase activity through interaction of epstein-

- barr nuclear antigen 3C with prothymosin alpha [J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(15): 5722-5735.
- [4] Karetsov Z, Kretsovali A, Murphy C, et al. Prothymosin alpha interacts with the CREB-binding protein and potentiates transcription [J]. EMBO Rep, 2002, 3(4): 361-366.
- [5] Subramanian C, Hasan S, Rowe M, et al. Epstein-Barr virus nuclear antigen 3C and prothymosin alpha interact with the p300 transcriptional coactivator at the CH1 and CH3/HAT domains and cooperate in regulation of transcription and histone acetylation [J]. J Virol, 2002, 76(10): 4699-4708.
- [6] Subramanian C, Knight J S, Robertson E S. The Epstein-Barr nuclear antigen EBNA3C regulates transcription, cell transformation and cell migration [J]. Front Biosci, 2002, 7: d704-716.
- [7] Enkemann S A, Wang R H, Trumbore M W, et al. Functional discontinuities in prothymosin alpha caused by caspase cleavage in apoptotic cells [J]. J Cell Physiol, 2000, 182(2): 256-268.
- [8] Evstafieva A G, Belov G A, Rubtsov Y P, et al. Apoptosis-related fragmentation, translocation, and properties of human prothymosin alpha [J]. Exp Cell Res, 2003, 284(2): 211-223.
- [9] Jiang X, Kim H E, Shu H, et al. Distinctive roles of PHAP proteins and prothymosin-alpha in a death regulatory pathway [J]. Science, 2003, 299(5604): 223-226.
- [10] Evstafieva A G, Karapetian R N, Rubtsov Iu P, et al. Novel functions of the well-known protein-prothymosin alpha is involved in protection of cells against apoptosis and oxidative stress [J]. Mol Biol (Mosk), 2005, 39(5): 729-745.
- [11] Letsas K P, Frangou-Lazaridis M, Skyras A, et al. Transcription factor-mediated proliferation and apoptosis in benign and malignant thyroid lesions [J]. Pathol Int, 2005, 55(11): 694-702.
- [12] Malicet C, Dagorn J C, Neira J L, et al. p8 and prothymosin alpha: unity is strength [J]. Cell Cycle, 2006, 5(8): 829-830.
- [13] Markova O V, Evstafieva A G,

- Mansurova S E, et al. Cytochrome c is transformed from anti- to pro-oxidant when interacting with truncated oncoprotein prothymosin alpha [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003,1557(1-3):109-117.
- [14] Piacentini M, Evangelisti C, Mastroberardino P G, et al. Does prothymosin-alpha act as molecular switch between apoptosis and autophagy? [J]. *Cell Death Differ*, 2003,10(9):937-939.
- [15] Zhao R, Gish K, Murphy M, et al. Analysis of p53-regulated gene expression patterns using oligonucleotide arrays [J]. *Genes Dev*, 2000,14(8):981-993.
- [16] Kobayashi T, Wang T, Maezawa M, et al. Overexpression of the oncoprotein prothymosin alpha triggers a p53 response that involves p53 acetylation [J]. *Cancer Res*, 2006,66(6):3137-3144.
- [17] Bianco N R, Montano M M. Regulation of prothymosin alpha by estrogen receptor alpha: molecular mechanisms and relevance in estrogen-mediated breast cell growth [J]. *Oncogene*, 2002,21(34):5233-5244.
- [18] Garnier M, Di Lorenzo D, Albertini A, et al. Identification of estrogen-responsive genes in neuroblastoma SK-ER3 cells [J]. *J Neurosci*, 1997,17(12):4591-4599.
- [19] Martini P G, Katzenellenbogen B S. Regulation of prothymosin alpha gene expression by estrogen in estrogen receptor-containing breast cancer cells via upstream half-palindromic estrogen response element motifs [J]. *Endocrinology*, 2001,142(8):3493-3501.
- [20] Ciana P, Ghisletti S, Mussi P, et al. Estrogen receptor alpha, a molecular switch converting transforming growth factor-alpha-mediated proliferation into differentiation in neuroblastoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2003,278(34):31737-31744.
- [21] Martini P G, Katzenellenbogen B S. Modulation of estrogen receptor activity by selective coregulators [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003,85(2-5):117-122.
- [22] Pineiro A, Begona Bugia M, Pilar Arias M, et al. Identification of receptors for prothymosin alpha on human lymphocytes [J]. *Biol Chem*, 2001,382(10):1473-1482.
- [23] Qiu L, Guo B Y, Miao H, et al. Effect of recombinant prothymosin alpha on secretion of IFN-gamma, IFN-alpha and TNF-alpha *in vitro* [J]. *Yao Xue Xue Bao*, 2002,37(5):326-328.
- [24] Yang C H, Murti A, Baker S J, et al. Interferon induces the interaction of prothymosin-alpha with STAT3 and results in the nuclear translocation of the complex [J]. *Exp Cell Res*, 2004,298(1):197-206.
- [25] Skopeliti M, Voutsas I F, Klimentzou P, et al. The immunologically active site of prothymosin alpha is located at the carboxy-terminus of the polypeptide. Evaluation of its *in vitro* effects in cancer patients [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2006,55(10):1247-1257.
- [26] Pineiro A, Cordero O J, Nogueira M. Fifteen years of prothymosin alpha: contradictory past and new horizons [J]. *Peptides*, 2000,21(9):1433-1446.
- [27] Magdalena C, Dominguez F, Loidi L, et al. Tumour prothymosin alpha content, a potential prognostic marker for primary breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2000,82(3):584-590.
- [28] Wu C G, Habib N A, Mitry R R, et al. Overexpression of hepatic prothymosin alpha, a novel marker for human hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 1997,76(9):1199-1204.
- [29] Sasaki H, Nonaka M, Fujii Y, et al. Expression of the prothymosin-a gene as a prognostic factor in lung cancer [J]. *Surg Today*, 2001,31(10):936-938.
- [30] Sasaki H, Sato Y, Kondo S, et al. Expression of the prothymosin alpha mRNA correlated with that of N-myc in neuroblastoma [J]. *Cancer Lett*, 2001,168(2):191-195.
- [31] Shiwa M, Nishimura Y, Wakatabe R, et al. Rapid discovery and identification of a tissue-specific tumor biomarker from 39 human cancer cell lines using the SELDI ProteinChip platform [J]. *Cancer Lett*, 2003,192(2):205-214.
- [32] Letsas K P, Frangou-Lazaridis M, Skyras A, et al. Transcription factor-mediated proliferation and apoptosis in benign and malignant thyroid lesions [J]. *Pathol Int*, 2005,55(11):694-702.
- [33] Tzai T S, Tsai Y S, Shiao A L, et al. Urine prothymosin-alpha as novel tumor marker for detection and follow-up of bladder cancer [J]. *Urology*, 2006,67(2):294-299.
- [34] Pawlikowski M. Immunocytochemical prognostic markers in pituitary tumors [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2001,39(2):105-106.
- [35] Hapke S, Kessler H, Lubert B, et al. Ovarian cancer cell proliferation and motility is induced by engagement of integrin alpha (v)beta3/vitronectin interaction [J]. *Biol Chem*, 2003,384(7):1073-1083.
- [36] Sukhacheva E A, Evstafieva A G, Fateeva T V, et al. Sensing prothymosin alpha origin, mutations and conformation with monoclonal antibodies [J]. *J Immunol Methods*, 2002,266(1-2):185-196.
- [37] Hikosaka A, Asamoto M, Hokaiwado N, et al. Inhibitory effects of soy isoflavones on rat prostate carcinogenesis induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b]pyridine (PhIP) [J]. *Carcinogenesis*, 2004,25(3):381-387.
- [38] Castro R E, Sola S, Ma X, et al. A distinct microarray gene expression profile in primary rat hepatocytes incubated with ursodeoxycholic acid [J]. *J Hepatol*, 2005,42(6):897-906.
- [39] Sburlati A R, Manrow R E, Berger S L. Prothymosin alpha antisense oligomers inhibit myeloma cell division [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991,88(1):253-257.
- [40] Rodriguez P, Vinuela J E, Alvarez-Fernandez L, et al. Prothymosin alpha antisense oligonucleotides induce apoptosis in HL-60 cells [J]. *Cell Death Differ*, 1999,6(1):3-5.
- [41] Evstafieva A G, Chichkova N V, Makarova T N, et al. Overproduction in *Escherichia coli*, purification and properties of human prothymosin alpha [J]. *Eur J Biochem*, 1995,231(3):639-643.