

AS1411 辐射增敏机理的研究

李东梅 洪承皎 张保国

(苏州大学医学部放射医学与防护学院 江苏省放射医学与防护重点实验室 苏州 215123)

摘要 为研究 AS1411 对宫颈癌 HeLa 细胞的辐射增敏机理, 采用 γ -H2AX 免疫荧光法观察 HeLa 细胞 DNA 损伤情况; 流式细胞术检测 AS1411 对 HeLa 细胞周期及凋亡的影响。结果显示: 经 AS1411 预处理的 HeLa 细胞核内 DNA 断裂点数目明显增多; AS1411 预处理不影响由辐射引起的细胞周期阻滞, 但能够促进辐射诱导的 HeLa 细胞凋亡率的增长。AS1411 通过阻止由辐射引起的 DNA 损伤的修复及诱发细胞凋亡增加 HeLa 细胞的辐射敏感性, 但此作用机理与细胞周期无关。

关键词 辐射增敏, AS1411, HeLa 细胞

中图分类号 R811.5, TL71

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2014.rj.32.030201

核仁素是核仁中含量最丰富的磷酸化蛋白, 它具有多种生物学功能: 调控核糖体的合成与成熟, 参与细胞增殖、生长、胞质分裂、染色质复制、核仁的发生等。核仁素在正常细胞中分布在细胞内, 但在肿瘤细胞和快速分裂细胞的细胞质中过度表达并转移到细胞膜^[1-2]。AS1411 是核仁素的特异性核酸适配体, 可以与肿瘤细胞表面的核仁素特异性结合^[3-4]。AS1411 是含 26 个碱基的 G4 序列核酸, 目前已作为抗癌药物进入二期临床试验研究, 显示出积极的抗肿瘤细胞增殖活性^[5-6]。AS1411 通过干扰各种增殖信号以破坏核仁素及其结合伴侣的相互作用来提高它的抗肿瘤细胞增殖作用, 这些信号通路有 NF- κ B 通路、PRMT5 致癌基因通路和 bcl-2 抗凋亡途径等^[3-7]。本课题组通过克隆形成实验已经证明 AS1411 联合 X 射线能够降低照射后 HeLa 细胞的存活率, 且 HeLa 细胞在 AS1411 浓度为 $500 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时的放射增敏比(SER)达到 1.89^[8]。本研究以人宫颈癌细胞 HeLa 为对象, 从 DNA 损伤、细胞周期和细胞凋亡检测方面进一步研究 AS1411 的辐射增敏机理, 为其应用于肿瘤放射治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器

AS1411 及其对照适配体 cApt (生工生物工程

(上海)有限公司), AS1411 序列为 5'-TTG GTG GTG GTG GTT GTG GTG GTG GTG G-3', cApt 序列为 5'-TTC CTC CTC CTC CTT CTC CTC CTC CTC C-3'。DMEM 细胞培养基、小牛血清 (美国 Gibco 公司)、胰酶 (苏州恩泰试剂有限公司)、碘化丙啶(Propidium iodide, PI)染料 (自美国 Sigma 公司)、抗 γ -H2AX 小鼠单克隆抗体 (自美国 Upstate 公司)、二抗(羊抗鼠-FITC) (苏州工业园区博美达试剂仪器有限公司)、BSA(Roche 公司)、TritonX100 (Amersham 公司)、DAPI 染液和抗荧光淬灭封片剂 (碧云天生物技术研究所)、Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒 (南京凯基生物有限公司), 激光共聚焦显微镜(TCS SP2, Leica 公司), 流式细胞仪 (Cytomics FC500, Beckman Coulter), CO_2 培养箱 (Thermo Forma3111), 酶联免疫检测仪(BIO-TEK 公司 powerwave xs), 倒置显微镜(Olympus CK41)。

1.2 细胞培养

宫颈癌细胞株 HeLa 为本实验室保存, 置于含有 10%小牛血清的 DMEM 培养基中, 在 37°C 、5% CO_2 培养箱中培养, 培养瓶内单层传代培养, 取指数生长期细胞进行实验。

1.3 AS1411 和 cApt 储存条件

AS1411 和 cApt 采用去离子水配制成浓度为

基金项目: 江苏省高校优势学科建设项目(PAPD)资助

第一作者: 李东梅, 女, 1984 年 7 月出生, 2008 年毕业于新乡医学院高级护理专业, 现为苏州大学放射医学专业在读硕士研究生

通讯作者: 张保国, 研究员, E-mail: bgzhang@suda.edu.cn

收稿日期: 初稿 2013-12-18; 修回 2014-01-22

1mmol·L⁻¹ 的储存液, 于 4℃ 冰箱保存, 使用时用 DMEM 培养基稀释。

1.4 照射条件

应用美国 RADSOURCE 公司 RS2000PRO 型 X 射线生物照射仪照射细胞, 射线能量 160 kV, 照射剂量率 1.15 Gy·min⁻¹。照射时使用直径 60 mm 的一次性塑料培养皿(Gibco), 皿内培养液总体积 2 mL, 将培养皿平放于照射区域中央, 距 X 源中心 40 cm。

1.5 γ -H2AX 免疫荧光法检测 DNA 损伤

取指数生长期细胞制备单细胞悬液, 培养皿中预先放置盖玻片, 种植于培养皿中爬片, 设置正常对照组、单纯药物组、单纯照射组和照射+药物组, 培养 8 h 至细胞贴壁。在单纯药物组、照射+药物组中加入 AS1411(或 cApt)使终浓度为 500 nmol·L⁻¹ 和 1 μ mol·L⁻¹。24 h 后, X 射线照射单纯照射组、照射+药物组细胞, 吸收剂量分别为 0 Gy、4 Gy 和 8 Gy, 照后 2 h 做相应处理: 加入抗 γ -H2AX 小鼠单克隆抗体(1: 500) 4℃ 冰箱中过夜, 再于羊抗鼠-FITC 二抗(1: 400)室温孵育 1 h, 加入 DAPI 染液染核 5 min, 最后滴加 6 μ L 抗荧光淬灭封片剂, 将盖玻片倒置在载玻片上, 避光, 在激光共聚焦显微镜下观测每个细胞核内 DNA 双链断裂所产生的荧光斑点数量。每个视野至少观测 100 个细胞, 记录 3 个视野。

1.6 细胞周期检测

取指数生长期细胞制备单细胞悬液, 培养皿培养 8 h 至细胞贴壁。换用无血清 DMEM 培养基, 同步化 12 h 分组: 正常对照组、单纯药物组、单纯照射组和照射+药物组。单纯药物组、照射+药物组加 AS1411(cApt)使终浓度为 500 nmol·L⁻¹ 和 1 μ mol·L⁻¹。24 h 后, 单纯照射组、照射+药物组 X 射线照射细胞, 照射剂量 8 Gy, 照射后于 24 h 时间点收集细胞; 制备单细胞悬液, 计数细胞调整细胞浓度为(5-10)×10⁵ mL⁻¹, 离心(1000 r·min⁻¹, 5 min), 弃上清, 用 PBS 洗 2 遍, 加入 70%冰乙醇 1 mL, 吹打均匀, 固定过夜, 第 2 天加 50 μ g·mL⁻¹ PI 染色液, 置 4℃ 避光染 1 h 后流式细胞仪检测细胞周期。

1.7 细胞凋亡检测

取指数生长期细胞制备单细胞悬液, 取 10⁵ 个细胞种植于培养皿中, 分设正常对照组、单纯药物组、单纯照射组和照射+药物组, 培养 8 h 至细胞贴

壁。单纯药物组、照射+药物组中加入 AS1411(cApt)使终浓度为 500 nmol·L⁻¹ 和 1 μ mol·L⁻¹。24 h 后, 单纯照射组、照射+药物组用 X 射线照射细胞, 吸收剂量分别为 0 Gy、4 Gy 和 8 Gy, 照射后 24 h 用胰酶消化细胞, 收集细胞, 制备单细胞悬液, 计数细胞并调整细胞浓度为(2-5) ×10⁵ mL⁻¹, 离心(1000 r·min⁻¹, 5 min), 悬浮细胞, Annexin V-FITC 和 Propidium Iodide 染色, 避光染 30 min 后流式细胞仪检测细胞凋亡。

1.8 统计学处理

实验时设 3 个平行样, 实验重复 3 次。应用 SAS8.0 统计软件进行分析。实验结果用($\bar{x} \pm s$)表示, 重复测量采用方差分析, 组间比较采用 *t* 检验。*p*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AS1411 对 HeLa 细胞 DNA 损伤的影响

图 1 和图 2 分别为使用共聚焦显微镜观察 AS1411 和 cApt 联合 X 射线照射对 HeLa 细胞 DNA 双链断裂情况, 蓝色(DAPI)为细胞核, 红色(γ -H2AX)为双链断裂点。图 3a、图 3b 分别是依据图 1、图 2 统计的平均每个细胞核中 DNA 断裂点数的柱状图。从图 3a 可以看出, 吸收剂量为 0 Gy 时, AS1411 加药组与正常对照组无差别; 吸收剂量为 4 Gy 时, 对照组、500 nmol·L⁻¹/AS1411 组和 1 μ mol·L⁻¹/AS1411 组核内双链断裂斑点数分别为(9.681±2.13)个、(16.137±2.03)个和(21.024±2.25)个; 吸收剂量为 8 Gy 时, 对照组、500 nmol·L⁻¹/AS1411 组和 1 μ mol·L⁻¹/AS1411 组核内双链断裂斑点数分别为(20.789±2.73)、(45.685±3.04)和(61.052±2.68)个; 即 AS1411 能够增加辐射对 HeLa 细胞 DNA 的双链断裂。从图 3b 可以得到, 吸收剂量为 0 Gy 时, cApt 加药组与正常对照组无差别; 吸收剂量为 4 Gy 时, 对照组、500 nmol·L⁻¹/cApt 组和 1 μ mol·L⁻¹/cApt 组核内双链断裂斑点数分别为(9.681±2.13)、(11.011±1.63)和(10.026±1.22)个; 吸收剂量为 8 Gy 时, 对照组、500 nmol·L⁻¹/cApt 组和 1 μ mol·L⁻¹/cApt 组核内双链断裂斑点数分别为(20.789±1.73)、(19.057±1.86)和(21.052±2.16)个; 即在同一照射剂量下, 各组核内双链断裂斑点数相比较无差别。

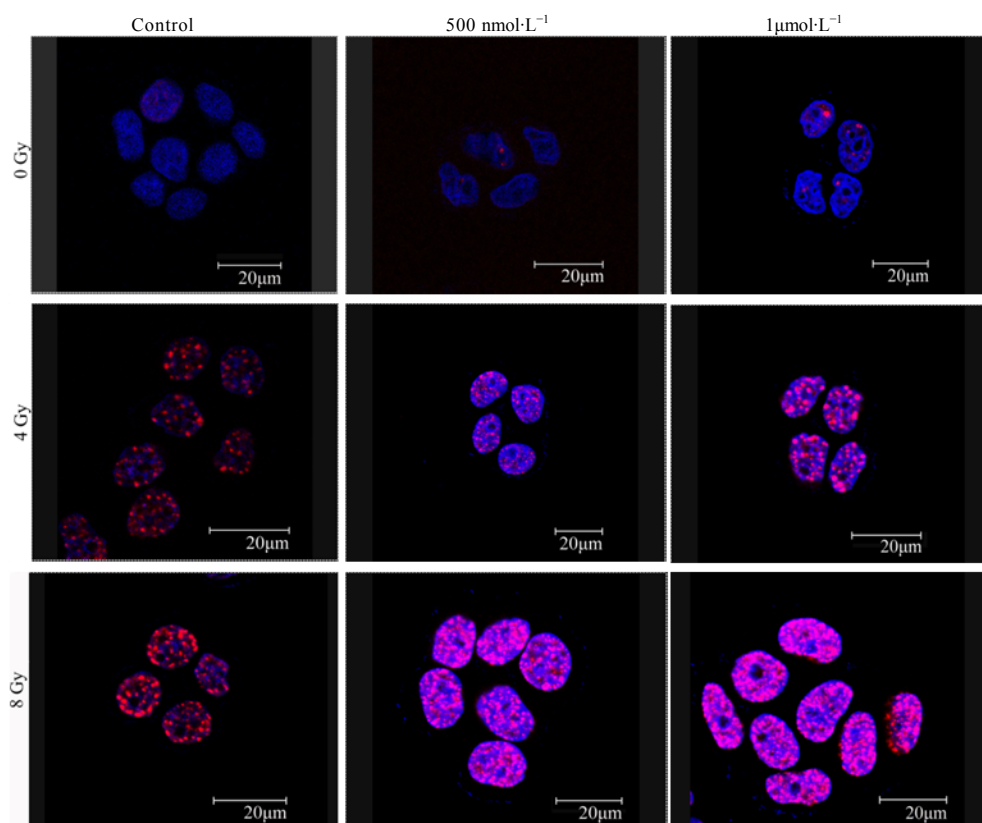


图 1 激光共聚焦显微镜观察 AS1411 联合 X-射线照射对 HeLa 细胞 DNA 双链断裂的影响
Fig.1 Confocal microscopy images of AS1411 combined with X-ray irradiation on HeLa cells DNA double-strand breaks

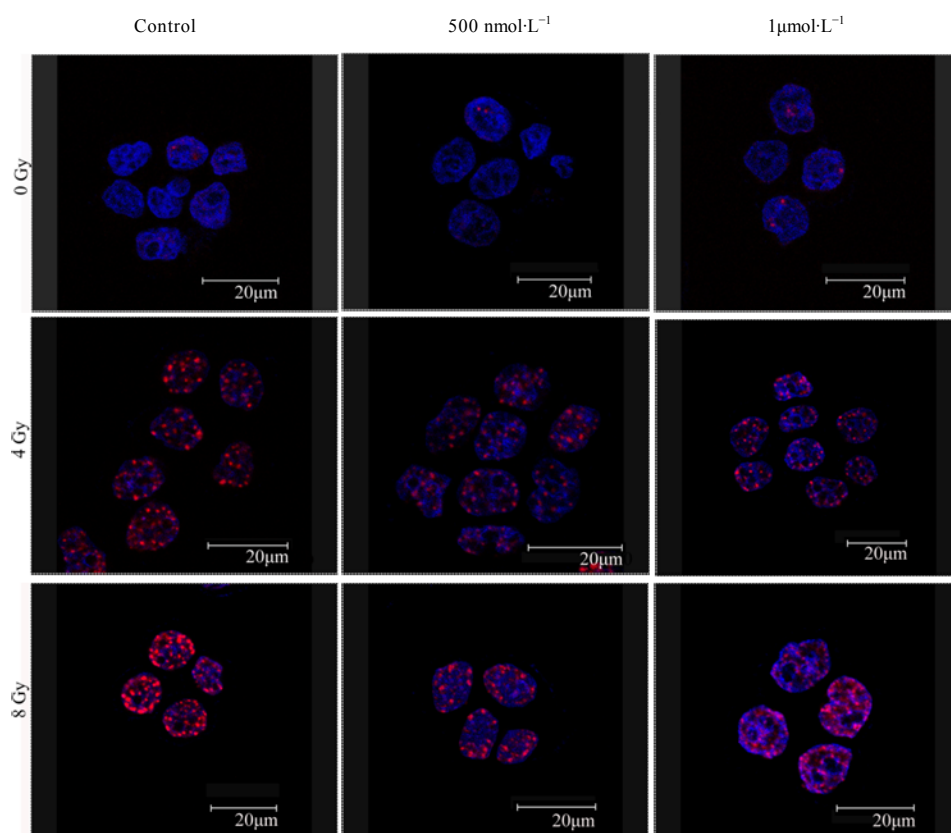


图 2 激光共聚焦显微镜观察 cApt 联合 X-射线照射对 HeLa 细胞 DNA 双链断裂的影响
Fig.2 Confocal microscopy images of cApt combined with X-ray irradiation on HeLa cells DNA double-strand breaks

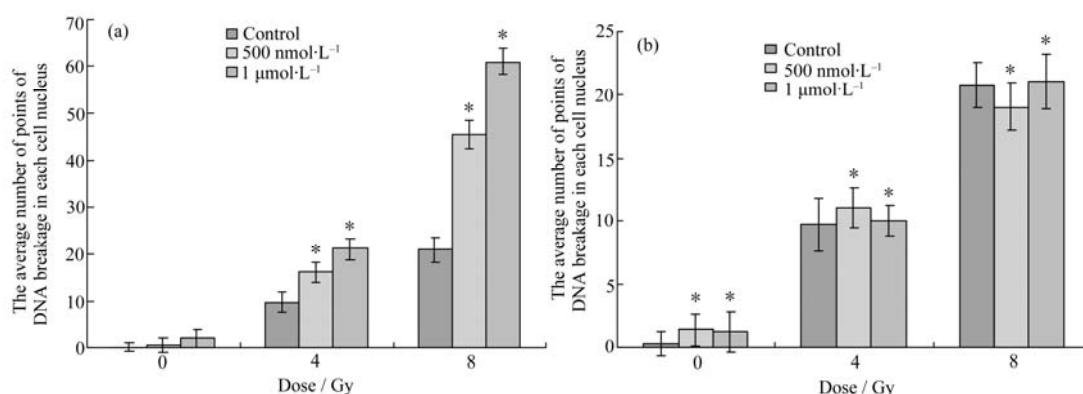


图3 不同浓度 AS1411(a)、cApt (b)联合 X 射线照射下平均每个细胞核中 DNA 断裂点的数目
Fig.3 The average number of DNA breakage points in each cell nucleus treated by AS1411 (a) and cApt (b) of different concentrations combined with X-ray irradiation

*Compared with the corresponding control group with different irradiation dose, $p < 0.05$ (a) and $p > 0.05$ (b)

2.2 AS1411 对 HeLa 细胞周期的影响

表 1 和表 2 分别为流式细胞仪检测 AS1411 和 cApt 对 HeLa 细胞周期分布实验结果。表 1 可看出, 在不接受 X 射线照射条件下, 不同浓度 AS1411 处理后 G0/G1 期、S 期、G2/M 期与正常对照组相比无明显差别; 8 Gy X-射线照射后出现 G2/M 期阻滞,

但 AS1411 预处理并没减少 G2/M 期阻滞, 这表明 AS1411 增加 HeLa 细胞辐射增敏的机理与细胞周期无关。表 2 可看到, 不接受 X 射线照射条件下, 不同浓度 cApt 处理后与正常对照组相比较, 各期细胞周期分布没有发生变化; 8 Gy X 射线照射后出现 G2/M 期阻滞, cApt 处理组与单纯照射组相比无变化, 可得出 cApt 对 HeLa 细胞周期分布没有影响。

表 1 AS1411 不同处理组对 HeLa 细胞周期分布的影响
Table 1 The effect of different treatment groups of AS1411 on Hela cell cycle distribution (% , $\bar{x} \pm s$)

组别/Grouping	样本量/Sample number	G0/G1	S	G2/M
Control	3	48.86±0.25	36.53±1.70	14.61±1.95
500 nmol·L ⁻¹	3	53.45±0.97	35.66±1.49	10.89±1.74
1 μmol·L ⁻¹	3	54.25±0.82	34.69±1.02	11.06±0.87
Irradiation	3	3.15±0.32	6.57±0.34	90.28±0.02 *
Irradiation+500 nmol·L ⁻¹	3	3.82±0.48	9.09±0.30	87.09±0.58 *
Irradiation+1 μmol·L ⁻¹	3	3.96±0.99	9.27±1.59	86.77±2.45 *

注: *与单纯对照组相比, $p < 0.05$ 。

Note: *Compared with the control group, $p < 0.05$.

表 2 cApt 不同处理组对 HeLa 细胞周期分布的影响
Table 2 The effect of different treatment groups of cApt on Hela cell cycle distribution (% , $\bar{x} \pm s$)

组别/Grouping	样本量/Sample number	G0/G1	S	G2/M
Control	3	48.86±0.25	36.53±1.70	14.61±1.95
500nmol·L ⁻¹	3	48.06±3.48	35.75±0.53	16.19±2.93
1μmol·L ⁻¹	3	45.80±0.74	36.66±0.30	17.54±0.58
Irradiation	3	10.19±1.46	11.45±1.17	78.36±2.52 *
Irradiation+500nmol·L ⁻¹	3	7.64±1.25	11.37±0.91	80.99±1.74 *
Irradiation+1μmol·L ⁻¹	3	9.81±1.28	11.75±2.66	78.44±3.67 *

注: *与单纯对照组相比, $p < 0.05$ 。

Note: *Compared with the control group, $p < 0.05$.

2.3 AS1411 对辐射诱导 HeLa 细胞凋亡的影响

表 3、表 4 分别为流式细胞仪检测的 AS1411 和 cApt 联合不同剂量 X 射线照射对 HeLa 细胞凋亡率的实验结果。由表 3 可见,在吸收剂量为 0 Gy 时,随着 AS1411 浓度的增加,HeLa 细胞的凋亡率也逐

渐增高,即单独用药可增加细胞凋亡率;在相同照射剂量下,AS1411 联合 X 射线照射组较单纯照射组的细胞凋亡率增加,且与浓度成正比关系,这表明 AS1411 可增加由辐射所导致的细胞凋亡。由表 4 可见,cApt 对 HeLa 细胞凋亡率没有影响。

表 3 不同浓度 AS1411 对 HeLa 细胞凋亡率的影响
Table 3 The effect of different concentration of AS1411 on Hela cell apoptosis (% , $\bar{x} \pm s$)

吸收剂量 / Gy Absorbed dose	凋亡率/Apoptosis rate		
	0 nmol·L ⁻¹	500 nmol·L ⁻¹	1 μmol·L ⁻¹
0	5.86±0.8	7.71±1.51	8.91±1.04
4	15.44±1.41	19.67±1.90	21.31±1.74
8	35.90±1.92	39.02±1.91	41.99±0.65

表 4 不同浓度 cApt 对 HeLa 细胞凋亡率的影响
Table 4 The effect of different concentration of cApt on Hela cell apoptosis (% , $\bar{x} \pm s$)

吸收剂量 / Gy Absorbed dose	凋亡率/Apoptosis rate		
	0 nmol·L ⁻¹	500 nmol·L ⁻¹	1 μmol·L ⁻¹
0	4.91±1.27	4.99±0.28	5.26±0.41
4	15.37±1.22	14.31±0.27	15.39±2.58
8	34.80±0.40	33.67±1.05	34.05±1.65

3 讨论

辐射增敏剂(Radiosensitizing agents)的研究是肿瘤放射治疗的一个重要研究方向。辐射增敏剂是能够增强生物体放射敏感性的一类物质,通过选择性地杀伤乏氧肿瘤细胞、抑制放射损伤修复、调节细胞周期等来增强肿瘤细胞的放射敏感性,提高肿瘤治愈率,对于临床治疗具有重要意义。

核酸适配体 AS1411 具有多种优越性能:亲和力强、特异性高、制备廉价、高效快速、高稳定性、尺寸小、易于修饰、免疫原性小和渗透性好等。核仁素是 AS1411 与细胞作用的靶点,AS1411 能够通过抑制核仁素的多种功能发挥抗肿瘤作用^[3-4,9-10],如引起抗-凋亡 bcl-2 蛋白表达量降低而促进细胞凋亡,抑制 NF-κB 的活性,阻止 DNA 的复制等。Bates 等^[6]已经研究了 AS1411 对 80 种人类细胞系的抗增殖活性,发现其几乎对所有的肿瘤细胞增殖都有很好地抑制作用,而对正常细胞的毒性作用小。AS1411 具有上述优点,使其可以作为辐射增敏剂比较理想的候选者,本项研究希望进一步证明用 AS1411 抑制核仁素的功能,来提高肿瘤细胞的辐射敏感性。

双链断裂(DSBs)是电离辐射作用后 DNA 最严重的损伤形式,DSBs 修复缺陷导致辐射敏感性的显著提高。DNA 双链断裂后,断裂点附近的组蛋白 H2AX 的 C 末端丝氨酸残基会快速发生磷酸化,形成 γ-H2AX。γ-H2AX 数目可以用来检测 DSBs 的数量^[11]。由于 γ-H2AX 与 DSB 在数量上是 1:1 的关系,检测 γ-H2AX 已成为探测 DSB 数量的金标准^[12]。本实验应用激光共聚焦显微镜观察不同浓度 AS1411 联合 X 射线对 HeLa 细胞 DNA 损伤的影响,结果显示:剂量为 0 Gy 时,AS1411 加药组与正常对照组相比较无差别;剂量为 4 Gy、8 Gy 时,500 nmol·L⁻¹/AS1411 组和 1 μmol·L⁻¹/AS1411 组核内双链断裂斑点数目明显多于单纯照射组;这表明 AS1411 能够增加辐射对细胞 DNA 的双链断裂,即 AS1411 对 HeLa 细胞的辐射增敏机理与其增加 DNA 损伤作用有关。

细胞的辐射敏感性与多种因素有关,比如 DNA 双链断裂修复、细胞周期、细胞凋亡、蛋白激酶 C、表皮生长因子受体、细胞内谷胱甘肽的含量等^[13]。在放射治疗中,肿瘤细胞受到中、高剂量电离辐射照射后引起 DNA 损伤,都会发生细胞周期阻滞现象,细胞周期的阻滞与细胞凋亡、分化密切相关,

细胞通过 G1/S 期检查点和 G2/M 检查点保证细胞的复制^[14]。当 DNA 损伤程度超过细胞的修复能力时, 凋亡相关基因将被激活, 则促使细胞凋亡。本实验中用流式细胞仪检测细胞周期和凋亡的变化, 从细胞周期实验结果可以看出: 在不接受 X 射线照射的条件下, 不同浓度 AS1411 处理后 G0/G1 期、S 期、G2/M 期与单纯对照组相比无明显差别; 8 Gy X 射线照射后出现 G2/M 期阻滞, 但 AS1411 预处理并没有减少 G2/M 期阻滞, 这表明 AS1411 增加 HeLa 细胞辐射敏感性的机理与细胞周期无关。从细胞凋亡实验结果得出, AS1411 提高 HeLa 细胞的凋亡率与药物浓度正相关, 表明 AS1411 能够促进辐射诱导的 HeLa 细胞凋亡, 这与之前的研究结果一致^[4]。本课题组通过克隆形成实验已经证明 AS1411 联合 X 射线可以降低照射后 HeLa 细胞的存活率, 能够提高 HeLa 细胞的放射敏感性^[8], 本研究更进一步证明 AS1411 通过增加辐射对 HeLa 细胞 DNA 的双链断裂、促进辐射诱导的 HeLa 细胞凋亡率的增加来提高其对 HeLa 细胞的辐射增敏作用, 将为宫颈癌的放射治疗提供进一步的理论依据和基础实验依据。但是其确切的增敏机制尚不确定, 还有待于进一步的深入研究。

参考文献

- 1 Dam D H, Lee J H, Sisco P N, *et al.* Direct observation of nanoparticle cancer cell nucleus interactions [J]. *ACS Nano*, 2012, **6**(4): 3318-3326.
- 2 贺欣, 宋娜玲, 孟爱民. 穿梭蛋白核仁素的多种生物学功能 [J]. *医学综述*, 2012, **18**(13): 1961-1964.
HE Xin, SONG Naling, MENG Aimin. Biological functions of shuttling protein-nucleolin [J]. *Medical Recapitulate*, 2012, **18**(13): 1961-1964.
- 3 Bates PJ, Kahlon JB, Thomas SD, *et al.* Antiproliferative activity of G-rich oligonucleotides correlates with protein binding [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999, **274**(37): 26369-26377.
- 4 Soundararajan S, Chen W, Spicer E K, *et al.* The nucleolin targeting aptamer AS1411 destabilizes Bcl-2 messenger RNA in human breast cancer cells [J]. *Cancer research*, 2008, **68**(7): 2358-2365.
- 5 Mongelard F, Bouvet P. AS-1411, a guanosine-rich oligonucleotide aptamer targeting nucleolin for the potential treatment of cancer, including acute myeloid leukemia [J]. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, 2010, **12**(1): 107-114.
- 6 Bates P J, Laber D A, Miller D M, *et al.* Discovery and Development of the G-rich Oligonucleotide AS1411 as a Novel Treatment for Cancer [J]. *Experimental and Molecular Pathology*, 2009, **86**(3): 151-164.
- 7 Xu Z, Joshi N, Agarwal A, *et al.* Knocking down nucleolin expression in gliomas inhibits tumor growth and induces cell cycle arrest [J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2012, **108**(1): 59-67.
- 8 李东梅, 洪承皎, 张保国. AS1411 对宫颈癌 HeLa 细胞放射敏感性的影响 [J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2013, **31**(4): 040207(1-5).
LI Dongmei, HONG Chengjiao, ZHANG Baoguo. Effect of AS1411 on radiosensitivity of uterine cervix cancer HeLa cells [J]. *Journal of Radiation Research and Radiation Processing*, 2013, **31**(4): 040207(5).
- 9 Soundararajan S, Wang L, Sridharan V, *et al.* Plasma membrane nucleolin is a receptor for the anticancer aptamer AS1411 in MV4-11 leukemia cells [J]. *Molecular Pharmacology*, 2009, **76**(5): 984-991.
- 10 Soh K, Kang K, Harrison D, *et al.* Using Human Observations to Gain Biologic Insights and New Treatments; Discovery of a Quadruplex-Forming DNA Aptamer as an Anticancer Agent [J]. *Springer New York*, 2012: 193-202.
- 11 Löbrich M, Shibata A, Beucher A, *et al.* γ -H2AX foci analysis for monitoring DNA double-strand break repair: strengths, limitations and optimization [J]. *Cell Cycle*, 2010, **9**(4): 662-669.
- 12 Fernandez-Capetillo O, Lee A, Nussenzweig M *et al.* H2AX: the histone guardian of the genome [J]. *DNA Repair*, 2004, **8**(9): 959-967.
- 13 Martin N M. DNA repair inhibition and cancer therapy [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 2001, **63**(1-3): 162-170.
- 14 高燕, 林莉萍, 丁健. 细胞周期调控的研究进展 [J]. *生命科学*, 2005, **17**(4): 318-322.
GAO Yan, LIN Liping, DING Jian. A review: cell cycle regulation [J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2005, **17**(4): 318-322.

Study on radiation sensitizing mechanism of AS1411

LI Dongmei HONG Chengjiao ZHANG Baoguo

(School of Radiation Medicine and Public Health, Medical, College of Soochow University, Jiangsu Provincial Key Laboratory of Radiation Medicine and Protection, Suzhou 21512, China)

ABSTRACT The aim is to investigate the effects of AS1411 on radiosensitivity and the relative mechanism on uterine cervical cancer HeLa cells. γ -H2AX immunofluorescence technique was applied to observe the DNA damage of HeLa cells; change in cell cycle and cell apoptosis rate was detected by flow cytometry. The results show that γ -H2AX foci of HeLa cell increase significantly after being pretreated by AS1411; AS1411 pretreatment does not influence the cell cycle arrest caused by radiation, but it does accelerate the apoptosis rate of HeLa cells induced by radiation. By increasing the DNA double-strand breaks and inducing cell apoptosis of the HeLa cells caused by radiation, AS1411 can enhance the radio sensitization of HeLa cells. However, the mechanism of the radiosensitizing effect is uncorrelated with cell cycle.

KEYWORDS Radio-sensitization, AS1411, HeLa cells

CLC R811.5, TL71