doi:10.6043/j.issn.0438-0479.201803021

视黄醇 X 受体小分子配体衍生物对宫颈癌细胞周期及细胞凋亡的影响[1]

张小丽，涂许煌，谢国斌，蒋福全，张晓坤*

（厦门大学药学院，福建 厦门 361102）

摘要:为筛选 RXRα 配体 XS-23 的衍生物中作用于细胞周期的化合物，通过蛋白免疫印迹实验检测细胞周期 G0/G1 期检查点关键负调节因子 p21 Waf1/Cip1（p21）、细胞 M 期周期蛋白 Cyclin B1 的表达水平，从中筛选到两个编号为 05、06 的化合物可导致人宫颈癌 HeLa 细胞 p21 表达上调、Cyclin B1 表达下调。用流式细胞术和 siRNA 干扰技术检测化合物对细胞周期的影响及其 RXRα 依赖性，流式结果显示化合物 05、06 可引起 G0/G1 期细胞比例显著增加，同时 G2/M 期细胞比例显著下降，western blotting 结果显示，化合物 05、06 引起 p21 上调的作用在一定程度上依赖于 RXRα。用 Annexin V-FITC/PI 检测细胞凋亡率，同时检测聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)切割蛋白水平及其 RXRα 依赖性，结果表明，05、06 化合物均能够引起 HeLa 细胞凋亡率显著增加，并导致 PARP 切割且具有一定的 RXRα 依赖性。进而用计算机模拟的方法对化合物与 RXRα 进行分子对接，模拟化合物与 RXRα 可能的结合位点，结果显示化合物 05、06 可能与 RXRα 蛋白的 Helix12、Helix3、Helix4 形成的表面区域结合。综上，筛选出化合物 05、06，可能通过与 RXRα 表面结合，阻滞 HeLa 细胞周期于 G0/G1 期，最终诱导 HeLa 细胞凋亡。

关键词：视黄醇 X 受体；周期阻滞；细胞凋亡；宫颈癌

中图分类号：R 96　　**文献标志码：**A

核受体（Nuclear Receptors, NRs）是广泛分布在真核生物体内的一大类蛋白转录因子超家族[1]。根据其天然配体的不同，核受体主要分为三大类：类固醇激素受体、非类固醇激素受体、孤儿核受体[2]。视黄醇 X 受体（RXR）是非类固醇激素受体家族的一员，属于配体依赖型的转录因子。RXR 在核受体中具有重要而独特的作用，许多其他核受体要与 RXR 形成二聚体来发挥生理功能[3]。RXR 在机体内具有广泛的生物学作用，与配体结合后被激活，识

收稿日期：2018-03-08　　**录用日期：**2018-05-16

基金项目：国家自然科学基金（91429306）

***通信作者：**xkzhang@xmu.edu.cn

厦门大学学报(自然科学版)

别并与 DNA 上特定的应答元件结合，调控靶基因转录，参与调节机体的生长发育、新陈代谢、免疫、细胞增殖、分化等多种生理病理学过程[4]，其表达、定位或功能异常均会导致严重的人类疾病，如生殖系统疾病、糖尿病等代谢性疾病、老年痴呆等神经退行性疾病、肿瘤等等[5]，而 RXR 的小分子配体能够通过调控其功能而治疗疾病[6]。因此，RXR 是药物开发的重要靶点。

生物体内，细胞周期调控是决定细胞命运如增殖、生长、分化等一系列生物学过程的基本机制，细胞周期分为 G0/G1 期、S 期、G2 期、M 期。细胞周期受到许多监管机制的严格调控，有多个基因和蛋白参与，形成复杂的正负反馈调节的分子信号系统，周期蛋白依赖性蛋白激酶（CDKs）及其负调节因子在细胞周期调控中发挥重要作用[7]。肿瘤的发生发展与肿瘤细胞周期的异常调控有关[8]。很多临床常用的抗肿瘤药物如氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、依托泊苷，长春新碱等通过诱导肿瘤细胞周期阻滞进而诱导肿瘤细胞凋亡[9]。靶点药物时代，许多新型靶向抗肿瘤药也是作用于肿瘤细胞增殖周期，通过靶向肿瘤增殖周期的关键蛋白发挥抗肿瘤效应[10,11]。因此，细胞周期阻滞类化合物开发在抗肿瘤药物开发中具有重要意义。

已有研究发现 RXRα 可参与调节细胞周期相关蛋白的表达，进而调控细胞增殖[12]。本实验室前期报道了一种 RXRα 的小分子配体 XS-23，该化合物结合于 RXRα 表面共调节因子结合位点（图 1），通过抑制肿瘤细胞中 tRXRα（RXRα 的 N 端截短片段）/PI3K/Akt 生存通路的激活，诱导多种肿瘤细胞凋亡 [13]。为进一步开发 XS-23，本实验室对 XS-23 进行结构改造和优化，合成了一系列衍生物，初期检测衍生物的生物活性时发现部分衍生物能够明显影响细胞周期，这可能是 RXRα 新的作用机制。为进一步筛选作用于细胞周期的 XS-23 衍生物，本研究以人宫颈癌细胞系 HeLa 为模型，对部分衍生物（图 2）进行细胞周期活性筛选，希望能从中筛选出作用于细胞周期，进而诱导 HeLa 细胞凋亡的化合物。

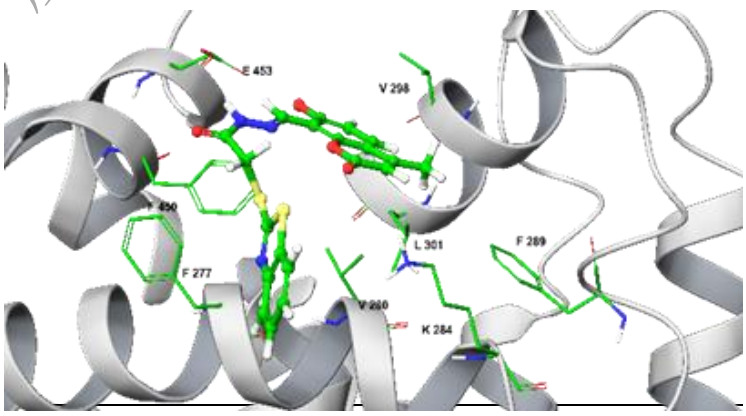

图 1 XS-23 与 RXRα 结合模式的分子对接图

Fig. 1 Proposed binding mode of XS-23 with RXRα by molecular docking

厦门大学学报(自然科学版)

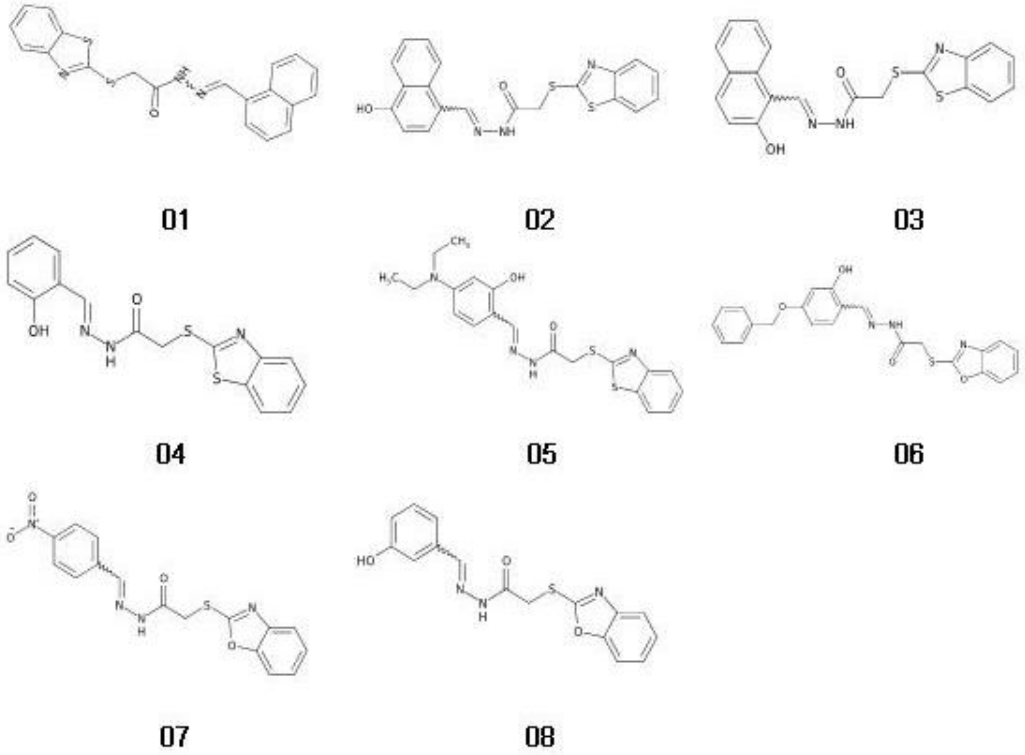

图 2 化合物 XS-23 衍生物的结构

Fig. 2 Chemical structures of the derivatives of XS-23

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株

人宫颈癌细胞系 HeLa，来源于 ATCC(American type culture collection)。

1.1.2 药品与试剂

供筛选的化合物（纯度：>98%）为厦门大学药学院药物化学实验室合成提供；ARP(poly ADP-ribose polymerase)(货号：#9542)、Cyclin B1(D5C10)（货号:#12231s）、p21 Waf1/Cip1 (12D1)（货号:#2947）抗体购自 CST 公司；β-actin 抗体购自 Sigma 公司；偶联辣根过氧化物酶的山羊抗鼠、山羊抗兔二抗购自 Millipore 公司；脂质体 2000 购自 Thermo 公司；MEM/EBSS 培养基、胎牛血清购自 GIBCO 公司；含 100 U /ml 链霉素和青霉素的双抗购自 Hyclone 公司； ECL 购自 APGBIO 公司；BCA 蛋白分析试剂盒购自 Pierce 公司；FITC Annexin V 凋亡检测试剂盒（货号：556547）购自 BD Biosciences 公司。

1.1.3 仪器设备

CO_2 细胞培养箱，型号：3111，购自 Thermo 公司；低温离心机，型号：5424，常温离

厦门大学学报(自然

心机，型号：5424R，均购自 Beckman 公司；Multiskan FC 型酶标仪购自 Thermo 公司；干式恒温器，型号：MK2000-2，购自杭州奥盛仪器有限公司；PowerPac200 电泳仪购自 BIORAD 公司；流式细胞仪，型号：A00-1-1102，购自 Beckman Coulter 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

人宫颈癌 HeLa 细胞用含 10%胎牛血清，含 100 U/L 链霉素和青霉素的 MEM/EBSS 培养基于 37 ℃、5%（体积分数）CO_2 培养箱中培养，取对数生长期的细胞进行实验。

1.2.2 细胞转染 siRNA

细胞密度达 70%左右时，转染前用不含血清、不含双抗的新鲜培养基为细胞换液，在 2 mL 离心管中，分别用适量的无血清培养基稀释双链 siRNA、siControl（20 μmol/L）和脂质体 2000（干扰和脂质体 2000 的体积比为 2:1），5 min 后，混合干扰 RNA 和脂质体溶液，室温放置 20 min，使干扰 RNA-脂质体复合物形成，混匀后，逐滴加入细胞培养液，4 h 后更换新鲜的完全培养基，干扰 48~72 h 后收样。

1.2.3 蛋白免疫印迹（Western blotting）分析

化合物处理后收集的细胞用 PBS 洗两次，细胞培养板置于冰上，加蛋白裂解液（50 mmol/L Tris-HCl(pH 7.4)、150 mmol/L NaCl、5 mmol/L EDTA、1%（体积分数）NP-40、0.005 g/mL 脱氧胆酸钠、0.001 g/mL SDS，含蛋白酶抑制剂混合物和磷酸化酶抑制剂），刮细胞于 1.5 mL 离心管中，冰上裂解 30 min；12000 r/min、 4 ℃，离心 10 min，取上清；酶标仪 560 nm 测定蛋白浓度后，吸取上清加入 5×SDS loading buffer，之后放置于干式恒温器中，100 ℃煮 5 min，常温 10000r/min 离心 30s 即可上样或置于-20 ℃冻存备用。用 12%（分离 PARP 及其切割蛋白用 8%）的 SDS 变性聚丙烯酰胺凝胶进行电泳分离蛋白，90 V 转膜 1.5 h；用 TBST（10 mmol/L Tris–HCl(pH 8.0)，150 mmol/L NaCl，0.05%（体积分数）Tween 20）配制质量分数为 5%的脱脂牛奶，封闭 1 h；一抗（1:1000 稀释）4 ℃孵育过夜（至少大于 8 h），TBST 洗 3 次，每次 10 min；二抗室温孵育 1 h，TBST 洗 3 次，每次 10 min；加发光底物 ECL 液，暗室中胶片曝光显色。

1.2.4 细胞周期分析

胰酶消化收集细胞，2000 r/min 离心 3 min，弃去培养液；PBS 洗 2 次，2000 r/min 离心 3 min，弃去 PBS，加入 70%冷乙醇 4 ℃固定过夜；离心去掉固定液，PBS 洗涤一次，2000 r/min 离心 5 min，弃去 PBS，加入 400~500 μL DAPI 染色液（1 μg/mL），常温染色 10 min；

厦门大学学报(自然科学版)

200 目以上的筛网过滤，转至流式检测管，用流式细胞仪 PB450 通道收集细胞检测细胞周期。

1.2.5 Annexin V-FITC/PI 检测细胞凋亡率

胰酶消化收集细胞，4 ℃，2000 r/min 离心 3 min，弃去培养液；预冷的 PBS 洗 2 次，2000 r/min 离心 3 min，弃去 PBS，用 1×Binding Buffer 500 μL 重悬细胞，加入 5 μL Annexin V-FITC，混匀，室温（25 ℃）避光孵育 10 min，再加 5 μL PI，混匀，室温避光孵育 5 min，流式细胞仪检测（1 h 内完成检测）。

1.2.6 统计学分析

使用 SPSS 23.0 软件进行统计分析，计量数据以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两两比较采用 *t* 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 化合物活性筛选

初步筛选化合物 XS-23 衍生物（01、02、03、04、05、06、07、08）的活性。10 μmol · L 化合物分别处理细胞 6 h，通过蛋白免疫印迹实验检测细胞周期蛋白 p21 Waf1/Cip1（细胞周期 G1 期检验点蛋白、周期蛋白依靠性激酶（CDKs）抑制蛋白）和 Cyclin B1（细胞 M 期周期蛋白），分析化合物对 HeLa 细胞周期的影响。结果显示，化合物 05 和 06 可以显著地引起蛋白 p21 表达上调和 Cyclin B1 表达下调，而其余化合物无明显影响（图 3），说明化合物 05 和 06 可能具有阻滞肿瘤细胞周期的活性。

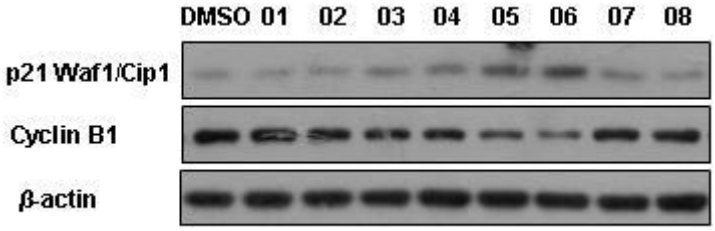

图 3 衍生物初步筛选

Fig. 3 Preliminary screening of compounds

2.2 化合物 05 和 06 导致人宫颈癌 HeLa 细胞周期阻滞于 G0/G1 期

为了进一步检测化合物 05、06 对 HeLa 细胞周期的影响，采用流式细胞术检测细胞周期的变化。结果显示，与对照比较，化合物 05、06（10 μmol · L，6 h）处理后 HeLa 细胞

河南大学学报(自然科学版)

的 G0/G1 期比例明显上升，同时 G2/M 期细胞比例均发生下降（$P<0.05$）（图 4，表 1），说明化合物 05、06 可以造成 HeLa 细胞周期阻滞于 G0/G1 期，且效果明显。

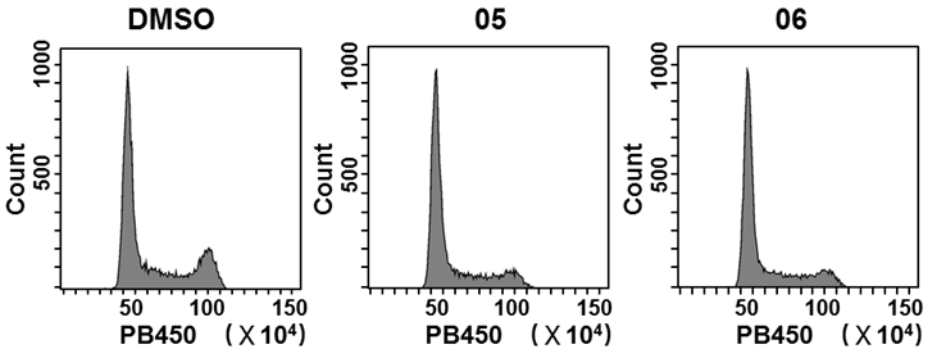

图 4 化合物 05、06 导致 HeLa 细胞周期阻滞在 G0/G1 期

Fig. 4 Cell cycle arresting effect in the G0 / G1 phase of HeLa cells by compounds 05 and 06

表 1 化合物 05、06 使 HeLa 细胞 G0/G1 期细胞比例增加

Tab. 1 05 and 06 increase the proportion of cells in G0/G1 phase in HeLa cell

%

处理	G0/G1	S	G2/M
DMSO	69.37±0.45	8.33±0.14	22.04±0.46
05	82.69±0.32*	7.89±0.49	9.30±0.46*
06	81.02±0.80*	8.19±0.48	10.38±0.32*

注：*$P<0.05$，与对照组比较，下同。

2.3 化合物 05、06 的周期阻滞作用具有一定的 RXRα 依赖性

如图 5 所示：化合物 05、06 作用于 HeLa 细胞后，蛋白免疫印迹检测结果显示 p21 表达显著上调（$P<0.05$）；而用 SiRNA 干扰技术瞬时干扰 RXRα 的表达后，化合物 05、06 引起 p21 表达水平上调的作用减弱，与对照（DMSO）相比无显著差异（（$P>0.05$），说明化合物 05、06 的周期阻滞作用在一定程度上依赖于 RXRα。

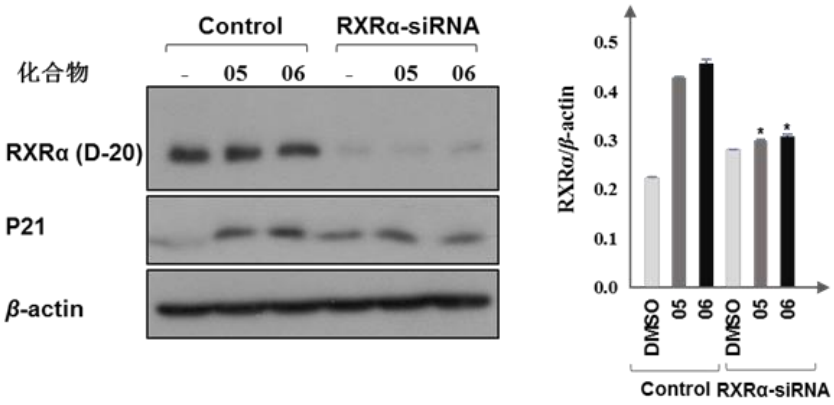

图 5 化合物 05、06 的细胞周期阻滞作用对 RXRα 的依赖性

Fig. 5 RXRα-dependent cell cycle arresting effect of 05 and 06

2.4 化合物 05、06 诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡

为了进一步探讨化合物 05、06 是否具有诱导 HeLa 细胞凋亡的作用，应用 Annexin V-FITC/PI 检测凋亡细胞，并应用蛋白免疫印迹检测 PARP 蛋白切割情况（PARP 切割蛋白出现，表示细胞开始凋亡）。不同浓度的化合物（10 和 20 μmol · L^{-1}）作用 HeLa 细胞 24 h 后，流式细胞仪检测结果显示：化合物 05、06 均可导致 HeLa 细胞凋亡，且随化合物浓度增加，凋亡细胞数目逐渐升高（图 6）；10 μmol · L-1 化合物 05、20 μmol · L-1 化合物 05、10 μmol · L-1 化合物 06 和 20 μmol · L-1 化合物 06 处理下，细胞凋亡率依次为（16.59±1.84）%，（21.20±2.06）%，（13.31±0.89）%和（16.73±0.69）%，与对照（DMSO）组（3.15±0.31）% 相比均有显著性差异（$P<0.05$）。蛋白免疫印迹检测结果显示，化合物 05、06 均可造成 HeLa 细胞中 PARP 蛋白切割，且切割效率存在浓度依赖性（图 7）。上述结果说明化合物 05、06 具有诱导 HeLa 细胞凋亡的作用。

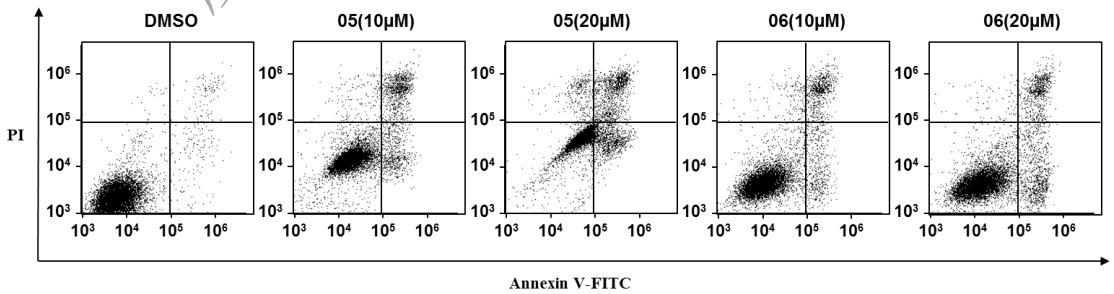

图 6 Annexin V-FITC/PI 检测凋亡细胞

Fig. 6 The detection of apoptosis by Annexin V-FITC/PI

厦门大学学报(自然科学版)

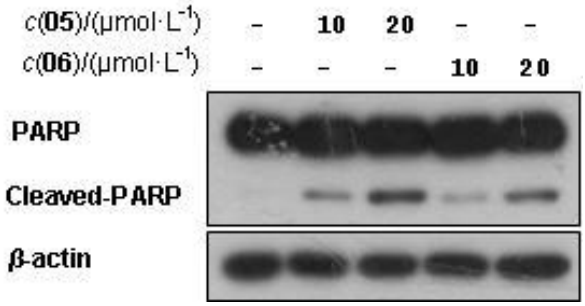

图 7 Western blotting 检测 PARP 切割蛋白

Fig. 7 The detection of cleaved-PARP by western blotting

2.5 化合物 05、06 诱导 HeLa 细胞凋亡的作用具有一定的 RXRα 依赖性

化合物 05、06 作为 RXRα 小分子配体的衍生物，两者诱导 HeLa 细胞凋亡的作用可能依赖于 RXRα。siRNA 瞬时干扰实验结果显示，与对照相比，干扰 RXRα 后，化合物 05、06 引起的 PARP 切割蛋白水平均有所下降（图 8），说明化合物 05、06 诱导 HeLa 细胞凋亡的作用在一定程度上依赖于 RXRα。

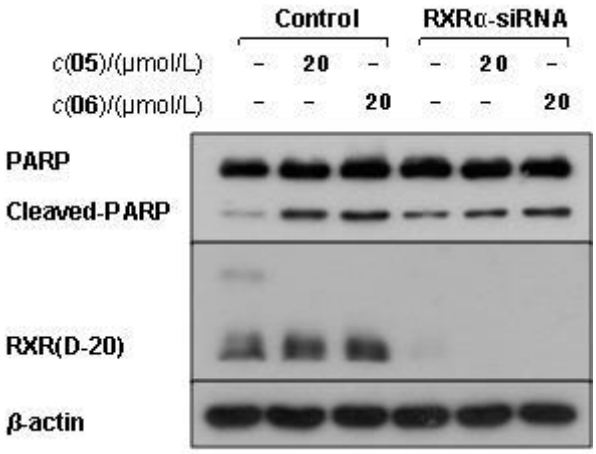

图 8 化合物 05、06 诱导 HeLa 细胞凋亡的作用具有一定的 RXRα 依赖性

Fig. 8 RXRα mediates the apoptosis effect of compounds 05 and 06 partially

2.6 计算机模拟化合物 05、06 与 RXRα 可能的结合位点

XS-23 结合于 RXRα 表面共调节因子结合位点，而非传统配体所结合的配体结合口袋（Ligand binding pocket, LBP），其中位于 RXRα 配体结合区域表面的 V298 位点对 XS-23 的结合至关重要。为验证化合物 05、06 是否具有与 XS-23 相似的 RXRα 结合模式，用计算机模拟的方法，使用 Glide docking package 对化合物与 RXRα 结构（PDB：3FUG）进行分子对接。结果显示，化合物 05、06 均可能与 RXRα 蛋白的 Helix12、Helix3、 Helix4 形成的表面区域结合，其中，位点 Glu453、Val298 对两个化合物与 RXRα 的结合均至关重要，另

外，Leu301 对化合物 05 与 RXRα 的结合也很重要（图 9）。结果说明，05、06 可能具有与 XS-23 相似的 RXRα 结合模式，但具体的结合位点可能存在差异。

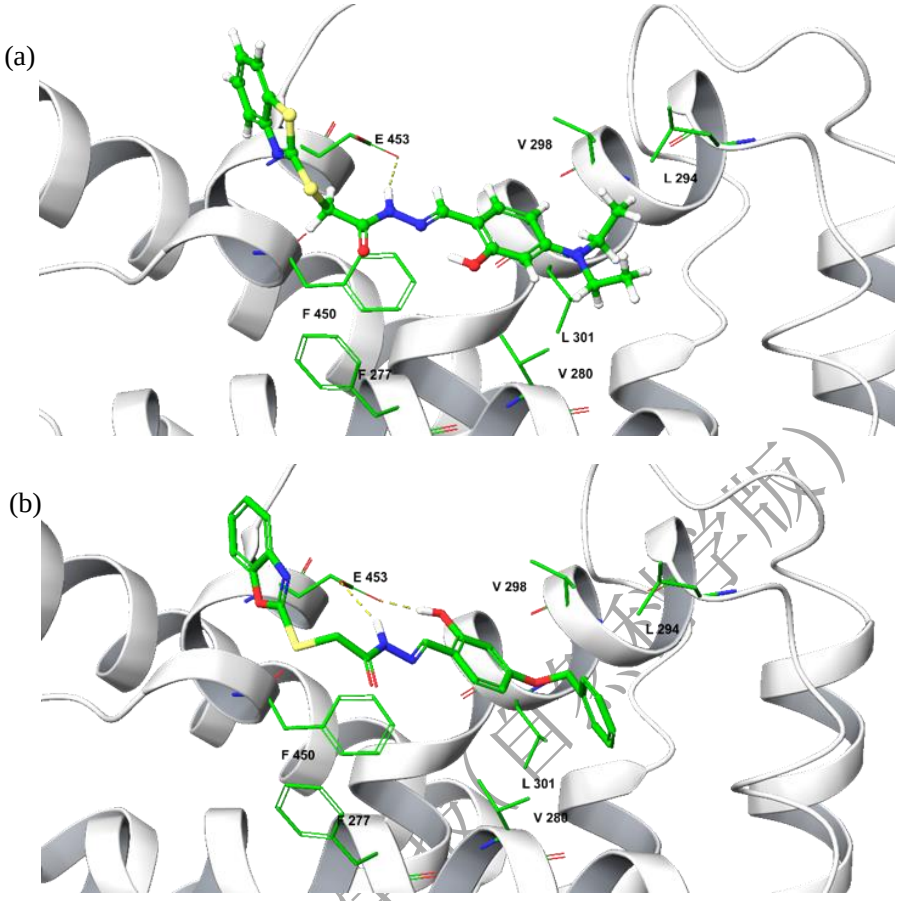

图 9 计算机模拟化合物 05 (a)、06 (b)与 RXRα 表面的结合位点

Fig. 9 Compound 05 (a), 06 (b) binding site to RXRα Surface by modeling

3 讨论

宫颈癌是威胁女性健康最为常见的恶性肿瘤之一。在我国，宫颈癌的发病率位居女性恶性肿瘤第 2 位，是 15 岁到 44 岁女性中第三大高发癌症[14]。宫颈癌也是世界范围内的女性高发恶性肿瘤，死亡率在所有癌症中居第四位[15]。目前，治疗宫颈癌的主要手段是手术和放疗。化学药物主要使用顺铂，联合放疗用于晚期宫颈癌的治疗，但多伴有较大的毒副作用，临床上尚缺乏其他安全有效的治疗宫颈癌的化学药物[16]。因此，研发治疗宫颈癌的安全有效的新型药物是近些年来国内外科研机构和制药企业重点关注的领域之一。

抗肿瘤药物开发的指导思想之一是直接杀伤癌细胞或是抑制肿瘤细胞的生长，而细胞增殖周期与细胞的生长直接相关。p21 是 Cip 家族的一员，属于抑癌基因 p53 的下游 CDKs 的负调节因子，与 CDK 复合物结合抑制 CDK 复合物的功能，阻滞细胞周期，也是细胞 G0/G1 期检验点的关键负调控因子[17]。有研究显示 p21 可通过 p53 非依赖途径发挥作用，而 RXRα

厦门大学学报(自然科学版)

参与调控 p21 的表达[18]。在本研究对 RXRα 的小分子配体 XS-23 衍生物的筛选中发现，化合物 05、06 能够上调 HeLa 细胞 p21 的表达，阻滞 HeLa 细胞周期于 G0/G1 期，最终诱导 HeLa 细胞凋亡，且具有一定的 RXRα 依赖性。实验结果初步显示 05、06 化合物可能通过靶向 RXRα 调控 p21 的功能进而影响细胞周期。此外，分子对接模拟 05、06 化合物与 RXRα 的结合可看出 05、06 可能具有与 XS-23 相似的 RXRα 结合模式，即与 RXRα 表面结合，但具体的结合位点可能不同，该猜想还需进一步的实验证实。

近年来，靶点药物开发成为各国药企开发创新药物的重点。靶向细胞周期调节蛋白，选择性地阻断肿瘤细胞增殖周期是近年来靶向抗肿瘤药开发的热点之一[19]。精准医疗时代，肿瘤的新药研发也取得了重大进展与突破，由传统的大量化合物的盲目筛选转为基于潜在有效成分或化学基团的细胞分子筛选，首先筛选找到有活性的化合物，再有针对性的进行进一步的优化，缩短了筛选周期。本研究在已发现的能够诱导肿瘤细胞凋亡的 RXRα 小分子配体 XS-23 的基础上基于结构多样性对其结构进行改造和优化，发现能够阻滞细胞周期诱导 HeLa 细胞凋亡的衍生物，为该类周期阻滞类化合物的进一步优化提供参考依据，也为进一步研究 RXRα 在细胞周期中的功能，开发新型靶点抗肿瘤药物提供方向和思路。

厦门大学学报(自然科学版)

参考文献：

[1] MANGELSDORF D J, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade[J]. Cell, 1995, 83(6): 835-839.

[2] Nuclear Receptors Nomenclature Committee. A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily[J]. Cell, 1999, 97(2): 161-163.

[3] EVANS R M, MANGELSDORF D J. Nuclear receptors, RXR, and the big bang[J]. Cell, 2014, 157(1): 255-266.

[4] DE LUCA L M. Retinoids and their receptors in differentiation, embryogenesis, and neoplasia[J]. The FASEB Journal, 1991, 5(14): 2924-2933.

[5] EVANS R M. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily[J]. Science, 1988, 240(4854): 889-895.

[6] QUERFELD C, NAGELLI L V, ROSEN S T, et al. Bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma[J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2006, 7(7): 907-915.

[7] GALI-MUHTASIB H, BAKKAR N. Modulating cell cycle: current applications and prospects for future drug development[J]. Current Cancer Drug Targets, 2002, 2(4): 309-336.

[8] OTTO T, SICINSKI P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy[J]. Nature Reviews Cancer,

2017, 17(2): 93.

[9] 詹启敏, 陈杰. 细胞周期与肿瘤转化医学[J]. 中国肿瘤临床,2014,41(01):1-7.

[10] ROSKOSKI R. Cyclin-dependent protein kinase inhibitors including palbociclib as anticancer drugs[J]. Pharmacological Research, 2016, 107: 249-275.

[11] YU X, VAZQUEZ A, LEVINE A J, et al. Allele-specific p53 mutant reactivation[J]. Cancer Cell, 2012, 21(5) : 614- 625.

[12] LIU H X, LY I, HU Y, et al. Retinoic acid regulates cell cycle genes and accelerates normal mouse liver regeneration[J]. Biochemical Pharmacology, 2014, 91(2): 256-265.

[13] CHEN F, LIU J, HUANG M, et al. Identification of a new RXRα antagonist targeting the coregulator-binding site[J]. ACS Medicinal Chemistry Letters, 2014, 5 (7): 736-741.

[14] 李恒, 李韬. 2012 年—2016 年某院恶性肿瘤住院患者流行病学分析[J]. 中国病案, 2017, 18(10) : 89-92.

[15] GINSBURG O, BRAY F, COLEMAN M P, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health [J]. The Lancet, 2017, 389(10071) : 847-860.

[16] 龙行涛, 周琦. 局部晚期宫颈癌治疗现状与进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(11) : 1206-1209.

[17] EKHOLM S V, REED S I. Regulation of G1 cyclin-dependent kinases in the mammalian cell cycle[J]. Current Opinion in Cell Biology, 2000, 12(6): 676-684.

[18] TANAKA T, SUH K S, LO A M, et al. p21WAF1/CIP1 is a common transcriptional target of retinoid receptors pleiotropic regulatory mechanism through retinoic acid receptor (RAR)/retinoid X receptor (RXR) heterodimer and RXR/RXR homodimer[J]. Journal of Biological Chemistry, 2007, 282(41): 29987-29997.

[19] MILLS C C, KOLB E A, SAMPSON V B. Development of Chemotherapy with Cell-Cycle Inhibitors for Adult and Pediatric Cancer Therapy[J]. Cancer Research, 2018, 78(2): 320-325.

厦门大学学报(自然科学版)

Derivatives Bioactivity on Cell Cycle and Apoptosis in Cervical Cancer Cells of Small-molecule Ligand Targeting Retinoid X Receptor

ZHANG Xiaoli，TU Xuhuang，XIE Guobin，JIANG Fuquan，

ZHANG Xiaokun*

(School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: To screen compounds functioning on cell cycles from the derivatives of XS-23 targeting retinoid X receptor (RXRα), we detected the expression of p21 Waf1 / Cip1 (p21), a key negative regulator of G0/G1 phase of cell cycle and Cyclin B1 and highly expressed in the M phase, using western blotting, and screened two compounds with the number 05 and 06, which resulted in up-regulation of p21 expression and down-regulation of Cyclin B1 expression in cervical HeLa cells. Then, flow cytometry and siRNA interference techniques were used to detect the effect and RXRα dependence of the compounds on cell cycles in HeLa cell. The results showed that compounds 05 and 06 could make the proportion of cells significantly increase in G0/G1 phase, but decrease in the G2/M phase. The effect of up-regulating p21decreased after interference with RXRα. Apoptosis rate was detected using Annexin V-FITC/PI, and poly ADP ribose polymerase (PARP) cleavage protein level and its RXRα-dependence were detected with western blotting. The results showed that both 05 and 06 caused a significant increase in apoptosis rate in HeLa cells, and lead to PARP cleavage and somewhat RXRα-dependence. At last, the Glide docking package was used to dock the possible binding sites of the compounds with RXRα. The results showed that compounds 05 and 06 could bind to the small molecule binding region formed by Helix12, Helix3, and Helix4 on the surface of RXRα. In summary, compounds 05 and 06 might bind to the surface of RXRα, and subsequently block HeLa cell cycle in G0/G1 phase and ultimately induce apoptosis of HeLa cell.

Key words: retinoid X receptor; cell cycle arrest; cell apoptosis; cervical cancer

厦门大学学报(自然科学版)