

Tetrandrine Inhibits Cell Proliferation and Induces Apoptosis of Human Hepatocarcinoma through Influencing the Function of Cell Membrane

Yubin JI^{1,2}, Chi WEI¹, Jiaxin HE², Guosong XIN^{1,2*} & Miao YU¹

¹ Centre of Research and Development on Life Sciences and Environmental Sciences, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

² Engineering Research Centre of Natural Anticancer Drugs, Ministry of Education, Harbin 150076, China

SUMMARY. The purpose of the study covered in this paper was to probe into the inhibitory effect of tetrandrine on HepG-2 hepatocellular carcinoma cells by destroying tumor cell membrane function. The CCK-8 results indicated that tetrandrine caused significant reduction on the proliferation of HepG-2 cells. While observed with fluorescent microscopy and inverted microscopy, morphological alterations caused by apoptosis were identified subsequent to tetrandrine administration. Compared with control group, the tetrandrine treatment group had significantly elevated apoptosis rate, according to flow cytometry. In addition, changes of membrane functional components (protein, cholesterol, and sialic acid) were detected. Cell membrane fluidity was measured by fluorescence polarization. Blocking degree of HepG-2 cells membrane was measured by chromameter. Results showed that tetrandrine could reduce the functional components of tumor cell membranes and decrease the fluidity and blocking degree of HepG-2 cell membrane. Meanwhile, tetrandrine could decrease the activities of Na⁺/K⁺-ATPase and Ca²⁺/Mg²⁺-ATPase was also observed by ATPase activity assay. Tetrandrine significantly down-regulated GLUT-1 and LAT-1 levels and compared with control group, according to western blot assay findings. In conclusion, tetrandrine can reduce the fluidity and blocking degree of cell membrane by reducing the content of total protein, cholesterol and sialic acid content of HepG-2 cells. Moreover, it can destroy the homeostasis of tumor cell internal environment, reduce the supply of cell nutrients by reducing the activity of ion transporters, down-regulating the expression of glucose and amino acid transporter, and ultimately all the above facilitate the trigger of apoptosis of malignant HepG-2 cells.

RESUMEN. El propósito del estudio cubierto en este documento fue investigar el efecto inhibitorio de la tetrandrina en las células de carcinoma hepatocelular HepG-2 destruyendo la función de la membrana de las células tumorales. Los resultados de CCK-8 indicaron que la tetrandrina causó una reducción significativa en la proliferación de las células HepG-2. Mediante microscopía fluorescente y microscopía invertida se identificaron alteraciones morfológicas causadas por apoptosis después de la administración de tetrandrina. En comparación con el grupo control, el grupo de tratamiento con tetrandrina tuvo una tasa de apoptosis significativamente elevada, según la citometría de flujo. Además, se detectaron cambios en los componentes funcionales de la membrana (proteínas, colesterol y ácido siálico). La fluidez de la membrana celular se midió por polarización de fluorescencia. El grado de bloqueo de la membrana de las células HepG-2 se midió por cromómetro. Los resultados mostraron que la tetrandrina podría reducir los componentes funcionales de las membranas celulares tumorales y disminuir la fluidez y el grado de bloqueo de la membrana celular HepG-2. Mientras tanto, también se observó mediante el ensayo de actividad de ATPasa que la tetrandrina podría disminuir las actividades de Na⁺/K⁺-ATPasa y Ca²⁺/Mg²⁺-ATPasa. La tetrandrina redujo significativamente los niveles de GLUT-1 y LAT-1 y se comparó con el grupo control, según los resultados del ensayo de transferencia Western. En conclusión, la tetrandrina puede reducir la fluidez y el grado de bloqueo de la membrana celular al reducir el contenido de proteínas totales, colesterol y ácido siálico de las células HepG-2. Además, puede destruir la homeostasis del entorno interno de las células tumorales, reducir el suministro de nutrientes celulares al reducir la actividad de los transportadores de iones, regular a la baja la expresión del transportador de glucosa y aminoácidos y, en última instancia, todo lo anterior facilita el desencadenante de la apoptosis de células malignas HepG-2.

KEY WORDS: Tetrandrine; Apoptosis; Tumor cell membrane; Membrane protein; Ion channel.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: w1033621701@163.com