

บทคัดย่อ

(ภาษาไทย)

การวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาผลของสารกระตุ้น LXR α ต่อการควบคุมการทำงานของตัวขนส่งโซเดียมชนิด ENaC ในเซลล์เยื่อของหลอดไตรวมชนิด M1 ที่แยกจากหนูไมค์ กระตุ้นเซลล์ M1 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ด้วยสารกระตุ้น LXR α TO901317 หรือ GW3965 (exogenous ligand) หรือ 22R-hydroxycholesterol ซึ่งเป็นสารกระตุ้น LXR α ที่พบในร่างกาย (endogenous ligand) มีผลลดการขนส่งโซเดียมจากการทำงานของ ENaC การลดการทำงานของ ENaC มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความต้านทานระหว่างชั้นของเซลล์เยื่อ (transepithelial resistance) ซึ่งเป็นค่าที่บอกถึงการขนส่งสารระหว่างชั้นของเซลล์เยื่อ การลดการขนส่งโซเดียมไม่ได้เกิดจากการลดการทำงานของตัวขนส่งโซเดียมที่ด้าน basolateral ของเมมเบรน แต่อาจมีผลจากการลดการทำงานของ ENaC โดยตรงโดยลดการแสดงออกของ mRNA ของ ENaC ทั้งสามชนิดคือ ENaC α ENaC β และ ENaC γ นอกจากนี้การกระตุ้นการทำงานของ LXR α โดยสาร GW3965 มีผลยับยั้งการทำงานของฮอร์โมนอัลโดสเตอโรนในการกระตุ้นการขนส่งโซเดียมเข้าเซลล์ การศึกษาในเซลล์ primary culture ของเซลล์เยื่อหลอดไตรวมพบว่าการกระตุ้นเซลล์ด้วยสาร TO901317 หรือ GW3965 มีผลลดการทำงานของ ENaC ในการขนส่งโซเดียมเข้าเซลล์คล้ายกับข้อมูลที่ได้จากเซลล์ M1 นอกจากนี้ยังพบว่าหนูที่ได้รับสาร TO901317 เป็นเวลา 7 วันเพิ่มการขับโซเดียมทางปัสสาวะมากกว่ากลุ่มควบคุม ผลการวิจัยนี้เป็นข้อมูลแรก que แสดงถึงผลของการกระตุ้นการทำงานของ LXR α สามารถปรับเปลี่ยนการทำงานของ ENaC ในการขนส่งโซเดียมในเซลล์เยื่อของหลอดไตรวม ข้อมูลที่ได้บ่งบอกว่า LXR α อาจเป็นเป้าหมายใหม่ในการรักษาโรคที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของการทำงานของ ENaC เช่นโรคความดันโลหิตสูง

คำสำคัญ นิวเคลียร์รีเซพเตอร์ ๓ การควบคุมการทำงาน โรคความดันโลหิตสูง

(ภาษาอังกฤษ)

The present study investigated the effects of LXR-activating ligands on modulation of epithelial sodium channel (ENaC)-mediated sodium transport in collecting duct cells. Exposure of the M1 cells to synthetic LXR agonists, TO901317 and GW3965, or the natural ligand, 22R-hydroxycholesterol for 24 h decreased amiloride-sensitive sodium transport, corresponding with an increase of transepithelial resistance. The inhibition of amiloride-sensitive sodium transport after incubation with TO901317 or GW3965 was not mediated by a reduction of Na^+/K^+ ATPase-mediated basolateral sodium transport. On the other hand, TO901317 and GW3965 decreased mRNA abundance of all subunits of ENaC and decreased protein expression of ENaC β and ENaC γ . Preincubation the monolayer with GW3965 attenuated aldosterone-induced stimulation sodium transport. In primary cultures of collecting duct cells TO901317 and GW3965 similarly inhibited ENaC transport function as in M1 cells. Moreover, the natriuresis effect was observed in mice-treated with TO901317 (50 mg/KgBW/day) for 7 days. This is the first evidence showing LXR-activating ligands modulate ENaC-mediated sodium transport in collecting duct cells. These results suggest that LXRs may represent a novel therapeutic target for treatment of conditions with dysregulation of ENaC such as hypertension.

Keyword: nuclear receptors, kidney, regulation, hypertension