

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG4580004

โครงการ: การปฏิสัมพันธ์ของพอสทาغلนดินกับตัวขนส่งถ่ายออร์แกนิกแอนไอออน 1

ที่ท่อไตของหนูขาว

นักวิจัย: ผศ. ดร. สุรวัฒน์ จริยาวัฒน์

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address: scsjr@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 1 กรกฎาคม 2545 – 30 มิถุนายน 2546

การกำจัดการเป็นหน้าที่ที่สำคัญอันหนึ่งของไต มีรายงานว่าพอสทาغلนดินจะถูกกำจัดทิ้งที่ไต เนื่องจากลักษณะโครงสร้างของพอสทาغلนดินเป็น organic acid ดังนั้นการขับทิ้งของพอสทาغلนดินจะถูกขับออกโดยใช้โปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบ (organic anion transporter, OAT) จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า พอสทาغلนดิน อีทู (PGE₂) ถูกขนส่งโดยโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบ (hOAT) และโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งสารอินทรีย์ประจุบวกที่โคลนได้จากไตคน (hOCT) ซึ่งนำเอาโปรตีนนี้ไปแสดงออก (express) ในเซลล์ของท่อไตส่วนต้น

ในการศึกษาครั้งนี้ได้นำเอา OAT1 ที่โคลนได้จากไตหนูนำไปแสดงออกในไขกบซีโนปัส เลวิส (*Xenopus laevis*) ศึกษาการปฏิสัมพันธ์ของสารพอสทาغلนดินพบว่า สารพอสทาغلนดิน ดีทู (PGD₂), อีวัน (PGE₁), อีทู (PGE₂), 6-คีโต-พอสทาغلนดินเอฟวันแอลฟา (6-keto-PGF_{1α}) และทรมอบ็อกซานบิทูสามารถยับยั้งการขนส่งของ [¹⁴C]p-aminohippurate (PAH) เข้าไปในเซลล์ไขกบ ซึ่งกลไกการยับยั้งนี้เป็นแบบ competitive และได้ค่า inhibition constant (K_i) ของ PGD₂, PGE₁, PGE₂, 6-keto-PGF_{1α} และ TXB₂ ตามลำดับดังนี้ 51, 54, 36, 251, 235 μM นอกจากนี้ rOAT1 ยังสามารถขนส่งพอสทาغلนดินอีทูที่ติดฉลากสารรังสีได้ ([³H]PGE₂) โดยได้ค่า K_m 37 μM และ V_{max} 16 pmol/h/oocyte ในการทดลอง efflux พบว่าพอสทาغلนดินอีทูที่ความเข้มข้น 300, 100, 50 และ 10 μM สามารถกระตุ้น efflux ของ [¹⁴C] PAH ได้ ในขณะที่พอสทาغلนดินอีทูที่ความเข้มข้นสูง 1 mM ไปยับยั้งการ efflux นี้ การศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่า rOAT1 สามารถจับกับพอสทาغلนดินที่ทดสอบได้และสามารถขนส่ง PGE₂ ได้ ดังนั้น rOAT1 ซึ่งน่าจะเป็นโปรตีนตัวหนึ่งของไตที่มีบทบาทสำคัญในการกำจัดการพอสทาغلนดินออกจากร่างกายได้

คำหลัก: พอสทาغلนดิน, ตัวขนส่งถ่ายออร์แกนิกแอนไอออน 1, ไขกบซีโนปัส เลวิส

ABSTRACT

Project Code: TRG4580004

Project Title: The interaction of prostaglandins with rat renal organic anion transporter 1

Investigator: Assistant Prof. Dr. Surawat Jariyawat

Department of Physiology, Faculty of Science, Mahidol University.

E-mail address: scsjr@mahidol.ac.th

Project Period: Jul 1, 02- Jun 30, 03

Renal excretion is known to be an important pathway for elimination of prostaglandins (PGs). Being organic acid, PGs are handled by renal organic anion transporters (OAT). PGE₂ has been shown to be transported by human organic anion transporter (hOAT) and organic cation transporter (hOCT) expressed in the proximal tubular cell. In the present study using *Xenopus laevis* oocytes, the interaction of PGD₂, PGE₁, PGE₂, 6-keto-PGF_{1α} and Thromboxane (TX) B₂ with rat OAT1 was investigated. These PGs inhibited markedly and competitively the uptake of [¹⁴C]p-aminohippurate (PAH) via rOAT1. The inhibition constant (K_i) for PGD₂, PGE₁, PGE₂, 6-keto-PGF_{1α} and TXB₂ were 51, 54, 36, 251, 235 μM, respectively. [³H]PGE₂ was shown to be transported by rOAT1 in a dose dependent manner with a K_m of 37 μM and a V_{max} of 16 pmol/h/oocyte. PGE₂, at 300, 100, 50, and 10 μM stimulated [¹⁴C]PAH efflux, however at higher concentration of 1 mM, the efflux is inhibited. These data indicate that rOAT1 may contribute to prostaglandin uptake at the basolateral membrane of proximal tubular cells.

Keywords: prostaglandins, rat renal organic anion transporter 1, *Xenopus laevis* oocyte,