

วราณี กาญจนวนิชกุล : ผลของอนุพันธ์ เอน เฮปทาโนอิล ไนโตร เมตา เมทอกซี อะนิไลด์ ต่อฤทธิ์อันคัปปลิงของยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ ที่มีต่อกระบวนการหายใจของไมโทคอนเดรีย. (EFFECTS OF N-HEPTANOYL, NITRO-*m*-METHOXY ANILIDE DERIVATIVES ON UNCOUPLING MITOCHONDRIAL RESPIRATION INDUCED BY NSAIDs) อ.ที่ปรึกษา : ผศ.วิทยา จันทสูตร, 106 หน้า. ISBN 974-17-5023-4.

วัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้เป็นการศึกษาผลของอนุพันธ์เอน เฮปทาโนอิล ไนโตร เมตา เมทอกซี อะนิไลด์ ต่อฤทธิ์อันคัปปลิงของยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ ที่มีต่อกระบวนการหายใจของไมโทคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาว ทำการศึกษาฤทธิ์อันคัปปลิงของ NSAIDs 3 ชนิดได้แก่ indomethacin, piroxicam และ nimesulide ซึ่ง NSAIDs ทั้ง 3 ชนิดในช่วงความเข้มข้น 0.05-2 mM แสดงฤทธิ์อันคัปปลิงต่อกระบวนการหายใจของไมโทคอนเดรีย โดยมีฤทธิ์กระตุ้นอัตราการหายใจ state 4 ความเข้มข้นที่แสดงฤทธิ์กระตุ้นอัตราการหายใจของไมโทคอนเดรียสูงสุดของ NSAIDs แต่ละชนิดเท่ากับ 0.2, 0.5 และ 0.1 mM ตามลำดับ และ NSAIDs ทั้ง 3 ชนิดไม่มีผลต่อ ATPase activity ผลการศึกษาพบว่าเมื่อกระตุ้นการหายใจของไมโทคอนเดรียด้วย indomethacin พบว่า CU-18-09, CU-18-10, CU-18-13, CU-18-14 และ CU-18-15 มีผลยับยั้งการหายใจของไมโทคอนเดรียเมื่อใช้ glutamate+malate เป็นสับสเตรท (ค่า  $IC_{50}$  จากน้อยไปมากดังนี้ CU-18-09<CU-18-15<CU-18-10<CU-18-13<CU-18-14) และ CU-18-09, CU-18-10, CU-18-14, CU-18-15 มีผลยับยั้งการหายใจของไมโทคอนเดรียเมื่อใช้ succinate เป็นสับสเตรท (ค่า  $IC_{50}$  จากน้อยไปมากดังนี้ CU-18-15<CU-18-10<CU-18-09<CU-18-14) เมื่อกระตุ้นการหายใจของไมโทคอนเดรียด้วย piroxicam พบว่า CU-18-07, CU-18-09, CU-18-10, CU-18-13, CU-18-14 และ CU-18-15 มีผลยับยั้งการหายใจของไมโทคอนเดรียเมื่อใช้ glutamate+malate เป็นสับสเตรท (ค่า  $IC_{50}$  จากน้อยไปมากดังนี้ CU-18-15<CU-18-09<CU-18-10<CU-18-14<CU-18-13<CU-18-07) และ succinate เป็นสับสเตรท (ค่า  $IC_{50}$  จากน้อยไปมากดังนี้ CU-18-10<CU-18-09<CU-18-15<CU-18-14<CU-18-07<CU-18-13) เมื่อกระตุ้นการหายใจของไมโทคอนเดรียด้วย nimesulide พบว่าสารทุกตัวมีผลยับยั้งการหายใจของไมโทคอนเดรียเมื่อใช้ glutamate+malate เป็นสับสเตรท (ค่า  $IC_{50}$  จากน้อยไปมากดังนี้ CU-18-09<CU-18-10=CU-18-15<CU-18-14<CU-18-13<CU-18-07) และ CU-18-09, CU-18-10, CU-18-13, CU-18-14 และ CU-18-15 มีผลยับยั้งการหายใจของไมโทคอนเดรียเมื่อใช้ succinate เป็นสับสเตรท (ค่า  $IC_{50}$  จากน้อยไปมากดังนี้ CU-18-13<CU-18-09<CU-18-10<CU-18-15<CU-18-14)

The purpose of this study was to investigate the effects of N-heptanoyl, nitro-*m*-methoxy anilide derivatives on uncoupling mitochondrial respiration induced by NSAIDs. We investigated uncoupling effect of indomethacin, piroxicam and nimesulide on mitochondrial respiration over a drug concentration range of 0.05-2 mM and showed that all NSAIDs stimulated respiration (uncoupled oxidative phosphorylation) in coupled isolated rat liver mitochondria. The concentrations at which indomethacin, piroxicam and nimesulide caused maximal uncoupling were 0.2, 0.5 and 0.1 mM, respectively. These NSAIDs did not show stimulatory effect on ATPase activity. CU-18-09, CU-18-10, CU-18-13, CU-18-14 and CU-18-15 showed inhibition effects on uncoupling mitochondrial respiration caused by indomethacin using glutamate+malate as substrate (the order of  $IC_{50}$  was CU-18-09<CU-18-15<CU-18-10<CU-18-13<CU-18-14) and CU-18-09, CU-18-10, CU-18-14 and CU-18-15 showed inhibition effects when succinate was used as substrate (the order of  $IC_{50}$  was CU-18-15<CU-18-10<CU-18-09<CU-18-14). All of N-heptanoyl anilide derivatives showed inhibition effects on uncoupling mitochondrial respiration caused by piroxicam when glutamate+malate was used as substrate (the order of  $IC_{50}$  was CU-18-15<CU-18-09<CU-18-10<CU-18-14<CU-18-13<CU-18-07) and when succinate was use as substrate (the order of  $IC_{50}$  was CU-18-10<CU-18-09<CU-18-15<CU-18-14<CU-18-07<CU-18-13). All of N-heptanoyl anilide derivatives showed inhibition effects on uncoupling mitochondrial respiration caused by nimesulide when glutamate+malate was used as substrate (the order of  $IC_{50}$  was CU-18-09<CU-18-10=CU-18-15<CU-18-14<CU-18-13<CU-18-07). CU-18-09, CU-18-10, CU-18-13, CU-18-14 and CU-18-15 showed inhibition effects when succinate was used as substrate (the order of  $IC_{50}$  was CU-18-13<CU-18-09<CU-18-10<CU-18-15<CU-18-14).