10.14457/MU.res.2004.32
เมื่อ 29/05/2563 22:36:29

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : **BGJ4580017**

ชื่อโครงการ : **ปฏิสัมพันธ์ของสารสตีวิโอไซด์และสารเมตาบอไลต์ต่อโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบชนิด hOAT1 และ hOAT3 ซึ่งทำการแสดงออกใน renal S2 cells และไข่กบ *Xenopus laevis***

ชื่อนักวิจัย : **นางสาว ชุติมา ศรีมะเริง**

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ : รศ.ดร. วรนุช ฉัตรสุทธิพงษ์

E-mail Address : sc_tima@yahoo.com, scvcs@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : **30 กันยายน พ.ศ. 2545 ถึง 29 กันยายน พ.ศ. 2547**

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า สารสกัดจากหญ้าหวานคือ สตีวิโอไซด์และสารเมตาบอไลต์ (สตีวิออล) มีผลยับยั้งการขนส่งสาร *para*-aminohippurate (PAH) ผ่านทางท่อไตส่วนต้นของกระต่าย (S2) โดยน่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบการขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบซึ่งอยู่ทางด้าน basolateral ของผนังเซลล์ ปัจจุบันนี้โปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบ ที่โคลนได้จากเนื้อเยื่อของมนุษย์มีด้วยกันหลายตัว แต่ตัวที่มีความสำคัญและมีบทบาทมากคือ hOAT1 และ hOAT3 ซึ่งพบมากที่ด้าน basolateral ของท่อไตมนุษย์ วัตถุประสงค์ของการศึกษาในครั้งนี้เพื่อศึกษาถึงปฏิสัมพันธ์โดยตรงของสตีวิโอไซด์และสตีวิออลต่อ hOAT1 และ hOAT3 รวมทั้งศึกษาถึงกลไกการขนส่งสารทั้งสองตัวโดยใช้ hOAT1 hOAT3 และ fOat1 ซึ่งทำการแสดงออกใน renal S2 cells และในไข่กบ *Xenopus laevis* โดยพบว่า สตีวิโอไซด์ไม่ได้ผลต่อการขนส่งสาร PAH และ estrone sulfate (ES) ผ่านทาง hOAT1 และ hOAT3 ทั้งใน renal S2 cells และในไข่กบ *Xenopus laevis* ในทางตรงกันข้าม สตีวิออลสามารถยับยั้งการขนส่งสาร PAH และ ES ผ่านทาง hOAT1 และ hOAT3 ทั้งใน renal S2 cells และในไข่กบ *Xenopus laevis* ตามความเข้มข้นที่ใช้ ค่า IC_{50} ของสตีวิออลต่อการยับยั้งการขนส่งสาร PAH ผ่านทาง hOAT1 มีค่า 11.4 และ 11.1 μM และเมื่อเปรียบเทียบกับค่า 36.5 และ 62.6 μM ที่ได้จากผลของสตีวิออลต่อการยับยั้งการขนส่งของสาร ES ผ่านทาง hOAT3 ใน renal S2 cells และในไข่กบ *Xenopus laevis* ตามลำดับ เป็นที่น่าสนใจว่าสตีวิออลมีค่า IC_{50} ต่อการยับยั้งการขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบคล้ายกับสาร probenecid อีกด้วย เมื่อทำการศึกษาแบบ *Trans*-stimulation เพื่อศึกษาต่อไปว่าสตีวิออลสามารถถูกขนส่งผ่านทาง hOAT1 และ hOAT3 ได้หรือไม่ ผลที่ได้พบว่า สตีวิออลที่ 1 μM สามารถเพิ่มการขนส่งค่า [^{3}H]-PAH ผ่านทาง hOAT1 และ hOAT3 นอกจากนี้ผลการทดลองโดยใช้เทคนิค Electro-physiology พบว่า สตีวิออลสามารถทำให้เกิดกระแส inward ดังนั้นการศึกษาในครั้งนี้จึงสรุปได้ว่า สตีวิโอไซด์ไม่ได้มีปฏิสัมพันธ์ใดๆกับ hOAT1 และ hOAT3 ทั้งใน renal S2 cells และในไข่กบ *Xenopus laevis* ในขณะที่สตีวิออลมีปฏิสัมพันธ์โดยตรงกับ hOAT1 และ hOAT3 ด้วยความจำเพาะสูง คล้ายกับสาร probenecid รวมทั้งโปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบชนิด hOAT1, hOAT3 และ fOat1 ยังสามารถขนส่งสตีวิออลและน่าจะมีความสำคัญในการกำจัดสตีวิออลออกทางไตได้อีกด้วย

คำหลัก: สารสตีวิโอไซด์, สารสตีวิออล, โปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบ, hOAT1, hOAT3

10.14457/MU.res.2004.32
ข้อมูล 29/05/2563 22:36:29

Abstract

Project code : BGJ4580017

Project title : The interactions of stevioside and its metabolite with cloned human organic anion transporter 1 (hOAT1) and 3 (hOAT3) in renal S2 cells and *Xenopus laevis* oocytes

Investigator : Ms. Chutima Srimaroeng

Project Advisor : Assoc.Prof. Dr. Varanuj Chatsudthipong

E-mail Address : sc_tima@yahoo.com, scvcs@mahidol.ac.th

Project Period : September 30, 2002 to September 29, 2004

The natural sweetening agent stevioside and its aglycone metabolite, steviol, have been shown to inhibit transepithelial transport of *para*-aminohippurate (PAH) in isolated S2 segments of rabbit renal proximal tubules by interfering with the basolateral entry step. Several organic anion transporters are present in the human kidney. Among these, hOAT1 and hOAT3 have been implicated as being key contributors to renal organic anion transport. Both transporters are expressed at the basolateral renal proximal tubule. The aim of the present study was to examine the direct interactions of stevioside and steviol with the specific cloned basolateral organic anion transporters and to determine which of these cloned was/were involved in the renal transport of stevioside and steviol. This question was addressed in renal S2 cells and *Xenopus laevis* oocytes expressing hOAT1, hOAT3 and winter flounder OAT (fOat1). The parent compound, stevioside, had no inhibitory effect on either PAH (hOAT1) or ES (hOAT3) uptake. In contrast steviol showed significant, dose-dependent inhibition of PAH and estrone sulfate (ES) uptake in renal S2 cells and *Xenopus laevis* oocytes expressing hOAT1 or hOAT3. The IC_{50} of steviol for hOAT1-mediated PAH transport was 11.4 and 11.1 μM, as compared to 36.5 and 62.6 μM for hOAT3-mediated ES uptake in renal S2 cells and *Xenopus laevis* oocytes, respectively. Interestingly, its IC_{50s} was similar to that of probenecid. *Trans*-stimulation of PAH efflux by steviol was assessed to determine if steviol itself was transported by hOAT1 or hOAT3. A low concentration of steviol, 1 μM, increased the efflux of [^{3}H]-PAH (*trans*-stimulated) via both hOAT1 and hOAT3. In addition, it was shown by electrophysiology that steviol entry induced inward positive current in fOat1-expressing oocytes. In conclusion, stevioside had no interaction with either hOAT1 or hOAT3 in both renal S2 cells and *Xenopus laevis* oocytes; whereas, steviol has high specificity for inhibition of PAH and ES transport via hOAT1 and hOAT3 similar to that of probenecid. In addition hOAT1, hOAT3 and fOat1 were all shown to be capable of steviol transport and thus, can play a role in its renal transport and excretion.

Keywords: stevioside, steviol, organic anion transporter, hOAT1, hOAT3