

**ROLE OF ORGANIC CATION TRANSPORTERS
IN CADMIUM TRANSPORT**



JIRIPORN NANTAVISHIT

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
(TOXICOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2011**

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

Copyright by Mahidol University

ROLE OF ORGANIC CATION TRANSPORTERS IN CADMIUM TRANSPORT

JIRIPORN NANTAVISHIT 5137616 SCTX / M

M.Sc. (TOXICOLOGY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: SUNHAPAS SOODVILAI, Ph.D.,
VARANUJ CHATSUDTHIPONG, Ph.D., CHATCHAI MUANPRASAT, M.D.,
Ph.D.

ABSTRACT

Organic cation transporters (OCTs) are the membrane protein located in the basolateral side of proximal renal epithelial cells that possess the main function of taking up organic cation compounds into the cells for excretion via urine. The aim of this study was to investigate the role of OCTs in cadmium transport. At first, the interaction of cadmium with rbOCT1 and rbOCT2 expressing CHO-K1 cells was studied. Cadmium inhibited uptake of [³H]-tetraethylammonium (TEA), a substrate of rbOCT1 and rbOCT2, via both transporters with half the maximal inhibitory concentration (IC₅₀) of cadmium for rbOCT1-and rbOCT2-mediated TEA uptake of $96 \pm 5 \mu\text{M}$ and $207 \pm 12 \mu\text{M}$, respectively. In addition, cadmium also inhibited [³H]-TEA uptake in isolated non-perfused mouse renal proximal tubules. Cadmium accumulation in rbOCT1 or rbOCT2 expressing CHO-K1 cells was significantly higher than that of mock cells and this could be attenuated by TEA. In addition, cadmium accumulation in whole kidney was reduced by TEA administration. Furthermore, exposure of the rbOCT1 and rbOCT2 expressing CHO-K1 cells to cadmium led to cytotoxicity, which could be prevented by TEA treatment. These data indicate that OCT1 and OCT2 mediate cadmium transport across the basolateral membrane into the renal proximal tubule cells.

**KEY WORDS: ORGANIC CATION TRANSPORTERS / CADMIUM/
TETRAETHY AMMONIUM**

บทบาทตัวขนส่งสารอินทรีย์ประจุบวกต่อการขนส่งสารแคดเมียม

ROLE OF ORGANIC CATION TRANSPORTERS IN CADMIUM TRANSPORT

จิรพร นันทวิชิต 5137616 SCTX / M

วท.ม. (พิษวิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: สันทาส สุดวิสัย, Ph.D., วรณช ฉัตรสุทธิพงษ์, Ph.D.,
ฉัตรชัย เหมือนประสาท, M.D., Ph.D.

บทคัดย่อ

โปรตีนขนส่งสารอินทรีย์ประจุบวกซึ่งแสดงที่เยื่อหุ้มเซลล์ด้านเบโซเลทเทอร์อลของเซลล์หลอดไตเล็กส่วนต้นทำหน้าที่สำคัญในการขนส่งสารอินทรีย์ประจุบวกเข้าสู่เซลล์ การวิจัยครั้งนี้มุ่งศึกษาบทบาทตัวขนส่งสารอินทรีย์ประจุบวกชนิด OCT1 และ OCT2 ต่อการขนส่งสารแคดเมียมเข้าสู่เซลล์หลอดไต การศึกษาครั้งนี้เริ่มจากการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างแคดเมียมและตัวขนส่งสารอินทรีย์ประจุบวกชนิด rbOCT1 และ rbOCT2 ที่มีการแสดงออกแบบถาวรในเซลล์เพาะเลี้ยงชนิด CHO-K1 พบว่าแคดเมียมสามารถยับยั้งการขนส่งสาร TEA เข้าสู่เซลล์ผ่านการทำงานของ rbOCT1 และ rbOCT2 ซึ่งมีค่าความเข้มข้นของแคดเมียมที่สามารถยับยั้งการทำงานร้อยละ 50 (IC_{50}) ต่อ rbOCT1 และ rbOCT2 เท่ากับ $96 \pm 5 \mu\text{M}$ และ $207 \pm 12 \mu\text{M}$ ตามลำดับ นอกจากนี้แคดเมียมยังสามารถยับยั้งการขนส่งสาร TEA เข้าสู่เซลล์หลอดไตฝอยส่วนต้นที่แยกจากหนูไมค์อีกด้วย ปริมาณแคดเมียมในเซลล์ CHO-K1 ที่มีการแสดงออกแบบถาวรของตัวขนส่งสารอินทรีย์ประจุบวก rbOCT1 และ rbOCT2 มีระดับสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ CHO-K1 ที่ไม่มีตัวขนส่งสารอินทรีย์ประจุบวก ความเป็นพิษของแคดเมียมต่อเซลล์มีมากในเซลล์ที่มีการแสดงออกของ rbOCT1 และ rbOCT2 ทั้งนี้ระดับแคดเมียมและสภาวะความเป็นพิษสามารถลดระดับลงได้เมื่อ rbOCT1 และ rbOCT2 ถูกยับยั้งด้วย TEA ดังนั้นข้อมูลจากการศึกษานี้บ่งชี้ว่าตัวขนส่งสารอินทรีย์ประจุบวกมีบทบาทสำคัญในการขนส่งแคดเมียมเข้าสู่เซลล์หลอดไตฝอยส่วนต้นและมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษของแคดเมียมในไต