

DIFFERENT CHARACTERISTICS OF CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS TRANSPORT BY rOAT1 AND rOAT3 IN THE CULTURED MICE RENAL PROXIMAL TUBULE CELLS

KYU YONG JUNG, DO KYUNG KIM AND BONG KYU CHOI

Department of Pharmacology, Wonkwang University School of Medicine, 344-2 Shinyong-dong, Iksan, Chonbuk 570-749, Korea

This study was performed to elucidate different properties of rat organic anion transporters, rOAT1 and rOAT3, in cephalosporin antibiotics transport using the cultured cells originated from the middle portion of mice renal proximal tubule. Renal cell monolayers were stably transfected with rOAT1 (S₂rOAT1) and rOAT3 (S₂rOAT3) and cloned. S₂rOAT3 exhibited a specific cephaloridine (CER) uptake. Cephalosporin antibiotics including CER, cephalothin (CET), cefazolin (CEZ) and cefoperazone (CPZ) inhibited both rOAT3-mediated uptake of estrone sulfate and rOAT1-mediated uptake of *p*-aminohippuric acid (PAH), whereas the rank order of inhibition in the two cases was significantly different. The K_i value of CER, CET, CEZ and CPZ for rOAT3- and rOAT1-mediated organic anion transport ranged from 87.37 to 336.93 μM and from 0.67 to 1.60mM, respectively. S₂rOAT3 showed a higher susceptibility to CER cytotoxicity than did mock cells, which was recovered by probenecid. These results suggest that rOAT1 and rOAT3 may have different properties to transport cephalosporin antibiotics in renal proximal tubule, and this may be related to the different substrate recognition and affinity for cephalosporin antibiotics. Moreover, these results also suggest involvement of organic anion transporters, especially rOAT3, in cephaloridine-induced nephrotoxicity.

D4

Identification of small GTPases involved in high glucose-induced expression of transforming growth factor-beta1 and fibronectin

순천향대학교 부설 현암 신장 연구소

김성일, 김혜진, 박준혁, 한동철, 이희발

HMG CoA reductase 활성 저해제인 lovastatin은 혈관의 혈관간세포를 고 포도당 조건에서 배양시 유도되는 transforming growth factor (TGF)-beta1 및 fibronectin의 mRNA 및 단백질성을 억제하며, 이러한 억제는 mevalonate에 의하여 회복된다 (J. Am. Soc. Nephrol. 11:80-87, 2000). 그러므로 고 포도당에 의하여 유도되는 transforming growth factor (TGF)-beta1 및 fibronectin 발현에는 farnesylpyrophosphate (FPP) 및 geranylgeranylpyrophosphate (GGPP) 등의 isoprenoid들이 small GTPase들의 post-translational modification과 활성화에 관여하여 세포신호 전달과정을 조절할 가능성이 있다. 이러한 가능성을 확인하기 위하여 FPP와 GGPP를 단독 혹은 함께 lovastatin이 처리된 혈관간세포에 부여하였다. Lovastatin에 의한 TGF-beta1 및 fibronectin 발현 억제는 GGPP의 단독 혹은 FPP와 병행 처리에 의하여 회복되었으나, FPP의 단독처리는 lovastatin에 의한 TGF-beta1 및 fibronectin 발현 억제를 회복하지 못하였다. 이는 고 포도당에 의한 TGF-beta1 및 fibronectin 발현 증가에는 GGPP가 요구됨을 알 수 있다. 또한 Rho family GTPase 특이적 비활성화 물질인 C3 exoenzyme은 고 포도당뿐 아니라 정상 농도의 포도당에서의 TGF-beta1 및 fibronectin 발현을 완전히 억제하였다. 고 포도당에 의한 fibronectin 발현 증가에 관여하는 small GTPase를 확인하기 위하여 혈관간 세포를 dominant negative mutant인 ras N17, rho A N19 그리고 rac1 N17과 rat fibronectin promoter/luciferase reporter plasmid로 co-transfection시켰다. Ras N17은 고 포도당에 의한 fibronectin 발현 증가에 영향을 주지 않은 반면 rho A N19 및 rac1 N17의 경우에는 고 포도당에 의한 fibronectin 발현 증가를 억제하였고 특히 rac1 N17에 의한 발현증가의 억제가 가장 강하게 나타났다. 이러한 결과는 고 포도당에 의한 TGF-beta1 및 fibronectin 발현 증가에 GGPP가 관여하고 있으며 특히 Ras 보다는 Rho family GTPase들이 더욱 중요한 세포신호 전달 물질임을 알 수 있다.