



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Maciej Jankowski

Zakład Terapii Monitorowanej i Farmakogenetyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Rola nerek w regulacji gospodarki wodnej ustroju

Role of kidney in the regulation of water body homeostasis

ABSTRACT

The kidneys play a fundamental role in maintenance of water balance by regulating water excretion in urine. This action may be analyzed from the following three areas: glomerulus (plasma filtration), renal tubules (water reabsorption) and renal interstitium (water absorption to peritubular capillaries). Aquaporin-2 (AQP2) is a key player in renal regulation of water homeostasis. Its expression in plasma membrane of principle cells in collecting duct is dependent on

vasopressin and receptors V_2 . In addition, this process may be regulated *via* vasopressin-independent mechanism by gastrointestinal hormones *e.g.* secretin and/or auto-/paracrine factors *e.g.* dopamine, extracellular nucleotides. The mechanism of water reabsorption in vasopressin-independent manner may open a new area of pharmacological intervention in patients with disturbance of V_2 receptors function.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 1, 60–67

Key words: aquaporin, collecting duct, diffusion, reabsorption, water, vasopressin

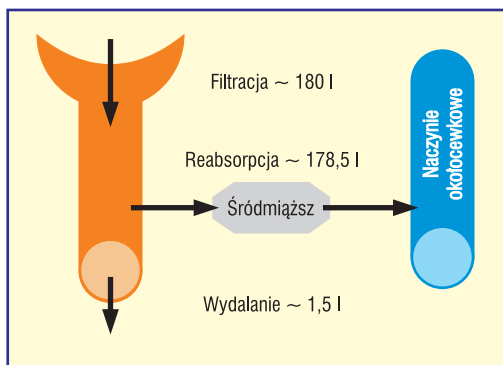
HOMEOSTAZA WODNA

Podstawą homeostazy gospodarki wodnej jest zachowywanie równowagi pomiędzy przyjmowaniem wody, kontrolowanym przez mechanizm pragnienia, a jej wydalaniem z moczem. **Regulacja wydalania wody odbywa się niezależnie od regulacji wydalania jonów sodu z moczem;** prowadzi w warunkach fizjologicznych do utrzymania niemalże niezmienniej osmolalności osocza (~ 290 mOsm/kg H_2O) i stężenia jonów sodu w osoczu (~ 140 mmol/l). W wodzie moczu rozpuszczone są, i tą drogą wydalone z ustroju, między innymi, elektrolity (np. Na^+ : 2–5 g), produkty przemiany azotowej, które powstają w organizmie (mocznik ~ 20 g, kreatynina ~ 2 g, kwas moczowy $\sim 0,5$ g) oraz ksenobiotyki. W ciągu jednej minuty przez nerki przepływa około 650 ml osocza z czego 20% ulega filtracji. Przy założeniu, że tempo filtracji kłębuszkowej wynosi 125 ml/min, całkowita objętość wytworzonego filtratu pierwotnego wynosi około 180 l z czego około 99% ulega wchłonięciu do płynu śródmiąższowego

nerka i krążenia ogólnoustrojowego. Tempo tego procesu jest nieco niższe niż tempo filtracji kłębuszkowej (ryc. 1). Proces wchłaniania zwrotnego wody zachodzi obligatoryjnie w cewce bliższej, gdzie wchłania się 60–70% wody oraz w ramieniu zstępującym pętli Henlego (reabsorpcja 25% wody). Natomiast reabsorpcja wody w przewodzie zbiorczym jest procesem podlegającym regulacji endokrynej oraz auto/parakrynej. Niewielki wzrost osmolalności osocza (~ 2 mOsm/kg H_2O) prowadzi, między innymi, do syntezy w podwzgórzu hormonu antydiuretycznego ([ADH, *antidiuretic hormone*], wazopresyna) oraz jego uwolnienia z tylnego płata przysadki mózgowej do krwi. Hormon antydiuretyczny, oddziałując z receptorami V_2 zlokalizowanymi na komórkach głównych przewodu zbiorczego, zwiększa przepuszczalność błony komórkowej strony luminalnej tych komórek dla wody. W sytuacji nadmiernej podaży wody zmniejsza się aktywność neuronów wazopresynoergicznych, skutkiem czego ulega zmniejszeniu wydzielanie ADH, a w konsekwencji zmniejsza się przepuszczal-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Maciej Jankowski
Zakład Terapii Monitorowanej
i Farmakogenetyki GUMed
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (58) 349 27 76
faks: (58) 349 27 84
e-mail: majank@gumed.edu.pl



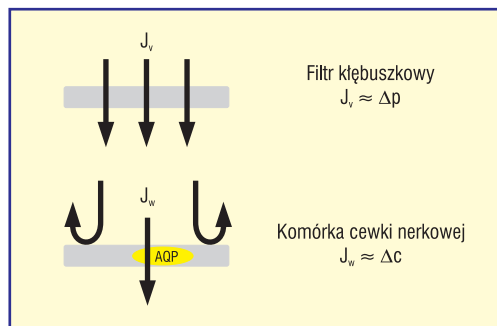
Rycina 1. Dobowy przepływ wody przez nerki

ność przewodów zbiorczych dla wody. Innymi słowy, regulacja wydalania wody przez nerki odbywa się na drodze zmiany tempa jej reabsorpcji, czemu towarzyszą zmiany osmolalności moczu w zakresie 50–1200 mOsm/kg H₂O [1]. W nefronie nie zachodzi sekrecja wody do płynu cewkowego. U podstaw regulacji gospodarki wodnej leży transport wody przez błony komórkowe.

TRANSPORT WODY PRZEZ BŁONY BIOLOGICZNE W NERKACH

Błony komórkowe zbudowane są z podwójnej warstwy lipidowej, w której „pływają” cząsteczki białek. Do nich oraz lipidów są przyłączone od strony zewnątrzkomórkowej reszty węglowodanowe. Amfipatyczność lipidów (pojedyncza cząsteczka lipidu zawiera fragmenty polarne i niepolarne) powoduje, że lipidy obu warstw układają się względem siebie tak, iż fragmenty polarne zwrócone są do siebie, natomiast fragmenty niepolarne na zewnątrz. Taka budowa błony komórkowej powodują, że cząsteczki polarne lub o dużej masie cząsteczkowej mogą być transportowane tylko z wykorzystaniem odpowiednich białek transportujących. Związki niepolarne, przemieszczają się przez dwuwarstwę lipidową, nie wykorzystując białek transportowych. Zależność ta została opisana jako **zasada Overtona** — im związek jest bardziej rozpuszczalny w lipidach, tym szybciej jest transportowany do wnętrza komórki. Woda jako cząsteczka polarna i jednocześnie o niewielkich rozmiarach (m.c. 18 Da) zajmuje w transporcie przez błony komórkowe szczególne miejsce [2].

Kluczowym mechanizmem zapewniającym stałość środowiska wewnętrznego organizmu jest filtracja kłębuszkowa. Po wpływem tak zwanego efektywnego ciśnienia filtracyjnego (10–15 mm Hg), będącego wypadkową



Rycina 2. Siły napędzające przepływ wody w kłębuszku nerkowym i cewce nerkowej

ciśnienia hydrostatycznego oraz onkotycznego panującego w naczyniach kapilarnych kłębuszka nerkowego i płynie w przestrzeni Bowmana, woda przepływa przez filtr kłębuszkowy składający się z szeregu warstw wyspecjalizowanych błon biologicznych do przestrzeni Bowmana, a dalej w poszczególnych odcinkach nefronu ulega reabsorpcji (ryc. 2). **Tempo filtracji kłębuszkowej i reabsorpcji cewkowej są z sobą powiązane** poprzez mechanizmy równowagi kłębuszkowo-cewkowej oraz sprzężeń cewko-kłębuszkowych [TGF (*tubuloglomerular feedback*) i CTGF (*connecting tubule glomerular feedback*)] [3, 4].

Gradient potencjałów chemicznych, a mówiąc w uproszczeniu gradient stężeń związków chemicznych rozpuszczonych w przestrzeniach wodnych rozdzielonych błoną komórkową, stanowi przyczynę wymuszającą zmiany w układzie, dążąc, zgodnie z II zasadą termodynamiki, do wyrównania potencjałów chemicznych. Chaotyczny, termiczny ruch cząsteczek prowadzący do przemieszczenia się cząsteczek z przestrzeni wodnej o wyższej ich koncentracji (ilości cząsteczek przypadającej na jednostkę objętości) do przestrzeni wodnej o niższej koncentracji leży u podstaw zjawiska dyfuzji. Jeśli w danej przestrzeni wodnej znajduje się więcej cząsteczek aniżeli w jego otoczeniu, to przy chaotycznym ruchu większa ich liczba opuszcza tę przestrzeń niż do niej wchodzi. Zależność ta jest proporcjonalna do różnicy stężeń danego związku i współczynnika dyfuzyjnego, który z kolei zależy od rodzaju dyfundującej substancji, rodzaju ośrodka, w którym zachodzi dyfuzja oraz od temperatury środowiska. Zależności te zostały opisane prawami Ficka. Należy wyraźnie zaznaczyć, że w układach biologicznych wyrównanie potencjałów chemicznych nie hamuje transportu przez błonę komórkową, w stanie równowagi dynamicznej dochodzi bowiem do wyrównania tempa transportu do komórki i z ko-

►►Zasada Overtona — im związek jest bardziej rozpuszczalny w lipidach, tym szybciej jest transportowany do wnętrza komórki◀◀

►►Regulacja
wydalania wody
przez nerki polega
na zmianach
przepuszczalności
osmotycznej błony
komórkowej dla
wody◄◄

mórki, jednak nie obserwuje się przemieszczenia netto wody — strumień dyfuzyjny wynosi zero. W przypadku błony komórkowej, która przepuszcza małe cząsteczki rozpuszczalnika, a nie przepuszcza jonów ani większych cząsteczek, jedynym sposobem wyrównania stężenia roztworów jest przepływ przez błonę wody — proces ten określamy mianem osmozy. **Istotą osmozy jest przemieszczanie się wody przez półprzepuszczalną błonę komórkową z przestrzeni o jej wyższym potencjale chemicznym do przestrzeni o jej niższy potencjale chemicznym.** Upraszczając, ruch wody odbywa się z przestrzeni, w której jest mniej rozpuszczonych związków nieprzenikających przez błonę komórkową do przestrzeni o większej liczbie związków w jednostce objętości wody, a więc ku przestrzeni o wyższym stężeniu związków osmotycznie czynnych. Regulacja wydalania wody przez nerki polega na zmianach przepuszczalności osmotycznej błony komórkowej dla wody (ryc. 2). I tak, wazopresyna, działając krótkotrwale, jak i długotrwale zwiększa przepływ wody do komórki (J_w) poprzez wzrost przepuszczalności osmotycznej błony komórkowej. U podstaw tego zjawiska leży zwiększenie liczby białek transportowych dla wody — tak zwanych kanałów wodnych (akwaporyny [AQP, *aquaporin*]) w błonie luminalnej komórek przewodów zbiorczych. Zgodnie z prawami Ficka warunkiem przepływu wody z światła cewki do śródmiąższu nerek jest utrzymywanie gradientu stężeń pomiędzy płynem cewkowym a płynem wewnątrzkomórkowym, ale również pomiędzy płynem śródmiąższowym nerek a płynem wewnątrzkomórkowym. Z tego powodu w nerkach funkcjonuje bardzo sprawny system transportu wody z komórki do płynu śródmiąższowego nerek, a dalej do krążenia ogólnoustrojowego. Woda z płynu wewnątrzkomórkowego przepływa do płynu śródmiąższowego na drodze osmozy przez konstytutywne akwaporyny AQP3 i AQP4 zlokalizowane w błonie podstawnej, następnie ulega absorpcji do światła kapilar okołocewkowych. Podobnie jak w kłębuszku nerkowym i tu siłą napędzającą przepływ wody jest gradient ciśnień (hydrostatycznego i osmotycznego) panujący pomiędzy płynem śródmiąższowym a płynem w kapilarze okołocewkowej (~10–15 mm Hg). W celu zachowania homeostazy wodnej ustroju zmiany **tempa absorpcji wody z płynu śródmiąższowego są proporcjonalnie powiązane ze zmianami tempa reabsorpcji wody z płynu cewkowego** [5].

Proces transportu wody przez błony komórkowe w nerkach można rozpatrywać w trzech

obszarach: 1) kłębuszka nerkowego, gdzie zachodzi filtracja osocza i formowania moczu pierwotnego; 2) cewek nerkowych, gdzie woda jest wchłania obligatoryjnie wraz z jonami sodu oraz niezależnie od nich oraz 3) śródmiąższu nerek, gdzie woda ulega absorpcji do kapilar okołocewkowych, tj. naczyń prostych wstępujących.

STRUKTURA FILTRU KŁĘBUSZKOWEGO

Kapilary kłębuszka nerkowego są wyspecjalizowanymi naczyniami o bardzo wysokiej przepuszczalności hydraulicznej (40 razy większej od przepuszczalności kapilar okołokanalikowych), a jednocześnie o dużej selektywności pod względem wielkości i ładunku elektrycznego cząsteczek [6]. Około 20% powierzchni endotelioctów naczyń kapilarnych kłębuszka nerkowego pokrywają przezkomórkowe kanały zwane okienkami. Zarówno okienka, jak i endoteliocty pokryte są warstwą glikoproteinową/glikolipidową, zwaną glikokaliksem. Następną warstwę filtra kłębuszkowego stanowi amorficzna błona podstawna, której przepuszczalność hydrauliczna jest około 100 razy mniejsza od warstwy endotelialnej. W procesie glomerulogenezy błona podstawna kłębuszka nerkowego powstaje w wyniku połączenia błony komórkowej endotelioctów i trzewnych epitelioctów, stąd też znaczna jej grubość, niespotykana w innych narządach. Ostatnią warstwą filtra kłębuszkowego jest błona rozpięta pomiędzy wypustkami stopowatymi sąsiednich podocytów, tworzącą tak zwaną błonę szczelinową [7]. Błona ta porywa około 10% powierzchni filtracyjnej natomiast jej przewodność hydrauliczna jest około 2 razy mniejsza od przewodności hydraulicznej endotelioctów. Prawidłowe funkcjonowanie błony szczelinowej odrywa zasadniczą rolę w utrzymywaniu selektywności filtra kłębuszkowego. **Całkowita przewodność hydrauliczna filtra kłębuszkowego nie stanowi sumy przewodności hydraulicznych poszczególnych, izolowanych warstw filtra kłębuszkowego**, co wskazuje na możliwość wzajemnego oddziaływania poszczególnych warstw filtra w kłębuszku nerkowym [8].

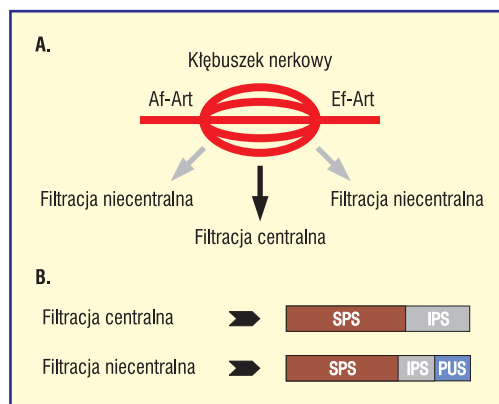
SZLAK WODNY W KŁĘBUSZKU NERKOWYM

Wyniki badań morfologicznych oraz fizjologicznych przeprowadzonych w ostatnich latach dostarczyły dowodów wskazujących na to, że **przepływ wody przez filtr kłębuszkowy nie jest jednoetapowym przepływem wody z osocza do przestrzeni Bowmana**, ale jest procesem

wieloetapowym, zależnym od wewnątrzklębuszkowego położenia kapilary. Ponadto, proces ten może podlegać wewnątrzklębuszkowej regulacji. Podocyty nie przylegają ściśle do błony podstawnej, lecz są zakotwiczone w błonie podstawnej swoimi wypustkami stopowatymi, natomiast ciało komórki podocytarnej znajduje się w pewnej odległości od błony podstawnej, tworząc w ten sposób pomiędzy błoną podstawną a podocytym przestrzeń wodną zwaną przestrzenią podpodocytarną (SPS, *subpodocyte space*). W prawidłowym klębuszku nerkowym przestrzenie podpodocytarne utworzone przez poszczególne podocyty łączą się ze sobą poprzez przestrzeń międzypodocytarną (IPS, *interpodocyte space*), która otwiera się do przestrzeni Bowmana [9, 10]. Z punktu widzenia hemodynamiki klębuszkowej istotne jest połączenie SPS i IPS za pośrednictwem bardzo wąskich porów. Struktury te odpowiadają za stosunkowo wysokie ciśnienie hydrostatyczne panujące w tej części klębuszka. Co więcej, uważa się, że skurcz podocytów może spowodować wzrost ciśnienia hydrostatycznego w SPS do wartości 35 mm Hg, co w konsekwencji może prowadzić do odwrócenia gradientu ciśnień w klębuszku nerkowym i zmiany kierunku przepływu wody przez filtr klębuszkowy. Proces ten może być odpowiedzialny za „oczyszczanie filtru” z zaadsorbowanych białek na powierzchni błony podstawnej od światła kapilary klębuszka nerkowego. Szacuje się, że 60% powierzchni filtracyjnej kapilar położonych centralnie lub peryferyjnie (tj. w niewielkiej odległości od tętniczki doprowadzającej lub odprowadzającej) pokrytych jest przez SPS. Pozostałe 40% powierzchni filtracyjnej w kapilarach centralnych, otoczone jest przez IPS. Zatem, woda przepływająca przez filtr klębuszkowy w kapilarach położonych centralnie nie przedostaje się bezpośrednio do przestrzeni Bowmana, ale osiąga ją, przepływając przez SPS i/lub IPS. Natomiast w kapilarach położonych peryferyjnie woda po przejściu błony podstawnej może przepłynąć do IPS (20%) lub bezpośrednio do przestrzeni Bowmana (20%). Klębuszkowy szlak wodny z wykorzystaniem SPS określany jest jako szlak o wysokiej oporności, natomiast ten przebiegający z pominięciem SPS, jako szlak o niskiej oporności (ryc. 3).

OBLIGATORYJNE WCHŁANIANIE WODY W NEFRONIE

Resorpcja wody w cewce bliższej oraz w pętli zstępującej Henlego z płynu cewkowe-

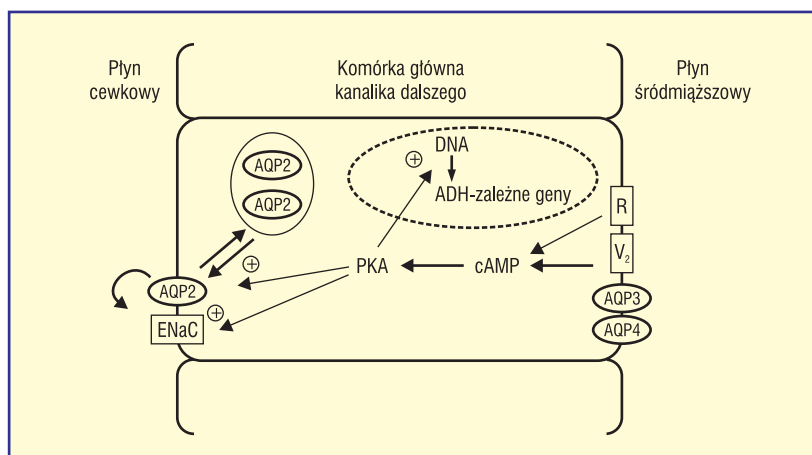


Rycina 3. Szlak wodny w klębuszku nerkowym. Wewnątrzklębuszkowe umiejscowienie filtracji (A) oraz względny udział klębuszkowych przestrzeni wodnych; Af-Art — tętniczka doprowadzająca; Ef-Art — tętniczka odprowadzająca; SPS (*subpodocyte space*) — przestrzeń podpodocytarna; IPS (*interpodocyte space*) — przestrzeń międzypodocytarna; PUS — przestrzeń Bowmana

go do płynu śródmiąższowego jest wymuszona gradientem ciśnienia osmotycznego wytworzonego przez aktywny transport jonów sodu. W tych częściach nefronu transport wody odbywa się przez akwaporynę 1 (AQP1) zlokalizowaną zarówno w błonie luminalnej i podstawnej [11, 12]. Reabsorpcja wody w tych odcinkach nefronu w warunkach fizjologicznych nie podlega regulacji.

WCHŁANIANIE WODY W CEWCĘ DALSZĘJ; REGULACJA WAZOPRESYNO-ZALEŻNA

Hormonem warunkującym zdolność nerek do zagęszczania moczu jest ADH działająca poprzez receptory V_2 sprzężonymi z białkiem G (ryc. 4). Receptory te są zlokalizowane na błonie komórkowej części podstawnej, tj. skierowanej ku śródmiąższu nerek, komórek głównych przewodów zbiorczych. Związanie ADH z receptorami V_2 stymuluje syntezę cyklicznego nukleotydu adeninowego (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*), który z kolei aktywuje kinazę białkową A (PKA, *protein kinase A*) oraz inne wewnątrzkomórkowe efekторы, na przykład wymienniczą bezpośrednio aktywowaną przez cAMP. W zależności od długości okresu stymulacji receptorów V_2 efekty działania ADH można rozpatrywać jako krótkotrwałe i przewlekłe. Do efektów krótkotrwałych należy przesunięcie pęcherzyków cytoplazmatycznych zawierających AQP2 z rejonu podbłonowego do błony luminalnej. Proces ten jest zależny od fosforylacji aminokwasu seryny w pozycji, co najmniej, 256 oraz od interakcji białek strukturalnych pęcherzyków z białkami cy-



Rycina 4. Mechanizm działania wazopresyny na komórki główne przewodu zbiorczego. AQP — akwaporyna; cAMP — cykliczny AMP; ENaC — kanał sodowy, PKA — kinaza białkowa aktywowana przez cAMP; R — dowolny receptor; V_2 — receptor dla wazopresyny

▶▶ Wbudowanie AQP2 do błony komórkowej zwiększa przewodność osmotyczną komórek ◀◀

toszkieletu. Wbudowanie AQP2 do błony komórkowej zwiększa przewodność osmotyczną komórek, umożliwiając przepływ wody z płynu cewkowego do komórki, którą opuszcza, przechodząc do płynu śródmiąższowego przez AQP3 i AQP4 zlokalizowane w błonie podstawnej [13]. Siłą napędzającą transport wody z płynu cewkowego do śródmiąższu jest gradient osolalności wytworzony przez NaCl oraz mocznik, który jest w tej części nefronu aktywnie transportowany do płynu śródmiąższowego z wykorzystaniem transportera UT-A1 aktywowanego przez ADH [14]. Akwaporyna 2 błony luminalnej podlega endocytozie do pęcherzyków endosomalnych, które mogą podlegać wewnątrzkomórkowej degradacji. Akwaporyna 2 błony luminalnej może ulec również egzocytozie do płynu cewkowego. Obecność AQP2 można stwierdzić w moczu przy użyciu technik immunologicznych. Długotrwałe działanie ADH na komórki główne przewodu zbiorczego wpływa na ekspresję szeregu genów. W oparciu o analizę genetyczną (matrycowy kwas rybonukleinowy [mRNA, messenger ribonucleic acid]) i proteomiczną (białko) wykazano, że ADH zwiększa ekspresję ponad 60 genów, w tym genów kodujących AQP2 oraz białka cytoszkieletu, ale również okazało się, że ekspresja około 90 genów ulega obniżeniu [15]. Należy również nadmienić, że **ADH wpływa również na wydalanie jonów sodu z moczem**, a obserwowany efekt jest wypadkową pobudzenia receptorów V_{1a} i V_2 . Wazopresyna, pobudzając receptory V_2 zwiększa aktywność kanałów sodowych ENaC w błonie luminalnej, czego efektem jest zmniejszona reabsorpcja jonów sodu w tej części nefronu. Natomiast akty-

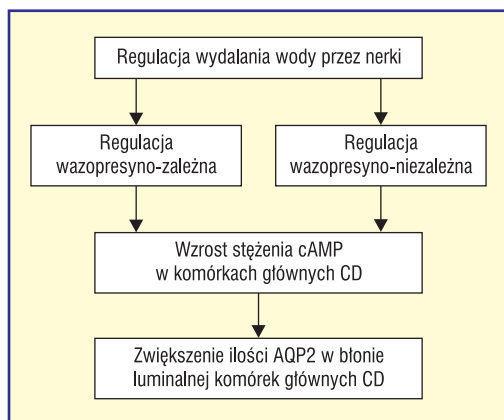
wacja receptorów V_{1a} zwiększa wydalanie jonów sodu z moczem, upatrując w tym działaniu efekt kompensacyjny wynikający z retencji wody w organizmie [16]. Receptory V_2 mogą być również pobudzone przez inny neurohormon pochodzenia podwzgórzowego — oksytocynę. Pod wpływem oksytocyny obserwuje się przesunięcie AQP2 do błony luminalnej czemu towarzyszy zwiększenie przepuszczalności osmotycznej dla wody, a w konsekwencji zmniejszone wydalanie wody [17]. Zablockowanie receptorów V_2 prowadzi do zwiększonego wydalania wody z organizmu, tj. akwaurezy, jednak jak do pory nie zidentyfikowano naturalnego antagonisty receptorów V_2 . Efekt akwauretyczny będący skutkiem zablokowania receptorów V_2 stał się podstawą prowadzonych na szeroką skalę badań farmakologicznych nad syntetycznymi antagonistami receptorów V_2 zwanych vaptanami. Związki te są obecnie w fazie intensywnych badań, a jednym ze wskazań ich podawania jest przewodnienie hipotoniczne.

Do innych mechanizmów prowadzących do internalizacji pęcherzyków cytoplazmatycznych zawierających AQP2 należy aktywacja kinazy białkowej aktywowanej przez cykliczny nukleotyd guaninowy (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) [18]. Nukleotyd ten powstaje pod wpływem NO oraz przedsiorkowego czynnika natriuretycznego, (ANF, *atrial natriuretic factor*). Natriuretyczny i diuretyczny efekt działania ANF przy zwiększonej reabsorpcji wody w przewodzie zbiorczym świadczy, iż regulacja gospodarki jonami sodu w warunkach fizjologicznych jest procesem nadrzędnym w stosunku do regulacji gospodarki wodnej, a zmiany tempa reabsorpcji wody w przewodach zbiorczych mają charakter kompensacyjny.

Genetycznie uwarunkowane zaburzenia struktury i funkcji AQP2 oraz receptorów V_2 , jak również farmakologicznie indukowane zmiany metaboliczne w komórkach głównych przewodów zbiorczych zakłócających luminalną segregację AQP2 prowadzą do obniżonej wrażliwości przewodu zbiorczego na działanie ADH i utraty zdolności nerek do zagęszczania moczu.

WCHŁANIANIE WODY W CEWCE DALSZEJ; REGULACJA WAZOPRESYNO-NIEZALEŻNA

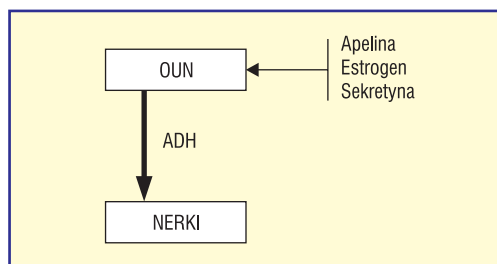
Reabsorpcja wody w przewodach zbiorczych zależy od przewodności osmotycznej błony komórkowej tej części nefronu, a ta z kolei jest zależna od liczby AQP2 w tejże błonie [19]. Zatem związki biologicznie aktywne, które na drodze receptorowej lub też pozareceptoro-



Rycina 5. Regulacja wydalania wody zależna i niezależna od wazopresyny

wej prowadzą do zwiększenia stężenia cAMP w komórkach głównych przewodów zbiorczych i/lub aktywacji PKA mogą również uczestniczyć w regulacji ekspresji AQP2 w błonie komórkowej i tym samym regulować gospodarkę wodą niezależnie od wazopresyny i receptorów V_2 (ryc. 5). Do takich czynników należy sekretyna [20]. Jest to hormon żołądkowo-jelitowy, 24 aminokwasowy peptyd, który poprzez receptory SCT reguluje przepływ wody i elektrolitów przez błony komórkowe. Dobrze opisane zostało jego działanie na czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki. Receptory SCT występują w nerkach, a stężenie sekretyny we krwi jest podwyższone u chorych na przewlekłą chorobę nerek i u chorych hemodializowanych. Sekretyna po związaniu z SCT stymuluje syntezę cAMP i translokację AQP2 do błony luminalnej w kanalikach położonych w rdzeniu nerki. Sekretyna zwiększa również transkrypcję genu kodującego AQP2.

Znanych jest wiele fizjologicznych czynników, których efekt działania jest przeciwny w stosunku do wazopresyny. Do nich należą dopamina i endotelina, które obniżają stężenie cAMP w komórkach głównych przewodów zbiorczych, a dodatkowo dopamina powoduje endocytozę AQP2 z błony luminalnej do cytoplazmy. Do innych czynników regulujących transport wody należą pozakomórkowe nukleotydy. Działając przez receptory purynergiczne, P_2Y nasilają degradację AQP2. Prostaglandyna E_2 hamuje stymulowany wazopresyną transport wody poprzez aktywację kinazy białkowej C oraz syntezę cAMP. Natomiast bradykinina zaburza internalizację AQP2 z błoną luminalną, ale również wywiera swój efekt na drodze pośredniej poprzez stymulację syntezę prostaglandyn [19, 21].



Rycina 6. Udział ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w wazopresyno-zależnej regulacji gospodarki wodnej

Poznanie nowych czynników oraz mechanizmów, za pomocą których wpływają one na ekspresję błonową AQP2 poza osi ADH- V_2 może stworzyć w niedalekiej przyszłości nową perspektywę dla farmakologicznej interwencji w stanach przebiegających z zaburzeniami zagęszczania moczu.

ROLA OSI OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY (OUN)–NERKI W REGULACJI WCHŁANIA WODY W NERKACH

Zwiększenie osmolalności osocza pobudza centralne osmoreceptory, umiejscowione w narządach okołokomorowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (narząd naczyniowy blaszki krańcowej oraz narząd podsklepieniowy) wysyłających projekcję do jądra nadwzrokowego (*supraoptic* SON) i przykomorowego podwzgórza (PVN, *paraventricular nucleus*), prowadząc do zwiększonej syntezy wazopresyny. Drogą aksonalną wazopresyna jest transportowana do tylnego płata przysadki mózgowej, skąd jest uwalniana do przysadkowego żylnego krążenia wrotnego, a poprzez zatokę jamistą do krążenia ogólnego. Aktywność neuronów wazopresynoergicznych, a w konsekwencji również uwalnianie ADH może być modyfikowane przez czynniki biologiczne (np. apelina, estrogen, sekretyna) za pośrednictwem swoistych receptorów zlokalizowanych w OUN. Zatem, zmiany aktywności neuronów OUN mogą znaleźć swój wyraz w zdolności nerek do zagęszczania moczu (ryc. 6).

Apelina — 36 aminokwasowy peptyd należący do adipokin — hormonów wydzielanych przez tkankę tłuszczową (głównie trzewną) wraz receptorami APJ tworzą układ apelinoergiczny. W płynie pozakomórkowym apelina ulega proteolizie w wyniku, której powstają liczne krótsze fragmenty o wyższej aktywności od peptydu natywnego. Stężenie apeliny u ludzi we krwi mieści się w przedziale 3–4 ng/mL. We krwi apelina jest inaktywowana przez en-

►►Zmiany aktywności neuronów OUN mogą znaleźć swój wyraz w zdolności nerek do zagęszczania moczu◄◄

zym konwertujący angiotensyną typu 2 (ACE-2, *angiotensin converting enzyme inhibitors type 2*), stąd też uważa się, że stężenie tego peptydu może być regulowane przez aktywność szlaku renina–angiotensyna II–aldosteron. Apelina i receptory APJ są szeroko rozpowszechnione w tkankach organizmu ze znaczną przewagą ich występowania w OUN na neuronach wazopresynoergicznych oraz w nerkach, między innymi, w przewodach zbiorczych. Wyniki doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach z zablokowaną ekspresją genu dla APJ wskazują, że podstawowa aktywność układu apelinoergicznego warunkuje prawidłową odpowiedź neuronów wazopresynoergicznych na bodźce docierające do SON i PVN w sytuacji zwiększonego zapotrzebowania organizmu na ADH (np. odwodnienie). Ponadto, układ apelinoergiczny współdziała z ADH w przemieszczaniu pęcherzyków zawierających AQP2 do błony luminalnej [22].

Sekretyna — jest neurohormonem wydzielanym przez tylny płat przysadki mózgowej do krążenia krwi pod wpływem zwiększonej osmolalności osocza. Obecność sekretyny, jak i receptorów dla tego peptydu stwierdzono na neuronach wazopresynoergicznych w SON i PVN, gdzie zwiększa ona syntezę ADH. Ponadto, sekretyna zwiększa uwalnianie ADH z tylnego płata przysadki mózgowej [20].

Estrogeny — oddziałują z neuronami wazopresynoergicznymi poprzez receptory α ($ER\alpha$) oraz β ($ER\beta$), których ekspresja jest zwrotnie regulowana przez ilość hormonu (np. estradiol zmniejsza ilość receptorów $ER\beta$ na neuronach w SON i PVN). Ilość receptorów $ER\beta$ na neuronach SON zmniejsza się pod wpływem przewlekłej hiperosmii osocza, a w mechanizmie tym odgrywają rolę receptory $ER\alpha$ zlokalizowane na neuronach w narządach okołokomorowych. Aktywacja $ER\beta$ w neuronach SON zmniejsza wydzielanie ADH stymulowane hiperosmią [23].

STRESZCZENIE

Nerki pełnią kluczową rolę w gospodarce wodnej organizmu poprzez regulację wydalania wody z moczem. Działanie regulacyjne nerek można rozpatrywać w trzech obszarach anatomiczno-funkcjonalnych: kłębuszka nerkowego (filtracja osocza), cewek nerkowych (reabsorpcja płynu cewkowego) oraz śródmiąższu nerki (absorpcji wody do kapilar okołocewkowych). Centralne miejsce w regulacji gospodarki wodnej ogrywa akwaporyna-2 (AQP2). Błonowa ekspresja AQP2 w komórkach głównych

przewodów zbiorczych jest procesem zależnym od wazopresyny i receptorów V_2 , ale również może być modyfikowana poprzez hormony żołądkowo-jelitowe (np. sekretyna) czy też poprzez czynniki auto-/parakryne (np. dopamina, pozakomórkowe nukleotydy) wywierające swój efekt na drodze niezależnej od wazopresyny. Mechanizm ten stwarza nowe możliwości interwencji farmakologicznej w stanach chorobowych przebiegających z zaburzeniem receptorów V_2 .

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 1, 60–67

Słowa kluczowe: akwaporyna, dyfuzja, przewód zbiorczy, reabsorpcja, wazopresyna, woda

Piśmiennictwo

1. Bhawe G., Neilson E.G. Body fluid dynamics: back to the future. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 2166–2181.
2. Haines T.H. Water transport across biological membranes. *FEBS Lett.* 1994; 346: 115–122.
3. Tryggvason K., Wartiovaara J. How does the kidney filter plasma? *Physiology (Bethesda)* 2005; 20: 96–101.
4. Haraldsson B., Nyström J., Deen W.M. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol. Rev.* 2008; 88: 451–487.
5. Levick J.R., Michel C.C. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc. Res.* 2010; 87: 198–210.
6. Patrakka J., Tryggvason K. Molecular make-up of the glomerular filtration barrier. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 396: 164–169.
7. Peti-Peterdi J., Sipos A. A high-powered view of the filtration barrier. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 1835–1841.
8. Deen W.M., Lazzara M.J., Myers B.D. Structural determinants of glomerular permeability. *Am. J. Physiol.* 2001; 281: F579–F596.
9. Neal C.R., Crook H., Bell E., Harper S.J., Bates D.O. Three-dimensional reconstruction of glomeruli by electron microscopy reveals a distinct restrictive urinary subpodocyte space. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 1223–1235.
10. Neal C.R., Muston P.R., Njegovan D., i wsp. Glomerular filtration into the subpodocyte space is highly restricted under physiological perfusion conditions. *Am. J. Physiol.* 2007; 293: F1787–F1798.
11. Hill A.E. Fluid transport: a guide for the perplexed. *J. Membr. Biol.* 2008; 223: 1–11.
12. Edemir B., Pavenstädt H., Schlatter E., Weide T. Mechanisms of cell polarity and aquaporin sorting in the nephron. *Pflugers Arch.* 2011; 461: 607–621.

13. Boone M., Deen P.M. Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption. *Pflugers Arch.* 2008; 456: 1005–1024.
14. Sands J.M., Layton H.E. The physiology of urinary concentration: an update. *Semin. Nephrol.* 2009; 29: 178–195.
15. Khositseth S., Pisitkun T., Slentz D.H., i wsp. Quantitative protein and mRNA profiling shows selective post-transcriptional control of protein expression by vasopressin in kidney cells. *Mol. Cell Proteomics.* 2011; 10: M110.004036.
16. Stockand J.D. Vasopressin regulation of renal sodium excretion. *Kidney Int.* 2010; 78: 849–856.
17. Li C., Wang W., Summer S.N., i wsp. Molecular mechanisms of antidiuretic effect of oxytocin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 225–232.
18. Bouley R., Breton S., Sun T. i wsp. Nitric oxide and atrial natriuretic factor stimulate cGMP-dependent membrane insertion of aquaporin 2 in renal epithelial cells. *J. Clin. Invest.* 2000; 106: 1115–1126.
19. Cheng C.Y., Chu J.Y., Chow B.K. Vasopressin-independent mechanisms in controlling water homeostasis. *J. Mol. Endocrinol.* 2009; 43: 81–92.
20. Chu J.Y., Cheng C.Y., Lee V.H., Chan Y.S., Chow B.K. Secretin and body fluid homeostasis. *Kidney Int.* 2011; 79: 280–287.
21. Leipziger J. Luminal nucleotides are tonic inhibitors of renal tubular transport. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2011; 20: 518–522.
22. Roberts E.M., Newson M.J., Pope G.R., i wsp. Abnormal fluid homeostasis in apelin receptor knockout mice. *J. Endocrinol.* 2009; 202: 453–462.
23. Curtis K.S. Estrogen and the central control of body fluid balance. *Physiol. Behav.* 2009; 97: 180–192.