

Ewolucyjny rozwój układu renina–angiotensyna–aldosteron i jego znaczenie dla przetrwania gatunku ludzkiego

Streszczenie

Nerki wytwarzają wiele substancji wpływających na wewnątrznerkowe krążenie krwi, a kluczowym układem regulującym przepływ krwi zarówno w krążeniu ogólnym, jak i lokalnie (w tym w krążeniu nerkowym), jest układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS). Poszczególne elementy układu RAA są syntetyzowane w odrębnych tkankach organizmu pod wpływem specyficznych czynników lokalnych. Układ ten funkcjonuje jako całość dzięki wzajemnym związkom opartym na sprzężeniach zwrotnych, a w jego skład wchodzi trzy zasadnicze elementy: renina, angiotensyna i aldosteron.

Historia badań nad układem RAA sięga końca XIX wieku. Jednym z ważnych etapów poznawania mechanizmów związanych z jego funkcjonowaniem było opublikowanie w 1898 r. wyników badań poświęconych hipertensyjnemu wpływowi wyciągu z nerek królików (zawierającego reninę) na ciśnienie tętnicze krwi. Podobne znaczenie miały obserwacje z 1934 r., w których stwierdzono związek niedokrwienia nerki psa z wystąpieniem nadciśnienia tętniczego. W następnych latach wyjaśniono właściwości enzymatyczne i budowę reniny oraz peptydów angiotensynowych, powstających w wyniku działania reniny i enzymu konwertującego angiotensynę I (Ang I) do jej aktywnej postaci — angiotensyny II (Ang II). Ta ostatnia należy do najważniejszych regulatorów wydzielania aldosteronu (odkrytego przez Simpsona, Tait i Wetsteina w 1953 r.). W 1939 r. udowodniono, że pod wpływem reniny powsta-

ją peptydowe związki presyjne. W ten sposób udokumentowano, że przyczyną nadciśnienia tętniczego u zwierząt z niedokrwinną nerką jest angiotensyna. Piętnaście lat później opisano sekwencję angiotensyny I i II, natomiast latach 1960–1961 zidentyfikowano występowanie systemowego układu RAA.

Aby przybliżyć znaczenie ewolucyjne układu RAA dla człowieka, należy prześledzić filogenetyczny rozwój tego układu enzymatyczno-hormonalnego u kręgowców. Największą bazą informacji dotyczących tego układu w wymienionej grupie zwierząt są badania Hirofumi Sokabe oraz Hiroko Nishimura, między innymi na podstawie których powstała niniejsza praca.

Słowa kluczowe: renina; angiotensyna; aldosteron; kręgowce

Wprowadzenie

Nerki wytwarzają wiele substancji wpływających na wewnątrznerkowe krążenie krwi. Kluczowym układem regulującym przepływ krwi zarówno w krążeniu ogólnym, jak i lokalnie (w tym w krążeniu nerkowym), jest układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin–angiotensyn–aldosterone system*). Poszczególne elementy układu RAA są syntetyzowane w odrębnych tkankach organizmu pod wpływem specyficznych czynników lokalnych. Układ ten funkcjonuje jako całość dzięki wzajemnym związkom opartym na sprzężeniach zwrotnych, a w jego skład wchodzi trzy zasadnicze elementy: renina, angiotensyna i aldosteron [1–3].

Historia badań nad układem RAA sięga końca XIX wieku. Jednym z ważnych etapów poznawania mechanizmów związanych z jego funkcjonowaniem było opublikowanie w 1898 roku wyników badań prof. Roberta Tigerstedta i jego asystenta, Pera Bergmana, poświęconych hipertensyjnemu wpływowi na ciśnienie tętnicze krwi wyciągu z ne-

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2020, tom 6, nr 1, strony: 15–20

Adres do korespondencji: Natalia Butt-Hussaim
Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. Dr. A. Jurasza w Bydgoszczy, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu; e-mail: nabuhu@gmail.com

 Copyright © 2020 Via Medica, ISSN 1428–5851

rek królików (zawierającego reninę) [4]. Podobne znaczenie miały obserwacje Goldblatta z 1934 roku, który odnotował związek niedokrwienia nerki psa z wystąpieniem nadciśnienia tętniczego [2]. W następnych latach wyjaśniono właściwości enzymatyczne i budowę reniny oraz peptydów angiotensynowych, powstających w wyniku działania reniny i enzymu konwertującego angiotensynę I (Ang I) do jej aktywnej postaci — angiotensyny II (Ang II). Ta ostatnia należy do najważniejszych regulatorów wydzielania aldosteronu (odkrytego przez Simpsona, Tait i Wetsteina w 1953 r.). W 1939 roku Braun-Menendez oraz Page udowodnili, że pod wpływem reniny powstają peptydowe związki presyjne. W ten sposób udokumentowano, że przyczyną nadciśnienia tętniczego u zwierząt z niedokrwioną nerką jest angiotensyna. Piętnaście lat później, w 1954 roku, Skeggs opisał sekwencję angiotensyny I i II. W latach 1960–1961 Davis, Genest, Laragh i wsp. zidentyfikowali występowanie systemowego układu RAA.

Aby przybliżyć znaczenie ewolucyjne układu RAA dla człowieka, w pracy prześlędzono filogenetyczny rozwój tego układu enzymatyczno-hormonalnego u kręgowców. Największą bazę informacji dotyczących tego układu u wymienionej grupy zwierząt stanowią badania Hirofumi Sokabe oraz Hiroko Nishimura, na podstawie których (między innymi) powstała niniejsza praca.

Ewolucja układu RAA u kręgowców

Budowa aparatu przykłębuszkowego u kręgowców

W nerkach ssaków aparat przykłębuszkowy składa się z:

- wydzielających reninę komórek ziarnistych nabłonka w środkowej części tętniczek doprowadzających;
- plamki gęstej, zbudowanej z wyspecjalizowanych komórek, pochodzących z komórek nabłonka bliższej części dystalnego kanalikula;
- zewnątrz-kłębuszkowych komórek mezangium;
- nerwów współczulnych, gęsto unerwiających tętniczki doprowadzające [6].

Budowa komórek ziarnistych ewoluuje w różnych etapach filogenezy. U prymitywnych kręgowców: kręgowców, ryb spodoustych, ryb zrosłogłowych, pierwotnych ryb kostnoszkieletowych, budowa i rozwój komórek ziarnistych jest inna niż u wyższych kręgowców. Komórki ziarniste u ryb są zlokalizowane zewnętrznie od tętniczek doprowadzających oraz

odprowadzających, przez co renina wydzielana jest śródmiąższowo i dostaje się do krążenia limfatycznego. U płazów, gadów i ptaków komórki ziarniste występują w obszarze aparatu przykłębuszkowego. Ponadto ptasia nerka posiada komórki plamki gęstej, które są charakterystyczne dla plamki gęstej występującej ssaków. W nerkach ssaków komórki wydzielające reninę są obecne w tętniczkach odprowadzających, jednak ich liczba jest mniejsza niż w tętniczkach doprowadzających. Składowa naczyniowa aparatu przykłębuszkowego wyewoluowała wcześniej niż plamka gęsta (ryc. 1) [6].

W gromadzie ssaków występuje dobrze opisane współczulne unerwienie komórek przykłębuszkowych i tętniczek doprowadzających, inaczej niż u prymitywnych kręgowców.

W tętniczkach ryb batrachokształtnych, pomimo obfitej obecności komórek wydzielających reninę, włókna nerwowe współczulne nie zostały dotychczas oznaczone. U płazów i ptaków, tak jak u ssaków, obecność włókien nerwowych jest potwierdzona histochemicznie i ultrastrukturalnie.

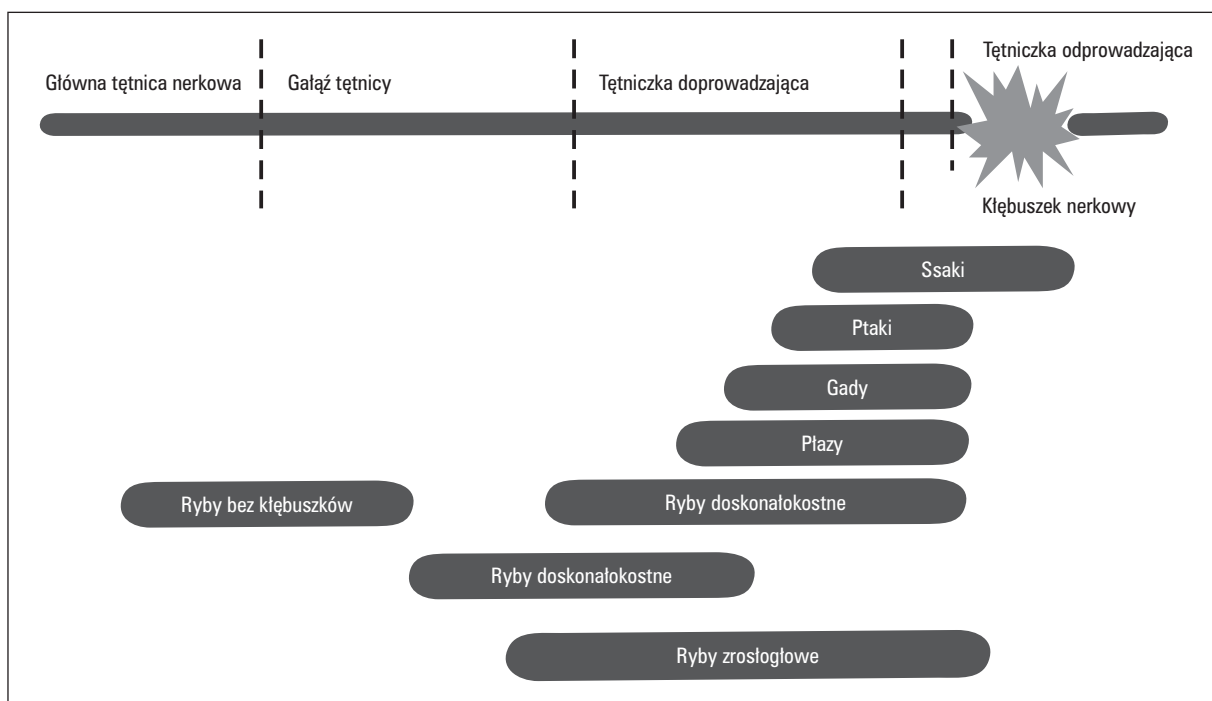
Biochemiczna i molekularna struktura układu renina–angiotensyna u kręgowców

Angiotensynogen i renina

Występowanie różnych form Ang I i Ang II u kręgowców (w tym pierwotnych form Ang I i Ang II u ryb spodoustych) sugeruje istnienie wielu form angiotensynogenu. Stężenia angiotensynogenu, określane przez maksymalną produkcję Ang I w osoczu, są większe u wyższych kręgowców. Zdolność do produkcji reniny odkryto u wszystkich reprezentatywnych gatunków kręgowców. Istnieje pogląd, że układ RAA lub jego główne składowe, rozwijały się we wczesnych stadiach ewolucji kręgowców. Niestety, molekularna identyfikacja reniny jest znacznie ograniczona u pierwotnych kręgowców [5].

Angiotensyna

Pierwotna Ang I (deka-peptyd) i Ang II (oktapeptyd) występują u wszystkich kręgowców. Zmienność budowy pierwotnej Ang II w przebiegu filogenezy dotyczy aminokwasów w pozycji 1 (Asn, Asp, Tyr lub dodatkowy łańcuch), 3 (Val, Ile, Pro), 4 (His) i 5 (Ile, Val). Asn1AngII jest pierwotną postacią Ang II. Zmiany w pozycji aminokwasów pierwszej i dziewiątej Ang I powodują zmniejszenie działania skurczowego, podobnie jak usunięcie lub zmiana pierwszego aminokwasu AngII [5].



Rycina 1. Rozmieszczenie komórek ziarnistych wzdłuż tętnic i tętniczek nerki u kręgowców. W trakcie postępu filogenezy u kręgowców komórki ziarniste stopniowo występują bliżej aparatu przykłębuszkowego. Na podstawie: [6]

Enzymy konwertujące angiotensynę i angiotensynazy

Wyróżnia się dwa biologicznie aktywne ACE u kręgowców — ACE 1 i ACE 2. Enzymy konwertujące angiotensynę występujące w osoczu, płucach, nerkach, skrzelach, mózgu i innych tkankach różnych gatunków kręgowców, włączając minoga rzeczno (*Lampetra fluviatilis*), oddzielają ostatnie dwa aminokwasy angiotensyny (*in vitro*). Działanie angiotensynazy stwierdzono również w osoczu, nerkach i innych tkankach u kręgowców nienależących do ssaków [5].

Receptory angiotensyny

Receptory angiotensyny AT1 i AT2 wykryto tylko u kilku gatunków kręgowców innych niż ssaki. Pierwszym pierwotnym kręgowcem należącym do bezżuchwoców, u którego stwierdzono obecność angiotensyny, ACE oraz receptorów angiotensyny, jest minóg rzeczny [5].

Tkankowy RA

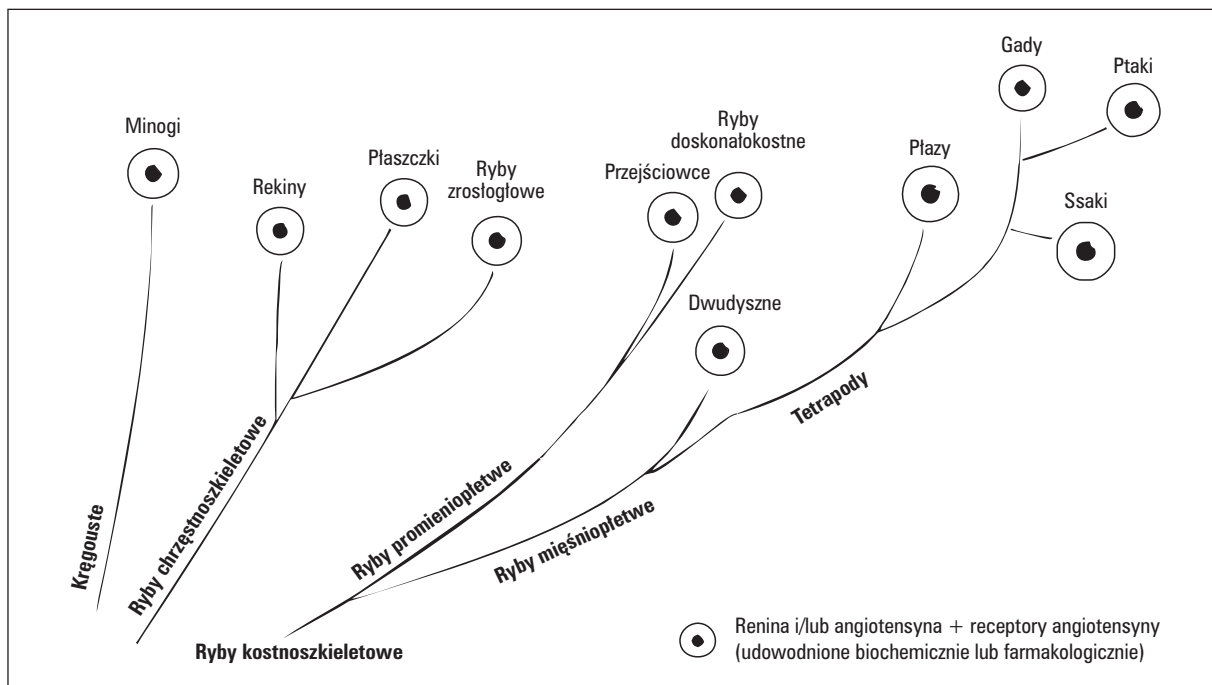
Tkankowy układ renina–angiotensyna u kręgowców ma działanie autokrynowe lub parakrynowe, a cały układ lub jego składowe występują w nadnerczach (tkance nadnerczowej) i sercu [5].

Funkcja i regulacja układu RAA u kręgowców

Ssaki posiadają cztery główne mechanizmy kontrolujące wydzielanie reniny:

- śródnerkowe baroreceptory, wykrywające zmiany w ciśnieniu krwi w tętnicy nerkowej lub znajdujące się w pobliżu komórki przykłębuszkowej;
- płamkę gęstą w części bliższej dystalnego kanalikula, wykrywającą szybkość jonowego transportu NaCl i przekazującą informację drogą specyficznych mediatorów do komórek przykłębuszkowych;
- przewodzenie współczulne drogą receptorów β -adrenergicznych;
- wiele innych humoralnych czynników, włączając prostanoidy, angiotensynę, przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*), tlenek azotu (NO, *nitric oxide*) i inne mechanizmy (brak dowodów na ich występowanie u ryb doskonałokostnych) [5].

Baroreceptory tętnicy nerkowej na skutek obniżonego ciśnienia krwi również u ryb, gadów i ptaków wtórnie prowadzą do znacznego wzrostu aktywności reninowej osocza. Oznacza to, że brak lub niekompletny aparat przykłębuszkowy u niższych kręgowców został zastąpiony nerkowym mechanizmem aktywacji baroreceptorów do kontroli wydzielania reniny. Wyjątek stanowią ptaki, u których wykazano znacznie mniejsze działanie układu RAA w nagle występującym niedociśnieniu czy hipowolemii. Związane jest to z wyjątkowym mechanizmem szybkiego uzupełniania objętości krwi przez wchłanianie płynów z tkanki śródmiąższowej do naczyń. W przypadku płamki gęstej wzrost w jej komórkach



Rycina 2. Występowanie reniny/angiotensyny oraz receptorów angiotensyny wśród kręgowców. Na podstawie: [5]

stężenia NaCl powoduje zwiększenie oporu tętniczki doprowadzającej w ciągu kilku sekund, z następującą redukcją filtracji kłębuszkowej i spadkiem ciśnienia włośniczkowego kłębuszka. To ujemne sprzężenie zwrotne, które stabilizuje filtrację kłębuszkową, jest wywołane zmniejszeniem wydzielania reniny przez komórki przykłębuszkowe. Chociaż układ RAA jest tylko modulatorem ujemnego sprzężenia zwrotnego, zmniejszenie wydzielania reniny może prowadzić do obniżenia stężenia soli i reabsorpcji wody w bliższym kanaliku. Rola centralnych baroreceptorów i układu współczulnego u niższych kręgowców jest nadal badana [5].

Biologiczne działanie angiotensyny u kręgowców

Angiotensyna II powoduje wzrost ciśnienia krwi u poszczególnych gatunków kręgowców przez zwiększenie obwodowego oporu naczyń, pośrednio przez uwalnianie katecholamin oraz przez działanie centralne. U najbardziej prymitywnych kręgowców wazopresyjny efekt działania Ang II (Asn1, Val5) występuje pośrednio przez uwalnianie katecholamin drogą pobudzenia zakończeń nerwów współczulnych lub zwojów. Wśród ryb doskonałokostnych, płazów, gadów i ptaków Ang II (Asp1 lub Asn1) zwiększa ciśnienie krwi w zależności od liczby angiotensynozależnych wazoreceptorów. Działanie Ang II na wydzielanie katecholamin przez współczulny układ nerwowy, komórki rdzenia nadnerczy lub komórki

chromofilne rozwinęło się we wczesnej filogenezie. Nerki niższych kręgowców nie są lub są w niewielkim stopniu autoregulowane — zmiany w ciśnieniu krwi w aorcie łatwo wpływają na filtrację kłębuszkową i nerkowy przepływ krwi, co wydaje się być mechanizmem kontrolującym wydalanie płynów i elektrolitów. Nawet jeżeli ptaki ewoluowały z pradawnych gadów i wywodziły się z linii prowadzącej do ssaków, naczyniowe działanie ptasiej Ang II różni się znacząco od jej działania u gadów i ssaków. Pobudzone przez Ang II działanie wazopresyjne u dorosłych ptaków jest przypisywane wyłącznie pobudzeniu wydzielania katecholamin z rdzenia nadnerczy i adrenergicznych zakończeń nerwów.

Angiotensyna II u ssaków stymuluje produkcję aldosteronu we wczesnym i późnym etapie steroidogenezy przez pobudzenie konwersji cholesterolu do pregnenolonu oraz przez stymulację syntezy aktywnego aldosteronu. Jest ona, tak jak stężenie jonów potasu, ważnym regulatorem wydzielania aldosteronu. U bezwodniowców należących do kręgowców, takich jak ryby spodousty, kostnoszkieletowe, anurana, i płazów ogoniastych kora i rdzeń nadnerczy są rozsiane w nerce i na jej brzusznej powierzchni (jest to bardziej gruczoł śródnerkowy niż kora nadnerczy). Natomiast gady i ptaki mają dyskretnie rozdzielone nadnercza na obszar kory i rdzenia, jednak nie jest on tak widoczny jak u ssaków. U ryb spodoustych głównymi kortykosteroidami w śródnerkowej tkance i krążeniu jest 17-hydroksylaza 1 α hydroksykor-

tykosteronu, natomiast u ryb doskonałokostnych kortyzol jest ilościowo dominującym steroidowym hormonem syntezowanym w tkance śródnerkowej i wykazuje działanie mineralokortykosteroidowe. U płazów występuje aldosteron i kortykosteron, a u gadów kortykosteron jest głównym steroidem nadnerczowym. U ptaków Ang II pobudza syntezę aldosteronu w nadnerczach [5].

Podsumowanie

Uważa się, że każda składowa aparatu przykłębuszkowego rozwijała się na innym etapie filogenezy. Komórki ziarniste produkujące reninę lub enzymy reninopodobne rozwinęły się wcześniej, natomiast plamka gęsta i mezangium zewnątrzkiłębuszkowe pojawiło się u wyższych kręgowców. Nie jest jasne, kiedy w komórkach przykłębuszkowych pojawiło się obfite unerwienie adrenergiczne (na poziomie ryb doskonałokostnych nie istnieją dowody na obecność komunikacji między komórkami wydzielającymi reninę i nerwami czy receptorami adrenergicznymi). Wydaje się, że rozpowszechnienie i lokalizacja komórek przykłębuszkowych zostały przesunięte w czasie filogenezy.

U prymitywnych kręgowców komórki wydzielające reninę są rozsiane wzdłuż małych tętnic i tętniczek w nerce. Wraz z zaawansowaniem filogenetycznym kręgowców komórki wydzielające reninę przemieściły się do obszaru aparatu przykłębuszkowego. Obecność proreniny i aktywnej reniny oraz jej mechanizmy regulacji prawdopodobnie są pozostałością po kręgowcach nienależących do ssaków.

Faktem jest, że angiotensyna obecna jest u wszystkich gatunków kręgowców. Pierwotna Ang II to stabilna cząsteczka występująca w czasie filogenezy, ze zmiennością dotyczącą aminokwasów w pozycji 1., 3., 4. i 5. U minogów Ang II ma unikatową budowę, podobnie jak u ryb doskonałokostnych. Receptory AT występują u większości kręgowców (problem z oznaczeniem receptorów u niższych kręgowców wiąże się z odmienną strukturą miejsca łączenia z Ang). Stopień podobieństwa wzrasta z rozwojem kręgowców i sugeruje, że wszystkie homologi receptora AT1 mogą wywodzić się od tego samego protoplasty. Niestety, brakuje potwierdzonych danych dotyczących jednoczesnej ewolucji receptora dla angiotensyny z rozwojem układu RA (w trakcie badań).

Związek między układem RA a hormonami steroidowymi nadnerczy występuje w każdej klasie kręgowców, z wyjątkiem kręgowców. Tkanka nadnerczowa gadów i ptaków jest wybrakowana, tylko u ssaków jest kompletna i wykazuje warstwę produkującą

gliko- i kortykosteroidy. Angiotensyna II stymuluje uwalnianie i produkcję 1α hydroksykortykosteronu (ryby spodoustne), kortyzolu (ryby doskonałokostne) i kortykosteronu/aldosteronu (płazy, gady, ptaki). Hormon adrenokortykotropowy (ACTH) rzadziej niż Ang II jest głównym regulatorem hormonów nadnerczowych (śródnerkowych). Rola mineralokortykoidów, włączając aldosteron, w sodowym transporcie w kanalikach nerkowych jest niejasna u kręgowców nienależących do ssaków.

Ewolucyjne aspekty rozwoju w poszczególnych gromadach zwierząt rozwoju układu RAA wskazują, że Ang II powoduje wzrost ciśnienia krwi u reprezentatywnych gatunków kręgowców bezpośrednio przez skurcz mięśni gładkich naczyń lub pośrednio przez wydzielanie katecholamin z zakończeń nerwu adrenergicznego i rdzenia nadnerczy/chromatofilnych komórek. Krwotok lub farmakologicznie wywołana hipotensja powodują wzrost wydzielania reniny lub produkcję angiotensyny. Utrzymanie prawidłowego ciśnienia krwi może być jednym z fundamentalnych ról układu RAA dla człowieka. U ssaków, włączając człowieka, natychmiastowa odpowiedź na duże spadki ciśnienia lub objętości krwi następuje w mechanizmie neurologicznym przez baroreceptory, które pobudzają układ RAA do przywrócenia ciśnienia krwi. Długoterminowa odbudowa lub utrzymanie ciśnienia i objętości krwi są stale kontrolowane przez nerki.

Dodatkowo sprawę komplikuje fakt, że obok układu RAA działającego ogólnoustrojowo istnieją także jego odpowiedniki lokalne, działające w takich tkankach, jak mózg, serce, ściany naczyń krwionośnych, czy też nerki, które powodują wzrost ciśnienia krwi.

Niestety, w trakcie długotrwałego pobudzenia RAA Ang II systemowo zwiększa syntezę i wydzielanie aldosteronu, a także czynników wzrostu oraz cytokin prozapalnych, wywołując przebudowę układu krążenia wraz z nadciśnieniem tętniczym. Prowadzi to do wtórnego uszkodzenia takich narządów, jak serce czy nerki. Działająca lokalnie Ang II (w tkankach) wywiera mitogeny wpływ na miocyty serca i komórki mięśni gładkich ściany naczyń, zwiększa także syntezę kolagenu w mięśniu sercowym i naczyniach, przyczyniając się do rozwoju przerostu lewej komory serca, pogrubienia ścian tętnic i wtórnego uszkodzenia narządów (*end organ damage*).

Na zakończenie rozważań należy stwierdzić, że układ RAA który w toku rozwoju ewolucyjnego chronił przed spadkiem ciśnienia tętniczego, obecnie jest powodem nadmiernego utrzymywania się zwiększonych wartości ciśnienia tętniczego i wtórnego uszkodzenia narządów. Z tego powodu włączenie

leków hamujących składowe układu RAA jest obecnie podstawowym sposobem leczenia chorób układu krążenia i nerek.

Piśmiennictwo

1. Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev.* 1992; 72: 231–300, doi: [10.1152/physrev.1992.72.1.231](https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.1.231), indexed in Pubmed: [1731371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1731371/).
2. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RE, et al. Studies on experimental hypertension : I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med.* 1934; 59(3): 347–379, doi: [10.1084/jem.59.3.347](https://doi.org/10.1084/jem.59.3.347), indexed in Pubmed: [19870251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19870251/).
3. Guyton AC. Blood pressure control — special role of the kidneys and body fluids. *Science.* 1991; 252(5014): 1813–1816, doi: [10.1126/science.2063193](https://doi.org/10.1126/science.2063193), indexed in Pubmed: [2063193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2063193/).
4. Marks LS, Maxwell MH. Tigerstedt and the discovery of renin. An historical note. *Hypertension.* 1979; 1(4): 384–388, doi: [10.1161/01.hyp.1.4.384](https://doi.org/10.1161/01.hyp.1.4.384), indexed in Pubmed: [396241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/396241/).
5. Nishimura H. Renin-angiotensin system in vertebrates: phylogenetic view of structure and function. *Anat Sci Int.* 2016; 92(2): 215–247, doi: [10.1007/s12565-016-0372-8](https://doi.org/10.1007/s12565-016-0372-8), indexed in Pubmed: [27718210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718210/).
6. Sokabe H. Phylogeny of the renal effects of angiotensin. *Kidney Int.* 1974; 6(5): 263–271, doi: [10.1038/ki.1974.112](https://doi.org/10.1038/ki.1974.112), indexed in Pubmed: [4372451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4372451/).