



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**

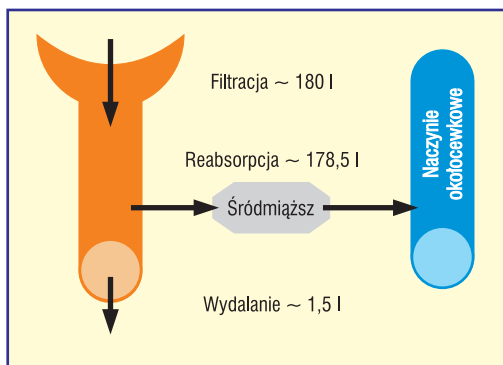
**Key words: aquaporin, collecting duct, diffusion, reabsorption, water, vasopressin**

### 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 ( $\sim 290$  mOsm/kg  $H_2O$ ) i stężenia jonów sodu w osoczu ( $\sim 140$  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  $\sim 20$  g, kreatynina  $\sim 2$  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

nerek 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 ( $\sim 2$  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 wydzielenie 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



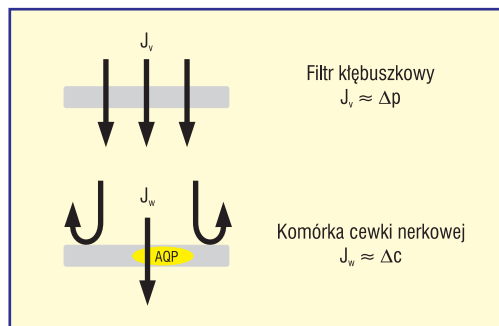
**Rycina 1.** Dobowy przepływ wody przez nerki

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 H<sub>2</sub>O [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 endotelioцитов naczyń kapilarnych kłębuszka nerkowego pokrywają przezkomórkowe kanały zwane okienkami. Zarówno okienka, jak i endotelioциты pokryte są warstwą glikoproteinową/glikolipidową, zwaną glikokaliksem. Następną warstwę filtru 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 endotelioцитов i trzewnych epitelioцитов, stąd też znaczna jej grubość, niespotykana w innych narządach. Ostatnią warstwą filtru 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 endotelioцитов. Prawidłowe funkcjonowanie błony szczelinowej odrywa zasadniczą rolę w utrzymywaniu selektywności filtru kłębuszkowego. **Całkowita przewodność hydrauliczna filtru kłębuszkowego nie stanowi sumy przewodności hydraulicznych poszczególnych, izolowanych warstw filtru kłębuszkowego**, co wskazuje na możliwość wzajemnego oddziaływania poszczególnych warstw filtru w kłębuszku nerkowym [8].

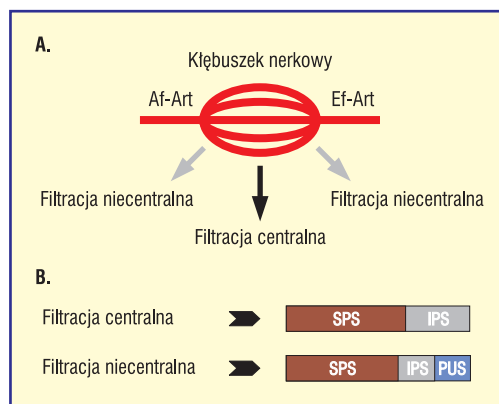
## SZLAK WODNY W KŁĘBUSZKU NERKOWYM

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-

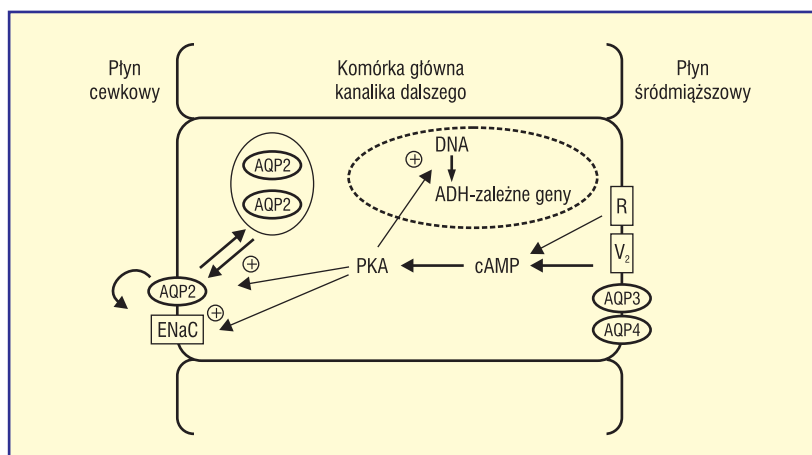


**Rycina 3.** Szlak wodny w klębuszku nerkowym. Wewnątrzklębuszkowe umiejscowienie filtracji (A) oraz względny udział klębuszkowych przestrzeni wodnych; Af-Art — tętniczka doprowadzająca; Ef-Art — tętniczka odprowadzająca; SPS (*subpodocyte space*) — przestrzeń podpodocytarna; IPS (*interpodocyte space*)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

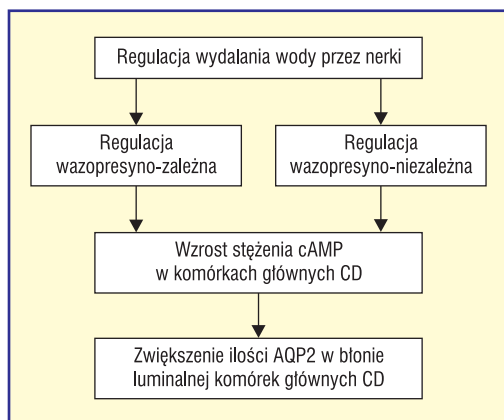
wacja receptorów  $V_{1a}$  zwiększa wydalanie jonów sodu z moczem, upatrując w tym działaniu efekt kompensacyjny wynikający z retencji wody w organizmie [16]. Receptory  $V_2$  mogą być również pobudzone przez inny neurohormon pochodzenia podwzgórzowego — oksytocynę. Pod wpływem oksytocyny obserwuje 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 zbiorczych na działanie ADH i utraty zdolności nerek do zagęszczania moczu.

### WCHŁANIANIE WODY W CEWCE DALSZEJ; REGULACJA WAZOPRESYNO-NIEZALEŻNA

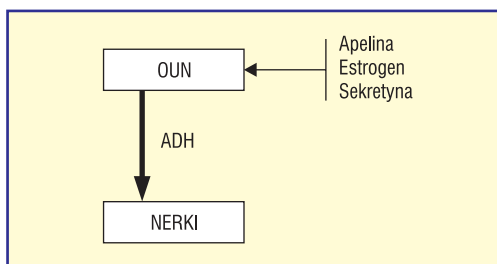
Reabsorpcja wody w przewodach zbiorczych zależy od przewodności osmotycznej błony komórkowej tej części nefronu, a ta z kolei jest zależna od liczby AQP2 w tejże błonie [19]. Zatem związki biologicznie aktywne, które na drodze receptorowej lub też pozareceptoro-



**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. Droga 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 płąt 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  $\alpha$  ( $ER\alpha$ ) oraz  $\beta$  ( $ER\beta$ ), 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.