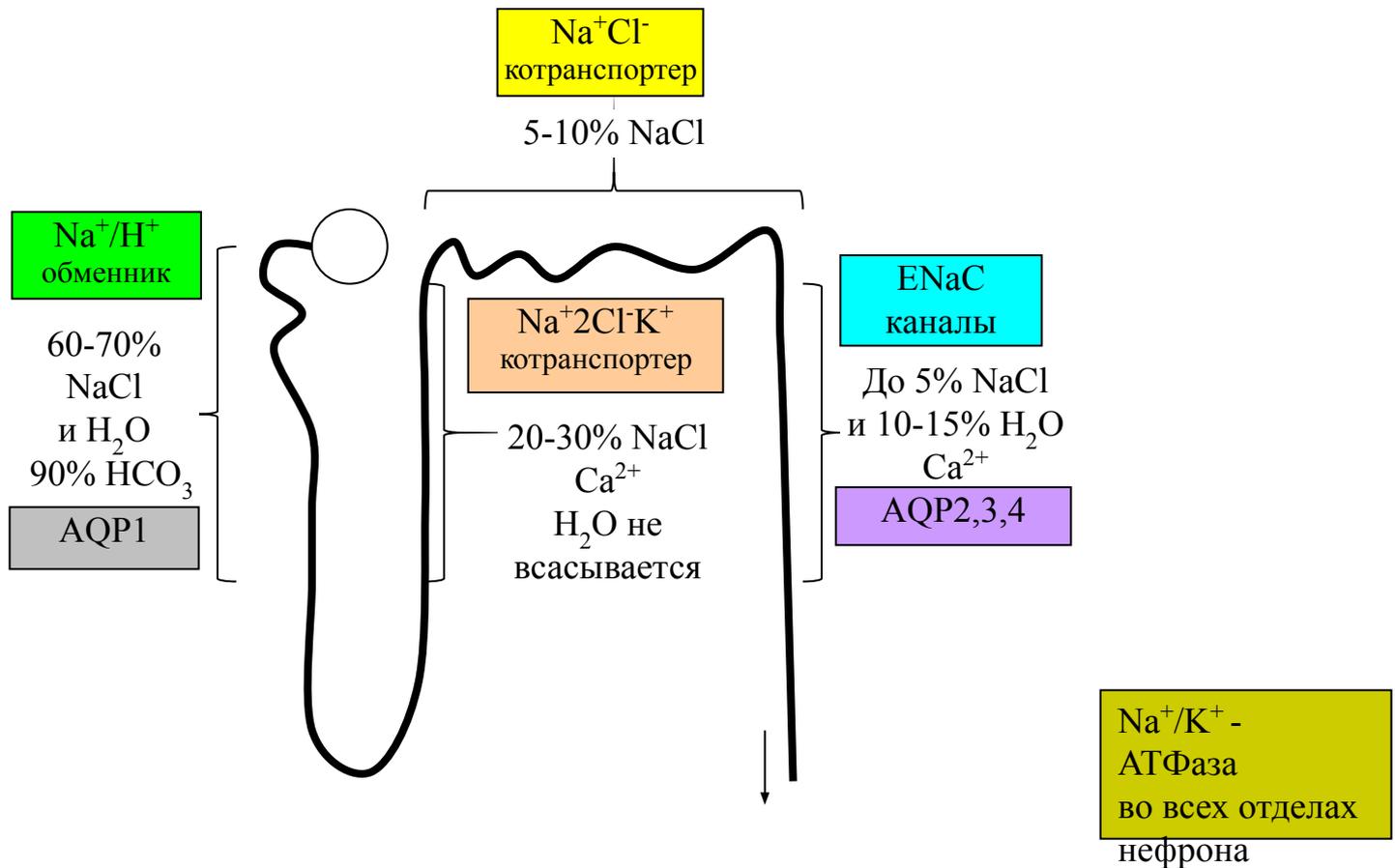


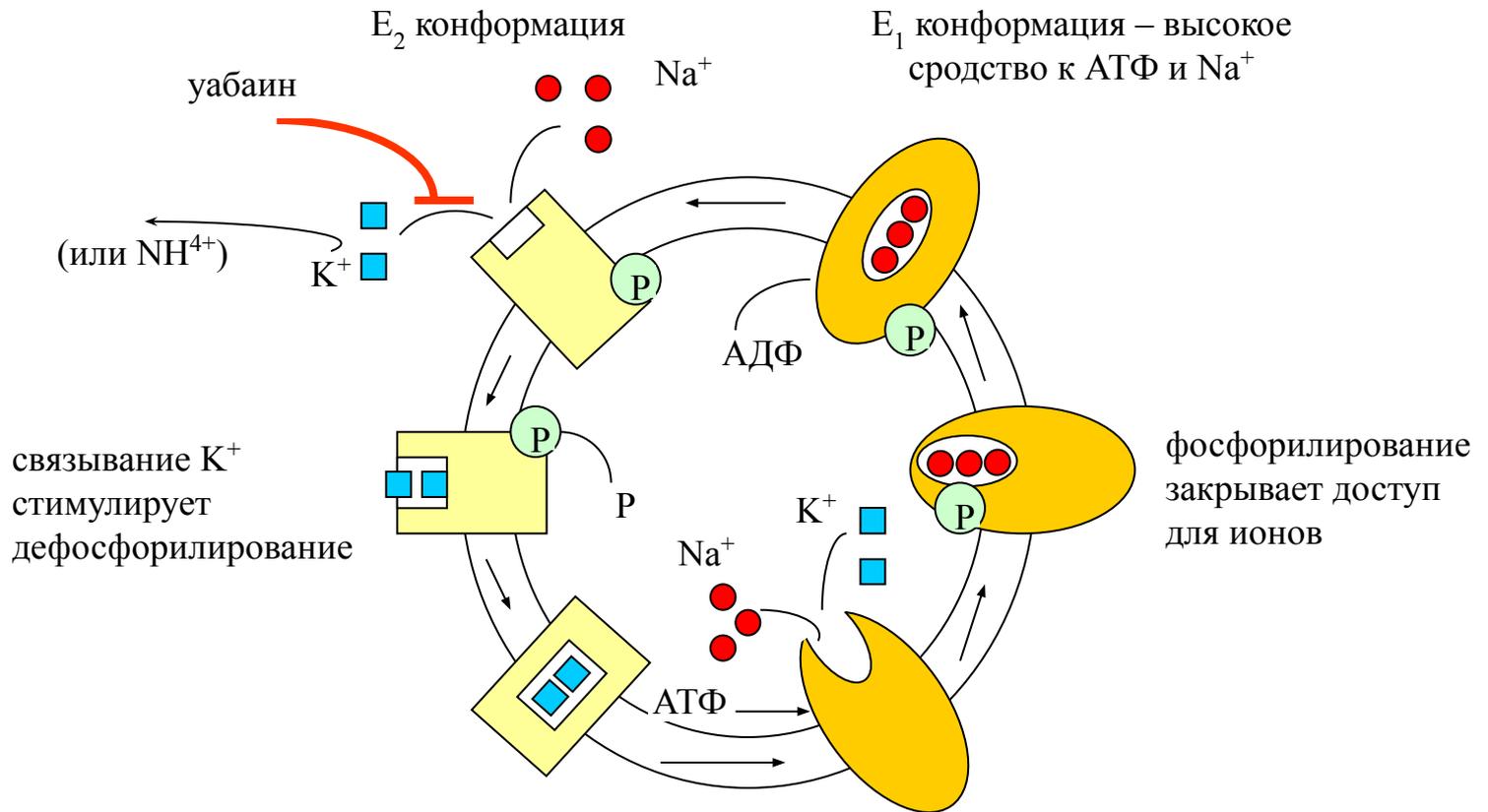
Регуляция водно-солевого обмена

Реабсорбция NaCl и воды в разных отделах нефрона осуществляется с участием разных транспортеров Na^+ и H_2O



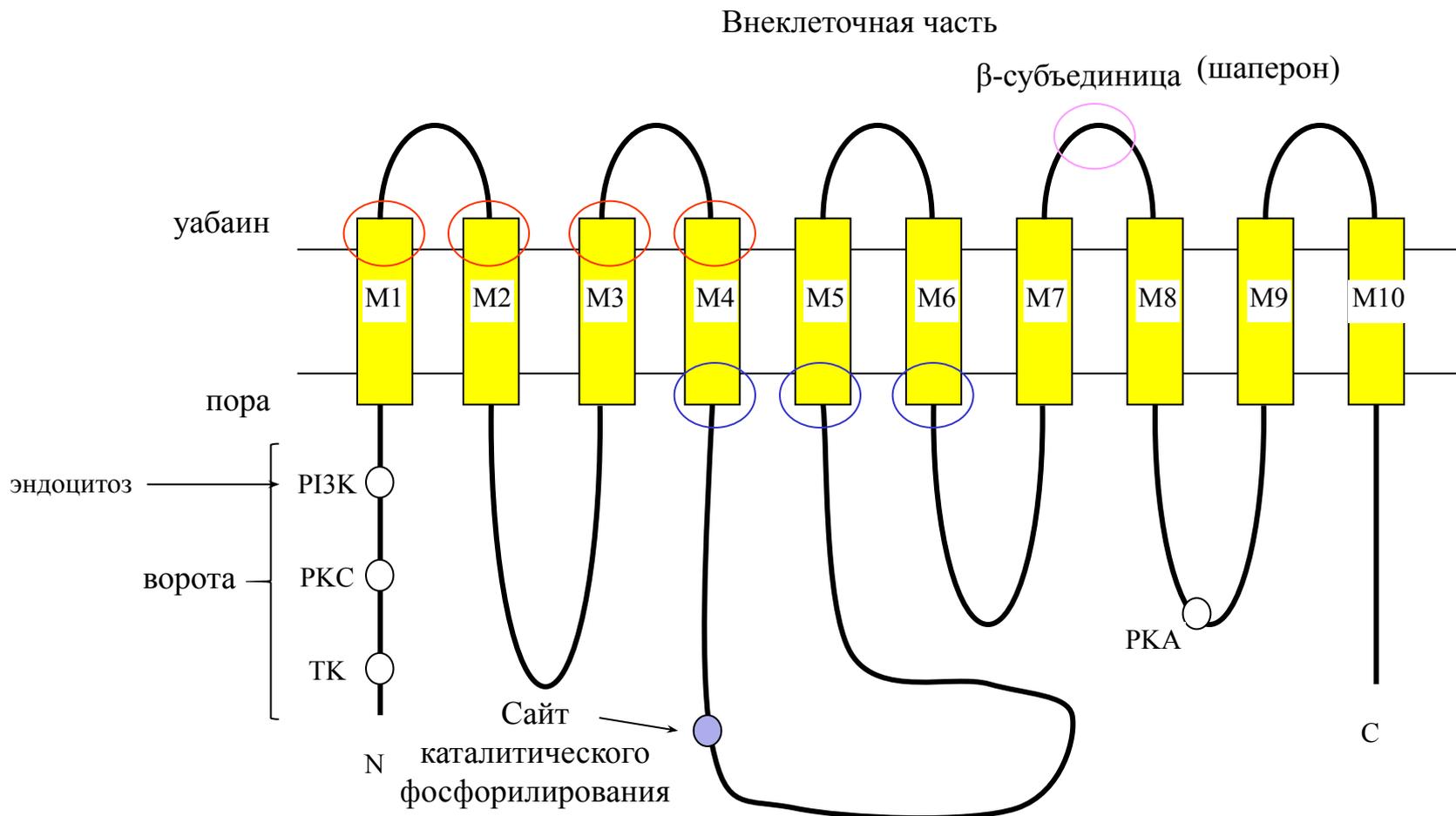
За сутки у человека из первичной мочи в кровь возвращается 1,7 кг NaCl и 180л воды

Цикл работы $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$



На реабсорбцию натрия за сутки у человека требуется 2кг АТФ

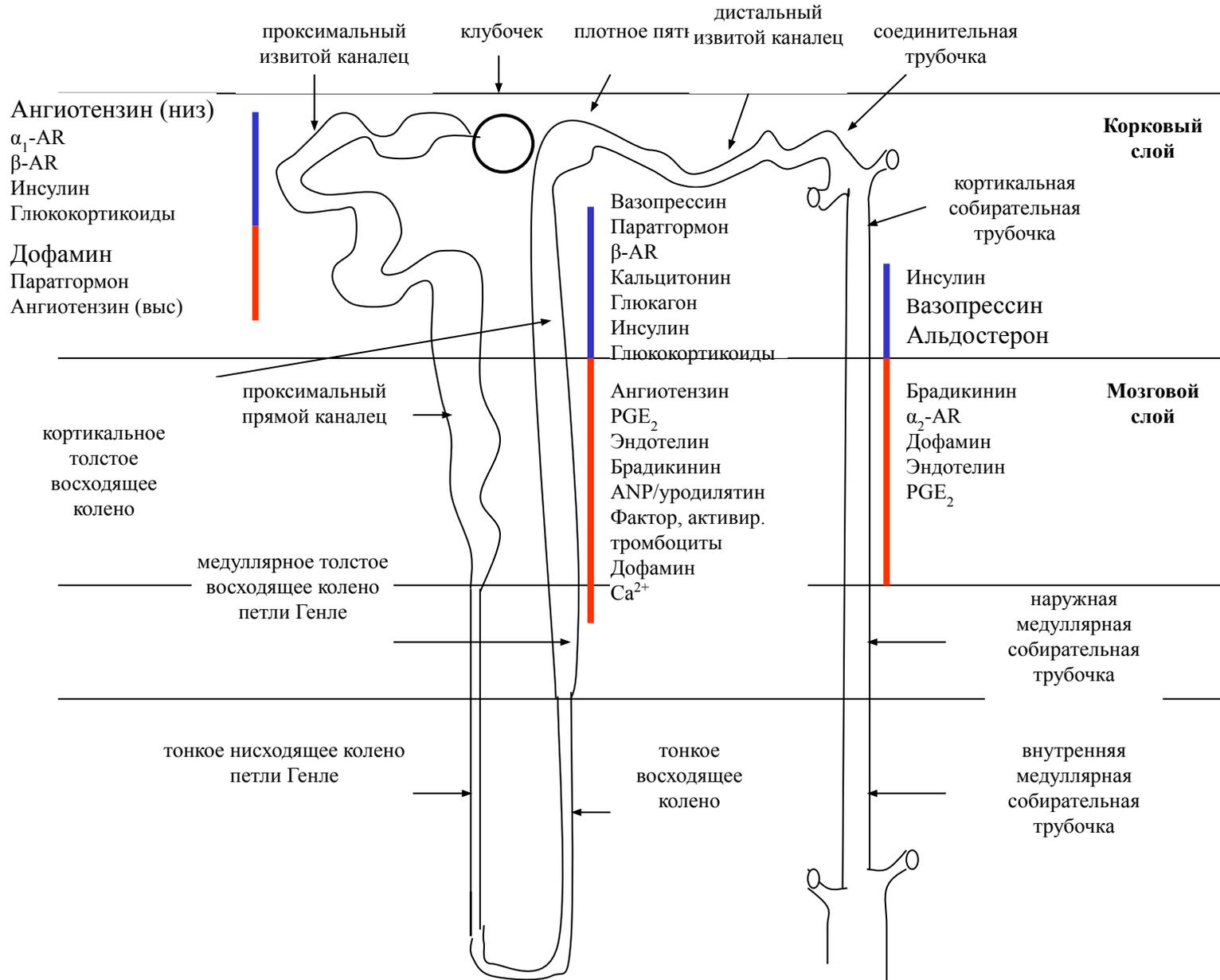
α -Субъединица Na^+ - K^+ -АТФазы (каталитическая)



α -Субъединица: сродство к уабаину в порядке убывания	Экспрессия
α_3	нервная ткань, яичники
α_2	мышца, мозг
α_4	семенники
α_1	почки, большинство тканей

В почках – γ -субъединица, влияющая на сродство к АТФ, Na^+ и K^+

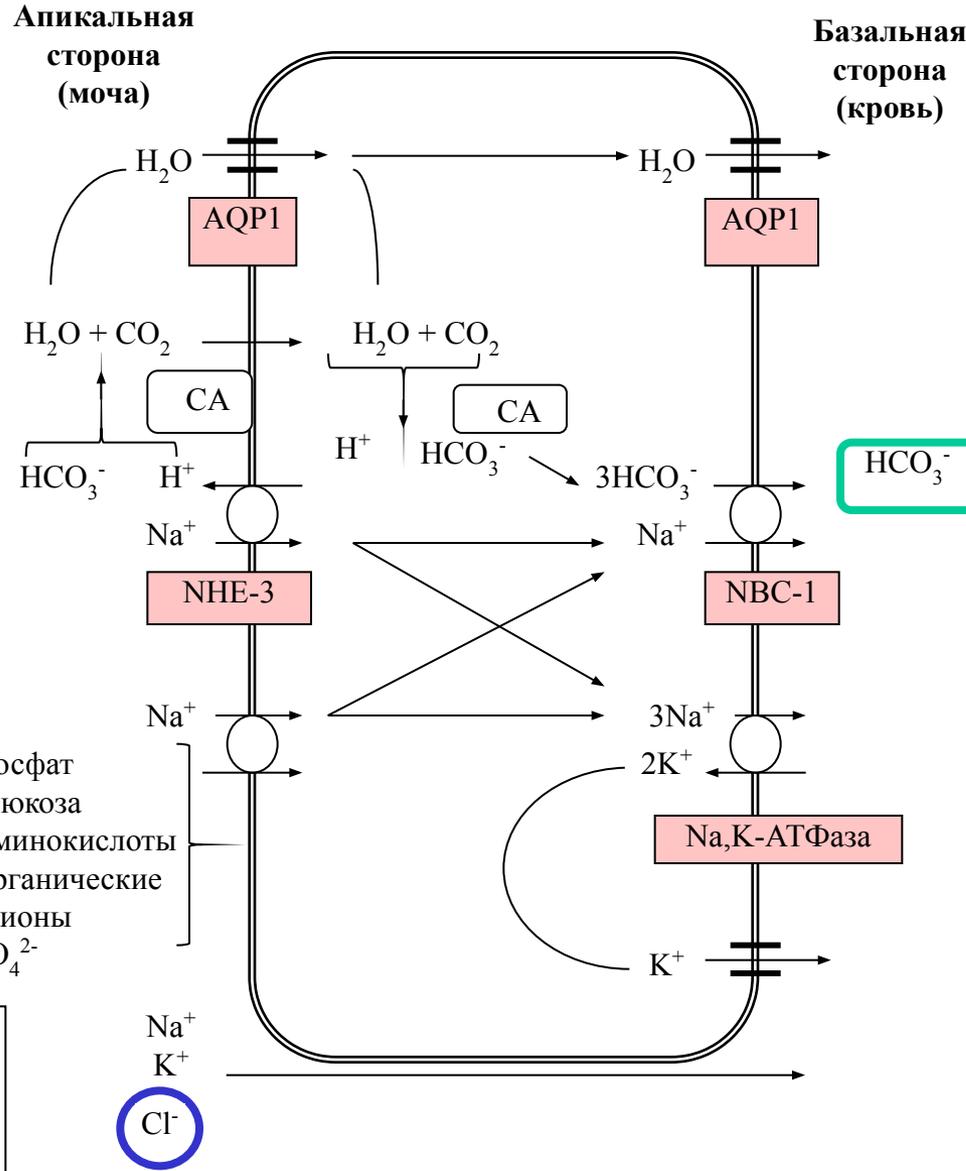
Архитектура нефрона и основные области действия гормонов на транспорт натрия (— стимуляция, — ингибирование реабсорбции)



Локализация рецепторов гормонов в нефроне

Рецептор	Тип	Локализация в нефроне	Локализация в клетке	Сигнальный путь
ПТГ/ПТГ-рП		Проксимальные канальцы, восходящее колено петли Генле	Апикальная и базолатеральная мембраны	Сопряжен с аденилатциклазой и фосфолипазой С β
Рецепторы дофамина	D1 D2	Проксимальные канальцы, кортикальная часть собирательной трубочки, восходящее колено петли Генле	Апикальная и базолатеральная мембраны	Сопряжен с аденилатциклазой и фосфолипазой С β , РКС ζ и P13K
AR (адренорецепторы)	α_1	Проксимальные канальцы, восходящее колено петли Генле		Сопряжен с фосфолипазой С β
AR (адренорецепторы)	α_2	Проксимальные канальцы, восходящее колено петли Генле		Сопряжен с аденилатциклазой (негативно) и фосфолипазой С β
AR (адренорецепторы)	β	Проксимальные канальцы, восходящее колено петли Генле, вставочные клетки собирательных трубочек		Сопряжен с аденилатциклазой
Рецепторы ангиотензина II	AT1	Проксимальные канальцы, восходящее колено петли Генле, собирательные трубочки	Апикальная и базолатеральная мембраны	Сопряжен с аденилатциклазой (негативно) и фосфолипазой С β , РКС β . Активация тирозинкиназ
Рецепторы ангиотензина II	AT2	Проксимальные канальцы, восходящее колено петли Генле, собирательные трубочки	Апикальная и базолатеральная мембраны	Сопряжен с фосфолипазой A $_2$ NO, сGMP, PK-G Активация тирозинфосфатаз
Рецепторы вазопрессина	V2	Восходящее колено петли Генле, собирательные трубочки	Апикальная и базолатеральная мембраны	Сопряжен с аденилатциклазой
Рецепторы вазопрессина	V1	Собирательные трубочки		Сопряжен с фосфолипазой С β
Рецептор глюкокортикоидов		Вдоль всего нефрона, с преобладанием в клубочках и проксимальных канальцах		
Минераллокортик. рецептор		Дистальные извитые канальцы и собирательные трубочки		

Транспорт натрия в проксимальных канальцах



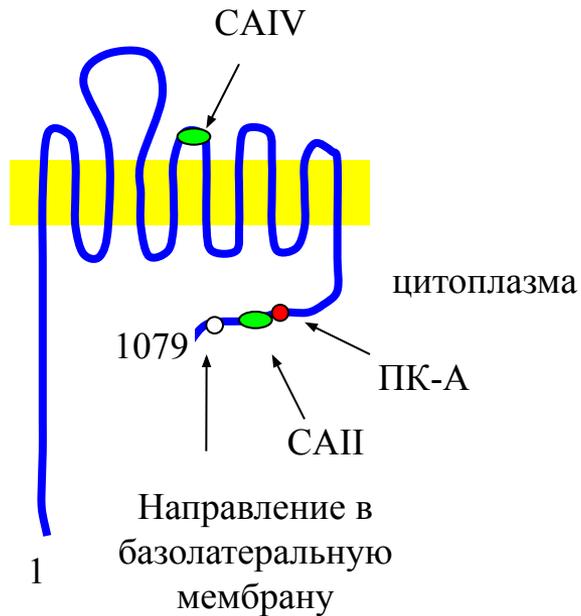
70% NaCl,
90% HCO₃⁻

HCO₃⁻

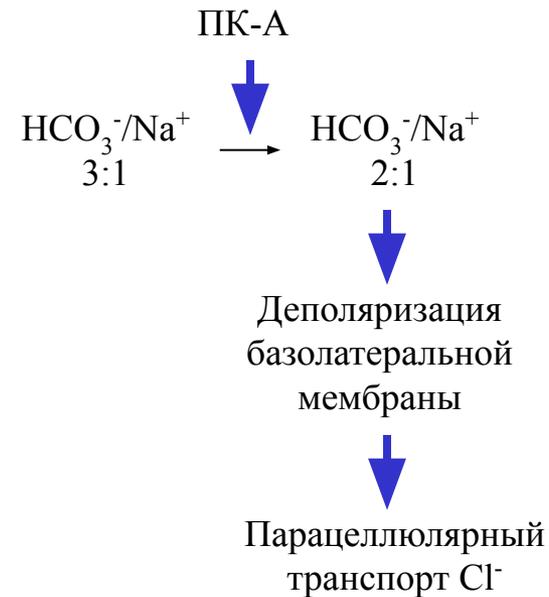
sodium glucose transporter (SGLT),
sodium amino acid transporters
sodium phosphate cotransporter (NaPi-2a -- 3:1; NaPi-2c)

Na^+ - HCO_3^- - котранспортер NBC-1.

CAII и CAIV – сайты связывания карбоангидраз II и IV; PKA – сайт фосфорилирования протеинкиназой A.



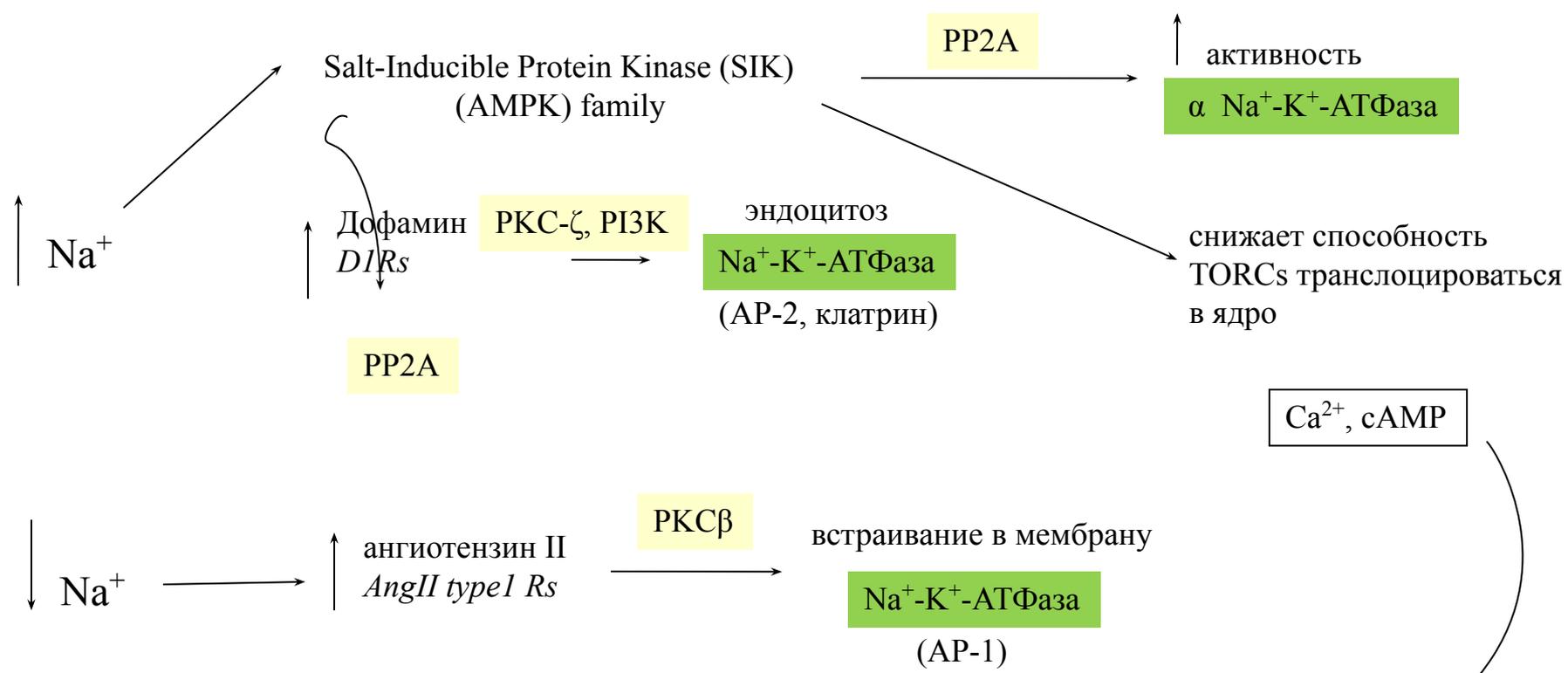
Фосфорилирование NBC-1 PK-A снижает отрицательный заряд на базолатеральной мембране, что способствует парацеллюлярному транспорту Cl^-



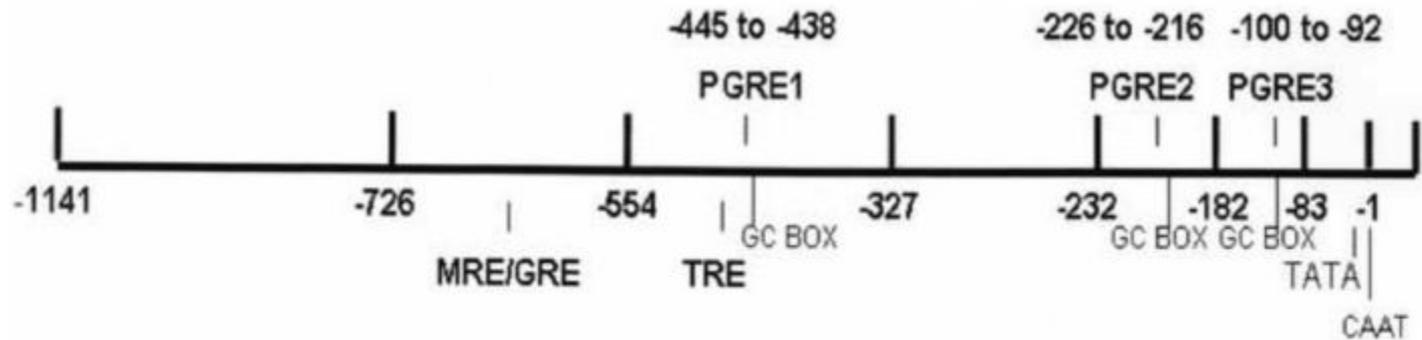
Na⁺ : 9–14mM in RPTs

Регуляция Na⁺-K⁺-АТФазы

в проксимальных канальцах



Промотор β -субъединицы Na⁺-K⁺-АТФазы стимулируется ТЗ (TRE), кортизолом (MRE/GRE), PGE1 и PGE2 (3 PGREs)
Факторы, активирующие PGRE3 --TORC/CREB/CBP/Sp1
(количество β -субъединицы - лимитирующее для формирования α/β гетеродимеров)



PGRE1: GCGTCCCGGAGTGACCTTCCCCACCCC

PGRE2: CGCTGCCTGCGCGTCCCTCACCGCCGCCCCCG

PGRE3: CTCTCGGGCCGAGTCCCTGCCCTGGCGCCG

CONSENSUS CRE: 5'-TGACGTCA-3'

CONSENSUS Sp1: 5'-CCGCCC-3'; 5'-GGGCGG-3'

G/A G/A GGCGG/T G/A G/A C/T

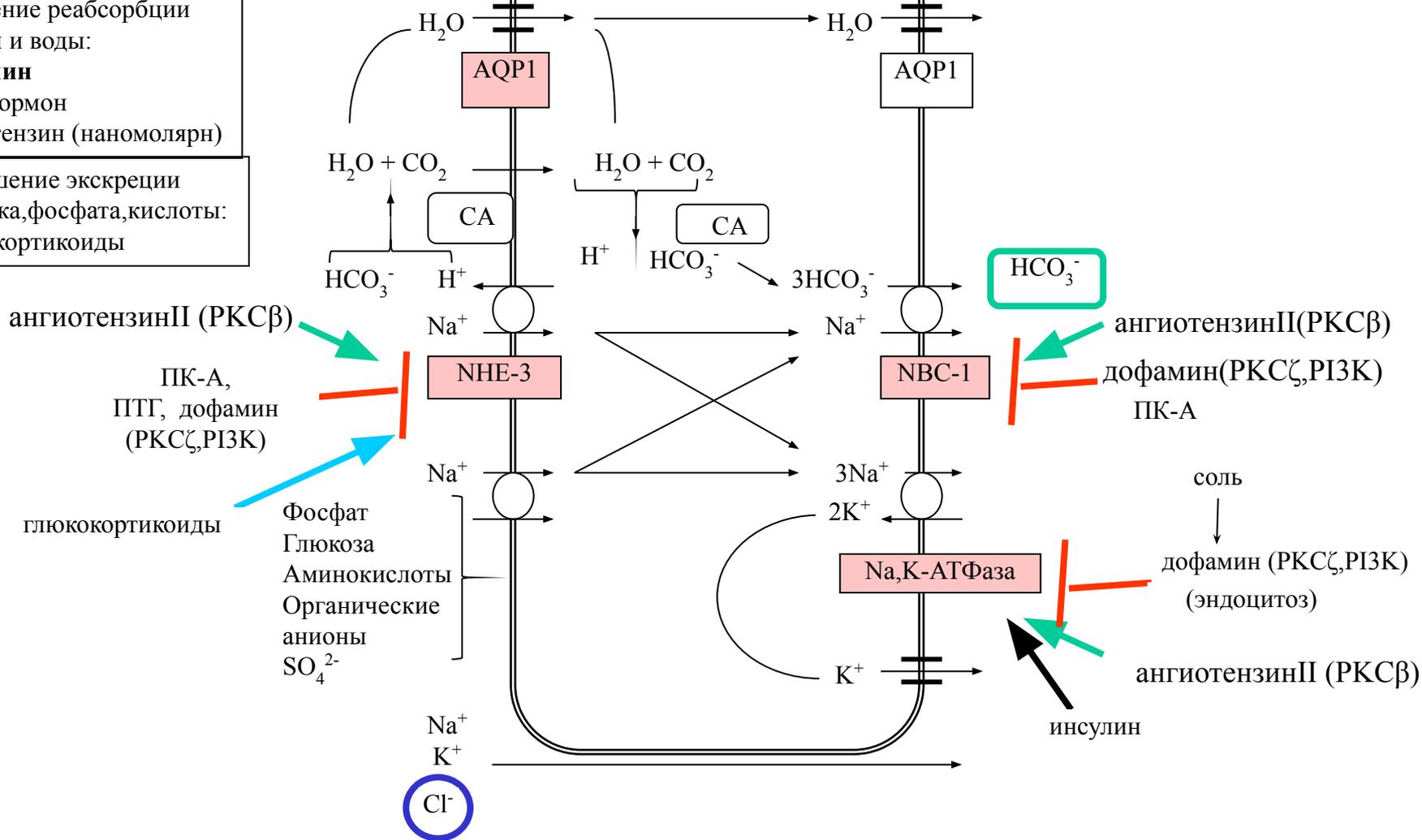
Promoter of the Na,K-ATPase β Subunit Gene ATP1B1

Транспорт натрия в проксимальных канальцах

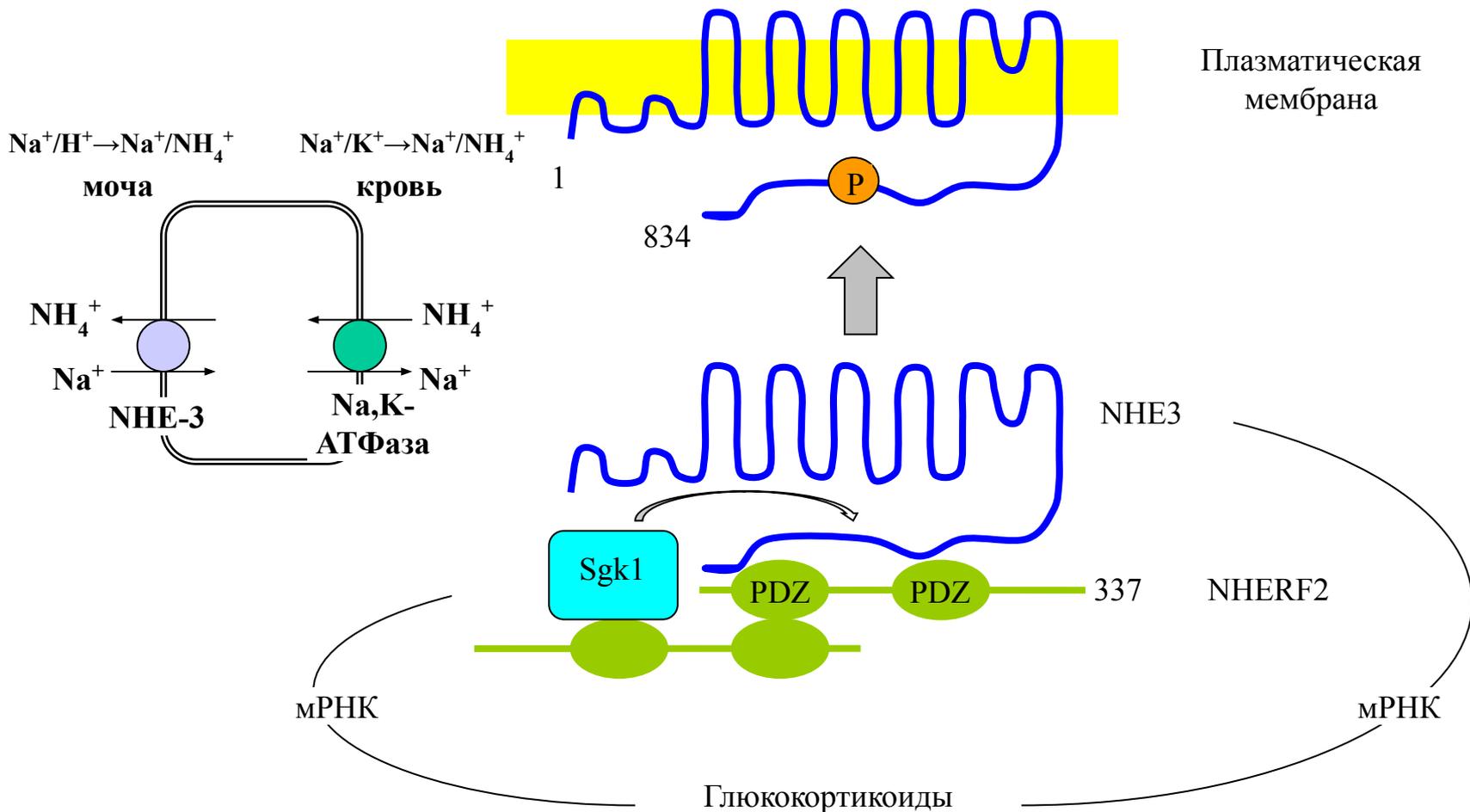
- Стимуляция реабсорбции натрия и воды:
ангиотензин (пикомолярн)
 α_1 -AR, β -AR
инсулин
- Снижение реабсорбции натрия и воды:
дофамин
паратгормон
ангиотензин (наномолярн)
- Повышение экскреции аммиака, фосфата, кислоты:
глюкокортикоиды

Апикальная сторона (моча)

Базальная сторона (кровь)



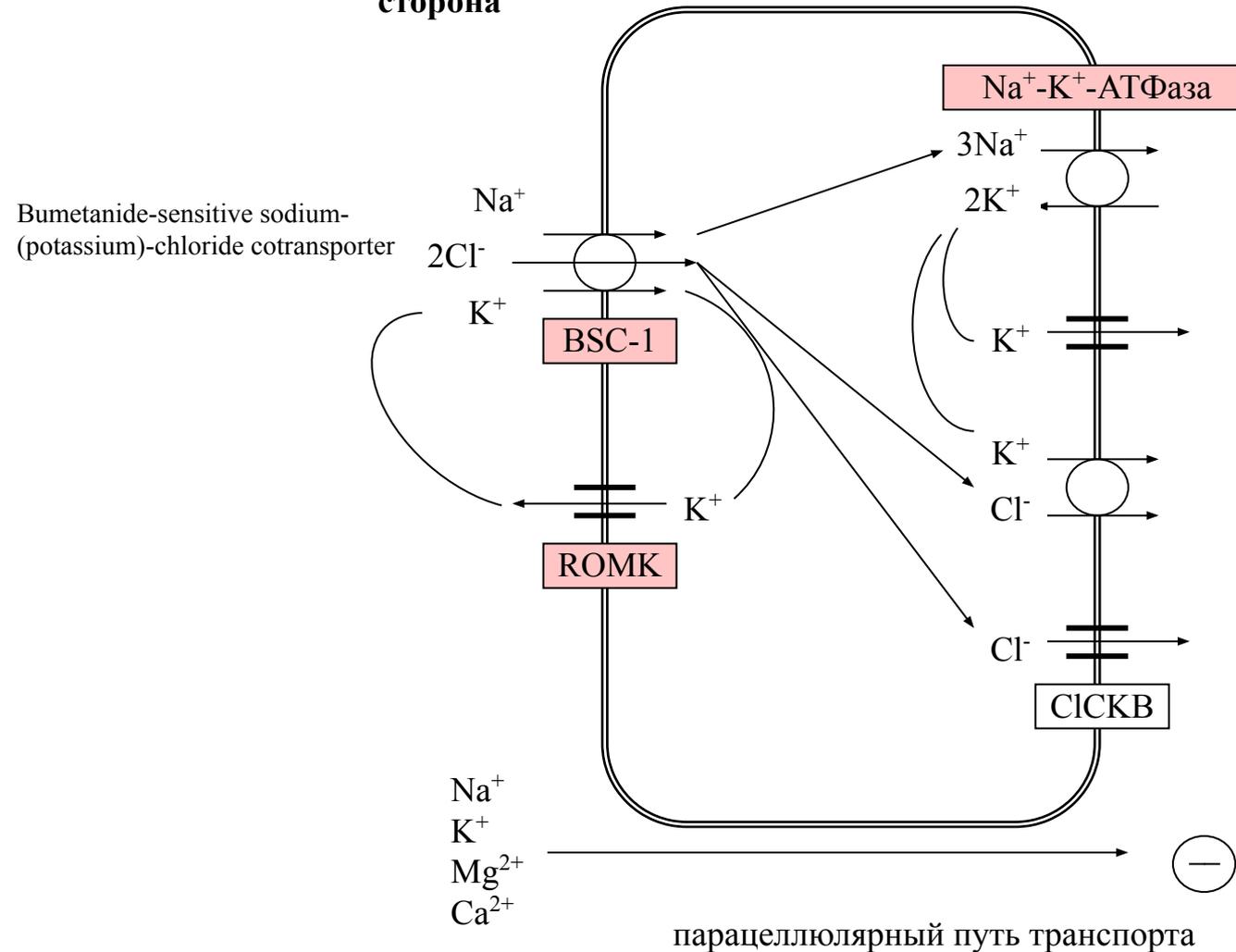
Предполагаемый механизм стимулирующего действия глюкокортикоидов на активность Na^+/H^+ обменника в проксимальных отделах нефрона
 Sgk1 – индуцируемая сывороткой и глюкокортикоидами протеинкиназа 1; NHERF2 – фактор 2, регулирующий NHE



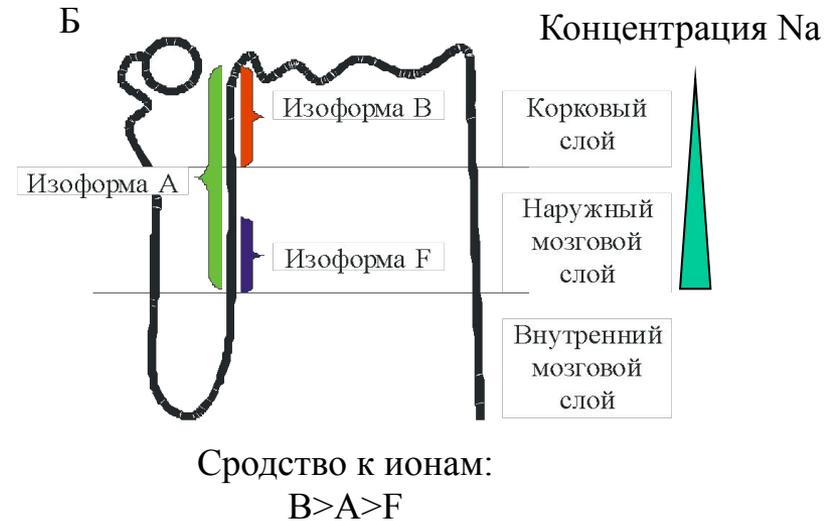
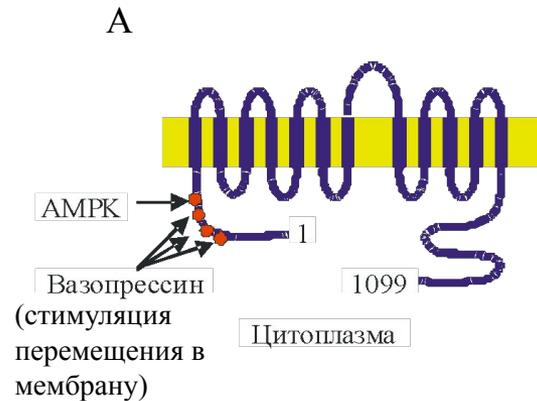
Транспорт ионов в восходящем колене петли Генле

Апикальная
сторона

Базальная
сторона

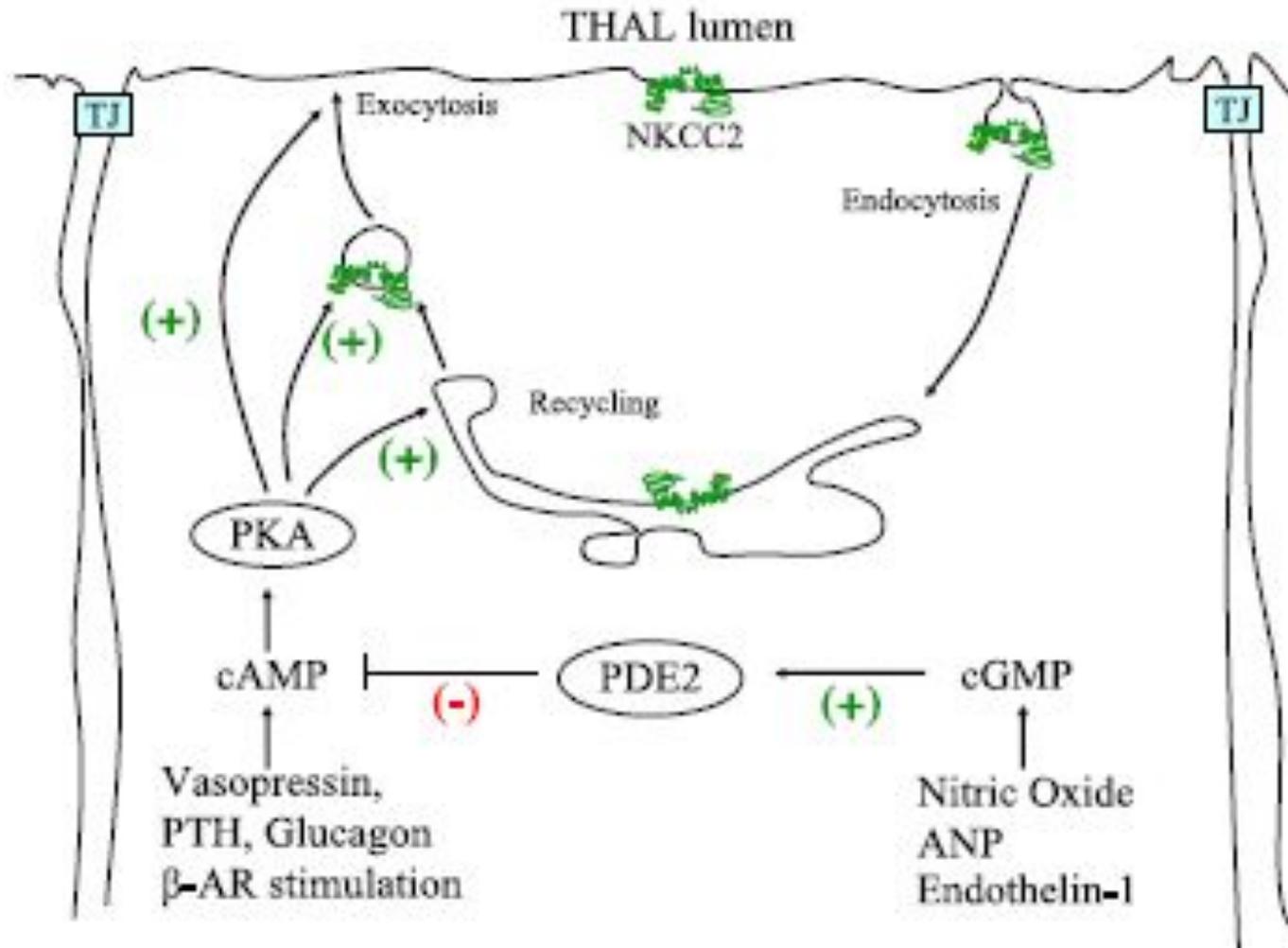


Предполагаемая топология и выявленные сайты регуляторного фосфорилирования $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-2Cl}^-$ котранспортера апикальной мембраны BSC-1/NKCC2. Б. Локализация изоформ BSC-1/NKCC2 в нефроне.

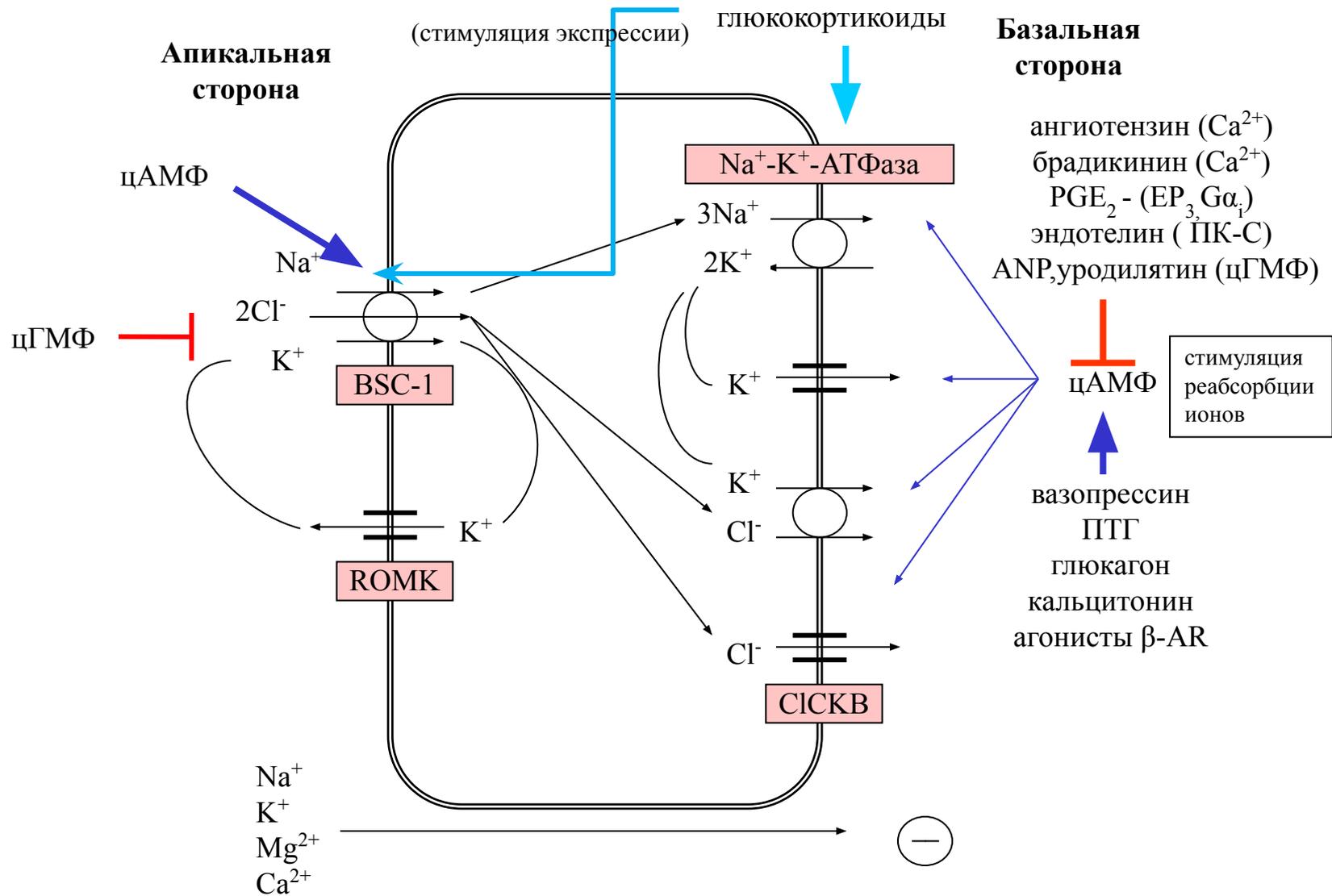


Недостаточность BSC-1 -
синдром Бартера:
потеря соли, алкалоз,
гиперкальциурия

Регуляция BSC-1/NKCC2

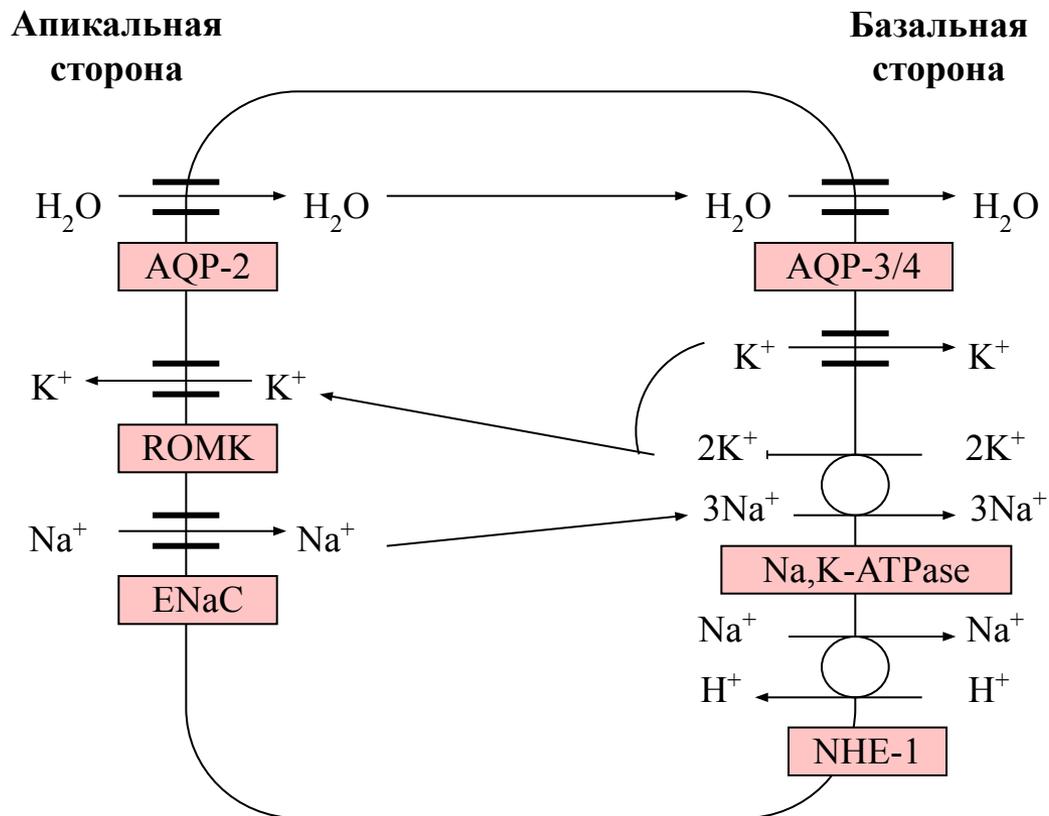


Транспорт ионов в восходящем колене петли Генле



Транспорт ионов в собирательных трубочках

ROMK - калиевые каналы наружного медуллярного слоя

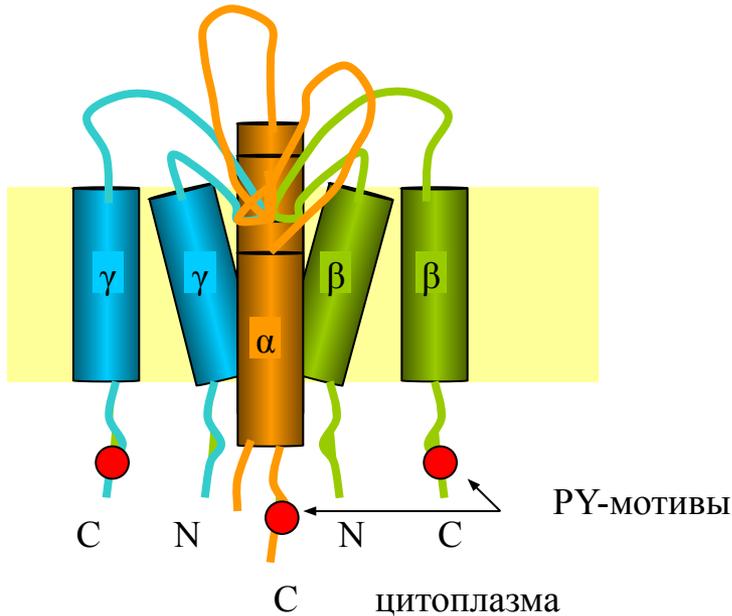


до 5% NaCl
10-15% H₂O
Ca²⁺

Регуляция активности эпителиального натриевого канала ENaC.

А: субъединичный состав канала. Б: доменная организация убиквитинпротеинлигазы Nedd4-2. В: Гормоны, индуцируя фосфорилирование Nedd4-2, блокируют инактивацию ENaC.

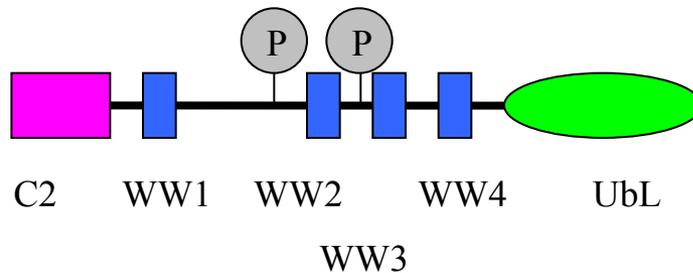
А



Синдром Лиддла – мутации PY-мотивов – наследуемая гипертензия

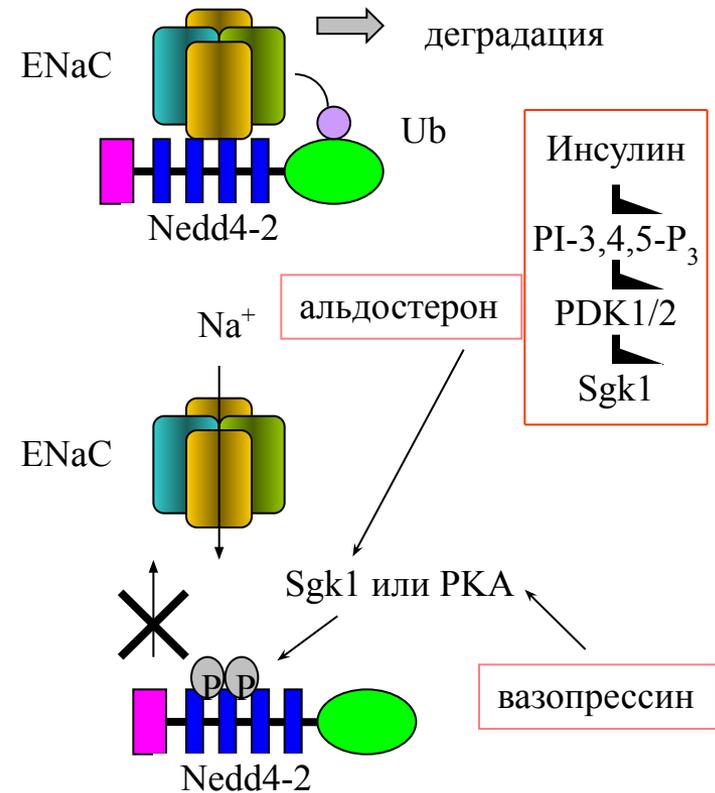
Псевдогипоальдостеронизм-1 – инактивирующие мутации ENaC

Б

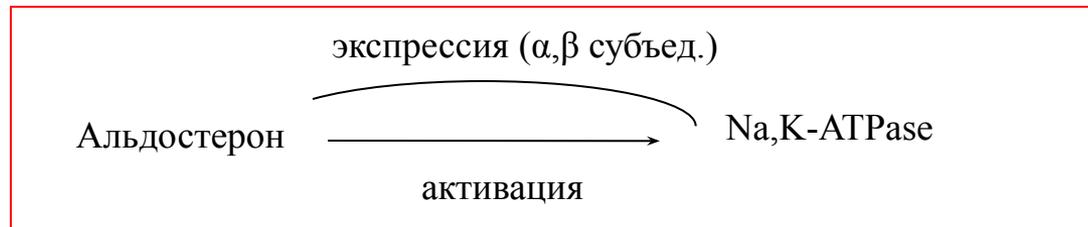
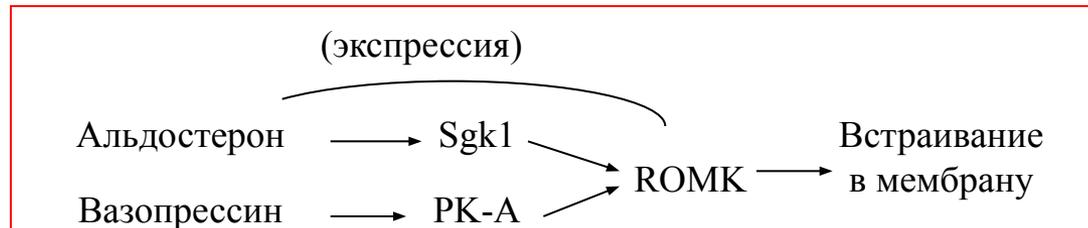
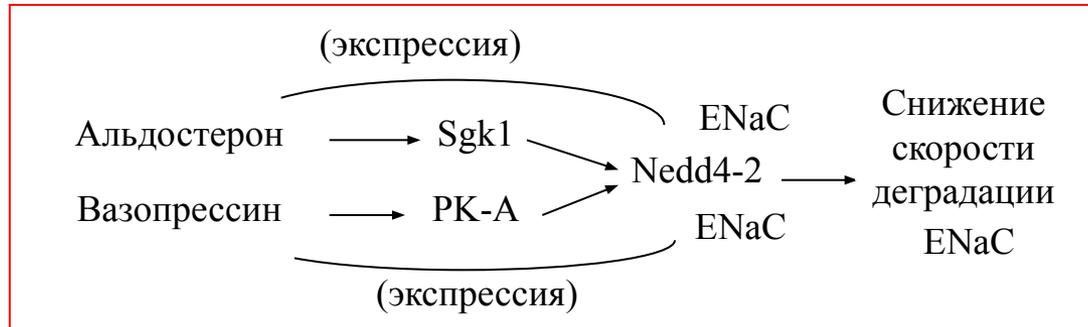


Триптофановые домены WW убиквитинлигазы узнают PY-мотивы ENaC

В



PDK1/2 - Phosphoinositide-dependent kinase-1/2

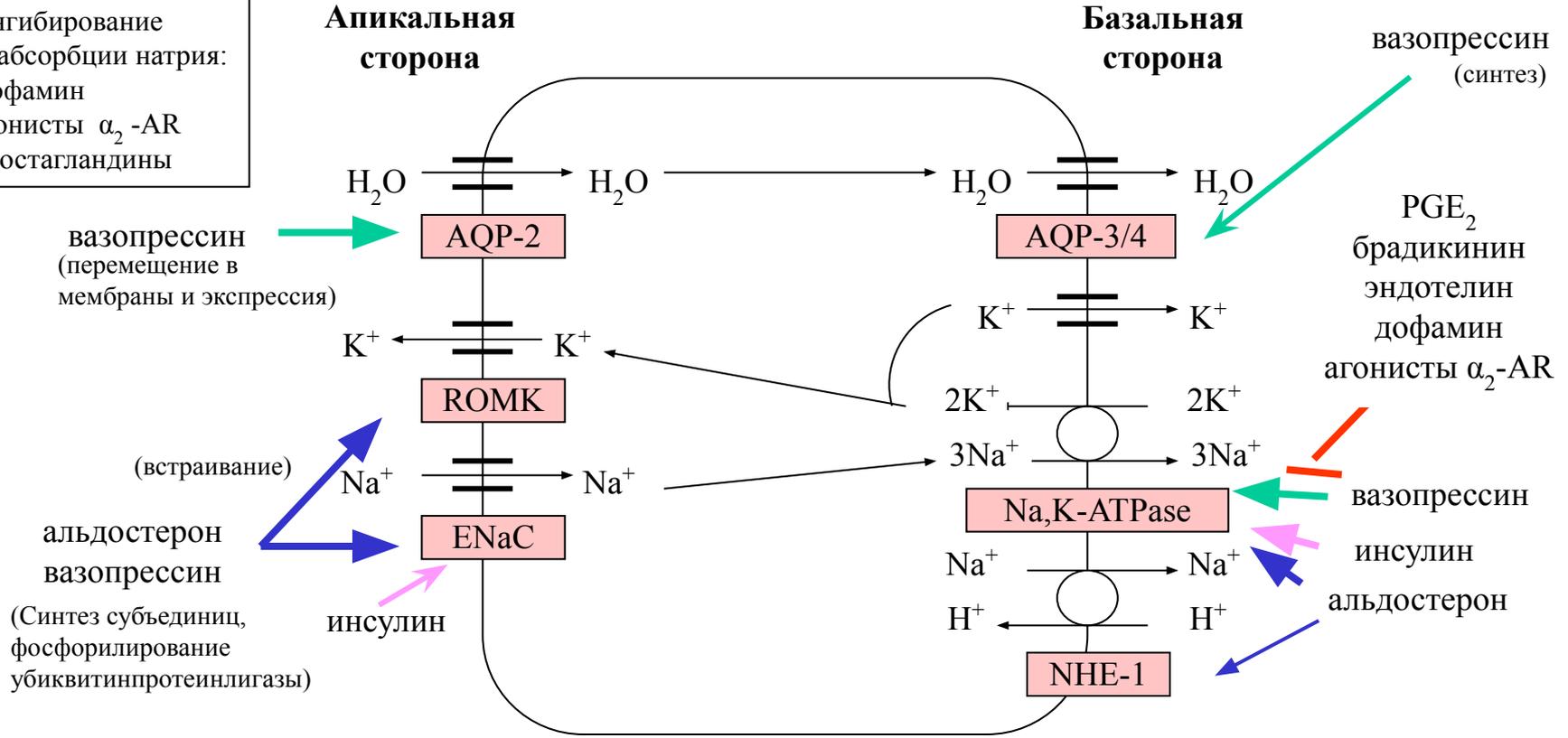


Стимуляция реабсорбции натрия, экскреция калия:
альдостерон
вазопрессин
инсулин

Ингибирование реабсорбции натрия:
Дофамин
агонисты α_2 -AR
простагландины

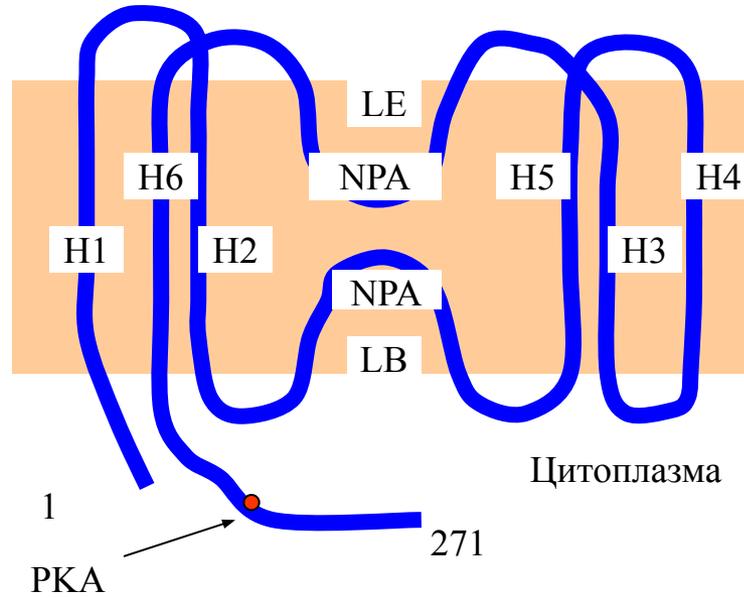
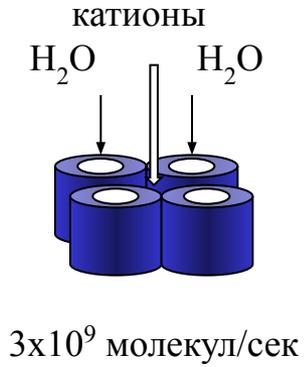
Транспорт ионов в собирательных трубчатках

ROMK - калиевые каналы наружного медуллярного слоя



Предполагаемая структура аквапоринов

Функционируют в форме гомотетрамеров



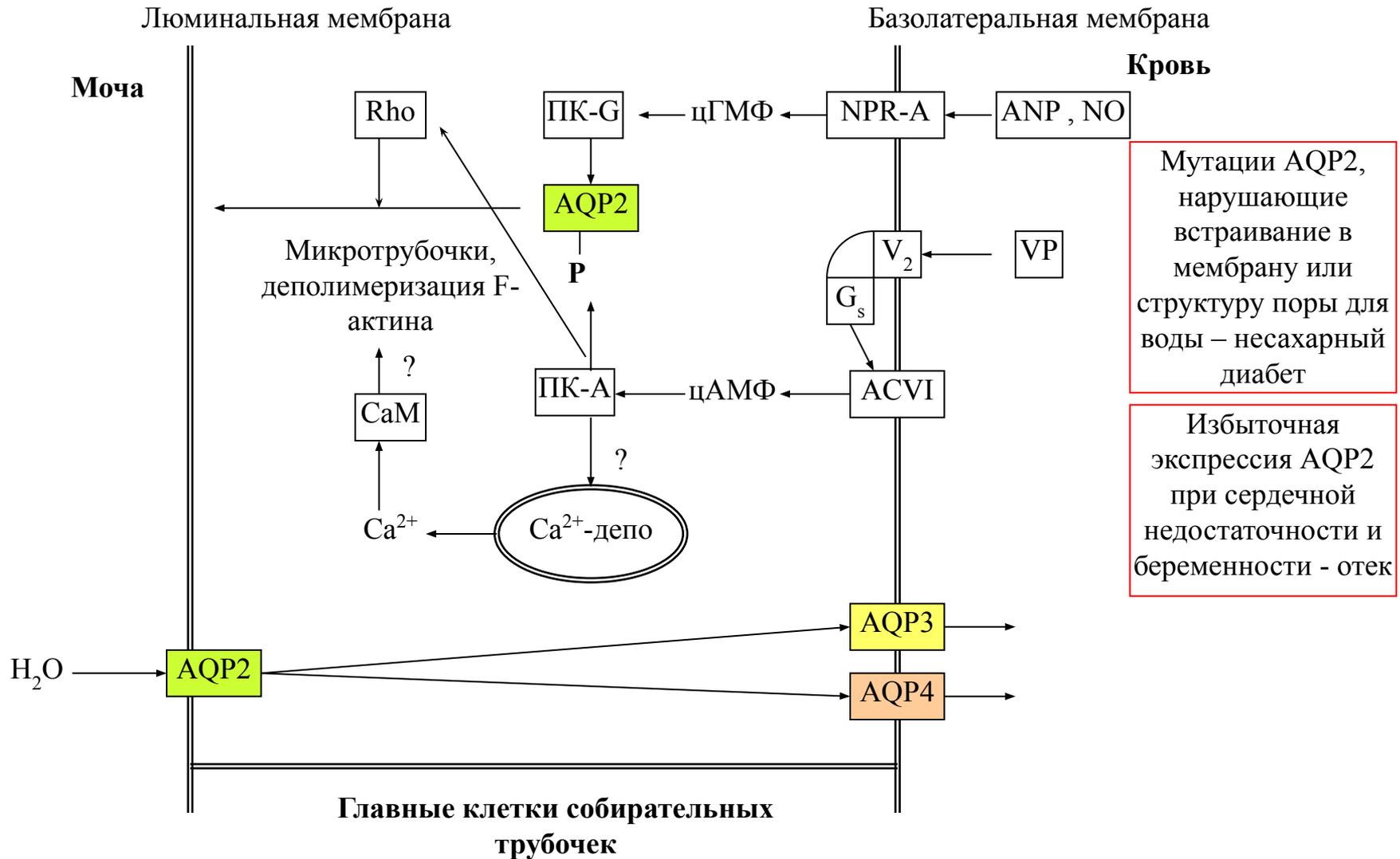
Механизмы регуляции проницаемости для воды собирательных трубочек почек.

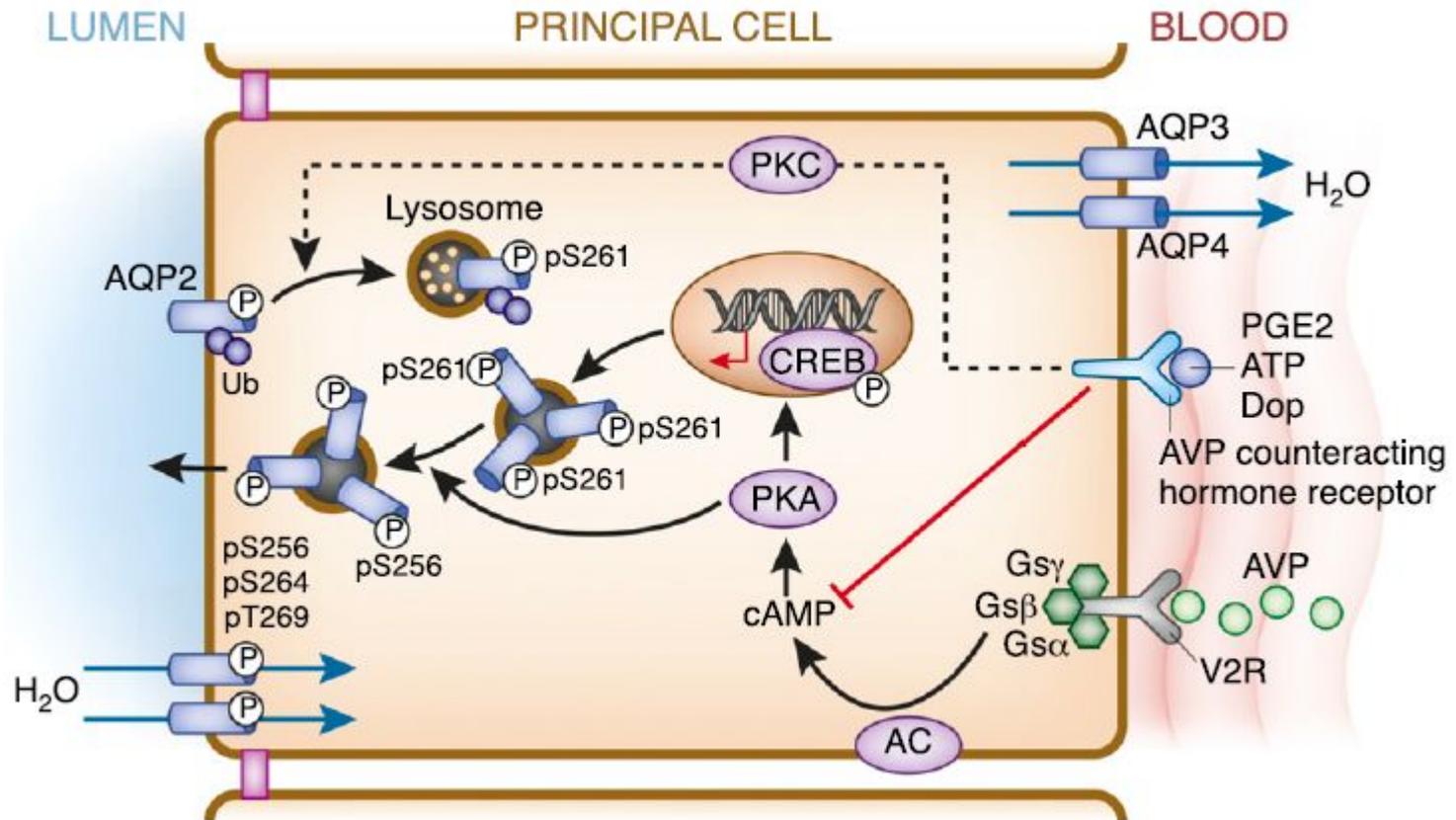
Обозначения: VP – вазопрессин; V_2 – рецептор 2 вазопрессина; G_s – G-белок s-типа;

ACVI – аденилатциклаза типа VI; ANP – натрийуретический фактор предсердий;

PKA, PKG – протеинкиназы A и G; AQP2 (3,4) – аквапорин 2 (3,4); CaM – кальмодулин,

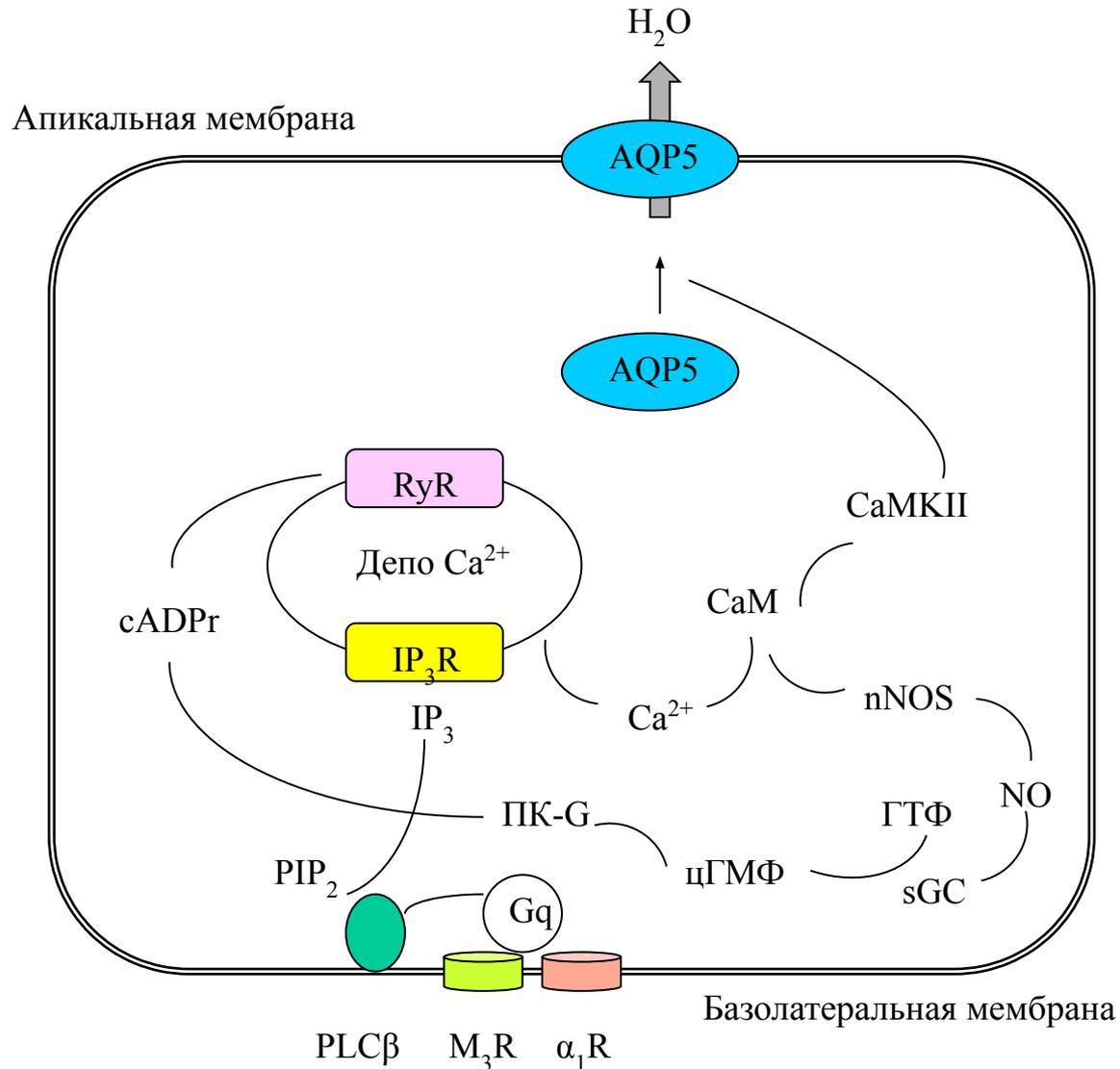
Rho- малые G белки





AC, adenylate cyclase; AVP, arginine vasopressin; CREB, cAMP-responsive element-binding protein; Dop, dopamine; PKA, protein kinase A; PKC, protein kinase C; Ub, ubiquitin; V2R, vasopressin receptor type 2.

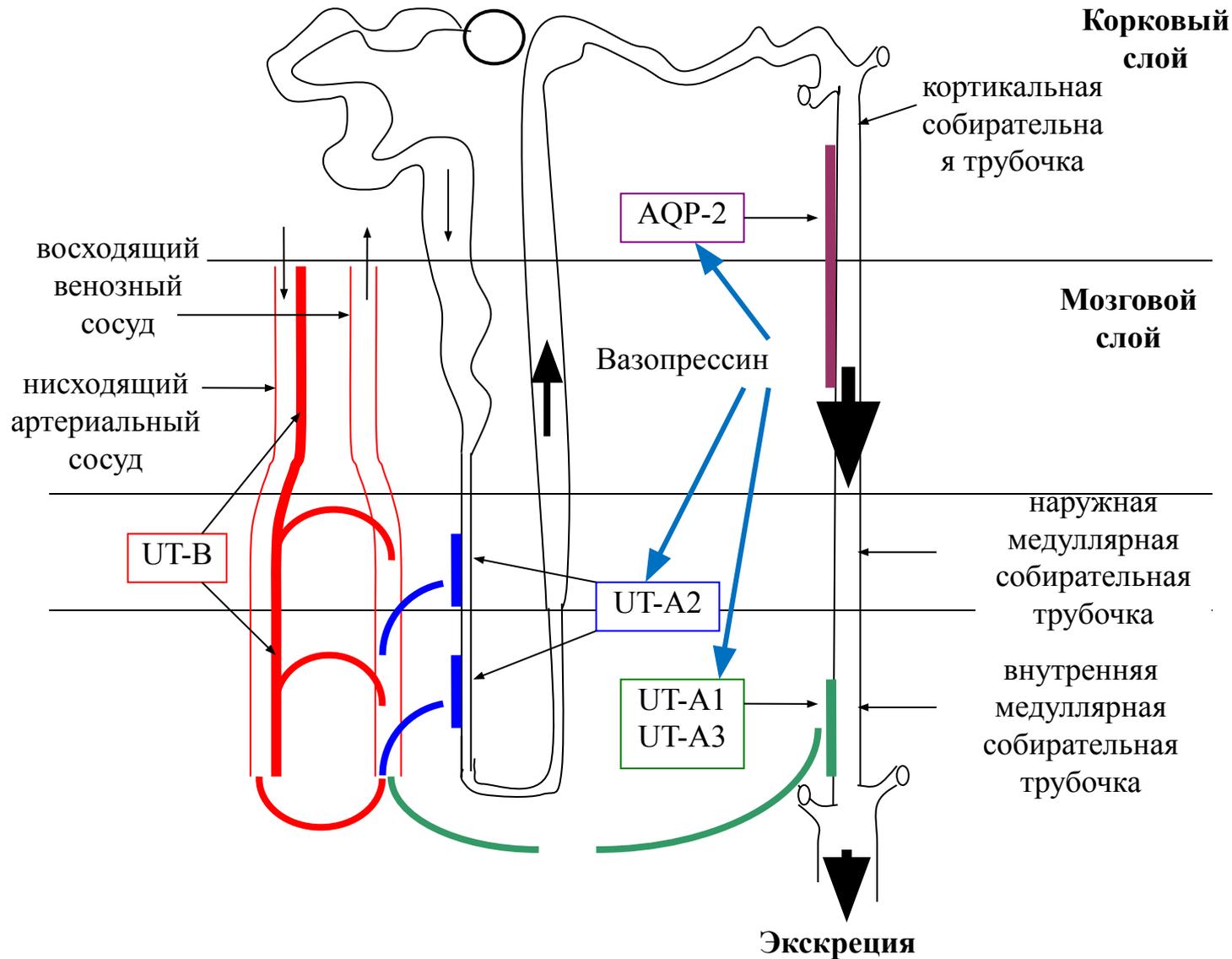
Регуляция встраивания аквапорина 5 (AQP5) в плазматическую мембрану клеток околоушной слюнной железы. Обозначения: M₃R - мускариновый рецептор 3 ацетилхолина; α₁R - α₁-адренорецептор; PLCβ - фосфолипаза Сβ; Gq - G-белок группы q; PIP₂ - фосфатидилинозитид-4,5-бифосфат; IP₃ - инозитол-1,4,5-трифосфат; IP₃R - рецептор IP₃; CaM - кальмодулин; CaMKII - кальмодулинзависимая киназа II; nNOS - нейрональная нитроксидсинтаза; NO - нитроксид; sGC - растворимая гуанилатциклаза; cGMP - циклический гуанозинмонофосфат; PKG - протеинкиназа G; cADPr - циклическая аденозиндифосфатрибоза; RyR - рианодинный рецептор



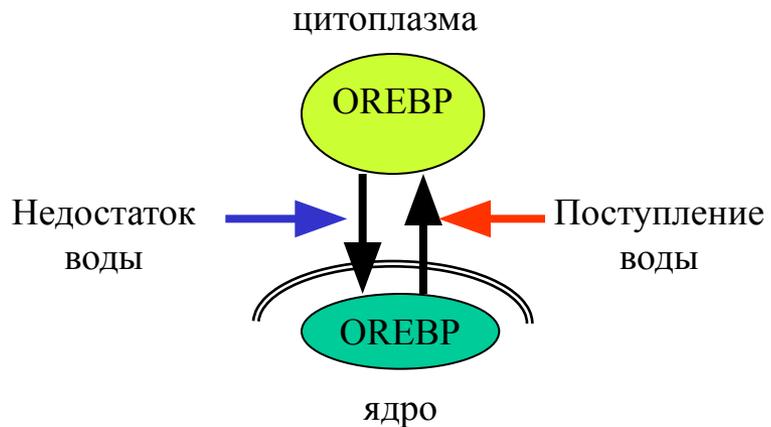
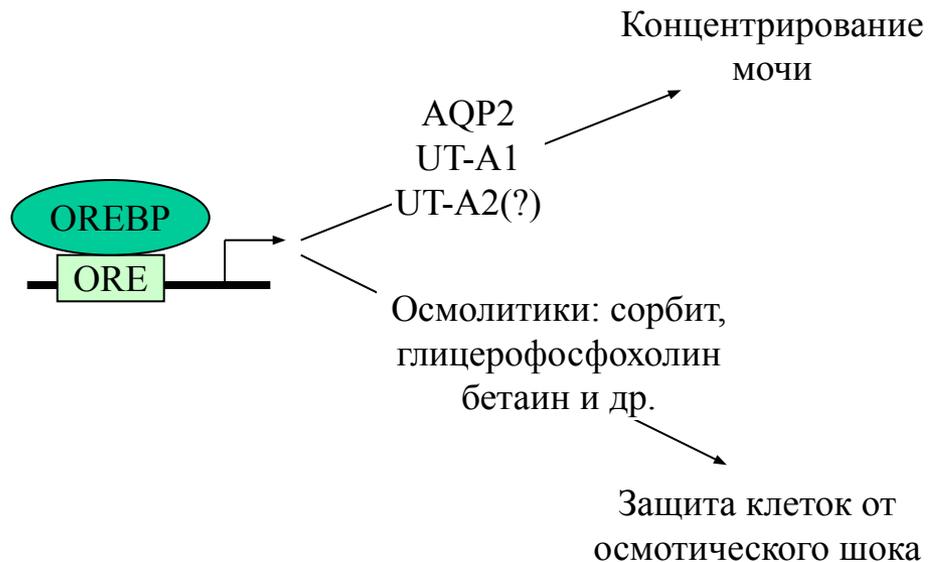
Транспорт и концентрирование мочевины в нефроне

UT – транспортеры мочевины; AQP - аквапорин

40-50% от всех
компонентов мочи



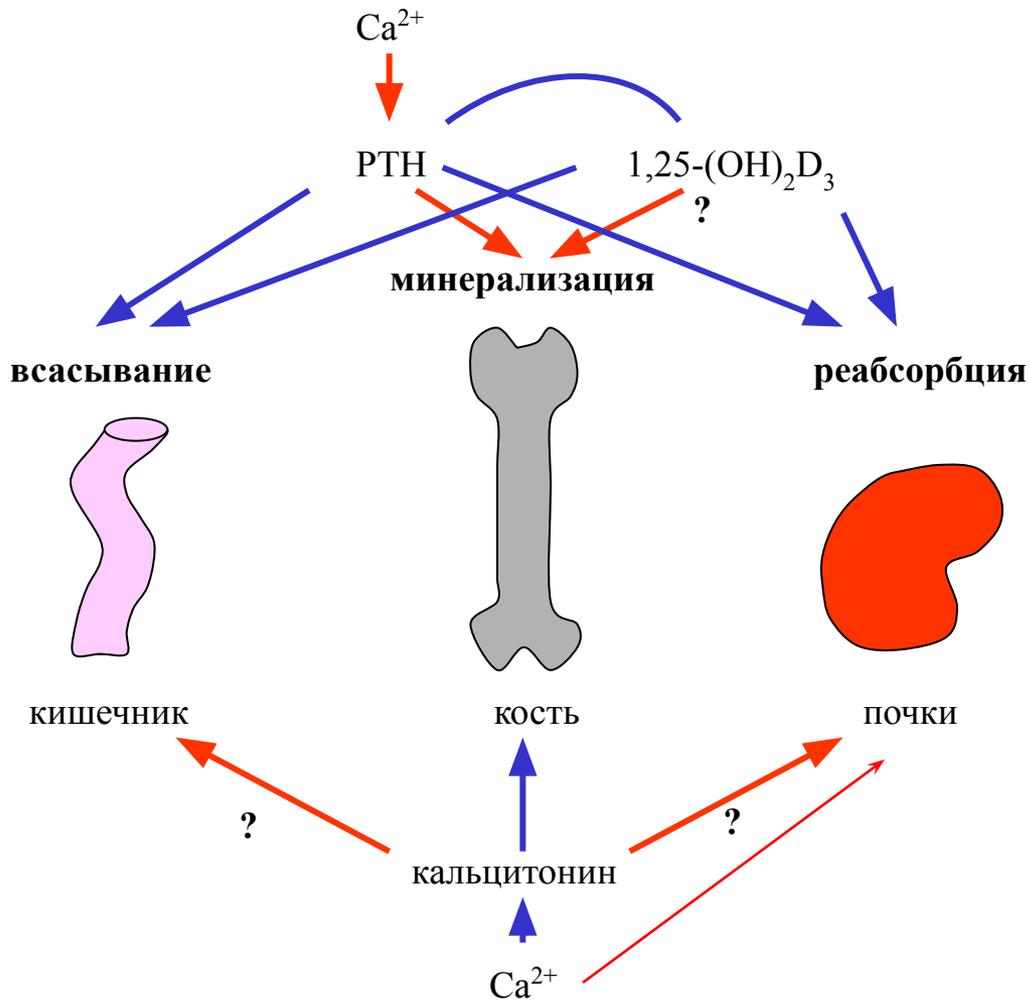
Ауторегуляция концентрирования мочи с участием транскрипционного фактора OREBP (белка, связывающего чувствительный к осмотическому давлению элемент)



a member of the family of transcriptional activators, as are nuclear factor κ B (NF κ B)

Регуляция обмена кальция

Система ауторегуляції рівня кальція крові



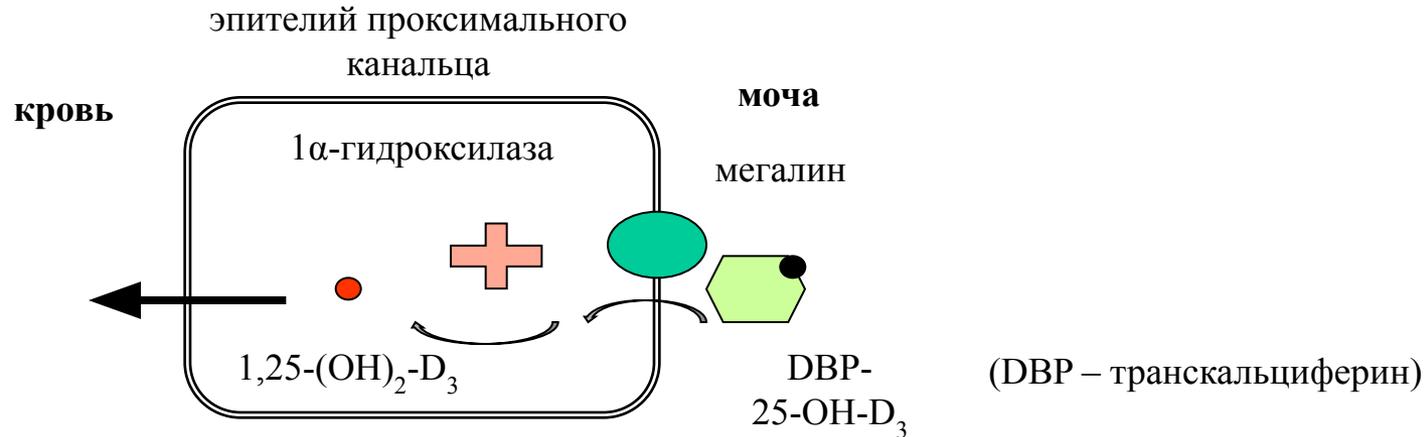
Сенсор Ca^{2+} - CaR

Локализация	Надсемейство рецепторов	Kd	Регуляторы экспрессии гена	Система проведения сигнала
Плазматическая мембрана клеток паращитовидной железы, С-клеток щитовидной железы, почек, кишечника, костной ткани	Рецепторы, сопряженные с G-белками	Низкое сродство в миллимолярной области (в соответствии с концентрациями кальция в крови)	Ca^{2+} 1,25-(OH) ₂ -D ₃ ПТГ	Ингибирование активности аденилатциклазы, стимуляция активности фосфолипаз C, A ₂ и D, подъем [Ca ²⁺], активация ПК-С

$1\alpha,25$ – дигидроксивитамин D_3

- 1 этап гидроксилирования витамина D_3 - в печени,
- 2 этап – в клетках эпителия проксимальных канальцев почек.

Механизм преимущественного синтеза $1,25(OH)_2D_3$ в проксимальных канальцах почек

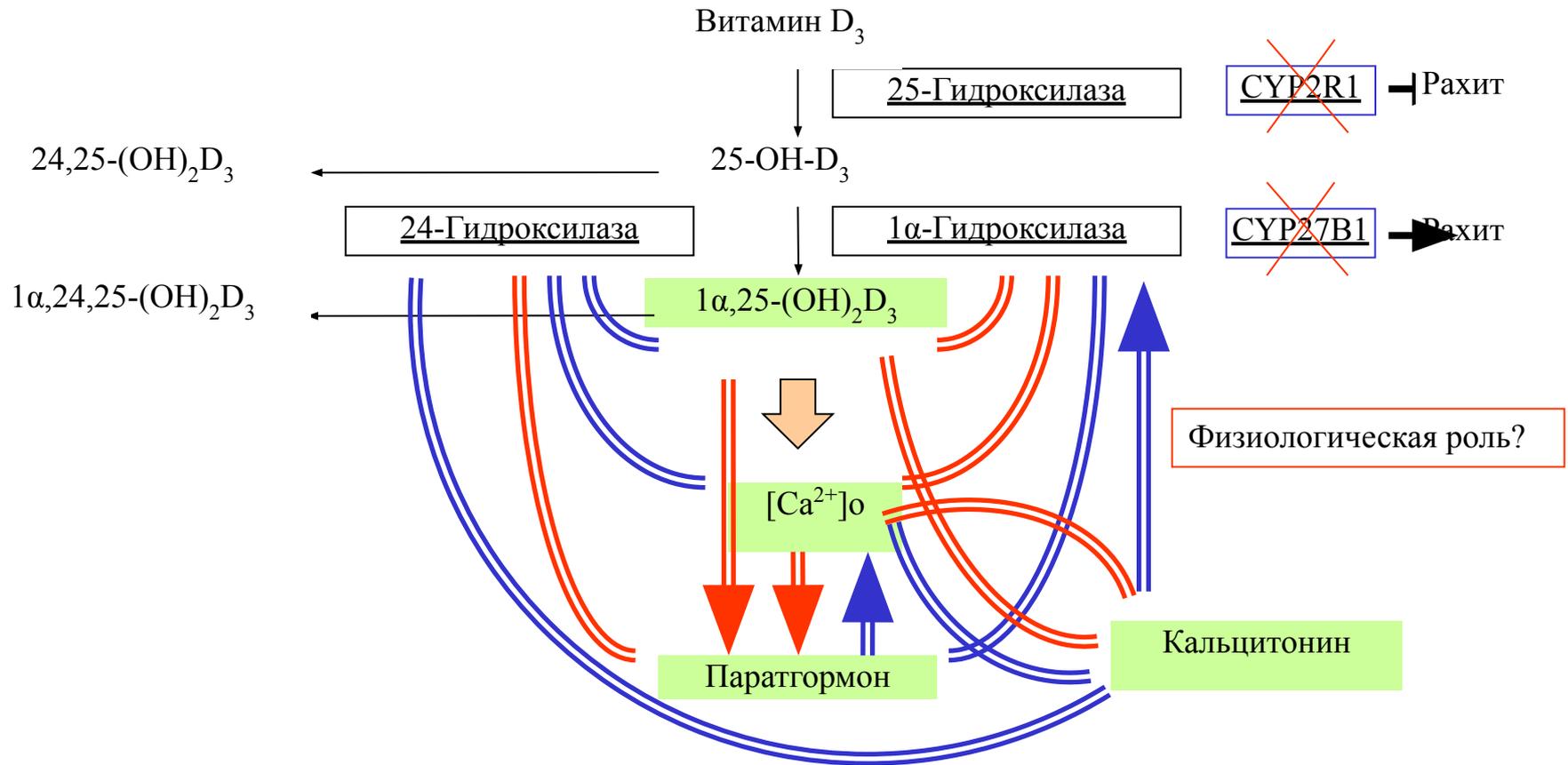


~~1α-гидроксилаза~~ = CYP27B1 → Рахит с ложной недостаточностью витамина D

~~Мегалин~~ → Повреждение костной ткани

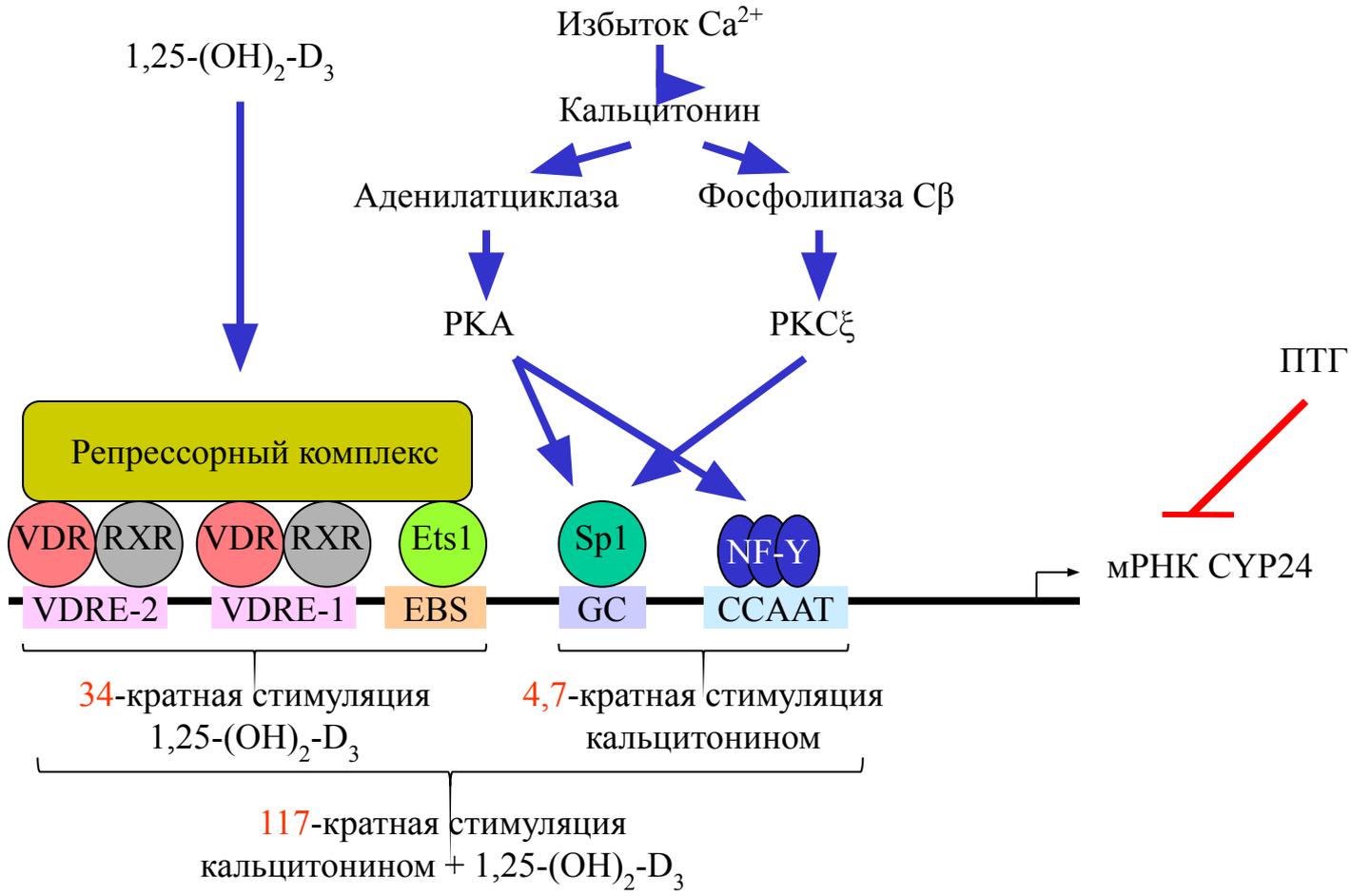
(мегалин – семейство рецепторов ЛНП)

Взаимосвязи эндокринных компонентов системы регуляции обмена кальция.
 Простые стрелки – превращения витамина D₃; двойные стрелки – стимуляция; двойные пунктирные стрелки – ингибирование.

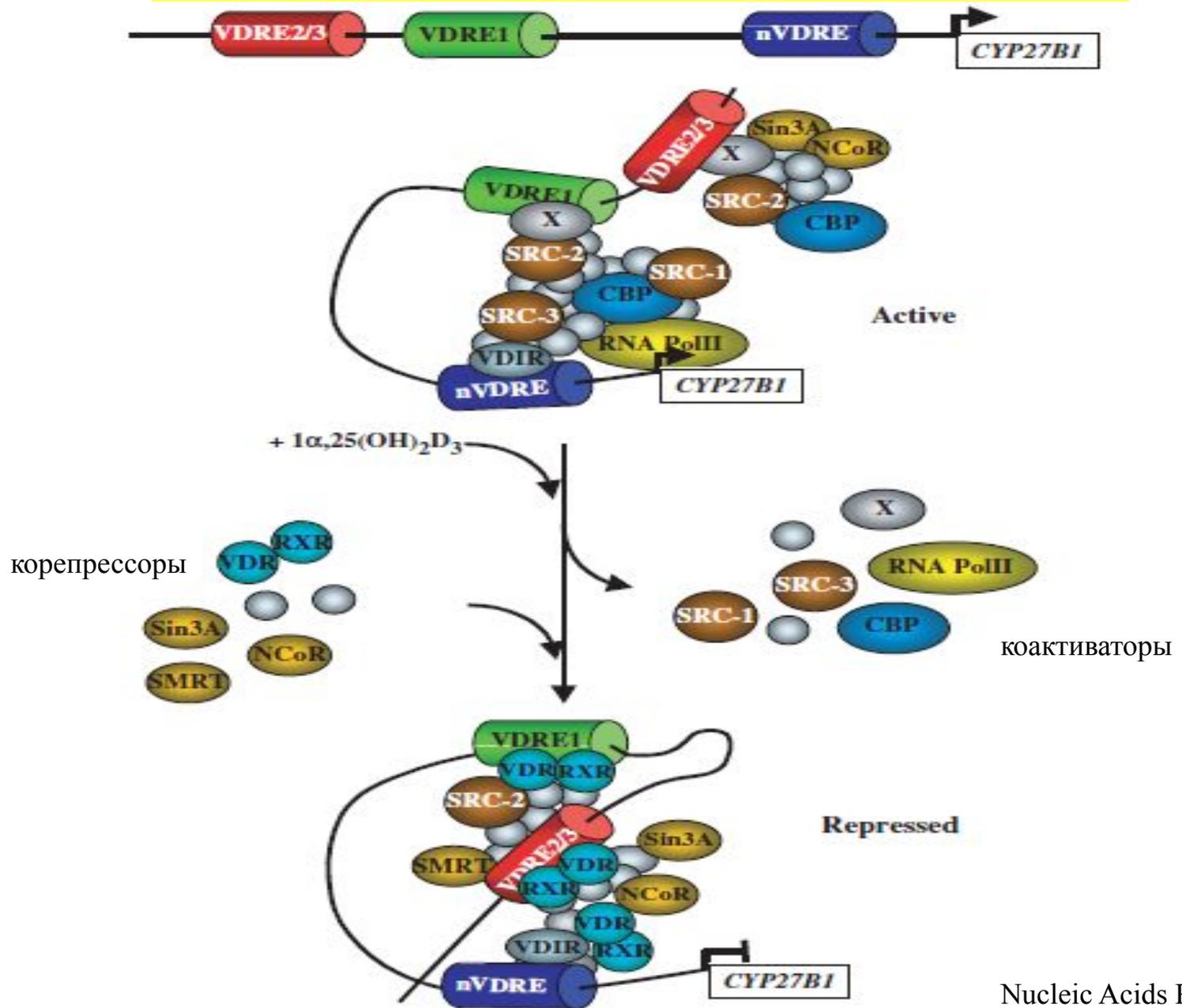


Рецептор 1,25-(OH)₂-D₃ - VDR взаимодействует с витамин D –чувствительными элементами VDRE

Предполагаемый механизм адаптации экспрессии 24-гидроксилазы почки к уровню кальция и 1,25-(OH)₂-D₃
VDR - рецептор 1,25-(OH)₂-D₃



Модель репрессии 1,25-диоксивитамином D3 собственного биосинтеза

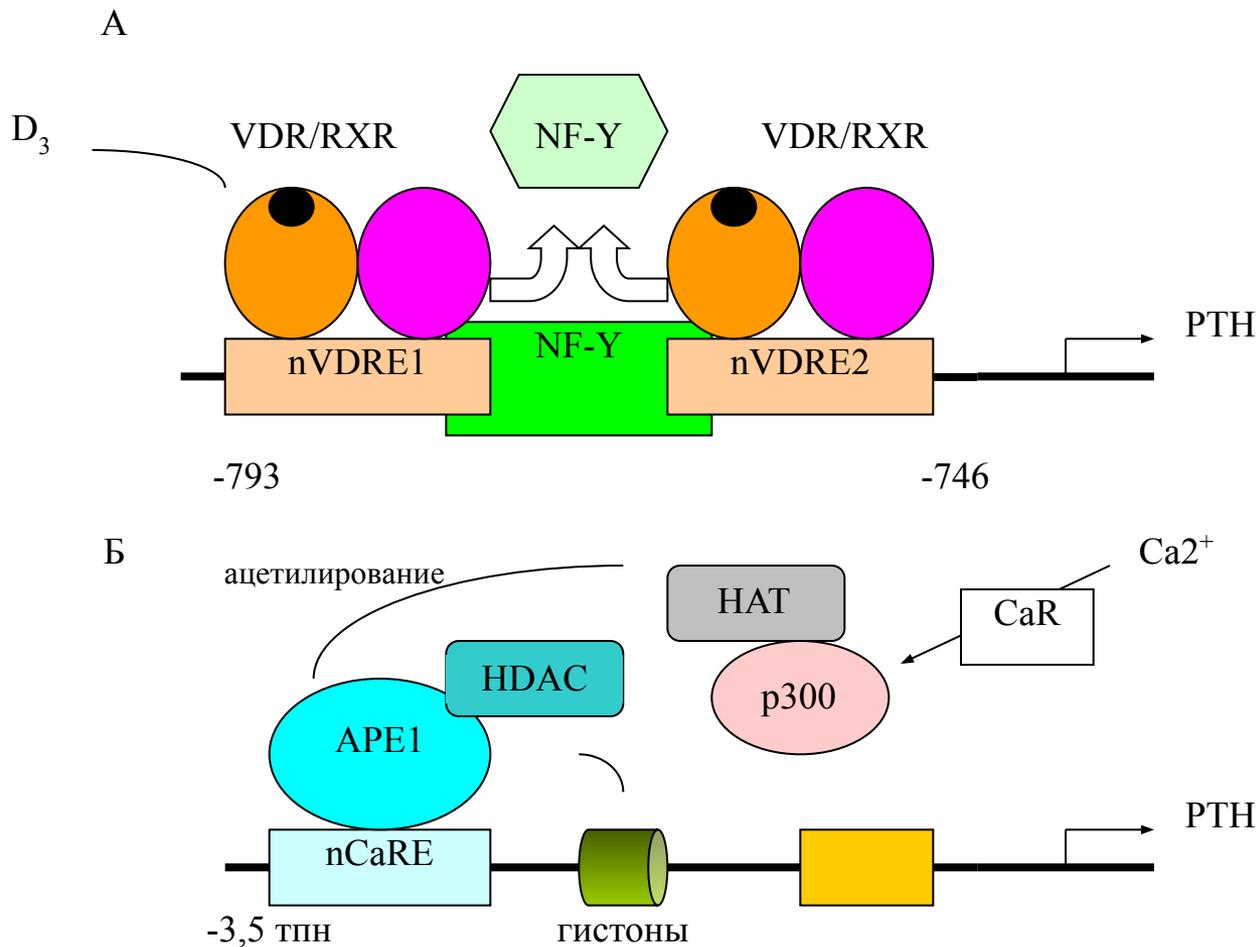


Паратгормон

Негативная регуляция экспрессии гена паратгормона (PTH).

А: 1,25-(OH)₂D₃ вызывает вытеснение позитивного регулятора NF- κ B. Б: Ca²⁺ через ацетилирование белка APE1 вызывает конденсацию хроматина

nVDRE – негативные витамин D-чувствительные элементы, nCaRE – негативный кальцийчувствительный элемент



AP-endonuclease (APE1/Ref-1), a multifunctional protein central to repairing abasic sites and single-strand

Рецепторы паратгормона – ПТГ,
 надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белками

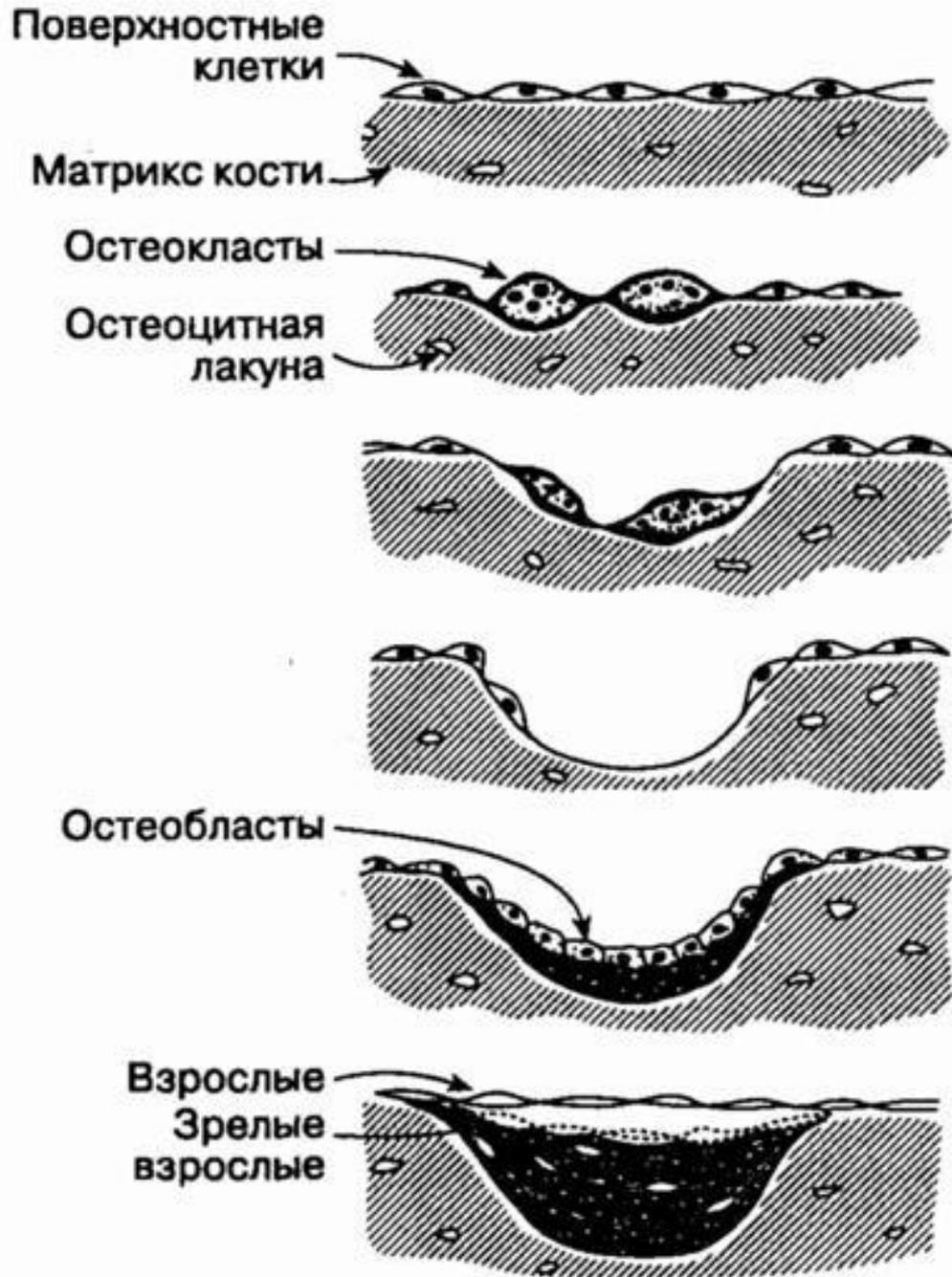
<p>Рецептор ПТГ - PЦ1</p>	<p>связывает ПТГ, ПТГ-рП</p>	<p>ткани, связанные с обменом кальция</p>	<p>активирует фосфолипазу Cβ без участия G белков, через G белки – ↑ цАМФ, Ca²⁺</p>	<p>в гене – 3 промотора (в костной ткани и почках – P3)</p>
<p>Рецептор ПТГ – PЦ2</p>	<p>связывает ПТГ</p>	<p>мозг, поджелудочная железа, семенники, плацента, клетки сосудов</p>		

КАЛЬЦИТОНИН



[упреждение подъема кальция в крови при его поступлении с пищей]

Регуляция обмена кальция в
костной ткани, почках и кишечнике



Начальная фаза

Стимуляторы формирования остеокластов - интерлейкины, факторы, стимулирующие рост колоний и др. гематопоэтические цитокины

Резорбтивная фаза

Разрушение неорганического и органического компонента

Обратимая фаза

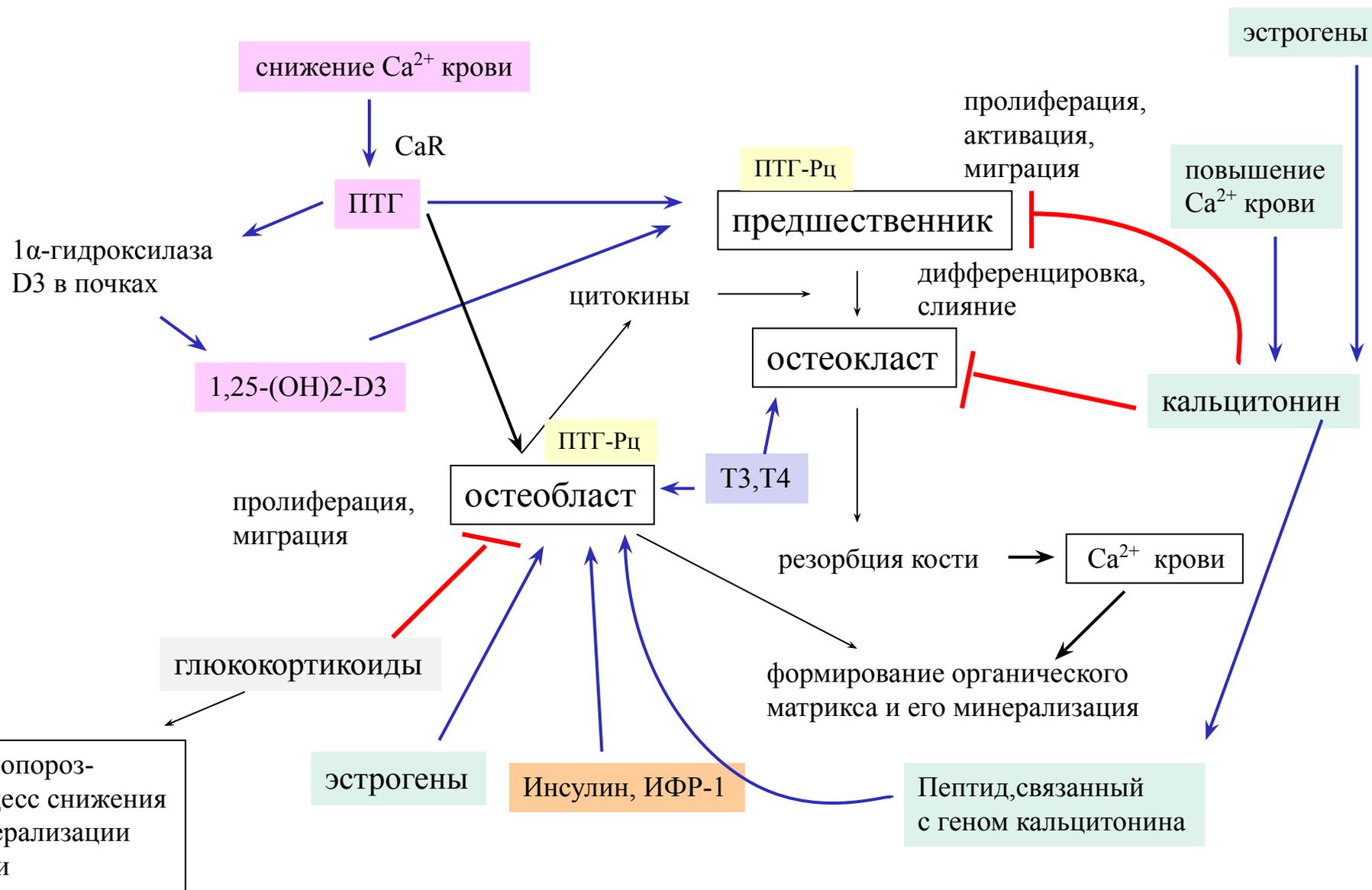
Фаза образования

Формирование органического матрикса и его минерализация

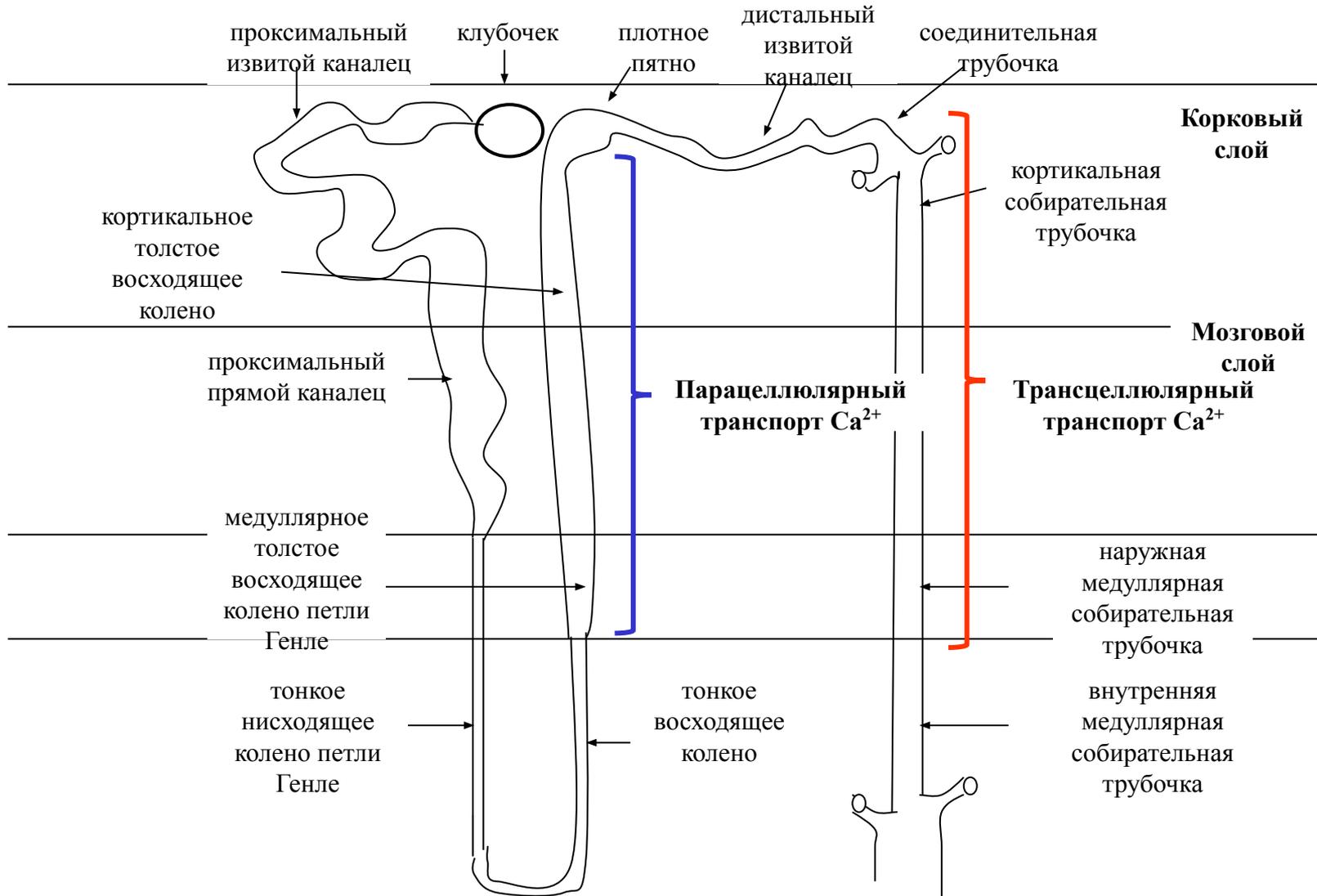
Сформированный остеон

Полный цикл 4-8 месяцев

Обмен кальция в костной ткани

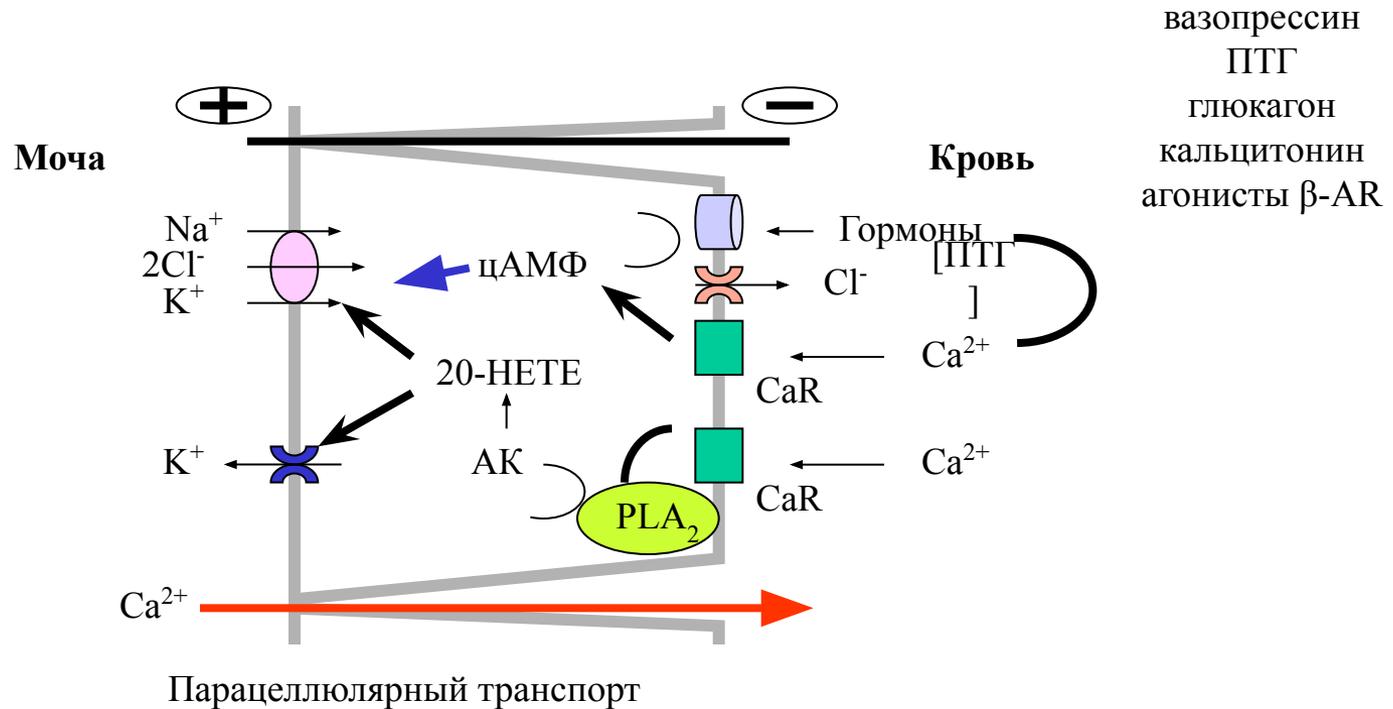


Реабсорбция кальция в почках осуществляется парацеллюлярным путем в восходящем колене петли Генле и трансцеллюлярным путем в дистальных извитых канальцах, соединительных и собирательных трубочках

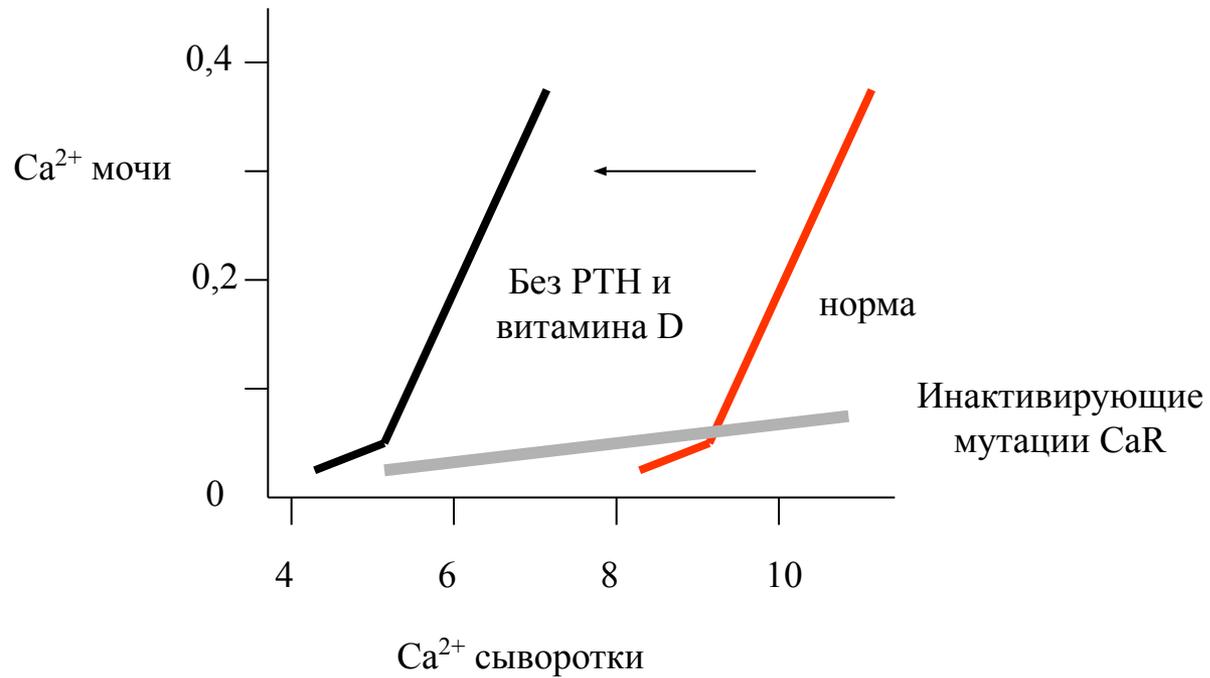


Предполагаемый механизм регуляции кальцием крови реабсорбции Ca^{2+} из мочи в восходящем колене петли Генле

Через свой сенсор (CaR) Ca^{2+} подавляет стимулируемую гормонами (через цАМФ) реабсорбцию Na^+ ; активируя фосфолипазу A_2 , способствует аккумуляции арахидоновой кислоты (АК), метаболит которой (предположительно 20-НЕТЕ :20-hydroxyeicosatetraenoic acid) ингибирует активность $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ котранспортера и K^+ канала апикальной мембраны. Положительный потенциал на люминальной поверхности клеток снижается, что снижает парацеллюлярный перенос Ca^{2+}

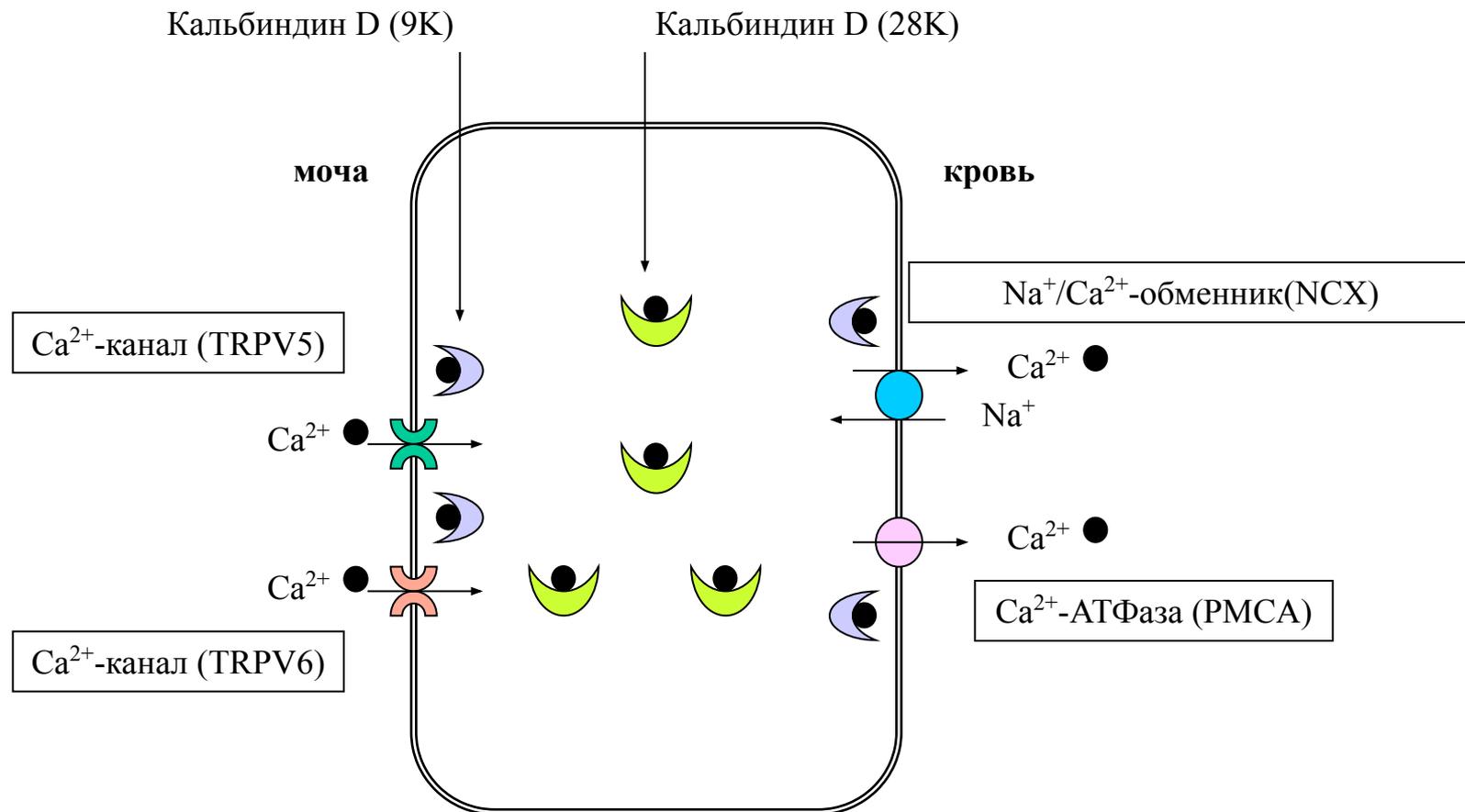


Роль гормонов и сенсора Ca^{2+} в регуляции реабсорбции кальция в почках



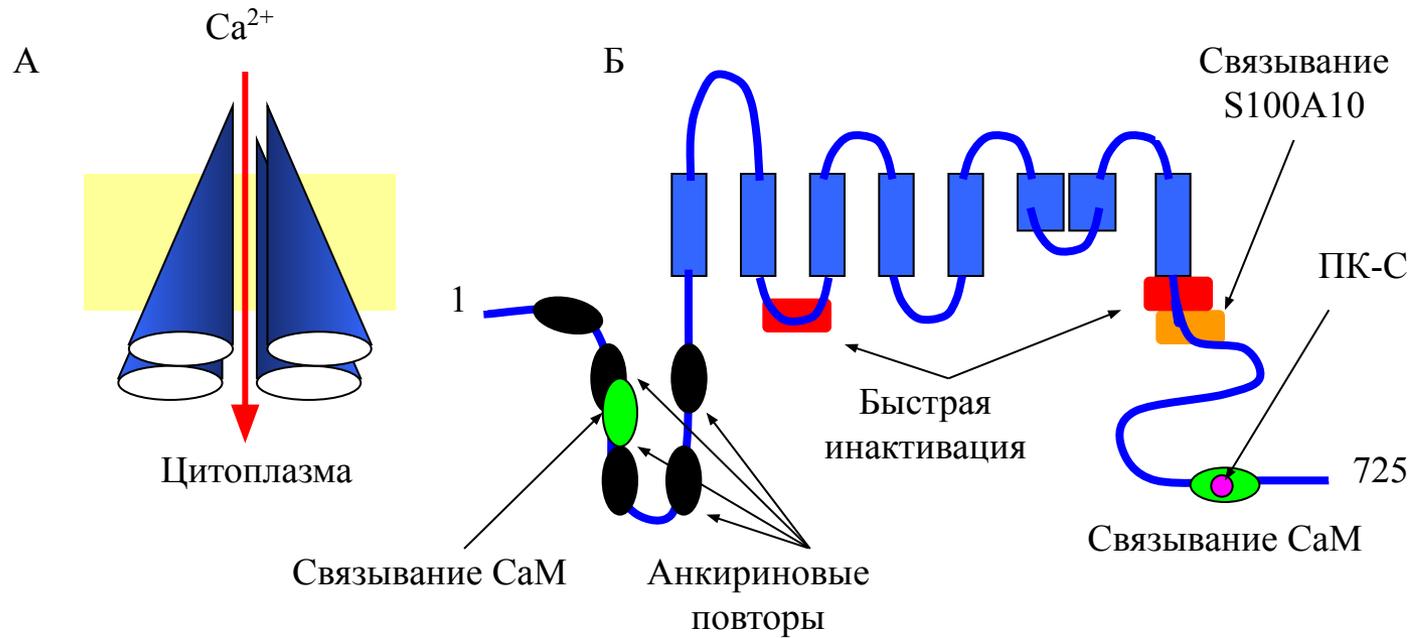
Трансцеллюлярный транспорт кальция в дистальном отделе нефрона

Кальций поступает в клетки из мочи через каналы TRPV5 и 6. В примембранной области кальций связывается с кальбиндином D (9К) и затем переносится к базолатеральной мембране кальбиндином D (28К). Посредством кальбиндина D (9К) кальций доставляется к транспортерам $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменнику (NCX) и Ca^{2+} -АТФазе (PMCA), экскретирующим кальций в кровь. Экспрессия элементов системы стимулируется кальцием и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$



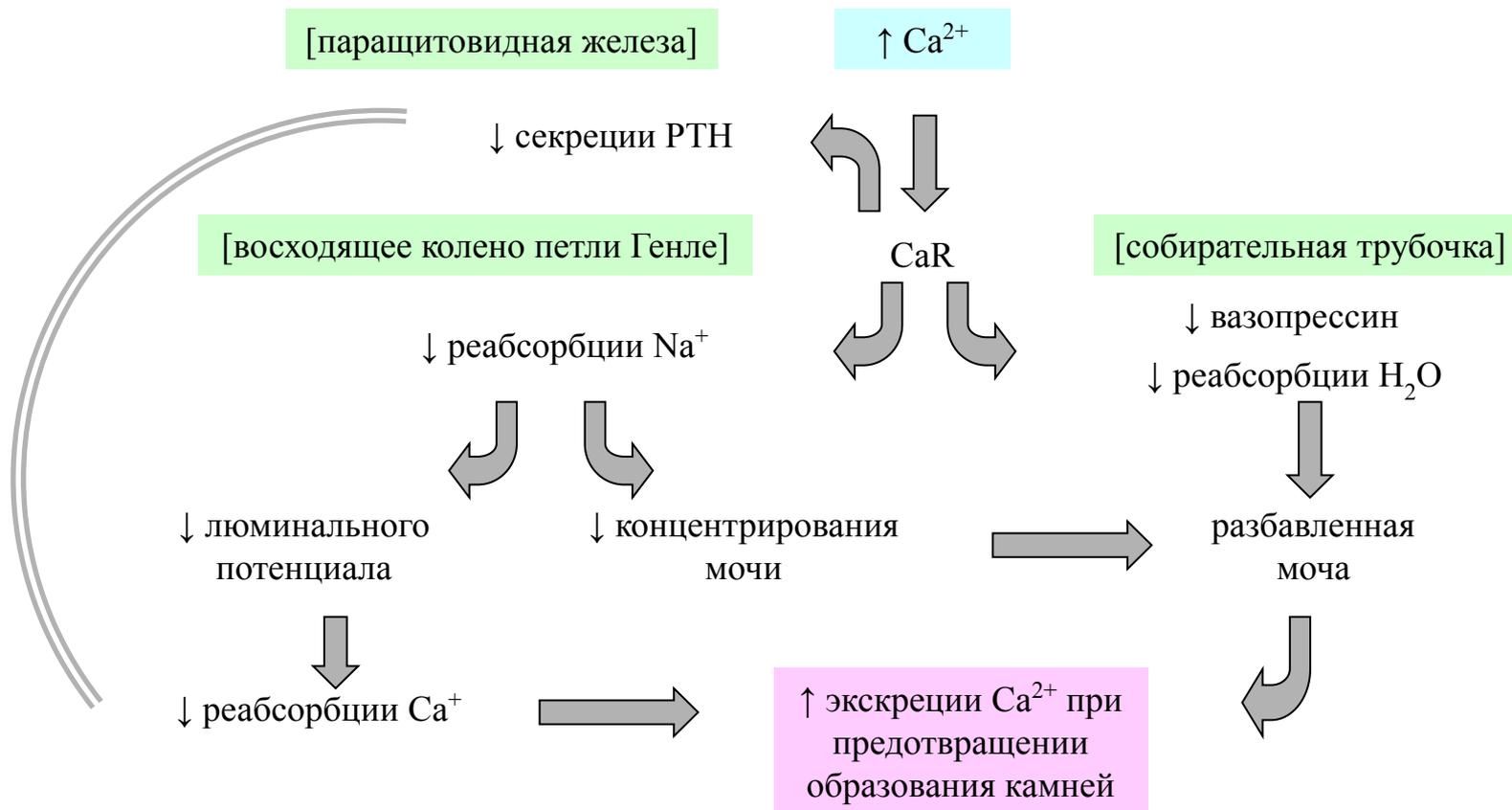
TRPV - transient receptor potential cation channel subfamily V
ингибируются кальцием при участии кальмодулина

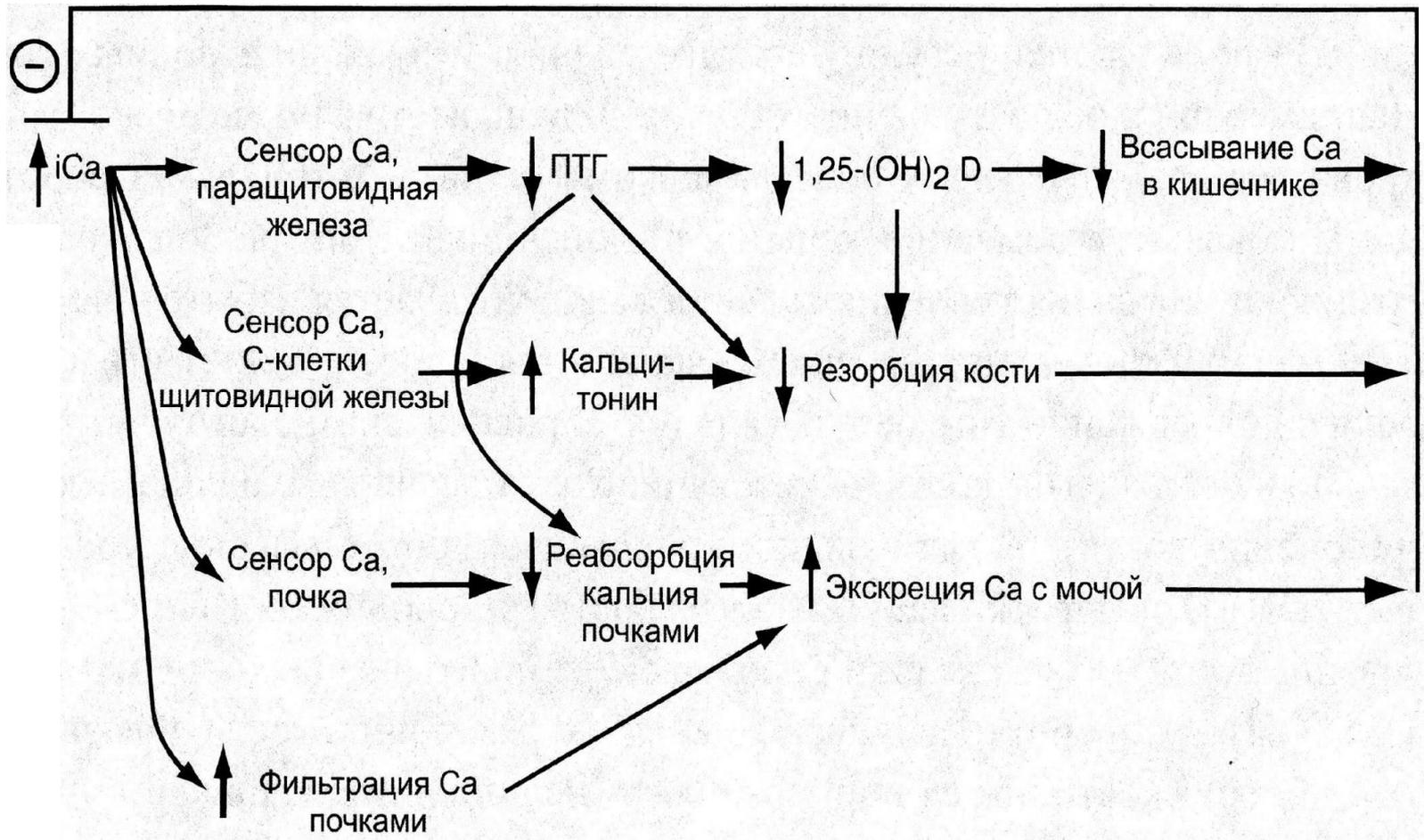
А. Архитектура кальциевого канала TRPV6 (=CAT1). Б. Функциональные элементы субъединицы канала. Ингибирование канала кальцием происходит прямо и через кальмодулин (CaM). Фосфорилирование PKC задерживает инактивацию. Связывание белка S100A10 обеспечивает встраивание в плазматическую мембрану.



TRPV5 и/или 6 экспрессируются в клетках кишечника, почек, плаценты, в клетках поджелудочной, слюнной, предстательной, молочной железы, желудка

Координированная регуляция обмена кальция и воды



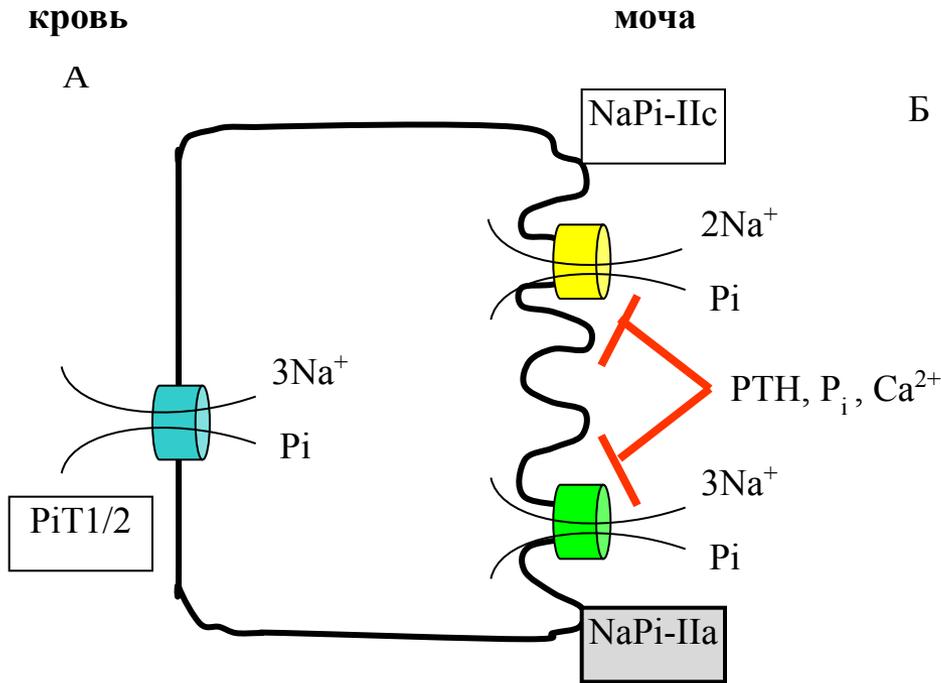


Интегративный ответ, направленный против гиперкальциемии. Ca, кальций; 1,25-(OH)₂D, 1,25-дигидроксивитамин D; ПТГ, паратиреоидный гормон

Обмен фосфата

ткань	% фосфата в организме	форма
Костная ткань	85%	гидроксилапатиты фосфат кальция
Мягкие ткани	14%	
Внеклеточные жидкости	1%	неорганическая форма-30%, органическая – 70%

Основные транспортеры фосфата в проксимальном отделе нефрона, где реабсорбируется 60-70% (А) и их регуляция (Б)



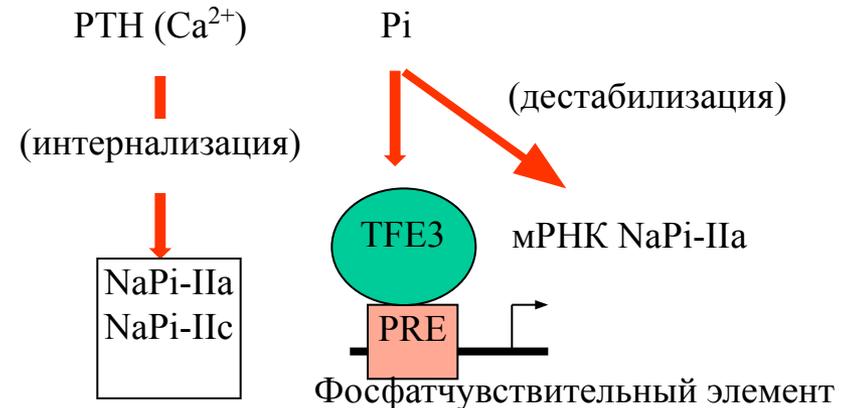
Б

Регуляторы реабсорбции P_i

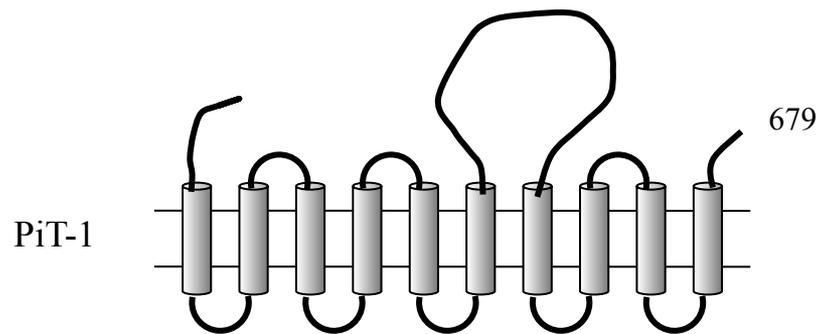
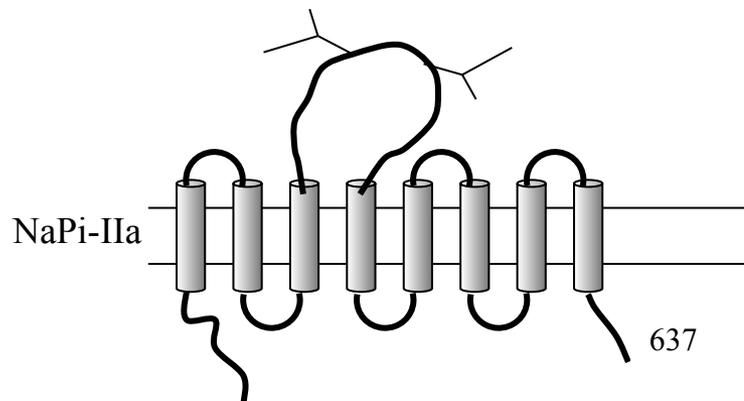
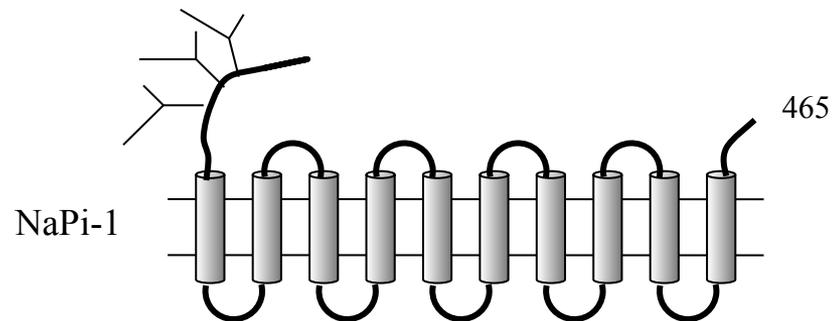
негативные	позитивные
Паратгормон	СТГ
Дофамин	ИФР
Фосфатонины (FGF23, sFRP-4, MEPE)	1,25(OH) ₂ D ₃
Глюкокортикоиды	↓ P _i
ANP	
↑ P _i	
Метаболический ацидоз	
Эстрогены	

Нокаут гена NaPi-IIa у мыши: реабсорбция P_i снижена на 70% при компенсаторном повышении NaPi-IIc

Нокаут гена у мыши NaPi-IIc – без последствий
Но у человека мутации NaPi-IIc – наследственный гипофосфатемический рахит



Структурная организация представителей трех групп зависимых от Na^+ транспортеров фосфата



Механизм гормональной регуляции реабсорбции Pi

