

Böbrek Anjiyotensin Reseptörlerinin Asit-Baz Regülasyonu

Acid-Base Regulation of Angiotensin Receptors in the Kidney

Glenn T. NAGAMI^{a,b}
Jeffrey A. KRAUT^{a,b,c}

^aNephrology Section and
Nephrology Research Laboratory,
Department of Medicine and
Research Service,
VA Greater Los Angeles
Healthcare System,

^bDepartment of Medicine and
^cUCLA Membrane Biology Laboratory,
The David Geffen School of
Medicine at UCLA, Los Angeles,
California, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Glenn T. NAGAMI
Nephrology Section 111L, VA
Greater Los Angeles Healthcare
System, 11301 Wilshire Blvd,
Los Angeles, CA 90073,
USA
glenn.nagami@va.gov

Curr Opin Nephrol Hypertens 19:91–97

© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams &
Wilkins 1062-4821

ÖZET Derlemenin amacı: Anjiyotensin II (Ang II), kan basıncı, kan hacmi ve asit-baz dengesinin majör bir sistemik düzenleyicisidir. Ancak, böbrekte Ang II sinyal iletiminin yerel etkileri daha az bilinmektedir. Burada, özel nefron segmentlerinde Ang II'nin asit-baz transportu üzerindeki etkisini incelemek ve asit yüklemenin yakın zamanda tanımlanmış proksimal tübülü Ang II'ye duyarlı hale getiren rolünü tartışmaktayız. **Son Bulgular:** Son çalışmalar, Ang II sinyal iletiminin asit yüklemesine normal böbrek yanıtı için gerekli olduğunu bildirmektedir. Asidik koşullar altında, tübül hücreleri, tip 1 Ang II reseptörlerini upregule ederek Ang II etkilerini artırır. Ang II'nin tübül hücrelerinin luminal ve bazolateral yüzleri üzerindeki etkileri farklı olduğundan hareketle etki yeri de Ang II aktivitesini etkileyebilir. Ang II ve öncülerinin yüksek lümen konsantrasyonları nefron boyunca koordine asit-baz transportu ve metabolik aktiviteyi kolaylaştırabilir. **Özet:** Böbrekte yerel Ang II sinyal iletimi renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin asit-baz dengesini düzenlediği ek bir mekanizma oluşturarak asit-baz transportu ve metabolizmayı doğrudan modüle eder. Ang II'ye segment-spesifik ve tübülün asitle uyarılan yanıtları farklıdır ve bunların adaptif ve potansiyel maladaptif rolleri yeni araştırmaları gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Asidoz, amonyak ekskresyonu, nefron, tip 1 Ang II reseptörü, idrarın asitleştirilmesi

ABSTRACT Purpose of review: Angiotensin II (Ang II) is a major systemic regulator of blood pressure, blood volume, and acid-base homeostasis. However, the effects of local Ang II signaling in the kidney are less well known. Here we review the impact of Ang II on acid-base transport in specific nephron segments and discuss the recently described role of acid loading in sensitizing the proximal tubule to Ang II. **Recent findings:** Recent studies suggest that Ang II signaling is necessary for a normal kidney response to acid loads. Under acidic conditions, tubule cells upregulate type 1 Ang II receptors, amplifying the effects of Ang II. Site of action may also affect Ang II activity, as Ang II can produce divergent effects when acting on the luminal versus basolateral aspects of tubule cells. High luminal concentrations of Ang II and its precursors may facilitate coordinated acid-base transport and metabolic activity throughout the nephron. **Summary:** Local Ang II signaling in the kidney directly modulates acid-base transport and metabolism, providing an additional mechanism by which the renin-angiotensin-aldosterone system regulates acid-base balance. The segment-specific and acidstimulated responses of the tubule to Ang II are diverse and merit further exploration for their adaptive and potentially maladaptive roles.

Key Words: Acidosis, ammonia excretion, nephron, type 1 Ang II receptor, urinary acidification

Türkiye Klinikleri J Nephrol 2010;5(1):24-32

Asit-baz dengesini korumak için sağlıklı bir insan böbreği filtre edilmiş 4500 mEq'den fazla bikarbonatı (HCO₃⁻) tekrar geri emmek ve her gün yaklaşık 70 mEq yeni HCO₃⁻ sentez etmek zorundadır. Ek olarak, böbrek net asit atılımını ayarlayarak değişen asit-baz yüküne süre-

li adapte olmalıdır.¹ Bu homeostasisin bir anahtar regülatörü renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)^{2-4,5*}dir. Sistemik RAAS yolunda anjiyotensin II (Ang II) aldosteron salgılanmasını uyarır, bu da sonra böbrekte asit salgılanmasını uyarır.^{2,6} Ancak, son çalışmalar göstermektedirki, bu sistemik aktiviteye ek olarak, Ang II nefron içinde üretilir ve tüm nefron boyunca yerel olarak asit-baz transportu ve metabolizma dahil böbrek fonksiyonlarını düzenler.^{7,8}

Yazarlardan biri^{4,5*} ve diğerlerine³ ait laboratuvar çalışmalarına göre, Ang II'nin yerel düzenleyici etkisi aldosteron sekresyonu üzerindeki sistemik etkisinden en azından kısmen bağımsızdır. Nefronunda, Ang II tübülün çeşitli kesimleri boyunca yer alan reseptörlerine bağlanarak asit atılımını düzenlemektedir. Ang II'nin bağlanması üzerine, bu reseptörler sinyali hücre içi efektörlerle aktarırlar. Teorik olarak, Ang II sinyali iletimi hormonun sentezinden sinyalin iletimine kadar farklı basamaklarda Ang II'nin doku konsantrasyonunda değişiklikler, spesifik tübüler reseptörlerin Ang II-bağlanma yeteneğinde değişiklik, sinyalin hücresel iletiminde modülasyon gibi mekanizmalarla düzenlenebilir.

Bu yazıda, normal asit-baz şartlarında Ang II'nin böbrek asit atılımını nasıl düzenlediğini ve bu düzenlemenin özellikle asit yüklemesine yanıt olarak değişen Ang II reseptör ekspresyonu ile nasıl modüle edildiğini özetlemekteyiz. RAAS'a uyumsuz yanıtların hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı klinik sonuçlarını şiddetlendirebilmesi nedeniyle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri bu hastalıkların tedavisine sıklıkla dahil edilmektedir. Böylece, asit yüklemesi ile Ang II reseptörlerinin aktivasyonunun hem asit atılımının modülasyonu hem de böbrek hastalığının tedavisine dair sonuçları vardır.

ANJİYOTENSİN II'NİN RENAL BİKARBONAT GERİ EMİLİMİ VE NET ASİT ATILIMI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Glomerülde filtrelenen HCO_3^- 'in geri kazanımı baz kaybını ve asidoz gelişimini önleme açısından kritik olarak önemlidir. Filtrelenen HCO_3^- 'in büyük bölümü proksimal tübülde luminal bir Na^+ - H^+ de-

ğiştirici (NHE3) ve H^+ -ATPaz aracılı bir süreç üzerinden geri emilerek bazolateral Na^+ - HCO_3^- kotransporter üzerinden tübül hücresinden dışarı çıkarılır.⁹ Geri kalan HCO_3^- , Henle kulpunun çıkan kalın kolun (HÇK)'da ve toplama kanal segmentlerinde emilir, bu süreçte HÇK'da apikal Na^+ H^+ değişimi¹⁰ ile bitişik bazolateral Cl^- / HCO_3^- değişimi¹¹ ve toplama kanal segmentlerinde bir H^+ -ATPaz ve muhtemelen bir H^+ -KTH-ATPaz ile birlikte bazolateral Cl^- / HCO_3^- değişimi aracılık eder.¹²⁻¹⁵ Toplama kanallarındaki H^+ sekresyonu sadece HCO_3^- geri kazanımını artırmakla kalmaz, aynı zamanda sekrete edilen H^+ 'ın tübül lümeninde fosfat veya NH_3 ile birleşmesiyle asit atılımını ve yeni bikarbonat oluşumu artırır (aşağıya bkz.).

Böbrek tarafından amonyak üretimi ve sekresyonu da özellikle asit yüklemesi sonrası yeni bikarbonat üretimi ile asit-baz dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar.¹ Proksimal tübüldeki glutamin metabolizması nihai idrardaki amonyanın en önemli kaynağıdır. Proksimal tübül amonyumu fırçalı kenardan Na^+ - NH_4^+ değişimi ile tübül lümen içine salgılar.^{16,17} Salgılanan ve daha sonra toplama kanal segmentlerinde H^+ -ATPaz ve Rh glikoprotein taşıyıcı aktivitesi ile tekrar lümen içine sekrete edilebilecek NH_4^+ , HÇK tarafından yüksek interstisyel $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ konsantrasyonları oluşturmak için geri emilir.¹⁸

Normal asit-baz şartlarında ve asit yükündeki değişiklikler karşısında amonyak transport yollarının aktivitesinin düzenlenmesi çeşitli faktörler nedeniyle karmaşıktır. Proksimal tübülde amonyak üretimi ve sekresyonu,^{17,19-21} HÇK'da amonyumun geri emilimi,²² toplama kanal segmentlerinde amonyum sekresyonu²³⁻²⁶ hep asit yükleri ile upregüle edilir. Ancak, son araştırmalar normal durumda ve asit yükü altında Ang II'nin bu düzenleme sürecinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

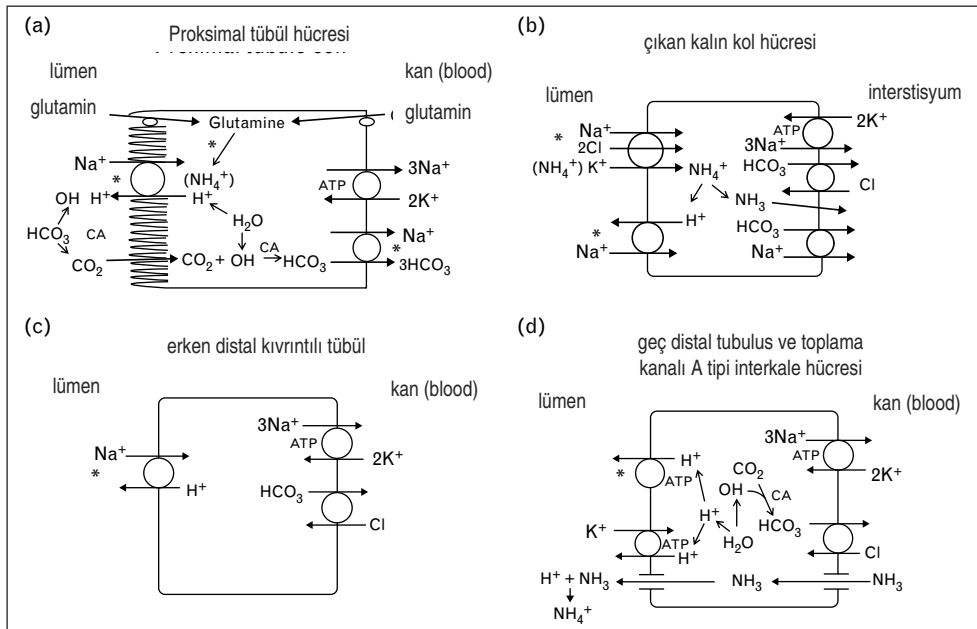
Ang II reseptörlerinin nefron boyunca dağılımını inceleyerek, hangi bölgelerde Ang II'nin asit-baz transportu ve metabolizma dahil tübüler fonksiyonların düzenlenmesine yüksek ihtimalle katıldığını anlayabiliriz. İmmünohistokimyasal lokalizasyon, bağlanma çalışmaları ve fonksiyonel çalışmalar proksimal tübülün luminal ve bazolateral

membranlarında,²⁷⁻³⁰ HÇK'da^{29,31} ve kortikal ve dış medüller toplayıcı kanallarında^{29,32-34} tip 1 Ang II reseptörleri (AT1 reseptörleri) saptamışlardır. Bu bölgelerde, Ang II proksimal tübül HCO_3^- geri emilimi ve amonyak üretimi, distal nefron H^+ salgılanması gibi asit-baz ile ilgili birçok süreci etkiler.

ANJİYOTENSİN II'NİN PROKSİMAL TÜBÜL ASİT-BAZ TRANSPORTU VE METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

İzole proksimal tübül segmentleri ve tübül hücre kültürlerindeki çalışmalar, tek bir hücre tipinde bile, Ang II'nin çok farklı etkiler ortaya çıkarttığını ortaya koymuştur. Normal asit-baz dengesi olan hayvanlardan elde edilen proksimal tübüllerde Ang II hem NHE3 ve H^+ -ATPaz³⁵⁻³⁸ hem de Na^+ - HCO_3^- kotransporter yoluyla bazolateral HCO_3^- çıkışını artırarak H^+ salgılanmasını uyarır ve bikarbonat geri emilimini artırır.^{39,40} (Şekil 1a). Ang II'nin HCO_3^- geri emilimi üzerindeki uyarıcı etkileri hücre içi siklik AMP seviyelerinde azalma veya protein kinaz C stimülasyonu aracılı gibi görünmektedir.^{41,42} Ang II ayrıca proksimal tübül segmentlerinde intra-

selüler kalsiyum aracılı sinyalizasyon vasıtasıyla amonyak üretimi ve salgısı artırır (Şekil 1a).⁴³⁻⁴⁵ Proksimal tübül segmentlerinin hem bazolateral hem luminal yüzleri Ang II reseptörü eksprese eder. Bu bazolateral ve luminal reseptörler bazen Ang II'ye farklı yanıt oluştururlar. Tübül segmentlerinin ya luminal ya da bazolateral yüzlerini Ang II'ye maruz bırakmanın bikarbonat emilimi, asit sekresyonu,³⁶ ve amonyak üretimini⁴⁵ uyararak için yeterli olmasına rağmen, Ang II'ye sadece luminal maruziyet amonyak sekresyonunu uyarır.⁴⁵ Ang II, bu nedenle, böbrek hücresinin ters tarafındaki epitelial membran reseptörlerine bağlanarak asit-baz transportu konusunda farklı etkiler ortaya çıkarabilir. Ang II'nin bölgeye özgü benzer transport etkileri nefronun başka bölgelerinde doğrulanmamıştır, medüller HÇK segmentlerinin (MHÇK) bazolateral Ang II'ye maruziyeti hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda bir yükselmeye neden olurken luminal maruziyet buna neden olmaz.^{31,46} Böylece, luminal ve bazolateral Ang II reseptörlerinin kısmen farklı hücresel tepkileri tetikleme yeteneği sadece proksimal tübülle sınırlı olmayabilir.



ŞEKİL 1: Anjiyotensin II'nin özel böbrek hücre tiplerinde asit-baz transportu ve metabolik süreçler üzerindeki etkileri

Yıldız (*) anjiyotensin II (Ang II) tarafından doğrudan etkilenen yola işaret eder. (a) Proksimal tübül hücresi Na^+ - H^+ (NH_4^+) değişimi, Na^+ - HCO_3^- kotransportu ve L-glutaminden gelen amonyak üretimi Ang II tarafından uyarılır (CA, karbonik anhidraz). (b) Kalın çıkan kol hücresi Na^+ - H^+ değişimi Ang II tarafından azaltılarak HCO_3^- geri emiliminde azalma ile sonuçlanır. Oysa NH_4^+ geri emilimi Ang II tarafından Na^+ - K^+ (NH_4^+)- 2Cl^- kotransporterin uyarılması yoluyla artırılır. (c) Erken distal kıvrıntılı tübül HCO_3^- geri emilimi Ang II tarafından apikal Na^+ - H^+ ile bitişik bazolateral Cl^- - HCO_3^- değişimi aracılığıyla artırılır. (d) A Tipi interkale hücre asit sekresyonu Ang II tarafından uyarılan luminal membran H^+ -ATPaz aktivitesi ile bitişik bazolateral Cl^- - HCO_3^- değişimi ile artırılır. Artmış H^+ -ATPaz aktivitesine H^+ sekresyonuna bitişik amonyak sekresyonunda artış da eşlik edebilir.

Ang II'nin böbrekteki etkisi artan asit yüküne renal adaptasyon için esansiyel gibi görünmektedir.^{3,4,5**} Asit yükü ve bir AT1 reseptör blokleri olan losartan verilen insanlar, düşük idrar asit atılımı sonucu daha büyük ölçüde metabolik asidoz geliştirmişlerdir.³ Benzer şekilde, losartan ile birlikte kısa (18 saat) veya uzun süre (7 gün) asit yükü alan farelerde kontrol grubuna göre daha şiddetli metabolik asidoz gelişmiştir. Bunun nedeni kısmen amonyak üretim ve/veya sekresyonunun azalması gibi görünmektedir. Bu farelerden elde edilen S2 proksimal tübül segmentleri kısa süreli asit yükü karşısında amonyak sekresyonunda normal adaptif artışı göstermediler,⁴ 7 günlük asit yükünü dengelemek için amonyak üretim ve sekresyonu da artmadı.^{5**} Amonyak ekskresyonundaki bu düşüş membranın fırçalı tarafında NHE3 taşıyıcısının azalmış ekspresyonu ile ilişkili idi, bu da azalmış net asit atılımı için bir mekanizmaya işaret etmektedir.^{5**} Reseptör blokajının yokluğunda, Ang II NHE3'ün membran taşınımını çoğaltarak amonyum sekresyonunu artırabilir.

Ang II proksimal tübül segmentlerinde asit yüklenmesi ile gözlenen amonyak ekskresyonundaki adaptif artış için esansiyel olmakla kalmaz, aynı zamanda amonyak üretimi ve sekresyonunu asit yüklenmesi sonrası daha hızlı artırır. Kısa süreli asit yükleme ile, perfüze edilen Ang II'nin proksimal tübülün S2 segmenti tarafından amonyak üretim ve salgılanması üzerindeki uyarıcı etkisi, asit yüklenmesi yapılmayan kontrollerden daha büyüktür.⁴ Uzun süreli 7 günlük asit yüklemesi S2 segmentindeki bu Ang II duyarlılık artışını oluşturuyor gibi görünmemektedir ancak S3 segmentinde artmış uyarıcı etki yapar,⁴⁷ bu da proksimal tübülün farklı segmentlerinin uzun süreliye karşı kısa süreli asit yükleme ile görülen Ang II'ye artmış yanıtın sorumluluğunda olabilir. Bu çalışmalar göstermektedirki Ang II proksimal tübül segmentlerinin amonyak üretim ve sekresyonunu belirgin şekilde artıran asit yüklemelerine yanıt verme kapasitesini artırmaktadır.

ANJİYOTENSİN II'NİN HENLE ÇIKAN KALIN KOLU ASİT-BAZ TRANSPORTU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

HÇK, proksimal tübülün kaçan HCO_3^- 'in bir kısmını geri emer (Şekil 1b), böylece böbrek asit-baz

regülasyonuna katkıda bulunur.⁴⁸ Normal asit-baz dengesi olan sıçanlardan izole edilen perfüze MHÇK segmentleri Ang II'ye maruz bırakıldığında, HCO_3^- 'in geri emilimi azalmaktadır.⁴⁶ Sitokrom P-450 bağımlı ve tirozin kinaz sinyal yolları aracılığıyla bu inhibisyon, proksimal tübülde Ang II tarafından indüklenen HCO_3^- geri emiliminin uyarımını karşılar. Bunun net asit atılımını azaltabilmesine karşın, Good ve ark. normal asit-baz koşullar altında MHÇK'da HCO_3^- geri emiliminin Ang II ile inhibisyonunun asit-baz regülasyonuna dahil olmadığını ancak bunun yerine böbreğin tuz ve su dengesinin düzenlenmesine katkıda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir.⁴⁶ Asit yüklenmiş hayvanlardan elde edilen ve artmış HCO_3^- reabsorpsiyonu gösterdiği bilinen^{22,49} MHÇK segmentlerinde Ang II'nin benzer bir inhibitör etkisinin görülüp görülmediği henüz ortaya konamamıştır.

Ang II'ye duyarlı olan $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ kotransporter üzerinde K^+ , NH_4^+ 'un yerine geçebileceği gibi HÇK'da Ang II sinyal iletimi NH_4^+ transportunu da düzenleyebilir.⁵⁰ HÇK tarafından NH_4^+ geri emilimi, toplayıcı kanallara geri sekrete edilebilecek medüller interstisyumdaki taşınabilir $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ havuzunu artırır. Ang II $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ kotransportunu konsantrasyon bağımlı şekilde uyarır.⁵¹ Asidozda mevcut olabilecek yüksek Ang II konsantrasyonları göz önüne alındığında, Ang II ile uyarılmış NH_4^+ reabsorpsiyonu metabolik asidozda görülen artmış amonyak atılımına katkıda bulunabilir.²⁴

ANJİYOTENSİN II'NİN DİSTAL KIVRINTILI TÜBÜL ASİT-BAZ TRANSPORTU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Distal kıvrıntılı tübülün Ang II'ye luminal maruziyeti bu segmentteki HCO_3^- geri emilimini^{52,53} kısmen erken distal kıvrıntılı tübül içindeki $\text{Na}^+ \text{H}^+$ değiştiricilerin aktivitesini artırarak uyarır, (Şekil 1c).^{52,53} Ang II ayrıca luminal H^+ sekresyonunun tip A interkale hücrelerde bulunan bir $\text{H}^+ - \text{ATPaz}$ tarafından yapıldığı geç distal tübüldeki (bağlantı tübülleri ve erken toplayıcı kanal) HCO_3^- geri emilimini için de gerekli gibi görünmektedir (Şekil 1d). Sıçan geç distal tübülünde, hem AT1 reseptör blokleri losartan ve anjiyotensin-dönüştürücü en-

zim inhibitörü enalapril HCO_3^- geri emilimini azaltabilir.⁵⁴ Ang II'nin distal tübüldeki bu etkilerinin asit yükleme ile değişip değişmediği bilinmemektedir. Asit yüklemenin distal kıvrıntılı tubulustan HCO_3^- geri emilimini artırdığı bilinmesine rağmen,^{55,56} bu adaptif artışın proksimal tübülde olduğu gibi Ang II'ye artmış duyarlılık nedeniyle mi olduğu hâlen açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir.

ANJİYOTENSİN II'NİN TOPLAYICI KANALLARIN ASİT TRANSPORTU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

AT1 reseptörü üzerinden etki eden Ang II hem kortikal ve hem dış medüller toplayıcı kanallardaki A tipi interkale hücrelerdeki H^+ -ATPaz aktivitesini uyarır (Şekil 1d),^{34,57**} böylece H^+ sekresyonu ve amonyak transportunu uyarır. Apikal H^+ -ATPaz aktivitesinin Ang II tarafından arttırılması H^+ -ATPaz'ın mikrotübüler ağ aracılı gibi görünen apikal plazma membranına yeniden dağılımından kaynaklanır.^{34,57**} A tipi hücrelerde H^+ -ATPaz aktivitesinin uyarılması hücre içi kalsiyum bağımlıdır ve protein kinaz C'yi de içerir.³⁴

Ang II'nin A tipi hücrelerde asit salgılanmasını uyarmasına rağmen, Ang II'nin toplayıcı kanallardaki net asit sekresyonu üzerindeki toplam etkisi organizmanın mevcut asit-baz durumuna bağlı olabilir. Biz, Ang II'nin toplayıcı kanallarda asit yüklemenin etkilerini test eden herhangi bir çalışma bulamadık. Kronik asit yüklenmesi ile A tipi hücrelerin artmış sayılarının varlığı nedeniyle,⁵⁸ Ang II'nin asit sekresyonu üzerindeki etkilerinin güçlendirilmiş olacağı tahmin edilebilir. Üstelik, kontrol veya asit yüklenen hayvanlardan elde edilen toplayıcı kanal segmentlerindeki Rhcg ve Rhb $\text{g}^{59,60}$ yoluyla Rh glikoprotein aracılı amonyak transportu üzerine Ang II'nin etkisini araştıran çalışmalar konusunda da bilgimiz yoktur.

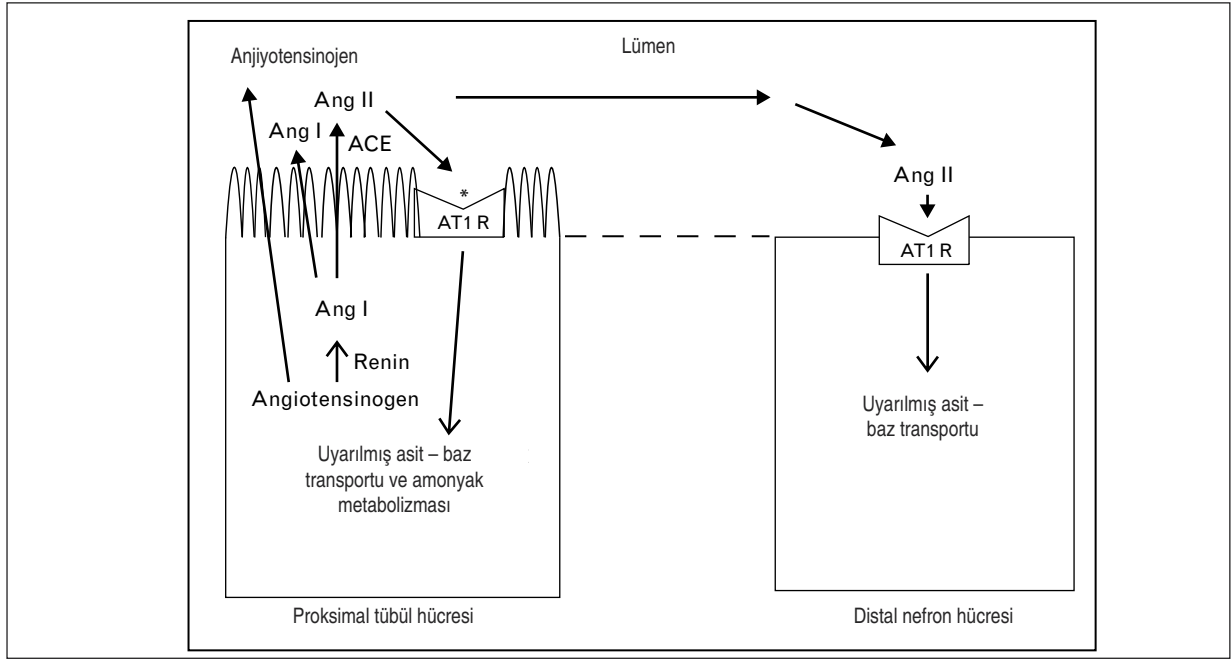
Nefronun proksimal ve distal bölümlerinin luminal Ang II'nin asit yüklere koordineli yanıtına aracılık etme potansiyeli proksimal tübül hücreleri ve distal nefron hücrelerinin apikal membranlarında AT1 reseptörlerinin varlığından,^{31,34,61} tüm nefron boyunca tübüler sıvıda Ang II ve onun öncüsü Ang I varlığından ve bu hormonların çoğu-

nun proksimal tübülde kaynaklanmasından doğar.^{7,8,62,63} Bu gözlemler, proksimal tübülün nefron boyunca Ang II yanıtını koordine etmede anahtar bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir, öyle ki proksimal tübülde oluşturulan Ang II ammoniagenezis ve HCO_3^- geri emilimini artırmak için bir otokrin veya parakrin etkilerde bulunabilir, aşağı segmentlere ulaşan Ang II ise distal nefron hücrelerinin asit sekresyonunu etkileyebilir (örneğin; distal kıvrıntılı tübül ve interkale hücreler; Şekil 2). Toplayıcı kanallarda Ang II'ye bazolateral ve luminal maruziyetin etkilerinin daha ileri karşılaştırmasının bazolaterale karşı luminal maruziyetin diğer segmentlerde mevcut ayırıcı etkilerinin bu segmentte de olup olmadığını belirleyeceği garanti gibi görünmektedir.

ASİT YÜKLEMENİN BÖBREKTE TİP 1 ANJİYOTENSİN II RESEPTÖR EKSPRESYONU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Böbrekte Ang II konsantrasyonları dolaşan plazmada gözlenen düzeylerden yüksektir. Proksimal tübül Ang II ve Ang I sentezi, diğer nefron segmentlerinde muhtemelen Ang II sentezi ile birlikte, luminal Ang II konsantrasyonlarının 0.6-10 nmol/l arasında değişmesi ile sonuçlanır.⁶⁴⁻⁶⁶ Belirli koşullar altında, Ang II'nin gözlemlenen intrarenal konsantrasyon değişiklikleri ve tübüler fonksiyon üzerine çıkan etkiler sistemik Ang II düzeylerindeki değişiklikler ve nefron fonksiyonu ilgili beklenen etkilere ters olabilir.⁶⁶ Böylece, tübül fonksiyonlarının Ang II tarafından düzenlenmesi sistemikten daha ziyade lokal Ang II konsantrasyonları ve muhtemelen tübül hücrelerinde reseptör sayı veya aktivitesinde değişiklikler tarafından hücrelerin Ang II duyarlılığını etkileyerek kontrol edilebilir.

Reseptör sayısının regülasyonu, kısa süreli asit yüklemenin proksimal tübülün Ang II duyarlılığını arttırdığını gösteren daha önceki sonuçlarımızı açıklayabilir. Bu nedenle, asit yüklenmiş farelerin böbrek kortikal doku ve fırçalı kenarlı membranında ve düşük pH'a maruz kalmış proksimal tübül hücre kültüründe AT1 reseptörlerinin ekspresyonunu ölçtük.^{67**} Onsekiz saat NH_4Cl asit yükü verilen fareler kontrollere göre daha yüksek idrar

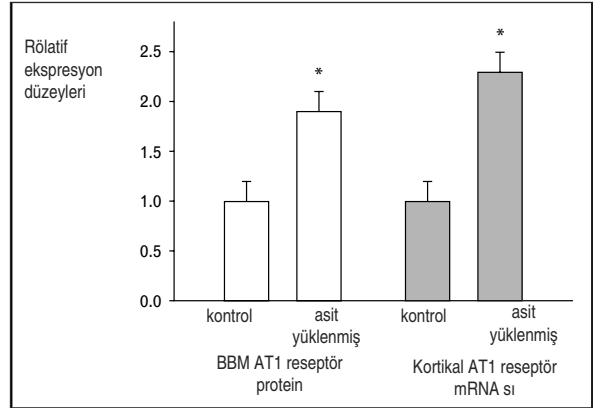


ŞEKİL 2: Proksimal tübül içinde üretilen anjiyotensin II hem proksimal tübül hem distal nefron segmentlerinde etki edebilir.

Proksimal tübül içinde üretilen anjiyotensin II proksimal tübülde kendi kendine H^+ ve HCO_3^- transportu ve NH_4^+ üretim ve sekresyonunu uyarabilir. Anjiyotensin II (Ang II) ve öncülerinin daha distal nefron kesimlerine ulaşımının sağlanmasıyla, proksimal tübül hücreleri ayrıca aşağı doğru olan asit baz süreçlerini etkileyebilir ve koordine edebilir. Belirli asit yükleri ile, proksimal tübül fırçalı kenarlı membran tip 1 anjiyotensin II (AT1) reseptör ekspresyonu artmaktadır (Resim 3), ancak bunun distal nefron hücrelerinin apikal membranlarında da artıp artmadığı bilinmemektedir. ACE; Anjiyotensin dönüştürücü enzim.

amonyak ekskresyon seviyelerine ve fırçalı kenarlı membranlarında daha yüksek AT1 reseptör protein ekspresyonuna sahiptiler. Bu artmış AT1 reseptör ekspresyonu renal kortikal dokuda artmış AT1a reseptör mRNA ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur (Şekil 3), bu da transkripsiyonal regülasyon veya reseptör düzenlemesinde transkript stabilizasyonu için potansiyel bir role işaret eder. Luminal sıvıda Ang II konsantrasyonlarının oldukça önemli olduğu ele alındığında (yukarıya bakın) bu veriler fırçalı kenarlı membranlarda AT1 reseptör protein ekspresyon seviyesinin Ang II'ye yanıtın düzenlenmesinde özellikle önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Ancak, *in vivo* asit yükleme değişmez şekilde kontrolü zor olan bolca sistemik değişiklik ile ilişkilidir. Sınırlamalarına rağmen, hücre kültürü çalışmaları ekstraselüler pH'da bu karıştırıcı sistemik değişiklikler olmaksızın belirli modifikasyonlara izin verir. Bu nedenle, orijinal olarak büyük T antijenli transgenik bir fareden elde edilen proksimal tübül hücre hatlarını kullanarak pH'ın AT1 reseptör ekspresyonunu düzenlediği hipotezimizi test ettik.^{67**} Bu hücrelerin pH 7'de en az 2 saat



ŞEKİL 3: Tip 1 anjiyotensin II reseptör proteini ve mRNA'nın rölatif ekspresyonu rölatif ekspresyon düzeyleri.

Kontrol ve 18 saat asit yüklenen farelerden elde edilen BBM'de (açık barlar) ve renal kortikal dokuda (gri bar) AT1 reseptör mRNA ve Tip 1 anjiyotensin II reseptör (AT1) proteinin rölatif ekspresyonu (*kontrolle karşı $P < 0.05$). BBM; Fırçalı kenarlı membran. Veriler [67**]den alınmıştır.

bırakılması pH 7.4'teki kontrollere göre AT1 reseptörlerinin yüzey ekspresyonunu anlamlı derecede arttırdı, ve bu artmış ekspresyon da Ang II'nin artmış amonyak üretim oranlarını uyarıcı etkisi ile ilişkili idi. İki saatlik düşük pH yanında kolşisine maruziyet hücrelerin yüzey ekspresyonlarının artışını azalttı, bu da pH kaynaklı AT1 reseptör artı-

şı için fonksiyonel bir aktin ağının gerekli olduğunu telkin etmektedir.

Kültürde düşük pH'a daha uzun maruziyet sadece hücre yüzey ekspresyonunda artışla kalmadı, aynı zamanda AT1 reseptörlerinin toplam hücrel ekspresyonunu da artırdı. AT1 reseptörlerinin artmış ekspresyonuna AT1a reseptör mRNA düzeylerinde artış öncülük etti, bu da artmış transkripsiyon oranları ile ilişkili idi. Nükleer "run-off" deneyleri ve AT1a transkript degradasyon çalışmalarının sonuçları ve AT1a reseptör promoterinde bir pH duyarlı bölgenin varlığı, düşük pH'ın AT1a mRNA reseptör transkripsiyonunu artırdığı hipotezi ile uyumlu idi.⁶⁸ Kültürde düşük pH'ın AT1 reseptör transkripsiyonunu artırması in vivo olarak görülen artmış reseptör ekspresyonunu açıklamak için potansiyel bir mekanizma sağlar. S2 ve S3 proksimal tübül segmentlerinde kısa ve uzun süreli asit yüklemesine farklı yanıtlar olması nedeniyle muhtemelen ek düzenleyici mekanizmalar vardır (önceki bölüme bakınız). Ancak bu sonuçlar Ang II duyarlılığının en azından kısmen AT1 reseptör çokluğu tarafından belirlendiği bir modeli desteklemektedir.

SONUÇ

Lokal Ang II sinyal iletimi nefron boyunca transport süreçlerini doğrudan modüle ederek böbreğin

asit-baz dengesini düzenleyebildiği ek bir mekanizma sağlamaktadır. AT1 reseptörü üzerinden etki eden Ang II, asit-baz düzenlemesinde rol alan ve HCO₃⁻ geri emilimini, amonyak üretimini sekresyonunu ve asit sekresyonunu içeren birkaç büyük süreci etkiler. Ayrıca asit yükler renal tübüler hücrelerin Ang II'ye yanıtını AT1 reseptörlerinin up-regülasyonu yoluyla kısmen artırabilir.

Yine de birçok soru cevapsız kalmaktadır. Birincisi; nefron boyunca ayırıcı Ang II yanıtlarını asidik veya bazik pH koşulları mı ve lümen veya bazolateral Ang II mi indüklemektedir? İkincisi, asit yüklemeye adaptif yanıtı intrarenal Ang II konsantrasyonunda veya AT1 reseptör bağlanma yeteneği ve yüzey lokalizasyonunda bir değişiklik mi eşlik etmektedir? Üçüncüsü, Ang II ve prekürsörlerinin luminal sıvıda proksimalden distale taşınımını nefron segmentleri arasında asit-baz transportunun koordinasyonuna yardım mı etmektedir? Ang II'nin asit-baz transportundaki değişiklik ve hayati rolleri hakkındaki bu soruların yanıtlanması hem sağlık hem de hastalıkta asit baz regülasyonunu büyük ölçüde aydınlatacaktır.

Teşekkür

Bu çalışma, kısmen, Gazi İşleri Bakanlığı'ndan gelen tıbbi araştırma fonları tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Yazının ilk bir yıllık süresi içinde yayınlanmış özel ilgili bildiriler vurgulanmıştır:

• özel ilgi

** olağanüstü ilgi

Bu konuyla ilgili ek başvurular bu sayının Güncel Dünya Literatürü (s. 120-121) bölümünde bulunabilir.

- 1 Nagami GT. Renal ammonia production and excretion. In: Seldin DW, Giebisch G, editors. *The kidney: physiology and pathophysiology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. pp. 1995–2013.
- 2 Schambelan M, Sebastian A, Katuna BA, Arteaga E. Adrenocortical hormone secretory response to chronic NH₄Cl-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol* 1987; 114:E454–E460.
- 3 Henger A, Tutt P, Riesen WF, et al. Acid-base and endocrine effects of aldosterone and an-

giotensin II inhibition in metabolic acidosis in human patients. *J Lab Clin Med* 2000; 136:379–389.

4 Nagami GT. Enhanced ammonia secretion by proximal tubule segments from mice receiving NH₄Cl: role of angiotensin II. *Am J Physiol* 2002; 282:F472–F477.

5 Nagami GT. Role of angiotensin II in the enhancement of ammonia production and secretion by the proximal tubule in metabolic acidosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294:F874–F880.

** Bu çalışma, proksimal tübülün metabolik asidoza adaptasyonunda sağlam bir Ang II yanıtının önemini ve asidoza yanıt olarak proksimal tübüler amonyak sekresyonunun Ang II-bağımlı artışının, kısmen, Ang II-bağımlı fırçalı kenar NHE3 ekspresyonunun artışı aracılı olduğunu gösterdi.

6 Sebastian A, Sutton JM, Hulter HN, et al. Effect of mineralocorticoid replacement therapy on renal acid-base homeostasis in adrenalectomized patients. *Kidney Int* 1980; 18:762–773.

7 Navar LG, Imig JD, Zou L, Wang CT. Intrarenal production of angiotensin II. *Semin Nephrol* 1997; 17:412–422.

8 Mendelsohn FA. Angiotensin II: evidence for its role as an intrarenal hormone. *Kidney Int Suppl* 1982; 12:S78–S81.

9 Boron WF. Acid-base transport by the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2368–2382.

10 Good DW, Watts BA III. Functional roles of apical membrane Na⁺/H⁺ exchange in rat medullary thick ascending limb. *Am J Physiol* 1996; 270:F691–F699.

- 11 Quentin F, Eladari D, Frische S, et al. Regulation of the Cl/HCO₃ exchanger AE2 in rat thick ascending limb of Henle's loop in response to changes in acid-base and sodium balance. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2988–2997.
- 12 Wagner CA, Devuyst O, Bourgeois S, Mohbbi N. Regulated acid-base transport in the collecting duct. *Pflugers Arch* 2009; 458:137–156.
- 13 Wall SM, Truong AV, DuBose TD Jr. H₂O-K⁺-ATPase mediates net acid secretion in rat terminal inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1996; 271:F1037–F1044.
- 14 Silver RB, Frindt G, Mennitt P, Satlin LM. Characterization and regulation of HK-ATPase in intercalated cells of rabbit cortical collecting duct. *J Exp Zool* 1997; 279:443–455.
- 15 Kraut JA, Starr F, Sachs G, Reuben M. Expression of gastric and colonic H(p)-K(p)-ATPase in the rat kidney. *Am J Physiol* 1995; 268:F581–F587.
- 16 Kinsella JL, Aronson PS. Interaction of NH₄p and Lip with the renal microvillus membrane Na⁺-H⁺ exchanger. *Am J Physiol* 1981; 241:C220–C226.
- 17 Nagami GT. Luminal secretion of ammonia in the mouse proximal tubule perfused in vitro. *J Clin Invest* 1988; 81:159–164.
- 18 Weiner ID, Verlander JW. Renal and hepatic expression of the ammonium transporter proteins, Rh B glycoprotein and Rh C glycoprotein. *Acta Physiol Scand* 2003; 179:331–338.
- 19 Good DW, Burg MB. Ammonia production by individual segments of the rat nephron. *J Clin Invest* 1984; 73:602–610.
- 20 Endou H, Nonoguchi H, Takehara Y, et al. Intraneuron heterogeneity of ammoniogenesis and gluconeogenesis in rats. *Contrib Nephrol* 1985; 46:98–104.
- 21 Nagami GT, Sonu CM, Kurokawa K. Ammonia production by isolated mouse proximal tubules perfused in vitro. Effect of metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1986; 78:124–129.
- 22 Good DW. Adaptation of HCO₃ and NH₄p transport in rat MTAL: effects of chronic metabolic acidosis and Na⁺ intake. *Am J Physiol* 1990; 258:F1345–F1353.
- 23 Graber ML, Bengel HH, Mroz E, et al. Acute metabolic acidosis augments collecting duct acidification rate in the rat. *Am J Physiol* 1981; 241:F669–F676.
- 24 Sajo IM, Goldstein MB, Sonnenberg H, et al. Sites of ammonia addition to tubular fluid in rats with chronic metabolic acidosis. *Kidney Int* 1981; 20:353–358.
- 25 Buerkert J, Martin D, Trigg D. Ammonium handling by superficial and juxtamedullary nephrons in the rat. Evidence for an ammonia shunt between the loop of Henle and the collecting duct. *J Clin Invest* 1982; 70:1–12.
- 26 Bengel HH, Schwartz JH, McNamara ER, Alexander EA. Chronic metabolic acidosis augments acidification along the inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1986; 250:F690–F694.
- 27 Brown GP, Douglas JG. Angiotensin II binding sites on isolated rat brush border membranes. *Endocrinology* 1982; 111:1830–1836.
- 28 Brown GP, Douglas JG. Angiotensin II-binding sites in rat and primate isolated renal tubular basolateral membranes. *Endocrinology* 1983; 112:2007–2014.
- 29 Paxton WG, Runge M, Horaist C, et al. Immunohistochemical localization of rat angiotensin II AT1 receptor. *Am J Physiol* 1993; 264:F989–F995.
- 30 Harrison-Bernard LM, Navar LG, Ho MM, et al. Immunohistochemical localization of ANG II AT1 receptor in adult rat kidney using a monoclonal antibody. *Am J Physiol* 1997; 273:F170–F177.
- 31 Poumarat JS, Houillier P, Rismondo C, et al. The luminal membrane of rat thick limb expresses AT1 receptor and aminopeptidase activities. *Kidney Int* 2002;62:434–445.
- 32 Mujais S, Kauffman S, Katz AI. Angiotensin II binding sites in individual segments of the rat nephron. *J Clin Invest* 1986; 77:315–318.
- 33 Bouby N, Hus-Citharel A, Marchetti J, et al. Expression of type 1 angiotensin II receptor subtypes and angiotensin II-induced calcium mobilization along the rat nephron. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1658–1667.
- 34 Rothenberger F, Velic A, Stehberger PA, et al. Angiotensin II stimulates vacuolar H₂O-K⁺-ATPase activity in renal acid-secreting intercalated cells from the outer medullary collecting duct. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2085–2093.
- 35 Liu F-Y, Cogan MG. Angiotensin II: a potent regulator of acidification in the rat early proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 1987; 80:272–275.
- 36 Liu F-Y, Cogan MG. Angiotensin II stimulation of hydrogen ion secretion in the rat early proximal tubule. *J Clin Invest* 1988; 82:601–607.
- 37 Geibel J, Giebisch G, Boron WF. Angiotensin II stimulates both Na⁺-H⁺ exchange and Na⁺/HCO₃ cotransport in the rabbit proximal tubule. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:7917–7920.
- 38 Wagner CA, Giebisch G, Lang F, Geibel JP. Angiotensin II stimulates vesicular H₂O-K⁺-ATPase in rat proximal tubular cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:9665–9668.
- 39 Eiam-Ong S, Hilden SA, Johns CA, Madias NE. Stimulation of basolateral Na⁺-HCO₃ cotransporter by angiotensin II in rabbit renal cortex. *Am J Physiol* 1993; 265:F195–F203.
- 40 Turban S, Beutler KT, Morris RG, et al. Long-term regulation of proximal tubule acid-base transporter abundance by angiotensin II. *Kidney Int* 2006; 70:660–668.
- 41 Liu FY, Cogan MG. Angiotensin II stimulates early proximal bicarbonate absorption in the rat by decreasing cyclic adenosine monophosphate. *J Clin Invest* 1989; 84:83–91.
- 42 Liu FY, Cogan MG. Role of protein kinase C in proximal bicarbonate absorption and angiotensin signaling. *Am J Physiol* 1990; 258:F927–F933.
- 43 Chobanian MC, Julin CM. Angiotensin II stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubule segments. *Am J Physiol* 1991; 260:F19–F26.
- 44 Nagami GT. Effect of angiotensin II on ammonia production and secretion by mouse proximal tubules perfused in vitro. *J Clin Invest* 1992; 89:925–931.
- 45 Nagami GT. Effect of luminal angiotensin II on ammonia production and secretion by mouse proximal tubules. *Am J Physiol* 1995; 269:F86–F92.
- 46 Good DW, George T, Wang DH. Angiotensin II inhibits HCO₃ absorption via a cytochrome P-450-dependent pathway in MTAL. *Am J Physiol* 1999;276:F726–F736.
- 47 Nagami GT. Ammonia production and secretion by S3 proximal tubule segments from acidotic mice: role of ANG II. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287:F707–F712.
- 48 Good DW. The thick ascending limb as a site of renal bicarbonate reabsorption. *Semin Nephrol* 1993; 13:225–235.
- 49 Capasso G, Unwin R, Ciani F, et al. Bicarbonate transport along the loop of Henle. II. Effects of acid-base, dietary, and neurohumoral determinants. *J Clin Invest* 1994; 94:830–838.
- 50 Good DW, Knepper MA, Burg MB. Ammonia and bicarbonate transport by thick ascending limb of rat kidney. *Am J Physiol* 1984; 247:F35–F44.
- 51 Amlal H, LeGoff C, Vernimmen C, et al. Na(p)-K(p)(NH₄p)-2Cl- cotransport in medullary thick ascending limb: control by PKA, PKC, and 20-HETE. *Am J Physiol* 1996; 271:C455–C463.
- 52 Barreto-Chaves ML, Mello-Aires M. Effect of luminal angiotensin II and ANP on early and late cortical distal tubule. *Am J Physiol* 1996; 271:F977–F984.
- 53 Wang T, Giebisch G. Effects of angiotensin II on electrolyte transport in the early and late distal tubule in rat kidney. *Am J Physiol* 1996; 271:F143–F149.
- 54 Levine DZ, Iacovitti M, Buckman S, Burns KD. Role of angiotensin II in dietary modulation of rat late distal tubule bicarbonate flux in vivo. *J Clin Invest* 1996;97:120–125.
- 55 Lucci MS, Pucacco LR, Carter NW, DuBose TD Jr. Evaluation of bicarbonate transport in rat distal tubule: effects of acid-base status. *Am J Physiol* 1982;243:F335–F341.

- 56 Levine DZ, Iacovitti M, Buckman S, et al. In vivo adaptation of bicarbonate reabsorption by rat distal tubules during acid loading. *Am J Physiol* 1994;267:F737–F747.
- 57 Pech V, Zheng W, Pham TD, et al. Angiotensin II activates H₂O-ATPase in type A intercalated cells. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:84–91.
- ** İzole perfüze kortikal kollektör kanallar üzerinde immunogold sitokimya ve morfometrik analizi kullanan bu çalışma, Ang II'nin H⁺-ATPaz apikal membranına redistribüsyonunu doğrudan uyardığını gösterdi ve apikal H⁺-ATPaz proteindeki bu artış artmış bikarbonat geri emilimi ile ilişkiliydi.
- 58 Al Awqati Q. Terminal differentiation of intercalated cells: the role of hensein. *Annu Rev Physiol* 2003; 65:567–583.
- 59 Mak DO, Dang B, Weiner ID, et al. Characterization of ammonia transport by the kidney Rh glycoproteins RhBG and RhCG. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290:F297–F305.
- 60 Lee HW, Verlander JW, Bishop JM, et al. Collecting duct-specific Rh C glycoprotein deletion alters basal and acidosis-stimulated renal ammonia excretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296:F1364–F1375.
- Bu çalışma, asidozda görülen normal olarak artmış amonyak atılımında Rh C glikoproteininin önemli fizyolojik rolü için kanıt sağlamaktadır.
- 61 Wei Y, Zamilowitz B, Sattin LM, Wang WH. Angiotensin II inhibits the ROMK-like small conductance K channel in renal cortical collecting duct during dietary potassium restriction. *J Biol Chem* 2007; 282:6455–6462.
- 62 Tang S-S, Jung F, Diamant D, et al. Temperature-sensitive SV40 immortalized rat proximal tubule cell line has functional renin-angiotensin system. *Am J Physiol* 1995; 268:F435–F446.
- 63 Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension* 2002; 39:316–322.
- 64 Seikaly MG, Arant BS Jr, Seney FD Jr. Endogenous angiotensin concentrations in specific intrarenal fluid compartments of the rat. *J Clin Invest* 1990;86:1352–1357.
- 65 Navar LG, Lewis L, Hymel A, et al. Tubular fluid concentrations and kidney contents of angiotensin I and II in anesthetized rats. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1153–1158.
- 66 Thomson SC, Deng A, Wead L, et al. An unexpected role for angiotensin II in the link between dietary salt and proximal reabsorption. *J Clin Invest* 2006;116:1110–1116.
- 67 Nagami GT, Chang JA, Plato ME, Santamaria R. Acid loading in vivo and low pH in culture increase AT1 receptor expression in the renal cortex and proximal tubule cells: enhanced response to angiotensin II. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295:F1864–F1870.
- ** Bu çalışma, in vivo asit yükleme ve kültürde düşük pH'ın proksimal tübül hücrelerinde AT1 reseptörlerinin ekspresyonu arttırdığını gösterdi. Bu artmış reseptör ekspresyonu proksimal tübül hücrelerinin Ang II'ye artmış ammoniogenik cevapları ile ilişkiliydi, bu da asit yüklerine proksimal tübülün normal yanıtının AT1 reseptör upregulasyonu olduğunu düşündürmekteydi.
- 68 Nagami GT, Tsang CF, Maehara DR, Warech EM. Effect of pH on c-Jun binding to a pH regulatory promoter region of the AT1a receptor in cultured proximal tubule cells [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:578A.