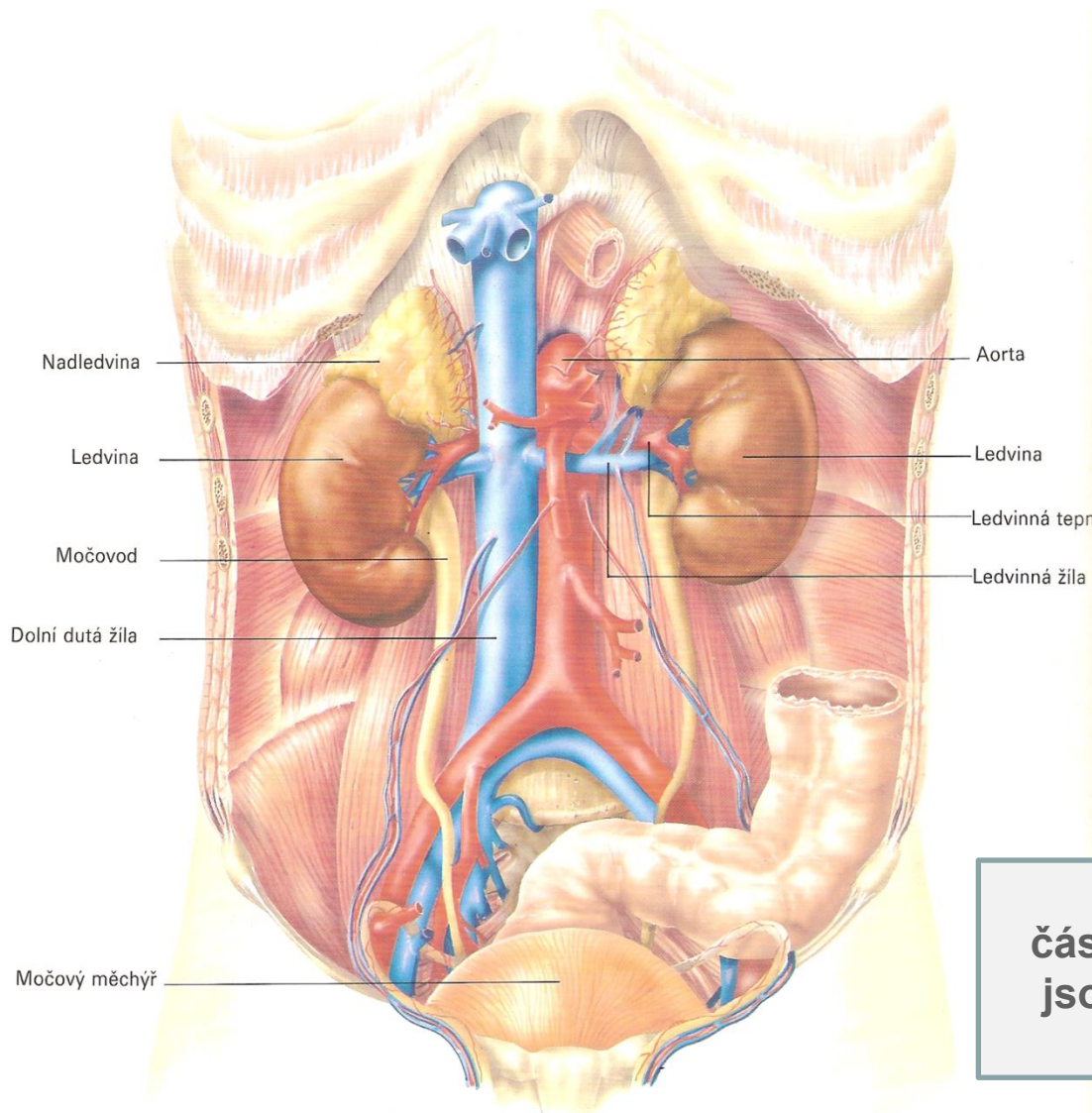


- vylučovací systém zajišťuje **exkreci** a také **homeostázu** vnitřního prostředí



Témata:

- sekreční systém - hmyz
- filtrační systémy
- nefróny
- funkce nefridie člověka
- tkáňové hormony ledvin
- exkrece dusíkatých zplodin

části uvedené v šedivém poli jsou doplňkové informace ...

Exkretorický a homeostatický systém:

Úkoly:

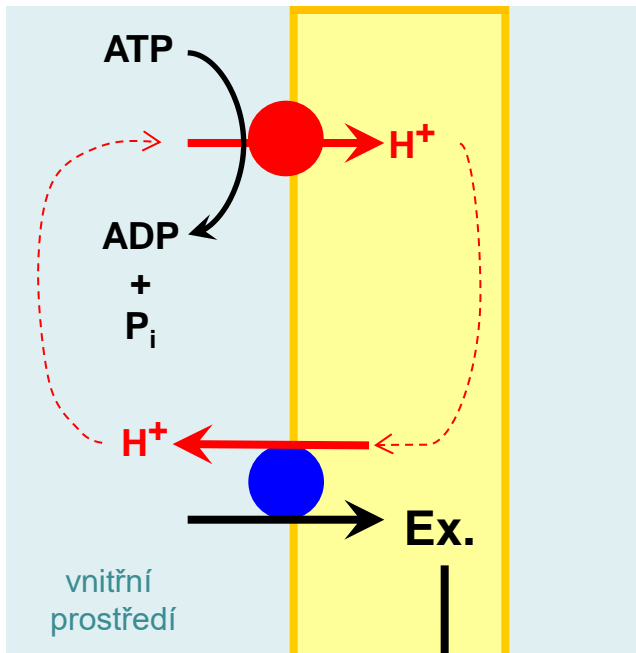
- specializace buněk u mnohobuněčných živočichů si vyžádala přísnou kontrolu stálosti vnitřního prostředí (krev, tkáňový mok, hemolymfa), ve kterém buňky pracují
- specializované epitely zajišťují výměnu vody, iontů a látek mezi vnitřním a vnějším prostředím
- úkolem těchto epitelů je neustálá výměna látek s vnějším prostředím za účelem udržení jemné rovnováhy osmotických sil, iontového složení, pH, koncentrací metabolitů = homeostázy a rovněž exkrece látek:
 - cizorodých (toxiny, polutanty, léky ...),
 - odpadních (zplodiny, CO₂, dusíkaté látky ...),
 - momentálně přebytečných (metabolity ...),
 - použitých (hormony, signální molekuly ...)

Funkce:

- funkční základ všech systémů je podobný, je založen na transportních epitelech vybavených iontovými pumpami, kanály a permeázami ...
- anatomické upřádání je různé podle stupně vývoje a konkrétních úkolů daných vlastnostmi vnějšího prostředí

Systemy založené na **sekreci**

- hnací silou je aktivní **sekrece**
 - molekulární iontová pumpa

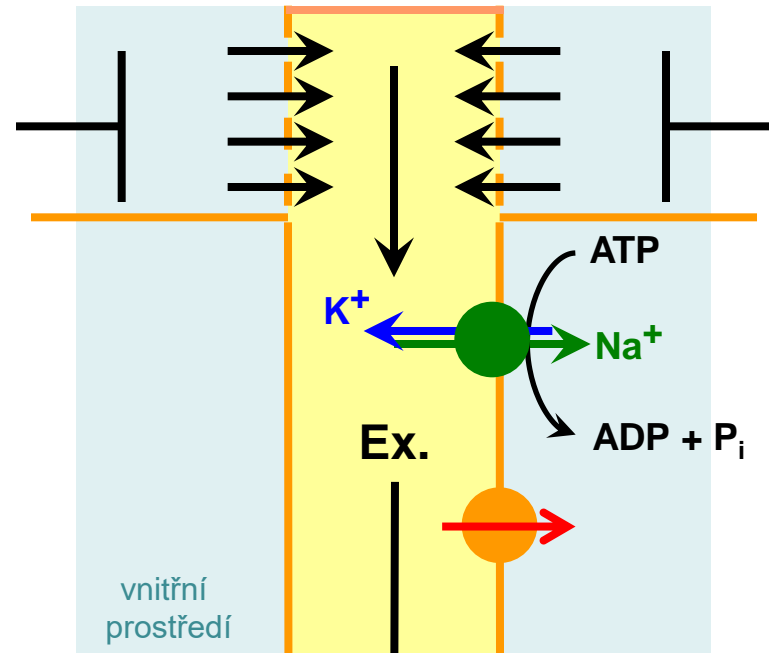


- vyhodit jen to, co je nepotřebné a vše ostatní si ponechat

Malpighické trubice

Systemy založené na **filtraci**

- hnací silou je **tlak**
 - tlak tekutiny v uzavřeném prostoru



• *princip:*

- vyhodit vše bez rozdílu a poté si vzít zpět jen to, co je potřebné ...

proto-nefridie

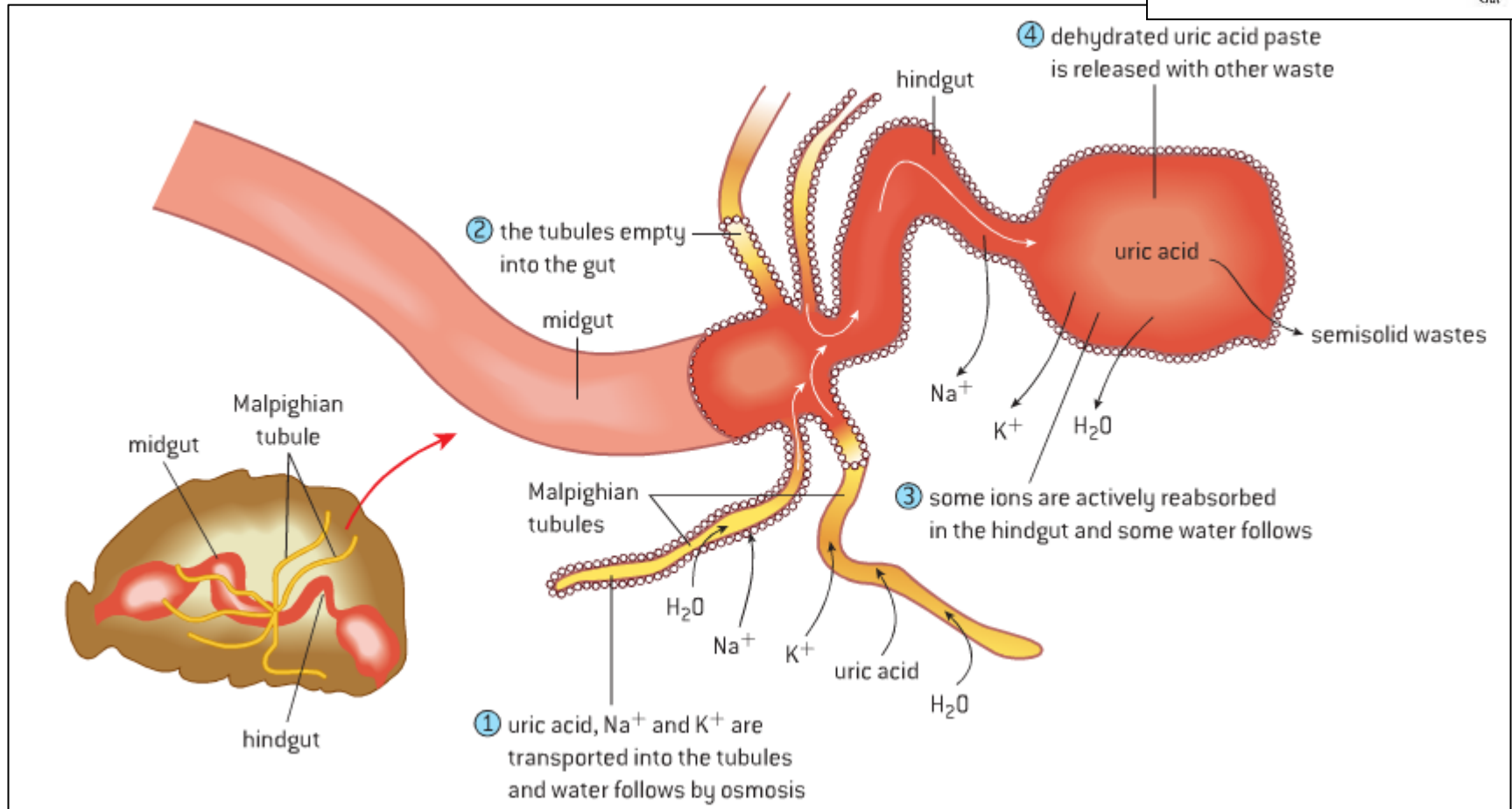
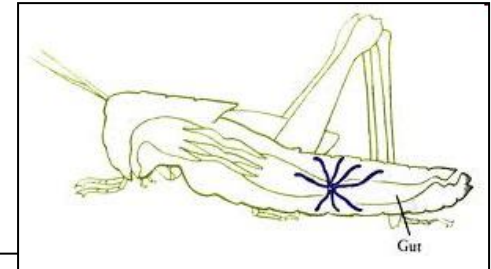
meta-nefridie

Sekreční systém

hmyz

- hnací silou je aktivní sekrece

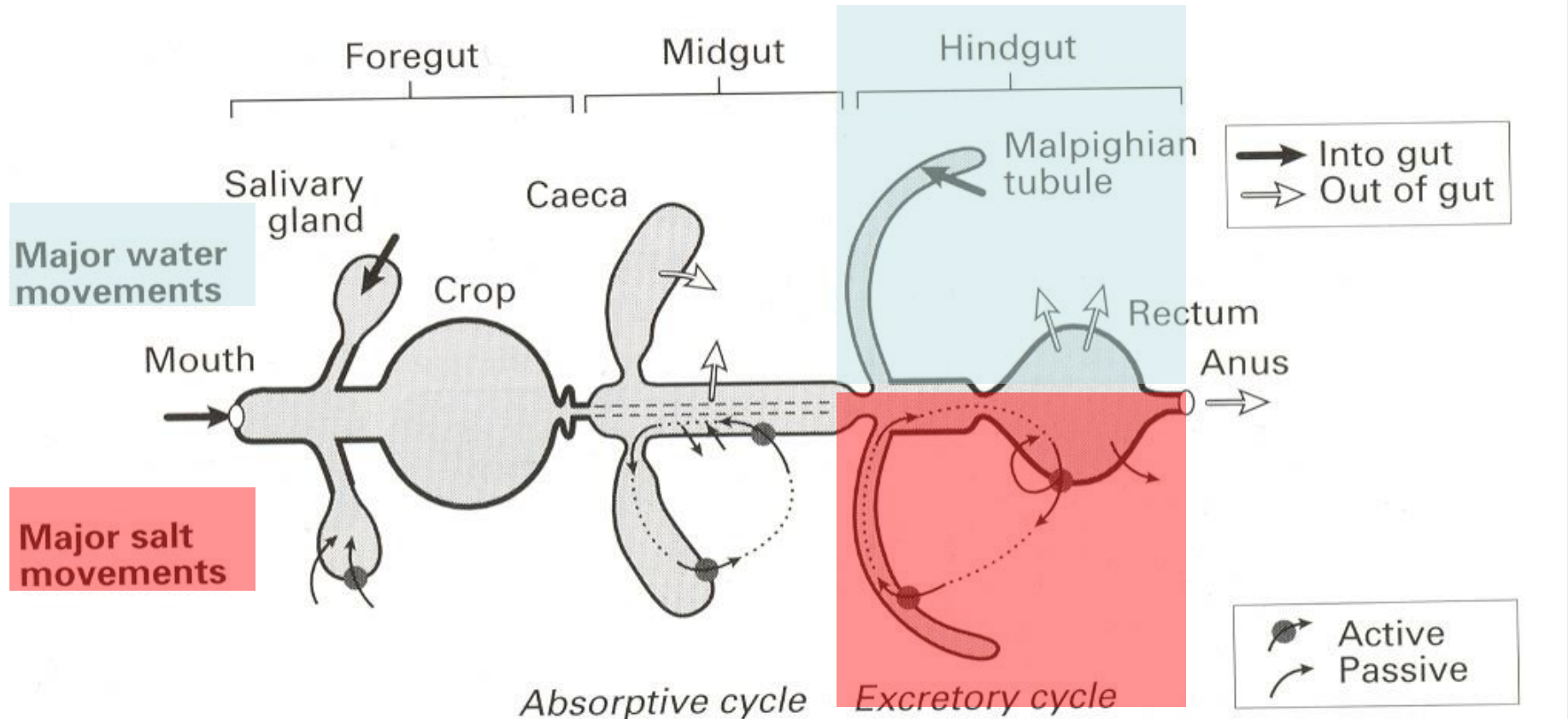
- hmyz – extretorická soustava: Malpighické trubice a zadní střevo



- aktivní transport iontů (K^+) do lumenu trubice, osmoticky následovaný vodou (a látkami v přebytku)

- aktivní exkrece toxických látek ...

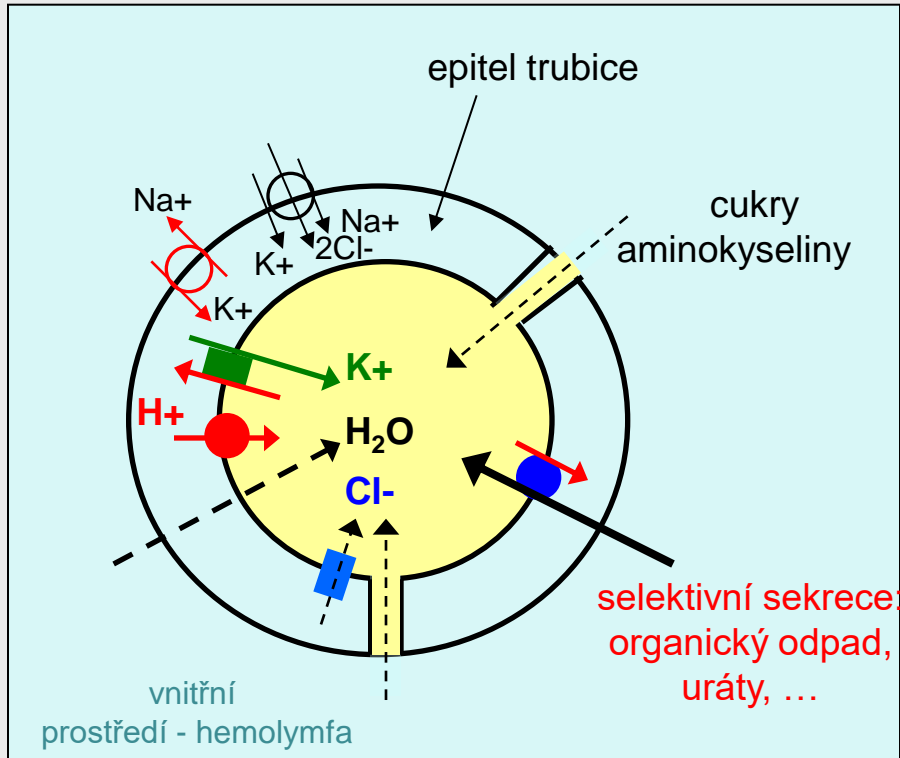
- hnací silou je aktivní sekrece
- hmyz – Malpighické trubice a zadní střevo



• schéma pohybu vody a iontů v trávicím traktu hmyzu

- aktivní sekrece KCl do lumenu Malpighické trubice je hnacím motorem pasivního vstupu mnoha dalších látek. Kromě toho zde probíhá aktivní sekrece toxinů a odpadů. Primární moč je iso-osmotická s hemolymfou.
- reabsorpce začíná již v trubicích, ale probíhá hlavně v zadním střevě a rektu. Zde je resorbována voda (rektální papily, kryptonefridiální systém), ionty a další cenné molekuly (cukry, aminokyseliny). Finální „moč“ je přitom smíšena s tráveninou a může být silně hyper-osmotická (až prášková).
- pouze savci, ptáci a právě hmyz produkují hyperosmotickou moč = šetří vodu, různými mechanismy, ovšem).

- **hnací silou je aktivní sekrece K^+**
pasívně následovaná Cl^-

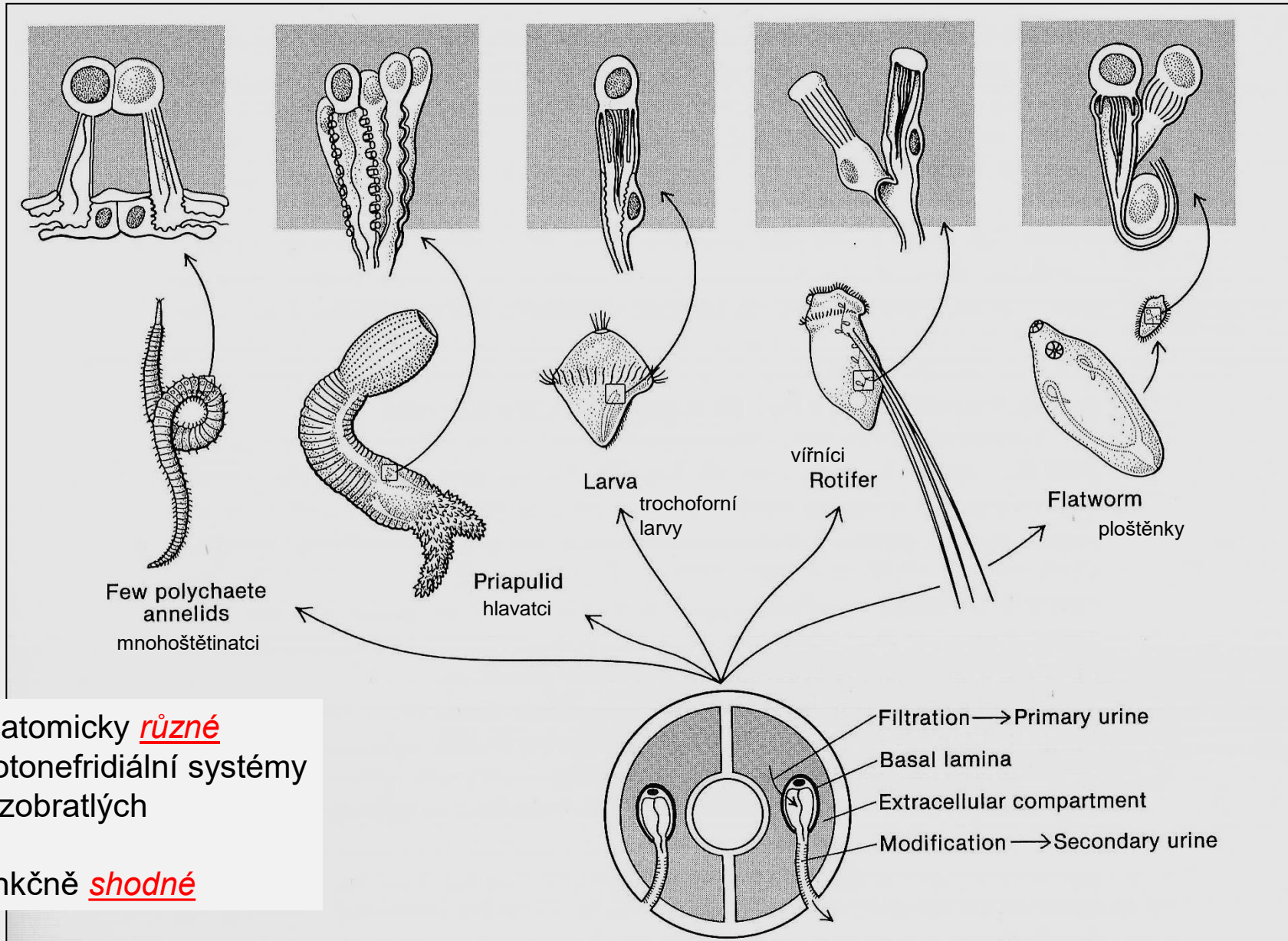


- za jediný den projde stěnami Malpighich trubic hmyzu množství tekutiny odpovídající ca. 12x objemu hemolymfy
(to je množství velmi podobné savčím ledvinám
 $180\text{ L} : 12 = 15\text{ L} \sim$ objem krve + intersticia)
- u krevsajících druhů hmyzu je to ještě více (až 200x)

- systém je energizován V-ATPázou, která transportuje dovnitř lumenu proton $[H^+]$ za spotřeby ATP
- následně je H^+ vyměněn za K^+ , vstup Na^+ , K^+ a Cl^- do stěny trubice zajišťují Na^+, K^+ ATPáza a symportér $Na^+/2Cl^-/K^+$
- vzniká slabý elektrický gradient přes stěnu trubice, který nasává chlór (po elektrickém gradientu) a KCl pak vytváří osmotický gradient, jež nasává vodu
- cukry, aminokyseliny vstupují jen omezeně (paracelulárně) po svých koncentračních gradientech
- organické odpadní látky (a rostlinné sekundární metabolity) jsou **aktivně** sekretovány do lumenu ...

Filtrační systemy

proto-nefridie



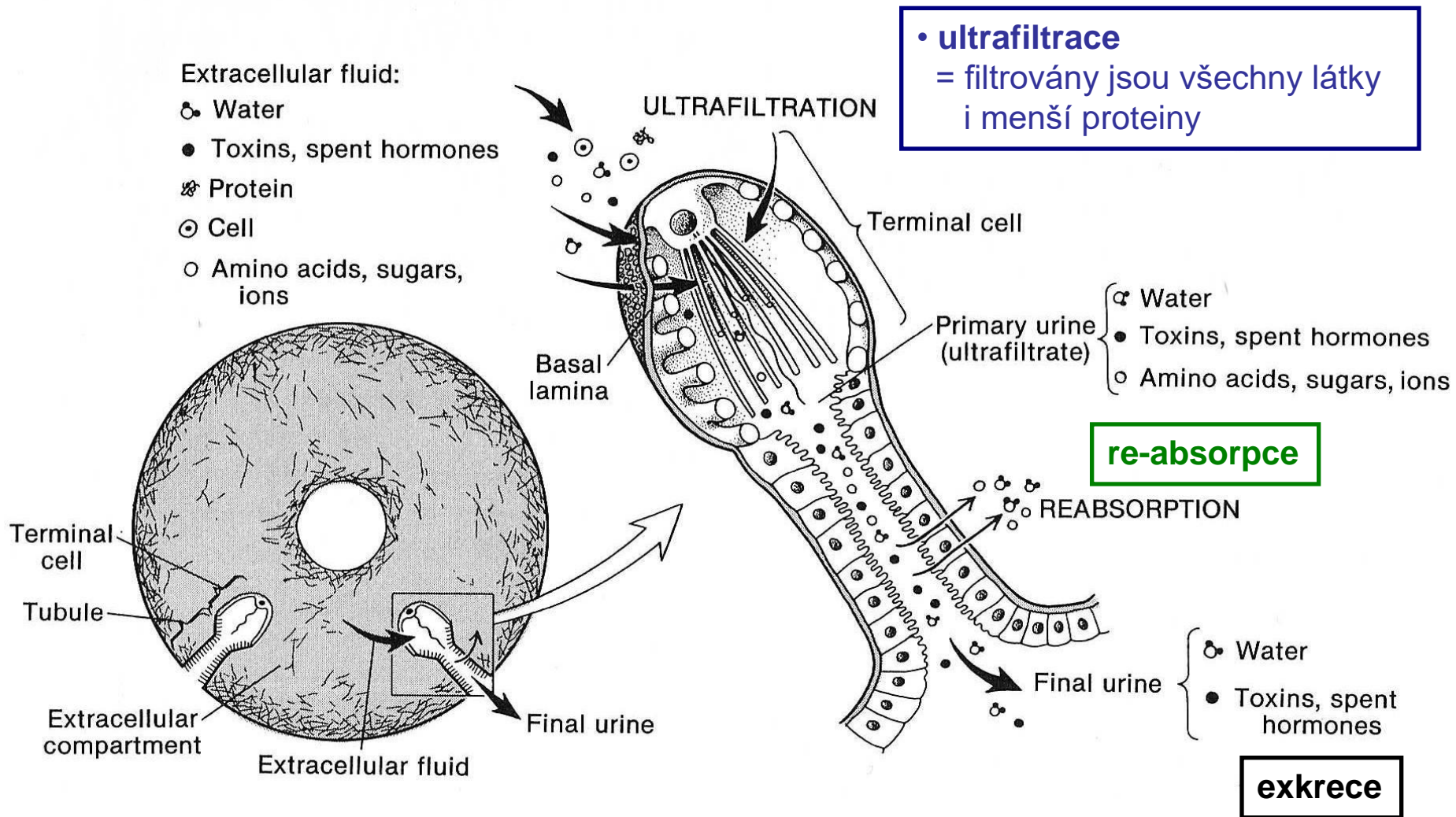
- anatomicky **různé** protonefridiální systémy bezobratlých

- funkčně **shodné**

proto-nefridie

• hnací silou je podtlak, způsobený pohybem bičků

- solenocyty (jeden bičík)
- plaménkové buňky (více bičků)

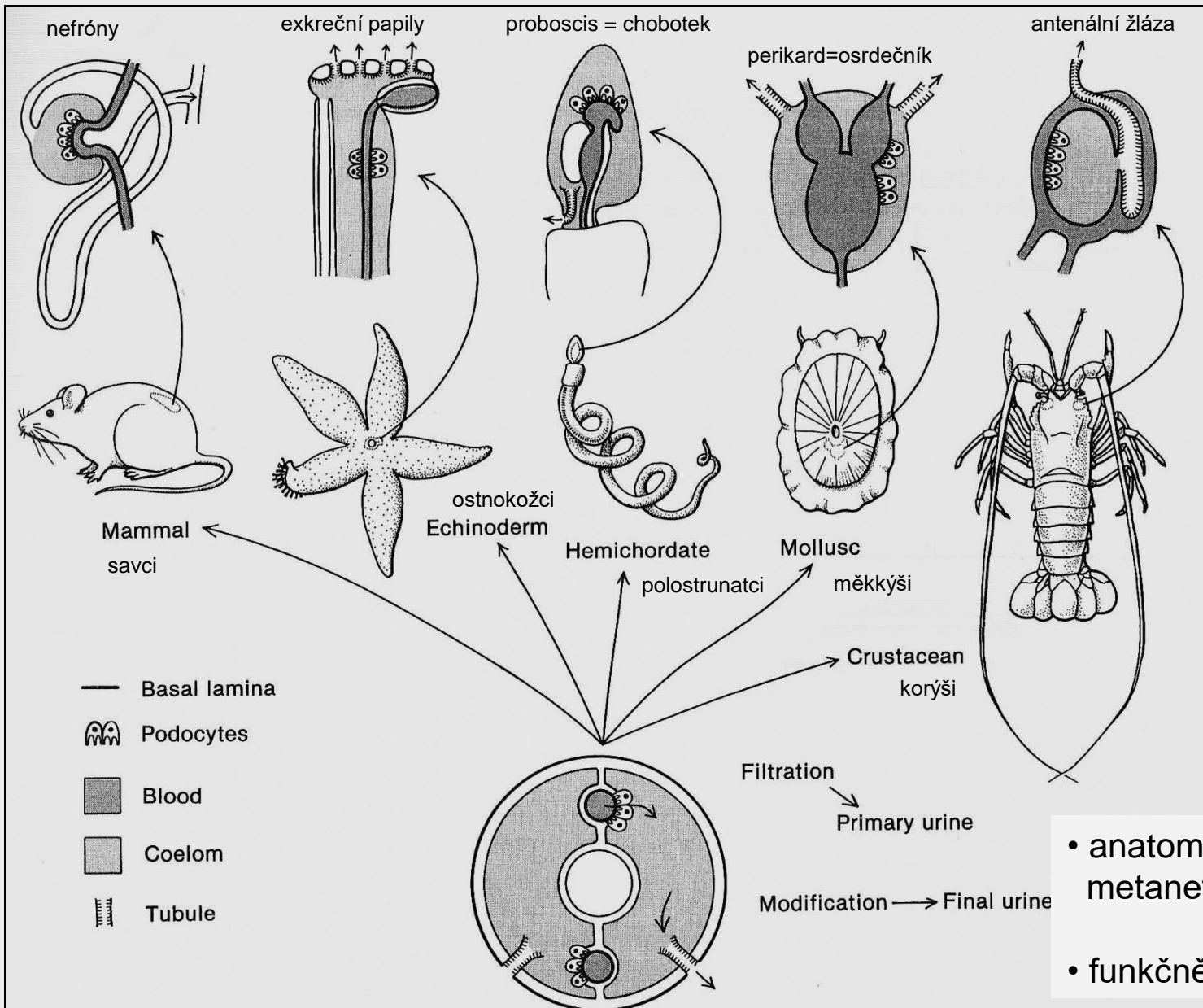


• **ultrafiltrace**
= filtrovány jsou všechny látky i menší proteiny

re-absorpce

exkrece

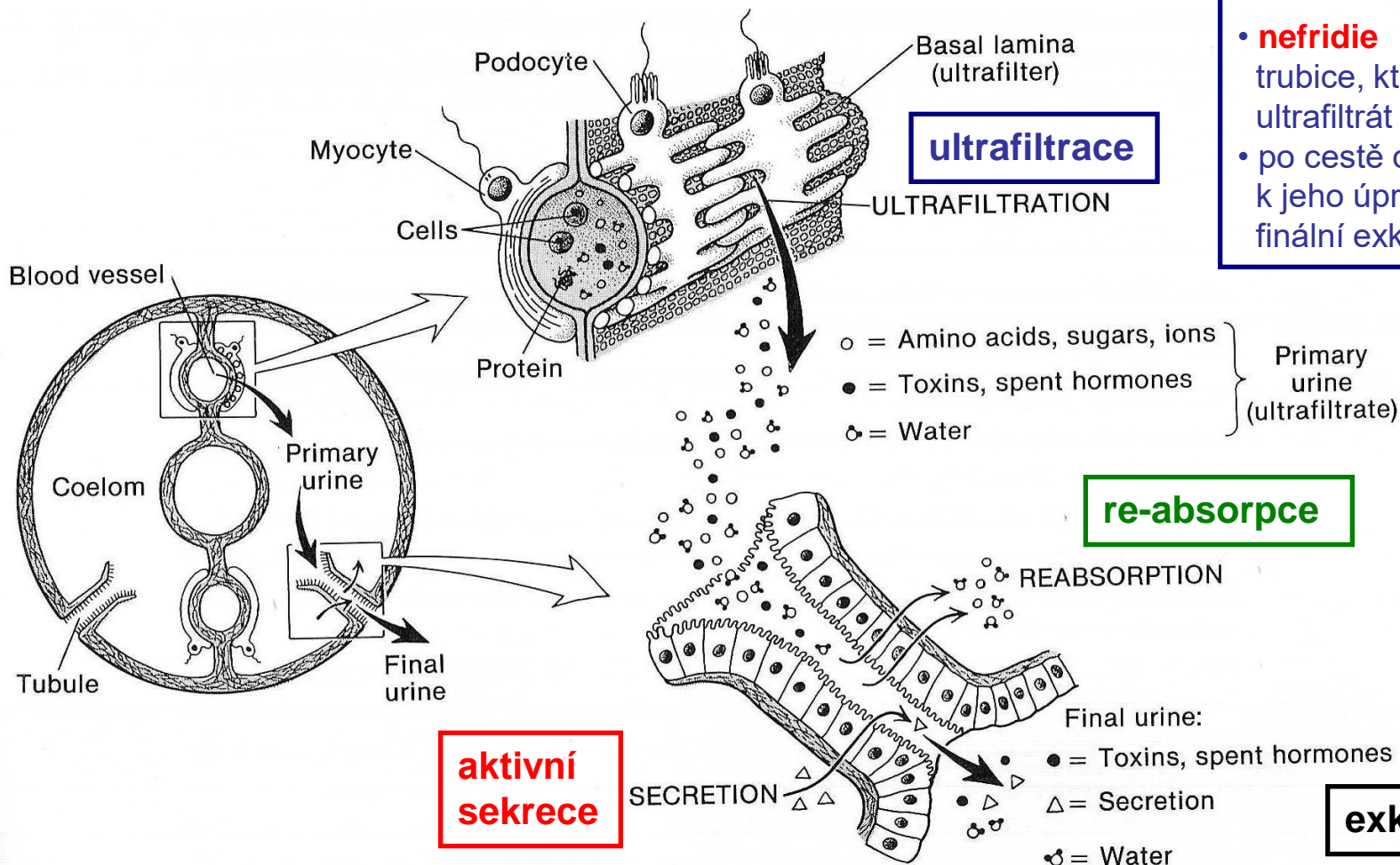
meta-nefridie



- anatomicky **různé** metanefridiální systémy
- funkčně **shodné**

meta-nefridie

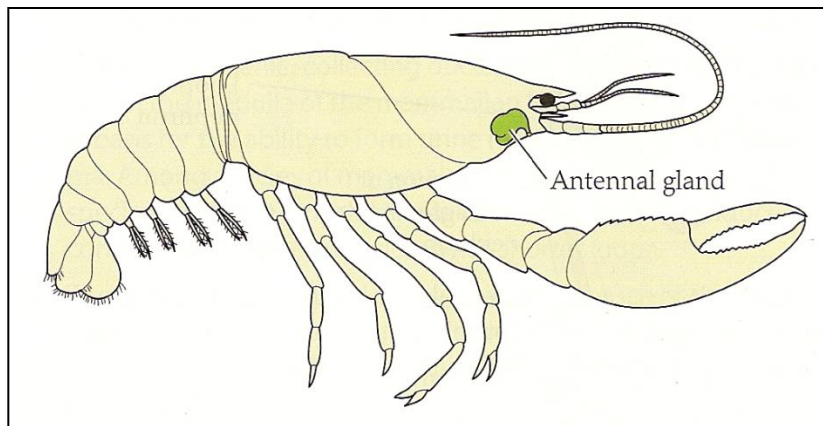
- hnací silou je tlak krve v relativně propustných kapilárách



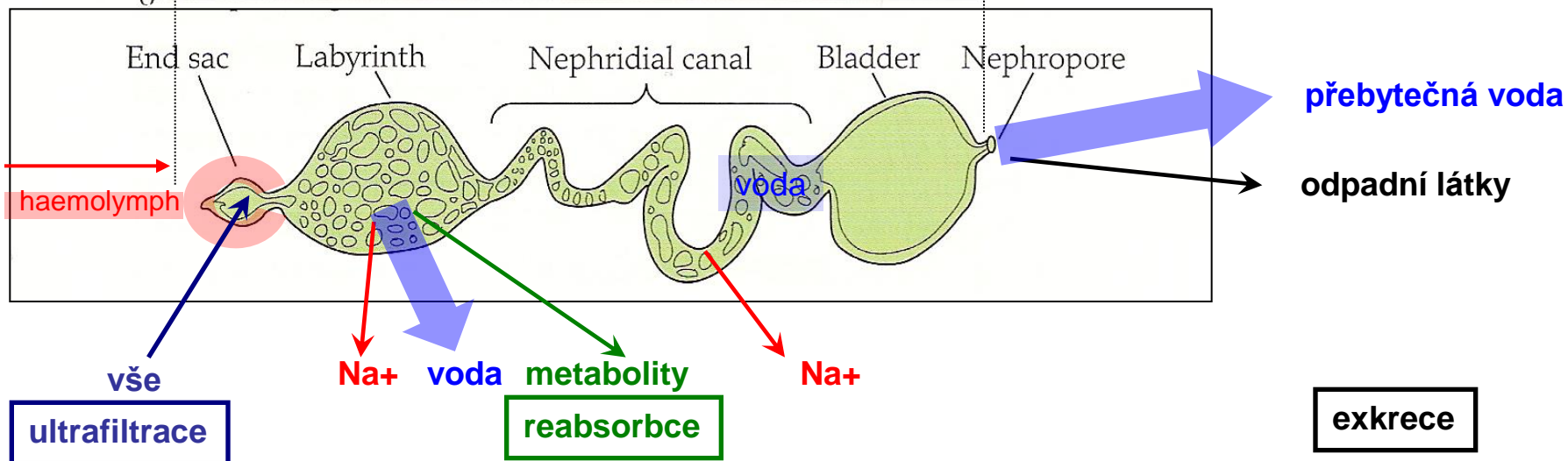
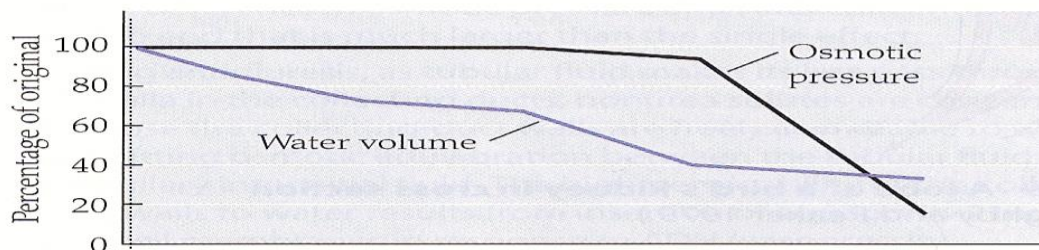
- **podocyty**
specializované buňky, mezi kterými je filtrát odváděn do nefridií
- **nefridie**
trubice, která odvádí ultrafiltrát
- po cestě dochází k jeho úpravě před finální exkrecí

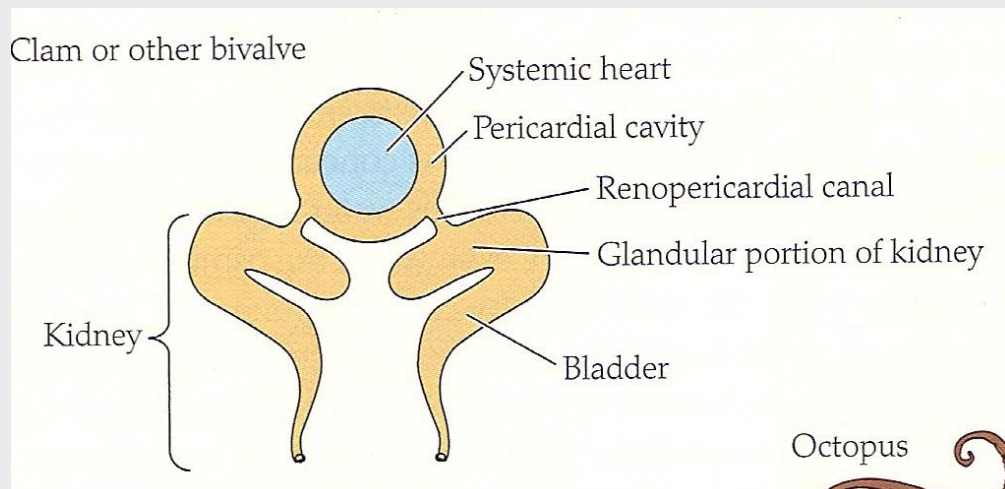
exkrece

• raci, krabi, humři (Decapoda)



- párová žláza, vyústění u základu tykadel
- každá žláza připomíná jeden „obří nefrón“
- koncový vak (coelomosac, end sac) je obklopen cévami vedoucími hemolymfu pod tlakem od srdce, dochází zde k filtraci krve přes podocyty
- labyrint slouží (patrně) k reabsorbci glukózy a aminokyselin (podobnou roli může snad zastávat i měchýř), voda pasívně následuje
- nefridiální kanálek je vyvinut **POUZE** u některých sladkovodních druhů (na obr.), dochází v něm k reabsorbci NaCl a zároveň k tvorbě hypo-osmotické moči (jelikož kanálek je relativně nepropustný pro vodu)
- měchýř pravděpodobně plní podobnou funkci jako kanálek, popřípadě může být využit k reabsorbci cenných látek



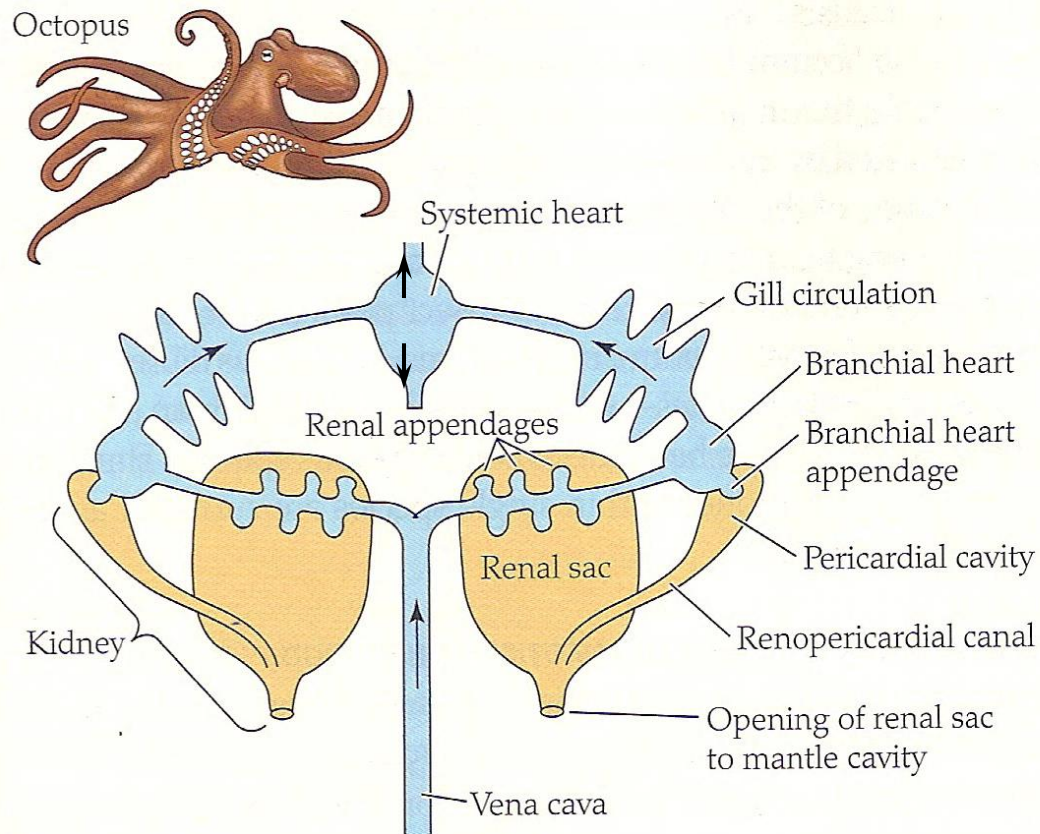


• plži a mlži

- ultrafiltrace probíhá do perikardiální dutiny
- primární moč je vedena renoperikardiálním kanálkem do vlastní ledviny (metanefridie), která mívá formu ledvinného vaku
- v ledvině dochází k aktivní exkreci a selektivní reabsorpci
- vyústění ven je párovým nefridiopórem
- (někdy je však ledvina pouze jedna)

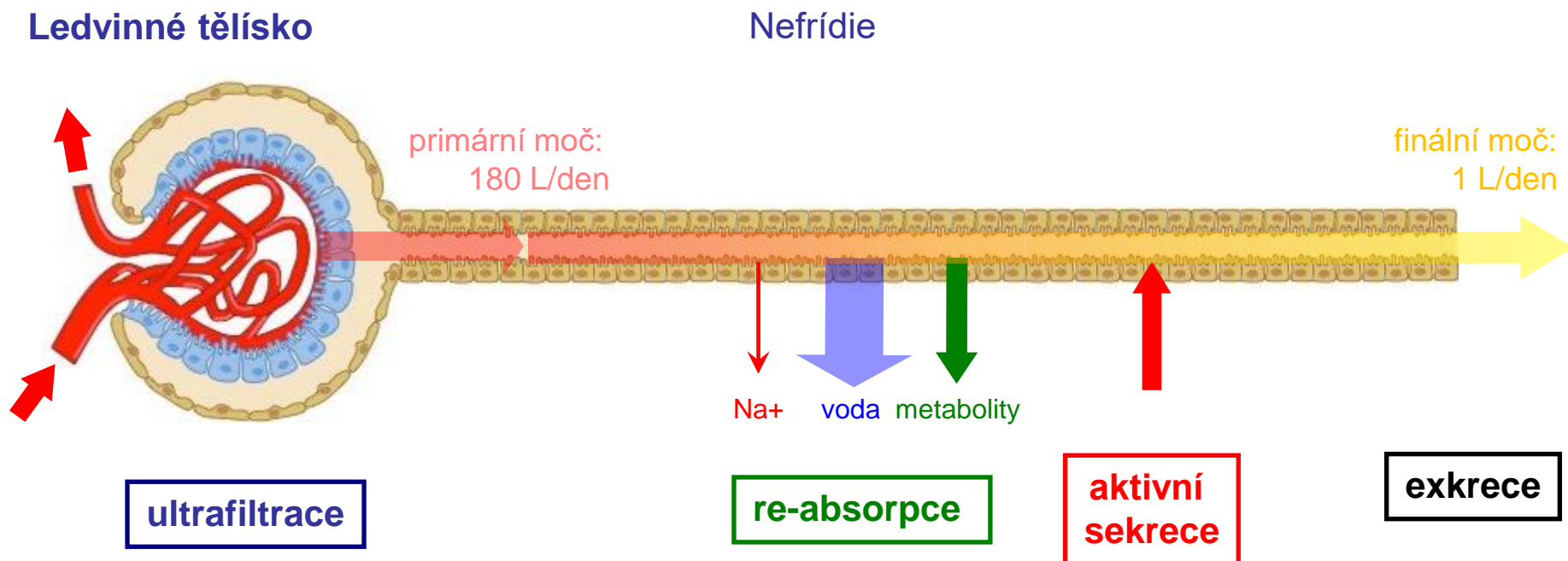
• hlavonožci

- metanefridie (ledvinné vaky) přijímají vracející se systemickou krev, větve cévy (*vena cava*) zde tvoří výběžky (kde dochází k exkreci NH_3)
- krev pokračuje do branchiálních srdcí, kde dochází k ultrafiltraci do perikardu
- renoperikardiální kanál potom modifikuje primární moč (reabsorpce)



Nefróny

- základní funkční anatomie je podobná u všech skupin obratlovců:



- kapilární glomerulus uvnitř Bowmanova váčku

- ultrafiltrace –**

tvorba primární moči

- různě anatomicky a funkčně členěná trubice

- re-absorpce**
- sekrece –**

tvorba finální moči → exkrece

- **základní anatomie je podobná u všech skupin obratlovců:**



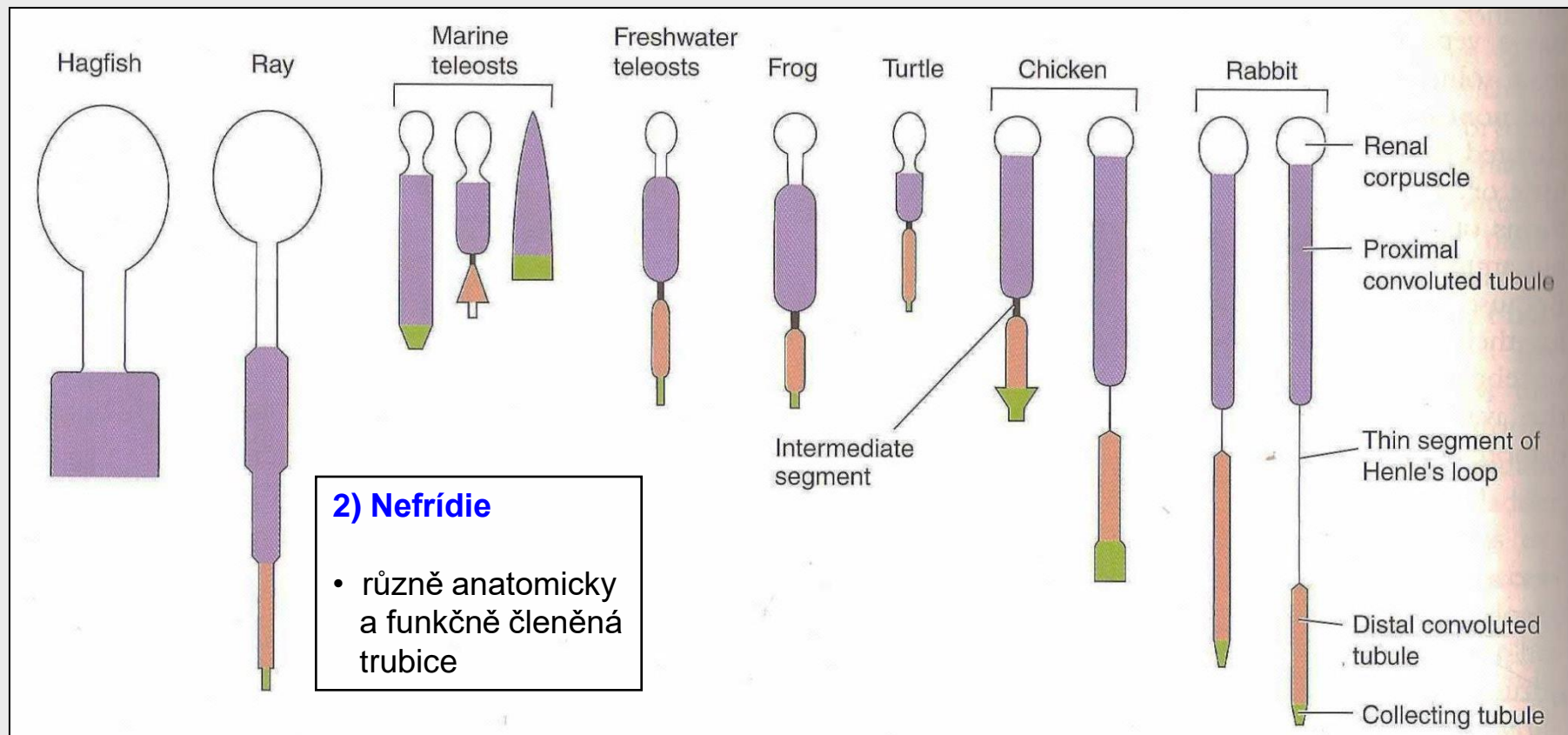
1) Ledvinné tělísko

- kapilární glomerulus uvnitř Bowmanova váčku tvořeného koncem nefronu

- některé **funkce** jsou u všech typů nefronů (druhů živočichů) **společné**

- exkrece některých dusíkatých zplodin (urátů, kys. močové, karnitinu)
- exkrece cizorodých látek
- jemná regulace homeostázy vnitřního prostředí (pH, ionty, osmo)



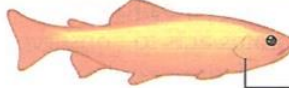

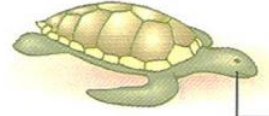

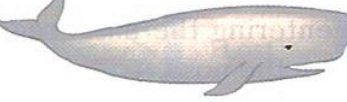
- jiné **funkce** jsou **různé** podle konkrétních podmínek vnějšího prostředí (moře, sladká voda, vzduch) a podle fylogeneticky dané strategie osmo- a iono-regulace



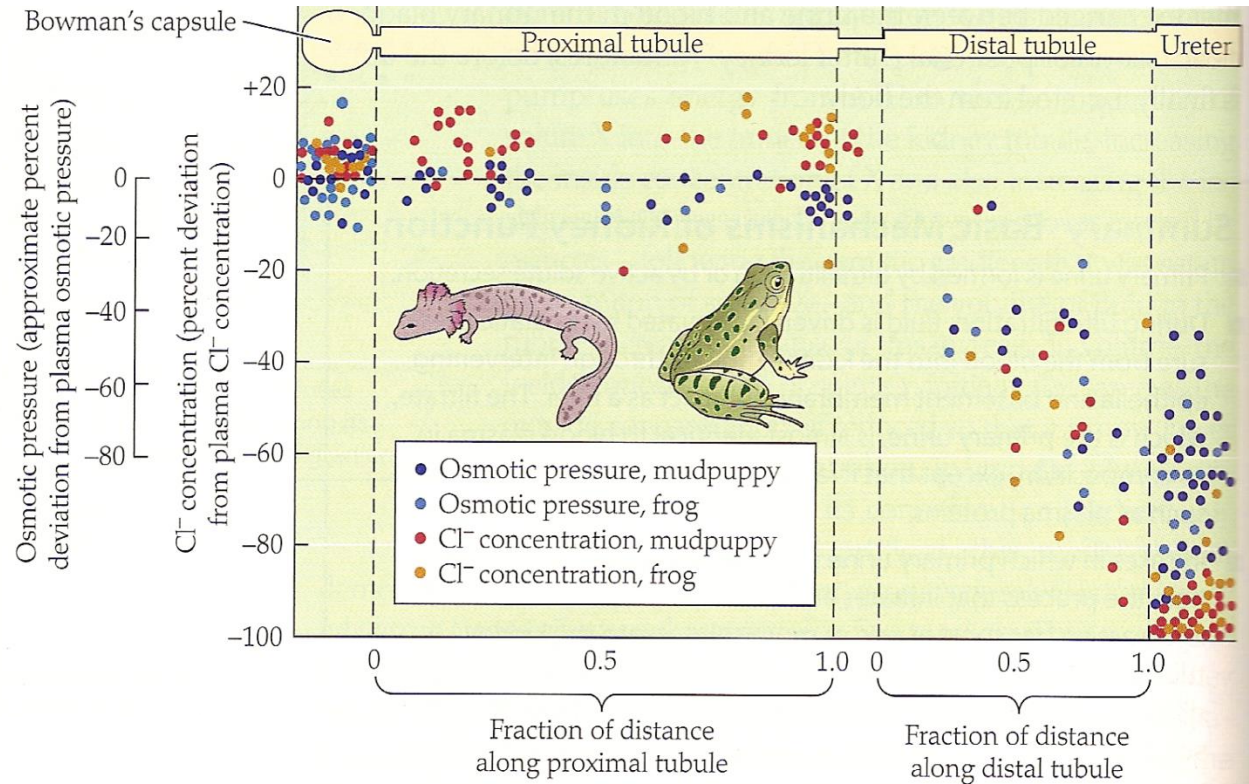
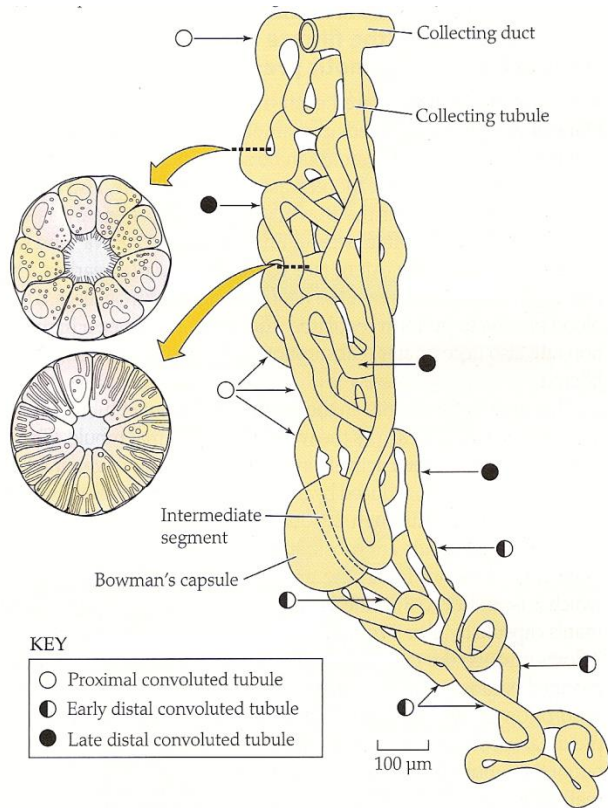
2) Nefridie

- různě anatomicky a funkčně členěná trubice

• závisí na vnějším prostředí

Osmoregulatory mechanisms	osmotické poměry: krev / prostředí	moč / krev	úkoly ledvin a/nebo solných žlaz:
<p>moře</p>  <p>Does not drink seawater Hyperosmotic NaCl from rectal gland</p>	iso (hyper)	iso	zbavovat se solí, šetřit vodu
 <p>Drinks seawater Secretes salt from gills</p>	hypo	iso	
<p>sladká voda</p>  <p>Drinks no water Absorbs salt with gills</p>	hyper	hypo	šetřit soli, (absorbovat soli), zbavovat se vody
 <p>Absorbs salt through skin</p>			
 <p>Drinks seawater Hyperosmotic salt-gland secretion</p>	hypo	iso	zbavovat se solí, šetřit vodu
<p>vzduch</p>  <p>Drinks no water Depends on metabolic water</p>	---	hyper	šetřit soli, šetřit vodu
 <p>Does not drink seawater</p> <p>jak se zbavují přebytku soli ?</p>	hypo	hyper	zbavovat se solí, šetřit vodu

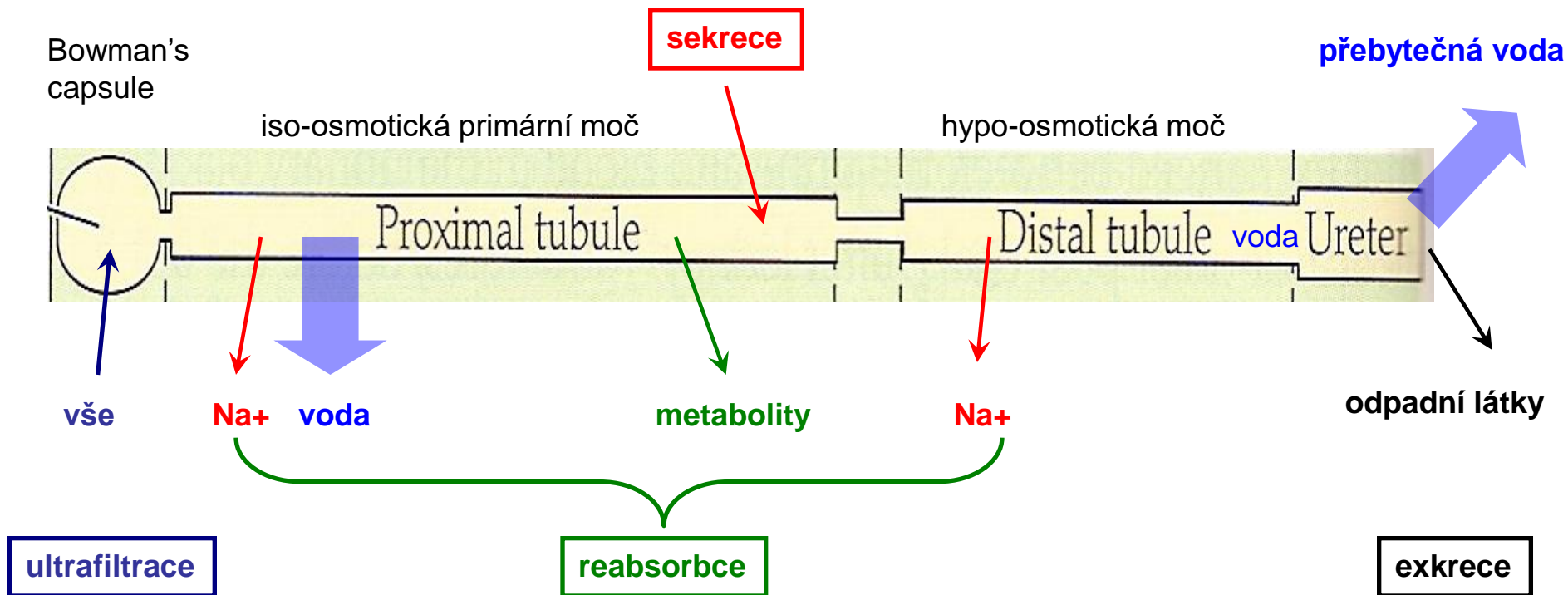
- typické funkční vlastnosti nefrónů jsou zde již velmi dobře vyvinuty



- nefróny průměrné žáby jsou ca. 1cm dlouhé, složitě stočené trubice
- jsou jich stovky až tisíce v každé ledvině
- funkce epitelu se v jednotlivých oddílech nefrónu mění

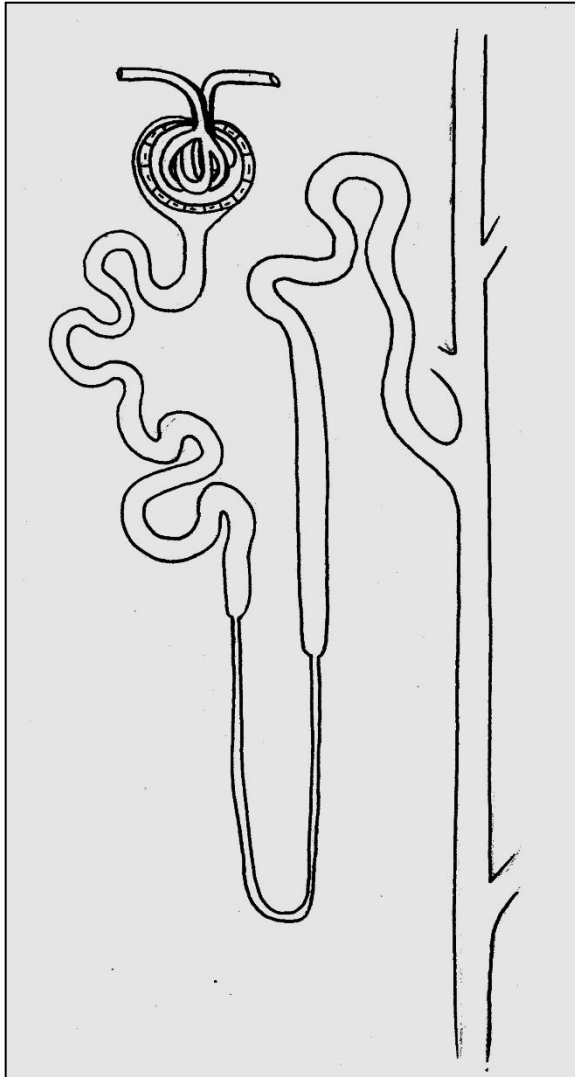
- Bowmannův váček – **ultrafiltrace**
- proximální tubulus – **reabsorpce** (NaCl, glukóza, ...) **voda následuje pasívně** pohyb iontů; → produkce iso-osmotické moči
- distální tubulus – **reabsorpce** solí pokračuje, **pohyb vody je pod kontrolou hormonu mesotocinu** (mesotocin = vasopresin obojživelníků) → produkce hypo-osmotické moči (zbavují se tak přebytečné vody)

- typické funkční vlastnosti nefronů jsou zde již velmi dobře vyvinuty



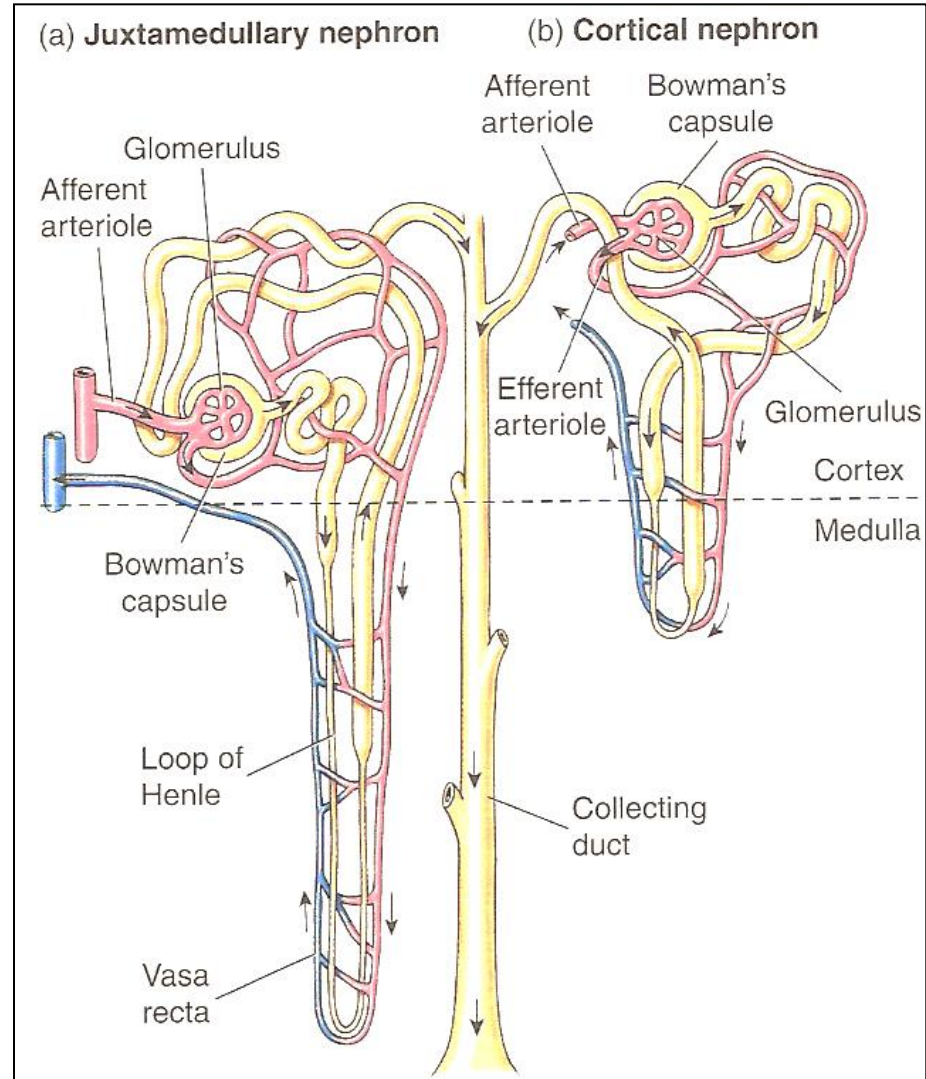
- Bowmannův váček – **ultrafiltrace**
- proximální tubulus – **reabsorpce**
(solí, NaCl, metabolitů, glukózy, ...)
voda následuje pasívně pohyb iontů → produkce iso-osmotické moči
aktivní sekrece nežádoucích látek
- distální tubulus – **reabsorpce** solí pokračuje,
pohyb vody je pod kontrolou hormonu mesotocinu (ADH obojživelníků)
→ produkce **hypo-osmotické** moči

• základní anatomické členění:

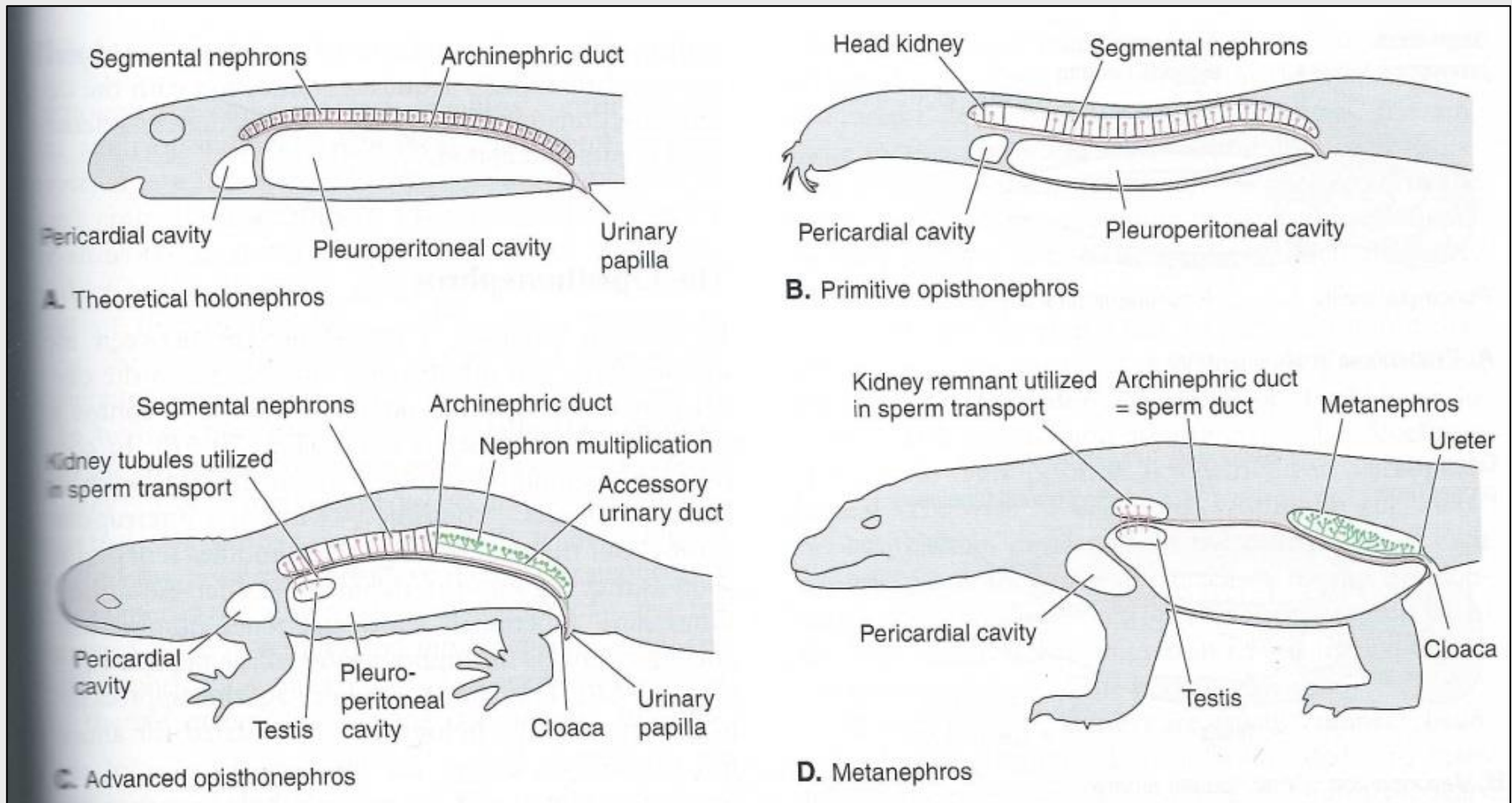


- Bowmanův váček (kapilární glomerul)
- proximální tubulus
- ↓
- Henleova klička
- ↓
- distální tubulus
- ↓
- sběrný kanálek (pro více nefronů)

- jedna lidská ledvina obsahuje asi 2 milióny nefronů



- **kapilární síť vasa recta** kolem kanálku umožňuje zpětnou resorbci / sekreci = výměnu látek mezi krví a vznikající močí

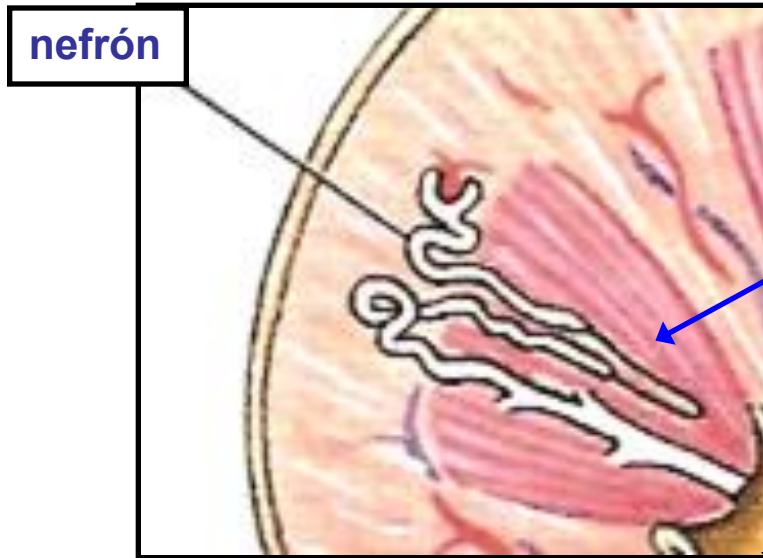


A. hypotetická ancestrální situace (archinephros nebo holonephros): segmentální uspořádání renálních kanálků

B. C. sliznatky, paryby, ryby, obojživelníci – opisthonephros: směrem k multiplikaci kanálků v zadní části

D. metanephros = ledviny a močovod do kloaky nebo do močového měchýře

- produkují hyperosmotickou moč



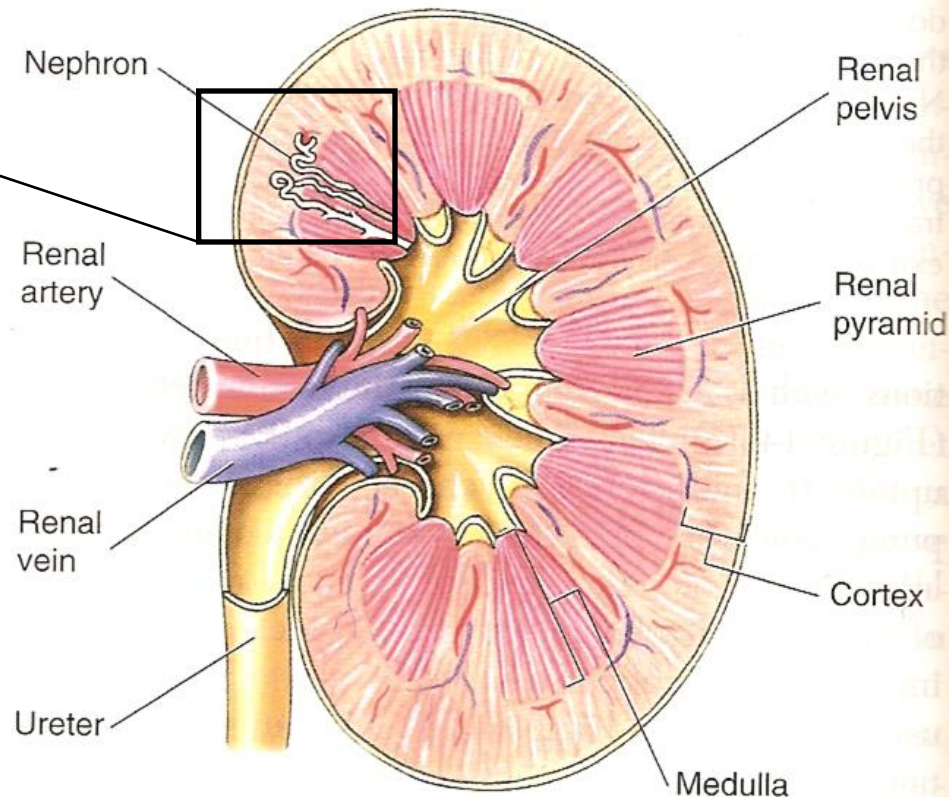
- tvorba hyperosmotické moči je spojena s přítomností Henleovy kličky nefronu

- **Henleova klička** vniká hluboko do dřeně ledvin,
- směrem ke středu ledviny silně stoupá osmolarita
- dochází zde k hlavní resorpci vody zpět do krve

Max. osmolarita moči:

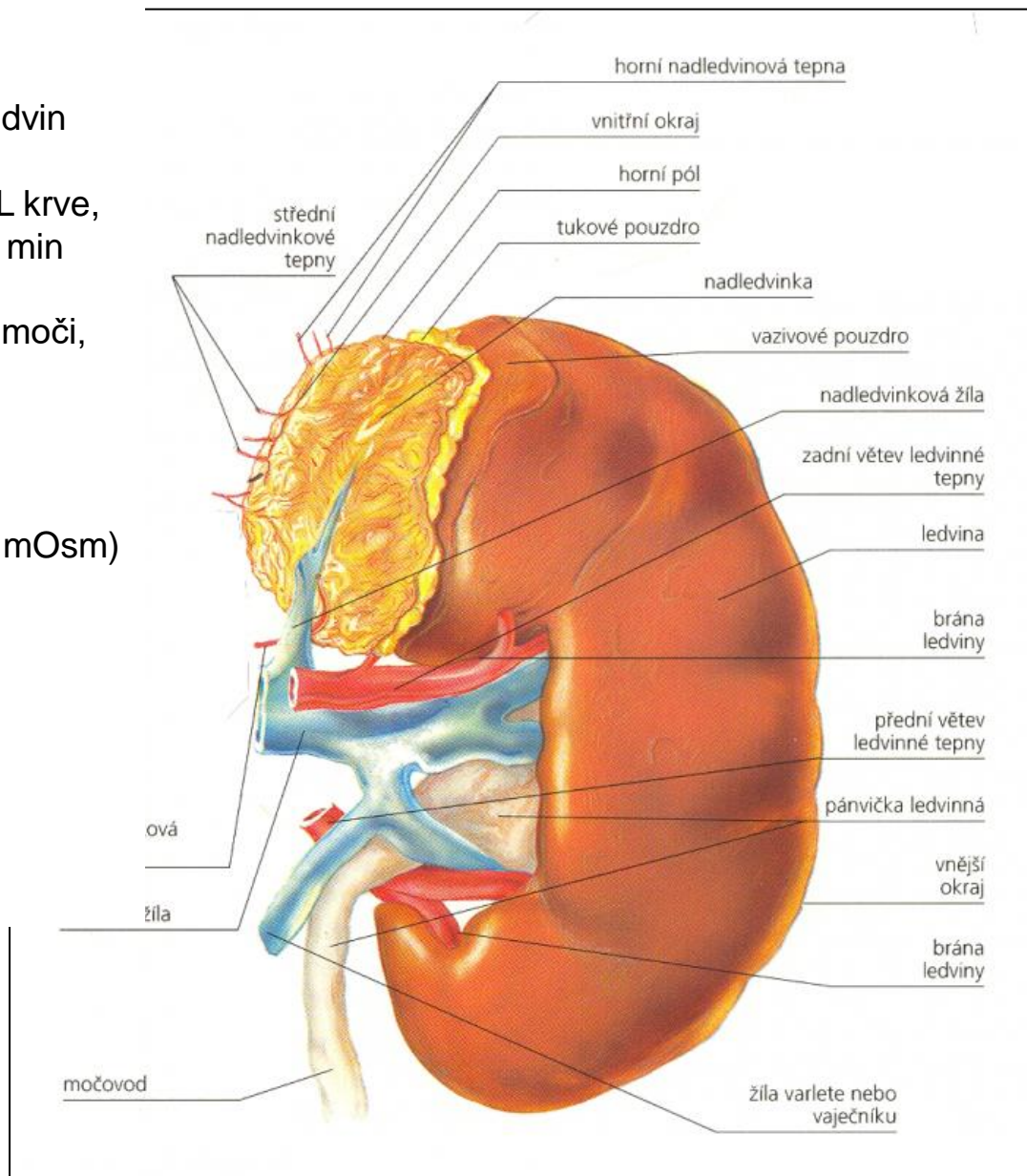
bobř:	500 mOsm
člověk:	1 400 mOsm
krysa:	3 000 mOsm
klokanomyš:	9 000 mOsm

- čím delší (relativně, vzhledem k velikosti těla) je Henleova klička, a čím je také aktivnější (co do rychlosti a objemu transportů), tím více šetří vodu, tím méně produkuje moči a tím lépe je savec vybaven pro život v pouštních podmínkách

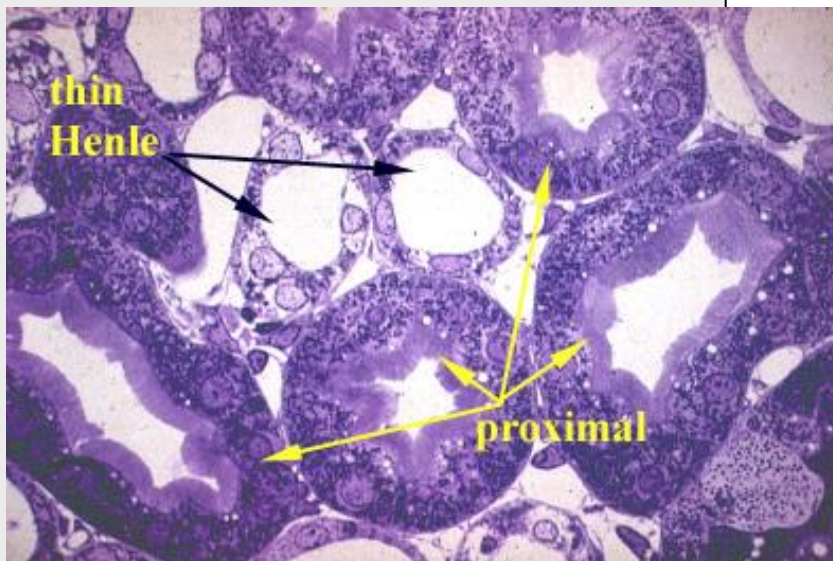
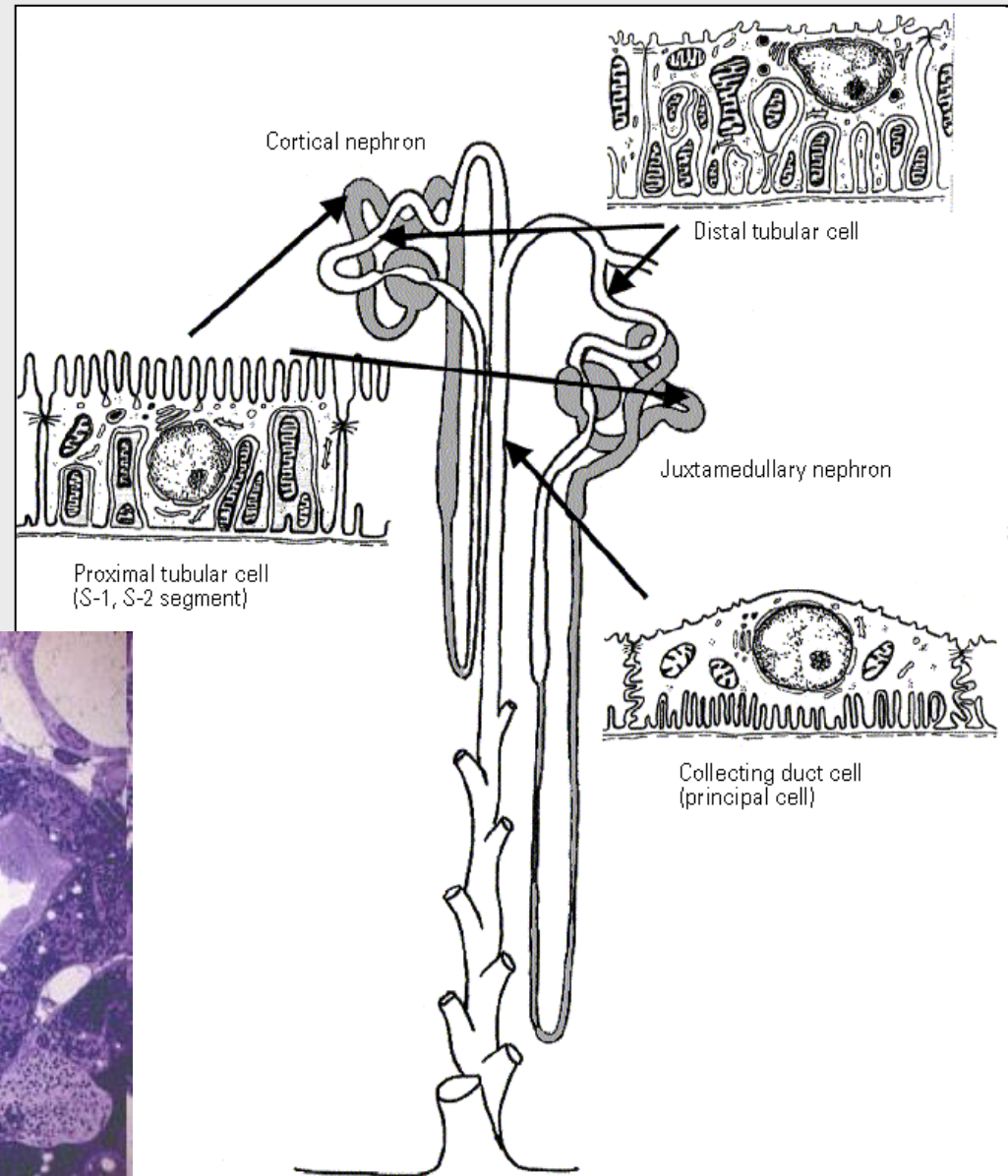


• ledvina

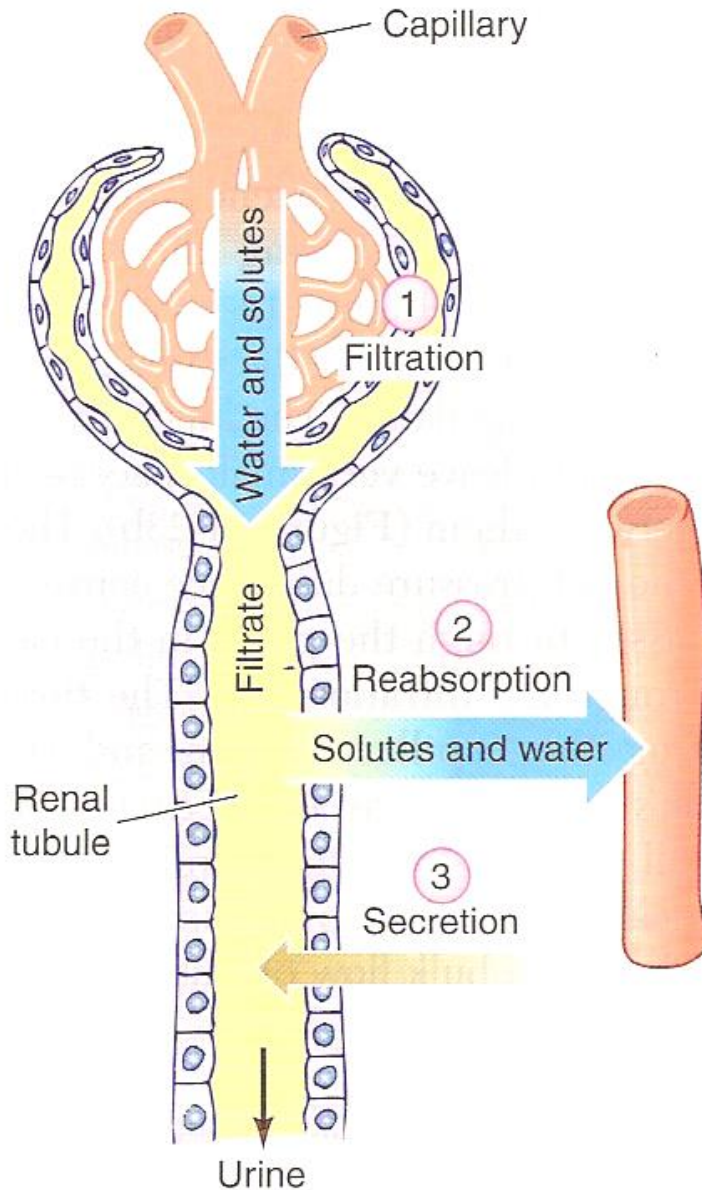
- 20% systemického oběhu směřuje do ledvin
- za den projde ledvinami ca. 1200-1500 L krve, tj. ca. 1 L krve / 1 min
- denně ledviny vytvoří až 180 L primární moči, ale 99,9 % vody je re-absorbováno zpět
- finální moč: ca. 1 L denně
- osmolalita: 50 – 1 000 mOsm (až 1 400 mOsm)
- pH 5.0 – 8.0 (obvykle 6.0)
- močovina (kys. močová, NH_4^+),
• kreatinin
- Na^+ , K^+ , Cl^- , H^+ , fosfáty,
• "přebytečné" a cizorodé látky



- typ epitelu nefronu se v průběhu kanálku mění podle funkce
- resorpční kartáčový epitel proximálního tubulu
četné mikroklyky
mnoho mitochondrií
- jednoduchý krycí epitel Henleovy kličky
- transportní epitel distálního tubulu
- krycí epitel s regulací transportu vody ve sběrném kanálku



- princip: „nejprve všechno vyhodit a potom si vybrat zpět jen to potřebné“



ultrafiltrace

- hnací silou je tlak krve v kapiláře (filtrují se všechny molekuly < 70 kDa)

(20 – 25% plazmy je odfiltrováno při jediném průchodu přes glomerul)

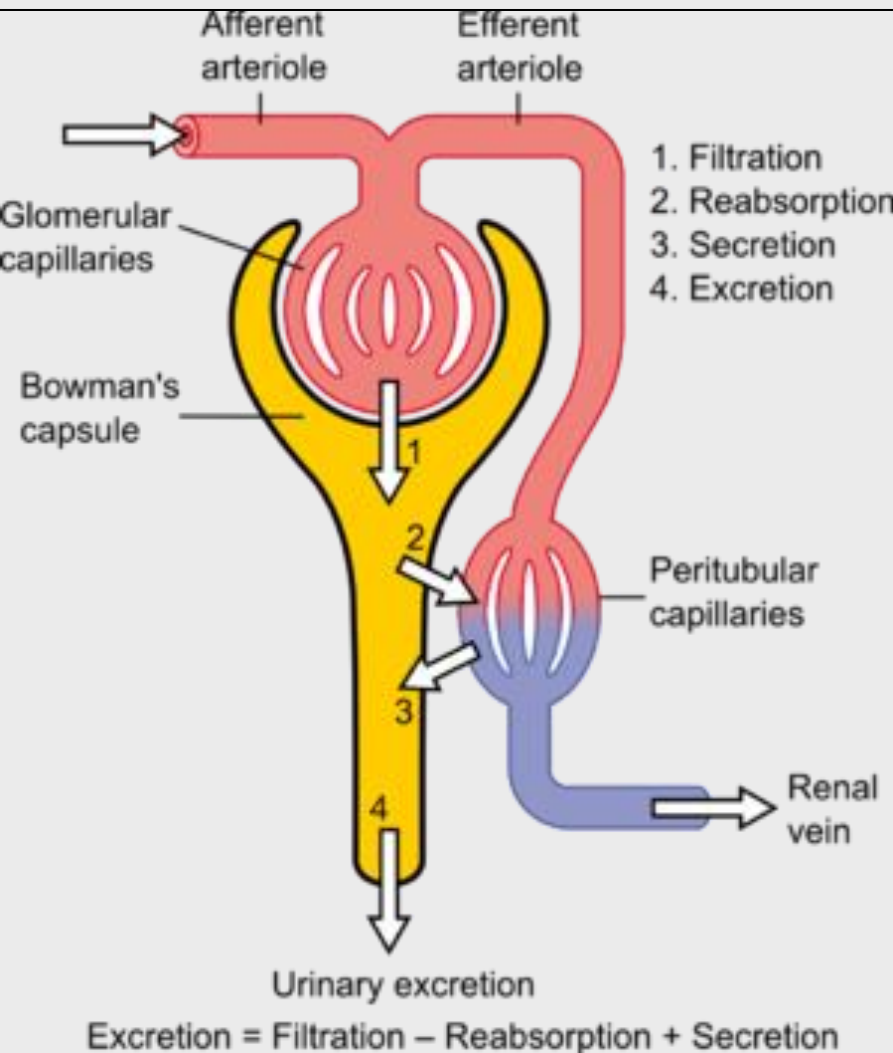
reabsorbce

- **aktivní transport moč \rightarrow krev**, stojí energii ve formě ATP (NaK ATPáza)
primárně: Na^+ (Cl^-)
sekundárně: voda, glukóza, aminokyseliny ...
další ionty ...

sekrece

- **aktivní transport krev \rightarrow moč**
cizorodé, přebytečné a použité látky

exkrece



• GFR = Glomerular Filtration Rate

- rychlost filtrace látky, která není dále v tubulu nefronu resorbována ani do něj aktivně sekretována
- např. inulin (zásobní oligosacharid rostlin, (ca. 30 jednotek fruktózy)

$$GFR = \frac{\text{Urine Concentration} \times \text{Urine Flow}}{\text{Plasma Concentration}}$$

- běžně se v klinické praxi využívá přirozených hladin **kreatininu** v krvi a moči
- C_{Cr}
- „clearance“ kreatininu je o něco nadhodnocená (o 10%) než čistá GFR, jelikož kreatinin je také aktivně exkretován do lumenu nefronu

$$C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times V}{P_{Cr}}$$

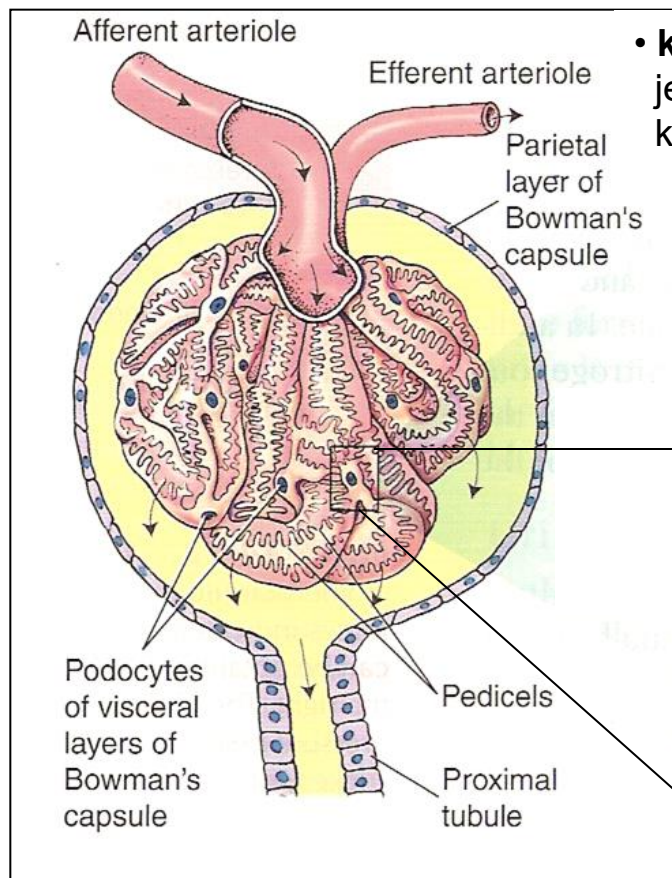
Příklad: osoba má hladinu kreatininu v moči 0.01 mg/mL a produkuje 60 mL moči za hodinu s hladinou kreatininu 1.25 mg/mL:

$$C_{Cr} = \frac{1.25 \text{ mg/mL} \times \frac{60 \text{ mL}}{60 \text{ min}}}{0.01 \text{ mg/mL}} = \frac{1.25 \text{ mg/mL} \times 1 \text{ mL/min}}{0.01 \text{ mg/mL}} = \frac{1.25 \text{ mg/min}}{0.01 \text{ mg/mL}} = 125 \text{ mL/min}$$

- korekce na normální BSA = 1.73 m²
- BSA = Body Surface Area
- u obézních/hubených je větší/menší

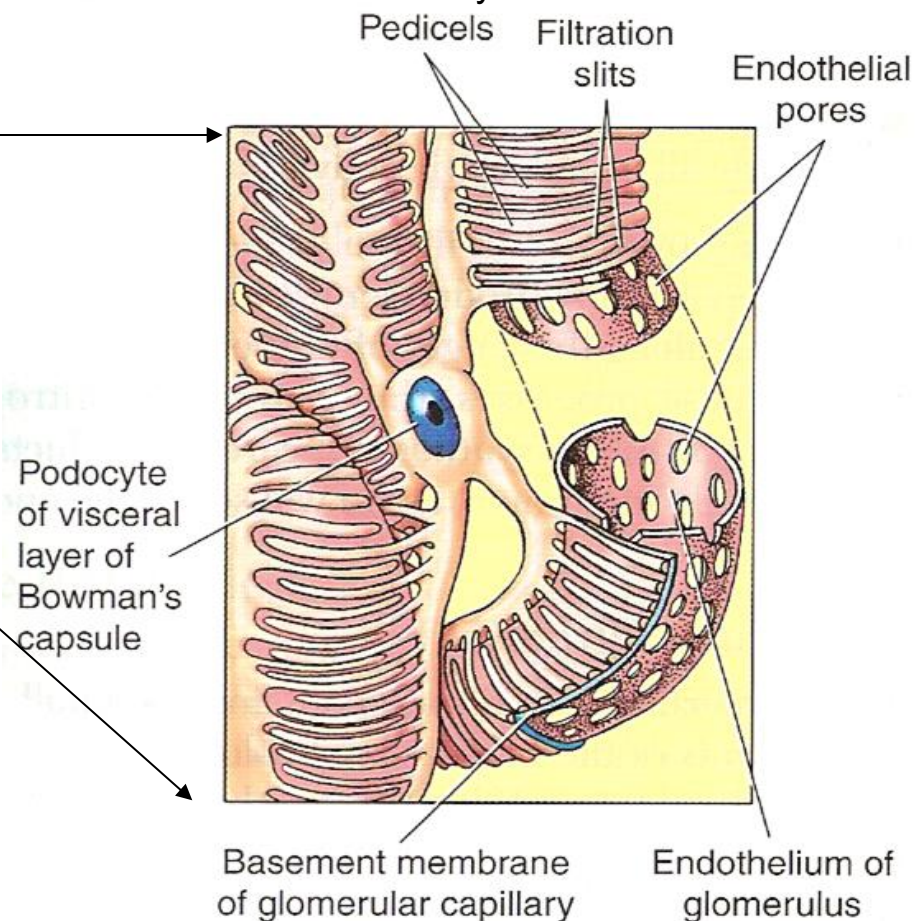
$$C_{Cr-corrected} = \frac{C_{Cr} \times 1.73}{BSA}$$

- **filtrace - anatomické uspořádání Bowmanova váčku tvoří mikrosíto**



- **kapilára** je stočená do klubíčka (glomerulu)

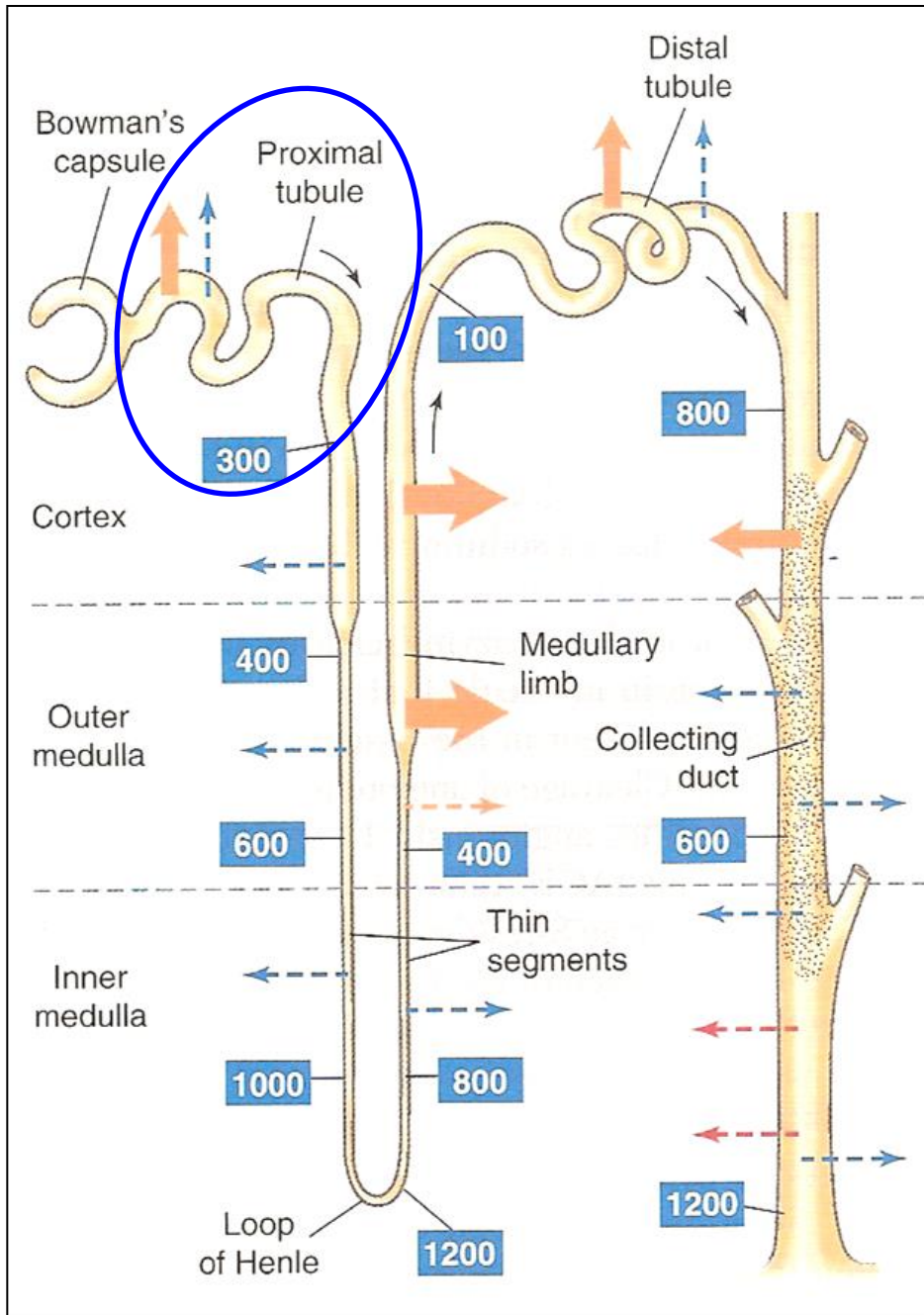
- **endothelium** kapilár v glomerulu má fenestrované stěny
- **pedicely** (výběžky) podocytů, buněk vnitřní stěny Bowmanova váčku, tvoří prstovité klky a mezi nimi jsou filtrační štěrbiny



tlak krve v kapiláře	+ 55 mm Hg
osmotické sání krve	- 30 mm Hg
proti-tlak filtrátu	- 15 mm Hg

výsledný tlak	+ 10 mm Hg
----------------------	-------------------

Funkce nefrídie



- **hrubá práce**

ca. $\frac{3}{4}$ vody se vrací zpět z moči do krve

- ca. 70 % **Na⁺** je re-absorbováno aktivním transportem zpět do intersticia

- **voda** následuje pasívně (osmoticky)

- ionty:

Cl⁻

Ca²⁺, Mg²⁺, fosfáty ...

jsou transportovány sekundárními spřaženými mechanismy

- moč zůstává zatím izo-osmotická

- **glukóza a aminokyseliny** jsou sekundárně ko-transportovány se sodíkem

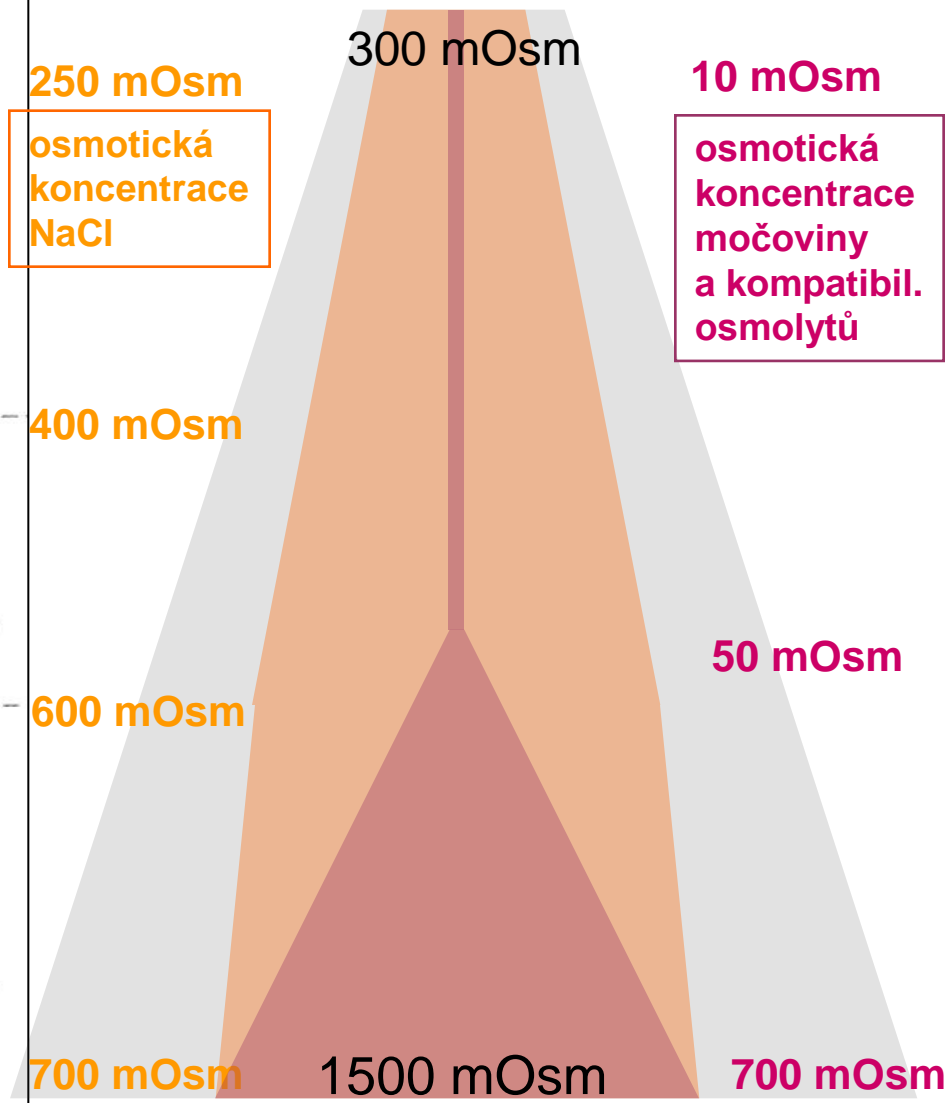
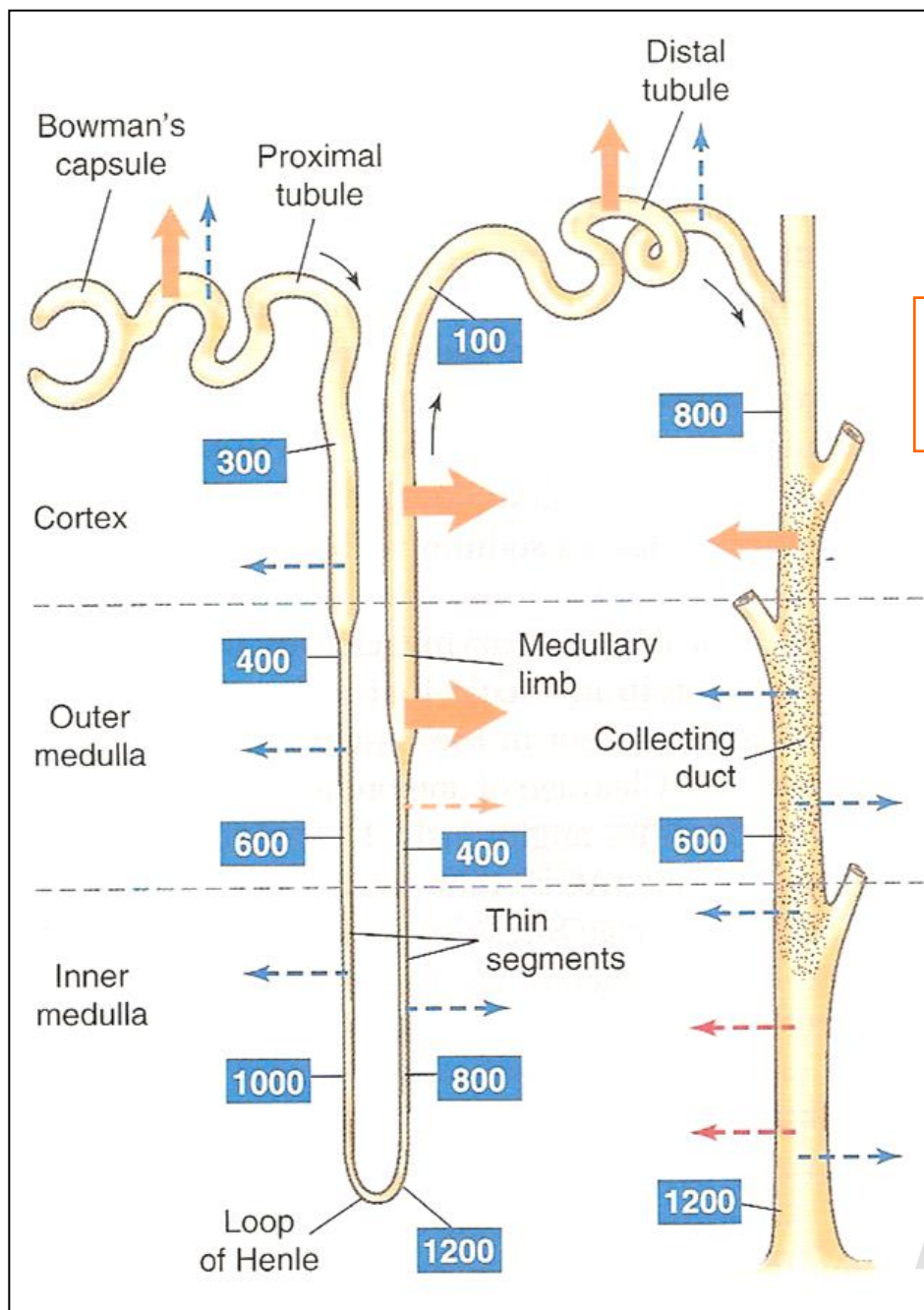
- **odpady** jsou aktivně sekretovány do tubulu (glukuronáty, uráty, ...)

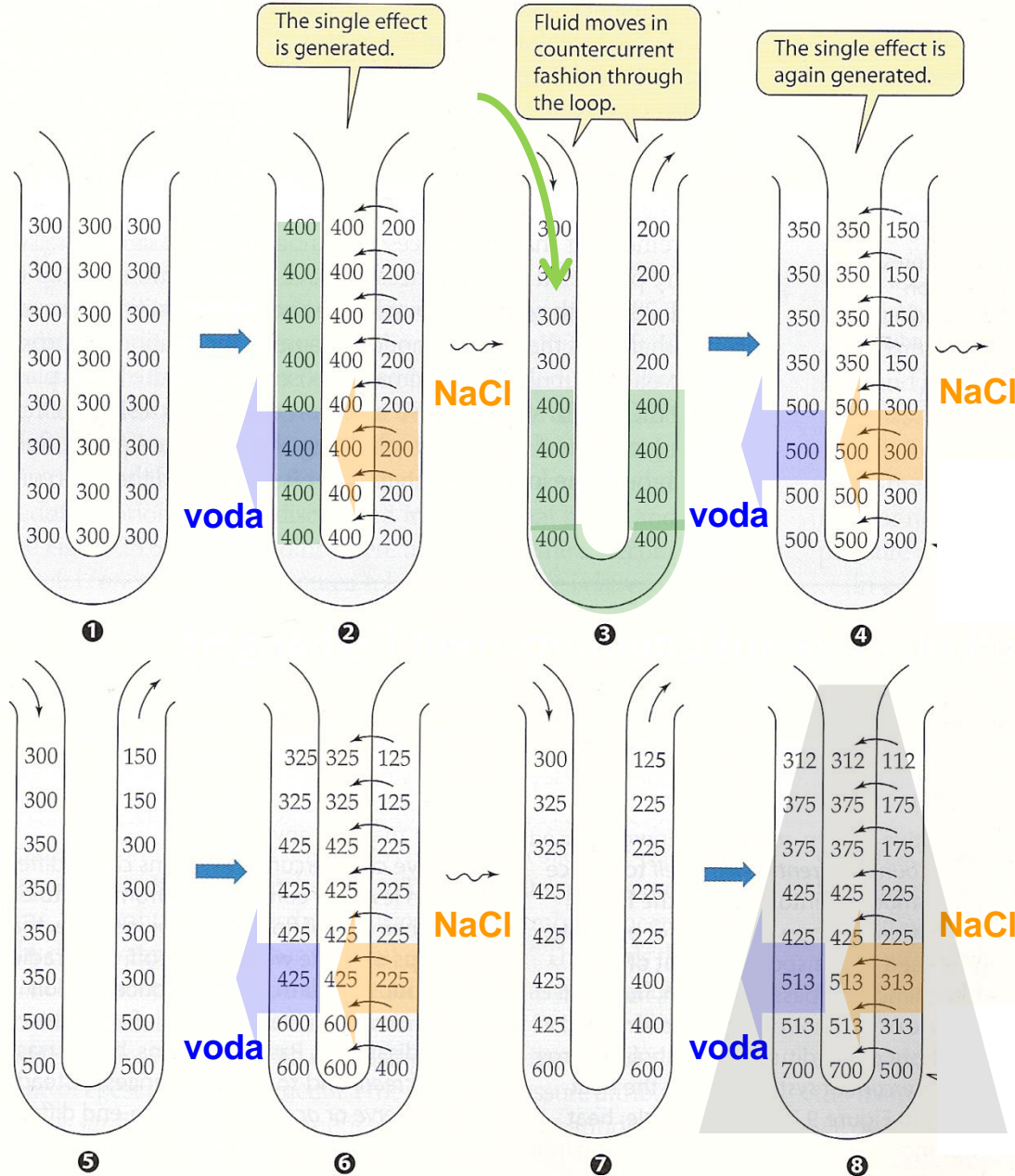
- **cizorodé látky** jsou aktivně sekretovány do tubulu (léčiva ...)

- **močovina**

je pasívně 4 x zakoncentrována

- směrem do centra ledviny existuje ve dřeni strmý osmotický gradient





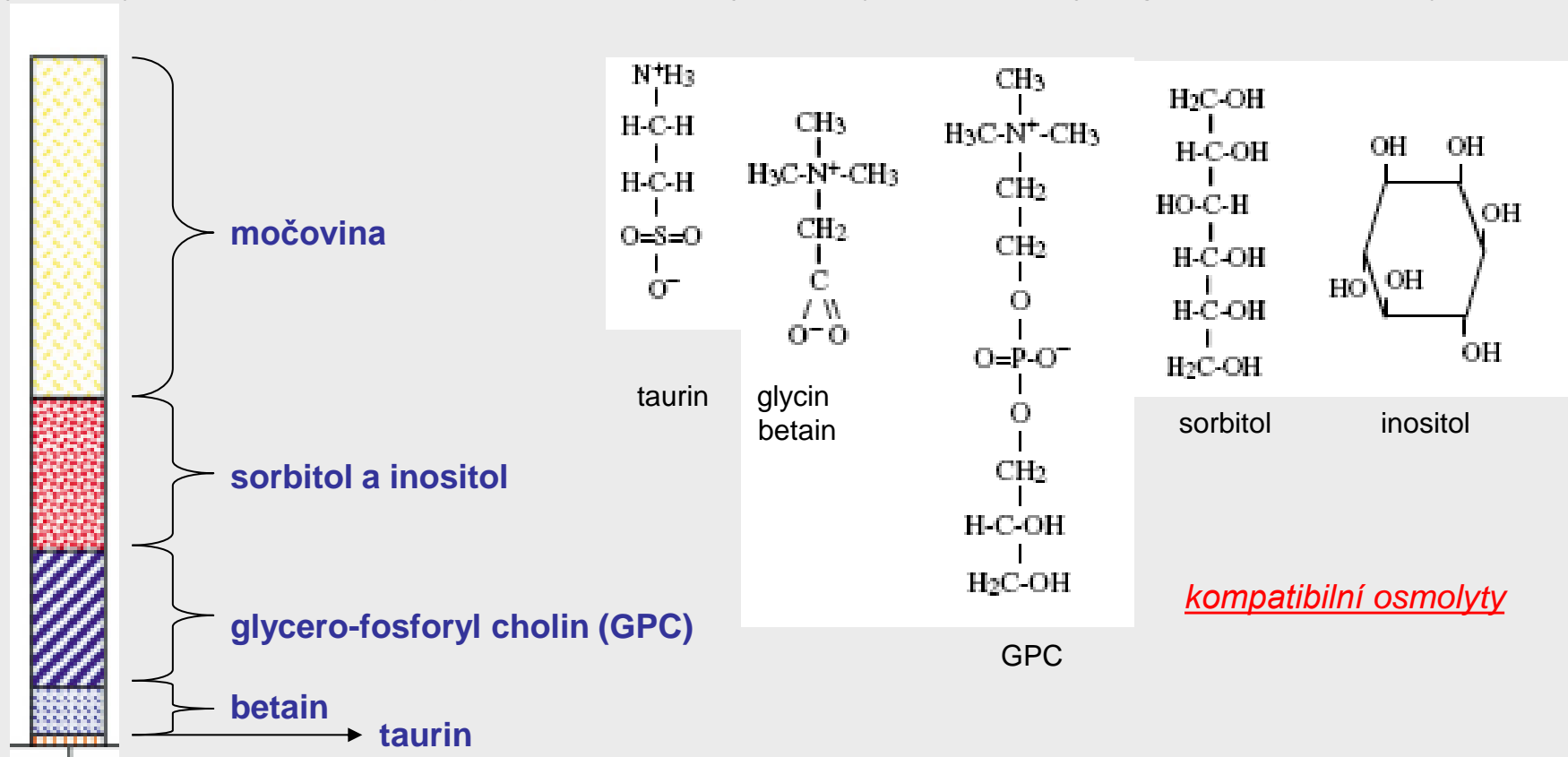
1. na (teoretickém) začátku je osmolarita v průběhu celé Henleovy kličky shodná s osmolaritou primární moči
2. aktivní transport NaCl na vstoupné části, spolu s její malou propustností pro vodu, vede ke zvýšení osmolarity intersticia; sestupná část je propustná hlavně pro vodu, voda uniká a tím se tvoří zahuštěná moč,

→ vytvořil se tedy rozdíl mezi osmolaritou ve vstoupné a sestupné části

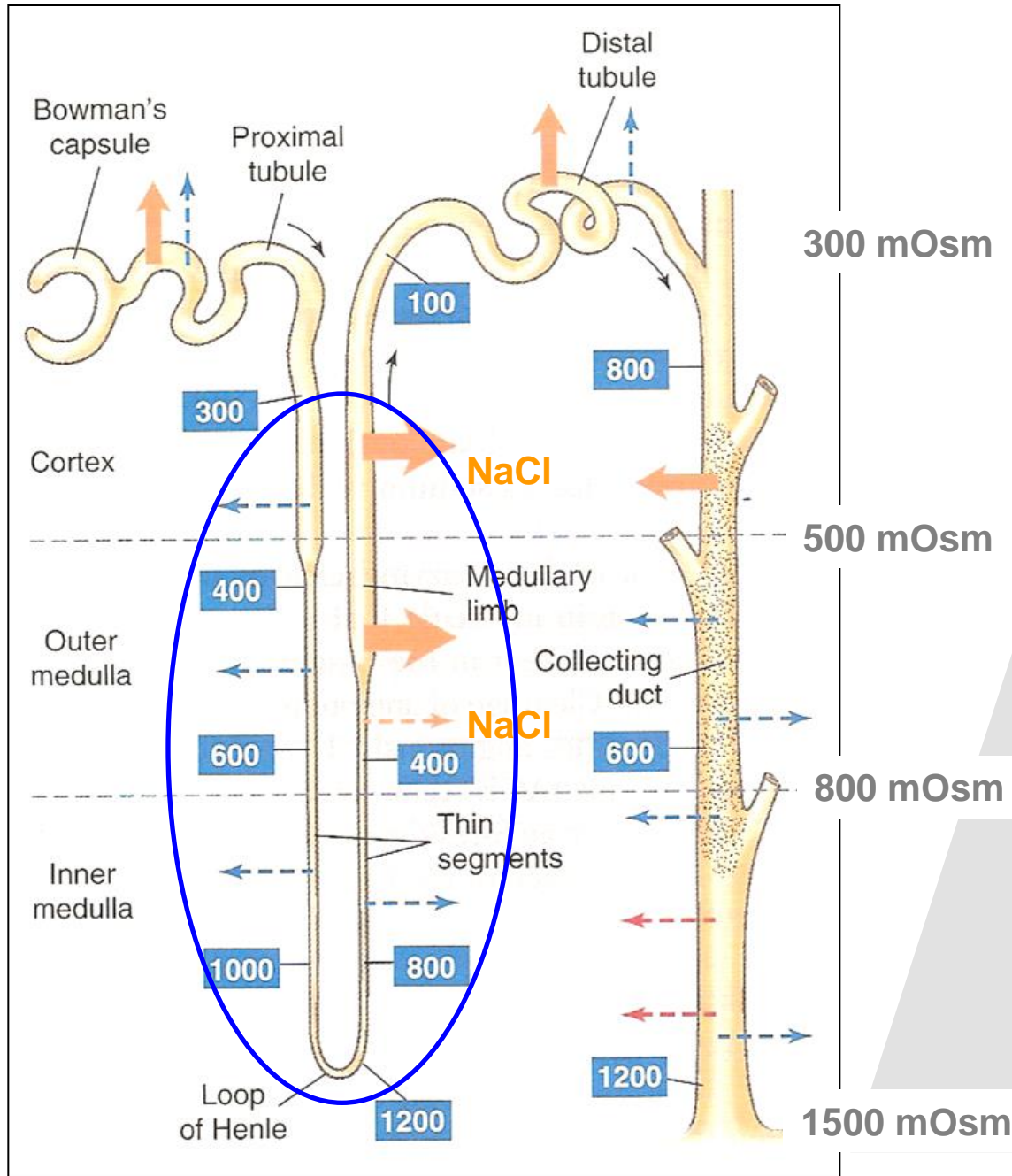
3. přísun nové primární moči posune tekutinu v nefronu, což vytvoří jistý gradient směrem do středu ledviny (k ohybu Henleovy kličky)
4. děj popsany v bodu 2. se opakuje a tím se gradient ke středu ledviny zvyšuje
5. – 8. opakováním procesu lze docílit až hodnot gradientu empiricky pozorovaných v savčích ledvinách

• ve dřeni lidských ledvin dosahuje osmolalita hodnot až 1.5 Osm

- to je 5 x více než je osmolalita krve (ca. 0,3 Osm)
- to je 1.5 x více než je např. osmolalita moře (ca. 1 Osm)
- vysoké koncentrace solí a také močoviny by samy o sobě měly velmi negativní účinek na strukturu proteinů, docházelo by k častým nevazebným interakcím se solemi a s močovinou, s následkem denaturace proteinů
- jiné látky, kompatibilní osmolyty, naopak stabilizují proteiny a tím eliminují negativní vliv močoviny a solí



- poměrné množství různých solutů ve dřeni savčích ledvin



- **reabsorpce vody**
z moči zpět do krve

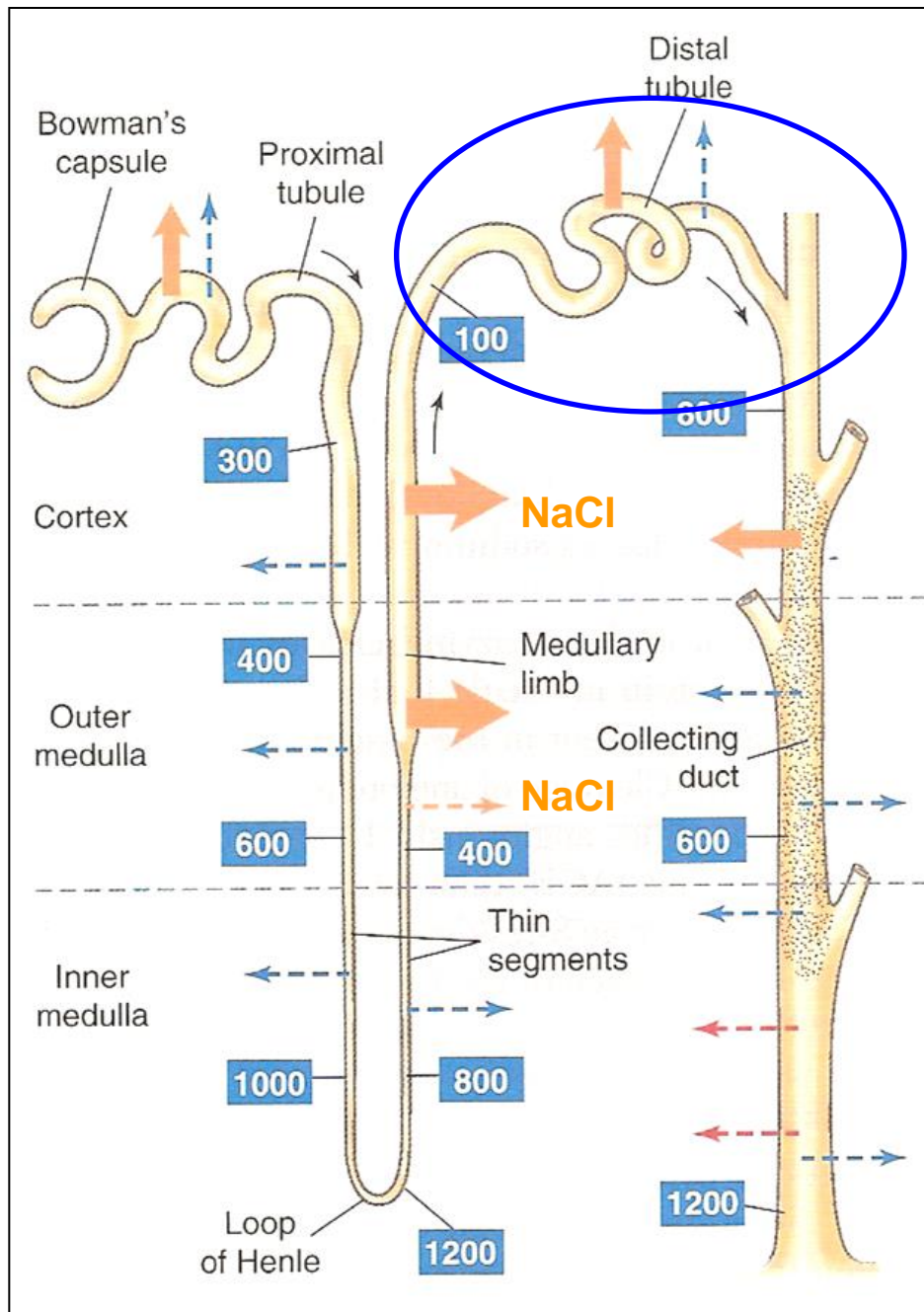
- sestupná část je:
silně propustná pro **vodu**
málo propustná pro NaCl

- vzhledná *tenká* část je:
málo propustná pro vodu
silně propustná pro **NaCl**

- vzhledná **silná** část:
nepropustná pro vodu
aktivně transportuje NaCl
do intersticia

- osmotický gradient
odsává **vodu** z moči

obecně:
čím delší klička tím efektivnější
je odsávání vody



• jemná práce –
acidobázická rovnováha
a homeostáza iontů

- regulovaná re-absorbce
 Na^+ a Cl^- aldosteron \uparrow
 ANP \downarrow

Ca^{++} a fosfátů parathyroidní hormon
 Ca^{++} \uparrow , fosfáty \downarrow
 vitamín D \uparrow
 kalcitonin \downarrow

- voda pasivně následuje soli,
vrací se zpět do krve,
moč se dále zahušťuje ...

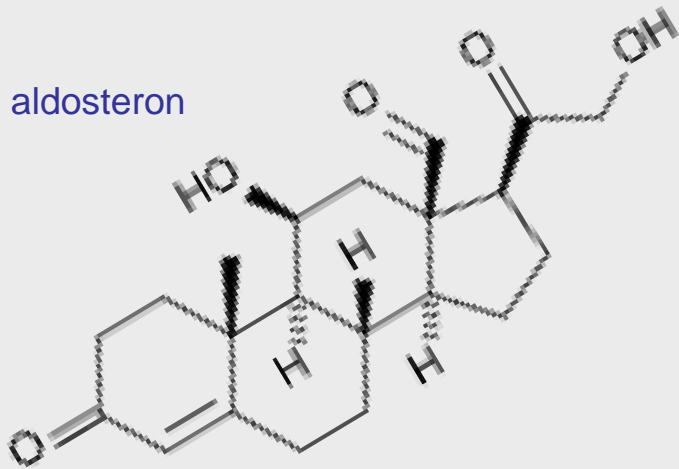
- pH, acidobázická rovnováha

- aktivní sekrece NH_3 , NH_4^+

- močovina a spol.
se dále koncentruje ...

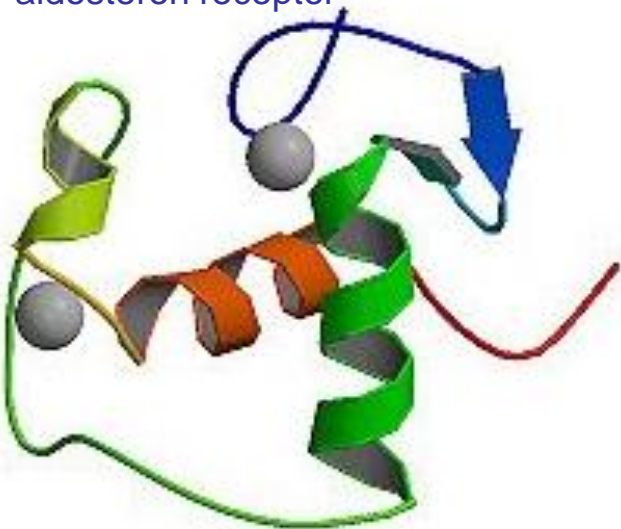
- mineralo-kortikosteroid kůry nadledvinek

aldosteron



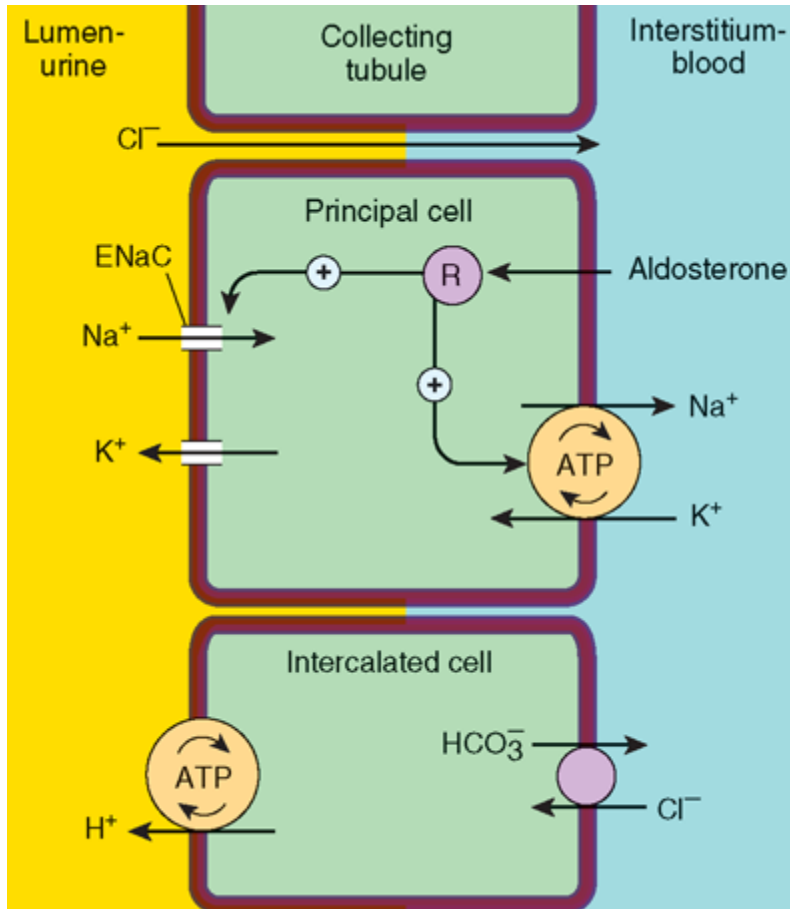
- zvyšuje re-absorpci Na⁺ (vody) v nefronu a ve střevě
- steroidní hormon, prochází přes membránu do buněk
- v cytosolu se váže na cytosolický MR receptor v epitelu distálního kanálku a společně putují do jádra
- v jádře se dimer hormon-receptor váže na promotorové sekvence a ovlivňuje transkripci specifických genů ...

aldosteron receptor



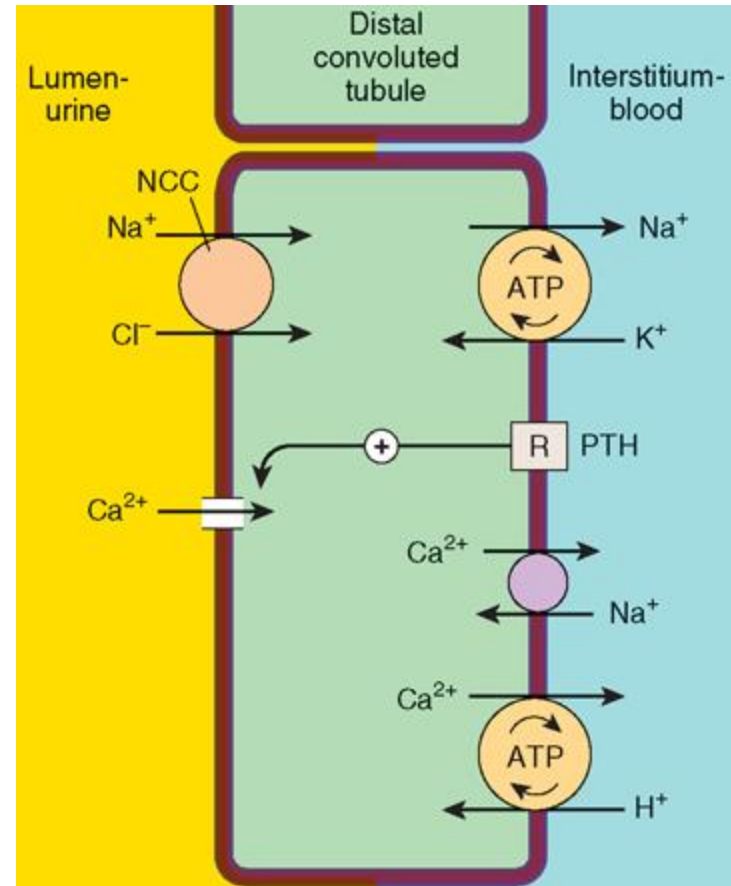
- zvyšuje transkripci genů kódujících podjednotky NaK-ATPázy na bazální membráně a také transportních kanálků pro sodík na apikální membráně ...
- takto, transkripčně (pomalu), zvyšuje četnost a tím pádem i účinnost sodíkových transportů v epitelu
→ zvyšuje rychlost re-absorbce sodíku z primární moči zpět do krve

- působí jako klasický steroidní hormon ...



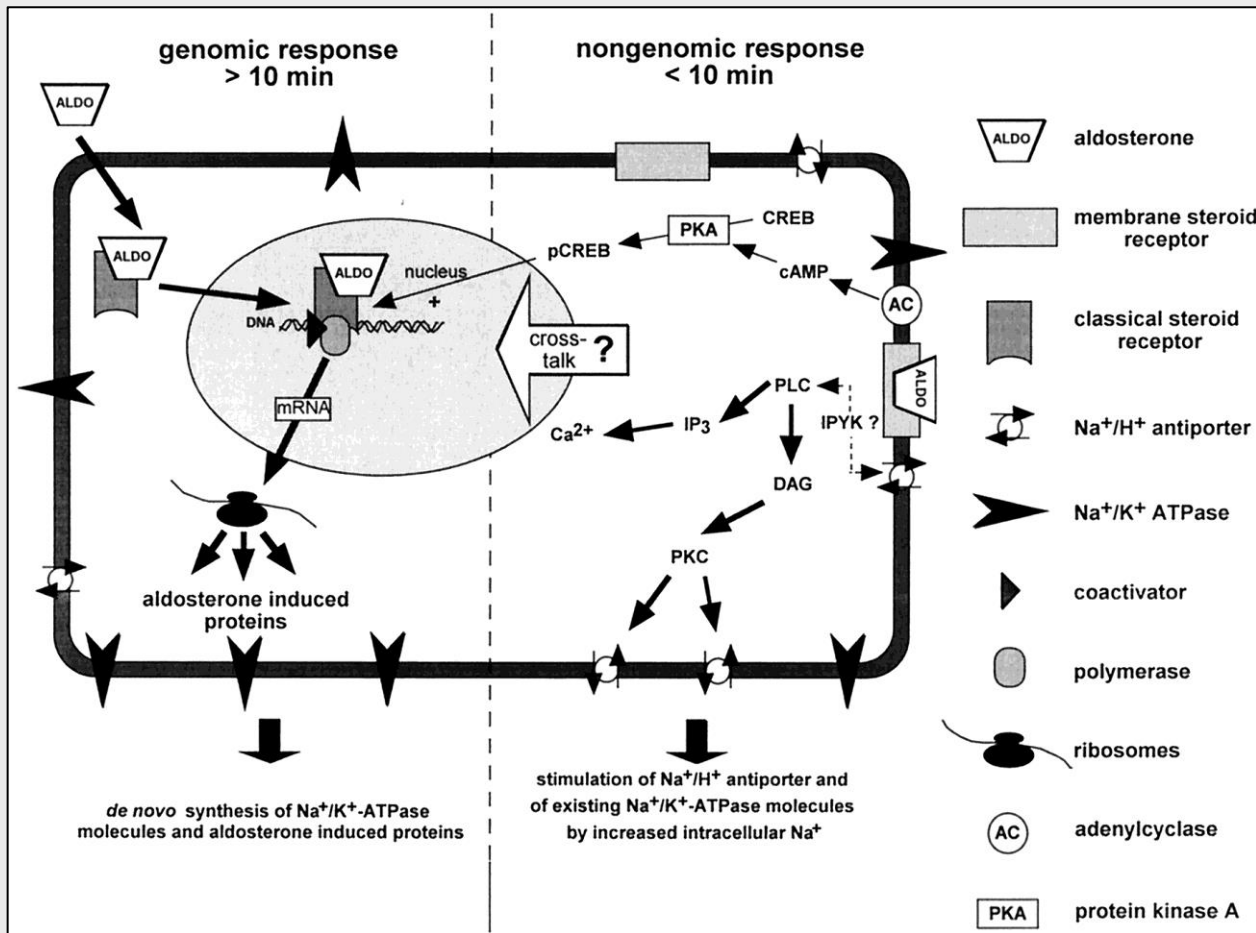
- v distálním kanálku (a také na začátku sběrného kanálku), přes *cytosolický receptor* na transkripci genů kódujících aktivní transportéry sodíku ...

- kdežto PTH působí jako klasický peptidický hormon ...



- v distálním kanálku, přes *membránový receptor* na aktivitu již existujících transportérů vápníku ...

- i když... aldosteron má jednak cytosolické, ale i membránové receptory ...

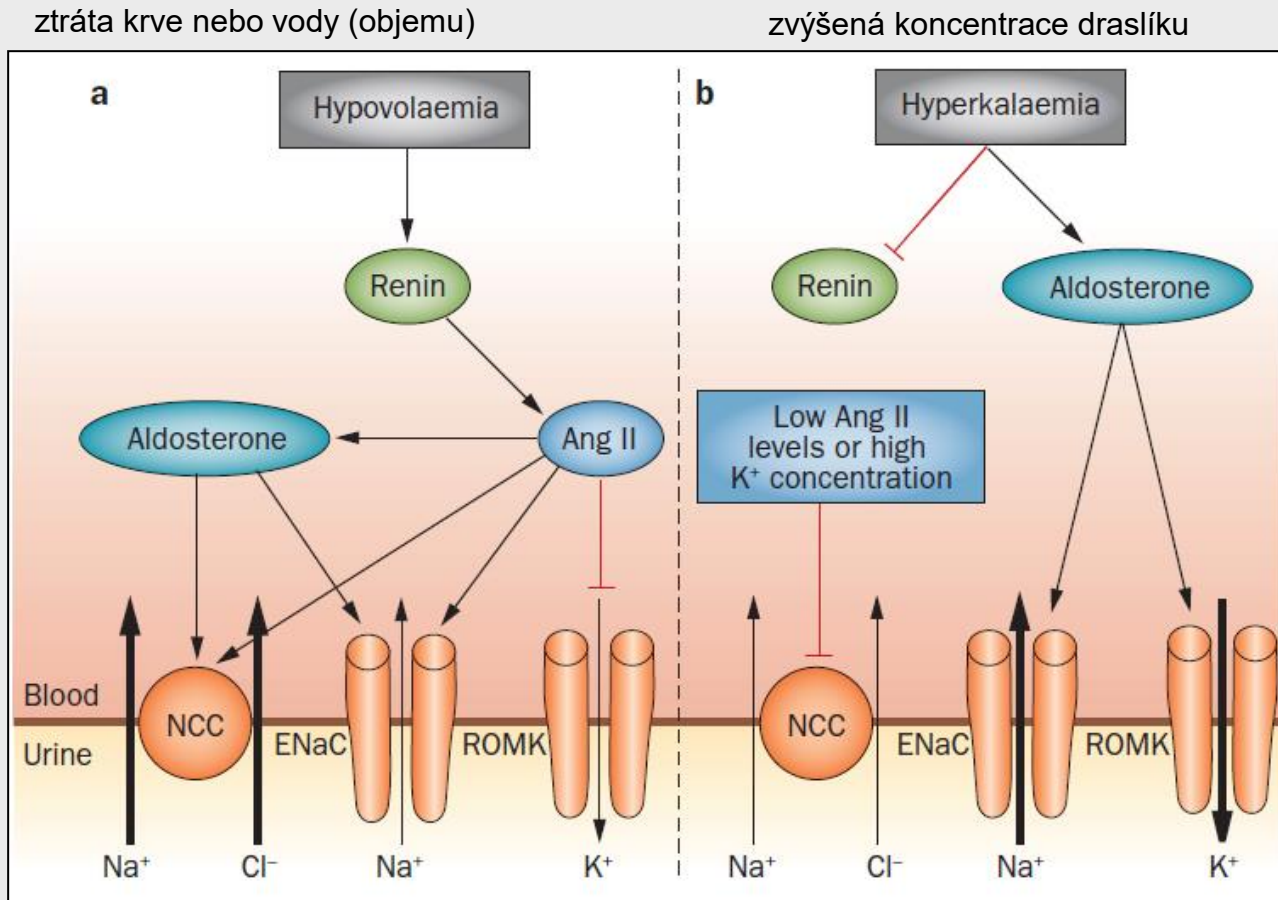


- klasická (cytosolická) dráha je relativně pomalá, jelikož jde přes transkripci genů, ale její účinek je dlouhodobější ...

- membránová dráha má rychlejší účinek (přímo reguluje aktivity již existujících pump a kanálů), ale ten je také krátkodobější ...

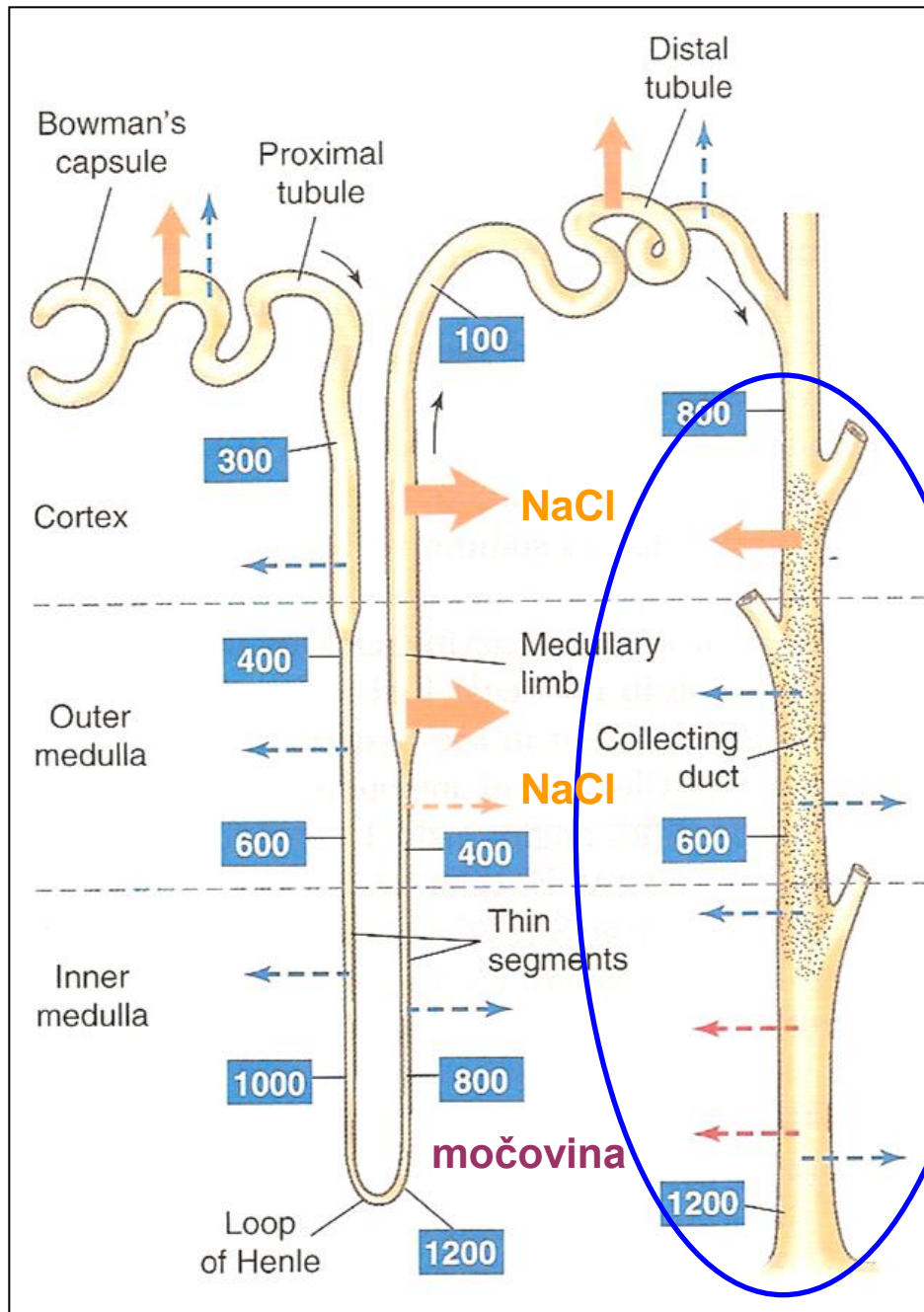
- navíc aldosteron má duální funkci v závislosti na stavu:

Sevá Pessôa, B. et al. Nat. Rev. Nephrol. 9, 26–36 (2013);



- během hypovolémie působí aldosteron a angiotensin II synergisticky a zvyšují aktivitu NCC (sodium chloride co-transporter) a ENaC (epithelial sodium channel).
- zároveň Ang II inhibuje ROMK (renal outer medulatory potassium channel)
- vše maximalizuje re-absorpci Na^+ bez ztráty K^+

- během hyperkalémie je sekrece aldosteronu z nadledvinek stimulována přímo (bez reninu a tedy i bez Ang II)
- nízký Ang II nestimuluje (inhibuje) NCC, zatímco aldosteron stimuluje aktivitu ENaC a ROMK
- vše maximalizuje sekreci K^+



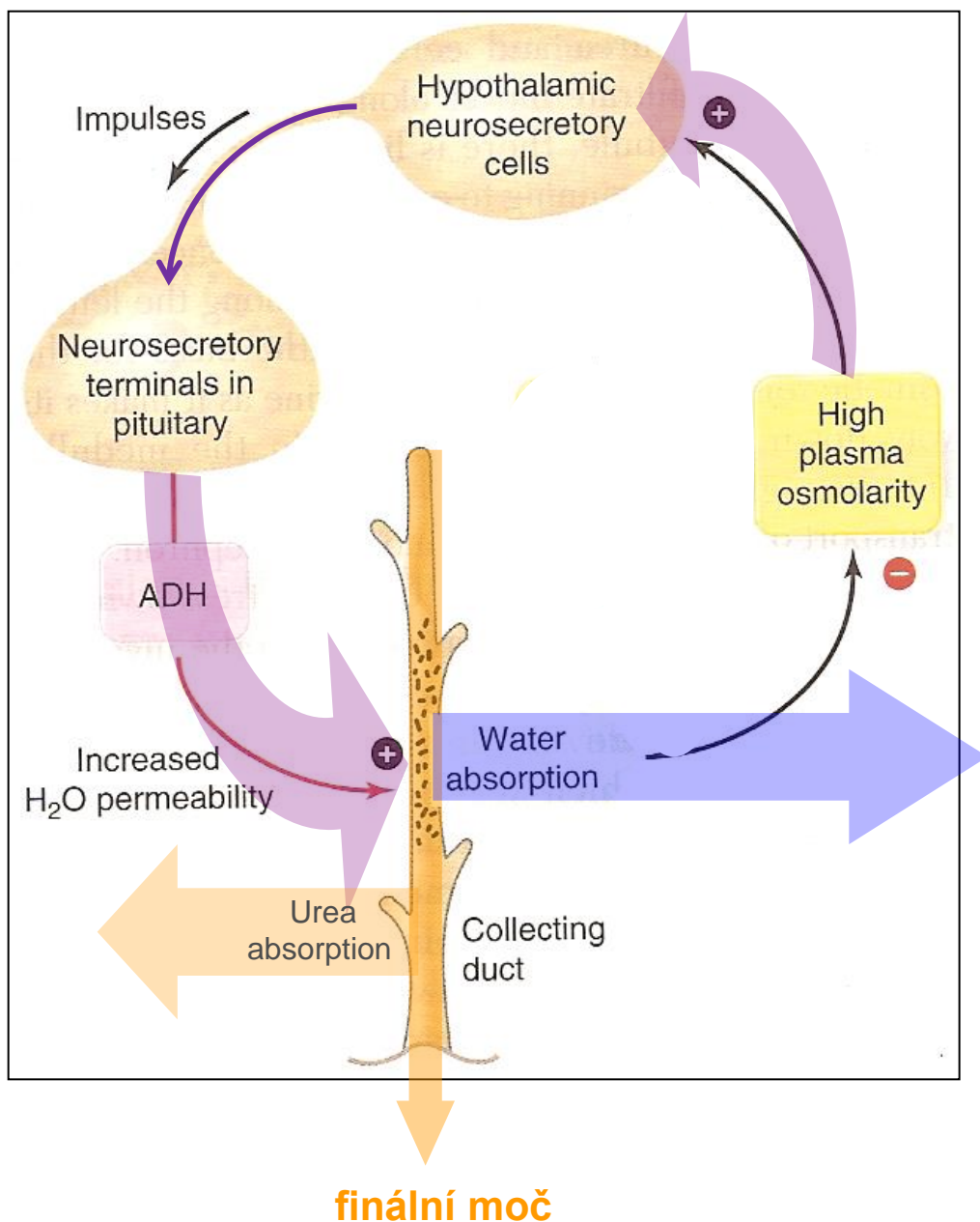
• **finalizace moči –**
hormonální kontrola výdeje vody z těla

- finální zahuštění moči
- aktivní reabsorbce **Na⁺ (Cl⁻)**

- **voda** následuje pasivně
ALE pod kontrolou ADH
(vazopresinu)
(kontrola ztrát vody)

- distální část je propustná
pro močovinu (urea transporters, UT)
- **močovina** vstupuje do intersticia
a zvyšuje celkový osmotický gradient
směrem do středu ledvinné dřeně

• finální re-absorbce vody je pod endokrinní kontrolou hypotalamu



- množství vody re-absorbované do intersticia (a tím i finální množství moči) je řízeno propustností stěny sběrného kanálku pro vodu

• propustnost kontroluje **vazopresin, antidiuretický hormon hypotalamu, ADH**

- osmosensory hypotalamu zaznamenají zvýšenou osmolaritu krve (úbytek vody)

- uvolní sekreci ADH z nervových zakončení v neurohypofýze (zadním laloku hypofýzy)

- ADH zvýší re-absorbci vody (→ sníží finální objem moči)

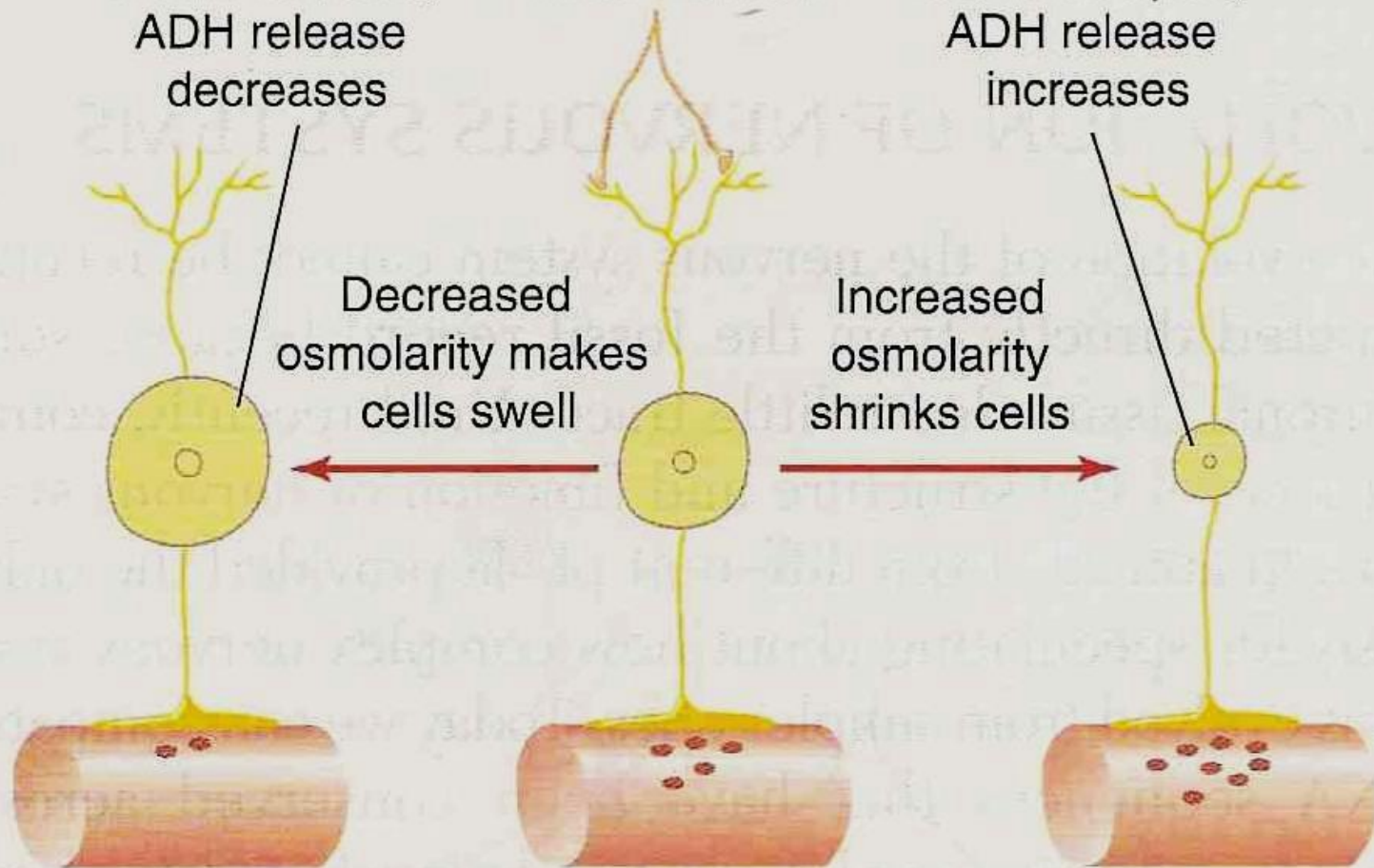
- ADH také zvýší osmolaritu intersticia (→ zvýší odávání vody z Henleovy kličky)

(a) Magnocellular neurons of hypothalamus

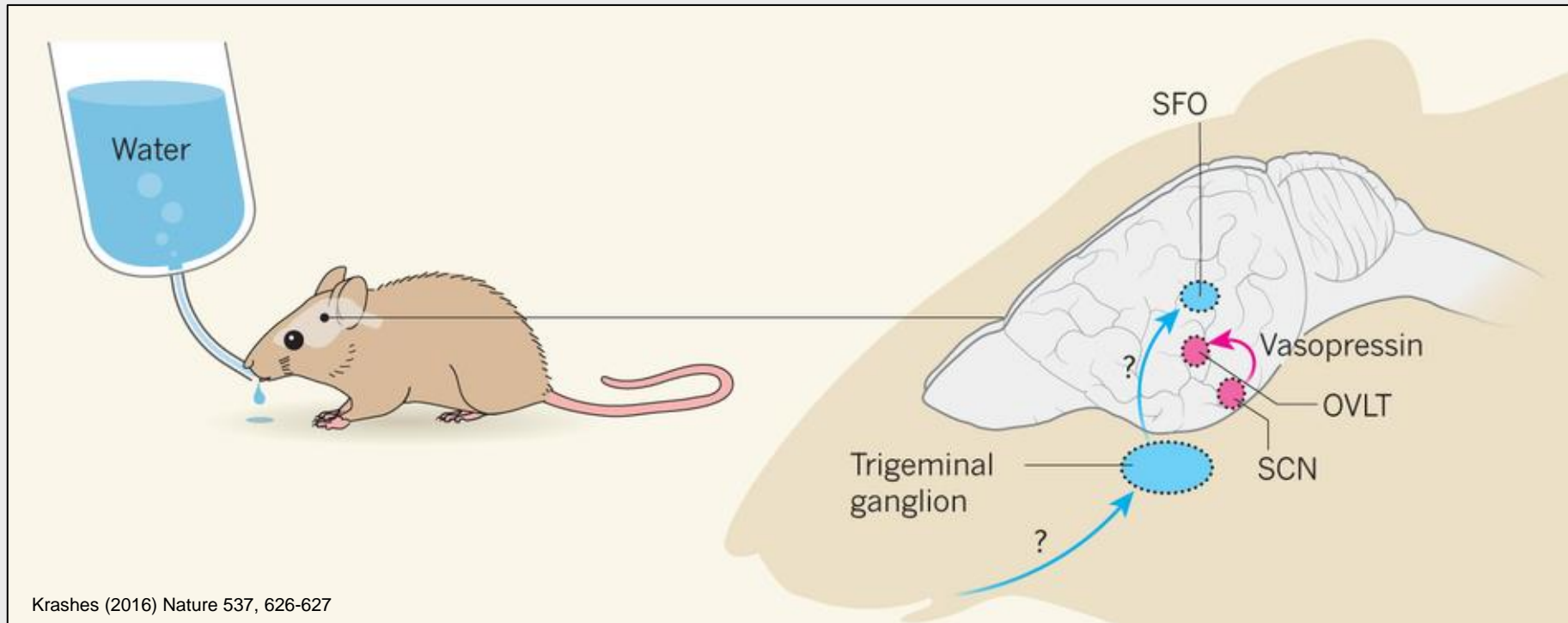
Stretch-inactivated channels close;
ADH release decreases

Input from
other neurons

Stretch-inactivated channels open;
ADH release increases



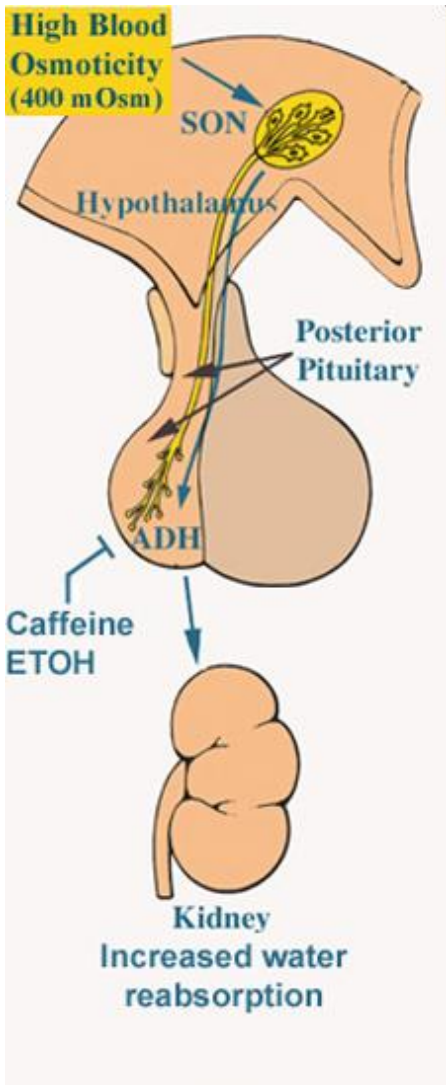
- osmosensory mozku jsou součástí komplexu CVOs



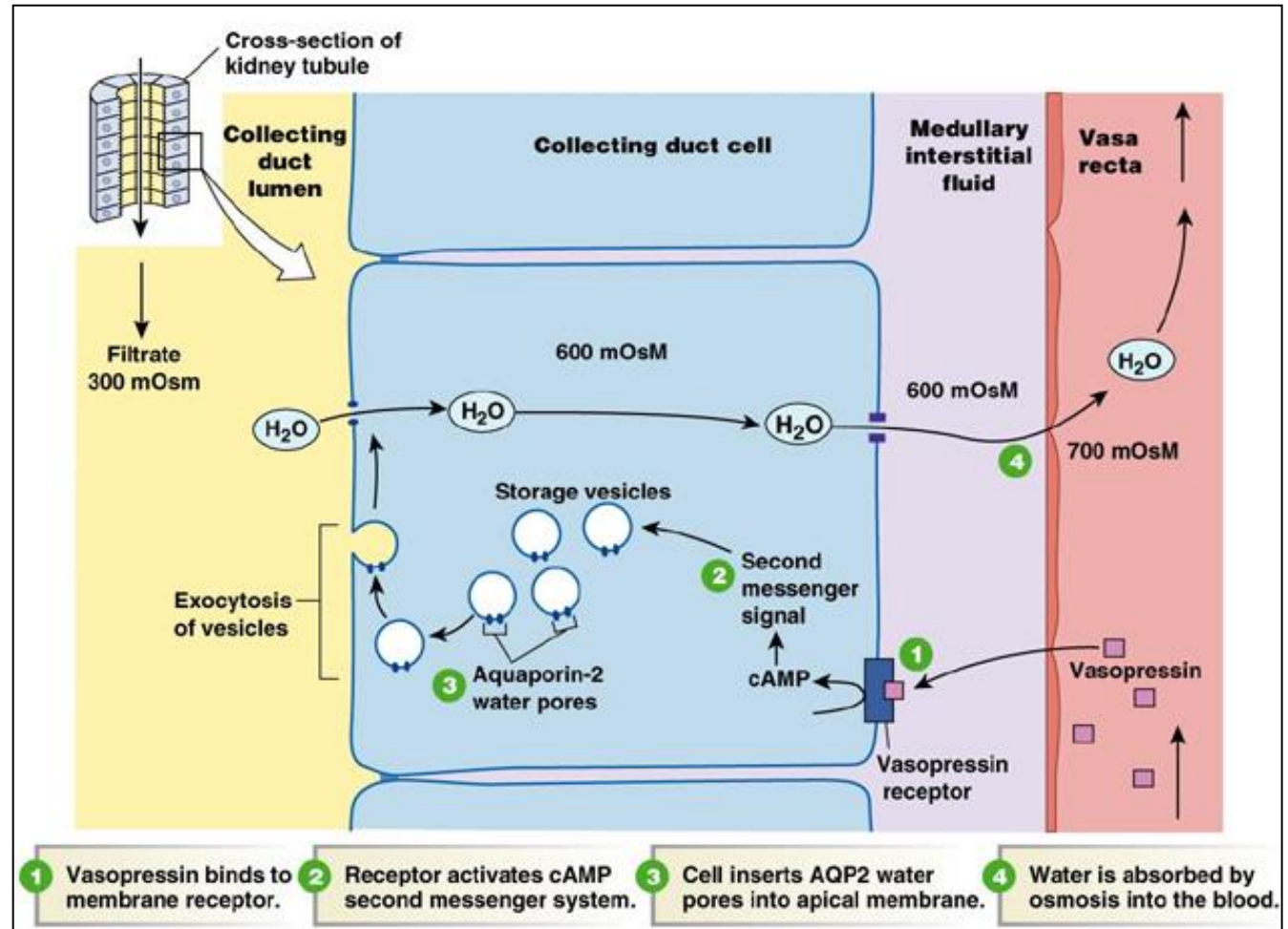
Krashes (2016) Nature 537, 626-627

- CVOs jsou různé struktury mozku, jež jsou silně vaskularizované a postrádají BBB (blood brain barrier)
- slouží k **a)** sekreci neurohormonů do krve a **b)** sensorickým funkcím (čítí molekul a signálů v krvi)
- OVLT a SFO jsou orgány komplexu CVO, kteří slouží **osmosensingu = balancování vody v těle**
- neurony SFO (subfornikální orgán) jsou aktivní při žízni a jsou deaktivovány ihned po napití se (neznámými drahami z orální dutiny přes trigeminální ganglion = tedy 'chutí' vody) = **přímá odpověď na žízeň**

neurony OVLT (vaskulární orgán *lamina terminalis*) jsou pod kontrolou SCN, tedy biologických hodin. SCN signalizuje (vasopresinem), že je třeba se napít před spánkem = **anticipace a předcházení žízni**



- vkládání akvaporinu do stěny sběrného kanálku pod vlivem ADH

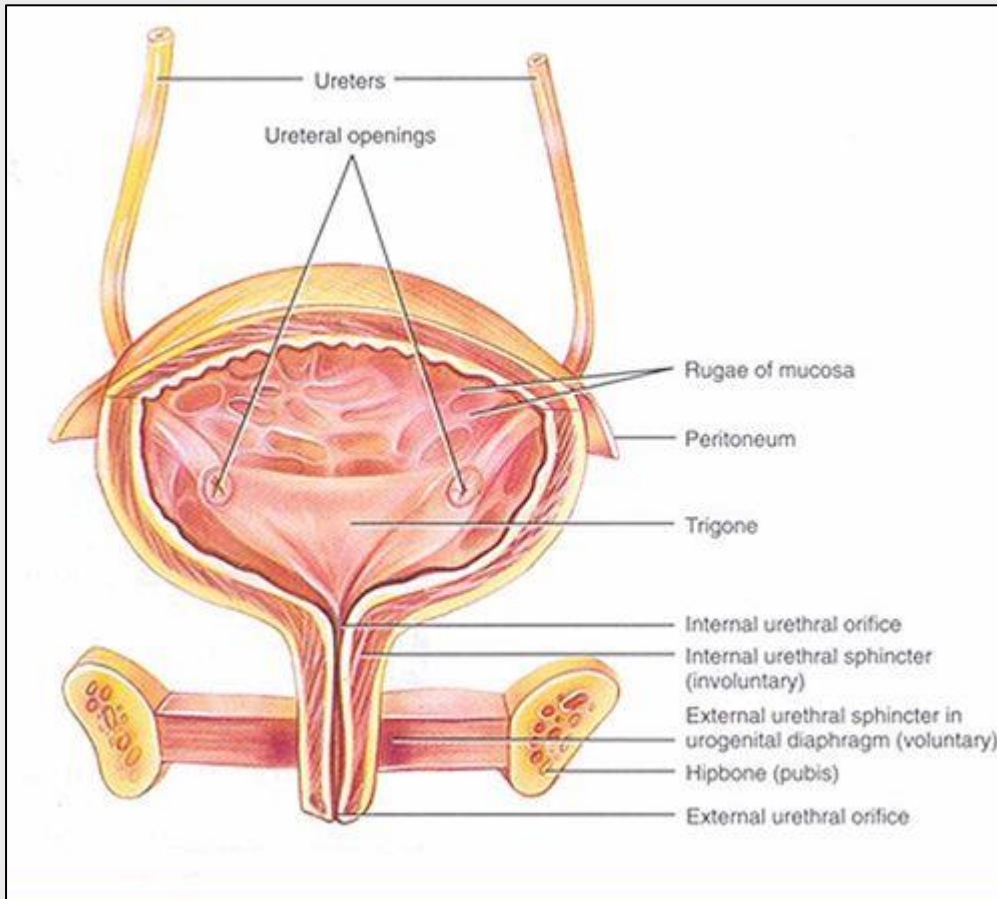


- kofein a etanol inhibují výdej ADH z neurohypofýzy
- působí močopudně ...

**Močový
měchýř**

Močový měchýř (*vesica urinaria*)

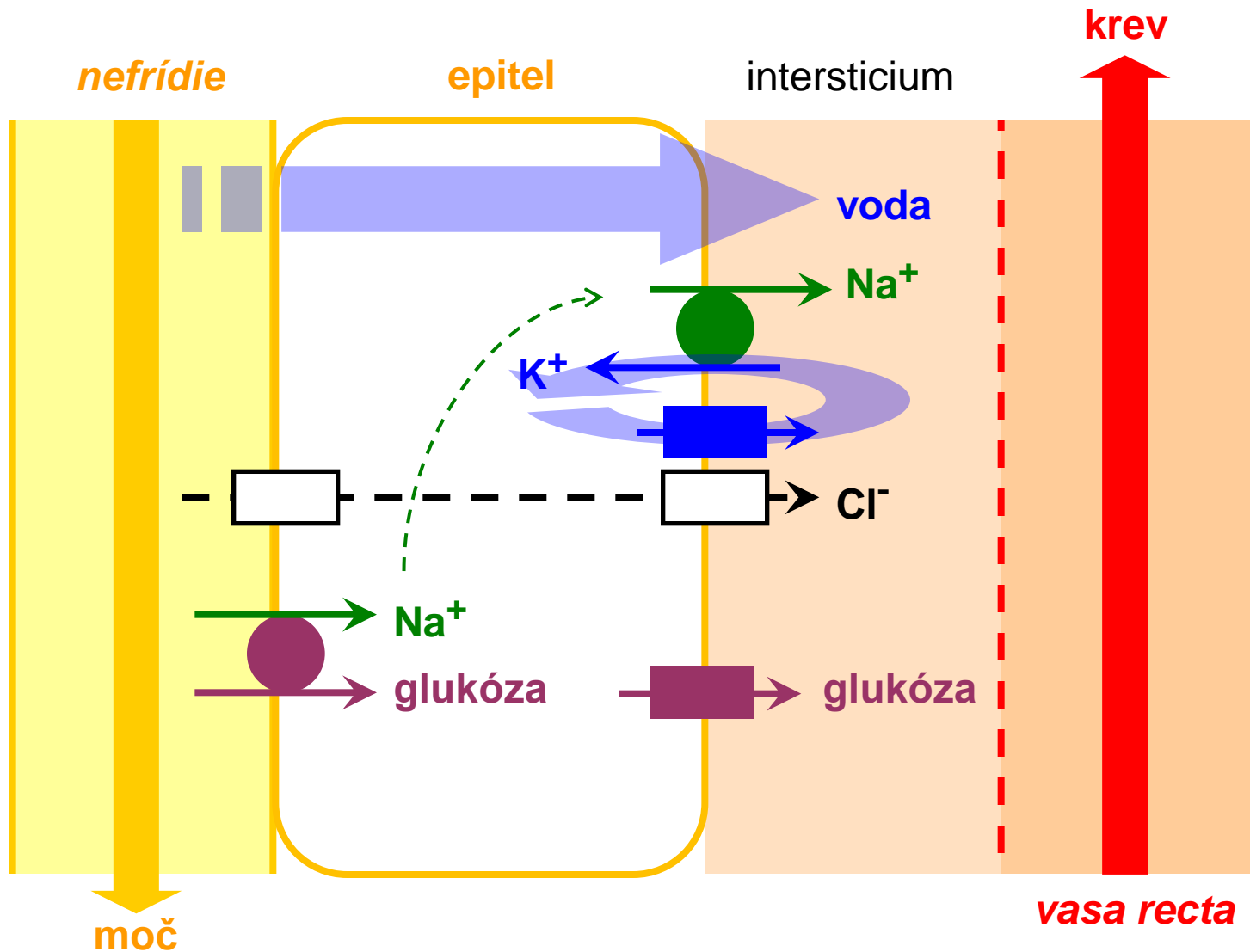
- dutý, roztažitelný orgán, sloužící jako rezervoár moče před jejím vyloučením z těla
- u člověka má objem cca. 600–1200 ml, při naplnění 400–600 ml obvykle osoba pociťuje nutkání močit



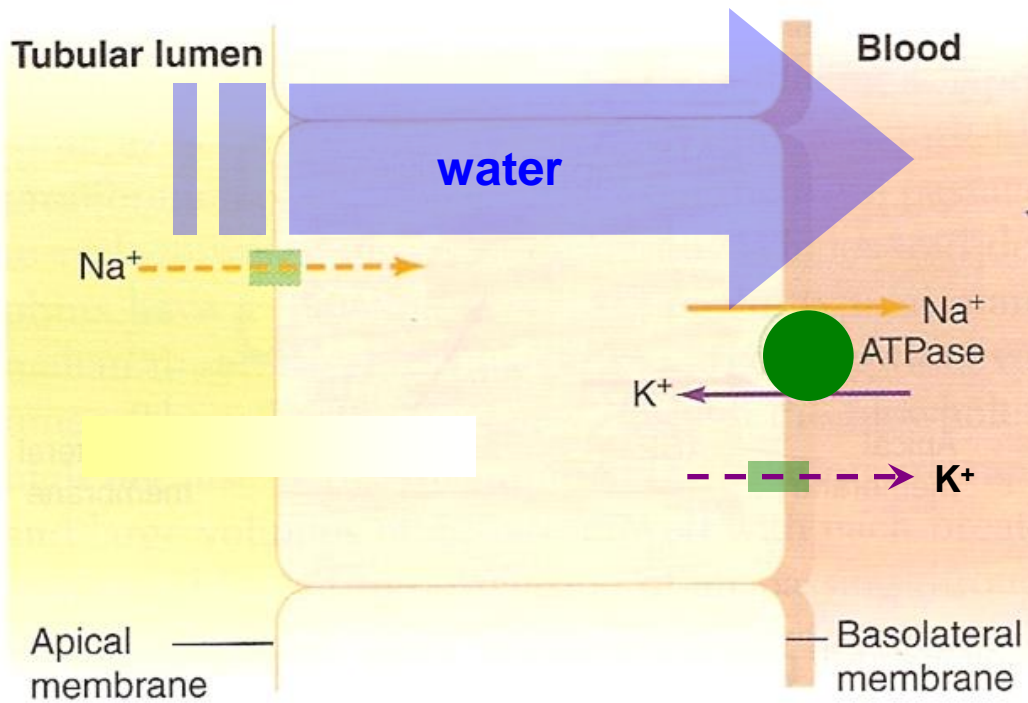
- stěna je tvořena výstelkou a svalovou vrstvou. Je-li měchýř prázdný, sliznice je složena v řasy. Naplněný měchýř má tenkou stěnu a většina řas se vyhlazuje
- vnitřní výstelka se nazývá **přechodný epitel**,
- **urotel**
u prázdného močového měchýře je tvořen 4-8 vrstvami kubických buněk, při naplněném měchýři se buňky protáhnou a oploští, výsledkem jsou 2-4 vrstvy dlaždicovitých buněk.
- pod epitelem je vrstva slizničního vaziva, které obsahuje elastická vlákna a uzlíky lymforetikulární tkáně.
- svalová vrstva je mohutná. Je tvořena hladkou svalovinou a má tři uspořádané vrstvy
 - vnitřní plexiformní,
 - střední cirkulární a
 - zevní podélnou vrstvu.
 jejich kontrakce napomáhá při vypuzování moči.
- močový měchýř nemá vlastní svěrač, za udržení moči je odpovědný *m.urethralis*, sval stěny močové trubice.

Molekulární principy exkrece

- energizace transportů
- reabsorbce iontů a vody
- spřažení primárních a sekundárních transportů



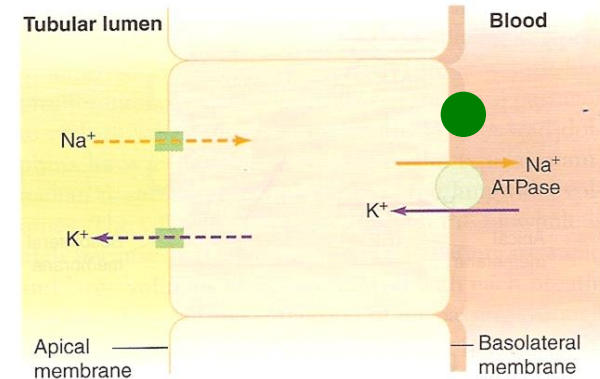
- energizace transportů a reabsorbce iontů a vody



- zcela primárním prvkem je aktivní transport za spotřeby ATP
- sodíková pumpa, Na⁺,K⁺ ATPáza

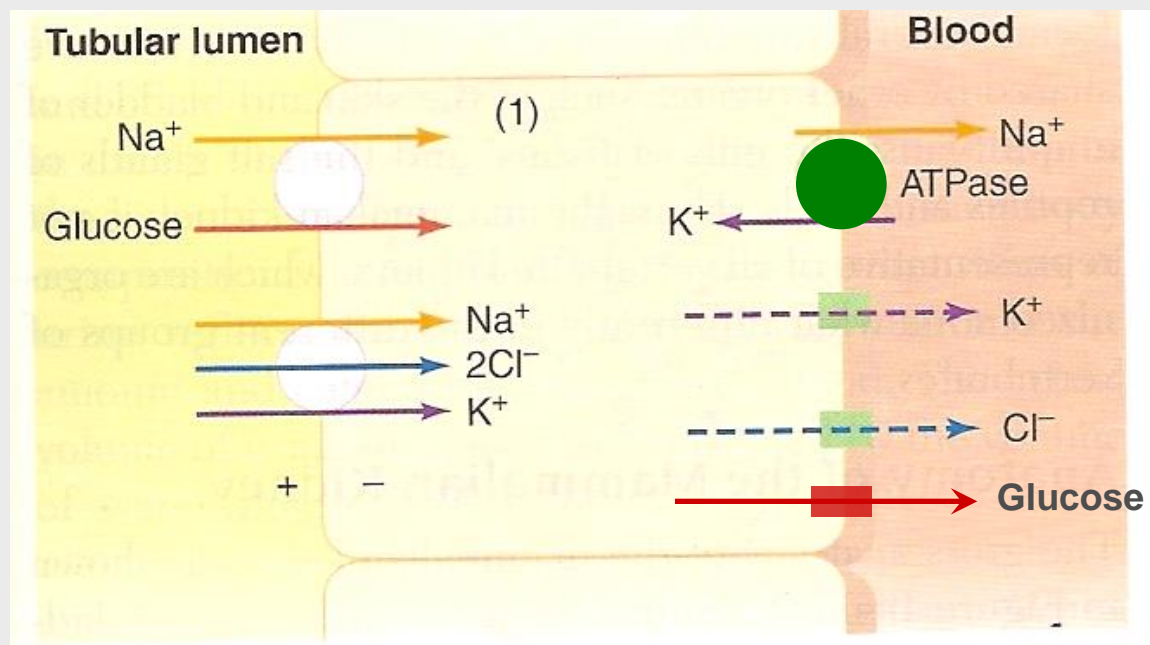
- drobná modifikace (změna umístění K⁺ kanálu) znamená úpravu funkce:

- proximální tubulus
 - aktivní resorbce sodíku
 - následovaná pasívním osmotickým pohybem vody



- distální tubulus
 - aktivní resorbce sodíku a zároveň
 - sekrece draslíku do moči

- **spřažení primárních a sekundárních transportů**



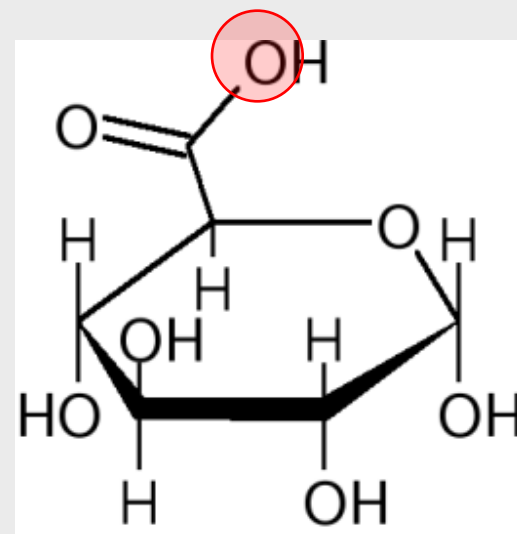
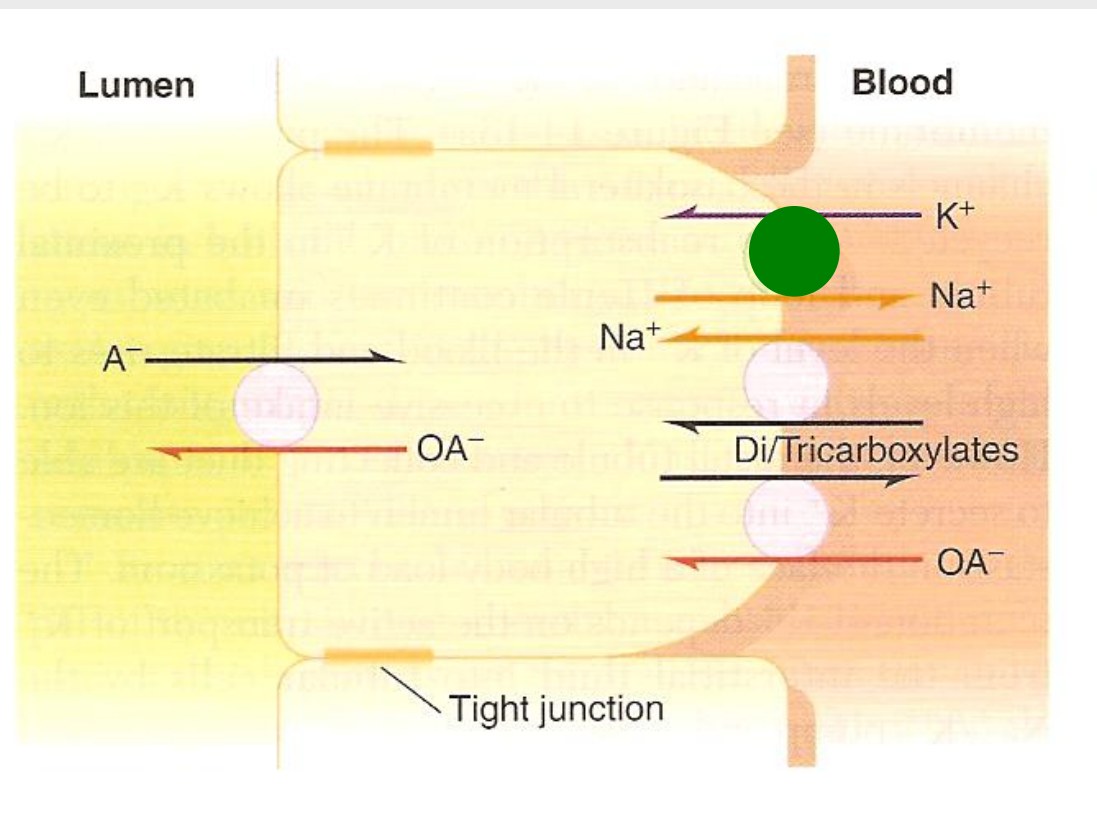
- sekundární transporty „zachraňují“ cenné látky

- **princip:** „vybírám si jen to, co chci“

- pro to, co chci (např. pro glukózu), tak pro to mám specifický kanál ...

- proximální tubulus
- aktivní reabsorbce glukózy, aminokyselin a iontů

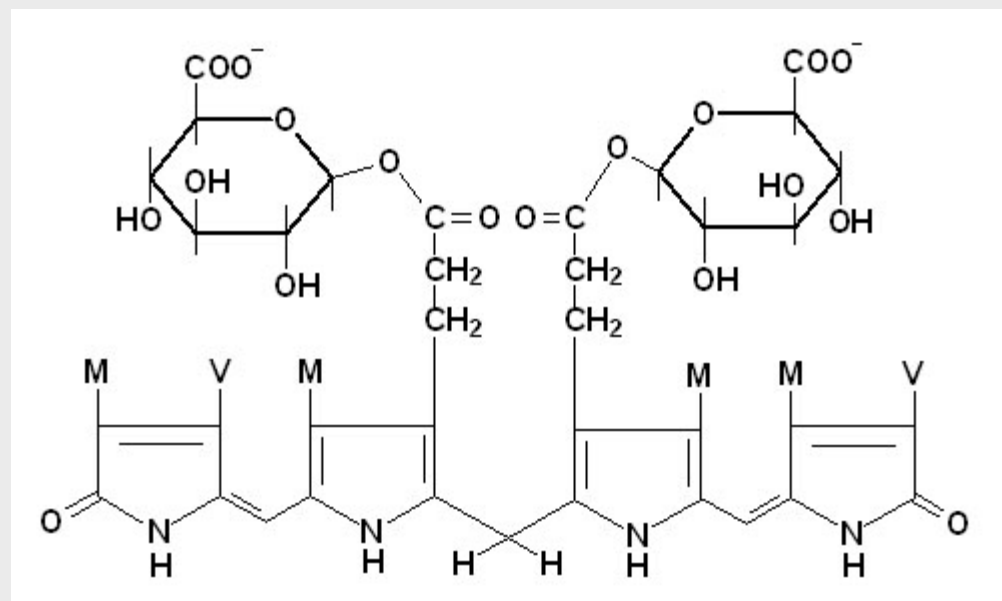
- nespecifická sekrece xenobiotik



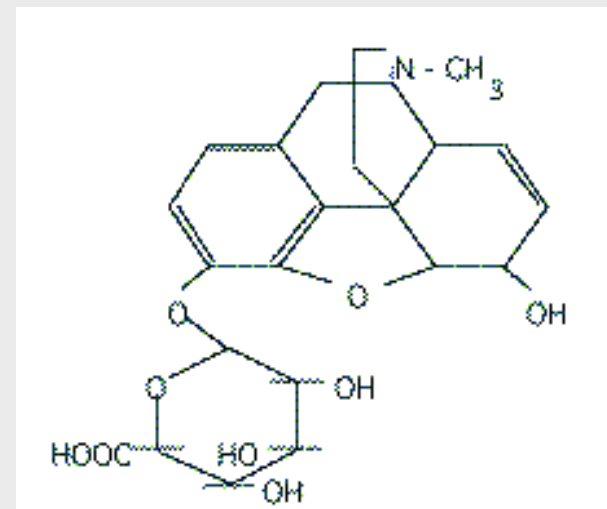
- kyselina glukoronová** vzniká oxidací šestého uhlíku glukózy
- četné cizorodé látky a „použité“ steroidní hormony, bilirubin, žlučové kyseliny, uráty, biogenní aminy apod. jsou v játrech konjugovány s kyselinou glukuronovou → **OA⁻**

(viz. přednáška "Trávení")

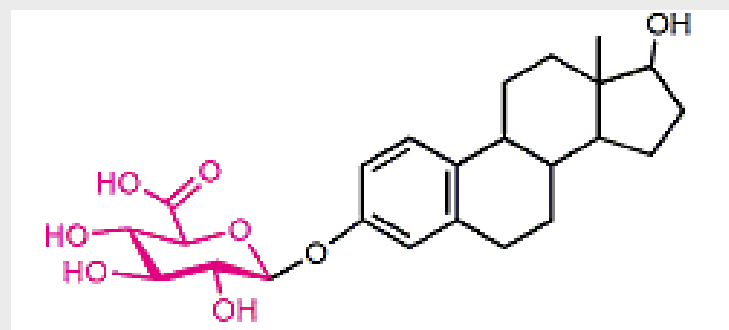
- proximální tubulus
- návrat Na^+ je spřažen s kotransportem meziproductů TCA (citrát, glutarát, sukcinát) a následně je tento meziproduct vyměněn za glukuronát **OA⁻**
- glukuronát je potom dále vyměněn za anion z moči **A⁻** (bikarbonát, fosfát, síran, ...)



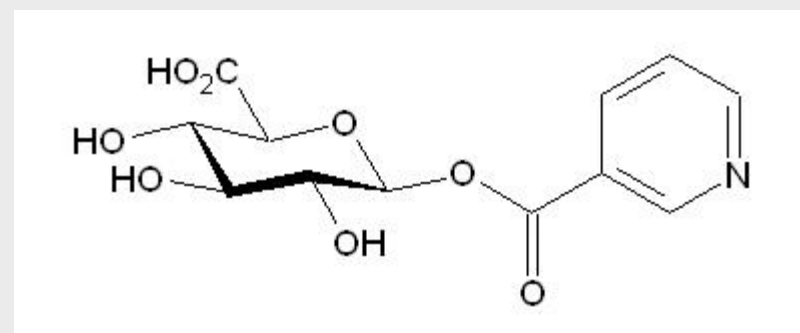
bilirubin diglukuronid



morfin glukuronid

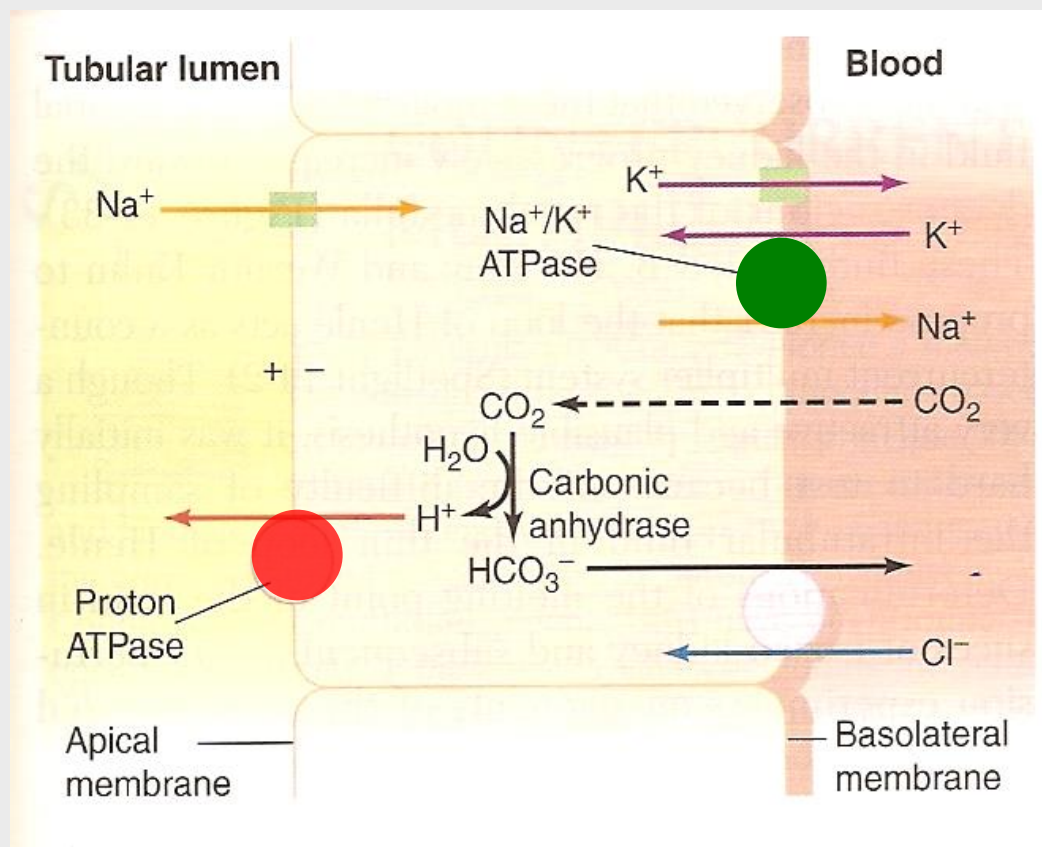


17-beta-estradiol glukuronid



niacin-acyl-beta-D glukuronid

- sekrece protonů do moči – řešení acidózy



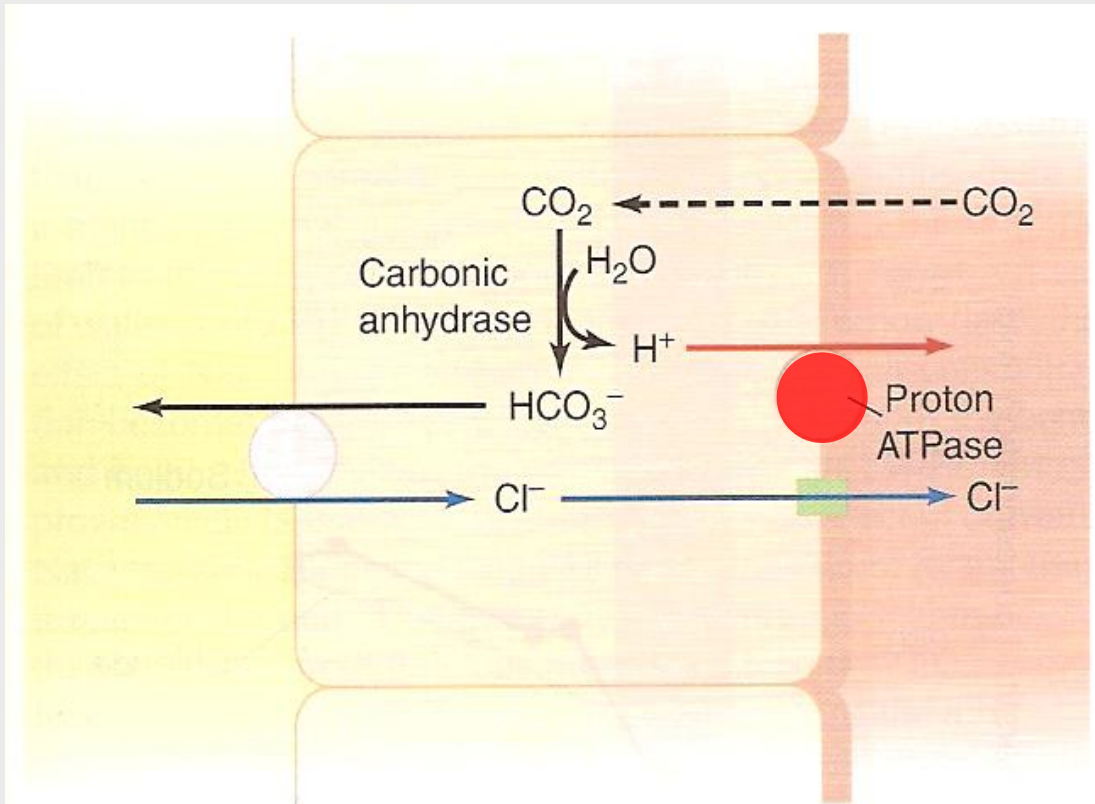
- distální tubulus,
- sekrece H⁺ do lumenu

- protony jsou rovněž odváděny ve formě fosforečných a amonných iontů

buňky typu A (acid secreting)

- **aktivní sekrece H⁺ pomocí apikální V-ATPázy**
 - protony „dodává“ karbonát anhydratáza
 - v moči je H⁺ pufrován reakcí s fosfáty a/nebo s čpavkem → odvod tubulem;
 - část může reagovat s HCO₃⁻ za vzniku vody a CO₂, a tak se vracet zpět do krve
 - silný negativní potenciál je využit k vychytání Na⁺
- **snížení kyselosti krve**
 → (zvýšení pH)
 → řešení acidózy

- resorbce protonů do krve – řešení alkalózy



- distální tubulus,
- sekrece H^+ do intersticia

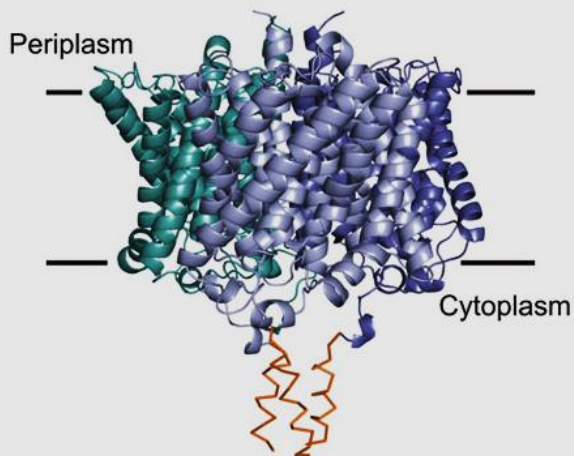
buňky typu B (base secreting)

- H^+ je aktivně transportován do krve pomocí bazolaterální V-ATPázy
- bikarbonát je sekretován do lumenu výměnou za chlór

- zvýšení kyselosti krve
- snížení pH
- řešení alkalózy

(např. po masívním transportu protonů do žaludku při trávení velké porce jídla najednou typické pro masožravce ...)

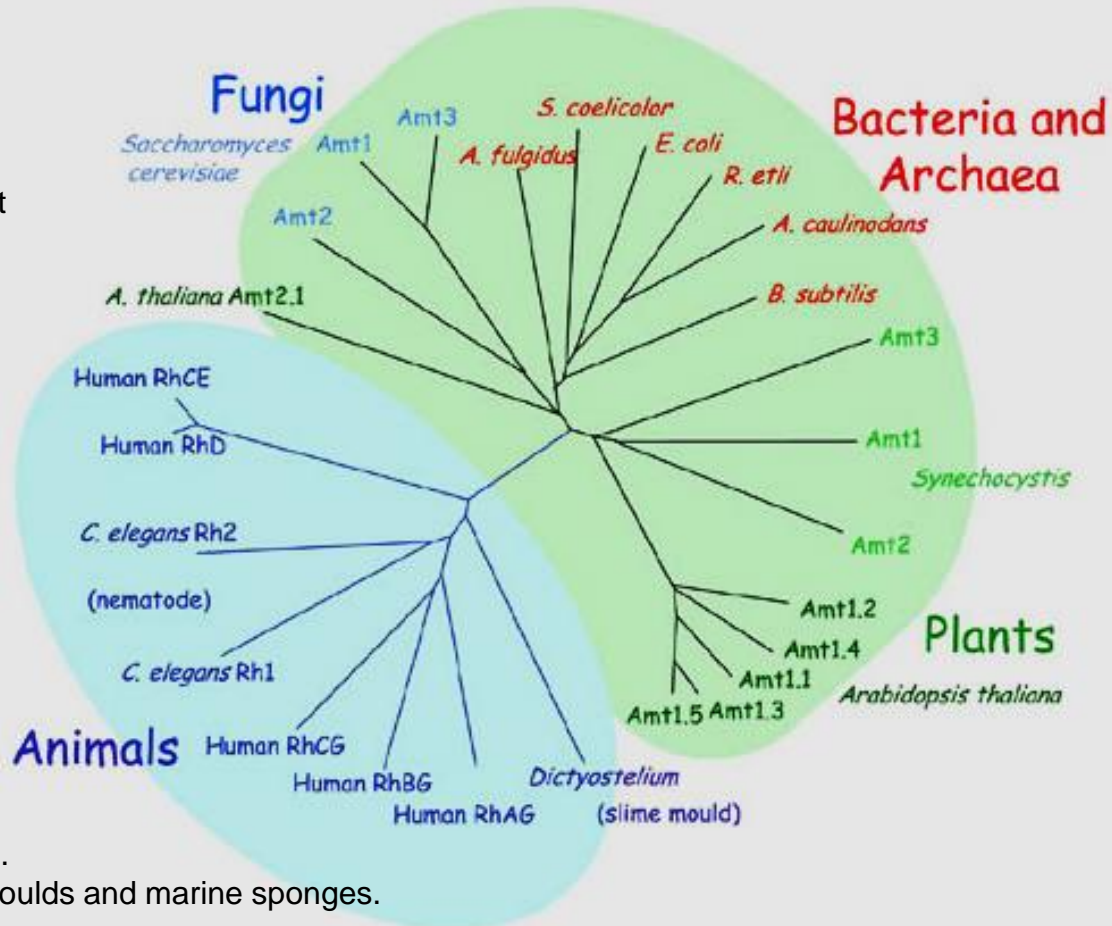
- prostá difúze, ale také specializované transportéry ...



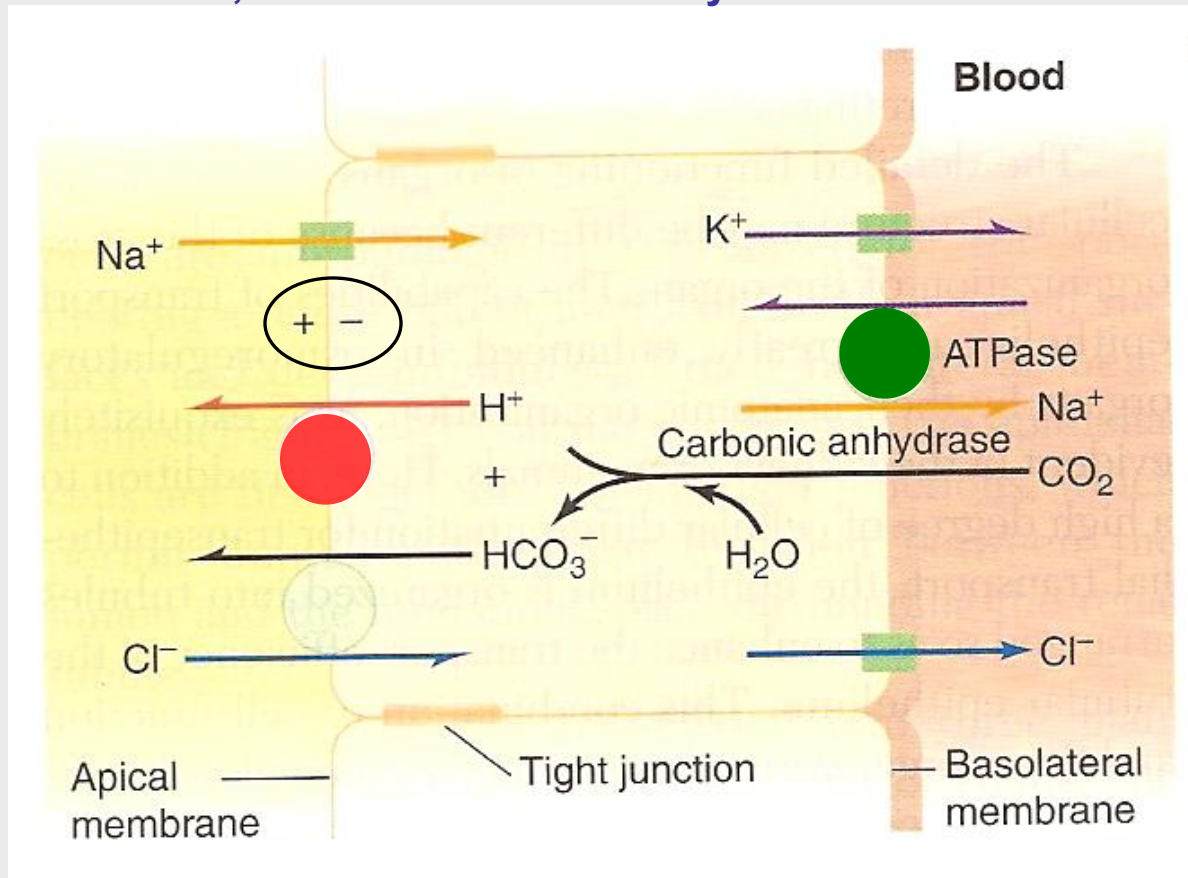
The transport of ammonium across cell membranes is a process of fundamental importance in almost all living organisms. However the means by which ammonium enters cells was the subject of debate for many decades until genes encoding **high-affinity ammonium transporters (Amt)** were isolated in 1994. The Amt family of proteins is unique and ubiquitous, being found in eubacteria, archaeobacteria, fungi, plants, nematode worms and insects. In 1997 it was recognised that members of the Amt family are also present in higher animals including humans where their homologues are the [Rhesus proteins](#).

Rhesus proteins

Rhesus (Rh) proteins show significant similarity to Amt proteins and have also been demonstrated to also be capable of ammonium transport. The human Rh proteins (RhAG, RhCE, RhD) are found in the membranes of **red blood cells** and constitute a major class of blood group antigens. Their precise physiological role in the erythrocyte has yet to be established and indeed some investigators have argued that their function in the erythrocyte is to facilitate movement of CO₂, rather than ammonia, across the cell membrane. In humans two non-erythroid Rh proteins (RhBG, RhCG) are also present. These are expressed in the **liver and kidney** where they are proposed to play important roles in ammonium transport. In fish Rh proteins are found not only in red blood cells, kidney and spleen but also in **gills** where they are thought to mediate ammonia excretion. Rh-like proteins are also found in nematodes, slime moulds and marine sponges.



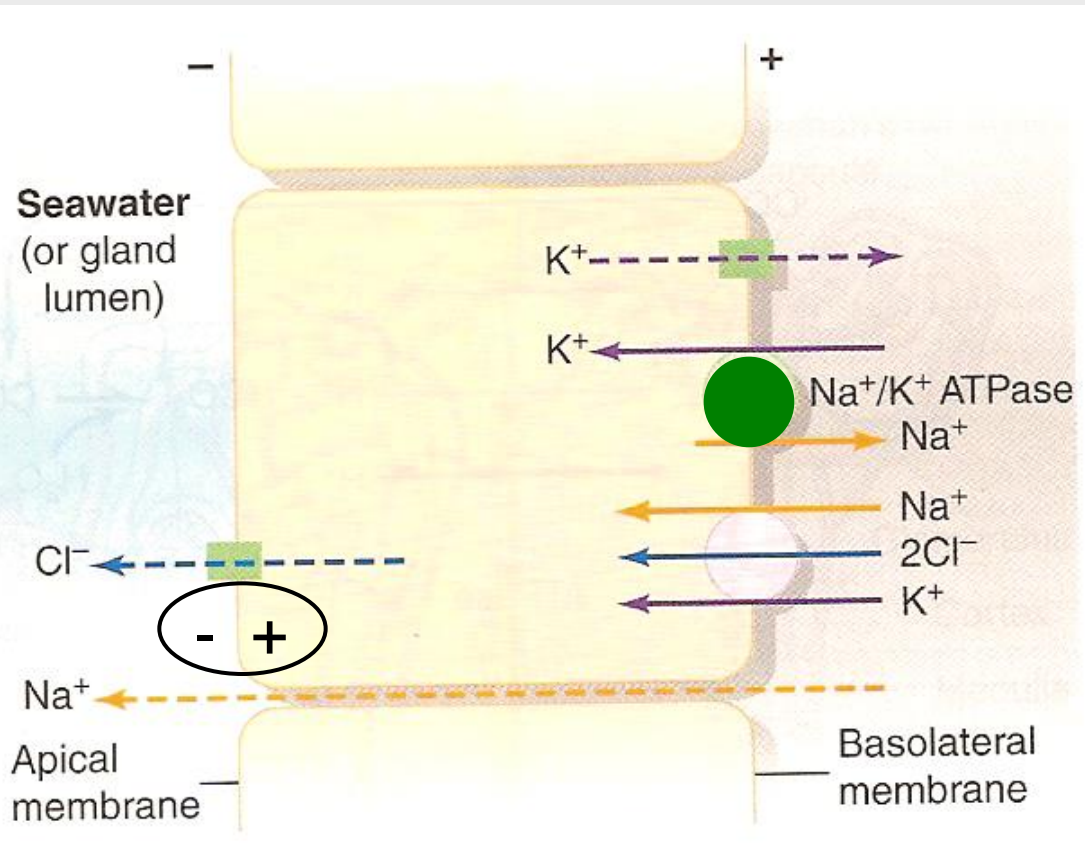
- kůže žab, žábra sladkovodních ryb



- **zapojení V-ATPázy** na apikální membráně generuje silný elektrický potenciál, který je využit k "vychytávání" kationtů ze zředěného prostředí
- zároveň dochází k odvodu CO_2 a H^+

- vychytávání NaCl

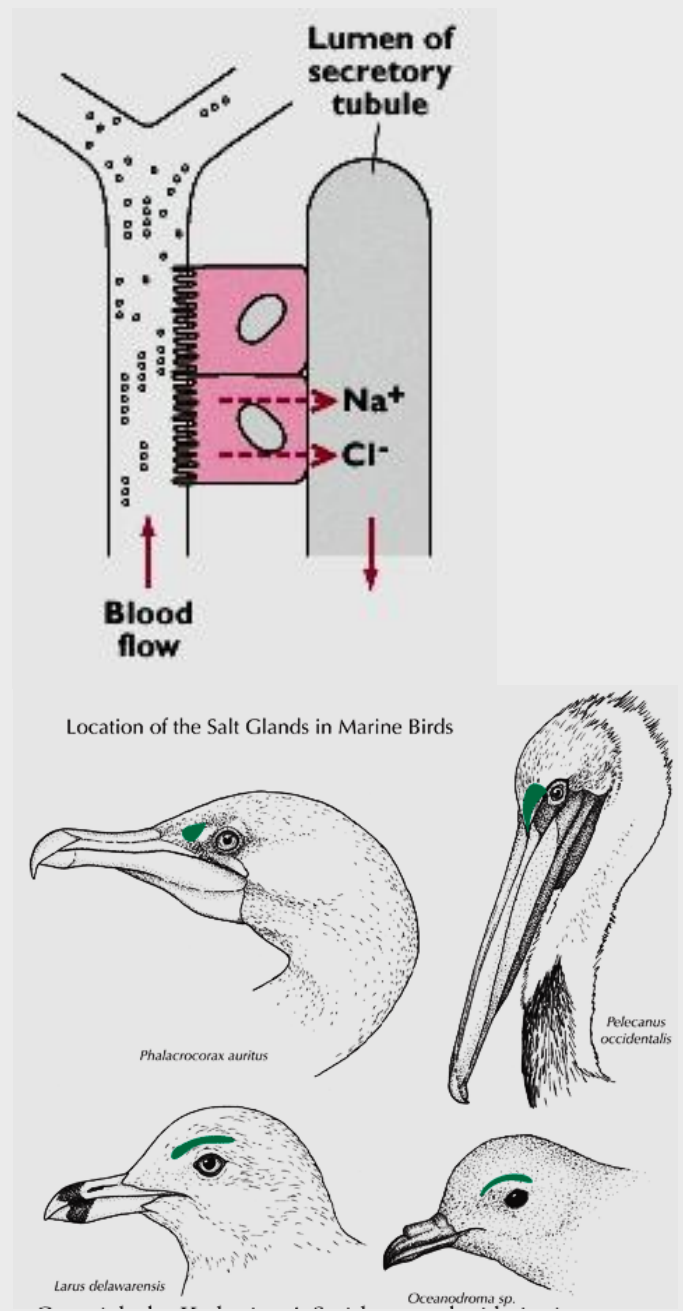
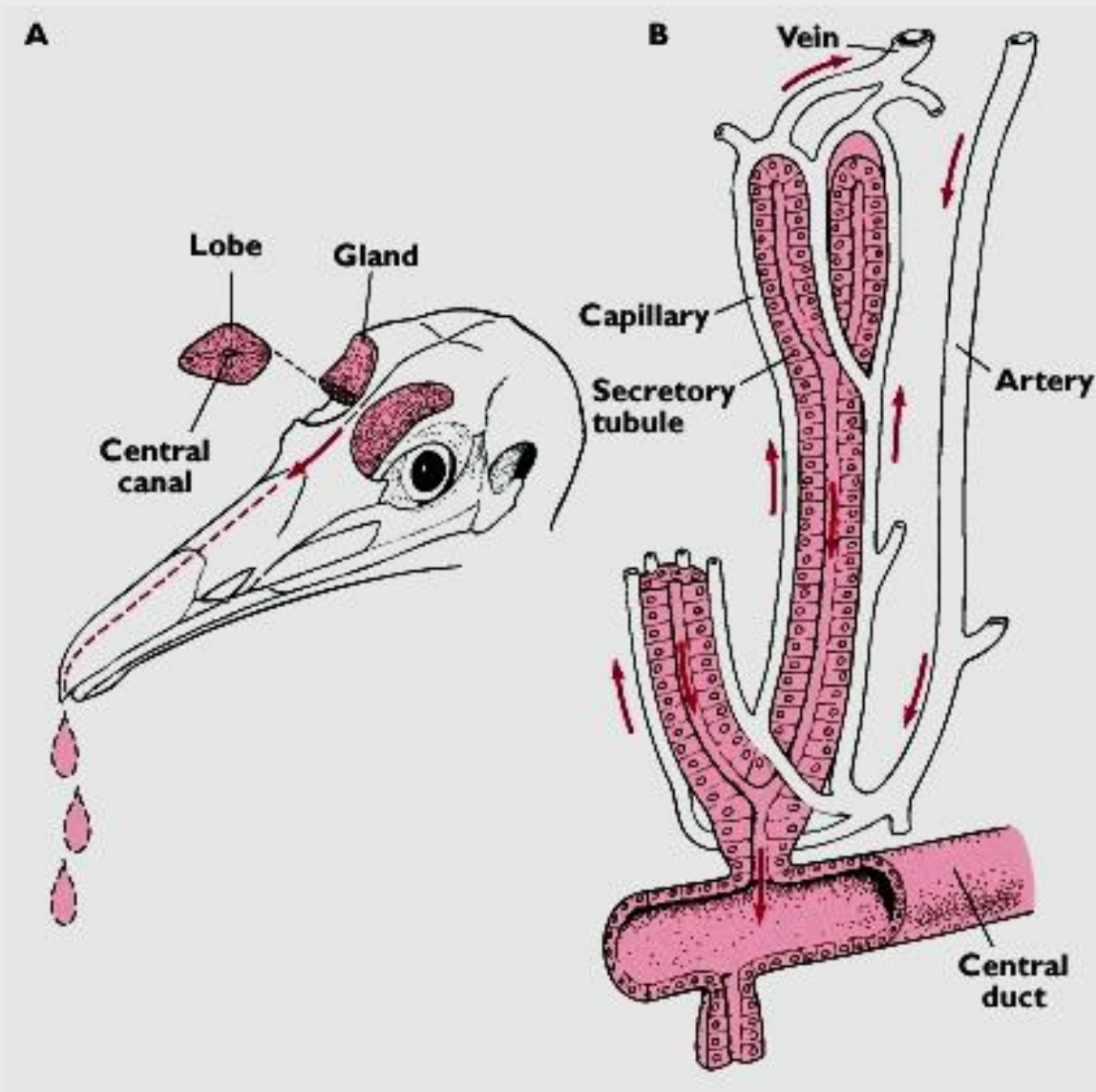
- solné žlázy



- vylučování chlóru způsobuje vznik silného elektrického gradientu, který „odsává“ kationty sodíku z paracelulárního prostoru, kam se dostaly po aktivním transportu laterálně uloženými sodíkovými pumpami

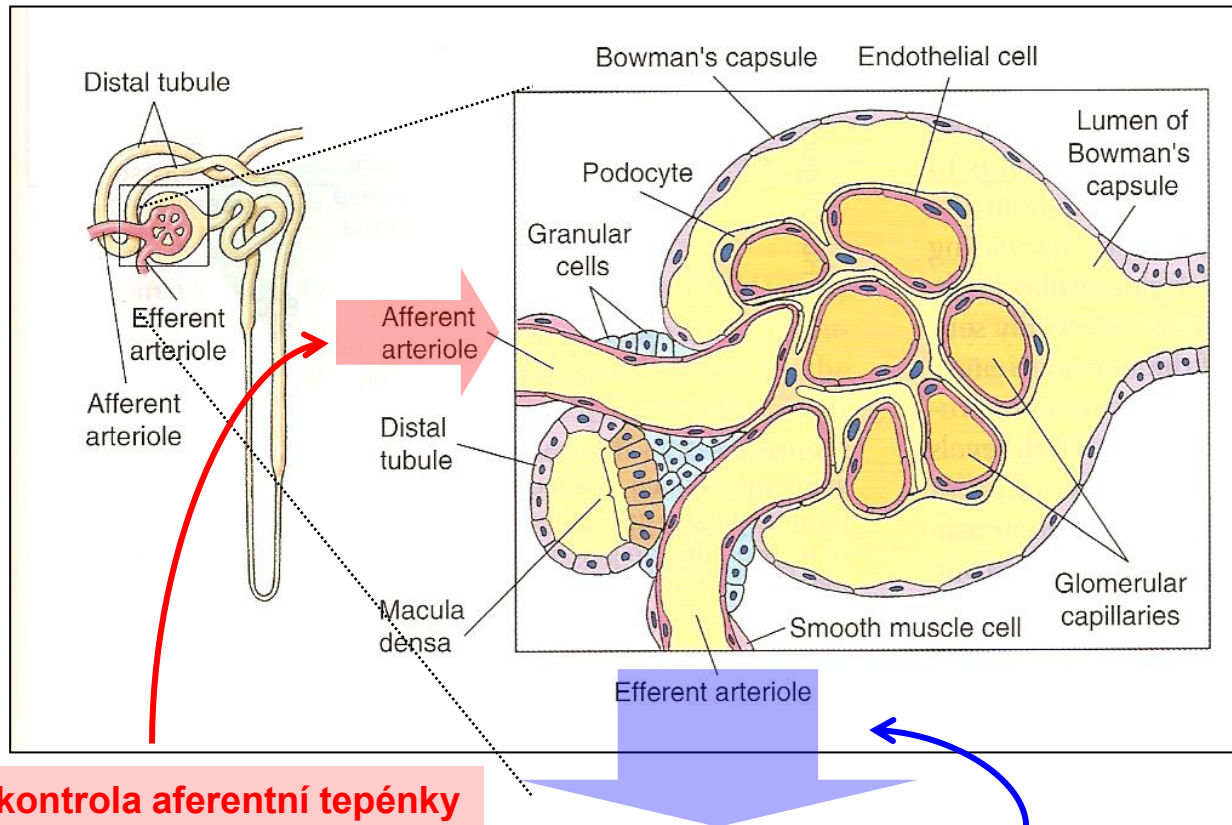
- rektální žláza žraloků, nasální žlázy ptáků a mořských leguánů, podjazyková žláza mořských hadů, slzné žlázy mořských želv, žábra mořských ryb, jazyk brakických krokodýlů
- společná funkce: odstraňování přebytku NaCl

- solné žlázy mořských ptáků



Tkáňové hormony ledvin

• průtok krve glomerulem (ledvinami) moduluje tkáňový hormon **renin**



• kontrola eferentní tepénky

- tlak krve přicházející do glomerulu je udržován **na stálé hodnotě** ca. 55 mm Hg
- **macula densa** jsou buňky citlivé na [NaCl] v distálním tubulu
- jestliže [NaCl] klesne, znamená to, že klesla rychlost ultrafiltrace kvůli poklesu tlaku krve v glomerulu
- prostaglandinový signál z **macula densa** potom stimuluje výdej **reninu** z granulárních buněk ...

• kontrola aferentní tepénky

• myogenní konstrikce

po roztažení stěny **aferentní** tepénky

• sympatická inervace

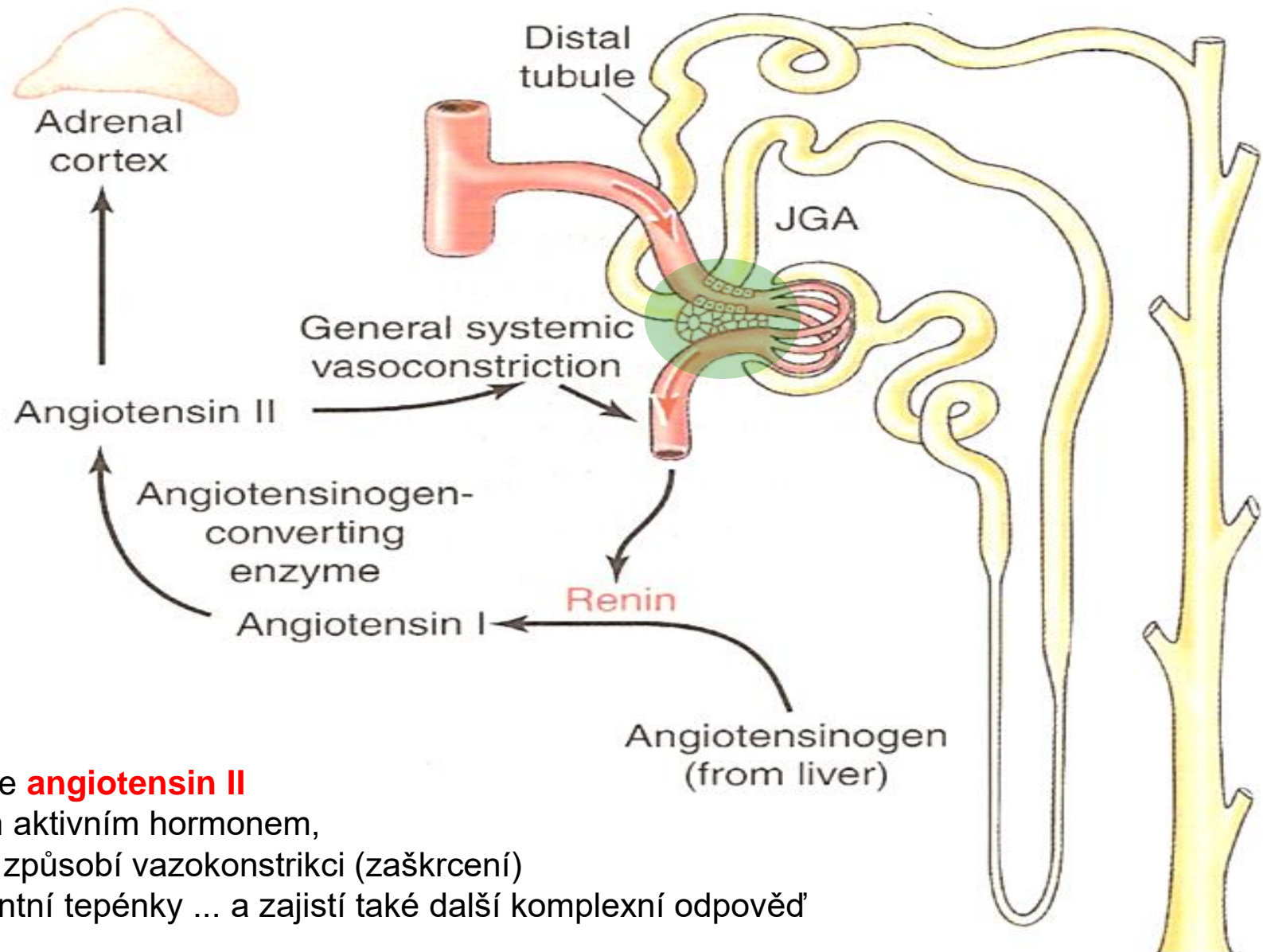
aferentní tepénky umožňuje její vazokonstrikci a tím zmenšení objemu filtrace
→ "šetření" krví
při poklesu tlaku, situaci "fight or flight", krvácení ...

• juxta-glomerulární tělísko,

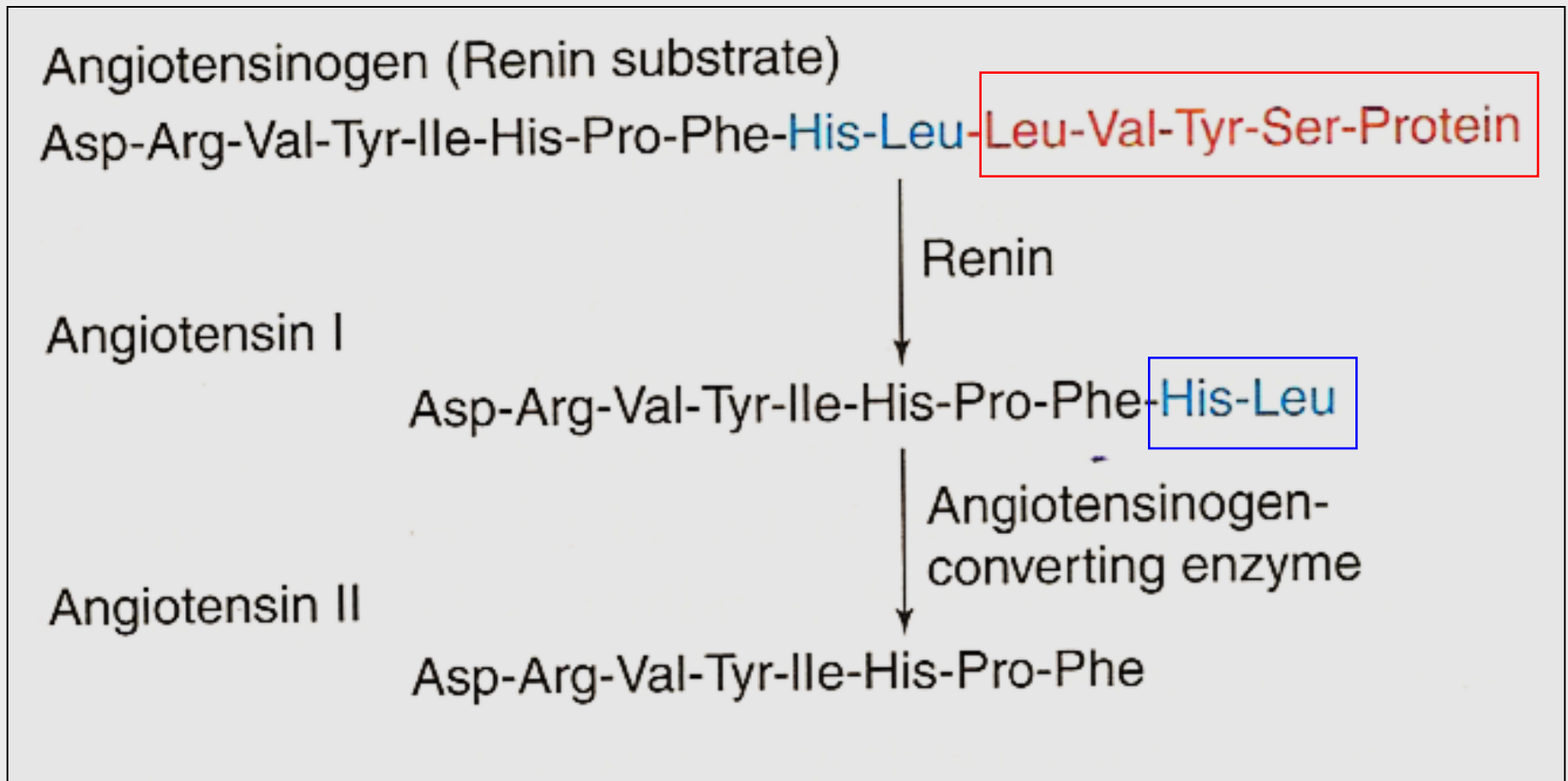
konkrétně jeho granulórní buňky, sekretují hormon **renin**

- po přeměně reninu na angiotensin II, tento způsobuje vazokonstrikci **eferentní** tepénky a tím zvětšení tlaku v glomerulu a zvětšení objemu filtrace

- renin je kaskádou proteáz upraven na aktivní formu – angiotensin II

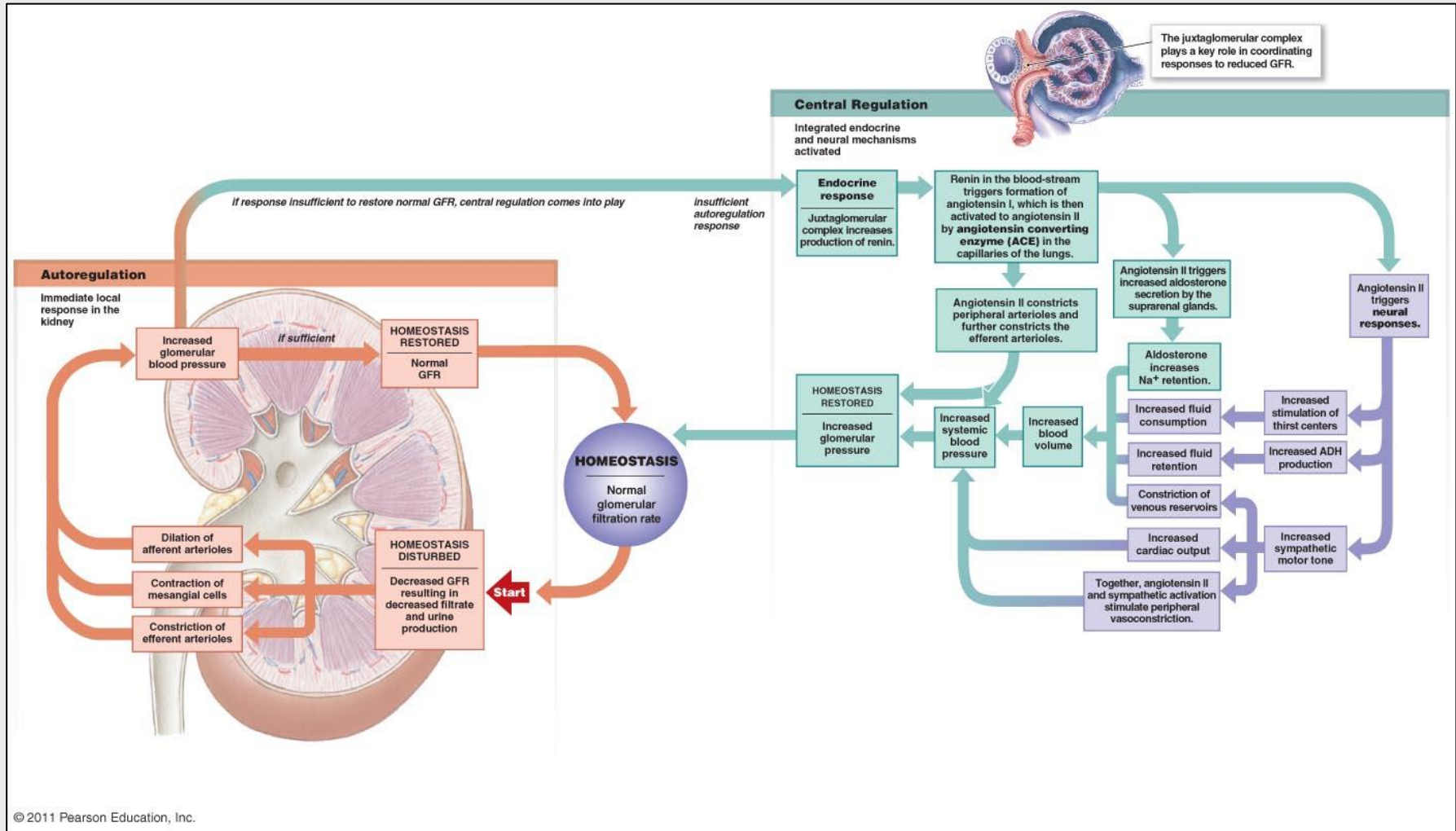


- teprve **angiotensin II** je tím aktivním hormonem, který způsobí vazokonstrikci (zaškrcení) eferentní tepénky ... a zajistí také další komplexní odpověď

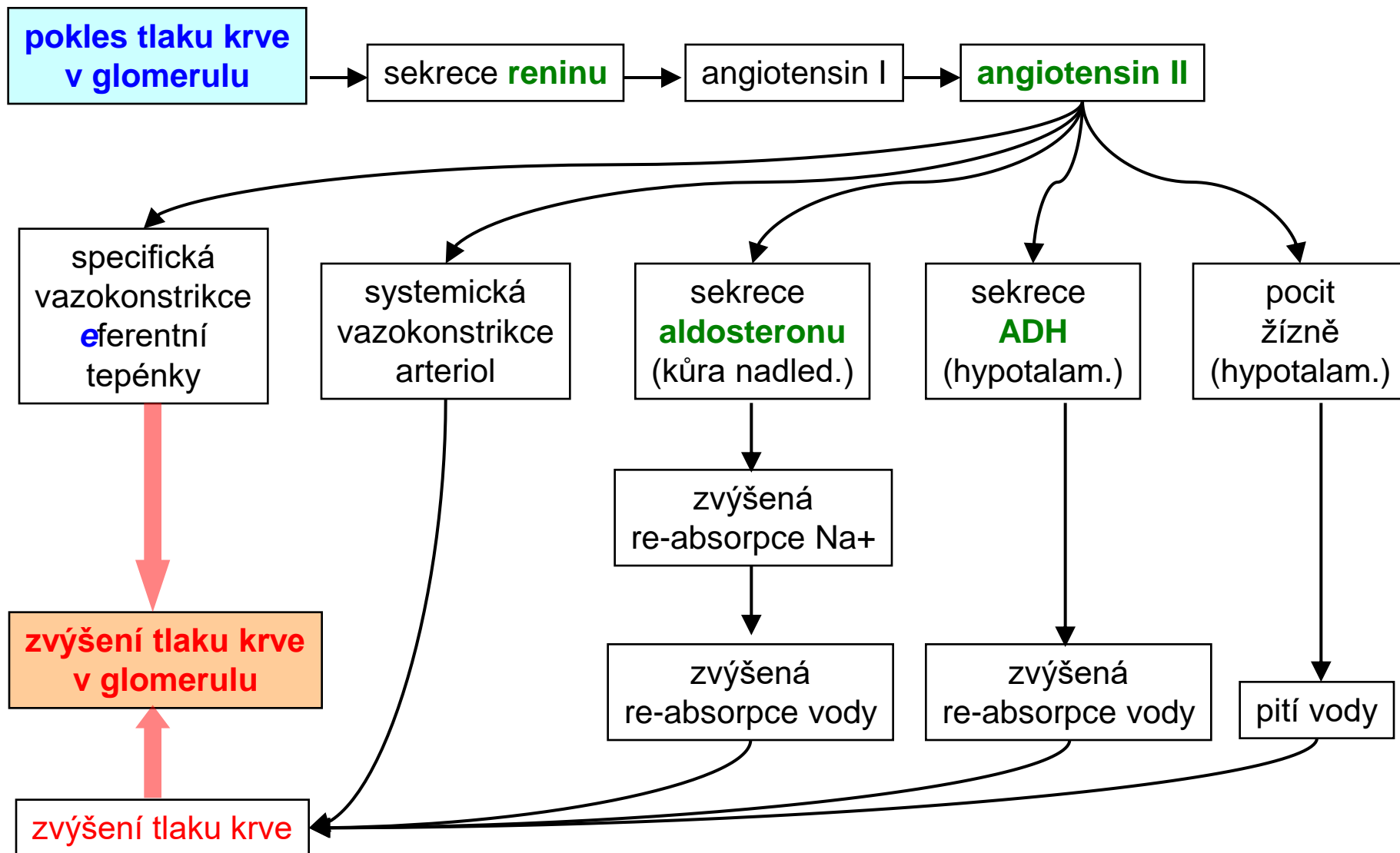


- 1. krok přeměny angiotensinogenu (původem z jater) na angiotensin I. probíhá v krvi odštěpením čtyř posledních aminokyselin proteázou = **reninem**
- 2. krok přeměny na angiotensin II. probíhá v plicích dalším odštěpením dvou posledních aminokyselin proteázou = **angiotensinogen converting enzyme**

• příklad komplexní homeostatické zpětné vazby

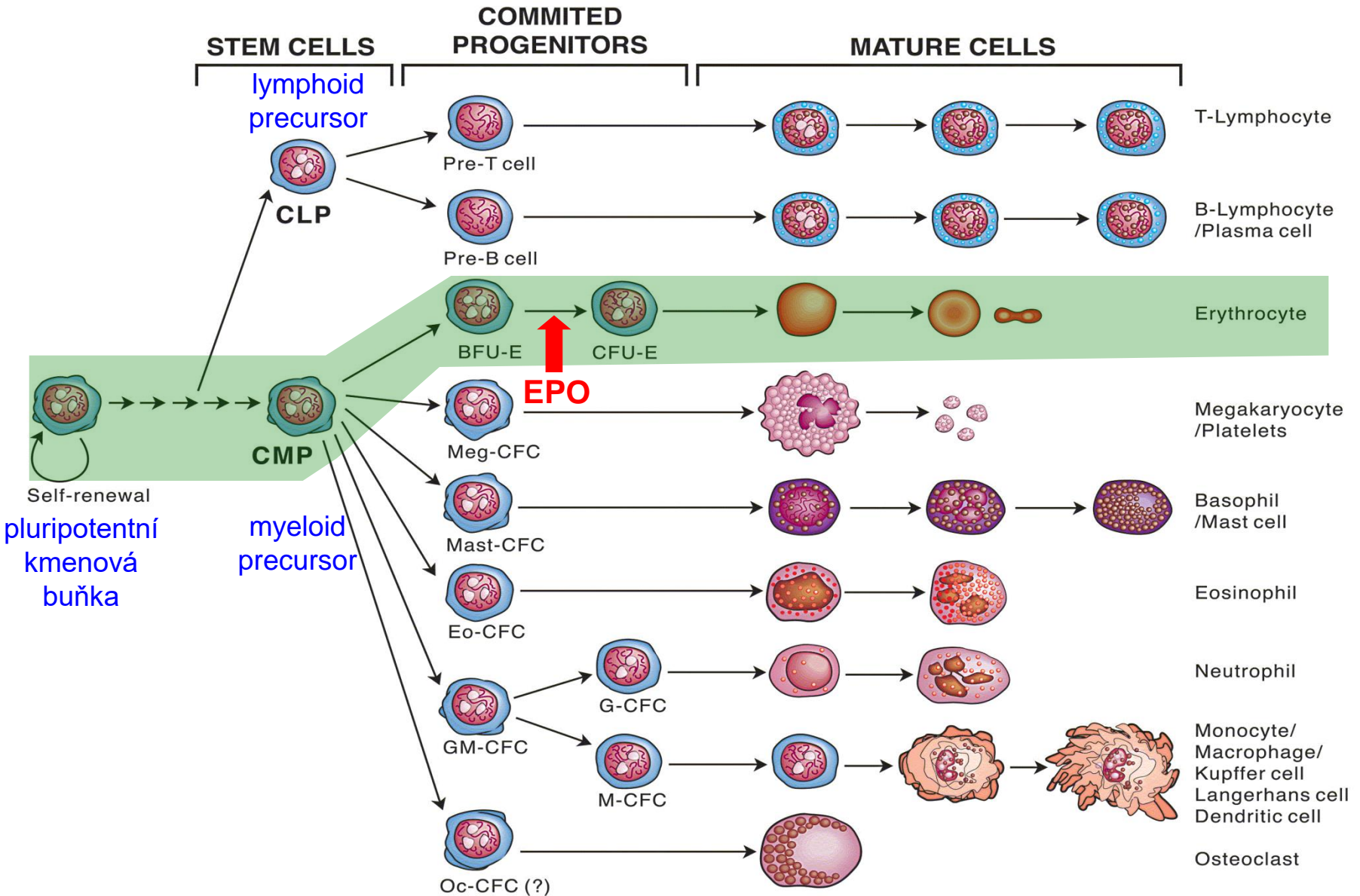


• příklad komplexní homeostatické zpětné vazby

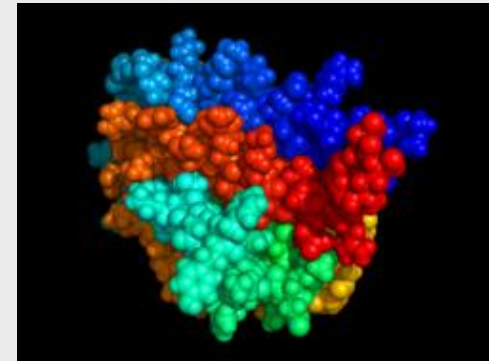
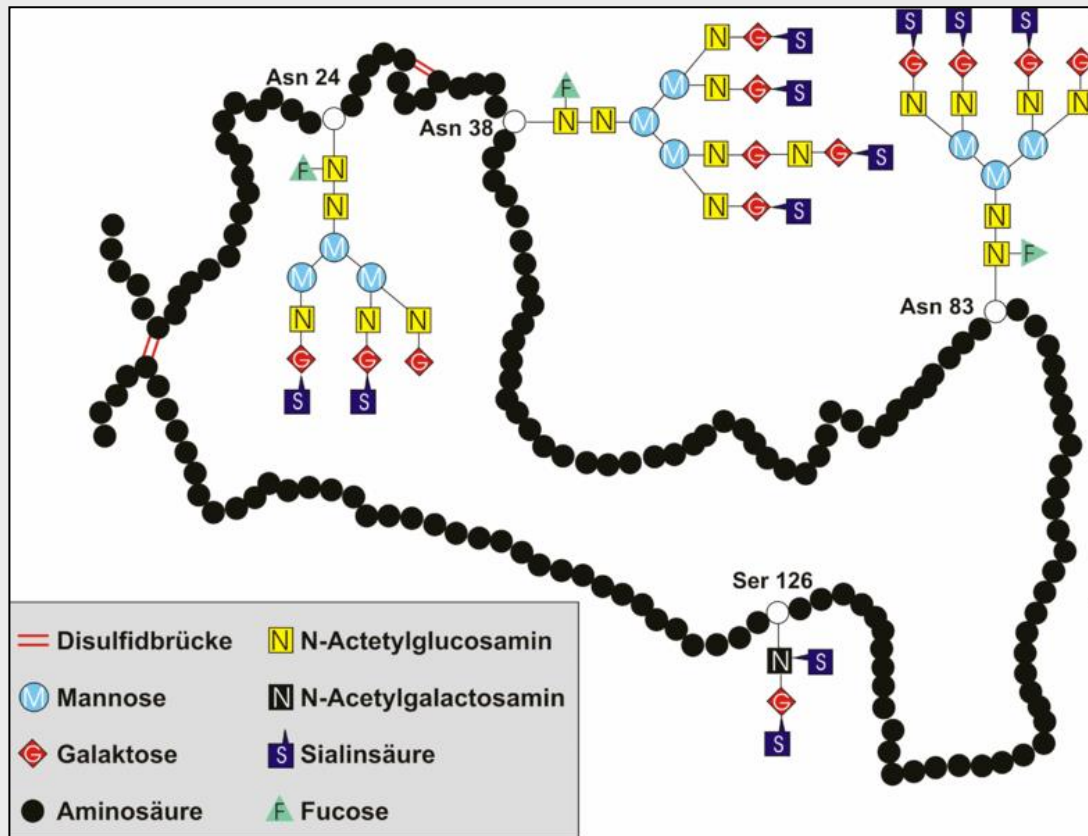
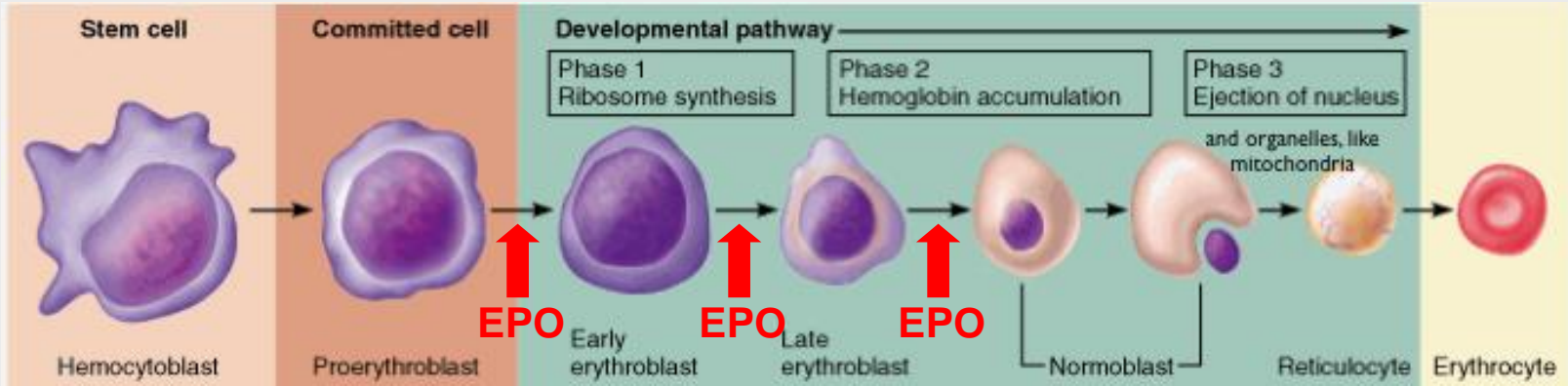


Erythropoietin

- produkován fibroblasty kůry ledvin pod vlivem „Hypoxia Inducible Factor“ (HIF-1 α)
- stimuluje tvorbu červených krvinek v kostní dřeni



• glykoprotein



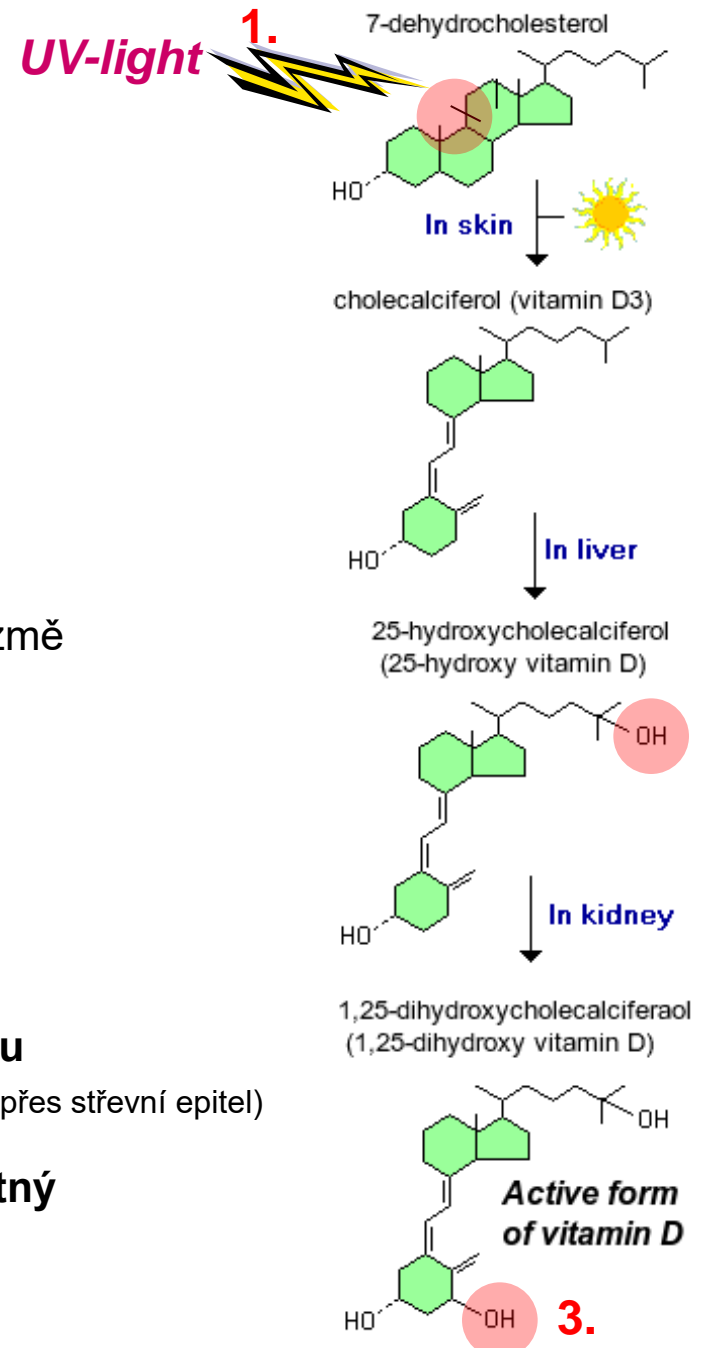
- Syntéza:**
- 1. krok:** přeměna 7-dehydrocholesterolu v pokožce vlivem **UV záření**
 - 2. krok:** hydroxylace **25-hydroxylázou** v játrech (málo regulovaná)
 - 3. krok:** hydroxylace **1- α -hydroxylázou** v ledvinách (přísně regulovaná)

- Regulace:** stimulace aktivity 1- α -hydroxylázy:
- nízkou hladinou vápníku a fosfátů v plazmě
 - PTH (parathyroidním hormonem)

V krvi přenášen pomocí „Vitamin D binding protein“
V cílové buňce heterodimerizuje s „Retinoid X factor“
 a společně fungují jako transkripční faktor

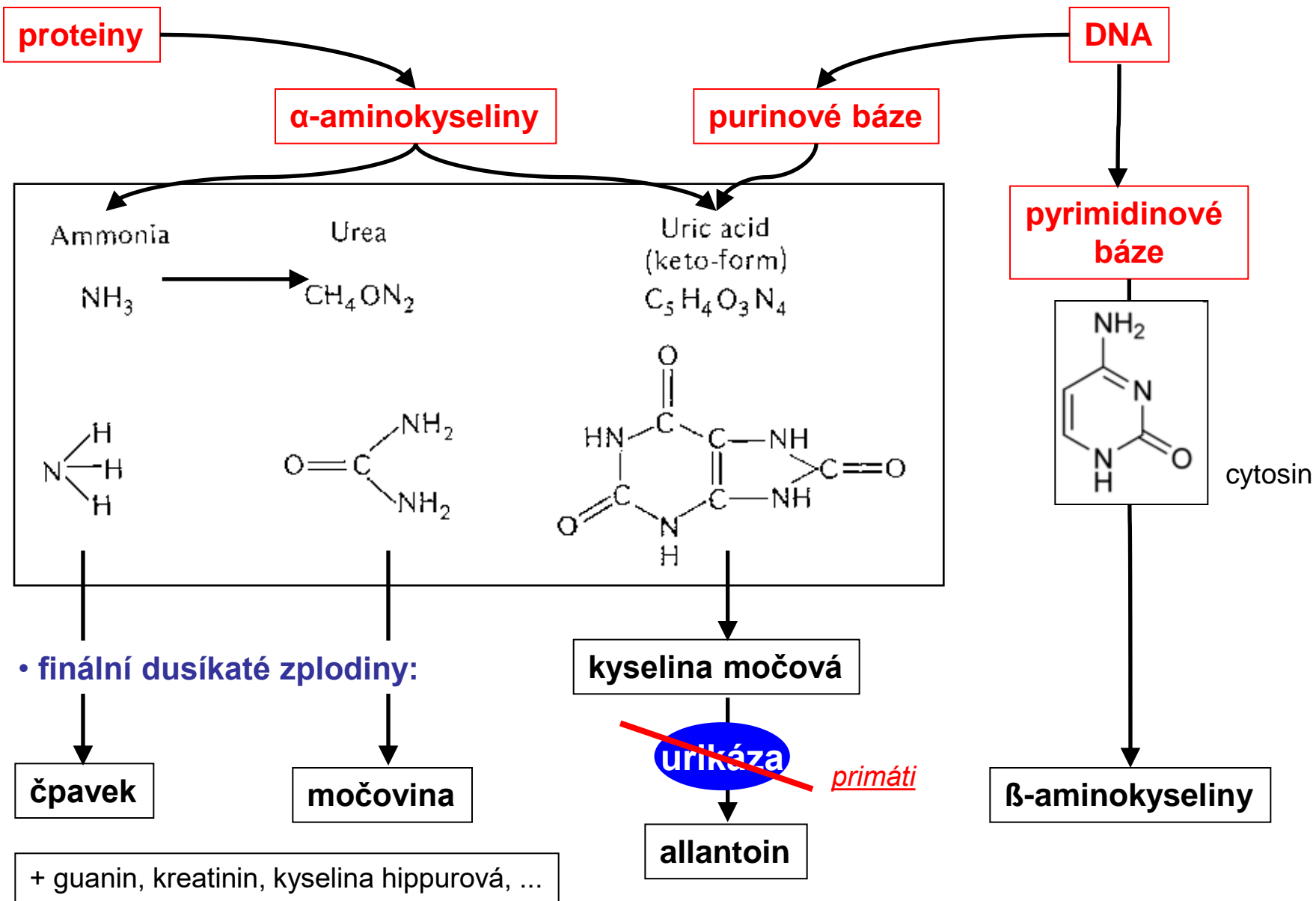
Funkce: zvyšuje absorpci Ca^{++} ze střeva a z nefronu
 (např. transkripční aktivací calbindinu, který přepravuje Ca^{++} přes střevní epitel)

zajišťuje správný poměr Ca^{++} a fosfátů nutný pro mineralizaci kostí

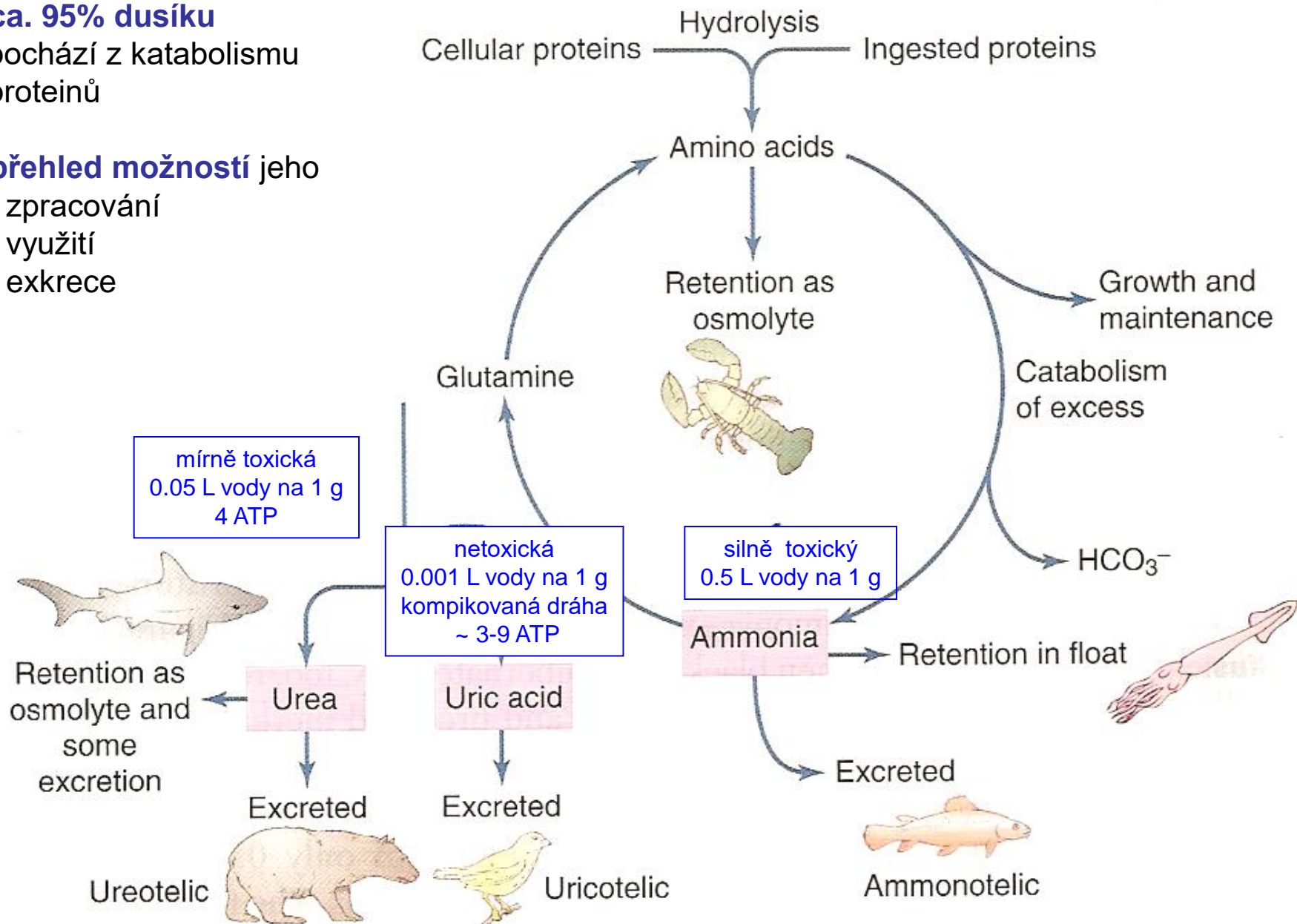


Exkrece dusíkatých zplodin

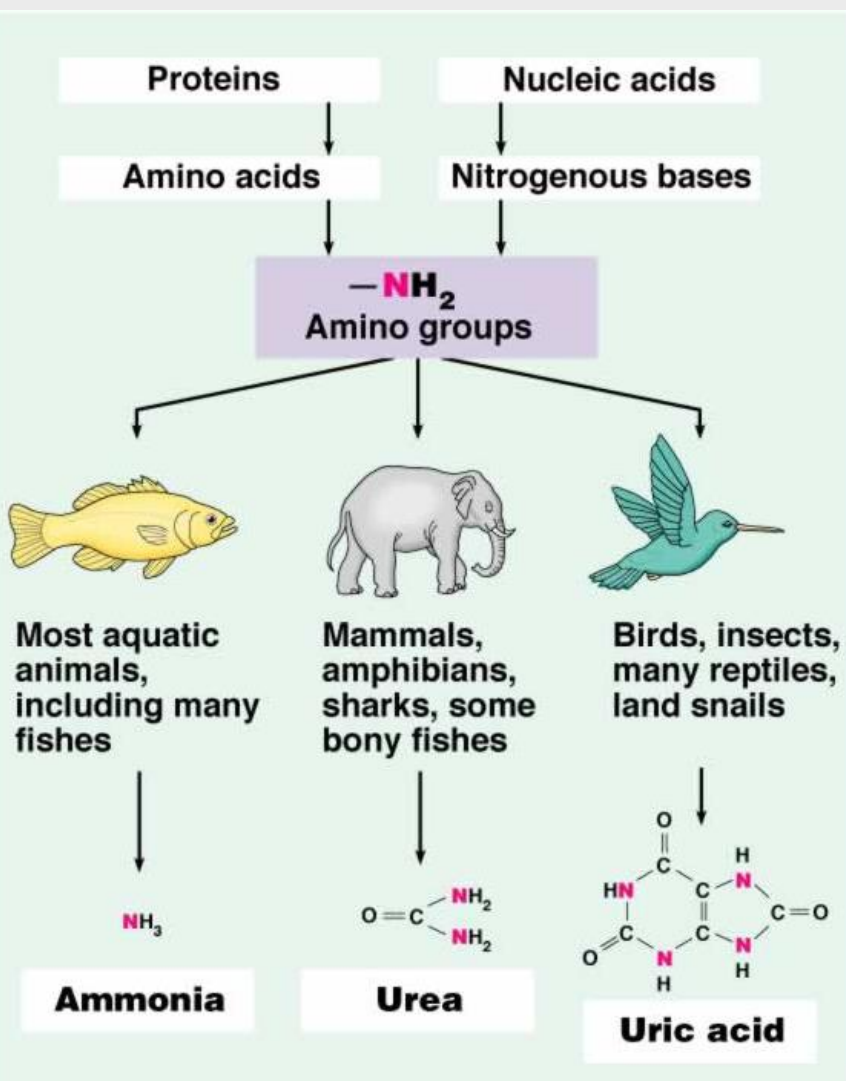
- dieta bohatá na proteiny vyžaduje řešení odpadního problému s aminoskupinami



- **ca. 95% dusíku** pochází z katabolismu proteinů
- **přehled možností jeho**
 - zpracování
 - využití
 - exkrece



- **constrainy** využití jednotlivých koncových produktů:



	čpavek	močovina	kys. močová
toxická	silná	nízká	nízká
náročnost na ATP	nízká	střední	vysoká
náročnost na vodu	vysoká	střední	nízká

- evolučně nejstarší je uvolňování amoniaku přímo do vodného prostředí,
- je to také ta nejlevnější varianta (nepotřebuje ATP ...)

ALE

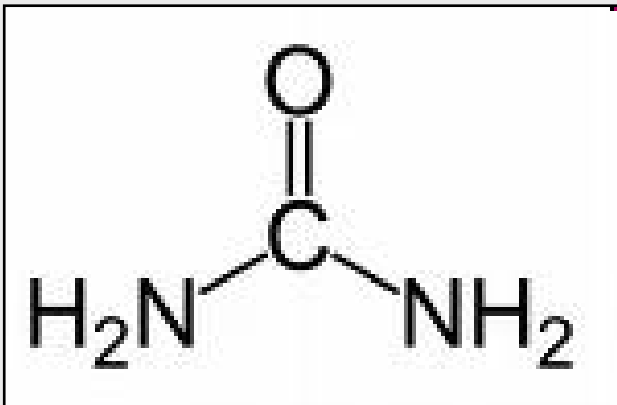
- jeho vylučování ledvinami z krve by bylo příliš pomalé (vzhledem k jeho vysoké toxicitě ...)
- zrychlení by vyžadovalo zvýšení průtoku vody, takže by se spotřebovalo 10 x více vody než při vylučování močoviny:

amonotelie	- 0.5 L vody / 1 g čpavku
ureotelie	- 0.05 L vody / 1 g čpavku
uricotelie	- 0.001 L vody / g čpavku

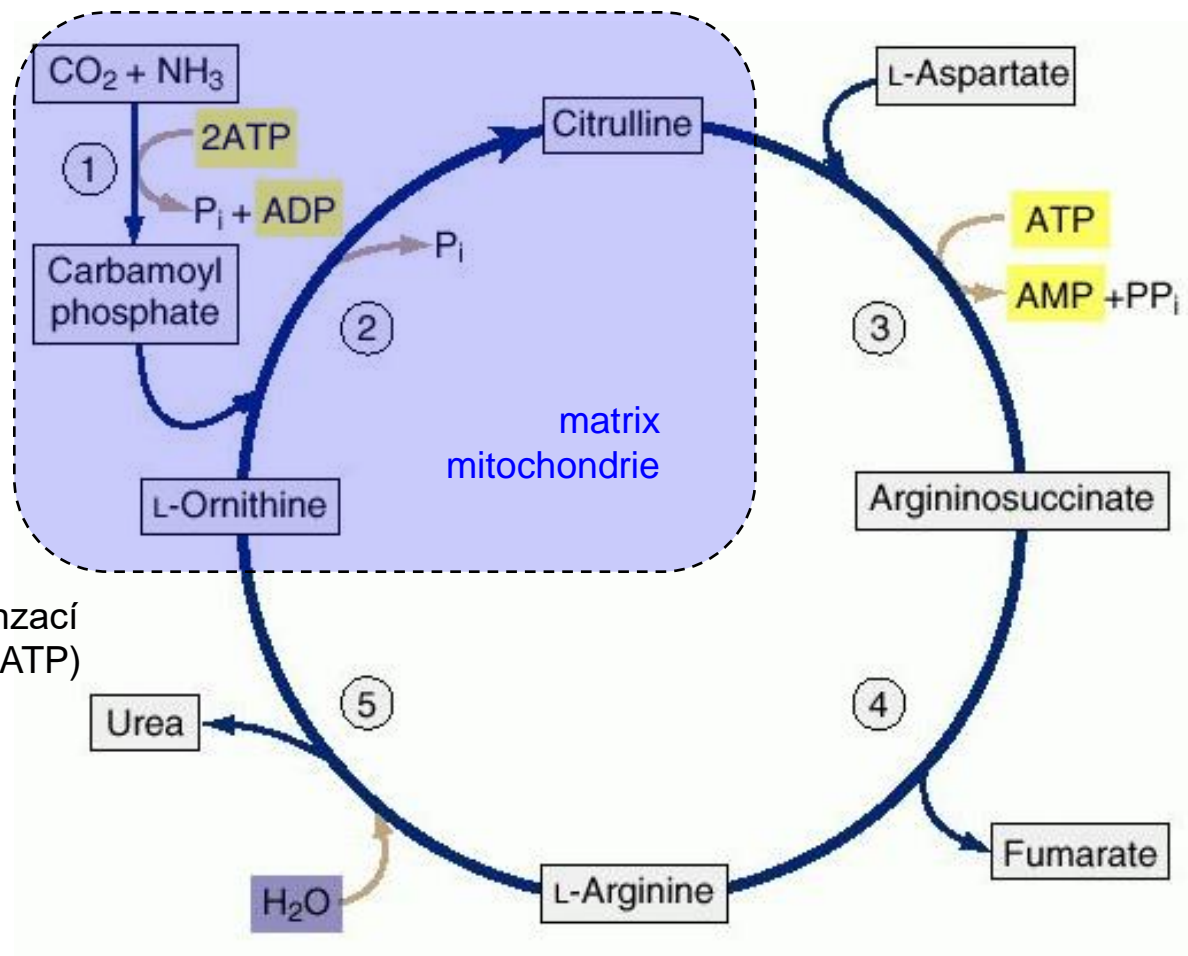
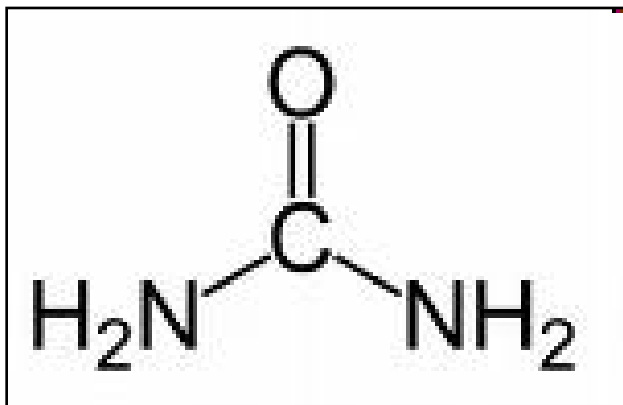
- typ hlavního exkretu je dán jednak evoluční historií a jednak reflektuje specifické podmínky prostředí

- močovina je základní formou vylučovaného dusíku u člověka

- hladiny močoviny v séru: 2 – 7.5 mM
- denně je močí vyloučeno: 67 – 580 mmolů močoviny
- močovina ale **není JEDINOU formou** vylučovaného dusíku
- celkového vylučovaného dusíku je zhruba 2x tolik než dusíku vylučovaného v močovině:
dusík močoviny [g/L] = močovina [g/L] x 0.467



• močovina (urea)



1. začíná v mitochondriích jater kondenzací **první molekuly čpavku** a CO_2 (+ 2 ATP) pomocí enzymu: *karbamoyl fosfát syntetáza*

3. **druhá molekula čpavku** vstupuje do cyklu ve formě aspartátu již v cytosolu (+ 1 ATP)

5. **odštěpení močoviny** od argininu katalyzuje enzym: *argináza*

tvorba močoviny spotřebovává energii ve formě **4 ATP**
 $2 \text{ ATP} \rightarrow 2 \text{ ADP} + 2 \text{ P}_i$
 $1 \text{ ATP} \rightarrow 1 \text{ AMP} + 2 \text{ P}_i$

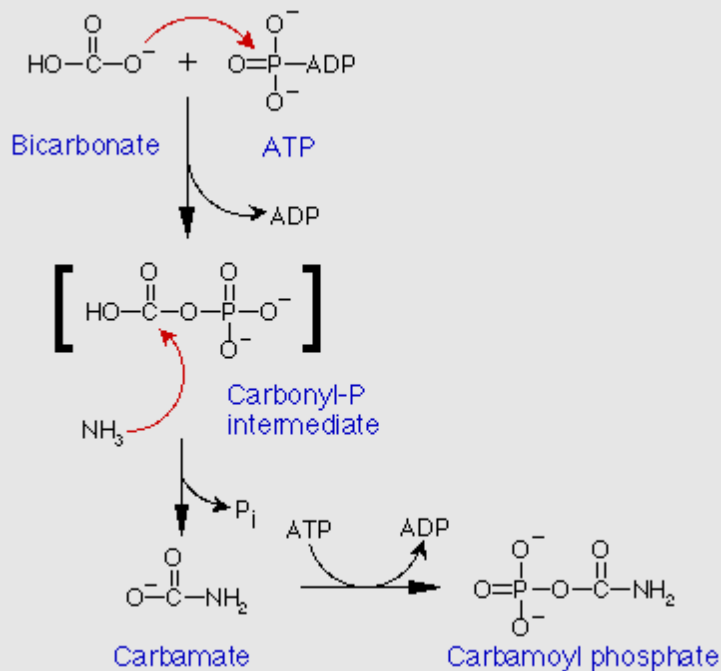
KEY TO ENZYMES (Circled Numbers)

1. Carbamoyl-phosphate synthase (ammonia)
2. Ornithine carbamoyltransferase
3. Argininosuccinate synthase
4. Argininosuccinate lyase
5. Arginase

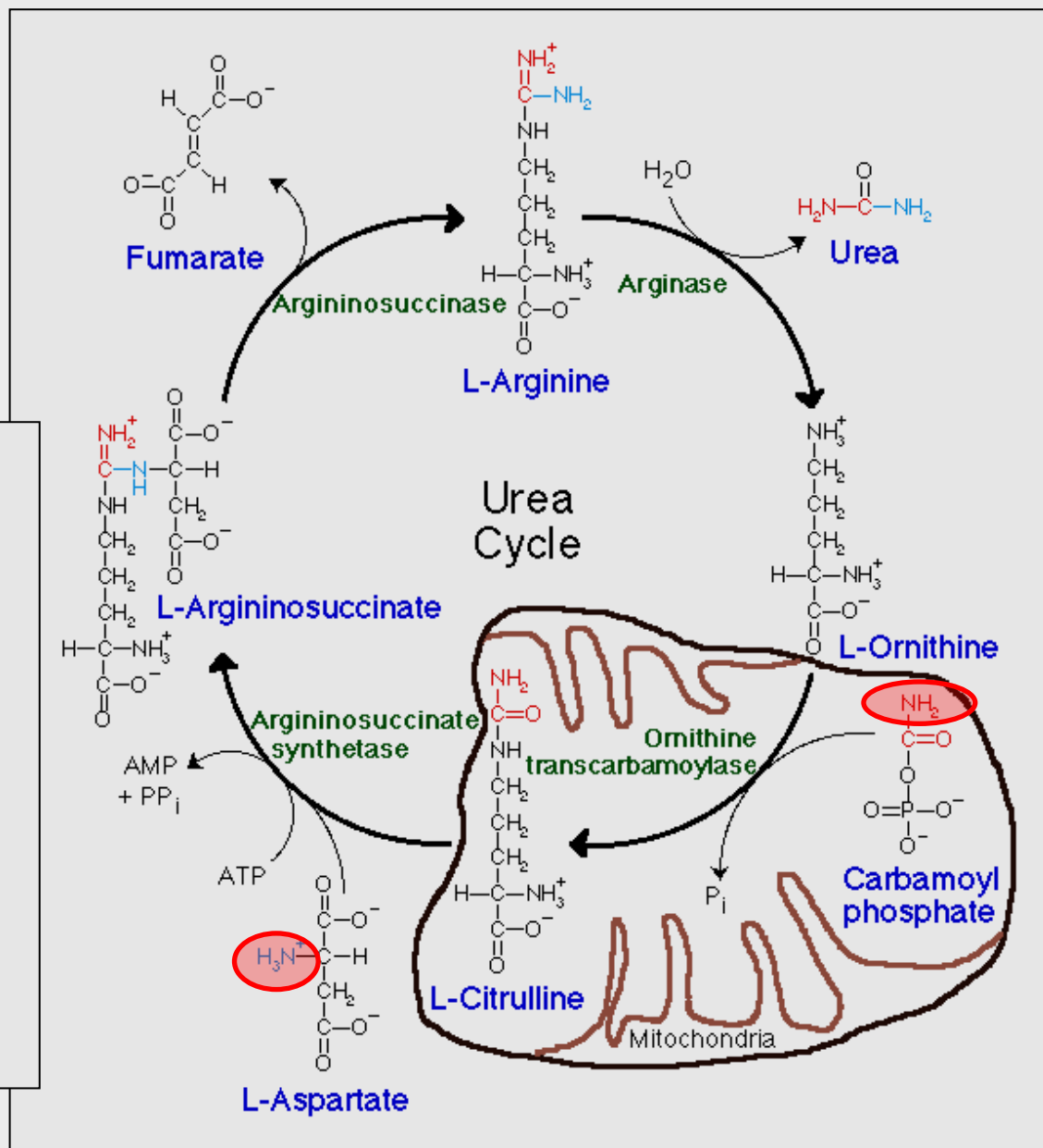
• klíčové enzymy:

karbamoyl fosfát syntetáza

argináza

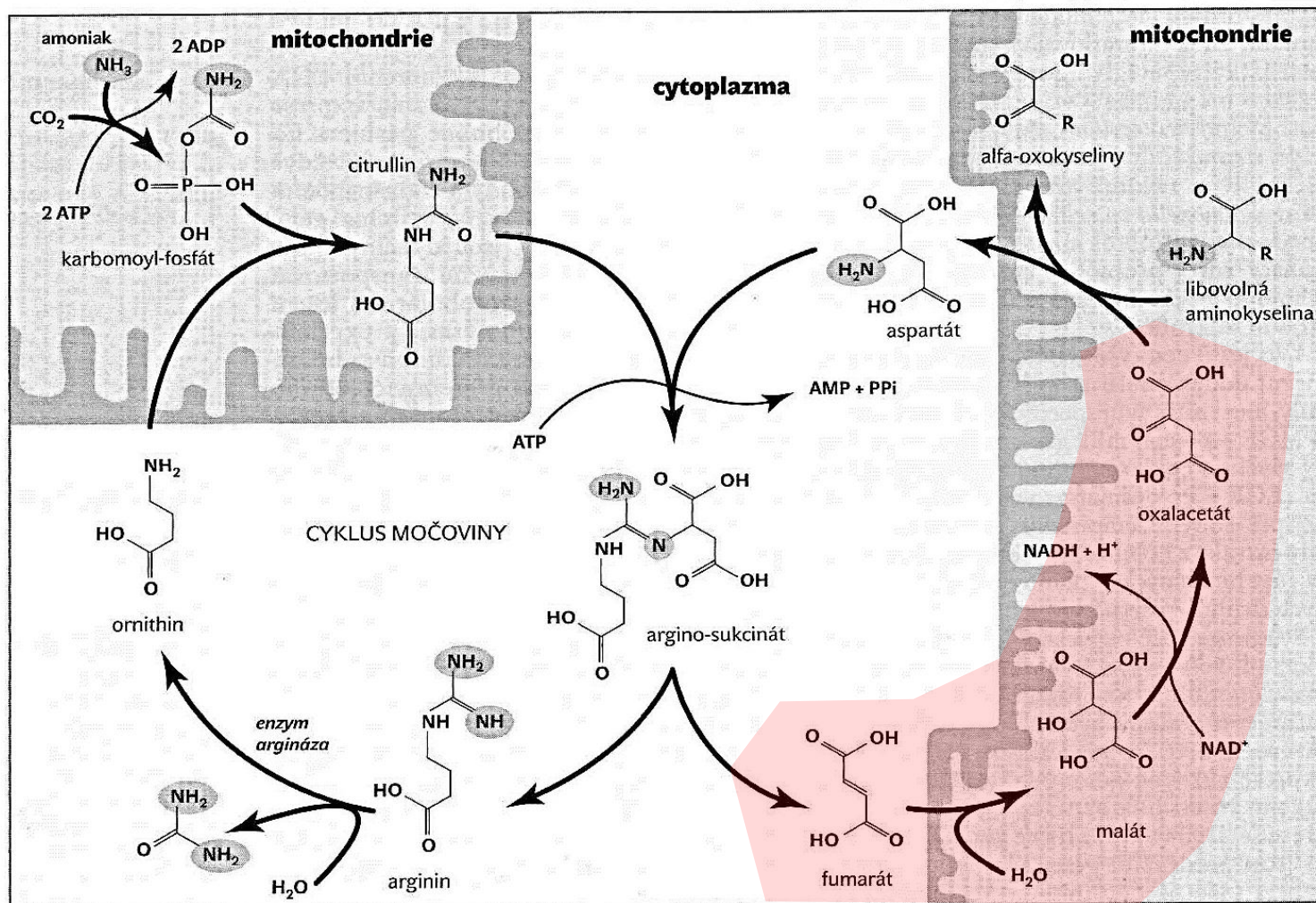


• karbamoyl fosfát syntetáza



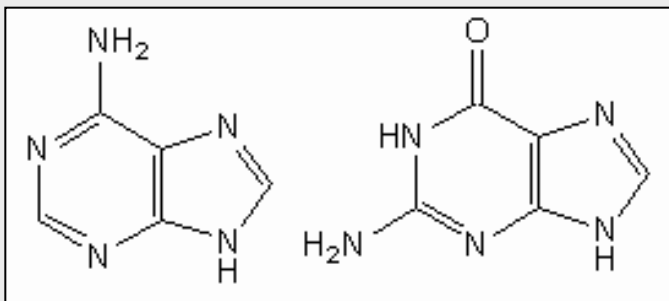
- cyklus močoviny je propojen s cyklem TCA

Zouhar (2013): Vesmír 92 (1), 46-47



- cyklus močoviny byl objeven a popsán Hansem A. Krebsem v roce 1932
- šlo tehdy o první popsanou cyklickou metabolickou dráhu
- reakce fumarát → malát → oxalacetát jsou společné s cyklem TCA (= Krebsovým cyklem)
- Krebs získal za objev TCA cyklu Nobelovu cenu v roce 1953 ...

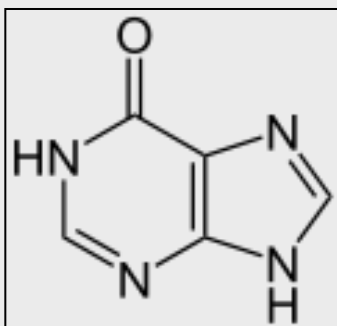
• další dusíkaté exkrety:



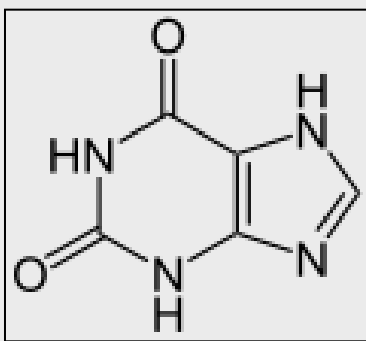
adenin

guanin

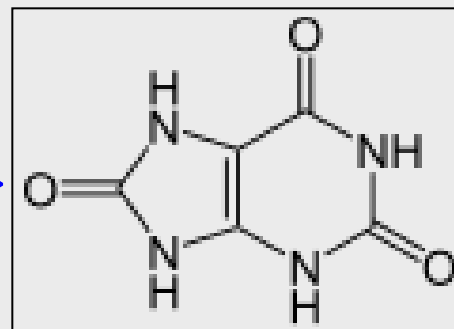
- **purinové báze nukleových kyselin** jsou v sérii oxidoredukčních reakcí přeměněny až na kyselinu močovou
- guanin je zároveň vylučován přímo
- finální reakce jsou katalyzovány xanthine oxidázou:



hypoxanthine



xanthine



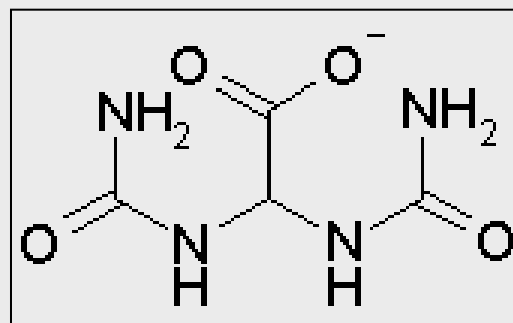
uric acid

~~urikáza~~

- **enzym urikáza**

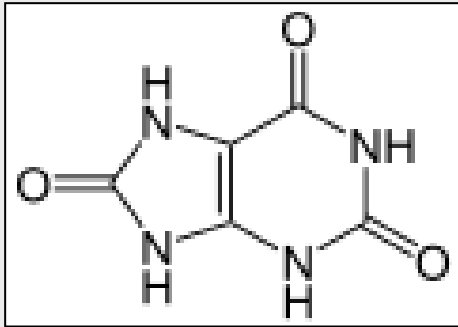
- **není přítomen u primátů**

u většiny ostatních savců přeměňuje kyselinu močovou až na finální produkt **allantoin** (resp. kys. allantoovou, která může být dále štěpena až na dvě mol. urey a jednu mol. kys. glyoxalové ...



allantoin

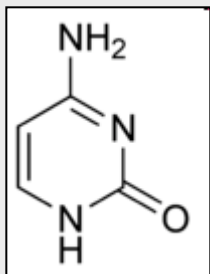
- kyselina močová:



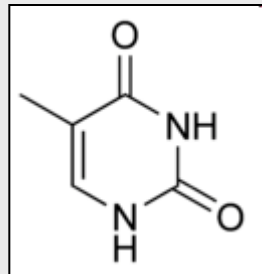
V proximálním tubulu ledvin se téměř všechna profiltrovaná kyselina močová resorbuje, znovu se vrací do moče aktivní tubulární sekrecí v distálním tubulu a následně je část opět aktivně resorbována. Děje v distálním tubulu mohou být ovlivněny řadou aniontů a léků (kompetice s kyselinou močovou o transport). Pouze 6 - 12 % profiltrované kyseliny močové se tak nakonec definitivně vyloučí močí.

- kyselina močová je finálním produktem u lidí a vyšších primátů
- je to silný antioxidant (akceptor elektronů)
- polovina anti-oxidační kapacity krve je zajištěna právě kys. močovou ...
- evoluční ztráta funkční urikázy u lidí a primátů snad může kompenzovat jejich neschopnost vyrábět si vitamín C, který je rovněž velmi významným anti-oxidantem
- lidé (Haplorhini), ale také morčata, kapybary, většina netopýrů a některé ryby musí proto získávat vitamín C z potravy ...

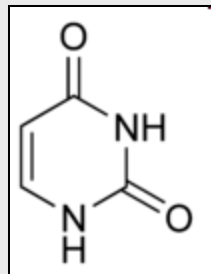
• další dusíkaté exkrety:



Cytosine



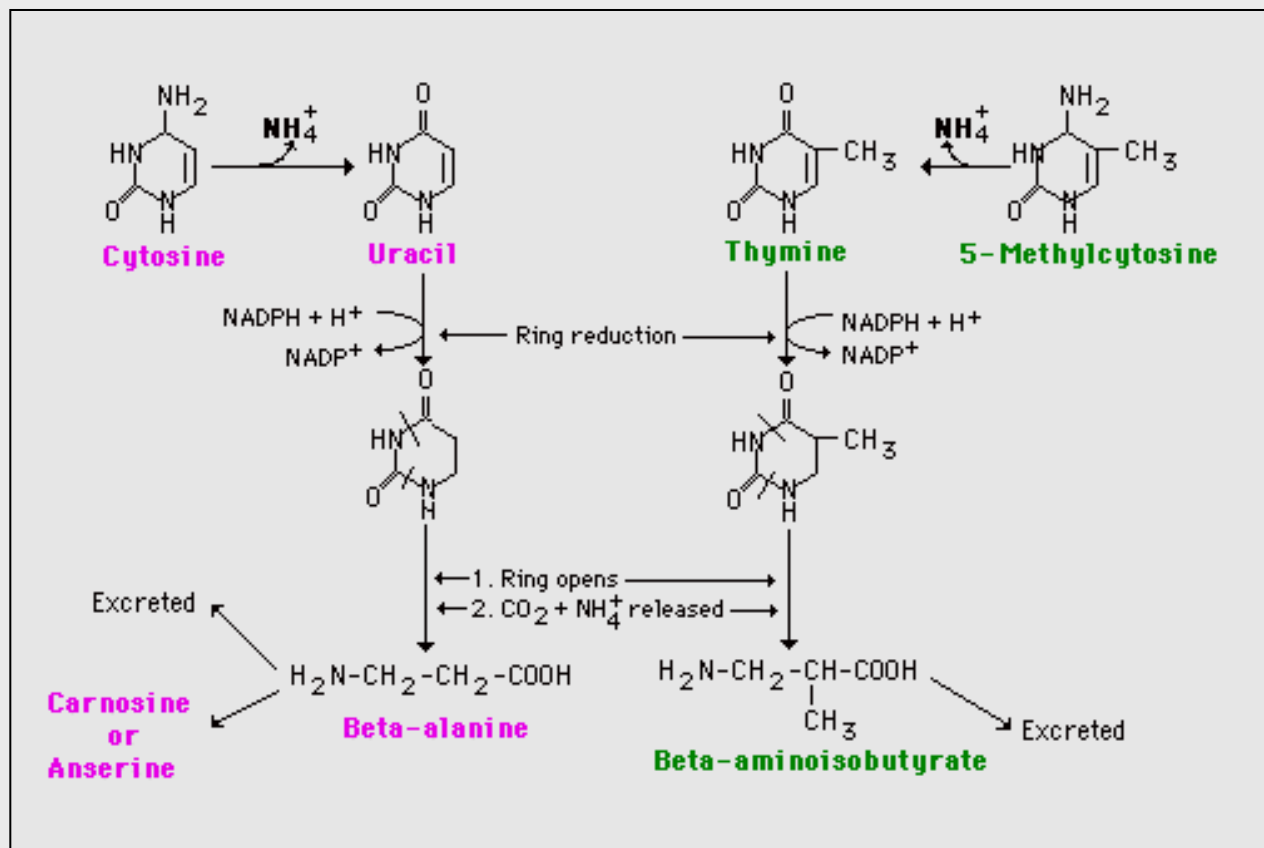
Thymine

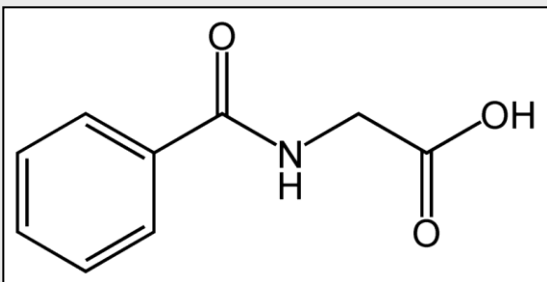


Uracil

• **pyrimidinové báze** (cytosin, uracil, thymin) jsou odbourávány, po otevření kruhu, až na β -aminokyseliny, CO_2 a vodu;

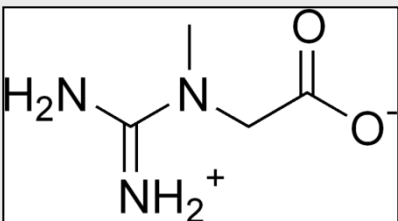
• **β -aminokyseliny** jsou pak exkretovány přímo do moči)



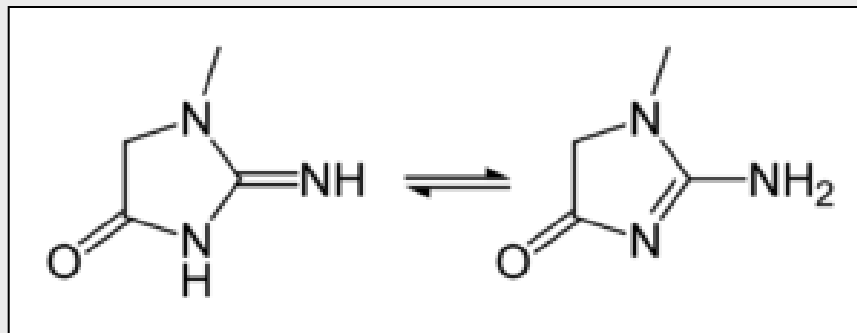


Kyselina hippurová

- je přítomná v moči mnoha býložravců
- vzniká kondenzací fenolických látek nebo látek na bázi toluenu (obojí hojně v rostlinné potravě ve formě sekundárních metabolitů) s glycinem

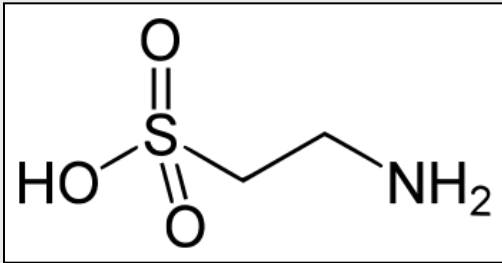


Kreatin



Kreatinin

- spontánní cyklický derivát kreatinu
- vzniká hlavně ve svalech po spotřebě ATP z fosfokreatinu
- hladina v krvi je více-méně stálá a nízká (50 – 100 uM)
- rychle vylučován ledvinami – použití při funkčním testu ledvin
- hodnoty v moči: 5 – 20 mM (5 – 20 mmolů vyloučeno za den (při ca. 1 L moči))



Taurin

- sulfonamin, nejhojnější volná amino-sloučenina lidského těla
- tvoří ca. 0,1% hmotnosti
- výskyt ve většině tkání, zejména ve žluči a ve střevě
- biosyntéza z cysteinu ve slinivce břišní (také přítomen v potravě, v mase)
- sulfhydrylová skupina je za obvyklého pH negativně nabitá

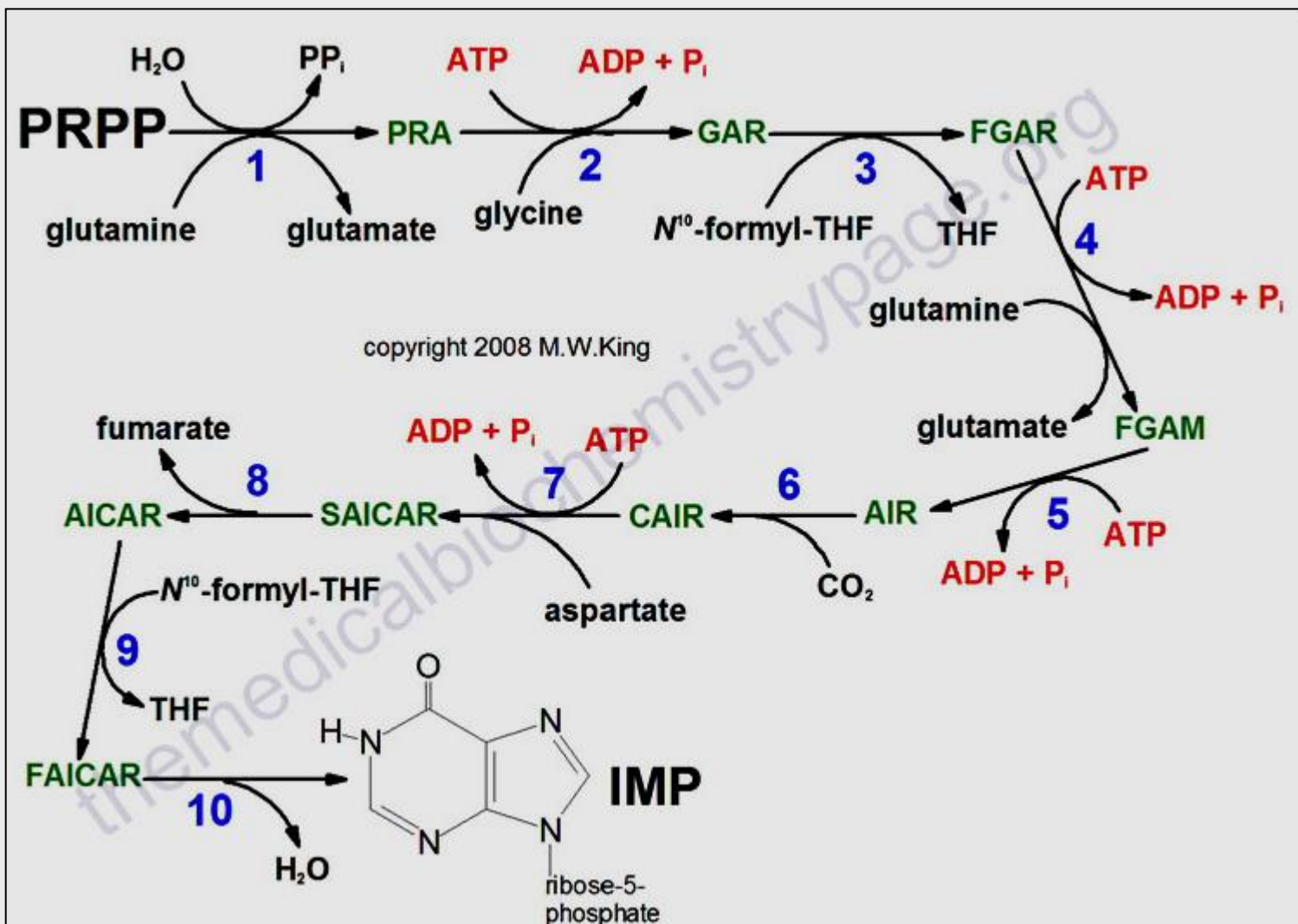
Fyziologické funkce

- je konjugován s cholovými kyselinami ve žluči a tím vytváří povrchově aktivní sloučeninu (detergent lipidů)
- prochází přes hematoencefalickou bariéru do mozku, kde se účastní dějů neurotransmise a potenciace (například působí jako anxiolytikum = snižuje pocity úzkosti)
- na buněčné úrovni může
 - stabilizovat strukturu membrán
 - působit jako anti-oxidant
 - působit jako osmoregulátor (zadržuje K⁺ a Mg⁺⁺ uvnitř buňky svým záporným nábojem)
 - inhibovat glykaci (snižovat produkci AGEs)
- významný kompatibilní osmolyt mnoha mořských živočichů, ale také třeba v savčích ledvinách ...

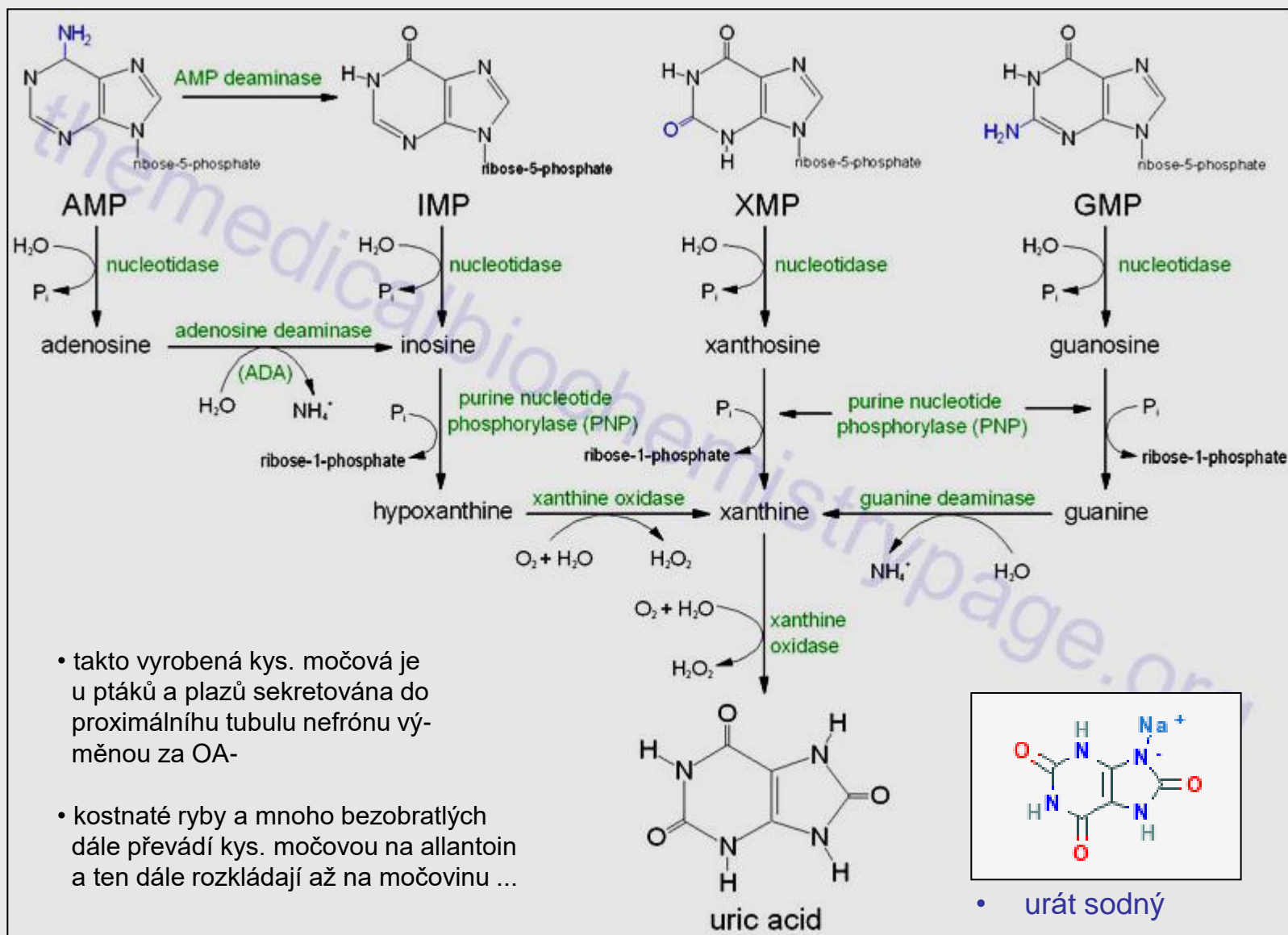
Indikace

- u veganů jsou zaznamenávány silně snížené hodnoty v krvi i v moči
- doplněk diety pro prevenci aterosklerózy, pro správnou funkci svalů a nervové soustavy (hladiny v energetických nápojích jsou patrně pod limity fyziologické účinnosti)
- není zdrojem energie, spíše je vhodný pro regeneraci svalů (antioxidační účinky po zátěži)
- kočky nesyntetizují taurin (degenerace retiny, kardiomyopatie) – taurin je důležitou složkou jejich stravy (masa)

- začíná v játrech konjugací tří aminokyselin
 Glutaminu, Glycinu, Aspartátu
 za vzniku purinové báze (inosin-monofosfátu, IMP)
 vyžaduje energii ATP (4 – 9 molekul podle primárních substrátů)
- jde tedy o variaci evolučně staré biosyntetické dráhy pro výrobu nukleotidů



- dále je IMP (spolu s dalšími nukleotidy) konvertován až na kys. močovou
- tato část biosyntetické dráhy naopak produkuje ATP ... (přes 2 NADH vzniká ca. 6 ATP)



- takto vyrobená kys. močová je u ptáků a plazů sekretována do proximálního tubulu nefronu výměnou za OA-
- kostnaté ryby a mnoho bezobratlých dále převádí kys. močovou na allantoin a ten dále rozkládají až na močovinu ...

• urát sodný

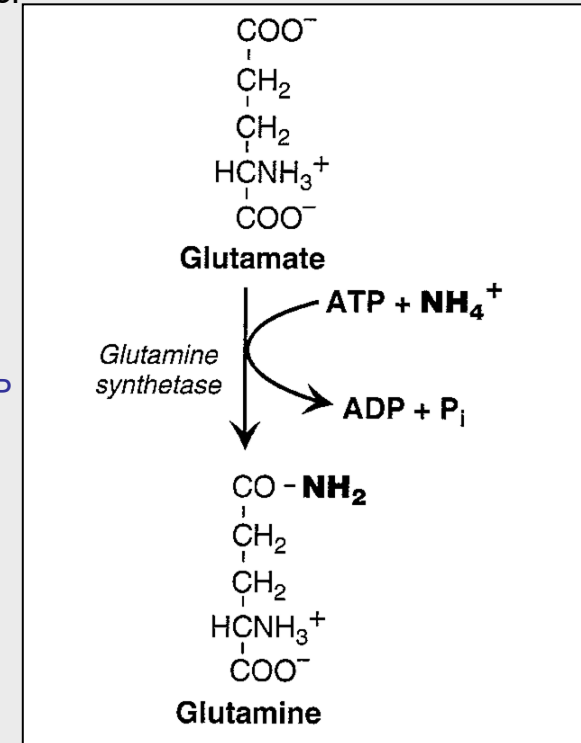
• čpavek

- je malá molekula, silně toxická (koncentrace v plazmě < 0.3 mM)
většina čpavku pochází z aminokyselin, které prošly transaminačními reakcemi, jejichž hlavním finálním produktem je keto-glutarát
- čpavek existuje ve dvou formách: NH_3 a NH_4^+ (pK je 9.5)
v kyselějším prostředí je více iontové formy, která neprochází difúzně membránou
- NH_3 proniká relativně rychle membránou
→ difúze do vodního prostředí (ryby žábami ven, vodní bezobratlí)
→ existují specifické kanály urychlující transport čpavku
- protože hydratovaný kation čpavku má podobný rádius jako hydratovaný kation K^+ , může být amonný kation přenášen NaK ATPázou, $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ kotransportérem nebo může procházet velmi omezeně skrze draslíkové kanály (???????)

• uložení čpavku v glutaminu

- (netoxický produkt), dočasný sklad čpavku:
 - za vysokých hladin NH_3 ve vodě
 - při vyschnutí vody (dvojdyšné ryby)
 - hibernující savci

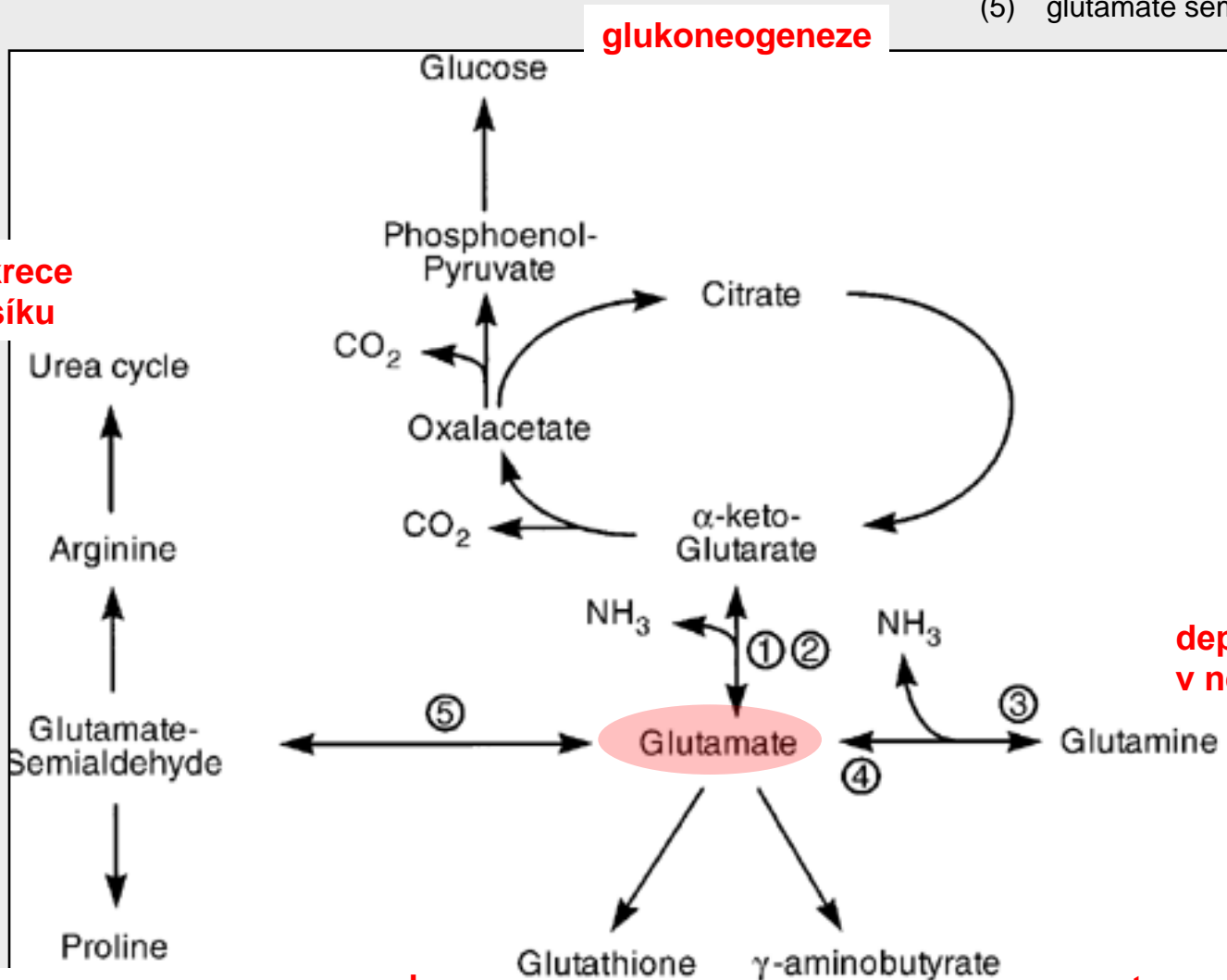
• konverze čpavku na glutamin stojí ATP



- někteří mořští živočichové (např. sépie) akumulují amonný kation ve specializovaných orgánech – plovácích
- jelikož má amonný kation relativně nízkou specifickou hustotu, slouží sépiím k nadnášení

• přehled metabolismu glutamátu:

- (1) glutamate dehydrogenase,
- (2) glutamate oxaloacetate transaminase,
- (3) glutamine synthetase,
- (4) glutaminase,
- (5) glutamate semialdehyde dehydrogenase.



exkrece dusíku

depozice čpavku v netoxické formě

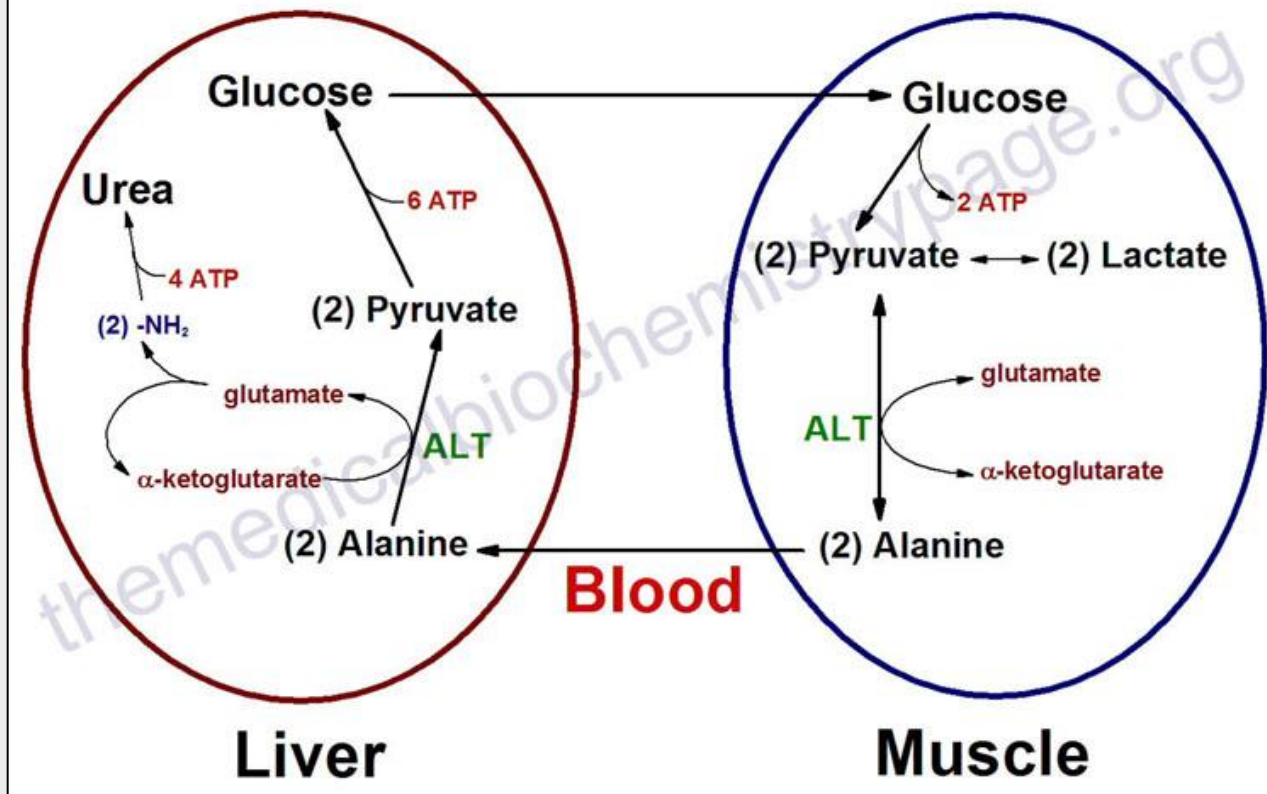
biosyntéza proteinů

redox balance

neurotransmise

- je spolu s glutaminem hlavní cirkulující aminokyselinou
- vzniká buď přímo rozkladem proteinů nebo transaminační reakcí, kdy je amino-skupina přenesena z glutamátu na pyruvát za současného vzniku alaninu a ketoglutarátu
- alanin vzniká v různých orgánech, ale zejména v pracujících svalech, je přenášen krví do jater, kde dochází k opačné transaminační reakci. Pyruvát pak může být využit pro glukoneogenezi a aminoskupina je vyloučena ve formě močoviny (nebo uložena v glutaminu)

Glucose-Alanine Cycle



• ALT alanine aminotransferase

- po odvodu části pyruvátu z buňky ve formě alaninu zůstávají protony produkované při anaerobní glykolýze v cytosolu buňky; (nejsou znovu-využité při konverzi pyruvátu na laktát pomocí LDH)
- čistým efektem je tedy hromadění laktátu plus protonů zbylých po konverzi části pyruvátu na alanin plus protonů vzniklých hydrolýzou ATP

→ „laktátová“ acidóza

