

# **БИОХЕМИЈА НА БУБРЕЗИ**

**Проф.д-р Даница Лабудовиќ**

## Функција на бубрези:

---

- ▶ **ЕКСКЕРТОРНА** –крајни метаболни негасовити соединенија, а ги задржуваат неопходните материи;
  - ▶ **РЕГУЛАТОРНА** - Регулација на воден баланс и одржување на ацидобазна рамнотежа;
  - ▶ **ЕНДОКРИНА** – *примарна* - еритропоетин, ренин (ензим)  
*секундарна* - калцитриол
- 



# Процеси

---

▶ **Филтрација** — гломерул

▶ **Секреција**

▶ **Ресорпција**

Тубули



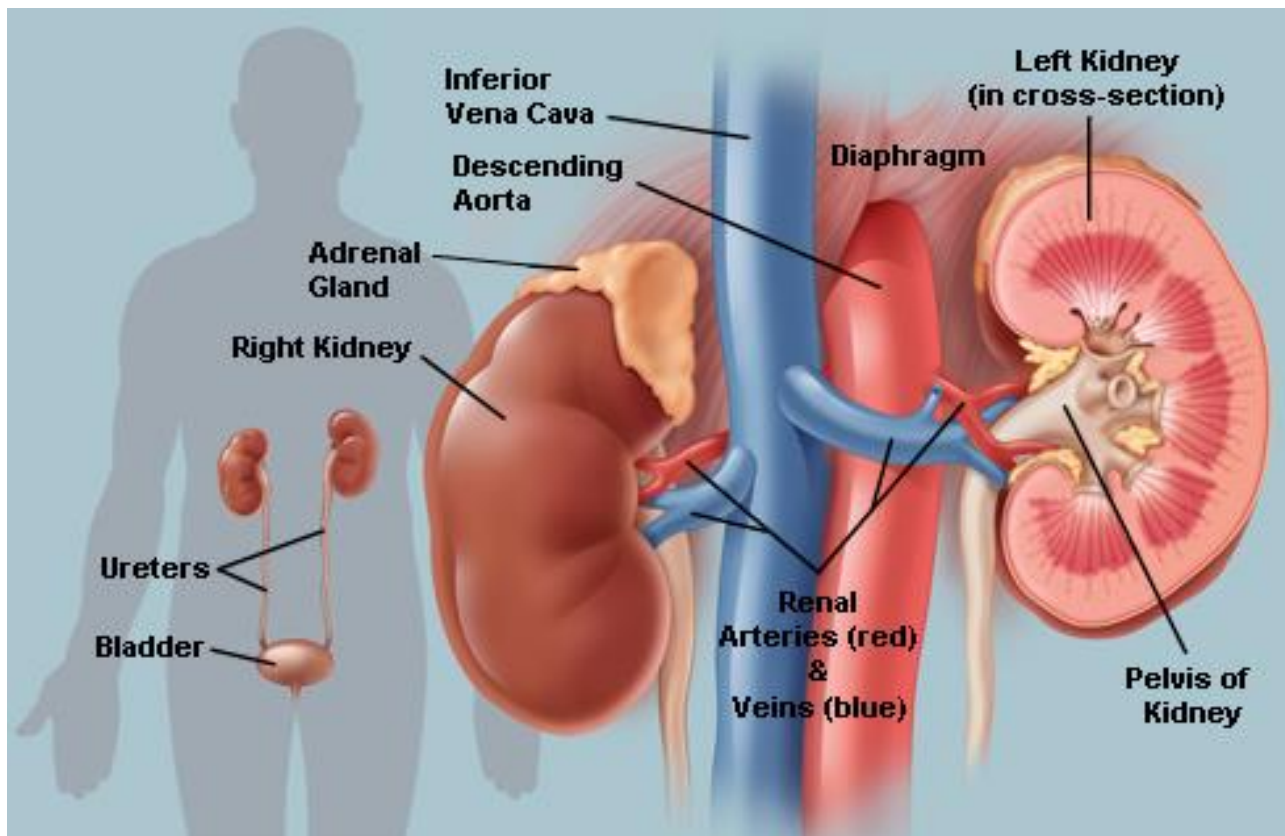
▶ **ГФР- стапка на гломеруларна филтрација ( ml/min)**

▶ **Бубрежна инсуфициенција**

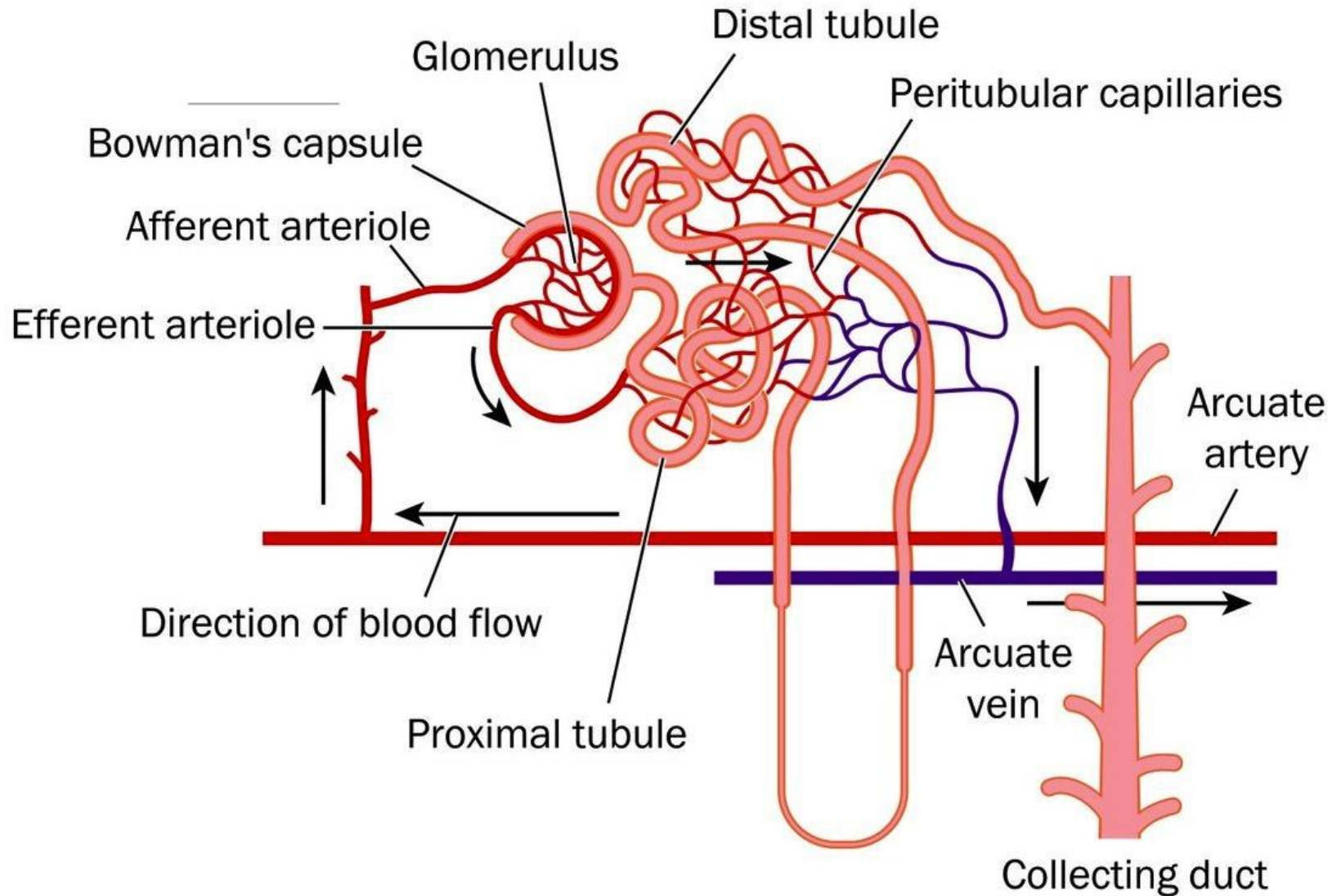
---

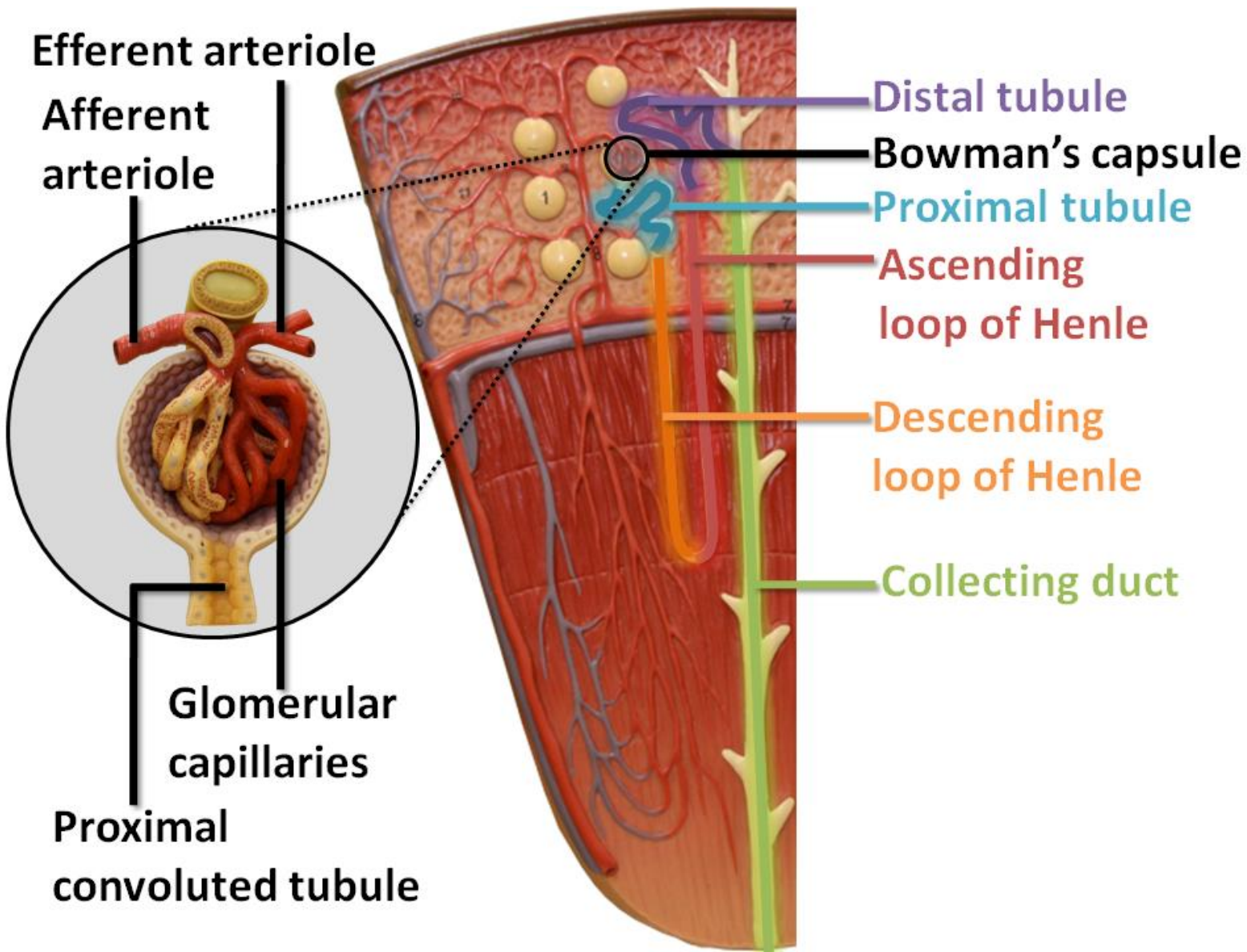


# Градба на бубрези



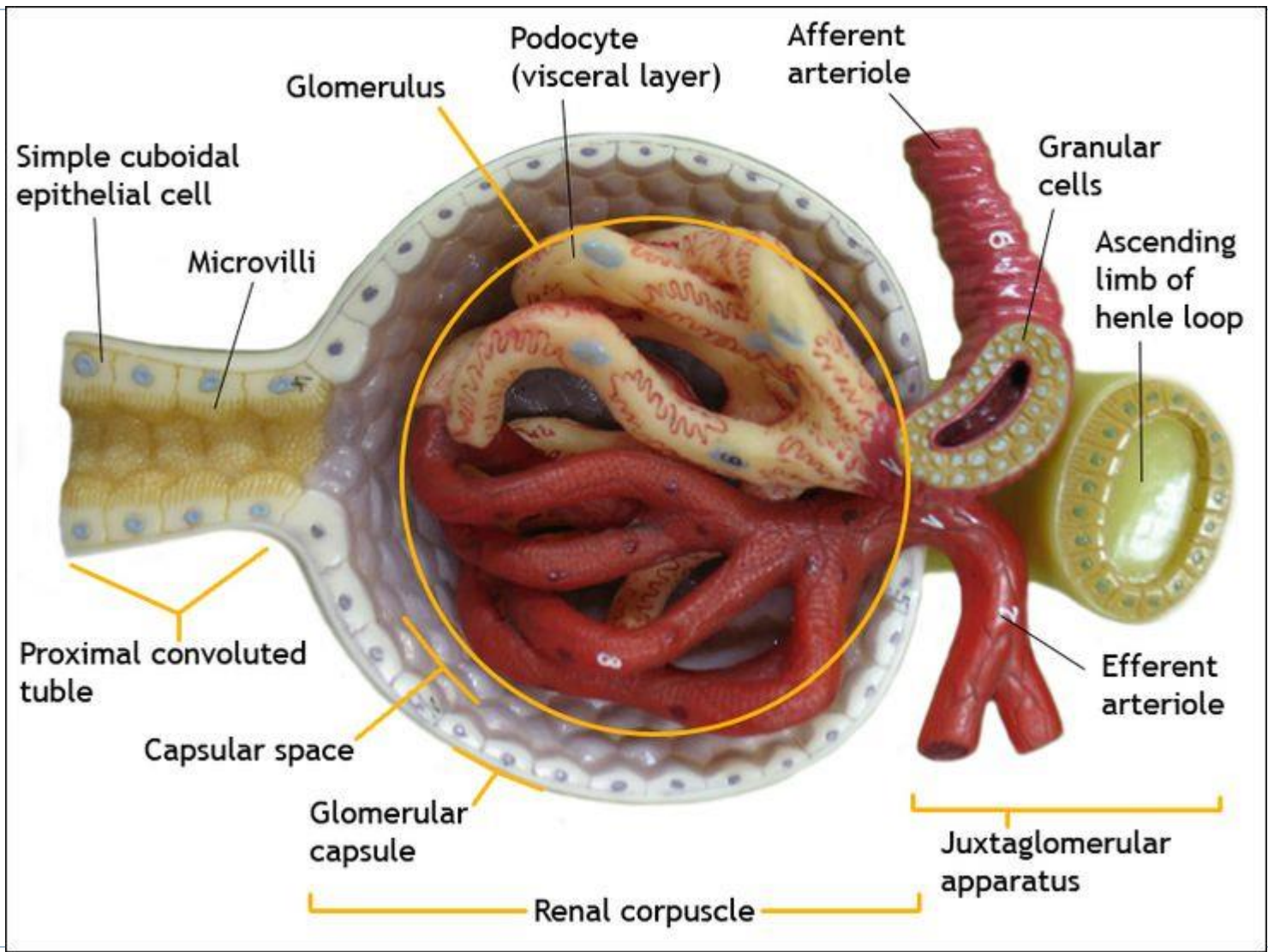
# Нефрон







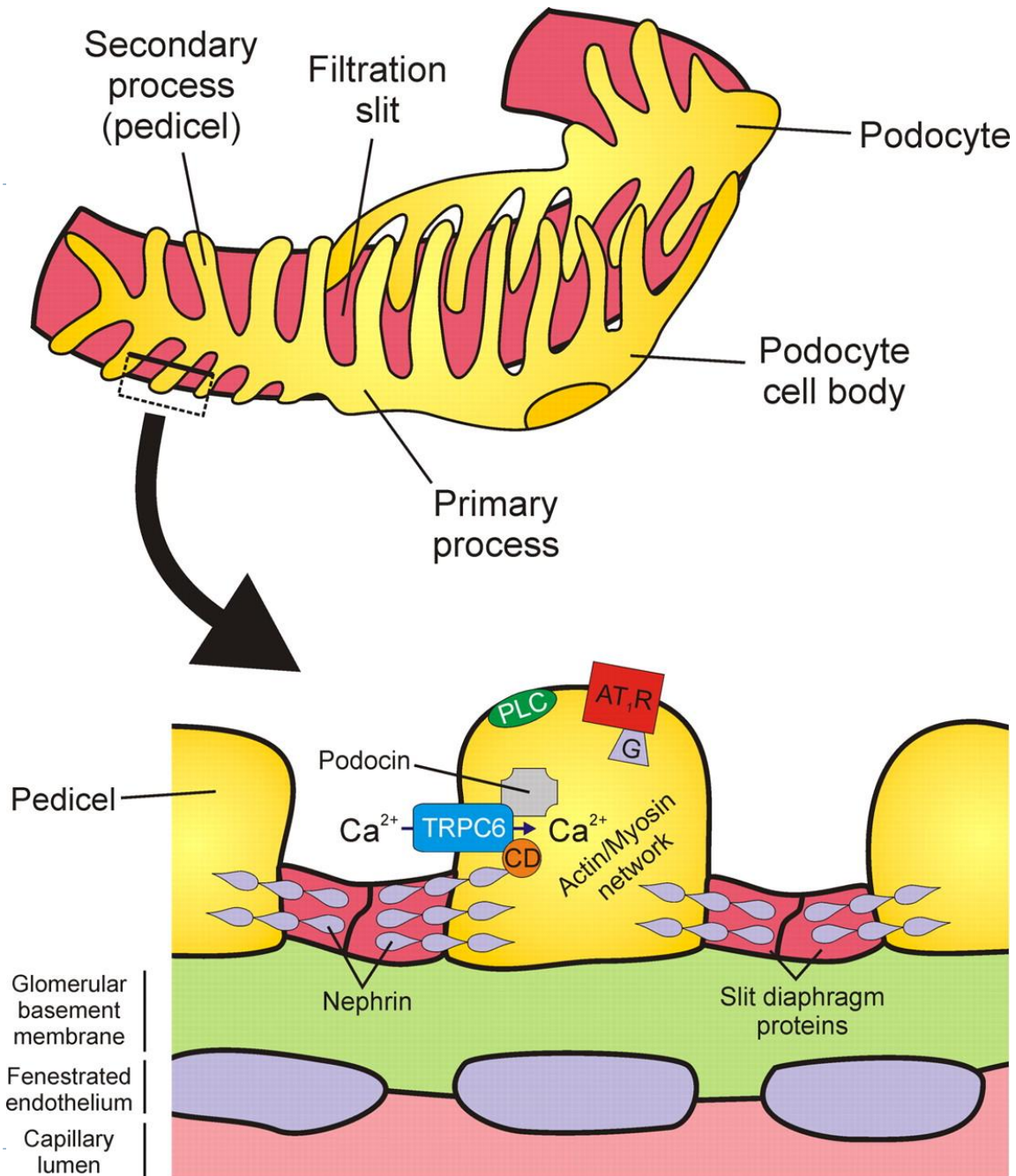
# Гломерул



# Протеини во подоцити

▪Нефрин

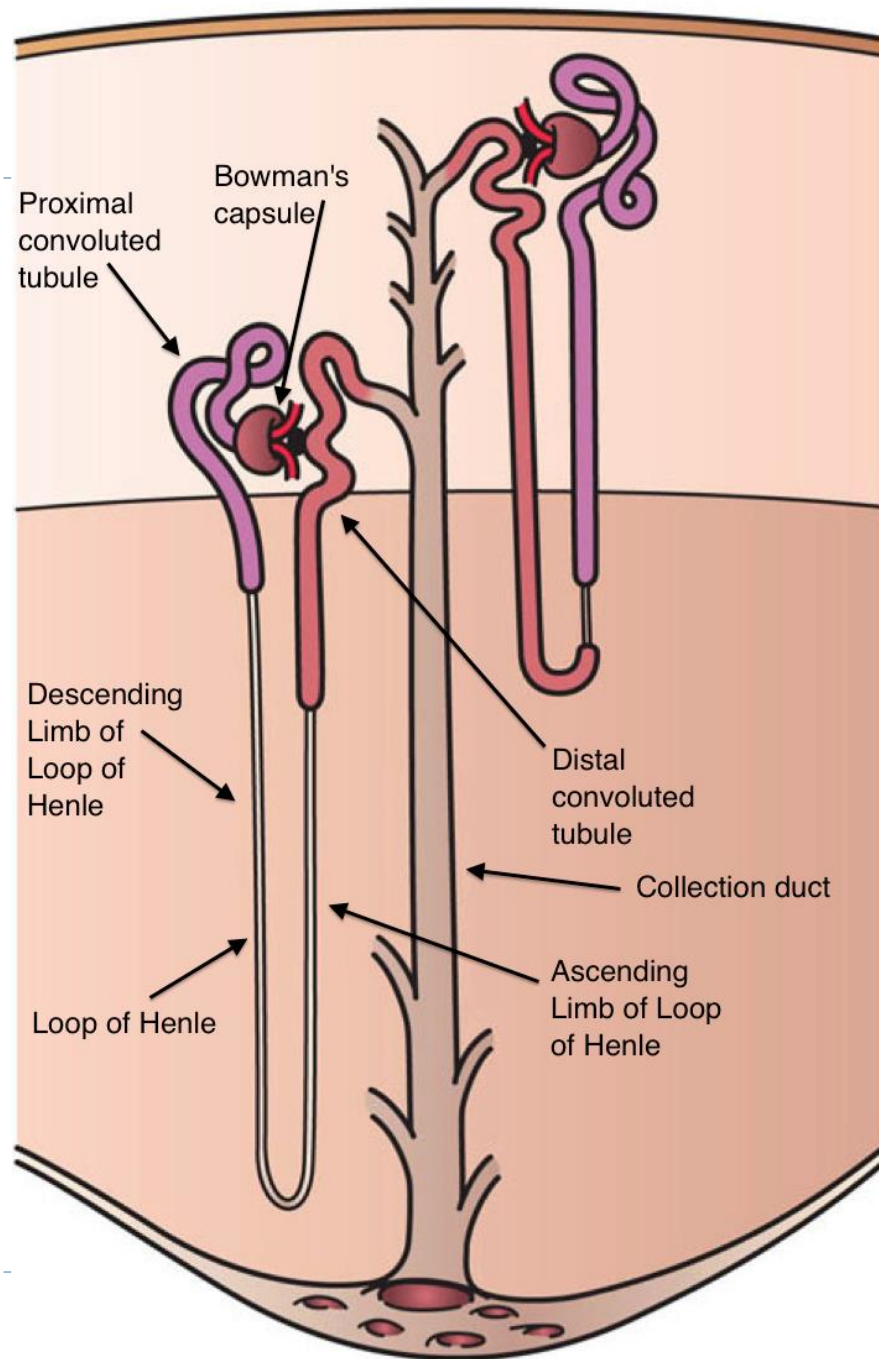
▪Подокаликсин





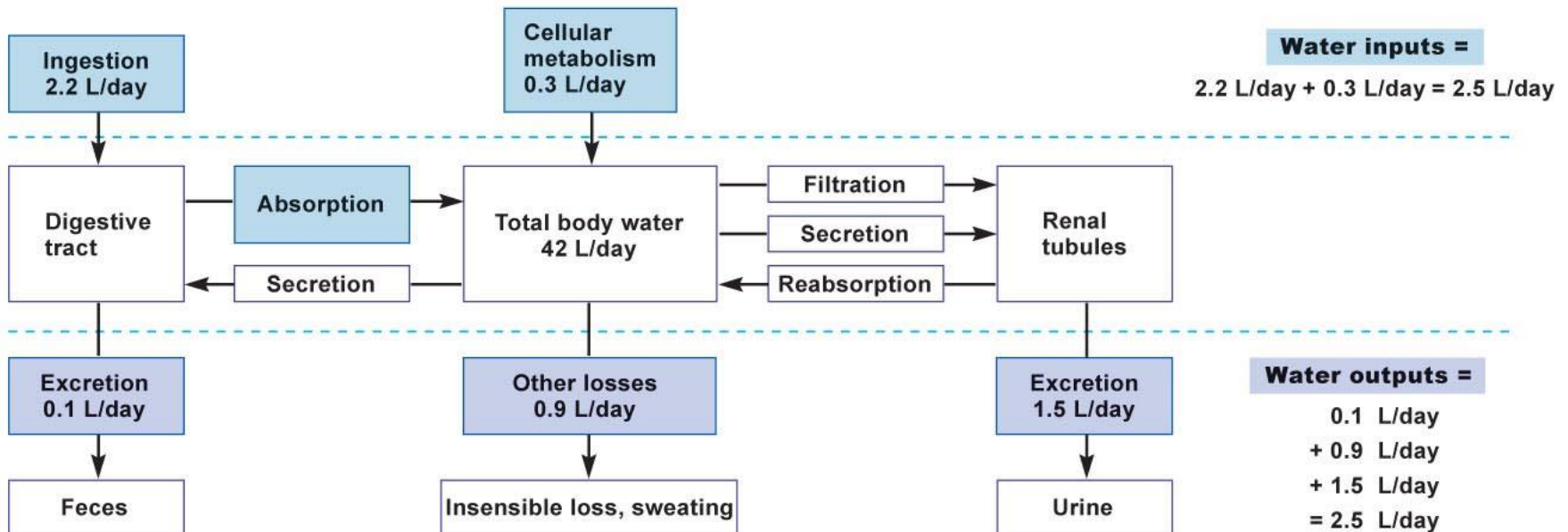
# Бубрежен тубул -улога

- ▶ Секреција и ресорпција на вода и електролити;
- ▶ Секреција и ресорпција на потребни соединенија.



# Регулација на рамнотежата на водата во организмот

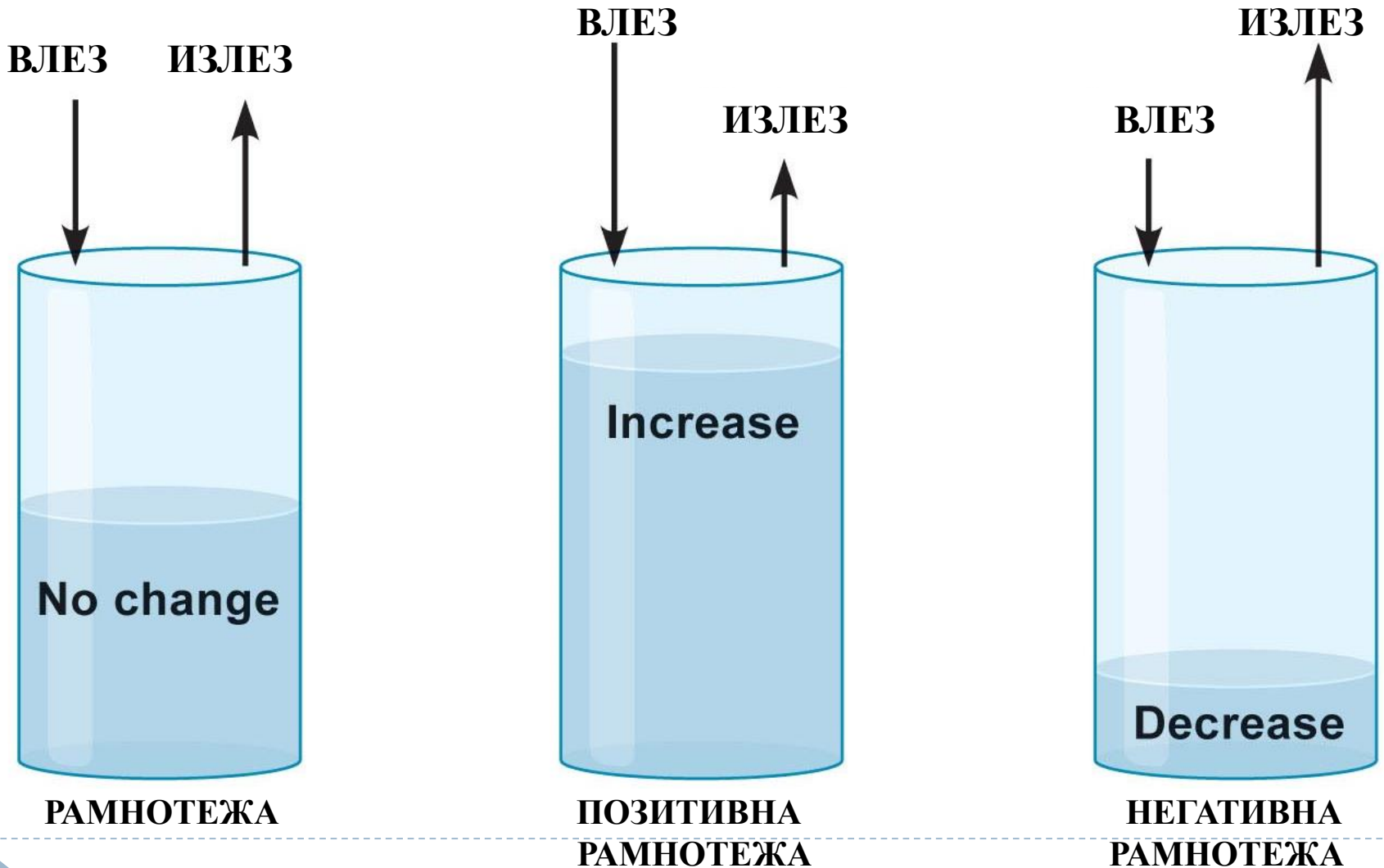
# Внес и изнес на вода од организмот



**Само бубрезите го регулираат губитокот на водата со цел да се одржи рамнотежата на водата.**

# Рамнотежа на вода и растворени супстанции во организмот

---



# Ресорпција на вода и натриум

---

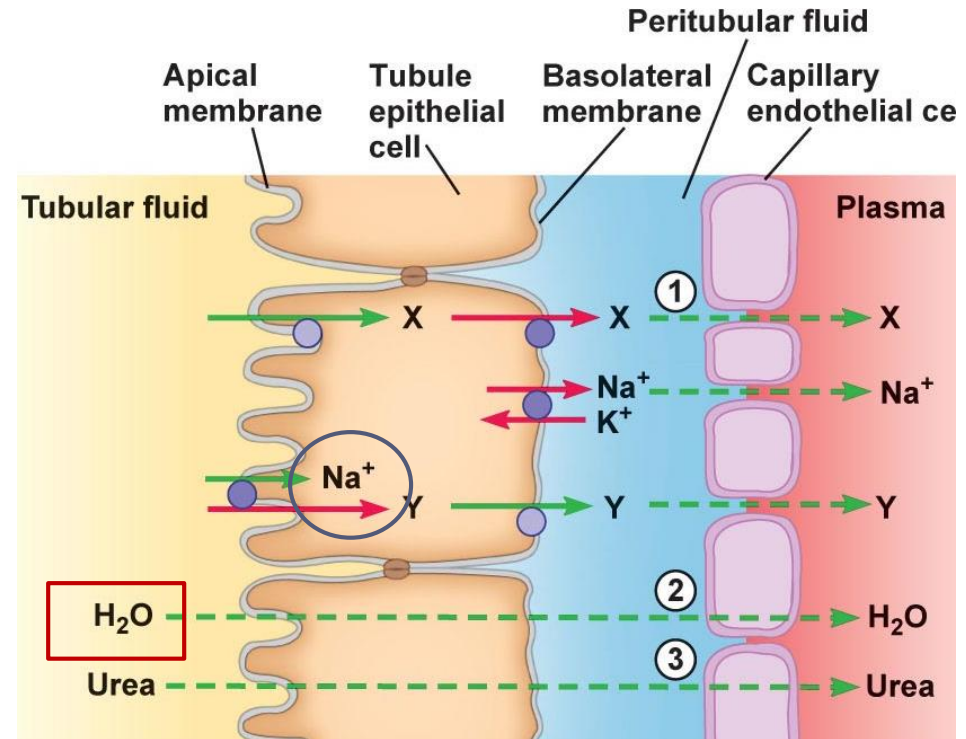
- ▶ **70%** од исфилтрирана вода и натриум се ресорбираат во проксималните тубули без хормонска регулација;
  - ▶ **20%** во дистални тубули и
  - ▶ **10%** во собирните канали
- } Потреба на организмот
- ▶  **$K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $H^+$**  – се регулираат преку екскреција.
- 





# Ресорпција на вода во проксимални тубули

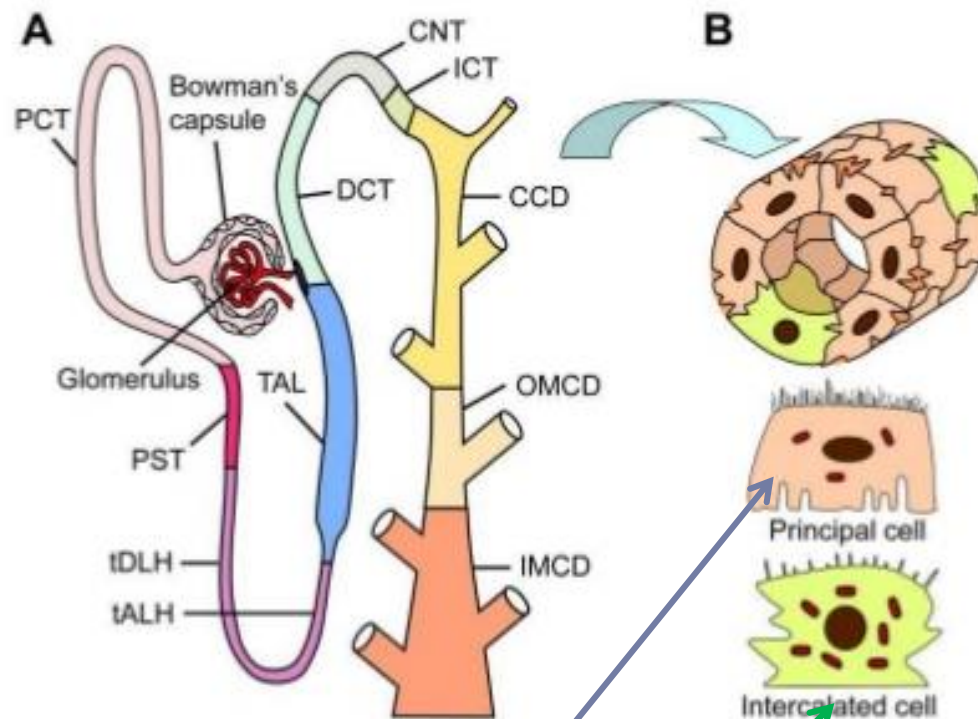
- ▶  $\text{Na}^+$  се ресорбира со активен транспорт;
- ▶ Во клетка се создава осмотски градиент →
- ▶ Вода се движи од лумен во клетки следејќи го градиентот.



- Нормоволемија
- Хиповолемија
- Хиперволемија

**Во дистални тубули и собирни канали со главни и преодни клетки – хормони ја регулираат ресорпцијата на водата**

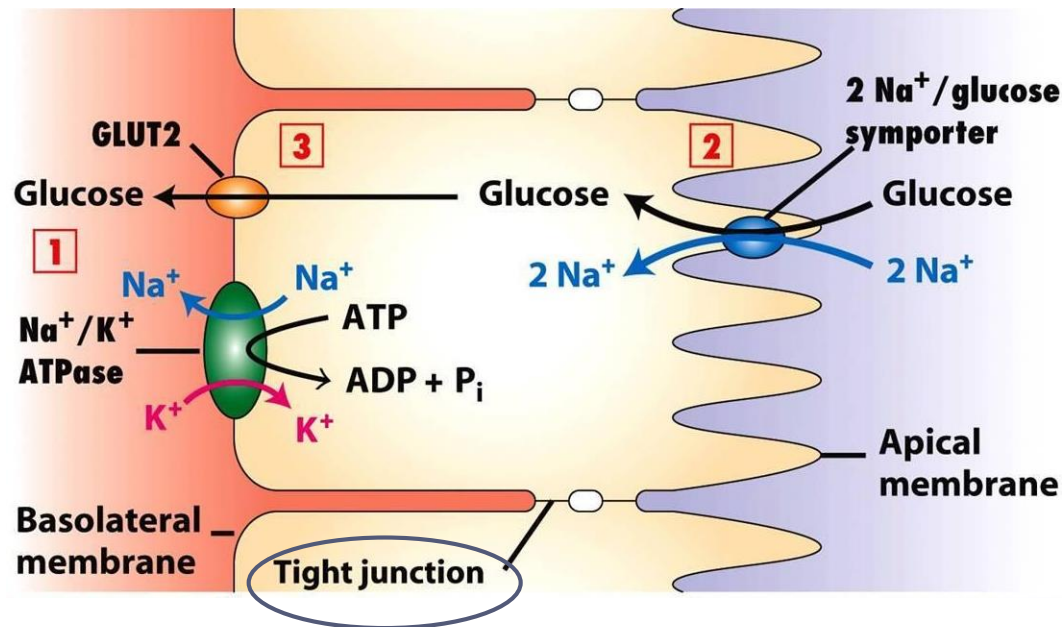
**300 mOsmoli – осмотски еквилибриум**



**Главни клетки- за вода и електролити;**

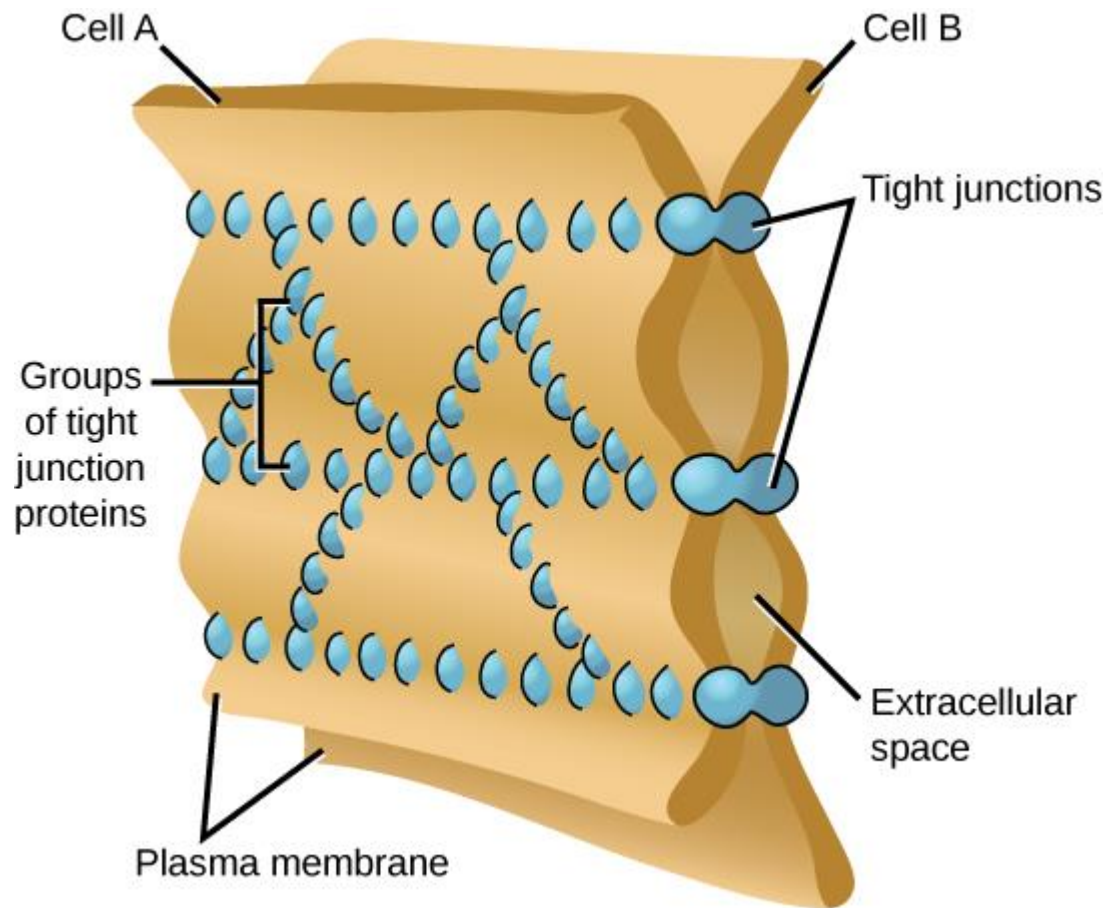
**Преодни клетки -ацидобазна рамнотежа.**

- ▶ Клетки во дистални тубули, содржат непропустлива ( цврста ) врска (**tight junction**) и мембраните се релативно непропустливи за вода.



# Непропустливи врски

---



---

▶ Вода поминува низ водени канали-аквапорини:

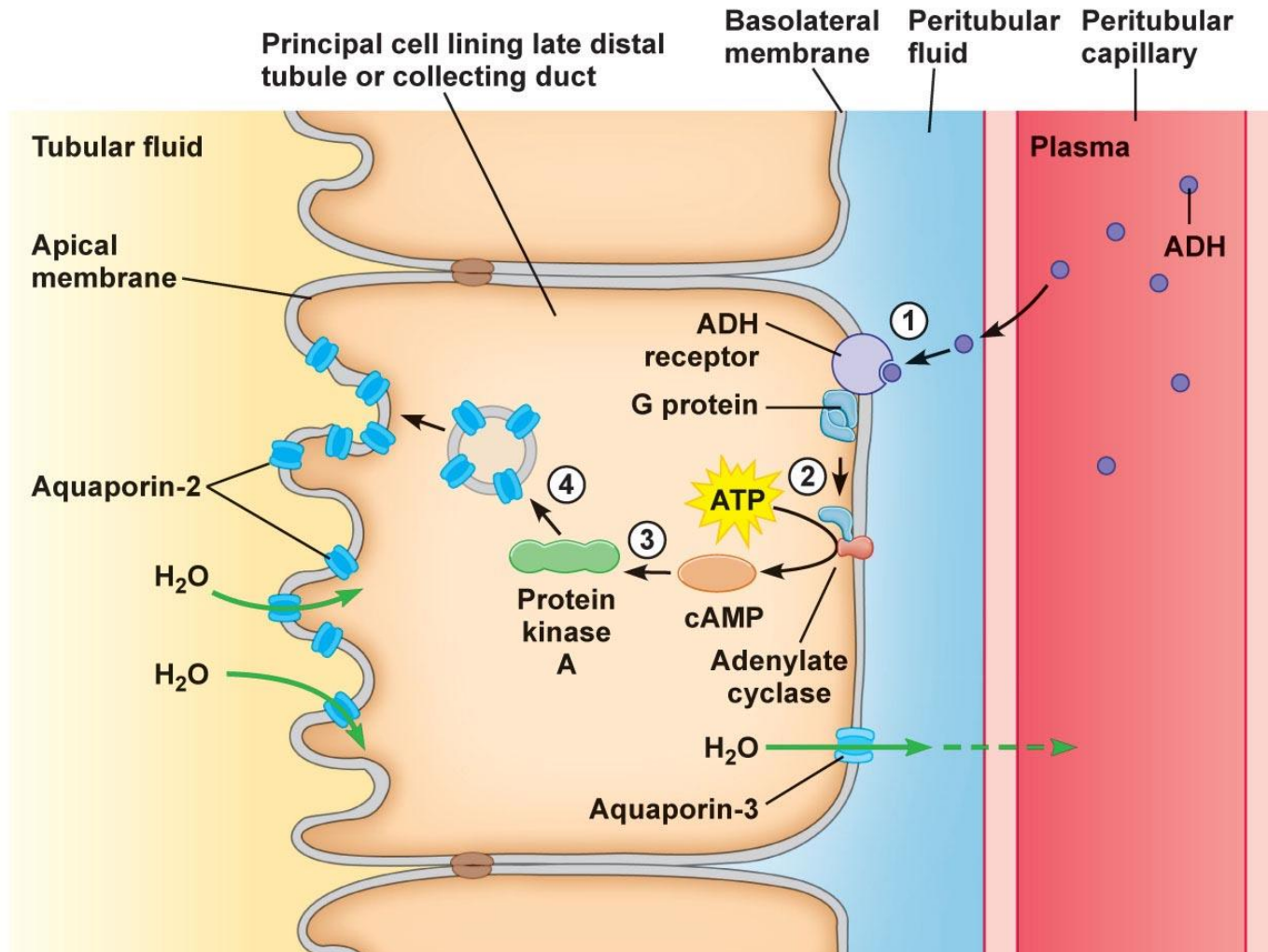
- **аквапорин 3** - на базолатерална страна

- **аквапорин 2** - на апикална страна, во присуство на АДХ.





# Дејство на АДХ на ниво на главни клетки и ефект преку аквапорини



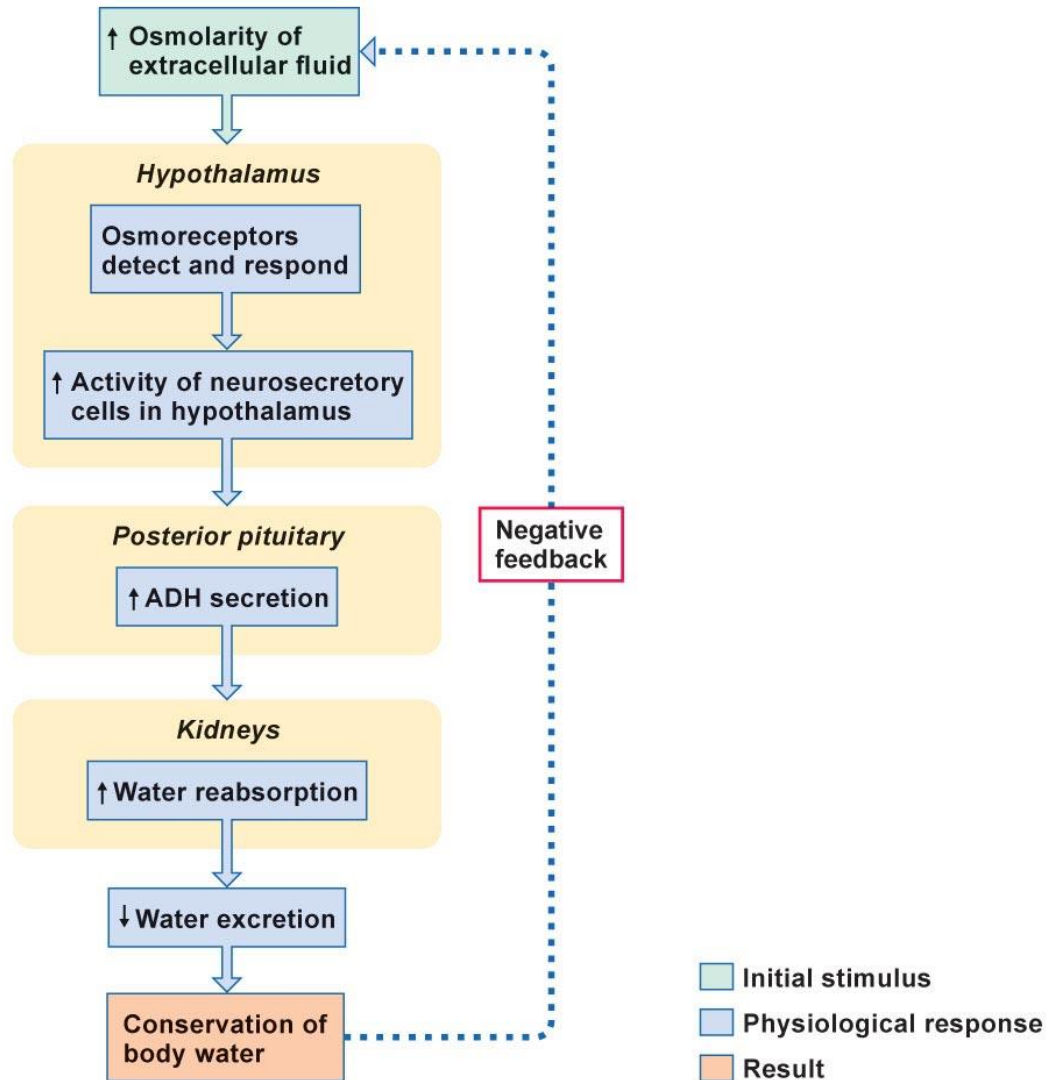
# Ефект на АДХ

---

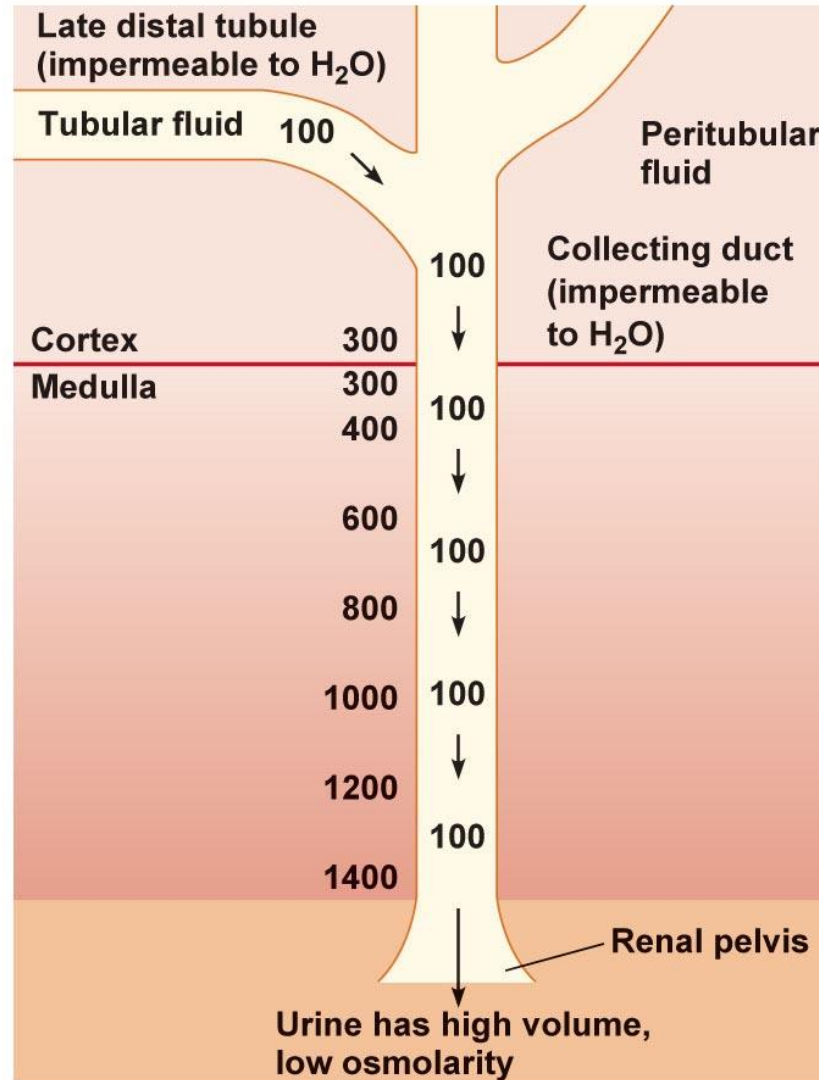
- ▶ Делува на ниво на дистални тубули и собирни каналчиња.
- ▶ Дејство: **Рецептор** → **G-протеин** → **АТР** → **аденилат циклаза** → **cAMP** →
- ▶ Стимулира **синтеза на аквапорини-2** и **нивното вметнување во мембраната на клетките.**
- ▶ **АДХ- регулира ресорпција на вода и волумен на урина.**



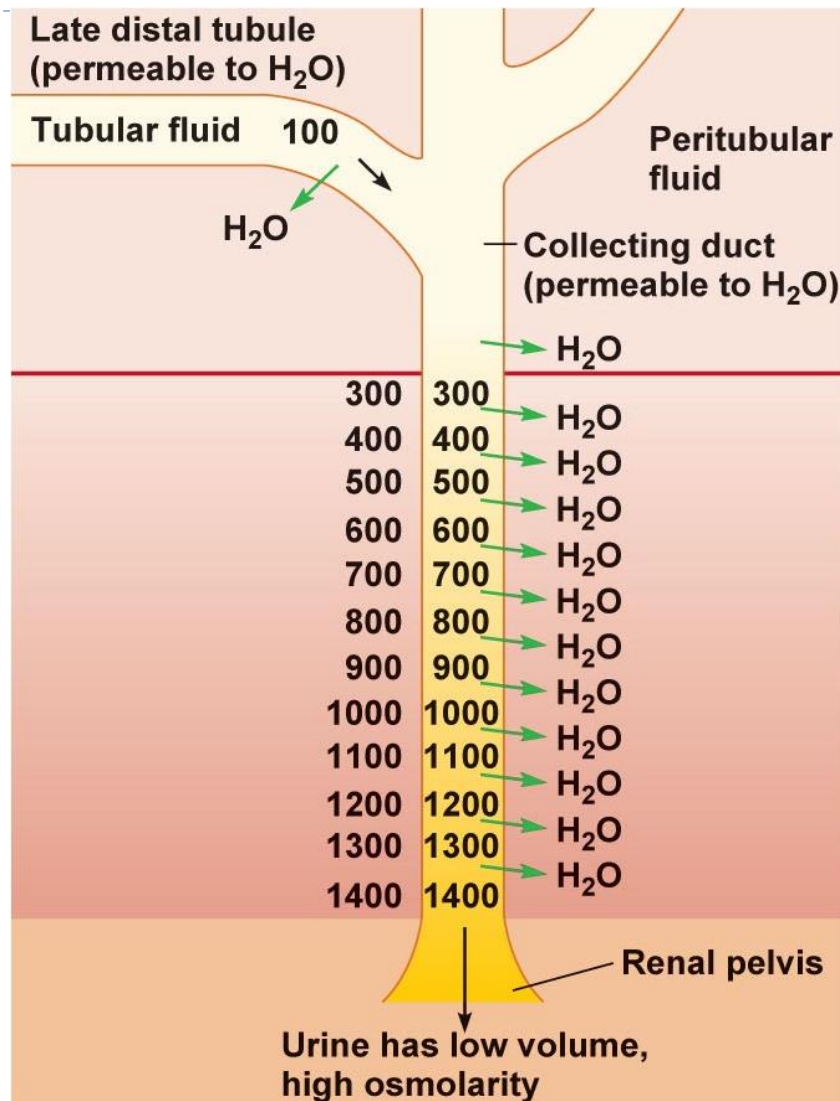
# Механизам на лачење на АДХ- хипоталамус реагира на промена на осмоларност



# Дистални тубули и собирни канали непропустливи за вода



# Дистални тубули и собирни канали пропустливи за вода



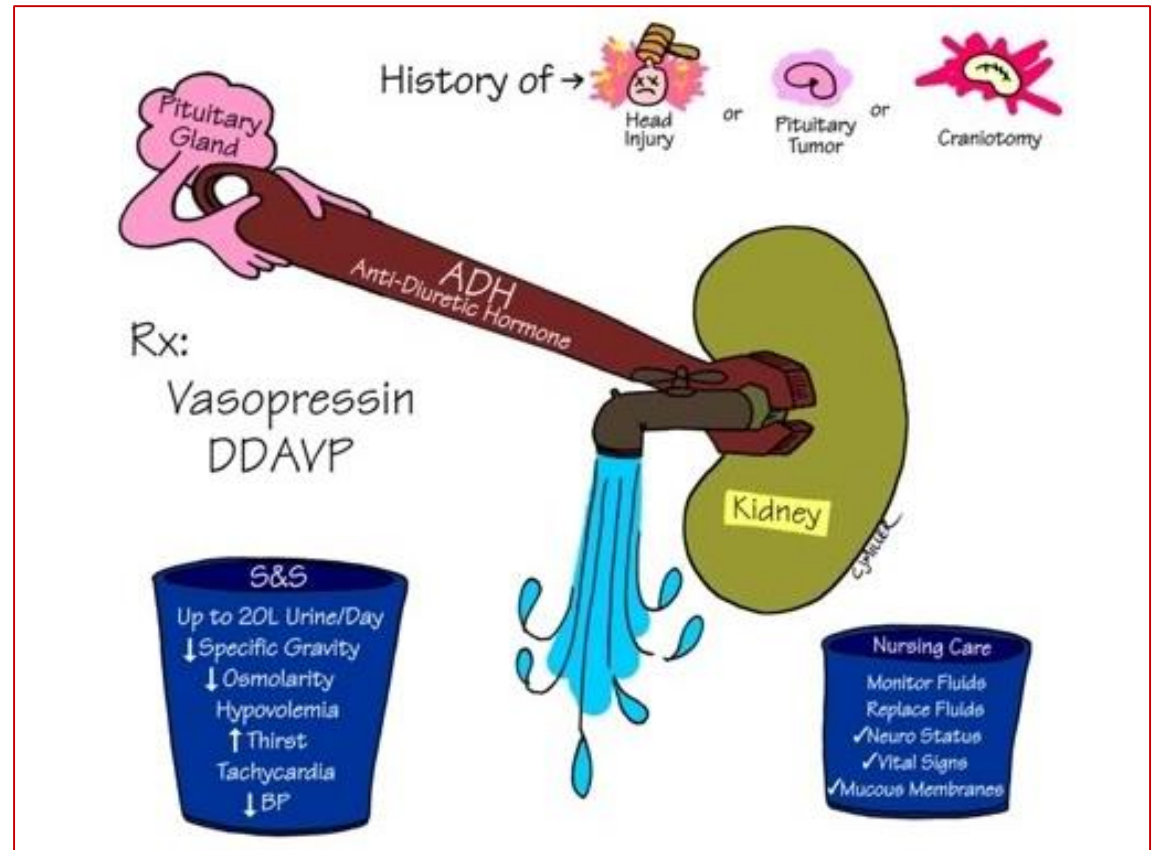
**Мин -400-440 ml**  
задолжителна  
количина на вода.



# Diabetes insipidus

## - НЕДОСТАТОК НА ADH

- ▶ Polydipsia
- ▶ Polyuria



# Рамнотежа на натриум и ресорпција на натриум

# Одржување на рамнотежа на натриум

---

- ▶ Главен јон за **регулација на осмоларноста** на екстрацелуларна течност;
- ▶ Важна одредница за **волумен на плазма и средниот артериски притисок (МАР)**

хипернатриемија  НТА

хипонатриемија  хипотензија

- ▶ Важен јон за **формирање на електрохемиски градиент** на ексцитабилните клетки.



# Механизам на реапсорпција на натриум

---

- ▶  $\text{Na}^+$  – во тубули - **активен транспорт;**

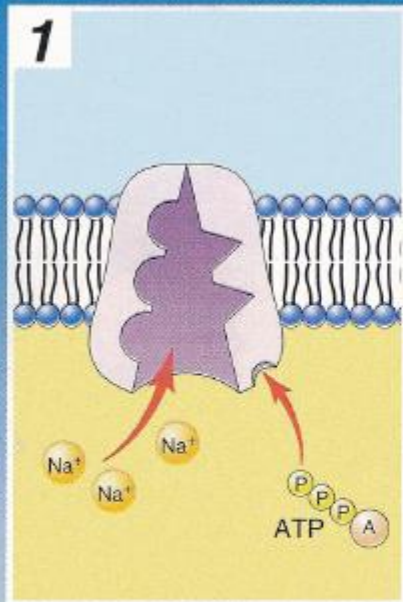
со различни транспортни системи и јонски канали; енергија се обезбедува со

- ▶  **$\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  -АТР-аза/пумпа** локализирана во базолетарална мембрана на тубуларни епителни клетки.

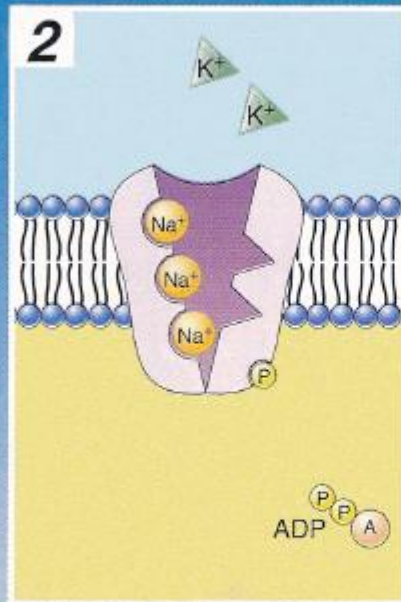


# Натриум/калиумова пумпа

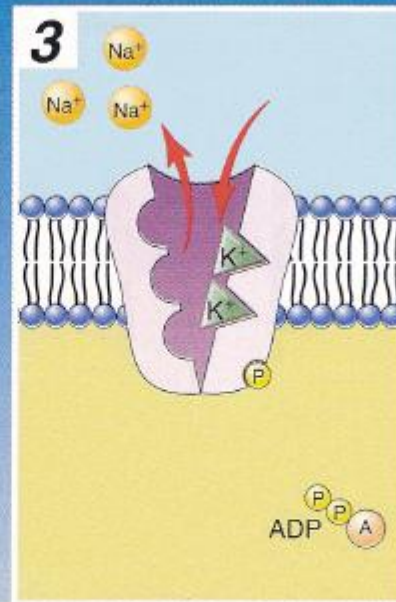
## SODIUM-POTASSIUM PUMP



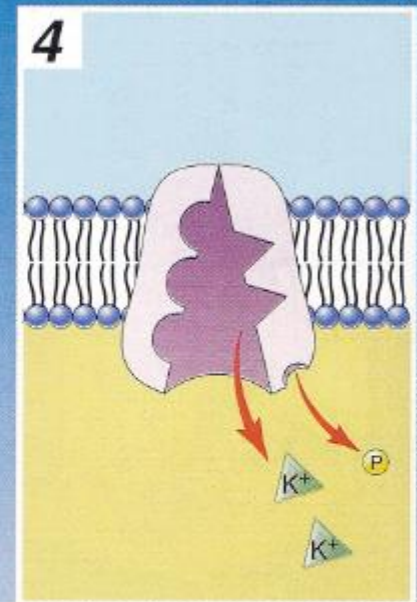
The sodium-potassium pump binds three sodium ions and a molecule of ATP.



The splitting of ATP provides energy to change the shape of the channel. The sodium ions are driven through the channel.



The sodium ions are released to the outside of the membrane, and the new shape of the channel allows two potassium ions to bind.



Release of the phosphate allows the channel to revert to its original form, releasing the potassium ions on the inside of the membrane.



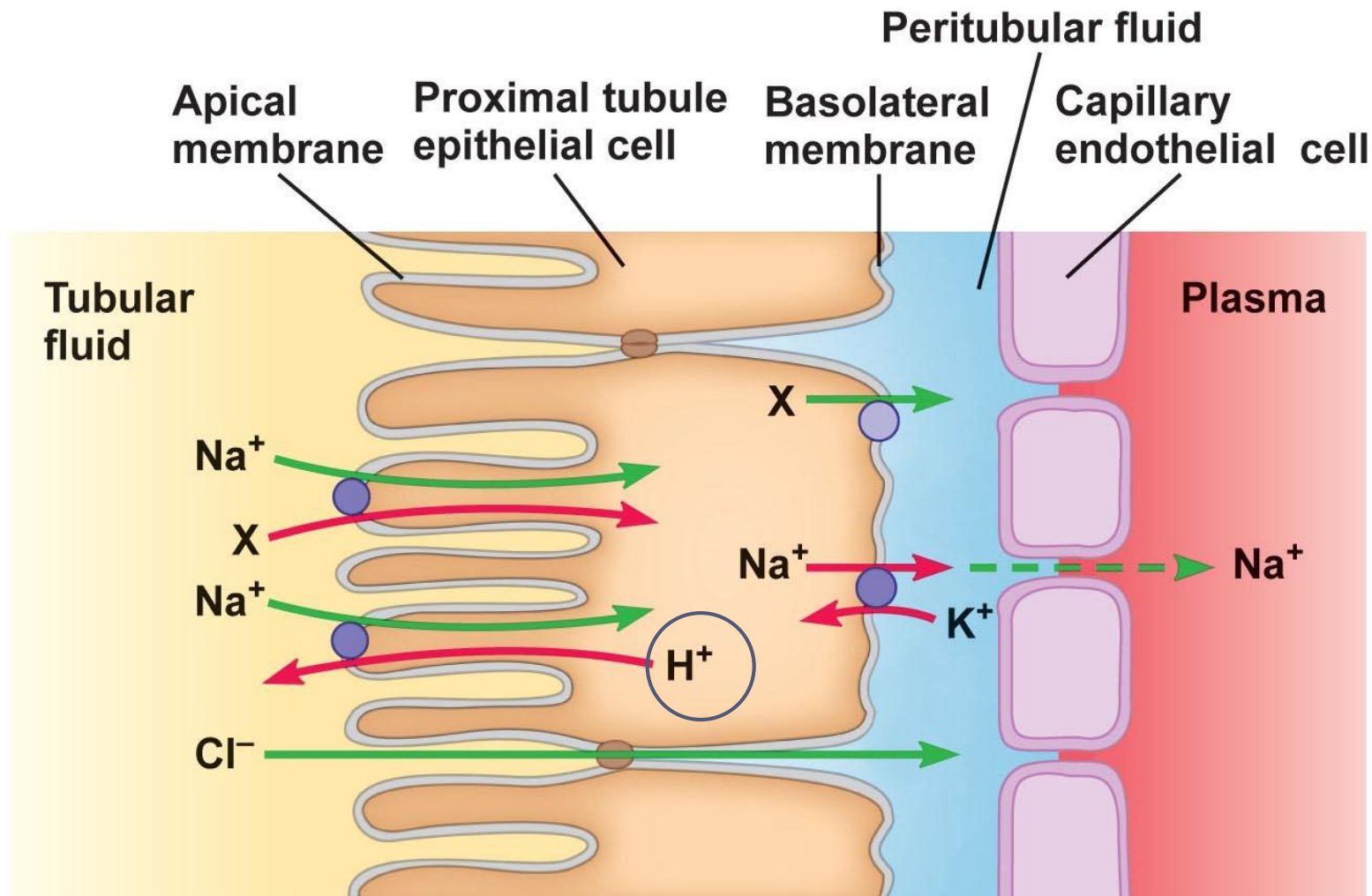
## Во проксимални тубули-

---

- ▶ реапсорпција на натриум е пратена **со котранспорт на гликоза и аминокиселини;**
- ▶ **водород** ги **напушта** клетките и преминува во лумен на тубули.
- ▶ Енергија се обезбедува со  **$\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТР-аза.**



# Реапсорпција на натриум во проксимални тубули и екскреција на $H^+$



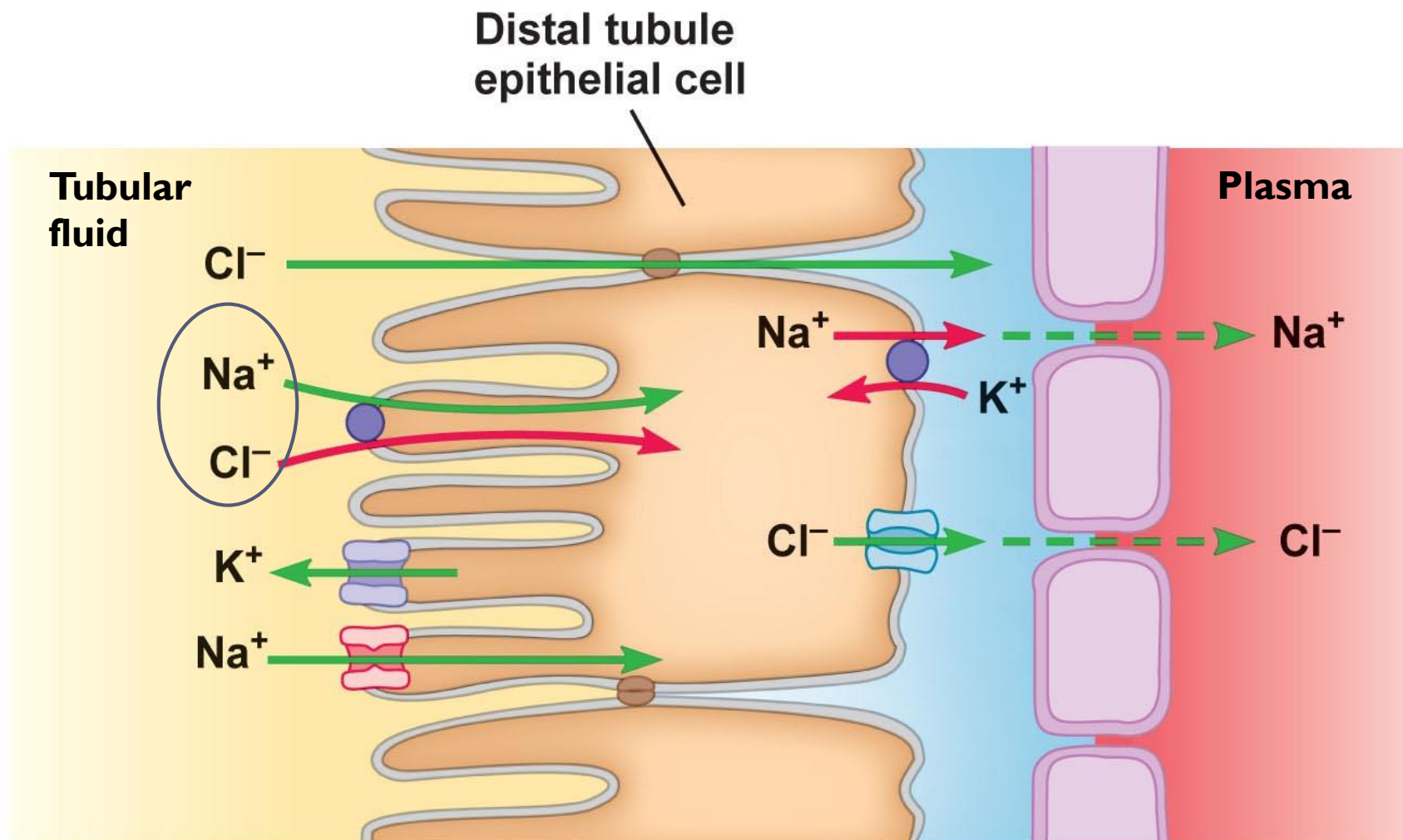
# Реапсорпција на натриум во дистални тубули

---

- ▶ **Котранспорт со  $\text{Cl}^-$  и  $\text{HCO}_3^-$ ;**
  - ▶ **Олеснета дифузија низ **натриумови канали;****
  - ▶ **Секреција на  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ .**
- 



# Реапсорпција на натриум во дистални тубули



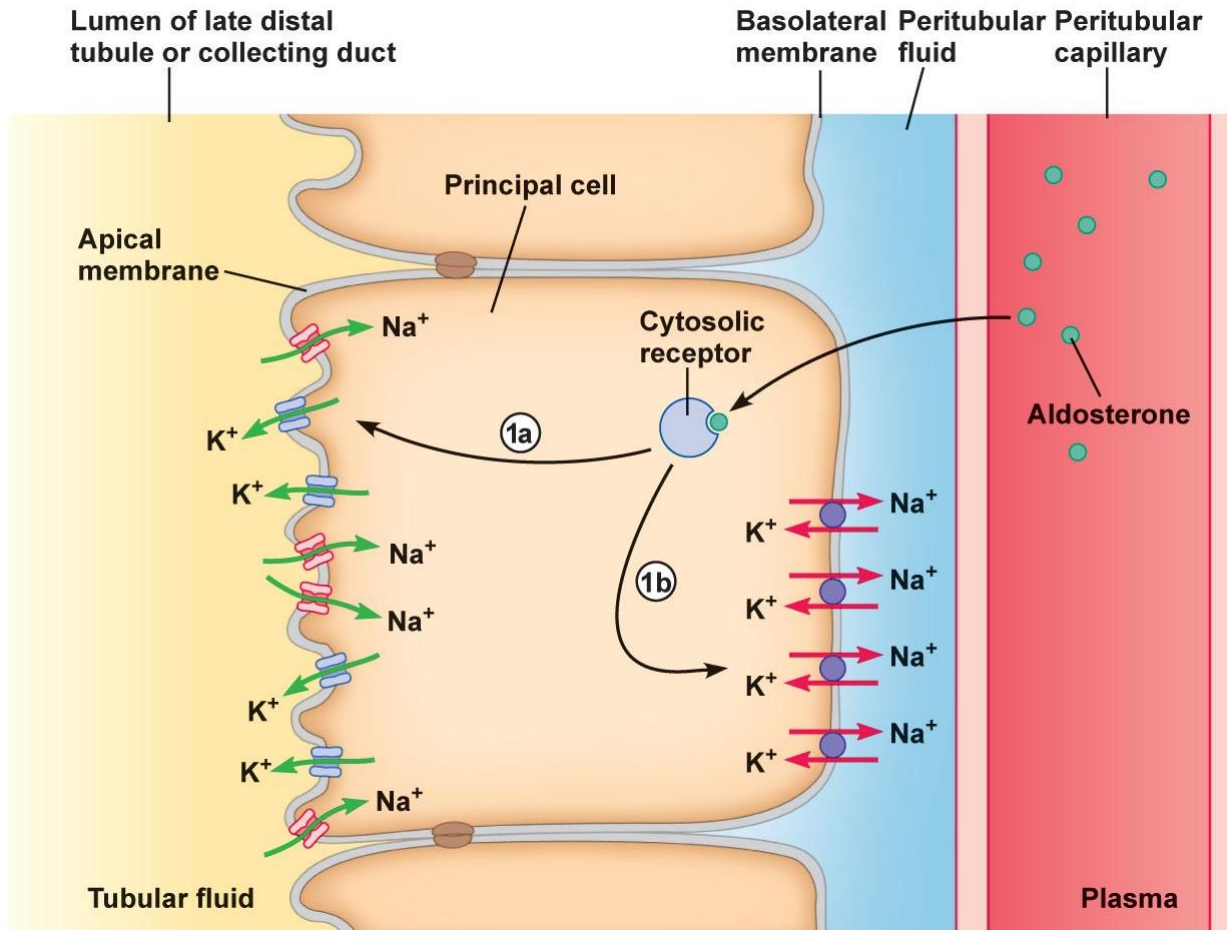
# Алдостерон регулира реапсорпција на $\text{Na}^+$ и секреција $\text{K}^+$ на ниво на дистални тубули

---

- ▶ Ги зголемува бројот каналите за  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  во апикалната мембрана преку ниво отворање и зголемена синтеза на нови канали за  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ ;
- ▶ Ја зголемува синтезата и на  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  пумпи во базолатералната мембрана;
- ▶ Последица: **истовремена реапсорпција на натриум, а секреција на калиум.**



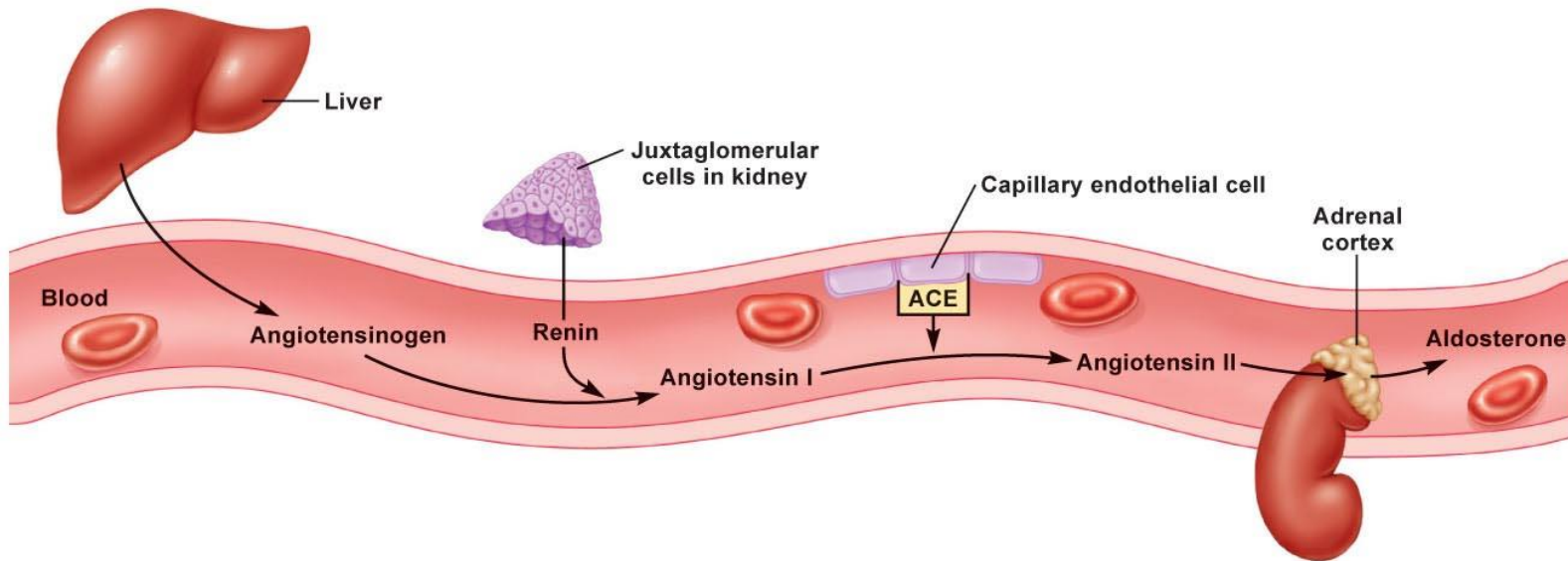
# Алдостерон регулира ресорпција на $\text{Na}^+$ и екскреција на $\text{K}^+$ на ниво на дистални тубули



# Ренин-ангиотензин-алдостерон систем



# Ренин-ангиотензин-алдостерон систем



Аферентна артериола - јукстагломеруларен апарат- **ренин**.

Стимулус – промени во проток, пад на концентрација на  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ , во тубуларни клетки .

## **Ангиотензин II го покачува MAP:**

---

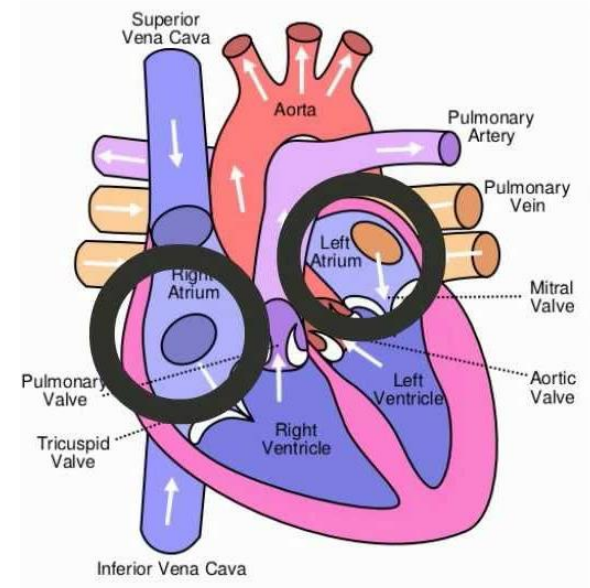
- ▶ **Делува како вазоконстриктор;**
- ▶ **Стимулира ослободување на алдостерон;**
- ▶ **Стимулира секреција на АДН;**
- ▶ **Стимулира жед и земање на течности.**



# Атриален натриуричен пептид

---

- ▶ Се секретира од атриум;
- ▶ стимулус- зголемен волумен на крв;
- ▶ Зголемува екскреција на  $\text{Na}^+$  :
  - зголемување на ГФР;
  - намалува ресорпција на  $\text{Na}^+$ ;
  - намалува секреција на ренин и алдостерон.



# Улога на бубрези во одржување на ниво на калиум

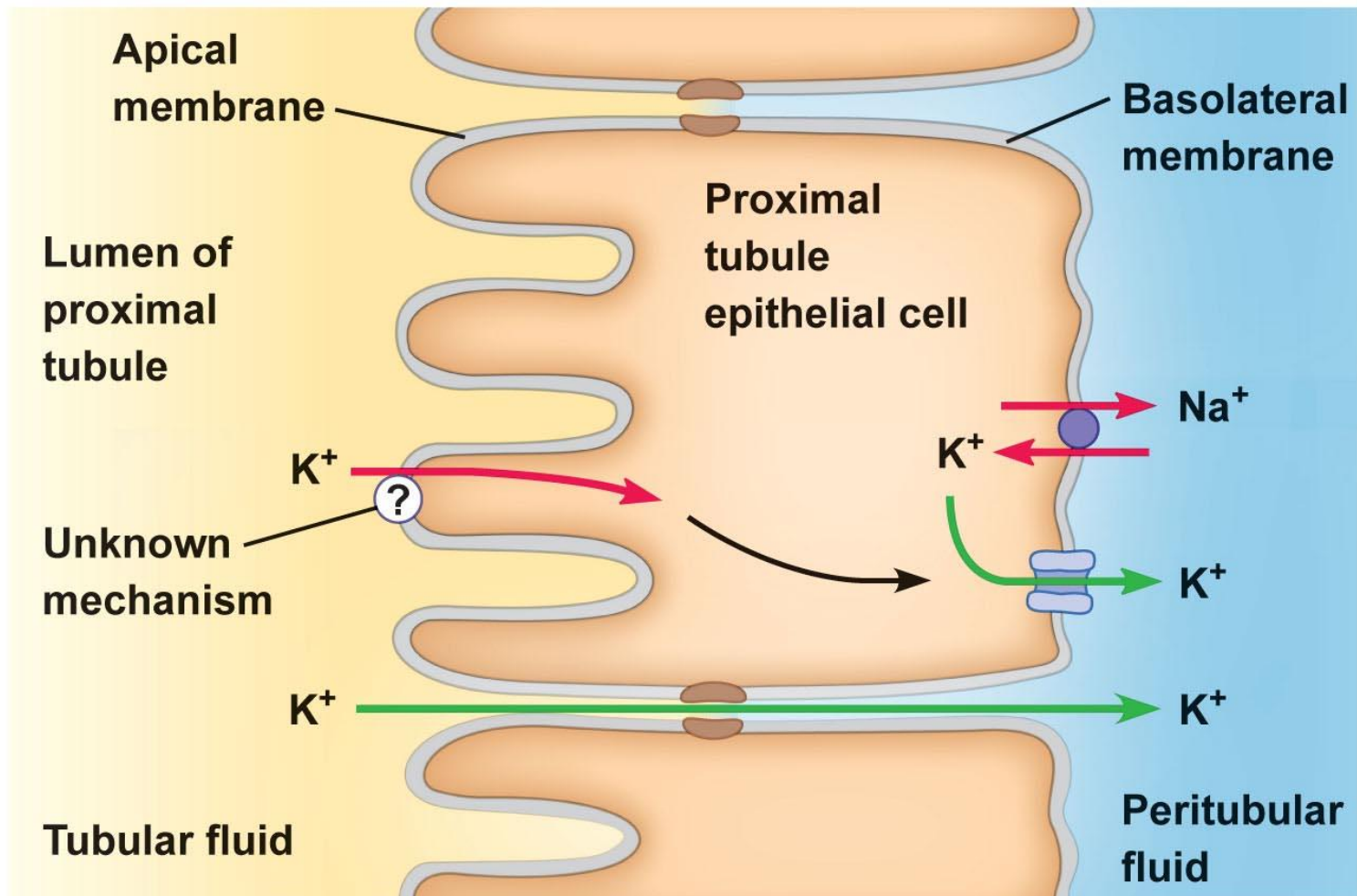
# Калиум

---

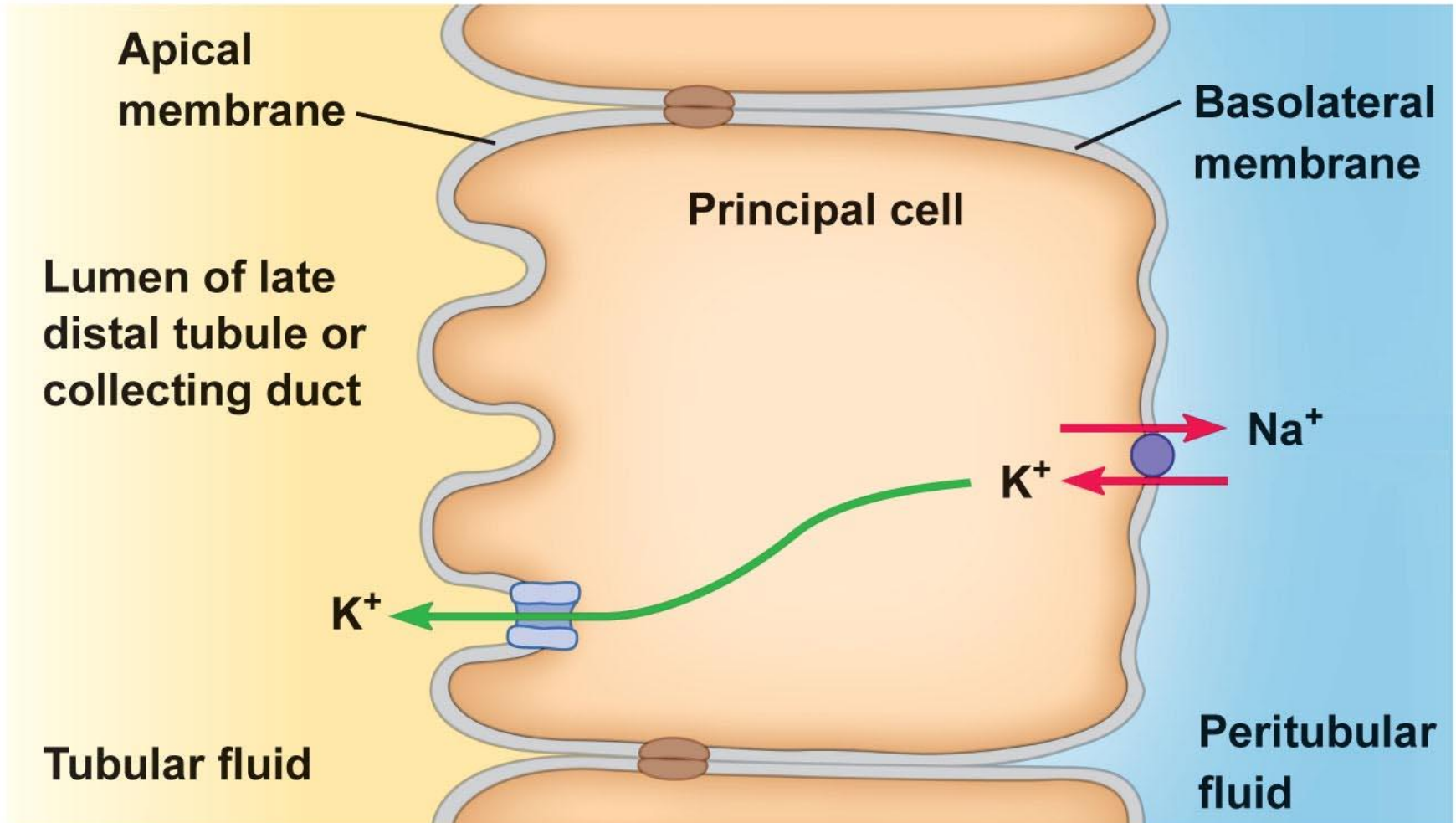
- ▶ Правилна функција на ексцитабилните клетки;
  - ▶ Поголема количина од исфилтриран калиум се ресорбира;
  - ▶ Нивото на калиум се регулира преку **секреција** низ дисталните тубули и собирните каналчиња;
  - ▶ Секреција со **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> пумпа**, и **K-канал** во апикалните мембрани на главните клетки.
- 



# Реапсорпција на калиум во проксимални тубули



# Секреција на калиум преку главни клетки на дистални тубули и во присуство на алдостерон





# Алдостеронот ја регулира секреција на калиумот

---

- ▶ зголемува секреција на калиум преку:
  - ▶ зголемува број  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  пумпа, и
  - ▶ зголемува број на **K-канални** во апикална мембрана
- **Хиперкалиемија** стимулира секреција на алдостеронот.

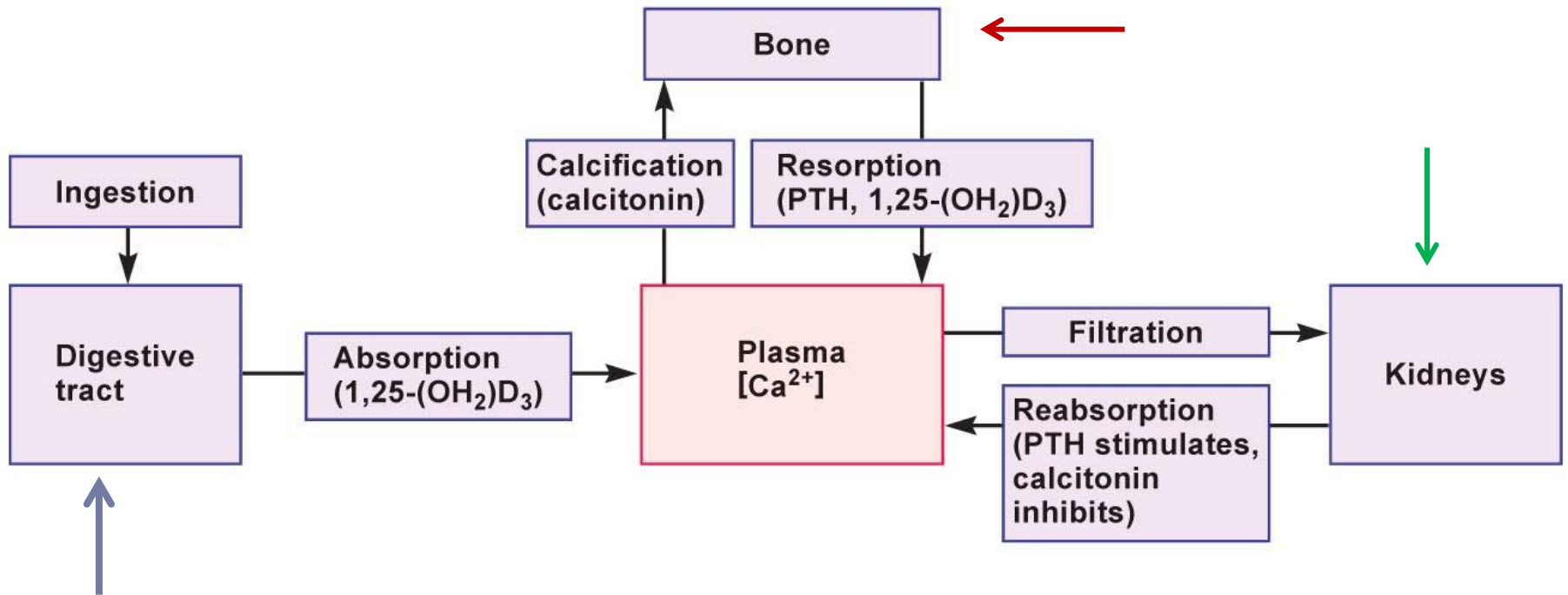


# Одржување на рамнотежа на калциум во организмот

- 
- ▶ Калциум, низ плазма, се транспортира **слободен и врзан** за протеини;
  - ▶ Слободниот калциум се филтрира и 99% се ресорбира и тоа:
    - ▶ **70%** проксимални тубули
    - ▶ **20%** во асцендентен дел од Хенлеова петелка
    - ▶ **10%** во дистални тубули
  - ▶ Хормони регулираат на ниво на **Хенлеова петелка и дистални тубули.**
- 



# Органи вклучени во регулација на калциум



# Паратирииден хормон

---

- ▶ се секретира при намалено ниво на  $\text{Ca}^{+2}$  во плазма и го покачува преку:
  - ▶ стимулација на ресорпција на калциум **во дистални тубули и Хенлеева петелка;**
  - ▶ стимулација на **активација на калцитриол (В.Д)** во бубрези;
  - ▶ стимулира **ресорпција на калциум во коски** и многу слаба апсорпција на калциум во дигестивниот тракт.



---

▶ **Калцитонин**

**Намалува ниво** на плазма калциум преку зголемен внес на калциум во коски и **намалена реапсорпција во бубрези.**

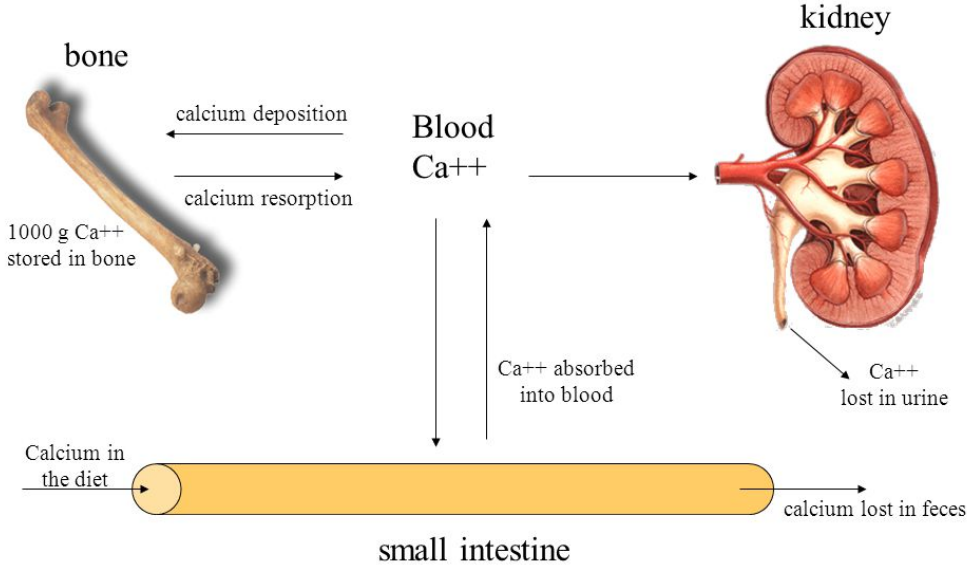
▶ **Калцитриол**

Стимулира апсорпција на калциум од **дигестивен тракт и бубрези.**

---



# Calcium homeostasis





---

# CKD Complications & Management

Mineral and bone disorder (MBD)



# Филтрација и ресорпција на гликоза во бубрези

# Транспорт на гликоза низ мембрани

---

- ▶ Поларна молекула
- ▶ Две фамилии на транспортери:
  - ▶ **Транспортери за олеснета дифузија на гликоза ( GLUTs) и**
  - ▶ **Na<sup>+</sup>/ гликоза котранспортери (SGLUTs)**
- ▶ **трансепителниот транспорт на гликоза во клетките од тенко црево, бубрежните проксимални тубули и плунковите жлезди се случува координирано со:**
  - ▶ **SGLUTs – ресорпција низ луминална мембрана и**
  - ▶ **GLUTs - транспорт низ базолатерална мембрана на клетките**



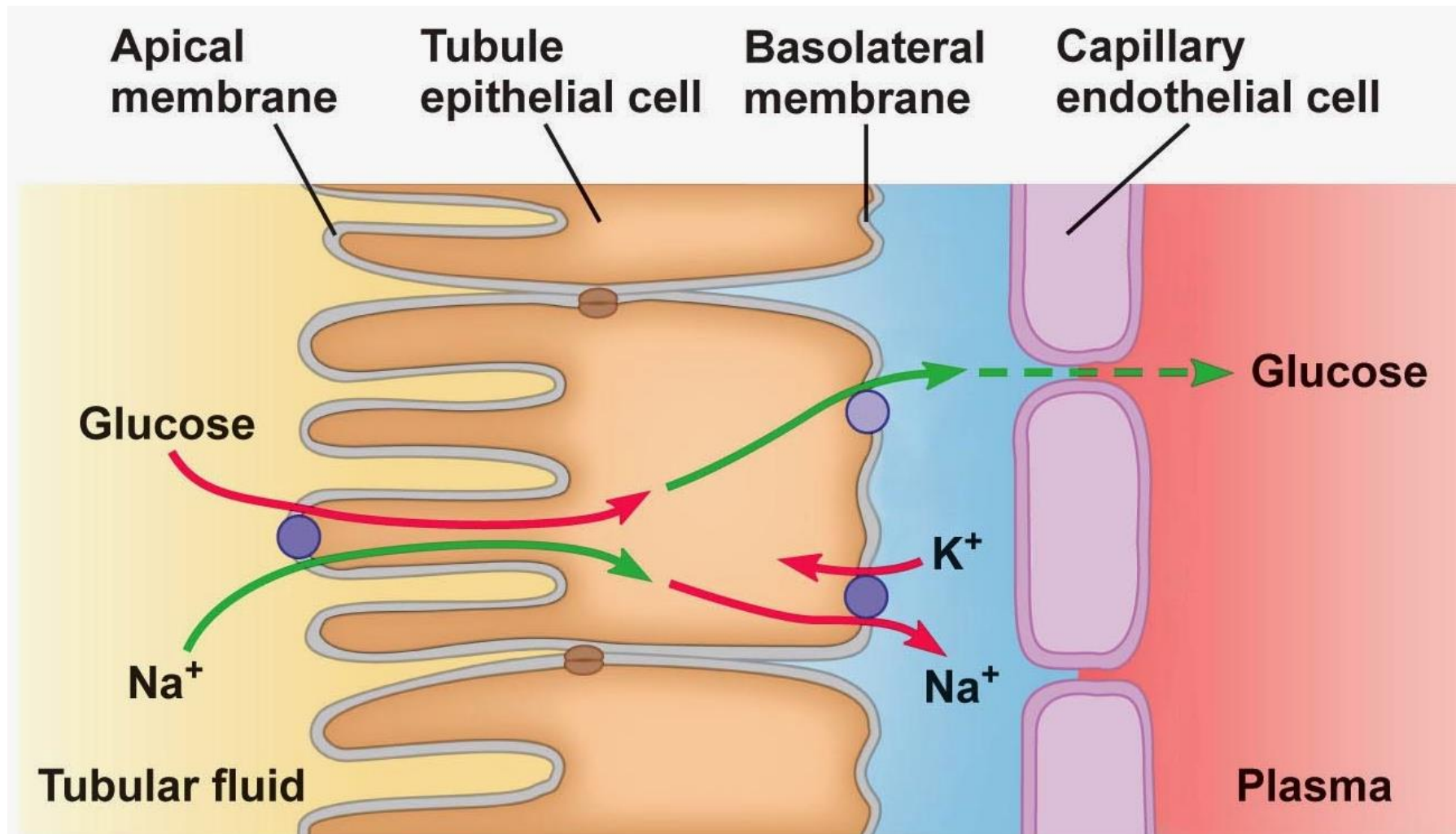
# Филтрација и реапсорпција на гликоза во бубрези

---

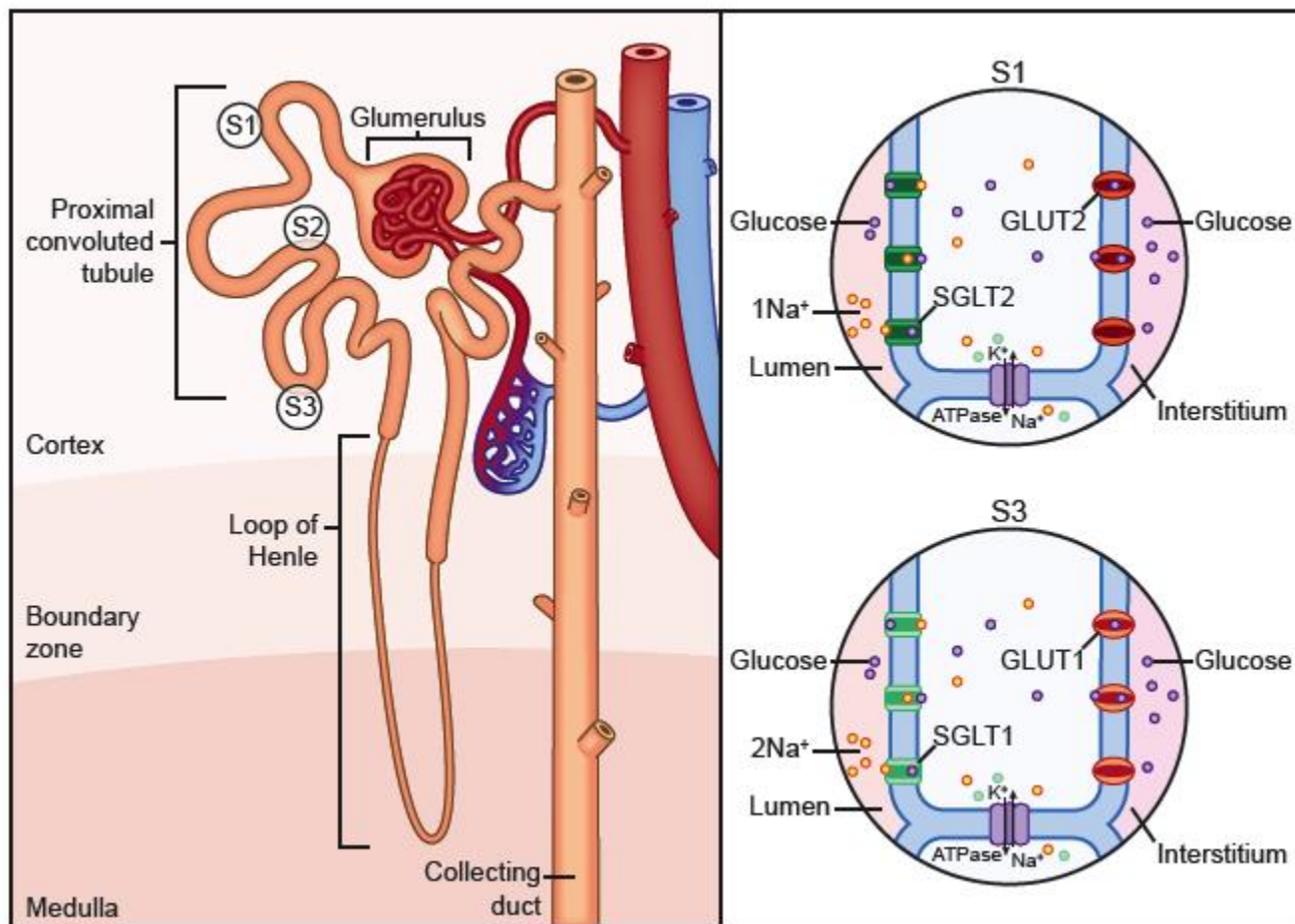
- ▶ **180 гр гликоза**, дневно, се филтрира во гломерули;
- ▶ **99% се реапсорбира:**
  - ~**90%** се ресорбира со **SGLT2** - проксимални тубули  
и
  - **9-10%** се ресорбира со **SGLT1**- проксимални тубули

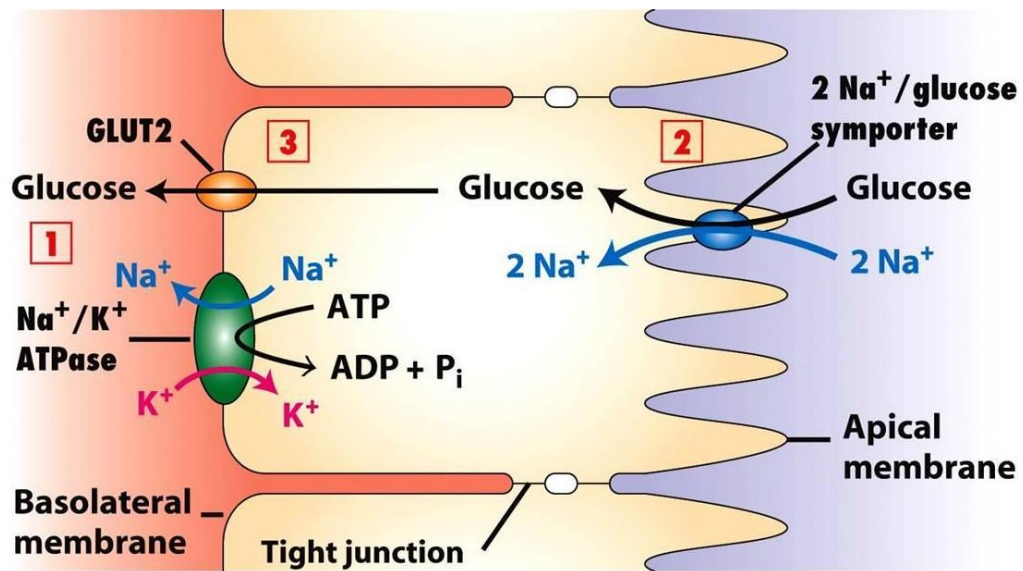


# Ресорпција на гликоза



# Ресорпција на гликоза во проксимални тубули

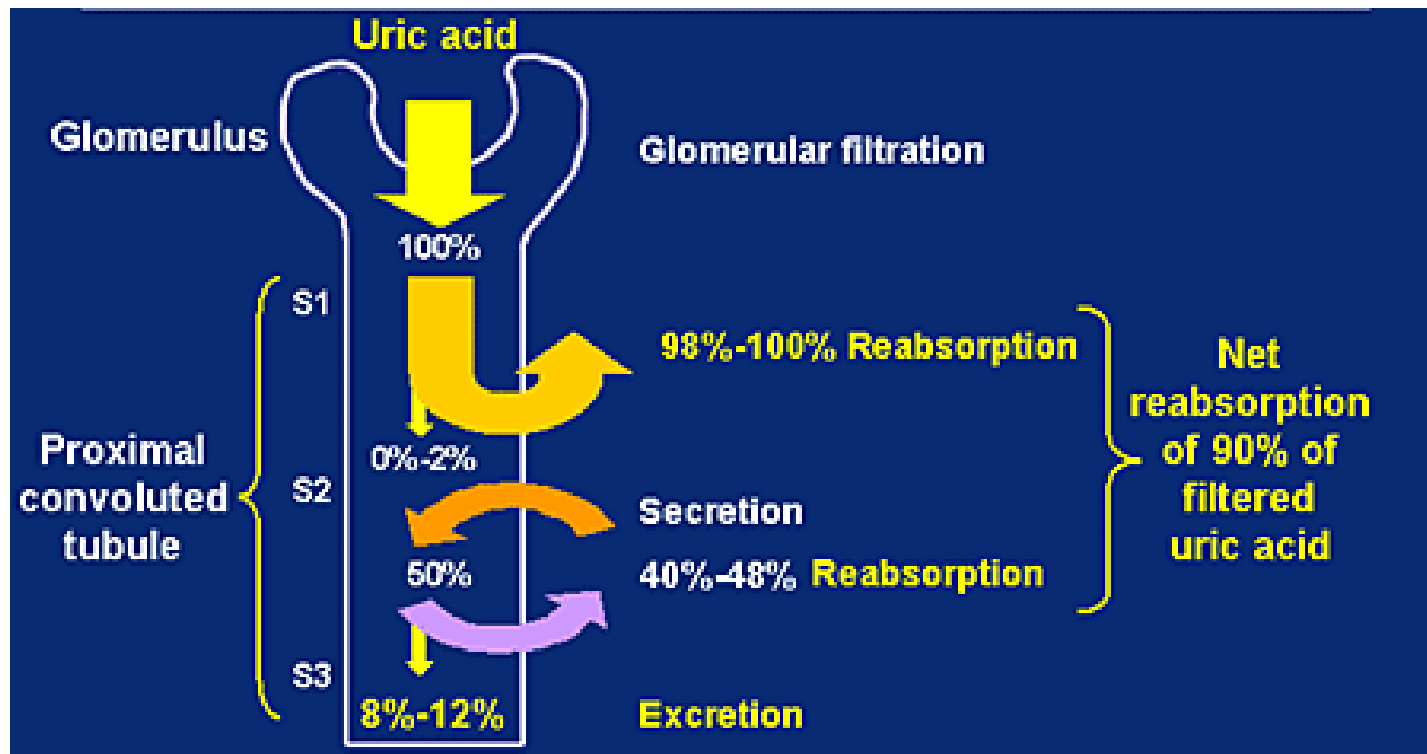




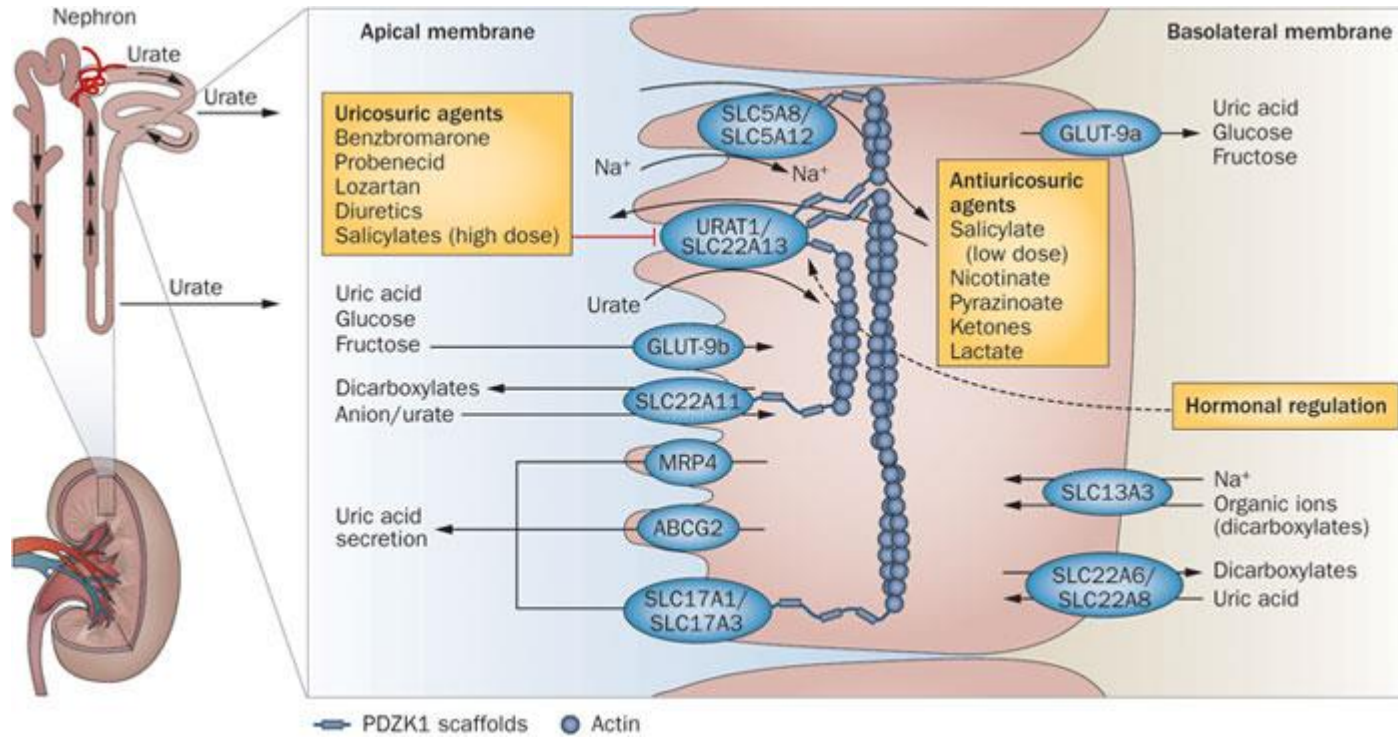


# Филтрирање и ресорпција на мочна киселина и уреа

# Елиминација на уратна киселина

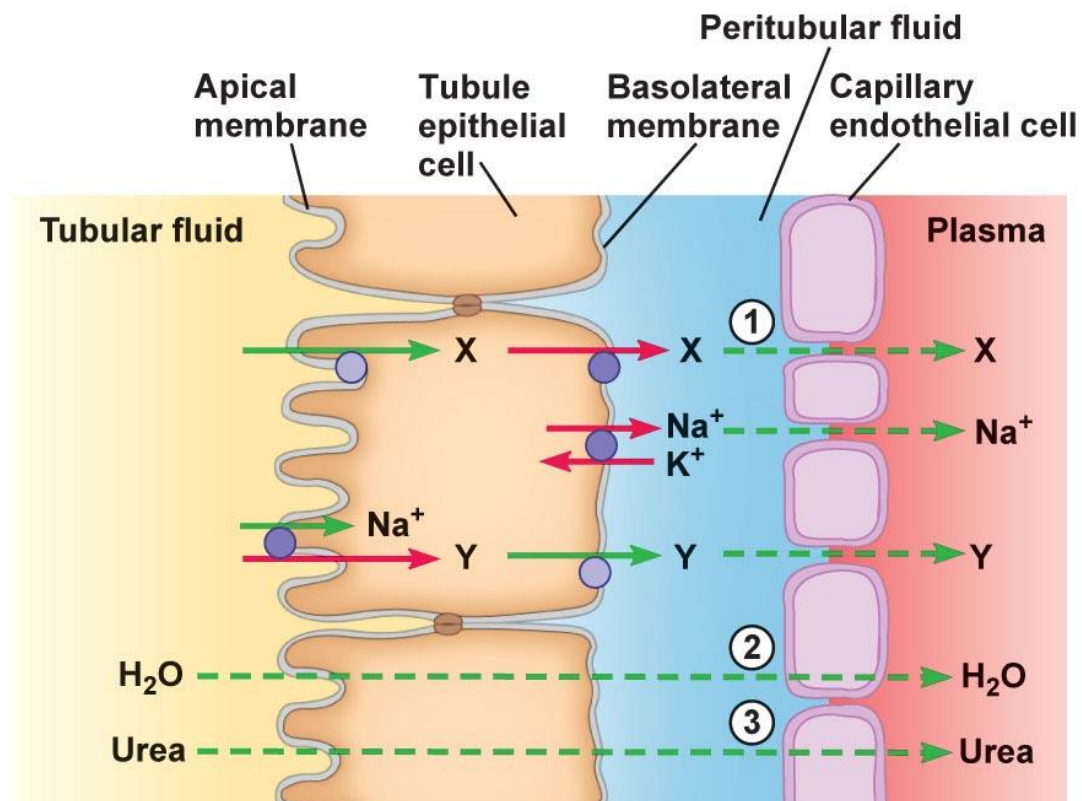


# Реапсорпција на мочна киселина

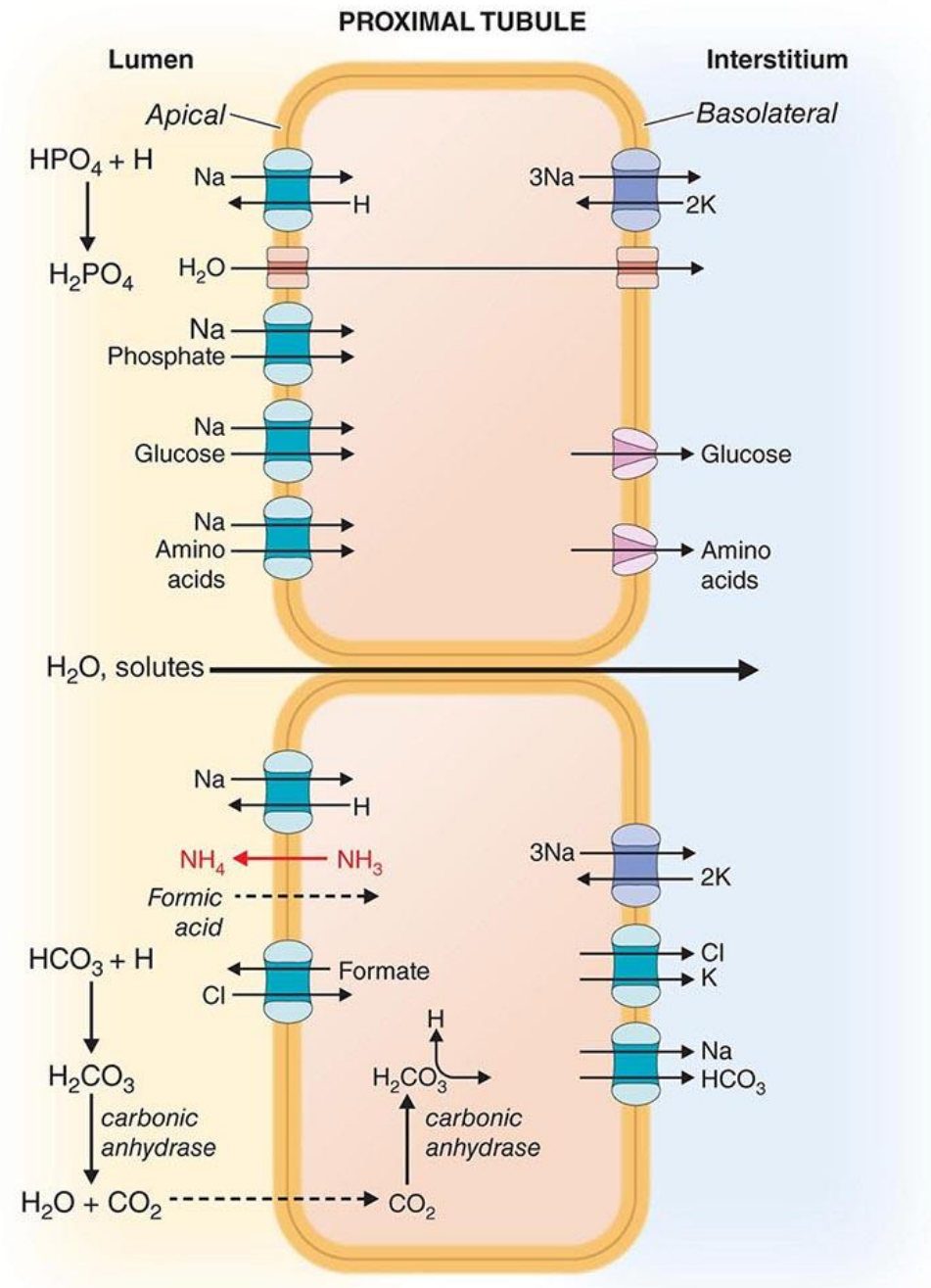


# Реапсорпција на уреа

- ▶ Уреа се ресорбира  
ПАСИВНО



# Ресорпција на фосфат, аминокиселини



# Метаболизам на бубрези

# Метаболизам

---

- ▶ Орган со најголемо снабдување со крв;
  - ▶ **Оксидативна фосфорилација** – за ресорпција на  $\text{Na}^+$
  - ▶ Супстрати-гликоза и масни киселини;
  - ▶ **Гликонеогенеза, единствено заедно со црн дроб;**
  - ▶ Производство на амонијак од **ГЛУТАМИН**
    - ▶ **глутаминаза I** –митохондрии, па глутамат дехидрогеназа
    - ▶ **Глутаминаза II**
- 





УРИНА



# Состав и количина на урина

---

- ▶ **Количина на примена течност и надворешни услови (телесна активност, потење, диареа)**
- ▶ **24-часовна урина-диуреза**
  
- ▶ **Олигурија**
- ▶ **Анурија**
- ▶ **Полиурија**



## Составни компоненти на урина - здрава особа

---

Составни компоненти		Маса (g)
Неоргански	<b>Вода</b>	<b>500-2000</b>
	<b>Натриум</b>	<b>2.8-5.1</b>
	Калиум	2.0
	Калциум	0.46
	Магнезиум	0.24
	Амонијак	0.02-0.07
	<b>Хлориди</b>	<b>4.3-8.5</b>
	Сулфати	3.8
	Фосфати	2.9-3.8



# Составни компоненти на урина - здрава особа

---

Составни компоненти		Маса (g)
Органски	<b>Уреа</b>	<b>20- 35</b>
	<b>Мочна киселина</b>	0,3-2,0
	<b>Креатинин</b>	1,0-1,8
	<b>Креатин</b>	до 0,1
	<b>Аминокиселини</b>	1-3
	<b>Амонијак</b>	0.02-0.07
	<b>Гликоза</b>	-
	<b>Протеини</b>	до 0,04
	<b>Кетонски тела</b>	до 3
	<b>Порфирины</b>	до 0,0003



# Одржување на ацидобазна рамнотежа

- 
- ▶ **pH на крв -7.38-7.42**
  - ▶ **Пуфери-** најбрзо реагираат-прва одбрана;
  - ▶ **Респираторен систем** –втора одбранбена линија- минути со покачување /намалување на алвеоларна вентилација ;
  - ▶ **Бубрези** – трета одбрана, саати до денови-

**СЕКРЕЦИЈА НА ВОДОРОД, А АПСОРПЦИЈА  
НА БИКАРБОНАТИ И СИНТЕЗА НА  
БИКАРБОНАТИ.**

---



# Проксимални тубули – улога во справување со $\text{H}^+$ и $\text{HCO}_3^-$

---

## ▶ Базолатерална мембрана:

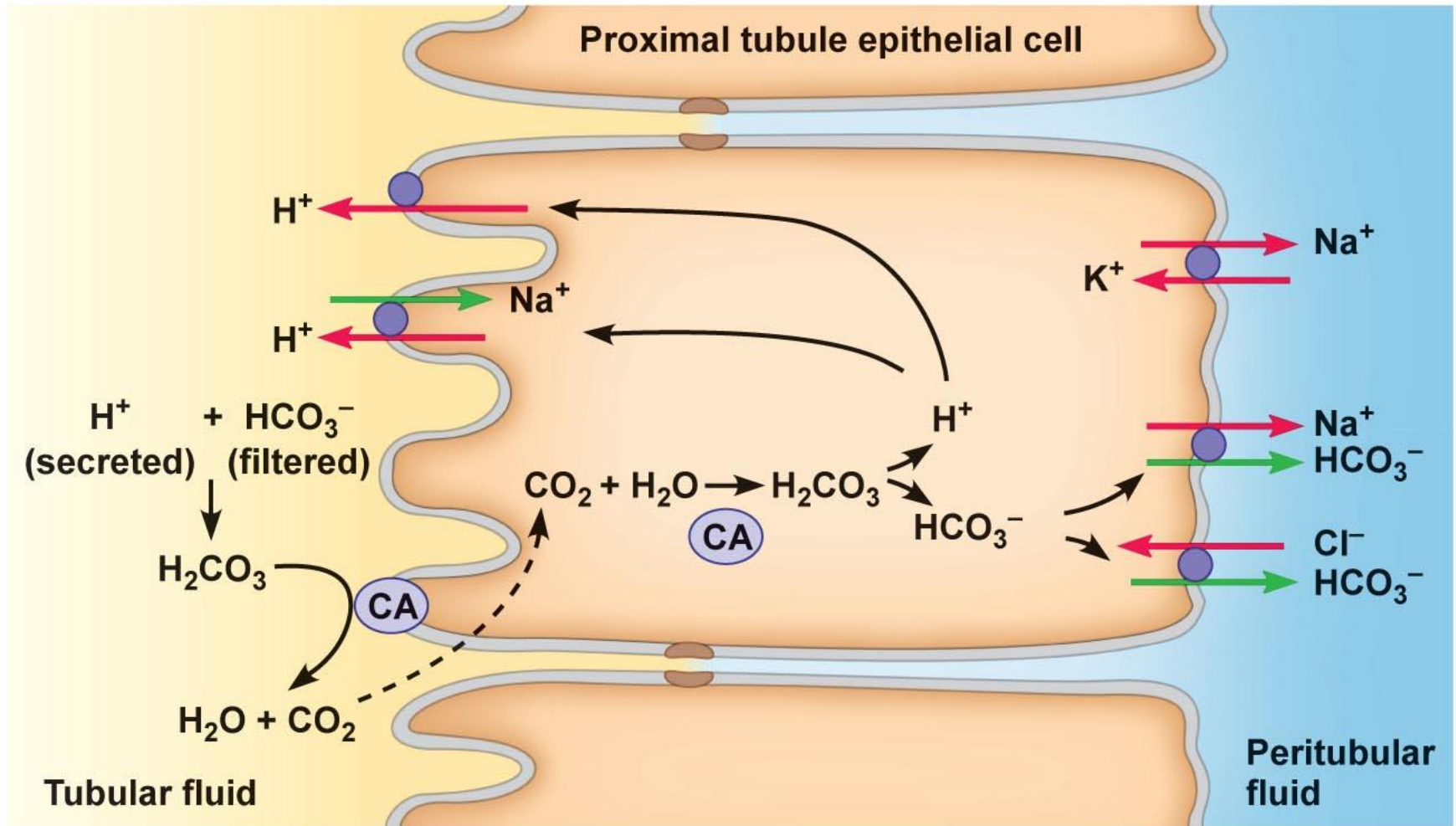
- ▶  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  -пумпи
- ▶  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  - котранспортери
- ▶  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  - контра транспортери (изменувачи)

## ➤ Апикална мембрана :

- ▶  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ - контра транспортери и
- ▶  $\text{H}^+$  -пумпи –кои пумпаат  $\text{H}^+$  кон лумен на тубули.
- ▶ Карбо анхидраза



# Проксимални тубули – улога во справување со $\text{H}^+$ и $\text{HCO}_3^-$



# Проксимални тубули – улога во справување со $\text{H}^+$ и $\text{HCO}_3^-$

---

► Нето ефект е:

1. Ресорпција на 80-90% од исфилтрираните  $\text{HCO}_3^-$
2. Секреција на  $\text{H}^+$  и
3. Ресорпција на  $\text{Na}^+$





# Дистални тубули и собирни каналчиња – улога во справување со $\text{H}^+$ и $\text{HCO}_3^-$

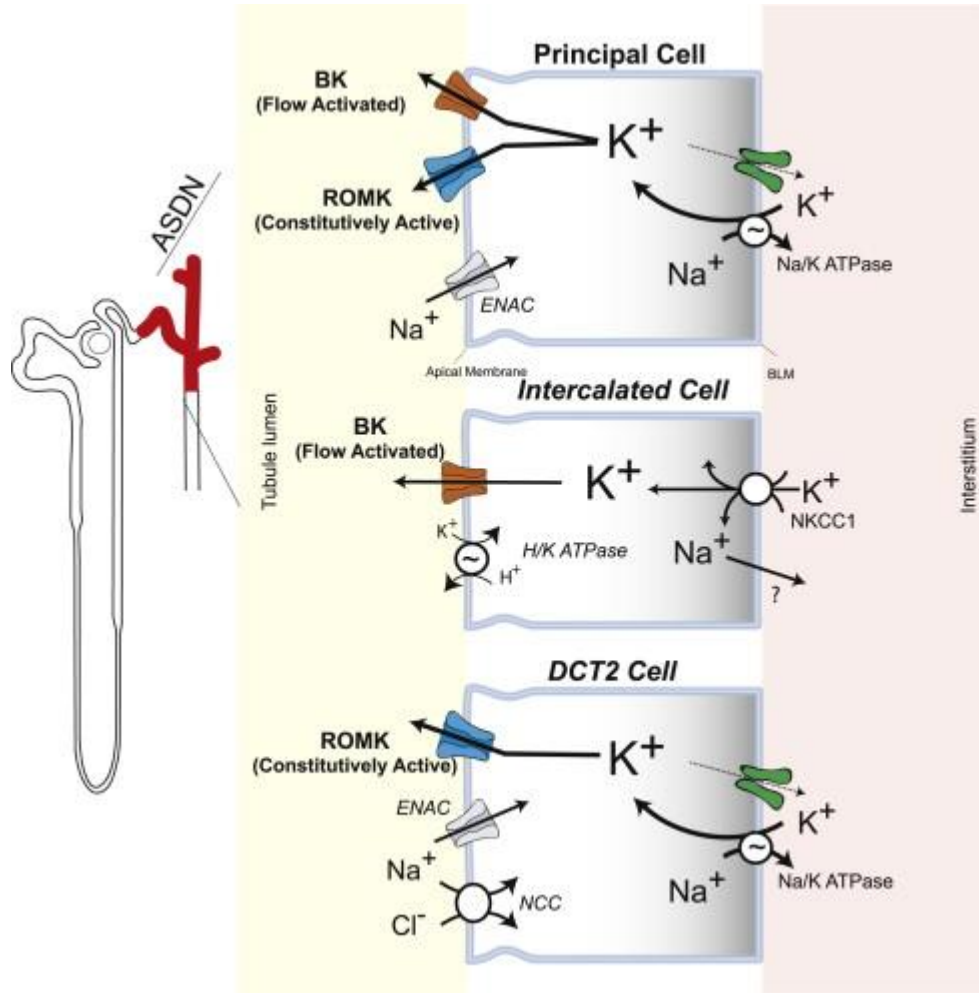
---

## Преодните клетки имаат

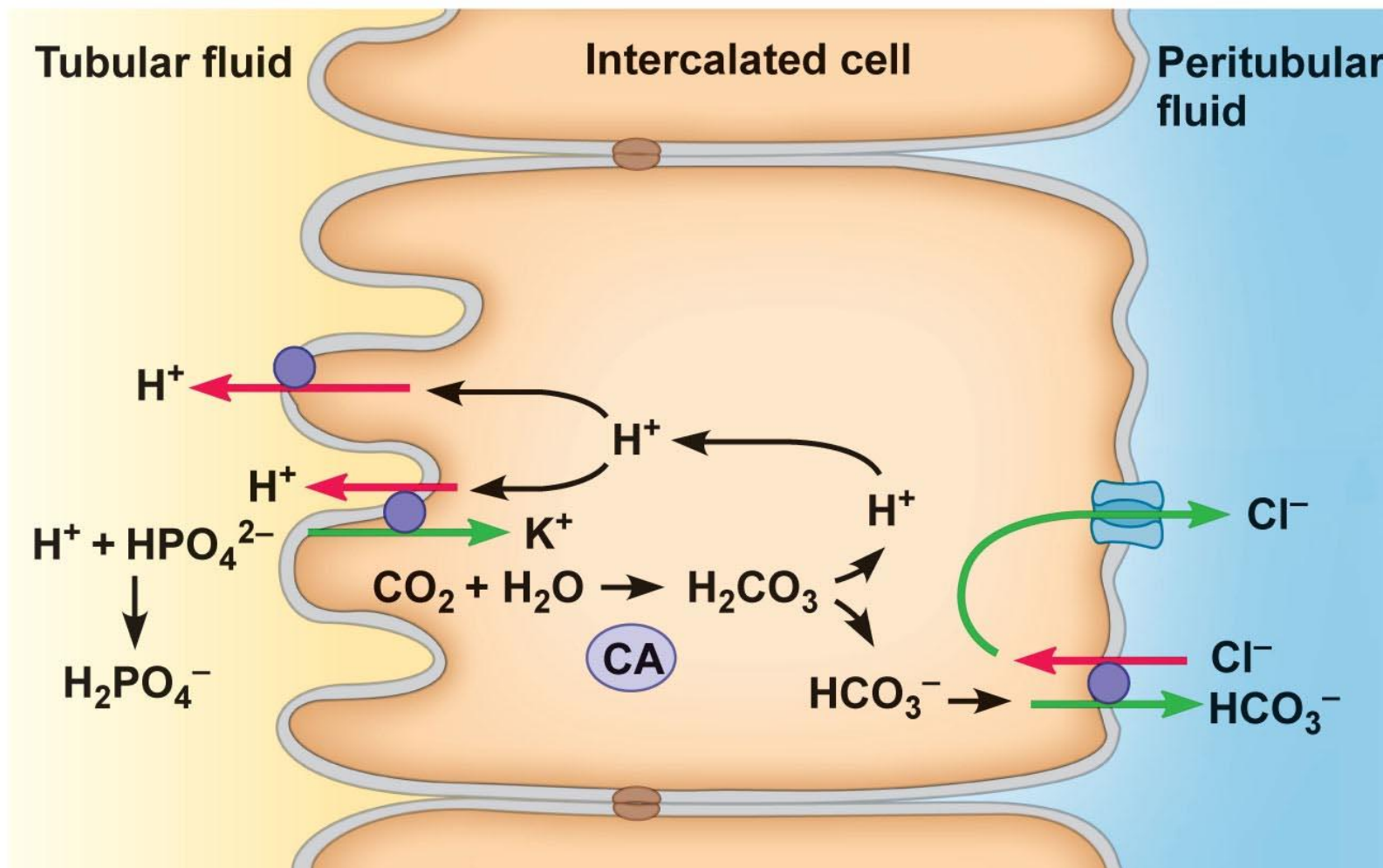
во базолатералната мембрана:

- ▶  $\text{HCO}_3^- / \text{Cl}^-$  - контра транспортери
  - ▶  $\text{Cl}^-$  - канали
  
  - ▶ на апикална мембрана:
  - ▶  $\text{H}^+$  -пумпи
  - ▶  $\text{K}^+/\text{H}^+$ -АТП-аза (јонски транспортер)
  - ▶ Карбоанхидраза - локализирана само во цитоплазма.
- 





# Дистални тубули и собирни каналчиња – улога во справување со $\text{H}^+$ и $\text{HCO}_3^-$



# Дистални тубули и собирни каналчиња – улога во справување со $\text{H}^+$ и $\text{HCO}_3^-$

---

► Нето ефект е:

1. Синтеза на нови  $\text{HCO}_3^-$  и
2. Секреција на  $\text{H}^+$



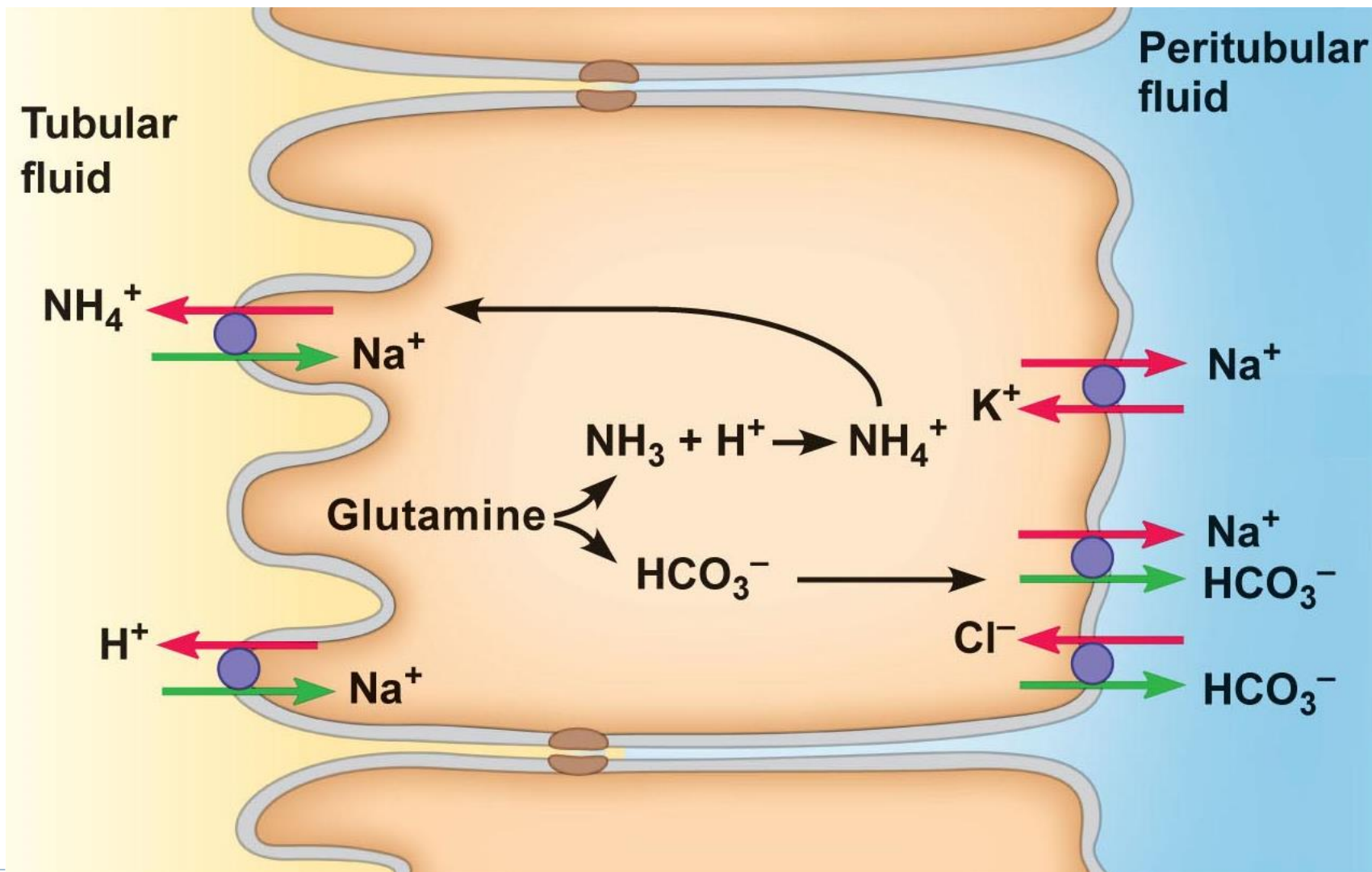
# Улога на глутаминот во бубрежна компензација при тешка ацидоза

---

- ▶ Во проксимални тубули
  - ▶ Глутаминот се деаминира и се создава  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{NH}_3^+$
  - ▶  $\text{HCO}_3^-$  се секретира во перитубуларна течност
  - ▶  $\text{NH}_3^+ + \text{H}^+ = \text{NH}_4^+ \longrightarrow$  тубуларен лумен
  - ▶ Нето ефект:  
 $\text{HCO}_3^-$  во плазма, а  $\text{H}^+$  преку  $\text{NH}_4^+$  во урина.
- 



# Улога на глутаминот во бубрежна компензација при тешка ацидоза

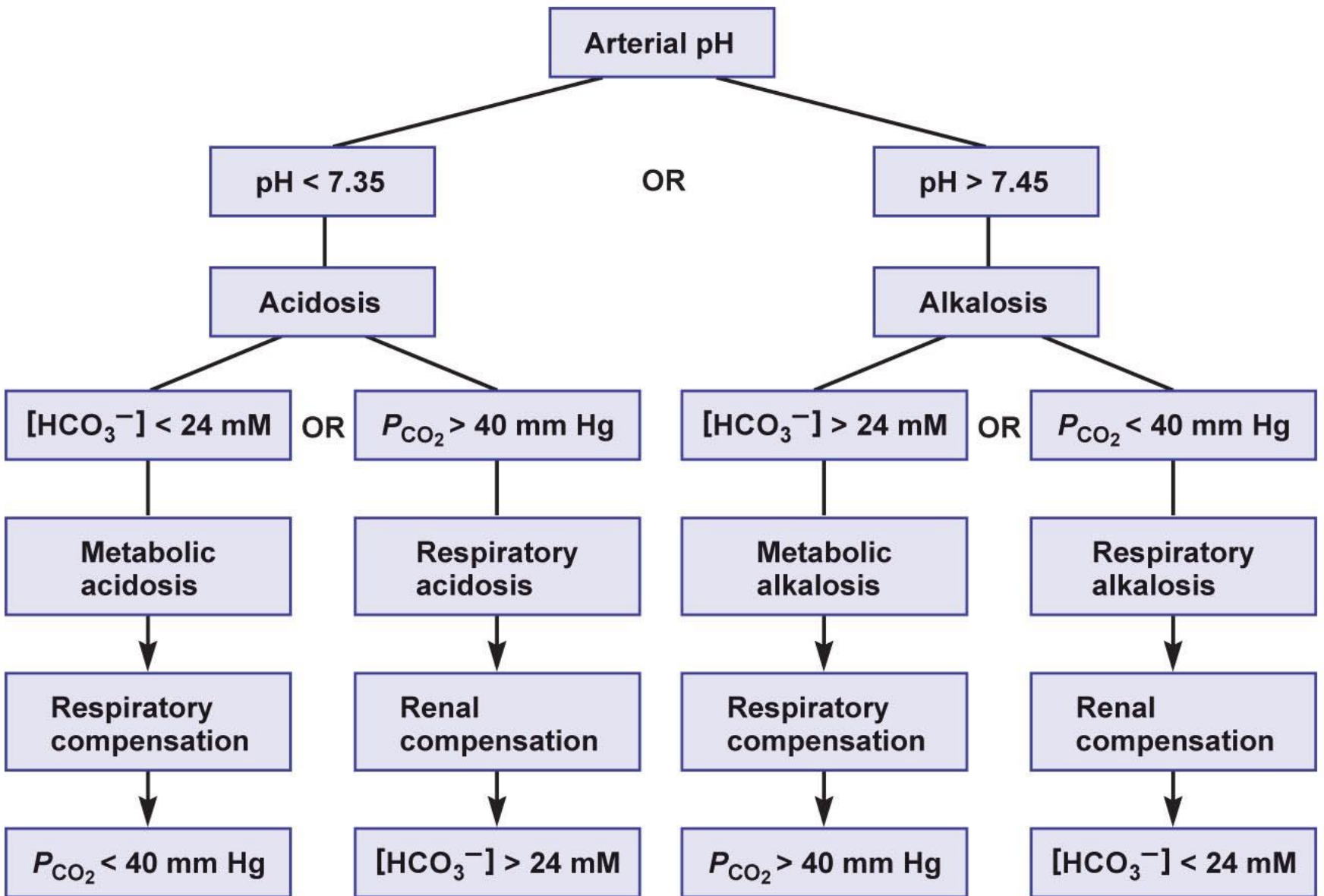


# Нарушувања во ацидобазна рамнотежа

---

- ▶ **Респираторна ацидоза**
- ▶ **Респираторна алкалоза**
- ▶ **Метаболна ацидоза**
- ▶ **Метаболна алкалоза**







# Материјал за учење

---

- ▶ Бубрези и урина, глава 23.5 –Карлсонс  
БИОХЕМИЈА и патобиохемија , стр. 696-702
  - ▶ Биохемија на бубрези- Проф Цекова и сор , глава 23
  - ▶ Mail adresa : [danica.labudovik@medf.ukim.edu.mk](mailto:danica.labudovik@medf.ukim.edu.mk)
- 



---

**БЛАГОДАРАМ НА ВНИМАНИЕТО И**



**УБАВ ДЕН**

---

▶