

STRUKTURNÍ A FUNKČNÍ ZVLÁŠTNOSTI GLOMERULŮ

Doc. MUDr. Květoslava Dostálová, CSc.
Ústav patologické fyziologie LF UP

Název projektu: Tvorba a ověření e-learningového prostředí pro integraci výuky preklinických a klinických předmětů na Lékařské fakultě a Fakultě zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci.

Registrační číslo: CZ.1.07/2.2.00/15.0313. <http://pfyziol.klin.upol.cz>.



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem
a státním rozpočtem České republiky



Glomerulární filtrace (GF)

- Glomerulární filtraci zajišťuje souhra více fyzikálních faktorů a vlastnosti glomerulární membrány:
 - **Je nutný vysoký hydrostatický tlak** (tlak krve na glomerulární membránu – ten je ovlivňován stupněm kontrakce aferentní a eferentní arterioly)
 - **Tonus aferentní arterioly** ovlivňuje více nebo méně množství krve, které přiteče do glomerulu
 - **Tonus eferentní arterioly** výrazně zvyšuje intraglomerulární tlak
- Glomerulární filtraci brzdí
 - Koloidně osmotický (onkotický) tlak sérových bílkovin (albuminu)
 - A protitlak v Bowmanově pouzdře resp. na začátku proximálního tubulu: vážne-li proudění v tubulech – zvýší se hodnota tohoto protitlaku – a stejný hydrostatický tlak zmenší objem filtrátu

Glomerulární membrána

- Intenzitu glomerulární filtrace zajišťují kromě fyzikálních sil také **vlastnosti glomerulární membrány (GM)**:
- GM je membrána biologická, a proto její propustnost je dána fyzikálně chemickými vlastnostmi bazální membrány (BM) a vlastnostmi jejích jednotlivých buněčných komponent
- **Množství glomerulárního filtrátu závisí také:**
 - Na velikosti plochy filtrační membrány
 - Ta je také ovlivňována **mezangiálními buňkami** (mají schopnost kontrakce, a tím i ovlivnění velikosti filtrační plochy)

Glomerulární membrána – permeabilita

- **Permeabilita glomerulární membrány je odlišná pro vodu a pro molekuly různé velikosti.**
- Norma: GM je volně propustná pro malé molekuly a pro ionty, proto osmotická koncentrace a koncentrace **elektrolytů (nevázaných na sérové proteiny)** v glomerulárním filtrátu je stejná jako v extracelulární tekutině.
- Za normálních okolností nepřecházejí přes GM globuliny (jsou velké), albumin přechází v nepatrné míře – vstřebávají se v proximálním tubulu
- V glomerulárním filtrátu jsou také mikroglobuliny:
 - Alfa-mikroglobulin, nebo beta2-mikroglobulin – vstřebávají se v tubulech

Glomerulární membrána – vliv náboje

- Permeabilitu GM ovlivňuje také elektrický náboj pronikajících molekul.
- GM sama má negativní náboj – negativní molekuly odpuzuje.
- Z regulačních mechanismů GF ovlivňují:
 - **Sympatické nervstvo** (vazokonstrikce v renálním řečišti – snížení průtoku)
 - Humorální faktory: Významný je **angiotenzin II** (renin - angiotenzinogen - angiotenzin I – angiotenzin II)

Glomerulární filtrace – vliv angiotenzinu a eikosanoidů

- **Angiotenzin II** – působí vazokonstrikci eferentní arterioly
 - Značně zvyšuje intraglomerulární tlak → filtraci
 - Ale sám **je vůbec nejvýkonnějším stimulátorem reabsorpce Na^+ , a to v proximálním tubulu**
 - Mění se na angiotenzin III – stimuluje výdej aldosteronu – ten kontroluje reabsorpci Na^+ v distálním tubulu
- **Prostaglandiny** ovlivňují GF pravděpodobně zvýšením průtoku krve ledvinami, **tromboxan A₂ (TXA₂)** má účinek vazokostrikční
- V ledvinách mají vliv také **kininy** (kalidin, bradykinin) – působí vazodilataci – také stimulují tvorbu prostaglandinů

Funkce endotelu v glomerulech

- **Endotelové buňky (EB) cévního systému obecně** jsou v různých oddílech tohoto systému odlišné (podle rozdílné výbavy povrchovými receptory), což ovlivní také činnost jednotlivých oddílů cévního systému
- **Základní funkce EB jsou 4:**
 - Angiogeneze
 - Hemostáza
 - Zánětlivé reakce + Imunitní děje – Uplatňují se ve většině chorobných procesů v ledvinách

Endotel kapilár ledvin (1)

- Endotel kapilár ledvin je fenestrovaný a jeho EB jsou místem kde vznikají všechny složky BM.
- Dále syntetizují prostaglandiny, zvláště prostacyklin PGI_2
- Na povrchu EB nastává **exprese antigenů** (sebeznaků HLA systému) I. a II. třídy
- EB mohou ale také prezentovat cizorodé antigeny - buď jako takové nebo po jejich fagocytóze.
- Účinkem cytokinů typu IL-1 a TNF-alfa nastává adheze granulocytů, makrofágů/monocytů i lymfocytů na povrchu EB.

Endotel kapilár ledvin (2)

- **Trombin a endotoxiny** (lipopolysacharidy) vznikají v EB, odkud se uvolňují další složky imunitní odpovědi:
 - PGI_2 , GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor), **PAF a posléze růstové faktory pocházející jak z EB** (ECDGF - endothelial cell derived growth factor), **tak z trombocytů** (PDGF)
- Ty adherují na povrch kapilár pouze **v místech defektu nebo zániku EB**
- Tyto složky imunitní odpovědi jsou **na odkryté bazální membráně (BM) uložené sub-endotelově**
 - Pro své místně nehomogenní morfologické i funkční vlastnosti reagují EB nestejně, což mimo jiné přispívá patrně i k pestrosti změn, které provázejí chorobné procesy, jež v ledvině probíhají

Bazální membrána glomerulu

- **Bazální membrána** glomerulu je produktem činnosti endotelových buněk, v užším slova smyslu je tvořena strukturou označovanou morfologicky jako **lamina densa**
- Ze strany krevní se k ní přimyká vrstva EB, bezprostředně nasedající na tzv. **lamina rara interna** (LRI)
- Ze strany Bowmanova pouzdra je vrstva epitelových buněk vybíhajících v podocyty – **lamina rara externa** (LRE)
- Toto jsou vlastní filtrační vrstvy – mají podíl na vzniku primární moči

Záchytné (usazovací neboli štěrbinovité) membrány

- Na filtračním ději se ale podílejí kromě právě uvedených struktur i tzv. „**záchytné**“, „**usazovací**“ nebo „**štěrbinovité membrány**“ („slit membranes“) = membránové útvary uložené **mezi jednotlivými podocyty**, resp. mezi jejich prstovitými výběžky (pedicelami)

Bazální membrána – syntéza

- Vývojově nejstarší bílkovina v ledvinách je laminin – původní struktura pro tvorbu Bowmanova pouzdra
- V dospělosti je GBM syntezována také podocyty a snad i buňkami mezangia

První filtrační vrstva

První filtrační vrstva:

- Vrstva fenestrovaných EB propouští svými póry (průměr 100 nm) **pouze nekorpuskulární složky krve, stejně tak činí i lamina rara interna (LRI)**
- Molekuly LRI (proteoglykan + heparansulfát) – **mají záporný povrchový náboj** – odpuzují bílkoviny krevní plazmy, ty mají na svém povrchu také záporné náboje

Druhá filtrační vrstva

Druhá filtrační vrstva

- **Lamina densa** (základem je **kolagen IV. typu**),
průměr póru je 3 – 20 μm
- Vazba kolagenu s proteoglykany drží BM pohromadě
- **Laminin** se též podílí na vzniku autoimunitních chorob
- Kromě lamininu jsou součástí lamina densa i
molekuly proteinů entaktinu a nidogenu
(glykoproteiny) – liší se složením své sacharidové
části – vstupují v interakce s kolagenem IV – zaručují
stabilitu GBM – mohou se však stát i autoantigenem

Třetí filtrační vrstva

Třetí filtrační vrstva: lamina rara externa (LRE)

- Má stejné složení jako lamina rara interna (LRI)
- Nejprve se tvoří vrstva HSPG (**heparansulfát** proteoglykan), na ni nasedá vrstva podocytů
- **LRE zachycuje látky, které prošly dvěma předchozími filtračními vrstvami**
- Ukládají se zde **imunokomplexy**, které způsobují vznik membranózní glomerulonefritidy
- Zde deponované proteiny mohou být odstraněny endocytózou **do podocytů** kde se štěpí ve fagolysosomech – podocyty tak předcházejí buňky proximálního tubulu, není to však hlavní, ani poslední filtrační vrstva

Čtvrtá filtrační vrstva – záchytné membrány

- Čtvrtou – poslední filtrační vrstvu představují „slit membranes“ (štěrbinovité membrány) – tenké, vláknité molekuly – jsou pevně připojeny k povrchu podocytů**
- Propustí 3 μm , o málo větší už neprojdou
 - Je tedy lamina densa hrubší, a záchytné štěrbinovité membrány jemnější, usazovací vrstva
 - Povrch podocytů ze strany Bowmanova pouzdra je pokryt poměrně silnou vrstvou glykoproteinů, vytvářejících glykokalyx – jsou to glykoproteiny – tzv. podokalyxin – je hlavním nositelem molekul kyseliny neuraminové (sialové) – záporný náboj

Bazální membrána – permselektivita

- Funkce a vlastnost GBM, která zabraňuje průniku makromolekul podle velikosti a jejich náboje se označuje jako **permselektivita**
- **Propustnost** pro makromolekuly se v závislosti na jejich velikosti **snižuje** od LRI až po štěrbinovitou membránu
- **Proteoglykany** HS-typu a sialoglykoproteiny jsou **nositeli záporných nábojů** – brání průniku negativně nabitých molekul (hlavně albuminu). Neutrální molekuly (dextran), nebo molekuly s kladným nábojem pronikají GBM podle velikosti
- **Permselektivita se může měnit** v závislosti na složení GBM, zejména účinkem **ischémie, toxických sloučenin, antigenů a imunokomplexů**

Mezangium

- **Mezangium** je specializovaná perikapilární tkáň lokalizovaná v centrální části kapilárních kliček glomerulů.
- Mezi endotelovými a epitelovými buňkami jsou přítomny mezangiální buňky v gelové mezangiální matrix
- **3 druhy buněk**
 - **Vlastní mezangiální buňky**
 - Malý podíl buněk **nesoucích sebeznač** la
 - A posléze **malý počet monocytů**/makrofágů

Vlastní mezangiální buňky

- Vlastní mezangiální buňky vykazují **vlastnosti buněk hladkých svalů** a fibroblastů
- Jsou odvozeny od multipotentních buněk mezenchymu
- Jsou v nich **přítomna vlákna aktinu a myozinu** a na **svém povrchu mají receptory pro angiotenzin II** – kontrakcí **ovlivňují regulaci průtoku krve** a tím i **velikost glomerulární filtrace**
- Vlastní mezangiální buňky také stimulují syntézu prostaglandinů (PGE_2) a to **na podkladě** různých prozánětlivě působících mediátorů (PAF, IL-1, reaktivních forem kyslíku (ROS), složek komplementu, EGF, **bakteriálních endotoxinů a dalších**

Mezangiální buňky a mezangiální matrix

- **Mezangiální buňky vytvářejí, ale i odbourávají mezangiální matrix**
- Ta tvoří prostorovou síť vláken, na jejíchž struktuře se podílejí molekuly kolagenu typů I, III a IV svázané vzájemně molekulami lamininu a fibronektinu – zprostředkovávají i vazbu heparansulfátu-proteinglykanů – ty vyplňují prostory mezi vlákny
- Struktura matrix je **nezbytná pro** udržení tvaru a prostorového uspořádání kapilárních kliček
- **Mezangiové buňky také odstraňují makromolekuly** – internalizací a následným odbouráním – jde hlavně o makromolekuly nebo imunokomplexy zachycené filtrací na úrovni LRI

Mezangiální buňky nesoucí sebeznač

- **Buňky s povrchovými antigeny** jsou imunokompetentní buňky, které jsou po stimulaci **schopny vyvolat imunitní reakci**, a to nezávisle na ostatním imunitním systému
- **Prezentují antigeny a specificky stimulují lymfocyty**
- **Mezangium je proto jedna z hlavních složek glomerulů reagující na alteraci**

Děkuji za pozornost