

Η ρύθμιση της έκκρισης ρενίνης

Π.Α. Σαραφίδης
Α.Ν. Λαζαρίδης
Α.Α. Τουρκαντώνης

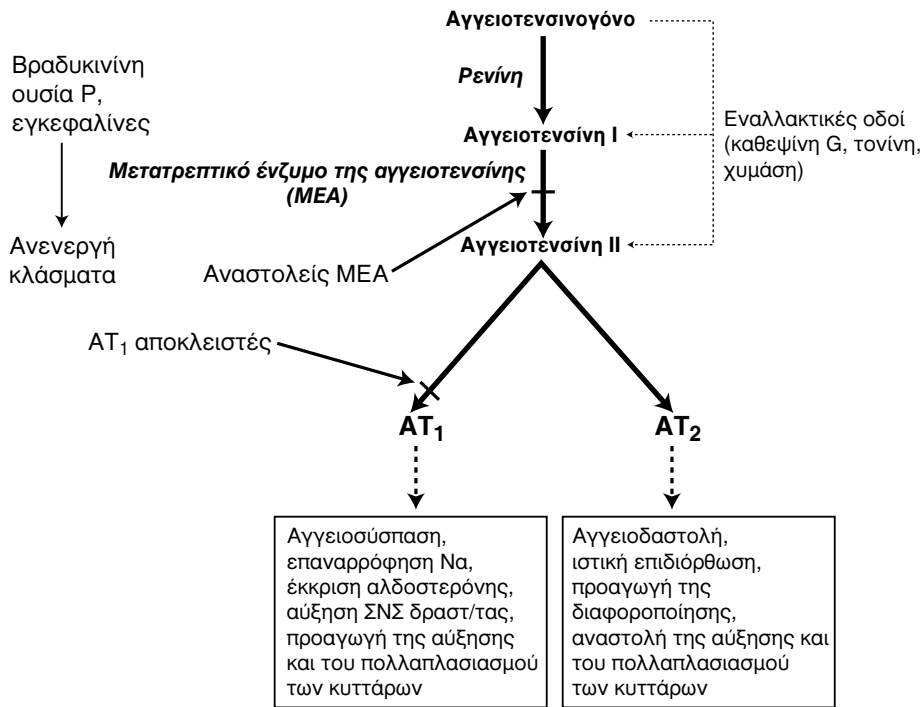
ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) συγκαταλέγεται στα σημαντικότερα ομοιοστατικά συστήματα όχι μόνο του ανθρώπινου οργανισμού αλλά και πολλών ειδών του ζωικού βασιλείου, καθώς μέσω της πλειάδας των φυσιολογικών δράσεών του είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και τη διατήρηση της ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών. Λόγω της κεντρικής θέσης που κατέχει στην παθογένεια της ιδιοπαθούς αλλά και ορισμένων μορφών δευτεροπαθούς υπέρτασης, η ενεργοποίηση του ΣΡΑ είναι ο πρώτος χρονικά και ο εκτενέστερα μελετημένος από τους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της υπέρτασης. Παρότι τα τελευταία χρόνια η έρευνα επισημαίνει τον πολύ σημαντικό ρόλο των ιστικών ΣΡΑ, το ΣΡΑ της κυκλοφορίας ή ενδοκρινικό ΣΡΑ εξακολουθεί να έχει τη μεγαλύτερη αναλογικά σημασία στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης αλλά και στην παθογένεια της υπέρτασης. Η δραστηριότητα του ενδοκρινικού ΣΡΑ καθορίζεται κατά πρώτο λόγο από τα επίπεδα της κυκλοφορούσας ρενίνης και κατ' επέκταση από το ρυθμό της έκκρισής της από τα παρασπειραματικά κύτταρα. Για αυτό το λόγο η ρύθμιση της έκκρισης ρενίνης αποτέλεσε και αποτελεί ένα από τα πλέον ενδιαφέροντα θέματα της έρευνας πάνω στο ΣΡΑ. Στην παρούσα ανασκόπηση μετά από μία σύντομη περιγραφή της παρασπειραματικής συσκευής, του μορίου της ρενίνης και της διαδικασίας σύνθεσης και απελευθέρωσής της, θα εκτεθούν όλοι εκείνοι οι παράγοντες που επηρεάζουν την έκκριση ρενίνης προς τη μία ή την άλλη κατεύθυνση. Η δράση των περισσότερων από αυτών έχει τεκμηριωθεί από δεκαετίας και πλέον, παραμένουν όμως αρκετά σημεία στα οποία η έρευνα δεν έχει δώσει ακόμη σαφείς απαντήσεις.

Τα παρασπειραματικά κύτταρα του νεφρού υπό την επίδραση των παραγόντων που θα εκτεθούν στη συνέχεια παράγουν το ένζυμο ρενίνη, το οποίο δρα στην κυκλοφορία σε μία α_2 -σφαιρίνη που παράγεται στο ήπαρ, το αγγειοτενσινογόνο, και με πρωτεολυτική διάσπαση αφαιρεί ένα δεκαπεπτίδιο, την αγγειοτενσίνη I (ΑγγI). Η ΑγγI με τη δράση ενός ενζύμου της κυτταρικής μεμβράνης, του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), μετατρέπεται στη δραστική ουσία του συστήματος, το οκταπεπτίδιο αγγειοτενσίνη II (ΑγγII). Η μετατροπή αυτή πραγματοποιείται κυρίως από ΜΕΑ των ενδοθηλιακών κυττάρων των πνευμονικών τριχοειδών. Οι ποικίλες δράσεις της ΑγγII επέρχονται μέσω της σύνδεσής της κυρίως στους AT_1 και AT_2 υποδοχείς της (Σχ. 1).

Το ΜΕΑ είναι ταυτόσημο με το ένζυμο κινινάση II που αδρανοποιεί τη βραδυκινίνη, τη βασική αγγειοδιασταλτική ουσία του συστήματος καλρικρεΐνης-κινινών. Επίσης, η ΑγγI και η ΑγγII με τη δράση διάφορων αγγειοτενσινασών μπορούν να μετα-

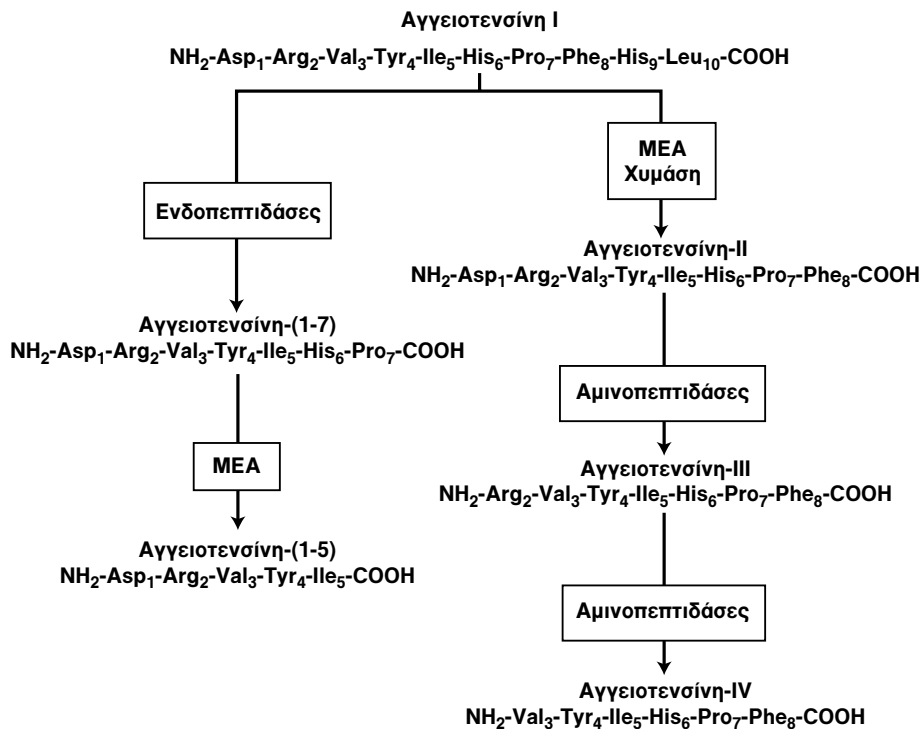
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
ΓΠΝ ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη



Σχ. 1. Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (από Dinh DT, et al, Clinical Sci 2001, τροποποιημένο).

τραπούν όχι μόνο σε ανενεργά θραύσματα αλλά και σε ορισμένα πεπτίδια που εμφανίζουν κάποιες βιολογικές δράσεις, όπως η Αγγ-(1-7), η ΑγγIII και η ΑγγIV¹ (Σχ. 2).

Οι βασικές φυσιολογικές δράσεις της ΑγγII είναι συνοπτικά η γενικευμένη αγγειοσύσπαση, η διέγερση του επινεφριδιακού φλοιού προς έκκριση αλδοστερόνης, η αύξηση της συμπαθητικής



Σχ. 2. Τα πεπτίδια που παράγονται από τη διάσπαση της ΑγγI.

δραστηριότητας και της ευαισθησίας των αγγείων στις κατεχολαμίνες, η σύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου του νεφρού που οδηγεί σε αύξηση της πίεσης διήθησης, η διέγερση της έκκρισης βασοπρεσίνης, η αύξηση της επιθυμίας για H_2O και $NaCl$ και άλλες². Τελεολογικά, όλες αυτές οι δράσεις αποσκοπούν στην προφύλαξη οργανισμών από την απώλεια υγρών και την επαρκή αιμάτωση των ζωτικών οργάνων. Στην παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης – εκτός από τα παραπάνω – μεγάλη σημασία έχει η τροφική δράση της ΑγγII που παρατηρείται σε χρόνια διεγερμένο ΣΡΑ με καθοριστικό ρόλο στην πρόκληση αγγειακής υπερτροφίας, καρδιακής υπερτροφίας και νεφροσκλήρυνσης.

Πριν από μερικά χρόνια παρατηρήθηκε ότι η ρενίνη και το αγγειοτενσινογόνο παράγονται και από κύτταρα διαφόρων ιστών και οργάνων πλην των νεφρών και του ήπατος, κάτι που οδήγησε στην ταυτοποίηση πολλών «ιστικών» ΣΡΑ με παρακρινική ή/και αυτοκρινική λειτουργία. Τα ιστικά ΣΡΑ αποτελούν σήμερα ένα από τα πλέον ενδιαφέροντα πεδία έρευνας της ιατρικής επιστήμης. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η παρούσα ανασκόπηση πραγματεύεται μόνο τη ρύθμιση της έκκρισης ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα του νεφρού, καθώς η περιγραφή της ρύθμισης σε καθένα από τα ιστικά ΣΡΑ εκφεύγει κατά πολύ των ορίων της.

Η ΠΑΡΑΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΗ

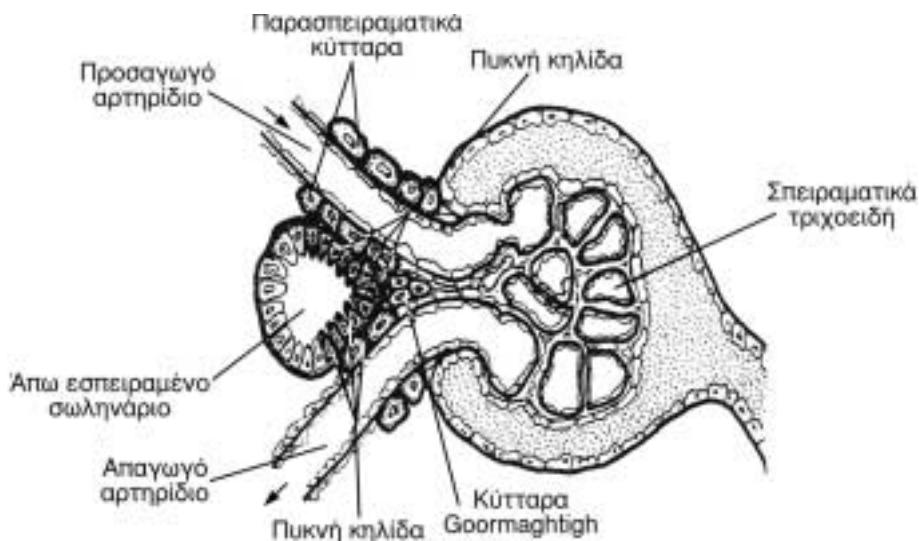
Η ρενίνη του συστηματικού ΣΡΑ παράγεται από την παρασπειραματική συσκευή, μία εξαιρετι-

κή από άποψη δομής και λειτουργίας κατασκευή του νεφρού. Ανατομικά, εντοπίζεται κοντά στον αγγειώδη πόλο κάθε νεφρικού σωματίου. Καταλαμβάνει μια τριγωνική περιοχή που αφορίζεται από την τελική μοίρα του προσαγωγού αρτηριδίου του νεφρώνα, την αρχική μοίρα του απαγωγού και το αρχικό τμήμα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου, που πλησιάζει στον αγγειώδη πόλο του σπειράματος του οποίου είναι συνέχεια. Η παρασπειραματική συσκευή αποτελείται από τα εξής τρία είδη κυττάρων (Εικ. 1)^{3,4}:

α) Τα παρασπειραματικά (juxtaglomerular) κύτταρα

Τα κύτταρα αυτά βρίσκονται στο μέσο χιτώνα του τοιχώματος του προσαγωγού αρτηριδίου, όπου καταλαμβάνουν τη θέση λείων μυϊκών κυττάρων. Εμφανίζουν αισθητηριακές και εκκριτικές ιδιότητες, αφενός δηλαδή ανιχνεύουν τις μεταβολές της πίεσης του προσαγωγού αρτηριδίου που αντιστοιχούν σε μεταβολές της πίεσης διήθησης, αφετέρου εκκρίνουν τη ρενίνη.

Η ιστολογική εμφάνιση των κυττάρων αυτών μεταβάλλεται ανάλογα με την απόστασή τους από το σπείραμα. Πλησίον του σπειράματος παρουσιάζονται ως μεγάλα επιθηλιοειδή κύτταρα με άφθονα εκκριτικά κοκκία ρενίνης, χωρίς όμως τη δυνατότητα συστολής. Σε μεγαλύτερη απόσταση τα εκκριτικά κοκκία ελαττώνονται και εμφανίζονται συσταλτικά στοιχεία με τη μορφή των πρωτεϊνικών ινιδίων ακτίνης και μυοσίνης. Ακόμη πιο μακριά από το σπείραμα ανευρίσκονται τυπικά λεία μυϊκά



Εικ. 1. Η παρασπειραματική συσκευή.

κύτταρα στα οποία η ρενίνη πλέον δεν ανιχνεύεται⁵. Η αναλογία αυτή μεταξύ των παρασπειραματικών και των λείων μυϊκών κυττάρων δεν είναι σταθερή αλλά καθορίζεται από τις ανάγκες παραγωγής ρενίνης. Σε μια μεγάλη μείωση της ημερήσιας πρόσληψης άλατος για παράδειγμα, τα λεία μυϊκά κύτταρα μεταπίπτουν σε ρενινοπαραγωγά κύτταρα, κάτι που υποστηρίζει και τη συγγενική σχέση των δύο αυτών ομάδων κυττάρων. Η παραπάνω μετατροπή λαμβάνει χώρα τόσο στο τοίχωμα του προσαγωγού αρτηριδίου σε μεγάλη απόσταση από το σπείραμα, ακόμη και μέχρι τις μεσολοβίδες αρτηρίες, όσο και στην αρχική μοίρα του απαγωγού αρτηριδίου. Αν η πρόσληψη άλατος επανέλθει στο φυσιολογικό και το ερέθισμα για παραγωγή ρενίνης διακοπεί, τα ρενινοπαραγωγά κύτταρα περιορίζονται πάλι στην τελική μοίρα του προσαγωγού αρτηριδίου. Επομένως, υπάρχουν περιπτώσεις που η ρενίνη παράγεται από κύτταρα σαφώς έξω από τα όρια της παρασπειραματικής συσκευής και εκτός της λειτουργικής επίδρασης της πυκνής κηλίδας^(4,6).

β) Τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας (*macula densa*)

Αμέσως μετά την αγκύλη του Henle, στο σημείο που το άπω εσπειραμένο σωληνάριο κάμπτεται και πλησιάζει τον αγγειώδη πόλο του νεφρικού σωματίου από το οποίο προέρχεται, παρατηρείται μια ομάδα διαφοροποιημένων επιθηλιακών κυττάρων του άπω σωληναρίου που αποτελούν τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας. Πήραν την ονομασία τους από την «πυκνή» βαθυχρωματική εικόνα που δίνουν στο μικροσκόπιο καθώς εμφανίζουν μεγάλους σε σχέση με το υπόλοιπο κυτταρόπλασμα πυρήνες, πυκνά διατεταγμένους. Αποστολή τους είναι να ανιχνεύουν τις μεταβολές του οσμωτικού φορτίου (Na^+ και πιθανώς Cl^-) στο υγρό του άπω εσπειραμένου σωληναρίου και μέσω της στενής σύνδεσης που εμφανίζουν με τα κύτταρα του δικτύου να δίνουν το σήμα για την έκκριση ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα.

γ) Τα κύτταρα του δικτύου (*lacis cells*) ή κύτταρα *Goormaghtigh*

Τα κύτταρα αυτά, όπως πρωτοπεριγράφηκε από τον Goormaghtigh⁷, καταλαμβάνουν τα κενά στον τριγωνικό χώρο μεταξύ του αγγειώδους πόλου του νεφρικού σωματίου και της πυκνής κηλίδας, δημιουργώντας ένα είδος ανατομικού υπο-

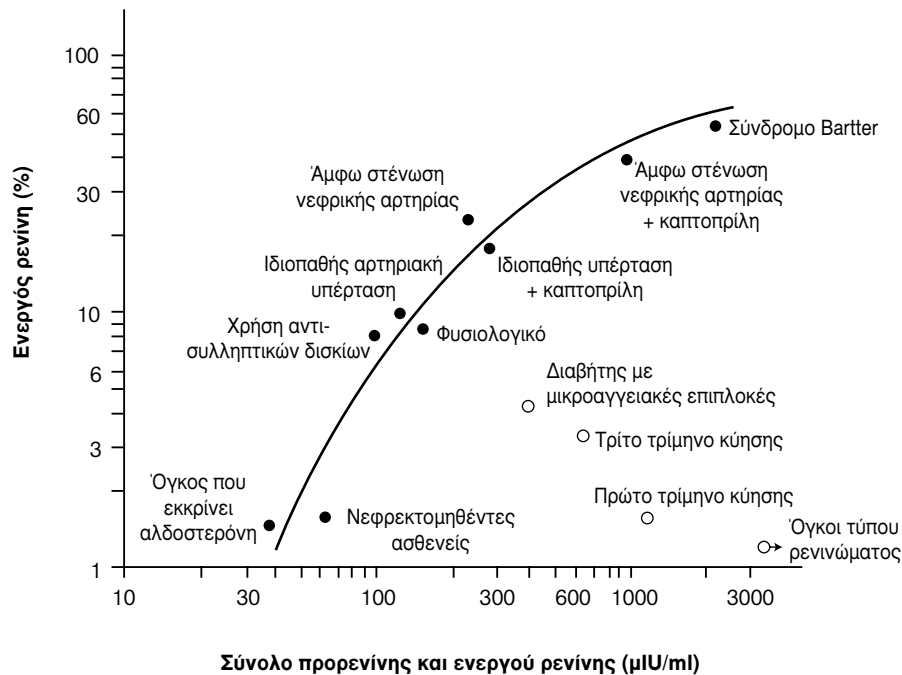
στηρικτικού δικτύου. Ακόμη, φαίνεται να συμμετέχουν στη μεταφορά του σήματος έκκρισης ρενίνης από την πυκνή κηλίδα στα παρασπειραματικά κύτταρα. Είναι τροποποιημένα μεσαγγειακά σπειραματικά κύτταρα, με τα οποία άλλωστε εμφανίζουν άμεση συνέχεια. Στο μικροσκόπιο εμφανίζουν μεγάλο πυρήνα, έλλειψη εκκριτικών κοκκίων και πολλές κυτταροπλασματικές αποφυάδες, πυκνά διαπλεκόμενες.

Η ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΡΕΝΙΝΗΣ

Η ρενίνη είναι ένα ένζυμο μοριακού βάρους 38 kDa, που ανήκει στην ομάδα των ασπαρτυλ-πρωτεασών και έχει αρκετά από τα τυπικά χαρακτηριστικά αυτής της ομάδας⁸. Εμφανίζει όμως και αρκετές διαφορές από τις υπόλοιπες ασπαρτυλ-πρωτεάσες, όπως ότι δεν παρουσιάζει τη μεγαλύτερη δραστικότητα σε όξινο pH αλλά σε ουδέτερο ή ότι εμφανίζει πολύ μεγάλη ειδικότητα υποστρώματος με το αγγειοτενσινογόνο να είναι το μόνο γνωστό υπόστρωμα της *in vivo*. Τέλος εμφανίζει πολύ μεγάλη ειδικότητα «είδους» καθώς η ρενίνη του ανθρώπου δεν αντιδρά με αγγειοτενσινογόνο μυνών ή επιμυνών και το αντίστροφο⁹. Εκτός από τα θηλαστικά, η ρενίνη υπάρχει και σε πολλά άλλα είδη ερπετών, πτηνών και αμφιβίων και σε ορισμένα είδη ιχθύων, γεγονός που αποδεικνύει την παρουσία της σε πολύ πρώιμα στάδια της εξέλιξης¹⁰. Στον ανθρώπινο οργανισμό η ενεργός ρενίνη στο πλάσμα είναι μικρότερη του 10%-30% του συνόλου ρενίνης και προρενίνης, η αναλογία όμως αυτή μεταβάλλεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις¹¹ (Σχ. 3).

Η ρενίνη κωδικοποιείται από ένα γονίδιο, το οποίο στα περισσότερα θηλαστικά αποτελείται από εννέα εξόνια και οκτώ ιντρόνια⁸. Στον άνθρωπο υπάρχει ένα επιπρόσθετο εξόνιο που ονομάζεται Va, κωδικοποιεί τρία μόνο αμινοξέα και η σημασία του, αν υπάρχει, δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί¹². Το γονίδιο της ρενίνης εμφανίζει υψηλό βαθμό ομοιότητας των βάσεων ανάμεσα στα διάφορα είδη. Στον άνθρωπο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1 (1q32). Σε ορισμένες ράτσες μυνών ανευρίσκονται δύο γονίδια ρενίνης που εκφράζονται σε διαφορετικές αναλογίες στους διάφορους ιστούς¹³.

Στην περιοχή προς το 5-τελικό άκρο του γονιδίου έχουν ταυτοποιηθεί αρκετές ειδικές αλληλουχίες που είναι υπεύθυνες για τη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου. Οι περισσότερες από αυτές τις αλληλουχίες απαντούν ειδικά σε ουσίες που



Σχ. 3. Η αναλογία μεταξύ του ποσοστού της ενεργού ρενίνης και της συνολικής συγκέντρωσης προρενίνης και ρενίνης στο πλάσμα σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις [από (11), τροποποιημένο].

προάγουν την έκφραση του γονιδίου, όπως το cAMP, τα γλυκοκορτικοειδή και τα οιστρογόνα, άλλες όμως απαντούν σε ουσίες του κυττάρου που καταστέλλουν την έκφραση. Η παρουσία των αρνητικών αυτών ρυθμιστικών στοιχείων είναι κατά πάσα πιθανότητα ο λόγος που το γονίδιο της ρενίνης δεν εκφράζεται στα περισσότερα από τα κύτταρα του οργανισμού¹⁴.

Ερεθίσματα που αυξάνουν την έκκριση ρενίνης, όπως χαμηλή σε νάτριο δίαιτα, θεραπεία με διουρητικά ή θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ), αυξάνουν επίσης την έκφραση του γονιδίου της, όπως διαπιστώνεται από την αύξηση του αντίστοιχου mRNA¹⁵. Πιθανολογείται όμως ότι το ποσό της ήδη υπάρχουσας ρενίνης στα παρασπειραματικά κύτταρα, το ποσό δηλαδή που είναι αποθηκευμένο στα εκκριτικά κοκκία τροποποιεί αυτήν την έκφραση του γονιδίου. Σύμφωνα με την άποψη αυτή, σε απάντηση στο ερεθίσμα απελευθερώνεται πρώτα η αποθηκευμένη ρενίνη και έτσι εξηγείται και μια χρονική καθυστέρηση τάξεως ωρών η οποία μεσολαβεί μεταξύ τέτοιου είδους ερεθισμάτων και της σύνθεσης του mRNA¹⁶.

Η διαδικασία παραγωγής και έκκρισης της ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα του νεφρού ξεκινά με τη μετάφραση του mRNA της ρενίνης στα ριβοσώματα του κυττάρου που δίνει

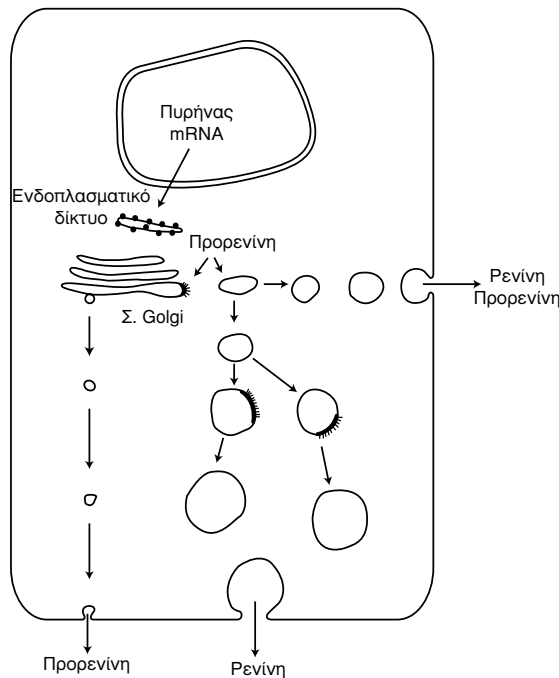
γένεση σε ένα μόριο προ-προρενίνης (pre-prorenin). Το αρχικό πεπτίδιο των 23 αμινοξέων καθοδηγεί την είσοδο του μορίου στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο. Αμέσως μετά το αρχικό πεπτίδιο αποκόπτεται και η παραγόμενη προρενίνη εισέρχεται στη συσκευή του Golgi και γλυκοζυλιώνεται (Εικ. 2). Μετά την διόδό της από τη συσκευή του Golgi η προρενίνη μπορεί να εισέλθει σε τρία διαφορετικά είδη κυστιδίων¹⁷:

1. σε τυπικά λυσοσώματα, όπου μεταβολίζεται και αδρανοποιείται. Αυτήν την οδό ακολουθεί ένα 5% της εξερχόμενης από τη συσκευή του Golgi προρενίνης·

2. σε κυστίδια στα οποία η προρενίνη δεν υφίσταται καμία επεξεργασία και εκκρίνεται ως έχει·

3. στα ειδικά εκκριτικά κοκκία στα οποία το ένζυμο καθεψίνη Β (cathepsin Β) αποκόπτει το προπεπτίδιο των 43 αμινοξέων και μετατρέπει την προρενίνη σε ρενίνη. Παράλληλα με τη μετατροπή αυτή τα εκκριτικά κοκκία ακολουθούν μία διαδικασία ωρίμανσης. «Νεαρά» κοκκία μετατρέπονται σε «ενδιάμεσα» κοκκία τα οποία συντηγόνται και σχηματίζουν «ώριμα» μεγάλα εκκριτικά κοκκία με ομοιογενή εμφάνιση που περιέχουν κατεξοχήν ρενίνη.

Από μορφολογικής και βιοχημικής άποψης τα παραπάνω κυστίδια και τα ανώριμα κοκκία είναι λυσοσωμικής φύσης. Παρουσιάζουν ιδιότητες των λυσοσωμάτων, όπως αυτοπεψία, σύντηξη μεμβρα-



Εικ. 2. Οι ενδοκυττάρειες διεργασίες έκκρισης προρενίνης και ρενίνης. Απεικονίζονται η άμεση έκκριση προρενίνης από τα αντίστοιχα κυστίδια και η έκκριση προρενίνης και ρενίνης από τα ώριμα και τα ώριμα κοκκία [από (4), τροποποιημένο].

νών κ.α. και περιέχουν αρκετά τυπικά λυσοσωμικά ένζυμα, όπως καθεψίνη Β, καθεψίνη D, όξινη φωσφατάση και α-γλυκοσιδάση¹⁸.

Η μεταφορά της ρενίνης από τα ώριμα εκκριτικά κοκκία στον εξωκυττάριο χώρο πραγματοποιείται με εξωκύττωση. Αρχικά το κοκκίο έρχεται σε επαφή με την κυτταρική μεμβράνη μέσω μιας μικρής προσεκβολής και στη συνέχεια ακολουθεί η σύντηξη της μεμβράνης του κοκκίου με την κυτταρική μεμβράνη και η απελευθέρωση του πυκνωμένου υλικού στο μεταξύ των κυττάρων χώρο. Το ποσό της ρενίνης που περιέχεται σε ένα εκκριτικό κοκκίο είναι αρκετά μεγάλο, συγκρινόμενο με το συνολικό ποσό ρενίνης του κυττάρου. Επομένως, τα επεισόδια εξωκύττωσης πρέπει να απέχουν μεταξύ τους αρκετά μεγάλο διάστημα το οποίο με μελέτες σε απομονωμένα σπειράματα είχε υπολογισθεί παλαιότερα σε περίπου 2 ώρες για το κάθε παρασπειραματικό κύτταρο¹⁹.

Η απελευθέρωση της προρενίνης γίνεται κυρίως με την άμεση εξωκύττωση των μικρών κυστιδίων τα οποία δεν περιέχουν τα απαραίτητα ένζυμα για να τη μεταβολίσουν σε ρενίνη. Χωρίς να είναι απόλυτα βέβαιο, φαίνεται ότι αυτή η διαδικασία επηρεάζεται μόνο από το ρυθμό σύνθεσης της

προρενίνης. Επιπλέον προρενίνη απελευθερώνεται κατά την εξωκύττωση ανώριμων εκκριτικών κοκκίων, η οποία επίσης λαμβάνει χώρα, παράλληλα με αυτή των ωρίμων. Τέλος, είναι πιθανό να πραγματοποιείται και άμεση μεταφορά κυστιδίων από το ενδοπλασματικό δίκτυο στην κυτταρική μεμβράνη¹⁷. Όπως προαναφέρθηκε, σε φυσιολογικές συνθήκες η προρενίνη του πλάσματος είναι από τριπλάσια έως και πάνω από δεκαπλάσια της ρενίνης. Όταν όμως αυξάνουν οι απαιτήσεις για έκκριση ρενίνης, αυξάνει η ποσότητα της προρενίνης που θα εισέλθει στα ειδικά εκκριτικά κοκκία και θα μετατραπεί σε ρενίνη, με τελικό αποτέλεσμα την μεταβολή της πιο πάνω αναλογίας του πλάσματος προς όφελος της ρενίνης. Η κυκλοφορούσα προρενίνη δεν φαίνεται να έχει κάποια φυσιολογική δράση και απλά συμπαράγεται κατά την παραγωγή της ρενίνης²⁰.

Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΡΕΝΙΝΗΣ

Η ρύθμιση της έκκρισης της ρενίνης αποτελεί μία εξαιρετικά πολύπλοκη διαδικασία, καθώς ένα πλήθος παραγόντων επηρεάζουν το ρυθμό της έκκρισης είτε προς τη μία είτε προς την άλλη κατεύθυνση. Οι παράγοντες αυτοί αναγράφονται συνοπτικά στον πίνακα 1. Οι βασικότεροι από αυτούς, καλά τεκμηριωμένοι εδώ και πολλά χρόνια, είναι η πίεση διήθησης του σπειράματος, η συγκέντρωση του Na^+ και πιθανόν του Cl^- στο σωληναριακό υγρό του άπω σωληναρίου και η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που αντιστοιχούν αδρά στις βασικότερες δράσεις του ΣΡΑ, δηλαδή τον έλεγχο της αιμάτωσης του νεφρού, της ισορροπίας H_2O και ηλεκτρολυτών και της συστηματικής αρτηριακής πίεσης²¹. Οι υπόλοιποι παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση της ρενίνης μπορούν σχηματικά να διακριθούν σε ορμονικούς, παρακρινικούς/αυτοκρινικούς, ιόντα και ενδοκυττάρους. Άλλοι από τους παράγοντες αυτούς, όπως η ΑγγII, έχουν προφανή σημασία, ενώ άλλοι, παρά την τεκμηριωμένη δράση τους, ίσως δεν παίζουν μεγάλο ρόλο στη ρύθμιση της έκκρισης ρενίνης κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, είτε γιατί οι υπάρχουσες παρατηρήσεις για τη δράση τους έχουν γίνει με συγκεντρώσεις που ξεπερνούν κατά πολύ τις φυσιολογικές (π.χ. η ADH), είτε γιατί και αυτοί οι ίδιοι μεταβάλλονται από τους κύριους παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση ρενίνης (π.χ. οι προσταγλανδίνες).

Πίνακας 1. Οι παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση ρενίνης

-
- A) Ο μηχανισμός του νεφρικού τασεοϋποδοχέα
 B) Μεταβολές του οσμωτικού φορτίου της πυκνής κηλίδας
 Γ) Συμπαθητική διέγερση
 Δ) Ορμονικοί παράγοντες
1. Αγγειοτενσίνη II
 2. Κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο
 3. Αντιδιουρητική ορμόνη
 4. Ισταμίνη
 5. Άλλες ορμόνες
- E) Παρακρινικοί και αυτοκρινικοί παράγοντες
1. Προσταγλανδίνες
 2. Άλλα παράγωγα του αραχιδονικού οξέος
 3. Μονοξειδίου του αζώτου (NO)
 4. Ενδοθηλίνες
 5. Αυξητικοί παράγοντες
- ΣΤ) Ιόντα
1. Ιόντα Ca^{++}
 2. Ιόντα Mg^{++}
 3. Ιόντα K^+
- Z) Ενδοκυττάριοι αγγελιοφόροι
1. Κυκλικό AMP (cAMP)
 2. Κυκλικό GMP (cGMP)
-

A) Ο μηχανισμός του νεφρικού τασεοϋποδοχέα

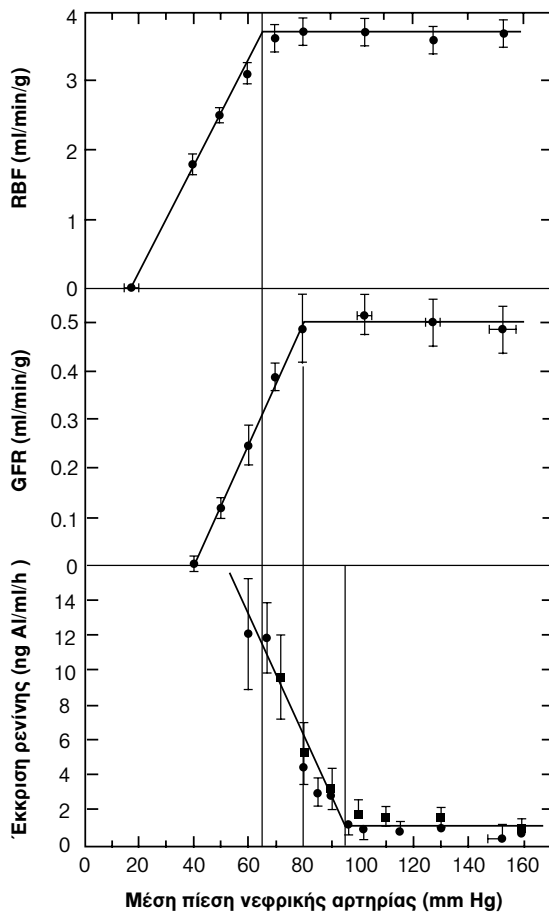
Αρχής γενομένης στη δεκαετία του '30 με τα κλασικά πειράματα της ομάδας του Goldblatt²², περιγράφηκε στα μέσα της δεκαετίας του '60 από τους Skinner et al.²³ ένας μηχανισμός «τασεοϋποδοχέα» για τη ρύθμιση της έκκρισης ρενίνης. Συνοπτικά, με βάση αυτόν το μηχανισμό μία πτώση της πίεσης διήθησης του σπειράματος (προερχόμενη από μία πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης ή μία επιμέρους μείωση της αιμάτωσης του νεφρού) οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης ρενίνης, ενώ η αύξηση της πίεσης διήθησης του νεφρού οδηγεί σε ελάττωση της έκκρισης ρενίνης. Με περαιτέρω έρευνες αποδείχθηκε ότι ο μηχανισμός αυτός λειτουργεί τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* σε απομονωμένο νεφρό ή σπειράματα^{24,25} και σύμφωνα με όλες τις ενδείξεις είναι ο σημαντικότερος ρυθμιστής της έκκρισης ρενίνης.

Εδώ και αρκετά χρόνια κατεβλήθη μεγάλη ερευνητική προσπάθεια για να ταυτοποιηθεί αυτός ο «τασεοϋποδοχέας» καθώς και η αλληλουχία των γεγονότων μέχρι την έκκριση της ρενίνης. Αρχικά προτάθηκε ότι η μείωση της πίεσης διήθησης προκαλεί την παραγωγή από το ενδοθηλίο του σπειράματος προσταγλανδινών και αυτές διεγείρουν την έκκριση ρενίνης, κάτι που τελικά δεν ίσχυε, αφού αποδείχθηκε ότι οι προσταγλανδίνες

δεν κατέχουν αναγκαίο αλλά απλώς τροποποιητικό ρόλο στον όλο μηχανισμό²⁶. Η υπόθεση ότι η μείωση της πίεσης διήθησης οδηγεί σε πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR), πτώση του φορτίου του NaCl και παραγωγή ρενίνης μετά από ενεργοποίηση της πυκνής κηλίδας έχει επίσης απορριφθεί εδώ και πολλά χρόνια, καθώς ο μηχανισμός του τασεοϋποδοχέα είναι σε λειτουργία και στο μη διηθούσα (non-filtering) νεφρό²⁷.

Με εκτενέστερα πειράματα προσδιορίστηκε ότι η αντίστροφη σχέση μεταξύ πίεσης διήθησης και έκκρισης ρενίνης έχει ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό^{28,29}: οποιαδήποτε μεταβολή της πίεσης διήθησης πάνω από μία ορισμένη τιμή (threshold pressure) δεν μεταβάλλει την έκκριση ρενίνης. Αν όμως η πίεση διήθησης πέσει κάτω από αυτή την τιμή, τότε η έκκριση ρενίνης αυξάνει απότομα (Σχ. 4). Σύμφωνα με τη θεωρία της μυογενούς αυτορύθμισης της αιματικής ροής των τριχοειδών από τα προτριχοειδικά αρτηρίδια, αν το προσαγωγό αρτηρίδιο θεωρηθεί το σημείο όπου ρυθμίζεται η αιμάτωση του σπειράματος, τότε οι παραπάνω παρατηρήσεις εξηγούνται ως εξής: αν παρουσιασθεί μία μικρή πτώση της πίεσης διήθησης, τότε το προσαγωγό αρτηρίδιο θα διασταλεί για να κρατήσει την πίεση σταθερή. Η διαστολή αυτή θα αρχίσει από τα αρχικά τμήματα του προσαγωγού αρτηριδίου και αναλόγως της πτώσης της πίεσης διήθησης θα προχωρήσει προς τα τελικά³⁰. Έτσι, αν η πίεση διήθησης εμφανίσει μεγάλη πτώση (κάτω απ' το «κρίσιμο» σημείο των παραπάνω πειραμάτων) το προσαγωγό αρτηρίδιο θα απαντήσει με αγγειοδιαστολή και στα τελικά του τμήματα, όπου βρίσκονται τα παρασπειραματικά κύτταρα. Αυτό προξενεί αλλαγή στη διατοιχωματική τάση στο σημείο αυτό, που γίνεται αντιληπτή από τα παρασπειραματικά κύτταρα και οδηγεί τελικά σε αύξηση της έκκρισης ρενίνης. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, ο «τασεοϋποδοχέας», ο ανιχνευτής των μεταβολών της διατοιχωματικής τάσης, είναι αυτά καθαυτά τα παρασπειραματικά κύτταρα και επιπρόσθετα η μυογενής ρυθμιστική απάντηση των λείων μυϊκών κυττάρων του τοιχώματος του προσαγωγού συνδέεται άμεσα με την παραγωγή ρενίνης από τα συγγενή τους παρασπειραματικά κύτταρα.

Παρότι πολλές λεπτομέρειες είναι απαραίτητο να διευκρινιστούν, η παραπάνω υπόθεση φαίνεται να περιγράφει ικανοποιητικά τη λειτουργία του τασεοϋποδοχέα. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η τιμή του «κρίσιμου» σημείου της πίεσης διήθησης κάτω απ' την οποία ενεργοποιείται η έκκρι-



Σχ. 4. Η σχέση της πίεσης διήθησης του νεφρού με τη νεφρική αιματική ροή (Renal Blood Flow, RBF), το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) και την έκκριση ρενίνης σε κύνες. Η πίεση διήθησης ελεγχόταν με αεροθάλαμο που είχε τοποθετηθεί στη νεφρική αρτηρία και οι μεταβολές της απεικονίζονται στο σχήμα με τις αντίστοιχες μεταβολές στη μέση πίεση της νεφρικής αρτηρίας. Πτώση στη μέση πίεσης της νεφρικής αρτηρίας κάτω απ' το επίπεδο των 95 mmHg περίπου (threshold pressure) οδηγεί σε απότομη αύξηση της έκκρισης ρενίνης. Αν η πίεση συνεχίσει να υποχωρεί σε ακόμη χαμηλότερα επίπεδα, θα πέσει πρώτα ο GFR και στη συνέχεια η RBF. Παρατηρήστε ότι τα δύο αυτά μεγέθη εμφανίζουν επίσης οξεία μεταβολή μετά από ένα ορισμένο επίπεδο πίεσης και τα τρία επίπεδα απέχουν περίπου 15 mmHg το ένα από το άλλο [από (4), τροποποιημένο].

ση ρενίνης μπορεί να τροποποιηθεί από α-αγωνιστές³¹, το ANP³² και άλλα. Συμπερασματικά, θα πρέπει να τονισθεί ότι ο μηχανισμός αυτός συμμετέχει αποφασιστικά τόσο στον έλεγχο της νεφρικής αιμάτωσης και κατ' επέκταση της νεφρικής λειτουργίας όσο και στη διατήρηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης.

B) Μεταβολές του οσμωτικού φορτίου της πυκνής κηλίδας

Από την πρώτη περιγραφή της πυκνής κηλίδας από τον Goormaghtigh το 1932⁷ υποστηρίχθηκε ότι η στενή ανατομική σχέση της περιοχής αυτής του άπω σωληναρίου με το προσαγωγό και το απαγωγό αρτηρίδιο του ίδιου νεφρώνα είχε λειτουργική σημασία. Το 1967 ο Vander υπέθεσε ότι με κάποιο μηχανισμό τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας ανιχνεύουν το φορτίο του Na^+ της περιοχής και επικοινωνώντας με τα πάρασπειραματικά κύτταρα προκαλούν αντίστροφες μεταβολές στην έκκριση ρενίνης³³. Από τότε μία σειρά πειραμάτων επιβεβαίωσαν με τον πλέον κατηγορηματικό τρόπο ότι υπάρχει αντίστροφη σχέση στο φορτίο NaCl του σωληναριακού υγρού της περιοχής της πυκνής κηλίδας και της έκκρισης ρενίνης, χαμηλές δηλαδή συγκεντρώσεις NaCl διεγείρουν την έκκριση ρενίνης και το αντίστροφο³⁴.

Υπάρχουν αρκετά στοιχεία που υποστηρίζουν ότι τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας δεν αντιλαμβάνονται μεταβολές της πυκνότητας Na^+ , αλλά του Cl^- ³⁵. Η δραστηριότητα της πυκνής κηλίδας καθορίζεται από τη δραστηριότητα του συστήματος ανταλλαγής $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ των κυττάρων της, η οποία ελέγχεται από τη συγκέντρωση Cl^- . Σε πειραματόζωα οι εγχύσεις διαφόρων αλάτων του Na^+ εκτός του NaCl απέτυχαν να μεταβάλλουν την έκκριση ρενίνης, ενώ διάφορες συγκεντρώσεις Cl^- προκαλούν αντίστροφες μεταβολές στην έκκριση⁶. Ίσως όμως στην πράξη να μην έχει τόσο μεγάλη σημασία το ποιο απ' τα ιόντα Na^+ και Cl^- είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση καθώς το Cl^- είναι το κατεξοχήν συνοδευτικό ανιόν του Na^+ παντού στη φύση.

Ένα άλλο σημείο που δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί είναι ο μηχανισμός μεταφοράς της πληροφορίας από την πυκνή κηλίδα στα παρασπειραματικά κύτταρα. Ως αγγελιοφόροι έχουν προταθεί διάφορες ουσίες όπως η προσταγλανδίνη E_2 , η ΑγγII, το ίδιο το NaCl και άλλες καθώς και διάφοροι φυσικοί παράγοντες. Τα περισσότερα όμως μέχρι σήμερα δεδομένα συμφωνούν στο ότι η πιθανότερη ουσία με αυτόν το ρόλο είναι η αδενοσίνη. Η αδενοσίνη βρέθηκε να συντίθεται από τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας σε ρυθμό ανάλογο με τη μεταβολική τους δραστηριότητα, να απελευθερώνεται από αυτά και να αναστέλλει την έκκριση ρενίνης *in vivo* και *in vitro*³⁶. Η ανακάλυψη με ιστοχημικές μεθόδους ότι η συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (Nitric Oxide, NO) ανευρίσκεται σε

πολύ υψηλές συγκεντρώσεις στα κύτταρα της πυκνής κηλίδας³⁷ προσέθεσε το NO στον κατάλογο των υποψηφίων αγγελιαφόρων. Ο ρόλος όμως του NO στην έκκριση ρενίνης, όπως θα εκτεθεί στη συνέχεια, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος.

Ολοκληρώνοντας την περιγραφή του μηχανισμού της πυκνής κηλίδας θα πρέπει να αναφέρουμε ακόμη τα εξής:

α) Τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας εκτός από τη ρύθμιση της έκκρισης ρενίνης συμμετέχουν και στο μηχανισμό της “παλίνδρομης σπειραματοσωληναριακής ρύθμισης” σύμφωνα με τον οποίο η αύξηση του σωληναριακού φορτίου NaCl οδηγεί σε προσπειραματική αγγειοσύσπαση και μείωση του GFR³⁸. Είναι πολύ πιθανόν και αυτός ο μηχανισμός να χρησιμοποιεί το ίδιο σύστημα ανίχνευσης και μετάδοσης του σήματος της πυκνής κηλίδας.

β) Ως γνωστόν, η φόρτιση του οργανισμού με NaCl ελαττώνει την έκκριση ρενίνης ενώ η έλλειψη NaCl την αυξάνει. Αρχικά προτάθηκε ότι η προσαρμογή της έκκρισης ρενίνης στη φόρτιση με NaCl επέρχεται βασικά με την ανίχνευση από την πυκνή κηλίδα του υψηλού φορτίου NaCl στο σωληναριακό υγρό³³. Αυτό γενικά φαίνεται όντως να ισχύει για τις οξείες μεταβολές της πρόσληψης NaCl, δεν υπάρχουν όμως αποδείξεις ότι στη χρόνια φόρτιση με Na⁺ η ρενίνη καταστέλλεται μέσω συνεχούς ενεργοποίησης της πυκνής κηλίδας. Αντίθετα πειραματόζωα με υδρονεφρωτικό νεφρό, χωρίς σωληναριακές δομές και πυκνή κηλίδα μπορούν να προσρμοσθούν σε μακροχρόνιες αλλαγές της πρόσληψης NaCl³⁹.

γ) Ένας μεγάλος αριθμός ρετινοπαραγωγών κυττάρων (όσα βρίσκονται στο τοίχωμα του προσαγωγού σε απόσταση πάνω από 50 μm απ' το σπείραμα) βρίσκονται εκτός της επίδρασης της πυκνής κηλίδας⁴. Επομένως, φαίνεται ότι η συμμετοχή της πυκνής κηλίδας στη ρύθμιση έκκρισης ρενίνης καθορίζεται και από την κατανομή των ρετινοπαραγωγών κυττάρων, από το βαθμό δηλαδή μετάπτωσης των λείων μυϊκών κυττάρων σε παρασπειραματικά κύτταρα που όπως προαναφέρθηκε εξαρτάται από τις ανάγκες για παραγωγή ρενίνης.

Γ) Συμπαθητική διέγερση

Η παρασπειραματική συσκευή δέχεται πλούσια συμπαθητική νεύρωση και β-υποδοχείς ανευρίσκονται τόσο στην παρασπειραματική συσκευή όσο και στο σπείραμα⁴⁰. Μία γενικότερη αύξηση

του συμπαθητικού τόνου ή μία άμεση διέγερση των νεύρων του νεφρού προκαλεί αύξηση της απελευθέρωσης ρενίνης. Παράλληλα όμως η συμπαθητική διέγερση προκαλεί αλλαγές στην αιμοδυναμική του νεφρού και τη σωληναριακή λειτουργία, με αποτέλεσμα να υπάρχει παλαιότερα μεγάλη δυσκολία στο να εξακριβωθεί η αναλογική συμμετοχή των άμεσων και των έμμεσων επιδράσεων της συμπαθητικής διέγερσης στην έκκριση ρενίνης. Στις αρχές της δεκαετίας του '80 όμως αποδείχθηκε πειραματικά ότι η ρύθμιση της έκκρισης ρενίνης είχε χαμηλό ουδό διέγερσης και ότι χαμηλής συχνότητας ερεθίσματα διέγειραν μόνο την έκκριση ρενίνης και δεν επηρέαζαν την αιμοδυναμική του νεφρού και τη σωληναριακή λειτουργία^{41,42}. Με νέες σειρές πειραμάτων κατέστη πλέον σαφές ότι μία ήπια αύξηση του συμπαθητικού τόνου στα ανώτερα φυσιολογικά πλαίσια διεγείρει την έκκριση ρενίνης⁴³. Επιπλέον, αποδείχθηκε ότι οι δράσεις αυτές του ΣΝΣ λαμβάνουν χώρα μέσω β-υποδοχέων καθώς το διεγερτικό αποτέλεσμα στις παραπάνω μελέτες διακόπτεται με β-αναστολείς, ενώ η χρήση β-αγωνιστών διεγείρει την έκκριση ρενίνης *in vivo* και *in vitro*²¹.

Ο ρόλος των α-υποδοχέων στην έκκριση ρενίνης είναι λιγότερο εξακριβωμένος και κατά πάσα πιθανότητα μικρής βιολογικής σημασίας. Έχουν παρατηρηθεί τόσο διεγερτικά όσο και ανασταλτικά αποτελέσματα στην έκκριση ρενίνης, αλλά η πλειοψηφία των δεδομένων υποστηρίζει ότι οι δράσεις αυτές επέρχονται έμμεσα, μέσω αλλαγής της αιμοδυναμικής του νεφρού^{31,42}. Αυτό υποστηρίζεται και από την υψηλή συχνότητα νευρικής διέγερσης που απαιτείται για το ανασταλτικό αποτέλεσμα, η οποία ταυτόχρονα μεταβάλλει κατά πολύ τις αιμοδυναμικές παραμέτρους. Ορισμένα *in vitro* πειράματα έδειξαν ότι οι α-αγωνιστές αναστέλλουν την έκκριση ρενίνης από απομονωμένο νεφρό⁴⁴, χρειάζονται όμως περισσότερα για να ταυτοποιηθεί μία άμεση δράση του ΣΝΣ μέσω α-υποδοχέων.

Τέλος, η ντοπαμίνη δρα διεγερτικά στην έκκριση ρενίνης και μάλιστα με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Η δράση αυτή της ντοπαμίνης αναστέλλεται από ειδικούς αποκλειστές της, γεγονός που αποδεικνύει ότι ασκείται μέσω ειδικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων^{6,45}. Ωστόσο, η φυσιολογική σημασία της ντοπαμίνης στον έλεγχο της έκκρισης ρενίνης δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί.

4) Ορμονικοί παράγοντες

1. Αγγειοτενσίνη II. Η πρώτη περιγραφή της ανασταλτικής επίδρασης της εξωγενούς ΑγγII στην έκκριση ρενίνης, πραγματοποιήθηκε από τους Vander και Geelhoed στα μέσα της δεκαετίας του '60⁴⁶. Από τότε η επίδραση αυτή επιβεβαιώθηκε με μία πλειάδα πειραμάτων σε διάφορα μοντέλα από παρασκευάσματα νεφρού έως απομονωμένα παρασπειραματικά κύτταρα⁴⁷. Σε πειραματόζωα βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις της ενδογενούς ΑγγII που αναστέλλουν την έκκριση ρενίνης αντιστοιχούν περίπου στα ανώτερα φυσιολογικά όρια της συγκέντρωσής της στο πλάσμα⁴⁸. Επιπρόσθετα η διακοπή του σχηματισμού ΑγγII με αΜΕΑ ή η αναστολή της δράσης της με ΑΤ₁ αναστολείς οδηγούσε σε άμεση αύξηση της έκκρισης ρενίνης ή/και της συγκέντρωσης ρενίνης στο πλάσμα ανεξάρτητα από αιμοδυναμικές αλλαγές. Τον κύριο λόγο σ' αυτή τη ρύθμιση έχει η ΑγγII της κυκλοφορίας, αλλά δεν αποκλείεται να συμμετέχει και η ενδονεφρική παραγόμενη ΑγγII στα πλαίσια ενός βραχύτερου κυκλώματος¹⁷.

Συμπερασματικά, το τελικό προϊόν του ΣΡΑ, η ΑγγII, μέσω ΑΤ₁ υποδοχέων των παρασπειραματικών κυττάρων, αναστέλλει το πρώτο και πλέον σημαντικό βήμα του συνόλου συστήματος, τη σύνθεση και έκκριση ρενίνης. Το παραπάνω κύκλωμα αποτελεί ένα τυπικό παράδειγμα ενός αρνητικού παλίνδρομου ενδοκρινικού ρυθμιστικού μηχανισμού.

2. Κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο (Atrial natriuretic peptide, ANP). Το ANP προκαλεί, ως γνωστόν, αγγειοδιαστολή, αναστολή της έκκρισης αλδοστερόνης και νατριούρηση⁴⁹. Η δράση του όμως στην έκκριση ρενίνης είναι πολύπλοκη και μη πλήρως εξακριβωμένη. Τα περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι το ANP είναι ισχυρός φυσιολογικός αναστολέας της έκκρισης ρενίνης⁵⁰, κάτι που έρχεται σε συμφωνία με τις υπόλοιπες φυσιολογικές δράσεις του. Η δράση του αυτή ασκείται κυρίως με άμεση επίδραση στα παρασπειραματικά κύτταρα μέσω παραγωγής κυκλικού GMP. Πιθανώς όμως να μεσολαβούν σωληναριακοί παράγοντες, όπως αποδεικνύεται από το γεγονός ότι συγκεντρώσεις που αναστέλλουν την έκκριση ρενίνης στον ανέπαφο νεφρό, δεν την επηρεάζουν στον υδρονεφρωτικό νεφρό⁵¹. Επιπρόσθετα, μία μέση αύξηση της συγκέντρωσης ANP στο πλάσμα, μικρότερη του δεκαπλάσιου του φυσιολογικού, δεν επηρεάζει την έκκριση ρενίνης⁵², ενώ *in vitro* μελέτες είναι ενδεικτικές ακόμη και

διεγερτικής επίδρασης του ANP⁵³. Η επίδραση του ANP στην έκκριση ρενίνης έχει μεγάλη σημασία στην καρδιακή ανεπάρκεια. Σήμερα θεωρείται ότι σε αρχόμενα στάδια το ANP τυπικά αναστέλλει την έκκριση ρενίνης. Στη συνέχεια όμως το ερέθισμα της μειωμένης αιμάτωσης του νεφρικού παρεγχύματος «υπερκερνά» την ανασταλτική ικανότητα του ANP με αποτέλεσμα στα τελικά στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας να ανευρίσκονται αυξημένα τόσο η ρενίνη όσο και το ANP, το οποίο προσπαθεί να μετριάσει την επιβαρυντική για τον οργανισμό κατακράτηση Na⁺ και H₂O μέσω της αλδοστερόνης¹¹.

3. Αντιδιουρητική ορμόνη (Antidiuretic Hormone, ADH). Η δράση της ADH στη ρύθμιση της έκκρισης ρενίνης επίσης δεν είναι πλήρως εξακριβωμένη. Στην πλειοψηφία των *in vitro* και *in vivo* μελετών φαίνεται να αναστέλλει την έκκριση ή να μην έχει επίδραση. Η ανασταλτική επίδραση της ADH φαίνεται λογική στα πλαίσια ενός αρνητικού παλίνδρομου μηχανισμού ρύθμισης, καθώς η ΑγγII διεγείρει την παραγωγή και την έκκριση ADH. Οι συγκεντρώσεις όμως που απαιτούνται για την αναστολή είναι πολύ υψηλότερες των φυσιολογικών. Επιπλέον, δεν είναι ξεκάθαρο αν η δράση ασκείται απευθείας στα παρασπειραματικά κύτταρα ή έμμεσα μέσω της αύξησης του όγκου που η ADH προκαλεί¹⁷. Έχει επίσης αναφερθεί ότι η έγχυση χαμηλών συγκεντρώσεων ADH σε απομονωμένο νεφρό προκαλεί αγγειοσύσπαση και διεγερση έκκρισης ρενίνης²⁴. Από το σύνολο των παρατηρήσεων πάντως, φαίνεται ότι η ADH δεν ασκεί σημαντική επίδραση σε φυσιολογικές συνθήκες.

4. Ισταμίνη. Η ισταμίνη μέσω H₂ υποδοχέων διεγείρει την έκκριση ρενίνης απ' το νεφρό χωρίς να είναι γνωστό αν αυτό οφείλεται σε άμεση επίδραση στα παρασπειραματικά κύτταρα ή σε μεσολάβηση αλλαγών στη σωληναριακή λειτουργία ούτε αν έχει ουσιαστική βιολογική σημασία¹⁷.

5. Άλλες ορμόνες. Μεμονωμένες παρατηρήσεις για συμμετοχή στη ρύθμιση της έκκρισης ρενίνης του πεπτιδίου του σχετιζόμενου με τα γονίδια της καλσιτονίνης (Calsitonin-gene related peptide, CGRP), της παραθυροειδούς ορμόνης (PTH), του γλουκαγόνου, του αγγειοδραστικού εντερικού πολυπεπτιδίου (vaso-active intestinal polypeptide, VIP), της ουσίας P και άλλων ορμονών χρειάζεται να επιβεβαιωθούν με εκτενέστερες έρευνες^{17,47}. Με τα μέχρι τώρα δεδομένα πάντως οι ουσίες αυτές δεν φαίνεται να έχουν μεγάλη φυσιολογική σημασία.

E) Παρακρινικοί και αυτοκρινικοί παράγοντες

1. Προσταγλανδίνες. Οι προσταγλανδίνες PGE₂ και PGI₂ (προστακυκλίνη) διεγείρουν την έκκριση ρενίνης τόσο in vivo όσο και in vitro, ενώ in vitro έγχυση της πρόδρομης ουσίας τους, του αραχιδονικού οξέος, έχει το ίδιο αποτέλεσμα. Επιπλέον, η μείωση της παραγωγής τους με τη χρήση αναστολέων της κυκλο-οξυγενάσης, του βασικού ενζύμου που συνθέτει προσταγλανδίνες από αραχιδονικό οξύ, καταλήγει στην αναστολή της έκκρισης της ρενίνης²⁶. Η κυκλο-οξυγενάση ανευρέθηκε με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους σε ενδοθηλιακά κύτταρα των νεφρικών αρτηριδίων και του σπειράματος, σε κύτταρα του διάμεσου ιστού και των σωληναρίων. Κύρια θέση παραγωγής της προστακυκλίνης είναι το αγγειακό ενδοθήλιο του νεφρού και της PGE₂ τα σωληνάκια. Υπάρχει γενική ομοφωνία ότι οι προσταγλανδίνες διεγείρουν την έκκριση ρενίνης με άμεση δράση στα παρασπειραματικά κύτταρα^{4,21}, δεν έχει όμως εξακριβωθεί αν παράγονται τοπικά στις παραπάνω θέσεις του νεφρού ή προέρχονται από τη συστηματική κυκλοφορία. Ακόμη, δεν έχει προσδιορισθεί η ποσοτική συμβολή τους στην έκκριση ρενίνης, καθώς η σύνθεση των προσταγλανδινών αυτών καθαντών ελέγχεται από διάφορους παράγοντες που επηρεάζουν ταυτόχρονα την έκκριση ρενίνης, την αιμοδυναμική του νεφρού, κ.ά.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η παλαιότερη άποψη ότι οι προσταγλανδίνες είναι οι κεντρικοί αγγειοφόροι στα συστήματα του «νεφρικού τασεοϋποδοχέα» και της «πυκνής κηλίδας» σήμερα δεν ευσταθεί. Θεωρείται όμως ότι οι προσταγλανδίνες έχουν τουλάχιστον μία «τροποποιητική» επίδραση σε αρκετούς από τους μηχανισμούς ελέγχου της έκκρισης ρενίνης.

2. Άλλα παράγωγα του αραχιδονικού οξέος. Σύμφωνα με ορισμένες έρευνες, άλλα παράγωγα της κυκλο-οξυγενάσης, όπως η θρομβοξάνη A₂, αναστέλλουν την έκκριση ρενίνης, ειδικά σε παθολογικές καταστάσεις όπως τοπική φλεγμονή, νεφρική ισχαιμία ή απόφραξη των ουρητήρων. Με τη μεσολάβηση του ενζύμου λιπο-οξυγενάση, το αραχιδονικό οξύ μετατρέπεται στο νεφρό και τα αγγεία σε 12- και 15- υδροξυεικοσιτετρανοϊκά οξέα. Οι δύο αυτές ενώσεις παράγονται στην ίδια περιόδου αναλογία σε νεφρικά σπειράματα ανθρώπου και βρέθηκαν αφενός να είναι ισχυροί ανασταλτές της έκκρισης ρενίνης, αφετέρου να περιορίζουν τη διεγερτική δράση της προστακυκλίνης

τόσο in vitro όσο και in vivo σε πειραματόζωα. Τέλος, μέσω του ενζύμου εποξυγενάση παράγονται από το αραχιδονικό οξύ εποξυεικοσιτριενοϊκά οξέα που πιθανώς έχουν επίσης ανασταλτική δράση στην έκκριση ρενίνης. Περαιτέρω έρευνες είναι απαραίτητες για να τεκμηριωθεί ο ακριβής ρόλος των ουσιών αυτών⁶.

3. Μονοξειδίο του αζώτου (Nitric oxide, NO) ή EDRF (Endothelium-derived relaxing factor). Ο ρόλος του NO (που είναι ταυτόσημο με τον EDRF) στην έκκριση της ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα δεν έχει ακόμη ξεκαθαρισθεί, καθώς οι σχετικές έρευνες δίνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Το ένζυμο που ευθύνεται για την παραγωγή του NO είναι η συνθετάση του NO (NO synthase, NOS), της οποίας έχουν μεχρι σήμερα περιγραφεί τρεις ισομορφές: η ενδοθηλιακή (endothelial, eNOS), η νευρωνική (neuronal, nNOS) και η επαγόμενη (inducible, iNOS) ισομορφή. Η πρώτη ανευρίσκεται στο ενδοθήλιο των νεφρικών αρτηριδίων και των τριχοειδών του σπειράματος, αλλά και σε άλλες περιοχές του νεφρού. Το παραγόμενο NO συμμετέχει ενεργά στη ρύθμιση της νεφρικής αιμοδυναμικής ελαττώνοντας τη νεφρική αγγειακή αντίσταση μέσω αγγειοδιαστολής, αλλά και αναστέλλει την επαναρρόφηση Na⁺ με άμεση δράση στα σωληνάκια. Ορισμένες in vitro έρευνες κατέληξαν στο ότι το NO αναστέλλει την έκκριση ρενίνης μέσω της παραγωγής cGMP^{54, 55}, όπως θα δούμε παρακάτω, ενώ άλλες κατέληξαν στο αντίθετο συμπέρασμα^{56,57}. In vivo, ορισμένοι ερευνητές ανέφεραν ότι όταν περιορίζεται η επίδραση του μηχανισμού του «τασεοϋποδοχέα» ή των νεφρικών νεύρων, το NO αναστέλλει την έκκριση ρενίνης. Όταν όμως η πίεση διήθησης πέφτει πολύ και ενεργοποιείται ο μηχανισμός του «τασεοϋποδοχέα», η αναμενόμενη αύξηση της έκκρισης ρενίνης παραβιάζεται αν ανασταλεί η συνθετάση του NO, κάτι που είναι ενδεικτικό διεγερτικής επίδρασης του NO⁵⁸. Επιπρόσθετα, το NO που παράγεται από τη νευρωνική ισομορφή της συνθετάσης του NO δρα πάντα διεγερτικά στην έκκριση ρενίνης και πιθανόν να αποτελεί μέρος του μηχανισμού της πυκνής κηλίδας⁶.

Συμπερασματικά, οι αντίθετες δράσεις του NO στην έκκριση ρενίνης μπορούν εν μέρει να εξηγηθούν από το γεγονός ότι το NO ως εξαιρετικά απλή ένωση και πανταχού παρών αγγειοφόρος συμμετέχει σε περισσότερους από έναν μηχανισμούς που τη ρυθμίζουν, με διαφορετική ποσοτική συμβολή του καθενός. Επομένως, οι δράσεις του

NO μπορεί να αλλάζουν ανάλογα με τις συνθήκες και το ποιος απ' τους κύριους μηχανισμούς είναι ενεργοποιημένος, με αποτέλεσμα να είναι πολύ δύσκολο να τεκμηριωθεί μία ανεξάρτητη δράση του μεμονωμένου NO.

4. Ενδοθηλίνες. Οι ενδοθηλίνες είναι μια ομάδα τριών πεπτιδίων με παρόμοιες ιδιότητες. Το μόριο τους αποτελείται από 21 αμινοξέα και εμφανίζουν κυρίως παρακρινική αλλά και ενδοκρινική λειτουργία. Η μόνη ενδοθηλίνη που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι η ενδοθηλίνη-1, η πληρέστερα μελετημένη ουσία της ομάδας αυτής. Σε ότι αφορά την έκκριση ρενίνης οι ενδοθηλίνες είναι χωρίς αμφιβολία ισχυροί ανασταλτές αυτής, όπως τεκμηριώθηκε με διάφορες *in vitro*⁵⁹⁻⁶¹ και *in vivo*⁶² μελέτες. Φαίνεται μάλιστα ότι η ΑγγII αυξάνει την παραγωγή των ενδοθηλινών, δημιουργώντας πιθανώς ένα κύκλωμα αρνητικής ανατροφοδότησης. Αν η υπόθεση σύμφωνα με την οποία στο μηχανισμό του τασεοϋποδοχέα οι μεταβολές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους μεταφέρονται στα παρασπειραματικά κύτταρα με ουσίες παραγόμενες από το ενδοθηλίο ίσχυε, θα μπορούσε οι ουσίες αυτές να είναι οι ενδοθηλίνες. Όπως αναφέρθηκε όμως, η θεωρία αυτή δεν φαίνεται να ευσταθεί και το αν και κατά πόσον τα πεπτίδια αυτά συμμετέχουν στην ρύθμιση της έκκρισης ρενίνης σε φυσιολογικές συνθήκες παραμένει αδιευκρίνιστο.

5. Αυξητικοί παράγοντες. Ο παράγων νέκρωσης των όγκων (Tumor necrosis factor, TNF) και η ιντερλευκίνη-1 (Interleukin-1, IL-1) διεγείρουν έντονα την έκκριση ρενίνης. Φυσιολογικές συγκεντρώσεις του αυξητικού παράγοντα τύπου ινσουλίνης-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1) αλλά και της ίδιας της ινσουλίνης διεγείρουν την έκκριση ρενίνης *in vitro*. Αντίθετα, ο επιδερμικός αυξητικός παράγων (Epidermal growth factor, EGF) που εμφανίζει πολλές ιδιότητες της ΑγγII, όπως την ισχυρή αγγειοσπαστική δράση, είναι ισχυρός αναστολέας της έκκρισης ρενίνης⁶³.

Ο αυξητικός παράγων μετατροπής-α (Transforming growth factor-a, TGF-a) συνδέεται με τον υποδοχέα του EGF και έχει επίσης ανασταλτική δράση. Ο TGF-β ανευρίσκεται στα παρασπειραματικά κύτταρα μαζί με τη ρενίνη. *In vitro* πειράματα έδειξαν ότι ο TGF-β διεγείρει την έκκριση ρενίνης σε χαμηλές συγκεντρώσεις, ενώ οι υψηλές συγκεντρώσεις έχουν μικρότερο αποτέλεσμα^{6,63}. Ο ακριβής φυσιολογικός ρόλος και αυτής της κατηγορίας ουσιών όμως δεν έχει πλήρως καθορισθεί.

ΣΤ) Ιόντα

Εκτός απ' τον πολύ σημαντικό ρόλο των ιόντων Na^+ και Cl^- , εξωκυττάρια ή ενδοκυττάρια ιόντα Ca^{++} , Mg^{++} και K^+ συμμετέχουν στη ρύθμιση της έκκρισης ρενίνης²¹.

1. Ιόντα Ca^{++} . Σε όλους του μηχανισμούς που χρησιμοποιούν το ενδοκυττάριο Ca^{++} ως δεύτερο αγγελιοφόρο η αύξησή του συνδέεται με αύξηση εκκρινικών δραστηριοτήτων. Η μόνη εξαίρεση στον παραπάνω κανόνα είναι η έκκριση ρενίνης, η οποία μειώνεται όταν αυξάνει το ενδοκυττάριο Ca^{++} και αντίστροφα. Το φαινόμενο αυτό καλείται «παράδοξο φαινόμενο του ασβεστίου» και έχει επιβεβαιωθεί σε ποικίλες πειραματικές διατάξεις *in vitro* αλλά και *in vivo*. Η ανασταλτική επίδραση της αύξησης του ενδοκυττάριου Ca^{++} πραγματοποιείται μάλλον μέσω της καλμοδουλίνης^{17,47}, καθώς οι αναστολείς της καλμοδουλίνης διεγείρουν την έκκριση ρενίνης. Ο μηχανισμός της διεγερτικής επίδρασης της μειωμένης συγκέντρωσης Ca^{++} όμως δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί και πολλές υποθέσεις έχουν διατυπωθεί¹⁷. Σύμφωνα με μία από αυτές, η αύξηση του ενδοκυττάριου Ca^{++} ενεργοποιεί ένα διάλυο K^+ και ένα διάλυο Cl^- , η είσοδος των οποίων προκαλεί οσμωτική συρρίκνωση του παρασπειραματικού κυττάρου⁶⁴ και αυτή με τη σειρά της οδηγεί σε αναστολή της έκκρισης ρενίνης, σύμφωνα με την οσμωτική υπόθεση του μηχανισμού έκκρισης⁶⁵.

Οι αναστολείς των διαύλων Ca^{++} τυπικά διεγείρουν την έκκριση ρενίνης ελαττώνοντας το ενδοκυττάριο Ca^{++} . Αντίθετα, ουσίες που προκαλούν εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, όπως η ΑγγII, οι α-αδρενεργικοί αγωνιστές, η θρομβοξάνη A_2 και οι ενδοθηλίνες αυξάνουν τη διαβατότητα της για το Ca^{++} , αυξάνουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca^{++} και αναστέλλουν την έκκριση ρενίνης.

Σε ότι αφορά στο εξωκυττάριο Ca^{++} , βρέθηκε ότι σε απομονωμένο νεφρό ή σπειράματα η αύξησή του οδηγεί επίσης σε μείωση της έκκρισης ρενίνης και το αντίστροφο.

2. Ιόντα Mg^{++} . Η αύξηση του εξωκυττάριου Mg^{++} διεγείρει την έκκριση ρενίνης. Ο πιθανότερος μηχανισμός είναι η υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης απ' το Mg^{++} και η αναστολή της διάδου Ca^{++} .

3. Ιόντα K^+ . Η αύξηση του εξωκυττάριου K^+ προκαλεί εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης με αποτέλεσμα είσοδο Ca^{++} και αναστολή της έκκρισης ρενίνης. Από την άλλη πλευρά, και η μείωση

του εξωκυττάρου K^+ φαίνεται να αναστέλλει την έκκριση ρενίνης. Ο πιθανότερος μηχανισμός είναι η ελάττωση της δραστηριότητας της Na^+-K^+-ATP ασης που οδηγεί σε αύξηση του ενδοκυττάρου Na^+ και τελικά, μέσω της ανταλλαγής του Na^+ με το Ca^{++} από την αντλία Na^+-Ca^{++} , σε αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{++} .

Z) Ενδοκυττάρια αγγειοφόροι

Οι παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση ρενίνης επιτελούν τη λειτουργία τους αυτή με τη χρήση συστημάτων ενδοκυττάρων «δεύτερων αγγειοφόρων» των παρασπειραματικών κυττάρων. Εκτός από το ενδοκυττάριο Ca^{++} που εκτέθηκε αμέσως παραπάνω οι άλλοι δύο σημαντικοί «δευτεροί αγγειοφόροι» είναι:

1. Η 3', 5'-κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη ή κυκλικό AMP (3', 5'-cyclic adenosine monophosphate, cAMP). Το παραγόμενο από την αδενοσινική κυκλάση της κυτταρικής μεμβράνης cAMP έχει διεγερτική επίδραση στην έκκριση της ρενίνης, όπως έχει τεκμηριωθεί από πολλές *in vitro* και *in vivo* μελέτες. Για παράδειγμα, η προσθήκη cAMP ή φοσφοκρίνης, μίας ουσίας που διεγείρει την αδενοσινική κυκλάση, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της απελευθέρωσης ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα. Ακόμη, απευθείας μετρήσεις στα παρασπειραματικά κύτταρα επιβεβαίωσαν τη θετική συσχέτιση cAMP και έκκρισης ρενίνης⁴⁷. Ουσίες όπως οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές, η ντοπαμίνη, οι αγωνιστές των H_2 υποδοχέων της ισταμίνης, οι προσταγλανδίνη E_2 , η προστακυκλίνη και ορισμένοι αυξητικοί παράγοντες διεγείρουν την έκκριση ρενίνης είτε αυξάνοντας τη σύνθεση, είτε ελλατώνοντας τη διάσπαση του cAMP^{17,66}.

2. Η 3', 5'-κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη ή κυκλικό GMP (3', 5'-cyclic guanosine monophosphate, cGMP). Στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων η παραγωγή cGMP, είτε μετά από την επίδραση του NO στη γουανυλική κυκλάση του κυτταροπλάσματος, είτε μετά από δράση του ANP στη γουανυλική κυκλάση της κυτταρικής μεμβράνης, έχει ως αποτέλεσμα αγγειοδιαστολή. Στα συγγενή των λείων μυϊκών παρασπειραματικά κύτταρα όμως η μελέτη της δράσης του cGMP στην έκκριση ρενίνης έχει φέρει αντικρουόμενα αποτελέσματα, Όπως προηγουμένα εκτέθηκε για το NO, άλλες έρευνες υποστήριξαν ανασταλτική^{54,55} και άλλες διεγερτική^{56,57} επίδρασή του στην έκκριση

ρενίνης. Δεν ανευρέθηκε ούτε θετική⁶⁷, ούτε αρνητική⁴⁷ συσχέτιση της συγκέντρωσης cGMP με την έκκριση ρενίνης σε απομονωμένα σπειράματα και σε παρασπειραματικά κύτταρα αντίστοιχα. Η πλήρης κατανόηση του ρόλου του cGMP με τρέχουσες μελέτες θα διευκολύνει και την εξακρίβωση της δράσης στην απελευθέρωση ρενίνης του NO και του ANP, που είναι οι μόνοι από όλους τους παράγοντες που αναφέρθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση για τους οποίους η έρευνα απέδωσε αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Συμπερασματικά, ο μεγάλος αριθμός των παραγόντων που επηρεάζουν την έκκριση της ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα του νεφρού αντανάκλα την πλειάδα των φυσιολογικών λειτουργιών στις οποίες συμμετέχει το ΣΡΑ της κυκλοφορίας. Οι παράγοντες αυτοί δεν έχουν όλοι την ίδια βαρύτητα στη ρύθμιση, καθώς η πίεση διήθησης του νεφρού, η συγκέντρωση των ιόντων Na^+ και Cl^- στο άπω σωληναριακό υγρό και η δραστηριότητα του συμπαθητικού παίζουν το σημαντικότερο ρόλο. Αυτό είναι απόλυτα λογικό, καθώς οι παράγοντες αυτοί αντιστοιχούν αδρά στις κυριότερες λειτουργίες του ΣΡΑ. Παρόλα αυτά, με βάση την τεράστια σημασία του ΣΡΑ για τη διατήρηση της ομοιοστασίας του οργανισμού, ο ρόλος των υπολοίπων παραγόντων δεν θεωρείται καθόλου αμελητέος και απομένει στην έρευνα να φωτίσει πλήρως τη σημασία τους.

SUMMARY

Sarafidis PA, Lasaridis AN, Tourkantonis AA. The regulation of renin secretion. *Arterial Hypertension* 2001; 10: 29-43.

The Renin-Angiotensin System (RAS) is one of the most important homeostatic systems not only of the human organism, but also of many other species of the animal kingdom because through its many physiological actions it is responsible for blood pressure control and fluid and electrolyte balance. Due to the central position it possesses in the pathogenesis of the primary and some forms of secondary hypertension, its activation is historically the first and the most widely studied mechanism among the possible pathophysiological hypertension mechanisms. Although during the past few years research has marked the very important role of tissue RASs, the circulatory or hormonal RAS continue to possess relatively the bigger importance in blood pressure control and hypertension pathogenesis. The activity of the circu-

latory RAS is mainly determined from the levels of circulatory renin and as a result from the rhythm of renin secretion from the juxtaglomerular cells. That is why the regulation of renin secretion was and is one of the most interesting topics in the research of RAS. In the present review after a short description of the juxtaglomerular apparatus, the renin molecule and the procedure of renin synthesis and secretion, all the factors that influence renin secretion towards one or another direction will be discussed. The action of most of these factors has been proved more than a decade ago but there are several points for which research has not yet clearly answered.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stroth U, Unger T. The renin-angiotensin system and its receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(Suppl 1): S21-28.
2. Nicholls MG, Robertson JI. The renin-angiotensin system in the year 2000. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 649-666.
3. Barajas L. Anatomy of the juxtaglomerular apparatus. *Am J Physiol* 1979; 237: F333-F343.
4. Hackenthal F, Nobiling R. Renin secretion and its Regulation. In: Swales JD, ed. *Textbook of Hypertension*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: 232-244.
5. Taugner R, Rosivall L, Bührle CP, Gröschel-Stewart U. Myosin content and vasoconstrictive ability of the proximal and distal (renin-positive) segments of the preglomerular arteriole. *Cell Tissue Res* 1987; 248: 579-588.
6. Benabe JE, Martinez-Maldonado M. Renin-angiotensin system. In: Massry SG, Glasscock RJ, eds. *Textbook of Nephrology*. 4th ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2001: 166-172.
7. Goormaghtigh N. Les segments neuro-myo-arteriels juxtaglomerulaires du rein. *Arch Biol* 1932; 43: 575-591.
8. Morris BJ. Molecular biology of renin. I: gene and protein structure, synthesis and processing. *J Hypertens* 1992; 10: 209-214.
9. Ganten D, Wagner J, Zeh K, et al. Species specificity of renin kinetics in transgenic rats harboring the human renin and angiotensinogen genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7806-7810.
10. Wilson JX. The renin-angiotensin system in nonmammalian vertebrates. *Endocr Rev* 1984; 5: 45-61.
11. Nicholls MG, Robertson JIS, Inagami T. The renin-angiotensin system in the twenty-first century. *Blood Pressure* 2001; 10: 327-343.
12. Hobart PM, Fogliano M, O'Connor BA, Schaefer IM, Chirgwin JM. Human renin gene: structure and sequence analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 5026-5030.
13. Field LJ, Gross KW. Ren-1 and Ren-2 loci are expressed in mouse kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 6196-6200.
14. Burt DW, Nakamura N, Kelley P, Djau VJ. Identification of negative and positive regulatory elements in the human renin gene. *J Biol Chem* 1989; 264: 7357-7362.
15. Ii Y, Kitami Y, Hiwada K. Effect of a rat renin inhibitor on renal renin synthesis in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 1992; 15: 99-104.
16. Chen M, Schnermann J, Malvin RL, Killen PD, Briggs JP. Time course of stimulation of renal renin messenger RNA by furosemide. *Hypertension* 1993; 21: 36-41.
17. Hackenthal E, Paul M, Ganten D, Taugner R. Morphology, physiology and molecular biology of renin secretion. *Physiol Rev* 1990; 70: 1067-1116.
18. Taugner R, Hackenthal E. On the character of the secretory granules in juxtaglomerular epithelioid cells. *Int Rev Cytol* 1988; 110: 93-131.
19. Skott O. Episodic release of renin from single isolated superfused rat afferent arterioles. *Pflügers Arch* 1986; 407: 41-45.
20. Hsueh WA, Baxter JD. Human prorenin. *Hypertension* 1991; 17: 469-477.
21. Keeton TK, Campbell WB. The pharmacologic alteration of renin release. *Pharmacol Rev* 1980; 32: 81-227.
22. Goldblatt H, Lynch J, Hanzel RF, Summerville WW. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934; 59: 347-380.
23. Skinner SL, McCubbin JW, Page IH. Control of renin secretion. *Circ Res* 1964; 15: 64-76.
24. Scholz H, Kaissling B, Inagami T, Kurtz A. Differential response of renin secretion to vasoconstrictors in the isolated perfused rat kidney. *J Physiol* 1991; 441: 453-468.
25. Bock HA, Hermle M, Brunner FP, Thiel G. Pressure dependent modulation of renin release in isolated perfused glomeruli. *Kidney Int* 1992; 41: 275-280.
26. Freeman RH, Davis JO, Villarreal D. Role of renal prostaglandins in the control of renin release. *Circ Res* 1984; 54: 1-9.
27. Witty RT, Davis JO, Johnson JA, Prewitt RL. Effects of papaverin and hemorrhage on renin secretion in the nonfiltering kidney. *Am J Physiol* 1971; 221: 1666-1671.
28. Finke R, Gross R, Hackenthal E, Huber J, Kirchheim HR. Threshold pressure for the pressure-dependent renin release in the autoregulating kidney of conscious dogs. *Pflügers Arch* 1983; 399: 102-110.
29. Ehmke H, Persson P, Kirchheim H. A physiological role for pressure-dependent renin release in long-term blood pressure control. *Pflügers Arch* 1987; 410: 450-456.
30. Oien AH, Aukland K. A mathematical analysis of the myogenic hypothesis with special reference to autoregulation of renal blood flow. *Circ Res* 1983; 52: 241-252.
31. Ehmke H, Persson P, Fischer S, Hackenthal E, Kirchheim H. Resetting of pressure-dependent renin release by intrarenal alpha 1-adrenoreceptors in conscious dogs. *Pflügers Arch* 1989; 413: 261-266.
32. Ehmke H, Persson PB, Just A, et al. Physiological concentrations of ANP exert a dual regulatory influence on renin release in conscious dogs. *Am J Physiol* 1992; 263: R529-R536.

33. *Vander AJ*. Control of renin release. *Physiol Rev* 1967; 47: 359-382.
34. *Skott O, Briggs JP*. Direct demonstration of macula densa-mediated renin secretion. *Science* 1987; 237: 1618-1620.
35. *Kotchen TA, Welch WJ, Lorenz JN, Ott CE*. Renal tubular chloride and renin release. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 533-540.
36. *Jackson EK*. Adenosine :a physiological brake of renin release. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1991; 31: 1-35.
37. *Mundel P, Bachmann S, Bader M, et al* Expression of nitric oxide synthase in kidney macula densa cells. *Kidney Int* 1992; 42: 1017-1019.
38. *Briggs JP, Schnermann J*. The tubuloglomerular feedback mechanism: functional and biochemical aspects. *Annu Rev Physiol* 1987; 49: 251-273.
39. *Morgan T, Barrett G, Zhang YL, Alcorn D*. The role of macula densa in renin synthesis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 18: 123-126.
40. *Lew R, Summers RJ*. The distribution of beta-adrenoreceptors in dog kidney: an autoradiographic analysis. *Eur J Pharmacol* 1987; 140: 1-11.
41. *Holdaas H, DiBona GF, Kiil F*. Effect of low-level renal nerve stimulation on renin release from nonfiltering kidneys. *Am J Physiol* 1981; 241: F156-F161.
42. *DiBona GF*. Neural regulation of renal tubular sodium reabsorption and renin secretion: integrative aspects. *Clin Exp Hypertens A* 1987; 9(Suppl 1): S151-165.
43. *Kirchheim H, Ehmke H, Fischer S, Lowe W, Persson P*. Sympathetic modulation of the pressure-dependent renin release in conscious dogs. *Clin Exp Hypertens* 1987; A9(Suppl 1): S167-180.
44. *Smyth DD, Umemura S, Yang E, Pettinger WA*. Inhibition of renin release by alpha-adrenoreceptor stimulation in the isolated perfused rat kidney. *Eur J Pharmacol* 1987; 140: 33-38.
45. *Kurtz A, Della Bruna R, Pratz J, Cavero I*. Rat juxtaglomerular cells are endowed with DA-1 dopamine receptors mediating renin release. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12: 658-663.
46. *Vander AJ, Geelhoed GW*. Inhibition of renin secretion by angiotensin II. *Proc Soc Exp Biol Med* 1965; 120: 399-403.
47. *Kurtz A, Scholz H, della Bruna R*. Molecular mechanisms of renin release. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl 4): S1-7.
48. *Peach MJ, Dostal DE*. The angiotensin II receptor and the actions of angiotensin II. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl 4): S25-30.
49. *Cho Y, Somer BG, Amaty A*. Natriuretic peptides and their therapeutic potential. *Heart Dis* 1999; 1: 305-328.
50. *Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG, Livesey JH*. Effect of physiological levels of atrial natriuretic peptide on hormone secretion: inhibition of angiotensin-induced aldosterone secretion and renin release in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 765-772.
51. *Opgenorth TJ, Burnett JC Jr, Granger JP, Scriven TA*. Effects of atrial natriuretic peptide on renin secretion in nonfiltering kidney. *Am J Physiol* 1986; 250: F798-F801.
52. *Bie P, Wang BC, Leadley RJ Jr, Goetz KL*. Hemodynamic and renal effects of low-dose infusions of atrial peptide in awake dogs. *Am J Physiol* 1988; 254: R161-R169.
53. *Hiruma M, Ikemoto F, Yamamoto K*. Rat atrial natriuretic factor stimulates renin release from renal cortical slices. *European J Pharmacol* 1986; 125: 151-153.
54. *Vidal MJ, Romero JC, Vanhoutte PM*. Endothelium-derived relaxing factor inhibits renin release. *Eur J Pharmacol* 1988; 149: 401-402.
55. *Beierwaltes WH, Carretero OA*. Nonprostanoid endothelium-derived factors inhibit renin release. *Hypertension* 1992; 19 (Suppl II): II68-73.
56. *Gardes J, Poux JM, Gonzalez MF, Alhenc-Gelas F, Ménard J*. Decreased renin release and constant kallikrein secretion alter injection of L-NAME in isolated perfused rat kidney. *Life Sci* 1992; 50: 987-993.
57. *Kurtz A, Kaissling B, Busse R, Baier W*. Endothelial cells modulate renin secretion from isolated mouse juxtaglomerular cells. *J Clin Invest* 1991; 88: 1147-1154.
58. *Persson PB, Baumann JE, Ehmke H, Hackenthal E, Kirchheim HR, Nafz B*. Endothelium-derived NO stimulates pressure dependent renin release in conscious dogs. *Am J Physiol* 1993; 264: F943-F947.
59. *Matsumura Y, Nakase K, Ikegawa R, Hayashi K, Ohyama T, Morimoto S*. The endothelium-derived vasoconstrictor peptide endothelin inhibits renin release in vitro. *Life Sci* 1989; 44: 149-157.
60. *Rakugi H, Nakamaru M, Saito H, Higaki J, Ogihara T*. Endothelin inhibits renin release from isolated rat glomeruli. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155: 1244-1247.
61. *Münter K, Hackenthal E*. The effects of endothelin on renovascular resistance and renin release. *J Hypertens* 1989; 7(Suppl 6): S276-277.
62. *Otsuka A, Mikami H, Katahira K, Tsunetoshi T, Minamitani K, Ogihara T*. Changes in plasma renin activity and aldosterone concentration in response to endothelin injection in dogs. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 126: 361-364.
63. *Antonipillai I, Horton R*. Paracrine regulation of the renin-aldosterone system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 27-31.
64. *Kurtz A, Penner R*. Effects of angiotensin II on intracellular calcium and electrical function of mouse renal juxtaglomerular cells. *Kidney Int* 1990; 38 (Suppl 30): S51-54.
65. *Skott O*. Do osmotic forces play a role in renin secretion? *Am J Physiol* 1988; 255: F1-F10.
66. *Kurtz A*. Cellular control of renin secretion. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1989; 113: 1-40.
67. *Craven PA, Derubertis FR*. Ca²⁺-dependent modulation of renin release from isolated glomeruli: apparent independence from alterations in cGMP. *Metabolism* 1985; 34: 651-657.