

# Beheer van liggaams-pH: die rol van die hepatorenaal sisteem

M.J. Pitout, G.T. Willemsse, D.H. van Papendorp, J.C. Seegers en J.J. Theron  
Departement Fisiologie, Fakulteit Geneeskunde, Universiteit van Pretoria, Pretoria 0002

## UITTREKSEL

*Die handhawing van suur-basisewewig in soogdiere word as 'n goedgekeurde paadjie beskou. Ongelukkig verskyn daar gedurig verwarrings in die literatuur, met spesifieke verwysing na die rol van die ammoniumbuffersisteem in die nier gedurende asidose. Dit is 'n jammerte dat die korrekte stoichiometrie van die regulering van suur-basisewewig nie altyd na waarde geskat word nie. Onlangs is beweer dat die lewer ook 'n rol in pH-regulering speel en wel deur die proses van ureumsintese. Die doel van hierdie oorsigartikel is om die rol van die hepatorenaal sisteem in pH-regulering te bespreek.*

*Dit is bekend dat sowel  $H^+$  as  $HCO_3^-$  gedurende die afbraak van voedingstowwe soos koolhidrate, lipiedagtige verbindings en proteïene gevorm word. Die lewer se rol in pH-regulering is om oormaat  $HCO_3^-$  deur die proses van ureumsintese te verwyder. Sodra die pH onder normaal daal, veral gedurende 'n erge asidose, vervaardig die lewer feitlik geen ureum nie. Die lewer skakel die oormaat  $NH_4^+$ , die ander voorloper van ureum, om na glutamien wat deur die bloedstroom na die nier vervoer word. Hier word glutamien deur die ensiem glutaminase gehidroliseer na  $NH_4^+$  en glutamaat wat verder gemetaboliseer word om  $NH_4^+$  en  $\alpha$ -oksoglutarate te produseer. Laasgenoemde, wat 'n bestanddeel van die Krebs-siklus is, word saam met die oormaat  $H^+$  in die renale tubulêre selle deur die proses van glukoneogenese na glukose omgebou. Die oormaat  $NH_4^+$  word deur die  $Na^+/H^+$ -pomp in die glomerulêre filtraat afgeskei en dan uitgeskei.*

## ABSTRACT

### *pH-regulation: the role of the hepatorenal system*

*The regulation of the acid-base balance is generally regarded as a well entrenched area. However, a number of confusing views on pH-homeostasis, especially with reference to the relationship between the kidney and the ammonium buffer system, appear regularly in textbooks. One reason is that the correct stoichiometry of acid-base regulation is not mentioned. Recently the role of the liver in pH regulation by controlling the bicarbonate concentration through urea synthesis is proposed. In this paper the role of the liver and kidneys as a team is discussed.*

*It is known today that both  $H^+$  and  $HCO_3^-$  are produced during the catabolism of proteins, carbohydrates and lipid material. The role of the liver is to remove excess  $HCO_3^-$  through the process of ureagenesis. During acidosis ureagenesis is decreased while there is an increased glutamine synthesis to remove the excess  $NH_4^+$ . Glutamine is then transported to the kidneys where it is hydrolyzed by renal glutaminase to  $NH_4^+$  and glutamate which is further converted to  $NH_4^+$  and  $\alpha$ -oxoglutarate, a component of the Krebs cycle. Excess  $NH_4^+$  in the renal tubular cell is secreted by the  $Na^+/H^+$ -pump in the glomerular filtrate and excreted, while excess  $H^+$ , with the aid of  $\alpha$ -oxoglutarate, is converted to glucose through the process of gluconeogenesis.*

Die handhawing van 'n normale liggaams-pH is baie belangrik, aangesien die stabiliteit en konformasie van onder andere makromolekule, reaksiesnelhede, membraantransport, ensovoorts, daardeur beïnvloed word. Die bikarbonaatsisteem ( $HCO_3^-/CO_2$ ) voorsien ongeveer 80% van die bufferkapasiteit van die ekstrasellulêre vloeistof (ESV). Gevolglik sal die pH van die ESV (bloed) dan bepaal word deur die  $HCO_3^-/CO_2$ -verhouding:

$$pH = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]} \dots\dots\dots (1)$$

Die normale  $HCO_3^-/CO_2$ -verhouding is 20/1 en het 'n pH = 7,4.

Alhoewel dit algemeen aanvaar word dat die niere 'n deurslaggewende rol in pH-regulering speel, is onlangs aangetoon dat die lewer waarskynlik ook 'n rol speel.<sup>1-4</sup> Dit blyk dat ureumsintese in die lewer enige oormaat  $HCO_3^-$  verwyder en dat die liggaams-pH ureumsintese kontroleer. Ongelukkig verskyn daar gereeld in die literatuur verwarrende en teen-

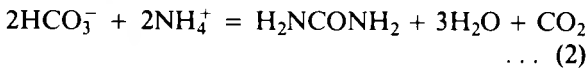
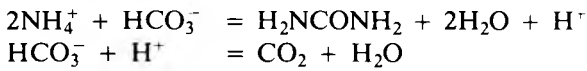
strydige sienswyses oor die verwantskap tussen die niere en die ammoniumbuffersisteem ten opsigte van pH-regulering gedurende erge asidose. Een belangrike rede is dat die korrekte stoichiometrie van suur/basis-regulering nie altyd weergegee word nie. Die doel van hierdie skrywe is om die rol wat die niere en die lewer as 'n span in pH-regulering speel, met spesifieke verwysings na die ammoniumbuffer-sisteem, te bespreek.

Dit is bekend dat gedurende die volledige katabolisme van voedingstowwe, die volgende ione gevorm word, naamlik  $H^+$ ,  $HCO_3^-$  en  $NH_4^+$ .<sup>2,3</sup> Laasgenoemde is uiters toksies vir die liggaam, veral met betrekking tot die sentrale senuweestelsel, en word soos volg verwyder:

1. deur die ureumsiklus (lewer);
2. deur die glutamiensiklus (veral lewer, maar ook skeletspiere, brein en niere).

Alhoewel die funksie van die ureumsiklus hoofsaaklik is om  $NH_4^+$  na ureum, 'n feitlik skadelose verbinding, om te vorm, is hierdie siklus ook in staat om

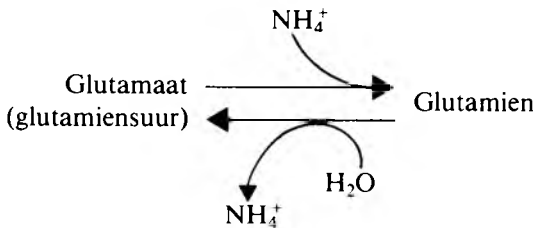
om die  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ -verhouding te reguleer:



Die glutamiensiklus word hoofsaaklik deur 2 ensieme beheer:

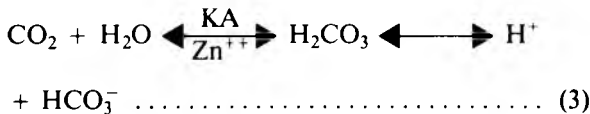
1. glutamiensintetase wat verantwoordelik is vir die sintese van glutamien en wat ATP en  $\text{Mg}^{2+}$  benodig. Glutamien dien as draer sowel as 'n tydelike stoor van  $\text{NH}_4^+$ ;
2. glutaminase, wat in sowel die nier as lewer voorkom, kataliseer die hidrolise van glutamien.

**Glutamiensiklus:**

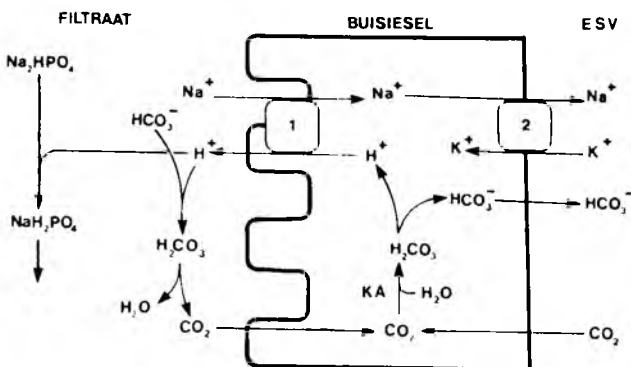


Gedurende asidose daal die snelheid van ureumsintese terwyl 'n toename in glutamiensintese gelyktydig plaasvind om die oormaat  $\text{NH}_4^+$  te verwyder.

Die ensiem koolsuuranhidrase (KA, karbonaat-hidratase) speel 'n deurslaggewende rol gedurende die regulering van pH deur die niere. Nierbuisselle bevat baie mitochondria (om  $\text{CO}_2$  te verskaf) asook KA waar laasgenoemde die volgende reaksie kataliseer:



Die verbinding  $\text{H}_2\text{CO}_3$  is egter onstabiel, asook onbepaalbaar, en word deur die term  $\text{PCO}_2 \times k$  vervang waar  $\text{PCO}_2$  die parsieële druk van  $\text{CO}_2$  in die bloed is, terwyl  $k$  die oplosbaarheidskoëffisiënt van  $\text{CO}_2$  in bloed verteenwoordig. In die praktyk is  $\text{PCO}_2 \times k = \text{CO}_2$  (mmol/l, mM). Die  $\text{H}^+$  word deur die nierbuisselle met behulp van die  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -porter,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -pomp (fig. 1), in die versamelbuis uitgeskei



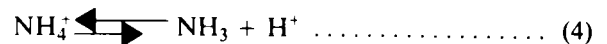
**FIGUUR 1:** Die herabsorpsie en generering van  $\text{HCO}_3^-$  deur die nierbuissel. Die  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -porter en die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -pomp word deur (1) en (2), onderskeidelik, voorgestel.

terwyl  $\text{Na}^+$  weer geherabsorbeer word.<sup>5</sup> Hierdie transportsistiem speel 'n lewensbelangrike rol in die regulering van intrasellulêre pH. Die  $\text{H}^+$  word in die filtraat deur die bikarbonaat- en fosfaatbuffersisteme, wat gedurig deur glomerulêre filtrasie aangevul word, gebuffer.

Daar is 2 renale meganismes wat die  $\text{HCO}_3^-$  in die bloed beheer (fig. 1):

1.  $\text{HCO}_3^-$ -herabsorpsie wat die oorheersende meganisme vir die handhawing van die ewigstoeestand is. Gedurende die reaksie tussen die gefiltreerde  $\text{HCO}_3^-$  en uitgeskeide  $\text{H}^+$  ontstaan  $\text{CO}_2$  en  $\text{H}_2\text{O}$  (vgl. 3). 'n Gedeelte van die  $\text{CO}_2$  word weer geherabsorbeer, wat in die nierbuissel na  $\text{HCO}_3^-$  omgeskakel en uiteindelik na die bloed vervoer word. Die res van die  $\text{CO}_2$  word in die urien uitgeskei.
2.  $\text{HCO}_3^-$ -genering is 'n baie belangrike meganisme vir die herstel van 'n matige asidose wat as gevolg van 'n toename in ekstrasellulêre  $\text{PCO}_2$  of 'n afname in  $\text{HCO}_3^-$ , ontstaan. Die  $\text{H}^+$  in die versamelbuis word hoofsaaklik gebuffer deur  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  en as  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  in die urien uitgeskei. Terselfdertyd is daar in die nierbuisselle generering van  $\text{HCO}_3^-$  wat na die bloed vervoer word.

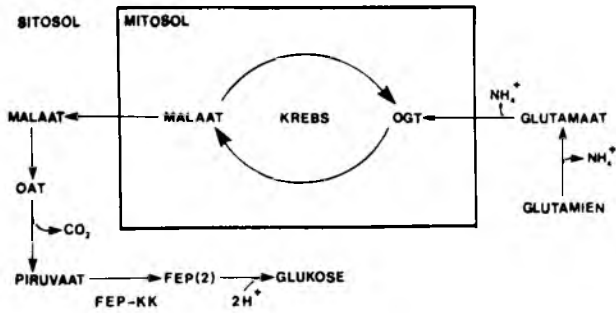
Gedurende 'n erge asidose kan die fosfaatbuffer in die urien nie die aanhoudende  $\text{H}^+$ -uitskeiding buffer nie en raak uitgeput. Soos reeds vermeld, is daar 'n sterk daling in ureumsintese in die lewer met 'n gegaardgaande verhoogde glutamiensintese. Die gevolg is dat die niere aan verhoogde konsentrasies van  $\text{H}^+$  en glutamien blootgestel word. Laasgenoemde word deur glutaminase na glutamaat en  $\text{NH}_4^+$  omgeskakel. Die  $\text{NH}_4^+$  is 'n baie swak suur met 'n pKa-waarde van 9,6 en by 'n pH van 7,4 is die ewig oorweldigend na links (100/1):



Dit is bekend dat  $\text{NH}_3$  maklik deur selmembrane kan diffundeer terwyl  $\text{NH}_4^+$  dit nie kan doen nie. Die belangrike vraag wat nou ontstaan, is hoe die nier die oormaat  $\text{H}^+$  en  $\text{NH}_4^+$  hanteer.

Die  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -pomp het 'n hoë affiniteit vir beide  $\text{H}^+$  en  $\text{NH}_4^+$  en gevolglik is daar 'n sterk kompetisie tussen hierdie 2 katione vir die pomp.<sup>5</sup> Beide  $\text{H}^+$  en  $\text{NH}_4^+$  word in die versamelbuis uitgeskei waar 'n sekere hoeveelheid van die  $\text{H}^+$  met die gediffundeerde  $\text{NH}_3$  reageer om  $\text{NH}_4^+$  te vorm. Dit los egter nie die probleem op nie, want die hoeveelheid  $\text{NH}_3$  in die filtraat is min en die oorblewende  $\text{H}^+$  word nie gebuffer nie, omdat die buffersisteme uitgeput is. Sou die nierbuissel egter die oormaat  $\text{H}^+$  met die hulp van 'n ander meganisme(s) verwyder, dan kan die oormaat  $\text{NH}_4^+$  deur die  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -pomp in die filtraat uitgeskei word waar dit met  $\text{Cl}^-$  (hoofsaaklik) en  $\text{SO}_4^{--}$  reageer.

Buiten die lewer is die nierkorteks ook in staat om glukose deur die proses van glukoneogenese (GNG) te sintetiseer<sup>6,7</sup> soos voorgestel in fig. 2. Trouens, die GNG-ensieme in die nierkorteks sintetiseer glukose vinniger per eenheidsmassa as die lewer en gebruik hoofsaaklik glutamien en laktaat as uitgangstowwe.<sup>7</sup> Verder is dit ook bekend dat die snelheid van GNG



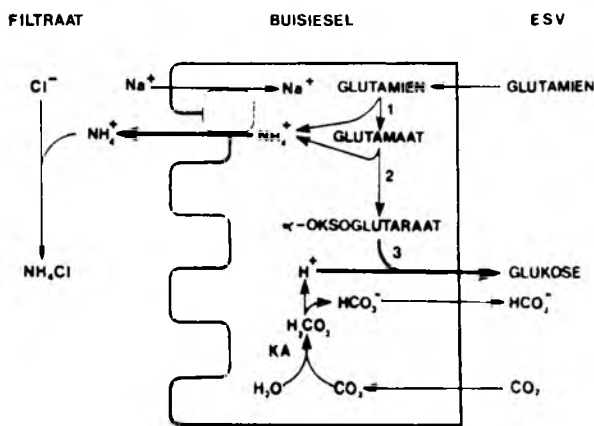
FIGUUR 2: 'n Skematiese voorstelling van glukoneogenese in die nierbuissel. Die volgende afkortings word gebruik:

- $\alpha$ -OGT =  $\alpha$ -oksoglutaraat
- OAT = oksaalasetaat
- KREBS = KREBS-siklus
- FEP = Fosfoenolpiruvaat
- FEP-KK = fosfoenolpiruvaat-karboksikinase

gestimuleer word deur asidose, maar die fisiologiese betekenis hiervan is nog nie duidelik nie.<sup>7,8</sup> Die ensiem fosfoenolpiruvaat-karboksikinase (FEP-KK) is 'n sleutelensiem in die regulering van nierkorteks-GNG, want hierdie ensiem is verantwoordelik vir die produksie van fosfoenolpiruvaat wat die uitgangsmateriaal vir GNG is. Gedurende asidose is daar 'n toename in die biosintese van die ensiem.<sup>8</sup> Die rede hiervoor is onduidelik, maar dit is moontlik dat GNG 'n meganisme is wat verantwoordelik is vir die verwydering van oortollige  $H^+$  (fig. 2).

Opsommend, relatief min  $H^+$  word deur die nierbuissel se  $Na^+/H^+$ -pomp uitgeskei en die oormaat  $H^+$  word eerder vir glukosesintese deur die proses van GNG aangewend (fig. 3). Om van die toksiese  $NH_4^+$  ontslae te raak, maak die nierbuissel van die  $Na^+/H^+$ -pomp gebruik.

Ontvang 17 Februarie 1987; aanvaar 9 Maart 1987.



FIGUUR 3: Die verwydering van  $NH_4^+$  en  $H^+$  deur die nierbuissel gedurende 'n toestand van erge asidose. Glutaminase,  $\alpha$ -oksoglutaraatdehidrogenase en glukoneogenese word deur 1, 2 en 3 respektiewelik voorgestel. Die  $Na^+/K^+$ -pomp is nie ingesluit nie.

#### LITERATUURVERWYSINGS

1. Ochs, R.S., Hanson, R.W. & Hall, J. (1985). Nitrogen metabolism, *Metabolic regulation* (Elsevier, Amsterdam).
2. Atkinson, D.E. & Bourke, E. (1984). The role of ureagenesis in pH homeostasis, *Trends Biochem Sci* 9, 297-300.
3. Häussinger, D., Gerok, W. & Sies, H. (1984). Hepatic role in pH regulation: role of the intercellular glutamine cycle, *Trends Biochem Sci* 9, 300-302.
4. Guppy, M. (1986). The hibernating bear: why is it so hot, and why does it cycle urea through the gut? *Trends Biochem Sci* 11, 274-276.
5. Aronson, P.S. (1985) Kinetic properties of the plasma membrane  $Na^+-H^+$  exchanger. *Ann. Rev. Physiol.* 47, 545-560.
6. Bendor, D.A. (1985). *Amino acid metabolism*, 2nd ed. (John Wiley and Sons, New York).
7. Zilva, J.F. & Pannall, P.R. (1984). *Clinical chemistry in diagnosis and treatment* (Lloyd-Luke, London).
8. Devlin, T.M. (1986). *Textbook of Biochemistry with clinical correlations*, 2nd ed. (John Wiley and Sons, New York).