



Ιωάννης Γριβέας ■

MD, PhD, Νεφρολόγος, Νεφρολογικό τμήμα 417 ΝΙΜΤΣ, Μ.Χ.Α. «Νεφροιατρική», Ιδ. Νεφρολογικό Ιατρείο «www.athens-nephrology.gr»

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ (RENAL TUBULAR TRANSPORT)

Ο ομοιοστατικός ρόλος του νεφρού είναι να ρυθμίζει τον όγκο και την σύνθεση των σωματικών υγρών που είναι το αποτέλεσμα των διακριτών διαδικασιών μεταφοράς ουσιών που συμβαίνουν κατά μήκος των ατομικών νεφρώνων. Έτσι, παρά τις μεγάλες διαφοροποιήσεις στην πρόσληψη και παραγωγή διαλυμένων ουσιών και νεφρού, ο νεφρός είναι ικανός να ρυθμίζει τις οσμώτικες και διαλυτές συγκεντρώσεις των σωματικών υγρών μέσα στα πλαίσια του περιορισμένου πεδίου που είναι συμβατό με τη ζωή. Αυτή η ρυθμιστική ικανότητα σχετίζεται με την ικανότητα του νεφρού των θηλαστικών να απεκκρίνει ένα τελικό (final) ούρο το οποίο είναι είτε αραιό, είτε συμπυκνωμένο σε σχέση με το πλάσμα και το οποίο περιέχει ρυθμισμένες ποσότητες διαλυμένων ουσιών και αντιοξειδωτικών ρυθμιστικών ουσιών. Βασικά υπάρχουν τρεις διαδικασίες που σχετίζονται με το σχηματισμό των ούρων: η σπειραματική διήθηση, η σωληναριακή επαναρρόφηση και η σωληναριακή έκκριση. Το υγρό που σχηματίζεται στο αρχικό τμήμα του σωληναριακού δικτύου αντιπροσωπεύει ένα υπερδιήθημα πλάσματος που είναι αποτέλεσμα της σπειραματικής διήθησης. Η σύνθεση του τελικού ούρου προέρχεται από συνεχόμενες παλιρροφητικές και εκκριτικές διαδικασίες κατά μήκος του σωληναριακού επιθηλίου.

BIOMEMBRANES

Η διαεπιθηλιακή σωληναριακή μεταφορά αναφέρεται στην κίνηση των υποστρωμάτων είτε διαμέσου της παρακυτταρικής οδού είτε διακυτταρικά. Οι διαδικασίες διακυτταρικής μεταφοράς καθιστούν αναγκαία την κίνηση αυτών των υποστρωμάτων κατά μήκος των ορίων της μεμβράνης, που λειτουργούν έτσι ώστε να δένουν και να διατηρούν την εσωτερική σύνθεση του κυτάρου. Η διακυτταρική κίνηση των υποστρωμάτων προσφέρει επίσης την κινητήρια δύναμη για την διαεπιθηλιακή μεταφορά που συμβαίνει διαμέσου των παρακυτταρικών οδών. Οι δυνατότητες των βιολογικών μεμβρανών να συμμετέχουν σε λειτουργίες μεταφοράς προκύπτουν από τα εξειδικευμένα χαρακτηριστικά διαπερατότητας των μεμβρανών και από εξειδικευμένα μεταφορικά μέρη (π.χ. πρωτεΐνες που περιέχονται μέσα στη μεμβράνη). Αυτά τα μέρη είναι καθορισμένα από υποστρώματα και μπορεί να δρουν ως αποδέκτες ή μεταφορείς. Ένα λογικό αρχικό σημείο της περιγραφής των αρχών που σχετίζονται με τη μετατόπιση των υποστρωμάτων στις μεμβράνες είναι μια σύντομη έκθεση της ανατομίας των βιολογικών μεμβρανών και ο κεντρικός ρόλος του νερού στη διαμόρφωση και την λειτουργία των βιομεμβρανών¹.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Δύο ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του υγρού νερού συντελούν στη μοναδική του καταλληλότητα ως βιολογικού διαλυτικού. Το μόριο του νερού έχει μια ισοσκελή τριγωνική γεωμετρία. Η γωνία 104.5° του δεσμού υδρογόνου - οξυγόνου είναι η συνέπεια διανομής μιας ασύμμετρης φόρτισης. Συγκεκριμένα, η διανομή των ηλεκτρονίων καταλήγει στη θετική φόρτιση κοντά σε κάθε άτομο υδρογόνου, ενώ το άτομο του οξυγόνου περιέχει ένα «μοναχικό ζευγάρι» αμοίραστων ηλεκτρονίων. Έτσι, το ηλεκτρικά ουδέτερο μόριο του νερού είναι προικισμένο με μια σχετικά υψηλή διπολική κίνηση, που αντανακλά αυτή την υψηλά πολωμένη διαμόρφωση. Η κίνηση αυτή προσδίδει επίσης αύξηση σε μία υψηλή διηλεκτρική σταθερά για το υγρό νερό που αποτελεί το μέτρο των δυνάμεων ανάμεσα στα φορισμένα μέρη ενός συγκεκριμένου σώματος. Καθώς η διηλεκτρική σταθερά αυξάνει, υπάρχει μείωση στη δύναμη ανάμεσα στα φορισμένα μέρη. Το υγρό νερό είναι ένας αποτελεσματικός διαλύτης για τους ηλεκτρολύτες γιατί σταματάει (λόγω της υψηλής διηλεκτρικής σταθεράς του) ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αντίθετα ηλεκτρισμένων ομάδων. Μια δεύτερη ιδιότητα του υγρού νερού σχετική με τη μελέτη των διαδικασιών μεταφοράς μεμβρανών είναι η λεγόμενη «υδροφοβική επίδραση». Η υδροφοβική επίδραση αναφέρεται στην τάση των μη πολικών υδρογονανθρακικών ομάδων από φωσφολιπίδια να αποβάλλονται από το υγρό νερό, δηλαδή, να συμπιέζονται έξω από το διάλυμα. Οι βιομεμβράνες αποτελούνται πρωταρχικά από λιπίδια και από πρωτεΐνες. Λιπίδια όπως τα φωσφογλυκερίδια και τα σφιγγολιπίδια είναι διπολικές ενώσεις, αφού περιέχουν μια ομάδα με πολική κεφαλή, που μπορεί να διαλυθεί στο νερό και μια υδροφοβική ουρά που δεν είναι διαλυτή στο νερό. Ως αποτέλεσμα αυτής της πολικότητας τείνουν να προσανατολίζονται. Ένας προσανατολισμός που υιοθετούν τα φωσφολιπίδια είναι αυτός της διπλοστοιβάδας (bipary) στην οποία οι υδροφοβικές πολικές ουρές διαμορφώνουν τον πυρήνα του πετάλου της μεμβράνης. Οι ομάδες υδροφιλικής κεφαλής, που βρίσκονται στην επιφάνεια του λιπιδίου - νερού, σχηματίζουν ενώσεις υδρογόνου με το νερό. Αυτή η διπλοστοιβάδα λειτουργεί ως το ουσιαστικό δομικό μέρος για τις βιολογικές μεμβράνες².

ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΜΕΜΒΡΑΝΩΝ

Ένα θεωρητικό πλάνο το οποίο εξηγεί πολλές φυσικές, χημικές και φυσιολογικές ιδιότητες των βιομεμβρανών είναι το ρευστό μωσαϊκό μοντέλο των δομών των μεμβρανών. Τα ουσιαστικά χαρακτηριστικά του ρευστού μωσαϊκού μοντέλου είναι τα ακόλουθα: τα λιπώδη συστατικά, τα πρωτεϊνικά συστατικά και τα συστατικά της μεμβράνης που είναι τοποθετημένα σε ρευστή παράταξη και έτσι

υπόκεινται σε δομικές αλλαγές. Το αξίωμα ότι οι πρωτεΐνες της μεμβράνης είναι διπολικά φορισμένες δηλώνει ότι το υδροφοβικό ποσοστό των πρωτεϊνών της μεμβράνης θα τοποθετηθεί εν μέρει μέσα στην περιοχή της λιπώδους ουράς, και ότι η υδροφιλική κεφαλή του μορίου της πρωτεΐνης θα προβάλλει στο υδάτινο μέσο που περιβάλλει την μεμβράνη. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, συγκεκριμένες

πρωτεΐνες μπορεί να είναι αρκετά μεγάλες για να καλύψουν την μεμβράνη και έτσι περιέχουν υδροφιλικά ποσοστά μέσα και στο κυτταρόπλασμα και στα εξωκυτταρικά υδάτινα περιβάλλοντα και ένα υδροφιλικό ποσοστό που καλύπτει την μεμβράνη. Τέλος σύμφωνα με το υγρό μωσαϊκό μοντέλο, η δομική αναδιοργάνωση της μεμβράνης μπορεί να συμβεί διαμέσου της αλλαγής, πρόσθεσης ή αφαίρεσης



των πρωτεϊνών και των λιπιδίων ή με πλευρική διάχυση των στοιχείων της μεμβράνης μέσα στα πλαίσια της μεμβράνης³.

Ένα λιπώδες υπόστρωμα αποτελεί ένα τεράστιο εμπόδιο ενέργειας για τη διαμεμβρανική ροή των υδροφιλικών ειδών. Το μέγεθος αυτού του εμποδίου είναι κατά πολύ μεγαλύτερο από την ενέργεια που χρειάζεται για την ελεύθερη διάχυση ενός διαλύτη σε ένα υδάτινο περιβάλλον. Άρα, η μεταφορά κατά μήκος των βιομεμβρανών συμβαίνει κυρίως διαμέσου εξειδικευμένων «υδατίων» μονοπατιών. Έτσι, οι πρωτεΐνες που περιέχονται μέσα στο λιπώδες υπόστρωμα μεσολαβούν σημαντικά στη διαμεμβρανική μεταφορά. Η ρύθμιση μπορεί να επιτευχθεί διαμέσου αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης - πρωτεΐνης ή λιπιδίου - πρωτεΐνης. Μεταφορά μπορεί να επιτευχθεί επίσης με τις διαδικασίες της εξωκυττάρωσης και της ενδοκυττάρωσης. Η πρώτη μπορεί να επιτύχει την αποβολή μέσα σε εξωκυττάριο υγρό των ουσιών που είναι αποθηκευμένες σε κυτταροπλασματικά οργανύλλια, η δε δεύτε-

ρη να παγιδεύσει μία ουσία εξωκυττάρου υγρού και να τη μεταφέρει μέσα στο κύτταρο. Αυτές οι διαδικασίες οι οποίες αφορούν πρωταρχικά αναδιοργανώσεις ποσοστών του λιπώδους υποστρώματος, εμφανίζονται να εξαρτώνται από τη συγκέντρωση των λιπιδίων μέσα στη μεμβράνη και να καθοδηγούνται από τον ενδοκυτταρικό σκελετό του κυττάρου. Είναι λοιπόν εμφανές ότι η μεταφορά εξαρτάται από πολύπλοκες - μέσα στη μεμβράνη - αλληλεπιδράσεις λιπιδίου - λιπιδίου, λιπιδίου - πρωτεΐνης και πρωτεΐνης - πρωτεΐνης. Από τα τρία που μεσολαβούν βασικά για τη μεταφορά - πρωτεΐνες, λιπίδια και κυτταροσκελετός - ιδιαίτερη σημασία έχουν οι πρωτεΐνες⁴.

ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΤΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ

Οι πρωτεΐνες της μεμβράνης χωρίζονται σε «εξωγενείς» και σε «εγγενείς», ανάλογα με την ευκολία τους να αποσχίζονται από τα λιπώδη συστατικά της μεμβράνης. Εξωγενείς και εγγενείς πρωτεΐνες εμφανίζονται να έχουν διαφορετικές λειτουργίες, όπως καθορίζεται από το συσχετισμό τους με διαφορετικές περιοχές μέσα στο λιπώδες υπόστρωμα⁴. Οι εξωγενείς πρωτεΐνες βρίσκονται αποκλειστικά στις κυτταροπλασματικές και μη-κυτταροπλασματικές επιφάνειες, διαχωρίζονται εύκολα από τα λιπώδη συστατικά των μεμβρανών και συσχετίζονται επιλεκτικά με υδροφιλικές περιοχές λιπιδίων υποστρωμάτων.

Μόνο μερικές εξωγενείς πρωτεΐνες στις κυτταροπλασματικές επιφάνειες των μεμβρανών έχουν χαρακτηριστεί στις μέρες μας, περιλαμβανομένων των εξωγενών πρωτεϊνών της κυτταροπλασματικής επιφάνειας της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της κλαθρίνης. Οι κυτταροπλασματικές εξωγενείς πρωτεΐνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων λειτουργούν είτε ως μέρη επικόλλησης για διάφορες κυτταροπλασματικές δομές και ως συστατικά αυτών των κυτταροπλασματικών δομών, είτε ως ένζυμα που αφορούν αποκλειστικά ενδοκυττάρια διαδικασίες. Παρόμοιες - σχετιζόμενες με το κυτταρόπλασμα - πρωτε-

ΐνες έχουν αναγνωρισθεί σε άλλους τύπους κυττάρων, περιλαμβανομένων των επιθηλιακών. Καμία από αυτές τις πρωτεΐνες δεν φαίνεται να λειτουργεί άμεσα ως μεταφορέας. Παρόλα αυτά, η αλληλεπίδραση των σχετιζόμενων με το κυτταρόπλασμα πρωτεϊνών με συγκεκριμένες εγγενείς πρωτεΐνες μεταφοράς μεμβράνης, όπως $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, μπορεί να έχουν σημαντικές επιδράσεις στη λειτουργία της πρωτεΐνης μεταφοράς. Επιπροσθέτως, οι σχετιζόμενες με το κυτταρόπλασμα πρωτεΐνες είναι σημαντικοί μέτοχοι στις ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια διαδικασίες που αφορούν οργανυλλιακές σωληναριακές δομές.

Σε αντίθεση με τις εξωγενείς πρωτεΐνες, οι εγγενείς πρωτεΐνες καλύπτουν την μεμβράνη και έτσι περιέχουν ένα υδροφοβικό ποσοστό που σχετίζεται άμεσα με την υδροφοβική περιοχή (μη πολικές ομάδες ουράς) του λιπώδους υποστρώματος. Η απομόνωση αυτών των πρωτεϊνών απαιτεί εκκαθαριστικούς παράγοντες (detergents) που διακόπτουν την ακεραιότητα του λιπώδους υποστρώματος. Οι εγγενείς ή «εσωτερικές» πρωτεΐνες μπορεί να αντιπροσωπεύουν δέκτες για ορμονική αναγνώριση ή οδούς για διαμεμβρανική μεταφορά υδροφιλικών διαλυτών που αλλιώς θα αποκλείονταν από την μεμβράνη. Σύμφωνα με αυτήν την άποψη, το νερό και οι ηλεκτρολύτες κινούνται μέσα από τις α-ελικοειδείς δομές και τα μεσοδιαστήματα μέσα στις πρωτεΐνες διασχίζοντας την υδροφοβική λιπώδη περιοχή⁵.

Υπάρχουν δύο τύποι εγγενών πρωτεϊνών: Ο τύπος I των εγγε-

νών πρωτεϊνών έχει τον όγκο της μάζας του, μαζί με όλα τα λειτουργικά του χαρακτηριστικά, τοποθετημένο στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης. Μια σύντομη α-ελικοειδής αλυσίδα εκτείνεται στο υπόστρωμα τοποθετώντας την πρωτεΐνη στη μεμβράνη. Οι εγγενείς πρωτεΐνες μεμβράνης τύπου I λειτουργούν ιδανικά ως δέκτες ορμονών. Αντίθετα, στις εγγενείς πρωτεΐνες μεμβράνης τύπου II, ο όγκος της πρωτεϊνικής μάζας εμπεριέχεται μέσα στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου ή μέσα στη μεμβράνη. Έτσι, στις εγγενείς πρωτεΐνες μεμβράνης τύπου II, η περιοχή επικόλλησης της μεμβράνης όχι μόνο βρίσκεται μέσα στην υδροφοβική περιοχή της μεμβράνης, αλλά σημαντικές λειτουργικές ομάδες του μορίου βρίσκονται επίσης στην μεμβράνη⁴.

Σύμφωνα με αυτήν την άποψη, το νερό και οι ηλεκτρολύτες κινούνται μέσα από τις α-ελικοειδείς δομές και τα μεσοδιαστήματα μέσα στις πρωτεΐνες, διασχίζοντας την υδροφοβική λιπώδη περιοχή.

Ανάμεσα στις εγγενείς πρωτεΐνες μεμβράνης τύπου II είναι αρκετές πρωτεΐνες γνώστες για το ότι υποβοηθούν σημαντικές μεταφορικές λειτουργίες, όπως η $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, η $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ και η ροδοψίνη. Η μεταφορά των υποστρωμάτων από εγγενείς πρωτεΐνες μεμβράνης τύπου II που είναι μεγάλες και ασύμμετρες μπορεί να γίνει διαμέσου διακριτικών διαμορφωτικών αλλαγών στην πρωτεΐνη (carrier mode) - ή διαμέσου διάχυσης μέσα από μεγάλους υδατινούς πόρους ή «κανάλια» που

εδραιώνει η πρωτεΐνη (pore mode). Ένα κανάλι μπορεί να θεωρηθεί ως μια εγγενής πρωτεΐνη μεμβράνης που δημιουργεί μια διαμεμβρανική υδρόφιλη οδό, που ξεχωρίζει για την υψηλή διηλεκτρική σταθερά της και έτσι επιτρέπει επαρκούς ενέργειας μετακίνηση των υποστρωμάτων ανάμεσα σε δύο υδατινές φάσεις στην εξωτερική μεμβράνη. Μια πρωτεΐνη «μεταφορέας» μπορεί να αναγνωρισθεί. Τα κανάλια ξεχωρίζουν λειτουργικά από τους μεταφορείς εξαιτίας των υψηλότερων ποσοστών μεταφοράς (106 ιόντα/λεπτό έναντι 103 προς 105 ιόντα/λεπτό).

Η $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ είναι ένα παράδειγμα για τη λειτουργία του carrier mode. Απασχόληση από τα υποστρώματα των ιόντων Na^+ και K^+ και φωσφορυλίωση και αποφωσφορυλίωση της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ παράγουν μια σειρά διαμορφωτικών αλλαγών στο σύμπλεγμα καταλήγοντας σε διαμεμβρανική ροή στο δίκτυο Na^+ και K^+ . Τα κατιόντα κινούνται σε υδατικό περιβάλλον που δημιουργείται από το σύμπλεγμα⁴. Η διφθερική τοξίνη (diphtheria toxin) είναι ένα παράδειγμα για τον τρόπο μεταφοράς από τους πόρους (pore mode). Ο πόρος που δημιουργείται από τη διφθερική τοξίνη είναι επαρκώς μεγάλος για να επιτρέψει μη επιλεκτική ροή νερού και ηλεκτρολυτών. Πολλά βιολογικά σημαντικά κανάλια (π.χ. το amiloride-sensitive sodium κανάλι και το calcium-gated potassium κανάλι) έχουν στοιχεία και των δύο αυτών τρόπων. Τα περισσότερα κανάλια είναι επαρκώς στενά έτσι ώστε η ελεύθερη διάχυση είναι μερικώς περιορισμένη από αλληλεπιδράσεις ιόντος-ιόντος μέσα

στο υδάτινο κανάλι. Η κατανομή φόρτισης στο άνοιγμα του καναλιού ή κατά μήκος του καναλιού και το πραγματικό φυσικό μέγεθος του καναλιού επιλεκτικά ευνοεί το πέρασμα συγκεκριμένων ιόντων. Αυτά τα στοιχεία δίνουν στο κανάλι το χαρακτηριστικό της επιλεκτικότητας, δηλαδή την τάση να επιτρέπει μόνο σε συγκεκριμένα είδη ιόντων να περάσουν μέσα από το κανάλι. Επιπλέον, αλλαγές στη δυνατότητα της διαμεμβρανικής ή αλλαγές στη φύση των φορτισμένων ιόντων που είναι δεμένα στον ή μέσα στην περιοχή του πόρου, θα επηρεάσουν την κατανομή φόρτισης της πρωτεΐνης του καναλιού. Οι αλλαγές στη διαμόρφωση του πόρου μπορεί να επηρεάσουν το κλείσιμο ή το άνοιγμα του καναλιού. Αυτή η ιδιότητα των καναλιών είναι γνωστή ως gating το οποίο καθορίζεται από τη δυνατότητα της διαμεμβρανικής, την παρουσία συναγωνιστικών ιόντων, ή το δέσιμο συγκεκριμένων ιόντων σε περιοχές του καναλιού (π.χ. calcium gating of the potassium channel). Συγκεκριμένες λειτουργίες μεταφοράς διαχωρίζονται στο λιπώδες υπόστρωμα ως αποτέλεσμα της εισαγωγής πρωτεϊνών με μοναδικά και ειδικά χαρακτηριστικά. Η λειτουργία της πρωτεΐνης μπορεί να ρυθμιστεί κάτω από την επίδραση αλληλεπιδράσεων λιπιδίου-λιπιδίου, λιπιδίου-πρωτεΐνης και πρωτεΐνης-πρωτεΐνης. Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι η σύνθεση των πρωτεϊνών της μεμβράνης βρίσκεται υπό γενετικό έλεγχο. Η καλύτερα χαρακτηρισμένη οικογένεια γενετικών ελαττωμάτων που αλλάζουν την ρύθμιση και τη μεταφορά ενός μεταβολικού υποστρώματος είναι η ομάδα των οικογενειακών ελαττωμάτων σε χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL)^{2,5}.

ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΦΟΡΑ

Η λειτουργία των μηχανισμών που ευθύνονται για τη μεταφορά υγρού και διαλύτη από το νεφρό εξαρτάται από τη φύση των κυττάρων που αποτελούν το νεφρό. Αυτά τα κύτταρα είναι όλα επιθηλιακά και είναι αυτή η έμφυτη πολικότητα πχ οι ασύμμετρες ιδιότητες της μεμβράνης των δύο πλευρών αυτών των κυττάρων, που επιτρέπει τη μεταφορά μέσα στο κύτταρο. Αντίθετα, μη πολικά κύτταρα, όπως τα νεύρα, οι μύες ή τα ερυθρά κύτταρα, είναι ικανά για κυτταρική συγκέντρωση και εξαγωγή (extrusion) μόνο. Παρότι οι κοιλιακές βασηοπλευρικές κυτταρικές μεμβράνες είναι παρόμοιες, διαφέρουν στη σειρά των ενζύμων που περιέχουν. Για παράδειγμα, η αντλία του καλίου -νατρίου $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ είναι τοποθετημένη κατά αποκλειστικότητα στα βασηοπλευρικά κύτταρα των μεμβρανών. Η ασύμμετρη κατανομή της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ παίζει ένα κριτικό ρόλο στην ενεργειακή διακυτταρική μεταφορά. Η μεταφορά μπορεί να διενεργηθεί είτε μέσω των κυττάρων είτε ανάμεσα από διαδοχικά κύτταρα. Τα υποστρώματα μεταφέρονται από πρωταρχικώς ενεργά ή δευτερευόντως ενεργά μονοπάτια μεταφοράς. Ο δεύτερος κυριότερος τρόπος μεταφοράς είναι παρακυτταρικός. Όταν μια στενή συνένωση είναι διαπερατή σε ένα διάλυμα, τότε αυτό το διάλυμα μπορεί να αποκτήσει μια άμεση πρόσβαση στο πλευρικό ενδοκυτταρικό διάστημα, χωρίς να προσβάλλει την κυτταρική μεμβράνη. Ο παρακυτταρικός τρόπος είναι η κύρια αιτία για παθητική μεταφορά των ιόντων. Η ηλεκτρική αντίσταση που προσφέρεται από τις στενές συνενώσεις είναι γενικά πολύ μικρότερη από αυτή της κυτταρικής μεμβράνης από μόνη της. Με την προβολή αυτής της αδύναμης αντίστασης ή «αναστόμωσης», ενάντια της οποίας πρέπει η υψηλή ηλεκτρική τάση να μεταφερθεί, όπως στο νάτριο, δεν μπορεί να αναπτυχθεί. Αυτό σημαίνει πως η ηλεκτρογεννητική επίδραση της μεταφοράς θα πρέπει να είναι συνεχής σε ένα ποικίλο βαθμό κατά μήκος των διεξόδων που φέρουν αντίσταση. Παρομοίως, στο επιθήλιο που υπάρχει μια διαρροή, όπως στα



νεφρικά σωληνάκια, στη χοληδόχο κύστη και στον ειλεό, η διαδικασία της ροής του νερού γίνεται με παρακυτταρικό τρόπο^{5,6}. Η δικτυακή μεταφορά μπορεί επίσης να ρυθμιστεί με τον έλεγχο του ρυθμού διαφυγής του διαλύματος κατά μήκος της στενής σπένωσης μέσα στο κοιλιακό αυλό. Ακόμη περισσότερο, ως συνέπεια της διαφοράς στη διαπερατότητα μεταξύ των ανιόντων και των κατιόντων κατά μήκος αυτού του στενού δεσμού, θα αναπτυχθεί ένα διάχυτο ηλεκτρικό δυναμικό, κάτι που εξαρτάται από το μαγνητισμό και τον προσανατολισμό του, που μπορεί είτε να επιταχύνει είτε να επιβραδύνει την κίνηση των άλλων ιόντων. Τελικά, οι διαφορετικές αναλογίες μεταξύ της σύνθεσης των διαλυμάτων στην κάθε πλευρά της μεμβράνης, μπορεί να οδηγήσει στη διαφυγή του οσμωτικού νερού μέσα από την σύνθετη ένωση ή αντιστρόφως, η υδραυλική διαπερατότητα της ένωσης μπορεί να προκαλέσει την διαρροή του διαλύματος κάτω από την επίδραση ενός ισχυρού διαλύτη^{2,4}. Παρότι οι ίδιες βασικές αρχές ρυθμίζουν την κίνηση του διαλύματος μέσα στους νεφρούς όπως και σε άλλα μεταφορικά επιθήλια, η κατά μέρους γεωμετρία των νεφρικών σωληναρίων, επιβάλλει τον περιορισμό σε αυτές τις διαδικασίες. Ως συνέπεια της κυλινδρικής του γεωμετρίας, ο κοιλιακός όγκος είναι ελάχιστος σχετιζόμενος με την περιοχή της επιφάνειας της μεμβράνης που το περιέχει. Μέσα στα γειτονικά σωληνάκια, η αναλογία του όγκου αυτής της επιφανειακής περιοχής ενισχύεται επιπλέον από τη μόνιμη παρουσία των ορίων των μικρολαχνών. Κατά συνέπεια, η σύνθεση του κοιλιακού υγρού μπορεί να θεωρηθεί ως αποτέλεσμα της διαεπιθηλιακής μεταφοράς, ένα γεγονός που συμβαίνει σε ένα μικρό τμήμα των νεφρικών σωληναρίων. Για παράδειγμα, η γλυκόζη, τα διττανθρακικά και τα αμινοξέα, απορροφούνται από το υγρό των γειτονικών σωληναρίων μέσα σε ένα μικρό διάστημα από τα σπειράματα. Ωστόσο, από τη στιγμή που ο ρυθμός της απορροφητικής μεταφοράς είναι περιορισμένος, ο ρυθμός της αξονικής ροής είναι σε θέση να μεταβάλλει σημαντικά το ρυθμό μεταφοράς του διαλύματος. Έτσι, καθώς αυξάνεται ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης και της τοπικής αξονικής ροής, ένα μεγάλο μέρος από τους νεφρούς εκτίθεται σε μια κοιλιακή συγκέντρωση του διαλύματος πάνω από τη μέγιστη απορροφητική ικανότητα αυτού του τμήματος. Με αυτό τον τρόπο, η απόλυτη ποσότητα του υποστρώματος που μπορεί να απορροφηθεί από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια εμφανίζει αύξηση^{4,5}.

ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΦΟΡΑ

Το δίκτυο μεταφοράς του νερού και του διαλύματος μέσα στο νεφρικό επιθήλιο εξαρτάται από δύο χαρακτηριστικά της κυτταρικής λειτουργίας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ακρίβεια. Αυτά τα δύο χαρακτηριστικά, η πολικότητα των κυττάρων και η ενεργητικότητα της μεταφοράς των πρωτεονών (μονάδες μεταφοράς), βρίσκονται σε μεγάλο βαθμό κάτω από τον έλεγχο των ορμονών. Η μεταφορά μέρους του υποστρώματος, μπορεί να αυξηθεί ή να ελαττωθεί από δύο γενικές διεργασίες. Αυτές είναι είτε η παρεμβολή επιπρόσθετων, πλήρως λειτουργικών, υποστρωμάτων -ειδικών μονάδων μεταφοράς διαμέσου των μεμβρανών, ή η μετατροπή μονάδων μεταφοράς που προϋπάρχουν και αυξάνουν τη λειτουργική δραστηριότητα της κάθε μονάδας.

Αυτές οι δύο διεργασίες μπορεί να προέρχονται από ορμό-

νες ή από άλλες βιοχημικές πηγές, είτε άμεσα ως συνέπεια της σύνδεσης, ενεργοποίησης, επαγωγής των ορμονών από τους αγγελιοφόρους του ριβονουκλεϊκού οξέως (m RNA) για τις πρωτεΐνες που ευθύνονται για τη φυσιολογική επίδραση ή μέσο ενός δεύτερου αγγελιοφόρου που απελευθερώνεται ως συνέπεια της σύνδεσης της ορμόνης με τον υποδοχέα του. Στη συνέχεια ο αγγελιοφόρος προωθεί μια φυσιολογική απάντηση από μια ξεχωριστή πλευρά από το σύμπλεγμα του ορμονικού υποδοχέα.

Το ευρύ φάσμα των μέσων φυσιολογικών ορμονικών χαρακτηριστικών ανταπόκρισης του επιθηλίου επιτυγχάνεται μέσω ενός περιορισμένου αριθμού οδών μεταγωγής. Τα κυριότερα σημεία οδών μεταγωγής που έχουν μελετηθεί στα νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα είναι:

► Η αδενυλοκυκλάση - το μονο-

πάτι της κυκλικής αδενοσίνης μονοφωσφατάσης (c AMP)

- Η γουανιλοκυκλάση -κυκλικό γουανιλικό οξύ (GMP)
- Η φωσφονοσιτίνη
- Ο υποδοχέας τυροσίνης και κινάσης
- Η ακριβής ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων παράγεται από ένα ορμονικό υποδοχέα συνδεδεμένο με ρυθμιστικά στοιχεία στο DNA
- Υποδοχέας -σύνδεσμος- μεσολαβητής ενδοκύτωσης

Διάφορα από αυτά τα μονοπάτια αφορούν την ενεργοποίηση της ειδικής πρωτεϊνικής κινάσης και το αποτέλεσμα της φωσφορυλίωσης συγκεκριμένων πρωτεϊνών. Το αποτέλεσμα της φυσιολογικής ανταπόκρισης δεν είναι συγκεκριμένο για το δεύτερο αγγελιοφόρο αλλά μάλλον καθορίζεται από τα κύτταρα στα οποία εμφανίζεται ανταπόκριση. Αυτό σημαίνει, πως σε ένα δεδομένο κύτταρο,



ο δεύτερος αγγελιοφόρος θα εμφανίσει μια δεδομένη ανταπόκριση. Για παράδειγμα, η παραγωγή της αντιδιουρητικής ορμόνης του δεύτερου αγγελιοφόρου c AMP μέσα στη μοίρα των μυελικών κυττάρων, θα επιφέρει μεταφορά του χλωριούχου νατρίου στο διαεπιθηλιακό δίκτυο, τη στιγμή που στη φλοιώδη μοίρα των σωληναρίων, η c AMP επιτρέπει την αύξηση της οσμωτικής ροής του νερού⁶.

ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΚΑΙ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

Φαίνεται προφανές πως ένας κοινός μηχανισμός ευθύνεται τόσο για την ορμονική παρεμβολή των επιπρόσθετων πρωτεϊνών μέσα στη μεμβράνη καθώς και για τον διαχωρισμό των πρωτεϊνών και λιπιδίων είτε στην κορυφαία είτε στην παράπλευρη μεμβράνη, από τις οποίες εξαρτάται η πολικότητα των επιθηλιακών κυττάρων. Μελέτες δείχνουν πως η παρεμβολή των λιπιδίων και πρωτεϊνών μέσα στις πρωταρχικές ή δευτερεύουσες μεμβράνες, είναι μια διεργασία που δεν γίνεται ραγδαία με το διαχωρισμό των πρωτεϊνών και λιπιδίων στην αντίστοιχη μεμβράνη μετά την παρεμβολή, αλλά μάλλον εμφανίζεται ως μια διεργασία παραγωγής αυτών των συστατικών στοιχείων από τη συ-

σκευή Golgi. Μια εξαίρεση φαίνεται πως είναι η στόχευση του ενζύμου $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. Αυτό το ένζυμο που είναι τοποθετημένο στη βασεοπλευρική μεμβράνη των συρρέοντων επιθηλιακών κυττάρων, στην πραγματικότητα μοιράζεται και στις κορυφαίες και στις βασεοπλευρικές κυτταρικές μεμβράνες. Η $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ διανέμεται στην μεμβράνη που βρίσκεται στην κορυφή, ωστόσο αναπαράγεται ταχέως από αυτή τη μεμβράνη, αποτέλεσμα της πόλωσης από τη διανομή των ενζύμων. Παρότι δεν είναι δυνατόν να περιγραφούν με ακρίβεια τα βήματα που σχετίζονται με την παρεμβολή των συστατικών στοιχείων της μεμβράνης, μια εκτίμηση από ένα αριθμό σημαντικών στοιχείων για την όλη δια-

δικασία έχει προκύψει από νεότερες μελέτες^{5,7}.

Προβάλλοντας έναν ενεργειακό φραγμό στην παρεμβολή των υδροφιλικών πρωτεϊνών μέσα από τις υπάρχουσες λιπιδικές στοιβάδες της μεμβράνης, είναι πιθανόν πως οι ενδογενείς πρωτεΐνες των μεμβρανών είναι ήδη προσανατολισμένες μέσα σε μια λιπιδιακή κυριαρχία καθώς εξαναγκάζονται από τη συσκευή Golgi. Επιπλέον, μελέτες με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φανέρωσαν πως αυτά τα συμπλέγματα λιπιδίων-πρωτεϊνών μπορούν να μετατεθούν στη μεμβράνη ως κυψελιδικά στοιχεία. Παρότι ο ακριβής μηχανισμός παραμένει άγνωστος, είναι επίσης πιθανό πως αυτοί οι κυψελιδικοί σχηματισμοί είτε στις μεμβράνες της κορυφής εί-

τε στις παράπλευρες, ελέγχονται από μικροσωληνάρια, από την κλαθρίνη και από μια ποικιλία πρωτεϊνών έξω από τη μεμβράνη. Μελέτες με κολχικίνη και κυτταροχολασίνη Β, που είναι ναρκωτικά που καταστρέφουν τους μικροσωληνιακούς σχηματισμούς, φανέρωσαν πως τα μικροσωληνάρια συμμετέχουν στο μηχανισμό παλινδρόμησης ορισμένων οργανυλλίων από το Golgi στις μεμβράνες. Η κλαθρίνη, η ίδια πρωτεΐνη που συμμετέχει στην ενδοκυτταρική διεργασία, βρέθηκε σε σχέση με αυτές τις ενδοκυτταρικές δομές, στο σημείο αυτό με τη συσκευή Golgi, όπου η επιλογή των πρωτεϊνών που προορίστηκαν σε μια συγκεκριμένη μεμβράνη όπου μάλλον έλαβαν χώρα. Η κλαθρίνη μπορεί να μεσολαβεί στις αλληλεπιδράσεις των μικροσωληνάρων - οργανυλλίων και ως εκ τούτου βοηθάει στη μεταφορά των πρωτεϊνών από τη συσκευή Golgi σε ένα σημείο ακριβώς δίπλα στην μεμβράνη. Οι μελέτες με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φανέρωσαν ένα δεύτερο τύπο «μεταφοράς» οργανυλλίων ακριβώς κάτω από τη μεμβράνη. Αυτά τα οργανύλλια ή «σωληνοκυπελιδώδεις» δομές, εμφανίζονται να σχετίζονται με τα ινίδια της ακτίνης και όχι με τους μικροσωληνούς. Η σύσπαση των ινιδίων της ακτίνης και της μυοσίνης που είναι προσκολλημένες επάνω στην πλασματική μεμβράνη από πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης, μπορεί να ωθήσει στη συγχώνευση των σωληνοκυπελιδικών κατασκευών με τη μεμβράνη του πλάσματος. Μέσω αυτής της διεργασίας της εξωκυττάρωσης, η κυτταροπλασματική και ενδοργανυλλιακή επιφάνεια της οργανυλλιακής μεμβράνης, μετατρέπονται στην κυτταροπλασματική και εξωκυτταρική επιφάνεια της μεμβράνης αντίστοιχα. Συνεπώς, αν οι σωληνοκυπελιδικοί σχηματισμοί συνεχίσουν τις λειτουργικές μεταφορές, ένα επιθηλιακό κύτταρο θα είναι σε θέση να αυξήσει τον μεταφερόμενο αριθμό και συνεπώς και το ρυθμό μεταφοράς, με τη χρησιμοποίηση και άλλων σωληνοκυπελιδικών κατασκευών.

Για παράδειγμα στους συλλεκτικούς σωληνούς των θηλαστικών και στην κύστη της χελώνας, η φυσιολογική διαταραχή που αυξάνει τον ρυθμό οξεοποίησης (πχ μεταφορά ιόντων υδρογόνου), διεγείρει επίσης την είσοδο των σωληνοκυπελιδικών δομών μέσα στην κορυφαία μεμβράνη με τη διαδικασία της εξωκυττάρωσης. Οι σωληνοκυπελιδικές κατασκευές περιέχουν μεταφορείς ιόντων υδρογόνου (οι H^+ -ATPase) που είναι σε θέση να μεσολαβούν για την αύξηση του ρυθμού έκκρισης των ιόντων υδρογόνου. Σε απάντηση της αλκαλικής μετατόπισης του pH, αρχίζει μια αντίστροφη διεργασία μέσα στην κύστη των χελωνών και στους συλλεκτικούς σωληνούς των θηλαστικών, που είναι μια μετατόπιση των H^+ -ATPase μεταφορέων από την μεμβράνη της κορυφής. Με τον ίδιο τρόπο, η ρύθμιση της διαπερατότητας του νερού των συλλεκτικών αγωγών της κορυφαίας μεμβράνης από την αντιδιουρητική ορμόνη (ADH), συνεπάγεται την ορμονικά εξαρτώμενη εξωκυττάρωση και την ανάκτηση των καναλιών νερού των πρωτεϊνών. Αυτές οι διεργασίες μπορούν να εντοπιστούν από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μέσω του φθορισμού του, εξαιτίας της παγίδευσης των εξωκυτταρικών μαρκαρισμένων στοιχείων (πχ κολλοειδής χρυσός) μέσα στις σωληνάριακές δομές κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της ενδοκυττάρωσης. Οι υποδοχείς-μεσολαβητές της ενδοκυττάρωσης, αρχίζουν με ένα εγκολεασμό και διαχωρισμό από την εξειδικευ-



μένη κυριαρχία της μεμβράνης, που είναι γνωστή ως κούλιανση της κλαθρίνης, για να σχηματίσει μια ενδοκυτταροπλασματική σωλήνωση της κλαθρίνης. Αυτή η εξειδικευμένη κυριαρχία της μεμβράνης είναι μοναδική. Συγκεκριμένοι τύποι υποδοχέων εμφανίζονται να μεταναστεύουν στις κοιλότητες της κλαθρίνης ως μια λειτουργία συνδετικής κατάληψης από τους υποδοχείς. Ανεξάρτητα από το αν η μετανάστευση των υποδοχέων στην κοιλότητα της κλαθρίνης γίνεται με ρυθμό ή τυχαία, η παρουσία του συμπλέγματος υποδοχέων - συνδέσμων μέσα σ' αυτή την κυριαρχία, θα καταλήξει στην εσωτερικευση του συμπλέγματος. Από τη στιγμή που θα εισέλθει στις ενδοκυτταρικές σωληνώσεις, ο σύνδεσμος αποσπάται από τον υποδοχέα με μια διαδικασία που στηρίζεται στην ενδοσωληνιακή οξεοποίηση. Ο υποδοχέας είναι δυνατόν να ανακυκλωθεί στην πλασματική μεμβράνη ή αργότερα να εκφυλιστεί. Αυτή η διεργασία της ενδοκυττάρωσης ολοκληρώνεται με τη συγχώνευση των οξεοποιημένων ενδοκυτταρικών αγωγών για να συνθέσει τα λυσοσώματα. Έτσι, η διαδικασία της εξωκυττάρωσης και της ενδοκυττάρωσης θα επηρεάσουν τη μεταφορά των στοιχείων που σχετίζονται με τη μεμβράνη. Η διαδικασία της ενδοκυττάρωσης και της εξωκυττάρωσης, είναι επίσης σημαντική για τη μεταφορά των κβάντων των ορμονών από τα εξωκρινή κύτταρα και των νευροδιαβιβαστών από τους προσυναπτικούς αγωγούς των νεύρων, το καθένα από τα οποία ανταποκρίνεται στο αντίστοιχο ερέθισμα. Είναι φανερό πως η κβαντική διαμεμβρανική μεταφορά εφαρμόζεται για λειτουργίες που απαιτούν μια έκρηξη δραστηριοτήτων (όπως η απότομη έκρηξη της ελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών ως απάντηση σε μια δυναμική δράση) και έχουν ως αποτέλεσμα να χάσει το δίκτυο ένα σύμπλεγμα βιοχημικών από τα κύτταρα, τα οποία συνεπώς πρέπει να αναδημιουργηθούν και να ανακατασκευαστούν. Αυτή η διεργασία απαιτεί ενέργεια τόσο για τη ρύθμιση (ανακατασκευή μεμβράνης) όσο και για τη μεταφορά (σωληνιακή καταχώρηση). Με τον ίδιο τρόπο, οι λειτουργίες της κυτταρικής μεταφοράς που μικροσκοπικά παρουσιάζουν μια φαινομενικά συνεχή δραστηριότητα, υποβοηθούνται, σε γενικές γραμμές, από πρωτεόνες της εσωτερικής μεμβράνης. Η ορμονική ρύθμιση από τη δραστηριότητα αυτών των μεταφορικών πρωτεονών επιτυγχάνεται συχνά μέσω της προσαρμοστικής αλλαγής των πρωτεονών όταν απαιτείται. Το δεύτερο απαιτεί μια περιορισμένη κατανάλωση ενέργειας και αρχίζει από ένα δεύτερο αγγελιοφόρο⁷.

ΔΕΥΤΕΡΟΣ ΑΓΓΕΛΙΟΦΟΡΟΣ

Το αρχικό βήμα στις οδούς μέσω των οποίων οι ορμόνες παράγουν την φυσιολογική τους δράση, επιτυγχάνεται με την προσκόλληση των ορμονών στους υποδοχείς τους. Έχουν περιγραφεί τέσσερις γενικές ομάδες υποδοχέων: υποδοχείς που ενώνονται με το δεύτερο τους αγγελιοφόρο του αναπαραγωγικού συστήματος από τη G πρωτεΐνη, υποδοχείς που αναπαράγουν τον δικό τους αγγελιοφόρο, υποδοχείς που έχουν ενδογενή δραστηριότητα της κινάσης και οι υποδοχείς που ενώνονται απευθείας με τα ρυθμιστικά στοιχεία του δεοξυριβονουκλεοκού οξέος (DNA) για να μεταβάλλουν τους ρυθμούς της γενετικής αντιγραφής.

Διάφορες ορμόνες χημικών αλληλουχιών που εμπλέκουν δεύτερους αγγελιοφόρους έχουν ανιχνευθεί στο νεφρικό επιθήλιο: αλληλουχία της αδενυλοκυκλάσης, αλληλουχία της γουανιλοκυκλάσης, αλληλουχία της φωσφονοσιτίνης και η αλληλουχία της τυροσίνης και κινάσης. Μερικά παραδείγματα από τις διάφορες οδούς του νεφρικού επιθηλίου είναι: α) η διέγερση της c AMP παραγωγής στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου από ορμόνη του παραθυρεοειδή, β) η διέγερση της κυκλικής GMP παραγωγής από νατριουρητικά πεπτίδια στα εσωτερικά κύτταρα του μυελού και γ) η ενεργοποίηση της φωσφονοσιτίνης υδρόλυσης από την βασοπρεσίνη στα μυελικά παραγωγικά κύτταρα.

Υπάρχει ένας αριθμός από σημαντικά χαρακτηριστικά κοινά στις ορμονικές αλληλουχίες των δεύτερων αγγελιοφόρων. Πρώτον, αυτές οι αλληλουχίες περιέχουν διεγερτικά και ανασταλτικά στοιχεία. Δεύτερον, οι λειτουργίες του δεύτερου αγγελιοφόρου μέσω της ενεργοποίησης της ειδικής πρωτεόνης κινάσης, καταλύουν την φωσφορυλίωση από το ειδικό πρωτεϊνικό υπόστρωμα. Επιπρόσθετα, κάποιοι υ-

ποδοχείς όπως αυτοί της ινσουλίνης και της ανάπτυξης του επιθηλίου, είναι από μόνοι τους κινάσες που ενεργοποιούνται μετά από σύνδεση με την ορμόνη. Ως συνέπεια της φωσφορυλίωσης, ένα πρωτεονικό υπόστρωμα υφίσταται μια προσαρμοστική αλλαγή στην κατασκευή και μια μετατόπιση στη λειτουργική δραστηριότητα. Τα πρωτεονικά υποστρώματα μπορεί να είναι οι πραγματικοί μεταφορείς των πρωτεονών ή εκτελεστές πρωτεονών που από τη στιγμή που ενεργοποιούνται, μεταβάλλουν δευτερογενώς τον συνδεόμενο μεταφορέα πρωτεόνης. Τρίτον, ο δεύτερος αγγελιοφόρος μπορεί να προκαλέσει είτε μια αύξηση είτε μια μείωση της δραστηριότητας του κατά μέρους μεταφορέα. Τέταρτον, η ενεργοποίηση της φωσφορυλίωσης απαιτεί ενέργεια όπως της 5-τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Πέμπτον, η δραστηριότητα των



φωσφορυλιακών πρωτεϊνών του δικτύου σχετίζεται άμεσα με το βαθμό της φωσφορυλίωσης. Ο ρυθμός της φωσφορυλίωσης βρίσκεται κάτω από ορμονικό έλεγχο, όπως επίσης και ο ρυθμός της αποφωσφορυλίωσης. Έκτον, η ενεργοποίηση δεν απαιτεί την παραγωγή επιπρόσθετης πρωτεΐνης^{3,5}. Σε αντίθεση με την εξωκυτταρική τοποθεσία των υποδοχέων των ορμονών που δρουν μέσω των δευτέρων αγγελιοφόρων, οι στεροειδείς ορμόνες (γλυκοκορτικοειδή, αλατοκορτικοειδή) και αυτές του θυρεοειδή συνδέονται με τους ενδοκυτταρικούς υποδοχείς. Ως συνέπεια της σύνδεσης των υποδοχέων, αυτές οι ορμόνες προκαλούν άμεσα μια αλλαγή στην έκφραση των γονιδίων όπως φαίνεται από την αυξανόμενη παραγωγή του ειδικού mRNA. Φάρμακα που σχετίζονται με τη μετάφραση των γονιδίων ή την παραγωγή πρωτεονών θα παρεμποδίσουν, παρόλα αυτά την επίδραση αυτών των ορμονών. Επιπλέον, καθώς συνεχίζεται η παραγωγή των πρωτεονών ακόμη και σε σχετική απουσία αυτών των ορμονών, οι τελευταίες μπορούν συχνά να λειτουργήσουν ως ενισχυτές άλλων ορμονικών απαντήσεων⁵. Παρόλα αυτά μια μονή διαδικασία μεταφοράς σε ένα δεδομένο κύτταρο μπορεί να ρυθμιστεί από πολλαπλές ορμόνες. Στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, για παράδειγμα, τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνουν το V_{max} που παρατηρείται για τον μεταφορέα Na^+H^+ , δείχνοντας μια πιθανή αύξηση στην πυκνότητα αυτού του μεταφορέα ανά περιοχή της μεμβράνης. Η παραθορμόνη, η οποία ρυθμίζει στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια τη δραστηριότητα μεταφοράς $Na^+ - H^+$ διαμέσου του δευτέρου αγγελιοφόρου cAMP και της κινάσης που είναι εξαρτημένη από το cAMP, εμποδίζει τον κατά μέρους ρυθμό μεταφοράς στην μεμβράνη της κορυφής. Έτσι, δυο ορμόνες ρυθμίζουν την ίδια πρωτεΐνη μεταφοράς σε δύο ξεχωριστά μέρη. Τέτοια πολλαπλή ρύθμιση είναι χαρακτηριστική πραγματικά όλων των νεφρικών επιθηλιακών διαδικασιών μεταφοράς².

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ

Τα τέσσερα χαρακτηριστικά του μορίου που επηρεάζουν την ικανότητα του να διαπεράσει μια μεμβράνη είναι: η λιπιδική διαλυτότητα, όπως φαίνεται από τον συντελεστή διανομής, το μέγεθος του μορίου, το μέγεθος της ενυδάτωσης του φλοιού και ο βαθμός του ιονισμού. Έτσι, η ταχύτητα διείσδυσης ε-

νός μη ηλεκτρολύτη μέσα σε μια καθαρά λιπιδική μεμβράνη σχετίζεται στενώς με τη λιπιδική διαλυτότητα και αναφέρεται ως κανόνας του Overton. Μη πολικές (υδροφοβικές) ενώσεις που έχουν μια υψηλού βαθμού λιπιδική διαλυτότητα διεισδύουν ταχύτερα από ότι οι αντίστοιχες πολικές (υδροφιλικές).

Δεύτερον, όσο πιο μεγάλη είναι η μοριακή ακτίνα ενός διαλύματος, τόσο πιο περιορισμένη θα είναι η διεισδυτικότητα του. Στην περίπτωση των μονοασθενών ιόντων, όσο μικρότερη η ακτίνα των άνυδρων ιόντων, τόσο μεγαλύτερο θα είναι το ανάλογο φορτίο πυκνότητας. Συνεπώς, όσο μικρότερη η μοριακή



ακτίνα των ανδρών ιόντων, τόσο μεγαλύτερη η ένυδρος ακτίνα, και έτσι πιο περιορισμένη θα είναι η διεισδυτικότητα. Τέλος, αν ένας ηλεκτρολύτης βρίσκεται σε μη ιονισμένη μορφή, η διείσδυση μέσω του υδροφοβικού πυρήνα της μεμβράνης θα αυξηθεί. Αυτή η θεώρηση είναι σπουδαίας σημασίας, για τη μεταφορά μιας μη ιονικής διάχυσης αδύναμων ηλεκτρολυτών, όπως η αμμωνία και για πολλούς ενδογενείς μεταβολίτες. Ο βαθμός ιονισμού εξαρτάται από το pK_a του μορίου και από το pH του διαλύματος μέσα στο οποίο διαλύεται. Αυτή η σχέση περιγράφεται από την εξίσωση των Henderson -Hasselbach:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (1)$$

όπου $[HA]$ είναι η συγκέντρωση των μη ιονισμένων δειγμάτων και $[A^-]$ είναι η συγκέντρωση των μισών ιονισμένων μια ανακατάταξη της πιο πάνω εξίσωσης δείχνει:

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{(pH - pK_a)} \quad (2)$$

στην οποία είναι προφανές πως μια διαφορά στο pH κοντά στο pK_a θα επηρεάσει ένα αξιολογούμενο ποσοστό φορτίου κατά την επέκταση του οποίου ένα δείγμα είναι ιονισμένο. Η αξία του pK_a για πολλά δείγματα βιολογικής σημασίας είναι κοντά στο περιεχόμενο pH μέσα σε ένα κύτταρο. Κάτω από συνθήκες στις οποίες ένα pH κυριαρχεί κατά μήκος μιας κυτταρικής μεμβράνης, ένα αδύναμο οργανικό οξύ (ανιόν) θα αποτελείται κατά μέρος από:

$$R = \frac{1 + 10^{(pK_a - pH_1)}}{1 + 10^{(pK_a - pH_2)}} \quad (3)$$

και μια αδύναμη οργανική βάση από:

$$R = \frac{1 + 10^{(pK_a - pH_1)}}{1 + 10^{(pK_a - pH_2)}} \quad (4)$$

Όπου το R είναι η συγκεντρωμένη αναλογία για το τμήμα 1 και το τμήμα 2, και το pH_1 και το pH_2 αναφέρονται στο pH των δύο τμημάτων. Με αυτόν τον τρόπο τα ανιόντα τείνουν να συσσωρευτούν σε ένα σχετικά αλκαλικό τμήμα, ενώ τα κατιόντα συσσωρεύονται σε ένα σχετικά όξινο τμήμα ².

ΒΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ

Διάχυση

Η θερμική κινητική ενέργεια που ελευθερώνεται από τα μόρια σε διάλυση (κίνηση Brownian) ικανοποιεί την απαιτούμενη ενέργεια για την κίνηση διάχυσης. Σε απουσία μιας προωθητικής δύναμης από ένα φορέα, η κίνηση από την μια άκρη της μεμβράνης στην άλλη, θα ισοδυναμεί, κατά μέσο όρο, με μία ίση κίνηση από την αντίθετη κατεύθυνση. Η οδηγική δύναμη για το δίκτυο της διάχυτης μεταφοράς των μη ηλεκτρολυτών, προωθείται με τη συγκέντρωση από την κλίση του διαλύματος κατά μήκος της μεμβράνης. Η απλή διάχυση δεν α-

φορά καμία συγκεκριμένη αλληλεπίδραση της διαλυμένης ουσίας με τα υπόλοιπα στοιχεία.

Η κίνηση ηλεκτρολυτών μέσω των καναλιών της μεμβράνης μπορεί να θεωρηθεί αρχικά ως διαχυτική. Ο χαρακτήρας της κίνησης των ιόντων μέσα στα κανάλια θα αποκλίνει από αυτό το μοντέλο στο βαθμό που η κίνηση μέσω των καναλιών γίνεται έπειτα από εξαναγκασμό, όμως μπορεί να συμβεί όταν τα ιόντα λόγω της στενότητας των καναλιών πιέζονται να κινηθούν μέσα σε αυτά σε μία και μόνη σειρά. Για να αποκτήσει ένα μόριο φορτίο, η δύναμη που θα το οδηγήσει στην μεταφορά, θα είναι ο συνδυασμός της χημικής και ηλεκτρικής τελικής κλίσης. Η ταχύτητα της ροής διάχυσης (J_d) σε μια δεδομένη στιγμή είναι αποτέλεσμα της κίνησης του διαλύματος (u), της διαθέσιμης περιοχής προς διάχυση (A), της συγκέντρωσης (C) και του ηλεκτροχημικού δυναμικού. Έτσι η εξίσωση της γενικευμένης διαχυτικής ροής είναι:

$$J_d = u_i A C_i \mu_i \quad (5)$$

Το ηλεκτροχημικό δυναμικό εξαρτάται από το R που είναι ο σταθερός αέρας, το Z που είναι το σθένος του ιόντος, το T που είναι η απόλυτη θερμοκρασία και το F που είναι η σταθερά Faraday. Η διάχυση είναι ακριβώς ανάλογη του συντελεστή της διάχυσης μέσα στη μεμβράνη, της συγκεντρωτικής κλίσης του διαλύματος μέσα στη μεμβράνη και της κλίσης του ηλεκτρικού δυναμικού αν το διάλυμα είναι ένας ηλεκτρολύτης ή εάν η μεταφορά του συνδυάζεται με αυτή ενός ηλεκτρολύτη.

Η ενδομεμβρανική συγκέντρωση του διαλύματος μπορεί να σχετίζεται με την εξωμεμβρανική συγκέντρωση αυτού από μια κατανομή συντελεστών β , οι οποίοι πιστεύεται πως είναι ισοδύναμοι για κάθε μία από τις επιφάνειες της μεμβράνης. Παρότι ούτε οι συντελεστές ενδομεμβρανικής διάχυσης ούτε οι διαλυτότητες μέσα σε βιολογικές μεμβράνες είναι γνωστές, μπορούν να εκφραστούν συνοπτικά ως συντελεστές διαπερατότητας για το κάθε διάλυμα, P_i , ορισμένοι απλά ως $P_i = D_i \beta_i / \Delta x$ όπου Δx το πάχος της μεμβράνης. Συνεπώς, αν η διαεπιθηλιακή τάση είναι γνωστή, η ισορροπημένη συγκέντρωση του δια-

λύματος μπορεί να υπολογιστεί. Αυτή η σχέση δείχνει την αλληλεξάρτηση της διαφοράς συγκέντρωσης και τη διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού για ένα ιόν που βρίσκεται σε ηλεκτροχημική ισορροπία. Αν ένα ιόν διανέμεται ισόνομα κατά μήκος της μεμβράνης, δεν θα λάβει μέρος στη δημιουργία τάσης. Πιο συγκεκριμένα, ένας μη ηλεκτρολύτης θα βρεθεί σε ισορροπία όταν δεν θα υπάρχει καμία διαφορά συγκέντρωσης κατά μήκος της μεμβράνης.

Μια άλλη προσέγγιση είναι αυτή που περιγράφει τη διάχυτη ροή των ηλεκτρολυτών. Μια χρήσιμη εξίσωση προέρχεται κατευθείαν από το νόμο του Ohm, όπου η τρέχουσα ροή, i , θα είναι ίση καθοδηγητική ηλεκτρική δύναμη μοιρασμένη από την αντίσταση. Αυτή η φόρμα της ροής είναι χρήσιμη όταν μελετώνται τα κανάλια των ιόντων, από τη στιγμή που η αγωγιμότητα και το ρεύμα μπορούν να υπολογιστούν με ακρίβεια. Τα ιοντικά κανάλια έχουν την τάση να εναλλάσσονται μεταξύ ανοιχτών και κλειστών, μια κατάσταση που είναι γνωστή ως κατασκευή φράγματος. Η ανάλυση των διαστημάτων ζωής στα



ανοικτά και κλειστά στάδια μπορούν να προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες για το θεμελιώδη μηχανισμό της χρήσης των καναλιών. Επιπρόσθετα, η κινητικότητα αυτού του μηχανισμού ελέγχου των καναλιών μπορεί να επηρεαστεί από την τάση της μεμβράνης, από τη συγκέντρωση του διηθημένου ιόντος, από τη συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου, από το στάδιο του φωσφορισμού ενός καναλιού, από την παρουσία ενός ρυθμισμένου περιεχομένου (όπως η ATP) ή από την παρουσία εισβολέων μέσα στα κανάλια. Η τρέχουσα ροή κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών μέσω μιας δοσμένης κλάσης ιοντικών καναλιών είναι μια λειτουργία του αριθμού των παρόντων ενεργών καναλιών (N), της ανοικτής πιθανότητας για κάθε κανάλι (P_0), της αγωγιμότητας του καναλιού (g) και της καθοδηγητικής δύναμης αυτού του ιόντος:

$$I_i = N \times P_0 \times g (V_m - E_i)$$

Ανάλογα η ροή των ιόντων κατά μήκος συγκεκριμένου κυτάρου της μεμβράνης είναι αντικείμενο πολλαπλών επιπέδων ρύθμισης, όπως από αλλαγές στην πυκνότητα των καναλιών, αλλαγές στην εξατομικευμένη δραστηριότητα του καναλιού (που παράγεται από αλλαγή στη τάση, στο pH, Ca^{2+} ή στην φωσφορυλίωση κλπ) και αλλαγές στην τάση της μεμβράνης ή στη συγκέντρωση των ιόντων².

METABIBΑΣΗ

Σε αντίθεση με την απλή διάχυση, η μεταβιβαστική μεταφορά περιγράφει τον όγκο ροής ενός διαλύτη και ενός διαλύματος σε μια δεδομένη κατεύθυνση ως συνέπεια μιας επιβαλλόμενης οδηγητικής δύναμης, όπως είναι η υδροστατική πίεση. Έτσι, η μεταβίβαση μπορεί να θεωρηθεί ως μια ισορροπητική διαδικασία. Συνεπώς, η υδροστατική ή οσμωτική πίεση θα οδηγήσει σε μια μετακίνηση του νερού μέσα στο δίκτυο. Με τη χρησιμοποίηση των ίδιων βασικών αρχών που περιγράφουν την γενική περίπτωση στην εξίσωση 5, η υδροδυναμική ροή μπορεί να εκφραστεί ποσοτικά ως:

$$J_v = -L_p A (\Delta P + \Delta \pi) \quad (6)$$

Όπου J_v η ροή του ρεύματος, L_p η υδραυλική διαπερατότητα της μεμβράνης, ΔP η υδροστατική κλίση, $\Delta \pi$ η οσμωτική κλίση της πίεσης και A η επηρεασμένη περιοχή της μεμβράνης που είναι διαθέσιμη για την ροή του ρεύματος. Σύμφωνα με την παραπάνω εξίσωση, μια διαφορά οσμωτικής πίεσης είναι ολόιδια σε φόρμα με μια διαφορά υδροστατικής πίεσης. Αυτή η ισότητα αποδεικνύεται και από τη σχέση του van't Hoff:

$$\Delta \pi = \Delta P = RT (C_2 - C_1) \quad (7)$$

όταν το διάλυμα της υπόθεσης είναι εντελώς ανίσχυρο. Ωστόσο, τα διαλύματα θα ασκήσουν ένα διάφορο βαθμό οσμωτικής πίεσης, που εξαρτάται από το βαθμό με τον οποίο διαπερνούν τη μεμβράνη. Ο ρυθμός της παρατηρούμενης οσμωτικής πίεσης σε αυτό προκύπτει από την εξίσωση που δίνεται ο συντελεστής ανάκλασης, σ και προτείνεται από τον Staverman:

$$\sigma = \Delta \pi_{\text{παρατηρούμενο}} / \Delta \pi_{\text{θεωρητικό}} \quad (8)$$

Για ένα απολύτως αδιάβροχο διάλυμα, $\sigma=1$ που συμβαίνει όταν το διάλυμα ανακλάται απολύτως από τη μεμβράνη. Αντιθέτως για ένα διάλυμα του οποίου η διαπερατότητα προσεγγίζει αυτή του νερού, $\sigma=0$. Πιο αναλυτικά, για διαλύματα με συντελεστή ανάκλασης μικρότερο από τη μονάδα, η ροή του διαλύματος μέσω του υδατικού καναλιού θα είναι αυξημένη προς την κατεύθυνση της ροής του νερού. Αντίθετα, η ροή του διαλύματος μέσω μιας μεμβράνης θα επιβραδύνεται από τη ροή του νερού στην αντίθετη κατεύθυνση. Αυτή η ρύθμιση της ροής του διαλύματος έχει οριστεί ως διαλυτικό εμπόδιο (drag).



ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ (MEDIATED TRANSPORT)

Υποβοηθούμενη Διάχυση

Για τους διαλύτες που διέρχονται μεγάλους υδατινούς μεμβρικούς πόρους ή κανάλια με απλή διάχυση, η ευκολία της κίνησης ρυθμίζεται από τη σχέση μεταξύ του μοριακού μεγέθους και της διαμέτρου του πόρου. Παρόλα αυτά, υπάρχουν βιολογικά σημαντικοί διαλύτες για τους οποίους η μεταφορά είναι πολύ γρηγορότερη από ότι θα μπορούσε να προβλεφθεί με βάση το μοριακό τους μέγεθος ή τη λιπώδη διαλυτότητα. Για αυτό το λόγο, λέγεται ότι μερικές από αυτές τις ουσίες μεταφέρονται με υποβοηθούμενη διάχυση. Αυτός ο μηχανισμός διαφέρει από απλή διάχυση και στην κινητική του και στον μοριακό του μηχανισμό, παρόλο που όπως στην απλή διάχυση, έτσι και η υποβοηθούμενη διάχυση είναι μια εξισορροπητική διαδικασία που καθοδηγείται από μια πιθανή ηλεκτροχημική κλίση και δεν μπορεί να επηρεάσει τη μεταφορά ενάντια σε αυτήν την κλίση. Έτσι, η υποβοηθούμενη διάχυση μπορεί να ταξινομηθεί ως μια διαλυτική διαδικασία μεταφοράς. Οι μηχανισμοί διαποτισμού της μεμβράνης της υποβοηθούμενης διάχυσης εμπλέκουν συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του διαλύτη και της περιοχής διαποτισμού παρά αποκλειστικά στερεοχημικές αλληλεπιδράσεις.

Η υποβοηθούμενη διάχυση θεωρείται ότι διευκολύνεται από στοιχεία της μεμβράνης που έχουν υψηλού βαθμού ειδικότητα για το μεταφερόμενο υπόστρωμα. Επιπλέον, ο βαθμός της μεταφοράς δεν θα αυξηθεί με συνέχεια καθώς η συγκέντρωση του διαλύτη του μεταφερόμενου διαλύτη αυξάνει – αντίθετα, η μεταφορά δηλώνει κορεσμό.

Τέλος, υπό συνθήκες που πλησιάζουν τον κορεσμό, μέρος της κίνησης των μεταφερόμενων ειδών σχετίζεται με ανταλλαγή μορίων στην αντίθετη κατεύθυνση. Η ελεύθερη ενέργεια που συγκεντρώνεται από την κίνηση ενός μορίου προς μια κατεύθυνση διαλύεται από την κίνηση στην αντίθετη κατεύθυνση. Αυτό το φαινόμενο έχει ονομαστεί διάχυση ανταλλαγής (exchange diffusion). Έτσι, με αυξανόμενες συγκεντρώσεις διαλυτών και στις δύο πλευρές της μεμβράνης, ο μεταφορέας ή το κανάλι θα διαποτίσει και στα δύο όρια και η net μεταφορά θα σταματήσει. Παρόλα αυτά ακόμα και με την απουσία της net κίνησης, η διάχυση ανταλλαγής θα συνεχιστεί. Τέλος, ως συνέπεια της αλληλεπίδρασης του μεταφερόμενου διαλύτη με διακριτά συστατικά της μεμβράνης, αυτές οι υποβοηθούμενες διαδικασίες μεταφοράς θα δείξουν την πιθανότητα του να υπόκεινται σε γενετική και ορμονική ρύθμιση ανατροφοδότησης⁴.



ΕΝΕΡΓΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ

Η ενεργή μεταφορά επηρεάζει την κίνηση ενάντια σε μια ηλεκτροχημική κλίση. Με αυτόν τον ορισμό, ενδοκυττάρωση και εξωκυττάρωση θεωρούνται ενεργές διαδικασίες μεταφοράς. Θα αναφερθούμε όμως σε αυτές τις ενεργές διαδικασίες μεταφοράς που υποβοηθούνται από τις εγγενείς πρωτεΐνες της μεμβράνης. Η ενέργεια που χρειάζεται για να επιτευχθεί net μεταφορά ενάντια στην ηλεκτροχημική κλίση μπορεί να παραχθεί κατευθείαν από κυτταρικό μεταβολισμό, στην οποία περίπτωση η διαδικασία είναι γνωστή ως πρωταρχική ενεργή μεταφορά (πχ κίνηση νατρίου και καλίου από την αντλία $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$). Η κίνηση μπορεί να ενεργοποιηθεί από τη σύζευξη της ροής ενός διαλύτη με αυτόν άλλου είδους του οποίου η μεταφορά, με τη σειρά της, εξαρτάται από τον



κυτταρικό μεταβολισμό. Σε αυτή την περίπτωση, η διαδικασία ονομάζεται δευτερεύουσα ενεργή μεταφορά (secondary active transport), ένας μηχανισμός με τον οποίο η κυτταρική μεταβολική ενέργεια που είναι συγκεντρωμένη από την ενεργή μεταφορά ενός διαλύτη, αποθηκεύεται σε μια κλίση (gradient) συγκέντρωσης, που διαλύεται οδηγώντας τη μεταφορά ενός δεύτερου διαλύτη στην ίδια ή σε αντίθετη κατεύθυνση. Οι δυο τελευταίες διαδικασίες ονομάζονται symport (μια δομή που μεταφέρει ταυτόχρονα, προς την ίδια κατεύθυνση, διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, δύο ενώσεις, με την μία ένωση να μεταφέρεται κατά τη φορά μιας κλίσεως συγκεντρώσεως, ενώ την άλλη αντίθετως προς την κλίση συγκεντρώσεως) και antiport (ένας σχηματισμός της κυτταρικής μεμβράνης, ο οποίος μεταφέρει διαμέσου της μεμβράνης δύο μόρια συγχρόνως, όμως κατά αντίθετες κατευθύνσεις) αντίστοιχα. Οι ενεργές διαδικασίες μεταφοράς μοιράζονται μερικά κινητικά χαρακτηριστικά της υποβοηθούμενης διάχυσης: στερεοχημική ειδικότητα, κορεσμός (saturation), ανταγωνιστικότητα (competitive inhibition) με άλλα μεταφερόμενα είδη, και μη ανταγωνιστική αναστολή (noncompetitive inhibition) από μεταφορές δηλητηρίων (carrier poisons). Επιπλέον, σαν αντανάκλαση της εξάρτησης ενέργειας, μια ενεργή διαδικασία μεταφοράς είναι εξαρτημένη από το υπόστρωμα και το οξυγόνο, αναστέλλεται από μεταβολικά δηλητήρια (poisons), όπως cyanide και dinitrophenol και βαθιά αναστέλλεται από την πτώση της θερμοκρασίας.

Στις κλασικές σπουδές για την καταγωγή της πιθανής ηλεκτρικής διαφοράς κατά μήκος του δέρματος βατράχου, ο Ussing και οι συνάδελφοί του έδειξαν ότι το νάτριο μεταφέρεται ενεργά, ενώ η κίνηση του χλωρίου είναι παθητική και συνοδεύεται από θετικό δυναμικό (potential) που προκαλείται από ενεργή μεταφορά νατρίου. Για να επηρεαστεί η δικτυακή μεταφορά μέσα σε ένα κύτταρο, οι δύο μεμβράνες πρέπει να είναι λειτουργικά πολικές. Με βάση αυτή την αρχή και την παρατήρηση ότι η μεταφορά νατρίου ήταν ενεργή ενώ η μεταφορά χλωρίου ήταν παθητική, καθώς και στην κυτταρική ιονική κατανομή του νατρίου (χαμηλό ενδοκυτταρικό και υψηλό εξωκυτταρικό) και καλίου (υψηλό ενδοκυτταρικό και χαμηλό εξωκυτταρικό), ο Koefoed-Johnson και ο Ussing πρότειναν ένα βασικό κυτταρικό μοντέλο του νατρίου μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα. Αυτό το μοντέλο προβλέπει ότι η κορυφαία (apical) μεμβράνη είναι επιλεκτικά διαπερατή στο νάτριο και αδιαπέραστη στο κάλιο, ενώ η βασεοπλευρική (basolateral) κυτταρική μεμβράνη είναι επιλεκτικά διαπερατή στο κάλιο και ουσιαστικά αδιαπέραστη στο νάτριο. Οι παρατηρηθείσες ιδιότητες της βασεοπλευρικής (basolateral) μεμβράνης είναι κοινές όχι μόνο στα επιθηλιακά κύτταρα αλλά και στα ηλεκτρικά ευερέθιστα κύτταρα και σχεδόν σε όλα τα σωματικά κύτταρα. Η συνδυασμένη μεταφορά νατρίου και καλίου μπορεί να αποδοθεί στο $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ που υπάρχει στη βασεοπλευρική (basolateral) κυτταρική μεμβράνη. Σε αυτό το σύστημα, η ATP υδρόλυση είναι η πηγή της ενέργειας και η εκροή του νατρίου συνδέεται με την εισροή του καλίου, γενικά με ποσοστό σύζευξης που είναι $3\text{Na}^+:2\text{K}^+$. Αν το ποσοστό σύζευξης του νατρίου στο κάλιο ήταν ένωση, καθόλου δικτυακή κίνηση φόρτισης δεν θα συνέβαινε και η αντλία θα ήταν ηλεκτρικά ουδέτερη. Όμως όταν παραπάνω από ένα νάτριο που εξάγεται για κάθε ιόν καλίου που

λαμβάνεται από το κύτταρο, υπάρχει δικτυακή μεταφορά θετικής φόρτισης έξω από το κύτταρο, αφήνοντας το εσωτερικό του κυττάρου ηλεκτρικά αρνητικό. Τέτοια μεταφορά ονομάζεται ρεογενική (rheogenic). Η ρεογενική φύση της αντλίας (pump) του νατρίου - καλίου καταλήγει σε διανομή νατρίου ανάμεσα στα κύτταρα και εξωκυτταρικό υγρό που είναι μακριά από ηλεκτροχημική ισορροπία. Και η κυτταρική ηλεκτρική αρνητικότητα και η χαμηλή συγκέντρωση cytosolic (το υγρό μέσο του κυτταροπλάσματος, δηλαδή το κυτταρόπλασμα μείον τα οργανύλλια και τα μη μεμβρανώδη αδιάλυτα συστατικά) νατρίου στη βασεοπλευρική (basolateral) κυτταρική μεμβράνη, συνεισφέρουν στην παραγωγή μιας εκτίμησης κλίσης (appreciable gradient) που ενισχύει την παθητική εισροή του νατρίου στην κορυφαία μεμβράνη. Αυτή η κλίση του νατρίου από εξωκυτταρικά σε ενδοκυτταρικά υγρά δίνει μια πηγή ενέργειας για την κίνηση των σακχάρων, των αμινοξέων, του χλωρίου, του γαλακτικού οξέος και πολλών άλλων οργανικών και ανόργανων διαλυτών στην κορυφαία μεμβράνη ενάντια σε μια ηλεκτροχημική κλίση μέσα στο κύτταρο.

Υπάρχει ένα σύνθετο κυτταρικό μοντέλο που δείχνει αρκετές εξαρτημένες σε νάτριο διαδικασίες μεταφοράς τόσο προς τα έξω (cotransport), όσο και προς τα έσω (countertransport). Το cotransport της εξόζης και του νατρίου στην κορυφαία (apical) κυτταρική μεμβράνη, για παράδειγμα, δείχνουν αρκετή ειδικότητα όχι μόνο για το νάτριο αλλά και σχετικά με τις στερεοχημικές αξιώσεις για μεμονωμένα σάκχαρα. Η διακυτταρική μεταφορά προέρχεται από την παθητική κίνηση αυτών των σακχάρων στην βασεοπλευρική (basolateral) κυτταρική μεμβράνη. Στα αρχικά ποσοστά των γειτονικών εσπειραμένων σωληναρίων, αρνητικά ηλεκτρικά δυναμικά στην κοιλότητα του σωλήνα παρατηρούνται μόνο όταν D-γλυκόζη και αμινοξέα είναι διαθέσιμα για cotransport με νάτριο στη διαυγή μεμβράνη, υποδηλώνοντας ότι η βασισμένη σε cotransport νατρίου είναι ένας κύριος μηχανισμός για οργανική επαναρρόφηση διαλύτη σε αυτό το κομμάτι του νεφρού. Αντίθετα, στο γειτονικό ευθύ σωλήνα, ένα αρνητικό δυναμικό της κοιλότητας εμμένει ακόμα και με την απουσία αυτών των οργανικών διαλυτών. Παρομοίως πιστεύεται τώρα ότι η ηλεκτροχημική κλίση για την είσοδο του νατρίου στο κύτταρο είναι υπεύθυνη για τη συνδυασμένη είσοδο χλωρίου και καλίου στα κύτταρα της αγκύλης του Henle μέσω του τριομεταφορέα (tritransporter). Η ενέργεια που χρειάζεται για τη μεταφορά χλωρίου στο κύτταρο ενάντια στην ηλεκτροχημική του κλίση προέρχεται από την κίνηση του νατρίου κάτω στην ηλεκτροχημική κλίση και έτσι στη συνεχιζόμενη ενεργή έξωση του νατρίου από το κύτταρο από την αντλία νατρίου. Η δευτερεύουσα ενεργή μεταφορά μπορεί να είναι και αποτέλεσμα της countertransport. Σε αυτή την περίπτωση, η προς τα κάτω κίνηση ενός από τα είδη κατά μήκος της ηλεκτροχημικής του κλίσης δίνει την καθοδηγητική δύναμη για την προς τα επάνω κίνηση ενός δεύτερου διαλύτη ενάντια στην ηλεκτροχημική του κλίση. Η οξεοποίηση του εγγύς σωληνοειδούς υγρού μπορεί να προκύψει, τουλάχιστο εν μέρει, από νάτριο για αντιμεταφορά (countertransport) υδρογόνου. Σε απομονωμένες κύστες (vesicles) των μεμβρανών, για παράδειγμα, η επιβολή μιας εξωτερικά κατευθυνόμενης κλίσης νατρίου οδηγεί στην οξεοποίηση του ενδοκυτταρικού διαστήματος. Η αντιμεταφορά του νατρίου - ασβεστίου στη βασεοπλευρική (basolateral) κυτταρική μεμβράνη του γειτονικού αγωγού και του συλλεκτικού (collecting) σωλήνα μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν ασήμαντο μηχανισμό για τη ρύθμιση της συγκέντρωσης ενδοκυτταρικού ασβεστίου. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, μια μικρή αλλά συγκεκριμένη είσοδος νατρίου στο κύτταρο μέσα στη βασεοπλευρική (basolateral) κυτταρική μεμβράνη δίνει την ενέργεια για να καθοδηγήσει την έξοδο του ασβεστίου από το κύτταρο ενάντια στην ηλεκτροχημική του κλίση. Με την πρόσφατη έκρηξη στην εφαρμογή των μοριακών βιολογικών τεχνικών για τη μελέτη των διαδικασιών μεταφοράς της μεμβράνης, ένας αριθμός σημαντικών πρωτεϊνών μεταφοράς έχουν κλωνοποιηθεί. Αναμένεται ότι οι πληροφορίες και τα εργαλεία που προσφέρονται από τέτοιες μοριακές προσεγγίσεις θα οδηγήσουν σε σημαντικές προόδους την κατανόηση της λειτουργίας μεταφοράς και την παθογένεια βλάβης της μεμβράνης².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Benga G, Holmes RP: Interactions between components in biological membranes and their implications for membrane function. *Prog Biophys Mol Biol* 43:195-257, 1984
2. Cooper K, Jakobsson E, Wolyne P: The theory of ion transport through membrane channels. *Prog Biophys Mol Biol* 46:51-96, 1985
3. De Roufinac C, Elalouf Jm: Hormonal regulation of chloride transport in the proximal and distal nephron. *Annu Rev Physiol* 50:123-140, 1998
4. Schultz SG: Basic principles of membrane transport. Cambridge University Press, New York, 1980
5. Trends in Biochemical Sciences, vol 17, no 10, 1992
6. Wade JB: Role of membrane fusion in hormonal regulation of epithelial transport. *Annu Rev Physiol* 48 :213-223, 1986
7. Goldstein JL, Brown MS, Anderson RGW, Russel DW, Schneider WJ: Receptor – mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system. *Annu Rev Cell* 1:1-39, 1985

