



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Alfred L. George, Jr ■ Eric G. Nielsen

■ Εμβρυολογική ανάπτυξη	2
■ Καθορισμός και ρύθμιση της σπειραματικής διίθησης	3
■ Μηχανισμοί μεταφοράς στο νεφρικό σωληνάριο	4
Επιθηλιακή μεταφορά διαλυμένων ουσιών	5
Διαμεμβρανική μεταφορά	5
■ Λειτουργία των τμημάτων του νεφρών	6
Εγγύς σωληνάριο	6

Αγκύλη του Henle	8
Άτια εσπειραμένο σωληνάριο	9
Αθροιστικό σωληνάριο	9
■ Ορμονική ρύθμιση του ισοζυγίου νατρίου και ύδατος	11
Ισοζύγιο ύδατος	11
Ισοζύγιο νατρίου	11
■ Βιβλιογραφία	12

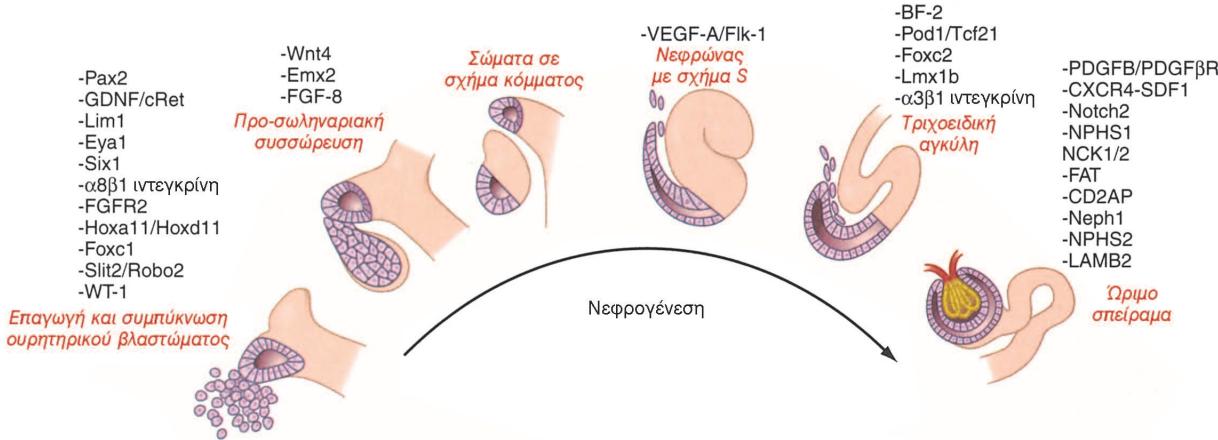
Ο νεφρός είναι ένα από τα υψηλότερης διαφοροποίησης όργανα του σώματος. Περίπου 30 διαφορετικοί τύποι κυττάρων μπορούν να εντοπιστούν στο διάμεσο νεφρικό ιστό ή κατά μήκος των νεφρών, των αιμοφόρων αγγειών και των σπειραματικών τριχοειδών κατά το πέρας της εμβρυολογικής ανάπτυξης. Οι διαφορετικοί αυτοί τύποι κυττάρων ρυθμίζουν μια ποικιλία πολυπλόκων φυσιολογικών λειτουργιών. Οι ενδοκρινικές λειτουργίες, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και της ενδοσπειραματικής αιμοδυναμικής, η μεταφορά του ύδατος και των διαλυμένων ουσιών, η οξεοβασική ισορροπία, και η απομάκρυνση των προϊόντων και μεταβολισμού τροφών και φαρμάκων επιτυγχάνονται από ενδονεφρικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς. Αυτό το εύρος των φυσιολογικών λειτουργιών στηρίζεται στην ιδιαίτερα ευφυή αρχιτεκτονική του νεφρού, η οποία εξελίχθηκε, όταν σύνθετοι οργανισμοί βγήκαν από το νερό για να επιβιώσουν στην ξηρά.

EMBRYOLOGIKH ANAPTYXH

Ο νεφρός αναπτύσσεται από το ενδιάμεσο μεσόδερμα κάτω από τον χρονικά καθορισμένο ή περιοδικό έλεγχο ενός αριθμού γονιδίων, όπως περιγράφεται στην **Εικ. 1-1**. Η μεταγραφή αυτών των γονιδίων καθοδηγείται από μορφοποιημένα σήματα, τα οποία προσελκύουν ουρητηρικά κολοβώματα να εισέλθουν στο μετανεφρικό βλάστημα, οδηγώντας τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα να σχηματίσουν πρώιμους νεφρώνες. Αυτός ο μηχανισμός εμπλέκει έναν αριθμό πολύπλοκων σηματοδοτικών οδών που ρυθμίζονται από την c-Met, τον ινοβλαστικό αυξητικό παράγοντα [Fibroblast Growth Factor (FGF)], τον μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα β [Transforming Growth Factor (TGF- β)], τον νευροτροφικό παράγοντα προερχόμενο από τα νευρογλοιακά κύτταρα, τον ηπατοκυτταρικό αυξητικό παράγοντα [Hepatocyte Growth Factor (HGF)], τον επιθηλιακό αυξητικό παράγοντα [Epidermal Growth Factor

(EGF)] και την Wnt οικογένεια πρωτεΐνων. Τα ουρητηρικά κολοβώματα προέρχονται από τα πρόσθια νεφρικά σωληνάρια τα οποία ωριμάζουν σε αθροιστικά σωληνάρια που τελικώς εκβάλουν σε νεφρική πύελο και ουρητήρα. Παρατηρείται μετάβαση του μεσεγχύματος σε επιθηλιακή μορφή (mesenchymal-epithelial transition) για να σχηματιστούν σώματα σε σχήμα «κόμματος» στο εγγύς άκρο του κάθε ουρητηρικού κολοβώματος που οδηγούν στον σχηματισμό νεφρών με σχήμα S που δημιουργούν διόδους και συνενώνονται με διατιτραίνοντα ενδοθηλιακά κύτταρα που προέρχονται από μεμονωμένους αγγειοβλάστες. Κάτω από την επίδραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα A (VEGFA), αυτά τα διατιτραίνοντα κύτταρα σχηματίζουν τριχοειδή που περιβάλλονται από μεσαγγειακά κύτταρα και διαφοροποιούνται σε σπειραματικό φίλτρο για το νερό και τις διαλυμένες ουσίες του πλάσματος. Κάθε κλάδος των ουρητηρικών κολοβωμάτων δημιουργεί έναν νέο αριθμό νεφρών. Ο αριθμός των κλάδων καθορίζει σε απόλυτο βαθμό τον συνολικό αριθμό των νεφρών σε κάθε νεφρό. Υπάρχουν περίπου 900.000 σπειράματα σε κάθε νεφρό σε ενήλικες με φυσιολογικό βάρος γέννησης και το λιγότερο 225.000 σε ενήλικες με χαμηλό βάρος γέννησης. Στην τελευταία περίπτωση, η αποτυχία συμπλήρωσης του τελευταίου ενός ή δύο τμημάτων των κλάδων οδηγεί σε νεφρούς μικρότερου μεγέθους και αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου κατά τη διάρκεια της ζωής.

Το σπειράμα αναπτύσσεται ως διακλαδιζόμενο τριχοειδικό φίλτρο με θυριδωτό ενδοθήλιο. Σε κάθε τριχοειδές υπάρχει μια βασική μεμβράνη που καλύπτεται από επιθηλιακά κύτταρα, τα ποδοκύτταρα. Τα ποδοκύτταρα προσκολλώνται με τη βοήθεια ειδικών ποδοειδών προσεκβολών και το καθένα από αυτά μοιράζεται ένα θυριδωτό διάφραγμα με το γειτονικό του. Το σχισμοειδές διάφραγμα της μεμβράνης σχηματίζεται από την αλληλεπίδραση των νεφρίνης, αννεξίνης-4, CD2AP, FAT, ZO-1, P-καντερίνη, ποδοσίνης



ΕΙΚΟΝΑ 1-1

Γονίδια που ελέγχουν την νεφρογένεση. Ένας αυξανόμενος αριθμός γονιδίων έχει αναγνωριστεί στα διάφορα στάδια της σπειραματοσωληναριακής ανάπτυξης στον νεφρό θηλαστικών. Τα γονίδια που είναι στη λίστα έχουν ελεγχθεί σε διάφορα γενετικά τροποποιημένα ποντίκια και η εντόπιση τους ανταποκρίνεται στα κλασικά στάδια της νεφρικής ανάπτυξης, όπως διατυπώθηκαν από τον Saxen το 1987 GDNF : ουδετεροφιλικός παράγοντας προερχόμενος από τη γιγαντοκυτταρική σειρά, FGFR2: υποδοχέας 2 του ινοβλαστικού αυξητικού

και nepr 1-3 πρωτεΐνων. Αυτά τα σπειραματικά τριχοειδή εδράζονται στη μεσαγγειακή ουσία που περιβάλλεται από τοιχωματικό επιθήλιο και επιθήλιο τους εγγύς σωληναρίου και σχηματίζει την κάψα του Bowman. Τα μεσαγγειακά κύτταρα έχουν εμβρυϊκή καταγωγή, όμοια με αυτή των αρτηριολικών και παρασπειραματικών κυττάρων και περιέχουν ίνδια ακτίνης-μυοσίνης που μπορούν να συσπαστούν. Αυτά τα κύτταρα έρχονται σε επαφή με σπειραματικές τριχοειδικές αγκύλες που το υλικό τους τα συγκρατεί σε συμπυκνωμένη διάταξη. Ανάμεσα στους νεφρώνες εντοπίζεται ο νεφρικός διάμεσος χώρος. Αυτή η περιοχή σχηματίζει τον λειτουργικό χώρο που περιβάλλει τα σπειράματα και τα σωληνάρια όπου εδράζονται τοπικά και κυκλοφορούντα κύτταρα, όπως οι ινοβλάστες, δενδριτικά κύτταρα, λεμφοκύτταρα και λιποειδικά μακροφάγα. Τα φλοιικά και μυελικά τριχοειδή τα οποία διοχετεύουν νερό και διαλυμένες ουσίες ακολουθώντας τη σωληναριακή επαναρρόφηση του σπειραματικού διηθήματος είναι επίσης μέρος του διαμέσου ιστού, όπως επίσης και ένα πλέγμα συνδετικού ιστού που υποστηρίζει την αρχιτεκτονική των αναδιπλούμενων νεφρικών σωληναρίων. Η σχετική ακρίβεια των παραπάνω δομών καθορίζει τη μοναδική φυσιολογία του νεφρού.

Κάθε τμήμα του νεφρώνα στη διάρκεια της εμβρυολογικής ανάπτυξης διαχωρίζεται σε εγγύς σωληνάριο, κατιόν και ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, άπω σωληνάριο και αθροιστικό σωληνάριο. Αυτά τα κλασικά σωληναριακά τμήματα εμφανίζουν επιθηλιακά κύτταρα με μοναδικές ιδιότητες που εξυπηρετούν τη φυσιολογία της κάθε περιοχής. Όλοι οι νεφρώνες έχουν τα ίδια δομικά συστατικά αλλά υπάρχουν δύο τύποι των οποίων η δομή εξαρτάται από την εντόπιση τους μέσα στον νεφρό. Η πλειονότητα των νεφρώνων είναι φλοιικοί, με σπειράματα που εντοπίζονται στο μέσο προς εξωτερικό τμήμα του φλοιού. Λιγότεροι νεφρώνες είναι παραμυελικοί με σπειράματα στα όρια του φλοιού με το εξωτερικό τμήμα του μυελού. Οι φλοιικοί νεφρώνες έχουν βραχείες αγκύλες Henle, ενώ οι παραμυελικοί νεφρώνες έχουν μακρές αγκύλες Henle. Υπάρχουν επίσης σοβαρές διαφορές στην αιμάτωση. Τα περισωληναριακά τριχοειδή που περιβάλλουν φλοιοικούς νεφρώνες διανέμονται μεταξύ παρακειμένων νεφρώνων. Αντίθετα, οι παραμυελικοί νεφρώνες χρησιμοποιούν διαφορετικά τριχοειδή που λέγονται ευθέα αγγεία. Οι φλοιικοί νεφρώνες εκτελούν το μεγαλύτερο μέρος της σπειραματικής διήθησης, επειδή αποτελούν την πλειοψηφία των νεφρώνων και επειδή τα προσαγωγά

παράγοντα, WT-1: γονίδιο όγκου Wilms-1, FGF-8: αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 8, VEGF-A/Flik-1: αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας-Α/εμβρυϊκή ηπατική κινάση-1, PDGFB: αυξητικός παράγοντας Β προερχόμενος από τα αιμοπετάλια, υποδοχείς PDGFB β R PDGFB, SDF-1: παράγοντας στρωματικής προέλευσης, NPHS1: νεφρίνη NCK1/2, NCK πρωτεΐνη, CD2AP, CD2-σχετιζόμενη πρωτεΐνη, NPHS2 ποδοσίνη, LAMB2: λαμινίνη βήτα-2.

τους αρτηρίδια είναι μακρύτερα από τα αντίστοιχα τους απαγωγά αρτηρίδια. Οι παραμυελικοί νεφρώνες, με μακρύτερες αγκύλες Henle, δημιουργούν μια κλίση ωσμωτικότητας που επιτρέπει την παραγωγή συμπυκνωμένων ούρων. Το πώς οι εντολές για την ανάπτυξη του νεφρού εξειδικεύουν τη διαφοροποίηση όλων αυτών των μοναδικών επιθηλίων μεταξύ των διαφόρων σωληναριακών τμημάτων παραμένει ακόμη άγνωστο.

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ

Η νεφρική αιματική ροή χρησιμοποιεί ακριβώς το 20% της καρδιακής παροχής, ή αλλιώς 1.000 ml/min. Το αίμα φθάνει σε κάθε νεφρόνα διά μέσου του προσαγωγού αρτηρίδιου οδηγούμενο μέσα σε ένα σπειραματικό τριχοειδές όπου μεγάλη ποσότητα υγρών και διαλυμένων ουσιών διηθείται και δημιουργεί το σωληναριακό υγρό. Τα άπω άκρα των σπειραματικών τριχοειδών ενώνονται για να σχηματίσουν ένα απαγωγό αρτηρίδιο που οδηγείται στο πρώτο τμήμα ενός δευτέρου τριχοειδικού δικτύου (περισωληναριακά τριχοειδή) που περιβάλλει τα φλοιικά σωληνάρια (Εικ. 1-2A). Έτσι, ο φλοιικός νεφρώνας έχει δύο τριχοειδικά πλέγματα ταξινομημένα σε σειρές διαχωριζόμενες από το απαγωγό αρτηρίδιο που ρυθμίζει την υδροστατική πίεση και στα δύο τριχοειδικά πλέγματα. Τα περισωληναριακά τριχοειδή εκβάλουν σε μικρούς φλεβικούς κλάδους, που ενώνονται σε μεγαλύτερες φλέβες ώστε τελικά να σχηματίσουν τη νεφρική φλέβα.

Η κλίση υδροστατικής πίεσης κατά μήκος του τοιχώματος του σπειραματικού τριχοειδούς αποτελεί τη βασική κινητήρια δύναμη της σπειραματικής διήθησης. Η ογκωτική πίεση μέσα στον αυλό του τριχοειδούς που καθορίζεται από την συγκέντρωση των μη διηθούμενων πρωτεΐνών του πλάσματος, εν μέρει αντισταθμίζει την κλίση της υδροστατικής πίεσης και εμποδίζει τη διήθηση. Όσο η ογκωτική πίεση αυξάνεται κατά μήκος του σπειραματικού τριχοειδούς, η οδηγός δύναμη για τη διήθηση μειώνεται και μηδενίζεται προτού φθάσει στο απαγωγό αρτηρίδιο. Περίπου 20% της νεφρικής αιματικής ροής διηθείται στην κάψα του Bowman και ο λόγος του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) προς τη νεφρική ροή πλάσματος καθορίζει το κλάσμα διήθησης. Διάφοροι παράγοντες, επί το πλείστον αιμοδυναμικοί, συμβάλλουν στη ρύθμιση της διήθησης κάτω από φυσιολογικές συνθήκες.

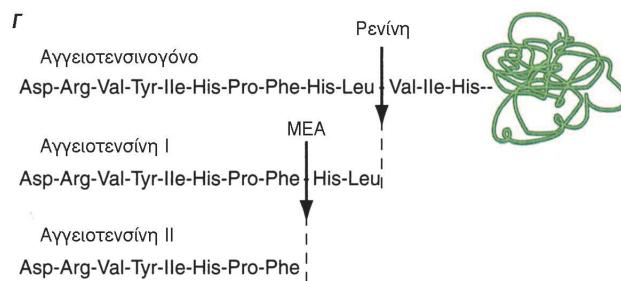
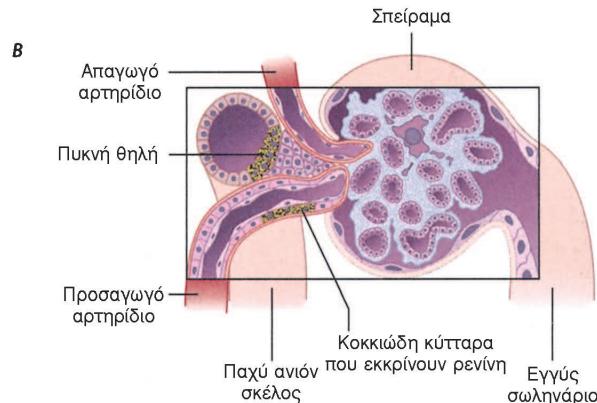
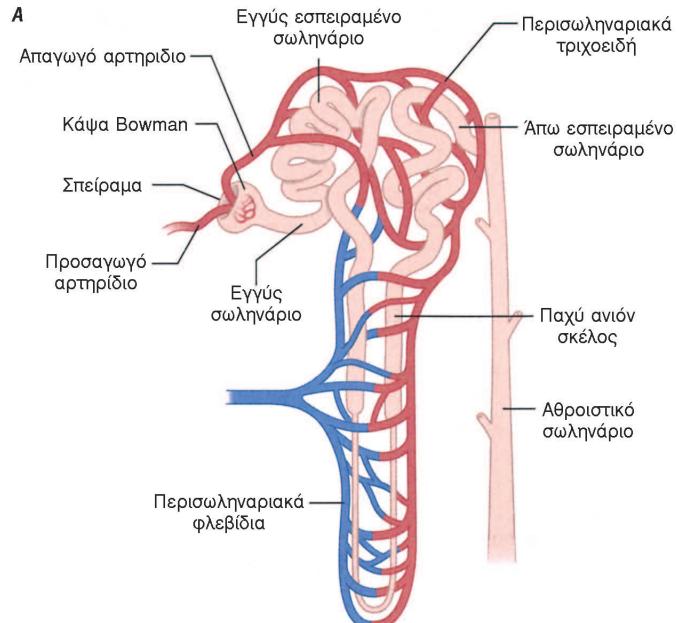
Αν και η σπειραματική διήθηση επηρεάζεται από την πίεση της νεφρικής αρτηρίας, αυτή η σχέση δεν είναι γραμμική για όλο το εύρος της φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης. Η αυτορρύθμιση της σπειραματικής διήθησης είναι το αποτέλεσμα τριών κυρίων παραγόντων που ρυθμίζουν τον τόνο στο προσαγωγό ή απαγωγό αρτηρίδιο. Αυτές περιλαμβάνουν ένα αυτόνομο αγγειοδραστικό (μυογενές) αντανακλαστικό στο προσαγωγό αρτηρίδιο, την σωληναριοσπειραματική παλίνδρομη ρύθμιση (feedback) και την από την αγγειοτενσίνη II προκαλούμενη αγγειοσύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου. Το μυογενές αντανακλαστικό είναι μια πρώτη γραμμή άμυνας έναντι διακυμάνσεων της νεφρικής αιματικής ροής. Οξείες μεταβολές στην πίεση της νεφρικής αιμάτωσης προκαλούν αντανακλαστική σύσπαση ή διαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου ως απάντηση στην αυξημένη ή ελαττωμένη πίεση αντιστοίχως. Αυτό το φαινόμενο βοηθά στο να προστατευτεί το σπειραματικό τριχοειδές από αιφνίδιες αυξήσεις της συστολικής πίεσης.

Η σωληναριοσπειραματική παλίνδρομη ρύθμιση (feedback) αλλάζει τον ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και της σωληναριακής ροής με αντανακλαστικό αγγειοσύσπασης ή διαστολής του προσαγωγού αρτηριδίου. Η σωληναριοσπειραματική παλίνδρομη ρύθμιση (feedback) επιτυγχάνεται από εξειδικευμένα κύτταρα στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle που αποτελούν την πυκνή θηλή που δρουν σαν αισθητήρες της συγκέντρωσης των διαλυμένων ουσιών και της ροής του σωληναριακού υγρού. Σε ρυθμούς υψηλής σωληναριακής ροής, μια ένδειξη για έναν υπερβολικά υψηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης, υπάρχει αυξημένη προσφορά διαλυμένων ουσιών στην πυκνή θηλή (**Εικ. 1-2B**), γεγονός που προκαλεί αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου, με αποτέλεσμα την επιστροφή του GFR στις φυσιολογικές τιμές. Ένα στοιχείο του σήματος που προέρχεται από την πυκνή θηλή είναι η τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) που εκκρίνεται από τα κύτταρα κατά τη διάρκεια της αυξημένης επαναρρόφησης του NaCl. Το ATP μεταβολίζεται στον εξωκυττάριο χώρο από την εκτο-5-νουκλεοτίδα, προκειμένου να δημιουργηθεί αδενοσίνη, μια δραστική αγγειοσύσπαστική ουσία του προσαγωγού αρτηριδίου. Επίσης λαμβάνει χώρα άμεση έκκριση της αδενοσίνης από τα κύτταρα της πυκνής θηλής. Κατά την διάρκεια καταστάσεων όπου συμβαίνει μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, η ελαττωμένη παροχή των διαλυμένων ουσιών στην πυκνή θηλή επιταχύνει την σωληναριοσπειραματική απάντηση, επιτρέποντας διαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου και επαναφέροντας τη σπειραματική διήθηση σε φυσιολογικά επίπεδα. Τα διουρητικά της αγκύλης αναστέλλουν τη σωληναριοσπειραματική παλίνδρομη ρύθμιση παρεμβαίνοντας στην επαναρρόφηση του NaCl. Η αγγειοτενσίνη II και οι δραστικές ρίζες οξυγόνου διεγέρουν, ενώ το νιτρικό οξείδιο καταστέλλει, τη σωληναριοσπειραματική παλίνδρομη ρύθμιση.

Το τρίτο θεμελιώδες στοιχείο για την αυτορρύθμιση της σπειραματικής διήθησης αφορά στην αγγειοτενσίνη II. Κατά τη διάρκεια καταστάσεων ελαττωμένης νεφρικής αιματικής ροής, η ρενίνη εκκρίνεται από τα κοκκιώδη κύτταρα μέσα στο τοίχωμα του προσαγωγού αρτηριδίου κοντά στην πυκνή θηλή, σε μια περιοχή που ονομάζεται παρασπειραματική συσκευή (**Εικ. 1-2B**). Η ρενίνη είναι ένα πρωτεολυτικό ένζυμο που καταλύει τη μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου σε αγγειοτενσίνη I, το οποίο ακολούθως μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη II από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE) (**Εικ. 1-2Γ**). Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί αγγειοσύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου και η προκαλούμενη αυξημένη σπειραματική υδροστατική πίεση ανεβάζει τη σπειραματική διήθηση στα φυσιολογικά επίπεδα.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΣΤΟ ΝΕΦΡΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ

Τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων παρουσιάζουν υψηλή διαφοροποίηση και διαφέρουν σε σημαντικό βαθμό σε μορφολογία και λειτουργία κατά μήκος του νεφρών (**Εικ. 1-3**). Τα κύτταρα που επενδύουν τα διάφορα σωληναριακά τμήματα

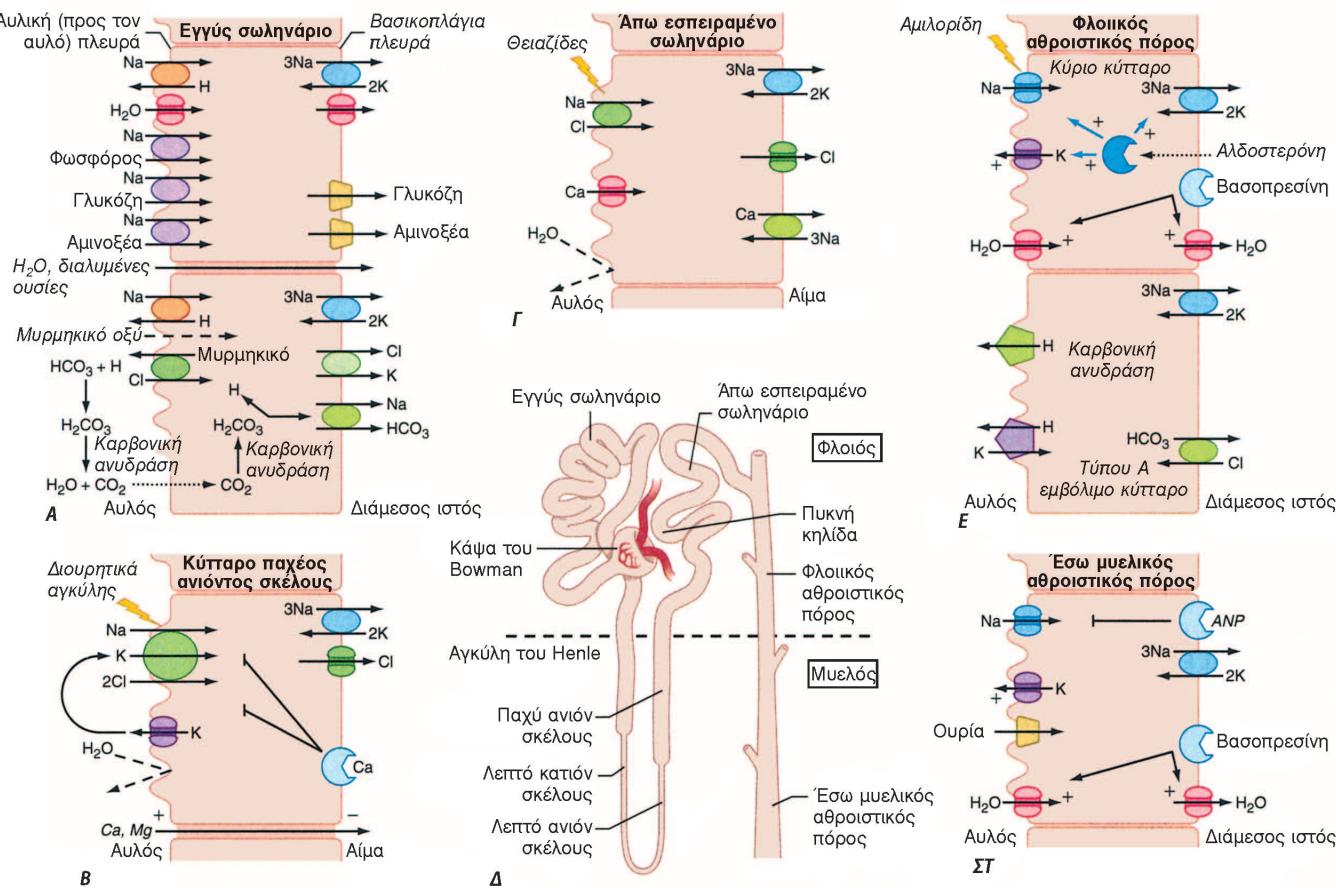


ΕΙΚΟΝΑ 1-2

Νεφρική μικροκυκλοφορία και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

A. Διάγραμμα που παριστά σχέσεις του νεφρών με σπειραματικά και περισωληναριακά τριχοειδή. **B.** Μεγεθυμένη άποψη του σπειράματος με την παρασπειραματική συσκευή που περιλαμβάνει την πυκνή κηλίδα και το παρακείμενο προσαγωγό αρτηριδίο. **Γ.** Διαδοχικά πρωτεολυτικά βήματα για την παραγωγή της αγγειοτενσίνης II.

σχηματίζουν μονοστιβάδες που συνδέονται η μία με την άλλη με την βοήθεια μιας εξειδικευμένης περιοχής παρακειμένων πλαγίων μεμβρανών που καλείται σφιχτή σύνδεση (tight junction). Οι σφιχτές συνδέσεις σχηματίζουν ένα φράγμα που διαχωρίζει τον αυλό του σωληναρίου από τον διάμεσο χώρο που περιβάλλει το σωληνάριο. Αυτές οι εξειδικευμένες συνδέσεις επίσης διαιρούν την κυτταρική μεμβράνη σε διακριτές περιοχές: την προς τον



ΕΙΚΟΝΑ 1-3

Μεταφορικές δραστηριότητες στα διάφορα τμήματα του νεφρώνα. Αντιπροσωπευτικά κύτταρα από τα πέντε κύρια τμήματα του νεφρικού σωληναρίου, απεικονίζονται με την αυλική πλευρά (αυλική επιφάνεια μεμβράνης), αριστερά και διάμεση πλευρά (βασικοπλάγια επιφάνεια μεμβράνης) δεξιά. **A.** Εγγύς σωληναριακό κύτταρο. **B.** Τυπικό κύτταρο του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle. **Γ.** Κύτταρο άπω εσπειραμένου σωληναρίου. **Δ.** Γενική επισκόπηση ολόκληρου του νεφρώνα. **Ε.** Φλοιοκός αθροιστικό σωληναριακό κύτταρο. **ΣΤ.** Έσω μυελικός αθροιστικό σωληνάριο. Οι κύριοι διαμεμβρανικοί μεταφορείς, δίαυλοι και αντλίες τονίζονται με βέλη που δείχνουν την κατεύθυνση της μετακίνησης του ύδατος και των διαλυμένων ουσιών.

αυλό περιοχή της μεμβράνης που ευρίσκεται απέναντι από τον σωληναριακό αυλό και την βασικοπλάγια περιοχή της μεμβράνης που ευρίσκεται απέναντι από τον διάμεσο χώρο. Αυτός ο φυσικός διαχωρισμός των μεμβρανών επιτρέπει στα κύτταρα να κατανέμουν μεμβρανικές πρωτεΐνες και λιπίδια με μη συμμετρικό τρόπο, γεγονός που διαφοροποιεί τις περιοχές της μεμβράνης. Λόγω των παραπάνω αναφερθέντων, θεωρείται ότι τα νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν πολικότητα. Η μη συμμετρική κατανομή των μεμβρανικών πρωτεΐνών, ειδικά των πρωτεΐνών που συντελούν σε λειτουργίες μεταφοράς, δημιουργεί την κατάλληλη δομή για άμεση μετακίνηση του υγρού και των διαλυμένων ουσιών από τον νεφρόνα.

ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΔΙΑΛΥΜΕΝΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Υπάρχουν δύο τύποι επιθηλιακής μεταφοράς. Η μετακίνηση υγρού και διαλυμένων ουσιών κατά μήκος της προς τον αυλό και της βασικοπλάγιας περιοχής της κυτταρικής μεμβράνης ή αντίστροφα (vice versa) που επιτυγχάνεται από μεταφορείς, διαύλους ή αντλίες ονομάζεται κυτταρική μεταφορά. Αντίθετα, η μετακίνηση υγρού και διαλυμένων ουσιών δια μέσου της στενής διόδου μεταξύ των παρακειμένων κυττάρων καλείται παρακυτταρική μεταφορά. Η παρακυτταρική μεταφορά λαμβάνει χώρα μέσα από τις σφιχτές

Σε μερικές περιπτώσεις, η στοιχειομετρία της μεταφοράς σημειώνεται με αριθμούς που αναφέρονται στις διαλυμένες ουσίες. Τονίζονται οι στόχοι των κυρίων διουρητικών. Οι δράσεις των ορμονών απεικονίζονται με βέλη. Με το σύμβολο (+), τονίζονται οι διεγερτικές δράσεις των ορμονών, ενώ οι αναστατωτικές δράσεις τονίζονται με ευθείες γραμμές με κατακόρυφη απόληξη. Οι διάστικτες γραμμές δείχνουν ελεύθερη διάχυση διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών. Η διακεκομένη γραμμή δείχνει την απουσία διαπερατότητας για το νερό στις κυτταρικές μεμβράνες στο παχύ ανιόν σκέλος και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο.

συνδέσεις καταδεικνύοντας ότι αυτές δεν είναι απολύτως «σφιχτές». Επιπλέον, μερικές επιθηλιακές στιβάδες επιτρέπουν μάλλον αυξημένη παρακυτταρική μεταφορά [χαλαρά επιθήλια (leaky)], ενώ άλλα επιθήλια έχουν πιο αποτελεσματικές σφιχτές συνδέσεις [σφιχτά επιθήλια (tight)]. Επιπροσθέτως, επειδή η ικανότητα των ιόντων να κινούνται με την παρακυτταρική οδό καθορίζει την ηλεκτρική αντίσταση κατά μήκος της επιθηλιακής μονοστιβάδας, χαλαρά και σφιχτά επιθήλια επίσης αναφέρονται σαν χαμηλής και υψηλής αντίστασης επιθήλια, αντίστοιχα. Το εγγύς σωληνάριο περιέχει χαλαρά επιθήλια, ενώ τα άπω τμήματα του νεφρώνα, όπως το αθροιστικό σωληνάριο, περιέχουν σφιχτά επιθήλια. Τα χαλαρά επιθήλια είναι πολύ πιο κατάλληλα για μαζική επαναρρόφηση υγρών, ενώ τα σφιχτά επιθήλια επιτρέπουν πιο αυστηρό έλεγχο και ρύθμιση της μεταφοράς.

ΔΙΑΜΕΜΒΡΑΝΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ

Οι κυτταρικές μεμβράνες αποτελούνται από υδρόφοβα λιπίδια που απωθούν το νερό και τις υδατοδιαλυτές ουσίες. Η μετακίνηση των διαλυμένων ουσιών και του ύδατος κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών είναι δυνατή από συγκεκριμένες κατηγορίες εσωτερικών μεμβρανικών πρωτεΐνών που περιλαμβάνουν διαύλους, αντλίες και μεταφορείς. Αυτά τα διαφορετικά στοιχεία

6 επιτυγχάνουν ειδικούς τύπους μεταφορικών δραστηριοτήτων, που περιλαμβάνουν ενεργητική μεταφορά (αντλίες), παθητική μεταφορά (διαυλοί), διευκολυνόμενη διάχυση (μεταφορείς) και δευτεροπαθή ενεργητική μεταφορά (συμμεταφορείς). Οι διάφοροι κυτταρικοί τύποι στον νεφρώνα των θηλαστικών είναι εφοδιασμένοι με διαφορετικούς συνδυασμούς πρωτεΐνων που εξυπηρετούν εξειδικευμένες μεταφορικές λειτουργίες. Η ενεργητική μεταφορά απαιτεί ενέργεια που δημιουργείται από την υδρόλυση του ATP. Οι κατηγορίες των πρωτεΐνων που επιτυγχάνουν ενεργητική μεταφορά (αντλίες) είναι ιοντοανταλλακτικές ATPάσες που περιλαμβάνουν τη Na^+/K^+ -ATPάση, τις H^+ -ATPάσες και τις Ca^{2+} -ATPάσες. Η ενεργητική μεταφορά μπορεί να δημιουργήσει μη συμμετρικές συγκεντρώσεις ιόντων κατά μήκος μιας κυτταρικής μεμβράνης και μπορεί να μετακινήσει ιόντα έναντι μιας κλίσης συγκέντρωσης. Η ενέργεια που αποθηκεύεται σε μια κλίση συγκέντρωσης ενός ιόντος, όπως το Na^+ , μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να οδηγήσει σε μεταφορά μέσω άλλων μηχανισμών (δευτερογενής ενεργητική μεταφορά). Οι αντλίες είναι συχνά ηλεκτρογείς, που σημαίνει ότι μπορούν να δημιουργήσουν μια μη συμμετρική κατανομή ηλεκτρικών φορτίων κατά μήκος της μεμβράνης και να θεμελιώσουν μια ηλεκτρική τάση ή ένα δυναμικό μεμβράνης. Η μετακίνηση με απλή διάχυση των διαλυμένων ουσιών διάστημα μέσου μιας μεμβρανικής πρωτεΐνης λέγεται παθητική μεταφορά. Αυτή η δραστηριότητα επιτυγχάνεται με διαύλους που δημιουργούνται από εκλεκτικά διαπερατές μεμβρανικές πρωτεΐνες κι έτσι επιτρέπεται στις διαλυμένες ουσίες και στο νερό να κινηθούν κατά μήκος της μεμβράνης, καθοδηγούμενες από μια ευνοϊκή κλίση συγκέντρωσης ή ηλεκτροχημικού δυναμικού. Παραδείγματα τέτοιων διαύλων στους νεφρούς είναι οι διάυλοι ύδατος (ακουαπορίνες), οι διάυλοι καλίου, νατρίου και χλωρίου. Η διευκολυνόμενη διάχυση είναι ένας εξειδικευμένος τύπος παθητικής μεταφοράς που επιτυγχάνεται από απλούς μεταφορείς που λέγονται φορείς ή μονομεταφορείς. Για παράδειγμα, μια οικογένεια μεταφορέων εξόζης (GLUT 1-13) επιτυγχάνει την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα. Αυτοί οι μεταφορείς καθοδηγούνται από την κλίση συγκέντρωσης για τη γλυκόζη που είναι υψηλότερη στο εξωκυττάριο υγρό και χαμηλότερη στο κυτταρόπλασμα λόγω του γρήγορου μεταβολισμού της. Πολλοί μεταφορείς λειτουργούν μετακινώντας δύο ή περισσότερα ίδντα/διαλυμένες ουσίες σε συνδυασμό είτε στην ίδια κατεύθυνση (συμμεταφορείς) ή στην αντίθετη κατεύθυνση (αντιμεταφορείς) κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης. Η μετακίνηση δύο ή περισσοτέρων ιόντων/διαλυμένων ουσιών μπορεί να μην φέρνει καμία μεταβολή στην ισορροπία των ηλεκτρικών φορτίων (ηλεκτρικά ουδέτερη) ή μπορεί να αλλάξει την ισορροπία των φορτίων (ηλεκτρογενής). Διάφορες συγγενείς διαταραχές της νεφροσωληναριακής μεταφοράς διαλυμένων ουσιών και ύδατος συμβαίνουν ως συνέπεια μεταλλάξεων σε γονίδια που κωδικοποιούν μια ποικιλία διαύλων, μεταφορικών πρωτεΐνων και των ρυθμιστών τους (Πίνακας 1-1).

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΝΕΦΡΩΝ

Κάθε ανατομικό τμήμα του νεφρώνα έχει μοναδικά χαρακτηριστικά και επιτελεί ειδικές λειτουργίες με αποτέλεσμα να καθίσταται εφικτή η εκλεκτική μεταφορά των διαλυμένων ουσιών και του ύδατος (Εικ. 1-3). Κατά τη ροή του σωληναριακού υγρού κατά μήκος του νεφρώνα συμβαίνει επαναρρόφηση και απέκκριση στοιχείων και τελικά το σωληναριακό υγρό μετατρέπεται στα αποβαλλόμενα ούρα. Η γνώση των κυρίων σωληναριακών μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για τη μεταφορά ύδατος και διαλυμένων ουσιών είναι βασική για την κατανόηση της ορμονικής ρύθμισης της νεφρικής λειτουργίας και του φαρμακευτικού χειρισμού της νεφρικής απέκκρισης.

ΕΓΓΥΣ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ

Το εγγύς σωληνάριο είναι υπεύθυνο για την επαναρρόφηση του 60% περίπου του διηθούμενου φορτίου NaCl και ύδατος, όπως και του 90% του διηθούμενου φορτίου των διπτανθρακικών και των βασικών θρεπτικών στοιχείων, όπως γλυκόζης και αμινοξέων. Το εγγύς σωληνάριο χρησιμοποιεί μηχανισμούς κυτταρικής και παρακυτταρικής μεταφοράς. Η προς τον αυλό πλευρά της μεμβράνης των εγγύς σωληναριακών κυττάρων έχει μια εκτεταμένη επιφάνεια, απαραίτητη για την επαναρροφητική λειτουργία, που δημιουργείται από ένα πυκνό στρώμα μικρολαχνών ονομαζόμενο ψηκτροειδής παρυφή (brush border), και συγκριτικά χαλαρές «σφιχτές συνδέσεις» που επιπλέον έχουν ικανότητα υψηλού βαθμού επαναρρόφησης.

Οι διαλυμένες ουσίες και το νερό περνούν μέσα από αυτές τις «σφιχτές συνδέσεις» για να εισέλθουν στον πλάγιο μεσοκυττάριο χώρο όπου γίνεται η απορρόφηση από τα περισωληναριακά τριχοειδή. Μαζική επαναρρόφηση υγρού από το εγγύς σωληνάριο καθοδηγείται από την υψηλή ογκωτική πίεση και τη χαμηλή υδροστατική πίεση εντός των περισωληναριακών τριχοειδών. Φυσιολογικές προσαρμογές στον GFR γίνονται μέσω αλλαγών του τόνου του απαγωγού αρτηριδίου που προκαλούν ανάλογες αλλαγές στην επαναρρόφηση, ένα φαινόμενο γνωστό ως σπειραματοσωληναριακή ισσοροπία. Για παράδειγμα, αγγειοσύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου από την αγγειοτενόνη II θα αυξήσει την υδροστατική πίεση του σπειραματικού τριχοειδούς αλλά θα ελαττώσει την πίεση στα περισωληναριακά τριχοειδή. Την ίδια στιγμή, ο αυξημένος GFR και το κλάσμα διήθησης προκαλούν μια αύξηση στην ογκωτική πίεση εγγύς του τελικού άκρου του σπειραματικού τριχοειδούς. Αυτές οι μεταβολές, η ελαττωμένη υδροστατική και η αυξημένη ογκωτική πίεση, αυξάνουν την κινητήρια δύναμη για απορρόφηση υγρού από τα περισωληναριακά τριχοειδή.

Η κυτταρική μεταφορά των περισσοτέρων διαλυμένων ουσιών από το εγγύς σωληνάριο συνδέεται με την κλίση συγκέντρωσης Na^+ που δημιουργείται από τη δραστηριότητα μιας αντλίας Na^+/K^+ -ATPάσης που εντοπίζεται στην βασικοπλάγια περιοχή της κυτταρικής μεμβράνης (Εικ. 1-3A). Ο μηχανισμός ενεργητικής μεταφοράς διατηρεί μια απότομη κλίση Na^+ διατηρώντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του Na^+ χαμηλή. Η επαναρρόφηση των διαλυμένων ουσιών συνδέεται με την κλίση Na^+ μέσω συμμεταφορέων Na^+ , όπως του συμμεταφορέα Na^+ -γλυκόζης και αυτού του Na^+ -φωσφόρου. Η επαναρρόφηση του ύδατος εκτός της παρακυτταρικής οδού γίνεται και διαμέσου των κυττάρων με μηχανισμό που καθορίζεται από ενεργείς διαύλων ύδατος (ακουαπορίνη-1), που ευρίσκονται τόσο στην προς τον αυλό όσο και στη βασικοπλάγια περιοχή της μεμβράνης. Επιπροσθέτως, μικρές τοπικές ωσμωτικές κλίσεις πλησίον των μεμβρανών του πλάσματος δημιουργούνται από την κυτταρική επαναρρόφηση Na^+ και είναι πιθανώς υπεύθυνες για την άμεση μετακίνηση του ύδατος κατά μήκος των εγγύς σωληναριακών κυττάρων.

Τα εγγύς σωληναριακά κύτταρα επανακτούν διπτανθρακικά μέσω ενός μηχανισμού εξαρτωμένου από την καρβονική ανυδράση. Τα διηθούμενα διπτανθρακικά αρχικά εξουδετερώνονται από πρωτόνια που παρέχονται στον αυλό μέσω του ανταλλαγέα Na^+/H^+ . Το σχηματιζόμενο ανθρακικό οξύ μεταβολίζεται από την καρβονική ανυδράση της ψηκτροειδούς παρυφής σε διοξείδιο του άνθρακα και νερό. Στη συνέχεια, το αδιάλυτο διοξείδιο του άνθρακα διαχέεται μέσα στο κύτταρο, όπου ενζυμικά ενυδατώνεται από την κυτταροπλασματική καρβονική ανυδράση για να σχηματιστεί ανθρακικό οξύ. Τελικά, το ενδοκυττάριο ανθρακικό οξύ διασπάται σε ελεύθερα πρωτόνια και αινόντα διπτανθρακικών και τα διπτανθρακικά εξέρχονται από το κύτταρο μέσω ενός συμμεταφορέα $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ στην βασικοπλάγια περιοχή. Η διαδικασία αυτή φτάνει σε κορεσμό, με αποτέλεσμα τη νεφρική απέκκριση διπτανθρακικών όταν τα επίπεδα διπτανθρακικών του πλάσματος ξεπεράσουν τα φυσιολογικά όρια (24-26 meq/lt). Οι αναστολές της καρβονικής ανυδράσης, όπως η ακεταζολαμίδη, μια κατηγορία ηπίων διουρητικών παραγόντων, αναστέλλουν την εγγύς σωληναριακή επαναρρόφηση των διπτανθρακικών και προκαλούν αλκαλοποίηση των ούρων.