

# Μηχανισμοί επαναρρόφησης ύδατος και νατρίου στα βασικά κύτταρα

## Σταύρος Μαντζούκης<sup>1,2</sup>

- <sup>1</sup> Πρόγραμμα: Διαχείριση γήρανσης και χρόνιων νοσημάτων, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο – Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- <sup>2</sup> Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα

### Λέξεις-κλειδιά

κύρια (θεμέλια κύτταρα), ακουαπορίνη, ηλεκτρολύτες και άπω σωληνάριο

### Υπεύθυνος Επικοινωνίας:

Σταύρος Μαντζούκης  
Συνταγματάρχης Συμπούγια 8,  
Ιωάννινα, Τ.Κ. 45445  
Τηλέφωνο: 6987701513  
email: stavrosmantzoukis@gmail.com

## Περίληψη

Οι νεφροί παίζουν βασικό ρόλο στην ομοιόσταση του ύδατος και των ηλεκτρολυτών στο ανθρώπινο σώμα<sup>1,2,3</sup>. Κύριο ρόλο στην παραπάνω διαδικασία διαδραματίζουν τα κύρια (θεμέλια) κύτταρα του νεφρώνα, τα οποία υπό την επίδραση διαφόρων ορμονικών, αυτοκρινικών και παρακρινικών παραγόντων διατηρούν μία σχετική ισορροπία στην περιεκτικότητα των υγρών του σώματος παρά την μεγάλη μεταβλητότητα στην καθημερινή πρόσληψη τροφής και υγρών<sup>1,2</sup>. Τα κύρια κύτταρα εντοπίζονται στον άπω νεφρώνα και παίζουν βασικό ρόλο στην ομοιόσταση του ύδατος και των ηλεκτρολυτών (κυρίως Na<sup>+</sup>) μέσω της ύπαρξης διαύλων Na<sup>+</sup> (που ελέγχονται από την δράση της αλδοστερόνης) και ακουαπορίνης 2 (που ελέγχεται από την δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης) στην κορυφαία επιφάνεια τους. Διαταραχές στην λειτουργία των κύριων κυττάρων μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση νόσου (π.χ. άποιου διαβήτη λόγω μειωμένης δράσης αντιδιουρητικής ορμόνης ή συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) λόγω αυξημένης δράσης αντιδιουρητικής ορμόνης)<sup>1</sup>.

## Εισαγωγή

Οι νεφροί παίζουν βασικό ρόλο στην ομοιόσταση του ύδατος και των ηλεκτρολυτών στο ανθρώπινο σώμα<sup>1,2,3</sup>. Κύριο ρόλο στην παραπάνω διαδικασία διαδραματίζουν τα κύρια (θεμέλια) κύτταρα του νεφρώνα, τα οποία υπό την επίδραση διαφόρων ορμονικών, αυτοκρινικών και παρακρινικών παραγόντων διατηρούν μία σχετική ισορροπία στην περιεκτικότητα των υγρών του σώματος παρά την μεγάλη μεταβλητότητα στην καθημερινή πρόσληψη τροφής και υγρών.<sup>(1,2)</sup> Τα κύρια κύτταρα εντοπίζονται στον άπω νεφρώνα (τελικό τμήμα άπω εσπειραμένου σωληναρίου, συνδεδετικό σωληνάριο, αθροιστικό σωληνάριο και αθροιστικοί πόροι)<sup>1,2</sup>. Ο κεντρικός ρόλος των κύριων κυττάρων στην ομοιοστασία του ύδατος και του νατρίου αντικατοπτρίζεται στους υποδοχείς που φέρουν στην επιφάνειά τους: επιφανειακοί διάυλοι Na<sup>+</sup> και ακουαπορίνη 2<sup>1</sup>.

## Μηχανισμός επαναρρόφησης νατρίου

Οι διάυλοι Na<sup>+</sup> βρίσκονται στην προς τον αυλό επιφάνεια των κύριων κυττάρων και είναι υπεύθυνοι για την επαναρόφηση Na<sup>+</sup> 1. Οι διάυλοι αυτοί απο-

τελούνται από τρεις υπομονάδες (α, β και γ), η σταθερότητα τους εξαρτάται από την ύπαρξη διαφόρων ρυθμιστικών πρωτεϊνών με τις οποίες σχηματίζουν το σύμπλεγμα ERC και η ενεργοποίησή τους απαιτεί την πρωτεολυτική διάσπαση των α και γ υπομονάδων. Θα πρέπει να τονίσουμε ότι η διάλυση  $\text{Na}^+$  δεν συμμετέχουν άμεσα σε δευτερογενή ενεργητική μεταφορά άλλων ιόντων, αλλά η μεταφορά των θετικά φορτισμένων ιόντων νατρίου δημιουργεί την οδηγό δύναμη για τη μεταφορά άλλων ιόντων από άλλους υποδοχείς (πχ έκκριση  $\text{K}^+$  από ROMK)<sup>1,2</sup>. Η λειτουργία των διαύλων  $\text{Na}^+$  ρυθμίζεται από διάφορες ουσίες αλλά κυρίως την αλδοστερόνη<sup>1,2</sup>. Υπό την επίδραση διαφόρων ερεθισμάτων (μειωμένη πίεση στο προσαγωγό αρτηρίδιο, συμπαθητική διέγερση ή μείωση του διηθούμενου  $\text{Na}^+$  λόγω μειωμένης σπειραματικής διήθησης ή μειωμένης συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα), απελευθερώνεται ρενίνη από την παρασπειραματική συσκευή που καταλύει τη μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου σε αγγειοτενσίνη I που εν συνεχεία μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη II από το μετατροπικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης. Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί την απελευθέρωση αλδοστερόνης από τον φλοιό των επινεφριδίων<sup>4</sup>. Η αλδοστερόνη δρα στα κύρια κύτταρα μέσω του υποδοχέα MR (mineralocorticoid receptor) που είναι ένας μεταγραφικός παράγων που διεγείρει την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν τους διαύλους  $\text{Na}^+$  ή ρυθμιστικές πρωτεΐνες που αυξάνουν τον αριθμό ή την ενεργότητα/δραστηριότητα των διαύλων αυτών. Η δράση της αλδοστερόνης συμβαίνει σε διάστημα ωρών<sup>1</sup>. Τα  $\text{Na}^+$  εν συνεχεία μεταφέρονται από τον ενδοκυττάριο χώρο στο διάμεσο χώρο μέσω της  $\text{Na-K ATPase}$ .

### Μηχανισμός επαναρόφησης ύδατος

Η επαναρόφηση ύδατος επιτυγχάνεται μέσω των ακουαπορινών. Κατά μήκος του νεφρώνα συναντάμε 9 τύπους ακουαπορινών αλλά στα κύρια κύτταρα του νεφρώνα εκφράζονται μόνο τρεις (AQP2, AQP3 και AQP4). Οι AQP3 και AQP4 εκφράζονται στη βασική επιφάνεια των κύριων κυττάρων σε όλο τον άπω νεφρώνα ενώ η AQP2 εκφράζεται στην προς τον αυλό επιφάνεια κυρίως των αθροιστικών σωληναρίων/πόρων και είναι υπεύθυνη για την δίοδο ύδατος από τον αυλό των σωληναρίων προς τον ενδοκυττάριο χώρο<sup>5</sup>. Έτσι λοιπόν υπό την επίδραση διαφόρων ερεθισμάτων (αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος, υπογκαιμία ή μειωμένη αρτηριακή πίεση), διεγείρεται ο υποθάλαμος που παράγει μια προ-ορμόνη και στη συνέχεια εκκρίνεται από την οπίσθια υπόφυση η πλήρως λειτουργική αντιδιουρητική ορμόνη που δρα στα βασικά κύτταρα<sup>4</sup>. Η αντιδιουρητική ορμόνη συνδέεται στους υποδοχείς V2R που βρίσκονται στη βασική (basolateral) επιφάνεια των κύριων κυττάρων και αποτελούν κλασικό παράδειγμα G-protein coupled υποδοχέων. Η σύνδεση της αντιδιουρητικής ορμόνης και του υποδοχέα της οδηγεί στην ενδοκυττάρια

ενεργοποίηση της αδενυλικυκλασης που μετατρέπει το ATP σε κυκλικό-AMP που με τη σειρά του ενεργοποιεί διάφορα ρυθμιστικά μόρια (κυρίως κινάσες) με κυριότερο την PKA κινάση. Η ενεργοποιημένη PKA φωσφορυλιώνει την AQP2 (που βρίσκεται αποθηκευμένη σε ενδοκυτταροπλασματικά κυστίδια) σε διάφορες θέσεις (κυρίως S256 και S261) και αυτό οδηγεί στην μεταφορά των μορίων AQP2 στην προς τον αυλό επιφάνεια των κύριων κυττάρων και την αύξηση της δίοδου ύδατος από το σωληναριακό αυλό προς τον ενδοκυττάριο χώρο λόγω της υπάρχουσας ωσμωτικής κλίσης εκατέρωθεν του τοιχώματος του άπω εσπειραμένου σωληναρίου (χαμηλή ωσμωτικότητα στον σωληναριακό αυλό) και του τοιχώματος των αθροιστικών πόρων (υψηλή ωσμωτικότητα στο διάμεσο χώρο, στην μυελώδη μοίρα). Από εκεί τα μόρια ύδατος περνούν προς το διάμεσο χώρο μέσω των AQP3 και AQP4<sup>3,5</sup>. Η αντιδιουρητική ορμόνη προκαλεί αυξημένη επαναρόφηση ύδατος και με άλλους δύο τρόπους. Ο πρώτος αφορά την ενίσχυση της μεταγραφής και έκφρασης των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση AQP2 (χρειάζεται αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα για να επιτευχθεί) και ο δεύτερος αφορά την μείωση της μεταφοράς προς το εσωτερικό (ενδοκύττωση) των επιφανειακών AQP2 μέσω μείωσης της προσθήκης ubiquitin στην AQP2. Θα πρέπει να τονίσουμε ότι όταν δεν υπάρχει πια το αρχικό ερέθισμα, η AQP2 μεταφέρεται από την προς τον αυλό επιφάνεια προς το εσωτερικό των κύριων κυττάρων σε κυστίδια, γεγονός που επιτυγχάνεται αφού προστεθούν ubiquitin στη λυσίνη K270 της AQP2<sup>1</sup>.

### Νοσήματα που σχετίζονται με διαταραχή των παραπάνω μηχανισμών

Η μειωμένη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση άποιου διαβήτη. Ο τελευταίος χαρακτηρίζεται από διαταραχή της συμπίκνωσης των ούρων και μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητος. Χαρακτηρίζεται από πολυουρία, πολυδιψία και μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση, υπερνατρίαμία και υπερχλωριαμία. Ο κεντρογενής άποιος διαβήτης οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την αντιδιουρητική ορμόνη, με αποτέλεσμα την μειωμένη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης από την υπόφυση. Ο συγγενής νεφρογενής άποιος διαβήτης οφείλεται στο 90% των περιπτώσεων σε μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα V2R και βρίσκεται στο χρωμόσωμα X (φυλοσύνδετος τύπος κληρονομικότητας). Το υπόλοιπο 10% αποτελούν περιπτώσεις άποιου διαβήτη που κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο ή επικρατή τύπο κληρονομικότητας και οφείλονται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την AQP2. Τέλος, ο επίκτητος νεφρογενής άποιος διαβήτης μπορεί να οφείλεται σε διάφορα αίτια, όπως χρόνια λήψη λιθίου (το λίθιο που χορηγείται σε ασθενείς με διπολική διαταραχή εισέρχεται μέσω των επιφανειακών διαύλων  $\text{Na}^+$  στα

κύρια κύτταρα και απενεργοποιεί την αδενυλκυκλάση, με αποτέλεσμα τη μειωμένη μεταφορά AQP2 από τα ενδοκυττάρια κυστίδια προς την κορυφαία επιφάνεια), κύηση (εμφανίζεται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και τη λοχεία και οφείλεται στην αποδόμηση της αντιδιουρητικής ορμόνης από τα αυξημένα επίπεδα βασοπρεσινάσης που παράγεται από την τροφοβλάστη), αμφοτερόπλευρη απόφραξη ουρητήρων, υπερασβεστιαμία, υποκαλιαιμία και δευτερογενή υπεραλδοστερινισμό<sup>3</sup>.

### Συμπεράσματα

Τα κύρια κύτταρα του άπω νεφρώνα παίζουν βασικό ρόλο στην ομοίωση του ύδατος και των ηλεκτρολυτών (κυρίως Na<sup>+</sup>) μέσω της ύπαρξης διαύλων Na<sup>+</sup> (που ελέγχονται από τη δράση της αλδοστερόνης) και ακουαπορίνης 2 (που ελέγχεται από τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης) στην κορυφαία επιφάνειά τους. Διαταραχές στη λειτουργία των κύριων κυττάρων μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση νόσου (π.χ. άποιου διαβήτη, λόγω μειωμένης δράσης αντιδιουρητικής ορμόνης ή SIADH, λόγω αυξημένης δράσης αντιδιουρητικής ορμόνης<sup>1</sup>.

### Summary

#### Mechanisms of reabsorption of water and sodium in the basal cells.

S. Mantzoukis

The kidneys play a key role in the water and electrolyte homeostasis in the human body.<sup>(1,2,3)</sup> Main role in the above process play the principal cells of the nephron, which under the influence of various hormonal, autocrine and paracrine factors maintain a relative balance in body fluid content despite the high variability in daily food and fluid intake. The principal cells are located in the distal nephron and play a key role in water and electrolyte homeostasis (mainly Na<sup>+</sup>) through the presence of Na<sup>+</sup> channels (controlled by the action of aldosterone) and aquaporin 2 (controlled by the action of anti-diuretic hormone) on their top surface. Disturbances in the function of the principal cells may result in the onset of diseases (such as diabetes insipidus due to impaired action of antidiuretic hormone or syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), due to increased anti-diuretic hormone activity).<sup>(1)</sup>

**Keywords:** principal cells, aquaporin, electrolytes and distal tubule

### Βιβλιογραφία

1. Pearce D, Soundararajan R, Trimpert C, Kashlan OB, Deen PM, Kohan DE. Collecting duct principal cell transport processes and their regulation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 10(1):135-46.
2. Eladari D, Chambrey R, Peti-Peterdi J. , A new look at electrolyte transport in the distal tubule. *Annu Rev Physiol*. 2012 74:325-49
3. Juul KV, Bichet DG, Nielsen S, Nørgaard JP. The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 306(9):F931-40
4. McGeown, J. Master Medicine: A core text of human physiology with self assessment (3rd ed.). (2007) USA: Churchill Livingstone/Elsevier.
5. Vukićević T, Schulz M, Faust D, Klusmann E. The Trafficking of the Water Channel Aquaporin-2 in Renal Principal Cells-a Potential Target for Pharmacological Intervention in Cardiovascular Diseases. *Front Pharmacol*. 2016 7:23