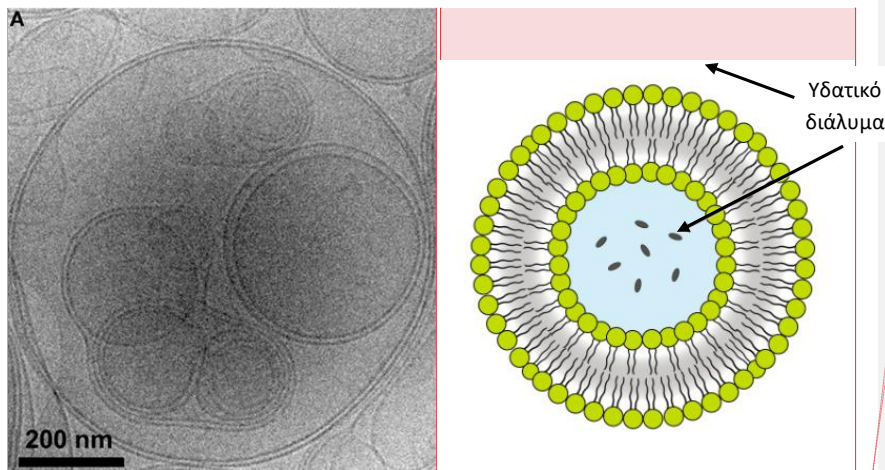


4. Μεμβράνες και μεμβρανική μεταφορά

Η εξέλιξη των πρώτων βιολογικών μεμβρανών πιστεύεται ήταν ένα κρίσιμο βήμα στην εμφάνιση της ζωής. Οι πρώτες βιολογικές μεμβράνες από την ανάγκη για ένα σταθερό περιβάλλον στο οποίο θα δρουν οι πρωτεΐνες και τα νουκλεϊκά οξέα. Χωρίς μεμβράνη ένα κύτταρο πρακτικά είναι ένα διάλυμα που οι συγκεντρώσεις των απαραίτητων ουσιών εξαρτώνται άμεσα από τις εξωτερικές συνθήκες. Για παράδειγμα τα πρώτα αυτοαντιγραφόμενα μόρια, δηλαδή τα μόρια που μπορούν να δημιουργήσουν αντίγραφα του εαυτού τους, θα έβρισκαν διαφορετικές συγκεντρώσεις υλικών σε περιόδους ξηρασίας και διαφορετικές σε πιο υγρές περιόδους. Αντίστοιχα μεγάλες διαφορές θα υπήρχαν και στις συγκεντρώσεις αλάτων και ιόντων που κάποιες περιόδους θα ήταν ευνοϊκές και κάποιες περιόδους απαγορευτικές για τη ζωή. Παρότι πιστεύουμε ότι ακόμα και υπό αυτές τις συνθήκες η προσαρμοστικότητα της ζωής θα είχε δώσει κάποια λύση, η εμφάνιση των μεμβρανών που διαχώρισαν το πρώτο κύτταρο από το περιβάλλον του πρέπει να αποτέλεσε σημαντικό πλεονέκτημα και έναυσμα για περαιτέρω εξέλιξη. Άλλωστε, είναι εμφανές πως πηγαίνοντας από απλούστερες μορφές ζωής σε πιο πολύπλοκες ο ρόλος των μεμβρανών ενισχύεται.

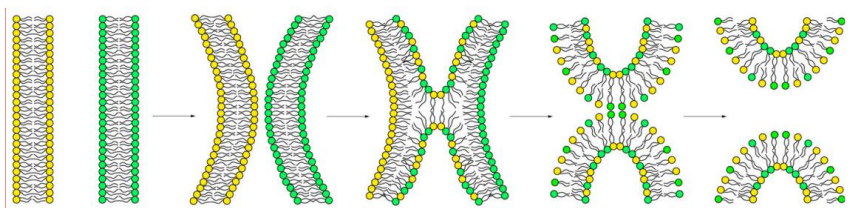
4.1 Η λιπιδική διπλοστιβάδα και το ρευστό μωσαϊκό

Οι βιολογικές μεμβράνες αποτελούνται από μια διπλή στιβάδα, **διπλοστιβάδα**, λιπιδίων με κύρια συστατικά τα φωσφολιπίδια. Τα φωσφολιπίδια με τη διάταξη που παίρνουν επιτρέπουν στις υδρόφιλες κεφαλές να αλληλεπιδράσουν με το νερό ενώ κλείνουν στο εσωτερικό της διπλοστιβάδας τις υδρόφοβες ουρές τους. Παρόλο που η διάταξη των φωσφολιπιδίων φαίνεται εξεζητημένη είναι μια διάταξη που παίρνουν αυθόρμητα ακόμα και εκτός βιολογικών μεμβρανών. Δηλαδή αν σε νερό προσθέσουμε μια ποσότητα φωσφολιπιδίων αυτά αυτοοργανώνονται στα λεγόμενα **λιποσώματα**, τα οποία αποτελούν σφαιρικές δομές σαν φούσκες που περικλείουν μέρος του υδατικού διαλύματος μέσα σε μια λιπιδική διπλοστιβάδα (**Εικόνα 4.1**). Είναι εμφανές ότι μεμβράνες που δεν κλείνουν πλήρως σε μία μορφή σφαίρας ή ασκού δεν μπορούν να υπάρξουν στη φύση. Τα άκρα μιας ασυνεχούς μεμβράνης δεν είναι θερμοδυναμικά επιτρεπτά και θα αναζητούν να αλληλεπιδράσουν άμεσα με άλλα υδρόφοβα τμήματα ώστε να αποφύγουν την έκθεσή τους στο νερό. Η σταθερότητα που δίνει η δομή της μεμβράνης και η δυνατότητα αυτοοργάνωσης οδηγούν σε μια πολύ σημαντική για τη ζωή ιδιότητα που είναι αυτής της αυτόματης επούλωσης της μεμβράνης σε περίπτωση διάτρησης. Μια άλλη σημαντική ιδιότητα που δίνει η αυτοοργάνωση των φωσφολιπιδίων είναι η δυνατότητα να εκβλαστάνουν προεξοχές της μεμβράνης που αποκόπτονται από αυτή ως **κυστίδια** χωρίς να υπάρχει διάρρηξη της συνέχειας της μεμβράνης και χωρίς να φεύγουν από μέσα διαλυτές ουσίες. Με την ίδια ευκολία μπορούν και δύο μεμβράνες να συντηχθούν μεταξύ τους έτσι για παράδειγμα ένα **εκκριτικό κυστίδιο**, δηλαδή ένα κυστίδιο που μεταφέρει προς τα έξω του κυττάρου ουσίες που παράχθηκαν εντός του, να συντηχθεί με την μεμβράνη του κυττάρου βγάζοντας προς τα έξω το φορτίο του (**Εικόνα 4.2**).



Εικόνα 4.1 Τα λιποσώματα και η δομή τους. Αν σε ένα υδατικό διάλυμα προστεθούν μόρια φωσφολιπιδίων τότε σχηματίζουν αυθόρμητα λιποσώματα, που συχνά το ένα περιβάλλει το άλλο δίνοντας την αίσθηση κυστιδίων μέσα σε ένα κύτταρο. Στη φωτογραφία φαίνονται λιποσώματα φωσφατιδυλοσερίνης στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Τα λιποσώματα αποτελούνται από μια διπλοστιβάδα φωσφολιπιδίων. Οι υδρόφιλες κεφαλές διατάσσονται προς το υδατικό διάλυμα και οι υδρόφοβες ουρές προς το εσωτερικό της διπλοστιβάδας.

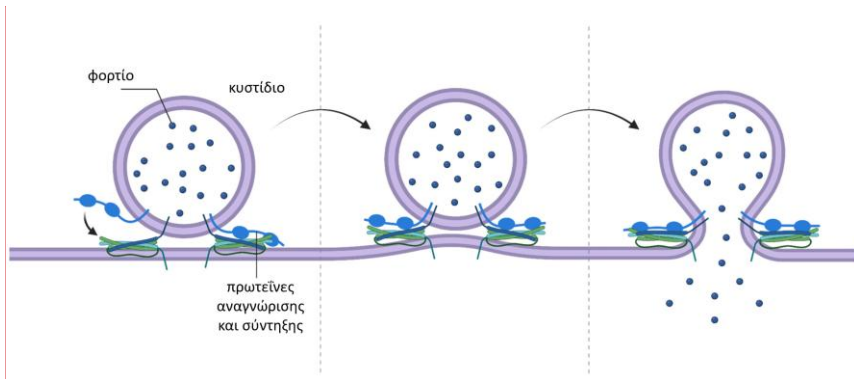
Τα φωσφολιπίδια σε μια μεμβράνη μπορούν κινούνται ελεύθερα προς όλες τις κατευθύνσεις αλλά πάντα στο επίπεδο της στιβάδας τους. Τα φωσφολιπίδια πρακτικά δεν έχουν τη δυνατότητα να μεταπηδήσουν από τη μία στιβάδα στην άλλη, καθώς αυτό θα απαιτούσε ενέργεια. Ωστόσο όπως θα δούμε στη συνέχεια όταν η μετακίνηση αυτή καταλυθεί από ένα ένζυμο είναι δυνατή. Εκτός από τα φωσφολιπίδια και τα υπόλοιπα λιπίδια πάνω στη μεμβράνη και οι πρωτεΐνες που είναι ενσωματωμένες στη μεμβράνη είναι ελεύθερες να κινηθούν στο ίδιο επίπεδο. Αυτό συνθέτει ένα μωσαϊκό συστατικών που κινούνται ελεύθερα σε ένα σχεδόν ρευστό σύστημα οργάνωσης που έχει οδηγήσει στον όρο **ρευστό μωσαϊκό** (Εικόνα 4.3).



Με σχόλια [IK1]: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.00253/full>

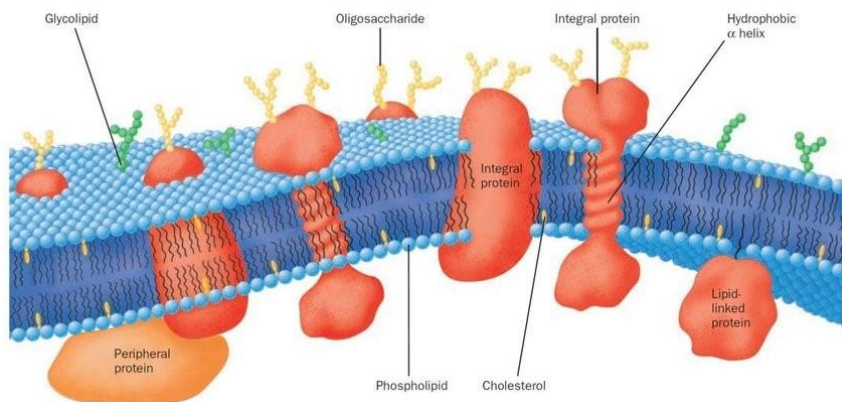
Με σχόλια [IK2]: <https://www.exeleadbiopharma.com/news/liposomes-and-lipid-nanoparticles-as-delivery-vehicles-for-personalized-medicine>

Με σχόλια [IK3]: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.09.002>



Με σχόλια [IK4]: <https://www.mdpi.com/2218-273X/13/7/1130>

Εικόνα 4.2 Σύντηξη μεμβρανών. Όταν δύο διπλοστιβάδες φωσφολιπιδίων βρεθούν σε στενή επαφή μεταξύ τους (απόσταση <10 nm), τότε γίνεται οι μεμβράνες να συντηχθούν και να ενσωματωθούν. Κατά το πρώτο στάδιο της σύντηξης στο σημείο της πολύ στενής επαφής ξεκινάει η ημισύντηξη των μεμβρανών δηλαδή η σύντηξη των στιβάδων των δύο διπλοστιβάδων που είναι σε επαφή. Όταν αρχίσει η μετακίνηση φωσφολιπιδίων από τη μία στιβάδα στην άλλη τότε ξεκινά η δημιουργία ενός πόρου που πλαταίνει συνεχώς μέχρι οι δύο μεμβράνες να γίνουν μία. Με αυτόν το μηχανισμό ένα κυστίδιο που μεταφέρει ένα φορτίο έρχεται σε επαφή με μια μεμβράνη με τη βοήθεια ειδικών πρωτεϊνών αναγνώρισης και σύντηξης και μπορεί να συντηχθεί μαζί της ελευθερώνοντας το φορτίο.



Εικόνα 4.3 Το μοντέλο του ρευστού μωσαϊκού της κυτταρικής μεμβράνης. Τα λιπίδια της μεμβράνης με τις πλευρικές τους κινήσεις δημιουργούν μια ρευστή δομή πάνω και μέσα στην οποία κινούνται ελεύθερα οι πρωτεΐνες είτε αυτές είναι ενσωματωμένες στη μεμβράνη είτε σε αλληλεπίδραση με άλλες που είναι ενσωματωμένες.

4.2 Μεταβολές στη ρευστότητα της μεμβράνης

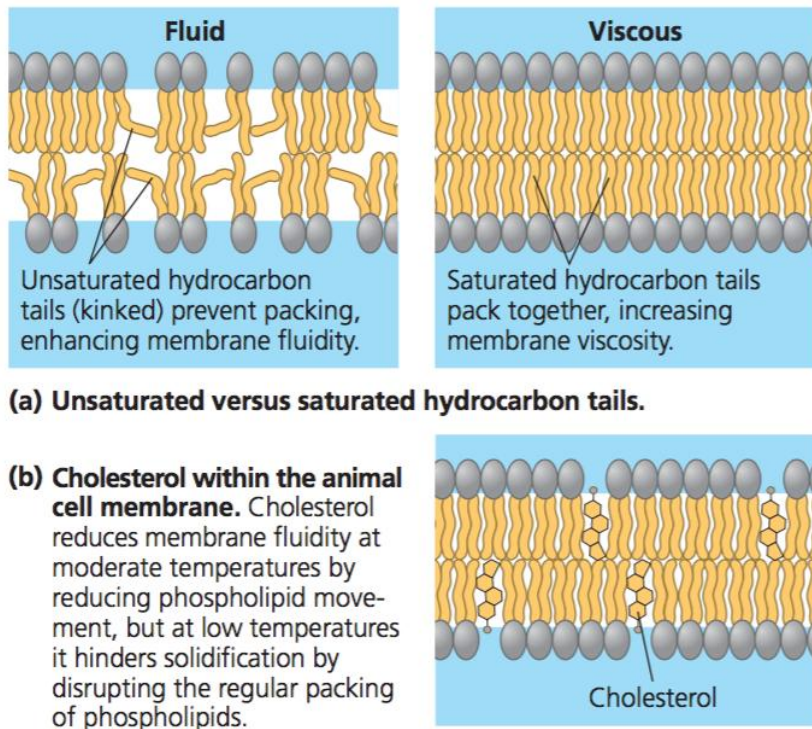
Οι βιολογικές μεμβράνες έχουν την ικανότητα να προσαρμόζονται ανάλογα με τις συνθήκες ώστε η ρευστότητά τους να παραμένει σε ένα σταθερό επίπεδο για την εξυπηρέτηση των λειτουργιών του κυττάρου. Η θερμοκρασία αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα

σταθεροποίησης ή αποσταθεροποίησης των μεμβρανών καθώς αλλάζει τη θερμοδυναμική σταθερότητά τους. Σε υψηλές θερμοκρασίες τα λιπίδια αυξάνουν την κινητικότητά τους και άρα τη ρευστότητα των μεμβρανών, ενώ σε χαμηλότερες θερμοκρασίες η κινητικότητα των λιπιδίων μειώνεται και μαζί μειώνεται και η ρευστότητα των μεμβρανών. Αλλαγές στη θερμοκρασία οδηγούν σε προσαρμοστικές αλλαγές στις μεμβράνες των κυττάρων.

Μια αλλαγή που παρατηρείται κατά την αλλαγή της θερμοκρασίας είναι η αντικατάσταση των υδρόφοβων ουρών των λιπαρών οξέων των φωσφολιπιδίων με διαφορετικού μήκους υδρογονανθρακικές αλυσίδες ή με διαφορετικό βαθμό κορεσμού. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως τα φωσφολιπίδια είναι στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους μέσω υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων των υδρόφοβων ουρών τους. Όσο περισσότερο είναι σε επαφή μεταξύ τους οι ουρές τόσο περισσότερες οι υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις και άρα περισσότερο πακεταρισμένα μεταξύ τους τα φωσφολιπίδια. Αν αυξηθεί το μήκος των υδρόφοβων ουρών θα αυξηθούν και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Συνεπώς η αύξηση του μήκους της ουράς των φωσφολιπιδίων οδηγεί σε μείωση της ρευστότητας καθώς η μεμβράνη θα γίνει πιο συμπαγής. Σε περίπτωση αύξησης της θερμοκρασίας στο κύτταρο η αύξηση της ρευστότητας της μεμβράνης μπορεί να αντιμετωπιστεί με την αντικατάσταση των φωσφολιπιδίων με άλλα των οποίων οι ουρές έχουν μεγαλύτερο μήκος. Το πακετάρισμα των φωσφολιπιδίων εξαρτάται εκτός από το μήκος των υδρογονανθρακικών αλυσίδων και από το βαθμό κορεσμού τους. Όπως αναφέρθηκε και στο **Κεφάλαιο 2** οι ουρές των φωσφολιπιδίων που είναι κορεσμένες είναι ευθύγραμμες, επιτρέποντας να γίνουν οι μέγιστες υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις με άλλα ευθύγραμμα μόρια. Όταν οι υδρόφοβες ουρές εμφανίζουν διπλούς δεσμούς και γίνουν ακόρεστες αποκτούν γωνίες που εμποδίζουν την πλήρη αλληλεπίδραση των ουρών μεταξύ τους. Όσο μεγαλύτερη η ακόρεστικότητα τόσο λιγότερο πακεταρισμένα είναι τα φωσφολιπίδια και περισσότερο ρευστή η μεμβράνη. Συνεπώς, σε περίπτωση αύξησης της θερμοκρασίας η αύξηση της ρευστότητας της μεμβράνης μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη μείωση του βαθμού κορεσμού των φωσφολιπιδίων.

Τα ζωικά κύτταρα, όπως αυτά του ανθρώπου, χρησιμοποιούν συχνότερα μια άλλη προσαρμογή της ρευστότητας της μεμβράνης. Οι μεμβράνες των ζωικών κυττάρων αποτελούνται έως και 30% από χοληστερόλη. Αυτή η μεγάλη ποσότητα χοληστερόλης ρυθμίζει μια πληθώρα βιοφυσικών ιδιοτήτων των λιπιδικών μεμβρανών. Η χοληστερόλη ενσωματώνεται ανάμεσα στις υδρόφοβες ουρές αυξάνοντας σημαντικά το πακετάρισμα των φωσφολιπιδίων αλλά διατηρώντας τη ρευστότητα της μεμβράνης. Σε κάθε διακύμανση της θερμοκρασίας είτε προς τα πάνω είτε προς τα κάτω η χοληστερόλη δρα ως αμφίδρομος ρυθμιστής της ρευστότητας της μεμβράνης. Σε υψηλές θερμοκρασίες η χοληστερόλη σταθεροποιεί τη μεμβράνη μειώνοντας την κινητικότητα των φωσφολιπιδίων με τα οποία αλληλεπιδρά, ενώ σε χαμηλές θερμοκρασίες παρεμβαλλόμενη μεταξύ των φωσφολιπιδίων εμποδίζει την ακινητοποίησή τους.

Τα κύτταρα πρέπει να διατηρούν σε λειτουργικά επίπεδα τη ρευστότητα της μεμβράνης καθώς αυτή επηρεάζει άμεσα την ικανότητά της να κατανέμει τις διαμεμβρανικές πρωτεΐνες και τα λιπίδια στην επιφάνειά της, να ρυθμίζει τις ουσίες που τη διαπερνούν, να ρυθμίζει την πλαστικότητα κατά τη σύντηξη και το διαμοιρασμό των συστατικών της κατά την κυτταρική διαίρεση.



Με σχόλια [IK5]: <https://apbiologyctd.wordpress.com/wp-content/uploads/2015/07/screen-shot-2015-07-12-at-12-26-51-am.png>

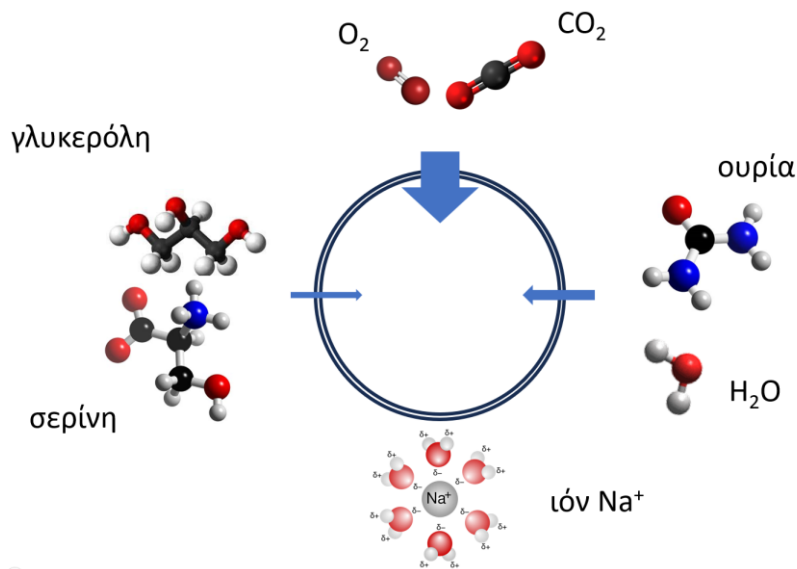
Εικόνα 4.4 Οι προσαρμογές της μεμβράνης στην αλλαγή της ρευστότητας. Τα ακόρεστα φωσφολιπίδια δεν έρχονται σε πλήρη επαφή μεταξύ τους με αποτέλεσμα τα κενά που αφήνουν να αυξάνουν τη ρευστότητα της μεμβράνης. Αντίθετα τα κορεσμένα φωσφολιπίδια διατάσσονται στενά το ένα δίπλα στο άλλο αυξάνοντας τη σταθερότητα της μεμβράνης. Στα κύτταρα των ζώων η χοληστερόλη ενσωματώνεται ανάμεσα στο φωσφολιπίδια λειτουργώντας ως εξισορροπητής της ρευστότητας όταν αυτή μειώνεται ή αυξάνεται.

4.3 Οι μεμβράνες των κυττάρων ως φραγμοί

Οι βιολογικές μεμβράνες από την αρχή της δημιουργίας τους, κατά την εξέλιξη της ζωής, βοήθησαν στο να διαχωριστεί το πρώτο «κύτταρο» από το περιβάλλον του. Ο πρώτος φραγμός που αποτέλεσε την πρώτη κυτταρική μεμβράνη εξελίχθηκε από τους προκαρυώτες στους ευκαρυώτες ως ο βασικός τρόπος **διαμερισματοποίησης** του κυττάρου. Ο χωρισμός του εσωτερικού του κυττάρου σε διαμερίσματα, όπως τα οργανίδια και ο πυρήνας, εξυπηρέτησε στο διαχωρισμό των διαδικασιών και τον καλύτερο έλεγχό τους. Παράλληλα δημιούργησε και τις συνθήκες εκείνες που επέτρεψαν την οργανωμένη αποθήκευση και μεταφορά μορίων μέσα σε κυστίδια.

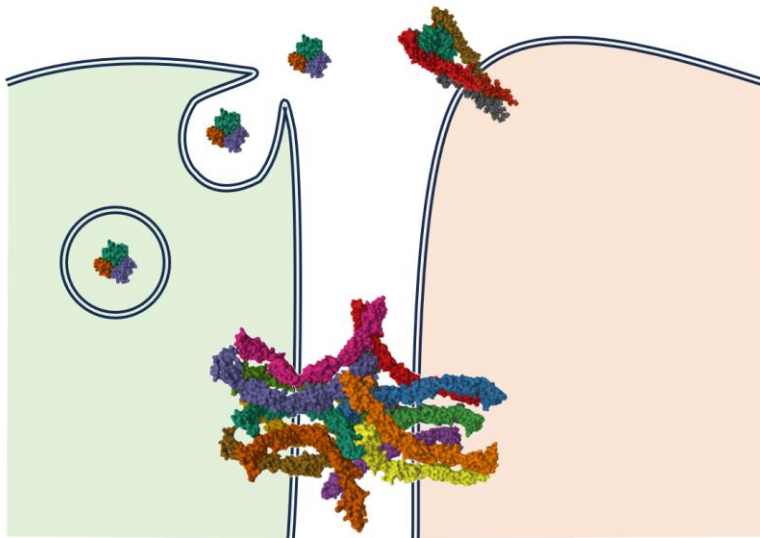
Οι βιολογικές μεμβράνες ως φραγμοί δεν επιτρέπουν στην πλειονότητα των μορίων να τις διασχίσουν. Τα μόρια που περνούν από τη μεμβράνη πρέπει να μπορούν να περάσουν μέσα από το υδρόφοβο στρώμα των φωσφολιπιδίων. Μικρά μόρια χωρίς φορτίο ή πολικές ομάδες

όπως το μοριακό οξυγόνο (O_2) και το διοξείδιο του άνθρακα (CO_2) μπορούν να περάσουν αυθόρμητα μέσα από μια μεμβράνη. Η αυθόρμητη αυτή κίνηση μέσα από τη μεμβράνη ονομάζεται **διάχυση** ή **παθητική μεταφορά**. Η μετακίνηση των ουσιών αυτών μέσα από τη μεμβράνη χωρίς την κατανάλωση χημικής ενέργειας από το κύτταρο είναι που καθορίζει τη διάχυση ως μια παθητική διαδικασία. Από την άλλη, τα φορτισμένα μόρια τα οποία έχουν γύρω τους έναν κλωβό μορίων νερού δεν μπορούν να περάσουν από το υδρόφοβο εσωτερικό της διπλοστιβάδας των φωσfolιπιδίων. Το ίδιο ισχύει και για τα πολικά μόρια τα οποία δεν διαπερνούν σχεδόν καθόλου τη μεμβράνη. Ωστόσο, όσο το μέγεθος των πολικών μορίων μειώνεται η δυνατότητά τους να περάσουν τη μεμβράνη αυξάνεται. Η σχέση πολικότητας και μεγέθους είναι αυτή που καθορίζει την αλληλεπίδραση ενός μορίου με μόρια του νερού αλλά και τη δυνατότητα να περάσει αυθόρμητα μέσα από μια μεμβράνη. Η **διαπερατότητα** λοιπόν μιας βιολογικής μεμβρανών εξαρτάται από τα μόρια τα οποία τη διαπερνούν και γι' αυτό ονομάζονται **ημπερατές**. Τα μόρια τα οποία έχουν μικρή πιθανότητα να περάσουν με διάχυση μέσα από τη λιπιδική διπλοστιβάδα έχουν τη δυνατότητα να περάσουν με τη βοήθεια ειδικών πρωτεϊνών, όπως θα δούμε στη συνέχεια του κεφαλαίου.



Εικόνα 4.5 Η διαπερατότητα της μεμβράνης σε διάφορα μόρια. Το μέγεθος και το ηλεκτρικό φορτίο των μορίων επηρεάζουν την ικανότητά τους να διασχίζουν τις βιολογικές μεμβράνες. Μερικοί συντελεστές διάχυσης διαφόρων μορίων μέσα από τη μεμβράνη δείχνουν τη δυσκολία που έχουν τα μόρια ανάλογα με το μέγεθος και το φορτίο τους. O_2 : 2,3 cm/s, CO_2 : 0,35 cm/s, H_2O : 0,0034 cm/s, γλυκερόλη: 10^{-6} cm/s, ιόν Νατρίου: 10^{-14} cm/s.

Ένας φραγμός έχει συχνά το ρόλο της διεπαφής με το εξωτερικό περιβάλλον και της λήψης μοριακών μηνυμάτων - σημάτων από το περιβάλλον. Μερικές από τις διαμεμβρανικές πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης αποτελούν **υποδοχείς** σημάτων. Οι διαμεμβρανικές αυτές πρωτεΐνες έχουν στην εξωκυττάρια πλευρά τους τη θέση υποδοχής του μοριακού σήματος, ενώ η ενδοκυτταρική πλευρά τους αποτελεί σημείο εκκίνησης της **σηματοδότησης** εντός του κυττάρου. Η ενδοκυττάρια πλευρά των υποδοχέων διαθέτει συχνά θέσεις πρόσδεσης πρωτεϊνών που ξεκινούν ένα σηματοδοτικό μονοπάτι. Έτσι από μια σηματοδοτική πρωτεΐνη σε άλλη σηματοδοτική πρωτεΐνη, ή άλλο σηματοδοτικό μόριο, το σήμα φτάνει μέχρι τον τελικό στόχο. Ο τελικός στόχος καθορίζει στην **απόκριση** του κυττάρου, δηλαδή τις αλλαγές στη δραστηριότητα του κυττάρου που απαιτούνται ως απάντηση στο αρχικό σήμα. Το κύτταρο μπορεί να δεχθεί σήματα είτε διαλυτά μέσα στο διάλυμα στο οποίο ζει είτε μέσα από επαφή με διαμεμβρανικές πρωτεΐνες άλλων κυττάρων.

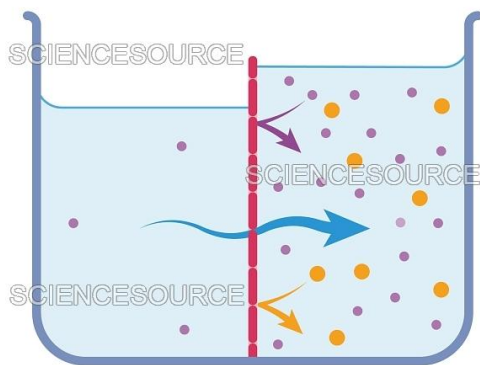


Εικόνα 4.5 Η κυτταρική μεμβράνη ως διεπαφή του κυττάρου με άλλα κύτταρα. Ουσίες που εκκρίνονται από άλλα κύτταρα μπορούν να δεσμευτούν στην εξωκυττάρια πλευρά υποδοχέων και να ξεκινήσουν ένα σηματοδοτικό μονοπάτι στο κύτταρο που δέχεται αυτό το σήμα. Επίσης διαμεμβρανικές πρωτεΐνες μπορούν να έρθουν σε επαφή με άλλες διαμεμβρανικές πρωτεΐνες και η επαφή αυτή να αποτελέσει σήμα για το ένα ή και για τα δύο κύτταρα. Στην εικόνα παρουσιάζονται δύο παραδείγματα σημάτων στα οποία πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης Παρατηρείστε στο πάνω μέρος της εικόνας ότι το εκκρινόμενο σήμα είναι μια τριμερής πρωτεΐνη (PDB: 7DOV) που οδηγείται στη μεμβράνη μέσα σε ένα εκκριτικό κυστίδιο, 7K7A. Η εκκρινόμενη πρωτεΐνη προσδένεται στον υποδοχέα (PDBQ: 3ALQ, 2ZIC), ο οποίος είναι επίσης τριμερής με την κάθε υπομονάδα του να προσδένει μία από τις τρεις υπομονάδες της πρωτεΐνης-σήματος. Σε ένα άλλο παράδειγμα στο κάτω μέρος της εικόνας, πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης (PDBQ: 7A7D) έρχονται σε επαφή με αντίστοιχες πρωτεΐνες ενός άλλου κυττάρου με αποτέλεσμα την από κοινού αναγνώριση κυττάρων.

4.4 Μετακίνηση του νερού διαμέσου των μεμβρανών

Η μετακίνηση του νερού μέσω των κυτταρικών μεμβρανών είναι μια κρίσιμη διαδικασία για τη διατήρηση της ομοιόστασης και της σωστής λειτουργίας των κυττάρων. Αυτή η μετακίνηση πραγματοποιείται κυρίως μέσω της **ώσμωσης**, ενός φυσικού φαινομένου όπου το νερό διαπερνά μια ημιπερατή μεμβράνη από περιοχές χαμηλότερης συγκέντρωσης διαλυμένων ουσιών προς περιοχές υψηλότερης συγκέντρωσης, με στόχο την εξίσωση των συγκεντρώσεων εκατέρωθεν της μεμβράνης. Όπως περιγράψαμε παραπάνω, τα μόρια που είναι πολικά ή φορτισμένα βρίσκονται μέσα σε έναν υδάτινο κλωβό με μόρια τα νερού με τα οποία και αλληλεπιδρούν. Σε κατάσταση ισορροπίας η μεμβράνη ενός κυττάρου διαπερνάται με τον ίδιο ρυθμό από το ελεύθερα κινούμενο νερό¹ προς τα έξω και προς τα μέσα. Όταν στο κύτταρο αυξηθούν τα μόρια τα οποία δεσμεύουν τα ελεύθερα μόρια νερού τότε το διάλυμα αυτό έχει έλλειμα ελεύθερων μορίων νερού με αποτέλεσμα να αυξηθεί περιστασιακά η εισαγωγή μορίων νερού μέχρι να βρεθεί το κύτταρο στη νέα ισορροπία με το περιβάλλον του.

Τα κύτταρα είναι εξελιγμένα να βρίσκονται σε **ωσμωτική ισορροπία** με το περιβάλλον στο οποίο ζουν. Ωστόσο είναι πιθανόν να βρεθούν σε συνθήκες **ωσμωτικού στρες** όταν οι συνθήκες αυτές αλλάξουν. Αν το κύτταρο βρεθεί σε διάλυμα χαμηλής συγκέντρωσης διαλυμένων ουσιών, το νερό εισέρχεται στο κύτταρο μέσω της μεμβράνης λόγω ώσμωσης, οδηγώντας σε διόγκωση και πιθανή λύση του κυττάρου. Αυτό συμβαίνει επειδή το νερό μετακινείται από την περιοχή χαμηλότερης συγκέντρωσης διαλυμένων ουσιών (διάλυμα) προς την περιοχή υψηλότερης συγκέντρωσης (εσωτερικό κυττάρου) για εξισορρόπηση των συγκεντρώσεων. Ένα τέτοιο διάλυμα, χαμηλότερης συγκέντρωσης διαλυμένων ουσιών, ονομάζεται **υπότονο διάλυμα**. Σε αντίθετη περίπτωση όταν το διάλυμα μέσα στο οποίο βρεθεί το κύτταρο είναι υψηλότερης συγκέντρωσης διαλυμένων ουσιών τότε μιλάμε για **υπέρτονο διάλυμα**.



Εικόνα 4.6 Το φαινόμενο της ώσμωσης. Το νερό (μπλε βέλος) μετακινείται μέσω μιας ημιπερατής μεμβράνης από την περιοχή χαμηλής συγκέντρωσης διαλυμένων ουσιών που δεν μπορούν να περάσουν από τη μεμβράνη (μοβ και κίτρινο βέλος) προς την περιοχή υψηλότερης συγκέντρωσης, με στόχο την εξισορρόπηση των συγκεντρώσεων εκατέρωθεν της μεμβράνης

¹ Νερό που δεν είναι σε αλληλεπίδραση με άλλο μόριο

Ο φυσιολογικός ορός

Ο **φυσιολογικός ορός** είναι ένα ισοτονικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (NaCl) σε συγκέντρωση 0,9% w/v, που αντιστοιχεί στη συγκέντρωση των διαλυμένων ουσιών στο πλάσμα του αίματος. Αυτή η ισοτονικότητα διασφαλίζει ότι η ωσμωτική πίεση του διαλύματος είναι ίση με εκείνη των σωματικών υγρών, αποτρέποντας τη μετακίνηση νερού προς ή από τα κύτταρα κατά τη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών.

Η διατήρηση της ωσμωτικής ισορροπίας είναι κρίσιμη για την αποφυγή κυτταρικής διόγκωσης (οίδημα) ή συρρίκνωσης. Όταν χορηγούνται υποτονικά διαλύματα (με χαμηλότερη συγκέντρωση διαλυμένων ουσιών από το πλάσμα), το νερό μπορεί να εισέλθει στα κύτταρα, προκαλώντας διόγκωση και πιθανή ρήξη. Αντίθετα, η χορήγηση υπερτονικών διαλυμάτων (με υψηλότερη συγκέντρωση διαλυμένων ουσιών) μπορεί να οδηγήσει σε έξοδο νερού από τα κύτταρα, προκαλώντας συρρίκνωση και δυσλειτουργία.

Η ισοτονικότητα του φυσιολογικού ορού τον καθιστά κατάλληλο **μέσο για τη χορήγηση φαρμάκων**, καθώς δεν διαταράσσει την ωσμωτική ισορροπία των κυττάρων. Επιπλέον ο φυσιολογικός ορός είναι κατάλληλος για τον καθαρισμό των πλεγμών και των ευαίσθητων βλεννογόνων που επηρεάζονται σημαντικά από τις διαφορές στην ωσμωτική πίεση.

Η σύσταση του φυσιολογικού ορού μπορεί να μεταβάλεται ανάλογα με τη χρήση για την οποία προορίζεται, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα, ωστόσο η **ωσμωτικότητα**² όλων αυτών των διαλυμάτων είναι η ίδια ώστε να επιτυγχάνεται η ισορροπία στην ωσμωτική πίεση.

Συστατικά	Διάλυμα Ringer για αμφίβια	Διάλυμα Ringer για θηλαστικά	Διάλυμα Tyrode	Διάλυμα Krebs Henseleit	Διάλυμα Hartman	Διάλυμα De-Jalon
NaCl	6,5 g	9,2 g	8,0 g	6,90 g	9,15 g	9,00 g
KCl	1,4 g	0,42 g	0,2 g	0,35 g	0,42 g	0,42 g
MgCl ₂	0,3 g	----	0,1 g	0,11 g	----	----
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,1 g	----	0,05 g	0,14 g	----	----
γλυκόζη	2,0 g	----	1,0 g	2,0 g	1,00 g	0,50 g
NaHCO ₃	0,2 g	0,2 g	0,1 g	2,10 g	0,15 g	0,50 g
Γαλακτικό νατριο	-----	-----	-----	-----	3,10 g	-----
CaCl ₂	0,12 g	0,24 g	0,2 g	0,28 g	0,24 g	0,06 g

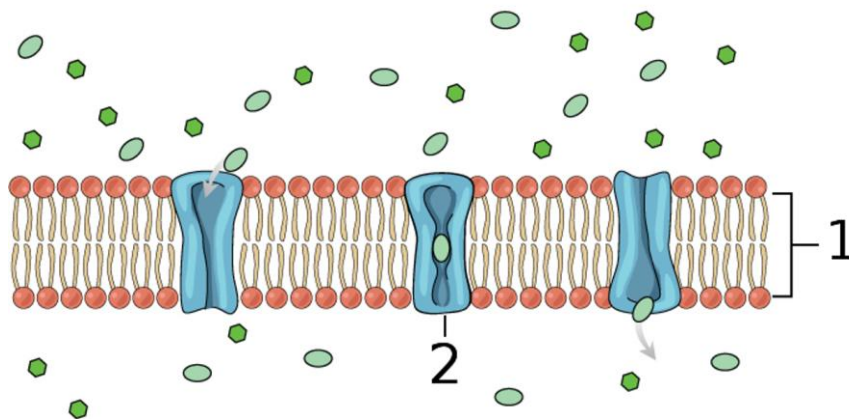
Πίνακας 4.1 Διαλύματα φυσιολογικού ορού αλάτων που διαφοροποιείται η σύστασή τους ανάλογα με τη χρήση τους. Τα γραμμάρια τα οποία καταγράφονται στον πίνακα είναι διαλυμένα σε 100 ml νερού.

² Η ωσμωτικότητα (ή ωσμωμοριακότητα) αναφέρεται στη συγκέντρωση των οσμωτικά ενεργών σωματιδίων ανά μονάδα βάρους διαλύματος, συνήθως εκφρασμένη σε osmoles ανά χιλιόγραμμα (Osm/kg). Αποτελεί βασική παράμετρο για την αξιολόγηση της ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών στον οργανισμό.

4.5 Διευκολυνόμενη διάχυση

Η παθητική μεταφορά των μικρών μορίων είναι δυνατή διαμέσου χωρίς τη μεσολάβηση άλλων βιομορίων της μεμβράνης. Ωστόσο πολικά μόρια και ιόντα, που δεν μπορούν να διαπεράσουν εύκολα τη λιπιδική διπλοστιβάδα, μεταφέρονται μέσω εξειδικευμένων πρωτεϊνών-μεταφορέων ή διαύλων. Αυτές οι πρωτεΐνες επιτρέπουν τη μετακίνηση μορίων σύμφωνα με τη βαθμίδωση συγκέντρωσής τους χωρίς κατανάλωση ενέργειας. Η μη κατανάλωση χημικής ενέργειας από το κύτταρο είναι αυτή που εντάσσει τη διευκολυνόμενη διάχυση στην έννοια της παθητικής μεταφοράς. Οι πρωτεΐνες που διευκολύνουν την μεταφορά μορίων ή ιόντων χωρίζονται σε δύο ομάδες, τους **φορείς** (ή **μεταφορείς**) και τους διαύλους (ή **κανάλια**). Και στις δύο περιπτώσεις η μεταφορά είναι εξειδικευμένη προς το είδος του μορίου ή του ιόντος, επιτρέποντας τη μεταφορά μόνο αυτών.

Οι πρωτεΐνες φορείς είναι διαμβρανικές πρωτεΐνες που διαθέτουν μία θέσης πρόσδεσης της προς μεταφορά ουσίας η οποία είναι δυνατό να προσεγγιστεί και από τις δύο πλευρές της μεμβράνης. Η πρωτεΐνες φορείς πάλλονται θερμοδυναμικά μεταξύ δύο καταστάσεων εναλλάσσοντας τη δομή τους ανάμεσα σε δύο καταστάσεις. Η μία κατάσταση επιτρέπει την είσοδο της ουσίας στο κύτταρο ενώ η άλλη την έξοδο. Η αλλαγή στην κατάσταση είναι μια αυθόρμητη δομική αλλαγή χωρίς την δαπάνη ενέργειας από το κύτταρο. Παραδείγματα μεταφορέων είναι οι μεταφορείς της γλυκόζης, της φρουκτόζης και των αμινοξέων, που αποτελούν βασικό μηχανισμό της θρέψης του οργανισμού.



Εικόνα 4.7 Απεικόνιση της διευκολυνόμενης διάχυσης μέσω πρωτεϊνών φορέων. Οι πρωτεΐνες-φορείς επιτρέπουν τη μεταφορά συγκεκριμένων μορίων μέσω της μεμβράνης χωρίς κατανάλωση ενέργειας, ακολουθώντας τη βαθμίδωση συγκέντρωσης. Η διαδικασία ολοκληρώνεται με την έξοδο του μορίου στο εσωτερικό του κυττάρου. Ο φορέας πάλεται μεταξύ δύο διαφορετικών δομών που επιτρέπουν την πρόσβαση και από τις δύο πλευρές της μεμβράνης.

Με σχόλια [IK6]: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:0306_Facilitated_Diffusion_Carrier_Protein_labeled.jpg

Οι μεταφορείς της γλυκόζης

Τα περισσότερα κύτταρα του ανθρώπου δεν είναι σε θέση να παράγουν γλυκόζη και, ως εκ τούτου, είναι υποχρεωμένα να βασίζονται μόνο στην πρόσληψη της γλυκόζης από τον εξωκυττάριο χώρο. Η πρόσληψη αυτή γίνεται με τη βοήθεια μεταφορέων στη μεμβράνη των κυττάρων. Οι μεταφορείς γλυκόζης GLUT είναι μια οικογένεια πρωτεϊνών φορέων που διευκολύνουν τη μεταφορά της γλυκόζης με διευκολυνόμενη διάχυση. Αυτοί οι μεταφορείς παίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στα κύτταρα και, κατ' επέκταση, στον οργανισμό.

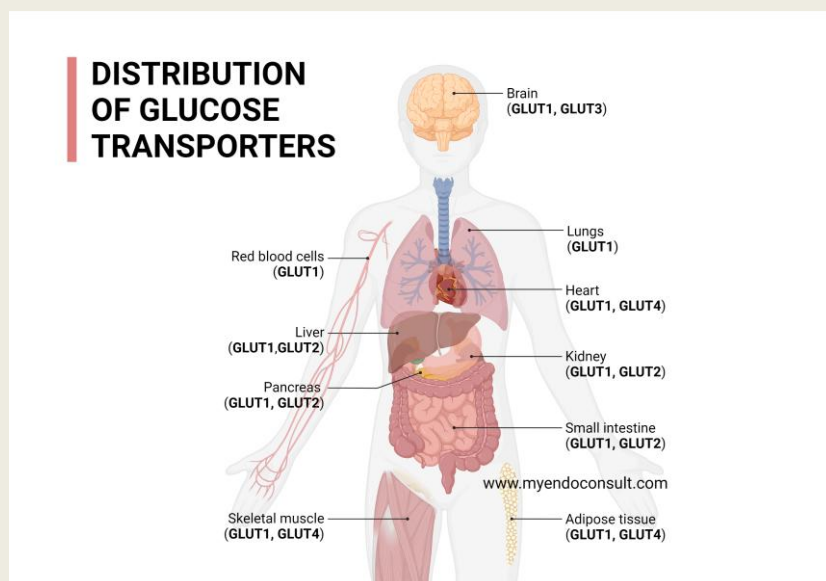
Κύριοι τύποι μεταφορέων γλυκόζης είναι οι:

GLUT1: Εκφράζεται ευρέως σε πολλούς ιστούς, με υψηλή παρουσία στα ερυθροκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Είναι υπεύθυνος για τη βασική πρόσληψη γλυκόζης που απαιτείται για την κυτταρική αναπνοή.

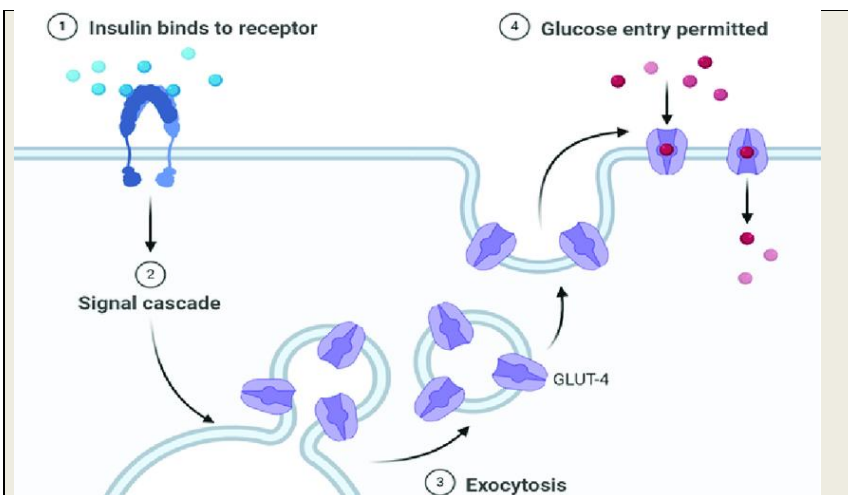
GLUT2: Βρίσκεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα, στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων και στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Λόγω της χαμηλής συγγένειάς του για τη γλυκόζη, λειτουργεί ως αισθητήρας γλυκόζης, επιτρέποντας τη διπλής κατεύθυνσης μεταφορά της ανάλογα με τις συγκεντρώσεις.

GLUT3: Εκφράζεται κυρίως στους νευρώνες και στον πλακούντα. Αλληλεπιδρά ισχυρά με τη γλυκόζη, διασφαλίζοντας την επαρκή πρόσληψη ακόμη και σε χαμηλές συγκεντρώσεις.

GLUT4: Παρουσιάζεται στον λιπώδη ιστό και στους γραμμωτούς μύες (σκελετικούς και καρδιακούς). Ο μεταφορέας, υπό την επίδραση της ινσουλίνης, της ορμόνης που ελέγχει την πρόσληψη της γλυκόζης κατά τη θρέψη, μετακινείται στην κυτταρική μεμβράνη για να αυξήσει την πρόσληψη γλυκόζης. Ο GLUT4 είναι ο μοναδικός ινσουλινο-εξαρτώμενος μεταφορέας γλυκόζης.



Εικόνα 4.8 Κατανομή των μεταφορέων γλυκόζης (GLUT) σε διάφορους ιστούς του σώματος. Οι διαφορετικοί τύποι GLUT εκφράζονται σε συγκεκριμένα όργανα στα οποία και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της πρόσληψης και μεταφοράς της γλυκόζης.



Εικόνα 4.9 Η μετακίνηση του GLUT4 στη μεμβράνη μετά από σήμα της ινσουλίνης. Η GLUT 4 εντοπίζεται σε κυστίδια μέσα στο κυτταρόπλασμα. Όταν η ινσουλίνη δεσμεύεται στον υποδοχέα ινσουλίνης στην κυτταρική μεμβράνη δίνει σήμα για τη μετακίνηση των κυστιδίων μεταφοράς του GLUT4 στη μεμβράνη. Στην κυτταρική μεμβράνη τα κυστίδια με τη βοήθεια σύντηξης ελευθερώνουν στην επιφάνεια τους μεταφορείς.

Στην ίδια οικογένεια πρωτεϊνών ανήκει και ο μεταφορέας GLUT5 που όμως σε αντίθεση με τους υπόλοιπους μεταφορείς που προγράφηκαν, αντί της γλυκόζης, εξειδικεύεται στην επιλεκτική μεταφορά της φρουκτόζης. Ο GLUT5 βρίσκεται κυρίως στα εντεροκύτταρα του λεπτού εντέρου.

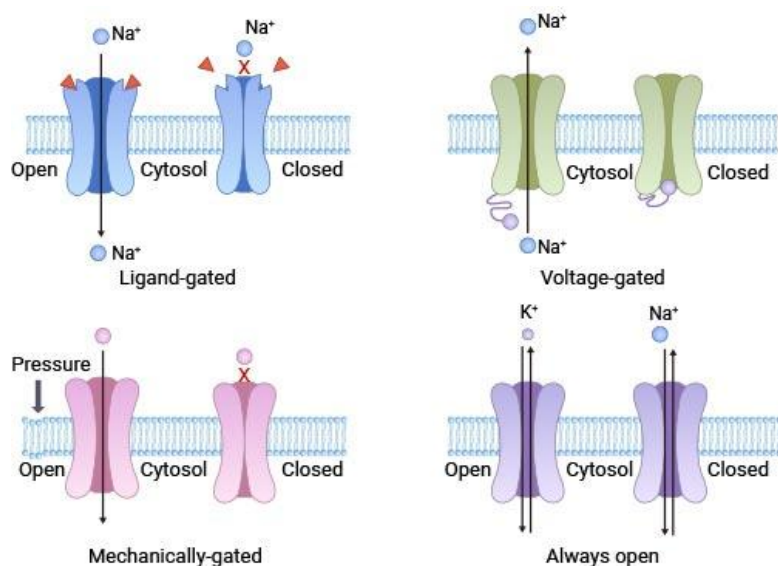
Οι διάυλοι, ή κανάλια ιόντων είναι μεμβρανικές πρωτεΐνες που σχηματίζουν πόρους και επιτρέπουν στα ιόντα να περάσουν μέσα από τον πόρο του καναλιού. Βρίσκονται στη μεμβράνη των κυττάρων αλλά και ενδοκυτταρικών οργανιδίων. Συχνά περιγράφονται ως στενές υδρόφιλες σήραγγες που επιτρέπουν τη διέλευση μόνο ιόντων συγκεκριμένου μεγέθους ή/και φορτίου. Ωστόσο, ορισμένα κανάλια μπορεί να είναι διαπερατά στη διέλευση περισσότερων του ενός τύπων ιόντων, που συνήθως μοιράζονται ένα κοινό φορτίο θετικό ή αρνητικό. Οι διάυλοι νατρίου (Na^+) και καλίου (K^+) είναι σημαντικοί στην διατήρηση και αλλαγή του μεμβρανικού δυναμικού στα νευρικά και μυϊκά κύτταρα ενώ οι διάυλοι ασβεστίου (Ca^{2+}) είναι σημαντικοί στη μετάδοση σημάτων μέσα στο κύτταρο αλλά και για την επίτευξη της σύσπασης στα μυϊκά κύτταρα. Ο διάυλος ιόντων χλωρίου (Cl^-) είναι σημαντικός για τη ρύθμιση της ισορροπίας νερού και ηλεκτρολυτών στους πνεύμονες, το έντερο και το πάγκρεας.

Σε πολλούς διάυλους ιόντων, η διέλευση μέσω του πόρου ελέγχεται από μια «πύλη», η οποία μπορεί να ανοίξει ή να κλείσει ως απόκριση σε μοριακά ή ηλεκτρικά σήματα και την εφαρμογή μηχανικής δύναμης. Ανάλογα με τον τρόπο ελέγχου του ανοίγματος οι διάυλοι ιόντων εντάσσονται κυρίως στις παρακάτω τρεις κατηγορίες:

Προσδετο-ελεγχόμενοι δίαυλοι: Ανοίγουν όταν συγκεκριμένα μόρια, όπως οι νευροδιαβιβαστές, δεσμεύονται σε θέσεις υποδοχής πάνω στο δίαυλο. Αυτοί οι δίαυλοι είναι σημαντικοί για τη μετάδοση των σημάτων μεταξύ των νευρώνων. Όταν ένας προσδέτης, όπως ένας **νευροδιαβιβαστής**, απελευθερώνεται από ένα προσυναπτικό νευρώνα, δηλαδή το νευρώνα από τον οποίο ξεκινάει το νευρικό ερέθισμα, δεσμεύεται σε έναν ειδικό δίαυλο ιόντων στην επιφάνεια του μετασυναπτικού κυττάρου. Η δέσμευση του προσδέτη προκαλεί αλλαγή στη δομή του διαύλου, οδηγώντας στο άνοιγμα του πόρου του και διέλευση των αντίστοιχων ιόντων. Η ροή των ιόντων μεταβάλλει τη διαφορά δυναμικού στη μεμβράνη οδηγώντας στη μετάδοση του νευρικού σήματος.

Τασο-ελεγχόμενοι δίαυλοι: Ανοίγουν ή κλείνουν σε απόκριση σε αλλαγές στο ηλεκτρικό δυναμικό της μεμβράνης, δηλαδή στη διαφορά δυναμικού που προκύπτει από την κατανομή των ιόντων εντός και εκτός του κυττάρου. Κατά την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, οι τασο-ελεγχόμενοι δίαυλοι ανοίγουν, επιτρέποντας τη ροή συγκεκριμένων ιόντων. Αυτή η ροή ιόντων μεταβάλλει το μεμβρανικό δυναμικό, οδηγώντας σε δυναμικά ενέργειας που μεταδίδονται κατά μήκος των νευρικών ινών ή προκαλούν σύσπαση των μυϊκών ινών.

Μηχανο-ευαίσθητοι δίαυλοι: Αντιδρούν σε μηχανικές δυνάμεις ή τάσεις που ασκούνται στην κυτταρική μεμβράνη. Όταν εφαρμόζεται μηχανική δύναμη στην κυτταρική μεμβράνη, προκαλείται αλλαγή στη δομή του διαύλου, οδηγώντας στο άνοιγμα ή το κλείσιμό του. Οι μηχανο-ευαίσθητοι δίαυλοι στα αισθητικά νευρικά κύτταρα επιτρέπουν την ανίχνευση μηχανικών ερεθισμάτων, μετατρέποντάς τα σε ηλεκτρικά σήματα που ερμηνεύονται από τον εγκέφαλο ως αφή ή πίεση. Στα κροσσωτά κύτταρα του έσω ωτός, οι μηχανο-ευαίσθητοι δίαυλοι αντιδρούν στις δονήσεις που προκαλούνται από τα ηχητικά κύματα, συμβάλλοντας στη μετατροπή τους σε νευρικά σήματα.

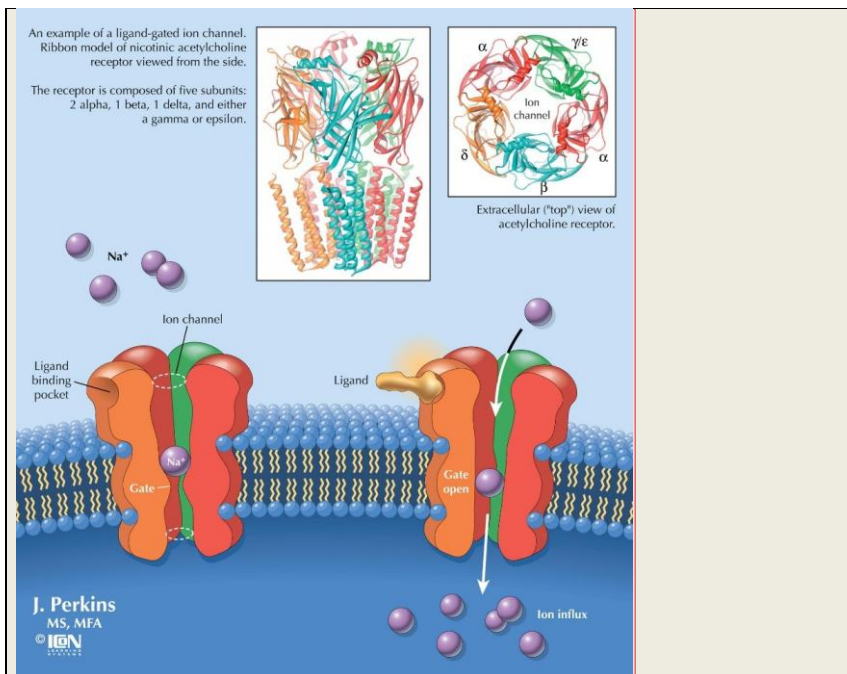


Εικόνα 4.9 Τύποι διαύλων ιόντων στις μεμβράνες των κυττάρων ανάλογα με τον τρόπο ελέγχου της λειτουργίας τους. Οι δίαυλοι μπορούν να ενεργοποιούνται με διαφορετικούς μηχανισμούς, και κατατάσσονται ανάλογα με τον τρόπο ελέγχου σε: Προσδετο-ελεγχόμενους (πάνω αριστερά), όπου η δέσμευση ενός μορίου-προσδέτη προκαλεί το άνοιγμα του διαύλου· Τασο-ελεγχόμενους (πάνω δεξιά), που ανοίγουν σε απόκριση μεταβολών του ηλεκτρικού δυναμικού της μεμβράνης· Μηχανο-ευαίσθητους (κάτω αριστερά), οι οποίοι ανοίγουν ως απόκριση σε μηχανικές δυνάμεις, όπως πίεση· και συνεχώς ανοιχτοί (κάτω δεξιά), που παραμένουν ανοικτοί, επιτρέποντας τη συνεχή μετακίνηση ιόντων.

Οι νικοτινικοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης

Η **ακετυλοχολίνη** είναι μια νευροχημική ουσία που έχει μια μεγάλη ποικιλία λειτουργιών στον εγκέφαλο και σε άλλα συστήματα οργάνων του σώματος. Συγκεκριμένα, είναι ένας νευροδιαβιβαστής που δρα ως χημικό μήνυμα που απελευθερώνεται από τους νευρώνες και τους επιτρέπει να επικοινωνούν μεταξύ τους και με άλλα εξειδικευμένα κύτταρα, όπως μυϊκά κύτταρα και κύτταρα που βρίσκονται στους αδένες. Οι ιστοί του σώματος που ελέγχονται από την ακετυλοχολίνη αυτόν αναφέρονται ως **χολινεργικοί**.

Οι νικοτινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης είναι δίαυλοι ιόντων που ελέγχονται από προσδέτη. Αποτελούνται από πέντε πολυπεπτιδικές αλυσίδες που περιλαμβάνουν πάντα δύο ή περισσότερες α υπομονάδες και μπορεί να έχουν β, γ, δ ή ε υπομονάδες. Ο μυϊκός τύπος (N1) αποτελείται από 2α, β, γ και μία δ ή ε υπομονάδα ενώ ο νευρωνικός τύπος (N2) αποτελείται από 2α και 3β υπομονάδες. Κατά τη σύνδεση 2 μορίων ακετυλοχολίνης στον νικοτινικό υποδοχέα ακετυλοχολίνης, η πενταμερής δομή θα αλλάξει την εσωτερική της διαμόρφωση, δημιουργώντας έναν διαμεμβρανικό πόρο για τη διέλευση ιόντων νατρίου, καλίου και ασβεστίου. Η διέλευση αυτών των ιόντων θα προκαλέσει στη συνέχεια την εκπόλωση του κυττάρου, ανάλογα με την ισχύ του αρχικού ερεθίσματος.



Με σχόλια [IK7]: <https://www.rit.edu/artdesign/spotlights/nicotinic-acetylcholine-receptor>

Εικόνα 4.10 Απεικόνιση του νικοτινικού υποδοχέα ακετυλοχολίνης. Η δέσμευση της ακετυλοχολίνης στον υποδοχέα προκαλεί διαμορφωτική αλλαγή, ανοίγοντας τον δίαυλο και επιτρέποντας την είσοδο ιόντων νατρίου (Na⁺) στο κύτταρο. Αυτή η διαδικασία είναι κρίσιμη για τη μετάδοση σημάτων στο νευρικό σύστημα και τη σύσπαση των μυών. Στις ένθετες εικόνες φαίνεται σε μοριακό επίπεδο η πλευρική και κατοπτική (από πάνω) άποψη του υποδοχέα.

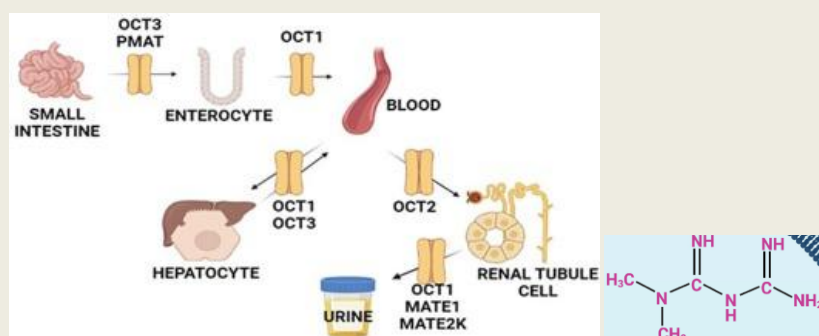
Η δυσλειτουργία των διαύλων ή καναλιών ιόντων, λόγω του ρόλου τους σε πλήθος φυσιολογικών διεργασιών των νευρικών και των μυϊκών κυττάρων οδηγεί σε μια ομάδα διαταραχών που ονομάζονται **καναλοπάθειες**. Αυτές οι διαταραχές μπορεί να οφείλονται σε γενετικές μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη δομή ή τη λειτουργία των διαύλων ιόντων ή σε επίκτητους παράγοντες, όπως αυτοάνοσες αντιδράσεις, τοξίνες ή φάρμακα. Οι καναλοπάθειες μπορούν να επηρεάσουν διάφορα συστήματα του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του νευρικού, του μυϊκού και του καρδιαγγειακού συστήματος.

Οι μεταφορείς οργανικών ιόντων

Οι **μεταφορείς οργανικών κατιόντων** (OCTs) και οι **μεταφορείς οργανικών ανιόντων** (OATs) είναι εξειδικευμένες διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που διευκολύνουν τη μεταφορά οργανικών ιόντων διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών. Αυτοί οι μεταφορείς διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη **φαρμακοκινητική** των φαρμάκων δηλαδή τη χωρική και χρονική διαθεσιμότητά τους σε διάφορα μέρη του ανθρώπινου σώματος, επηρεάζοντας την απορρόφηση, κατανομή και απέκκρισή τους. Η λειτουργία αυτών των μεταφορέων είναι ιδιαίτερα σημαντική στα κύτταρα του ήπατος (ηπατοκύτταρα), όπου διευκολύνουν

την είσοδο φαρμάκων στα ηπατοκύτταρα ώστε αυτά να μεταβολιστούν από τα ηπατικά ένζυμα, κυρίως του συστήματος του κυτοχρώματος. Μετά τον μεταβολισμό, τα τροποποιημένα φάρμακα απεκκρίνονται στη χολή. Στους νεφρούς μεταφορείς οργανικών ιόντων παίζουν ρόλο στην πρόσληψη φαρμάκων από το αίμα προς τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων. Στη συνέχεια, τα φάρμακα απεκκρίνονται στα ούρα μέσω αντλιών απέκκρισης.

Η δράση των μεταφορέων οργανικών ιόντων επηρεάζει άμεσα τη **βιοδιαθεσιμότητα** των φαρμάκων, δηλαδή το ποσοστό του φαρμάκου που εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία και είναι διαθέσιμο για δράση. Αυξημένη πρόσληψη των φαρμάκων από το ήπαρ και τα νεφρά οδηγεί σε μειωμένη κυκλοφορία στο αίμα και ταχύτερη αποβολή του φαρμάκου. Η αναστολή αυτών των μεταφορέων οδηγεί σε καθυστερημένη αποβολή και αυξημένα επίπεδα φαρμάκου στο αίμα, με πιθανή αύξηση του κινδύνου τοξικότητας ενός φαρμάκου.



Εικόνα 4.12 Μεταφορείς που μεταφέρουν τη μετφορμίνη μέσω των κυτταρικών μεμβρανών. Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντι-υπεργλυκαιμικές ιδιότητες, το οποίο μειώνει τη βασική και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Καθώς η μετφορμίνη έχει πλήθος ομάδων στις οποίες μετέχει το άζωτο, είναι θετικά φορτισμένη στα βιολογικά υγρά και στη μεταφορά της συμμετέχουν τρεις διαφορετικοί μεταφορείς οργανικών κατιόντων (OCT). Παράλληλα συμμετέχουν και άλλοι μεταφορείς όπως οι πρωτεΐνες εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) και ο μεταφορέας μονοαμινών κυτταρικής μεμβράνης (PMAT).

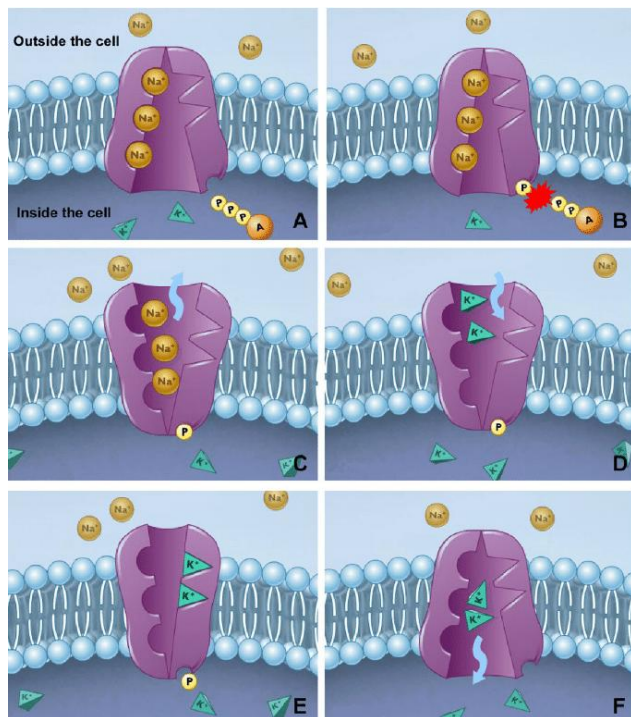
4.6 Ενεργητική μεταφορά

Παρότι ο τρόπος με τον οποίο λειτουργεί η παθητική μεταφορά είναι απλός και ενεργειακά ανέξοδος λειτουργεί μόνο στις περιπτώσεις που το μόριο που μεταφέρεται κινείται προς την κατεύθυνση της μικρότερης συγκέντρωσης. Ωστόσο, σε ένα περιβάλλον στο οποίο οι συγκεντρώσεις των περισσότερων μορίων, όπως είναι τα μονομερή των βιομορίων, είναι κατά πολύ μικρότερη από το εσωτερικό του κυττάρου. Συνεπώς, σε ένα μεγάλο πλήθος μορίων απαραίτητων για την κυτταρική λειτουργία και ανάπτυξη είναι απαραίτητη η μεταφορά ανάποδα από την βαθμίδωση της συγκέντρωσης. Εκεί αναλαμβάνει ένας άλλος

τύπος μεταφοράς που ονομάζεται **ενεργητική μεταφορά**, καθώς απαιτεί την κατανάλωση ενέργειας από τη διάσπαση του ATP σε ADP.

Η ενεργητική μεταφορά χωρίζεται σε δύο βασικές κατηγορίες ανάλογα με το που εδράζεται η κατανάλωση του ATP. Την **πρωτογενή ενεργητική μεταφορά** που χρησιμοποιεί άμεσα την ενέργεια από την υδρόλυση του ATP για τη μεταφορά μορίων και τη **δευτερογενή ενεργητική μεταφορά** που εκμεταλλεύεται την ενέργεια που αποθηκεύεται σε βαθμίδες συγκέντρωσης ιόντων, οι οποίες έχουν δημιουργηθεί από την πρωτογενή ενεργητική μεταφορά.

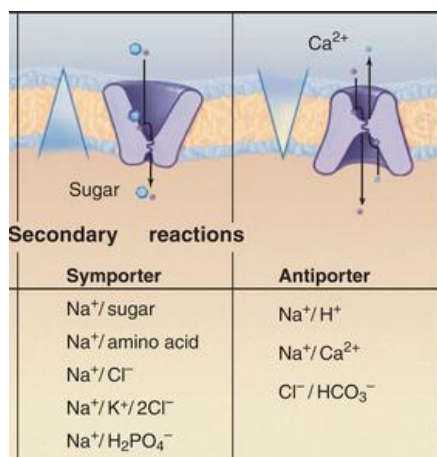
Το πιο γνωστό παράδειγμα πρωτογενούς ενεργητικής μεταφοράς είναι η αντλία νατρίου-καλίου (ATPάση Na^+/K^+), η οποία μεταφέρει ιόντα νατρίου (Na^+) έξω από το κύτταρο και ιόντα καλίου (K^+) μέσα στο κύτταρο, διατηρώντας έτσι τις κατάλληλες ενδοκυτταρικές και εξωκυτταρικές συγκεντρώσεις αυτών των ιόντων. Η αντλία έχει υψηλότερη συγγένεια για τα ιόντα Na^+ από τα ιόντα K^+ και δεσμεύει 3 ιόντα Na^+ από το εσωτερικό του κυττάρου δεσμεύοντας παράλληλα και ένα ATP. Κατά την υδρόλυση του ATP από την αντλία παραμένει το τρίτο φωσφορικό του πάνω στην αντλία φωσφορυλιώνοντας ένα εξαιρετικά διατηρημένο εξελικτικά ασπαρτικό με επακόλουθη απελευθέρωση ADP. Αυτή η διαδικασία οδηγεί σε αλλαγή διαμόρφωσης της αντλίας η οποία και ανοίγει την πρόσβαση των ιόντων Na^+ στην εξωκυτταρική πλευρά. Η φωσφορυλιωμένη μορφή της αντλίας έχει χαμηλή συγγένεια για τα ιόντα Na^+ , τα οποία και απελευθερώνονται στο υψηλότερης συγκέντρωσης σε νάτριο εξωκυτταρικό υγρό. Η φωσφορυλιωμένη μορφή της αντλίας έχει αντίθετα, υψηλή συγγένεια για τα ιόντα K^+ και τα οποία δεσμεύει από το εξωκυτταρικό υγρό. Η δέσμευση 2 εξωκυτταρικών ιόντων K^+ επάγει την αποφωσφορυλίωση της αντλίας, επαναφέροντάς την στην προηγούμενη δομική της διευθέτηση, απελευθερώνοντας έτσι τα ιόντα K^+ στο κύτταρο. Από εδώ ξεκινάει πάλι ο κύκλος δέσμευσης ιόντων Na^+ και ATP.



Εικόνα 4.13 Ο μηχανισμός λειτουργίας της αντλίας καλίου νατρίου. Η αντλία νατρίου-καλίου μεταφέρει τα ιόντα νατρίου και καλίου ενάντια στη βαθμίδωση συγκέντρωσής τους. Με τη δαπάνη ενός ATP, μεταφέρει δύο ιόντα καλίου μέσα στο κύτταρο όπου τα επίπεδα καλίου είναι υψηλά και αντλεί τρία ιόντα νατρίου έξω από το κύτταρο στο εξωκυττάριο υγρό, στο οποίο η συγκέντρωση του νατρίου είναι μεγαλύτερη.

Η δευτερογενής ενεργητική μεταφορά είναι ένας άλλος τρόπος ενεργητικής μεταφοράς κατά την οποία χρησιμοποιείται ενέργεια αποθηκευμένη από τη λειτουργία της πρωτογενούς μεταφοράς. Με τη δευτερογενή ενεργητική μεταφορά μεταφέρονται μόρια ή ιόντα διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης ενάντια στη βαθμίδωση συγκέντρωσής τους, χρησιμοποιώντας την ενέργεια που αποθηκεύεται σε διαφορές συγκέντρωσης άλλων ιόντων, οι οποίες έχουν δημιουργηθεί μέσω πρωτογενούς ενεργητικής μεταφοράς. Ο μηχανισμός λειτουργίας της δευτερογενούς ενεργητικής μεταφοράς χρησιμοποιεί την κλήση συγκέντρωσης ενός ιόντος για να συμπαρασείρει ένα άλλο μόριο ή ιόν κατά την φορά της κίνησης των ιόντων ή ανάποδα από τη φορά της κίνησης των ιόντων. Όταν ένα μόριο ή ιόν που μεταφέρεται κινείται παράλληλα με το ιόν που δίνει τη δυναμική ενέργεια τότε μιλάμε για **συμμεταφορά** και ο μεταφορέας που μεσολαβεί ονομάζεται **συμμεταφορέας**. Όταν η κίνηση του ιόντος που φέρει τη δυναμική ενέργεια είναι ανάποδη προς την κίνηση του μορίου ή ιόντος που μεταφέρεται τότε η μεταφορά ονομάζεται **αντιμεταφορά** και ο μεταφορέας που μεσολαβεί ονομάζεται **αντιμεταφορέας** (Εικόνα 4.14). Παρόλο που φαινομενικά η μεταφορά γίνεται

χωρίς δαπάνη ενέργειας από το κύτταρο, και ακολουθώντας τη βαθμίδωση συγκέντρωσης του ιόντος που φέρει τη δυναμική ενέργεια, η δαπάνη κρύβεται στη μεταφορά αυτού του ιόντος προς την αντίθεση κατεύθυνση σε δεύτερο χρόνο με πρωτογενή ενεργητική μεταφορά. Συνεπώς για την κάθε μεταφορά ενός ιόντος και του συμμεταφερόμενου μορίου ή ιόντος χρειάζεται η δαπάνη ATP που όμως καταναλώνεται από άλλη πρωτεΐνη μεταφοράς και όχι από το συμμεταφορέα ή τον αντιμεταφορέα.



Εικόνα 4.14 Αντιμεταφορείς και συμμεταφορείς στη δευτερογενή ενεργητική μεταφορά.

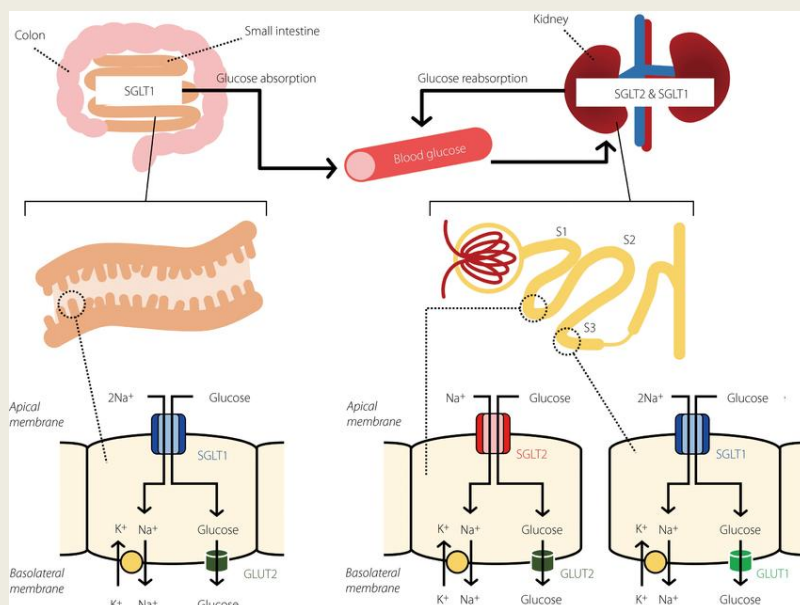
Οι συμμεταφορείς και οι αντιμεταφορείς συνδέουν τη μεταφορά ενός ιόντος (για παράδειγμα του Na⁺) προς τη βαθμίδωση συγκέντρωσής του με τη μεταφορά μιας διαλυμένης ουσίας (γλυκόζη ή Ca²⁺ σε αυτά τα παραδείγματα) ενάντια στη βαθμίδωση συγκέντρωσής τους. Τα τρίγωνα αντιπροσωπεύουν τη βαθμίδωση γλυκόζης (αριστερά) και Ca²⁺ (δεξιά) μεταξύ εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου υγρού. Από κάτω αναφέρονται άλλα παραδείγματα συμμεταφορέων και αντιμεταφορέων.

Η γλυκόζη μέσα από το έντερο και τους νεφρούς

Η γλυκόζη απορροφάται από το έντερο κατά τη θρέψη και διοχετεύεται στην κυκλοφορία του αίματος απ' όπου και φτάνει σε όλους τους ιστούς του σώματος. Ένα όργανο που είναι σημαντικό για τη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης είναι οι νεφροί οι οποίοι καθορίζουν την απέκκριση γλυκόζης στα ούρα.

Η απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο και η επαναρρόφησή της από τα ούρα γίνεται μέσω των μεταφορέων SGLT1 και SGLT2. Στο λεπτό έντερο, η γλυκόζη απορροφάται από τα εντεροκύτταρα μέσω του συμμεταφορέα SGLT1, ο οποίος μεταφέρει 2 ιόντα Na⁺ μαζί με 1 μόριο γλυκόζης από τον εντερικό αυλό μέσα στο κύτταρο. Η αυξημένη συγκέντρωση Na⁺ στον αυλό δημιουργεί τη βαθμίδωση, που επιτρέπει τη δευτερογενή ενεργητική μεταφορά της γλυκόζης, δηλαδή τη μετακίνησή της γύρωθεν ενάντια στη βαθμίδωση συγκέντρωσης. Η γλυκόζη στη συνέχεια εξέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος μέσω του GLUT2 (παθητική μεταφορά – διευκολυνόμενη διάχυση). Η αντλία καλίου νατρίου στη

βασική πλευρά του κυττάρου αντλεί Na^+ έξω από το κύτταρο προς το αίμα, διατηρώντας χαμηλά επίπεδα νατρίου, που επιτρέπουν τη συνεχή λειτουργία του SGLT1. Η γλυκόζη στο αίμα φιλτράρεται από τα εσπειραμένα σωληνάκια των νεφρών και επαναρροφάται μέσω δύο τύπων συμμεταφορέων, των SGLT1 και SGLT2. Ο SGLT2 λειτουργεί στο πρώτο τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και επαναρροφά περίπου 90% της γλυκόζης που φιλτράρεται στα πρωτογενή ούρα. Μεταφέρει 1 ιόν Na^+ για κάθε 1 μόριο γλυκόζης, κάνοντας τη μεταφορά λιγότερο ενεργειακά απαιτητική. Η γλυκόζη στη συνέχεια εξέρχεται μέσω του GLUT2 προς την κυκλοφορία του αίματος. Ο SGLT1 λειτουργεί στο απομακρυσμένο τμήμα (S2 και S3) του εγγύς σωληναρίου και επαναρροφά το υπόλοιπο 10% της γλυκόζης που απομένει στα ούρα. Ο SGLT1 δεσμεύει 2 Na^+ για κάθε 1 μόριο γλυκόζης, επιτρέποντας πιο αποτελεσματική απορρόφηση γλυκόζης όταν η συγκέντρωσή της στα ούρα είναι χαμηλή. Η γλυκόζη εξέρχεται τώρα προς το αίμα μέσω του GLUT1.



Εικόνα 4.15 Οι συμμεταφορείς της γλυκόζης και ο ρόλος τους στην ισοσπομία της γλυκόζης στο αίμα. Η εικόνα απεικονίζει τον μηχανισμό πρόσληψης και επαναρρόφησης της γλυκόζης μέσω συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης (SGLT1 & SGLT2) στο έντερο και στους νεφρούς, καθώς και τη μεταφορά της στο αίμα μέσω των μεταφορέων GLUT1 & GLUT2. Η αντλία Na^+/K^+ διατηρεί τη συγκέντρωση νατρίου χαμηλή εντός του κυττάρου, επιτρέποντας τη δευτερογενή ενεργητική μεταφορά. Η κορυφαία μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων είναι σε επαφή με τον εντερικό χηλό και τα ούρα ενώ η βασοπλευρική μεμβράνη ψμε το αίμα.

Οι αναστολείς του συνμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (αναστολείς SGLT2) αποτελούν μία νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων που ενδείκνυνται προς το παρόν μόνο για τη θεραπεία του ζαχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι αναστολείς του SGLT2 αναστέλλουν τη δράση του συμμεταφορέα SGLT2 στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια των νεφρών,

εμποδίζοντας την επαναρρόφηση της γλυκόζης από τα πρωτογενή ούρα στο αίμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αποβολή της γλυκόζης μέσω των ούρων (γλυκοζουρία), μειώνοντας τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα.