

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Φυσιολογία ρύθμισης του κυτταρικού όγκου

Η ικανότητα ελέγχου του κυτταρικού όγκου έχει ζωτική σημασία για τη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης και την επιτέλεση σημαντικών λειτουργιών, περιλαμβανομένων του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διεπιθηλιακής μεταφοράς ιόντων, της κυτταρικής μετανάστευσης και της απόπτωσης, μεταξύ άλλων. Σημαντικό ρόλο στη διαδικασία ρύθμισης διαδραματίζουν αρκετές διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που συνιστούν διαύλους, μεταφορείς και αντλίες ιόντων. Τη ρύθμιση του κυτταρικού όγκου συνδράμει η υδραυλική αγωγιμότητα της κυτταροπλάσματικής μεμβράνης, που εν πολλοίς καθορίζεται από τη διαθεσιμότητα ακουαπορινών σε αυτή. Σε συνθήκες ανισο-ωσμωτικότητας μεταξύ εξωκυττάρων και ενδοκυττάρων διαμερισμάτων το κύτταρο επιστρατεύει μηχανισμούς ρυθμιστικής αύξησης του κυτταρικού όγκου σε συνθήκες υπερτονικού εξωκυττάρου περιβάλλοντος, καθώς και ρυθμιστική μείωση του κυτταρικού όγκου στην αντίθετη περίπτωση. Η εύρυθμη λειτουργία των εν λόγω μηχανισμών συνιστά ομοιοστατικό μηχανισμό κεφαλαιώδους σημασίας για τη φυσιολογία όλων των κυττάρων και αναλύεται διεξοδικά στην παρούσα ανασκόπηση. Για την ευόδωση των παραπάνω μηχανισμών απαραίτητη είναι η συνδρομή μεταγραφικών παραγόντων οι οποίοι καθορίζουν την έκφραση ωσμωπροστατευτικών γονιδίων. Τέλος, ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στα κύρια και στα εμβόλιμα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, τα οποία με δεδομένη τη βαθμίδωση ωσμωμοριακότητας που περιγράφεται στον νεφρικό μυελό, η οποία μπορεί να φθάνει έως και 1.200 mOsm/kg, αποτελούν τα κύτταρα του οργανισμού που διαθέτουν τους αρτιότερους μηχανισμούς ρύθμισης του κυτταρικού όγκου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ικανότητα του κυττάρου να ρυθμίζει τον όγκο του, ως απάντηση σε εξωκυττάρια ωσμωτικές διαταραχές, αποτελεί μια από τις σημαντικότερες λειτουργίες του. Σε συνθήκες ωσμωτικού stress, η διαταραχή της ισορροπίας των ιόντων και των ωσμωλυτών επιφέρει αλλαγές στη διακίνηση μορίων νερού κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης.¹ Στη διαδικασία αυτή το κύτταρο αναπτύσσει μηχανισμούς που μεσολαβούν κατά κύριο λόγο μέσω διαμεμβρανικών ιοντικών διαύλων.²

Πιο συγκεκριμένα, με την έκθεση του κυττάρου σε υποτονικό περιβάλλον δημιουργείται αρχικά διόγκωσή του, που ενεργοποιεί την αύξηση της διαπερατότητας διαύλων K^+ και Cl^- , η οποία συνοδεύεται από αυξημένη υδραυλική διαπερατότητα. Παράλληλα, παρατηρείται ενεργοποίηση των αντιμεταφορέων K^+/H^+ και Cl^-/HCO_3^- , διαδικασία η οποία ονομάζεται ρυθμιστική μείωση του όγκου κυττάρου (regulatory volume decrease, RVD). Αντίθετα, με την έκθεση του κυττάρου σε υπερτονικό περιβάλλον δημιουργείται

αρχικά διόγκωσή του, η οποία ενεργοποιεί την αύξηση της διαπερατότητας του συμμεταφορέα $Na^+-K^+-Cl^-$ (NKCC), των αντιμεταφορέων Na^+/H^+ και Cl^-/HCO_3^- , καθώς και διαύλων $Na^+.$ ^{2,3} Η εν λόγω διαδικασία ονομάζεται ρυθμιστική αύξηση του κυτταρικού όγκου (regulatory volume increase, RVI).

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή του ρόλου που διαδραματίζει η ρύθμιση του κυτταρικού όγκου στη φυσιολογία του κυττάρου, η ανάδειξη των περιπτώσεων όπου ο κυτταρικός όγκος μεταβάλλεται, καθώς και οι μηχανισμοί που τον ρυθμίζουν.

2. Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ ΩΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ

Οι μεταβολές στον κυτταρικό όγκο συνιστούν απαραίτητη προϋπόθεση ώστε το κύτταρο να ρυθμίσει φυσιολογικές λειτουργίες του, μερικές από τις οποίες είναι η διεπιθηλιακή μεταφορά, η μετανάστευση, ο θάνατος και ο πολλαπλασιασμός του.⁴ Μάλιστα, οι αλλαγές αυτές διαδραματίζουν τον ρόλο του σήματος εκκίνησης ή τροποποίησης της συμπερι-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2026, 43(2):155–164
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2026, 43(2):155–164

Κ. Γεωργακόπουλος,
Α. Γιώτα,
Γ. Πασχάλης,
Ι. Σταυροπούλου,
Ε. Παπάζογλου,
Σ. Ζαρογιάννης

Εργαστήριο Φυσιολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Βιόπολις,
Λάρισα

Physiology of cell volume regulation

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ακουαπορίνες
Ιοντικοί δίαυλοι
Ιοντικοί μεταφορείς
Ρύθμιση κυτταρικού όγκου
Ωσμωμοριακότητα

Υποβλήθηκε 9.12.2024

Εγκρίθηκε 26.2.2025

φοράς του κυττάρου για την επιτέλεση της απαιτούμενης απόκρισης στο κάθε ερέθισμα.

2.1. Διεπιθηλιακή μεταφορά

Τα επιθηλιακά κύτταρα διαμεσολαβούν τη διεπιθηλιακή μεταφορά ουσιών. Η διαδικασία αυτή απαιτεί την ταυτόχρονη διακίνηση ουσιών τόσο στη βασεοπλευρική όσο και στην κορυφαία επιφάνεια του επιθηλίου. Η διεπιθηλιακή μεταφορά αποτελεί μια δυναμική διαδικασία, διαταραχές της οποίας μπορεί να επιφέρουν απορρύθμιση στον όγκο του κυττάρου,⁵ και συνιστά αναπόσπαστο τμήμα των μηχανισμών της επιθηλιακής απορρόφησης, της εξωκρινούς έκκρισης, καθώς και της ισο-ωσμωτικής μεταφοράς.⁴ Στα επιθηλιακά κύτταρα παρατηρείται συζευγμένη μεταφορά ιόντων Na^+ με ιόντα, αμινοξέα ή γλυκόζη.⁴ Η λειτουργία της Na^+/K^+ -ATPάσης αποτελεί την κινητήρια δύναμη για την ευόδωση της συγκεκριμένης συζευγμένης μεταφοράς, ενώ ιδιαίτερα σημαντικός στη διατήρηση αυτής της διαδικασίας είναι ο ρόλος των διαύλων K^+ της βασεοπλευρικής επιφάνειας των κυττάρων.

Σε εκκριτικά επιθηλιακά κύτταρα, όπως αυτά που εντοπίζονται στο παχύ έντερο, η διέγερση των εξωκρινών αδένων που οδηγεί σε έκκριση πραγματοποιείται αρχικά με τη διάνοιξη διαύλων K^+ και Cl^- , και έπεται η ενεργοποίηση των μεταφορέων NKCC1 και NHE1 (Na^+/H^+ -antiporter, αντι-μεταφορέας Na^+/H^+). Προκύπτει λοιπόν ότι ο μηχανισμός έκκρισης ενεργοποιείται από τη μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των ιόντων Cl^- .

Σε αντίθεση με την επιθηλιακή απορρόφηση ή έκκριση, όπου τη γενικότερη εξωκυττάρια κινητήρια δύναμη συνιστά η ανακατανομή νερού, στην ισο-ωσμωτική μεταφορά η μετακίνηση υγρού γίνεται κάτω από συνθήκες ωσμωτικής ισορροπίας. Τα κύτταρα στην προκειμένη περίπτωση λειτουργούν ως ωσμωτικοί αισθητήρες της τονικότητας του περιβάλλοντός τους και ανάλογα είτε εμποδίζουν την έκκριση Na , κατά την υπερτονικά επαγόμενη μείωση του όγκου, είτε την αυξάνουν κατά την υποτονικά επαγόμενη αύξησή του.

2.2. Κυτταρική μετανάστευση

Μια από τις φυσιολογικές λειτουργίες του κυττάρου είναι η κυτταρική μετανάστευση, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε περιπτώσεις φλεγμονής, ιστικής επιδιόρθωσης, καθώς και σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις, όπως η διήθηση γειτονικών ιστών από μεταστατικά καρκινικά κύτταρα.⁵ Κατά τη διαδικασία της κυτταρικής μετανάστευσης παρατηρείται διαμερισματοποίηση του πρόσθιου τμήματος του κυττάρου σε σχέση με το υπόλοιπο

κυτταρόπλασμα, με τη δημιουργία ενδοκυτταρικού φραγμού από κυτταροσκελετό ακτομυοσίνης. Το αποτέλεσμα της διαμερισματοποίησης είναι η εγκατάσταση διαφορετικής ωσμωμοριακότητας στα δύο διαμερίσματα του κυττάρου. Το πρόσθιο, προπορευόμενο άκρο, στο οποίο συντελείται RVI, προωθείται μέσω πρόσφυσης στην εξωκυττάρια μήτρα και λόγω του οιδήματος προωθείται προς τα εμπρός, ενώ η αποδιάταξη και η επαναδιάταξη του κυτταροσκελετού ακτομυοσίνης επάγει τη διάδοση του φραγμού και την επανάληψη της διαδικασίας, με αποτέλεσμα τη δισδιάστατη προώθηση του κυττάρου. Οι μοριακοί τελεστές της διαδικασίας στο πρόσθιο άκρο είναι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες που άγουν Na^+ και Cl^- , όπως ο συμμεταφορέας NKCC και οι αντιμεταφορείς NHE1 (Na^+/H^+) και $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$.⁴ Αντίθετα, στο κεντρικό και στο οπίσθιο τμήμα λειτουργούν κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες που άγουν K^+ και Cl^- , όπως ο συμμεταφορέας K^+/Cl^- (KCC). Σε αμφότερα τα διαμερίσματα εντοπίζονται υδατοπορίνες.⁵ Η ύπαρξή τους αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτέλεση της κυτταρικής μετανάστευσης προκειμένου να εξασφαλίζεται η υδραυλική αγωγιμότητα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι τοπικές αυξήσεις του ενδοκυττάριου Ca^{+2} διεγείρουν τη μετανάστευση και λειτουργούν ως τα σήματα που ορίζουν τη φορά της μετανάστευσης.

2.3. Κυτταρικός θάνατος

Ο κυτταρικός θάνατος πραγματοποιείται είτε μέσω νέκρωσης είτε μέσω απόπτωσης. Ο νεκρωτικός κυτταρικός θάνατος μπορεί να λάβει χώρα σε συνθήκες υποτονικού περιβάλλοντος, οδηγώντας σε διόγκωση του κυττάρου, ραγδαία αύξηση του μεταβολισμού και της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης και εξάντληση των ενεργειακών αποθεμάτων ATP. Το αποτέλεσμα είναι ο μη οργανωμένος κυτταρικός θάνατος με λύση του κυττάρου. Η διαδικασία αυτή αποτελεί μια ισο-ωσμωτική συρρίκνωση και χαρακτηρίζεται σε πρώτο στάδιο από τη μείωση των ενδοκυττάριων ιόντων K^+ , Cl^- και παράλληλη αναστολή της Na^+/K^+ -ATPάσης. Το γεγονός αυτό επιφέρει αναστολή της RVI, που οδηγεί σε ενεργοποίηση του αποπτωτικού μηχανισμού μέσω ενεργοποίησης αποπτωτικών ενζύμων, όπως κασπασών και αποπτωτικών νουκλεασών. Επομένως, σε περίπτωση αποτυχημένης ρυθμιστικής αύξησης του κυτταρικού όγκου ενεργοποιείται ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, γνωστός και ως αποπτωτική μείωση του κυτταρικού όγκου (apoptotic volume decrease, AVD).⁴

2.4. Κυτταρικός πολλαπλασιασμός

Η ρύθμιση του κυτταρικού όγκου διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στην ομαλή διεξαγωγή και ολοκλήρωση

του κυτταρικού κύκλου.⁴ Ανεξάρτητα από το μέγεθος του κυττάρου, στο τέλος της φάσης G1 της μεσόφασης τα κύτταρα οφείλουν να έχουν συγκεκριμένο όγκο ώστε να εισέλθουν στη φάση S.⁵ Κατά τη φάση S παρατηρείται αύξηση του μέσου όγκου του κυττάρου. Γι' αυτόν τον λόγο είναι απαραίτητη η ρυθμιζόμενη αυξομείωση του κυτταρικού όγκου στη φάση G1. Με την έναρξη της μίτωσης ο όγκος του κυττάρου αρχίζει να μειώνεται αισθητά, μια διαδικασία που διαρκεί έως και την ολοκλήρωση του κυτταρικού κύκλου. Ειδικότερα στα λεμφοκύτταρα, κατά τον πολλαπλασιασμό τους παρατηρείται ρυθμιζόμενη μείωση του όγκου. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω διαύλων ιόντων, όπως των ογκορρυθμιστικών διαύλων ανιόντων (volume regulated anion channels, VRACs).

3. ΜΑΚΡΟΜΟΡΙΑΚΟΣ ΣΥΝΩΣΤΙΣΜΟΣ

Ως μακρομοριακός συνωστισμός (macromolecular crowding) ορίζεται το φαινόμενο της μεταβολής των ιδιοτήτων μορίων σε διάλυμα όταν η συγκέντρωση μακρομορίων, όπως οι πρωτεΐνες, αυξάνεται ενδοκυττάρια. Η δυνατότητα ρύθμισής του από το κύτταρο χρησιμεύει ως απάντηση σε συνθήκες stress, οξέος ή χρόνιου.

3.1. Συσχέτιση μακρομοριακού συνωστισμού με τον κυτταρικό όγκο

Ο ισοτονικός όγκος του κυττάρου καθορίζεται από τον συνδυασμό της διαπερατότητας διαμεμβρανικών πρωτεϊνών, της συγκέντρωσης πρωτεϊνών στο κυτταρόπλασμα και της λειτουργίας των αντλιών.^{6,7} Οι ενδοκυττάριας πρωτεΐνες αναπτύσσουν κολλοειδωσμοτική πίεση εντός των κυττάρων, γεγονός που λειτουργεί ως κινητήρια δύναμη για την είσοδο μορίων νερού εντός αυτών. Στην πλειονότητα των κυτταρικών τύπων, η εν λόγω διόγκωση και η επερχόμενη λύση τους αποτρέπεται μέσω της αντλίας Na^+/K^+ -ATPάσης.

Αλλαγές στην εξωκυττάρια συγκέντρωση και άρα στην ανακατανομή του H_2O επηρεάζουν άμεσα τη συγκέντρωση των πρωτεϊνών και των αμινοξέων. Τα δύο μεγέθη (μακρομοριακός συνωστισμός και κυτταρικός όγκος) έχουν μια σχέση αντιστρόφως ανάλογη. Πιο συγκεκριμένα, κατά την είσοδο νερού και τη διόγκωση του κυττάρου παρατηρείται μείωση του μακρομοριακού συνωστισμού, που επιφέρει μετατροπή της F-ακτίνης σε κυτταροσκελετό ακτομυοσίνης. Τα παραπάνω προκαλούν διάνοιξη των διαύλων K^+ και ενεργοποίηση του συμμεταφορέα K^+/Cl^- . Όλα αυτά συνεισφέρουν στην RVD. Παράλληλα, κατά την έξοδο νερού και τη συρρίκνωση του κυττάρου παρατηρείται αύξηση του μακρομοριακού συνωστισμού, ενισχύοντας έτσι τον πολυμερισμό της ακτίνης σε F-ακτίνη με ταυτόχρονη

διάνοιξη των διαύλων Na^+ , καθώς και ενεργοποίηση του αντιμεταφορέα Na^+/H^+ κι έτσι επιτυγχάνεται RVI.⁸

3.2. Επίδραση του μακρομοριακού συνωστισμού στον κυτταρικό θάνατο

Η αύξηση του μακρομοριακού συνωστισμού οδηγεί τόσο σε αύξηση της συγκέντρωσης πρωτεϊνών όσο και σε μείωση μονήρων αμινοξέων και αντίστροφα. Γι' αυτό, μεγάλη αύξησή του οδηγεί σε ενεργοποίηση του οργανωμένου-αποπτωτικού θανάτου, καθώς αμινοξέα, ζωτικά για την κυτταρική λειτουργία, μειώνονται όταν ενσωματώνονται στις πρωτεΐνες που νεοσυντίθενται.⁸

4. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΣΤΟΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΟΓΚΟ

4.1. Ο κυτταροσκελετός και η συσχέτισή του με τον κυτταρικό όγκο

Το μηχανικό μικροπεριβάλλον, όπου ζει το κύτταρο και αναπτύσσεται, επηρεάζει άμεσα γεγονότα, όπως ο κυτταρικός κύκλος και η κυτταρική διαφοροποίηση. Ο όγκος του κυττάρου εξαρτάται από την ισορροπία συστολής των ινιδίων ακτομυοσίνης του κυτταροσκελετού.⁹ Την ισορροπία αυτή επηρεάζουν τόσο η ωσμωτική διαβάθμιση όσο και η ακαμψία του υποστρώματος καθώς και ο βαθμός πίεσης που ασκείται στο κύτταρο. Το δίκτυο ακτομυοσίνης προσαρμόζεται δυναμικά στη διαφορά υδροστατικής πίεσης μεταξύ εσωτερικού και εξωτερικού.¹⁰ Κατά την αυξημένη συστολή των ινιδίων του κυτταροσκελετού ο κυτταρικός όγκος μειώνεται, ενώ το αντίστροφο συμβαίνει κατά τη μειωμένη συστολή.

4.2. Ρόλος της ακαμψίας του υποστρώματος

Ο όγκος ενός κυττάρου εξαρτάται από την ακαμψία του υποστρώματος στο οποίο αναπτύσσεται. Όσο αυτή αυξάνεται τόσο μειώνεται ο κυτταρικός όγκος. Ταυτόχρονα, διάφορες τιμές σκληρότητας επηρεάζουν και τη διάταξη του κυττάρου στον χώρο.⁹ Η επιρροή αυτή διαφέρει ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο. Πιο συγκεκριμένα, σε επιμήκη κύτταρα παρατηρείται μικρότερος όγκος σε σχέση με κύτταρα στρογγυλού μεγέθους για ίδιες τιμές πίεσης.¹⁰

4.3. Υδροστατική πίεση

Η υδροστατική πίεση υπάρχει σε όλους τους ιστούς. Ιδιαίτερα στα καρκινικά κύτταρα το μικροπεριβάλλον είναι περισσότερο άκαμπτο και πιεσμένο. Η παρουσία υδροστα-

τικής πίεσης εντονότερης της φυσιολογικής επηρεάζει τη διαπερατότητα διαύλων Na^+ και K^+ και επιφέρει βραδεία συρρίκνωση του κυττάρου. Η δράση της υδροστατικής πίεσης σε κύτταρα οδηγεί σε μείωση του κυτταρικού όγκου, για το χρονικό διάστημα που ασκείται. Αξιοσημείωτο είναι, ωστόσο, το γεγονός ότι όταν η πίεση αφαιρείται, το κύτταρο είναι ικανό να ανακτήσει τον όγκο του, μέσω ρυθμιστικής αύξησης.⁹

4.4. Ρόλος των στεγανοσυνδέσμων στην ικανότητα ανάκτησης του όγκου

Μονήρη επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία έχουν εξεταστεί σε *in vitro* περιβάλλον, έχουν την ικανότητα, κυρίως λόγω της ενεργότητας του συμμεταφορέα NKCC, να επανακτούν τον όγκο τους μέσω εισόδου ιόντων σε αυτό.¹¹ Από την άλλη, σε ένα ώριμο επιθήλιο, όταν δηλαδή υπάρχουν στεγανοσύνδεσμοι, ο εν λόγω συμμεταφορέας είναι ανενεργός, με αποτέλεσμα να αποτρέπεται η ρυθμιστική αύξηση του όγκου μετά από έκθεση του κυττάρου σε υπερωσμωτικό περιβάλλον. Έτσι, δεν αντισταθμίζεται η αρχική του συρρίκνωση. Παράλληλα, οι στεγανοσύνδεσμοι λειτουργούν και ως αισθητήρες του ωσμωτικού stress. Σε απουσία τους επιτυγχάνεται η ανάκτηση όγκου, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μέσω του συμμεταφορέα NKCC. Αντίθετα, επί παρουσίας τους η πίεση που ασκεί το ωσμωτικό stress μεταφέρεται στον σκελετό ακτομοσίνης. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αναστολή της ομοιόστασης και άρα αδυναμία ανάκτησης του όγκου. Τέλος, ένα ώριμο επιθήλιο έχει την ικανότητα να περιορίζει το ωσμωτικό stress. Όταν δεν υπάρχουν στεγανοσύνδεσμοι και είναι διαπερατό το επιθήλιο, δημιουργείται μηδενική ωσμωτική βαθμίδωση σε όλη την επιθηλιακή στιβάδα. Έτσι, προάγεται η ρυθμιστική αυξανόμενη ανάκτηση του όγκου καθώς κάθε κύτταρο λειτουργεί ως μονήρες. Ωστόσο, οι στεγανοσύνδεσμοι σε σφικτά επιθήλια που δεν συνεισφέρουν στη διαπερατότητα εγκαθιστούν ωσμωτική βαθμίδωση εκατέρωθεν.

5. ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΩΓΗ ΩΣΜΩΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

Η διατήρηση της ομοιοστασίας του κυτταρικού όγκου διασφαλίζεται με την ενεργοποίηση ευαίσθητων στην τονικότητα γονιδίων υπό τον έλεγχο ειδικών μεταγραφικών παραγόντων. Στη διαδικασία αυτή εμπλέκονται διάφορες χημικές ουσίες, λειτουργώντας διεγερτικά ή ανασταλτικά.

5.1. Ωσμωπροστατευτικά γονίδια

Η αρχική απόκριση στην κυτταρική συρρίκνωση που προκαλείται λόγω έκθεσης σε υπερτονικό περιβάλλον είναι

η ενεργοποίηση μεταφορέων ανόργανων ιόντων ακολουθούμενη από ωσμωτική εισροή νερού. Αυτό αποκαθιστά τον όγκο των κυττάρων αλλά, στη συνέχεια, αυξάνει την ενδοκυτταρική ιοντική ισχύ. Για την αντιμετώπιση δομικών και λειτουργικών διαταραχών των κυτταρικών μακρομορίων από τα υψηλά επίπεδα ανόργανων ιόντων επισυμβαίνει καθολική συσσώρευση συμβατών οργανικών ωσμολυτών.¹² Οι οργανικοί ωσμωλύτες αντικαθιστούν την περίσσεια των ανόργανων ιόντων και παράλληλα αποκαθιστούν στο φυσιολογικό τον κυτταρικό όγκο. Σε υποτονικό περιβάλλον παρατηρείται μαζική εκροή ωσμολυτών μέσω ποικίλων μηχανισμών σηματοδότησης κατευθυνόμενη από πρωτεΐνες μεταφοράς με ιδιότητες διαύλων.¹³

Υπεύθυνα για τη σύνθεση και τη συσσώρευση ωσμολυτών είναι τα ωσμωπροστατευτικά γονίδια. Οι κύριοι ωσμωλύτες που συσσωρεύονται είναι οι εξής: σορβιτόλη, γλυκίνη, μπεταΐνη, μυο-ινοσιτόλη και ταυρίνη.¹⁴ Οι πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην ενδοκυτταρική συσσώρευση ωσμολυτών περιλαμβάνουν τον εξαρτώμενο από νάτριο συμμεταφορέα μυο-ινοσιτόλης-1 (sodium-myoinositol cotransporter, SMIT1) που κωδικοποιείται από το γονίδιο *SLC5A3* (solute carrier cotransporter family 5 member 3), τον εξαρτώμενο από νάτριο και χλώριο μεταφορέα μπεταΐνης/GABA-1 και ταυρίνης (sodium- and chloride-dependent betaine transporter, BGT1) ο οποίος κωδικοποιείται από το γονίδιο *SLC6A12* (solute carrier cotransporter family 6 member 12), και την αναγωγάση της αλδόζης (aldose reductase, AR) που μετατρέπει τη γλυκόζη σε σορβιτόλη και κωδικοποιείται από το γονίδιο *AKR1B1*.

5.2. TonEBP/NFAT5

Ο μεταγραφικός παράγοντας TonEBP/NFAT5 (tonicity-responsive enhancer-binding protein/nuclear factor of activated T-cells 5), μέλος της οικογένειας μεταγραφικών παραγόντων NFAT/Rel, ασκεί τη δράση του μέσω σύνδεσης με περιοχές DNA γονιδίων-στόχων που ονομάζονται στοιχειά ωσμωτικής απόκρισης (osmotic response elements, OREs)¹⁵ ή ενισχυτές οι οποίοι ανταποκρίνονται στην τονικότητα.¹⁶ Αρχικά, αναγνωρίστηκε από τον ρόλο του στην προσαρμογή των κυττάρων σε αυξήσεις τονικότητας.¹⁷ Αυτός ο ρόλος είναι ξεκάθαρος στον νεφρικό έσω μυελό, όπου η τονικότητα είναι υψηλότερη απ' ό,τι στο υπόλοιπο σώμα και ενδέχεται να ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τη συγκέντρωση των ούρων. Στα νεφρικά μυελικά κύτταρα ο TonEBP ρυθμίζει τη μεταγραφή των γονιδίων που προστατεύουν από την υπερτονικότητα, περιλαμβανομένων γονιδίων όπως αυτά της *AR*, της *BGT1*, της *SMIT* και των μεταφορέων της ταυρίνης (taurine transporter, *TauT*).

Η μεταγραφική απόκριση των γονιδίων *SMIT1*, *BGT1* και

TauT περιορίζεται στον νεφρικό μυελό, σε αντίθεση με το γονίδιο *AR* που εκδηλώνει γενικευμένη ωσμοπροστατευτική λειτουργία και σε άλλους ιστούς. Αυτό παρατηρήθηκε κατά τη διενέργεια πειραματικών διαδικασιών στο πλαίσιο συσχέτισης του TonEBP με τη ρύθμιση της έκφρασης ωσμοπροστατευτικών γονιδίων.¹⁸ Πιο συγκεκριμένα, απομονώθηκαν ινοβλάστες από ποντικό άγριου τύπου και με έλλειψη του γονιδίου *NFAT5*, οι οποίοι υποβλήθηκαν περαιτέρω σε υπερτονικό μέσο και αξιολογήθηκαν ως προς τα μετάγραφα που ποσοτικοποιήθηκαν.

Ο TonEBP ενεργοποιεί επίσης άλλα γονίδια με ωσμοπροστατευτική λειτουργία, όπως το γονίδιο που κωδικοποιεί την cyclooxygenase-2 (COX-2),¹⁹ την πρωτεΐνη θερμικού shock 70 (heat shock protein 70, HSP70),²⁰ τον ουδέτερο μεταφορέα αμινοξέων SLC38A2 (solute carrier cotransporter family 38 member 2) ο οποίος προστατεύει ινοβλάστες, νεφρικά και επιθηλιακά κύτταρα από υπερωσμωτικότητα,²¹ και την υδατοπορίνη-2.²² Τα γονίδια αυτά δεν συμβάλλουν στη συσσώρευση ωσμολυτών και επομένως δεν χαρακτηρίζονται ως τυπικά ωσμοπροστατευτικά. Ο TonEBP εκφράζεται σχεδόν σε όλους τους ιστούς, περιλαμβανομένων πολλών που δεν εκτέθηκαν ποτέ σε υπερτονικότητα, επιτελώντας ενδεχομένως ρόλο πρωτεΐνης, εμπλεκόμενο σε βασικές για την κυτταρική επιβίωση λειτουργίες. Κύριο ερέθισμα ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα TonEBP συνιστά η υψηλή ενδοκυτταρική ιοντική ισχύς και δευτερευόντως η κυτταρική συρρίκνωση (όγκος κυττάρου).²³

5.3. Αλληλεπίδραση NF-κΒ (p65/RelA) – TonEBP

Παρ' ότι ο TonEBP είναι ο κύριος ρυθμιστής της γονδιακής έκφρασης, απαιτείται συγχρονισμένη επαγόμενη από υπερτονικότητα ενεργοποίηση συγκεκριμένων μεταγραφικών παραγόντων της οικογένειας Rel.²⁴ Πρόκειται για την αλληλεπίδραση NF-κΒ (p65/RelA) – TonEBP, η οποία ολοκληρώνει τη μεταγραφική απόκριση και συμβάλλει στην ωσμοπροστασία. Η οικογένεια Rel των μεταγραφικών παραγόντων TonEBP και NF-κΒ p65 διαδραματίζει κρίσιμους ρόλους στη μετάβαση από την ωσμοπροσαρμοστική ομοιόσταση στη φλεγμονή. Σε συνθήκες προοδευτικά αυξανόμενης τονικότητας, τα κύτταρα ενεργοποιούν μια πρωτεΐνη που ανιχνεύει το ωσμωτικό stress και ονομάζεται protein activating PKR (PACT). Αυτό εμποδίζει την αλληλεπίδραση μεταξύ NF-κΒ (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) και TonEBP, επιτρέποντας σε άλλο μέλος της οικογένειας του NF-κΒ, το c-Rel, να αλληλοεπιδράσει με τον TonEBP. Έτσι, απενεργοποιείται η ωσμοπροσαρμοστική διαδικασία και ενεργοποιείται η φλεγμονώδης απόκριση.²⁵ Υπάρχουν πολλές ασθένειες που συνοδεύονται από αλλαγές στην τονικότητα, περιλαμβανομένου του σακχαρώδους

διαβήτη, του καρκίνου, της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και του συνδρόμου ξηροφθαλμίας.

5.4. Επίδραση PGE2 στην έκφραση ωσμοπροστατευτικών γονιδίων

Τα κύτταρα του νεφρικού μυελού παράγουν μεγάλες ποσότητες προσταγλανδίνης E2 (prostaglandin E2, PGE2) μέσω των κυκλοοξυγενασών COX-1 και COX-2. Η PGE2 είναι γνωστό ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ισορροπία άλατος-νερού και στη διατήρηση της μυελικής αιματικής ροής. Η PGE2 ενισχύει τη μεταγραφική δραστηριότητα του TonEBP σε υπερτονικό περιβάλλον, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο τη γονιδιακή έκφραση και προσαρμογή των νεφρικών θηλωδών κυττάρων.²⁶ Δεδομένης της αύξησης της έκφρασης της PGE2 στην αντιδιούρηση και της συνδρομής της αναστολής της COX-2 κατά τη νεφρική βλάβη, η PGE2 μπορεί να προάγει την προσαρμογή των νεφρικών κυττάρων σε υπερτονικό περιβάλλον.

5.5. Επίδραση του μονοξειδίου του αζώτου στην έκφραση ωσμοπροστατευτικών γονιδίων

Χαρακτηριστικό γνώρισμα του νεφρικού μυελού αποτελεί η υψηλή ικανότητα παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO), τόσο υπό κανονικές, φυσιολογικές συνθήκες όσο και κατά τη διάρκεια παθοφυσιολογικών καταστάσεων.²⁷ Το NO έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει τους παράγοντες μεταγραφής μέσω του μηχανισμού της S-νιτροζυλίωσης. Η μεταγραφική δραστηριότητα των NF-κΒ και TonEBP καταστέλλεται από την S-νιτροζυλίωση, η οποία και τροποποιεί χημικά την αλληλεπίδραση TonEs-TonEBP. Κατ' αυτόν τον τρόπο, το NO λειτουργεί ως αναστολέας της έκφρασης των ωσμοπροστατευτικών γονιδίων.²⁸

6. ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΟΙ ΜΕ ΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ

6.1. Είδη μεταφορέων ιόντων

Κάθε ευκαρυωτικό κύτταρο, ακόμη και υπό φυσιολογικές συνθήκες, ρυθμίζει διαρκώς τον κυτταρικό του όγκο. Αυτό επιτυγχάνεται με τη συμβολή διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που μεταφέρουν ιόντα. Δομικά αποτελούνται κατά μέσο όρο από 10 διαμεμβρανικές περιοχές, μήκους περίπου 300 αμινοξέων η κάθε μια, και η διαφοροποίηση μεταξύ τους βασίζεται κυρίως στις αγκύλες τους.²⁹ Λειτουργικά, μπορούν να ταξινομηθούν σε διαύλους, αντλίες και μεταφορείς.

Οι διάυλοι ιόντων χαρακτηρίζονται από ταχεία, αλλά ταυτόχρονα εξαιρετικά επιλεκτική παθητική μεταφορά

ιόντων με βάση την ηλεκτροχημική διαβάθμιση της συγκέντρωσής τους εκατέρωθεν της μεμβράνης.^{30,31} Οι αντλίες μεταφέρουν συγκεκριμένο αριθμό ιόντων ενάντια στην ηλεκτροχημική διαβάθμιση της συγκέντρωσής τους, αξιοποιώντας μεταβολική ενέργεια προερχόμενη από την υδρόλυση του ATP. Ο συγκεκριμένος τύπος μεταφοράς καλείται πρωτογενής ενεργός μεταφορά. Οι μεταφορείς ιόντων λειτουργούν χωρίς να δαπανούν άμεσα μεταβολική ενέργεια. Διακρίνονται σε συµμεταφορείς, που µεσολαβούν τη μεταφορά δύο ή και περισσότερων τύπων ιόντων (ή μορίων, όπως η γλυκόζη και τα αμινοξέα) προς την ίδια κατεύθυνση, και σε αντιµεταφορείς, οι οποίοι ανταλλάσσουν έναν τύπο ιόντος από τη μια πλευρά της μεμβράνης προς έναν άλλο τύπο ιόντος από την αντίθετη πλευρά. Αυτός ο τύπος μεταφοράς ονομάζεται δευτερογενής ενεργός μεταφορά και περιλαμβάνει τη σύζευξη της μεταφοράς ενός ιόντος κατά τη διαβάθμιση της συγκέντρωσής του με τη μεταφορά ενός άλλου ενάντια στη διαβάθμιση της συγκέντρωσής του.

6.2. Υδατοπορίνες

Το νερό μπορεί να διαχυθεί σε μικρό βαθμό διά μέσου των μεμβρανών δίχως τη μεσολάβηση πρωτεϊνών. Ωστόσο, υπάρχει μια ειδική οικογένεια μικρών διαµεµβρανικών πρωτεϊνών, οι υδατοπορίνες, οι οποίες, ανάλογα με τις ανάγκες προσαρμογής του κυττάρου στις μεταβολές της τονικότητας, αυξάνουν τη διαπερατότητα των μεμβρανών στο νερό. Στο ανθρώπινο γονιδίωμα υπάρχουν 13 γονίδια που τις κωδικοποιούν. Οι υδατοπορίνες αποτελούνται από περίπου 300 αμινοξέα και λειτουργούν ως ομοτετραμερή, με κάθε μονομερές να δρα ως ανεξάρτητος διάυλος ύδατος και να αποτελείται από έξι διαµεµβρανικές περιοχές που συνδέονται μεταξύ τους με πέντε βρόγχους. Ορισμένες υδατοπορίνες, εκτός από τη διάχυση νερού, διευκολύνουν και την παθητική μεταφορά μικρών αφορτιστων μορίων, όπως η γλυκερόλη, και λόγω αυτού καλούνται ουρία, αμμωνία και υδατογλυκεροπορίνες.³² Επί πλέον, έχει δειχθεί ότι οι υδατογλυκεροπορίνες επιτρέπουν και τη διέλευση αφορτιστων μορίων, όπως η ουρία και η αμμωνία.³²

6.3. Ρυθμιστική αύξηση κυτταρικού όγκου

Τα κύτταρα όταν εκτίθενται σε υπέρτονες συνθήκες, όπως κατά την υπερνατρίαμια, την υπεργλυκαιμία και την αλκάλωση, προσαρμόζουν αντιρροπιστικά τον όγκο τους μέσω του μηχανισμού της ρυθμιστικής αύξησης του κυτταρικού όγκου για να αποφευχθεί η κυτταρική συρρίκνωση.³⁰ Η ρυθμιστική αύξηση κυτταρικού όγκου (RVI) περιλαμβάνει κυρίως την κυτταρική πρόσληψη Na^+ , K^+ , Cl^- μέσω ειδικών

ιοντικών διαύλων και πρωτεϊνικών φορέων ιόντων. Πιο συγκεκριμένα, στους πρωτεϊνικούς φορείς του RVI περιλαμβάνονται οι συµμεταφορείς $\text{Na}^+/\text{K}^+2\text{Cl}^-$ της οικογένειας των NKCCs. Οι πρωτεΐνες NKCC κωδικοποιούνται από δύο ανθρώπινα γονίδια, με το *NKCC1* να εκφράζεται ευρέως σε πολλούς κυτταρικούς τύπους, ενώ το *NKCC2* να εκφράζεται ειδικά σε κύτταρα του νεφρού. Η επαγόμενη από την κυτταρική συρρίκνωση ενεργοποίηση του *NKCC1* γίνεται με φωσφορυλίωση και οδηγεί στην ταυτόχρονη είσοδο στο εσωτερικό του κυττάρου Na^+ , K^+ και δύο ιόντων Cl^- .

Άλλοι τελεστές της ρυθμιστικής αύξησης του κυτταρικού όγκου είναι οι αντιµεταφορείς της οικογένειας των NHEs. Πρόκειται για αντιµεταφορείς Na^+-H^+ για τους οποίους το ανθρώπινο γονιδίωμα διαθέτει εννέα αλληλόμορφα, από τα οποία το NHE1 είναι το συχνότερο. Η κυτταρική συρρίκνωση ενεργοποιεί τους εν λόγω αντιµεταφορείς ιόντων και οδηγεί σε εκροή H^+ και εισροή Na^+ . Τα H^+ σε συνδυασμό με την παρουσία CO_2 έχουν ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση HCO_3^- , η οποία όμως αντισταθμίζεται από την ενεργοποίηση των αντιµεταφορέων $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (anion exchangers, AE) και κυρίως του AE2.^{31,32}

6.4. Ρυθμιστική μείωση κυτταρικού όγκου

Σε υπότονες συνθήκες, όπως κατά την υποξία/ισχαιμία, την υποθερμία, την υπονατρίαμια, την ενδοκυττάρια οξέωση και τη διαβητική κετοξέωση, τα κύτταρα προστατεύονται από την προκύπτουσα κυτταρική διόγκωση μέσω της ρυθμιστικής μείωσης του όγκου (RVD). Η RVD περιλαμβάνει κυρίως την εκροή από το κύτταρο Cl^- , K^+ και οργανικών ωσμωλυτών. Στους τελεστές της συγκεκριμένης εκροής περιλαμβάνονται οι συµμεταφορείς Cl^-/K^+ (KCCs), οι οποίοι κωδικοποιούνται από τέσσερα γονίδια. Άλλος μηχανισμός εξόδου Cl^- και K^+ είναι οι διαύλοι Cl^- , K^+ . Η διάνοιξη των διαύλων K^+ υπερπολώνει τη μεμβράνη και επάγει τη διάνοιξη διαύλων Cl^- και την επακόλουθη εκροή του. Σε κάποια είδη κυττάρων, η κυτταρική διόγκωση μπορεί να συνοδεύεται από αύξηση της συγκέντρωσης του Ca^{2+} . Σε αυτά τα κύτταρα η RVD ρυθμίζεται μέσω ασβεστιο-εξαρτώμενων διαύλων Cl^- , K^+ .³¹

6.5. Μακροπρόθεσμη ρύθμιση του κυτταρικού όγκου

Σε συνθήκες παρατεταμένης διαταραχής της εξωκυττάριας ωσμωτικότητας τα κύτταρα ρυθμίζουν μακροπρόθεσμα τον όγκο τους μέσω της μεταγραφής γονιδίων υπεύθυνων για τη διακίνηση οργανικών ωσμωλητών, στους οποίους περιλαμβάνονται αμινοξέα, όπως η ταυρίνη, πολυόλες, όπως η σορβιτόλη και η ινοσιτόλη, και μεθυλαμίνες. Τα κύτταρα λοιπόν επάγουν είτε την έκφραση περισσότερων

μεσολαβητών αυτών των ωσμωλυτών είτε την παραγωγή ενζύμων υπεύθυνων για τον μεταβολισμό των μεσολαβητών τους.³⁰

6.6. Ενεργοποίηση μεσολαβητών ρύθμισης κυτταρικού όγκου

Τα κύτταρα, παρά τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς που έχουν αναπτύξει για τη διατήρηση σταθερού κυτταρικού όγκου, δεν αντιλαμβάνονται ακαριαία αυτές τις μεταβολές. Οι μεταβολές στον όγκο αντανakλώνται κυρίως μέσω μηχανικών και χημικών μεταβολών της λιπιδικής διπλοστιβάδας, του μακρομοριακού συνωστισμού και της ενδοκυττάριας ιοντικής ισχύος, αλλά και των ιόντων που τη συνιστούν.

6.7. Ρόλοι των VRACs εκτός της ρύθμισης του κυτταρικού όγκου

Το αντικαρκινικό φάρμακο σισπλατίνη και η σταυροσπορίνη αποτελούν δύο χημικές ουσίες που επάγουν την απόπτωση και μπορούν να εισέρχονται με παθητική διάχυση στο εσωτερικό των κυττάρων και να προάγουν τον κυτταρικό θάνατο. Και τα δύο φάρμακα προκαλούν τη διάνοιξη των VRACs, οδηγώντας σε έξοδο Cl^- και ταυρίνης, που ακολουθείται από AVD, η οποία με τη σειρά της διεγείρει την απόπτωση. Η διάνοιξη των διαύλων VRACs ενισχύει περαιτέρω την πρόσληψη σισπλατίνης μέσω αυτών, αποτελώντας έναν μηχανισμό θετικής ανατροφοδότησης.

Επί πλέον, στην περίπτωση της απόφραξης των αιμοφόρων αγγείων του εγκεφάλου, η προκύπτουσα υποξία οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του ATP στο κύτταρο, εμποδίζοντας κατά συνέπεια τη διακίνηση ιόντων μέσω της αντλίας Na^+/K^+ -ATPάσης. Οι δίαυλοι VRACs των αστροκυττάρων ανοίγουν, με αποτέλεσμα τη διόγκωσή τους και την επακόλουθη απελευθέρωση γλουταμικού, το οποίο προσδένεται στους υποδοχείς των νευρικών κυττάρων, GluR. Η ενεργοποίηση αυτών προκαλεί εισροή Na^+ και εκροή Ca^{2+} , οδηγώντας σε περαιτέρω νευρολογική βλάβη, φαινόμενο που καλείται διεγερσιμοτοξικότητα.³²

7. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ ΣΤΟΝ ΝΕΦΡΙΚΟ ΜΥΕΛΟ – ΚΥΡΙΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

7.1. Σημασία ωσμωτικής διαβάθμισης για τη ρύθμιση του κυτταρικού όγκου των κυτταρικών συστατικών του νεφρικού μυελού

Το σωληναριακό τμήμα του νεφρώνα αποτελείται από την κάψα του Bowman στην οποία δημιουργείται το σπειραματικό διήθημα, από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια

όπου πραγματοποιείται μη ελεγχόμενη επαναρρόφηση και έκκριση ουσιών, από τις αγκύλες του Henle των φλοιικών και παραμυελωδών νεφρώνων, με τους δεύτερους να είναι υπεύθυνοι για τη δημιουργία της ωσμωτικής διαβάθμισης που παρατηρείται στον νεφρικό μυελό, και, τέλος, από τα άπω και αθροιστικά σωληνάρια όπου πραγματοποιείται η ορμονικά ελεγχόμενη επαναρρόφηση Na^+ και H_2O και απέκκριση K^+ και H^+ . Η δημιουργία της κάθετης ωσμωτικής διαβάθμισης στον νεφρικό μυελό συνιστά την ικανή και αναγκαία συνθήκη για τη διαδικασία της συμπύκνωσης των ούρων, η οποία παράλληλα δημιουργεί ένα περιβάλλον εξαιρετικά υψηλής υπερτονικότητας. Η συγκέντρωση των διαλυμένων ουσιών του μεσοκυτταρικού υγρού αυξάνεται βαθμιαία και κατακόρυφα με φορά από τον φλοιό προς τον μυελό, με μέγιστη τιμή ωσμωμοριακότητας τα 1.200 mOsm/L. Τα ανατομικά στοιχεία που ευοδώνουν αυτή τη διαδικασία είναι οι μακρές αγκύλες του Henle των παραμυελωδών νεφρώνων, οι οποίες δημιουργούν την κάθετη ωσμωτική διαβάθμιση, τα ευθέα αγγεία που τη συντηρούν και τα αθροιστικά σωληνάρια, τα οποία υπό τη δυναμική επίδραση της αντιδιουρητικής ορμόνης και της αλδοστερόνης συντελούν στην παραγωγή ούρων διαφορετικών συγκεντρώσεων.

7.2. Τα κύρια κύτταρα του άπω εσπειραμένου και αθροιστικού σωληναρίου ως κυτταρικά μοντέλα μελέτης της ρύθμισης του κυτταρικού όγκου

Η βαθμίδωση της ωσμωμοριακότητας στον μυελό των νεφρών καθιστά το μεσοκυττάριο υγρό υπέρτονο σε σχέση με το κυτταρόπλασμα των κύριων κυττάρων (που αποτελούν τα 2/3 του συνολικού αριθμού κυττάρων των νεφρικών επιθηλιακών σωληναρίων του άπω εσπειραμένου και αθροιστικού) αλλά και των εμβόλιμων κυττάρων τα οποία αποτελούν το υπόλοιπο 1/3 του συνολικού αριθμού επιθηλιακών κυττάρων στις προαναφερθείσες περιοχές. Αυτό σημαίνει ότι οι εν λόγω τύποι επιθηλιακών κυττάρων αντιμετωπίζουν τις μεγαλύτερες κλίσεις ωσμωμοριακότητας στο ανθρώπινο σώμα και ως εκ τούτου συνιστούν ιδανικά μοντέλα για τη μελέτη των μηχανισμών που μας απασχολούν.

7.3. Παράδειγμα απόκρισης εφαρμογής επαναλαμβανόμενου υποωσμωτικού stress στα κύρια κύτταρα

Δεδομένης της εγκατάστασης εξωκυττάρου περιβάλλοντος διαβαθμιζόμενης ωσμωμοριακότητας στο επίπεδο του αθροιστικού σωληναρίου, όπου ο κύριος κυτταρικός πληθυσμός είναι τα κύρια κύτταρα, έχει μελετηθεί η επίδρα-

ση επαναλαμβανόμενου υποωσμωτικού stress, με στόχο τη μελέτη της συμπεριφοράς του κυττάρου αναφορικά με την υδραυλική αγωγιμότητα της πλασματικής μεμβράνης και τη συνεπαγόμενη RVD.

Η επίδραση του πρώτου υποωσμωτικού stress (150 mOsm/kg) οδήγησε σε κυτταρική διόγκωση λόγω της αύξησης της υδραυλικής διαπερατότητας της μεμβράνης και πυροδότησε επιστράτευση του μηχανισμού RVD, η οποία ευοδώνεται σε χρόνο <1 sec. Η μετέπειτα επιστροφή σε συνθήκες ισοτονικού περιβάλλοντος (300 mOsm/kg) και η άμεση εκ νέου επίδραση όμοιου, δεύτερου, υποωσμωτικού stress οδήγησε σε RVD αντίδραση μικρότερης έντασης, αποδεικνύοντας ότι, υπό τις συγκεκριμένες συνθήκες, το κύριο κύτταρο συμπεριφέρεται ως ιδανικό ωσμόμετρο. Η μικρότερης έντασης RVD είναι συνέπεια της μικρότερης υδραυλικής διαπερατότητας και μπορεί να θεωρηθεί ως ένας προσαρμοστικός μηχανισμός στο εξωκυτταρικό υποωσμωτικό περιβάλλον.³³ Με τη χρήση μαθηματικών μοντέλων προσομοίωσης της παραπάνω διαδικασίας διαπιστώθηκε ότι οι συνθήκες που απαιτούνται για την πραγματοποίηση της RVD είναι η υψηλή διαπερατότητα του κυττάρου σε ιόντα K^+ (P_{K^+}) και Cl^- (P_{Cl^-}) με ταυτόχρονη υψηλή διαπερατότητα σε οργανικά ιόντα (P_x).³³ Αν οι P_{K^+} και P_{Cl^-} είναι αυξημένες, αλλά η P_x είναι μειωμένη, η RVD εξασθενεί, ενώ για μηδενική διαπερατότητα σε οργανικά ιόντα ($P_x=0$), όσο υψηλότερη είναι η ενδοκυτταρική συγκέντρωση χλωρίου τόσο πιο ισχυρή είναι η RVD αντίδραση.³³

Σε περαιτέρω ανάλυση της συμπεριφοράς των κύριων κυττάρων υπό επαναλαμβανόμενα υπο-ωσμωτικά stress αναδύεται ο σημαντικός ρόλος της υδατοπορίνης-2 (AQP-2). Πιο συγκεκριμένα, κατά το πρώτο υποωσμωτικό stress η κυτταρική διόγκωση και η συνεπαγόμενη RVD μεσολαβείται από αυξημένη διαθεσιμότητα μορίων AQP-2 στην κορυφαία επιφάνεια των κύριων κυττάρων, ενώ η επακόλουθη μείωση της έντασης της RVD αντίδρασης και λόγω της επαγόμενης μείωσης της υδραυλικής διαπερατότητας με την εφαρμογή του δεύτερου υποωσμωτικού stress μετά από 15–20 sec συνοδεύτηκε από μείωση της συγκέντρωσης της AQP-2 στην κορυφαία πλασματική μεμβράνη χωρίς αντίστοιχη των AQP-3 και AQP-4 που εντοπίζονται στη βασεοπλευρική μεμβράνη των κύριων κυττάρων.³⁴ Επομένως, τα αποτελέ-

σματα έδειξαν ότι στα κύρια κύτταρα ο μηχανισμός της RVD ρυθμίζεται κυρίως από την κορυφαία κυτταρική πλασματική μεμβράνη.³⁴ Αναφορικά με την επίδραση των ωσμωλυτών σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η μυοϊνοσιτόλη, ενώ η ουρία δεν συνδράμει στη διαδικασία.³⁵ Σημαντικό ρόλο στην είσοδο των ωσμωλυτών στο κύτταρο διαδραματίζουν οι ενδοκυτταρίες συγκεντρώσεις ασβεστίου.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ρύθμιση του κυτταρικού όγκου αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της κυτταρικής ομοιόστασης, διασφαλίζοντας την ορθή εκτέλεση θεμελιωδών φυσιολογικών διεργασιών, όπως ο πολλαπλασιασμός, η μεταφορά ιόντων, η μετανάστευση και η απόπτωση. Η δυναμική αλληλεπίδραση διαμεμβρανικών πρωτεϊνών, περιλαμβανομένων διαύλων, μεταφορέων και αντλιών ιόντων, σε συνδυασμό με τον ρόλο των ακουαπορινών στη ρύθμιση της υδραυλικής αγωγιμότητας, στηρίζει την ικανότητα του κυττάρου να προσαρμόζεται σε ωσμωτικές προκλήσεις. Μηχανισμοί όπως η RVI και η RVD αναδεικνύουν την εξαιρετική ικανότητα του κυττάρου να ανταποκρίνεται σε υπερτονικά και υποτονικά περιβάλλοντα, προστατεύοντας τη δομική και τη λειτουργική του ακεραιότητα.

Η οργάνωση των εν λόγω μηχανισμών εξαρτάται από τη μεταγραφική ρύθμιση ωσμοπροστατευτικών γονιδίων, εξασφαλίζοντας μια συντονισμένη κυτταρική απόκριση. Ανάμεσα στους διάφορους κυτταρικούς τύπους, τα κύρια κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων διακρίνονται για την εξαιρετική ικανότητα ρύθμισης του κυτταρικού όγκου τους υπό τις έντονες βαθμίδες ωσμωμοριακότητας του νεφρικού μυελού, υπογραμμίζοντας την πολυπλοκότητα και την προσαρμοστικότητα αυτών των συστημάτων.

Η παρούσα ανασκόπηση αναδεικνύει τη ζωτική σημασία της ρύθμισης του κυτταρικού όγκου τόσο στη φυσιολογία όσο και στην παθολογία, παρέχοντας πληροφορίες για τους μοριακούς παράγοντες και τους μηχανισμούς που υποστηρίζουν τη συγκεκριμένη διαδικασία. Μελλοντικές μελέτες θα διευκρινίσουν περαιτέρω πώς οι διαταραχές αυτών των συστημάτων συμβάλλουν στην εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων.

ABSTRACT

Physiology of cell volume regulation

K. GEORGAKOPOULOS, A. GIOTA, G. PASCHALIS, I. STAVROPOULOU, E. PAPAZOGLU, S. ZAROGIANNIS

Department of Physiology, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Biopolis, Larissa, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2026, 43(2):155–164

The ability to regulate cell volume is vital for maintaining cellular homeostasis and performing key functions, including cell proliferation, transepithelial ion transport, cell migration, and apoptosis, among others. Several transmembrane proteins, such as channels, transporters, and ion pumps, play a significant role in this regulatory process. Contributor to the cell volume regulation is the hydraulic conductivity of the plasma membrane, which is largely determined by the availability of aquaporins. Under conditions of osmotic imbalance between extracellular and intracellular compartments, the cell employs mechanisms of regulatory volume increase (RVI) in hypertonic extracellular environments and regulatory volume decrease (RVD) in hypotonic conditions. The proper function of these mechanisms constitutes a homeostatic process of critical importance for the physiology of all cells, and it is extensively analyzed in this review. To facilitate these mechanisms, the involvement of transcription factors is necessary, as they regulate the expression of osmoprotective genes. Finally, special attention is given to the principal and intercalated cells of the renal tubules, which, given the osmolarity gradient described in the renal medulla that can reach up to 1,200 mOsm/kg, are the cells of the body that possess the most robust mechanisms for cell volume regulation.

Key words: Aquaporins, Cell volume regulation, Ion channels, Ion transporters, Osmolarity

Βιβλιογραφία

- OKADA Y, MAENO E, SHIMIZU T, DEZAKI K, WANG J, MORISHIMA S. Receptor-mediated control of regulatory volume decrease (RVD) and apoptotic volume decrease (AVD). *J Physiol* 2001, 532:3–16
- COMO M, KOPPALA BR, HASAN MN, HAN VL, ARORA I, SUN D. Cell volume regulation in immune cell function, activation and survival. *Cell Physiol Biochem* 2021, 55(Suppl 1):71–88
- STRANGE K. Cellular volume homeostasis. *Adv Physiol Educ* 2004, 28:155–159
- HOFFMANN EK, LAMBERT IH, PEDERSEN SF. Physiology of cell volume regulation in vertebrates. *Physiol Rev* 2009, 89:193–277
- DELPIRE E, GAGNON KB. Water homeostasis and cell volume maintenance and regulation. *Curr Top Membr* 2018, 81:3–52
- COLCLASURE GC, PARKER JC. Cytosolic protein concentration is the primary volume signal in dog red cells. *J Gen Physiol* 1991, 98:881–892
- MINTON AP, COLCLASURE GC, PARKER JC. Model for the role of macromolecular crowding in regulation of cellular volume. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89:10504–10506
- MODEL MA, HOLLEMBEAK JE, KUROKAWA M. Macromolecular crowding: A hidden link between cell volume and everything else. *Cell Physiol Biochem* 2021, 55:25–40
- WANG M, YANG Y, HAN L, XU F, LI F. Cell mechanical microenvironment for cell volume regulation. *J Cell Physiol* 2020, 235:4070–4081
- GONZALEZ NP, TAO J, ROCHMAN ND, VIG D, CHIU E, WIRTZ D ET AL. Cell tension and mechanical regulation of cell volume. *Mol Biol Cell* 2018, 29:0
- CHMIEL TA, GARDEL ML. Confluence and tight junction dependence of volume regulation in epithelial tissue. *Mol Biol Cell* 2022, 33:ar98
- YANCEY PH, CLARK ME, HAND SC, BOWLUS RD, SOMERO GN. Living with water stress: Evolution of osmolyte systems. *Science* 1982, 217:1214–1222
- KINNE RK, CZEKAY RP, GRUNEWALD JM, MOOREN FC, KINNE-SAFRAN E. Hypotonicity-evoked release of organic osmolytes from distal renal cells: Systems, signals, and sidedness. *Ren Physiol Biochem* 1993, 16:66–78
- BURG MB, KWON ED, KÜLTZ D. Regulation of gene expression by hypertonicity. *Annu Rev Physiol* 1997, 59:437–455
- FERRARIS JD, WILLIAMS CK, JUNG KY, BEDFORD JJ, BURG MB, GARCÍA-PÉREZ A. ORE, a eukaryotic minimal essential osmotic response element. The aldose reductase gene in hyperosmotic stress. *J Biol Chem* 1996, 271:18318–18321
- TAKENAKA M, PRESTON AS, KWON HM, HANDLER JS. The tonicity-sensitive element that mediates increased transcription of the betaine transporter gene in response to hypertonic stress. *J Biol Chem* 1994, 269:29379–29381
- MIYAKAWA H, WOO SK, DAHL SC, HANDLER JS, KWON HM. Tonicity-responsive enhancer binding protein, a rel-like protein that stimulates transcription in response to hypertonicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:2538–2542
- LÓPEZ-RODRÍGUEZ C, ANTOS CL, SHELTON JM, RICHARDSON JA, LIN F, NOVOBRANTSEVA TI ET AL. Loss of NFAT5 results in renal atrophy and lack of tonicity-responsive gene expression. *Proc*

- Natl Acad Sci USA* 2004, 101:2392–2397
19. CHOI H, CHAIYAMONGKOL W, DOOLITTLE AC, JOHNSON ZI, GOGATE SS, SCHOEPFLIN ZR ET AL. COX-2 expression mediated by calcium-TonEBP signaling axis under hyperosmotic conditions serves osmoprotective function in nucleus pulposus cells. *J Biol Chem* 2018, 293:8969–8981
 20. WOO SK, LEE SD, NA KY, PARK WK, KWON HM. TonEBP/NFAT5 stimulates transcription of HSP70 in response to hypertonicity. *Mol Cell Biol* 2002, 22:5753–5760
 21. DU C, XU H, CAO C, CAO J, ZHANG Y, ZHANG C ET AL. Neutral amino acid transporter SLC38A2 protects renal medulla from hyperosmolarity-induced ferroptosis. *Elife* 2023, 12:e80647
 22. KASANO K, SAITO T, SAITO T, TAMEMOTO H, YANAGIDATE C, UCHIDA S ET AL. Hypertonicity regulates the aquaporin-2 promoter independently of arginine vasopressin. *Nephrol Dial Transpl* 2005, 20:509–515
 23. RØDGAARD T, SCHOU K, FRIIS MB, HOFFMANN EK. Does the intracellular ionic concentration or the cell water content (cell volume) determine the activity of TonEBP in NIH3T3 cells? *Am J Physiol Cell Physiol* 2008, 295:C1528–C1534
 24. CASALI CI, ERJAVEC LC, FERNÁNDEZ-TOME MC. Sequential and synchronized hypertonicity-induced activation of Rel-family transcription factors is required for osmoprotection in renal cells. *Heliyon* 2018, 4:e01072
 25. FARABAUGH KT, KROKOWSKI D, GUAN BJ, GAO Z, GAO XH, WU J ET AL. PACT-mediated PKR activation acts as a hyperosmotic stress intensity sensor weakening osmoadaptation and enhancing inflammation. *Elife* 2020, 9:e52241
 26. NEUHOFER W, STEINERT D, FRAEK ML, BECK FX. Prostaglandin E2 stimulates expression of osmoprotective genes in MDCK cells and promotes survival under hypertonic conditions. *J Physiol* 2007, 583:287–297
 27. MATTSON DL, WU F. Control of arterial blood pressure and renal sodium excretion by nitric oxide synthase in the renal medulla. *Acta Physiol Scand* 2000, 168:149–154
 28. NEUHOFER W, FRAEK ML, BECK FX. Nitric oxide decreases expression of osmoprotective genes via direct inhibition of TonEBP transcriptional activity. *Pflügers Arch* 2009, 457:831–843
 29. DABRAVOLSKI SA, ISAYENKOV SV. Evolution of the membrane transport protein domain. *Int J Mol Sci* 2022, 23:809
 30. OKADA Y. Ion channels and transporters involved in cell volume regulation and sensor mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2004, 41:233–258
 31. NEVERISKY DL, ABBOTT GW. Ion channel-transporter interactions. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2015, 51:257–267
 32. JENTSCH TJ. VRACs and other ion channels and transporters in the regulation of cell volume and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016, 17:293–307
 33. ZAROGIANNIS SG, ILYASKIN AV, BATURINA GS, KATKOVA LE, MEDVEDEV DA, KARPOV DI ET AL. Regulatory volume decrease of rat kidney principal cells after successive hypo-osmotic shocks. *Math Biosci* 2013, 244:176–187
 34. KATKOVA LE, BATURINA GS, ILYASKIN AV, ZAROGIANNIS SG, SOLENOV EI. The water permeability reduction after successive hypo-osmotic shocks in kidney principal cells is apically regulated. *Cell Physiol Biochem* 2014, 34:1802–1811
 35. BATURINA GS, KATKOVA LE, SCHMITT CP, SOLENOV EI, ZAROGIANNIS SG. Comparison of isotonic activation of cell volume regulation in rat peritoneal mesothelial cells and in kidney outer medullary collecting duct principal cells. *Biomolecules* 2021, 11:1452
- Corresponding author:*
- S. Zarogiannis, Department of Physiology, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Biopolis, 415 00 Larissa, Greece
e-mail: szarog@uth.gr