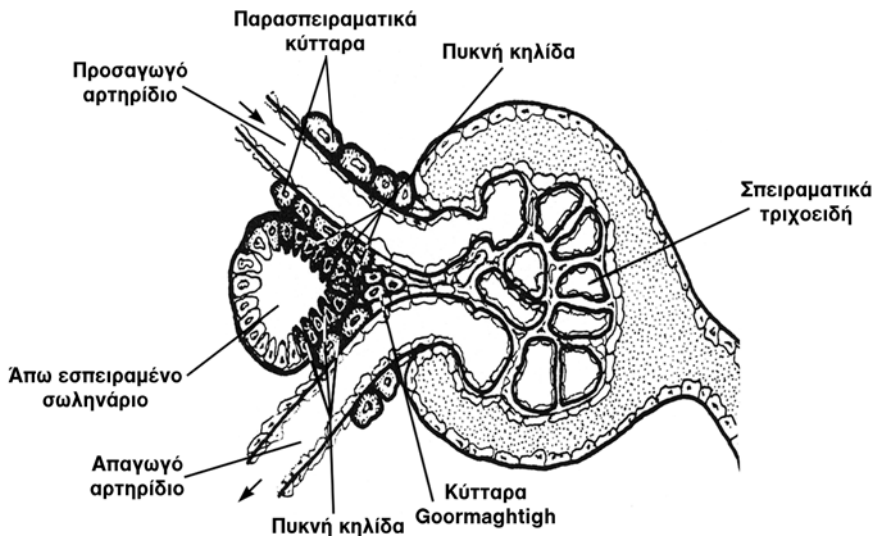


## 2. Η ΠΑΡΑΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΗ

Η ρενίνη του ΣΡΑ της κυκλοφορίας παράγεται από τα παρασπειραματικά κύτταρα, που ανήκουν σε μία μοναδική από άποψη δομής και λειτουργίας κατασκευή του νεφρού, την παρασπειραματική συσκευή. Ανατομικά η συσκευή αυτή βρίσκεται κοντά στον αγγειώδη πόλο κάθε νεφρικού σωματίου. Πιο συγκεκριμένα, καταλαμβάνει μία σφηνοειδή περιοχή που αφορίζεται από την τελική μοίρα του προσαγωγού αρτηριδίου, την αρχική μοίρα του απαγωγού και το αρχικό τμήμα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου, που πλησιάζει στον αγγειώδη πόλο του σπειράματος του οποίου είναι συνέχεια (Εικόνα 1). Η παρασπειραματική συσκευή αποτελείται από τα παρακάτω τρία είδη κυττάρων<sup>3,4</sup>.



Εικόνα 1. Η παρασπειραματική συσκευή.

## **A. Τα παρασπειραματικά (juxtaglomerular) ή μυοεπιθηλιακά κύτταρα**

Τα κύτταρα αυτά βρίσκονται στο μέσο χιτώνα του τοιχώματος του προσαγωγού αρτηριδίου, όπου καταλαμβάνουν τη θέση λείων μυϊκών κυττάρων. Εμφανίζουν αισθητηριακές και εκκριτικές ιδιότητες, αφενός δηλαδή ανιχνεύουν τις μεταβολές της πίεσης του προσαγωγού αρτηριδίου, οι οποίες αντιστοιχούν σε μεταβολές της πίεσης διήθησης, αφετέρου εκκρίνουν τη ρενίνη.

Η ιστολογική εμφάνιση των κυττάρων αυτών μεταβάλλεται ανάλογα με την απόσταση τους από το σπείραμα. Πλησίον του σπειράματος παρουσιάζονται ως μεγάλα επιθηλιοειδή κύτταρα με άφθονα εκκριτικά κοκκία ρενίνης, χωρίς όμως τη δυνατότητα συστολής. Σε μεγαλύτερη απόσταση τα εκκριτικά κοκκία ελαττώνονται και εμφανίζονται συσταλτικά στοιχεία με τη μορφή των πρωτεϊνικών ινιδίων ακτίνης και μυοσίνης. Ακόμη πιο μακριά από το σπείραμα ανευρίσκονται τυπικά λεία μυϊκά κύτταρα, στα οποία η ρενίνη πλέον δεν ανιχνεύεται<sup>5</sup>. Η αναλογία αυτή μεταξύ των παρασπειραματικών και των λείων μυϊκών κυττάρων δεν είναι σταθερή αλλά καθορίζεται από τις ανάγκες παραγωγής ρενίνης. Σε μια μεγάλη μείωση της ημερήσιας πρόσληψης άλατος για παράδειγμα, τα λεία μυϊκά κύτταρα μεταπίπτουν σε ρενινοπαραγωγά κύτταρα, κάτι που υποστηρίζει και τη συγγενική σχέση των δύο αυτών ομάδων κυττάρων. Η παραπάνω μετατροπή λαμβάνει χώρα τόσο στο τοίχωμα του προσαγωγού αρτηριδίου σε μεγάλη απόσταση από το σπείραμα, ακόμη και μέχρι τις μεσολοβίδες αρτηρίες, όσο και στην αρχική μοίρα του απαγωγού αρτηριδίου. Αν η πρόσληψη άλατος επανέλθει στο φυσιολογικό και το ερέθισμα για παραγωγή ρενίνης διακοπεί, τα ρενινοπαραγωγά κύτταρα περιορίζονται πάλι στην τελική μοίρα του προσαγωγού αρτηριδίου. Επομένως, υπάρχουν περιπτώσεις που η ρενίνη παράγεται από κύτταρα σαφώς έξω από τα όρια της παρασπειραματικής συσκευής και εκτός της λειτουργικής επιδράσεως της πυκνής κηλίδας<sup>4,6</sup>.

## **B. Τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας (macula densa)**

Αμέσως μετά την αγκύλη του Henle, στο σημείο που το άπω εσπειραμένο σωληνάριο κάμπτεται και πλησιάζει τον αγγειώδη πόλο του νεφρικού σωματίου από το οποίο προέρχεται, παρατηρείται μια ομάδα διαφοροποιημένων επιθηλιακών κυττάρων του άπω σωληναρίου που αποτελούν τα

κύτταρα της πυκνής κηλίδας. Πήραν την ονομασία τους από την «πυκνή» βαθυχρωματική εικόνα που δίνουν στο μικροσκόπιο, καθώς εμφανίζουν μεγάλους σε σχέση με το υπόλοιπο κυτταρόπλασμα πυρήνες, πυκνά διατεταγμένους. Αποστολή τους είναι να ανιχνεύουν τις μεταβολές του οσμωτικού φορτίου ( $\text{Na}^+$  και πιθανώς  $\text{Cl}^-$ ) στο υγρό του άπω εσπειραμένου σωληναρίου και μέσω της στενής σύνδεσης που εμφανίζουν με τα κύτταρα του δικτύου να δίνουν το σήμα για την έκκριση ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα.

### **Γ. Τα κύτταρα του δικτύου (lacis cells) ή κύτταρα Goormaghtigh**

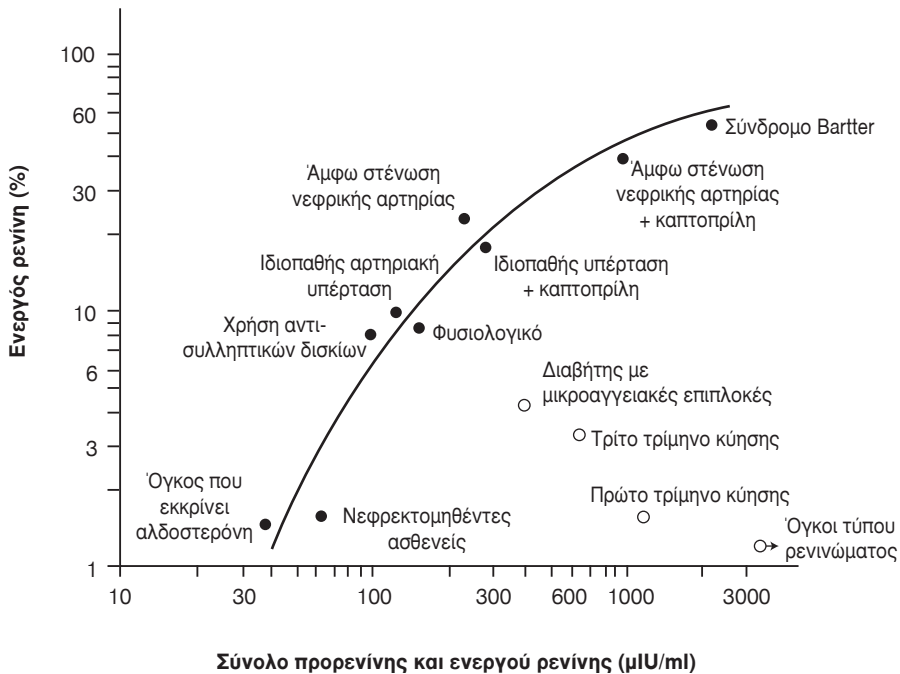
Τα κύτταρα αυτά, όπως πρωτοπεριγράφηκε από τον Goormaghtigh<sup>7</sup>, καταλαμβάνουν τα κενά στον τριγωνικό χώρο μεταξύ του αγγειώδους πόλου του νεφρικού σωματίου και της πυκνής κηλίδας, δημιουργώντας ένα είδος ανατομικού υποστηρικτικού δικτύου. Ακόμη, φαίνεται να συμμετέχουν στη μεταφορά του σήματος έκκρισης ρενίνης από την πυκνή κηλίδα στα παρασπειραματικά κύτταρα. Είναι τροποποιημένα μεσαγγειακά σπειραματικά κύτταρα, με τα οποία άλλωστε εμφανίζουν άμεση συνέχεια. Στο μικροσκόπιο εμφανίζουν μεγάλο πυρήνα, έλλειψη εκκριτικών κοκκίων και πολλές κυτταροπλασματικές αποφυάδες, πυκνά διαπλεκόμενες.

### 3. Η PENINH

Η ρενίνη είναι ένα ένζυμο μοριακού βάρους 38.000 Daltons (Da), που ανήκει στην ομάδα των ασπαρτυλ-πρωτεασών και έχει αρκετά από τα τυπικά χαρακτηριστικά αυτής της ομάδας<sup>8</sup>. Εμφανίζει όμως και αρκετές διαφορές από τις υπόλοιπες ασπαρτυλ-πρωτεάσες, όπως ότι δεν παρουσιάζει την μεγαλύτερη δραστικότητα σε όξινο pH αλλά σε ουδέτερο ή ότι εμφανίζει πολύ μεγάλη ειδικότητα υποστρώματος, με το αγγειοτενσινογόνο να είναι το μόνο γνωστό υπόστρωμά της *in vivo*. Ακόμη, εμφανίζει πολύ μεγάλη ειδικότητα «είδους» καθώς η ρενίνη του ανθρώπου δεν αντιδρά με αγγειοτενσινογόνο μυών ή επιμύων και το αντίστροφο<sup>9</sup>. Εκτός από τα θηλαστικά, η ρενίνη υπάρχει και σε πολλά άλλα είδη ερπετών, πτηνών και αμφιβίων, αλλά και σε ορισμένα είδη ιχθύων, γεγονός που αποδεικνύει την παρουσία της σε πολύ πρώιμα στάδια της εξέλιξης<sup>10</sup>. Στον ανθρώπινο οργανισμό η ενεργός ρενίνη στο πλάσμα είναι μικρότερη του 10%-30% του συνόλου ρενίνης και προρενίνης, η αναλογία όμως αυτή μεταβάλλεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις<sup>11</sup> (Σχήμα 2).

Η ρενίνη κωδικοποιείται από ένα γονίδιο, το οποίο στα περισσότερα θηλαστικά αποτελείται από εννέα εξόνια και οκτώ ιντρόνια<sup>8</sup>. Στον άνθρωπο υπάρχει ένα επιπρόσθετο εξόνιο που ονομάζεται Va, κωδικοποιεί τρία μόνο αμινοξέα και η σημασία του, αν υπάρχει, δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί<sup>12</sup>. Το γονίδιο της ρενίνης εμφανίζει υψηλό βαθμό ομοιότητας των βάσεων ανάμεσα στα διάφορα είδη. Στον άνθρωπο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1 (1q32). Σε ορισμένες ράτσες μυών ανευρίσκονται δύο γονίδια ρενίνης που εκφράζονται σε διαφορετικές αναλογίες στους διάφορους ιστούς<sup>13</sup>.

Στην περιοχή προς το 5-τελικό άκρο του γονιδίου έχουν ταυτοποιηθεί



**Σχήμα 2.** Η αναλογία μεταξύ του ποσοστού της ενεργού ρενίνης και της συνολικής συγκέντρωσης προρενίνης και ρενίνης στο πλάσμα σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις (από Nicholls MG et al., *Blood Pressure 2001*<sup>11</sup>, τροποποιημένο).

αρκετές ειδικές αλληλουχίες που είναι υπεύθυνες για τη ρύθμιση της έκφρασης του. Οι περισσότερες από αυτές τις αλληλουχίες απαντούν ειδικά σε ουσίες που προάγουν την έκφραση του γονιδίου, όπως το cAMP, τα γλυκοκορτικοειδή και τα οιστρογόνα, άλλες όμως απαντούν σε ουσίες του κυττάρου που καταστέλλουν την έκφραση. Η παρουσία των αρνητικών αυτών ρυθμιστικών στοιχείων είναι κατά πάσα πιθανότητα ο λόγος που το γονίδιο της ρενίνης δεν εκφράζεται στα περισσότερα απ' τα κύτταρα του οργανισμού<sup>14</sup>.

Ερεθίσματα που αυξάνουν την έκκριση ρενίνης, όπως χαμηλή σε νάτριο δίαιτα, θεραπεία με διουρητικά ή θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ), αυξάνουν επίσης την έκφραση του γονιδίου της, όπως διαπιστώνεται από την αύξηση του αντίστοιχου mRNA<sup>15</sup>. Πιθανολογείται όμως ότι το ποσό της ήδη υπάρχουσας ρενίνης στα παρασπειραματικά κύτταρα, το ποσό δηλαδή που είναι αποθηκευμένο

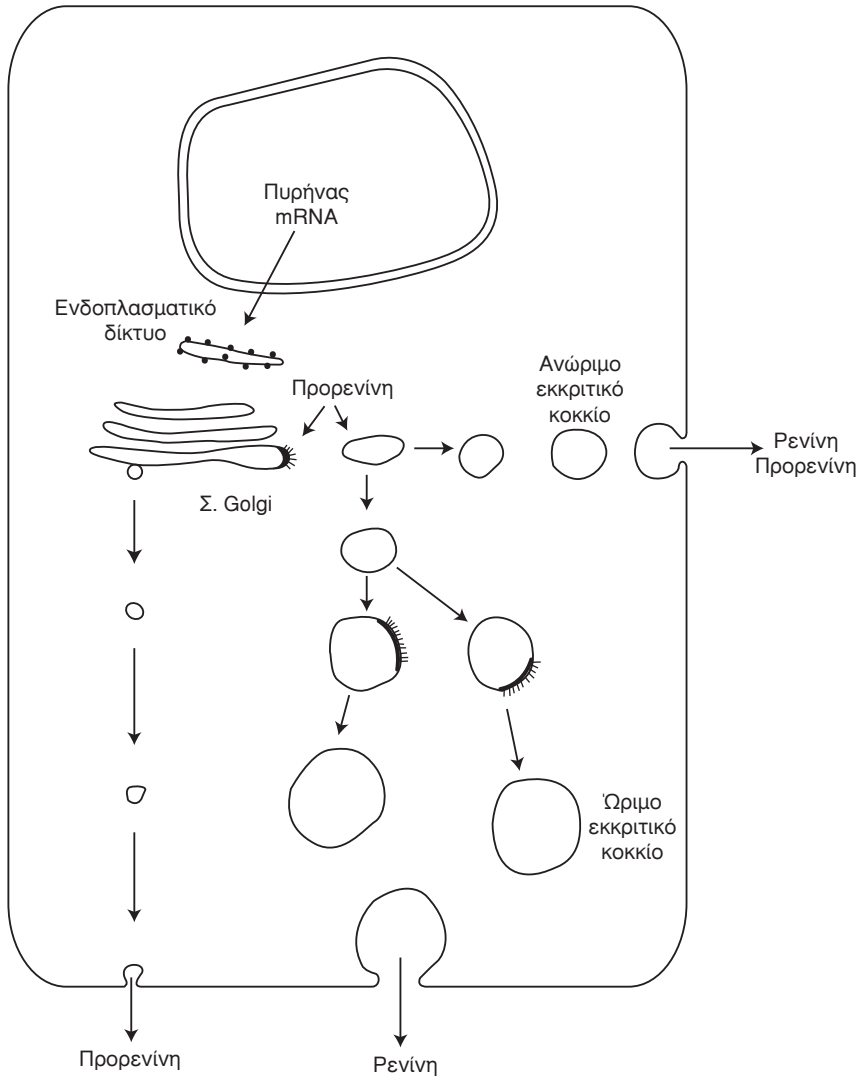
στα ενδοκρινικά κοκκία, τροποποιεί αυτή την έκφραση του γονιδίου. Σύμφωνα με την άποψη αυτή, σε απάντηση στο ερέθισμα απελευθερώνεται πρώτα η αποθηκευμένη ρενίνη και έτσι εξηγείται και μια χρονική καθυστέρηση τάξεως ωρών η οποία μεσολαβεί μεταξύ τέτοιου είδους ερεθισμάτων και της σύνθεσης του mRNA<sup>16</sup>.

## 4. Η ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΡΕΝΙΝΗΣ

Η διαδικασία παραγωγής και έκκρισης της ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα του νεφρού ξεκινά με τη μετάφραση του mRNA της ρενίνης στα ριβοσώματα του κυττάρου, η οποία δίνει γένεση σε ένα μόριο προ-προρενίνης (pre-prorenin). Το αρχικό πεπτίδιο των 23 αμινοξέων καθοδηγεί την είσοδο του μορίου στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο. Αμέσως μετά, το αρχικό πεπτίδιο αποκόπτεται και η παραγόμενη προρενίνη εισέρχεται στη συσκευή του Golgi και γλυκοζυλιώνεται (Εικόνα 2). Μετά την διόδό της από τη συσκευή του Golgi η πρόρενινη μπορεί να εισέλθει σε τρία διαφορετικά είδη κυστιδίων<sup>17</sup>:

- α) Σε τυπικά λυσοσώματα, όπου μεταβολίζεται και αδρανοποιείται. Αυτή την οδό ακολουθεί ένα 5% της εξερχόμενης από τη συσκευή του Golgi προρενίνης.
- β) Σε κυστίδια στα οποία η πρόρενινη δεν υφίσταται καμία επεξεργασία και εκκρίνεται ως έχει.
- γ) Στα ειδικά εκκριτικά κοκκία, στα οποία το ένζυμο καθεψίνη B (cathepsin B) αποκόπτει το προπεπτίδιο των 43 αμινοξέων και μετατρέπει την πρόρενινη σε ρενίνη. Παράλληλα με την μετατροπή αυτή, τα εκκριτικά κοκκία ακολουθούν μία διαδικασία ωρίμανσης. «Νεαρά» κοκκία μετατρέπονται σε «ενδιάμεσα» κοκκία, τα οποία συντηγόνται και σχηματίζουν «ώριμα» μεγάλα εκκριτικά κοκκία με ομοιογενή εμφάνιση, που περιέχουν κατεξοχήν ρενίνη.

Από μορφολογικής και βιοχημικής άποψης τα παραπάνω κυστίδια και τα ανώριμα κοκκία είναι λυσοσωμικής φύσης. Παρουσιάζουν ιδιότητες των λυσοσωμάτων, όπως αυτοπεψία, σύντηξη μεμβρανών κ.ά. και περιέχουν αρκετά τυπικά λυσοσωμικά ένζυμα, όπως καθεψίνη B, καθεψίνη D, όξινη



**Εικόνα 2.** Οι ενδοκυττάρειες διεργασίες έκκρισης προρενίνης και ρενίνης. Απεικονίζονται η άμεση έκκριση προρενίνης από τα αντίστοιχα κυστίδια και η έκκριση προρενίνης και ρενίνης από τα ανώριμα και τα ώριμα κοκκία (από Hackenthal F & Nobiling R, 1994<sup>4</sup>, τροποποιημένο).



φωσφατάση και α-γλυκοσιδάση<sup>18</sup>.

Η μεταφορά της ρενίνης από τα ώριμα εκκριτικά κοκκία στον εξωκυττάριο χώρο πραγματοποιείται με εξωκύττωση. Αρχικά, το κοκκίο έρχεται σε επαφή με την κυτταρική μεμβράνη μέσω μιας μικρής προσεκβολής και στη συνέχεια ακολουθεί η σύντηξη της μεμβράνης του κοκκίου με την κυτταρική μεμβράνη και η απελευθέρωση του πυκνόρρευστου υλικού στο μεταξύ των κυττάρων χώρο. Το ποσό της ρενίνης που περιέχεται σε ένα εκκριτικό κοκκίο είναι αρκετά μεγάλο συγκρινόμενο με το συνολικό ποσό ρενίνης του κυττάρου. Επομένως, τα επεισόδια εξωκύττωσης πρέπει να απέχουν μεταξύ τους αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα, το οποίο με μελέτες σε απομονωμένα σπειράματα είχε υπολογισθεί παλαιότερα σε περίπου 2 ώρες για το κάθε παρασπειραματικό κύτταρο<sup>19</sup>.

Η απελευθέρωση της προρενίνης γίνεται κυρίως με την άμεση εξωκύττωση των μικρών κυστιδίων τα οποία δεν περιέχουν τα απαραίτητα ένζυμα για να τη μεταβολίσουν σε ρενίνη. Χωρίς να είναι απόλυτα βέβαιο, φαίνεται ότι αυτή η διαδικασία επηρεάζεται μόνο από το ρυθμό σύνθεσης της προρενίνης. Επιπλέον προρενίνη απελευθερώνεται κατά την εξωκύττωση ανώριμων εκκριτικών κοκκίων, η οποία επίσης λαμβάνει χώρα παράλληλα με αυτή των ωρίμων. Τέλος, είναι πιθανό να πραγματοποιείται και άμεση μεταφορά κυστιδίων από το ενδοπλασματικό δίκτυο στην κυτταρική μεμβράνη<sup>17</sup>. Όπως προαναφέρθηκε, σε φυσιολογικές συνθήκες η προρενίνη του πλάσματος είναι από 3πλάσια έως και πάνω από 10πλάσια της ρενίνης. Όταν όμως αυξάνουν οι απαιτήσεις για έκκριση ρενίνης, αυξάνει η ποσότητα της προρενίνης που θα εισέλθει στα ειδικά εκκριτικά κοκκία και θα μετατραπεί σε ρενίνη, με τελικό αποτέλεσμα την μεταβολή της πιο πάνω αναλογίας του πλάσματος προς όφελος της ρενίνης. Η κυκλοφορούσα προρενίνη δεν φαίνεται να έχει κάποια φυσιολογική δράση και απλά συμπαράγεται κατά την παραγωγή της ρενίνης<sup>20</sup>.