

# Η Φυσιολογία του Κυττάρου

Η κατανόηση των λειτουργιών των διαφόρων οργανικών συστημάτων απαιτεί εμβριθή γνώση των βασικών μηχανισμών λειτουργίας των κυττάρων. Όλα τα οργανικά συστήματα, αν και διαφέρουν μεταξύ τους αναφορικά με τη λειτουργία τους, διέπονται από κάποιες κοινές αρχές φυσιολογίας.

Σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζονται οι βασικές αρχές της φυσιολογίας που σχετίζονται με: α) τα υγρά του σώματος, με ιδιαίτερη έμφαση στις διαφορές της σύστασης που υπάρχουν μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου υγρού, β) τη δημιουργία αυτών των διαφορών συγκέντρωσης μέσω διεργασιών μεταφοράς που υπάρχουν στις μεμβράνες των κυττάρων, γ) την προέλευση της διαφοράς ηλεκτρικού δυναμικού εκατέρωθεν των κυτταρικών μεμβρανών, ιδιαίτερος των διεγερσιμων κυττάρων, όπως είναι τα κύτταρα του νευρικού και του μυϊκού ιστού, δ) τη δημιουργία και την εξάπλωση των δυναμικών ενέργειας στα διεγέρσιμα κύτταρα, ε) τη μεταβίβαση των πληροφοριών μεταξύ των κυττάρων εκατέρωθεν των συνάψεων και το ρόλο των νευροδιαβιβαστών και στ) τους μηχανισμούς που προκαλούν τη σύζευξη των δυναμικών ενέργειας με τη σύσπαση των μυϊκών κυττάρων.

Οι αρχές αυτές της κυτταρικής φυσιολογίας συγκροτούν ένα σύνολο επαναλαμβανόμενων και αλληλοσχετιζόμενων θεμάτων. Όταν οι αρχές αυτές γίνουν κατανοητές, τότε μπορούν να εφαρμοστούν και να ενσωματωθούν στη λειτουργία του κάθε οργανικού συστήματος.

Ο Όγκος και η Σύσταση των Υγρών του Σώματος σελ. 1

Τα Χαρακτηριστικά των Κυτταρικών Μεμβρανών σελ. 5

Η Μεταφορά Διαμέσου των Κυτταρικών Μεμβρανών σελ. 6

Τα Δυναμικά Διάχυσης και τα Δυναμικά Ισορροπίας σελ. 17

Το Δυναμικό Ηρεμίας της Μembrάνης σελ. 22

Το Δυναμικό Ενέργειας σελ. 23

Η Συναπτική και η Νευρομυϊκή Μετάδοση σελ. 31

Οι Σκελετικοί Μύες σελ. 40

Οι Λείοι Μύες σελ. 47

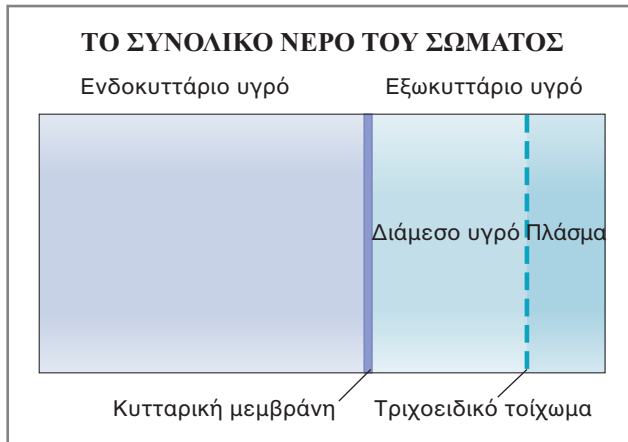
Περίληψη σελ. 51

Ερωτήσεις Αυτοελέγχου σελ. 52

## Ο Όγκος και η Σύσταση των Υγρών του Σώματος

### Η ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΟΥ ΝΕΡΟΥ ΣΤΑ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΑ ΥΓΡΩΝ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ

Στο ανθρώπινο σώμα το νερό αντιπροσωπεύει ένα μεγάλο ποσοστό του σωματικού βάρους. Το συνολικό ποσό των υγρών του οργανισμού καλείται **συνολικό νερό του σώματος (Total Body Water – TBW)**, το οποίο προσεγγίζει το 50-70% του βάρους του σώματος. Για παράδειγμα, σε έναν άνδρα σωματικού βάρους περίπου 70 κιλών (kg) του οποίου το συνολικό νερό του σώματος είναι το 65% του βάρους του, η ποσότητα αυτή φτάνει τα 45,5 kg ή τα 45,5 λίτρα (L) (1 kg νερού ισοδυναμεί με 1 L νερού). Σε γενικές γραμμές, το συνολικό ποσό του ύδατος στον οργανισμό έχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση με το ποσό του σωματικού λίπους.



**Εικόνα 1-1.** Τα διαμερίσματα των υγρών του σώματος.

Έτσι, όταν το ποσοστό σωματικού λίπους είναι χαμηλό, το συνολικό νερό του σώματος αντιστοιχεί σε μεγαλύτερο ποσοστό του σωματικού βάρους. Το αντίστροφο συμβαίνει όταν το ποσοστό του σωματικού λίπους είναι υψηλό. Δεδομένου ότι στις γυναίκες το ποσοστό του λιπώδους ιστού είναι μεγαλύτερο από ό,τι στους άνδρες, οι γυναίκες τείνουν να έχουν και λιγότερο συνολικό νερό. Στο παρόν κεφάλαιο περιγράφεται με συντομία η κατανομή του νερού ανάμεσα στα υδάτινα τμήματα του σώματος, η οποία παρουσιάζεται με περισσότερες λεπτομέρειες στο Κεφάλαιο 6.

Το συνολικό νερό του σώματος κατανέμεται μεταξύ δύο κύριων υδάτινων διαμερισμάτων του οργανισμού: το ενδοκυττάριο υγρό (Intracellular Fluid – ICF) και το εξωκυττάριο υγρό (Extracellular Fluid – ECF) (Εικόνα 1-1). Το **ενδοκυττάριο** υγρό βρίσκεται εντός των κυττάρων του οργανισμού και αποτελεί τα δύο τρίτα του συνολικού νερού του σώματος, ενώ το **εξωκυττάριο** υγρό βρίσκεται εκτός των κυττάρων και αποτελεί το ένα τρίτο του συνολικού νερού του σώματος. Οι κυτταρικές μεμβράνες διαχωρίζουν το ενδοκυττάριο από το εξωκυττάριο υγρό.

Το εξωκυττάριο υγρό υποδιαιρείται περαιτέρω σε δύο διαμερίσματα: το πλάσμα και το διάμεσο υγρό. Το **πλάσμα** είναι το υγρό που κυκλοφορεί στα αιμοφόρα αγγεία και είναι το μικρότερο από τα διαμερίσματα του εξωκυττάριου υγρού. Το **διάμεσο υγρό** είναι το υγρό που περιβάλλει τα κύτταρα και είναι το μεγαλύτερο από τα δύο διαμερίσματα του εξωκυττάριου υγρού. Το τοίχωμα των τριχοειδών αγγείων διαχωρίζει το πλάσμα από το διάμεσο υγρό. Το διάμεσο υγρό αποτελεί ένα **υπερδιήθημα** του πλάσματος, που σχηματίζεται με διαδικασίες διήθησης διαμέσου του τριχοειδικού τοιχώματος. Καθώς το τριχοειδικό τοίχωμα είναι πρακτικά αδιαπέραστο από τα μεγάλα μόρια όπως οι πρωτεΐνες του πλάσματος, το διάμεσο υγρό περιέχει ελάχιστες ως καθόλου πρωτεΐνες.

Η μέθοδος υπολογισμού του όγκου των διαμερισμάτων των υγρών του σώματος παρουσιάζεται στο Κεφάλαιο 6.

## Η ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΥΔΑΤΙΝΩΝ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ

Η σύσταση των σωματικών υγρών δεν είναι ομοιόμορφη. Το ενδοκυττάριο και το εξωκυττάριο υγρό παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές στις συγκεντρώσεις των διαλυτών ουσιών που περιέχουν. Επίσης υπάρχουν και ορισμένες διαφορές στη συγκέντρωση διαλυτών ουσιών μεταξύ του πλάσματος και του διαμέσου υγρού, που είναι αναμενόμενες λόγω της απουσίας πρωτεϊνικών μορίων στο διάμεσο υγρό.

### Μονάδες Μέτρησης της Συγκέντρωσης των Διαλυτών Ουσιών

Συνήθως, η **ποσότητα** των διαλυτών ουσιών εκφράζεται σε γραμμομόρια (moles), ισοδύναμα (Eq) ή ωσμώλια (osmoles – Osm). Ομοίως, οι **συγκεντρώσεις** των διαλυτών ουσιών εκφράζονται σε γραμμομόρια ανά λίτρο (moles/L), ισοδύναμα ανά λίτρο (Eq/L) ή ωσμώλια ανά λίτρο (Osm/L). Στα βιολογικά διαλύματα η συγκέντρωση των διαλυτών ουσιών είναι συνήθως αρκετά χαμηλή. Ως εκ τούτου, είναι ευχερέστερη η έκφρασή της σε υποδιαιρέσεις των ανωτέρω μονάδων όπως *χιλιοστογραμμομόρια* ανά λίτρο (mmol/L), *χιλιοστοϊσοδύναμα* ανά λίτρο (mEq/L) ή *χιλιοστά* του ωσμωλίου ανά λίτρο (mOsm/L).

Το ένα γραμμομόριο (**mole**) ισοδυναμεί με  $6 \times 10^{23}$  μόρια μίας ουσίας. Το ένα χιλιογραμμομόριο (**millimole**) αντιστοιχεί σε  $1/1.000$  ή  $10^{-3}$  mole. Η συγκέντρωση γλυκόζης ίση με 1 mmol/L αντιστοιχεί σε  $1 \times 10^{-3}$  mole γλυκόζης ανά λίτρο διαλύματος.

Το ένα **ισοδύναμο** (Eq) χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ποσότητα μίας φορτισμένης (ιονισμένης) διαλυτής ουσίας και αποτελεί τον αριθμό των moles της ουσίας στο διάλυμα πολλαπλασιασμένο επί το σθένος της. Για παράδειγμα, ένα mole χλωριούχου καλίου (KCl) σε ένα διάλυμα διασπάται σε ένα ισοδύναμο καλίου ( $K^+$ ) και ένα ισοδύναμο χλωρίου ( $Cl^-$ ). Ομοίως ένα mole χλωριούχου ασβεστίου ( $CaCl_2$ ) σε ένα διάλυμα διασπάται σε δύο ισοδύναμα ασβεστίου ( $Ca^{2+}$ ) και δύο ισοδύναμα χλωρίου ( $Cl^-$ ). Βάσει του ίδιου σκεπτικού, μία συγκέντρωση 1 mmol/L  $Ca^{2+}$  αντιστοιχεί σε 2 mEq/L  $Ca^{2+}$ .

Το ένα **ωσμώλιο** (Osm) αποτελεί τον αριθμό των σωματιδίων στα οποία διασπάται η διαλυτή ουσία, όταν προστίθεται στο διάλυμα. Η **ωσμωτικότητα** είναι η συγκέντρωση των σωματιδίων στο διάλυμα, εκφραζόμενη σε ωσμώλια ανά λίτρο (Osm/L). Εάν μία διαλυτή ουσία δεν διίσταται κατά τη διάλυσή της (π.χ. η γλυκόζη), τότε η ωσμωτικότητά της ισοδυναμεί με τη συγκέντρωσή της στο διάλυμα σε γραμμομόρια ανά λίτρο. Εάν η ουσία διαλυόμενη διίσταται σε σωματίδια (π.χ. NaCl), τότε η ωσμωτικότητά της υπολογίζεται με πολλαπλασιασμό της συγκέντρωσής της, σε mmol/L, επί τον αριθμό των σωματιδίων στα οποία η ουσία διίσταται. Για παράδειγμα, ένα διάλυμα που περιέχει NaCl σε συγκέντρωση 1 mmol/L

θα έχει ωσμωτικότητα 2 mOsm/L, διότι το NaCl διασπάται σε δύο σωματίδια.

Το pH αποτελεί τη λογαριθμική έκφραση της συγκέντρωσης των κατιόντων υδρογόνου ( $H^+$ ). Δεδομένου ότι η συγκέντρωση των κατιόντων υδρογόνου είναι πολύ χαμηλή στα σωματικά υγρά (π.χ.  $40 \times 10^{-9}$  Eq/L στο αρτηριακό αίμα), είναι πολύ βολικότερο να εκφράζεται με λογαριθμικούς όρους. Το αρνητικό πρόσημο σημαίνει ότι το pH μειώνεται όσο αυξάνεται η συγκέντρωση των  $H^+$  και ότι αυξάνεται όσο η συγκέντρωση των  $H^+$  μειώνεται. Συνεπώς:

$$pH = -\log_{10}[H^+]$$

**ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ.** Δύο άνδρες, το άτομο Α και το άτομο Β, πάσχουν από διαταραχές, οι οποίες έχουν ως συνέπεια την αύξηση της παραγωγής οξέων στον οργανισμό τους. Το εργαστήριο περιγράφει την οξύτητα του αίματος του ατόμου Α ως συγκέντρωση κατιόντων υδρογόνου  $[H^+]$  και την οξύτητα του αίματος του ατόμου Β ως pH. Το άτομο Α παρουσιάζει συγκέντρωση υδρογονοκατιόντων στο αρτηριακό αίμα  $[H^+]$  της τάξης του  $65 \times 10^{-9}$  Eq/L και το άτομο Β παρουσιάζει pH στο αρτηριακό του αίμα ίσο με 7,3. Ποιο από τα δύο άτομα παρουσιάζει την υψηλότερη συγκέντρωση  $[H^+]$  στο αρτηριακό αίμα;

**ΛΥΣΗ.** Για τη σύγκριση της οξύτητας του αρτηριακού αίματος των δύο ατόμων, μετατρέψτε τη συγκέντρωση  $[H^+]$  του ατόμου Α σε pH σύμφωνα με τα πιο κάτω βήματα:

$$\begin{aligned} pH &= -\log_{10} [H^+] \\ &= -\log_{10} [65 \times 10^{-9} \text{ Eq/L}] \\ &= -\log_{10} [6,5 \times 10^{-8} \text{ Eq/L}] \\ \log_{10} 6,5 &= 0,81 \\ \log_{10} 10^{-8} &= -8,0 \\ \log_{10} 6,5 \times 10^{-8} &= 0,81 + (-8,0) = -7,19 \\ pH &= -(-7,19) = 7,19 \end{aligned}$$

Συνεπώς, το άτομο Α παρουσιάζει pH αρτηριακού αίματος ίσο με 7,19 όπως υπολογίστηκε από τη συγκέντρωση των  $[H^+]$ , ενώ το άτομο Β έχει pH 7,3. Το άτομο Α έχει χαμηλότερο pH, που αντικατοπτρίζει μία υψηλότερη συγκέντρωση  $[H^+]$  και προφανώς πιο όξινες συνθήκες.

### Η Ηλεκτρική Ουδετερότητα των Διαμερισμάτων των Υγρών

Στο κάθε υδάτινο διαμέρισμα του σώματος πρέπει να τηρείται η αρχή της μακροσκοπικής ηλεκτρικής ουδετε-

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1-1 Η Κατά Προσέγγιση Σύσταση του Εξωκυττάρου και Ενδοκυττάρου Υγρού

Συστατικό και Μονάδες	Εξωκυττάριο Υγρό	Ενδοκυττάριο Υγρό*
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	140	14
K <sup>+</sup> (mEq/L)	4	120
Ca <sup>2+</sup> ιονισμένο (mEq/L)	2,5†	$1 \times 10^{-4}$
Cl <sup>-</sup> (mEq/L)	105	10
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)	24	10
pH‡	7,4	7,1
Ωσμωτικότητα (mOsm/L)	290	290

\*Τα κύρια ανιόντα του ενδοκυττάρου υγρού είναι πρωτεΐνες και οργανικά φωσφορικά

†Η αντίστοιχη ολική συγκέντρωση Ca<sup>2+</sup> στο εξωκυττάριο υγρό είναι 5 mEq/L ή 10 mg/dL

‡Το pH είναι ο  $-\log_{10}$  της συγκέντρωσης  $H^+$ : ένα pH = 7,4 αντιστοιχεί σε μία συγκέντρωση  $H^+$  της τάξης του  $40 \times 10^{-9}$  Eq/L.

ρότητας, που σημαίνει ότι το κάθε διαμέρισμα οφείλει να έχει την ίδια συγκέντρωση, σε mEq/L, θετικά (**κατιόντα**) και αρνητικά (**ανιόντα**) φορτισμένων ιόντων. Δεν είναι δυνατό να υπάρχουν περισσότερα κατιόντα από ό,τι ανιόντα και το αντίστροφο. Ακόμα και όταν υπάρχει μία διαφορά δυναμικού εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης, η ηλεκτρική ισορροπία μέσα στο διάλυμα (μακροσκοπικά) διατηρείται. Δεδομένου ότι για τη δημιουργία της διαφοράς δυναμικού εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης αρκεί ο διαχωρισμός ελάχιστων ηλεκτρικά φορτισμένων σωματιδίων που πρόσκεινται στη μεμβράνη, γίνεται αντιληπτό ότι αυτός ο μικρός διαχωρισμός ιόντων δεν είναι ικανός να μεταβάλει τις συνολικές μετρήσιμες συγκεντρώσεις τους εντός του διαλύματος.

### Η Σύσταση του Ενδοκυττάρου και Εξωκυττάρου Υγρού

Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 1-1 οι συστάσεις του ενδοκυττάρου και του εξωκυττάρου υγρού είναι σημαντικά διαφορετικές μεταξύ τους. Το κύριο κατιόν του εξωκυττάρου υγρού είναι το νάτριο (Na<sup>+</sup>), ενώ τα κύρια ανιόντα που εξισορροπούν το θετικό φορτίο των ιόντων νατρίου είναι τα ιόντα χλωρίου (Cl<sup>-</sup>) και τα διττανθρακικά (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Το κύριο κατιόν του ενδοκυττάρου υγρού είναι το κάλιο (K<sup>+</sup>) και το μαγνήσιο (Mg<sup>2+</sup>) και τα κύρια ανιόντα που εξισορροπούν το θετικό τους φορτίο είναι οι πρωτεΐνες και τα οργανικά φωσφορικά. Άλλες χαρακτηριστικές διαφορές στη σύνθεση των δύο υδάτινων

διαμερισμάτων αφορούν το ασβέστιο ( $\text{Ca}^{2+}$ ) και το pH. Συνήθως το ενδοκυττάριο υγρό παρουσιάζει πολύ μικρή συγκέντρωση ιονισμένου  $\text{Ca}^{2+}$  ( $\approx 10^{-7}$  mol/L), ενώ η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου στο εξωκυττάριο υγρό είναι κατά προσέγγιση τετραπλάσια. Το ενδοκυττάριο υγρό είναι πιο όξινο (έχει χαμηλότερο pH) από ό,τι το εξωκυττάριο υγρό. Από τα ανωτέρω προκύπτει ότι τα συστατικά που βρίσκονται σε υψηλή συγκέντρωση στο εξωκυττάριο υγρό βρίσκονται σε χαμηλή συγκέντρωση στο ενδοκυττάριο υγρό και αντιστρόφως.

Παρά τις διαφορές στις συγκεντρώσεις των διαφόρων διαλυτών ουσιών, η συνολική συγκέντρωση διαλυμένων σωματιδίων (δηλαδή η **ωσμωτικότητα**) είναι η ίδια στο ενδοκυττάριο και το εξωκυττάριο υγρό. Η ισορροπία αυτή επιτυγχάνεται με την ελεύθερη μετακίνηση του νερού διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Έτσι, οι όποιες παροδικές διαφορές ωσμωτικότητας παρατηρούνται μεταξύ του ενδοκυτταρίου και του εξωκυτταρίου υγρού αποκαθίστανται τάχιστα με τη μετακίνηση του νερού εντός ή εκτός των κυττάρων, προς αποκατάσταση της ισορροπίας.

### **Δημιουργία των Διαφορών Συγκέντρωσης Εκατέρωθεν των Κυτταρικών Μεμβρανών**

Οι διαφορές στη συγκέντρωση των διαλυτών ουσιών εκατέρωθεν των κυτταρικών μεμβρανών δημιουργούνται και διατηρούνται με τη λειτουργία μηχανισμών μεταφοράς, οι οποίοι εδράζονται στις κυτταρικές μεμβράνες και καταναλώνουν ενέργεια.

Ο πιο ευρέως μελετημένος από αυτούς τους μηχανισμούς μεταφοράς είναι η αντλία  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  (ATPάση  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ), η οποία μεταφέρει  $\text{Na}^+$  από το ενδοκυττάριο προς το εξωκυττάριο υγρό ενώ ταυτόχρονα μεταφέρει  $\text{K}^+$  από το εξωκυττάριο προς το ενδοκυττάριο υγρό. Τόσο το  $\text{Na}^+$  όσο και το  $\text{K}^+$  μεταφέρονται σε κατευθύνσεις αντίθετες προς αυτές της αντίστοιχης ηλεκτροχημικής κλίσης τους, με αποτέλεσμα να είναι απαραίτητη η χρήση μίας πηγής ενέργειας, η οποία παρέχεται από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP). Η αντλία  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία των μεγάλων κλίσεων συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  και του  $\text{K}^+$  που παρατηρούνται εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης (δηλαδή της χαμηλής ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  και της υψηλής ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης  $\text{K}^+$ ).

Με αντίστοιχο μηχανισμό, η ενδοκυττάρια συγκέντρωση  $\text{Ca}^{2+}$  διατηρείται σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα από ό,τι η συγκέντρωσή του στο εξωκυττάριο υγρό. Η διαφορά αυτή στη συγκέντρωση επιτυγχάνεται, κατά ένα μέρος, από μία ATPάση  $\text{Ca}^{2+}$  της κυτταρικής μεμβράνης, η οποία μεταφέρει το  $\text{Ca}^{2+}$  ενάντια στην ηλεκτροχημική του κλίση. Όπως και η ATPάση  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ , έτσι και η ATPάση  $\text{Ca}^{2+}$  χρησιμοποιεί ως άμεση πηγή ενέργειας την ATP.

Επιπρόσθετα, στους μηχανισμούς μεταφοράς που χρησιμοποιούν ως άμεση πηγή ενέργειας την ATP υπάρχουν και μηχανισμοί οι οποίοι δημιουργούν διαφορές στη συ-

γκέντρωση ουσιών εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης, χρησιμοποιώντας ως πηγή ενέργειας τη διαμεμβρανική κλίση συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  (η οποία επιτυγχάνεται μέσω της ATPάσης  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ). Οι μεταφορές αυτοί δημιουργούν τις κλίσεις συγκέντρωσης της γλυκόζης, των αμινοξέων, του  $\text{Ca}^{2+}$  και του  $\text{H}^+$  χωρίς την άμεση χρήση της ATP.

Είναι προφανές ότι οι κυτταρικές μεμβράνες διαθέτουν τους μηχανισμούς για τη δημιουργία μεγάλων κλίσεων συγκέντρωσης. Ωστόσο, εάν οι κυτταρικές μεμβράνες ήταν ελεύθερα διαπερατές σε όλες τις διαλυτές ουσίες, αυτές οι κλίσεις συγκέντρωσης σύντομα θα μειώνονταν και θα εξαφανίζονταν. Συνεπώς, είναι πολύ σημαντικό οι κυτταρικές μεμβράνες να μην είναι ελεύθερα διαπερατές σε όλες τις ουσίες, αλλά αντίθετα να παρουσιάζουν εκλεκτική διαπερατότητα, η οποία να διατηρεί την κλίση συγκέντρωσης που δημιουργούν οι μηχανισμοί μεταφοράς με δαπάνη ενέργειας.

Είτε με έμμεσο είτε με άμεσο τρόπο οι διαφορές στη σύσταση μεταξύ ενδοκυτταρίου και εξωκυτταρίου υγρού επηρεάζουν κάθε σημαντική φυσιολογική λειτουργία, γεγονός που φαίνεται από τα ακόλουθα παραδείγματα: (1) Το δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης στα νευρικά και στα μυϊκά κύτταρα εξαρτάται κυρίως από τη διαφορά στη συγκέντρωση του  $\text{K}^+$  εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης· (2) Το ανιόν σκέλος του δυναμικού ενέργειας αυτών των κυττάρων κατά τη διέγερσή τους εξαρτάται από τις διαφορές στη συγκέντρωση των ιόντων  $\text{Na}^+$  εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης· (3) Η σύζευξη διέγερσης-συστολής στα μυϊκά κύτταρα εξαρτάται από τις διαφορές στη συγκέντρωση  $\text{Ca}^{2+}$  εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης και της μεμβράνης του σαρκοπλασματικού δικτύου και (4) Η απορρόφηση των ουσιωδών θρεπτικών συστατικών εξαρτάται από τη διαμεμβρανική κλίση συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  (π.χ. η απορρόφηση της γλυκόζης από το λεπτό έντερο ή η επανορρόφηση της γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο του νεφρού).

### **Διαφορές Συγκέντρωσης Μεταξύ Πλάσματος και Διάμεσου Υγρού**

Όπως συζητήθηκε νωρίτερα, το εξωκυττάριο υγρό υποδιαιρείται σε δύο διαμερίσματα: το διάμεσο υγρό και το πλάσμα. Η πιο σημαντική διαφορά στη σύσταση των δύο αυτών διαμερισμάτων έγκειται στην παρουσία των πρωτεϊνών (π.χ. αλβουμίνης) στο πλάσμα. Οι πρωτεΐνες του πλάσματος δεν διαπερνούν εύκολα τα τοιχώματα των τριχοειδών, λόγω του μεγάλου μοριακού τους βάρους και συνεπώς δεν περιέχονται στο διάμεσο υγρό.

Ο αποκλεισμός των πρωτεϊνών από το διάμεσο υγρό έχει και αρκετές δευτερογενείς συνέπειες. Οι πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αρνητικά φορτισμένες και αυτό το αρνητικό φορτίο προκαλεί ανακατανομή των μικρών κατιόντων και ανιόντων, που διαπερνούν με ευχέρεια το τριχοειδικό τοίχωμα. Το φαινόμενο αυτό καλείται **ισοζύ-**

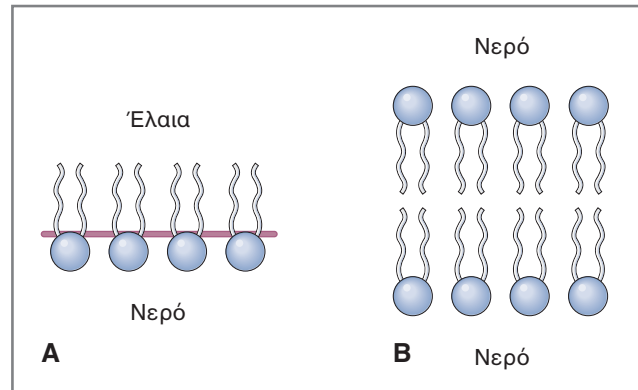
γιο **Gibbs-Donnan**. Η ανακατανομή των ιόντων μπορεί να εξηγηθεί με τους κάτωθι μηχανισμούς: Το διαμέρισμα του πλάσματος περιέχει τις αρνητικά φορτισμένες πρωτεΐνες που δεν διαπερνούν το τριχοειδικό τοίχωμα. Για την ικανοποίηση της αρχής της ηλεκτρικής ουδετερότητας, το διαμέρισμα του πλάσματος οφείλει να παρουσιάζει ελαφρώς χαμηλότερη συγκέντρωση σε μικρά ανιόντα (π.χ.  $\text{Cl}^-$ ) και ελαφρώς υψηλότερη συγκέντρωση μικρών κατιόντων (π.χ.  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ ) συγκριτικά με το διάμεσο υγρό. Ο **λόγος Gibbs-Donnan**, ο οποίος αποτελεί δείκτη της διαφοράς συγκέντρωσης των ιόντων που διαπερνούν τη μεμβράνη, εκφράζει τη συγκέντρωση των ανιόντων στο πλάσμα σε σχέση με τη συγκέντρωσή τους στο διάμεσο υγρό και τη συγκέντρωση των κατιόντων στο διάμεσο υγρό σε σχέση με τη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα. Για παράδειγμα, η συγκέντρωση του  $\text{Cl}^-$  στο πλάσμα είναι ελαφρώς μικρότερη από ό,τι η συγκέντρωσή του στο διάμεσο υγρό (λόγω της μη διαπερατότητας του τριχοειδικού τοιχώματος στις πρωτεΐνες). Ο λόγος Gibbs-Donnan για το  $\text{Cl}^-$  είναι 0,95, δηλαδή ο λόγος  $[\text{Cl}^-]_{\text{πλάσματος}} / [\text{Cl}^-]_{\text{διάμεσου υγρού}}$  ισοδυναμεί με 0,95. Για το  $\text{Na}^+$  ο λόγος Gibbs-Donnan είναι επίσης 0,95, αλλά τα ιόντα  $\text{Na}^+$ , δεδομένου ότι φέρουν θετικό φορτίο, μετακινούνται προς την αντίθετη κατεύθυνση και με 0,95 ισοδυναμεί σε αυτή την περίπτωση ο λόγος  $[\text{Na}^+]_{\text{διάμεσου υγρού}} / [\text{Na}^+]_{\text{πλάσματος}}$ . Σε γενικές γραμμές, αυτές οι μικρές διαφορές στη συγκέντρωση των μικρών κατιόντων και ανιόντων αγνοούνται.

## Τα Χαρακτηριστικά των Κυτταρικών Μεμβρανών

Οι κυτταρικές μεμβράνες αποτελούνται κυρίως από λιπίδια και πρωτεΐνες. Τα λιπίδια που συμμετέχουν ως δομικά συστατικά στη σύνθεση των κυτταρικών μεμβρανών αποτελούνται κυρίως από φωσφολιπίδια, χοληστερόλη και γλυκολιπίδια και είναι υπεύθυνα για την υψηλή διαπερατότητα που παρουσιάζουν οι κυτταρικές μεμβράνες στις λιποδιαλυτές ουσίες, όπως το διοξείδιο του άνθρακα, το οξυγόνο, τα λιπαρά οξέα και οι στεροειδείς ορμόνες. Τα λιπίδια είναι επίσης υπεύθυνα για τη χαμηλή διαπερατότητα που παρουσιάζουν οι κυτταρικές μεμβράνες στις υδατοδιαλυτές ουσίες, όπως τα ιόντα, η γλυκόζη και τα αμινοξέα. Τα πρωτεϊνικά φύσεως συστατικά στοιχεία των κυτταρικών μεμβρανών περιλαμβάνουν τα συστήματα μεταφοράς, τα ένζυμα, τους υποδοχείς ορμονών, τα αντιγόνα επιφανείας και τους διαύλους ιόντων και ύδατος.

### ΤΑ ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΑ ΩΣ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ

Τα φωσφολιπίδια αποτελούνται από ένα σκελετό φωσφορυλιωμένης γλυκερόλης (κεφαλή) και δύο «ουρές»



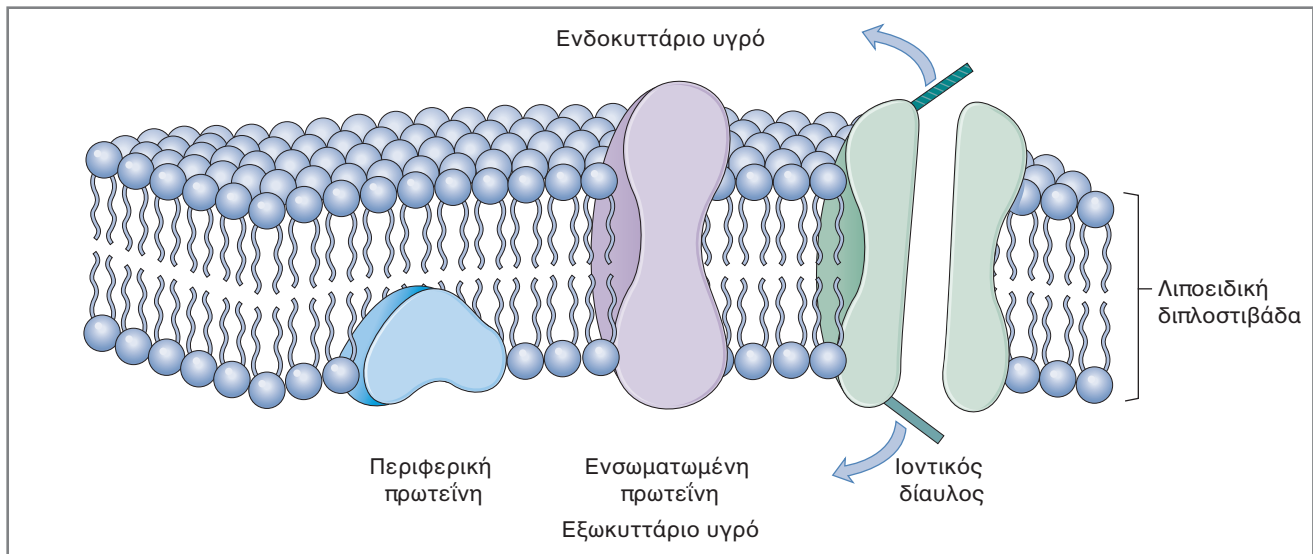
**Εικόνα 1-2.** Ο προσανατολισμός των μορίων των φωσφολιπιδίων στις υδατινές και ελαιώδεις διαχωριστικές επιφάνειες. Απεικονίζεται ο προσανατολισμός των φωσφολιπιδίων στη διαχωριστική επιφάνεια ύδατος-ελαίου (Α) και ο προσανατολισμός τους σε διπλοστιβάδα, όπως συμβαίνει στην κυτταρική μεμβράνη (Β).

λιπαρών οξέων (Εικόνα 1-2). Ο σκελετός γλυκερόλης είναι **υδρόφιλος** (υδατοδιαλυτός) και τα λιπαρά οξέα είναι **υδρόφοβα** (αδιάλυτα στο νερό). Συνεπώς, τα μόρια των φωσφολιπιδίων παρουσιάζουν και υδρόφιλες και υδρόφοβες ιδιότητες και καλούνται **αμφιπαθητικά ή αμφίφιλα** μόρια. Σε μία επιφάνεια ύδατος και ελαίου (Εικόνα 1-2Α) τα μόρια των φωσφολιπιδίων σχηματίζουν μία μονήρη στιβάδα και διατάσσονται κατά τέτοιο τρόπο ώστε ο σκελετός γλυκερόλης να βρίσκεται σε επαφή με την υδατινή φάση και οι ουρές των λιπαρών οξέων να βρίσκονται σε επαφή με την ελαιώδη φάση του διαλύματος. Στις κυτταρικές μεμβράνες (βλ. Εικόνα 1-2Β) τα φωσφολιπίδια προσανατολίζονται με τέτοιο τρόπο ώστε οι λιποδιαλυτές ουρές λιπαρών οξέων να είναι αντιμέτωπες και οι υδατοδιαλυτές κεφαλές γλυκερόλης να διατάσσονται σε αντίθετες κατευθύνσεις, ευρισκόμενες σε επαφή με το υδατινό διάλυμα του ενδοκυττάρου ή του εξωκυττάρου υγρού. Ο προσανατολισμός αυτός δημιουργεί μία **λιποειδική (ή λιπιδική) διπλοστιβάδα**.

### ΟΙ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΩΣ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ

Οι πρωτεΐνες των κυτταρικών μεμβρανών ενδέχεται είτε να παρεμβάλλονται (ενσωματωμένες πρωτεΐνες) είτε να βρίσκονται σε επαφή με μία από τις δύο πλευρές της μεμβράνης (περιφερικές πρωτεΐνες). Η κατανομή των πρωτεϊνών σε μία φωσφολιπιδική διπλοστιβάδα περιγράφεται με το **μοντέλο του ρευστού μωσαϊκού**, που απεικονίζεται στην Εικόνα 1-3.

- ◆ Οι **παρεμβαλλόμενες πρωτεΐνες** της μεμβράνης είναι ενσωματωμένες και προσδεμένες στην κυτταρική μεμβράνη μέσω **υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων**. Για



**Εικόνα 1-3.** Το μοντέλο του ρευστού μωσαϊκού των κυτταρικών μεμβρανών.

την αφαίρεση μίας ενσωματωμένης πρωτεΐνης από τη μεμβράνη απαιτείται διάσπαση των δεσμών της με τη λιποειδική διπλοστιβάδα (π.χ. με απορρυπαντικά). Μερικές από τις παρεμβαλλόμενες πρωτεΐνες είναι **διαμεμβρανικές πρωτεΐνες**, που σημαίνει ότι διαπερνούν τη λιποειδική διπλοστιβάδα μία ή περισσότερες φορές, όντας σε επαφή τόσο με το εξωκυττάριο όσο και με το ενδοκυττάριο υγρό. Παραδείγματα διαμεμβρανικών πρωτεϊνών είναι οι υποδοχείς δέσμησης ουσιών (π.χ. ορμονών ή νευροδιαβιβαστών), οι πρωτεΐνες μεταφοράς (π.χ. αντλία  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ), οι πόροι, οι διάλυοι ιόντων, τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης και οι πρωτεΐνες δέσμησης GTP (G πρωτεΐνες). Μία δεύτερη κατηγορία παρεμβαλλόμενων πρωτεϊνών είναι ενσωματωμένες στη λιποειδική διπλοστιβάδα της μεμβράνης, αλλά δεν τη διαπερνούν από άκρο σε άκρο. Μία τρίτη κατηγορία παρεμβαλλόμενων πρωτεϊνών δεν εισέρχονται καθόλου στη λιποειδική διπλοστιβάδα, αλλά συνδέονται σταθερά με ενσωματωμένα σε αυτή λιπίδια.

- ◆ Οι **περιφερικές πρωτεΐνες** της μεμβράνης δεν ενσωματώνονται και δεν συνδέονται με ομοιοπολικούς δεσμούς με τα συστατικά στοιχεία της κυτταρικής μεμβράνης. Βρίσκονται χαλαρά συνδεδεμένες είτε με την εξωκυττάρια είτε με την ενδοκυττάρια επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, διαμέσου **ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων** (π.χ. με παρεμβαλλόμενες πρωτεΐνες) και μπορούν να απομακρυνθούν με κάποια ήπια κατεργασία που διασπά τους ιοντικούς δεσμούς ή τους δεσμούς υδρογόνου. Ένα παράδειγμα περιφερικής πρωτεΐνης αποτελεί η **αγκυρίνη**, η οποία δεσμεύει τον κυτταροσκελετό των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε μία παρεμβαλλόμενη μεμβρανική πρωτεΐνη μεταφοράς, τον ανταλλάκτη  $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$  (που καλείται επίσης πρωτεΐνη της ζώνης 3).

## Η Μεταφορά Διαμέσου των Κυτταρικών Μεμβρανών

Η μεταφορά ουσιών διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών γίνεται με διάφορους μηχανισμούς (Πίνακας 1-2).

Οι διάφορες ουσίες μπορούν να μεταφέρονται σύμφωνα ή αντίθετα με την ηλεκτροχημική τους κλίση. Η **σύμφωνη προς την ηλεκτροχημική κλίση (downhill)** μεταφορά συμβαίνει με την απλή ή τη διευκολυνόμενη διάχυση και δεν απαιτεί την κατανάλωση ενέργειας. Η **αντίθετη προς την ηλεκτροχημική κλίση (uphill)** μεταφορά διενεργείται με ενεργητική μεταφορά, η οποία μπορεί να είναι πρωτογενής ή δευτερογενής. Η πρωτογενής και η δευτερογενής ενεργητική μεταφορά διαφοροποιούνται με βάση την πηγή της ενέργειας που χρησιμοποιούν. Η πρωτογενής ενεργητική μεταφορά απαιτεί την **άμεση** προσφορά μεταβολικής ενέργειας, ενώ η δευτερογενής ενεργητική μεταφορά χρησιμοποιεί την **έμμεση** προσφορά μεταβολικής ενέργειας.

Οι περαιτέρω διακρίσεις μεταξύ των μηχανισμών μεταφοράς βασίζονται στην παρουσία ή την απουσία ενός πρωτεϊνικού φορέα. Η απλή διάχυση αποτελεί τον μοναδικό τρόπο μεταφοράς που διενεργείται χωρίς τη μεσολάβηση κάποιου πρωτεϊνικού φορέα. Η διευκολυνόμενη διάχυση, η πρωτογενής και η δευτερογενής ενεργητική μεταφορά χρησιμοποιούν παρεμβαλλόμενες στη μεμβράνη πρωτεΐνες και στο σύνολό τους αποτελούν τη **μεταφορά με τη μεσολάβηση φορέων**. Όλοι οι τύποι μεταφοράς με τη μεσολάβηση φορέων μοιράζονται τα ακόλουθα τρία χαρακτηριστικά: κορεσμό, στερεοειδικότητα και ανταγωνισμό.

- ◆ **Κορεσμός.** Η έννοια του κορεσμού βασίζεται στο γεγονός ότι οι πρωτεϊνικοί φορείς έχουν περιορισμένο

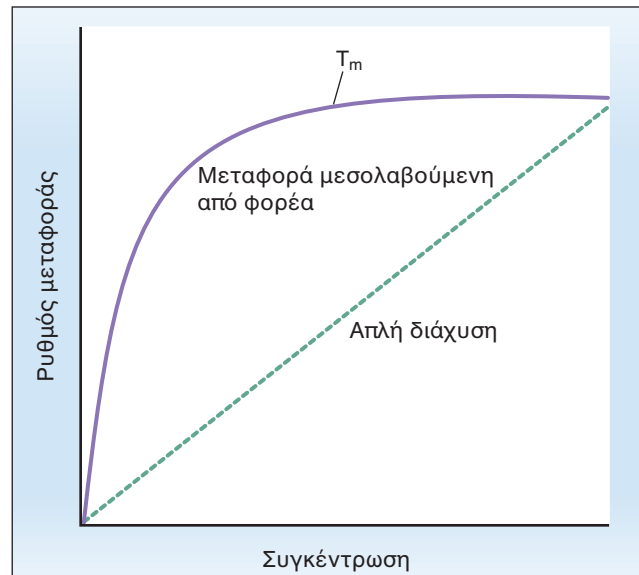
**ΠΙΝΑΚΑΣ 1-2** Ανασκόπηση της Μεταφοράς διαμέσου των Κυτταρικών Μεμβρανών

Τύπος Μεταφοράς	Ενεργητική ή Παθητική	Μεσολαβούμενη από Φορέα	Χρήση Μεταβολικής Ενέργειας	Εξαρτώμενη από την κλίση του Na <sup>+</sup>
Απλή διάχυση	Παθητική, κατά τη φορά της ηλεκτροχημικής κλίσης	Όχι	Όχι	Όχι
Διευκολυνόμενη διάχυση	Παθητική, κατά τη φορά της ηλεκτροχημικής κλίσης	Ναι	Όχι	Όχι
Πρωτογενής ενεργητική μεταφορά	Ενεργητικά, αντίθετη προς τη φορά της ηλεκτροχημικής κλίσης	Ναι	Ναι, άμεση	Όχι
Συμμεταφορά	Δευτερογενής ενεργητική *	Ναι	Ναι, έμμεση	Ναι (οι διαλυτές ουσίες μετακινούνται προς την ίδια κατεύθυνση με το Na <sup>+</sup> διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης)
Αντιμεταφορά	Δευτερογενής ενεργητική *	Ναι	Ναι, έμμεση	Ναι (οι διαλυτές ουσίες μετακινούνται προς την αντίθετη κατεύθυνση με το Na <sup>+</sup> διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης)

\*Το Na<sup>+</sup> μεταφέρεται κατά τη φορά της ηλεκτροχημικής του κλίσης και μία ή περισσότερες διαλυτές ουσίες μεταφέρονται αντίθετα προς την ηλεκτροχημική τους κλίση.

αριθμό θέσεων σύνδεσης για τη διαλυτή ουσία που μεταφέρουν. Στην Εικόνα 1-4 απεικονίζονται οι σχέσεις μεταξύ του ρυθμού μεταφοράς με τη μεσολάβηση φορέων και της συγκέντρωσης του διαλύματος για συγκεκριμένη διαλυτή ουσία. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις της διαλυτής ουσίας υπάρχει αφθονία θέσεων σύνδεσης και ο ρυθμός μεταφοράς αυξάνεται απότομα καθώς αυξάνεται η συγκέντρωσή της. Ωστόσο, σε υψηλή συγκέντρωση της διαλυτής ουσίας, οι διαθέσιμες θέσεις σύνδεσης στον πρωτεϊνικό φορέα λιγοστεύουν και ο ρυθμός μεταφοράς σταματά να αυξάνεται. Τελικά, όταν δεσμευτούν όλες οι θέσεις σύνδεσης, επιτυγχάνεται ο κορεσμός σε ένα σημείο που καλείται **μέγιστος ρυθμός μεταφοράς (transport maximum –T<sub>m</sub>)**. Η κινητική της μεταφοράς με τη μεσολάβηση φορέων είναι παρόμοια με την κινητική των ενζυμικών αντιδράσεων Michaelis-Menten, καθώς και οι δύο διαδικασίες περιλαμβάνουν τη χρήση πρωτεϊνών με περιορισμένο αριθμό θέσεων σύνδεσης [το σημείο T<sub>m</sub> είναι αντίστοιχο της μέγιστης ταχύτητας (V<sub>max</sub>) των ενζυμικών αντιδράσεων]. Παράδειγμα μεταφοράς με τη μεσολάβηση φορέων που παρουσιάζει κορεσμό αποτελεί η περιοριζόμενη από το T<sub>m</sub> μεταφορά γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο στο νεφρό.

- ♦ **Στερεοειδικότητα.** Οι θέσεις σύνδεσης για τη διαλυτή ουσία στις πρωτεΐνες φορείς παρουσιάζουν στερεοειδικότητα. Για παράδειγμα, ο φορέας για τη γλυκό-



**Εικόνα 1 - 4.** Η κινητική της μεσολαβούμενης από φορέα μεταφοράς. T<sub>m</sub>: Μέγιστος ρυθμός μεταφοράς.

ζη στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο αναγνωρίζει και μεταφέρει το φυσικό ισομερές της D-γλυκόζης, αλλά δεν αναγνωρίζει και δεν μεταφέρει το μη φυσικό ισομερές της L-γλυκόζης. Αντίθετα, στην απλή διάχυση δεν γίνεται διάκριση μεταξύ των δύο ισομερών γλυκό-

ζης, καθώς δεν μεσολαβεί κάποιος πρωτεϊνικός φορέας.

- ♦ **Ανταγωνισμός.** Αν και οι θέσεις σύνδεσης για τις μεταφερόμενες διαλυτές ουσίες είναι αρκετά ειδικές για το μόριο που συνδέουν, μπορεί να αναγνωρίσουν, να συνδέσουν και να μεταφέρουν διαλυτές ουσίες με παρόμοια χημικά χαρακτηριστικά. Για παράδειγμα, ο φορέας της γλυκόζης είναι ειδικός για την D-γλυκόζη, αλλά αναγνωρίζει και συνδέει επίσης ένα σάκχαρο με σημαντικές ομοιότητες, την D-γαλακτόζη. Συνεπώς η παρουσία της D-γαλακτόζης αναστέλλει τη μεταφορά της D-γλυκόζης καταλαμβάνοντας ορισμένες θέσεις σύνδεσης και καθιστώντας αυτές μη διαθέσιμες για σύνδεση γλυκόζης.

## Η ΑΠΛΗ ΔΙΑΧΥΣΗ

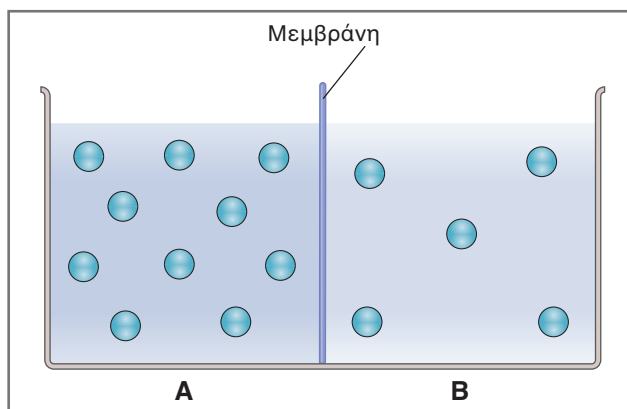
### Η Διάχυση των Μη Ηλεκτρολυτικών Ουσιών

Η απλή διάχυση συμβαίνει ως αποτέλεσμα της τυχαίας θερμικής κίνησης των μορίων, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 1-5. Δύο διαλύματα, το A και το B, διαχωρίζονται από μία μεμβράνη που είναι διαπερατή στη διαλυτή ουσία. Η συγκέντρωση της ουσίας στο διάλυμα A είναι αρχικά διπλάσια από αυτή στο διάλυμα B. Τα μόρια της διαλυτής ουσίας βρίσκονται σε συνεχή κίνηση, με ίσες πιθανότητες το κάθε μόριο να διαπεράσει τη μεμβράνη με κατεύθυνση προς το ένα από τα δύο διαλύματα. Ωστόσο, δεδομένου ότι υπάρχουν διπλάσια σε αριθμό μόρια διαλυτής ουσίας στο διάλυμα A από ό,τι στο διάλυμα B, θα υπάρχει μεγαλύτερη μετακίνηση μορίων από το διάλυμα A προς το διάλυμα B από ό,τι από το B προς το A. Με άλλα λόγια, θα υπάρχει **καθαρή διάχυση** της διαλυτής ουσίας από το διάλυμα A προς το διάλυμα B, η οποία θα συνεχίζεται μέχρι να εξισωθούν οι συγκεντρώσεις των δύο διαλυμάτων (αν και η τυχαία κίνηση των μορίων θα συνεχίζεται αδιάκοπα).

Η καθαρή διάχυση της διαλυτής ουσίας καλείται **ροή (J)** και εξαρτάται από τις ακόλουθες παραμέτρους: το μέγεθος της κλίσης συγκέντρωσης (δηλαδή το ύψος της διαφοράς των συγκεντρώσεων της ουσίας στα δύο διαλύματα), το συντελεστή καταμερισμού, το συντελεστή διάχυσης, το πάχος της μεμβράνης και το εμβαδόν της επιφάνειας που είναι διαθέσιμη για διάχυση.

### Η ΚΛΙΣΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ( $C_A - C_B$ )

Η κλίση συγκέντρωσης εκατέρωθεν της μεμβράνης αποτελεί την κινητήρια δύναμη για την καθαρή διάχυση. Όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά στη συγκέντρωση της διαλυτής ουσίας μεταξύ του διαλύματος A και του διαλύματος B, τόσο μεγαλύτερη θα είναι η κινητήρια δύναμη και η καθαρή διάχυση. Λογικό επακόλουθο είναι ότι εάν η συγκέντρωση στα δύο διαλύματα είναι ίδια δεν θα υπάρχει κινητήρια δύναμη και συνεπώς καθαρή διάχυση.



**Εικόνα 1-5. Απλή διάχυση.** Δύο διαλύματα, A και B, διαχωρίζονται από μία μεμβράνη που είναι διαπερατή στη διαλυτή ουσία (απεικονίζεται με τη μορφή σφαιριδίων). Το διάλυμα A περιέχει αρχικά τη διαλυτή ουσία σε μεγαλύτερη συγκέντρωση από ό,τι το διάλυμα B.

### Ο ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ (K)

Ο συντελεστής κατανομής εξ ορισμού περιγράφει τη διαλυτότητα μίας ουσίας στο λάδι συγκριτικά με τη διαλυτότητά της στο νερό. Όσο μεγαλύτερη είναι η σχετική διαλυτότητα της ουσίας στο λάδι, τόσο μεγαλύτερος θα είναι ο συντελεστής κατανομής της και τόσο ευκολότερη θα είναι η διάλυσή της στη λιποειδική διπλοστιβάδα της κυτταρικής μεμβράνης. Οι μη πολωμένες διαλυτές ουσίες τείνουν να είναι περισσότερο λιποδιαλυτές και έχουν υψηλές τιμές συντελεστή κατανομής, ενώ οι πολωμένες διαλυτές ουσίες τείνουν να είναι λιγότερο λιποδιαλυτές και παρουσιάζουν χαμηλές τιμές συντελεστή κατανομής. Ο συντελεστής κατανομής μπορεί να μετρηθεί με την προσθήκη της διαλυτής ουσίας σε ένα μείγμα ελαιόλαδου και νερού και με τη μέτρηση της συγκέντρωσής της στην ελαιώδη και στην υδατινή φάση του διαλύματος. Έτσι:

$$K = \frac{\text{Συγκέντρωση στο ελαιόλαδο}}{\text{Συγκέντρωση στο νερό}}$$

### Ο ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ (D)

Ο συντελεστής διάχυσης εξαρτάται από χαρακτηριστικά όπως το μέγεθος των μορίων της διαλυτής ουσίας και το ιξώδες του διαλύτη. Καθορίζεται από την εξίσωση Stokes-Einstein (βλ. πιο κάτω). Ο συντελεστής διάχυσης είναι αντιστρόφως ανάλογος της ακτίνας του μορίου της διαλυτής ουσίας και του ιξώδους του διαλύτη. Συνεπώς, οι μικρομοριακές ουσίες σε διαλύτες χαμηλού ιξώδους παρουσιάζουν τους μεγαλύτερους συντελεστές διάχυσης και διαχέονται εύκολα. Οι μεγαλομοριακές ουσίες σε παχύρ-



ρευστους διαλύτες έχουν τους μικρότερους συντελεστές διάχυσης και διαχέονται δυσκολότερα. Έτσι:

$$D = \frac{KT}{6\pi\eta r}$$

Όπου:

D = Συντελεστής Διάχυσης

K = Σταθερά Boltzmann

T = Απόλυτη Θερμοκρασία (K)

r = Ακτίνα του μορίου

$\eta$  = Ιξώδες του διαλύτη

#### ΤΟ ΠΑΧΟΣ ΤΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ ( $\Delta x$ )

Όσο παχύτερη είναι η κυτταρική μεμβράνη, τόσο μεγαλύτερη είναι η απόσταση που θα πρέπει να διανύσει η διαλυτή ουσία και τόσο μικρότερος είναι ο ρυθμός της διάχυσης.

#### ΤΟ ΕΜΒΑΔΟΝ ΤΗΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ (A)

Όσο μεγαλύτερο είναι το εμβαδόν της επιφάνειας της μεμβράνης που είναι διαθέσιμη για διάχυση, τόσο μεγαλύτερος είναι ο ρυθμός της διάχυσης. Για παράδειγμα, τα λιποδιαλυτά αέρια όπως το οξυγόνο και το διοξείδιο του άνθρακα παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλούς ρυθμούς διάχυσης διά των κυτταρικών μεμβρανών. Οι υψηλοί αυτοί ρυθμοί διάχυσης μπορούν να αποδοθούν στα μεγάλα εμβαδά επιφανείας για διάχυση που παρέχονται από τα λιποειδικά συστατικά της μεμβράνης.

Για την απλοποίηση της περιγραφής της διάχυσης, αρκετά από τα προηγούμενα χαρακτηριστικά που παρατέθηκαν μπορούν να συνδυαστούν σε έναν όρο που καλείται **διαπερατότητα (P)**. Η διαπερατότητα περιλαμβάνει το συντελεστή καταμερισμού, το συντελεστή διάχυσης και το πάχος της μεμβράνης. Έτσι:

$$P = \frac{KD}{\Delta x}$$

Με το συνδυασμό των διαφόρων αυτών παραμέτρων στη διαπερατότητα, ο ρυθμός της καθαρής διάχυσης απλοποιείται στην ακόλουθη μαθηματική έκφραση:

$$J = PA(C_A - C_B)$$

Όπου:

J = Ρυθμός καθαρής διάχυσης (mmol/sec)

P = Διαπερατότητα (cm/s)

A = Εμβαδόν της διαθέσιμης επιφάνειας για διάχυση (cm<sup>2</sup>)

C<sub>A</sub> = Συγκέντρωση του διαλύματος A (mmol/L)

C<sub>B</sub> = Συγκέντρωση του διαλύματος B (mmol/L)

**ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ.** Το διάλυμα A και το διάλυμα B διαχωρίζονται από μία μεμβράνη της οποίας η διαπερατότητα στην ουρία είναι  $2 \times 10^{-5}$  cm/sec και της οποίας η επιφάνεια είναι 1 cm<sup>2</sup>. Η συγκέντρωση της ουρίας στο διάλυμα A είναι 10mg/mL και η συγκέντρωση της ουρίας στο διάλυμα B είναι 1 mg/mL. Ο συντελεστής κατανομής για την ουρία είναι  $10^{-3}$ , όπως μετρήθηκε σε ένα μείγμα ελαίου και ύδατος. Ποιος θα είναι ο αρχικός ρυθμός διάχυσης και η κατεύθυνση της διάχυσης της ουρίας; **ΛΥΣΗ.** Σημειώστε ότι η πληροφορία σχετικά με το συντελεστή κατανομής αποτελεί πλεονάζουσα πληροφορία, δεδομένου ότι παρέχεται η τιμή της διαπερατότητας της μεμβράνης, η οποία εμπεριέχει το συντελεστή κατανομής. Η καθαρή ροή μπορεί να υπολογιστεί αντικαθιστώντας τις ακόλουθες τιμές στην εξίσωση της καθαρής διάχυσης:

Υποθέστε ότι 1 mL νερού = 1 cm<sup>3</sup>. Έτσι:

$$J = PA(C_A - C_B)$$

Όπου:

$$J = 2 \times 10^{-5} \text{ cm/sec} \times 1 \text{ cm}^2 \times (10 \text{ mg/mL} - 1 \text{ mg/mL})$$

$$J = 2 \times 10^{-5} \text{ cm/sec} \times 1 \text{ cm}^2 \times (10 \text{ mg/cm}^3 - 1 \text{ mg/cm}^3)$$

$$= 1,8 \times 10^{-4} \text{ mg/sec}$$

Το μέγεθος της καθαρής ροής υπολογίστηκε στα  $1,8 \times 10^{-4}$  mg/sec. Η κατεύθυνση της ροής μπορεί να καθοριστεί με βάση τη λογική, δεδομένου ότι η καθαρή διάχυση θα διενεργείται από το διάλυμα υψηλής συγκέντρωσης (διάλυμα A) προς το διάλυμα χαμηλής συγκέντρωσης (διάλυμα B). Η καθαρή διάχυση θα συνεχιστεί μέχρι η συγκέντρωση της ουρίας στα δύο διαλύματα να είναι ίδια, σημείο στο οποίο η κινητήρια δύναμη της διάχυσης θα έχει μηδενιστεί.

### Η Διάχυση των Ηλεκτρολυτών

Μέχρι τώρα η συζήτηση αναφορικά με τη διάχυση θεωρούσε ότι η διαλυτή ουσία δεν ήταν ηλεκτρολύτης (δηλαδή δεν έφερε ηλεκτρικό φορτίο). Ωστόσο, εάν η διαλυτή ουσία που διαχέεται είναι **ión** ή **ηλεκτρολύτης**, υπάρχουν δύο επιπρόσθετες συνέπειες της παρουσίας φορτίων στο διάλυμα.

Αρχικά, εάν υπάρχει μία διαφορά δυναμικού εκατέρωθεν της μεμβράνης, αυτή θα μεταβάλλει το ρυθμό της καθαρής διάχυσης της φορτισμένης διαλυτής ουσίας (η διαφορά δυναμικού δεν μεταβάλλει το ρυθμό διάχυσης

μιας μη ηλεκτρολυτικής ουσίας). Για παράδειγμα, η διάχυση των ιόντων  $K^+$  θα επιβραδυνθεί εάν το  $K^+$  διαχέεται προς μία περιοχή όπου υπάρχουν θετικά φορτία και θα επιταχυνθεί εάν διαχέεται προς μία περιοχή με αρνητικά φορτία. Η επίδραση της διαφοράς δυναμικού μπορεί είτε να αυξήσει είτε να μειώσει τις επιδράσεις των διαφορών συγκέντρωσης ανάλογα με την κατεύθυνση της διαφοράς δυναμικού και το φορτίο του διαχεόμενου ιόντος. Εάν η κλίση συγκέντρωσης και η επίδραση του φορτίου έχουν ως αποτέλεσμα τη μετακίνηση της διαλυτής ουσίας προς την ίδια κατεύθυνση, τότε θα συνδυαστούν. Εάν είναι προσανατολισμένες σε αντίθετες κατευθύνσεις, τότε ενδέχεται να αλληλοεξουδετερωθούν.

Κατά δεύτερο λόγο, όταν μία ηλεκτρικά φορτισμένη διαλυτή ουσία διαχέεται κατά μήκος μίας κλίσης συγκέντρωσης, η διάχυση μπορεί από μόνη της να παράγει διαφορά δυναμικού εκατέρωθεν της μεμβράνης που καλείται **δυναμικό διάχυσης**. Η έννοια του δυναμικού διάχυσης θα αναλυθεί περαιτέρω στη συνέχεια.

## Η ΔΙΕΥΚΟΛΥΝΟΜΕΝΗ ΔΙΑΧΥΣΗ

Όπως και η απλή διάχυση, η διευκολυνόμενη διάχυση συμβαίνει σύμφωνα με την υπάρχουσα ηλεκτροχημική κλίση και συνεπώς δεν απαιτεί την κατανάλωση ενέργειας. Σε αντίθεση με την απλή διάχυση, ωστόσο, η διευκολυνόμενη διάχυση χρησιμοποιεί ένα φορέα της μεμβράνης και παρουσιάζει όλα τα χαρακτηριστικά της μεταφοράς με τη μεσολάβηση φορέων: κορεσμό, στερεοειδικότητα και ανταγωνισμό. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις της διαλυτής ουσίας, η διευκολυνόμενη διάχυση τυπικά προχωρά ταχύτερα από ό,τι η απλή διάχυση (δηλαδή διευκολύνεται) λόγω της παρουσίας κάποιου φορέα. Ωστόσο, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις οι φορείς θα παρουσιάσουν κορεσμό και η διευκολυνόμενη διάχυση θα επιβραδυνθεί. (Αντίθετα η απλή διάχυση θα συνεχίζεται όσο παραμένει η κλίση συγκέντρωσης για τη διαλυτή ουσία).

Ένα εξαιρετικό παράδειγμα διευκολυνόμενης διάχυσης αποτελεί η μεταφορά της **D-γλυκόζης** στους σκελετικούς μυς και τον λιπώδη ιστό από το φορέα **GLUT4**. Η μεταφορά της γλυκόζης μπορεί να συνεχίζεται όσο η συγκέντρωσή της στο αίμα παραμένει υψηλότερη από την ενδοκυττάρια συγκέντρωσή της και όσο οι φορείς δεν φτάνουν σε κατάσταση κορεσμού. Άλλοι μονοσακχαρίτες όπως η D-γαλακτόζη, 3-O-μεθυλο-γλυκόζη και η φλωριζίνη ανταγωνίζονται τη μεταφορά γλυκόζης καθώς καταλαμβάνουν τις θέσεις σύνδεσής της στο φορέα. Ο ανταγωνιστής μπορεί να μεταφέρεται (π.χ. D-γαλακτόζη) ή μπορεί απλά να καταλαμβάνει τις θέσεις σύνδεσης και να αποκλείει τη σύνδεση της γλυκόζης (π.χ. φλωριζίνη). Όπως τονίστηκε προηγουμένως, το μη φυσιολογικό στερεοϊσομερές της γλυκόζης, η L-γλυκόζη, δεν αναγνωρίζεται από το φορέα για διευκολυνόμενη διάχυση και συνεπώς ούτε συνδέεται ούτε μεταφέρεται.

## Η ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ

Κατά την ενεργητική μεταφορά, μία ή περισσότερες διαλυτές ουσίες μεταφέρονται ενάντια στην κλίση του ηλεκτροχημικού τους δυναμικού. Με άλλα λόγια, η διαλυτή ουσία μεταφέρεται από μία περιοχή χαμηλής συγκέντρωσης (ή χαμηλού ηλεκτροχημικού δυναμικού) σε μία περιοχή υψηλής συγκέντρωσης (ή υψηλού ηλεκτροχημικού δυναμικού).

Δεδομένου ότι η μετακίνηση μίας διαλυτής ουσίας *αντίθετα με την ηλεκτροχημική της κλίση* παράγει έργο, απαιτείται δαπάνη ενέργειας με τη μορφή της ATP. Κατά τη διαδικασία αυτή, η ATP υδρολύεται σε διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) και μία ανόργανη φωσφορική ομάδα (Pi), απελευθερώνοντας ενέργεια από έναν τελικό φωσφορικό δεσμό υψηλής ενέργειας της ATP. Όταν απελευθερώνεται η τελική φωσφορική ομάδα, μεταφέρεται στην πρωτεΐνη μεταφοράς, αρχίζοντας έναν κύκλο φωσφορύλιωσης και αποφωσφορύλιωσης. Όταν γίνεται απευθείας σύζευξη της διαδικασίας μεταφοράς με την ενέργεια από την υδρόλυση της ATP, η μεταφορά καλείται *πρωτογενής* ενεργητική μεταφορά. Τρία παραδείγματα πρωτογενούς ενεργητικής μεταφοράς στα βιολογικά συστήματα αποτελούν η αντλία  $Na^+-K^+$  (ATPάση  $Na^+-K^+$ ), η οποία είναι παρούσα σε όλες τις κυτταρικές μεμβράνες, η αντλία  $Ca^{2+}$  (ATPάση  $Ca^{2+}$ ), η οποία είναι παρούσα στο σαρκοπλασματικό και το ενδοπλασματικό δίκτυο και η αντλία  $H^+-K^+$  (ATPάση  $H^+-K^+$ ) η οποία είναι παρούσα στα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου και στα εμβόλιμα κύτταρα τύπου A του νεφρού.

### Η αντλία $Na^+-K^+$ (ATPάση $Na^+-K^+$ )

Η αντλία  $Na^+-K^+$  (ATPάση  $Na^+-K^+$ ) απαντάται στις μεμβράνες όλων των κυττάρων. Η λειτουργία της συνίσταται στην άντληση  $Na^+$  από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο και  $K^+$  από τον εξωκυττάριο προς τον ενδοκυττάριο χώρο (Εικόνα 1-6). Το κάθε ιόν μετακινείται αντίθετα της ηλεκτροχημικής του κλίσης. Η στοιχειομετρία μπορεί να ποικίλλει, αλλά σε γενικές γραμμές για κάθε τρία ιόντα  $Na^+$  που εξέρχονται του κυττάρου, δύο ιόντα  $K^+$  εισέρχονται στο κύτταρο. Η στοιχειομετρική αυτή αναλογία των τριών ιόντων  $Na^+$  προς δύο ιόντα  $K^+$  σημαίνει ότι σε κάθε κύκλο λειτουργίας της αντλίας  $Na^+-K^+$  εξάγεται περισσότερο θετικό φορτίο από το κύτταρο από ό,τι εισάγεται σε αυτό. Κατά συνέπεια, η διαδικασία αυτή καλείται **ηλεκτρογόνο**, δεδομένου ότι προκαλεί το διαχωρισμό φορτίων και τη δημιουργία διαφοράς δυναμικού. Η αντλία  $Na^+-K^+$  είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της κλίσης συγκέντρωσης τόσο του  $Na^+$  όσο και του  $K^+$  εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης, διατηρώντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του  $Na^+$  χαμηλή και την ενδοκυττάρια συγκέντρωση  $K^+$  υψηλή.

Η αντλία  $Na^+-K^+$  αποτελείται από τις πολυπεπτιδικές υποομάδες α και β. Η α υποομάδα είναι αυτή που παρουν-

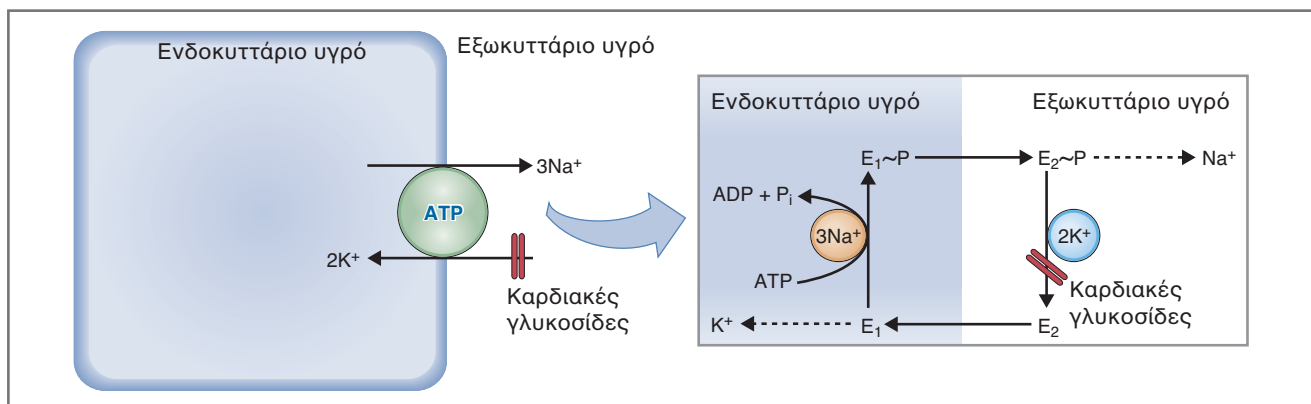
σιάξει δραστηριότητα ΑΤΡάσης, ενώ φέρει και τις θέσεις σύνδεσης για τα μεταφερόμενα ιόντα  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ . Το σύμπλεγμα της ΑΤΡάσης  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  λαμβάνει δύο στερεοχημικές διαμορφώσεις, την  $E_1$  και την  $E_2$ . Στην **κατάσταση  $E_1$** , οι θέσεις σύνδεσης για το  $\text{Na}^+$  και το  $\text{K}^+$  είναι στραμμένες προς το ενδοκυττάριο υγρό και το ένζυμο παρουσιάζει υψηλή συγγένεια για τα ιόντα  $\text{Na}^+$ . Στην **κατάσταση  $E_2$** , οι θέσεις σύνδεσης για το  $\text{Na}^+$  και το  $\text{K}^+$  στρέφονται προς το εξωκυττάριο υγρό και το ένζυμο παρουσιάζει υψηλή συγγένεια για τα ιόντα  $\text{K}^+$ . Η μεταφορά των ιόντων από το ένζυμο (δηλαδή η άντληση  $\text{Na}^+$  εκτός του κυττάρου και  $\text{K}^+$  εντός του κυττάρου) βασίζεται στην εναλλαγή μεταξύ των στερεοχημικών διαμορφώσεων  $E_1$  και  $E_2$  και τροφοδοτείται με ενέργεια από την υδρόλυση ΑΤΡ.

Ο **κύκλος της μεταφοράς** των ιόντων παρουσιάζεται στην Εικόνα 1-6. Ο κύκλος αρχίζει με το ένζυμο στην κατάσταση διαμόρφωσης  $E_1$ , συνδεδεμένο με ΑΤΡ. Στην κατάσταση  $E_1$  οι θέσεις σύνδεσης με τα ιόντα είναι στραμμένες προς το ενδοκυττάριο υγρό και το ένζυμο παρουσιάζει υψηλή συγγένεια για το  $\text{Na}^+$ . Τρία ιόντα  $\text{Na}^+$  συνδέονται στο ένζυμο, η ΑΤΡ υδρολύεται και η τελική φωσφορική ομάδα της ΑΤΡ μεταφέρεται στο ένζυμο, παράγοντας μία κατάσταση υψηλής ενέργειας,  $E_1\sim\text{P}$ . Στη συνέχεια διενεργείται μία μείζονα μεταβολή της στερεοχημικής διαμόρφωσης του ενζύμου, το οποίο μετατρέπεται από την κατάσταση  $E_1\sim\text{P}$  στην κατάσταση  $E_2\sim\text{P}$ . Στην κατάσταση  $E_2$  οι θέσεις σύνδεσης των ιόντων στρέφονται προς το εξωκυττάριο υγρό, η συγγένεια για τα ιόντα  $\text{Na}^+$  περιορίζεται και αυξάνεται η συγγένεια για τα ιόντα  $\text{K}^+$ . Τα τρία ιόντα  $\text{Na}^+$  απελευθερώνονται από το ένζυμο στο εξωκυττάριο υγρό, στο ένζυμο δεσμεύονται δύο ιόντα  $\text{K}^+$  και απελευθερώνεται μία ανόργανη φωσφορική ομάδα από το  $E_2$ . Το ένζυμο εν συνεχεία δεσμεύει την ενδοκυττάρια ΑΤΡ και επέρχεται μία ακόμα μεγάλη αλλαγή στη διαμόρφωση του μορίου, το οποίο μεταπίπτει ξανά στην κατάσταση  $E_1$ . Τα δύο ιόντα  $\text{K}^+$  απελευθερώνονται στο ενδοκυττάριο υγρό και το ένζυμο είναι έτοιμο για έναν ακόμα κύκλο.

Οι **καρδιακές γλυκοσίδες** (π.χ. **ουαβαΐνη** και **δακτυλίτιδα**) αποτελούν μία τάξη φαρμάκων που αναστέλλει τη λειτουργία της ΑΤΡάσης  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ . Η θεραπεία με αυτή την τάξη φαρμάκων προκαλεί συγκεκριμένες και προβλέψιμες μεταβολές στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση των ιόντων: Το ενδοκυττάριο  $\text{Na}^+$  αυξάνεται, ενώ το ενδοκυττάριο  $\text{K}^+$  μειώνεται. Οι καρδιακές γλυκοσίδες αναστέλλουν την ΑΤΡάση  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ , συνδεδεμένες στην  $E_2\sim\text{P}$  μορφή της, εγγύς της θέσης σύνδεσης των ιόντων  $\text{K}^+$  προς την πλευρά του εξωκυττάριου υγρού, παρεμποδίζοντας τη μετατροπή της από την  $E_2\sim\text{P}$  μορφή της ξανά στην  $E_1$  μορφή. Έτσι διακόπτουν τον κύκλο της φωσφορυλίωσης-αποφωσφορυλίωσης και συνεπώς ολόκληρο τον κύκλο της ενζυμικής δράσης και μεταφοράς που διενεργεί η αντλία.

### Η αντλία $\text{Ca}^{2+}$ (ΑΤΡάση $\text{Ca}^{2+}$ )

Οι περισσότερες **κυτταρικές (κυτταροπλασματικές) μεμβράνες** περιέχουν μία ΑΤΡάση  $\text{Ca}^{2+}$  ή κυτταροπλασματική ΑΤΡάση  $\text{Ca}^{2+}$  (**PMCA – plasma membrane  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase**) της οποίας η λειτουργία είναι η εξαγωγή  $\text{Ca}^{2+}$  από το κύτταρο ενάντια στην ηλεκτροχημική του κλίση. Για κάθε ΑΤΡ που υδρολύεται ένα ιόν  $\text{Ca}^{2+}$  εξέρχεται από το κύτταρο. Η ΑΤΡάση  $\text{Ca}^{2+}$  είναι υπεύθυνη, μερικώς, για τη χαμηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση  $\text{Ca}^{2+}$ . Επιπρόσθετα, το **σαρκοπλασματικό δίκτυο** των μυϊκών κυττάρων και το **ενδοπλασματικό δίκτυο** άλλων κυττάρων περιέχουν άλλες μορφές της ΑΤΡάσης  $\text{Ca}^{2+}$ , οι οποίες αντλούν δύο ιόντα  $\text{Ca}^{2+}$  (για κάθε ΑΤΡ που υδρολύεται) από το ενδοκυττάριο υγρό στο εσωτερικό του σαρκοπλασματικού ή ενδοπλασματικού δικτύου, δηλαδή αποθηκεύουν το ενδοκυττάριο  $\text{Ca}^{2+}$ . Αυτές οι μορφές καλούνται ΑΤΡάσες  $\text{Ca}^{2+}$  του σαρκοπλασματικού και ενδοπλασματικού δικτύου (**SERCA – sarcoplasmic and endoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase**). Η ΑΤΡάση  $\text{Ca}^{2+}$ , όπως και η ΑΤΡάση  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ , λειτουργεί με μεταβολές της στερεοχημικής διαμόρφωσης της από  $E_1$  σε  $E_2$ , με αντίστοιχα υψηλή και χαμηλή συγ-



**Εικόνα 1-6.** Η αντλία  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  στις κυτταρικές μεμβράνες. ADP: διφωσφορική αδενοσίνη, ΑΤΡ: τριφωσφορική αδενοσίνη,  $E = \text{Na}^+-\text{K}^+$  ΑΤΡάση,  $E\sim\text{P} =$  φωσφορυλιωμένη  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ΑΤΡάση,  $\text{P} =$  ανόργανη φωσφορική ομάδα.

γένεια προς το  $\text{Ca}^{2+}$ . Συγκεκριμένα η κυτταροπλασματική ΑΤΡάση  $\text{Ca}^{2+}$  στην κατάσταση  $E_1$  δεσμεύει  $\text{Ca}^{2+}$  από την ενδοκυττάρια πλευρά της, με αποτέλεσμα την αλλαγή της διαμόρφωσης της στην κατάσταση  $E_2$ , ενώ στην  $E_2$  κατάσταση απελευθερώνει το  $\text{Ca}^{2+}$  στον εξωκυττάριο χώρο. Η SERCA, στην κατάσταση  $E_1$ , δεσμεύει το  $\text{Ca}^{2+}$  από την ενδοκυττάρια πλευρά της, ενώ στην κατάσταση  $E_2$  απελευθερώνει το  $\text{Ca}^{2+}$  προς τον αυλό του σαρκοπλασματικού ή ενδοπλασματικού δικτύου.

### Η αντλία $\text{H}^+-\text{K}^+$ (ΑΤΡάση $\text{H}^+-\text{K}^+$ )

Η ΑΤΡάση  $\text{H}^+-\text{K}^+$  εντοπίζεται στα τοιχωματικά κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου και στα εμβόλιμα κύτταρα τύπου-Α του νεφρικού αθροιστικού σωληναρίου. Στο στομάχι αντλεί  $\text{H}^+$  από το ενδοκυττάριο υγρό των τοιχωματικών κυττάρων προς την κοιλότητα του στομάχου, όπου οξινώνει το γαστρικό περιεχόμενο. Η **ομπραζόλη** αποτελεί αναστολέα της ΑΤΡάσης  $\text{H}^+-\text{K}^+$  και μπορεί να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά για τη μείωση της έκκρισης  $\text{H}^+$  κατά τη θεραπεία ορισμένων τύπων πεπτικού έλκους.

## Η ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ

Οι διαδικασίες της δευτερογενούς ενεργητικής μεταφοράς είναι εκείνες στις οποίες παρατηρείται η σύζευξη της μεταφοράς δύο ή περισσότερων διαλυτών ουσιών. Η μία από τις διαλυτές ουσίες, συνήθως το  $\text{Na}^+$ , μετακινείται σύμφωνα με την ηλεκτροχημική του κλίση, ενώ η δεύτερη διαλυτή ουσία μετακινείται σε κατεύθυνση αντίθετη προς την ηλεκτροχημική κλίση της. Η μετακίνηση του  $\text{Na}^+$ , κατά τη φορά που υπαγορεύει η ηλεκτροχημική του κλίση, παρέχει την ενέργεια για τη μετακίνηση της άλλης διαλυτής ουσίας. Συνεπώς, δεν χρησιμοποιείται άμεση μεταβολική ενέργεια, του τύπου της ΑΤΡ, αλλά παρέχεται έμμεσα. (Η ΑΤΡάση  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ , χρησιμοποιώντας ΑΤΡ, δημιουργεί και διατηρεί αυτή την κλίση συγκέντρωσης για το  $\text{Na}^+$ .) Συνεπώς, ο όρος *δευτερογενής* ενεργητική μεταφορά αναφέρεται στην *έμμεση* χρήση του ΑΤΡ, ως πηγή ενέργειας.

Η αναστολή της ΑΤΡάσης  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  (π.χ. με θεραπεία με ουαβαΐνη) ελαχιστοποιεί τη μεταφορά  $\text{Na}^+$  από το ενδοκυττάριο στο εξωκυττάριο υγρό, προκαλώντας αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  και ελαττώνοντας έτσι τη διαμεμβρανική κλίση συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$ . Κατά συνέπεια, με την επίδραση των αναστολέων της ΑΤΡάσης  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ , όλες οι δευτερογενείς διεργασίες ενεργητικής μεταφοράς έμμεσα μειώνονται, δεδομένου ότι ελαχιστοποιείται η διαμεμβρανική κλίση συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$ , η οποία αποτελεί την πηγή ενέργειας που χρησιμοποιούν.

Υπάρχουν δύο τύποι δευτερογενούς ενεργητικής μεταφοράς, που διακρίνονται με βάση την κατεύθυνση της

μεταφοράς της διαλυτής ουσίας, πάντα αντίθετα προς την ηλεκτροχημική της κλίση. Εάν η μεταφορά γίνεται προς κατεύθυνση ίδια με αυτή της μετακίνησης του  $\text{Na}^+$ , τότε καλείται **συμμεταφορά**. Εάν η κατεύθυνση της μεταφοράς είναι αντίθετη προς αυτή της μετακίνησης του  $\text{Na}^+$ , τότε καλείται **αντιμεταφορά ή ανταλλαγή**.

### Η Συμμεταφορά

Η συμμεταφορά αποτελεί μία μορφή δευτερογενούς ενεργητικής μεταφοράς κατά την οποία όλες οι διαλυτές ουσίες μεταφέρονται κατά την **ίδια κατεύθυνση** διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Το  $\text{Na}^+$  μετακινείται *προς το εσωτερικό* του κυττάρου με τη μεσολάβηση φορέα και σύμφωνα με την ηλεκτροχημική του κλίση. Οι υπόλοιπες διαλυτές ουσίες, οι οποίες συμμεταφέρονται με το  $\text{Na}^+$ , μετακινούνται επίσης *προς το εσωτερικό* του κυττάρου. Η συμμεταφορά χρησιμοποιείται σε αρκετές σημαντικές φυσιολογικές διαδικασίες και ιδιαίτερα στο επιθήλιο του λεπτού εντέρου και του νεφρικού σωληναρίου. Για παράδειγμα, η **συμμεταφορά  $\text{Na}^+$ -γλυκόζης (SGLT)** και η **συμμεταφορά  $\text{Na}^+$ -αμινοξέων** παρατηρείται στις μεμβράνες των επιθηλιακών κυττάρων που βρίσκονται προς τον αυλό τόσο του λεπτού εντέρου όσο και του εγγύς νεφρικού σωληναρίου. Ένα άλλο παράδειγμα συμμεταφοράς που παρατηρείται στο νεφρικό σωληνάριο είναι η **συμμεταφορά  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$** , η οποία διενεργείται στην ενδοαυλική επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle. Στο κάθε παράδειγμα, η διαμεμβρανική κλίση συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  που δημιουργείται από την ΑΤΡάση  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  χρησιμοποιείται για τη μεταφορά διαλυτών ουσιών, όπως η γλυκόζη, τα αμινοξέα, το  $\text{K}^+$  ή το  $\text{Cl}^-$ , αντίθετα με την ηλεκτροχημική τους κλίση.

Στην Εικόνα 1-7 παρουσιάζονται οι αρχές της συμμεταφοράς, με χρήση του παραδείγματος του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+$ -γλυκόζης (**SGLT1, ή πρωτεΐνη μεταφοράς  $\text{Na}^+$ -γλυκόζης-1**) στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου. Ο συμμεταφορέας βρίσκεται στην ενδοαυλική (προσαυλία ή κορυφαία) μεμβράνη των κυττάρων αυτών και μπορεί να παρασταθεί ως μία δομή που φέρει δύο θέσεις σύνδεσης, μία για τα ιόντα  $\text{Na}^+$  και μία για τη γλυκόζη. Όταν  $\text{Na}^+$  μαζί με γλυκόζη βρίσκονται στον αυλό του λεπτού εντέρου, συνδέονται στο μεταφορέα. Σε αυτή τη διάταξη, η πρωτεΐνη φορέας περιστρέφεται και απελευθερώνει τόσο το  $\text{Na}^+$  όσο και τη γλυκόζη στο εσωτερικό του κυττάρου. (Ακολουθώντας και οι δύο διαλυτές ουσίες μεταφέρονται εκτός του κυττάρου μέσω της βασικής-πλάγιας [βασικοπλάγιας] μεμβράνης του κυττάρου –το  $\text{Na}^+$  από την ΑΤΡάση  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  και η γλυκόζη με διευκολυνόμενη διάχυση.) Εάν δεν υπάρχει  $\text{Na}^+$  ή γλυκόζη στον αυλό του εντέρου, η πρωτεΐνη φορέας δεν δύναται να περιστραφεί. Συνεπώς απαιτείται η παρουσία και των δύο διαλυτών ουσιών, καθώς καμία δεν δύναται να μεταφερθεί απουσία της άλλης (Πλαίσιο 1-1).

## ΠΛΑΙΣΙΟ 1-1 Κλινική Φυσιολογία: Η Γλυκοζουρία λόγω Σακχαρώδους Διαβήτη

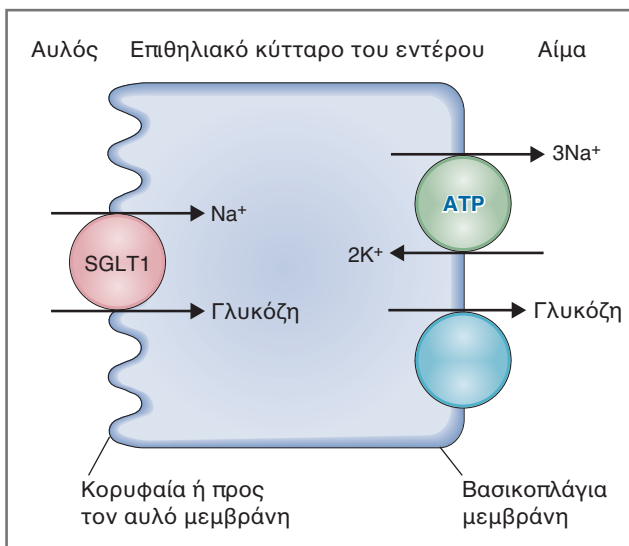
**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ.** Ένα αγόρι, 14 ετών, κατά τον ετήσιο προληπτικό έλεγχο ανέφερε συχνουρία και έντονο αίσθημα δίψας. Ο έλεγχος των ούρων με εμβαπτιζόμενη ταινία ανέδειξε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στα ούρα. Ο ιατρός του ζήτησε έλεγχο ανοχής της γλυκόζης, η οποία ανέδειξε ότι το αγόρι έπασχε από διαβήτη τύπου I. Αντιμετωπίζεται με ενέσιμη ινσουλίνη και έκτοτε η εξέταση των ούρων είναι φυσιολογική.

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ.** Αν και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I αποτελεί μία σύμπλοκη νόσο, η ανάλυση αυτή περιορίζεται στο σύμπτωμα της συχνουρίας και το εύρημα της γλυκοζουρίας (γλυκόζη στα ούρα). Η νεφρική διαχείριση της γλυκόζης από τους νεφρούς είναι συνήθως η ακόλουθη: Η γλυκόζη του αίματος διηθείται από τα πειραματικά τριχοειδή. Τα επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία επενδύουν το εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο, επαναρροφούν όλη τη διηθημένη γλυκόζη, με αποτέλεσμα να μην αποβάλλεται γλυκόζη στα ούρα. Κατά συνέπεια, μία φυσιολογική εξέταση ούρων θα πρέπει να δείχνει την απουσία της γλυκόζης από τα ούρα. Εάν τα επιθηλιακά κύτταρα στο εγγύς σωληνάριο δεν επαναρροφήσουν όλη την ποσότητα γλυκόζης που διηθείται, ώστε να την επιστρέψουν στην κυκλοφορία του αίματος, το ποσό της γλυκόζης που δεν επαναρροφάται αποβάλλεται με τα ούρα. Ο κυτταρικός μηχανισμός για την επαναρρόφηση γλυκόζης είναι ο συμμεταφορέας  $\text{Na}^+$ -γλυκόζης που βρίσκεται στην ενδοαυλική μεμβράνη των εγγύς σωληναριακών κυττάρων. Δεδομένου ότι η μεταφορά αυτή διαμεσολαβείται από φορέα, υπάρχει ένας πεπερασμένος αριθμός θέσεων δέσμευσης της γλυ-

κόζης. Όταν αυτές οι θέσεις δέσμευσης καταληφθούν πλήρως, επέρχεται κορεσμός του μηχανισμού μεταφοράς (προσεγγίζεται ο μέγιστος ρυθμός μεταφοράς).

Στον ασθενή αυτόν με διαβήτη τύπου I, η ορμόνη ινσουλίνη δεν παράγεται σε επαρκή ποσότητα από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Η ινσουλίνη απαιτείται για τη φυσιολογική πρόσληψη της γλυκόζης από το ήπαρ, τους μυς και άλλα κύτταρα. Χωρίς ινσουλίνη, η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα αυξάνεται, δεδομένου ότι η γλυκόζη δεν προσλαμβάνεται από τα κύτταρα. Όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος αυξηθεί σε υψηλά επίπεδα, περισσότερη γλυκόζη διηθείται από το νεφρικό σπείραμα και το ποσό της γλυκόζης που διηθείται υπερβαίνει τη δυνατότητα του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+$ -γλυκόζης. Η γλυκόζη που δεν μπορεί να επαναρροφηθεί, λόγω του κορεσμού του φορέα, αποβάλλεται με τα ούρα.

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ.** Η θεραπεία του ασθενούς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I έγκειται στη χορήγηση εξωγενώς ινσουλίνης με ένεση. Η ινσουλίνη, είτε παραγόμενη φυσιολογικά από τα β-κύτταρα του παγκρέατος είτε χορηγούμενη με υποδόρια ένεση, μειώνει τη συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος, προάγοντας την πρόσληψή της από τα κύτταρα. Όταν ο ασθενής αυτός έλαβε ινσουλίνη, η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα του μειώθηκε. Κατά συνέπεια μειώθηκε και η ποσότητα της διηθημένης γλυκόζης και ο συμμεταφορέας  $\text{Na}^+$ -γλυκόζης έπαψε να είναι κορεσμένος. Όλη η ποσότητα της διηθημένης γλυκόζης μπορούσε πια να επαναρροφηθεί και συνεπώς έπαψε η αποβολή της με τα ούρα.

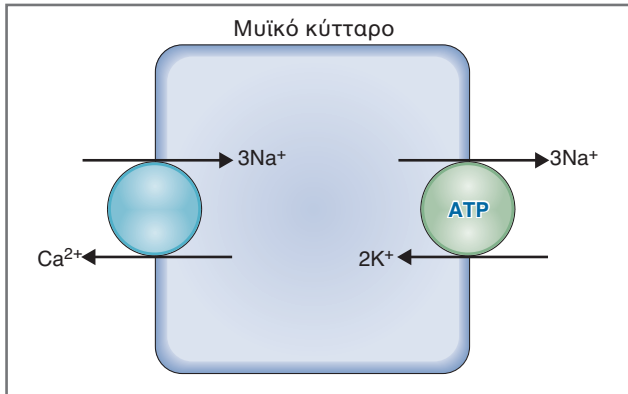


**Εικόνα 1-7.** Η συμμεταφορά  $\text{Na}^+$ -γλυκόζης σε ένα επιθηλιακό κύτταρο του εντέρου. ATP = τριφωσφορική αδενοσίνη, SGLT1 = πρωτεΐνη μεταφοράς του συμπλέγματος  $\text{Na}^+$ -γλυκόζης 1.

Τέλος, ο ρόλος της διεργασίας συμμεταφοράς  $\text{Na}^+$ -γλυκόζης στο έντερο μπορεί να γίνει καλύτερα κατανοητός μέσα στο συνολικό πλαίσιο της εντερικής απορρόφησης υδατανθράκων. Οι υδατάνθρακες που προσλαμβάνονται με τη διατροφή πέπτονται από τα ένζυμα του γαστρεντερικού συστήματος σε μία απορροφήσιμη μορφή, τους μονοσακχαρίτες. Ένας από τους μονοσακχαρίτες αυτούς είναι η γλυκόζη, η οποία απορροφάται περνώντας μέσα από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου με ένα συνδυασμό συμμεταφοράς με  $\text{Na}^+$  στην ενδοαυλική επιφάνεια της μεμβράνης και διευκολυνόμενης διάχυσης στις βασικές και τις πλάγιες επιφάνειες της μεμβράνης. Η συμμεταφορά με  $\text{Na}^+$  αποτελεί το ενεργητικό στάδιο της μεταφοράς, επιτρέποντας στη γλυκόζη να εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία αντίθετα προς την ηλεκτροχημική της κλίση.

### Η Αντιμεταφορά

Η αντιμεταφορά (ή ανταλλαγή) αποτελεί έναν τύπο δευτερογενούς ενεργητικής μεταφοράς κατά την οποία οι διαλυτές ουσίες μεταφέρονται σε *αντίθετες κατευθύνσεις* διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Το  $\text{Na}^+$  μετακινείται



**Εικόνα 1-8.** Η ανιμεταφορά (ανταλλαγή)  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  σε ένα μυϊκό κύτταρο. ATP = τριφωσφορική αδενοσίνη.

εντός του κυττάρου με τη μεσολάβηση φορέα και σύμφωνα με την ηλεκτροχημική του κλίση. Οι διαλυτές ουσίες που ανιμεταφέρονται ή ανταλλάσσονται με το  $\text{Na}^+$  μεταφέρονται έξω από το κύτταρο. Η ανιμεταφορά απεικονίζεται με το παράδειγμα της ανιμεταφοράς  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Na}^+$  (Εικόνα 1-8) και της ανιμεταφοράς  $\text{H}^+$ - $\text{Na}^+$ . Όπως και κατά τη συµμεταφορά, η διεργασία χρησιμοποιεί ως πηγή ενέργειας την κλίση συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$ , που δημιουργείται από τη λειτουργία της ΑΤΡάσης  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ . Το  $\text{Na}^+$  μετακινείται σύμφωνα με την ηλεκτροχημική του κλίση, ενώ τα ιόντα  $\text{Ca}^{2+}$  και  $\text{H}^+$  μετακινούνται αντίθετα προς την ηλεκτροχημική τους κλίση.

Η ανταλλαγή  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Na}^+$  αποτελεί έναν από τους μηχανισμούς μεταφοράς που μαζί με την ΑΤΡάση  $\text{Ca}^{2+}$  συντελούν στη διατήρηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης  $\text{Ca}^{2+}$  σε χαμηλά επίπεδα ( $\approx 10^{-7}$  molar). Η επίτευξη της ανταλλαγής  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Na}^+$  απαιτεί τη λειτουργία μηχανισμών ενεργητικής μεταφοράς, δεδομένου ότι το  $\text{Ca}^{2+}$  μετακινείται εκτός του κυττάρου ενάντια στην ηλεκτροχημική του κλίση. Στην Εικόνα 1-8 απεικονίζονται οι αρχές της ανταλλαγής  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Na}^+$  στη μεμβράνη ενός μυϊκού κυττάρου. Η πρωτεΐνη ανταλλαγής περιλαμβάνει θέσεις αναγνώρισης τόσο για το  $\text{Ca}^{2+}$  όσο και για το  $\text{Na}^+$ . Η πρωτεΐνη δεσμεύει  $\text{Ca}^{2+}$  στην ενδοκυττάρια πλευρά της μεμβράνης και ταυτόχρονα δεσμεύει  $\text{Na}^+$  στην εξωκυττάρια πλευρά. Έχοντας αυτή τη διάταξη, η πρωτεΐνη φορέας περιστρέφεται και αποδίδει το  $\text{Ca}^{2+}$  στο εξωκυττάριο υγρό και το  $\text{Na}^+$  στο ενδοκυττάριο υγρό.

Η στοιχειομετρία της ανταλλαγής  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Na}^+$  ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων τύπων κυττάρων και μπορεί να ποικίλλει ακόμα και στον ίδιο τύπο κυττάρου κάτω από διαφορετικές συνθήκες. Ωστόσο, συνήθως, για κάθε τρία ιόντα  $\text{Na}^+$  που εισέρχονται στο κύτταρο, εξέρχεται ένα ιόν  $\text{Ca}^{2+}$ . Με αυτή τη στοιχειομετρική αναλογία των τριών ιόντων  $\text{Na}^+$  προς ένα ιόν  $\text{Ca}^{2+}$ , τρία θετικά φορτία εισέρχονται στο κύτταρο έναντι δύο θετικών φορτίων που εξέρχονται από αυτό, γεγονός που καθιστά τον ανταλλακτή  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Na}^+$  **ηλεκτρογόνο**.

## ΩΣΜΩΣΗ

Ως όσμωση χαρακτηρίζουμε τη μετακίνηση του νερού διαμέσου μίας ημιπερατής μεμβράνης λόγω διαφορών στη συγκέντρωση διαλυτών ουσιών εκατέρωθεν αυτής. Οι διαφορές στη συγκέντρωση διαλυτών ουσιών, οι οποίες δεν διαπερνούν τη μεμβράνη, δημιουργούν διαφορές στην ωσμωτική πίεση. Η διαφορά στην ωσμωτική πίεση είναι αυτή που προκαλεί τη μετακίνηση του νερού, δηλαδή την όσμωση. Η όσμωση δεν αποτελεί διαδικασία διάχυσης του νερού: συμβαίνει λόγω διαφορών στην ωσμωτική πίεση, ενώ η διάχυση συμβαίνει λόγω διαφορών στη συγκέντρωση.

### Ωσμωτικότητα

Ως ωσμωτικότητα ενός διαλύματος χαρακτηρίζουμε την περιεκτικότητά του σε ωσμωτικούς ενεργά σωματίδια. Ως ωσμωτικότητα ανά λίτρο διαλύτη (osmolarity) ενός διαλύματος χαρακτηρίζουμε τη συγκέντρωση των ωσμωτικών ενεργών σωματιδίων που περιέχει, η οποία εκφράζεται σε ωσμώλια (osmoles) ανά λίτρο ή σε χιλιοστά του ωσμωλίου (milliosmoles) ανά λίτρο. Για τον υπολογισμό της ωσμωτικότητας είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε τη συγκέντρωση της διαλυτής ουσίας, καθώς και εάν η διαλυτή ουσία δίσταται στο διάλυμα. Για παράδειγμα, η γλυκόζη δεν δίσταται στο διάλυμα, το  $\text{NaCl}$  δίσταται σε δύο σωματίδια, ενώ το  $\text{CaCl}_2$  διασπάται σε τρία σωματίδια. Το σύμβολο «g» χρησιμοποιείται για να παραστήσει τον αριθμό των σωματιδίων στο διάλυμα και επίσης λαμβάνει υπόψη εάν υπάρχει πλήρης ή μερική διάσταση της διαλυτής ουσίας. Έτσι, εάν το  $\text{NaCl}$  δίσταται πλήρως σε δύο σωματίδια, το g ισοδυναμεί με 2,0. Εάν το  $\text{NaCl}$  δίσταται μερικώς, τότε η τιμή του g θα βρίσκεται μεταξύ του 1,0 και του 2,0. Η ωσμωτικότητα υπολογίζεται από τον τύπο:

$$\text{Ωσμωτικότητα} = g C$$

Όπου:

Ωσμωτικότητα = η συγκέντρωση των σωματιδίων στο διάλυμα (mOsm/L)

g = ο αριθμός των σωματιδίων ανά mole διαλυτής ουσίας του διαλύματος (Osm/mol)

C = συγκέντρωση (mmol/L)

Εάν δύο διαλύματα έχουν την ίδια ωσμωτικότητα, τότε καλούνται **ισωσμωτικά\***. Εάν δύο διαλύματα έχουν διαφορετικές ωσμωτικότητες, τότε το διάλυμα με την υψηλότερη ωσμωτικότητα καλείται **υπερωσμωτικό** και το διάλυμα με τη μικρότερη ωσμωτικότητα **υποωσμωτικό\*\***.

\* ισωσμωτικός ή ισοωσμωτικός

\*\* υποωσμωτικός ή υποωσμωτικός

**ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ.** Το Διάλυμα Α περιέχει 2 mmol/L ουρίας και το Διάλυμα Β περιέχει 1 mmol/L NaCl. Υποθέστε ότι το  $g_{\text{NaCl}} = 1,85$ . Είναι τα δύο διαλύματα ισοσμωτικά;

**ΛΥΣΗ.** Υπολογίστε τις οσμωτικότητες και των δύο διαλυμάτων ώστε να τις συγκρίνετε. Το Διάλυμα Α περιέχει ουρία, η οποία δεν δίσταται στο διάλυμα. Το Διάλυμα Β περιέχει NaCl το οποίο δίσταται μερικώς στο διάλυμα αλλά όχι πλήρως (δηλ.  $g < 2,0$ ). Συνεπώς,

$$\begin{aligned}\text{Οσμωτικότητα}_A &= 1 \text{ Osm/mol} \times 2 \text{ mmol/L} \\ &= 2 \text{ mOsm/L}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Οσμωτικότητα}_B &= 1,85 \text{ Osm/mol} \times 1 \text{ mmol/L} \\ &= 1,85 \text{ mOsm/L}\end{aligned}$$

Οι οσμωτικότητες που υπολογίστηκαν για τα δύο διαλύματα δεν είναι ίσες. Συνεπώς τα δύο διαλύματα δεν είναι ισοσμωτικά. Το Διάλυμα Α παρουσιάζει μεγαλύτερη οσμωτικότητα από ό,τι το Διάλυμα Β και είναι υπεροσμωτικό. Το Διάλυμα Β είναι υποοσμωτικό.

### Οσμωτικότητα ανά Χιλιόγραμμο Ύδατος

Η **οσμωτικότητα** ανά χιλιόγραμμο (kg) ύδατος (osmolality) είναι παρόμοια με την οσμωτικότητα ανά λίτρο (osmolarity) που αναφέρθηκε στην προηγούμενη παράγραφο. Αναφέρεται και αυτή στη συγκέντρωση των οσμωτικώς ενεργών σωματιδίων, εκφραζόμενη όμως σε οσμώλια (ή χιλιοστά του οσμωλίου) ανά kg ύδατος. Δεδομένου ότι το 1 kg ύδατος έχει όγκο περίπου 1 λίτρο, η osmolality και η osmolarity θα έχουν σχεδόν την ίδια αριθμητική τιμή.

### Η Οσμωτική Πίεση

Η **ώσμωση** είναι η ροή του νερού διαμέσου μίας ημιπερατής μεμβράνης λόγω της διαφοράς στη συγκέντρωση των διαλυτών ουσιών. Η διαφορά στη συγκέντρωση διαλυτών ουσιών δημιουργεί μία διαφορά στην οσμωτική πίεση εκατέρωθεν της μεμβράνης και η διαφορά στη πίεση αυτή αποτελεί την κινητήρια δύναμη για την οσμωτική μετακίνηση του νερού.

Στην Εικόνα 1-9 απεικονίζεται η έννοια της ώσμωσης. Δύο υδατικά διαλύματα, ανοιχτά προς τον ατμοσφαιρικό αέρα, απεικονίζονται στην Εικόνα 1-9Α. Η μεμβράνη που διαχωρίζει τα δύο διαλύματα είναι διαπερατή από το νερό αλλά αδιαπέραστη για τη διαλυτή ουσία. Αρχικά, υπάρχει διαλυτή ουσία μόνο στο Διάλυμα 1. Η διαλυτή ουσία στο Διάλυμα 1 παράγει οσμωτική πίεση και προκαλεί δια της αλληλεπίδρασης της διαλυτής ουσίας με τους πόρους της μεμβράνης τη μείωση της υδροστατικής πίεσης στο Διάλυμα 1. Η διαφορά στην υδροστατική πίεση που προ-

κύπτει εκατέρωθεν της μεμβράνης προκαλεί τη μετακίνηση νερού από το Διάλυμα 2 στο Διάλυμα 1. Με την πάροδο του χρόνου, η μετακίνηση του νερού προκαλεί την αύξηση του όγκου του Διαλύματος 1 και τη μείωση του όγκου του Διαλύματος 2.

Η Εικόνα 1-9B παρουσιάζει ένα παρόμοιο ζεύγος διαλυμάτων. Ωστόσο, η διάταξη έχει τροποποιηθεί έτσι ώστε η μετακίνηση του ύδατος προς το Διάλυμα 1 να αποτρέπει με τη χρήση ενός πιστονιού. Η πίεση που απαιτείται για τη διακοπή της ροής του νερού είναι η **δραστική οσμωτική πίεση του Διαλύματος 1**.

Η δραστική οσμωτική πίεση ( $\pi$ ) του Διαλύματος 1 εξαρτάται από δύο παράγοντες: τη συγκέντρωση των οσμωτικώς ενεργών σωματιδίων και το εάν η διαλυτή ουσία παραμένει στο Διάλυμα 1 (δηλαδή αν μπορεί η διαλυτή ουσία να διαπεράσει τη μεμβράνη ή όχι). Η οσμωτική πίεση υπολογίζεται με την **εξίσωση van't Hoff** (βλ. πιο κάτω), η οποία μετατρέπει τη συγκέντρωση των σωματιδίων σε πίεση, λαμβάνοντας υπόψη το εάν η διαλυτή ουσία παραμένει στο αρχικό διάλυμα. Συνεπώς:

$$\pi = g C \sigma R T$$

Όπου:

$\pi$  = Δραστική οσμωτική πίεση (atm ή mm Hg)

$g$  = Αριθμός σωματιδίων ανά mole διαλυτής ουσίας στο διάλυμα (Osm/mol)

$C$  = Συγκέντρωση (mmol/L)

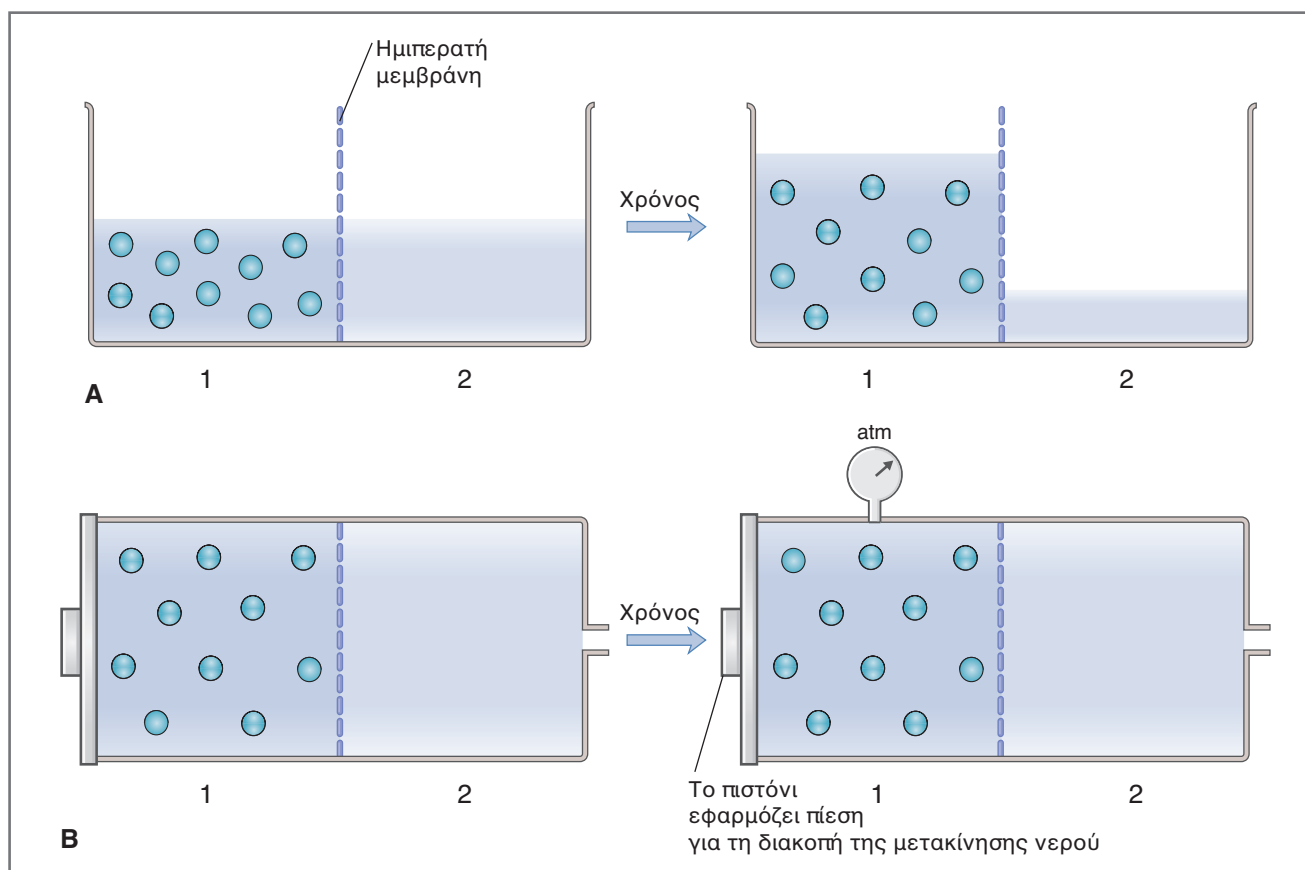
$\sigma$  = Συντελεστής ανάκλασης (λαμβάνει τιμές από 0 έως 1)

$R$  = Παγκόσμια σταθερά των αερίων (0,082 L – atm/mol – K)

$T$  = Απόλυτη θερμοκρασία (K)

Ο **συντελεστής ανάκλασης ( $\sigma$ )** είναι μία σταθερά χωρίς μονάδες μέτρησης, που λαμβάνει τιμές μεταξύ του 0 και του 1 και που περιγράφει την ευκολία με την οποία μία διαλυτή ουσία διαπερνά μία μεμβράνη. Ο συντελεστής ανάκλασης μπορεί να περιγραφεί για τις ακόλουθες τρεις καταστάσεις (Εικόνα 1-10):

- ◆  $\sigma = 1,0$  (βλ. Εικόνα 1-10Α). Εάν η μεμβράνη είναι αδιαπέραστη από τη διαλυτή ουσία, το  $\sigma$  είναι 1,0 και η διαλυτή ουσία θα παραμείνει στο αρχικό διάλυμα, ασκώντας πλήρως την οσμωτική της επίδραση. Σε αυτή την περίπτωση, η δραστική οσμωτική πίεση θα είναι μέγιστη και θα προκαλέσει τη μέγιστη μετακίνηση νερού. Για παράδειγμα, η **αλβουμίνη του ορού** και οι **ενδοκυττάρια πρωτεΐνες** είναι διαλυτές ουσίες με  $\sigma = 1$ .
- ◆  $\sigma = 0$  (βλ. Εικόνα 1-10Γ). Εάν η μεμβράνη είναι ελεύθερα διαπερατή από τη διαλυτή ουσία, το  $\sigma$  είναι 0 και η διαλυτή ουσία θα διαχυθεί δια της μεμβράνης σύμ-



**Εικόνα 1-9. Η ώσμωση εκατέρωθεν μίας ημιπερατής μεμβράνης. Α.** Η διαλυτή ουσία (σφαιρίδια) είναι παρούσα στη μία πλευρά της ημιπερατής μεμβράνης. Με την πάροδο του χρόνου η ωσμωτική πίεση που προκαλεί η παρουσία της διαλυτής ουσίας προκαλεί τη μετακίνηση ύδατος από το Διάλυμα 2 στο Διάλυμα 1. Απεικονίζονται οι προκαλούμενες μεταβολές του όγκου των διαλυμάτων. **Β.** Τα διαλύματα είναι απομονωμένα από την ατμόσφαιρα και ένα πιστόνι ασκεί πίεση για να αποτρέψει τη μετακίνηση ύδατος προς το Διάλυμα 1. Η πίεση που απαιτείται για την αναστολή της μετακίνησης του ύδατος αποτελεί τη δραστική ωσμωτική πίεση του Διαλύματος 1.  $Atm =$  Ατμόσφαιρα.

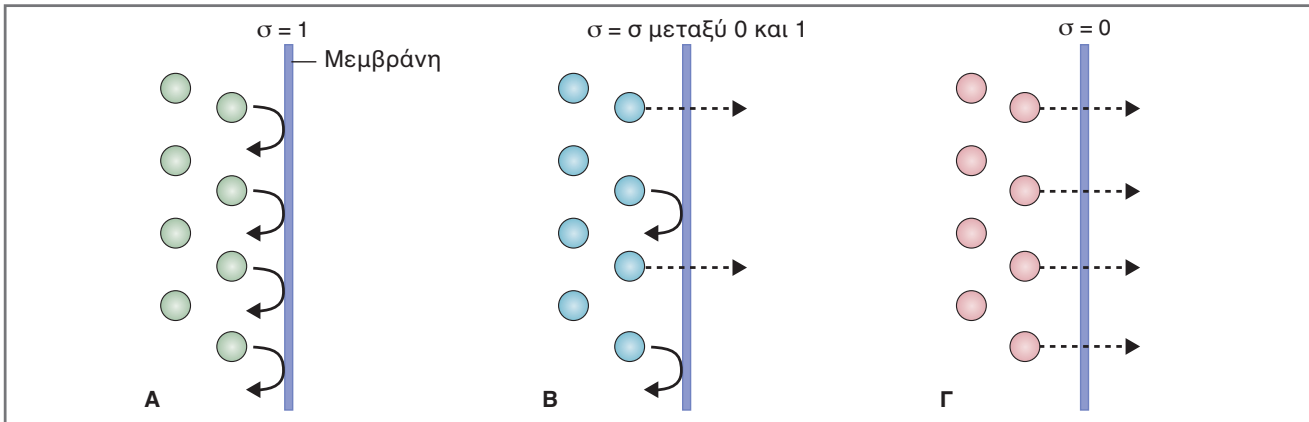
φωνα με την κλίση της συγκέντρωσής της, μέχρι να εξισωθούν οι συγκεντρώσεις των δύο διαλυμάτων. Με άλλα λόγια, η διαλυτή ουσία συμπεριφέρεται σαν να ήταν νερό. Στην περίπτωση αυτή δεν θα υπάρχει διαφορά στη δραστική ωσμωτική πίεση εκατέρωθεν της μεμβράνης και συνεπώς δεν θα υπάρχει κινητήρια δύναμη για ωσμωτική μετακίνηση νερού. Αντικαθιστώντας στην εξίσωση van't Hoff το  $\sigma$  με 0 βλέπουμε ότι μηδενίζεται η τιμή της δραστικής ωσμωτικής πίεσης. Η **ουρία** αποτελεί ένα παράδειγμα διαλυτής ουσίας για την οποία  $\sigma = 0$  (ή σχεδόν 0).

- ♦  **$\sigma =$  μία τιμή μεταξύ 0 και 1** (βλ. Εικόνα 1-10B). Οι μεμβράνες δεν είναι ούτε αδιαπέραστες ( $\sigma = 1$ ) αλλά ούτε και ελεύθερα διαπερατές ( $\sigma = 0$ ) για τις περισσότερες διαλυτές ουσίες, αλλά ο συντελεστής ανάκλασης βρίσκεται μεταξύ του 0 και του 1. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η δραστική ωσμωτική πίεση βρίσκεται κάπου μεταξύ της μέγιστης δυνατής τιμής της (όταν

η διαλυτή ουσία δεν διαπερνά τη μεμβράνη) και του μηδενός (όταν η διαλυτή ουσία διαπερνά ελεύθερα τη μεμβράνη). Ανατρέξτε ξανά στην εξίσωση van't Hoff και παρατηρήστε ότι όταν η τιμή του  $\sigma$  βρίσκεται μεταξύ του 0 και του 1, η υπολογιζόμενη δραστική ωσμωτική πίεση θα είναι μικρότερη από τη μέγιστη δυνατή τιμή της αλλά μεγαλύτερη του μηδενός.

Όταν δύο διαλύματα που διαχωρίζονται από μία ημιπερατή μεμβράνη παρουσιάζουν την ίδια δραστική ωσμωτική πίεση, καλούνται **ισότονα**. Αυτό σημαίνει ότι δεν θα παρατηρηθεί μετακίνηση νερού από το ένα διάλυμα στο άλλο, δεδομένου ότι δεν υπάρχει διαφορά στη δραστική ωσμωτική πίεση εκατέρωθεν της μεμβράνης. Όταν δύο διαλύματα παρουσιάζουν διαφορετικές ωσμωτικές πιέσεις, το διάλυμα με τη μικρότερη ωσμωτική πίεση καλείται **υπότονο** και το διάλυμα με τη μεγαλύτερη δραστική ωσμωτική πίεση καλείται **υπέρτονο**. Το νερό θα μετακινηθεί από το υπότονο προς το υπέρτονο διάλυμα (Πλαίσιο 1.2).





Εικόνα 1 - 10. Ο συντελεστής ανάκλασης ( $\sigma$ ).

**ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ.** Ένα διάλυμα 1 mol/L NaCl διαχωρίζεται από ένα διάλυμα 2 mol/L ουρίας με μία ημιπερατή μεμβράνη. Υποθέστε ότι το NaCl δίσταται πλήρως στο διάλυμα, ότι  $\sigma_{\text{NaCl}} = 0,3$  και ότι  $\sigma_{\text{ουρίας}} = 0,05$ . Είναι τα δύο διαλύματα ισοσμωτικά και/ή ισότονα; Υπάρχει μετακίνηση ύδατος και ποια θα είναι η κατεύθυνσή του;

**ΛΥΣΗ. Βήμα 1.** Για να καθορίσετε εάν τα διαλύματα είναι ισοσμωτικά, απλώς υπολογίστε την ωσμωτικότητα του κάθε διαλύματος ( $g \times C$ ) και συγκρίνετε τις δύο τιμές. Δηλώθηκε ότι το NaCl δίσταται πλήρως (δηλ. διαχωρίζεται σε δύο σωματίδια) και συνεπώς για το NaCl το  $g = 2,0$ . Η ουρία δεν δίσταται στο διάλυμα, έτσι για την ουρία το  $g = 1,0$ .

$$\begin{aligned} \text{NaCl: } \Omega\sigma\mu\omega\tau\iota\kappa\acute{o}\tau\eta\tau\alpha &= g C \\ &= 2,0 \times 1 \text{ mol/L} \\ &= 2 \text{ Osm/L} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Ουρία: } \Omega\sigma\mu\omega\tau\iota\kappa\acute{o}\tau\eta\tau\alpha &= g C \\ &= 1,0 \times 2 \text{ mol/L} \\ &= 2 \text{ Osm/L} \end{aligned}$$

Το κάθε διάλυμα παρουσιάζει ωσμωτικότητα 2 Osm/L και συνεπώς είναι πράγματι ισοσμωτικά.

**Βήμα 2.** Για να καθορίσετε εάν τα διαλύματα είναι ισότονα, πρέπει να υπολογίσετε τη δραστική ωσμωτική πίεση για το κάθε διάλυμα. Υποθέστε ότι στους 37°C (310 K),  $RT = 24,45 \text{ L-atm/mol}$ . Συνεπώς:

$$\begin{aligned} \text{NaCl: } \pi &= g C \sigma RT \\ &= 2 \times 1 \text{ mol/L} \times 0,3 \times RT \\ &= 0,6 RT \\ &= 15,3 \text{ atm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Ουρία: } \pi &= g C \sigma RT \\ &= 1 \times 2 \text{ mol/L} \times 0,05 \times RT \\ &= 0,1 RT \\ &= 2,5 \text{ atm} \end{aligned}$$

Αν και τα δύο διαλύματα έχουν την ίδια ωσμωτικότητα και είναι ισοσμωτικά (Βήμα 1), έχουν διαφορετικές δραστικές ωσμωτικές πιέσεις και προφανώς δεν είναι ισότονα (Βήμα 2). Η διαφορά αυτή υπάρχει διότι ο συντελεστής ανάκλασης για το NaCl είναι κατά πολύ μεγαλύτερος από ό,τι για την ουρία και συνεπώς το NaCl δημιουργεί τη μεγαλύτερη δραστική ωσμωτική πίεση. Το νερό ρέει από το διάλυμα της ουρίας προς το διάλυμα του NaCl, δηλαδή από το υπότονο προς το υπέρτονο διάλυμα.

## Τα Δυναμικά Διάχυσης και τα Δυναμικά Ισορροπίας

### ΟΙ ΙΟΝΤΙΚΟΙ ΔΙΑΥΛΟΙ

Οι ιοντικοί διαυλοι είναι παρεμβαλλόμενες πρωτεΐνες της μεμβράνης και όταν είναι ανοικτοί επιτρέπουν τη διέλευση συγκεκριμένων ιόντων. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι οι ιοντικοί διαυλοι είναι **εκλεκτικοί** και επιτρέπουν τη διέλευση μόνο εκείνων των ιόντων που παρουσιάζουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Η εκλεκτικότητά τους αυτή καθορίζεται τόσο από το μέγεθος του διαύλου όσο και από το ηλεκτρικό φορτίο που φέρει. Για παράδειγμα, οι διαυλοι που φέρουν αρνητικό φορτίο συνήθως επιτρέπουν τη διόδο κατιόντων αλλά αποκλείουν τη διόδο ανιόντων. Τα αντίθετα ισχύουν για τους διαύλους που φέρουν θετικό φορτίο. Η εκλεκτικότητα που παρουσιάζουν οι ιοντικοί διαυλοι καθορίζεται επίσης με βάση το μέγεθος του μεταφερόμενου ιόντος. Για παράδειγμα, ένας διάυλος που μεταφέρει εκλεκτικά κατιόντα και που φέρει αρνητικό ηλεκτρικό φορτίο, ενδέχεται να επιτρέπει τη διόδο ιόντων  $\text{Na}^+$  αλλά να αποκλείει τη διόδο ιόντων  $\text{K}^+$ . Ένας άλλος εκλεκτικός για τα κατιόντα διάυλος (π.χ. ο νικοτινικός υποδοχέας στην τελική κινητική πλάκα) ενδέχεται

να παρουσιάζει μικρότερη εκλεκτικότητα και να επιτρέπει τη διέλευση αρκετών διαφορετικών μικρών κατιόντων.

Οι ιοντικοί δίαυλοι ελέγχονται από **πύλες** και, ανάλογα με τη θέση των πυλών, ο κάθε δίαυλος ενδέχεται να είναι ανοικτός ή κλειστός. Όταν ένας δίαυλος είναι ανοικτός, τα ιόντα στα οποία επιτρέπει εκλεκτικά τη διέλευση τον διαπερνούν με κατεύθυνση σύμφωνη με την ηλεκτροχημική τους κλίση. Δημιουργείται έτσι μία ανοιχτή οδός επικοινωνίας μεταξύ του ενδοκυττάρου και του εξωκυττάρου υγρού, μέσω της οποίας ρέουν τα ιόντα.

Όταν ο δίαυλος είναι κλειστός, δεν είναι δυνατή η διέλευση ιόντων διαμέσου αυτού, ανεξαρτήτως του μεγέθους της ηλεκτροχημικής τους κλίσης. Η **αγωγιμότητα** του διαύλου εξαρτάται από την πιθανότητα ο δίαυλος να είναι ανοικτός. Όσο υψηλότερη είναι η πιθανότητα να είναι ανοικτός ο δίαυλος, τόσο υψηλότερη είναι η αγωγιμότητα ή διαπερατότητά του.

Οι πύλες των ιοντικών διαύλων ελέγχονται από τριών ειδών **αισθητήρες**. Ένας τύπος πύλης διαθέτει αισθητήρες που ανταποκρίνονται σε μεταβολές του δυναμικού της μεμβράνης (οι τασεοελεγχόμενοι ή αλλιώς ηλεκτροευαίσθητοι δίαυλοι). Ένας δεύτερος τύπος πύλης ανταποκρίνεται σε συγκεκριμένα μόρια-αγγελιοφόρους (ελεγχόμενοι από δεύτερους αγγελιοφόρους δίαυλοι), ενώ ένας τρίτος ανταποκρίνεται σε προσδέτες, όπως ορμόνες ή νευροδιαβιβαστές (ελεγχόμενοι από προσδέτες ή χημειοευαίσθητοι δίαυλοι).

♦ Οι **ηλεκτροευαίσθητοι (voltage-gated) δίαυλοι** διαθέτουν πύλες που ελέγχονται από τις αλλαγές του δυναμικού της μεμβράνης. Για παράδειγμα, η **πύλη ενεργοποίησης του διαύλου ιόντων  $\text{Na}^+$**  στον νευρικό ιστό ανοίγει με την εκπόλωση της μεμβράνης του νευρικού κυττάρου. Η διάνοιξη αυτού του διαύλου είναι υπεύθυνη για το ανιόν σκέλος του δυναμικού ενέργειας. Είναι ενδιαφέρον ότι μία άλλη πύλη πάνω στο δίαυλο  $\text{Na}^+$ , που είναι μία **πύλη απενεργοποίησης**, συγκλείεται από την εκπόλωση. Δεδομένου ότι η πύλη ενεργοποίησης απαντά ταχύτερα στην εκπόλωση από ό,τι η πύλη απενεργοποίησης, ο δίαυλος  $\text{Na}^+$  πρώτα ανοίγει και ακολούθως κλείνει. Η διαφορά των χρόνων απόκρισης των δύο πυλών είναι υπεύθυνη για τη μορφή και την χρονική εξέλιξη του δυναμικού ενέργειας.

♦ Οι **ελεγχόμενοι από δεύτερους αγγελιοφόρους (second messenger-gated) δίαυλοι** έχουν πύλες που ελέγχονται από μεταβολές στα επίπεδα συγκεκριμένων ενδοκυττάρων μορίων-αγγελιοφόρων, όπως η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cyclic adenosine monophosphate – cAMP) ή η 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη. Ως εκ τούτου, οι αισθητήρες αυτών των πυλών εντοπίζονται στην ενδοκυττάρια πλευρά του ιοντικού διαύλου. Παραδείγματος χάριν, οι πύλες των διαύλων νατρίου στα μυοκαρδιακά κύτταρα του φλεβοκόμβου ανοίγουν μετά από έκθεση σε αυξημένα ενδοκυττάρια επίπεδα cAMP.

♦ Οι **ελεγχόμενοι από προσδέτες (ligand-gated) δίαυλοι** έχουν πύλες που ελέγχονται από ορμόνες και νευροδιαβιβαστές. Οι αισθητήρες αυτών των πυλών εντοπίζονται στην εξωκυττάρια πλευρά του ιοντικού διαύλου. Παραδείγματος χάριν, ο **νικοτινικός υποδοχέας** στην **τελική κινητική πλάκα** αποτελεί στην πραγματικότητα έναν ιοντικό δίαυλο, ο οποίος ανοίγει όταν συνδέεται σε αυτόν η ακετυλοχολίνη (acetylcholine – Ach). Όταν είναι ανοικτός, επιτρέπει τη διέλευση ιόντων  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ .

## ΤΑ ΔΥΝΑΜΙΚΑ ΔΙΑΧΥΣΗΣ

Το δυναμικό διάχυσης είναι η διαφορά δυναμικού που παράγεται εκατέρωθεν μίας μεμβράνης, όταν μία φορτισμένη διαλυτή ουσία (ένα ιόν) διαχέεται σύμφωνα με την κλίση συγκέντρωσής της. Συνεπώς, το **δυναμικό διάχυσης προκαλείται από τη διάχυση ιόντων** και είναι λογικό ότι δημιουργείται *μόνο* εάν η μεμβράνη είναι διαπερατή για το συγκεκριμένο ιόν. Επιπλέον, εάν η μεμβράνη δεν είναι διαπερατή για το ιόν, δεν θα παραχθεί δυναμικό διάχυσης, όσο μεγάλη και εάν είναι η κλίση της συγκέντρωσής του.

Το **μέγεθος** του δυναμικού διάχυσης μετράται σε millivolt (mV) και εξαρτάται από το μέγεθος της κλίσης συγκέντρωσης, όπου η κλίση συγκέντρωσης είναι η κινητήρια δύναμη. Το **πρόσημο** του δυναμικού διάχυσης εξαρτάται από το φορτίο του διαχεόμενου ιόντος. Τέλος, όπως ήδη αναφέρθηκε, τα δυναμικά διάχυσης δημιουργούνται από τη μετακίνηση λίγων μόνο ιόντων, χωρίς να επηρεάζουν σημαντικά τη συγκέντρωση του ιόντος στο συνολικό διάλυμα.

## ΤΑ ΔΥΝΑΜΙΚΑ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

Η έννοια του δυναμικού ισορροπίας είναι απλώς μία επέκταση της έννοιας του δυναμικού διάχυσης. Εάν υπάρχει μία διαφορά στη συγκέντρωση ενός ιόντος εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης και η μεμβράνη είναι διαπερατή για το ιόν αυτό, δημιουργείται μία διαφορά δυναμικού (το δυναμικό διάχυσης).

Τελικά, η καθαρή διάχυση του ιόντος επιβραδύνεται και ακολούθως διακόπτεται λόγω της δημιουργούμενης διαφοράς δυναμικού. Με άλλα λόγια, εάν ένα κατιόν διαχέεται σύμφωνα με την κλίση της συγκέντρωσής του, τότε μεταφέρει ένα θετικό φορτίο διαμέσου της μεμβράνης, το οποίο θα επιβραδύνει και ενδεχομένως θα διακόψει την περαιτέρω διάχυσή του. Εάν ένα ανιόν διαχέεται σύμφωνα με την κλίση της συγκέντρωσής του, τότε μεταφέρει ένα αρνητικό φορτίο διαμέσου της μεμβράνης, το οποίο θα επιβραδύνει και στη συνέχεια θα διακόψει την περαιτέρω διάχυσή του.

Το **δυναμικό ισορροπίας** είναι η τιμή του δυναμικού διάχυσης στην οποία έχουμε ακριβή εξισορρόπηση ή αντιρρόπηση της τάσης για διάχυση προς τη φορά της

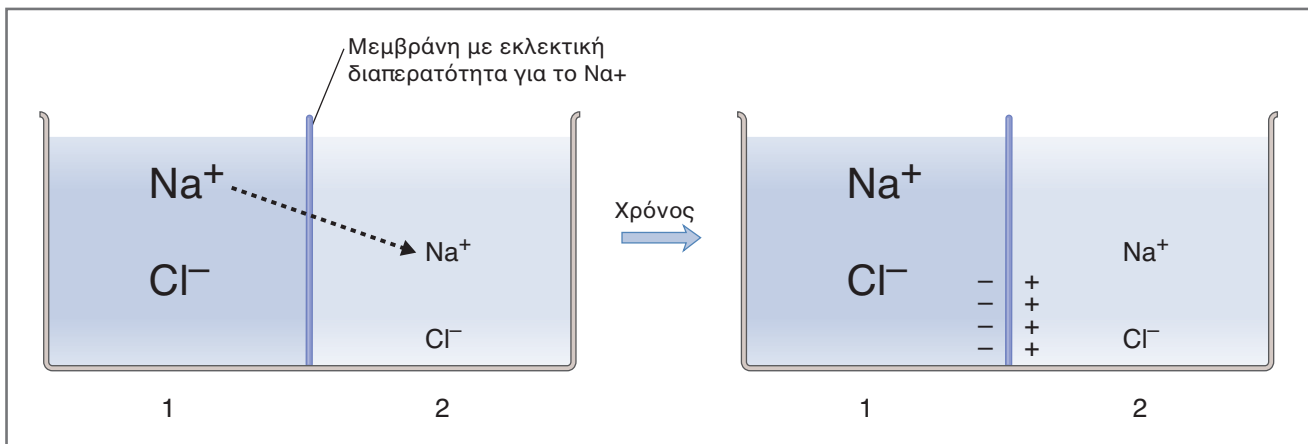
## ΠΛΑΙΣΙΟ 1-2 Κλινική Φυσιολογία: Υποωσμωτικότητα και Εγκεφαλικό Οίδημα

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ.** Πρόκειται για έναν άνδρα ηλικίας 72 ετών που πάσχει από πρόσφατα διεγνωσμένο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Παρότι προσπάθησε να συνεχίσει να δουλεύει ως σύμβουλος επιχειρήσεων, διαπίστωσε πως η νόσος του προκαλούσε υπερβολική κόπωση. Ένα βράδυ, η σύζυγός του παρατήρησε ότι ο ασθενής εμφάνιζε σύγχυση και υπνηλία, που ακολουθήθηκαν σύντομα από ένα επεισόδιο γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών (grand mal). Στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών διαπιστώθηκε ότι η συγκέντρωση νατρίου ( $\text{Na}^+$ ) στο πλάσμα του ήταν 113 mEq/L (φυσ. τιμή ~140 mEq/L) και η ωσμωτικότητα του πλάσμάτος του ήταν 230 mOsm/L (φυσ. τιμή ~290 mEq/L). Αντιμετωπίστηκε με επείγουσα χορήγηση υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ( $\text{NaCl}$ ). Μετά από λίγες ημέρες έλαβε εξιτήριο από το νοσοκομείο και του δόθηκαν αυστηρές οδηγίες για περιορισμό της πρόσληψης υγρών.

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ.** Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του ασθενή εκκρίνει ανεξέλεγκτα αντιδιουρητική ορμόνη (antidiuretic hormone – ADH), με αποτέλεσμα την εμφάνιση του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (syndrome of inappropriate ADH – SIADH). Στο SIADH, τα αυξημένα επίπεδα της ADH στην κυκλοφορία προκαλούν υπερβολική επαναρόφηση νερού από τα κύρια (θεμέλια) κύτταρα του άπω εσπειρα-

μένου σωληναρίου και των αθροιστικών σωληναρίων. Η περίσσεια νερού που επαναροφάται και κατακρατείται από τον οργανισμό αραιώνει το νάτριο και μειώνει τη συγκέντρωσή του, καθώς και την ωσμωτικότητα του εξωκυτταρίου υγρού. Η μειωμένη ωσμωτικότητα σημαίνει ότι ελαττώνεται και η δραστική ωσμωτική πίεση του εξωκυτταρίου υγρού και, για ένα σύντομο χρονικό διάστημα, η ωσμωτική πίεση του εξωκυτταρίου υγρού είναι μικρότερη από αυτή του ενδοκυτταρίου υγρού. Η διαφορά στη δραστική ωσμωτική πίεση εκατέρωθεν των κυτταρικών μεμβρανών προκαλεί διάχυση ύδατος από το εξωκυττάριο προς το ενδοκυττάριο υγρό ακολουθώντας την ωσμωτική κλίση πίεσης. Τελικό αποτέλεσμα είναι η διόγκωση των κυττάρων (κυτταρικό οίδημα). Δεδομένου ότι ο εγκέφαλος βρίσκεται μέσα σε ένα ανελαστικό περίβλημα (το κρανίο), η διόγκωση των εγκεφαλικών κυττάρων μπορεί να προκαλέσει επιληπτικούς σπασμούς.

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ.** Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε με χορήγηση υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$ , με στόχο την ταχεία αύξηση της ωσμωτικότητας και της ωσμωτικής πίεσης του εξωκυτταρίου υγρού, προκειμένου να εξουδετερωθεί η κλίση ωσμωτικής πίεσης εκατέρωθεν των κυτταρικών μεμβρανών και να διακοπεί η ωσμωτική διάχυση νερού και διόγκωση των εγκεφαλικών κυττάρων.



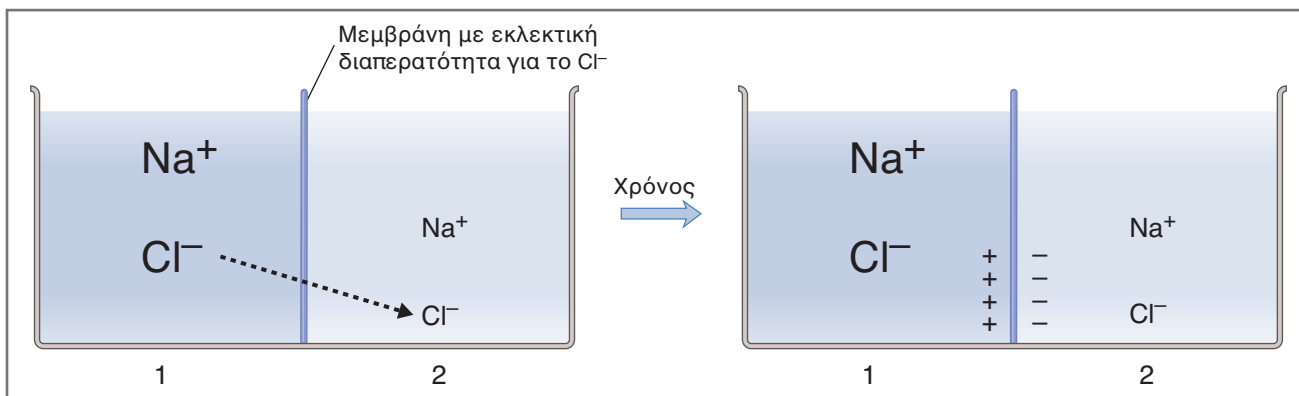
**Εικόνα 1-11.** Η δημιουργία του δυναμικού διάχυσης του  $\text{Na}^+$ .

κλίσης συγκέντρωσης. Στη φάση της **ηλεκτροχημικής ισορροπίας**, οι χημικές και οι ηλεκτρικές κινητήριες δυνάμεις που επενεργούν σε ένα ιόν είναι ίσες και αντίθετες, με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται περαιτέρω καθαρή διάχυση του ιόντος.

Τα ακόλουθα παραδείγματα της διάχυσης ενός κατιόντος και ενός ανιόντος απεικονίζουν τις αρχές του δυναμικού ισορροπίας και της ηλεκτροχημικής ισορροπίας.

### Παράδειγμα Δυναμικού Ισορροπίας για το $\text{Na}^+$

Η Εικόνα 1-11 παρουσιάζει δύο διαλύματα που διαχωρίζονται από μία υποθετική μεμβράνη που είναι διαπερατή για το  $\text{Na}^+$  αλλά όχι για το  $\text{Cl}^-$ . Η συγκέντρωση του  $\text{NaCl}$  είναι υψηλότερη στο Διάλυμα 1 από ότι στο Διάλυμα 2. Το ιόν στο οποίο η μεμβράνη είναι διαπερατή, το  $\text{Na}^+$ , θα διαχυθεί σύμφωνα με την κλίση συγκέντρωσής του από το Διάλυμα 1 στο Διάλυμα 2, χωρίς να συνοδεύεται από



**Εικόνα 1-12.** Η δημιουργία του δυναμικού διάχυσης του  $\text{Cl}^-$ .

$\text{Cl}^-$ , για το οποίο η μεμβράνη δεν είναι διαπερατή. Ως αποτέλεσμα της καθαρής διάχυσης των θετικών φορτίων στο Διάλυμα 2, θα αναπτυχθεί ένα **δυναμικό διάχυσης του  $\text{Na}^+$**  και το Διάλυμα 2 θα γίνει ηλεκτρικά θετικότερο συγκριτικά με το Διάλυμα 1. Η ηλεκτροθετικότητα του Διαλύματος 2 αντιτίθεται στη διάχυση του  $\text{Na}^+$  και τελικά, αυξανόμενη, θα παύσει την περαιτέρω διάχυσή του. Η διαφορά δυναμικού που αντιρροπεί την τάση του  $\text{Na}^+$  να διαχυθεί προς την κατεύθυνση της ηλεκτροχημικής του κλίσης αποτελεί το **δυναμικό ισορροπίας για το  $\text{Na}^+$** . Όταν οι χημικές και ηλεκτρικές δυνάμεις που ενεργούν στα ιόντα  $\text{Na}^+$  είναι ίσες και αντίθετες, τότε το  $\text{Na}^+$  βρίσκεται σε κατάσταση **ηλεκτροχημικής ισορροπίας**. Η διάχυση λίγων ιόντων  $\text{Na}^+$  αρκεί για τη δημιουργία του δυναμικού διάχυσης, χωρίς να μεταβάλλει αισθητά τη συγκέντρωσή του στο συνολικό διάλυμα.

### Παράδειγμα Δυναμικού Ισορροπίας για το $\text{Cl}^-$

Η Εικόνα 1-12 παρουσιάζει τα ίδια διαλύματα με αυτά της Εικόνας 1-11, ωστόσο στην Εικόνα 1-12 η υποθετική μεμβράνη είναι διαπερατή στο  $\text{Cl}^-$  αντί για το  $\text{Na}^+$ . Το  $\text{Cl}^-$  διαχέεται από το Διάλυμα 1 στο Διάλυμα 2 σύμφωνα με την κλίση της συγκέντρωσής του, αλλά η μετακίνησή του δεν συνοδεύεται από μετακίνηση  $\text{Na}^+$ . Η μετακίνηση αυτή θα δημιουργήσει ένα δυναμικό διάχυσης, οπότε το Διάλυμα 2 θα καταστεί ηλεκτραρνητικότερο του Διαλύματος 1. Η διαφορά δυναμικού που αντιρροπεί την τάση του  $\text{Cl}^-$  να διαχυθεί προς την κατεύθυνση της ηλεκτροχημικής του κλίσης αποτελεί το **δυναμικό ισορροπίας του  $\text{Cl}^-$** . Όταν οι χημικές και ηλεκτρικές δυνάμεις που ενεργούν στα ιόντα  $\text{Cl}^-$  είναι ίσες και αντίθετες, τότε το  $\text{Cl}^-$  βρίσκεται σε κατάσταση **ηλεκτροχημικής ισορροπίας**. Και πάλι, η διάχυση λίγων ιόντων  $\text{Cl}^-$  δεν θα μεταβάλλει αισθητά τη συγκέντρωσή του στο συνολικό διάλυμα.

### Η ΕΞΙΣΩΣΗ NERNST

Η εξίσωση του Nernst χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του δυναμικού ισορροπίας ενός ιόντος σε μία δεδο-

μένη κλίση συγκέντρωσης εκατέρωθεν μίας μεμβράνης, με την προϋπόθεση ότι η μεμβράνη είναι διαπερατή για το ιόν αυτό. Εξ ορισμού το δυναμικό ισορροπίας υπολογίζεται για ένα ιόν κάθε φορά. Συνεπώς:

$$E_x = \frac{-z,3RT}{zF} \log_{10} \frac{[C_i]}{[C_e]}$$

Όπου:

$E_x$  = Δυναμικό ισορροπίας (mV) του ιόντος X

$\frac{2,3RT}{F}$  = Σταθερά (60 mV στους 37° C)

z = Φορτίο του ιόντος (+1 για το  $\text{Na}^+$ , +2 για  $\text{Ca}^{2+}$ , -1 για το  $\text{Cl}^-$ )

$C_i$  = Ενδοκυττάρια συγκέντρωση του X (mmol/L)

$C_e$  = Εξωκυττάρια συγκέντρωση του X (mmol/L)

Περιγραφικά η εξίσωση Nernst μετατρέπει τη διαφορά της συγκέντρωσης για ένα ιόν σε δυναμικό. Η μετατροπή αυτή επιτυγχάνεται με τη χρήση διαφόρων σταθερών: R είναι η παγκόσμια σταθερά των αερίων, T είναι η απόλυτη θερμοκρασία και F η σταθερά του Faraday. Ο πολλαπλασιασμός επί 2,3 μετατρέπει τον φυσικό λογάριθμο σε δεκαδικό.

Κατά συνθήκη, το δυναμικό της μεμβράνης εκφράζεται ως το ενδοκυττάρια δυναμικό σε σχέση με το εξωκυττάρια δυναμικό. Συνεπώς, μία διαμεμβρανική διαφορά δυναμικού της τάξης των -70 mV σημαίνει ότι το εσωτερικό του κυττάρου είναι πιο αρνητικό κατά 70 mV.

Οι συνήθεις τιμές του δυναμικού ισορροπίας για τα κύρια ιόντα στους σκελετικούς μύες, όπως περιγράφηκε πιο πάνω και υποθέτοντας ότι οι κλίσεις συγκέντρωσης εκατέρωθεν των κυτταρικών μεμβρανών είναι οι συνήθεις, είναι οι πιο κάτω:

$$E_{\text{Na}^+} = +65 \text{ mV}$$

$$E_{\text{Ca}^{2+}} = +120 \text{ mV}$$

$$E_{\text{K}^+} = -95 \text{ mV}$$

$$E_{\text{Cl}^-} = -90 \text{ mV}$$

Είναι χρήσιμο να έχετε αυτές τις τιμές υπόψη σας όταν μελετάτε τις έννοιες του δυναμικού ηρεμίας και του δυναμικού ενέργειας της μεμβράνης.

**ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ.** Εάν η συγκέντρωση του ενδοκυττάρου  $Ca^{2+}$  είναι  $10^{-7}$  mol/L και η συγκέντρωση του εξωκυττάρου  $Ca^{2+}$  είναι  $2 \times 10^{-3}$  mol/L, σε ποια τιμή διαφοράς δυναμικού εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης το  $Ca^{2+}$  θα βρίσκεται σε ηλεκτροχημική ισορροπία; Υποθέστε ότι  $2,3 RT/F = 60$  mV στη συνήθη θερμοκρασία του σώματος ( $37^\circ$  C).

**ΛΥΣΗ.** Ένας άλλος τρόπος που μπορεί να τεθεί το ίδιο ερώτημα είναι: Ποιο θα είναι το δυναμικό της μεμβράνης, δεδομένης αυτής της κλίσης πίεσης εκατέρωθεν της μεμβράνης, εάν το  $Ca^{2+}$  είναι το μόνο ιόν στο οποίο είναι διαπερατή; Θυμηθείτε ότι το  $Ca^{2+}$  είναι δισθενές και συνεπώς  $z = +2$ . Έτσι:

$$\begin{aligned} E_{Ca^{2+}} &= \frac{-60\text{mV}}{z} \log_{10} \frac{C_i}{C_e} \\ &= \frac{-60\text{mV}}{+2} \log_{10} \frac{10^{-7} \text{ mol/L}}{2 \times 10^{-3} \text{ mol/L}} \\ &= -30 \text{ mV} \log_{10} 5 \times 10^{-5} \\ &= -30 \text{ mV} (-4,3) \\ &= +129 \text{ mV} \end{aligned}$$

Δεδομένου ότι αυτή είναι μία λογαριθμική εξίσωση, δεν είναι απαραίτητο να θυμάστε ποια συγκέντρωση πρέπει να βρίσκεται στον αριθμητή. Απλώς συμπληρώστε την εξίσωση, με τον ένα ή τον άλλο τρόπο και θα φτάσετε στο αποτέλεσμα των 129 mV. Τότε καθορίστε το πρόσημο με βάση τη λογική και τις μέχρι τώρα γνώσεις σας στη φυσιολογία. Σύμφωνα με τα πιο πάνω, το  $Ca^{2+}$  θα τείνει να διαχέεται σύμφωνα με την κλίση συγκέντρωσής του, από το εξωκυττάριο προς το ενδοκυττάριο υγρό, καθιστώντας το εσωτερικό του κυττάρου ηλεκτρικά θετικό. Συνεπώς το  $Ca^{2+}$  θα βρίσκεται σε ηλεκτροχημική ισορροπία όταν το δυναμικό της μεμβράνης είναι +129 mV (το εσωτερικό της μεμβράνης θετικά φορτισμένο).

Έχετε υπόψη σας ότι το δυναμικό ισορροπίας του  $Ca^{2+}$  υπολογίστηκε για μία δεδομένη κλίση συγκέντρωσης των ιόντων  $Ca^{2+}$ . Με μία διαφορετική κλίση συγκέντρωσης, το υπολογιζόμενο δυναμικό ισορροπίας θα είναι διαφορετικό.

διαλυμένου μορίου εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης. Ωστόσο, η κινητήρια δύναμη της διάχυσης διαλυμένων μορίων που φέρουν φορτίο (δηλαδή ιόντων) καθορίζεται τόσο από τη διαφορά συγκέντρωσης όσο και τη διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης.

Η **κινητήρια δύναμη** που ασκείται σε ένα δεδομένο ιόν ισούται με τη διαφορά μεταξύ του πραγματικού, μετρούμενου δυναμικού της μεμβράνης ( $E_m$ ) και του υπολογιζόμενου δυναμικού ισορροπίας του ιόντος ( $E_x$ ). Με άλλα λόγια ισούται με τη διαφορά μεταξύ του πραγματικού  $E_m$  και της τιμής που το ιόν θα «ήθελε» να έχει το δυναμικό της μεμβράνης. (Το ιόν θα «ήθελε» το δυναμικό της μεμβράνης να είναι ίσο με το δυναμικό ισορροπίας του, όπως αυτό υπολογίζεται με βάση την εξίσωση Nernst). Η κινητήρια δύναμη ενός δεδομένου ιόντος X υπολογίζεται συνεπώς ως εξής:

$$\text{Κινητήρια δύναμη (mV)} = E_m - E_x$$

όπου

$$E_m = \text{Πραγματικό δυναμικό της μεμβράνης (mV)}$$

$$E_x = \text{Δυναμικό ισορροπίας του ιόντος X (mV)}$$

Όταν η κινητήρια δύναμη είναι αρνητική (δηλαδή το  $E_m$  είναι πιο αρνητικό από ότι το δυναμικό ισορροπίας του ιόντος), το ιόν X θα εισέλθει στο κύτταρο εάν είναι κατιόν και θα εξέλθει από το κύτταρο αν είναι ανιόν. Με άλλα λόγια, το ιόν «θεωρεί» ότι το δυναμικό της μεμβράνης είναι υπερβολικά αρνητικό και προσπαθεί να το μεταβάλει με τέτοιο τρόπο ώστε να προσεγγίσει το δυναμικό ισορροπίας του, διαχεόμενο προς την αντίστοιχη κατεύθυνση διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Αντίστροφα, εάν η κινητήρια δύναμη είναι θετική (δηλαδή το  $E_m$  είναι πιο θετικό από ότι το δυναμικό ισορροπίας του ιόντος), το ιόν X θα εξέλθει στο κύτταρο εάν είναι κατιόν και θα εισέλθει στο κύτταρο αν είναι ανιόν. Σε αυτήν την περίπτωση, το ιόν «θεωρεί» ότι το δυναμικό της μεμβράνης είναι υπερβολικά θετικό και προσπαθεί να το μεταβάλει με τέτοιο τρόπο ώστε να προσεγγίσει το δυναμικό ισορροπίας του, διαχεόμενο προς την αντίστοιχη κατεύθυνση διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Τέλος, όταν το  $E_m$  είναι ίσο με το δυναμικό ισορροπίας του ιόντος, η κινητήρια δύναμη που ασκείται στο ιόν ισούται με μηδέν και το ιόν βρίσκεται, εξ ορισμού, σε ηλεκτροχημική ισορροπία. Η απουσία κινητήριας δύναμης σημαίνει και ότι δεν θα παρατηρηθεί καμία κίνηση του ιόντος διαμέσου της μεμβράνης.

## ΚΙΝΗΤΗΡΙΑ ΔΥΝΑΜΗ

Κινητήρια δύναμη της διάχυσης διαλυμένων μορίων που δεν φέρουν φορτίο είναι η διαφορά συγκέντρωσης του

## ΙΟΝΤΙΚΟ ΡΕΥΜΑ

Το **ιοντικό ρεύμα ( $I_x$ )** είναι αποτέλεσμα της κίνησης ιόντων διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Τα ιόντα θα

μετακινηθούν διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης μέσω ιοντικών διαύλων όταν ισχύουν οι δύο ακόλουθες συνθήκες: (1) στο ιόν ασκείται μία κινητήρια δύναμη και (2) η μεμβράνη εμφανίζει αγωγιμότητα για το συγκεκριμένο ιόν (δηλαδή, οι αντίστοιχοι ιοντικοί διάυλοι είναι ανοικτοί). Οπότε:

$$I_x = G_x (E_m - E_x)$$

όπου

$I_x$  = ιοντικό ρεύμα (mAmp)

$G_x$  = ιοντική αγωγιμότητα (1/ohm), όπου η αγωγιμότητα είναι το αντίστροφο της αντίστασης

$E_m - E_x$  = κινητήρια δύναμη που ασκείται στο ιόν X (mV)

Όπως μπορεί να παρατηρήσετε, η εξίσωση του ιοντικού ρεύματος αποτελεί στην πραγματικότητα μία αναδιατύπωση του νόμου του Ohm, σύμφωνα με τον οποίο  $V = IR$  ή  $I = V/R$  (όπου η διαφορά δυναμικού  $V$  είναι μέγεθος αντίστοιχο με τη κινητήρια δύναμη  $E_m - E_x$ ). Δεδομένου ότι η αγωγιμότητα ( $G$ ) είναι το αντίστροφο της αντίστασης ( $R$ ),  $I = G \times V$

Η **κατεύθυνση του ιοντικού ρεύματος** καθορίζεται από την κατεύθυνση της κινητήριας δύναμης, όπως περιγράφηκε στην προηγούμενη ενότητα. Η **ένταση του ιοντικού ρεύματος** καθορίζεται από το απόλυτο μέγεθος της κινητήριας δύναμης και την αγωγιμότητα του ιόντος. Για μία δεδομένη αγωγιμότητα, όσο μεγαλύτερη είναι η κινητήρια δύναμη τόσο μεγαλύτερη και η ένταση του ρεύματος. Αντίστοιχα, για μία δεδομένη κινητήρια δύναμη, όσο μεγαλύτερη είναι η αγωγιμότητα τόσο μεγαλύτερη είναι η ένταση του ρεύματος. Τέλος, εάν είτε η κινητήρια δύναμη είτε η αγωγιμότητα ενός ιόντος είναι ίσες με μηδέν, είναι αδύνατη η διάχυση του ιόντος αυτού διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, οπότε και το ιοντικό ρεύμα απουσιάζει.

## Το Δυναμικό Ηρεμίας της Μεμβράνης

Ως δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης ορίζεται η διαφορά δυναμικού που υπάρχει εκατέρωθεν της μεμβράνης των διεγερσιμων κυττάρων, όπως είναι τα νευρικά και τα μυϊκά κύτταρα, κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ των δυναμικών ενέργειας (δηλαδή στην ηρεμία). Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, το δυναμικό της μεμβράνης εκφράζεται κατά σύμβαση ως η σχέση του ενδοκυττάριου προς το εξωκυττάριο δυναμικό.

Το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης δημιουργείται από δυναμικά διάχυσης, τα οποία προκαλούνται από τις διαφορές στη συγκέντρωση των διαφόρων ιόντων εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης (θυμηθείτε ότι αυτές οι

διαφορές συγκέντρωσης έχουν δημιουργηθεί μέσω των μηχανισμών πρωτογενούς και δευτερογενούς ενεργητικής μεταφοράς). Το κάθε ιόν, για το οποίο είναι διαπερατή η μεμβράνη, συμπεριφέρεται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να οδηγήσει το δυναμικό της μεμβράνης προς την κατεύθυνση του δυναμικού ισορροπίας του. Τα ιόντα με μεγάλη διαπερατότητα ή αγωγιμότητα στην ηρεμία θα έχουν και τη μεγαλύτερη συνεισφορά στο δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης, ενώ εκείνα με τις χαμηλότερες διαπερατότητες θα έχουν μικρή ή και καμία συνεισφορά.

Το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης των διεγερσιμων κυττάρων κυμαίνεται μεταξύ των **-70 και -80 mV**. Οι τιμές αυτές μπορούν να εξηγηθούν από τις αρχές της σχετικής διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης. Συνεπώς, το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης είναι κοντά στο δυναμικό ισορροπίας του  $K^+$  και του  $Cl^-$ , δεδομένου ότι στην ηρεμία η μεμβράνη παρουσιάζει τη μέγιστη διαπερατότητα για τα ιόντα αυτά. Το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης απέχει κατά πολύ από το δυναμικό ισορροπίας του  $Na^+$  και του  $Ca^{2+}$  καθώς η διαπερατότητά της για τα ιόντα αυτά στην ηρεμία είναι ιδιαίτερα χαμηλή.

Μία μέθοδος υπολογισμού της συνεισφοράς του κάθε ιόντος στο δυναμικό της μεμβράνης είναι η χρήση της **εξίσωσης της συνδυασμένης αγωγιμότητας**, η οποία σταθμίζει το δυναμικό ισορροπίας του κάθε ιόντος (όπως υπολογίζεται από την εξίσωση του Nernst) με βάση τη σχετική του αγωγιμότητα. Τα ιόντα που παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη αγωγιμότητα κατευθύνουν το δυναμικό της μεμβράνης προς το δυναμικό ισορροπίας τους, ενώ τα ιόντα που παρουσιάζουν μικρή αγωγιμότητα έχουν και ελάχιστη επίδραση στο δυναμικό της μεμβράνης. (Μία εναλλακτική προσέγγιση στο ίδιο ζήτημα προκύπτει από τη χρήση της **εξίσωσης Goldman**, η οποία σταθμίζει τη συνεισφορά του κάθε ιόντος με βάση τη σχετική του διαπερατότητα και όχι με την αγωγιμότητά του.) Η εξίσωση της συνδυασμένης αγωγιμότητας είναι η ακόλουθη:

$$E_m = \frac{g_{K^+}}{g_T} E_{K^+} + \frac{g_{Na^+}}{g_T} E_{Na^+} + \frac{g_{Cl^-}}{g_T} E_{Cl^-} + \frac{g_{Ca^{2+}}}{g_T} E_{Ca^{2+}}$$

Όπου

$E_m$  = Δυναμικό της μεμβράνης (mV)

$g_{K^+}$  κ.τ.λ. = Αγωγιμότητα για το  $K^+$  κ.τ.λ. (mho, αντίστροφο της αντίστασης)

$g_T$  = Συνολική αγωγιμότητα (mho)

$E_{K^+}$  κ.τ.λ. = Δυναμικό ισορροπίας για το  $K^+$  κ.τ.λ. (mV)

Στην ηρεμία, οι μεμβράνες των διεγερσιμων κυττάρων είναι κατά πολύ πιο διαπερατές για το  $K^+$  και το  $Cl^-$  από ό,τι για το  $Na^+$  και το  $Ca^{2+}$ . Οι διαφορές αυτές στη διαπερατότητα της μεμβράνης για τα διάφορα ιόντα είναι υπεύ-

θυνες για την τιμή του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης.

Έχει ρόλο η ΑΤΡάση  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  στη δημιουργία του δυναμικού ηρεμίας και ποιος είναι ο ρόλος αυτός; Η απάντηση περιλαμβάνει δύο μέρη. Το πρώτο είναι ότι η ΑΤΡάση  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  παρουσιάζει μία μικρή άμεση ηλεκτρογόνο δραστηριότητα, όπως προκύπτει από τη στοιχειομετρική αναλογία των τριών ιόντων  $\text{Na}^+$  που μεταφέρονται εκτός του κυττάρου έναντι δύο ιόντων  $\text{K}^+$  που μεταφέρονται εντός αυτού. Το δεύτερο μέρος της απάντησης αναφέρεται στη σημαντικότερη έμμεση συνεισφορά της ΑΤΡάσης  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  στη διατήρηση της κλίσης συγκέντρωσης του  $\text{K}^+$  εκατέρωθεν της μεμβράνης, η οποία προκαλεί το δυναμικό διάχυσης του  $\text{K}^+$ , το οποίο οδηγεί το δυναμικό της μεμβράνης προς την κατεύθυνση του δυναμικού ισοροπίας του  $\text{K}^+$ . Κατά συνέπεια, η ΑΤΡάση  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  είναι απαραίτητη για τη δημιουργία και τη διατήρηση της κλίσης συγκέντρωσης του  $\text{K}^+$ , η οποία δημιουργεί το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης. (Το ίδιο επιχείρημα αφορά και τη συνεισφορά της ΑΤΡάσης  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  στο ανιόν σκέλος του δυναμικού ενέργειας, κατά την οποία διατηρεί την κλίση συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης.)

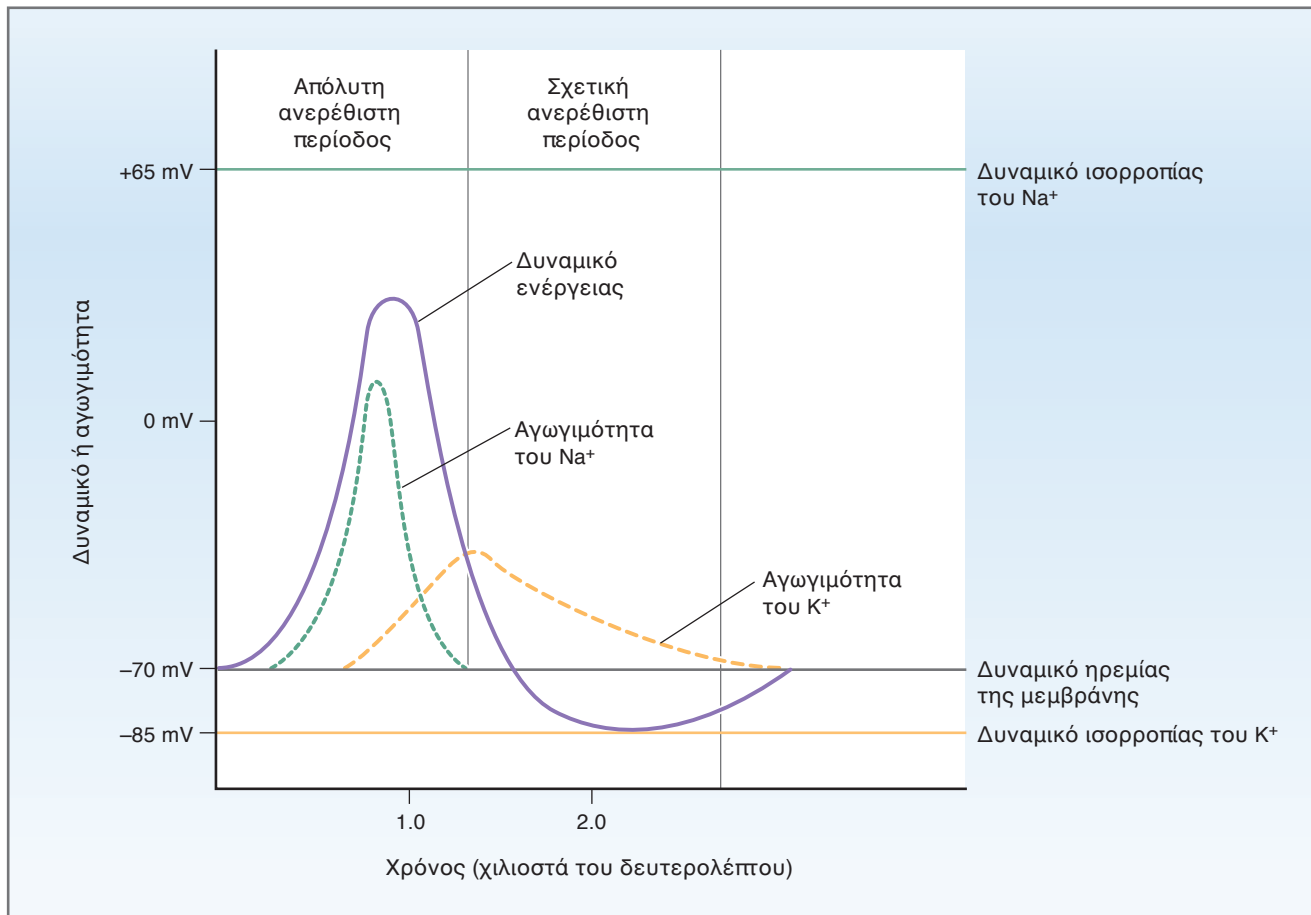
## Το Δυναμικό Ενέργειας

Το δυναμικό ενέργειας αποτελεί ένα φαινόμενο που παρατηρείται στα διεγέρσιμα κύτταρα, όπως τα νευρικά και τα μυϊκά κύτταρα και αποτελείται από την ταχεία εκπόλωση (ανιόν σκέλος του δυναμικού ενέργειας) ακολουθούμενη από την επαναπόλωση της μεμβράνης. Τα δυναμικά ενέργειας αποτελούν το βασικό μηχανισμό μετάδοσης πληροφοριών στο νευρικό σύστημα και σε όλους τους τύπους του μυϊκού ιστού.

### ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Η ακόλουθη ορολογία θα χρησιμοποιηθεί στην παρουσίαση του δυναμικού ενέργειας, της ανερέθιστης περιόδου και της μετάδοσης του δυναμικού ενέργειας:

- ◆ **Η εκπόλωση** αποτελεί διαδικασία η οποία καθιστά το δυναμικό της μεμβράνης *λιγότερο αρνητικό*. Όπως αναφέρθηκε, η πολικότητα του δυναμικού ηρεμίας είναι τέτοια ώστε το εσωτερικό του κυττάρου να είναι αρνητικά φορτισμένο. Η εκπόλωση καθιστά το εσωτερικό του κυττάρου λιγότερο αρνητικό ή ακόμα και θετικά φορτισμένο. Η μεταβολή του δυναμικού της μεμβράνης δεν πρέπει να περιγράφεται ως «αύξηση» ή «μείωση» διότι αυτοί οι όροι είναι διφορούμενοι. (Για παράδειγμα, όταν το δυναμικό της μεμβράνης εκπολώνεται ή γίνεται λιγότερο αρνητικό, τότε το δυναμικό της μεμβράνης αυξάνεται ή μειώνεται.)
- ◆ **Η υπερπόλωση** αποτελεί τη διαδικασία κατά την οποία το δυναμικό της μεμβράνης γίνεται *περισσότερο αρνητικό*. Όπως και με την εκπόλωση, οι όροι «αύξηση» και «μείωση» δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την περιγραφή της μεταβολής που καθιστά τη μεμβράνη περισσότερο αρνητικά φορτισμένη.
- ◆ **Το ρεύμα εισροής (ρεύμα προς τα έσω ή εσώτροπο ρεύμα)** αποτελεί τη ροή θετικών φορτίων προς το εσωτερικό του κυττάρου. Συνεπώς, το ρεύμα εισροής *εκπολώνει* το δυναμικό της μεμβράνης. Η ροή των ιόντων  $\text{Na}^+$  προς το εσωτερικό του κυττάρου κατά το ανιόν σκέλος του δυναμικού ενέργειας αποτελεί ένα παράδειγμα ρεύματος εισροής.
- ◆ **Το ρεύμα εκροής (ρεύμα προς τα έξω ή εξώτροπο ρεύμα)** αποτελεί τη ροή θετικών φορτίων προς το εξωτερικό του κυττάρου. Το ρεύμα εκροής *υπερπολώνει* το δυναμικό της μεμβράνης. Η ροή του  $\text{K}^+$  προς το εξωτερικό του κυττάρου κατά τη διάρκεια της φάσης επαναπόλωσης της μεμβράνης αποτελεί ένα παράδειγμα ρεύματος εκροής.
- ◆ **Ο ουδός του δυναμικού** είναι το δυναμικό της μεμβράνης στο οποίο πυροδοτείται (αναπόφευκτα) το δυναμικό ενέργειας. Δεδομένου ότι ο ουδός για την πυροδότηση του δυναμικού ενέργειας είναι λιγότερο αρνητικός από το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης, απαιτείται ένα ρεύμα εισροής, το οποίο θα εκπολώσει το δυναμικό της μεμβράνης μέχρι την τιμή του ουδού. Μετά την επίτευξη αυτής της τιμής, το καθαρό ρεύμα εισροής (π.χ. ρεύμα εισροής  $\text{Na}^+$ ) υπερτερεί έναντι του καθαρού ρεύματος εκροής (π.χ. ρεύμα εκροής  $\text{K}^+$ ) και η συνέχεια της εκπόλωσης καθίσταται αυτοτροφοδοτούμενη και γίνεται αυτόματα, δημιουργώντας το ανιόν σκέλος του δυναμικού ενέργειας. Εάν το καθαρό ρεύμα εισροής είναι μικρότερο από το καθαρό ρεύμα εκροής, η μεμβράνη δεν θα εκπολωθεί μέχρι τον ουδό και συνεπώς δεν θα ακολουθήσει δυναμικό ενέργειας (βλ. απάντηση του τύπου: όλο ή ουδέν).
- ◆ **Η φάση υπερακοντισμού** αποτελεί το σημείο εκείνο του δυναμικού ενέργειας κατά το οποίο το δυναμικό της μεμβράνης γίνεται θετικό (το εσωτερικό του κυττάρου φορτίζεται θετικά).
- ◆ **Το μεταδυναμικό υπερπόλωσης** είναι εκείνο το τμήμα του δυναμικού ενέργειας που ακολουθεί την επαναπόλωση, κατά το οποίο το δυναμικό της μεμβράνης καθίσταται αρνητικότερο από το δυναμικό ηρεμίας.
- ◆ **Η ανερέθιστη περίοδος** αποτελεί την περίοδο κατά την οποία δεν μπορεί να παραχθεί ένα φυσιολογικό δυναμικό ενέργειας σε ένα διεγέρσιμο κύτταρο. Η ανερέθιστη περίοδος μπορεί να είναι απόλυτη ή σχετική. (Στα μυοκαρδιακά κύτταρα υπάρχει και μία ακόμη κατηγορία, η οποία ονομάζεται δραστική ανερέθιστη περίοδος).



**Εικόνα 1-13.** Οι χρονικές μεταβολές του δυναμικού και της αγωγιμότητας κατά τη διάρκεια ενός δυναμικού ενέργειας σε ένα νευρώνα.

### ΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Το δυναμικό ενέργειας παρουσιάζει τρία βασικά χαρακτηριστικά: στερεότυπο μέγεθος και σχήμα, μετάδοση και ανταπόκριση του τύπου «όλο ή ουδέν».

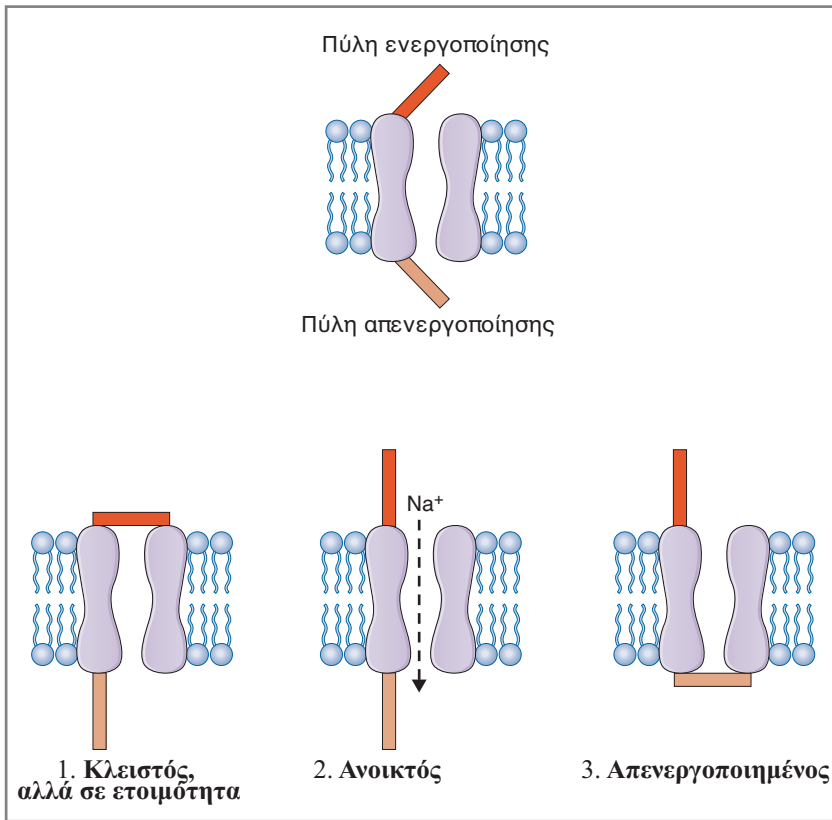
- ◆ **Στερεότυπο μέγεθος και σχήμα.** Το κάθε φυσιολογικό δυναμικό, για έναν δεδομένο τύπο κυττάρου, έχει σταθερά την ίδια μορφολογία, η εκπόλωση φτάνει στην ίδια τιμή δυναμικού κάθε φορά και η επαναπόλωση επαναφέρει το δυναμικό της μεμβράνης στην ίδια τιμή του δυναμικού ηρεμίας.
- ◆ **Μετάδοση.** Το δυναμικό ενέργειας που πυροδοτείται σε ένα σημείο της κυτταρικής μεμβράνης προκαλεί την εκπόλωση και των παρακείμενων τμημάτων, εκπολώνοντάς τα μέχρι τον ουδό του δυναμικού ενέργειάς τους. Η διάδοση του δυναμικού ενέργειας από τη μία θέση στην επόμενη *δεν είναι φθίνουσα*.
- ◆ **«Όλο ή Ουδέν».** Το δυναμικό ενέργειας είτε συμβαίνει είτε δεν συμβαίνει. Εάν ένα διεγέρσιμο κύτταρο

εκπολωθεί μέχρι την τιμή του ουδού του δυναμικού ενέργειας, με φυσιολογικό τρόπο, τότε η εμφάνιση του δυναμικού ενέργειας είναι αναπόφευκτη. Στην αντίθετη περίπτωση, δηλαδή όταν η εκπόλωση του κυττάρου δεν προσεγγίσει την τιμή του ουδού, τότε δεν δημιουργείται δυναμικό ενέργειας. Μάλιστα, εάν το ερέθισμα εφαρμοστεί κατά την ανερέθιστη περίοδο, τότε είτε δεν θα δημιουργηθεί δυναμικό ενέργειας ή, εάν δημιουργηθεί, δεν θα έχει το τυπικό μέγεθος και σχήμα.

### ΤΟ ΙΟΝΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Το δυναμικό ενέργειας αποτελεί μία ταχεία εκπόλωση (το ανιόν σκέλος), που ακολουθείται από την επαναπόλωση μέχρι την τιμή του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης. Στην Εικόνα 1-13 παρουσιάζονται τα γεγονότα που λαμβάνουν χώρα κατά την επέλευση του δυναμικού ενέργειας στον νευρικό και τον μυϊκό ιστό, η οποία ακολουθεί τα πιο κάτω στάδια:





**Εικόνα 1 - 14.** Οι λειτουργίες των πυλών ενεργοποίησης και απενεργοποίησης στους διαύλους Na<sup>+</sup> του νευρικού ιστού. 1, Όταν ο διάυλος είναι κλειστός αλλά σε ετοιμότητα, όπως συμβαίνει στο δυναμικό ηρεμίας, η πύλη ενεργοποίησης είναι κλειστή (αλλά μπορεί να ανοίξει όταν εκπολωθεί η μεμβράνη). 2, Όταν ο διάυλος είναι ανοικτός, όπως συμβαίνει κατά τη διάρκεια του ανιόντος σκέλους του δυναμικού ενέργειας, τόσο η πύλη ενεργοποίησης όσο και η πύλη απενεργοποίησης είναι ανοικτές και ο διάυλος είναι ανοικτός. 3, Όταν ο διάυλος είναι απενεργοποιημένος, όπως συμβαίνει στο μέγιστο του δυναμικού ενέργειας, η πύλη ενεργοποίησης είναι ανοικτή, η πύλη απενεργοποίησης είναι κλειστή και ο διάυλος είναι και πάλι κλειστός, χωρίς όμως να μπορεί να ανοίξει άμεσα.

1. **Το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης.** Στην ηρεμία, το δυναμικό της μεμβράνης είναι κατά προσέγγιση  $-70$  mV (το εσωτερικό του κυττάρου αρνητικό). Η **αγωγιμότητα ή διαπερατότητα για το K<sup>+</sup>** είναι υψηλή και οι διαύλοι K<sup>+</sup> είναι σχεδόν πλήρως ανοικτοί, επιτρέποντας στο K<sup>+</sup> να διαχυθεί προς το εξωτερικό του κυττάρου σύμφωνα με την κλίση της συγκέντρωσής του. Η διάχυση αυτή δημιουργεί ένα δυναμικό διάχυσης του K<sup>+</sup>, το οποίο οδηγεί το δυναμικό της μεμβράνης προς την κατεύθυνση του δυναμικού ισορροπίας του K<sup>+</sup>. Η αγωγιμότητα του Cl<sup>-</sup> (δεν παρουσιάζεται στην εικόνα) είναι επίσης υψηλή και, στην ηρεμία, το Cl<sup>-</sup> βρίσκεται κοντά στο σημείο της ηλεκτροχημικής του ισορροπίας. Στην ηρεμία, η **αγωγιμότητα του Na<sup>+</sup>** είναι **χαμηλή** και συνεπώς το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης βρίσκεται μακριά από το δυναμικό ισορροπίας του Na<sup>+</sup>.
2. **Το ανιόν σκέλος του δυναμικού ενέργειας.** Ένα ρεύμα προς τα έξω, που συνήθως είναι το αποτέλεσμα της διάδοσης του δυναμικού ενέργειας από παρακείμενες θέσεις, προκαλεί την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης του νευρικού κυττάρου μέχρι τον ουδό του δυναμικού ενέργειας, ο οποίος βρίσκεται περίπου στην τιμή των  $-60$  mV. Η αρχική αυτή εκπόλωση προκαλεί την ταχεία διάνοιξη των **πυλών ενεργοποίησης** των διαύλων Na<sup>+</sup> και η αγωγιμότητα του Na<sup>+</sup> αυξάνεται

γρήγορα, υπερβαίνοντας ακόμα και την αγωγιμότητα του K<sup>+</sup> (Εικόνα 1-14). Η αύξηση της αγωγιμότητας του Na<sup>+</sup> έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός **ρεύματος εισροής Na<sup>+</sup>**, το οποίο εκπολώνει περαιτέρω το δυναμικό της μεμβράνης προς την τιμή του δυναμικού ισορροπίας του Na<sup>+</sup> ( $+65$  mV), αν και το δυναμικό ενέργειας ποτέ δεν φτάνει τόσο υψηλή τιμή. Η **τετροδοτοξίνη** (η τοξίνη ενός ψαριού που βρίσκεται στην Ιαπωνία – puffer fish ή γουρουνόψαρο) και το τοπικό αναισθητικό **λιδοκαΐνη** αποκλείουν αυτούς τους ηλεκτροευαίσθητους διαύλους Na<sup>+</sup> και προλαμβάνουν την πυροδότηση του δυναμικού ενέργειας.

3. **Η επαναπόλωση του δυναμικού ενέργειας.** Το ανιόν σκέλος φθάνει στο τέλος του και το δυναμικό της μεμβράνης επανέρχεται στα επίπεδα της ηρεμίας, συνεπεία δύο γεγονότων: πρώτον, οι **πύλες απενεργοποίησης** των διαύλων Na<sup>+</sup> ανταποκρίνονται στην εκπόλωση κλείνοντας, αλλά η ανταπόκρισή τους είναι βραδύτερη από αυτή της διάνοιξης των πυλών ενεργοποίησης. Με αυτό τον τρόπο, μετά από μία καθυστέρηση, οι **πύλες απενεργοποίησης** κλείνουν τους διαύλους Na<sup>+</sup>, τερματίζοντας το ανιόν σκέλος του δυναμικού ενέργειας· δεύτερον, η εκπόλωση προκαλεί τη διάνοιξη των διαύλων K<sup>+</sup> και αυξάνει την αγωγιμότητα του K<sup>+</sup> σε βαθμό μεγαλύτερο από αυτόν που παρατηρείται στην ηρεμία. Ο συνδυασμός του κλεισί-

ματος των διαύλων  $\text{Na}^+$  και της εκτενέστερης διάνοιας των διαύλων  $\text{K}^+$  έχει ως αποτέλεσμα η αγωγιμότητα του  $\text{K}^+$  να υπερβαίνει κατά πολύ αυτήν του  $\text{Na}^+$ . Συνεπώς, δημιουργείται ένα ρεύμα εκροής  $\text{K}^+$  και η μεμβράνη επαναπολώνεται. Το **τετρααιθυλαμμώνιο (TEA)** αποκλείει αυτούς τους ηλεκτροευαίσθητους διαύλους  $\text{K}^+$ , το ρεύμα εκροής  $\text{K}^+$  και συνεπώς την επαναπόλωση.

4. **Τα μεταδυναμικά υπερπόλωσης.** Για ένα βραχύ χρονικό διάστημα κατόπιν της επαναπόλωσης, η αγωγιμότητα του  $\text{K}^+$  παραμένει υψηλότερη από ό,τι στην ηρεμία και το δυναμικό της μεμβράνης πλησιάζει το δυναμικό ισορροπίας του  $\text{K}^+$  (μεταδυναμικό υπερπόλωσης). Τελικά η αγωγιμότητα του  $\text{K}^+$  επανέρχεται στα επίπεδα της ηρεμίας και η μεμβράνη εκπολώνεται σε ελάχιστο βαθμό, επανερχόμενη στο δυναμικό της ηρεμίας της. Τώρα η μεμβράνη είναι έτοιμη, εάν διεγερθεί, να παράγει ένα νέο δυναμικό ενέργειας.

## Ο ΝΕΥΡΙΚΟΣ ΔΙΑΥΛΟΣ $\text{Na}^+$

Για τη δημιουργία του ανιόντος σκέλους του δυναμικού ενέργειας στον νευρικό και τον μυϊκό ιστό υπεύθυνος είναι ο ηλεκτροευαίσθητος διάυλος  $\text{Na}^+$ . Ο διάυλος αυτός αποτελεί μία παρεμβαλλόμενη στη μεμβράνη πρωτεΐνη, που αποτελείται από μία μεγάλη υποομάδα  $\alpha$  και δύο υποομάδες  $\beta$ . Η υποομάδα  $\alpha$  έχει τέσσερις περιοχές η κάθε μία εκ των οποίων περιλαμβάνει έξι διαμεμβρανικές  $\alpha$ -έλικες. Οι επαναλαμβανόμενες διαμεμβρανικές  $\alpha$ -έλικες περιβάλλουν έναν κεντρικό πόρο, διαμέσου του οποίου γίνεται η μεταφορά ιόντων  $\text{Na}^+$  (εάν οι πύλες του διαύλου είναι ανοικτές). Ένα θεωρητικό μοντέλο της λειτουργίας της ενεργοποίησης και της απενεργοποίησης των πυλών του διαύλου ιόντων  $\text{Na}^+$  παρουσιάζεται στην Εικόνα 1-14. Η βασική ιδέα στο μοντέλο αυτό είναι ότι προκειμένου να μετακινηθούν τα ιόντα  $\text{Na}^+$  διαμέσου του διαύλου πρέπει να είναι και οι δύο πύλες ανοικτές. Θυμηθείτε τον τρόπο που αποκρίνονται οι πύλες σε μεταβολές του δυναμικού. Οι πύλες ενεργοποίησης ανοίγουν ταχέως όταν η μεμβράνη εκπολωθεί. Οι πύλες απενεργοποίησης κλείνουν υπό συνθήκες εκπόλωσης, αλλά κατόπιν χρονικής καθυστέρησης. Έτσι, όταν η μεμβράνη εκπολωθεί, οι πύλες ενεργοποίησης ανοίγουν ταχέως, γεγονός που ακολουθείται από ένα βραδύτερο κλείσιμο των πυλών απενεργοποίησης. Στην Εικόνα 1-14 παρουσιάζονται οι τρεις συνδυασμοί θέσης των πυλών και το αποτέλεσμα αυτών στο άνοιγμα και κλείσιμο των διαύλων  $\text{Na}^+$ .

1. **Διάυλος κλειστός, αλλά σε ετοιμότητα.** Στην ηρεμία οι πύλες ενεργοποίησης είναι κλειστές και οι πύλες απενεργοποίησης είναι ανοικτές, οπότε οι διάυλοι νατρίου είναι κλειστοί. Ωστόσο, είναι έτοιμοι να ανοίξουν και να πυροδοτήσουν το δυναμικό ενέργειας εάν η μεμβράνη εκπολωθεί. (Η εκπόλωση θα ανοίξει

τις πύλες ενεργοποίησης και, δεδομένου ότι οι πύλες απενεργοποίησης είναι ήδη ανοικτές, οι διάυλοι νατρίου ανοίγουν.)

2. **Διάυλος ανοικτός.** Στη διάρκεια του ανιόντος σκέλους του δυναμικού ενέργειας, η εκπόλωση ανοίγει ταχέως τις πύλες ενεργοποίησης, οπότε για ένα βραχύ χρονικό διάστημα είναι ανοικτές ταυτόχρονα τόσο οι πύλες ενεργοποίησης όσο και οι πύλες απενεργοποίησης. Έτσι, είναι δυνατή η εισροή ιόντων νατρίου μέσω των διαύλων προς το εσωτερικό του κυττάρου, η οποία θα προκαλέσει περαιτέρω εκπόλωση.
3. **Διάυλος απενεργοποιημένος.** Στο μέγιστο (κορύφωση) του δυναμικού ενέργειας, οι βραδείες πύλες απενεργοποίησης τελικά κλείνουν ως απάντηση στην εκπόλωση. Πλέον οι διάυλοι  $\text{Na}^+$  είναι κλειστοί, το ανιόν σκέλος του δυναμικού ενέργειας ολοκληρώνεται και ξεκινά η επαναπόλωση.

Πώς όμως επανέρχονται οι διάυλοι  $\text{Na}^+$  στην αρχική τους κατάσταση, δηλαδή κλειστοί αλλά σε ετοιμότητα να πυροδοτήσουν ένα νέο δυναμικό ενέργειας; Η επαναπόλωση της μεμβράνης μέχρι το δυναμικό ηρεμίας προκαλεί το άνοιγμα των πυλών απενεργοποίησης. Οι διάυλοι  $\text{Na}^+$  επιστρέφουν συνεπώς στην αρχική κατάσταση, κλειστοί αλλά σε ετοιμότητα να ανοίξουν και να πυροδοτήσουν ένα νέο δυναμικό ενέργειας εάν η εκπόλωση φθάσει τον αντίστοιχο ουδό.

## ΟΙ ΑΝΕΡΕΘΙΣΤΕΣ ΠΕΡΙΟΔΟΙ

Κατά τη διάρκεια των ανερέθιστων περιόδων, τα διεγερσιμα κύτταρα δεν είναι σε θέση να παράγουν δυναμικό ενέργειας (βλ. Εικόνα 1-13). Η ανερέθιστη περίοδος περιλαμβάνει την απόλυτη και τη σχετική ανερέθιστη περίοδο.

### Η Απόλυτη Ανερέθιστη Περίοδος

Η απόλυτη ανερέθιστη περίοδος αντιστοιχεί σχεδόν σε ολόκληρη τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας. Κατά την περίοδο αυτή, ανεξάρτητα από το πόσο ισχυρό είναι το ερέθισμα, δεν μπορεί να προκληθεί δυναμικό ενέργειας. Το κλείσιμο των πυλών απενεργοποίησης του διαύλου  $\text{Na}^+$ , ως αποτέλεσμα της εκπόλωσης, αποτελεί το φυσιολογικό υπόβαθρο της ύπαρξης της ανερέθιστης περιόδου. Οι πύλες αυτές παραμένουν στην κλειστή θέση, μέχρι να επαναπολωθεί το κύτταρο φτάνοντας ξανά στην τιμή του δυναμικού ηρεμίας και οι διάυλοι  $\text{Na}^+$  να επανέλθουν στην αρχική τους κατάσταση, κλειστοί αλλά σε ετοιμότητα (βλ. Εικ. 1-14).

### Η Σχετική Ανερέθιστη Περίοδος

Η σχετική ανερέθιστη περίοδος αρχίζει από το τέλος της απόλυτης ανερέθιστης περιόδου και αντιστοιχεί κυρίως

στην περίοδο του μεταδυναμικού υπερπόλωσης. Κατά τη φάση αυτή, είναι δυνατή η πρόκληση δυναμικού ενέργειας, αλλά με την προϋπόθεση ότι το ρεύμα της εκπόλωσης (ρεύμα εισροής) είναι ισχυρότερο από αυτό που συνήθως προκαλεί δυναμικό ενέργειας. Το φυσιολογικό υπόβαθρο της ύπαρξης του φαινομένου της σχετικής ανερέθιστης περιόδου είναι η αύξηση της αγωγιμότητας για το  $K^+$  συγκριτικά με την αγωγιμότητά του στην ηρεμία. Δεδομένου ότι το δυναμικό της μεμβράνης βρίσκεται πιο κοντά στο δυναμικό ισορροπίας του  $K^+$ , απαιτείται η ύπαρξη ισχυρότερου ρεύματος εισροής προκειμένου να εκπολώσει τη μεμβράνη μέχρι τον ουδό του επόμενου δυναμικού ενέργειας.

### Προσαρμογή

Όταν ένα νευρικό ή μυϊκό κύτταρο εκπολώνεται με αργό ρυθμό ή διατηρείται σε κατάσταση εκπόλωσης, ενδέχεται η υπέρβαση του ουδού του δυναμικού ενέργειας να μην προκαλέσει την πυροδότηση δυναμικού ενέργειας. Το φαινόμενο αυτό καλείται προσαρμογή και συμβαίνει διότι η εκπόλωση κλείνει τις πύλες απενεργοποίησης των διαύλων  $Na^+$ . Εάν η εκπόλωση εξελίσσεται αρκετά αργά, οι διάυλοι  $Na^+$  κλείνουν και παραμένουν κλειστοί. Έτσι δεν δημιουργείται το ανιόν σκέλος του δυναμικού ενέργειας, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν αρκετοί διαθέσιμοι διάυλοι  $Na^+$  ώστε να άγουν το ρεύμα προς τα έσω.

Ένα παράδειγμα προσαρμογής παρατηρείται στα άτομα που παρουσιάζουν αυξημένη συγκέντρωση  $K^+$  στον ορό του αίματος, δηλαδή **υπερκαλιμμία**. Στην ηρεμία, η μεμβράνη τόσο των μυϊκών όσο και των νευρικών κυττάρων είναι ιδιαίτερα διαπερατές στο  $K^+$ . Η αύξηση της συγκέντρωσης του εξωκυττάρου  $K^+$  προκαλεί εκπόλωση της μεμβράνης στην ηρεμία (όπως υπαγορεύει η εξίσωση Nernst). Η εκπόλωση αυξάνει το δυναμικό της μεμβράνης σε τιμές κοντά στον ουδό του δυναμικού ενέργειας, καθιστώντας αναμενόμενο το ενδεχόμενο της πυροδότησης ενός δυναμικού ενέργειας. Ωστόσο, στην πραγματικότητα αυτό μειώνει την πιθανότητα εκπόλωσης του κυττάρου, καθώς η παρατεταμένη εκπόλωση κλείνει τις πύλες απενεργοποίησης των διαύλων  $Na^+$  (Πλαίσιο 1-3).

## Η ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΩΝ ΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Η μετάδοση των δυναμικών ενέργειας κατά μήκος μιας νευρικής ή μυϊκής ίνας πραγματοποιείται με τη διάδοση (διασπορά) των **τοπικών ρευμάτων** από τις διεγερμένες περιοχές στις παρακείμενες αδρανείς περιοχές. Στην Εικόνα 1-15 παρουσιάζεται το σώμα ενός νευρικού κυττάρου με τους δενδρίτες του και τον νευράξονα (ή απλά άξονα). Στην ηρεμία, το δυναμικό καθ' όλο το μήκος του νευράξονα είναι το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης, με το εσωτερικό του κυττάρου αρνητικά φορτισμένο. Τα δυναμικά ενέργειας

πυροδοτούνται στο αρχικό τμήμα του άξονα, κοντά στο σώμα του νευρικού κυττάρου. Μεταδίδονται κατά μήκος του νευράξονα, διαμέσου της διάδοσης τοπικών ρευμάτων, όπως παρουσιάζεται στην εικόνα.

Στην Εικόνα 1-15Α το αρχικό τμήμα του νευράξονα εκπολώνεται μέχρι τον ουδό του δυναμικού ενέργειας και πυροδοτείται το δυναμικό ενέργειας (η ενεργός περιοχή). Ως αποτέλεσμα της δημιουργίας ενός ρεύματος ιόντων  $Na^+$  προς τα έσω, κατά την κορύφωση του δυναμικού ενέργειας η πολικότητα της μεμβράνης αναστρέφεται και το εσωτερικό του κυττάρου καθίσταται θετικά φορτισμένο. Η παρακείμενη περιοχή του άξονα παραμένει αδρανής, με το εσωτερικό του κυττάρου φορτισμένο αρνητικά.

Στην Εικόνα 1-15Β παρουσιάζεται η διάδοση του τοπικού ρεύματος από την εκπολωθείσα ενεργό περιοχή προς την παρακείμενη αδρανή περιοχή. Στην ενεργό περιοχή, τα θετικά φορτία στο εσωτερικό του κυττάρου ρέουν προς την παρακείμενη, αρνητικά φορτισμένη, αδρανή περιοχή. Αυτό το ρεύμα προκαλεί την εκπόλωση της παρακείμενης θέσης μέχρι την τιμή του ουδού του δυναμικού ενέργειας.

Στην Εικόνα 1-15Γ, στην παρακείμενη περιοχή του νευράξονα, που έχει εκπολωθεί μέχρι την τιμή του ουδού του δυναμικού ενέργειας, πυροδοτείται τελικά ένα δυναμικό ενέργειας. Η πολικότητα της μεμβράνης της αναστρέφεται και το εσωτερικό του κυττάρου καθίσταται θετικά φορτισμένο. Κατά τη φάση αυτή, η *αρχική* ενεργός περιοχή επαναπολώνεται στην τιμή του δυναμικού ηρεμίας, αποκαθιστώντας έτσι την πολικότητα της μεμβράνης, με το εσωτερικό του κυττάρου να φορτίζεται αρνητικά. Η διαδικασία αυτή συνεχίζεται, μεταδίδοντας το δυναμικό ενέργειας διαδοχικά καθ' όλο το μήκος του νευράξονα.

### Η Ταχύτητα Αγωγής

Η ταχύτητα με την οποία άγονται τα δυναμικά ενέργειας κατά μήκος της νευρικής ή της μυϊκής ίνας καλείται ταχύτητα αγωγής. Η ιδιότητα αυτή είναι πολύ σημαντική, καθώς καθορίζει την ταχύτητα με την οποία μπορεί να μεταδοθεί η πληροφορία στο νευρικό σύστημα. Η κατανόηση της ταχύτητας αγωγής στους διεγερσιμους ιστούς προϋποθέτει την ανάλυση δύο κύριων εννοιών: της σταθεράς του χρόνου και της σταθεράς του μήκους. Οι έννοιες αυτές εξηγούν τον τρόπο με τον οποίο ο νευρικός και ο μυϊκός ιστός λειτουργούν σαν καλώδιο (**ιδιότητες καλωδίου**) για την αγωγή της ηλεκτρικής δραστηριότητας.

Η **σταθερά του χρόνου** ( $\tau$ ) αποτελεί τη χρονική διάρκεια που απαιτείται κατόπιν της επίδρασης ρεύματος για να μεταβληθεί το δυναμικό κατά το 63% της τελικής τιμής του. Η σταθερά του χρόνου είναι ενδεικτική για το πόσο γρήγορα εκπολώνεται η κυτταρική μεμβράνη σε απάντηση ενός ιοντικού ρεύματος εισροής ή πόσο γρήγορα υπερπολώνεται σε απάντηση ενός ιοντικού ρεύματος εκροής. Συνεπώς,

$$\tau = R_m C_m$$

### ΠΛΑΙΣΙΟ 1-3 Κλινική Φυσιολογία: Υπερκαλιαιμία και Μυϊκή Αδυναμία

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ.** Μία γυναίκα, 48 ετών, με ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη αναφέρει στον ιατρό της ότι αισθάνεται έντονη καταβολή δυνάμεων. Βρίσκεται υπό αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή με προπρανολόλη, ένα φάρμακο που υπάγεται στην κατηγορία των β-αδρενεργικών αποκλειστών. Ο ιατρός της ζήτησε άμεσα εξετάσεις αίματος, οι οποίες αποκάλυψαν επίπεδα  $K^+$  στον ορό 6,5 mEq/L (με ανώτατη φυσιολογική τιμή τα 4,5 mEq/L) και αυξημένη ουρία. Ο ιατρός μείωσε σταδιακά τη δόση και ακολούθως διέκοψε τη χορήγηση της προπρανολόλης και προσάρμοσε τη δόση της ινσουλίνης. Μέσα σε μερικές ημέρες, τα επίπεδα του  $K^+$  του ορού της ασθενούς μειώθηκαν στα 4,7 mEq/L και η ασθενής ανέφερε ότι η μυϊκή της ισχύς επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα.

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ.** Η διαβητική αυτή ασθενής εμφάνισε σοβαρή υπερκαλιαιμία που προκαλείται από πολλαπλούς παράγοντες: (1) Δεδομένου ότι η δόση της ινσουλίνης που ελάμβανε ήταν ανεπαρκής, η έλλειψη ινσουλίνης προκάλεσε τη μετατόπιση του  $K^+$  από τον ενδοκυττάριο χώρο στο αίμα (η ινσουλίνη προάγει την πρόσληψη  $K^+$  εντός των κυττάρων). (2) Η προπρανολόλη, ο β-αποκλειστής που λάμβανε η γυναίκα για την υπέρτασή της, μετακινεί επίσης  $K^+$  από τον ενδοκυττάριο χώρο στο αίμα. (3) Η αυξημένη ουρία υποδηλώνει ότι η γυναίκα αναπτύσσει νεφρική ανεπάρκεια. Οι υπολειπόμενοι νεφροί της αδυνατούν να αποβάλουν το  $K^+$  που συσσωρεύεται στο αίμα της. Αυτοί οι μηχανισμοί εμπλέκουν έννοιες που σχετίζονται με τη νεφρική και ενδοκρινή φυσιολογία.

Είναι σημαντική η κατανόηση του γεγονότος ότι η γυναίκα αυτή παρουσιάζει μεγάλη αύξηση του  $K^+$  στο αίμα της (υπερκαλιαιμία) και ότι η μυϊκή της αδυναμία είναι αποτέλεσμα της υπερκαλιαιμίας. Η παθοφυσιολογική εξήγηση της έκπτωσης της μυϊκής ισχύος εξαιτίας της υπερκαλιαιμίας είναι η ακόλουθη: Το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης των μυϊκών κυττάρων καθορίζεται από

την κλίση συγκέντρωσης του  $K^+$  εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης (εξίσωση Nernst). Στην ηρεμία η κυτταρική μεμβράνη παρουσιάζει υψηλή διαπερατότητα για το  $K^+$ , με συνέπεια το τελευταίο να διαχέεται εκτός του κυττάρου κατά τη φορά της κλίσης της συγκέντρωσής του, παράγοντας έτσι το δυναμικό διάχυσης του  $K^+$ . Το δυναμικό διάχυσης του  $K^+$  είναι υπεύθυνο για το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης, του οποίου η πολικότητα είναι τέτοια ώστε το εσωτερικό του κυττάρου να είναι αρνητικά φορτισμένο. Όσο μεγαλύτερη είναι η κλίση της συγκέντρωσης του  $K^+$ , τόσο μεγαλύτερο είναι το αρνητικό φορτίο του εσωτερικού του κυττάρου. Όταν τα επίπεδα του  $K^+$  του αίματος αυξηθούν, η κλίση της συγκέντρωσής του εκατέρωθεν της μεμβράνης μειώνεται. Συνεπώς, το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης γίνεται λιγότερο αρνητικό (δηλαδή η μεμβράνη εκπολώνεται). Θα μπορούσε να θεωρηθεί λογικό ότι η εκπόλωση αυτή της μεμβράνης θα καθιστούσε ευκολότερη τη γένεση του δυναμικού ενέργειας στους μυς, δεδομένου ότι το δυναμικό ηρεμίας θα λάμβανε τιμή πλησιέστερη στον ουδό. Ωστόσο, μία σημαντικότερη επίδραση της εκπόλωσης είναι το κλείσιμο των πυλών απενεργοποίησης των διαύλων  $Na^+$ . Όταν οι πύλες απενεργοποίησης είναι κλειστές, δεν είναι δυνατή η γένεση δυναμικών ενέργειας, ακόμα και εάν οι πύλες ενεργοποίησης είναι ανοικτές. Χωρίς δυναμικά ενέργειας στον μυϊκό ιστό δεν είναι δυνατή η συστολή.

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ.** Η θεραπεία στην ασθενή αυτή βασίζεται στη μετακίνηση του  $K^+$  πίσω στον ενδοκυττάριο χώρο με την αύξηση της δόσης της ινσουλίνης και με τη διακοπή της προπρανολόλης. Με τη μείωση του  $K^+$  του ορού της γυναίκας, το δυναμικό ηρεμίας των σκελετικών μυϊκών κυττάρων επανέρχεται στις φυσιολογικές τιμές, οι πύλες απενεργοποίησης των διαύλων  $Na^+$  παραμένουν ανοιχτές κατά το δυναμικό ηρεμίας και έτσι θα είναι δυνατή η παραγωγή δυναμικών ενέργειας.

Όπου

$$\tau = H \text{ σταθερά χρόνου}$$

$$R_m = H \text{ αντίσταση της μεμβράνης}$$

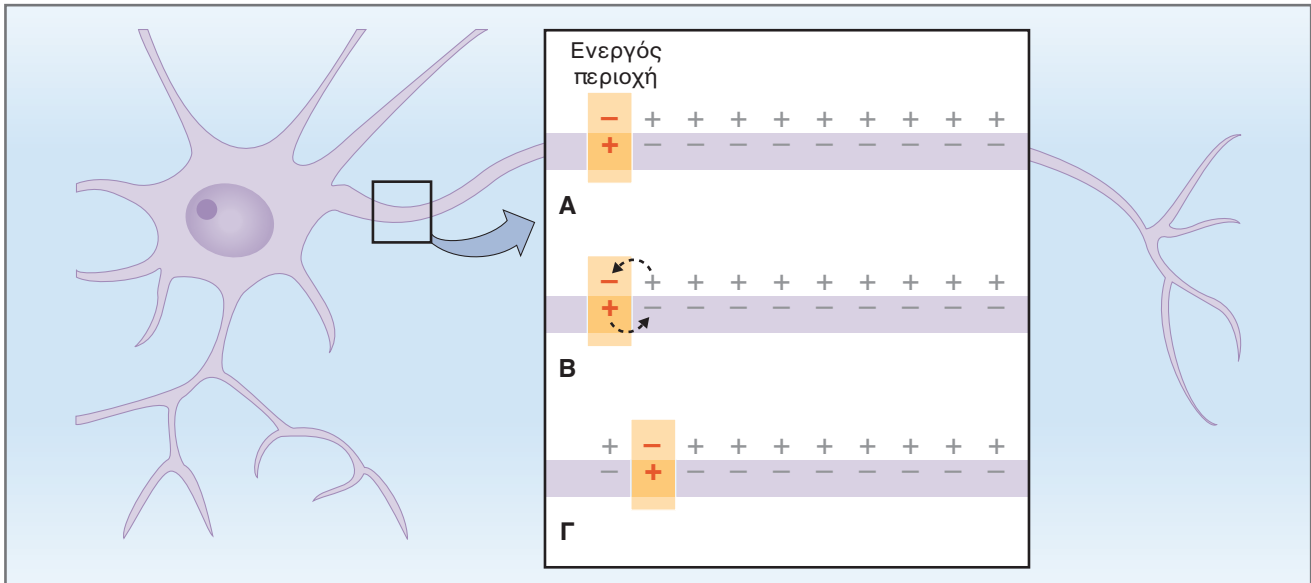
$$C_m = H \text{ χωρητικότητα της μεμβράνης}$$

Η σταθερά του χρόνου καθορίζεται από δύο παράγοντες. Ο πρώτος παράγοντας είναι η **αντίσταση της μεμβράνης ( $R_m$ )**. Όταν η  $R_m$  είναι υψηλή, τότε δεν τη διατρέχουν εύκολα τα ιοντικά ρεύματα, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη μεταβολή του δυναμικού ηρεμίας, με συνέπεια την αύξηση της τιμής της σταθεράς του χρόνου. Ο δεύτερος παράγοντας, η **χωρητικότητα της μεμβράνης ( $C_m$ )**, αποτελεί την ικανότητά της να αποθηκεύει φορτίο. Όταν η  $C_m$  είναι υψηλή, η σταθερά του χρόνου αυξάνεται, διότι το ρεύμα προς τα έξω πρέπει να εκφορτίσει πρώτα

τη μεμβράνη, που λειτουργεί ως πυκνωτής και στη συνέχεια να την εκπολώσει. Συνεπώς, η σταθερά του χρόνου είναι μέγιστη (π.χ. διαρκεί περισσότερο) όταν η  $R_m$  και η  $C_m$  είναι υψηλές.

Η **σταθερά του μήκους ( $\lambda$ )** αποτελεί την απόσταση από τη θέση της εισόδου του ρεύματος προς τα έξω, όπου το δυναμικό μειώνεται κατά το 63% της αρχικής τιμής του. Η σταθερά του μήκους δείχνει το πόσο μακριά κατά μήκος της νευρικής ίνας θα εξαπλωθεί το ρεύμα εκπόλωσης. Όσο μεγαλύτερη είναι η σταθερά του μήκους τόσο μακρύτερη θα είναι η διάδοση του ρεύματος κατά μήκος της νευρικής ίνας. Συνεπώς,

$$\lambda = \sqrt{R_m / R_i}$$



**Εικόνα 1 - 15.** Η μετάδοση ενός δυναμικού ενέργειας από τοπικά ρεύματα κατά μήκος μίας νευρικής ίνας. **A.** Στο αρχικό τμήμα του νευρώνα πυροδοτήθηκε ένα δυναμικό ενέργειας και η πολικότητα της διαφοράς δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης αναστράφηκε, με αποτέλεσμα το εσωτερικό της μεμβράνης να φέρει θετικό φορτίο. Η παρακείμενη περιοχή είναι αδρανής, διατηρώντας το δυναμικό ηρεμίας, με το εσωτερικό της μεμβράνης φορτισμένο θετικά. **B.** Στην ενεργό περιοχή, τα θετικά φορτία του εσωτερικού της μεμβράνης ρέουν προς την παρακείμενη αδρανή περιοχή. **Γ.** Η ροή του τοπικού ρεύματος προκαλεί την εκπόλωση της παρακείμενης περιοχής μέχρι τον ουδό του δυναμικού ενέργειας, πυροδοτώντας έτσι ένα δυναμικό ενέργειας. Η αρχικά ενεργός περιοχή έχει επιστρέψει πια στο αρχικό δυναμικό ηρεμίας.

Όπου

$\lambda$  = Η σταθερά του χρόνου

$R_m$  = Η αντίσταση της μεμβράνης

$R_i$  = Η εσωτερική αντίσταση

Η  $R_m$  αντιπροσωπεύει και σε αυτή την περίπτωση την αντίσταση της μεμβράνης. Η εσωτερική αντίσταση  $R_i$  είναι αντιστρόφως ανάλογη της ευκολίας με την οποία το ρεύμα διαπερνά το κυτταρόπλασμα της νευρικής ίνας. Συνεπώς, η σταθερά του μήκους θα είναι μέγιστη (δηλαδή το ρεύμα θα ταξιδεύει σε μέγιστη απόσταση) όταν η διάμετρος της νευρικής ίνας είναι μεγάλη, όταν η αντίσταση της μεμβράνης είναι υψηλή και όταν η εσωτερική αντίσταση είναι μικρή. Το ρεύμα επομένως κινείται ακολουθώντας την οδό με τη χαμηλότερη αντίσταση.

### Οι Μεταβολές της Ταχύτητας Αγωγής

Υπάρχουν δύο μηχανισμοί για την αύξηση της ταχύτητας αγωγής κατά μήκος μιας νευρικής ίνας: η αύξηση του μεγέθους της νευρικής ίνας και η μυελίνωση της νευρικής ίνας. Οι μηχανισμοί αυτοί μπορούν να γίνουν καλύτερα κατανοητοί με τη χρήση των όρων της σταθεράς του χρόνου και της σταθεράς του μήκους.

- ♦ **Η αύξηση της διαμέτρου της νευρικής ίνας.** Η αύξηση του μεγέθους της νευρικής ίνας αυξάνει την ταχύτητα

αγωγής. Η σχέση αυτή μπορεί να εξηγηθεί σύμφωνα με τα παρακάτω: Η εσωτερική αντίσταση  $R_i$  είναι αντιστρόφως ανάλογη προς την επιφάνεια της εγκάρσιας διατομής της ίνας ( $A = 2\pi r^2$ ). Συνεπώς, όσο μεγαλύτερη είναι η ίνα, τόσο μικρότερη θα είναι η εσωτερική της αντίσταση. Η σταθερά του μήκους είναι αντιστρόφως ανάλογη προς την τετραγωνική ρίζα της  $R_i$  (βλ. εξίσωση της σταθεράς του μήκους). Συνεπώς, η σταθερά του μήκους ( $\lambda$ ) θα είναι μεγάλη όταν η εσωτερική αντίσταση ( $R_i$ ) είναι μικρή (δηλαδή όταν η νευρική ίνα είναι μεγάλη). Τα μεγαλύτερα νεύρα έχουν μεγαλύτερη σταθερά μήκους και το ρεύμα διασπείρεται σε μεγαλύτερη απόσταση από την ενεργό περιοχή, μεταδίδοντας έτσι το δυναμικό ενέργειας. Η αύξηση του μεγέθους της νευρικής ίνας αποτελεί ασφαλώς έναν σημαντικό μηχανισμό για την αύξηση της ταχύτητας αγωγής στο νευρικό σύστημα, αλλά υπάρχουν ανατομικοί περιορισμοί στην αύξηση της διαμέτρου της νευρικής ίνας. Συνεπώς, ένας δεύτερος μηχανισμός, η μυελίνωση, χρησιμοποιείται για την αύξηση της ταχύτητας αγωγής.

- ♦ **Η μυελίνωση.** Η μυελίνη αποτελεί έναν λιποειδή μονωτή των νευραξόνων, που αυξάνει την αντίσταση και ελαττώνει τη χωρητικότητα της μεμβράνης. Η **αυξημένη αντίσταση της μεμβράνης** αναγκάζει το ρεύμα να ρέει κατά μήκος της οδού της μικρότερης αντίστασης στο εσωτερικό του νευράξονα και όχι στην οδό υψηλής αντίστασης στη μεμβράνη του άξονα. Η **ελαττω-**

## ΠΛΑΙΣΙΟ 1-4 Κλινική Φυσιολογία: Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (Multiple Sclerosis)

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ.** Μία γυναίκα 32 ετών είχε το πρώτο επεισόδιο θολής όρασης πριν από 5 έτη. Παρουσίαζε δυσκολίες στο να διαβάσει την εφημερίδα και τα μικρά γράμματα στις ετικέτες. Η όρασή της αποκαταστάθηκε αυτόματα, αλλά μετά από 10 μήνες το σύμπτωμά της υποτροπίασε και αυτή τη φορά συνοδευόταν από άλλα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας, σε συνδυασμό με αιμωδίες και μυϊκή αδυναμία κάτω άκρων. Η έκπτωση της μυϊκής της ισχύος ήταν τέτοια που δεν της επέτρεπε ακόμα και να ανεβεί τις σκάλες ενός ορόφου. Παραπέμφθηκε σε νευρολόγο, ο οποίος ζήτησε μία σειρά εξετάσεων. Η μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου ανέδειξε βλάβες τυπικές για σκλήρυνση κατά πλάκας. Τα προκλητά οπτικά δυναμικά παρουσίαζαν παράταση της καθυστέρησης, η οποία ήταν συμβατή με ελαττωμένη νευρική αγωγιμότητα. Μετά τη διάγνωση είχε δύο υποτροπές και τώρα βρίσκεται υπό αγωγή με ιντερφερόνη βήτα.

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ.** Τα δυναμικά ενέργειας μεταδίδονται κατά μήκος των νευρικών ινών με τη διασπορά τοπικών ρευμάτων όπως περιγράφεται πιο κάτω: 'Όταν δημιουργείται ένα δυναμικό ενέργειας, το ιοντικό ρεύμα εισροής, που συνοδεύει το ανιόν σκέλος του δυναμικού ενέργειας, εκπολώνει τοπικά τη μεμβράνη και αναστρέφει την πολικότητά της (δηλ. το εσωτερικό του κυττάρου καθίσταται παροδικά ηλεκτρικά θετικό). Η εκπόλωση ακολούθως μεταδίδεται στις γειτονικές θέσεις κατά μήκος της νευρικής ίνας, με τη δημιουργία τοπικών ρευμάτων. Είναι σημαντικό ότι εάν τα τοπικά αυτά ρεύματα εκπολώσουν τη μεμβράνη μέχρι την τιμή του ουδού του δυναμικού ενέργειας, τότε θα δημιουργηθεί δυναμικό ενέργειας. Η ταχύτητα της μετάδοσης του δυναμικού ενέργειας καλείται ταχύτητα αγωγής. Όσο πιο μακριά διαδίδονται τα τοπικά ιοντικά ρεύματα χωρίς να εκφυλιστούν (όπως εκφράζεται από τη σταθερά μήκους), τόσο μεγαλύτερη θα είναι η ταχύτητα αγωγής. Υπάρχουν δύο κύριοι παράγοντες που αυξάνουν τη σταθερά του μήκους και συνεπώς και την ταχύτητα αγωγής: η αύξηση της διαμέτρου της νευρικής ίνας και η μυελίνωσή της. Η μυελίνη αποτελεί ένα μονωτή των νευρα-

ξόνων που αυξάνει την αντίσταση της μεμβράνης και μειώνει τη χωρητικότητά της. Η αύξηση της αντίστασης της μεμβράνης εξαναγκάζει το ρεύμα να μεταδίδεται κατά μήκος του νευράξονα εσωτερικά όποτε παρατηρούνται λιγότερες απώλειες κατά τον εγκάρσιο άξονα (αύξηση της σταθεράς του μήκους) και καθώς περισσότερο ρεύμα ρέει κατά μήκος του νευράξονα αυξάνεται η ταχύτητα αγωγής. Η ελάττωση της χωρητικότητας της μεμβράνης έχει ως συνέπεια την ταχύτερη εκπόλωσή της από τα τοπικά ρεύματα, γεγονός που επίσης αυξάνει την ταχύτητα αγωγής. Προκειμένου να είναι δυνατή η μετάδοση των δυναμικών ενέργειας κατά μήκος των εμυέλων νευρικών ινών, θα πρέπει το περίβλημα μυελίνης να μην είναι συνεχές αλλά να παρουσιάζει διακοπές ανά διαστήματα (οι κόμβοι του Ranvier), όπου και παρατηρείται μεγάλη συγκέντρωση διαύλων  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ . Συνεπώς στην περιοχή των κόμβων τα ιοντικά ρεύματα που είναι απαραίτητα για το δυναμικό ενέργειας είναι δυνατό να ρέουν διαμέσου της μεμβράνης. (π.χ. το ρεύμα εισροής των ιόντων  $\text{Na}^+$  που είναι απαραίτητο για τη δημιουργία του ανιόντος σκέλους του δυναμικού ενέργειας). Μεταξύ των κόμβων η αντίσταση της μεμβράνης είναι πολύ υψηλή και το ρεύμα εξαναγκάζεται να ρέει ταχέως κατά μήκος του νευράξονα μέχρι τον επόμενο κόμβο, όπου είναι δυνατή η γένεση του επόμενου δυναμικού ενέργειας. Έτσι είναι δυνατή η μεταπήδηση του δυναμικού ενέργειας από τον ένα κόμβο του Ranvier στον επόμενο. Ο τύπος αυτός της αγωγής καλείται αλματώδης αγωγιμότητα.

Η σκλήρυνση κατά πλάκας αποτελεί τον συνηθέστερο τύπο απομυελινωτικής νόσου του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η απώλεια του περιβλήματος μυελίνης γύρω από τα νεύρα προκαλεί μείωση της αντίστασης της μεμβράνης, γεγονός που σημαίνει ότι το ρεύμα διαφεύγει διαμέσου της μεμβράνης κατά τη διάρκεια της διάδοσης των τοπικών ρευμάτων. Αποτέλεσμα του γεγονότος αυτού είναι η ταχύτερη αποδυνάμωση των τοπικών ρευμάτων καθώς αυτά ρέουν κατά μήκος του νευράξονα (μείωση της σταθεράς του μήκους), με συνέπεια την αδυναμία τους να προκαλέσουν δυναμικό ενέργειας όταν φτάσουν στον επόμενο κόμβο του Ranvier.

**μείνη χωρητικότητα της μεμβράνης** προκαλεί μία μείωση στη σταθερά του χρόνου οπότε στα σημεία όπου διακόπτεται η επένδυση μυελίνης (βλ. πιο κάτω) η μεμβράνη του νευράξονα εκπολώνεται ταχύτερα. Ο συνδυασμός της αύξησης της αντίστασης της μεμβράνης και της μείωσης της χωρητικότητας της μεμβράνης έχει ως αποτέλεσμα την **αύξηση της ταχύτητας αγωγής** (Πλαίσιο 1-4).

Όστόσο εάν ολόκληρο το νεύρο έφερε το λιποειδικό περίβλημα μυελίνης, δεν θα μπορούσαν να προκληθούν δυναμικά ενέργειας διότι δεν θα υπήρχαν κενά χαμηλής αντίστασης στη μεμβράνη, κατά μήκος των οποίων θα

μπορούσαν να υπάρξουν εκπολωτικά ιοντικά ρεύματα. Συνεπώς, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ανά διαστήματα 1 με 2 mm παρουσιάζονται κενά στο περίβλημα μυελίνης που καλούνται **κόμβοι (ή περισφίξεις) του Ranvier**. Στα σημεία των κόμβων, η αντίσταση της μεμβράνης είναι χαμηλή, τη διαρρέουν ιοντικά ρεύματα και είναι δυνατή η πρόκληση δυναμικών ενέργειας. Συνεπώς, η αγωγή των δυναμικών ενέργειας είναι ταχύτερη στις εμυέλους νευρικές ίνες από ό,τι στις αμύελες, δεδομένου ότι τα δυναμικά ενέργειας μεταπηδούν σε μεγάλες αποστάσεις από τον έναν κόμβο στον επόμενο, μία διαδικασία που καλείται **αλματώδης (saltatory) αγωγιμότητα**.

## Η Συναπτική και η Νευρομυϊκή Μετάδοση

**Σύναψη** καλείται η περιοχή όπου η πληροφορία μεταδίδεται από ένα κύτταρο σε ένα άλλο. Η πληροφορία μπορεί να μεταδοθεί είτε ηλεκτρικά (ηλεκτρική σύναψη) είτε δι-αμέσου κάποιου χημικού μεταβιβαστή (χημική σύναψη).

### ΟΙ ΤΥΠΟΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΨΕΩΝ

#### Ηλεκτρικές Συναψεις

Οι ηλεκτρικές συναψεις επιτρέπουν τη ροή ρεύματος από το ένα διεγέρσιμο κύτταρο στο επόμενο διαμέσου οδών χαμηλής αντίστασης μεταξύ των κυττάρων που καλούνται **χασματικές συναψεις**. Οι χασματικές συναψεις ανευρίσκονται στο μυοκάρδιο και σε ορισμένους τύπους λείου μυϊκού ιστού και είναι υπεύθυνες για την ιδιαίτερα ταχεία αγωγή στους ιστούς αυτούς. Για παράδειγμα, η ταχεία αγωγή από κύτταρο σε κύτταρο παρατηρείται στο κοιλιακό μυοκάρδιο, στη μυομήτριο και στην ουροδόχο κύστη, επιτρέποντας στα κύτταρα αυτών των ιστών να ενεργοποιούνται ταυτόχρονα, διασφαλίζοντας με αυτό τον τρόπο τη συντονισμένη σύσπαση.

#### Χημικές Συναψεις

Στις χημικές συναψεις υπάρχει ένα κενό μεταξύ της προσυναπτικής και της μετασυναπτικής κυτταρικής μεμβράνης, που καλείται **συναπτική σχισμή**. Η πληροφορία μεταδίδεται κατά μήκος της συναπτικής σχισμής διαμέσου ενός νευροδιαβιβαστή, δηλαδή μίας ουσίας που απελευθερώνεται από το προσυναπτικό άκρο ή απόληξη (terminal) και δεσμεύεται σε υποδοχείς του μετασυναπτικού άκρου.

Στις χημικές συναψεις λαμβάνει χώρα η πιο κάτω ακολουθία γεγονότων: Ένα δυναμικό ενέργειας στο προσυναπτικό κύτταρο προκαλεί τη διάνοιξη των διαύλων  $Ca^{2+}$ . Η ροή  $Ca^{2+}$  στο προσυναπτικό άκρο προκαλεί την εξωκυττάρωση του νευροδιαβιβαστή που βρίσκεται αποθηκευμένος στα συναπτικά κυστίδια. Ο νευροδιαβιβαστής διαχέεται κατά μήκος της συναπτικής σχισμής, δεσμεύεται στους υποδοχείς της μετασυναπτικής μεμβράνης και παράγει μία μεταβολή στο δυναμικό της μεμβράνης του μετασυναπτικού κυττάρου, η οποία μπορεί να είναι είτε διεγερτική είτε ανασταλτική, ανάλογα με το είδος του νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνεται από το προσυναπτικό άκρο. Εάν ο νευροδιαβιβαστής είναι διεγερτικός, προκαλεί εκπόλωση του μετασυναπτικού κυττάρου. Αντίθετα, εάν είναι ανασταλτικός, προκαλεί την υπερπόλωση του μετασυναπτικού κυττάρου.

Αντίθετα με τις ηλεκτρικές συναψεις, η νευροδιαβίβαση κατά μήκος των χημικών συναψεων είναι **μονής κατεύθυνσης** (από το προσυναπτικό προς το μετασυναπτικό

κύτταρο). Η **συναπτική καθυστέρηση** είναι ο χρόνος που απαιτείται για τη διενέργεια των πολλαπλών βημάτων της χημικής νευροδιαβίβασης.

### Η ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗ ΣΥΝΑΨΗ – ΕΝΑ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΧΗΜΙΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ

#### Οι Κινητικές Μονάδες

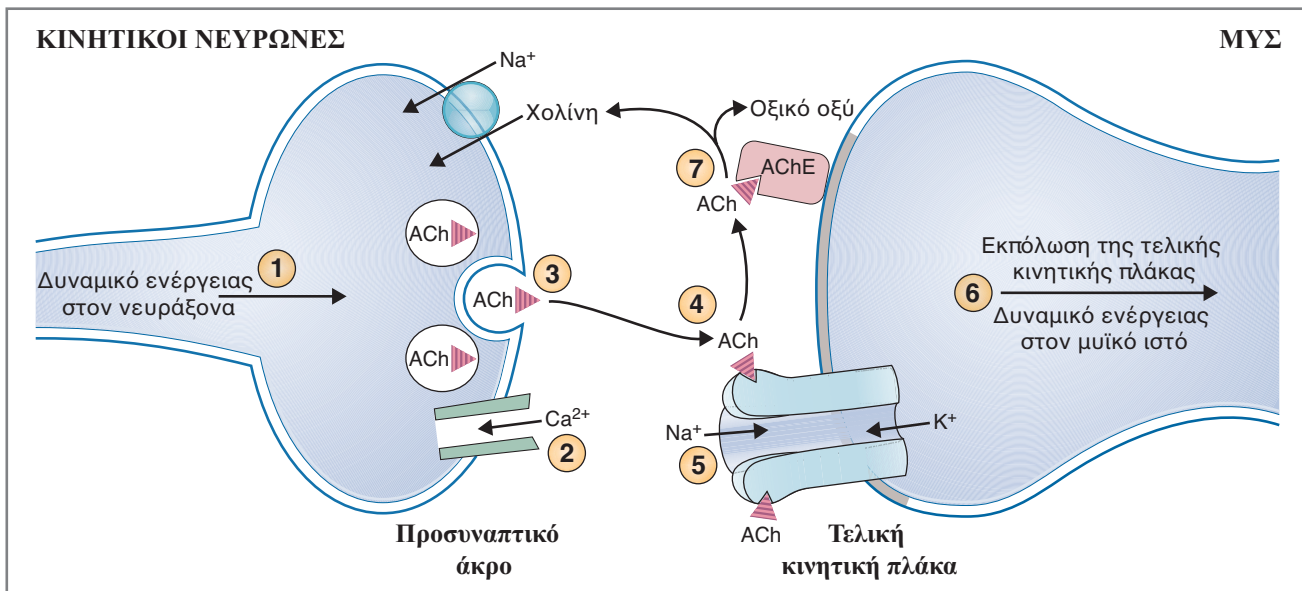
Οι **κινητικοί νευρώνες** είναι τα νευρικά κύτταρα που νευρώνουν τις μυϊκές ίνες. Μία **κινητική μονάδα** περιλαμβάνει έναν κινητικό νευρώνα και τις μυϊκές ίνες που αυτός νευρώνει. Οι κινητικές μονάδες ποικίλλουν σημαντικά σε μέγεθος: Ένας μονήρης κινητικός νευρώνας μπορεί να ενεργοποιεί από λίγες μέχρι χιλιάδες μυϊκές ίνες. Όπως αναμένεται, οι μικρές κινητικές μονάδες ενέχονται στις λεπτές κινήσεις (π.χ. στις εκφράσεις του προσώπου) και οι μεγάλες κινητικές μονάδες ενέχονται σε αδρές μυϊκές δραστηριότητες (π.χ. διέγερση των τετρακέφαλων μύων κατά το τρέξιμο).

#### Η Ακολουθία των Γεγονότων στη Νευρομυϊκή Σύναψη

Η σύναψη μεταξύ ενός κινητικού νευρώνα και μίας μυϊκής ίνας καλείται **νευρομυϊκή σύναψη** (Εικόνα 1-16). Ένα δυναμικό ενέργειας στον κινητικό νευρώνα παράγει ένα δυναμικό ενέργειας στις μυϊκές ίνες που νευρώνει, σύμφωνα με την πιο κάτω ακολουθία γεγονότων: Τα αριθμημένα βήματα αντιστοιχούν με τους αριθμούς που βρίσκονται μέσα στους κύκλους στην Εικόνα 1-16.

1. Τα δυναμικά ενέργειας μεταδίδονται κατά μήκος του κινητικού νευρώνα με τον τρόπο που περιγράφηκε ωρρίτερα. Τα τοπικά ιοντικά ρεύματα εκπολώνουν κάθε παρακείμενη περιοχή μέχρι την τιμή του ουδού του δυναμικού ενέργειας. Τελικά, εκπολώνεται το προσυναπτικό άκρο και η εκπόλωση αυτή προκαλεί τη διάνοιξη των ηλεκτροευαίσθητων **διαύλων  $Ca^{2+}$**  της προσυναπτικής μεμβράνης.
2. Με τη διάνοιξη των διαύλων του  $Ca^{2+}$  αυξάνεται η διαπερατότητα της μεμβράνης του προσυναπτικού άκρου και παρατηρείται μετακίνηση ιόντων  $Ca^{2+}$  σύμφωνα με την κλίση της συγκέντρωσής του.
3. Η είσοδος  $Ca^{2+}$  στο προσυναπτικό άκρο προκαλεί την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή **ακετυλοχολίνη (ACh)**, η οποία συντίθεται και αποθηκεύεται στα συναπτικά κυστίδια. Ακολουθεί η σύντηξη της μεμβράνης των κυστιδίων με την κυτταρική μεμβράνη και η απελευθέρωση του περιεχομένου τους με εξωκυττάρωση στη συναπτική σχισμή.

Η ACh σχηματίζεται από το ακετυλοσυνένζυμο A (acetyl CoA) και από χολίνη με την επίδραση του ενζύμου **ακετυλοτρανσφεράση της χολίνης** (Εικόνα



**Εικόνα 1-16.** Η ακολουθία των γεγονότων στη νευρομυϊκή μετάδοση. 1. Το δυναμικό ενέργειας μεταδίδεται κατά μήκος του κινητικού νευρώνα κατευθυνόμενο προς το προσυναπτικό άκρο. 2. Η εκπόλωση του προσυναπτικού άκρου προκαλεί τη διάνοιξη των διαύλων  $\text{Ca}^{2+}$  με αποτέλεσμα τη ροή  $\text{Ca}^{2+}$  εντός του άκρου. 3. Η ακετυλοχολίνη (ACh) απελευθερώνεται στη σύναψη με εξωκυττάρωση. 4. Η ACh δεσμεύεται στους υποδοχείς της στην τελική κινητική πλάκα. 5. Στην τελική κινητική πλάκα διανοίγονται διάυλοι  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ . 6. Η εκπόλωση της τελικής κινητικής πλάκας προκαλεί τη γένεση δυναμικών ενέργειας στον παρακείμενο μυϊκό ιστό. 7. Η ACh διασπάται σε χολίνη και οξικό οξύ από την ακετυλοχολινεστεράση (AChE). Η χολίνη επιστρέφει στο προσυναπτικό άκρο με τη δράση ενός συμμεταφορέα  $\text{Na}^+$ -χολίνης.

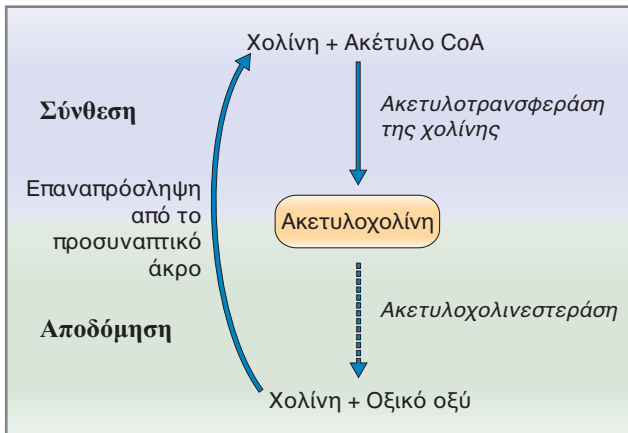
1-17). Η ACh αποθηκεύεται στα κυστίδια μαζί με ATP και πρωτεογλυκάνη ώστε να είναι διαθέσιμα για απελευθέρωση σε μεταγενέστερο χρόνο. Με την επίδραση ενός ερεθίσματος, ολόκληρο το περιεχόμενο του συναπτικού κυστιδίου απελευθερώνεται στη συναπτική σχισμή. Η ελάχιστη ποσότητα ACh που δύναται να απελευθερωθεί είναι αυτή που περιέχεται σε ένα συναπτικό κυστίδιο (ένα κβάντο) και γι' αυτόν το λόγο η απελευθέρωση της ACh καλείται **κβαντική**.

4. Η ACh διαχέεται κατά μήκος της συναπτικής σχισμής προς τη μετασυναπτική μεμβράνη. Αυτή η ειδική περιοχή στη μυϊκή ίνα καλείται **τελική κινητική πλάκα** και περιέχει **νικοτινικούς υποδοχείς** για την ACh. Η ACh δεσμεύεται στις α υποομάδες του νικοτινικού υποδοχέα και προκαλεί αλλαγές στη διαμόρφωση του υποδοχέα. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ο νικοτινικός υποδοχέας της ACh αποτελεί ένα παράδειγμα χημειοευαίσθητου ιοντικού διαύλου. Αποτελεί *επίσης* διάυλο ιόντων  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ . Όταν προκληθεί η αλλαγή στη διαμόρφωση του υποδοχέα, προκαλείται διάνοιξη του κεντρικού πυρήνα του διαύλου και αυξάνεται η διαπερατότητα της τελικής κινητικής πλάκας τόσο για τα ιόντα  $\text{Na}^+$  όσο και για τα ιόντα  $\text{K}^+$ .
5. Όταν πραγματοποιηθεί η διάνοιξη των διαύλων, τα ιόντα  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  μετακινούνται σύμφωνα με την ηλε-

κτροχημική τους κλίση. Το  $\text{Na}^+$  μετακινείται προς το εσωτερικό της τελικής κινητικής πλάκας και το  $\text{K}^+$  μετακινείται προς το εξωτερικό. Το κάθε ιόν τείνει να οδηγήσει το **δυναμικό της τελικής κινητικής πλάκας (end plate potential – EPP)** προς το δυναμικό ισορροπίας του. Πραγματικά, εάν δεν υπήρχαν άλλοι διάυλοι ιόντων στην τελική κινητική πλάκα, αυτή θα εκπολωνόταν και το δυναμικό της θα προσέγγιζε μία ενδιάμεση τιμή μεταξύ των δυναμικών ισορροπίας του  $\text{Na}^+$  και του  $\text{K}^+$ , ή κατά προσέγγιση την τιμή των 0 mV. (Σε αυτή την περίπτωση το μηδέν δεν είναι ένας «μαγικός» αριθμός – απλώς τυγχάνει να είναι η μέση τιμή των δύο δυναμικών ισορροπίας). Στην πράξη ωστόσο και δεδομένου ότι υπάρχουν και διάυλοι άλλων ιόντων στην τελική κινητική πλάκα, οι οποίοι επηρεάζουν το δυναμικό της μεμβράνης, η τελική κινητική πλάκα εκπολώνεται μέχρι την τιμή των  $-50$  mV, τιμή που αποτελεί το δυναμικό της τελικής πλάκας (end plate potential – EPP). Το EPP δεν αποτελεί δυναμικό ενέργειας, αλλά παριστά μία τοπική εκπόλωση της εξειδικευμένης αυτής περιοχής.

Το περιεχόμενο ενός μόνο συναπτικού κυστιδίου παράγει την ελάχιστη δυνατή μεταβολή στο δυναμικό της μεμβράνης της τελικής κινητικής πλάκας που καλείται **μικροδυναμικό της τελικής κινητικής πλάκας (miniature end plate potential – MEPP)**. Πολλά MEPP





**Εικόνα 1-17.** Η σύνθεση και η αποδόμηση της ακετυλοχολίνης. Ακέτυλο CoA = ακέτυλο συνένζυμο Α.

αθροίζονται για την παραγωγή του πλήρως ανεπτυγμένου EPP. Η αυτόματη εμφάνιση MEPP αποδεικνύει την κβαντική φύση της απελευθέρωσης ACh στη νευρομυϊκή σύναψη.

Το κάθε MEPP, το οποίο παριστά το αποτέλεσμα της απελευθέρωσης του περιεχομένου ενός συναπτικού κυστιδίου, εκπολώνει την τελική κινητική πλάκα κατά 0,4 mV. Η τιμή του EPP αποτελεί ακέραιο πολλαπλάσιο αυτής της μονάδας εκπόλωσης των 0,4 mV. Ποιος είναι ο αριθμός τέτοιων κβάντων που απαιτούνται για την εκπόλωση της τελικής κινητικής πλάκας στην τιμή του EPP; Δεδομένου ότι η τελική κινητική πλάκα θα πρέπει να εκπολωθεί από τα -90 mV, που αποτελούν το δυναμικό ηρεμίας της, στα -50 mV, που αποτελούν τον ουδό του δυναμικού ενέργειας, θα πρέπει να εκπολωθεί κατά 40 mV. Η εκπόλωση κατά 40 mV απαιτεί 100 κβάντα (διότι το κάθε κβάντο ή το περιεχόμενο ενός κυστιδίου εκπολώνει την τελική κινητική πλάκα κατά 0,4 mV).

6. Η εκπόλωση της τελικής κινητικής πλάκας (το EPP) ακολούθως διασπείρεται από τοπικά ιοντικά ρεύματα στις παρακείμενες περιοχές της μυϊκής ίνας, οι οποίες εκπολώνονται μέχρι τον ουδό και πυροδοτούνται δυναμικά ενέργειας. Αν και η ίδια η τελική κινητική πλάκα δεν μπορεί να πυροδοτήσει δυναμικά ενέργειας, εκπολώνεται επαρκώς ώστε να προκαλέσει την έναρξη της διαδικασίας στις γειτονικές «κανονικές» μεμβράνες της μυϊκής ίνας. Τα δυναμικά ενέργειας μεταδίδονται κατά μήκος της μυϊκής ίνας με την επανάληψη της διαδικασίας αυτής.
7. Το EPP στην τελική κινητική πλάκα τερματίζεται όταν η ACh διασπαστεί σε χολίνη και οξικό οξύ από την **ακετυλοχολινεστεράση (AChE)**. Κατά προσέγγιση, το 50% της χολίνης επιστρέφει στο προσυναπτικό άκρο με τη δράση ενός **συμμεταφορέα Na<sup>+</sup>-χολίνης**, ώστε να χρησιμοποιηθεί ξανά στη σύνθεση νέας ACh.

### Οι Παράγοντες που Μεταβάλλουν τη Νευρομυϊκή Λειτουργία

Οι παράγοντες που παρεμβαίνουν στη φυσιολογική λειτουργία της νευρομυϊκής σύναψης είναι αρκετοί, ενώ οι μηχανισμοί της επίδρασής τους μπορούν να γίνουν εύκολα κατανοητοί εάν ληφθούν υπόψη τα βήματα που περιλαμβάνονται στη νευρομυϊκή αγωγή του ερεθίσματος (Πίνακας 1-3, βλ Εικόνα 1-16).

- ◆ Η **αλλαντοτοξίνη** αποκλείει την απελευθέρωση ACh από τα προσυναπτικά άκρα, προκαλώντας τον πλήρη αποκλεισμό της νευρομυϊκής αγωγής, παράλυση των σκελετικών μυών και, τελικά, το θάνατο λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας.
- ◆ Το **κουράριο** ανταγωνίζεται την ACh για τη δέσμευση στον νικοτινικό υποδοχέα της τελικής κινητικής πλάκας, ελαττώνοντας το μέγεθος του EPP. Όταν χορηγείται σε μέγιστες δόσεις, το κουράριο προκαλεί παράλυση και θάνατο. Η **D-τουμποκουραρίνη**, μία μορφή κουραρίου, χρησιμοποιείται θεραπευτικά για την πρόκληση μυοχάλασης κατά τη γενική αναισθησία. Μία ανάλογη ουσία, η **α-μπουγκαροτοξίνη**, δεσμεύει μη αντιστρεπτά τους υποδοχείς της ACh. Η δέσμευση ραδιοσημασμένης α-μπουγκαροτοξίνης αποτέλεσε ερευνητικό εργαλείο για τη μελέτη της πυκνότητας των υποδοχέων της ACh στην τελική κινητική πλάκα.
- ◆ Οι **αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης (αντιχολινεστεράσες)**, όπως η **νεοστιγμίνη**, αποτρέπουν την αποδόμηση της ACh στη συναπτική σχισμή και παρατείνουν κι ενισχύουν τη δράση της ACh στην τελική κινητική πλάκα. Οι αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία της **βαριάς μυασθένειας (myasthenia gravis)**, μίας νόσου που χαρακτηρίζεται από έκπτωση της μυϊκής ισχύος και κόπωση και προκαλείται από τον αποκλεισμό των υποδοχέων της ACh από αντισώματα (Πλαίσιο 1-5).
- ◆ Το **ημιχολίνιο** προκαλεί τον αποκλεισμό της επαναπρόσληψης της χολίνης από τα προσυναπτικά άκρα, εξαντλώντας έτσι τα αποθέματα χολίνης στο άκρο του κινητικού νευρώνα και μειώνοντας τη σύνθεση ACh.

### ΟΙ ΤΥΠΟΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΠΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΞΕΩΝ

Υπάρχουν αρκετοί τύποι συσχετισμών μεταξύ της εισόδου της σύναψης (του προσυναπτικού στοιχείου) και της εξόδου της σύναψης (του μετασυναπτικού στοιχείου): ένα προς ένα, ένα προς πολλά ή πολλά προς ένα.

- ◆ **Σύναψη ένα-προς-ένα.** Η **νευρομυϊκή σύναψη** αποτελεί πρότυπο σύναψης ένα-προς-ένα (βλ. Εικόνα 1-16). Ένα μονήρες δυναμικό ενέργειας στο προσυναπτικό κύτταρο, τον κινητικό νευρώνα, προκαλεί ένα μονήρες δυναμικό ενέργειας στο μετασυναπτικό κύτταρο, τη μυϊκή ίνα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1-3** Οι Ουσίες που Επηρεάζουν τη Νευρομυϊκή Μετάδοση

Παράδειγμα	Δράση	Επίδραση στη Νευρομυϊκή Μετάδοση
Τοξίνη της αλλαντίασης	Αποκλείει την απελευθέρωση ACh από τα προσυναπτικά άκρα	Πλήρης αποκλεισμός, παράλυση των αναπνευστικών μυών και θάνατος
Κουράριο	Ανταγωνίζεται με την ACh για τη δέσμευση στους υποδοχείς της τελικής κινητικής πλάκας	Μειώνει το μέγεθος των EPP. Σε μέγιστες δόσεις προκαλεί παράλυση των αναπνευστικών μυών και θάνατο
Νεοστιγμίνη	Αναστολέας AChE (αντιχολινεστεράσης)	Παρατείνει και ενισχύει τη δράση της ACh στην τελική κινητική πλάκα
Ημιχολίνιο	Αποκλείει την επαναπρόσληψη της χολίνης από τα προσυναπτικά άκρα	Εξαντλεί τα αποθέματα ACh από τα προσυναπτικά άκρα

ACh = ακετυλοχολίνη, AChE = ακετυλοχολινεστεράση, EPP = δυναμικό της τελικής κινητικής πλάκας

- ◆ **Σύναψη ένα-προς-πολλά.** Η σύναψη αυτή συναντάται σπανιότερα, αλλά ανευρίσκεται, για παράδειγμα, στις συνάψεις των κινητικών νευρώνων των κυττάρων Renshaw στον νωτιαίο μυελό. Ένα δυναμικό ενέργειας στο προσυναπτικό κύτταρο, στον κινητικό νευρώνα, προκαλεί μία ομοβροντία δυναμικών ενέργειας στα μετασυναπτικά κύτταρα. Η διάταξη αυτή προκαλεί ενίσχυση της δραστηριότητας.
- ◆ **Σύναψη πολλά-προς-ένα.** Η σύναψη πολλά προς ένα

αποτελεί μία πολύ διαδεδομένη διάταξη στο νευρικό σύστημα. Στις συνάψεις αυτές, ένα δυναμικό ενέργειας στο προσυναπτικό κύτταρο είναι ανεπαρκές για την πρόκληση δυναμικού ενέργειας στο μετασυναπτικό κύτταρο. Πραγματικά, πολλά προσυναπτικά κύτταρα συγκλίνουν προς το μετασυναπτικό κύτταρο, τα ερεθίσματα αθροίζονται και το άθροισμά τους καθορίζει εάν θα πυροδοτηθεί δυναμικό ενέργειας στο μετασυναπτικό κύτταρο.

**ΠΛΑΙΣΙΟ 1-5 Βαριά Μυασθένεια (Myasthenia Gravis)**

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ.** Μία φοιτήτρια, 18 ετών, απευθύνεται στο ιατρείο του πανεπιστημίου παραπονούμενη για επιδεινούμενη μυϊκή αδυναμία. Αναφέρει ότι περιστασιακά τα βλέφαρά της πέφτουν και ότι κουράζεται εύκολα, ακόμα και κατά τις δραστηριότητες της καθημερινής φροντίδας του εαυτού της, όπως όταν χτενίζεται. Αναφέρει ότι έχει πέσει πολλές φορές ενώ ανεβαίνει τις σκάλες. Τα συμπτώματά της βελτιώνονται με την ανάπαυση. Ο ιατρός ζητάει εξετάσεις αίματος, οι οποίες αποκαλύπτουν αυξημένο τίτλο αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της ACh. Οι δοκιμασίες διέγερσης των νευρών έδειξαν μειωμένη απάντηση των σκελετικών μυών στην επαναλαμβανόμενη διέγερση των κινητικών νευρώνων. Τέθηκε η διάγνωση της βαριάς μυασθένειας και η γυναίκα υποβλήθηκε σε αγωγή με πυριδοστιγμίνη. Μετά την έναρξη της θεραπείας ανέφερε αποκατάσταση της μυϊκής της ισχύος.

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ.** Η νεαρή αυτή γυναίκα πάσχει από κλασική βαριά μυασθένεια. Στην αυτοάνοση μορφή της νόσου, παράγονται αντισώματα έναντι των υποδοχέων της ACh στις τελικές κινητικές πλάκες των σκελετικών μυών. Τα συμπτώματα της σημαντικής έκπτωσης της μυϊκής ισχύος (οφθαλμοκινητικοί μύες, μύες των άκρων) εξηγούνται από την παρουσία αντισωμάτων που αποκλείουν τους υποδοχείς ACh. Αν και

απελευθερώνονται φυσιολογικές ποσότητες ACh από τους κινητικούς νευρώνες, η σύνδεσή της στους υποδοχείς της τελικής κινητικής πλάκας είναι διαταραγμένη. Δεδομένου ότι η ACh δεν μπορεί να συνδεθεί, δεν είναι δυνατή η εκπόλωση των τελικών κινητικών πλακών (δυναμικό της τελικής κινητικής πλάκας-EPP) και η παραγωγή δυναμικών ενέργειας στους σκελετικούς μυς. Το αποτέλεσμα της κατάστασης αυτής είναι η μυϊκή αδυναμία και η εύκολη κόπωση.

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ.** Η θεραπεία της ασθενούς με βαριά μυασθένεια βασίζεται στην κατανόηση της φυσιολογίας της νευρομυϊκής σύναψης. Η βελτίωση της κατάστασης της ασθενούς με τη χορήγηση πυριδοστιγμίνης [ενός παρατεταμένης δράσης αναστολέα της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE)] επιβεβαιώνει τη διάγνωση της βαριάς μυασθένειας. Η AChE στην τελική κινητική πλάκα φυσιολογικά αποδομεί την ACh (δηλ. η AChE τερματίζει τη δράση της ACh). Με την αναστολή του ενζύμου αποδόμησης της ACh με την πυριδοστιγμίνη, τα επίπεδα της ACh στην τελική κινητική πλάκα διατηρούνται υψηλά, παρατείνοντας το χρόνο που διατίθεται στην ACh να ενεργοποιήσει τους υποδοχείς της. Συνεπώς, στη μυϊκή ίνα μπορεί να παραχθεί ένα περισσότερο φυσιολογικό EPP, ακόμα και εάν οι υποδοχείς της ACh αναστέλλονται από αντισώματα.

## Η ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΣΤΙΣ ΣΥΝΑΨΕΙΣ – ΤΑ ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ ΚΑΙ ΤΑ ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΜΕΤΑΣΥΝΑΠΤΙΚΑ ΔΥΝΑΜΙΚΑ

Η σύναψη πολλά-προς-ένα αποτελεί μία συνήθη διάταξη, στην οποία πολλά προσυναπτικά κύτταρα συγκλίνουν προς ένα μετασυναπτικό κύτταρο. Οι πληροφορίες που μεταδίδουν μπορεί να είναι είτε **διεγερτικές** είτε **ανασταλτικές**. Το μετασυναπτικό κύτταρο ολοκληρώνει όλες τις συγκλίνουσες πληροφορίες και, εφόσον το σύνολο των ερεθισμάτων είναι επαρκές ώστε να προκαλέσει τη διέγερση της μεμβράνης μέχρι τον ουδό του δυναμικού ενέργειας, πυροδοτείται ένα δυναμικό ενέργειας.

### Τα Διεγερτικά Μετασυναπτικά Δυναμικά

Τα διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά (excitatory postsynaptic potentials – EPSPs) είναι συναπτικά ερεθίσματα που προκαλούν την **εκπόλωση** του μετασυναπτικού κυττάρου, προκαλώντας την εκπόλωση της μεμβράνης μέχρι τον ουδό του δυναμικού ενέργειας και στη συνέχεια την πυροδότηση ενός δυναμικού ενέργειας. Τα EPSPs παράγονται από τη **διάνοιξη διαύλων των ιόντων  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$** , παρόμοιων με τον νικοτινικό υποδοχέα της ACh. Το δυναμικό της μεμβράνης παρασύρεται σε μία τιμή που βρίσκεται περίπου στο μέσο μεταξύ των δυναμικών ισορροπίας του  $\text{Na}^+$  και του  $\text{K}^+$ , περίπου στα 0 mV, το οποίο αποτελεί στην ουσία κατάσταση εκπόλωσης του κυττάρου. Οι διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές περιλαμβάνουν την ACh, τη νορεπινεφρίνη, την επινεφρίνη, τη ντοπαμίνη, το γλουταμινικό οξύ και τη σεροτονίνη.

### Τα Ανασταλτικά Μετασυναπτικά Δυναμικά

Τα ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά (inhibitory postsynaptic potentials – IPSPs) αποτελούν συναπτικά ερεθίσματα που **υπερπολώνουν** το μετασυναπτικό κύτταρο, παρασύροντας το δυναμικό της μεμβράνης μακριά από τον ουδό του δυναμικού ενέργειας και από την πυροδότηση ενός τέτοιου δυναμικού. Τα IPSPs παράγονται από τη **διάνοιξη των διαύλων των ιόντων  $\text{Cl}^-$** . Το δυναμικό της μεμβράνης οδηγείται προς το δυναμικό ισορροπίας του  $\text{Cl}^-$  (περίπου στα -90 mV), το οποίο αποτελεί κατάσταση υπερπόλωσης του κυττάρου. Οι ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές περιλαμβάνουν το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) και τη γλυκίνη.

## Η ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΠΟΥ ΜΕΤΑΔΙΔΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΥΝΑΨΗ

Η προσυναπτική πληροφορία που φθάνει στη σύναψη μπορεί να ολοκληρωθεί (δηλαδή να ληφθεί συνολικά υπόψη) με έναν από τους δύο παρακάτω τρόπους, χωρικά ή χρονικά.

### Η Χωρική Άθροιση

Η χωρική άθροιση συμβαίνει όταν δύο ή περισσότερα προσυναπτικά ερεθίσματα φτάνουν ταυτόχρονα στο μετασυναπτικό κύτταρο. Εάν και τα δύο ερεθίσματα είναι διεγερτικά, θα συνδυαστούν ώστε να προκαλέσουν μεγαλύτερο βαθμό εκπόλωσης από αυτόν που το κάθε ερέθισμα θα προκαλούσε ξεχωριστά. Εάν το ένα ερέθισμα είναι διεγερτικό και το άλλο ανασταλτικό, θα αλληλοεξουδετερωθούν. Η χωρική άθροιση συμβαίνει ακόμα και εάν τα ερεθίσματα βρίσκονται μακριά το ένα από το άλλο, πάνω στο κυτταρικό σώμα του νευρώνα, δεδομένου ότι τα EPSPs και τα IPSPs άγονται ταχύτατα πάνω στην κυτταρική μεμβράνη.

### Η Χρονική Άθροιση

Η χρονική άθροιση συμβαίνει όταν δύο προσυναπτικά ερεθίσματα φτάνουν στο μετασυναπτικό κύτταρο με ταχεία διαδοχή. Τα ερεθίσματα αλληλοεπικαλύπτονται χρονικά και κατά συνέπεια αθροίζονται.

### Άλλα Φαινόμενα που Μεταβάλλουν τη Συναπτική Δραστηριότητα

Η **διευκόλυνση** (facilitation), η **αύξηση** (augmentation) και η **μετατετανική ενίσχυση** (post-tetanic potentiation) αποτελούν φαινόμενα που μπορούν να συμβούν στις συνάψεις. Στην κάθε περίπτωση, η επαναλαμβανόμενη διέγερση προκαλεί μεγαλύτερη από την αναμενόμενη απάντηση από το μετασυναπτικό κύτταρο. Ο κοινός υποκείμενος μηχανισμός πιστεύεται ότι είναι μία αύξηση στην απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή στη σύναψη, πιθανώς προκαλούμενη από τη συνάθροιση ιόντων  $\text{Ca}^{2+}$  στο προσυναπτικό άκρο. Η **μακροπρόθεσμη ενίσχυση** συμβαίνει κατά την καταχώριση αναμνήσεων και περιλαμβάνει τόσο την αύξηση της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστή από τα προσυναπτικά άκρα όσο και την αύξηση της ευαισθησίας της μετασυναπτικής μεμβράνης στον νευροδιαβιβαστή.

Η **συναπτική εξάντληση** μπορεί να συμβεί όταν επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα παράγουν μία μικρότερη από την αναμενόμενη απάντηση του μετασυναπτικού κυττάρου. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται στην εξάντληση των αποθεμάτων του νευροδιαβιβαστή στο προσυναπτικό άκρο.

## ΟΙ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ

Η μετάδοση των πληροφοριών στις χημειοευαίσθητες συνάψεις προϋποθέτει την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από το προσυναπτικό κύτταρο, τη διάχυσή τους κατά μήκος της συναπτικής σχισμής και τη δέσμευση των νευροδιαβιβαστών σε ειδικούς υποδοχείς της μετασυναπτικής μεμβράνης, ώστε να παραχθεί μία μεταβολή στο δυναμικό της μεμβράνης.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1-4** Ταξινόμηση των Νευροδιαβιβαστών

Εστέρες της Χολίνης	Βιογενείς Αμίνες	Αμινοξέα	Νευροπεπτίδια
Ακετυλοχολίνη (ACh)	Ντοπαμίνη Επινεφρίνη Ισταμίνη Νορεπινεφρίνη Σεροτονίνη	γ- Αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) Γλουταμινικό οξύ Γλυκίνη	Αδρενοκορτικοτροπίνη (ACTH) Χολοκυστοκίνη Δυνορφίνη Ενδορφίνη Εγκεφαλίνη Εκλυτικό πεπτίδιο της γαστρίνης (GRP) Εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ισουλινοτρόπο πεπτίδιο (GIP) Γλυκαγόνο Νευροφυσίνη II Νευροτασίνη Ωκυτοκίνη Εκκρματίνη Σωματοστατίνη Ουσία P Ορμόνη απελευθέρωσης θυρεοτρόπου ορμόνης (TRH) Βαζοπρεσίνη (αντιδιουρητική ορμόνη – ADH) Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP)

Για το χαρακτηρισμό μίας ουσίας ως νευροδιαβιβαστή χρησιμοποιούνται τα ακόλουθα κριτήρια: Η ουσία οφείλει να συντίθεται στο προσυναπτικό κύτταρο, πρέπει να απελευθερώνεται από το προσυναπτικό κύτταρο ως αποτέλεσμα της διέγερσής του και εάν η ουσία εφαρμοστεί εξωγενώς στη μετασυναπτική μεμβράνη σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις η απάντηση του μετασυναπτικού κυττάρου οφείλει να είναι η ίδια με την απάντηση *in vivo*.

Οι νευροδιαβιβαστικές ουσίες διακρίνονται στις ακόλουθες κατηγορίες: ακετυλοχολίνη, βιογενείς αμίνες, αμινοξέα και νευροπεπτίδια (Πίνακας 1-4).

**Η Ακετυλοχολίνη**

Ο ρόλος της ακετυλοχολίνης (ACh) ως νευροδιαβιβαστή είναι πολύ σημαντικός για πολλούς λόγους. Η ACh αποτελεί τον μόνο νευροδιαβιβαστή που χρησιμοποιείται στη νευρομυϊκή σύναψη. Αποτελεί τον νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνεται από όλους τους προγαγγλιακούς και τους περισσότερους μεταγαγγλιακούς νευρώνες του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος και από όλους τους προγαγγλιακούς νευρώνες του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Επίσης, αποτελεί τον νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνεται από προσυναπτικούς νευρώνες του μυελού των επινεφριδίων.

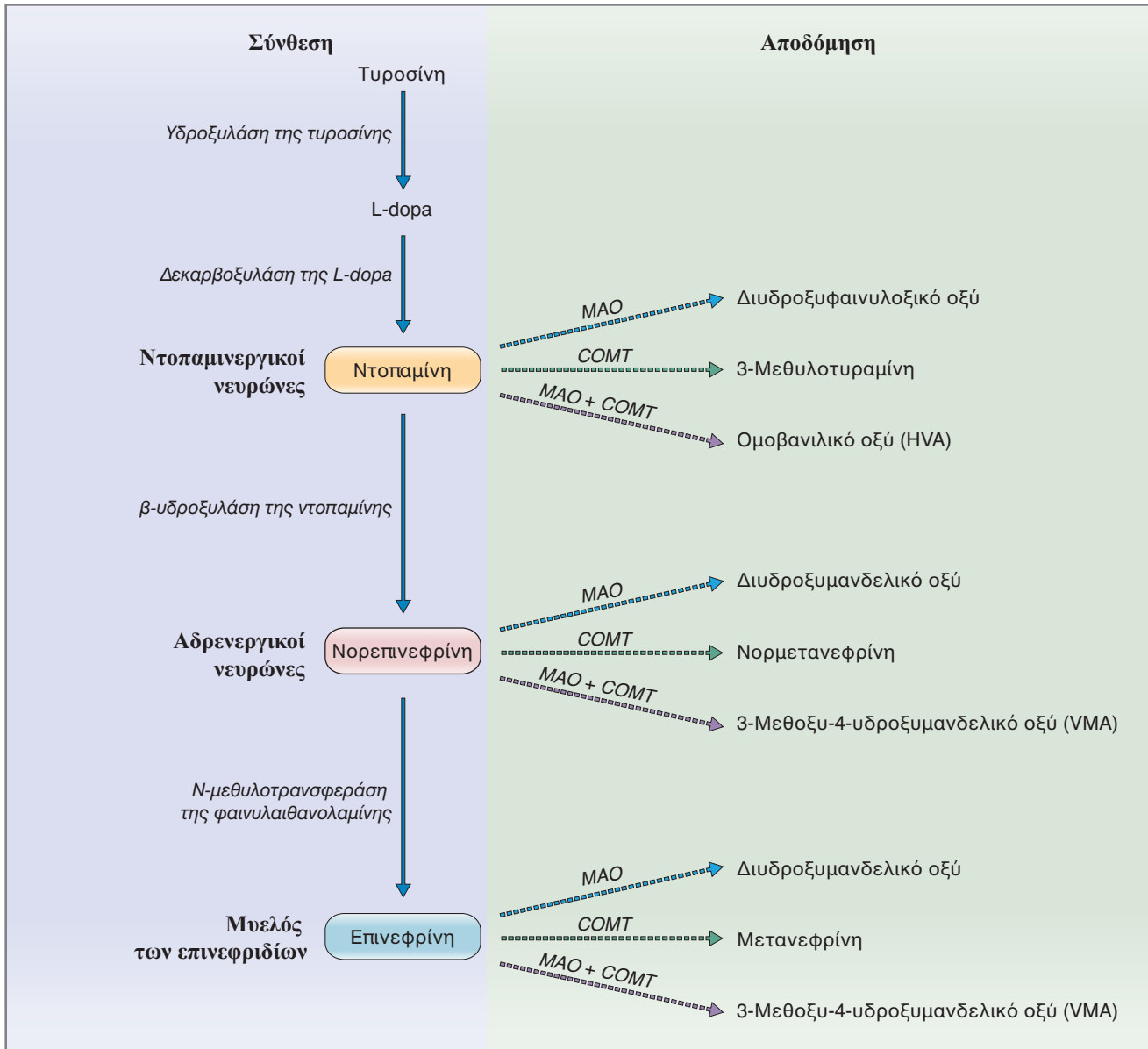
Η Εικόνα 1-17 παρουσιάζει τις οδούς σύνθεσης και αποδόμησης της ACh. Η χολίνη και το ακετυλοσυνένζυμο A (acetyl CoA) συνδυάζονται, στο προσυναπτικό άκρο, προς σχηματισμό ACh, σε μία αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο ακετυλοτρανσφεράση της χολί-

νης. Όταν η ACh απελευθερώνεται από το προσυναπτικό άκρο, διαχέεται προς τη μετασυναπτική μεμβράνη, όπου και συνδέεται και ενεργοποιεί τους νικοτινικούς υποδοχείς της. Η ακετυλοχολινεστεράση (AChE) είναι παρούσα στη μετασυναπτική μεμβράνη, όπου διασπά την ACh σε χολίνη και οξικό οξύ. Η διάσπαση της ACh τερματίζει τη δράση της στη μετασυναπτική μεμβράνη. Κατά προσέγγιση το ήμισυ της χολίνης που απελευθερώνεται από τη διάσπαση της ACh επαναπροσλαμβάνεται από το προσυναπτικό άκρο, ώστε να χρησιμοποιηθεί ξανά για τη σύνθεση ACh.

**Η Νορεπινεφρίνη, η Επινεφρίνη και η Ντοπαμίνη**

Η νορεπινεφρίνη, η επινεφρίνη και η ντοπαμίνη αποτελούν μέλη της οικογένειας των βιογενών αμινών. Μοιράζονται ένα κοινό πρόδρομο μόριο, την τυροσίνη και μία κοινή οδό βιοσύνθεσης (Εικόνα 1-18). Η τυροσίνη μετατρέπεται σε **L-dopa**, από την υδροξυλάση της τυροσίνης και η L-dopa μετατρέπεται σε **ντοπαμίνη** από τη δεκαρβοξυλάση της L-dopa. Εάν στο προσυναπτικό άκρο υπάρχει η β-υδροξυλάση της ντοπαμίνης, στα μικρά κυστίδια πυκνού πυρήνα του τελικού κομβίου η ντοπαμίνη μετατρέπεται σε **νορεπινεφρίνη (νοραδρεναλίνη)**. Εάν υπάρχει η N-μεθυλοτρανσφεράση της φαινυλαιθανολαμίνης (PNMT) (με δότη της μεθυλομάδας την S-αδενοσυλομεθειονίνη), τότε η νορεπινεφρίνη μεθυλιώνεται σε **επινεφρίνη (αδρεναλίνη)**.

Ο ειδικός νευροδιαβιβαστής που εκκρίνεται εξαρτάται



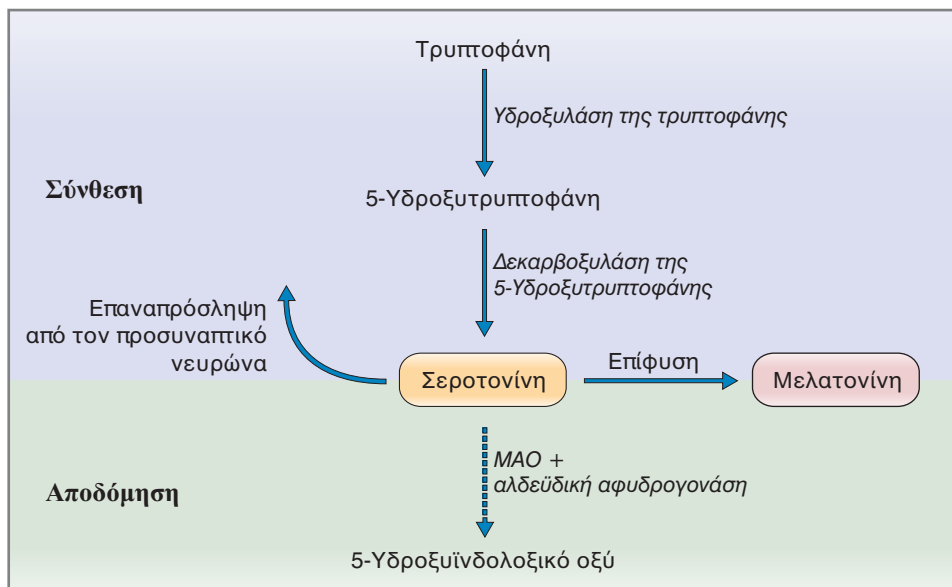
**Εικόνα 1 - 18.** Σύνθεση και αποδόμηση της επινεφρίνης, νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης. COMT = κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράση, MAO = μονοαμινοξειδάση.

από το ποιο συστατικό ή συστατικά της οδού των ενζυμικών αντιδράσεων είναι παρόντα στο συγκεκριμένο τύπο νευρικού ιστού ή αδένου. Συνεπώς, οι **ντοπαμινεργικοί νευρώνες** εκκρίνουν ντοπαμίνη, καθώς οι προσυναπτικοί νευρώνες διαθέτουν υδροξυλάση της τυροσίνης και δεκαρβοξυλάση της dopa, αλλά όχι και τα υπόλοιπα ένζυμα. Οι **αδρενεργικοί νευρώνες** εκκρίνουν νορεπινεφρίνη, δεδομένου ότι διαθέτουν β-υδροξυλάση της ντοπαμίνης και επιπρόσθετα υδροξυλάση της τυροσίνης και δεκαρβοξυλάση της dopa, αλλά όχι PNMT. Στο **μυελό των επινεφριδίων** εμπεριέχονται όλα τα ένζυμα της οδού των αντιδράσεων και συνεπώς παράγεται κυρίως επινεφρίνη.

Η αποδόμηση της ντοπαμίνης, νορεπινεφρίνης και επινε-

φρίνης σε αδρανείς ουσίες συντελείται διαμέσου της δράσης δύο ενζύμων: της κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης (COMT) και της μονοαμινοξειδάσης (MAO). Η **COMT** αποτελεί ένα ένζυμο μεθύλιωσης, το οποίο *δεν ανευρίσκεται στις νευρικές απολήξεις* αλλά κατανέμεται ευρέως σε άλλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του ήπατος. Η **MAO** εντοπίζεται στις προσυναπτικές νευρικές απολήξεις και καταλύει την οξειδωτική απαμίνωση. Εάν ο νευροδιαβιβαστής αποδομείται από τη MAO, θα πρέπει να γίνει επαναπρόσληψή του από τη σύναψη.

Η καθεμία από τις βιογενείς αμίνες μπορεί να αποδομηθεί μόνο από τη MAO, μόνο από την COMT ή από την αλληλοδιάδοχη δράση και της MAO και της COMT



**Εικόνα 1 - 19.** Η σύνθεση και η αποδόμηση της σεροτονίνης. MAO: μονοαμινοξειδάση.

(με οποιαδήποτε σειρά). Συνεπώς, υπάρχουν τρία πιθανά προϊόντα αποδόμησης από τον κάθε νευροδιαβιβαστή και συνήθως αυτά τα προϊόντα αποβάλλονται διά των ούρων (βλ. Εικόνα 1-18). Ο κύριος μεταβολίτης της νορεπινεφρίνης είναι η **νορμεταναφρίνη**. Ο κύριος μεταβολίτης της επινεφρίνης είναι η **μεταναφρίνη**. Τόσο η νορεπινεφρίνη όσο και η επινεφρίνη αποδομούνται σε **3-μεθοξυ-4-υδροξυμανδελικό οξύ (VMA)**.

### Η Σεροτονίνη

Η σεροτονίνη, μία ακόμα βιογενής αμίνη, παράγεται από την τρυπτοφάνη στους σεροτονινεργικούς νευρώνες του εγκεφάλου και του γαστρεντερικού συστήματος (Εικόνα 1-19). Ακολούθως της απελευθέρωσής της από τους προσυναπτικούς νευρώνες, η σεροτονίνη μπορεί να επιστρέψει αναλλοίωτη στο προσυναπτικό άκρο ή μπορεί να αποδομηθεί στο προσυναπτικό άκρο από τη MAO σε 5-υδροξυϊνδολοξικό οξύ. Επιπροσθέτως, η σεροτονίνη χρησιμεύει ως πρόδρομο μόριο της μελατονίνης στην επίφυση.

### Η Ισταμίνη

Η ισταμίνη, μία ακόμα βιογενής αμίνη, συντίθεται από την ιστιδίνη, σε μία αντίδραση που καταλύεται από τη δεκαρβοξυλάση της ιστιδίνης. Βρίσκεται στους νευρώνες του υποθαλάμου, καθώς και σε άλλους ιστούς, όπως για παράδειγμα στα **μαστοκύτταρα** του γαστρεντερικού συστήματος.

### Το Γλουταμινικό Οξύ

Το γλουταμινικό είναι ένα αμινοξύ που αποτελεί τον μείζονα **διεγερτικό** νευροδιαβιβαστή στο κεντρικό νευρικό

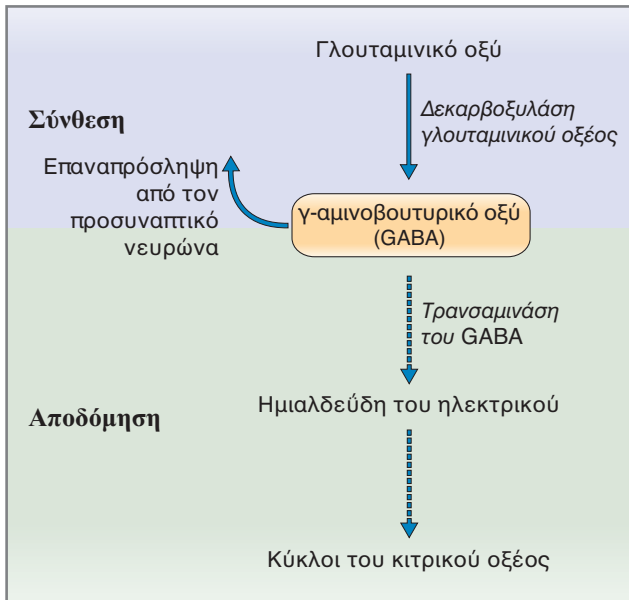
σύστημα. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον νωτιαίο μυελό και στην παρεγκεφαλίδα. Υπάρχουν τέσσερις τύποι υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος. Οι τρεις από αυτούς τους υποδοχείς είναι **ιονοτροπικοί υποδοχείς**, ή χημειοευαίσθητοι ιοντικοί διάλυλοι και περιλαμβάνουν το **NMDA** (υποδοχέα του N-μεθυλο-D-ασπαρτικού) ο οποίος είναι διάχυτα καταταμημένος στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Έναν τέταρτο τύπο αποτελούν οι **μεταβοτροπικοί υποδοχείς**, οι οποίοι επιδρούν σε ιοντικούς διαλύτες έμμεσα, μέσω ετεροτριμερών πρωτεϊνών που δεσμεύουν τριφωσφορική γουανωσίνη (G-πρωτεΐνες).

### Η Γλυκίνη

Η γλυκίνη, που ανήκει επίσης στα αμινοξέα, αποτελεί έναν **ανασταλτικό** νευροδιαβιβαστή που βρίσκεται στον νωτιαίο μυελό και στο στέλεχος του εγκεφάλου. Ο μηχανισμός της δράσης του είναι η **αύξηση της αγωγιμότητας** της μετασυναπτικής κυτταρικής μεμβράνης για το  $Cl^-$ . Η αύξηση της αγωγιμότητας για το  $Cl^-$  προκαλεί τη μετατόπιση του δυναμικού της μεμβράνης εγγύτερα στο δυναμικό ισορροπίας του  $Cl^-$ . Κατά συνέπεια η μετασυναπτική κυτταρική μεμβράνη υπερπολώνεται ή αναστέλλεται.

### Το γ-Αμινοβουτυρικό Οξύ (GABA)

Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) ανήκει στα αμινοξέα και αποτελεί **ανασταλτικό** νευροδιαβιβαστή, ο οποίος κατανέμεται ευρέως στο κεντρικό νευρικό σύστημα σε GABA-εργικούς νευρώνες. Το GABA παράγεται από το γλουταμινικό οξύ, σε αντίδραση που καταλύεται από τη δεκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος, ένα ένζυμο που ανευρίσκεται αποκλειστικά στους GABA-εργικούς



**Εικόνα 1 - 20.** Η σύνθεση και η αποδόμηση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA).

νευρώνες (Εικόνα 1-20). Κατόπιν της απελευθέρωσής του από τους προσυναπτικούς νευρώνες και της άσκησης της δράσης του στη μετασυναπτική μεμβράνη, το GABA μπορεί είτε να ανακυκλωθεί επιστρέφοντας στο προσυναπτικό άκρο ή να αποδομηθεί από την τρανσαμινάση του GABA ώστε να εισέλθει στον κύκλο του κιτρικού οξέος. Αντίθετα με άλλα αμινοξέα που λειτουργούν ως νευροδιαβιβαστές (π.χ. το γλουταμινικό οξύ και τη γλυκίνη), το GABA δεν παρουσιάζει μεταβολικές λειτουργίες (π.χ. δεν ενσωματώνεται σε πρωτεΐνες).

Υπάρχουν δύο τύποι υποδοχέων του GABA στη μετασυναπτική μεμβράνη, οι  $GABA_A$  και  $GABA_B$ . Ο  $GABA_A$  υποδοχέας συνδέεται άμεσα με ένα διάλυο  $Cl^-$  και συνεπώς είναι **ιονοτροπικός**. Όταν διεγείρεται, αυξάνει την αγωγιμότητα για το  $Cl^-$  και συνεπώς υπερπολώνει (αναστέλλει) το μετασυναπτικό κύτταρο. Ο  $GABA_A$  υποδοχέας αποτελεί το στόχο δράσης των **βενζοδιαζεπινών** και των **βαρβιτουρικών** στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ο  $GABA_B$  υποδοχέας συνδέεται διαμέσου μίας G πρωτεΐνης σε ένα διάλυο ιόντων  $K^+$  και συνεπώς είναι **μεταβοτροπικός**. Όταν διεγείρεται, αυξάνει την αγωγιμότητα για το  $K^+$  και υπερπολώνει το μετασυναπτικό κύτταρο.

Η νόσος **Huntington** σχετίζεται με έλλειψη GABA. Η νόσος χαρακτηρίζεται από ακούσιες χροειόμορφες κινήσεις που σχετίζονται με την έλλειψη του GABA στις προβολές του ραβδωτού πυρήνα προς την ωχρά σφαίρα. Οι χαρακτηριστικές ανεξέλεγκτες κινήσεις αποδίδονται, εν μέρει, στην έλλειψη της εξαρτώμενης από το GABA αναστολής των νευρωνικών οδών.

## Το Μονοξείδιο του Αζώτου

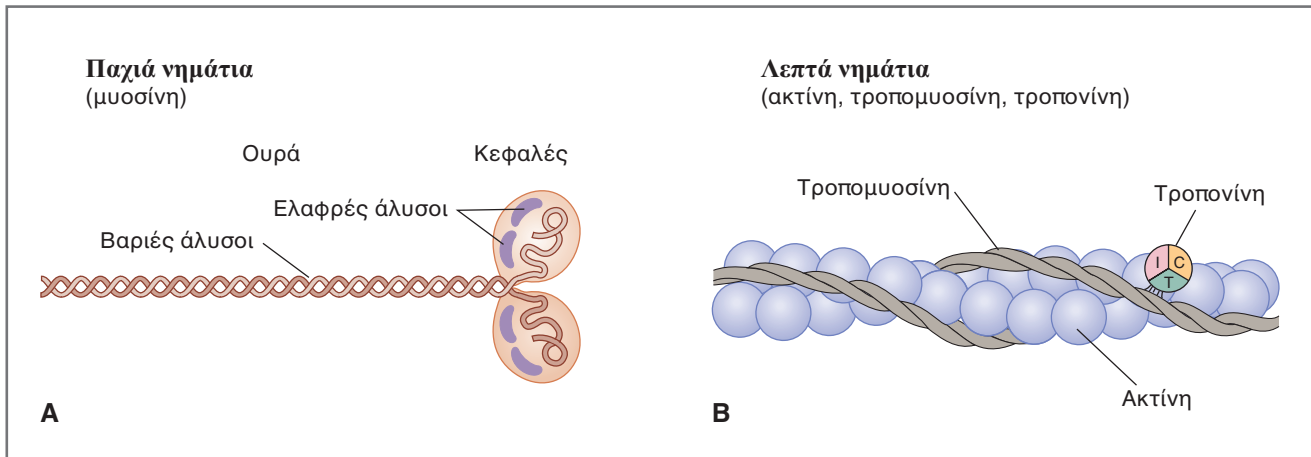
Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) αποτελεί ένα βραχείας δράσης ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή του γαστρεντερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Στα προσυναπτικά άκρα, το ένζυμο **συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου** μετατρέπει την αργινίνη σε κιτρουλίνη και NO. Ακολούθως, το NO, ένα αέριο που διαπερνά εύκολα τις μεμβράνες, απλώς διαχέεται από το προσυναπτικό άκρο προς το κύτταρο-στόχο (σε αντίθεση προς την αποθήκευση του νευροδιαβιβαστή στα συναπτικά κυστίδια και την απελευθέρωσή του με εξωκυττάρωση). Πέρα από τη λειτουργία του ως νευροδιαβιβαστή, το NO συμμετέχει στη μεταγωγή του σήματος της γουανυλικής κυκλάσης σε μία ποικιλία ιστών, συμπεριλαμβανομένου και του λείου μυϊκού ιστού των αγγείων (βλ. Κεφάλαιο 4).

## Τα Νευροπεπτίδια

Υπάρχει μία μακροσκελής και ολοένα εμπλουτιζόμενη λίστα νευροπεπτιδίων τα οποία λειτουργούν ως τροποποιητές του νευρικού συστήματος, νευροορμόνες και νευροδιαβιβαστές (βλ. Πίνακα 1-4, όπου παρατίθεται ένα τμήμα της λίστας αυτής).

- ◆ Οι **νευροτροποποιητές** αποτελούν ουσίες που ενεργούν στο προσυναπτικό κύτταρο, μεταβάλλοντας την ποσότητα του νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνεται ως αποτέλεσμα της επίδρασης κάποιου ερεθίσματος. Εναλλακτικά, οι νευροτροποποιητές εκκρίνονται μαζί με τον νευροδιαβιβαστή και μεταβάλλουν την απόκριση του μετασυναπτικού κυττάρου στην επίδραση του νευροδιαβιβαστή.
- ◆ Οι **νευροορμόνες**, όπως και οι υπόλοιπες ορμόνες, απελευθερώνονται από εκκριτικά κύτταρα (στη συγκεκριμένη περίπτωση από τους νευρώνες) στην κυκλοφορία του αίματος προκειμένου να επιδράσουν σε απομακρυσμένες θέσεις.
- ◆ Σε αρκετές περιπτώσεις, τα **νευροπεπτίδια** αποθηκεύονται και απελευθερώνονται μαζί με τους κλασικούς νευροδιαβιβαστές από τα προσυναπτικά κυστίδια. Για παράδειγμα, το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (vasoactive intestinal peptide – VIP) αποθηκεύεται και εκκρίνεται μαζί με την ACh και ιδιαίτερα σε νευρώνες του γαστρεντερικού συστήματος. Η σωματοστατίνη, η εγκεφαλίνη και η νευροτασίνη εκκρίνονται μαζί με τη νορεπινεφρίνη. Η ουσία P εκκρίνεται μαζί με τη σεροτονίνη.

Αντίθετα με τους κλασικούς νευροδιαβιβαστές, οι οποίοι συντίθενται στα προσυναπτικά άκρα (προσυναπτικές νευρικές απολήξεις), τα νευροπεπτίδια συντίθενται μέσα στο σώμα του νευρικού κυττάρου. Όπως συμβαίνει σε κάθε περίπτωση σύνθεσης πρωτεΐνης, το DNA του κυττάρου μεταγράφεται στο ειδικό αγγελιοφόρο RNA, το οποίο μετα-



**Εικόνα 1-21.** Η δομή των παχέων (A) και των λεπτών (B) νηματίων του σκελετικού μύος. Η τροπονίνη αποτελεί ένα σύμπλεγμα τριών πρωτεϊνών: I = τροπονίνη I, T = τροπονίνη T και C = τροπονίνη C.

φράζεται σε πολυπεπτιδίο μέσα στα ριβοσώματα. Συνήθως συντίθεται πρώτα ένα πρόδρομο πολυπεπτιδίο που φέρει μία σηματοδοτική ακολουθία πεπτιδίων. Το σηματοδοτικό πεπτιδίο αφαιρείται μέσα στο ενδοπλασματικό δίκτυο και το τελικό πεπτιδίο προωθείται στα εκκριτικά κυστίδια. Τα εκκριτικά κυστίδια ακολούθως μετακινούνται ταχέως με **αξονική μεταφορά** στο προσυναπτικό άκρο, καλούμενα πλέον συναπτικά κυστίδια.

### Οι Πουρίνες

Η τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) και η αδενοσίνη λειτουργούν ως νευροτροποποιητές στο αυτόνομο και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Για παράδειγμα, η **ATP** συντίθεται στους συμπαθητικούς νευρώνες που νευρώνουν τον λείο μυϊκό χιτώνα των αγγείων. Αποθηκεύεται και εκκρίνεται μαζί με τον νευροδιαβιβαστή που φυσιολογικά χρησιμοποιείται σε αυτούς τους νευρώνες, τη νορεπινεφρίνη. Όταν διεγείρεται ο νευρώνας απελευθερώνει και ATP και νορεπινεφρίνη. Και οι δύο νευροδιαβιβαστές προκαλούν τη σύσπαση του λείου μυϊκού ιστού και, στην πραγματικότητα, η σύσπαση που προκαλείται από την ATP προηγείται αυτής που προκαλείται από τη νορεπινεφρίνη.

### Οι Σκελετικοί Μύες

Η σύσπαση των σκελετικών μυών υπόκειται στον βουλητικό (εκούσιο) έλεγχο. Το κάθε σκελετικό μυϊκό κύτταρο νευρώνεται από έναν κλάδο ενός κινητικού νευρώνα. Τα δυναμικά ενέργειας μεταδίδονται κατά μήκος του κινητικού νευρώνα, οδηγώντας στην απελευθέρωση ACh στη νευρομυϊκή σύναψη, στην εκπόλωση της τελικής κινητικής πλάκας και στην πυροδότηση ενός δυναμικού ενέργειας στη μυϊκή ίνα.

*Ποια είναι λοιπόν τα γεγονότα που προκαλούν τη σύσπα-*

*ση της μυϊκής ίνας; Τα γεγονότα αυτά, που συμβαίνουν μεταξύ της πυροδότησης του δυναμικού ενέργειας και της σύσπασης της μυϊκής ίνας, αποκαλούνται **σύζευξη διέγερσης-συστολής**.*

Στο κεφάλαιο αυτό αναλύονται οι μηχανισμοί που ενέχονται στη σύζευξη διέγερσης-συστολής στους σκελετικούς και τους λείους μύς, ενώ οι μηχανισμοί της σύζευξης διέγερσης-συστολής στον καρδιακό μυ αναπτύσσονται στο Κεφάλαιο 4.

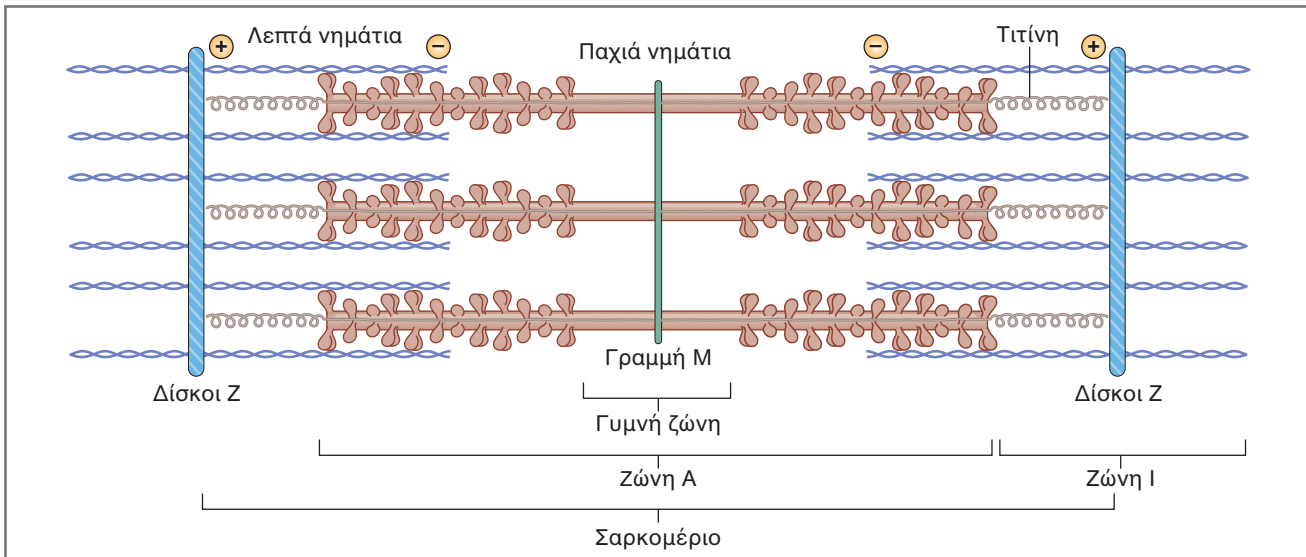
### ΤΑ ΜΥΪΚΑ ΙΝΙΔΙΑ

Η κάθε μυϊκή ίνα συμπεριφέρεται ως ανεξάρτητη μονάδα, είναι πολυπύρηνη και περιέχει μυϊκά ινίδια. Τα μυϊκά ινίδια περιβάλλονται από το σαρκοπλασματικό δίκτυο το οποίο δημιουργεί εγκοιλώσεις που καλούνται εγκάρσια σωληνάκια (σωληνάκια T). Το κάθε μυϊκό ινίδιο περιλαμβάνει διαπλεκόμενα παχιά και λεπτά νηματία, τα οποία διατάσσονται επιμήκως και εγκαρσίως στα σαρκομέρια (Εικόνα 1-21). Οι επαναλαμβανόμενες μονάδες των σαρκομερίων είναι υπεύθυνες για τη μοναδική «γραμμωτή» εμφάνιση που παρουσιάζουν οι γραμμωτοί μύες (οι οποίοι περιλαμβάνουν και τους σκελετικούς και τον καρδιακό μυ).

#### Τα Παχιά Νηματία

Τα παχιά νηματία αποτελούνται από μία μεγάλο μοριακού βάρους πρωτεΐνη που καλείται **μυοσίνη**, η οποία συγκροτείται από έξι πολυπεπτιδικές αλυσύς, που περιλαμβάνουν ένα ζεύγος **βαρέων αλυσύς** και δύο ζεύγη **ελαφρών αλυσύς** (βλ. Εικόνα 1-21A). Το μεγαλύτερο μέρος των βαρέων αλυσύς της μυοσίνης παρουσιάζει μία α-ελικοειδή διαμόρφωση, στην οποία οι δύο αλυσύς περιελίσσονται η μία γύρω από την άλλη, ώστε να διαμορφώσουν την **ουρά** του μορίου της μυοσίνης. Οι τέσ-





**Εικόνα 1-22.** Η διάταξη των παχέων και των λεπτών νηματίων του σκελετικού μύος στα σαρκομέρια.

σειρες ελαφρές αλυσίδες και το αμινοτελικό άκρο της κάθε βαριάς αλυσίδας διαμορφώνουν δύο σφαιρικές «κεφαλές» στο μόριο της μυοσίνης. Αυτές οι σφαιρικές κεφαλές διαθέτουν μία θέση δέσμευσης για την ακτίνη, η οποία είναι απαραίτητη για το σχηματισμό των εγκάρσιων γεφυρών και αποτελούν θέση δέσμευσης και υδρόλυσης του ATP (ATPάση της μυοσίνης).

### Τα λεπτά νημάτια

Τα λεπτά νημάτια αποτελούνται από τρεις πρωτεΐνες: την ακτίνη, την τροπομυοσίνη και την τροπονίνη (βλ. Εικόνα 1-21B).

Η **ακτίνη** αποτελεί μία πρωτεΐνη η οποία όταν έχει σφαιρική διαμόρφωση καλείται G-ακτίνη. Στα λεπτά νημάτια, η G-ακτίνη πολυμερίζεται σε δύο νήματα που περιελίσσονται σε μία α-ελικοειδή δομή, προκειμένου να σχηματίσουν τη νηματοειδή ακτίνη, που καλείται F-ακτίνη. Η ακτίνη παρουσιάζει θέσεις δέσμευσης για τη μυοσίνη. Όταν ο μύς βρίσκεται σε ηρεμία, οι θέσεις δέσμευσης της μυοσίνης καλύπτονται από τροπομυοσίνη έτσι ώστε να μην είναι δυνατή η αλληλεπίδραση ακτίνης και μυοσίνης.

Η **τροπομυοσίνη** αποτελεί μία νηματοειδή πρωτεΐνη η οποία διατρέχει το μήκος της αλυσίδας του κάθε εσπειραμένου νηματίου ακτίνης. Στην ηρεμία η λειτουργία της συνίσταται στον αποκλεισμό των θέσεων δέσμευσης της μυοσίνης στο μόριο της ακτίνης. Προκειμένου να επιτελεστεί σύσπαση, η τροπομυοσίνη πρέπει να μετακινηθεί, ώστε να επιτραπεί η αλληλεπίδραση ακτίνης και μυοσίνης.

Η **τροπονίνη** αποτελεί ένα σύμπλεγμα τριών, σφαιρικού σχήματος, πρωτεϊνών (τροπονίνη T, τροπονίνη I και τροπονίνη C) που βρίσκεται τοποθετημένη ανά τακτά διαστήματα κατά μήκος των ινιδίων της τροπομυοσίνης.

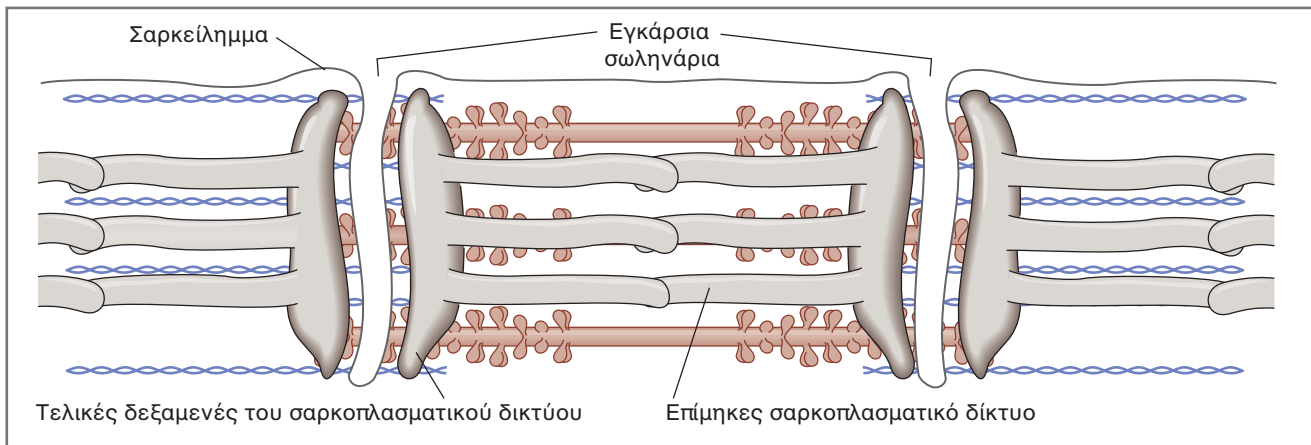
Η **τροπονίνη T** (T από την τροπομυοσίνη) δεσμεύει το σύμπλεγμα της τροπονίνης στην τροπομυοσίνη. Η **τροπονίνη I** (I από τον όρο inhibition = αναστολή), μαζί με την τροπομυοσίνη αναστέλλουν την αλληλεπίδραση της ακτίνης με τη μυοσίνη καλύπτοντας τις θέσεις δέσμευσης της μυοσίνης στην ακτίνη. Η **τροπονίνη C** (C από το  $Ca^{2+}$ ) αποτελεί μία πρωτεΐνη που δεσμεύει  $Ca^{2+}$  και που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη της συστολής. Όταν η συγκέντρωση του ενδοκυττάρου  $Ca^{2+}$  αυξηθεί, δεσμεύεται  $Ca^{2+}$  στην τροπονίνη C, προκαλώντας μία αλλαγή στη χωροταξική διαμόρφωση του συμπλέγματος της τροπονίνης. Η αλλαγή αυτή στη διαμόρφωση μετακινεί την τροπομυοσίνη επιτρέποντας τη δέσμευση της ακτίνης στις κεφαλές της μυοσίνης.

### Η Διάταξη των Παχέων και των Λεπτών Νηματίων στα Σαρκομέρια

Το **σαρκομέριο** (ή αλλιώς **σαρκομερίδιο**) αποτελεί τη βασική συστατική μονάδα και αφορίζεται από τους δίσκους Z. Το κάθε σαρκομέριο περιλαμβάνει μία πλήρη ζώνη A στο κέντρο και το ένα ήμισυ από δύο ζώνες I στην κάθε πλευρά της ζώνης A (Εικόνα 1-22).

Οι **ζώνες A** είναι τοποθετημένες στο κέντρο του σαρκομερίου και περιλαμβάνουν παχιά νημάτια (μυοσίνη), τα οποία παρουσιάζουν σκοτεινή εμφάνιση στο πολωμένο φως. Τα παχιά και τα λεπτά νημάτια ενδέχεται να αλληλοεπικαλύπτονται στη ζώνη A. Οι θέσεις αυτές αλληλοεπικάλυψης αποτελούν δυναμικές θέσεις δημιουργίας εγκάρσιων γεφυρών.

Οι **ζώνες I** βρίσκονται τοποθετημένες μία στην κάθε πλευρά της ζώνης A και απεικονίζονται φωτεινές στο πολωμένο φως. Περιλαμβάνουν τα λεπτά νημάτια (ακτίνη),



**Εικόνα 1-23.** Τα εγκάρσια σωληνάρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο του σκελετικού μυός. Τα εγκάρσια σωληνάρια αποτελούν συνέχεια του σαρκείληματος και εγκολπώνονται βαθιά μέσα στη μυϊκή ίνα, ερχόμενα σε επαφή με τις τελικές δεξαμενές του σαρκοπλασματικού δικτύου.

τις διάμεσες νηματοειδείς πρωτεΐνες και τους δίσκους Z. Δεν περιέχουν παχιά νημάτια.

Οι **δίσκοι Z** αποτελούν δομές με σκούρα χρώση που διατρέχουν εγκάρσιως το μέσο της κάθε ζώνης I, οριοθετώντας τα άκρα του κάθε σαρκομερίου.

Η **γυμνή ζώνη** (ή ζώνη H) είναι τοποθετημένη στο κέντρο του κάθε σαρκομερίου. Δεν περιέχει λεπτά νημάτια και δεν μπορεί να υπάρξει αλληλοεπικάλυψη των νημάτων ακτίνης και μυοσίνης ή σχηματισμός εγκάρσιων γεφυρών στην περιοχή αυτή.

Η **γραμμή M** διχοτομεί τη γυμνή ζώνη και περιέχει πρωτεΐνες με σκούρα χρώση που συνδέουν μεταξύ τους τα κεντρικά τμήματα των παχέων νημάτων.

### Οι Πρωτεΐνες του Κυτταροσκελετού

Οι πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού εξασφαλίζουν την κατάλληλη διάταξη των μυοϊνιδίων, ώστε τα παχιά και λεπτά νημάτια να βρίσκονται στη σωστή θέση και απόσταση μεταξύ τους.

Οι πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού, που είναι εγκάρσια διατεταγμένες, συνδέουν τα παχιά και τα λεπτά νημάτια, σχηματίζοντας ένα πλαίσιο στήριξης για τα μυϊκά ινίδια, καθώς και τα σαρκομέρια των γειτονικών μυϊκών ινιδίων. Ένα σύστημα ενδιάμεσων νημάτων εξασφαλίζει τη συνοχή των γειτονικών μυοϊνιδίων, χρησιμεύοντας στην πλευρική σύνδεσή τους. Ολόκληρη η διάταξη των μυοϊνιδίων βρίσκεται αγκιστρωμένη στην κυτταρική μεμβράνη, με τη μεσολάβηση μίας πρωτεΐνης που καλείται **δυστροφίνη** (στους ασθενείς με μυϊκή δυστροφία, η δυστροφίνη είτε είναι ελαττωματική είτε απουσιάζει).

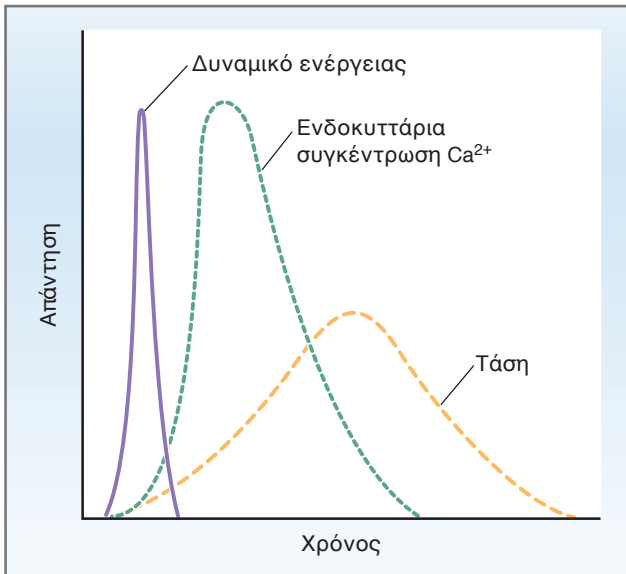
Οι επιμήκεις πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού περιλαμβάνουν δύο μεγάλα πρωτεϊνικά μόρια που καλούνται **τιτίνη** και **νεμπουλίνη**. Η **τιτίνη**, η οποία συνδέεται με τα παχιά νημάτια, αποτελεί μία πρωτεΐνη μεγάλου μοριακού

βάρους, η οποία εκτείνεται από τις γραμμές M μέχρι τους δίσκους Z. Μέρος του μορίου της τιτίνης διέρχεται διαμέσου των παχέων νημάτων, ενώ το υπόλοιπο μέρος που είναι ελαστικό (δίκην ελατηρίου) βρίσκεται αγκιστρωμένο στους δίσκους Z. Όταν μεταβάλλεται το μήκος του σαρκομερίου, διατείνεται και το ελαστικό τμήμα του μορίου της τιτίνης. Η τιτίνη συμμετέχει επίσης και στη διατήρηση των παχέων νημάτων στο κέντρο του σαρκομερίου. Η **νεμπουλίνη** σχετίζεται με τα λεπτά νημάτια. Ένα μονήρες μόριο νεμπουλίνης εκτείνεται από το ένα άκρο του λεπτού νηματίου μέχρι το άλλο. Η νεμπουλίνη λειτουργεί ως μοριακός «κανόνας», χρησιμεύοντας ως μέτρο για το μήκος των λεπτών νημάτων κατά τη «συναρμολόγησή» τους. Η **α-ακτινίνη** χρησιμεύει για την αγκίστρωση των λεπτών νημάτων στους δίσκους Z.

### Τα Εγκάρσια Σωληνάρια και το Σαρκοπλασματικό Δίκτυο

Τα **εγκάρσια (T) σωληνάρια** (ή **σωληνίσκοι**) σχηματίζουν ένα εκτενές δίκτυο αποτελούμενο από κυτταροπλασματική μεμβράνη (σαρκείλημα) που εγκολπώνεται βαθιά μέσα στη μυϊκή ίνα. Τα T σωληνάρια είναι υπεύθυνα για τη μετάδοση της εκπόλωσης από δυναμικά ενέργειας που δημιουργούνται στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης προς το εσωτερικό της μυϊκής ίνας. Τα σωληνάρια T βρίσκονται σε επαφή με τις τελικές δεξαμενές του σαρκοπλασματικού δικτύου και περιλαμβάνουν μία ηλεκτροευαίσθητη πρωτεΐνη που καλείται **υποδοχέας διυδροπυριδίνης**, ο οποίος λαμβάνει την ονομασία του από το φάρμακο που τον αναστέλλει (Εικόνα 1-23).

Το **σαρκοπλασματικό δίκτυο** είναι ένας σωληνώδης σχηματισμός στο εσωτερικό του κυττάρου, που χρησιμεύει για την αποθήκευση και την απελευθέρωση  $Ca^{2+}$ , για τη σύζευξη διέγερσης-συστολής. Όπως σημειώθηκε



**Εικόνα 1-24.** Η χρονική ακολουθία των γεγονότων της σύζευξης διέγερσης-σύσπασης στους σκελετικούς μυς. Το δυναμικό ενέργειας προηγείται της αύξησης του ενδοκυττάρου  $\text{Ca}^{2+}$ , η οποία προηγείται της σύσπασης.

νωρίτερα, οι τελικές δεξαμενές του σαρκοπλασματικού δικτύου βρίσκονται σε επαφή με τα T σωληνάκια, σε μία τριαδική διάταξη. Το σαρκοπλασματικό δίκτυο περιέχει ένα διάλυο απελευθέρωσης  $\text{Ca}^{2+}$ , που καλείται και **υποδοχέας ρυανοδίνης** (δανειζόμενος το όνομα από το φυτικό αλκαλοειδές που προκαλεί τη διάνοιξή του). Η σημασία της γειτνίασης των σωληναρίων T (με τον υποδοχέα διδροπυριδίνης) και του σαρκοπλασματικού δικτύου (με τον υποδοχέα ρυανοδίνης) περιγράφεται στο τμήμα του κεφαλαίου που αναφέρεται στη σύζευξη διέγερσης-σύσπασης.

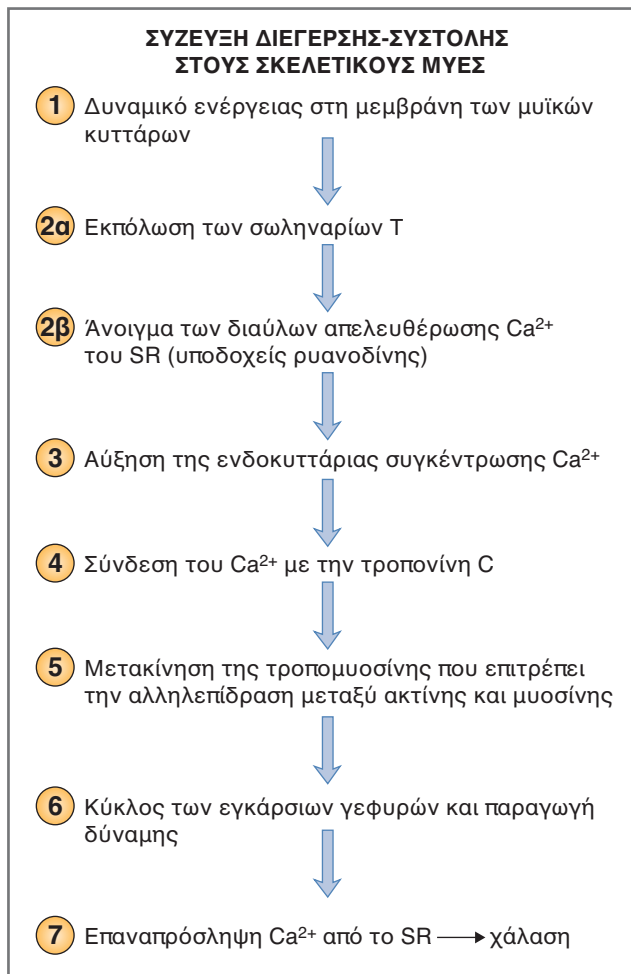
Το  $\text{Ca}^{2+}$  συσσωρεύεται στο σαρκοπλασματικό δίκτυο ως συνέπεια της δράσης της **ΑΤΡάσης  $\text{Ca}^{2+}$  (SERCA)** που εντοπίζεται στη σαρκοπλασματική μεμβράνη. Η ΑΤΡάση  $\text{Ca}^{2+}$  αντλεί  $\text{Ca}^{2+}$  από το ενδοκυττάριο υγρό της μυϊκής ίνας προς το εσωτερικό του σαρκοπλασματικού δικτύου, διατηρώντας έτσι χαμηλή την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του  $\text{Ca}^{2+}$  όταν η μυϊκή ίνα βρίσκεται σε ηρεμία. Μέσα στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, το  $\text{Ca}^{2+}$  δεσμεύεται από την **καλσεκουεστρίνη**, μία χαμηλής συγγένειας αλλά υψηλής δεσμευτικής ικανότητας για το  $\text{Ca}^{2+}$  πρωτεΐνης. Η καλσεκουεστρίνη, δεσμεύοντας  $\text{Ca}^{2+}$ , συντελεί στο να διατηρηθεί χαμηλή η συγκέντρωση του ελεύθερου  $\text{Ca}^{2+}$  εντός του σαρκοπλασματικού δικτύου, ελαττώνοντας έτσι το έργο της ΑΤΡάσης  $\text{Ca}^{2+}$ . Κατά συνέπεια, μία μεγάλη ποσότητα  $\text{Ca}^{2+}$  μπορεί να αποθηκευτεί εντός του σαρκοπλασματικού δικτύου σε **δεσμευμένη** μορφή, διατηρώντας ταυτόχρονα εξαιρετικά χαμηλή την ποσότητα του ελεύθερου  $\text{Ca}^{2+}$  στο σαρκοπλασματικό δίκτυο.

## Η ΣΥΖΕΥΞΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ-ΣΥΣΤΟΛΗΣ ΣΤΟΥΣ ΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥΣ ΜΥΣ

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το δυναμικό ενέργειας στον μυϊκό ιστό παράγει μυϊκή σύσπαση καλείται σύζευξη διέγερσης-σύσπασης. Η Εικόνα 1-24 παρουσιάζει τη χρονική σχέση μεταξύ του δυναμικού ενέργειας στους σκελετικούς μυς, την ακόλουθη αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρου ελεύθερου  $\text{Ca}^{2+}$  (το οποίο απελευθερώνεται από το σαρκοπλασματικό δίκτυο) και τη σύσπαση των μυϊκών ινών. Ο συγχρονισμός αυτών των γεγονότων είναι κριτικής σημασίας. Το δυναμικό ενέργειας προηγείται πάντοτε της αύξησης της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρου  $\text{Ca}^{2+}$ , ενώ η αύξηση αυτή προηγείται πάντοτε της σύσπασης.

Τα βήματα με τα οποία πραγματοποιείται η σύζευξη διέγερσης-σύσπασης περιγράφονται ακολούθως και παρουσιάζονται σχηματικά στην Εικόνα 1-25 (το βήμα 6 παρουσιάζεται στην Εικόνα 1-26):

1. Τα **δυναμικά ενέργειας** στη μεμβράνη του μυϊκού κυττάρου μεταδίδονται στα **σωληνάκια T** με τη διάδοση τοπικών ρευμάτων. Έτσι, τα σωληνάκια T, που αποτελούν συνέχεια του σαρκελήμματος, μεταφέρουν την εκπόλωση από την επιφάνεια στο εσωτερικό της μυϊκής ίνας.
- 2α και 2β. Η **εκπόλωση των σωληναρίων T** προκαλεί μία κριτικής σημασίας αλλαγή στη χωροταξική διαμόρφωση του ηλεκτροευαίσθητου **υποδοχέα της διδροπυριδίνης**. Η αλλαγή αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη διάνοιξη των διαύλων  $\text{Ca}^{2+}$  (**υποδοχέων ρυανοδίνης**) στο γειτνιάζον σαρκοπλασματικό δίκτυο. (Αν και οι υποδοχείς διδροπυριδίνης αποτελούν ηλεκτροευαίσθητους διαύλους  $\text{Ca}^{2+}$  τύπου L, η είσοδος  $\text{Ca}^{2+}$  εντός του κυττάρου, διαμέσου αυτών των διαύλων, δεν απαιτείται για τη σύζευξη διέγερσης-σύσπασης, στους σκελετικούς μυς.)
3. Μετά τη διάνοιξη των διαύλων αυτών απελευθέρωσης  $\text{Ca}^{2+}$ , το  $\text{Ca}^{2+}$  απελευθερώνεται από τις θέσεις αποθήκευσής του στο σαρκοπλασματικό δίκτυο προς το ενδοκυττάριο υγρό της μυϊκής ίνας, με αποτέλεσμα την **αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρου  $\text{Ca}^{2+}$** . Στην ηρεμία η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του ελεύθερου  $\text{Ca}^{2+}$  είναι μικρότερη από  $10^{-7}$  M. Κατόπιν της απελευθέρωσής του από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, η συγκέντρωση αυτή αυξάνεται σε επίπεδα μεταξύ των  $10^{-7}$  M και  $10^{-6}$  M.
4. Το  $\text{Ca}^{2+}$  **δεσμεύεται στην τροπονίνη C** στα λεπτά νημάτια, προκαλώντας μία αλλαγή στη διαμόρφωση του συμπλέγματος των τροπονινών. Η τροπονίνη C μπορεί να δεσμεύσει έως 4 ιόντα  $\text{Ca}^{2+}$  ανά μόριο πρωτεΐνης. Δεδομένου ότι η σύνδεση αυτή είναι συνεργική, το κάθε ιόν δεσμευμένου  $\text{Ca}^{2+}$  αυξάνει τη συγγένεια της τροπονίνης C προς το επόμενο ιόν  $\text{Ca}^{2+}$ . Κατά συνέπεια, έστω και μία μικρή αύξηση στη συγκέντρωση



**Εικόνα 1-25.** Βήματα με τα οποία πραγματοποιείται η σύζευξη διέγερσης-συστολής στους σκελετικούς μύες. SR = σαρκοπλασματικό δίκτυο. Σωληνάρια T = εγκάρσια σωληνάρια. Βλ. κείμενο για περισσότερες λεπτομέρειες.

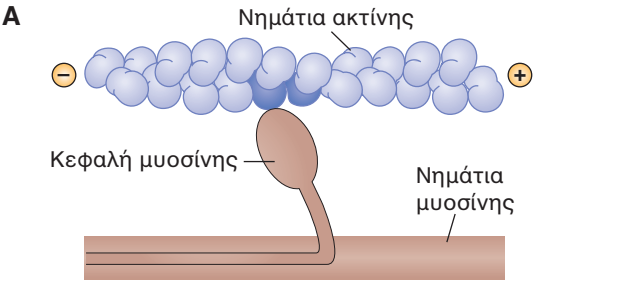
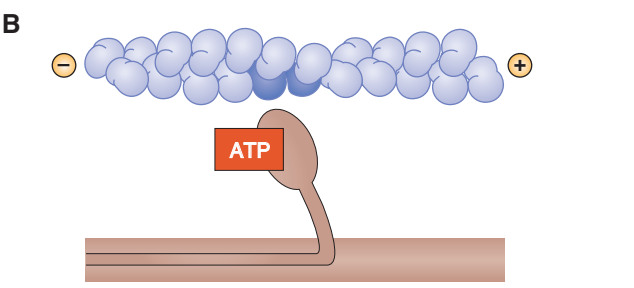
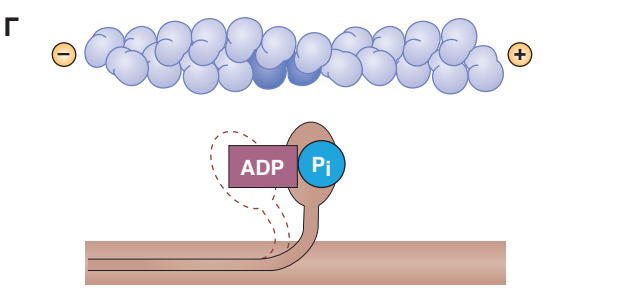
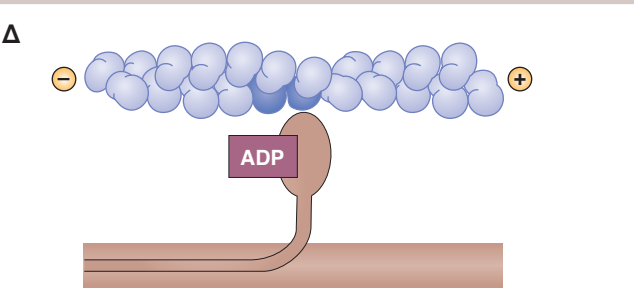
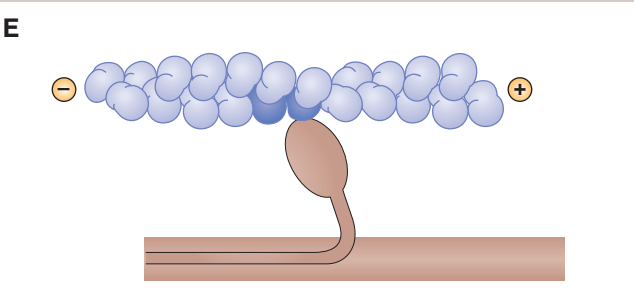
$\text{Ca}^{2+}$  αυξάνει την πιθανότητα να καταληφθούν όλες οι θέσεις σύνδεσης στην τροπονίνη C, ώστε να παραχθεί η αναγκαία αλλαγή στη διαμόρφωση του συμπλέγματος των τροπονινών.

5. **Η αλλαγή στη διαμόρφωση του συμπλέγματος των τροπονινών** προκαλεί τη μετακίνηση της τροπομυοσίνης (η οποία προηγουμένως απέκλειε την αλληλεπίδραση της ακτίνης με τη μυοσίνη) έτσι ώστε να είναι δυνατή η έναρξη του κύκλου των εγκάρσιων γεφυρών. Όταν η τροπομυοσίνη μετακινηθεί, αφήνει εκτεθειμένες τις θέσεις δέσμευσης της μυοσίνης στην ακτίνη, τις οποίες προηγουμένως κάλυπτε.
6. **Ο κύκλος των εγκάρσιων γεφυρών.** Με τη δέσμευση του  $\text{Ca}^{2+}$  στην τροπονίνη C και τη μετακίνηση της τροπομυοσίνης, οι κεφαλές της μυοσίνης μπορούν πλέον να δεσμευτούν στην ακτίνη και να διαμορφώσουν τις αποκαλούμενες **εγκάρσιες γέφυρες**. Ο σχηματι-

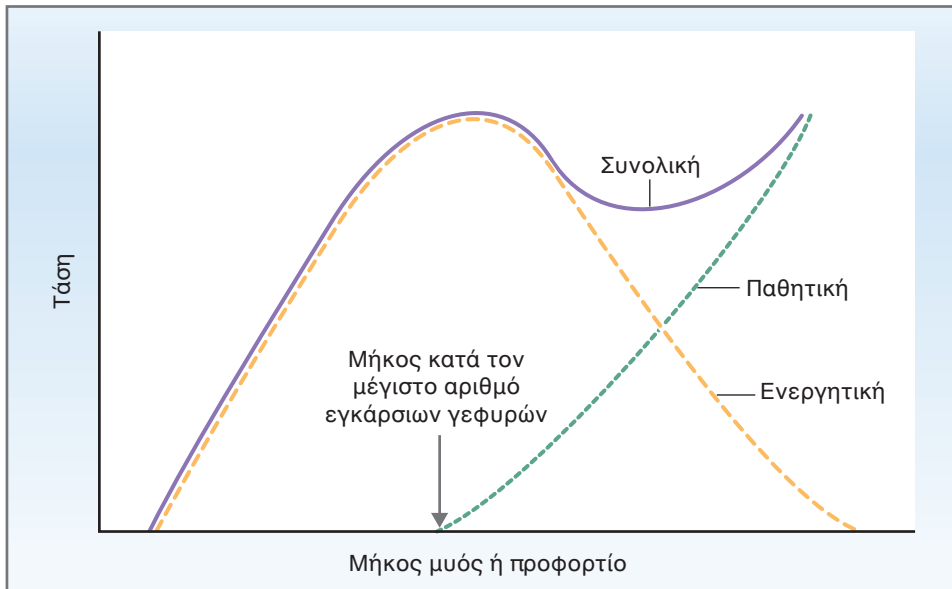
σμός των εγκάρσιων γεφυρών συνδέεται με υδρόλυση ATP και παραγωγή έργου. Η ακολουθία των γεγονότων στον κύκλο των εγκάρσιων γεφυρών παρουσιάζεται στην Εικόνα 1-26. Α) Κατά την έναρξη του κύκλου δεν υπάρχει ATP συνδεδεμένο στη μυοσίνη και η μυοσίνη είναι στενά προσαρτημένη στην ακτίνη, σε μία «άκαμπτη» θέση. Στους μύς που συσπώνται ταχέως, η φάση αυτή έχει πολύ μικρή διάρκεια. Ωστόσο, κατά την απουσία ATP, η κατάσταση αυτή είναι μόνιμη (π.χ. πτωματική ακαμψία). Β) Η σύνδεση ATP σε μία σχισμή, στο πίσω μέρος της κεφαλής της μυοσίνης, παράγει αλλαγή στη διαμόρφωση της μυοσίνης, η οποία ελαττώνει τη συγγένειά της για την ακτίνη. Με αυτό τον τρόπο η μυοσίνη αποσυνδέεται από τη αρχική θέση δέσμευσής της στην ακτίνη. Γ) Η σχισμή κλείνει γύρω από το συνδεδεμένο μόριο ATP, παράγοντας μία περαιτέρω μεταβολή στη διαμόρφωση της μυοσίνης, που προκαλεί τη μετακίνησή της προς το λεγόμενο θετικό άκρο της ακτίνης. Η ATP υδρολύεται σε ADP και  $\text{P}_i$ , που παραμένουν συνδεδεμένα στη μυοσίνη. Δ) Η μυοσίνη δεσμεύεται σε μία νέα θέση της ακτίνης (εγγύτερα προς το θετικό της άκρο), και η κεφαλή της «περιστρέφεται» (επιστρέφει στην αρχική διαμόρφωση), «έλκοντας» την ακτίνη και παράγοντας δύναμη (power stroke). Σε κάθε κύκλο σύνδεσης η κεφαλή της μυοσίνης μετακινείται κατά 10 νανόμετρα ( $10^{-8}$  μέτρα) κατά μήκος του νηματίου της ακτίνης. Ε) Η ADP απελευθερώνεται και η μυοσίνη επιστρέφει στην αρχική της κατάσταση, στην οποία δεν φέρει συνδεδεμένα νουκλεοτίδια (Α). Ο κύκλος των εγκάρσιων γεφυρών συνεχίζεται, με τη μυοσίνη να πλησιάζει προς το θετικό άκρο του νηματίου της ακτίνης, για όσο χρονικό διάστημα το  $\text{Ca}^{2+}$  παραμένει συνδεδεμένο στην τροπονίνη C.

7. **Η χάλαση** επιτελείται με την επαναπρόσληψη των ιόντων  $\text{Ca}^{2+}$  στο σαρκοπλασματικό δίκτυο από την ATPάση  $\text{Ca}^{2+}$  της μεμβράνης του σαρκοπλασματικού δικτύου (SERCA). Όταν η συγκέντρωση του ενδοκυττάριας  $\text{Ca}^{2+}$  ελαττωθεί σε επίπεδα μικρότερα από  $10^{-7}$  M, τότε η ποσότητα του  $\text{Ca}^{2+}$  είναι ανεπαρκής για τη δέσμευση στην τροπονίνη C. Όταν το  $\text{Ca}^{2+}$  απελευθερωθεί από την τροπονίνη C, η τροπομυοσίνη επιστρέφει στην αρχική θέση ηρεμίας της, όπου αποκλείει τις θέσεις δέσμευσης της μυοσίνης στην ακτίνη. Για όσο χρονικό διάστημα η συγκέντρωση του  $\text{Ca}^{2+}$  παραμένει χαμηλή, δεν μπορεί να υπάρξει κύκλος εγκάρσιων γεφυρών και ο μύς παραμένει σε χάλαση.

Ο κύκλος των εγκάρσιων γεφυρών παράγει δύναμη (τάση) στο επίπεδο των συστατικών πρωτεϊνών. Προκειμένου να μεταδοθεί η δύναμη αυτή μέχρι την επιφάνεια του μύος, πρέπει πρώτα να διαταθούν τα εν σειρά ελαστικά στοιχεία (π.χ. η τιτίνη) μέχρι το μέγιστο μήκος τους. Ως εκ τούτου, η δύναμη μεταδίδεται από τις εγκάρσιες γέφυρες μέχρι

Η σχετική θέση ακτίνης και μυοσίνης κατά τον κύκλο των εγκάρσιων γεφυρών	Γεγονότα	ATP/ADP
<p><b>A</b></p> 	Ακαμψία	Απουσία σύνδεσης νουκλεοτιδίων
<p><b>B</b></p> 	<p>Η ATP συνδέεται στη σχισμή της κεφαλής της μυοσίνης</p> <p>Αλλαγές στη χωροταξική διαμόρφωση της μυοσίνης</p> <p>Μείωση της συγγένειας της μυοσίνης για την ακτίνη</p> <p>Απελευθέρωση της μυοσίνης</p>	Δέσμευση ATP
<p><b>Γ</b></p> 	<p>Η σχισμή κλείνει γύρω από την ATP</p> <p>Αλλαγή στη χωροταξική διαμόρφωση</p> <p>Η κεφαλή της μυοσίνης μετατίθεται προς το (+) άκρο της ακτίνης</p> <p>Υδρόλυση της ATP</p>	<p><math>ATP \rightarrow ADP + P_i</math></p> <p>Δέσμευση <math>ADP + P_i</math></p>
<p><b>Δ</b></p> 	<p>Η μυοσίνη δεσμεύεται σε νέα θέση της ακτίνης</p> <p>«Περιστροφή» της κεφαλής και παραγωγή δύναμης</p>	Δέσμευση ADP
<p><b>E</b></p> 	<p>Απελευθέρωση ADP</p> <p>Ακαμψία</p>	Απουσία σύνδεσης νουκλεοτιδίων

**Εικόνα 1-26.** Ο κύκλος των εγκάρσιων γεφυρών στους σκελετικούς μυς. Ο μηχανισμός με τον οποίο η μυοσίνη μετακινείται προς το θετικό άκρο του νηματίου της ακτίνης. **A-E:** βλ. κείμενο. ADP = διφωσφορική αδενοσίνη. ATP = τριφωσφορική αδενοσίνη,  $P_i$  = ανόργανη φωσφορική ομάδα.



**Εικόνα 1 -27.** Η σχέση μήκους-τάσης στους σκελετικούς μυς. Η μέγιστη ενεργός τάση παράγεται σε εκείνο το μήκος της μυϊκής ίνας όπου υπάρχει μέγιστη αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των παχέων και λεπτών νημάτων, οπότε ο αριθμός των εγκάρσιων γεφυρών μεγιστοποιείται.

την επιφάνεια του μύος με κάποια καθυστέρηση (βλ. Εικ. 1-24). Αφού τερματιστεί ο κύκλος των εγκάρσιων γεφυρών, παρατηρείται και πάλι μία καθυστέρηση μέχρι να ελαττωθεί η μυϊκή τάση. Τα εν σειρά ελαστικά στοιχεία παραμένουν διατεταμένα, οπότε δύναμη εξακολουθεί να μεταδίδεται προς την επιφάνεια του μύος ακόμη και αφού έχει μειωθεί το ενδοκυττάριο  $\text{Ca}^{2+}$  και έχει διακοπεί ο κύκλος των εγκάρσιων γεφυρών.

### Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΤΕΤΑΝΙΑΣ

Ένα μονήρες δυναμικό ενέργειας έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση μίας καθορισμένης ποσότητας  $\text{Ca}^{2+}$  από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, η οποία προκαλεί μία μονήρη σύσπαση (twitch). Η σύσπαση αυτή τερματίζεται (επέρχεται η χάλαση) όταν επαναπροσληφθεί το  $\text{Ca}^{2+}$  στο σαρκοπλασματικό δίκτυο. Ωστόσο, όταν ο μύς διεγείρεται επαναλαμβανόμενα, δεν υπάρχει επαρκής χρόνος για την επαναπρόσληψη του  $\text{Ca}^{2+}$  εντός του σαρκοπλασματικού δικτύου και η συγκέντρωση του ενδοκυτταρίου  $\text{Ca}^{2+}$  δεν επιστρέφει ποτέ στα χαμηλά επίπεδα που επικρατούν κατά τη χάλαση. Αντιθέτως, τα επίπεδα του ενδοκυτταρίου  $\text{Ca}^{2+}$  παραμένουν υψηλά, με αποτέλεσμα τη συνεχιζόμενη δέσμευση  $\text{Ca}^{2+}$  από την τροπονίνη C και τους συνεχιζόμενους κύκλους εγκάρσιων γεφυρών. Στην κατάσταση αυτή, αντί για μία μονήρη σύσπαση, υπάρχει μία συνεχής σύσπαση (contraction) που καλείται **τετανία**.

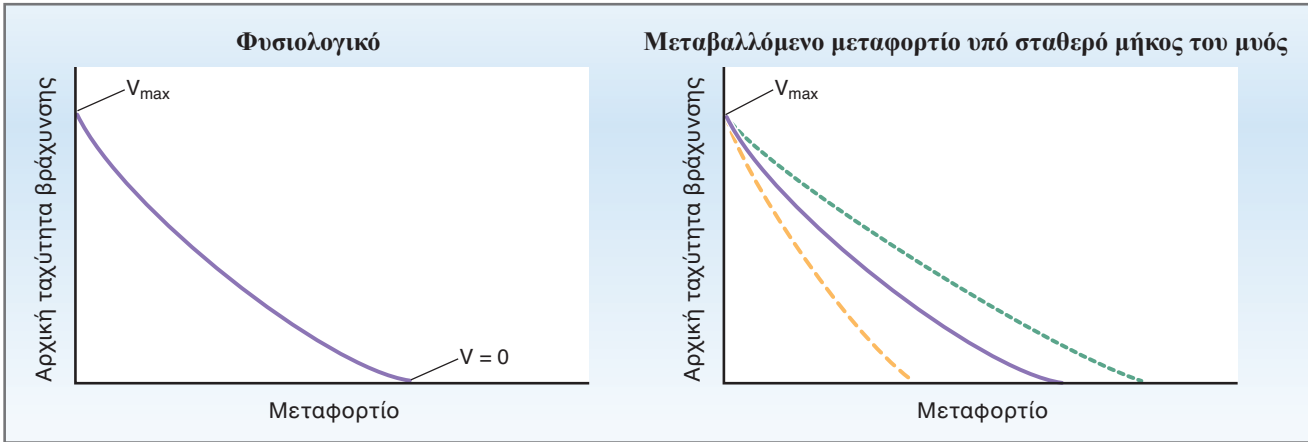
### Η ΣΧΕΣΗ ΜΗΚΟΥΣ-ΤΑΣΗΣ

Η σχέση μήκους-τάσης στους μυς αναφέρεται στην επίδραση του μήκους της μυϊκής ίνας στην τάση που μπορεί να αναπτύξει αυτή η ίνα (Εικόνα 1-27). Η τάση μπορεί

να προσδιοριστεί σε ένα μυ που εκτελεί **ισομετρική σύσπαση**. Κατά την ισομετρική σύσπαση επιτρέπεται στο μυ να αναπτύξει τάση, υπό σταθερό, προκαθορισμένο μήκος (που καλείται **προφορτίο**) αλλά δεν του επιτρέπεται να βραχυνθεί. (Φανταστείτε να προσπαθείτε να σηκώσετε έναν αλήτρα 250 κιλών. Η τάση που αναπτύσσεται μπορεί να είναι πολύ μεγάλη, αλλά δεν παρατηρείται βράχυνση ή μετακίνηση του μύος!) Οι ακόλουθες μετρήσεις της τάσης μπορούν να εκτελεστούν σε συνάρτηση με το προκαθορισμένο μήκος (ή προφορτίο):

- ◆ Ως **παθητική τάση** χαρακτηρίζεται η τάση που αναπτύσσεται με την απλή διάταση του μύος σε διάφορα μήκη. (Προσπαθήστε να τη φανταστείτε σαν την τάση που παράγεται από έναν ελαστικό μίαντα καθώς διατείνεται προοδευτικά σε μεγαλύτερα μήκη.)
- ◆ Ως **συνολική τάση** χαρακτηρίζεται η τάση που αναπτύσσεται σε ένα μυ που διεγείρεται ώστε να συσπαστεί από διαφορετικά αρχικά μήκη (προφορτία). Αποτελεί το άθροισμα της ενεργητικής τάσης που αναπτύσσεται από τους κύκλους των εγκάρσιων γεφυρών στα σαρκομέρια και της παθητικής τάσης που προκαλείται από τη διάταση του μύος.
- ◆ Η **ενεργητική τάση** προσδιορίζεται από την αφαίρεση της παθητικής από τη συνολική τάση. Αντιπροσωπεύει την πραγματική δύναμη που αναπτύσσεται κατά τους κύκλους των εγκάρσιων γεφυρών.

Η ασυνήθιστη σχέση μεταξύ της ενεργητικής τάσης και του μήκους του μύος αποτελεί την καλούμενη **σχέση μήκους-τάσης** και μπορεί να εξηγηθεί από τους μηχανισμούς που συμμετέχουν στους κύκλους των εγκάρσιων γεφυρών (βλ. Εικόνα 1-27). Η *ενεργητική τάση που αναπτύσσεται είναι ανάλογη προς τον αριθμό των εγκάρσιων*



**Εικόνα 1-28.** Η αρχική ταχύτητα βράχυνσης ως συνάρτηση του μεταφορτίου στους σκελετικούς μυς.

γεφυρών. Συνεπώς, η ενεργητική τάση είναι μέγιστη όταν υπάρχει μέγιστη αλληλοεπικάλυψη των παχέων και λεπτών νημάτων και ο αριθμός των εγκάρσιων γεφυρών είναι ο μέγιστος δυνατός. Όταν ο μυς διατείνεται σε μεγαλύτερα μήκη, ο αριθμός των πιθανών εγκάρσιων γεφυρών ελαττώνεται και η ενεργητική τάση μειώνεται. Ομοίως, όταν το μήκος του μυός ελαττώνεται, τα λεπτά νημάτια συμπύσσονται στο κέντρο του σαρκομερίου, ελαττώνοντας τον αριθμό των πιθανών εγκάρσιων γεφυρώσεων και μειώνοντας την ενεργητική τάση.

## Η ΣΧΕΣΗ ΔΥΝΑΜΗΣ-ΤΑΧΥΤΗΤΑΣ

Η σχέση δύναμης-ταχύτητας, που απεικονίζεται στην Εικόνα 1-28, περιγράφει την ταχύτητα βράχυνσης όταν η δύναμη έναντι της οποίας συσπάται ο μυς, το **μεταφορτίο**, μεταβάλλεται (βλ. Εικόνα 1-28, *αριστερά*). Αντίθετα με τη σχέση μήκους-τάσης, η σχέση δύναμης-ταχύτητας μπορεί να προσδιοριστεί όταν επιτραπεί στο μυ να βραχυνθεί. Η δύναμη και όχι το μήκος, είναι σταθερή και προκαθορισμένη και, συνεπώς, η σύσπαση αυτή καλείται **ισοτονική**. Η ταχύτητα της συστολής αντικατοπτρίζει την ταχύτητα του **κύκλου των εγκάρσιων γεφυρών**. Όπως είναι προφανές, η ταχύτητα της βράχυνσης θα είναι μέγιστη ( $V_{max}$ ) όταν το μεταφορτίο του μυός είναι ίσο με το μηδέν. Καθώς αυξάνεται το μεταφορτίο, η ταχύτητα σύσπασης θα μειώνεται, διότι οι εγκάρσιες γέφυρες ανακυκλώνονται βραδύτερα έναντι της αυξημένης αντίστασης. Με την αύξηση του μεταφορτίου σε ακόμα υψηλότερα επίπεδα, η ταχύτητα της βράχυνσης ελαττώνεται μέχρι το μηδενισμό της. (Φανταστείτε πόσο γρήγορα μπορείτε να σηκώσετε ένα φτερό και αντιπαραβάλετε την ταχύτητα αυτή με εκείνη της άρσης ενός τόνου από τούβλα!).

Το αποτέλεσμα του μεταφορτίου στην ταχύτητα βράχυνσης μπορεί να επιδειχθεί καλύτερα με τη μέτρηση της ταχύτητας βράχυνσης ενός μυός προκαθορισμένου μήκους (προφορτίο) που συσπάται έναντι διαφόρων επιπέδων μεταφορτίου (βλ. Εικόνα 1-28, *δεξιά*). Το αποτέ-

λεσμα θα είναι μία ομάδα καμπυλών, η καθεμία από τις οποίες αντιπροσωπεύει ένα διαφορετικό προκαθορισμένο φορτίο. Οι καμπύλες πάντοτε τέμνονται στη μέγιστη ταχύτητα ( $V_{max}$ ), δηλαδή στο σημείο που το μεταφορτίο είναι μηδέν και η ταχύτητα βράχυνσης μέγιστη.

## Οι Λείοι Μύες

Οι λείοι μύες δεν φέρουν γραμμώσεις, γεγονός που τους διαφοροποιεί από τους σκελετικούς και τον καρδιακό μυ. Οι γραμμώσεις που ανευρίσκονται στους σκελετικούς και τον καρδιακό μυ παράγονται από τη διάταξη των ζωνών των παχέων και των λεπτών νημάτων. Οι λείοι μύες διαθέτουν και αυτοί παχιά και λεπτά νημάτια, χωρίς όμως να είναι οργανωμένα σε σαρκομέρια.

Οι λείοι μύες ανευρίσκονται στα τοιχώματα κοίλων οργάνων, όπως αυτά του γαστρεντερικού συστήματος, της ουροδόχου κύστεως, της μήτρας, καθώς και στα αγγεία, στους ουρητήρες, στα βρογχόλια και στους μυς του οφθαλμού. Η λειτουργία των λείων μυών είναι διττή: η παραγωγή κίνησης (π.χ. η προώθηση των τροφών κατά μήκος του γαστρεντερικού συστήματος ή η προώθηση των ούρων κατά μήκος των ουρητήρων) και η διατήρηση ενός τόνου (π.χ. οι λείες μυϊκές ίνες στα τοιχώματα των αγγείων).

## ΟΙ ΤΥΠΟΙ ΤΩΝ ΛΕΙΩΝ ΜΥΩΝ

Οι λείοι μύες διακρίνονται σε αυτούς που είναι οργανωμένοι σε μυς πολλαπλών και σε μυς μονήρων (ενιαίων ή απλών) μονάδων, ανάλογα με το εάν τα κύτταρα είναι ηλεκτρικά συζευγμένα ή όχι. Οι μύες μονήρων μονάδων (μονοδύναμοι μύες) περιλαμβάνουν χασματοσυνδέσεις μεταξύ των κυττάρων, οι οποίες επιτρέπουν την ταχεία διάδοση της ηλεκτρικής δραστηριότητας σε όλη την έκταση του οργάνου, γεγονός που ακολουθείται από συντονισμένη σύσπαση. Οι λείοι μύες πολλαπλών μονάδων (πολυδύνα-

μοι μύες) διαθέτουν ελάχιστες ή και καθόλου συζεύξεις μεταξύ των κυττάρων. Ένας τρίτος τύπος, που αποτελεί συνδυασμό των δύο προαναφερθέντων τύπων λείων μυών, ανευρίσκεται στον λείο μυϊκό χιτώνα των αγγείων.

### Οι Λείοι Μύες Μονήρους Μονάδας

Οι λείοι μύες μονήρους (ενιαίας ή απλής) μονάδας ανευρίσκονται στο γαστρεντερικό σύστημα, στην ουροδόχο κύστη, στη μήτρα και στους ουρητήρες. Ο μυϊκός ιστός αυτών των οργάνων συσπάται συντονισμένα, λόγω της σύνδεσης των κυττάρων με **χασματοσυνδέσεις (gap junctions)**. Οι χασματοσυνδέσεις αποτελούν οδούς χαμηλής αντίστασης, επιτρέποντας έτσι την ηλεκτρική σύζευξη μεταξύ των κυττάρων. Για παράδειγμα, τα δυναμικά ενέργειας σε όλα τα μυϊκά κύτταρα της ουροδόχου κύστης συγχρονίζονται, έτσι ώστε να είναι δυνατή η σύσπαση (και η κένωση) ολόκληρου του οργάνου.

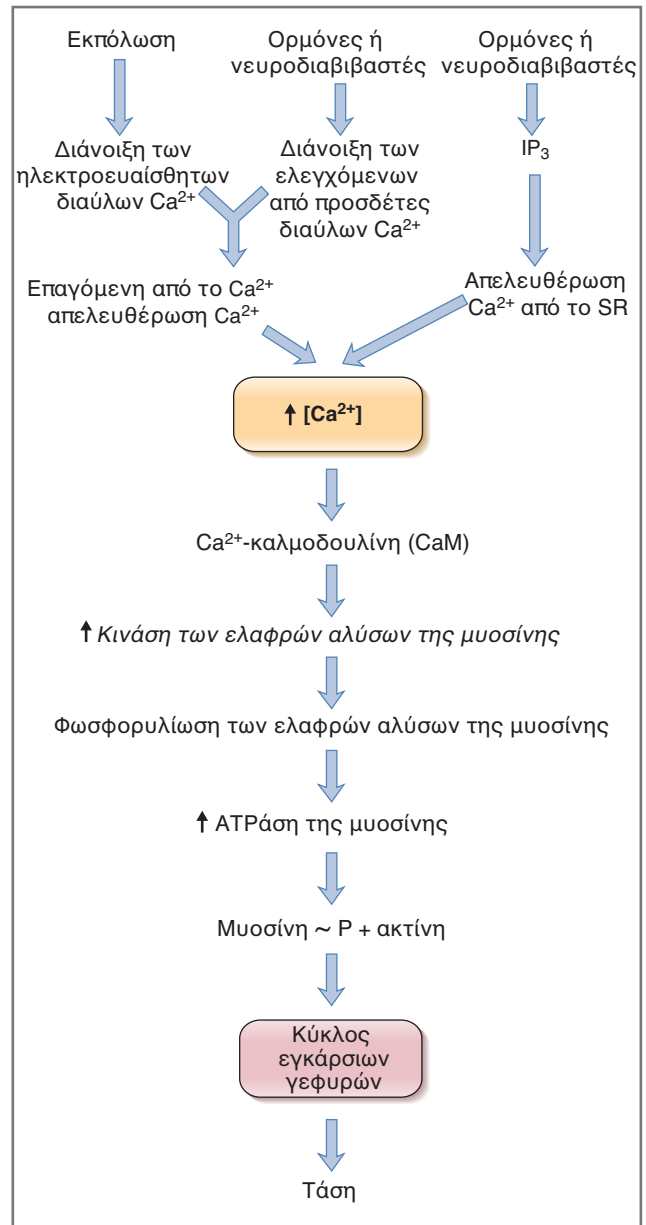
Οι λείοι μύες μονήρους μονάδας χαρακτηρίζονται επίσης από αυτόματη βηματοδοτική δραστηριότητα, που καλείται **βραδέα κύματα**. Η συχνότητα των βραδέων κυμάτων διαμορφώνει ένα χαρακτηριστικό πρότυπο δυναμικών ενέργειας μέσα σε ένα όργανο, το οποίο ακολούθως καθορίζει τη συχνότητα των συσπάσεων.

### Οι Λείοι Μύες Πολλαπλών Μονάδων

Οι λείοι μύες πολλαπλών μονάδων είναι παρόντες στην ίριδα, στους ακτινωτούς μυς του φακού και στον σπερματικό πόρο. Η κάθε μυϊκή ίνα συμπεριφέρεται ως ανεξάρτητη κινητική μονάδα (όπως και στους σκελετικούς μυς), ενώ οι συζεύξεις μεταξύ των κυττάρων είναι από ελάχιστες έως απύσες. Οι λείοι μύες πολλαπλών μονάδων διαθέτουν πυκνή νέρωση από μεταγαγγλιακές ίνες του παρασυμπαθητικού και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η νέρωση αυτή αποτελεί και τον ρυθμιστικό παράγοντα της λειτουργίας αυτού του τύπου λείου μυϊκού ιστού.

## Η ΣΥΖΕΥΞΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ-ΣΥΣΤΟΛΗΣ ΣΤΟΝ ΛΕΙΟ ΜΥΪΚΟ ΙΣΤΟ

Ο μηχανισμός της σύζευξης διέγερσης-συστολής στον λείο μυϊκό ιστό διαφέρει από αυτόν που παρατηρείται στους σκελετικούς μυς. Ανακαλέστε το γεγονός ότι στους σκελετικούς μυς η σύνδεση της ακτίνης και μυοσίνης γίνεται εφικτή μόνο όταν στην τροπονίνη C δεσμεύεται  $\text{Ca}^{2+}$ . Ωστόσο στους λείους μυς δεν υπάρχει τροπονίνη. Αντίθετα, η αλληλεπίδραση της ακτίνης και της μυοσίνης ελέγχεται από τη δέσμευση  $\text{Ca}^{2+}$  σε μία άλλη πρωτεΐνη, την **καλμοδουλίνη**. Το σύμπλεγμα  $\text{Ca}^{2+}$ -καλμοδουλίνης ρυθμίζει τη δραστηριότητα της κινάσης της ελαφράς αλύσου της μυοσίνης, η οποία ελέγχει τον κύκλο εγκάρσιων γεφυρών.



**Εικόνα 1-29.** Η ακολουθία των γεγονότων κατά τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών. ADP = διφωσφορική αδενοσίνη, ATP = τριφωσφορική αδενοσίνη, ΑΤΡάση = φωσφατάση της τριφωσφορικής αδενοσίνης,  $\text{Ca}^{2+}$  = ιόν ασβεστίου,  $\text{IP}_3$  = 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη, Μυοσίνη ~ P = φωσφορυλιωμένη μυοσίνη, SR = σαρκοπλασματικό δίκτυο.

### Τα Βήματα της Σύζευξης Διέγερσης-Συστολής στον Λείο Μυϊκό Ιστό

Τα βήματα της σύζευξης διέγερσης-συστολής στους λείους μυς παρουσιάζονται στην Εικόνα 1-29 και είναι τα ακόλουθα:

1. Η **εκπόλωση των λείων μυϊκών κυττάρων**, προκαλεί τη διάνοιξη των ηλεκτροευαίσθητων διαύλων  $\text{Ca}^{2+}$  στη



σαρκοπλασματική μεμβράνη. Η διάνοξη των διαύλων  $\text{Ca}^{2+}$  οδηγεί σε μετακίνηση  $\text{Ca}^{2+}$  σύμφωνα με την ηλεκτροχημική του κλίση. Η εισροή  $\text{Ca}^{2+}$  από το εξωκυττάριο υγρό προκαλεί μία **αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης  $\text{Ca}^{2+}$** . Σε αντίθεση με τους σκελετικούς μύες, όπου απαιτείται η πυροδότηση του δυναμικού ενέργειας προκειμένου να προκληθεί σύσπαση, στους λείους μύες η υποουδική εκπόλωση (η οποία δεν φθάνει να πυροδοτήσει ένα δυναμικό ενέργειας) μπορεί να ανοίξει αυτούς τους ηλεκτροευαίσθητους διαύλους  $\text{Ca}^{2+}$  και να προκαλέσει αύξηση στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση  $\text{Ca}^{2+}$ . Εάν η εκπόλωση της μεμβράνης των λείων μυϊκών ινών φθάσει τον ουδό, μπορεί πράγματι να πυροδοτηθούν δυναμικά ενέργειας, επιτείνοντας την εκπόλωση και ανοίγοντας ακόμη περισσότερους ηλεκτροευαίσθητους διαύλους  $\text{Ca}^{2+}$ . Το  $\text{Ca}^{2+}$  που εισέρχεται στα λεία μυϊκά κύτταρα μέσω των ηλεκτροευαίσθητων διαύλων  $\text{Ca}^{2+}$  προκαλεί την απελευθέρωση ακόμη περισσότερου  $\text{Ca}^{2+}$  από το SR (επαγόμενη από το ασβέστιο απελευθέρωση ασβεστίου). Άρα, η αύξηση του ενδοκυττάριας ασβεστίου οφείλεται εν μέρει σε είσοδο  $\text{Ca}^{2+}$  διαμέσου της σαρκοπλασματικής μεμβράνης και εν μέρει σε απελευθέρωση  $\text{Ca}^{2+}$  από τις ενδοκυττάριας αποθήκες του SR.

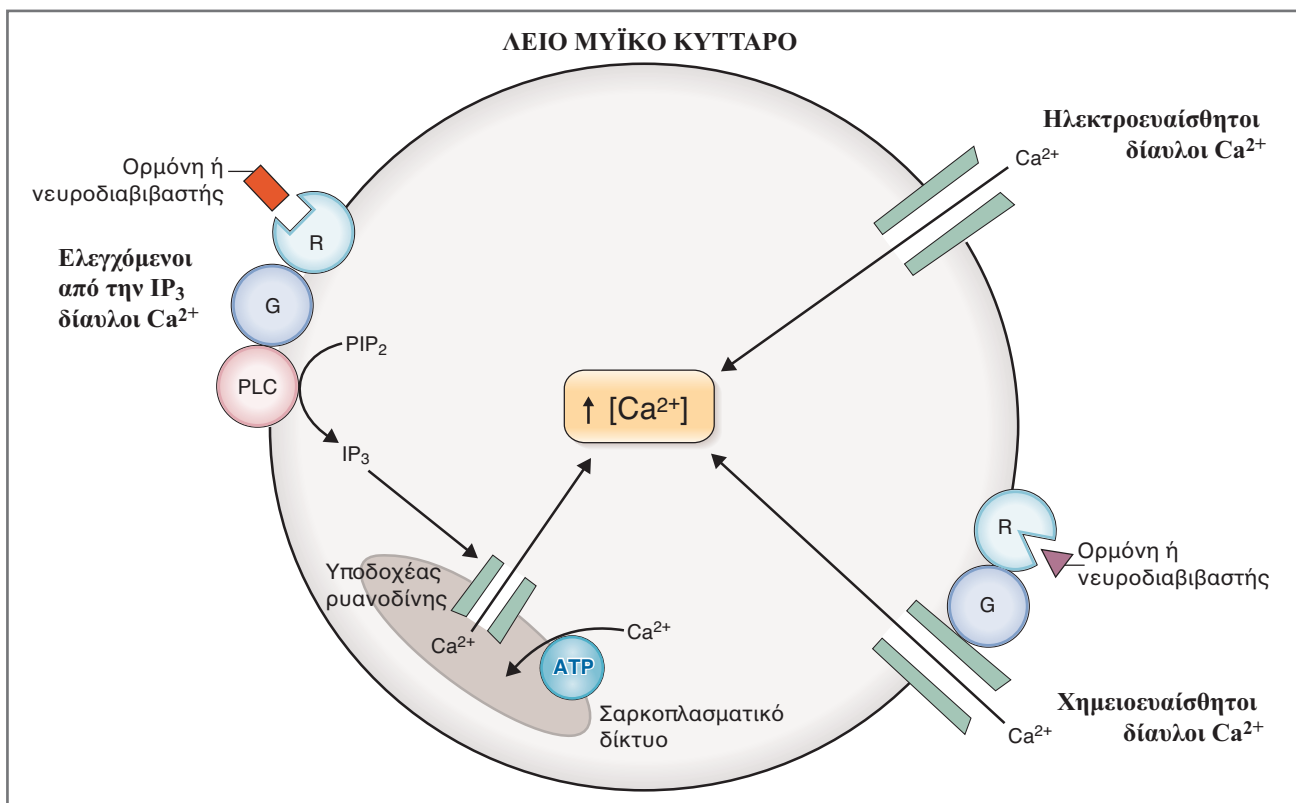
2. Δύο επιπρόσθετοι μηχανισμοί ενδέχεται να συνεισφέρουν στην αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριας  $\text{Ca}^{2+}$ : οι χημειοευαίσθητοι διάλυτοι  $\text{Ca}^{2+}$  και οι ελεγχόμενοι από την 1,4,5-τριφωσφορική ινositόλη ( $\text{IP}_3$ ) διάλυτοι απελευθέρωσης  $\text{Ca}^{2+}$ . Οι **χημειοευαίσθητοι διάλυτοι  $\text{Ca}^{2+}$**  στη σαρκοπλασματική μεμβράνη διανοίγονται υπό την επίδραση διαφόρων ορμονών και νευροδιαβιβαστών, επιτρέποντας έτσι την είσοδο *επιπλέον*  $\text{Ca}^{2+}$  από το εξωκυττάριο υγρό. Οι **ελεγχόμενοι από την  $\text{IP}_3$  διάλυτοι απελευθέρωσης  $\text{Ca}^{2+}$**  στη μεμβράνη του σαρκοπλασματικού δικτύου μπορούν επίσης να ανοίξουν, υπό την επίδραση ορμονών και νευροδιαβιβαστών. Ο καθένας από τους πιο πάνω μηχανισμούς μπορεί να μεγεθύνει την αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριας  $\text{Ca}^{2+}$ , που προκαλείται από την εκπόλωση.
3. Η αύξηση του ενδοκυττάριας  $\text{Ca}^{2+}$  προκαλεί τη δέσμευση  $\text{Ca}^{2+}$  στην **καλμοδουλίνη**. Όπως και η τροπονίνη C στους σκελετικούς μύς, έτσι και η καλμοδουλίνη δεσμεύει τέσσερα ιόντα  $\text{Ca}^{2+}$ , με συνεργικό τρόπο. Το σύμπλεγμα  $\text{Ca}^{2+}$ -καλμοδουλίνης δεσμεύεται και ενεργοποιεί την **κινάση της ελαφράς αλυσού της μυοσίνης**.
4. Όταν ενεργοποιηθεί η κινάση της ελαφράς αλυσού της μυοσίνης, προκαλεί τη **φωσφορυλίωση της ελαφράς αλυσού της μυοσίνης**. Όταν φωσφορυλιώνεται η ελαφρά αλυσού της μυοσίνης, μεταβάλλεται η χωροταξική διαμόρφωση των κεφαλών της μυοσίνης και αυξάνεται κατά πολύ η δραστηριότητα της ΑΤΡάσης

της. (Αντίθετα, η δραστηριότητα της ΑΤΡάσης της μυοσίνης στους σκελετικούς μύς είναι πάντοτε υψηλή.) Η αύξηση της δραστηριότητας της ΑΤΡάσης-μυοσίνης επιτρέπει στη μυοσίνη να δεσμευτεί στην ακτίνη, προκαλώντας έτσι την έναρξη του κύκλου των εγκάρσιων γεφυρώσεων και την παραγωγή τάσης. Η παραγόμενη τάση είναι ανάλογη με τη συγκέντρωση του ενδοκυττάριας  $\text{Ca}^{2+}$ .

5. Το σύμπλεγμα  $\text{Ca}^{2+}$ -καλμοδουλίνης, εκτός της μυοσίνης, δρα σε δύο ακόμα πρωτεΐνες των λεπτών νηματιών, την **καλπονίνη** και την **καλδεσμόνη**. Όταν τα επίπεδα του  $\text{Ca}^{2+}$  είναι χαμηλά, η καλπονίνη και η καλδεσμόνη δεσμεύουν την ακτίνη, αναστέλλοντας την ΑΤΡάση της μυοσίνης και αποτρέποντας την αλληλεπίδραση της ακτίνης με τη μυοσίνη. Όταν το ενδοκυττάριας  $\text{Ca}^{2+}$  αυξάνεται, το σύμπλεγμα  $\text{Ca}^{2+}$ -καλμοδουλίνης οδηγεί στη φωσφορυλίωση της καλπονίνης και της καλδεσμόνης, αίροντας την ανασταλτική τους επίδραση στην ΑΤΡάση της μυοσίνης και διευκολύνοντας τη δημιουργία εγκάρσιων γεφυρών μεταξύ ακτίνης και μυοσίνης.
6. Η **χάλαση** των λείων μυών συμβαίνει όταν μειωθεί η συγκέντρωση του ενδοκυττάριας  $\text{Ca}^{2+}$  σε επίπεδα χαμηλότερα από τα απαιτούμενα για τη διαμόρφωση συμπλεγμάτων  $\text{Ca}^{2+}$ -καλμοδουλίνης. Η μείωση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριας  $\text{Ca}^{2+}$  μπορεί να επιτελεσθεί με μία ποικιλία μηχανισμών που περιλαμβάνουν: την υπερπόλωση (η οποία κλείνει τους ηλεκτροευαίσθητους διαύλους  $\text{Ca}^{2+}$ ), με άμεση αναστολή των χημειοευαίσθητων διαύλων  $\text{Ca}^{2+}$  από μόρια όπως η κυκλική AMP και η κυκλική GMP, την αναστολή της παραγωγής  $\text{IP}_3$ , τη μείωση της απελευθέρωσης  $\text{Ca}^{2+}$  από το σαρκοπλασματικό δίκτυο και την αύξηση της δραστηριότητας της ΑΤΡάσης  $\text{Ca}^{2+}$  στο σαρκοπλασματικό δίκτυο. Επιπρόσθετα, η **χάλαση** των λείων μυών μπορεί να περιλαμβάνει την ενεργοποίηση της φωσφατάσης των ελαφρών αλυσών της μυοσίνης, η οποία αποφωσφορυλιώνει τις ελαφρές αλυσού της μυοσίνης, οδηγώντας στην αναστολή της ΑΤΡάσης της μυοσίνης.

### **Οι Μηχανισμοί Αύξησης της Συγκέντρωσης του Ενδοκυττάριας $\text{Ca}^{2+}$ στους Λείους Μύς**

Κατά τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στους λείους μύς, εισέρχεται  $\text{Ca}^{2+}$  στο κύτταρο από το εξωκυττάριο υγρό διαμέσου ηλεκτροευαίσθητων διαύλων  $\text{Ca}^{2+}$  του σαρκελήμματος, οι οποίοι ανοίγουν κατά την εκπόλωση. Όπως σημειώθηκε νωρίτερα, αυτή δεν αποτελεί τη *μοναδική* πηγή  $\text{Ca}^{2+}$  για την επίτευξη της σύσπασης. Το  $\text{Ca}^{2+}$  μπορεί επίσης να εισέλθει στο κύτταρο διαμέσου χημειοευαίσθητων διαύλων του σαρκελήμματος ή μπορεί να απελευθερωθεί από το σαρκοπλασματικό δίκτυο διαμέσου των ελεγχόμενων από  $\text{IP}_3$  μηχανισμών (Εικόνα 1-30).



**Εικόνα 1-30.** Οι μηχανισμοί της αύξησης του ενδοκυττάριου  $\text{Ca}^{2+}$  στον λείο μυϊκό ιστό. ATP = τριφωσφορική αδενοσίνη, G = δεσμευτική του GTP πρωτεΐνη που δεσμεύει GTP (G- πρωτεΐνη),  $\text{IP}_3$  = 1,4,5 τριφωσφορική ινοσιτόλη,  $\text{PIP}_2$  = 4,5 διφωσφορική φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη, PLC = φωσφολιπάση C, R = υποδοχέας ορμόνης ή νευροδιαβιβαστή.

(Αντίθετα, θυμηθείτε ότι στους σκελετικούς μυς η αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου  $\text{Ca}^{2+}$  επιτυγχάνεται αποκλειστικά με απελευθέρωση από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, που προκαλείται από την εκπόλωση και ότι ποτέ δεν εισέρχεται  $\text{Ca}^{2+}$  στο κύτταρο από το εξωκυττάριο υγρό.) Οι τρεις μηχανισμοί που συμμετέχουν στην είσοδο  $\text{Ca}^{2+}$  στα λεία μυϊκά κύτταρα περιγράφονται πιο κάτω:

- ◆ Οι **ηλεκτροευαίσθητοι διάυλοι  $\text{Ca}^{2+}$**  αποτελούν διαύλους  $\text{Ca}^{2+}$  του σαρκειλήματος, οι οποίοι διανοίγονται κατά την εκπόλωση της μεμβράνης του κυττάρου. Συνεπώς, τα δυναμικά ενέργειας στη μεμβράνη των λείων μυϊκών κυττάρων προκαλούν τη διάνοιξη των ηλεκτροευαίσθητων διαύλων  $\text{Ca}^{2+}$ , επιτρέποντας την εισροή  $\text{Ca}^{2+}$  στο κύτταρο, κατά τη φορά της κλίσης του ηλεκτροχημικού δυναμικού του.
- ◆ Οι **χημειοευαίσθητοι διάυλοι  $\text{Ca}^{2+}$**  επίσης είναι παρόντες στο σαρκειλίωμα. Η λειτουργία τους δεν επηρεάζεται από το δυναμικό της μεμβράνης, αλλά από γεγονότα που μεσολαβούνται από υποδοχείς της μεμβράνης. Διάφορες ορμόνες και νευροδιαβιβαστές αλληλεπιδρούν με συγκεκριμένους υποδοχείς του σαρκειλήματος, οι οποίοι συνδέονται λειτουργικά διαμέσου μίας πρωτεΐνης που δεσμεύει GTP (G πρωτεΐνη) με τους διαύλους  $\text{Ca}^{2+}$ . Κατά τη διάνοιξη του διαύλου, το  $\text{Ca}^{2+}$  εισρέει στο κύτταρο, σύμφωνα με τη φορά της ηλεκτροχημικής του κλίσης (βλ. Κεφάλαια 2 και 9 για περαιτέρω συζήτηση σχετικά με τις πρωτεΐνες G).
- ◆ **Ελεγχόμενοι από το  $\text{IP}_3$  διάυλοι  $\text{Ca}^{2+}$**  απαντώνται στη μεμβράνη του SR. Η έναρξη της διαδικασίας γίνεται στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης, αλλά η πηγή του  $\text{Ca}^{2+}$  είναι το σαρκοπλασματικό δίκτυο και όχι το εξωκυττάριο υγρό. Οι ορμόνες και οι νευροδιαβιβαστές αλληλεπιδρούν με συγκεκριμένους υποδοχείς του σαρκειλήματος (π.χ. η νορεπινεφρίνη με τους  $\alpha_1$  υποδοχείς). Οι υποδοχείς αυτοί συνδέονται, διαμέσου μίας πρωτεΐνης G, με τη φωσφολιπάση C (PLC). Η **φωσφολιπάση C** καταλύει την υδρόλυση της διφωσφορικής φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης 4,5 ( $\text{PIP}_2$ ) σε  $\text{IP}_3$  και διακυλογλυκερόλη (DAG). Η  $\text{IP}_3$  ακολούθως διαχέεται στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, όπου και προκαλεί τη διάνοιξη των διαύλων  $\text{Ca}^{2+}$  (με μηχανισμούς παρόμοιους με τον υποδοχέα ρυανοδίνης στους σκελετικούς μυς). Όταν επιτευχθεί η διάνοιξη των διαύλων  $\text{Ca}^{2+}$ , το  $\text{Ca}^{2+}$  μετακινείται από τις θέσεις αποθήκευσής του, στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, προς το ενδοκυττάριο υγρό. (βλ. Κεφάλαιο 9 για την περιγραφή των δράσεων των ορμονών, που μεσολαβούνται από  $\text{IP}_3$ .)

## Οι Ανεξάρτητες από το $\text{Ca}^{2+}$ Μεταβολές στη Σύσπαση των Λείων Μυών

Ο βαθμός της σύσπασης μπορεί να ελέγχεται και από μηχανισμούς ανεξάρτητους από το  $\text{Ca}^{2+}$ . Για παράδειγμα, υποθέτοντας ότι η ενδοκυττάρια συγκέντρωση  $\text{Ca}^{2+}$  διατηρείται σταθερή, η ενεργοποίηση της κινάσης των ελαφρών αλύσων της μυοσίνης θα προκαλέσει ανακύκλωση περισσότερων εγκάρσιων γεφυρών ακτίνης και μυοσίνης και θα παραγάγει μεγαλύτερη τάση (**ευαισθητοποίηση στο  $\text{Ca}^{2+}$** ). Αντίστροφα, η ενεργοποίηση της φωσφατάσης των ελαφρών αλύσων της μυοσίνης θα προκαλέσει ανακύκλωση λιγότερων εγκάρσιων γεφυρών ακτίνης και μυοσίνης και θα παραγάγει μικρότερη τάση (**απευαισθητοποίηση στο  $\text{Ca}^{2+}$** ).

## Περίληψη

- Το νερό, ένα από τα κύρια συστατικά του οργανισμού, κατανέμεται σε δύο διαμερίσματα, το ενδοκυττάριο (ICF) και το εξωκυττάριο (ECF) υγρό. Το ECF διακρίνεται περαιτέρω στο πλάσμα και στο διάμεσο υγρό. Οι διαφορές στη σύνθεση του ICF και του ECF δημιουργούνται και διατηρούνται από πρωτεΐνες μεταφοράς στην κυτταρική μεμβράνη.
- Η μεταφορά μπορεί να είναι είτε παθητική είτε ενεργητική. Εάν η μεταφορά γίνεται σύμφωνα με τη φορά της ηλεκτροχημικής κλίσης του μεταφερόμενου παράγοντα, τότε είναι παθητική και δεν απαιτεί την κατανάλωση ενέργειας. Εάν η μεταφορά συμβαίνει ενάντια στην ηλεκτροχημική κλίση του μεταφερόμενου παράγοντα, τότε είναι ενεργητική. Η ενέργεια που απαιτείται για την ενεργητική μεταφορά μπορεί να είναι πρωτογενής (χρήση ATP) ή δευτερογενής (χρήση ενέργειας από την ηλεκτροχημική κλίση του  $\text{Na}^+$ ). Η ώσμωση συμβαίνει όταν μία μη διαπερατή διαλυτή ουσία δημιουργεί μία διαφορά οσμωτικής πίεσης εκατέρωθεν μιας μεμβράνης, η οποία επιτρέπει τη δίοδο του νερού.
- Οι διάλυτοι των ιόντων αποτελούν οδούς μετακίνησης των διαλυτών ουσιών που φέρουν ηλεκτρικό φορτίο διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών. Η αγωγιμότητα των διαύλων των ιόντων ελέγχεται διαμέσου πυλών, οι οποίες ενδέχεται να είναι ηλεκτροευαίσθητες, ελεγχόμενες από δευτέρους αγγελιοφόρους ή χημειοευαίσθητες. Η διάχυση ενός ιόντος, για το οποίο η μεμβράνη είναι διαπερατή, σύμφωνα με την κλίση της συγκέντρωσής του δημιουργεί ένα δυναμικό διάχυσης, το οποίο, στην κατάσταση ηλεκτροχημικής ισορροπίας, υπολογίζεται με την εξίσωση Nernst. Όταν η μεμβράνη είναι διαπερατή σε περισσότερα ιόντα, το καθένα επιχειρεί να οδηγήσει το δυναμικό της μεμβράνης προς την τιμή του δυναμικού ισορροπίας του. Τα ιόντα με τη μεγα-

λύτερη διαπερατότητα παρουσιάζουν και τη μεγαλύτερη συνεισφορά στο δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης.

- Τα δυναμικά ενέργειας στον νευρικό και τον μυϊκό ιστό αποτελούνται από μία φάση ταχείας εκπόλωσης (ανιόν σκέλος), που ακολουθείται από την επαναπόλωση και προκαλούνται από τη διάνοϊξη και το κλείσιμο των ιοντικών διαύλων. Τα δυναμικά ενέργειας μεταδίδονται κατά μήκος των νευρικών και των μυϊκών ινών, με τη διάδοση τοπικών ιοντικών ρευμάτων, με ταχύτητα που εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της ηλεκτρικής αγωγιμότητας του κάθε ιστού. Η ταχύτητα αγωγής αυξάνεται όσο αυξάνεται το μέγεθος και η μυελίνωση της ίνας.
- Οι συνάψεις μεταξύ των κυττάρων μπορεί να είναι ηλεκτρικές ή, συνηθέστερα, χημικές. Το πρότυπο της χημικής σύναψης είναι η νευρομυϊκή σύναψη, η οποία χρησιμοποιεί ως νευροδιαβιβαστή την ακετυλοχολίνη ACh. Η ACh απελευθερώνεται από τον προσυναπτικό νευρώνα και διαχέεται κατά μήκος της σύναψης για να προκαλέσει την εκπόλωση της τελικής κινητικής πλάκας. Οι νευροδιαβιβαστές σε άλλες συνάψεις ενδέχεται να είναι είτε διεγερτικοί (προκαλούν εκπόλωση) είτε ανασταλτικοί (προκαλούν υπερπόλωση).
- Στους μυς, τα δυναμικά ενέργειας προηγούνται της σύσπασης. Ο μηχανισμοί που μετατρέπουν το δυναμικό ενέργειας σε σύσπαση καλούνται σύζευξη διέγερσης-συστολής. Τόσο στους σκελετικούς όσο και στους λείους μυς το  $\text{Ca}^{2+}$  διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη σύζευξη.
- Στους σκελετικούς μυς το δυναμικό ενέργειας μεταφέρεται στο εσωτερικό του κυττάρου από τα T σωληνάρια. Εκεί, η εκπόλωση απελευθερώνει το  $\text{Ca}^{2+}$  από τις τελικές δεξαμενές του γειτονικού σαρκοπλασματικού δικτύου. Το  $\text{Ca}^{2+}$  ακολουθώς δεσμεύεται στην τροπονίνη C, προκαλώντας μία αλλαγή στη διαμόρφωση του συμπλέγματος της τροπονίνης, η οποία αίρει τον αποκλεισμό των θέσεων δέσμευσης της μυοσίνης στην ακτίνη. Όταν η ακτίνη και η μυοσίνη συνδέονται, αρχίζει ο κύκλος των εγκάρσιων γεφυρών, με αποτέλεσμα την παραγωγή τάσης.
- Στους λείους μυς, το  $\text{Ca}^{2+}$  εισέρχεται στο κύτταρο κατά τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας από ηλεκτροευαίσθητους διαύλους  $\text{Ca}^{2+}$ . Ακολουθώς, το  $\text{Ca}^{2+}$  δεσμεύεται στην καλμοδουλίνη και το σύμπλεγμα  $\text{Ca}^{2+}$ -καλμοδουλίνης ενεργοποιεί την κινάση των ελαφρών αλύσων της μυοσίνης, η οποία φωσφορυλιώνει τη μυοσίνη. Η φωσφορυλιωμένη μυοσίνη μπορεί να δεσμευτεί στην ακτίνη, με τη δημιουργία των εγκάρσιων γεφυρών και να παράγει τάση. Άλλες πηγές για την αύξηση του ενδοκυττάριου  $\text{Ca}^{2+}$  στον λείο μυϊκό ιστό αποτελούν οι χημειοευαίσθητοι διάλυτοι  $\text{Ca}^{2+}$  του σαρκελήμματος και οι ελεγχόμενοι από την  $\text{IP}_3$  διάλυτοι  $\text{Ca}^{2+}$  στη μεμβράνη του σαρκοπλασματικού δικτύου.

## Ερωτήσεις Αυτοελέγχου

Απαντήστε στην κάθε ερώτηση με μία λέξη, φράση, πρόταση ή αριθμητική λύση. Όταν με την εκφώνηση της ερώτησης παρατίθεται ένας κατάλογος πιθανών απαντήσεων, ενδέχεται να είναι σωστή η μία, περισσότερες από μία ή και καμία απάντηση. Οι σωστές απαντήσεις παρατίθενται στο τέλος αυτού του βιβλίου.

1. Το διάλυμα *A* περιέχει 100 mM NaCl, το διάλυμα *B* περιέχει 10 mM NaCl και η μεμβράνη που τα διαχωρίζει είναι διαπερατή για το Cl<sup>-</sup> αλλά όχι και για το Na<sup>+</sup>. Ποια θα είναι η πολικότητα της διαφοράς δυναμικού που θα δημιουργηθεί εκατέρωθεν της μεμβράνης;
2. Η ωσμωτικότητα ενός διαλύματος 50 mmol/L CaCl<sub>2</sub> είναι πιο κοντά στην ωσμωτικότητα με ποιο από τα ακόλουθα διαλύματα: 50 mmol/L NaCl, 100 mmol/L ουρίας, 150 mmol/L NaCl ή 150 mmol/L ουρίας;
3. Πώς μεταβάλλεται η συγκέντρωση του ενδοκυττάριου Na<sup>+</sup> κατόπιν της αναστολής της ATPάσης Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>;
4. Ποια φάση του δυναμικού ενέργειας στον νευρικό ιστό είναι υπεύθυνη για τη μετάδοσή του σε γειτονικές θέσεις;
5. Πόσα κβάντα ακετυλοχολίνης (ACh) απαιτούνται για την εκπόλωση της τελικής κινητικής πλάκας από -80 mV σε -70 mV εάν το μικροδυναμικό της τελικής κινητικής πλάκας (MEPP) είναι 0,4 mV;
6. Ένας ασθενής υπέστη δηλητηρίαση από κουράριο. Ποιος από τους ακόλουθους παράγοντες ενδέχεται να επιδεινώσει την κατάσταση του: νεοστιγμίνη, νικοτίνη, τοξίνη της αλλαντίασης, ACh;
7. Τοποθετήστε τα ακόλουθα γεγονότα στην κατάλληλη χρονική σειρά: δυναμικό της τελικής πλάκας (EPP), δυναμικό ενέργειας στη μυϊκή ίνα, απελευθέρωση ACh από το προσυναπτικό άκρο, MEPP, διάνοιξη των χημειοευαίσθητων ιοντικών διαύλων, διάνοιξη των διαύλων Ca<sup>2+</sup> στο προσυναπτικό άκρο, δέσμευση της ACh στους νικοτινικούς υποδοχείς, δυναμικό ενέργειας στη νευρική ίνα.
8. Στους σκελετικούς μυς, σε μήκη μικρότερα από το μήκος που παράγει τη μέγιστη ενεργητική τάση, η ενεργητική τάση είναι μεγαλύτερη από, μικρότερη από ή περίπου ίση με τη συνολική τάση;

9. Ποιος από τους ακόλουθους νευροδιαβιβαστές είναι πιθανό να απενεργοποιηθεί από πεπτιδάσες: ACh, ουσία P, ντοπαμίνη, γλουταμινικό οξύ, GABA, ισταμίνη, βαζοπρεσσίνη, μονοξειδίο του αζώτου (NO);
10. Το διάλυμα *A* περιέχει 10 mmol/L γλυκόζης και το διάλυμα *B* περιέχει 1 mmol/L γλυκόζης. Εάν η συγκέντρωση της γλυκόζης και στα δύο διαλύματα διπλασιαστεί, κατά πόσο θα μεταβληθεί η μετακίνηση γλυκόζης από το ένα διάλυμα στο άλλο (π.χ. θα υποδιπλασιαστεί, θα παραμείνει ίδια, θα διπλασιαστεί, θα τριπλασιαστεί, θα τετραπλασιαστεί);
11. Οι αδρενεργικοί νευρώνες συνθέτουν ποιο από τα ακόλουθα: νορεπινεφρίνη, επινεφρίνη, ACh, ντοπαμίνη, L-dopa, σεροτονίνη;
12. Ποιο θα ήταν το αποτέλεσμα του καθενός από τα πιο κάτω στην ταχύτητα αγωγής: η αύξηση της διαμέτρου του νεύρου, η αύξηση της εσωτερικής αντίστασης (R<sub>i</sub>), η αύξηση της αντίστασης της μεμβράνης (R<sub>m</sub>), η ελάττωση της χωρητικότητας της μεμβράνης (C<sub>m</sub>), η αύξηση της σταθεράς του μήκους, η αύξηση της σταθεράς του χρόνου;
13. Πώς μεταβάλλει η υπερκαλιαιμία το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης (εκπολώνει, υπερπολώνει, δεν έχει καμία επίδραση) και για ποιο λόγο αυτό προκαλεί έκπτωση της μυϊκής ισχύος;
14. Σε ποιο από τα παρακάτω στάδια του κύκλου των εγκάρσιων γεφυρών στους σκελετικούς μυς το ATP δεσμεύεται στη μυοσίνη: ακαμμία, μεταβολή της χωροταξικής διαμόρφωσης της μυοσίνης που ελαττώνει τη συγγένειά της για την ακτίνη, «περιστροφή» και παραγωγή δύναμης;
15. Ποια από τις ακόλουθες κατηγορίες φαρμάκων αντενδείκνυται σε έναν ασθενή με βαρεία μυασθένεια: ανταγωνιστές των νικοτινικών υποδοχέων, αναστολείς της επαναπρόσληψης χολίνης, αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης (AChE), αναστολείς της απελευθέρωσης ACh;
16. Το διάλυμα *A* περιέχει 100 mmol/L γλυκόζης και το διάλυμα *B* περιέχει 50 mmol/L NaCl. Υποθέστε ότι:  $g_{NaCl}$  είναι 2,0,  $\sigma_{γλυκόζης}$  είναι 0,5 και  $\sigma_{NaCl}$  είναι 0,8. Εάν τα δύο διαλύματα διαχωρίζονται από μία ημιπερατή μεμβράνη, ποια θα είναι η κατεύθυνση μετακίνησης νερού διαμέσου της μεμβράνης;