

# Ο ΦΥΣΙΟΛΟΓΟΣ ΚΑΙ Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΖΩΝΤΑΝΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

1

1

## Προαπαιτούμενες γνώσεις

- Αρχές της θερμοδυναμικής
- Στοιχεία βιοχημείας
- Στοιχεία κυτταρολογίας και ιστολογίας
- Στοιχεία κυτταρικής βιολογίας
- Στοιχεία γενετικής

## Επιδιωκόμενες γνώσεις

- Ομοιόσταση
- Ρύθμιση βιολογικών διεργασιών
- Το κύτταρο ως λειτουργική μονάδα
- Επικοινωνία μεταξύ του κυττάρου και του περιβάλλοντος

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Για τους φυσιολόγους, κάθε **βιολογικό σύστημα**

- από το κύτταρο μέχρι το πιο σύνθετο ζωντανό ον - έχει τρία θεμελιώδη διακριτικά χαρακτηριστικά:
- φαίνεται να είναι ένα ουσιαστικά σταθερό σύστημα από δομική και λειτουργική άποψη, παρά το γεγονός ότι απέχει πολύ από τη θερμοδυναμική ισορροπία και ότι είναι εκτεθειμένο σε πιθανές μεταβολές του εξωτερικού περιβάλλοντος,
- χρειάζεται συνεχή αλληλεπίδραση με το εξωτερικό περιβάλλον για να ανταλλάσσει μόρια και να λαμβάνει την απαραίτητη ενέργεια για τη συνεχή ανανέωση αυτής της φαινομενικής ισορροπίας,
- ο κύκλος ζωής του χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη, τη φάση ωρίμανσης, την πιθανή αντιγραφή ή/και τον πολλαπλασιασμό, τη γήρανση και τον θάνατο.

Η φαινομενική σταθερότητα του βιολογικού συστήματος συνίσταται στη διατήρηση ενός εσωτερικού περιβάλλοντος (*milieu intérieur*), που χαρακτηρίζεται από σχετικά σταθερή βιοχημική σύνθεση και δραστηριότητα (ομοιόσταση) χάρη στη συνεχή ανανέωση των συστατικών του μέσω διαδικασιών σύνθεσης, μεταβολισμού, μεταφοράς και ανταλλαγής με το εξωτερικό περιβάλλον.

**Ομοιόσταση** είναι βασικά η οργάνωση του βιολογικού συστήματος, που εξασφαλίζει ότι η σύνθεση των εσωτερικών υγρών και η ταχύτητα των διαφόρων συνθετικών, μεταβολικών και μεταφορικών διεργασιών διατηρούνται σχετικά σταθερές. Βασίζεται εν μέρει στην προστασία του εσωτερικού περιβάλλοντος από το εξωτερικό περιβάλλον χάρη στην κυτταροπλασματική μεμβράνη, αν πρόκειται για κύτταρα, και στους καλυπτήριους υμένες και το επιθήλιο, αν πρόκειται για οργανισμούς, τα οποία εμποδίζουν την ελεύθερη διέλευση του νερού και των διαλυμένων ουσιών. Ωστόσο, δεν πρόκειται για μια στατική ισορροπία, αλλά για μια δυναμικά διατηρούμενη στατική κατάσταση (**σταθερή κατάσταση**) (**Εικ. 1.1**). Επομένως, η δραστηριότητα της εναλλαγής εργασιών - σύνθεση



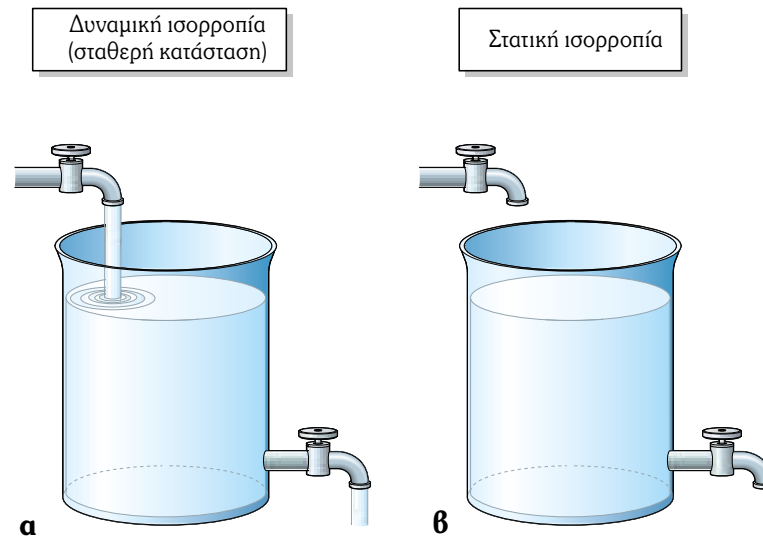
### Ομοιόσταση

Πρόκειται για την ικανότητα ενός οργανισμού να διατηρηθεί σταθερά τόσο τη σύσταση των εσωτερικών υγρών του όσο και την ταχύτητα των διαφόρων μεταβολικών διεργασιών.



### Σταθερή κατάσταση

Το κύτταρο δεν είναι ένα σύστημα σε στατική ισορροπία, αλλά βρίσκεται σε κατάσταση δυναμικής ισορροπίας, που ονομάζεται σταθερή κατάσταση: διατηρεί τα θεμελιώδη χαρακτηριστικά του χάρη στη συνεχή αλληλεπίδραση με το εξωτερικό περιβάλλον. Η κατάσταση αυτή διατηρείται δυναμικά και απαιτεί κατανάλωση ενέργειας.



**Εικόνα 1.1** Γραφική αναπαράσταση της διαφοράς μεταξύ της δυναμικά διατηρούμενης σταθερής κατάστασης και της στατικής ισορροπίας. Και στις δύο περιπτώσεις, ο όγκος του υγρού στο δοχείο είναι σταθερός, παρόλο που, στην περίπτωση **α**, το υγρό ρέει συνεχώς μέσα στο σύστημα, ενώ στην περίπτωση **β**, το υγρό βρίσκεται σε στατική κατάσταση.

και μεταβολισμός ή απορρόφηση και αποβολή - η οποία διατηρεί σχετικά σταθερή τη συγκέντρωση κάθε συστατικού (ηλεκτρολύτες, διαλυτές ουσίες, μικρές οργανικές ενώσεις, λιπίδια, νουκλεϊκά οξέα, πρωτεΐνες), είναι ακόμη πιο σημαντική από την προστασία.

Γενικά, οι διεργασίες μεταβολισμού, μεταφοράς και αποβολής λειτουργούν σύμφωνα με τον **νόμο της δράσης μάζας**: κάθε μόριο διαλυμένης ουσίας έχει μια ορισμένη πιθανότητα  $p$  να αποβληθεί σε ένα λεπτό, συνεπώς, η ποσότητα που αποβάλλεται σε ένα λεπτό είναι ανάλογη της συγκέντρωσης. Κάθε λεπτό, ένα κλάσμα  $k = 100 p\%$  της υπάρχουσας συγκέντρωσης αποβάλλεται (το  $k$  μπορεί να οριστεί ως ο ρυθμός εξαφάνισης και μετριέται σε  $\text{min}^{-1}$ ) και μπορεί να αποδειχθεί μαθηματικά ότι η μέση διάρκεια ζωής κάθε μορίου είναι  $\tau = 1/k$  (σε λεπτά). Η συγκέντρωση (μετρούμενη σε  $\text{mol}$  ανά λίτρο) κάθε διαλυμένης ουσίας σε συνθήκες σταθερής κατάστασης ( $C_{ss}$ ) θα καθορίζεται από τον λόγο του ρυθμού σύνθεσης  $S$  (απορρόφηση, είσοδος στο διαμέρισμα ενδιαφέροντος) (μετρούμενο σε  $\text{mol}$  ανά λίτρο ανά λεπτό) προς τον ρυθμό εξαφάνισης  $k$ :

$$C_{ss} = S/k = S\tau \quad (1.1)$$

Είναι προφανές ότι οποιαδήποτε συγκέντρωση μπορεί να ρυθμιστεί με την τροποποίηση των ρυθμών αυτών των αντιδράσεων.



### Κυτταρική θερμοδυναμική

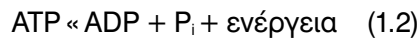
Θερμοδυναμικά, το κύτταρο μπορεί να θεωρηθεί ως ένα ανοικτό σύστημα, καθώς ανταλλάσσει ενέργεια και μόρια με το εξωτερικό περιβάλλον. Επομένως, οι νόμοι της θερμοδυναμικής πρέπει να ισχύουν τόσο για τις επιμέρους χημικές αντιδράσεις όσο και, γενικότερα, για ολόκληρο το σύστημα.

Όλες αυτές οι διεργασίες - μεταφορά και ανταλλαγή για απορρόφηση και αποβολή, χημικές αντιδράσεις για σύνθεση και αποικοδόμηση - καθοδηγούνται από **πρωτεΐνες** που, μέσω ενός κύκλου διαμορφωτικών (στερεοχημικών) τροποποιήσεων, μπορούν να:

- **μεταφέρουν** ηλεκτρολύτες και άλλα υποστρώματα μέσω των κυτταρικών μεμβρανών,
- μειώνουν την ενέργεια ενεργοποίησης για βιοχημικές αντιδράσεις (δηλαδή ασκούν **ενζυμική δραστηριότητα**), δεσμεύοντας τα κατάλληλα αντιδραστήρια, φέρνοντάς τα πιο κοντά μεταξύ τους με σωστό τρόπο ώστε να προωθηθεί η χημική τους αλληλεπίδραση και στη συνέχεια απελευθερώνοντας τα προϊόντα της αντίδρασης,
- ασκούν **μηχανικό έργο**, μεταφέροντας τις διαλυμένες ουσίες και

τα κυτταρικά οργανίδια στα διάφορα μέρη του κυττάρου ή ολισθαίνοντας τα πρωτεϊνικά νημάτια το ένα πάνω στο άλλο, ώστε να παράγουν μια συσταλτική δύναμη και να εκτελούν ενέργειες στο εξωτερικό μέρος.

Σύμφωνα με τον δεύτερο νόμο της θερμοδυναμικής, κάθε αλλαγή στο σύνολό της πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συνολικής εντροπίας των εμπλεκόμενων συστημάτων και αντίστοιχη μείωση της συνολικής ελεύθερης ενέργειας. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι βιοχημικές και μεταφορικές διεργασίες που αποσκοπούν στη διατήρηση μιας ορισμένης τάξης, συμβαίνουν προς μια κατεύθυνση αντίθετη από την αυθόρμητη που προβλέπει ο νόμος αυτός. Οι κυτταρικές διεργασίες μπορούν να συμβαίνουν προς μια μη αυθόρμητη κατεύθυνση, χάρη στο γεγονός ότι οι πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε μια συγκεκριμένη αντίδραση ή μια «ανοδική» μεταφορά, συνήθως καταλύουν μια δεύτερη αντίδραση, σε συνδυασμό με τον κύκλο των στερεοχημικών αλλαγών που πραγματοποιούν, η οποία απελευθερώνει περισσότερη ενέργεια από αυτήν που απαιτεί η πρώτη (**Εικ. 1.2**). Για πολλές πρωτεΐνες, η δεύτερη αυτή αντίδραση συνίσταται στην **υδρόλυση της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP)** σε διφωσφορική (ADP), με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ενέργειας που περιέχεται στον δεσμό του τρίτου φωσφορικού του ATP:



Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι η ομοιόσταση απαιτεί συνεχή βιοχημική δράση και, ως εκ τούτου, συνεχή παροχή ενέργειας.

Η απαραίτητη **ενέργεια** μπορεί να προέλθει μόνο από το εξωτερικό περιβάλλον. Οι φωτοσυνθετικοί οργανισμοί είναι σε θέση να συσσωρεύουν την φωτεινή ενέργεια που προέρχεται από τον ήλιο συνδυάζοντας σταθερές ενώσεις (νερό και διοξείδιο του άνθρακα) σε οργανικές ενώσεις υψηλής θερμοδυναμικής αξίας (όπως η γλυκόζη). Όλα τα άλλα βιολογικά συστήματα πρέπει να λαμβάνουν αυτές τις οργανικές ενώσεις υψηλής θερμοδυναμικής αξίας με άλλους τρόπους προκειμένου να έχουν την απαραίτητη ενέργεια. Πρόκειται για μόρια πλούσια σε άνθρακα και δεσμούς υδρογόνου.

Και τα δύο στοιχεία τείνουν να δίνουν τα ηλεκτρόνιά τους και, κατά συνέπεια, ο ομοιοπολικός δεσμός μεταξύ των δύο είναι ένας δεσμός με σχετικά υψηλή χημική ενέργεια. Η οξειδωση αυτών των μορίων προς σχηματισμό νερού (H<sub>2</sub>O) και διοξειδίου του άνθρακα (CO<sub>2</sub>) - ενώσεις στις οποίες και τα δύο στοιχεία μπορούν να δώσουν τα ηλεκτρόνιά τους στο οξυγόνο, το οποίο είναι πολύ δεκτικό σε αυτό - απελευθερώνει ενέργεια. Η ενέργεια αυτή μπορεί να αποθηκευτεί σε φωσφορυλιωμένες ενώσεις υψηλής ενέργειας, όπως η προαναφερθείσα ATP.

Η διατήρηση της ομοιόστασης μέσω της συνεχούς επιδιόρθωσης και ανανέωσης έχει οδηγήσει στο να θεωρείται το βιολογικό σύστημα μια **δυναμική ψευδοϊσορροπία** και όχι μια σταθερή και προστατευμένη οργάνωση.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι κάθε μία από τις διεργασίες που εμπλέκονται στη συνεχή ανανέωση της ψευδοϊσορροπίας μπορεί να ρυθμιστεί με τρόπο ώστε:

- να αντισταθμίζει ή να προσαρμόζεται σε οποιεσδήποτε μεταβολές των εξωτερικών (ή εσωτερικών) συνθηκών,
- να προωθεί οργανωτικές αλλαγές για την υλοποίηση των προγραμμάτων της ανάπτυξης, της εξέλιξης, της εξειδίκευσης, της γήρανσης ή του θανάτου (τυχαίου ή προγραμματισμένου).



### «Ανοδική» μεταφορά ή ενδεργονική αντίδραση

Πρόκειται για μια αντίδραση που απαιτεί παροχή ενέργειας, οπότε πρέπει πάντα να συνδέεται με μια άλλη αντίδραση, που παρέχει αυτή την ενέργεια.

### Εξεργονική αντίδραση

Αυτή είναι μια αντίδραση που μπορεί να συμβεί αυθόρμητα, απελευθερώνοντας ενέργεια.

## ΡΥΘΜΙΣΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διατήρηση της ομοιόστασης βασίζεται στη ρύθμιση κάθε διεργασίας σύμφωνα με το αποτέλεσμα της (**ανάδραση**) ή/και τις αποκρίσεις της σε εξωτερικά σήματα και ερεθίσματα.

Οι **διεργασίες ρυθμίζονται γενικά** με την προσωρινή, ημιμόνιμη ή μόνιμη τροποποίηση των πρωτεϊνών που τις ελέγχουν. Οι ασθενείς δεσμοί με μικρά μόρια τροποποιούν παροδικά και αντιστρεπτά τη δυναμική διαμόρφωσης των πρωτεϊνών. Οι ομοιοπολικές τροποποιήσεις, όπως η φωσφορυλίωση, οι οποίες συμβαίνουν μόνο χάρη στην ενζυμική δραστηριότητα, μεταβάλλουν τη δραστηριότητα της πρωτεΐνης με σταθερό τρόπο και είναι αναστρέψιμες ως αποτέλεσμα περαιτέρω ενζυμικής δράσης. Οι μόνιμες τροποποιήσεις στη ρύθμιση συγκεκριμένων κυτταρικών διεργα-

σιών μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα τη μεταφορά ή τη συγκεκριμένη θέση πρωτεϊνών ή τη ρύθμιση της γονιδιακής μεταγραφής.

Η παρουσία ενός κώδικα (DNA) για την παραγωγή πρωτεϊνών επιτρέπει στο κύτταρο να προκαλεί μόνιμες δομικές και λειτουργικές αλλαγές, ρυθμίζοντας τη μεταγραφή και τη μετάφραση ή να ξεκινά πολύπλοκα προγράμματα αύξησης, ανάπτυξης, μετασχηματισμού και αναπαραγωγής.

Κάθε κύτταρο συμβάλλει στη λειτουργία του οργανισμού: οι προσαρμογές εξασφαλίζονται μέσω της αργής και διάχυτης **ορμονικής ρύθμισης** (ενδοκρινείς και παρακρινείς μηχανισμοί, λεπτά ή ώρες) και της ταχείας (χιλιοστά του δευτερολέπτου) και επακριβώς εντοπισμένης **νευρικής ρύθμισης**.



### Ανάδραση

Η ρύθμιση μιας βιολογικής διεργασίας μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω αρνητικής ή θετικής ανάδρασης με αυτο-ενισχυόμενες ή αυτο-περιοριστικές διεργασίες.

### Σημείο αναφοράς

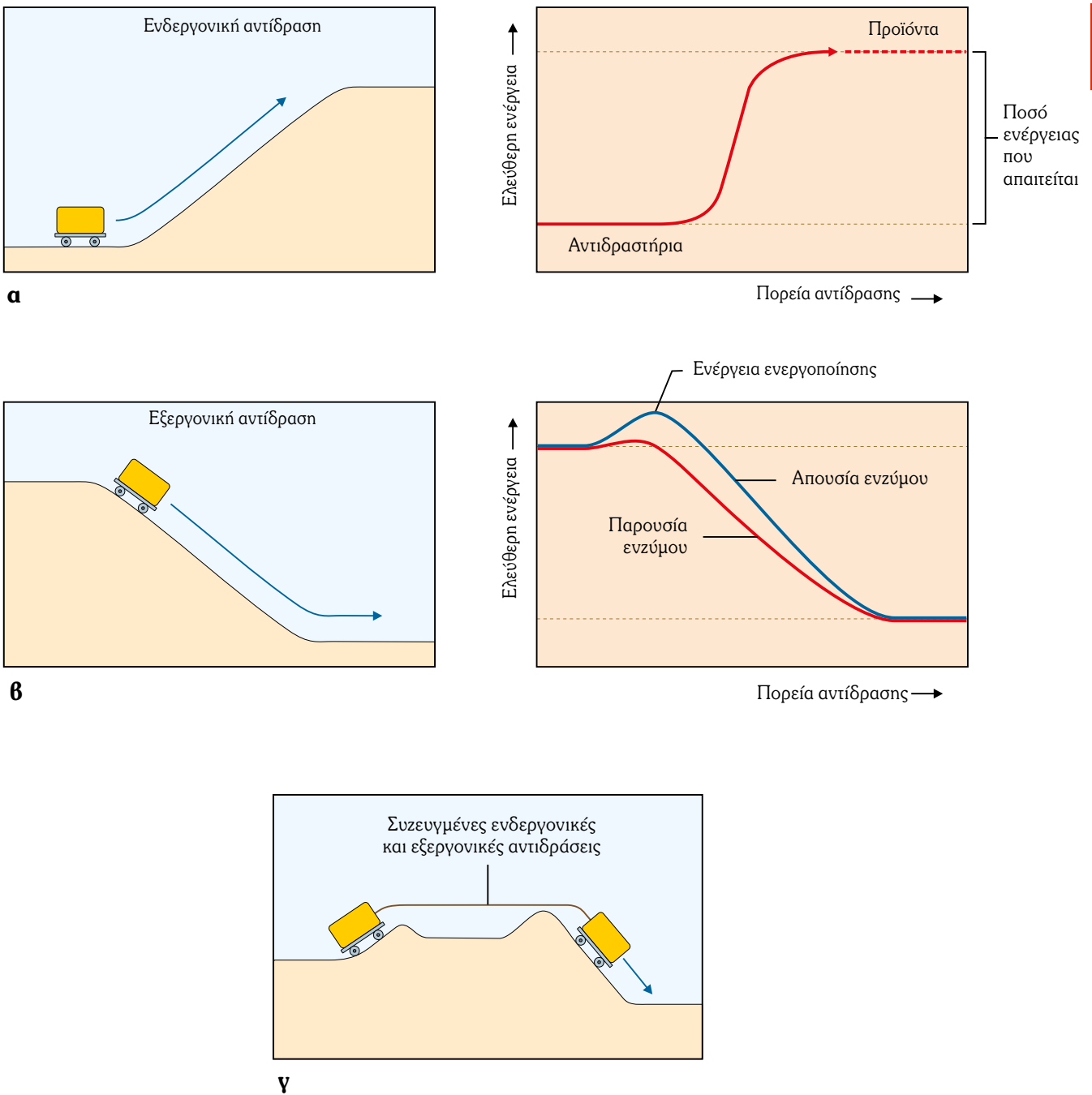
Η πλειονότητα των βιολογικών παραμέτρων, όπως οι τιμές της αρτηριακής πίεσης, ο όγκος των σωματικών υγρών, η ωσμωτικότητα του πλάσματος, η συγκέντρωση των πρωτεϊνών του πλάσματος κ.λπ., βαθμονομούνται σε μια βέλτιστη τιμή ή σε ένα εύρος τιμών, γνωστό ως σημείο αναφοράς. Οποιαδήποτε θετική ή αρνητική απόκλιση από αυτή τη βέλτιστη τιμή πυροδοτεί μια αντίδραση αντιστάθμισης για την επαναφορά της αρχικής ισορροπίας.

Εκτός του ότι απέχει πολύ από τη θερμοδυναμική ισορροπία, ότι χρειάζεται συνεχή αλληλεπίδραση με το εξωτερικό περιβάλλον και ενέργεια και ότι έχει κύκλο ζωής, κάθε βιολογικό σύστημα πρέπει να διαθέτει ένα τέταρτο βασικό χαρακτηριστικό: επί της αρχής, κάθε διαδικασία σε ένα ζωντανό σύστημα μπορεί να ρυθμιστεί.

## ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΡΥΘΜΙΣΗΣ

Η διατήρηση της ομοιόστασης και η ικανότητα προσαρμογής στις μεταβαλλόμενες συνθήκες εξασφαλίζονται από τη ρύθμιση κάθε διεργασίας με την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων τους. Για παράδειγμα, εάν μια διαδικασία σύνθεσης αναστέλλεται από την παρουσία ενός προϊόντος, η συγκέντρωση του προϊόντος, ως αποτέλεσμα, θα είναι σταθερή. Ωστόσο, εάν η αποτελεσματικότητα της αποβολής του προϊόντος είναι μειωμένη, το προϊόν θα τείνει να συσσωρεύεται και να αναστέλλει τη σύνθεση έως ότου σταθεροποιηθεί και πάλι στο σωστό επίπεδο, ενώ το αντίθετο θα συμβεί σε περίπτωση αυξημένης αποικοδόμησης.

Αυτή η μορφή ρύθμισης είναι γνωστή ως **αρνητική ανάδραση** (Εικ. 1.3 α, κόκκινα βέλη). Κάθε μηχανισμός που ρυθμίζεται με αρνητική ανάδραση λειτουργεί στο βέλτιστο επίπεδο, στο οποίο το αποτέλεσμα της διαδικασίας παραμένει σταθερό (**σημείο αναφοράς**). Σημειώστε ότι μια ρυθμιστική τροποποίηση οποιουδήποτε βήματος της διεργασίας ή της ανάδρασης θα έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή του σημείου αναφοράς



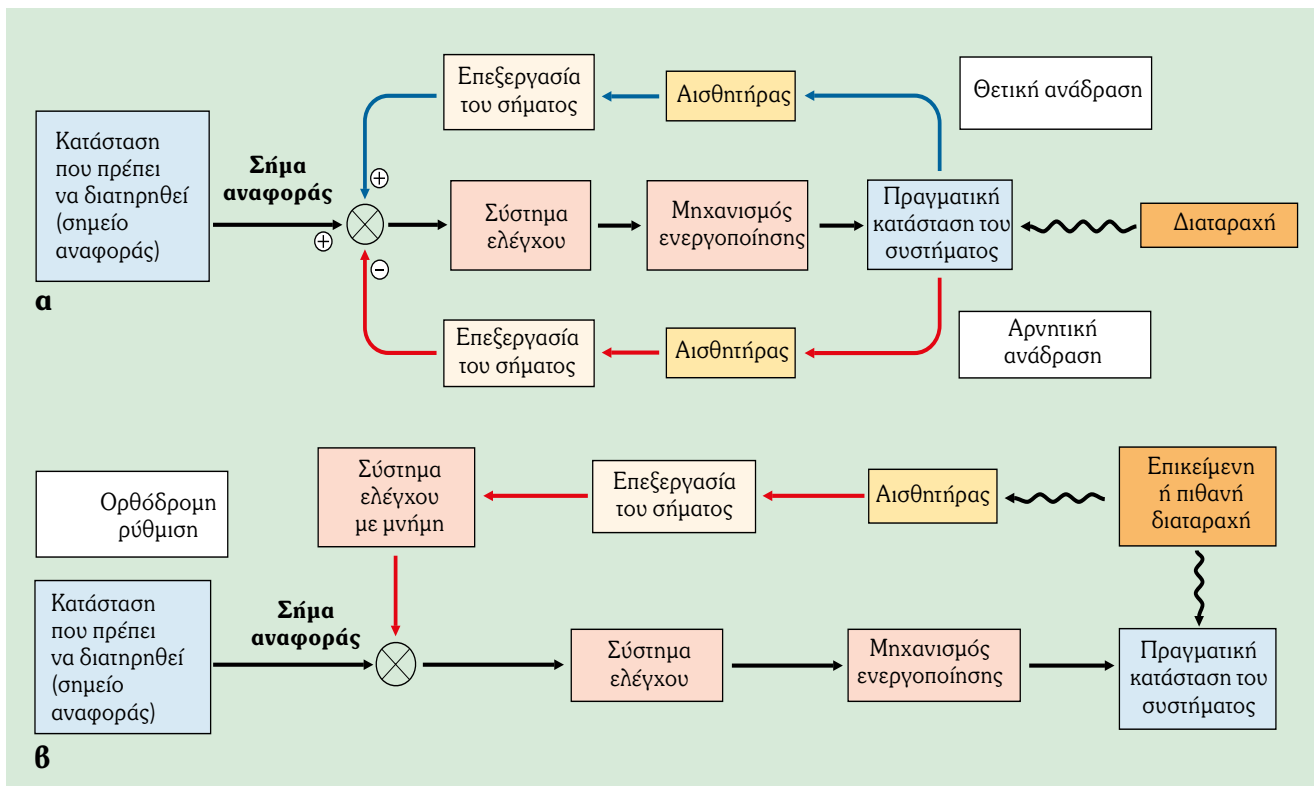
**Εικόνα 1.2** Ενδεργονικές και εξεργονικές αντιδράσεις. **α**, Μια ενδεργονική αντίδραση μπορεί να περιγραφεί ως «ανοδική», επειδή πραγματοποιείται προς μια κατεύθυνση αντίθετη προς την αυθόρμητη κατεύθυνση, απαιτεί ενέργεια και τα αντιδραστήρια μετατρέπονται σε πιο ενεργητικά προϊόντα. **β**, Από την άλλη πλευρά, μια εξεργονική αντίδραση απελευθερώνει ενέργεια, οδηγώντας στον σχηματισμό λιγότερο ενεργητικών προϊόντων. Ωστόσο, εκτός από τις ταχέως αντιστρεπτές αντιδράσεις, υπάρχει συνήθως μια ενέργεια ενεργοποίησης, δηλαδή τα αντιδραστήρια πρέπει να περάσουν από μια ενδιάμεση κατάσταση υψηλής ενέργειας για να μετατραπούν στα προϊόντα και, επομένως, πρέπει να ξεπεράσουν ένα ενεργειακό φραγμό. Συνήθως, ένας ή περισσότεροι ομοιοπολικοί δεσμοί πρέπει να σπάσουν, απαιτώντας ενέργεια για να μπορέσουν να σχηματίσουν διαφορετικούς δεσμούς. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο, στα κύτταρα, οι αντιδράσεις που καταλύονται από ένζυμα, τα οποία μειώνουν σημαντικά τις ενέργειες ενεργοποίησης, δεν είναι αντιστρεπτές παρά μόνο παρουσία του ίδιου - ή άλλου - ενζύμου. **γ**, Οι κυτταρικές διεργασίες μπορούν να συμβούν προς μια κατεύθυνση αντίθετη από την αυθόρμητη, χάρη στο γεγονός ότι οι πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε μια ορισμένη «ανοδική» αντίδραση συνήθως καταλύουν μια δεύτερη αντίδραση, η οποία απελευθερώνει περισσότερη ενέργεια από αυτήν που απαιτεί η πρώτη.

και την τάση σταθεροποίησης της διεργασίας σε διαφορετικό επίπεδο λειτουργίας.

Είναι πιθανό ένας μηχανισμός να ρυθμίζεται θετικά από το προϊόν του: στην περίπτωση αυτή υπάρχει αυτοενίσχυση (**θετική ανάδραση**) (βλ. **Εικόνα 1.3 α**) και η διαδικασία τείνει να είναι πάντα ενεργή στο υψηλότερο επίπεδο. Προκειμένου μια τέτοια κατάσταση να έχει λειτουργικό ρόλο, η διαδικασία πρέπει να έχει ορισμένα βασικά χαρακτηριστικά:

- πρέπει να υπάρχει ένα μέγιστο επίπεδο ενεργοποίησης που δεν μπορεί να ξεπεραστεί (αυτό είναι πολύ λογικό για τα βιοχημικά συστήματα, τα οποία προφανώς θα έχουν μια μέγιστη δυνατή ταχύτητα), δηλαδή η διαδικασία πρέπει να έχει τη **δυνατότητα κορεσμού**,
- πρέπει να υπάρχει ένας μηχανισμός **αυτόματης απενεργοποίησης**, διαφορετικά η διαδικασία θα ήταν πάντα ενεργή στο μέγιστο βαθμό,
- πρέπει να υπάρχει ένα επίπεδο **ουδού** κάτω από το οποίο δεν ενεργοποιείται ο μηχανισμός αυτο-ενίσχυσης.

Το αποτέλεσμα της παρουσίας θετικής ανάδρασης είναι ότι συνήθως δεν υπάρχουν λειτουργικές συνέπειες κάτω από το επίπεδο ουδού, ενώ η διεργασία ενεργοποιείται παροδικά και πλήρως εάν ο ουδός ξεπεραστεί. Αυτός ο τύπος ενεργοποίησης περιγράφεται γενικά ως «**όλο ή ουδέν**». Τέτοιες διεργασίες επιτρέπουν, για παράδειγμα, τη δημιουργία ταχέων και παροδικών ηλεκτρικών ώσεων (δυναμικά ενέργειας ή κορυφές) σε διεγέρσιμα κύτταρα και τη ρύθμιση των επιπέδων ιόντων ασβεστίου στο κυτοσόλιο με συνεχή και σταδιακό τρόπο ή δημιουργώντας κορυφές και κύματα ασβεστίου, τα οποία μπορεί να παραμένουν



**Εικόνα 1.3** Συστήματα ελέγχου. **α**, Όταν μια διαταραχή επιδρά σε μια παράμετρο του προς έλεγχο συστήματος, ένας αισθητήρας ανιχνεύει τη μεταβολή. Στην περίπτωση της αρνητικής ανάδρασης (κόκκινα βέλη), η απομάκρυνση από το σημείο αναφοράς ενεργοποιεί μια απόκριση που, χρησιμοποιώντας μια πηγή ενέργειας, αντιτίθεται στη διαταραχή. Εάν, αντίθετα, η ανάδραση είναι θετική (μπλε βέλη), το σήμα που αποστέλλεται στο σύστημα προστίθεται στη διαταραχή, πυροδοτώντας έναν αυτοπαραγόμενο (εκρηκτικό) κύκλο, που τερματίζεται μόνο όταν εξαντληθεί η διαθέσιμη ενέργεια ή παρέμβουν άλλοι σταθεροποιητικοί παράγοντες. **β**, Στην περίπτωση της ορθόδρομης ρύθμισης, η διαταραχή μεταφέρεται σε ένα σύστημα ελέγχου εξοπλισμένο με μνήμη, το οποίο παράγει μια απόκριση που προβλέπει την αναγκαία διόρθωση για την αποτροπή των επιπτώσεων της διαταραχής (κόκκινα βέλη) με βάση τις προηγούμενες εμπειρίες.

περιορισμένα σε περιοχές του κυττάρου (όπως μια δενδριτική προεκβολή) ή να διαδίδονται στο κυτταρόσολιο με την έναρξη ειδικών διεργασιών που εξαρτώνται από το ασβέστιο.

Η ρύθμιση των φυσικών και βιοχημικών διεργασιών των κυττάρων διατηρεί την ομοιόσταση κυρίως μέσω ρυθμίσεων αρνητικής ανάδρασης. Ωστόσο, οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε αλλαγές και να δρομολογήσουν ακόμη και πολύπλοκα προγράμματα αναδιοργάνωσης των βιολογικών συστημάτων (ανάπτυξη, κυτταρική εξειδίκευση κ.λπ.). Εάν η ρύθμιση ενεργοποιείται εν αναμονή της μεταβολής των παραμέτρων, αυτό ορίζεται ως **πρόσθια ρύθμιση** ή **ορθόδρομη ανάδραση**, δηλαδή ένα σύστημα ελέγχου στο οποίο τα σήματα διόρθωσης εφαρμόζονται εκ των προτέρων πριν από τη μέτρηση των επιπτώσεων της διαταραχής (**Εικ. 1.3 β**). Το σύστημα ελέγχου έχει μνήμη της χρονικής διαδοχής του συμβάντος που βρίσκεται σε εξέλιξη και τη χρησιμοποιεί για να επιταχύνει την απόκριση στις επιδράσεις της ίδιας της διαδικασίας. Ο μηχανισμός αυτός χρησιμοποιείται ιδιαίτερα από το νευρικό σύστημα, για παράδειγμα για τον έλεγχο της εκούσιας κίνησης.

## ΡΥΘΜΙΣΗ ΜΕΣΩ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΩΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΩΝ

Δεδομένου ότι οι διεργασίες καθοδηγούνται από πρωτεΐνες, οποιαδήποτε αλλαγή στον κύκλο διαμόρφωσης των εμπλεκόμενων πρωτεϊνών θα επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της διεργασίας:

- πρωτόνια (pH), ηλεκτρολύτες ή μικρά μόρια ικανά να συνδεθούν με συγκεκριμένες λειτουργικές ομάδες μιας πρωτεΐνης μέσω ασθενών δεσμών (ιοντικών, υδρογόνου, υδρόφοβων) θα επηρεάσουν αναστρέψιμα το προφίλ του χημικού δυναμικού τους στις διάφορες διαμορφώσεις και, κατά συνέπεια, την αποτελεσματικότητά τους,
- οι αναστρέψιμες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις μέσω ομοιοπολικής πρόσδεσης λειτουργικών ομάδων (συνηθέστερα φωσφορυλίωση από πρωτεϊνικές κινάσες) θα τροποποιήσουν ημι-σταθερά τη λειτουργία (έως ότου μια φωσφατάση επαναφέρει την πρωτεΐνη στη φυσική της κατάσταση),
- η ρύθμιση των πρωτεϊνικών λειτουργιών μπορεί να είναι καθοριστική για μεταβολές στην υποκυτταρική θέση άλλων πρωτεϊνών, αλλά και για παρεμβολές στη σταθερότητα των ριβονουκλεϊκών οξέων (RNA) και στη μετάφρασή τους ή στις διαδικασίες μεταγραφής ή ακόμη και στη δομή της ίδιας της χρωματίνης (επιγενετικές τροποποιήσεις), που μπορούν να οδηγήσουν σε μόνιμες μεταβολές στο μεταγράφημα και στο πρωτέωμα και, ως εκ τούτου, σε τροποποιήσεις της λειτουργικής εξειδίκευσης και της δομής των κυττάρων.

Αυτός ο τελευταίος τρόπος ρύθμισης είναι το πιο ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των έμβιων συστημάτων. Υπάρχουν πολλά παραδείγματα συστημάτων που διατηρούν δυναμικά μια σχετικά σταθερή οργάνωση χώρα στις αλληλεπιδράσεις με το εξωτερικό περιβάλλον (όπως ένας καταρράκτης), αλλά μόνο τα έμβια συστήματα περιέχουν έναν κώδικα (DNA), με βάση τον οποίο είναι δυνατόν να παραχθούν, μέσω της μεταγραφής και των μεταφραστικών διεργασιών, παράγοντες (RNA και πρωτεΐνες) που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορούν με τη σειρά τους να ρυθμίζουν τις ίδιες διεργασίες μεταγραφής και μετάφρασης.

Μπορεί επομένως να γίνει αντιληπτό πώς το έμβιο σύστημα μπορεί να τροποποιεί κάθε πτυχή της λειτουργίας του, μέσω της ρύθμισης του μεταγραφώματος και του πρωτεώματος, ώστε να ανταποκρίνεται στις αλλαγές στο εξωτερικό περιβάλλον (προσαρμογή) και ταυτόχρονα να εφαρμόζει πολύπλοκα προγράμματα αύξησης, ανάπτυξης και μετασχηματισμού, χάρη στην παροδική ή μόνιμη τροποποίηση των



### Επιγενετικές τροποποιήσεις

Πρόκειται για κληρονομήσιμες τροποποιήσεις που οδηγούν σε ανωμαλίες της γονιδιακής έκφρασης, αλλά δεν τροποποιούν την αλληλουχία νουκλεοτιδίων του DNA. Οι τρεις κύριες γενετικές τροποποιήσεις περιλαμβάνουν: τη μεθυλίωση, τη θέση των νουκλεοσωμάτων και την τροποποίηση των ιστονών με μεθυλίωση, ακετυλίωση και ουβικιτινιλίωση.

### Μεταγράφημα

Το σύνολο των αγγελιοφόρων ριβονουκλεϊκών οξέων (mRNA) που υπάρχουν στο κύτταρο.

### Πρωτέωμα

Το σύνολο του συμπληρώματος των πρωτεϊνών που μπορούν να εκφραστούν στο κύτταρο.

κυτταρικών λειτουργιών, τη λειτουργική εξειδίκευση των διαφόρων κυττάρων και τη δομή των κυττάρων, των ιστών και των οργάνων.

## ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ

Όταν τα κύτταρα παρατηρούνται στο πλαίσιο ενός οργανισμού, είναι σαφές πώς μπορούν να συμβάλουν στα ακόλουθα στοιχεία χάρη στις διαφορετικές δομές και εξειδικεύσεις τους:

- κυτταρικοί φραγμοί (επιθήλιο και ενδοθήλιο), οι οποίοι παρουσιάζουν επιλεκτική και ρυθμιζόμενη διαπερατότητα στο νερό και τις διαλυμένες ουσίες χάρη στην έκφραση πρωτεϊνών-διαύλων, συστημάτων μεταφοράς και πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν με γειτονικά κύτταρα (κοννεξόνια, μόρια κυτταρικής προσκόλλησης),
- δυναμικές εξωκυττάρια οργανώσεις και δομές, όπως η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, ένα πλέγμα ινώδους υλικού που σχηματίζει βασικές μεμβράνες και συνδετικές μήτρες, ή ασβεστοποιημένες αποθέσεις (όπως οι δομές του χόνδρου και των οστών) ικανές να παρέχουν δομική στήριξη στον οργανισμό,
- πολύπλοκες παρεγχυματικές δομές ικανές να επιτελούν τις λειτουργίες της σύνθεσης, της συσσώρευσης, της απελευθέρωσης, του μεταβολισμού, της διήθησης, της απορρόφησης και της αποβολής εξωγενών και ενδογενών ενώσεων,
- συστήματα διανομής αερίων, θρεπτικών ουσιών και μεταβολιτών (καρδιαγγειακό και λεμφικό σύστημα),
- συστήματα που μπορούν να εκτελούν μηχανικό έργο (λείοι, καρδιακοί και σκελετικοί μύες),
- συστήματα ικανά να εκκινούν τις κατάλληλες αντιδράσεις κυτταρικής άμυνας, προστασίας και επιδιόρθωσης (κύτταρα που συμβάλλουν στις φλεγμονώδεις διεργασίες, το ανοσοποιητικό σύστημα και η μικρογλοία στο κεντρικό νευρικό σύστημα),
- συστήματα εξειδικευμένα στην λήψη φυσικών ή χημικών (αισθητηριακών) ερεθισμάτων και ένα νευρωνικό κύκλωμα ικανό να επεξεργάζεται τις πληροφορίες που προέρχονται από τις αισθητηριακές εισροές και την ενδογενή δραστηριότητα κατά τρόπο σύνθετο και ολοκληρωτικό, να ρυθμίζει κατά συνέπεια τις περισσότερες από τις λειτουργίες του οργανισμού, να μαθαίνει τροποποιώντας τον εαυτό του με πλαστικότητα ανάλογα με τη δραστηριότητά του και να παράγει κινητικές και συμπεριφορικές αντιδράσεις που καθοδηγούνται τόσο από ερεθίσματα και εξωτερικά σήματα όσο και από ενδογενείς διεργασίες.

Δεδομένου ότι κάθε μία από αυτές τις ολοκληρωμένες πτυχές μπορεί επίσης να ρυθμιστεί, η προσοχή του φυσιολόγου θα επικεντρωθεί αναγκαστικά στους μηχανισμούς και τις διαδικασίες ρύθμισης σε κυτταρικό επίπεδο, καθώς και σε όργανα και συστήματα.

Η ρύθμιση του οργανισμού πραγματοποιείται μέσω δύο βασικών μηχανισμών:



### Ορμονική ρύθμιση

Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει:

- ενδοκρινή
- παρακρινή
- αυτοκρινή.

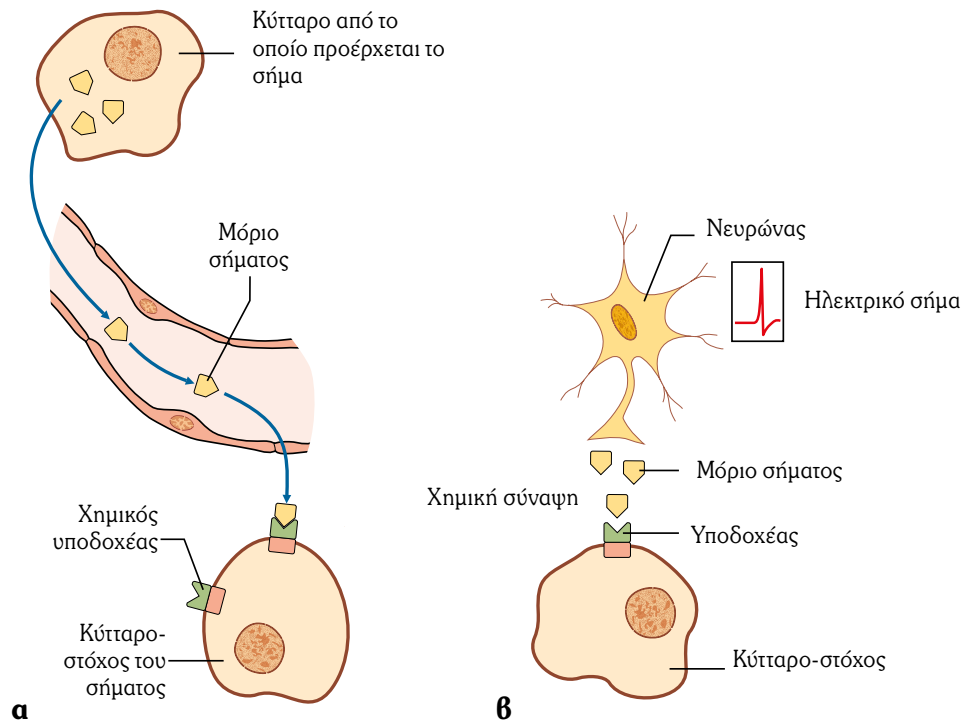
- **ορμονική ρύθμιση** χάρη στην απελευθέρωση μορίων (μεσολαβητών και ορμονών) ικανών να συνδεθούν με συγκεκριμένες πρωτεΐνες (μεμβρανικούς ή ενδοκυτταρικούς υποδοχείς) και, επομένως, να διαμορφώσουν συγκεκριμένες διεργασίες σε όλα τα κύτταρα που εκφράζουν τους κατάλληλους υποδοχείς και προσεγγίζονται από τον μεσολαβητή (**Εικ. 1.4 α**). Οι ρυθμίσεις αυτές ορίζονται ως **ενδοκρινείς** όταν η ορμόνη φθάνει σε όλες τις περιοχές του οργανισμού μέσω του κυκλοφορικού συστήματος, **παρακρινείς** όταν ο μεσολαβητής φθάνει μόνο στα κύτταρα που βρίσκονται σε ορισμένη απόσταση από το σημείο απε-

λευθέρωσης, μέσω του εξωκυττάρου υγρού, ή **αυτοκρινείς** όταν ο μεσολαβητής προσδένεται σε αυτοϋποδοχείς που υπάρχουν στο κύτταρο που τον απελευθέρωσε,

- **νευρική ρύθμιση** χάρη στην απελευθέρωση μορίων (νευροδιαμεσολαβητών ή νευροδιαβιβαστών) με ακριβή εντοπισμό, ώστε να επιτελούνται αποκρίσεις μόνο στο κύτταρο-στόχο και κατά τη στιγμή της απελευθέρωσης (**Εικ. 1.4 β**).



Γίνεται σαφές ότι, ενώ η ενδοκρινική ρύθμιση τείνει να είναι αργή (λεπτά) και έχει ευρεία δράση, η νευρική ρύθμιση είναι επακριβώς εντοπισμένη και εξαιρετικά ταχεία (χιλιοστά του δευτερολέπτου), αν και η απόκριση του κυττάρου-στόχου μπορεί στη συνέχεια να παραταθεί, ακολουθώντας πιο αργές βιοχημικές μεταβολές.



**Εικόνα 1.4** Ρύθμιση του οργανισμού. **α**, Ορμονική ρύθμιση. **β**, Νευρική ρύθμιση.

## ΚΥΤΤΑΡΟ: Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεμβράνη που οριοθετεί το κύτταρο ονομάζεται **κυτταροπλασματική μεμβράνη** ή πλασμαλήμμα και περιέχει πρωτεΐνες, οι οποίες λειτουργούν ως υποδοχείς (που δεσμεύουν ορμόνες ή διαβιβαστές), μεμβρανοϊκί διάυλοι ή μεταφορείς και αλληλεπιδρούν με την εξωκυτταρική θεμέλια ουσία ή με πρωτεϊνικά μόρια που εκφράζονται στην επιφάνεια άλλων κυττάρων.

Το ενδοκυττάριο περιβάλλον χωρίζεται στον πυρήνα και το κυτταρόπλασμα. Το **κυτταρόπλασμα** αποτελείται από μια υδατική θεμέλια ουσία πλούσια σε πρωτεΐνες (**κυτοσόλιο**), η οποία περιέχει κυτταρικά οργανίδια και ινώδες πρωτεϊνικό υλικό, δηλαδή τον κυτταροσκελετό.

Οι πολυμερείς πρωτεΐνες του **κυτταροσκελε-**

**τού** περιλαμβάνουν τις πρωτεΐνες που δρουν ως κυτταρικοί κινητήρες, κινούμενες ενεργά κατά μήκος των κυτταροσκελετικών νηματίων και καθοδηγώντας τη μεταφορά πρωτεϊνών και οργανιδίων από τη μια θέση του κυττάρου στην άλλη. Οι δυναμικές τροποποιήσεις του κυτταροσκελετού διευκολύνουν τις αλλαγές στο σχήμα, την κίνηση, τη μετανάστευση και τη συστολή των κυττάρων. Η δυναμικότητα του κυτταροσκελετού επιτρέπει την αλληλουχία των γεγονότων που οδηγεί στο σχηματισμό της μιτωτικής ατράκτου, καθοδηγώντας το διαχωρισμό του DNA των δύο θυγατρικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της μίτωσης.

Ο **πυρήνας** περιέχει το DNA, το οποίο επιτρέπει την αντιγραφή του κυττάρου. Η δομική οργάνωση του DNA κατά την αλληλεπίδρασή του

με τις ιστόνες (χρωματίνη) και ο πολύπλοκος μηχανισμός μεταγραφής και μετάφρασης καθορίζουν τα δομικά χαρακτηριστικά και τις ειδικές λειτουργικές ιδιότητες σε κάθε κύτταρο.

Τα **ριβοσώματα** είναι ριβονουκλεϊκά σύμπλοκα που ρυθμίζουν τη διαδικασία μετάφρασης από τις αλληλουχίες των γονιδίων στα αγγελιοφόρα μόρια (mRNA), έως την αλληλουχία αμινοξέων της πρωτεΐνης. Ειδικές πρωτεΐνες (συνοδές πρωτεΐνες) τροποποιούν την πρωτεΐνη ώστε να αποκτήσει την κατάλληλη τρισδιάστατη δομή κατά τη σύνθεση ή/και να διασχίσει τις μεμβράνες, εάν είναι απαραίτητο.

Τα ελεύθερα ριβοσώματα ρυθμίζουν τη σύνθεση των διαλυτών κυτοσολικών πρωτεϊνών. Τα ριβοσώματα που είναι συνδεδεμένα με τη μεμβράνη του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου παράγουν εσωτερικές μεμβρανικές πρωτεΐνες, οι οποίες είτε εκκρίνονται είτε αποστέλλονται σε συγκεκριμένα διαμερίσματα του κυττάρου.

Το **ενδοπλασματικό δίκτυο** έχει διάφορες σημαντικές λειτουργίες, όπως η σύνθεση και η στερική μοντελοποίηση των πρωτεϊνών και η συσσώρευση σημαντικών ποσοτήτων ιόντων ασβεστίου που απελευθερώνονται εύκολα όταν χρειάζεται.

Η διακίνηση πρωτεϊνών και μεμβρανών πραγματοποιείται μέσω της εκβλάστησης **κυστιδίων** με συγκεκριμένη μεμβρανική σύνθεση και περιεχόμενο. Οι μεμβράνες και το φορτίο προχωρούν μέσω του ενδοπλασματικού δικτύου και του συμπλέγματος Golgi προς την κυτταροπλασματική μεμβράνη ή προς διάφορα κυτταρικά οργανίδια, επιτρέποντας τη συνεχή ανανέωσή τους. Κάθε κυστιδίο έχει συγκεκριμένη μεμβρανική σύνθεση και περιεχόμενο - η μετατόπιση των κυστιδίων πραγματοποιείται χάρη σε ειδικές πρωτεΐνες αναγνώρισης στη μεμβράνη του κυστιδίου (vSNARE) και στη μεμβράνη-στόχο (tSNARE). Η ανακύκλωση είναι επίσης ειδική και ρυθμίζεται από πρωτεΐνες προσαρμογής (ανταπτίνες), που ευνοούν τη συσσώρευση των πρωτεϊνών που πρόκειται να ανακυκλωθούν σε συγκεκριμένες περιοχές της μεμβράνης.

Η **εξωκυττάρωση** λαμβάνει χώρα μέσω της σύντηξης των κυστιδίων και της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Διευκολύνει την έκκριση κυτταρικών προϊόντων και μπορεί να πραγματο-

ποιείται με σταθερό ρυθμό (**ιδιοσυστατική έκκριση**) ή με τρόπο που ρυθμίζεται από διάφορες ενδοκυτταρικές διεργασίες, με στόχο την προσθήκη μεμβράνης στο αναπτυσσόμενο κύτταρο ή την τροποποίηση της έκφρασης συγκεκριμένων πρωτεϊνών στη μεμβράνη. Η εξωκυττάρωση μπορεί επίσης να γίνεται με τρόπο που ρυθμίζεται στενά από τη συγκέντρωση ασβεστίου στο κυτοσόλιο ή σε συγκεκριμένες μικροπεριοχές ακριβώς κάτω από τη μεμβράνη, όπως συμβαίνει στις ενεργές περιοχές των συνάψεων (**ρυθμιζόμενη έκκριση**).

Η δραστηριότητα εξωκυττάρωσης αντισταθμίζεται από την **ενδοκυττάρωση**, η οποία επιτρέπει τόσο τη συλλογή εξωκυτταρικού υλικού όσο και την επαναπρόσληψη της μεμβράνης και των συστατικών της προς ανακύκλωση. Η ενδοκυττάρωση είναι μια εξαιρετικά εξειδικευμένη διαδικασία, η οποία ρυθμίζεται γενικά από τις ανταπτίνες, οι οποίες στρατολογούν την πρωτεΐνη κλαθρίνη και προωθούν τον πολυμερισμό της σε τρισδιάστατες δομές, που σταδιακά υιοθετούν σφαιρικό σχήμα, διευκολύνοντας τον σχηματισμό του ενδοκυτταρικού κυστιδίου. Αυτό μπορεί να ανακυκλωθεί ή να εισέλθει στο σύστημα των ενδοσωμάτων, το οποίο οδηγεί τα συστατικά, που πρόκειται να αποικοδομηθούν, στα λυσοσώματα, μόλις χαθεί η επικάλυψη της κλαθρίνης.

Τα **λυσοσώματα** είναι κυστιδιακά οργανίδια που έχουν πολύ χαμηλό pH (όξινο) και περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις λυτικών ενζύμων - επιτρέπουν στο κύτταρο να αποικοδομεί τις ενώσεις (εξωγενείς ή ενδογενείς). Τόσο τα ώριμα ενδοσώματα όσο και οι κυστιδιακοί σχηματισμοί, που δημιουργούνται στο εσωτερικό του κυττάρου από μεμβράνες που περιλαμβάνουν τμήματα κυτταροπλάσματος και ενδεχομένως οργανίδια προς ανακύκλωση (αυτοφαγώματα), ρέουν προς τα λυσοσώματα. Η **αυτοφαγία** (και η μιτοφαγία ή μιτοχονδριακή αυτοφαγία) είναι εξειδικευμένη και αυστηρώς ελεγχόμενη και αποτελεί έναν πολύ σημαντικό μηχανισμό για τον ποιοτικό έλεγχο των κυτταρικών οργανιδίων.

Στο κύτταρο, το **μιτοχονδριακό δίκτυο** επιτελεί τη βασική λειτουργία της παραγωγής τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) από διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) και ανόργανο φωσφορικό,