

Κεφάλαιο 1

Κυτταρική φυσιολογία

Φυσιολογία είναι η επιστήμη που μελετάει τις λειτουργίες των ζωντανών οργανισμών. Ο στόχος αυτού του βιβλίου είναι η ερμηνεία της ανθρώπινης φυσιολογίας, αν και πολλά από τα πειραματικά στοιχεία που αποτελούν το υπόβαθρό της προέρχονται από πειράματα σε ζώα. Το σώμα μας περιέχει ένα τεράστιο αριθμό κυττάρων, που είναι η βασική μονάδα όλων των ζωντανών οργανισμών.

1.1 Κύτταρα

Η φυσιολογία ασχολείται με την λειτουργία των κυττάρων και τη διατήρηση της σταθερότητας του περιβάλλοντος έτσι ώστε τα κύτταρα να μπορούν να λειτουργήσουν βέλτιστα.

Τα κύτταρα των θηλαστικών είναι μικρά και έχουν διάμετρο περίπου 10^{-5} m. Ο αριθμός αυτός αποτελεί μια τάξη μεγέθους ενδιάμεση ανάμεσα στο μέγεθος των ανθρώπων (της τάξης του 1m) και ατόμων (10^{-10} m). Ένα ανθρωπος έχει περίπου τόσα κύτταρα – κάπου 10^{14} – όσα ένα κύτταρο έχει μόρια.

Αν και η λεπτομερής δομή των κυττάρων δεν αποκαλύπτεται πλήρως μέσω των μικροσκοπίων, λόγω της περιορισμένης τους αναλυτικής ικανότητας ($0.2\mu\text{m}$), μερικά από τα κύρια χαρακτηριστικά τους μπορούν να παρατηρηθούν σε ζωντανά κύτταρα με τη βοήθεια ειδικών χρωστικών ουσιών (Εικ. 1.1). Η υπερ-μικροσκοπική κυτταρική δομή σε όλη την πολυπλοκότητά της μπορεί να μελετηθεί με ηλεκτρονικές μικρογραφίες ιστών (ανάλυση περίπου 1nm [10^{-9}m]).

Για την τροφοδοσία των κυτταρικών λειτουργιών με ενέργεια, υπάρχει μια ποικιλία ουσιών (όπως είναι, η γλυκόζη και τα αμινοϊνέα), οι οποίες μπορούν να μετατραπούν, για

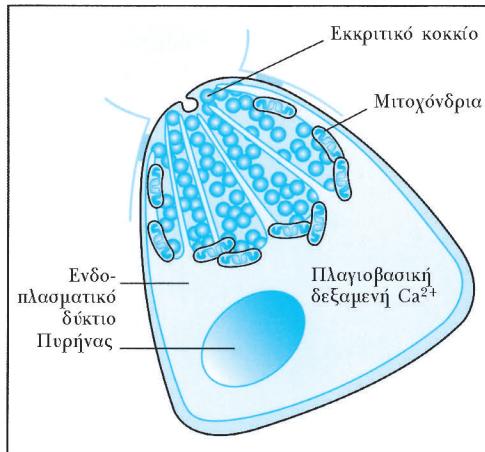
την παραγωγή χρήσιμης ενέργειας, σε τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP). Τα μιτοχόνδρια (Εικ. 1.1) είναι οι κύριες δομές παραγωγής ενέργειας του κυττάρου, και σε αυτά γίνεται η σύνθεση της ATP. Οι λεπτομέρειες του μεταβολισμού αφορούν την βιοχημεία.

Κάθε κύτταρο περιβάλλεται από ένα υγρό (εξωκυττάριο υγρό, ECF) και για την ομαλή λειτουργία του κυττάρου η σύνθεση αυτού του υγρού πρέπει να διατηρηθεί σταθερή. Το ECF είναι το μέσο όπου γίνεται η ανταλλαγή ουσιών μεταξύ των κυττάρων και του εξωκυττάριου χώρου. Η σταθερότητα του ECF, απαραίτητη για τα κύτταρα, διατηρείται μέσω των μηχανισμών της ομοιοστασίας οι οποίοι παρακολουθούν και ρυθμίζουν τη θερμοκρασία, την ωσμωτική πίεση, το pH και τη σύνθεση του ECF. Μεγάλο μέρος της φυσιολογίας αφορά στην ομοιοστασία.

1.2 Μηχανισμοί της ομοιοστασίας

Η σύνθεση του ECF και επομένως του κυτταρικού περιβάλλοντος, διατηρείται σταθερή μέσω των μηχανισμών της ομοιοστασίας που παρακολουθούν και ρυθμίζουν τις λειτουργίες του κυκλοφορικού και του αναπνευστικού συστήματος καθώς και των νεφρών. Αυτή η παρακολούθηση και η ρύθμιση συντονίζεται μέσω του νευρικού συστήματος και των ενδοκρινών αδένων και απαιτεί υποδοχείς, κεντρική ολοκλήρωση (central integration) και εντολές προς τους τελεστές (effectors).

Οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί ενέργοποιούνται από την αύξηση ή μείωση κάποιου φυσιολογικού μεγέθους ή ιδιότητας και δρουν για την παραγωγή αντισταθμιστικών μεταβολών προς την αντίθετη κατεύθυνση, έτσι ώστε το



Εικ. 1.1 Μερικά σημαντικά οργανίδια και η κατανομή τους σε ένα εκκριτικό κύτταρο. Ο πυρήνας περιβάλλεται από το ενδοπλασματικό δίκτυο. Τα κοκκία περιέχουν υπήκο για έκκριση (πεπτικά ένζυμα στους εξωκρινείς αδένες ή ορμόνες στους ενδοκρινείς αδένες) και βρίσκονται σε ένα τμήμα του κυττάρου, το οποίο είναι τυπικό για τα εξωκρινή κύτταρα. Τα μιτοχόνδρια βρίσκονται στα σύνορα μεταξύ των κοκκίων και του πλαγιοβασικού τμήματος του κυττάρου που περιέχει το ενδοπλασματικό δίκτυο και τον πυρήνα.

σύστημα να επιστρέψει όσο πιο κοντά γίνεται στην φυσιολογική του κατάσταση (έλεγχος μέσω αρνητική ανάδρασης [negative feedback control]). Οι ελάχιστες απαιτήσεις είναι:

- 1 **υποδοχείς**, ειδικευμένοι στην ανίχνευση των αυξήσεων των διάφορων μεταβλητών
- 2 **τελεστές**, όπως το κυκλοφορικό σύστημα το οποίο μεταφέρει θρεπτικά στοιχεία και O_2 στα κύτταρα και απομακρύνει τα προϊόντα του μεταβολισμού, περιλαμβανόμενου του CO_2 , το πεπτικό σύστημα το οποίο παρέχει τροφή στο σώμα, το αναπνευστικό σύστημα το οποίο ανταλλάσσει αέρια με το περιβάλλον, το ουροποιητικό σύστημα το οποίο επιτρέπει την αποβολή μη επιθυμητών ουσιών και ίδατος από το σώμα και το μυοσκελετικό σύστημα.
- 3 **μηχανισμοί συντονισμού και ολοκλήρωσης** οι οποίοι συνδέουν το 1 με το 2. Αυτοί είναι το νευρικό σύστημα και οι ορμόνες.

Νευρικό σύστημα

Στην ουσία αποτελείται από προσαγωγές νευρικές ίνες που συνδέουν τους υποδοχείς με τα συστήματα συντονισμού στον εγκέφαλο και τον

νωτιαίο μυελό και τις απαγωγές ίνες οι οποίες μεταφέρουν πληροφορίες από τα συστήματα συντονισμού προς τα τελεστικά όργανα. Υπάρχουν δύο κύριες υπομονάδες του απαγωγού συστήματος: το σωματικό νευρικό σύστημα που χρησιμοποιεί τους σκελετικούς μύες ως τελεστές για τη συμπεριφορά και τις αντακλαστικές ενέργειες και το αυτόνομο νευρικό σύστημα το οποίο στέλνει τις απαγωγές του ίνες στην καρδιά, στους αδένες καθώς και σε λείους μύες στα κοίλα όργανα και στα αγγεία.

Ενδοκρινικό σύστημα

Αυτό αποτελείται από κύτταρα, συχνά οργανωμένα σε ομάδες που ονομάζονται αδένες, που εκκρίνουν ορμόνες στο αίμα οι οποίες επηρεάζουν την λειτουργία των κυττάρων στόχων του σώματος. Οι ορμονικές δράσεις είναι γενικά πιο αργές και όχι τόσο ακριβείς όσο εκείνες του νευρικού συστήματος. Οι δράσεις αυτές βρίσκονται υπό τον έλεγχο του νευρικού συστήματος μέσω ορμονών που παράγονται στον εγκέφαλο (στον υποθάλαμο και την υπόφυση) και επηρεάζουν άλλους ενδοκρινείς αδένες.

1.3 Η σημασία του ύδατος στο σώμα

Περίπου το 60% του σώματος αποτελείται από νερό, του οποίου οι ειδικές ιδιότητες είναι απαραίτητες για τη ζωή. Από αυτό το υγρό, 67% κατανέμεται στα κύτταρα (ενδοκυττάριο υγρό, ICF) και 33% είναι εξωκυττάριο (ECF). Το ICF είναι πλούσιο σε K^+ , του οποίου το θετικό φορτίο ισορροπεί τα αρνητικά φορτία των οργανικών ουσιών. Το ECF είναι πλούσιο σε Na^+ και Cl^- .

Κατανομή του νερού στο σώμα

Όλες οι ουσίες που ανταλλάσσονται μεταξύ των κυττάρων και του περιβάλλοντος μεταφέρονται και αντιδρούν μεταξύ τους σε διαλύματα που αποτελούνται από νερό, το οποίο είναι το κύριο στοιχείο όλων των ζωντανών συστημάτων. Το νερό έχει μεγάλη διηλεκτρική σταθερά, η οποία ελαττώνει τις ηλεκτροστατικές δυνάμεις κατά 80 φορές και το καθιστά έναν εξαιρετικό διαλύτη ιοντικών ουσιών. Τα ηλεκτρικά δίπολα που αντιπροσωπεύουν τα μόρια του νερού έλκονται έντονα από τα διαλυμένα ιόντα και

τις ηλεκτρικά φορτισμένες επιφάνειες, επικαλύπτοντάς τες με σχετικά ακίνητες στιβάδες μορίων νερού οι οποίες ρυθμίζουν σε μεγάλο βαθμό τις ιδιότητες των ιόντων στο διάλυμα.

Στους άντρες, περίπου 60% του σωματικού τους βάρους οφείλεται στο νερό. Ένας άντρας 70kg έχει 42L νερό στο σώμα του. Στις γυναίκες, όπου μια σχετικά μεγαλύτερη ποσότητα του σωματικού βάρους οφείλεται στα λιποκύτταρα σημαίνει ότι περίπου 55% του σωματικού τους βάρους οφείλεται στο νερό. Μια γυναίκα 55kg περιέχει περίπου 30L νερό.

Αυτό το νερό μοιράζεται μεταξύ των κυττάρων και του ECF που τα περιβάλλει. Δυσκολίες στη μέτρηση του όγκου του ECF έχουν καταλήξει σε ποικιλία τιμών για την περιεκτικότητα του κυττάρου και του εξωκυττάριου χώρου σε νερό. Η πιο κοινή άποψη είναι ότι δύο τρίτα (67%) του νερού είναι ενδοκυττάριο και το ένα τρίτο είναι εξωκυττάριο (33%). Χρησιμοποιώντας αυτές τις τιμές, μπορεί να υπολογιστεί ότι ένας άντρας 70kg θα έχει 28L ενδοκυττάριο νερό και 14 L εξωκυττάριο νερό. Σε αυτόν τον άντρα 3L του εξωκυττάριου νερού βρίσκεται στο πλάσμα του αίματος, ενώ τα 11L που απομένουν αποτελούν το διάμεσο υγρό (το οποίο περιλαμβάνει τη λέμφο) και το οποίο αποτελεί ένα υδατικό διαμέρισμα (χώρο) που περιβάλλει τα κύτταρα. Περίπου 1L από τα 11L αντιπροσωπεύει τα διακυτταρικά υγρά (εγκεφαλονωτιαίο υγρό, οφθαλμικό, πλευρικό, περιτοναϊκό και αρθρικό υγρό), αλλά συνήθως το αγνοούμε στους απλούς υπολογισμούς για τον καθορισμό των μεταβολών του νερού του σώματος και την κατανομή του τόσο στην περίπτωση ασθενειών όσο και στις υγιείς καταστάσεις.

Αντίστοιχες τιμές για μια γυναίκα 55Kg είναι: ενδοκυττάριο νερό 20L, εξωκυττάριο νερό 10L, πλάσμα 2L και διάμεσο υγρό 8L.

Κλινικά ο καλύτερος οδηγός για την μεταβολή του νερού του σώματος είναι η ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους. Όταν είναι απαραίτητο, το νερό του σώματος και τα υδατικά διαμερίσματα μετρώνται συνήθως με μεθόδους που βασίζονται στην έννοια του «όγκου κατανομής».

Αρχή της διάλυσης

Μια γνωστή ποσότητα διαλύματος χορηγείται ενδοφλεβίως. Στην συνέχεια λαμβάνονται

δείγματα αίματος μέχρι να φτάσει η ουσία σε μια συγκέντρωση σταθερής – κατάστασης. Οι τιμές πρέπει να διορθωθούν για την απώλεια από τα ούρα

$$\frac{\text{ποσότητα που χορηγείται} - \text{ποσότητα που χάθηκε}}{\text{όγκος ενός χώρου}} = \frac{\text{συγκέντρωση στο πλάσμα}}{\text{H}_2\text{O}}$$

Οι όγκοι των διαμερισμάτων μπορούν να υπολογιστούν από τις τιμές της κατανομής των ουσιών στα διάφορα τμήματα. Για παράδειγμα, το συνολικό νερό του σώματος έχει υπολογιστεί από τον όγκο κατανομής της ουρίας και διαφόρων ισότοπων του νερού (deuterium oxide, tritiated water). Παρομοίως ινούλινη, σουκρόζη, μανιτόλη και ισότοπα των Na^+ , και Cl^- έχουν χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό του εξωκυττάριου νερού και ισοτοπικά σημασμένη αλβουμίνη για τον υπολογισμό του νερού του πλάσματος. Το διάμεσο νερό δεν μπορεί να μετρηθεί άμεσα αλλά (αγνοώντας το διακυτταρικό όγκο) αποτελεί τη διαφορά μεταξύ του εξωκυττάριου όγκου και του όγκου του πλάσματος.

Το ενδοκυττάριο και το εξωκυττάριο νερό έχουν διαφορετικές ουσίες διαλυμένες σε αυτά και αποτελούν έτσι δυο ξεχωριστά υγρά, το ICF και το ECF. Το υγρό των σκελετικών μυών και του πλάσματος είναι συνήθως ICF και ECF αντίστοιχα. Το ICF περιέχει κυρίως κάλιο (K^+) με οργανικά ανίοντα. Το ECF περιέχει κυρίως νάτριο (Na^+) και χλώριο (Cl^-) όπως δηλαδή και το αραιωμένο θαλασσινό νερό. Τα συστατικά τους σε mmol L^{-1} φαίνονται στον Πίνακα 1.1.

1.4 Ανταλλαγές μεταξύ τριχοειδών και διάμεσου υγρού

Η καρδιά και τα αγγεία αποτελούν ένα σύστημα μεταφοράς το οποίο μεταφέρει νερό και διαλυμένες ουσίες στις οποίες περιλαμβάνονται ορμόνες και αέρια (O_2 και CO_2) σε δόση το σώμα. Το αίμα που κυκλοφορεί δεν φτάνει στα κύτταρα. Στους ιστούς, τα τριχοειδή φέρουν το αίμα σε απόσταση 5-10 μm από τα περισσότερα κυττάρα. Για να μεταφερθούν οι ουσίες όπως το O_2 και η γλυκόζη από το αίμα στο εσωτερικό του κυττάρου θα πρέπει:

Πίνακας 1.1 Πλάσμα του αίματος και υγρό των σκελετικών μυών ως τυπικά εξωκυττάρια και ICF, αντίστοιχα.

	Πλάσμα (mmol L ⁻¹)	Μυς (mmol L ⁻¹)
Na ⁺	150	10
K ⁺	5	150
Ca ²⁺	2	10.4
Mg ²⁺	1	10
Cl ⁻	110	5
HCO ₃ ⁻	27	10
Org-	5	
Ανόργανα P04-	2	
Org P-		130
Prot 17-	1	2
pH	7.4	7.1
Ωσμωμοριακότητα(mosmol L ⁻¹)	285	285

1 Τα συστατικά του πλάσματος εκφράζονται στην κλινική πράξη ανά πλέον πλάσματος ανά κιλόγραμμο. Επειδή η πρωτεΐνη καταθίσματανέναι ένα συγκεκριμένο όγκο, οι τιμές του πλάσματος είναι λίγο χαμηλότερες απ' ότι στον Πίνακα

2 Κυτταρική σύσταση δεν είναι ομοιόμορφη. Για παράδειγμα, μερικά οργανιδία (σαρκοπλασματικό δίκτυο στους σκελετικούς μυες) περιέχουν ίστα σε διαφορετικές συγκεντρώσεις από αυτές που απαντώνται στο κυτταρόπλασμα που το περιβάλλει. Μέσα στο κυτταρόπλασμα υπάρχει ένα σύνθετο πρωτεϊνικό στρώμα που αποτελείται από μικροσθινάρια, μικρονίδια και δάμεσα νιδιά και σχετίζονται με τις πρωτεΐνες. Αυτό το σχετικά μη διαχύσιμο υψηλό συμβάπει το 30% του κυτταρικού όγκου.

3 Το κυτταρικό pH δεν είναι ομοιόμορφο και μερικά οργανιδία (πυροσσωμάτια) μπορεί να είναι πιο δύνα.

- 1 να διαπεράσουν το τοίχωμα των τριχοειδών
- 2 να διαπεράσουν μια στιβάδα διάμεσου υγρού που βρίσκεται μεταξύ των τριχοειδών και του κυττάρου και
- 3 να διαπεράσουν την κυτταροπλασματική μεμβράνη η οποία διαχωρίζει το ICF από το ECF.

Τα τοιχώματα των περισσότερων τριχοειδών διαπερνούνται σχετικά εύκολα. Η διάχυση είναι ο μηχανισμός που επικρατεί κατά τον οποίο διαλυμένες ουσίες και νερό διαπερνούν το τοίχωμα των τριχοειδών. Επίσης είναι ο μηχανισμός με τον οποίο αυτές μεταφέρονται μέσω του διάμεσου υγρού. Οι ρόλοι της υπερδιήθησης και της ώσμωσης στην ανταλλαγή των τριχοειδών περιγράφονται στο Κεφάλαιο 16, τμήμα 16.4.

Διάχυση

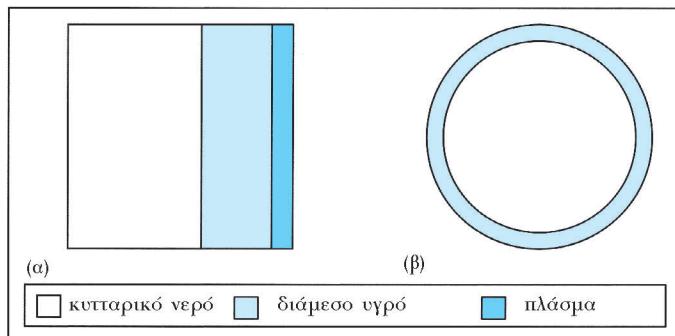
Η διάχυση είναι συνέπεια των θερμικών κινήσεων των διάφορων μορίων. Αυτό καταλήγει σε (τυχαίες) μοριακές κινήσεις τύπου Brown. Κατά

Πίνακας 1.2 Χρόνος που απαιτείται για να επιτευχθεί το 99% της τιμής ισορροπίας μέσω διάχυσης για ένα είδος μορίου που ξεκινά από μια επίπεδη επιφάνεια (σε νερό, σε θερμοκρασία δωματίου).

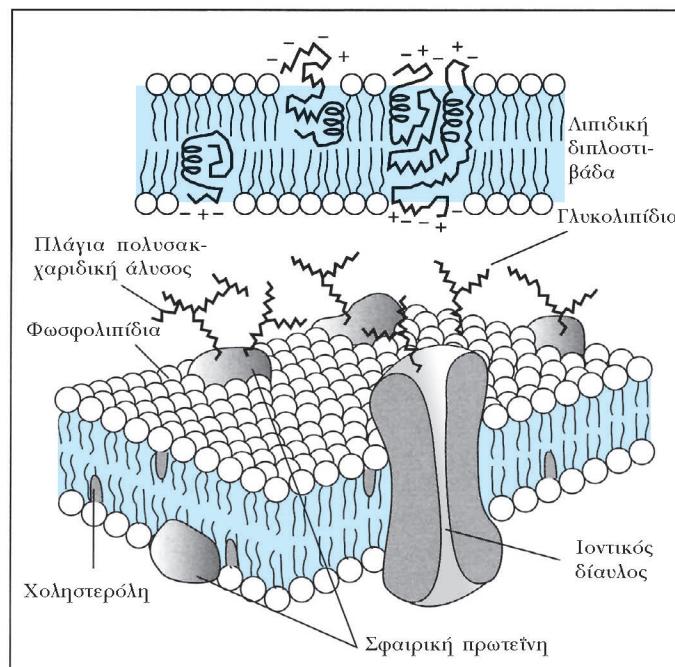
Απόσταση από το όριο	Χρόνος
10cm	53μέρες
1cm	128h
1mm	76min
100μm	456s
10μm	0.0456s
1μm	0.000456s
0.1μm	0.00000456s

την απουσία βαθμιδώσεων της συγκέντρωσης η κίνηση Brown δεν καταλήγει σε καθαρή μεταφορά. Αν όμως εμφανιστεί διαφορά στη συγκέντρωση μιας διαλυτής ουσίας μεταξύ δυο περιοχών, περισσότερα μόρια θα φύγουν από την περιοχή υψηλής συγκέντρωσης για να εισέλθουν στην περιοχή χαμηλής συγκέντρωσης από ότι τα μόρια που μετακινούνται στην αντίθετη κατεύθυνση. Η καθαρή ροή για το κάθε είδος εμφανίζεται πάντα αντίθετα προς τη βαθμίδωση της. Η διάχυση είναι πολύ γρήγορη σε σχετικά μικρές αποστάσεις μέσα στα κύτταρα ή μεταξύ των κυττάρων και των τριχοειδών, αλλά πολύ αργή για να καλύψει τις φυσιολογικές ανάγκες σε μεγάλες αποστάσεις (πίνακας 1.2).

Οι κύριες αποθήκες του νερού του σώματος απεικονίζονται συχνά όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.2α, το οποίο είναι μια δισδιάστατη αναπαράσταση της κατανομής του νερού όπου 67% είναι ICF και 33% ECF, από το οποίο η πλειοψηφία (80%) είναι διάμεσο υγρό. Στην πραγματικότητα, επειδή τα κύτταρα είναι τρισδιάστατα και περιβάλλονται από διάμεσο υγρό, το πάχος της διάμεσης στιβάδας είναι πιο μικρό απ' ότι φαίνεται στην Εικόνα 1.2α. Αυτό απεικονίζεται στην Εικόνα 1.2 β, που αντιπροσωπεύει μια εγκάρσια τομή ενός σφαιρικού κυττάρου και του διάμεσου υγρού που το περιβάλλει. Με κυτταρική ακτίνα 10μm, το πάχος της στιβάδας του διάμεσου υγρού είναι περίπου 1.2μm. (Σε αυτήν την αναπαράσταση τα συστατικά του πλάσματος είναι πολύ μικρά για να απεικονιστούν). Έτσι οι αποστάσεις διάχυσης μέσω του διάμεσου υγρού είναι πολύ μικρές.



ΕΙΚ. 1.2 (α) οι κύριες υποδιαιρέσεις του νερού του σώματος, (β) σχέση μεταξύ κυτταρικού νερού και του διάμεσου υγρού που περιβάλλει ένα σφαιρικό κύτταρο



ΕΙΚ. 1.3 Η κυτταροπλασματική μεμβράνη σε εγκάρσια τομή (πάνω) και σε τρισδιάστατη μορφή (κάτω). Οι σφαιρικές πρωτεΐνες που είναι ενσωματωμένες στη λιπιδική διπλοστιβάδα μπορεί να βρίσκονται σε μια πλευρά της μεμβράνης ή να διέρχονται μέσω αυτής.

1.5 Μετακίνηση μέσω της κυτταροπλασματικής μεμβράνης

Η κυτταροπλασματική μεμβράνη

Η κυτταροπλασματική μεμβράνη είναι μια λιπιδική διπλοστιβάδα στην οποίο βρίσκονται ενσωματωμένες μια ποικιλία πρωτεΐνων.

Μια μεμβράνη (με πάχος περίπου 7.5nm) διαχωρίζει το εσωτερικό του κυττάρου από το διάμεσο υγρό που το περιβάλλει. Αναφέρεται ως κυτταροπλασματική μεμβράνη για να ξεχωρίζει από τις μεμβράνες στο εσωτερικό των κυττάρων (π.χ. μιτοχονδριακή μεμβράνη).

Αποτελείται από ένα μωσαϊκό σφαιρικών πρωτεΐνων που είναι ενσωματωμένες στη λιπιδική διπλοστιβάδα με τα υδρόφιλα άκρα των λιπιδικών μορίων να είναι προσανατολισμένα στο εξωτερικό της μεμβράνης (Εικ. 1.3). Οι πρωτεΐνες και τα λιπιδικά μόρια είναι ελεύθερα να μετακινηθούν παράλληλα κατά την έκταση της μεμβράνης.

Λόγω της φύσης της λιπιδικής διπλοστιβάδας, η κυτταροπλασματική μεμβράνη αποτελεί φραγμό για τις μη λιποδιαλυτές ουσίες, όπως για παράδειγμα, μικρά ιόντα (K^+ , Na^+ , Cl^- , HCO_3^-) και γλυκόζη. Τα λιπαρά οξέα και