

ΤΜΗΜΑ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

## 217 Βασική βιολογία του καρδιαγγειακού συστήματος

Joseph Loscalzo, Peter Libby, Eugene Braunwald

### ΑΙΜΟΦΟΡΑ ΑΓΓΕΙΑ

#### ΥΠΕΡΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΔΟΜΗ

Τα αιμοφόρα αγγεία συμμετέχουν στην ομοιοστάση σε διαρκή βάση και συμβάλλουν στη φυσιοπαθολογία των παθήσεων όλων, πρακτικά, των οργανικών συστημάτων. Συνεπώς, η γνώση των βασικών αρχών της βιολογίας των αγγείων αποτελεί το θεμέλιο για την κατανόηση της φυσιολογικής λειτουργίας όλων των οργανικών συστημάτων και πολλών παθήσεων. Τα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία, τα τριχοειδή, αποτελούνται από μία μονοστιβάδα επιθηλιακών κυττάρων και λίγων κυττάρων που ομοιάζουν προς τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα οποία ονομάζονται *περικύτταρα* (Εικ. 217-1Α). Σε αντίθεση με τα μεγαλύτερα αγγεία, τα περικύτταρα δεν περιβάλλουν πλήρως τα μικροσκοπικά αγγεία προς σχηματισμό συνεχούς χιτώνας. Οι φλέβες και οι αρτηρίες τυπικά διαθέτουν τρεις χιτώνες (Εικ. 217-1Β-Ε). Ο *έσω χιτώνας* αποτελείται από μία μονοστιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων, η οποία συνδέεται με εκείνη των τριχοειδών αγγείων. Ο *μέσος χιτώνας* συνίσταται από στιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων· στις φλέβες ο χιτώνας αυτός μπορεί να περιέχει λίγες μόνο στιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων (Εικ. 217-1Β). Ο *έξω ή πρόσθετος χιτώνας* συνίσταται από χαλαρή μεσοκυττάρια θεμέλια ουσία με μερικούς ινοβλάστες, σιτευτικά κύτταρα και τελικές νευρικές απολήξεις. Οι μεγαλύτερες αρτηρίες διαθέτουν δικούς τους αγγεία, τα *αγγεία των αγγείων* (*vasa vasorum*), τα οποία διατρέφουν τις εξωτερικές στιβάδες του μέσου χιτώνα. Ο πρόσθετος χιτώνας πολλών φλεβών υπερέχει τού έσω χιτώνα σε πάχος.

Ο τόνος των μυϊκού τύπου αρτηριδίων ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση και τη ροή σε διάφορα αρτηριακά δίκτυα. Αυτές οι μικρότερες αρτηρίες διαθέτουν ένα παχύ μέσο χιτώνα σε σχέση με τον έξω χιτώνα (Εικ. 217-1Γ). Οι μεσαίου μεγέθους μυϊκού τύπου αρτηρίες επίσης διαθέτουν ανεπτυγμένο μέσο χιτώνα (Εικ. 217-1Δ). Η αθηροσκλήρωση συνήθως προσβάλλει αυτόν τον τύπο μυϊκής αρτηρίας. Οι μεγαλύτερες ελαστικού τύπου αρτηρίες έχουν πιο δομημένο μέσο χιτώνα, που αποτελείται από συγκεντρικές στιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων, εναλλασσόμενες με στιβάδες πλούσιες σε ελαστίνη εξωκυττάρια θεμέλια ουσίας μεταξύ συνεχών στιβάδων λείων μυϊκών κυττάρων (Εικ. 217-1Ε). Οι μεγαλύτερες αρτηρίες έχουν σαφώς αφορισμένο *έσω ελαστικό πέταλο*, το οποίο σχηματίζει φραγμό μεταξύ τού έσω και του μέσου χιτώνα. Ένα *ελαστικό πέταλο* διαχωρίζει επίσης τον μέσο χιτώνα των αρτηριών από τον περιβάλλοντα πρόσθετο χιτώνα.

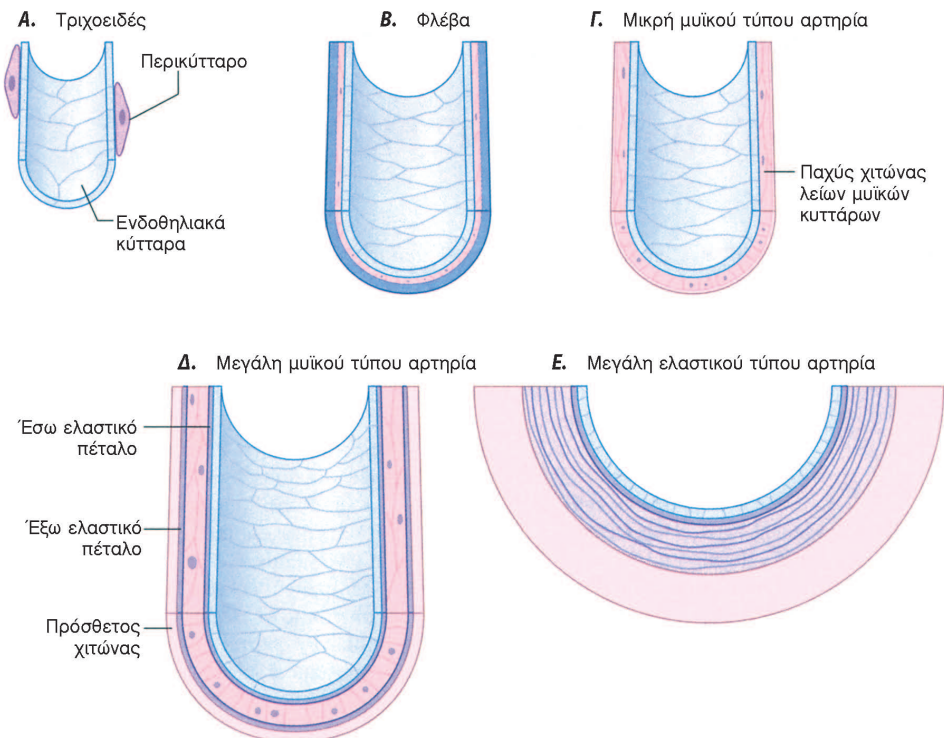
#### Η ΚΑΤΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Ο έσω χιτώνας των αρτηριών του ανθρώπου συχνά περιέχει ορισμένα μόνιμα λεία μυϊκά κύτταρα κάτω από τη μονοστιβάδα των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Η εμβρυϊκή καταγωγή των λείων μυϊκών κυττάρων σε ποικίλους τύπους αρτηριών διαφέρει. Μερικά λεία μυϊκά κύτταρα αρτηριών του ανωτέρου τμήματος του σώματος προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία, ενώ εκείνα των αρτηριών του κατώτερου τμήματος του σώματος γενικά προέρχονται από γειτονικές μεσοδερμικές δομές, όπως οι σωματίτες. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο οστικός μυελός ενδέχεται να παράγει τόσο τα ενδοθηλιακά, όσο και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, ιδιαίτερα υπό συνθήκες αποκατάστασης ή σχηματισμού αγγειακής βλάβης. Πραγματικά, η ικανότητα του οστικού μυελού να αποκαθιστά το έχον υποστεί βλάβη αγγειακό ενδοθήλιο μπορεί να συμβάλλει στη διατήρηση της υγείας των αγγείων, μπορεί όμως και να προάγει την αρτηριοπάθεια, όταν ο μηχανισμός της αποκατάστασης διαταράσσεται λόγω επιβλαβών ερεθισμάτων ή γήρανσης. Η ακριβής καταγωγή των ενδοθηλιακών και μεσεγγυματικών προγονικών κυττάρων ή τα βλαστικά κύτταρα από τα οποία αυτά προέρχονται αποτελεί πεδίο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας (Κεφ. 66-68).

#### ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

**Ενδοθηλιακά κύτταρα** Το κύριο κύτταρο τού έσω χιτώνα των αγγείων, το ενδοθηλιακό κύτταρο, έχει πολλαπλές λειτουργίες στη φυσιολογική κατάσταση και σε νοσηρές καταστάσεις. Η προφανέστερη από αυτές είναι η διατήρηση της εσωτερικής επιφάνειας που διαχωρίζει τους ιστούς από το αίμα. Πρέπει, κατά συνέπεια, το ενδοθήλιο να ρυθμίζει την είσοδο μορίων και κυττάρων μέσα στους ιστούς με εκλεκτικό τρόπο. Η ικανότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων να χρησιμεύουν ως εκλεκτικός φραγμός διαταράσσεται σε πολλές αγγειακές διαταραχές, όπως η αθηροσκλήρωση και η υπέρταση. Η δυσλειτουργία της εκλεκτικής αυτής διαβατότητας συμβαίνει επίσης στο πνευμονικό οίδημα και σε άλλες καταστάσεις «τριχοειδικής διαρροής».



**ΕΙΚΟΝΑ 217-1** Σχηματική απόδοση της δομής διαφόρων τύπων αιμοφόρων αγγείων. **Α.** Τα τριχοειδή αποτελούν σωληνες με τοίχωμα από ενδοθήλιο και διάσπαρτα περικύτταρα. **Β.** Οι φλέβες τυπικά έχουν λεπτό μέσο και παχύτερο πρόσθετο χιτώνα. **Γ.** Οι μικρές μυϊκού τύπου αρτηρίες έχουν παχύ μέσο χιτώνα. **Δ.** Οι μεγαλύτερες μυϊκού τύπου αρτηρίες έχουν παχύ μέσο χιτώνα με λεία μυϊκά κύτταρα ενσωματωμένα σε σύμπλοκη εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. **Ε.** Οι μεγάλες ελαστικού τύπου αρτηρίες διαθέτουν κυκλωτερείς στιβάδες ελαστικού ιστού, εναλλασσόμενες με συγκεντρικούς δακτυλίους λείων μυϊκών κυττάρων.



Ομοιοστατικός φαινότυπος	Δυσλειτουργικός φαινότυπος
Αγγειοδιασταλτική	Διαταραχή διαστολής
Αντιθρομβωτική, προϊνωδολυτική	αγγειοσυσπασση
Αντιφλεγμονώδης	Προθρομβωτική, αντινωδολυτική
Αντιυπερπλαστική	Προφλεγμονώδης
Αντιοξειδωτική	Προϋπερπλαστική
	Προοξειδωτική

Το ενδοθήλιο επίσης μετέχει στην τοπική ρύθμιση της ροής του αίματος και του εύρους του αυλού των αγγείων. Ενδογενείς ουσίες που παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως η προστακυκλίνη, ο προερχόμενος από το ενδοθήλιο υπερπολυτικός παράγων και το νητρικό οξείδιο (NO), παρέχουν τονικά αγγειοδιασταλτικά ερεθίσματα υπό φυσιολογικές καταστάσεις in vivo (Πίνακας 217-1). Η μείωση της παραγωγής ή ο αυξημένος καταβολισμός του NO διαταράσσει την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιασταλτική λειτουργία και ενδέχεται να συμβάλλει στην έντονη αγγειοσυσπασση υπό παθολογικές συνθήκες. Αντιθέτως, τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν επίσης ισχυρές αγγειοσυσπαστικές ουσίες, όπως η ενδοθληλίνη, με ρυθμιζόμενο τρόπο. Η υπέρμετρη παραγωγή αντιδραστικών ελευθέρων ριζών οξυγόνου, όπως το ανιόν υπεροξειδίου (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), από τα ενδοθηλιακά ή τα λεία μυϊκά κύτταρα υπό παθολογικές συνθήκες (π.χ. υπέρμετρη έκθεση σε αγγειοτασίνη II) μπορούν να αυξήσουν το τοπικό οξειδωτικό stress και να αδρανοποιήσουν το NO.

Η ενδοθηλιακή μονοστιβάδα συμβάλλει σημαντικά σε φλεγμονώδεις διεργασίες που αφορούν σε φυσιολογικές αντιστάσεις του ξενιστή και σε παθολογικές καταστάσεις. Το φυσιολογικό ενδοθήλιο ανθίσταται στην παρατεταμένη επαφή με τα λευκά αιμοσφαίρια όταν όμως ενεργοποιηθεί από μικροβιακά προϊόντα, όπως οι ενδοτοξίνες ή οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που εκλύονται σε περιπτώσεις φλεγμονής ή βλάβης, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν μια σειρά από μόρια προσκόλλησης, τα οποία δεσμεύουν ποικίλα είδη λευκοκυττάρων σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Η βαθμίδα των μορίων προσκόλλησης και των χημειοκινών που παράγονται σε μικροβιακές φλεγμονές συνήθως προσελκύει τα κοκκιοκύτταρα. Σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, όπως η φυματίωση ή η αθηροσκλήρωση, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν μόρια προσκόλλησης που ευνοούν την προσέλκυση μονοκυττάρων λευκοκυττάρων, τα οποία χαρακτηριστικά συσσωρεύονται σε αυτές τις καταστάσεις.

Η ενδοθηλιακή μονοστιβάδα επίσης ρυθμίζει δυναμικά τη θρόμβωση και την αιμόσταση. Το NO, εκτός από τις αγγειοδιασταλτικές του ιδιότητες, μπορεί να περιορίσει την ενεργοποίηση και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Όπως το NO, η προστακυκλίνη που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα υπό φυσιολογικές συνθήκες όχι μόνο αποτελεί αγγειοδιασταλτικό ερεθίσμα αλλά επίσης ανταγωνίζεται την ενεργοποίηση και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Η θρομβομοδουλίνη, η οποία εκφράζεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων σε χαμηλές συγκεντρώσεις και αναστέλλει την πήξη μέσω της ενεργοποίησης της οδού της πρωτεΐνης C, συνεπάγεται αύξηση του καταβολισμού των πηκτικών παραγόντων Va και VIIIa, παρεμποδίζοντας τον σχηματισμό θρόμβου. Στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων υπάρχουν γλυκοζαμινογλυκάνες θειικής ηπαράνης, οι οποίες δημιουργούν μια ενδογενή αντιθρομβωτική επικάλυψη των αγγείων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα επίσης μετέχουν στην ινωδόλυση και τη ρύθμιση της, εκφράζοντας υποδοχείς των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου και παράγοντας ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ιστού. Μέσω της τοπικής παραγωγής πλασμίνης, η φυσιολογική ενδοθηλιακή μονοστιβάδα μπορεί να παράγει τη λύση θρόμβων εν τη γενέσει.

Όταν ενεργοποιηθούν από φλεγμονώδεις κυτοκίνες –για παράδειγμα μικροβιακή ενδοτοξίνη ή αγγειοτασίνη II– τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να παράγουν σημαντικές ποσότητες του μείζονος αναστολέα της ινωδόλυσης, του αναστολέα 1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1). Έτσι, υπό παθολογικές συνθήκες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να παράγουν τον τοπικό σχηματισμό θρόμβου αντί να τον αναστέλλουν. Τα φλεγμονώδη ερεθίσματα επίσης επάγουν την έκφραση του ισχυρού προπηκτικού ιστικού παράγοντα, ο οποίος συμβάλλει στη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη σε σηπτικές καταστάσεις.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα επίσης συμμετέχουν στη φυσιολογία ποικίλων ανοσολογικών νοσημάτων. Η λύση των ενδοθηλιακών κυττάρων με τη μεσολάβηση του συμπληρώματος αποτελεί ένα παράδειγμα ιστικής βλάβης που γίνεται με τη μεσολάβηση ανοσολογικών παραγόντων. Η παρουσία αντιγόνων ξένων συμπλεγμάτων ιστοσυμβατότητας από ενδοθηλιακά κύτταρα σε αλλομοσχεύματα μπορεί να πυροδοτήσει ανοσολογική απόρριψη. Επιπλέον, η ενδοθηλιακή βλάβη με τη μεσολάβηση ανοσολογικών παραγόντων μπορεί να συμβάλει σε μερικούς ασθενείς στην εκδήλωση θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας ή αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου. Έτσι, εκτός από τη συμβολή σε ενδογενείς ανοσολογικές απαντήσεις,

τα ενδοθηλιακά κύτταρα μετέχουν ενεργά τόσο στο χυμικό όσο και στο κυτταρικό σκέλος της ανοσολογικής απάντησης.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν ακόμα να ρυθμίσουν την αύξηση των υποκείμενων λείων μυϊκών κυττάρων. Οι γλυκοζαμινογλυκάνες θειικής ηπαράνης που παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να τηρήσουν υπό έλεγχο την αύξηση των λείων μυϊκών κυττάρων. Αντιθέτως, όταν εκτίθενται σε ποικίλα βλαπτικά ερεθίσματα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να παράγουν εκλεπτυσμένους αυξητικούς παράγοντες και χημειοτακτικές ουσίες, όπως τον προερχόμενο από τα αιμοπετάλια αγγειακό παράγοντα, οι οποίοι μπορούν να προάγουν τη μετανάστευση και την αύξηση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Η κακή ρύθμιση της παραγωγής αυτών των διεγερόντων την αύξηση μορίων μπορεί να προκαλέσει τη συσσώρευση λείων μυϊκών κυττάρων σε υπερπλαστικά νοσήματα των αρτηριών, όπως η αθηροσκλήρωση και η στένωση ενδοπρόθεσης.

**Κλινική εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας** Η ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί να εκτιμηθεί μη επεμβατικά και επεμβατικά και τυπικά περιλαμβάνει την αξιολόγηση και την ποσοτική μέτρηση της αγγειακής συμπεριφοράς in vivo, δηλαδή τη μέτρηση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής. Με τη χρησιμοποίηση είτε φαρμακευτικής είτε μηχανικής διεγερσης, το ενδοθήλιο προκαλεί οξεία έκλυση μοριακών τελεστών (effectors), οι οποίοι τροποποιούν τον υφιστάμενο αγγειακό τόνο. Επεμβατικά, η ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί να εκτιμηθεί με τη χρησιμοποίηση διεγερτών που προκαλούν την έκλυση ενδοθηλιακού NO, όπως είναι οι χολινεργικοί διεγέρτες ακετυλοχολίνη και μεταχολίνη. Η τυπική προσέγγιση περιλαμβάνει την ποσοτική μέτρηση της μεταβολής της διαμέτρου της στεφανιαίας αρτηρίας ως απάντηση σε ενδοστεφανιαία έγχυση αυτών των βραχείας ζωής και ταχείας δράσης ουσιών. Μη επεμβατικά, η ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί να ελεγχθεί στην κυκλοφορία του αντιβραχίου με απόφραξη της ροής της βραχιονίου αρτηρίας με τη βοήθεια περιχειρίδας μανομέτρου, μετά από την οποία ξεφουσκώνεται η περιχειρίδα και γίνεται η μέτρηση της μεταβολής της ροής και της διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας με τη βοήθεια συσκευής υπερήχων (Εικ. 217-2). Η προσέγγιση αυτή εξαρτάται από μεταβολές στην ενδοθηλιακή έκλυση NO, λόγω διατημητικής τάσης μετά την αποκατάσταση της ροής του αίματος, καθώς και από την επίδραση της (παροδικής) έκλυσης αδενοσίνης από τον ισχαιμικό ιστό του αντιβραχίου.

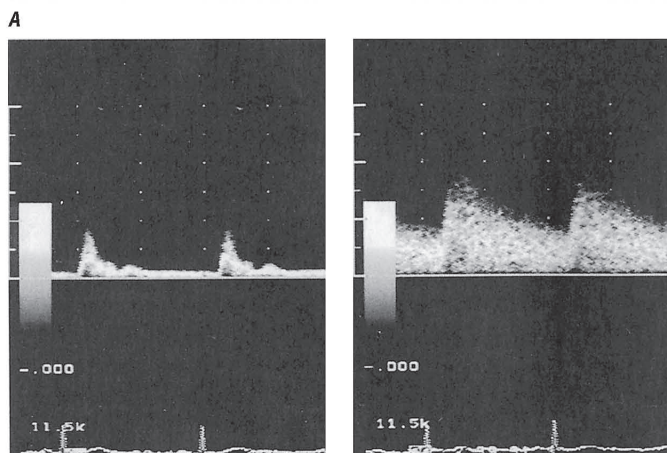
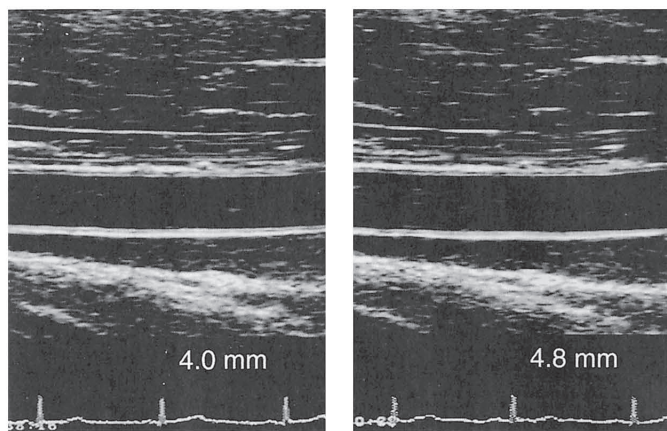
Τυπικά, η μεταβολή της διαμέτρου του αγγείου που ανιχνεύεται με αυτές τις επεμβατικές και μη επεμβατικές προσεγγίσεις πλησιάζει το ~10%. Σε ασθενείς με σαφή αθηροσκλήρωση ή με παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης (ειδικά με υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδη διαβήτη και κάπνισμα), οι μελέτες αυτές μπορούν να αποκαλύψουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, χαρακτηριζόμενη από μικρότερη μεταβολή της διαμέτρου, και σε ακραίες περιπτώσεις από παράδοξη αγγειοσυσπαστική απάντηση, οφειλόμενη στην άμεση επίδραση των χολινεργικών διεγερτών στον τόνο των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων.

### ΤΑ ΛΕΙΑ ΜΥΪΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

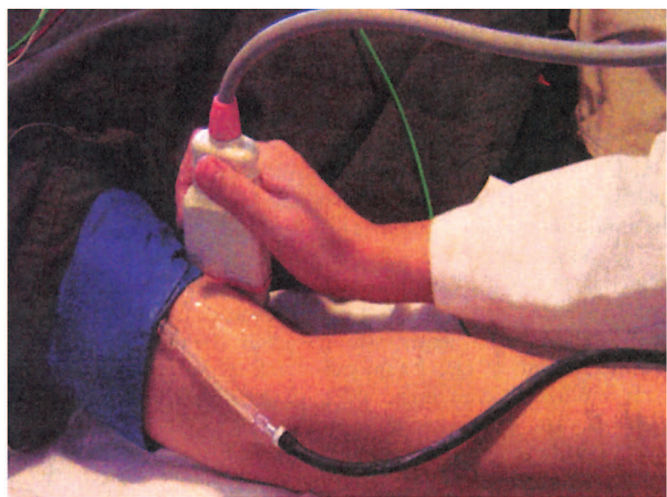
Τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, τα κύτταρα δηλ. που επικρατούν αναλογικά στον μέσο χιτών των αγγείων, συμμετέχουν επίσης ενεργά στην παθολογία των αγγείων. Η σύσπασση και η χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων στο επίπεδο των αρτηριών μυϊκού τύπου ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση και κατά συνέπεια την τοπική ροή του αίματος, καθώς και το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας (βλ. πιο κάτω). Ο αγγειοκινητικός τόνος των φλεβών, διεπόμενος από τον τόνο των λείων μυϊκών κυττάρων τους, ρυθμίζει τη χωρητικότητα του φλεβικού δικτύου και επηρεάζει το προφόρτιο και των δύο κοιλιών. Τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων στους ενήλικες σπάνια πολλαπλασιάζονται. Αυτή η ομοιοστατική απραξία των λείων μυϊκών κυττάρων μεταβάλλεται σε περιπτώσεις αρτηριακής βλάβης ή φλεγμονώδους διεγερσης. Ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων των αρτηριών μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη στενώσεων των αρτηριών στην αθηροσκλήρωση, στην αναδιαμόρφωση των αρτηριδίων, η οποία συντηρεί και προάγει την υπέρταση, και στην υπερπλαστική απάντηση των αρτηριών που υπέστησαν βλάβη κατά την αγγειοπλαστική ή την έκπτυξη ενδοπροθέσεων (stent). Στην πνευμονική κυκλοφορία η μετανάστευση και ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων συμβάλλει αποφασιστικά στην πνευμονική αγγειοπάθεια, η οποία λαμβάνει χώρα βαθμηδόν ως απάντηση σε καταστάσεις μεγάλης αύξησης της ροής, όπως σε περιπτώσεις διαφυγής από αριστερά προς τα δεξιά. Η πνευμονική αγγειοπάθεια προβάλλει σημαντικό εμπόδιο στην αντιμετώπιση πολλών ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες των ενηλίκων.

Τα λεία μυϊκά κύτταρα εκκρίνουν επίσης το μεγαλύτερο μέρος της εξωκυττάριας θεμελίας ουσίας. Η υπέρμετρη παραγωγή κολλαγόνου και γλυκοζαμινογλυκανών συμβάλλει στην αναδιαμόρφωση και τη μεταβολή της βιολογίας και της μηχανικής των αρτηριών σε ασθενείς με υπέρταση ή αθηροσκλήρωση. Στις μεγαλύτερες ελαστικού τύπου αρτηρίες η ελασίνη,





**B** Κατάσταση ηρεμίας Υπεραμία



**Γ**

**ΕΙΚΟΝΑ 217-2** Εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας *in vivo* με τη μέθοδο αποκλεισμού της αρτηριακής κυκλοφορίας και απελευθέρωσής της. Με την ελευθέρωση της περιχειρίδας παρατηρείται μεταβολή της διαμέτρου (A) και της ροής αίματος (B) της βραχιονίου αρτηρίας, οι οποίες ελέγχονται με τη βοήθεια deflation (ξεφούσκωμα) μορφοτροπέα υπερήχων (C). (Αναπαραγωγή κατόπιν άδειας, από J Vita, MD.)

η οποία συντίθεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα, χρησιμεύει όχι μόνο για τη διατήρηση της φυσιολογικής δομής των αρτηριών, αλλά και για την αιμοδυναμική λειτουργία. Η ικανότητα των μεγάλων αρτηριών, όπως η αορτή, να αποθηκεύουν την κινητική ενέργεια της συστολής προάγει την αιμάτωση των ιστών κατά τη διαστολή. Η σκλήρυνση των αρτηριών που συνοδεύει τη γήρανση ή ορισμένες παθήσεις, η οποία εκδηλώνεται με διεύρυνση της πίεσης σφυγμού, αυξάνει το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας και είναι προμήνυμα δυσμενούς εξέλιξης.

Όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα, έτσι και τα λεία μυϊκά δεν αντιδρούν απλώς σε αγγειοκινητικά ή φλεγμονώδη ερεθίσματα που προέρχονται από

άλλους τύπους κυττάρων, αλλά ενδέχεται να χρησιμεύσουν και τα ίδια ως πηγή τέτοιων ερεθισμάτων. Για παράδειγμα, όταν διεγείρονται από μικροβιακή ενδοτοξίνη, τα λεία μυϊκά κύτταρα μπορούν να παράγουν μεγάλες ποσότητες προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ιντερλευκίνης-6, καθώς και μικρότερες ποσότητες πολλών άλλων προφλεγμονωδών μεσολαβητών. Όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα όταν ενεργοποιηθούν από τη φλεγμονή, τα λεία μυϊκά κύτταρα των αρτηριών μπορούν να παράγουν προθρομβωτικούς μεσολαβητές, όπως ο ιστικός παράγων, η αντιθρομβολυτική πρωτεΐνη PAI-1 και άλλα μόρια που τροποποιούν τη θρόμβωση και την ινωδολύση. Τα λεία μυϊκά κύτταρα επίσης παράγουν αυτοκρινείς αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι μπορούν να επιτείνουν τις υπερπλαστικές απαντήσεις στην αρτηριακή βλάβη.

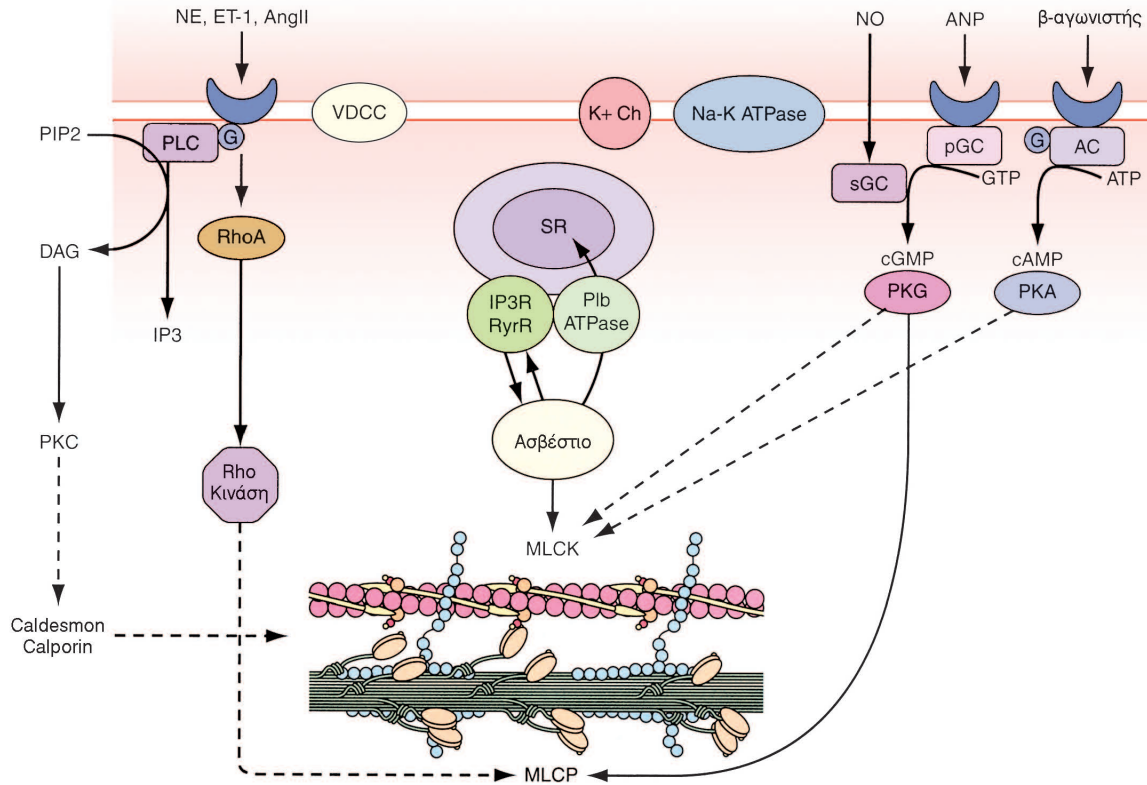
**Η λειτουργία των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων** Η κύρια λειτουργία των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων είναι η διατήρηση του αγγειακού τόνου. Τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων συσπώνται, όταν διεγείρονται από την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου κατόπιν εισόδου του ιόντος διά μέσου της πλασματικής μεμβράνης και έκλυσής του από τις ενδοκυττάριας αποθήκες (Εικ. 217-3). Στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, ηλεκτρικά ελεγχόμενοι τύπου-L διάλυοι ασβεστίου διανοίγονται με την εκπόλωση της μεμβράνης, η οποία ρυθμίζεται από λειτουργούσες με κατανάλωση ενέργειας ιοντικές αντλίες, όπως η ATPάση- $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$  και από ιοντικούς διαλύτες, όπως ο ευαίσθητος στο  $\text{Ca}^{2+}$  διαλύος  $\text{K}^+$ . Τοπικές μεταβολές της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου, αποκαλούμενες σπίθες ασβεστίου, προκαλούνται από την εισροή ασβεστίου διά μέσου των ηλεκτρικά ελεγχόμενων διαύλων ασβεστίου και προκαλούνται από τη συντονισμένη διέγερση ενός ευαίσθητου στη ρυανοδίνη συμπλέγματος διαύλων έκλυσης ασβεστίου του σαρκοπλασματικού δικτύου (βλ. πιο κάτω). Οι σπίθες ασβεστίου προκαλούν περαιτέρω άμεση αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριας ασβεστίου και εμμέσως με ενεργοποίηση διαύλων χλωριούχων. Ακόμα, οι σπίθες ασβεστίου μειώνουν τη συσταλτικότητα ενεργοποιώντας τους μεγάλους, ευαίσθητους στην αγωγιμότητα, διαλύτες  $\text{K}^+$ , υπερπολώνοντας την κυτταρική μεμβράνη και περιορίζοντας έτσι περαιτέρω τις ηλεκτρικά ελεγχόμενες αυξήσεις του ενδοκυττάριας ασβεστίου.

Ορισμένοι βιοχημικοί διεγέρτες αυξάνουν επίσης την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου, μέσω της εξαρτώμενης από υποδοχέα ενεργοποίησης της φωσφολιπάσης C με υδρόλυση της 4,5-διφωσφορικής φωσφατιδυλικής ινοσιτόλης με παραγωγή διακυλογλυκερόλης (DAG) και 1,4,5-τριφωσφορικής ινοσιτόλης ( $\text{IP}_3$ ). Αυτά τα παράγωγα λιπιδίων της μεμβράνης, με τη σειρά τους, ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κινάση C και αυξάνουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου. Ακόμα, η  $\text{IP}_3$  συνδέεται με τον ειδικό υποδοχέα της που βρίσκεται στη μεμβράνη του σαρκοπλασματικού δικτύου αυξάνοντας την εκροή ασβεστίου από την αποθηκευτική του δεξαμενή προς το κυτόπλασμα.

Η συστολή του λείου μυϊκού κυττάρου ρυθμίζεται κυρίως από τη φωσφορυλίωση της ελαφράς αλυσού μυσίνης, η οποία στη σταθερή κατάσταση εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ των δράσεων της κινάσης της μυσίνης ελαφράς αλυσού και της φωσφατάσης της μυσίνης ελαφράς αλυσού. Η κινάση της μυσίνης ελαφράς αλυσού ενεργοποιείται από το ασβέστιο μέσω του σχηματισμού ενός συμπλέγματος ασβεστίου-καλμοδουλίνης με τη φωσφορυλίωση της ελαφράς αλυσού της μυσίνης από αυτήν την κινάση, αυξάνεται η δραστηριότητα της ATPάσης της μυσίνης και διατηρείται η συστολή. Η φωσφατάση της μυσίνης ελαφράς αλυσού αποφωσφορυλιώνει τη μυσίνη ελαφράς αλυσού, μειώνοντας τη δραστηριότητα της ATPάσης και τη δύναμη συστολής. Η φωσφορυλίωση της υπομονάδας σύνδεσης της μυσίνης (thg695) της φωσφατάσης της μυσίνης ελαφράς αλυσού από την Rho κινάση αναστέλλει τη δραστηριότητα της φωσφατάσης και προάγει την ευαισθητοποίηση της συσταλτικής συσκευής στο ασβέστιο. Η Rho κινάση εξάλλου ενεργοποιείται από τη μικρή GTPάση Rho, η οποία διεγείρεται από παράγοντες ανταλλαγής γουανουσίνης και αναστέλλεται από ενεργοποιούσες την GTPάση πρωτεΐνες.

Τόσο η κυκλική AMP όσο και η κυκλική GMP χαλαρώνουν τα λεία μυϊκά κύτταρα, με πολύπλοκους μηχανισμούς. Οι β-διεγέρτες, δρώντας μέσω των συζευγμένων με G-πρωτεΐνη υποδοχέων, ενεργοποιούν την αδενυλική κυκλάση προς μετατροπή της ATP σε κυκλική AMP. Το NO και το κολπικό νatriουρρητικό πεπτίδιο, δρώντας άμεσα και διά μέσου ενός υποδοχέα συζευγμένου με G-πρωτεΐνη, αντιστοίχως, ενεργοποιούν τη γουανυλική κυκλάση προς μετατροπή της GTP σε κυκλική GMP. Οι παράγοντες αυτοί με τη σειρά τους ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κινάση A και την πρωτεϊνική κινάση G, αντιστοίχως, οι οποίες απενεργοποιούν την κινάση ελαφράς αλυσού μυσίνης και μειώνουν τον τόνο των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Επιπροσθέτως, η πρωτεϊνική κινάση G μπορεί να αλληλεπιδράσει με την υπομονάδα τη συνδεόμενη με το υπόστρωμα της φωσφατάσης της μυσίνης ελαφράς αλυσού, αυξάνοντας τη δραστηριότητα της φωσφατάσης και μειώνοντας τον αγγειακό





**ΕΙΚΟΝΑ 217-3** Ρύθμιση της συγκεντρώσεως του ασβεστίου στα λεία μυϊκά κύτταρα και συστολή ακτομοουσίνης εξαρτώμενης από την ΑΤΡάση. NE, νορεπινεφρίνη· ET-1, ενδοθηλίνη-1· AngII, αγγειοτασίνη II· PIP<sub>2</sub>, 4,5-διφωσφορική φωσφατιδυλινοσιτόλη· PLC, φωσφολιπάση C· DAG, διακυλογλυκερόλη· G, G-πρωτεΐνη· VDCC, ηλεκτρικά ελεγχόμενος διάυλος ασβεστίου· IP<sub>3</sub>, 1,4,5 τριφωσφορική ινοσιτόλη· PKC, πρωτεϊνική κινάση C· SR, σαρκοπλασματικό δίκτυο· NO, νιτρικό οξειδίο· ANP, κοιλιακό νατριουρητικό πεπτιδίο· pGC, ειδική γουανυλική κυκλάση· AC, αδενυλική κυκλάση· sGC, διαλυτή γουανυλική κυκλάση· RyrR, υποδοχέας ρυανιδίνης· PKG, πρωτεϊνική κινάση G· PKA, πρωτεϊνική κινάση A· MLCK, κινάση μωσίνης ελαφράς αλύσου· MLCP, φωσφατάση μωσίνης ελαφράς αλύσου. (Τροποποιημένο, από B Berk, in *Vascular Medicine*, 3ed, p 23. Philadelphia Saunders, Elsevier, 2006· κατόπιν αδειας.)

τόνο. Τέλος, ορισμένοι μηχανισμοί καθοδηγούν τις εξαρτώμενες από το NO μειώσεις της συγκέντρωσης ασβεστίου στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης G, συμπεριλαμβανομένης της εξαρτώμενης από τη φωσφορυλίωση αδρανοποίησης του RhoA, της μείωσης του σχηματισμού IP<sub>3</sub>, της φωσφορυλίωσης του σχετιζόμενου με τον υποδοχέα του IP<sub>3</sub> υποστρώματος της GMP κινάσης, με επακόλουθη αναστολή της λειτουργίας του υποδοχέα του IP<sub>3</sub>, της φωσφορυλίωσης της φωσφολαμβάνης, η οποία μειώνει τη δραστηριότητα της ΑΤΡάσης και τη συσώρευση ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, και από την εξαρτώμενη από την πρωτεϊνική κινάση G διέγερση της δραστηριότητας της ΑΤΡάσης ασβεστίου της πλασματικής μεμβράνης, ίσως με ενεργοποίηση της ΑΤΡάσης-Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup> ή της υπερπόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης με ενεργοποίηση των εξαρτώμενων από το ασβέστιο διαύλων K<sup>+</sup>.

**Η ρύθμιση του τόνου των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων** Ο τόνος των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων ελέγχεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) και από το ενδοθήλιο με αυστηρά ρυθμιζόμενα δίκτυα ελέγχου. Οι νευρώνες του ΑΝΣ εισέρχονται στον μέσο χιτώνα των αγγείων απαντώντας σε τασεοϋποδοχείς και χημειοϋποδοχείς που βρίσκονται στο αορτικό τόξο και τα καρδιακά σωματίδια και απαντώντας σε θερμοϋποδοχείς του δέρματος. Αυτά τα ρυθμιστικά στοιχεία συνθέτουν αντανακλαστικά τόξα ταχείας λειτουργίας, τα οποία τροποποιούνται από κεντρικές ώσεις και απαντούν σε αισθητικές ώσεις (οσφρητικές, οπτικές, ακουστικές και απτικές), καθώς και σε συγκινησιακά ερεθίσματα. Η ρύθμιση του αγγειακού τόνου από το ΑΝΣ γίνεται με τη μεσολάβηση τριών κατηγοριών νευρών: των *συμπαθητικών*, των οποίων οι κύριοι νευροδιαβιβαστές είναι η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη· των *παρασυμπαθητικών*, των οποίων ο κύριος νευροδιαβιβαστής είναι η ακετυλοχολίνη· των *μη αδρενεργικών/μη χολινεργικών*, τα οποία περιλαμβάνουν δύο κατηγορίες—τα νιτρεργικά, των οποίων ο κύριος νευροδιαβιβαστής είναι το NO, και τα πεπτιδεργικά, των οποίων οι κύριοι νευροδιαβιβαστές είναι η ουσία P, το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτιδίο, το πεπτιδίο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλιτονίνης και η ΑΤΡ.

Ο καθένας από αυτούς τους νευροδιαβιβαστές δρα μέσω ειδικών υποδοχέων που βρίσκονται στην επιφάνεια των λείων μυϊκών κυττάρων και τροποποιούν το ενδοκυττάριο ασβέστιο, και κατά συνέπεια, τον συστατικό

τόνο. Η νορεπινεφρίνη ενεργοποιεί τους α υποδοχείς και η επινεφρίνη τους α και β αδρενεργικούς υποδοχείς· στα περισσότερα αγγεία η νορεπινεφρίνη διεγείρει τους μετασυνδεδετικούς α<sub>1</sub> υποδοχείς στις μεγάλες αρτηρίες, και τους α<sub>2</sub> υποδοχείς στις μικρές αρτηρίες και τα αρτηρίδια, προκαλώντας αγγειοσύσπαση. Στα λεία μυϊκά κύτταρα των περισσότερων αιμοφόρων αγγείων εκφράζονται β<sub>2</sub> αδρενεργικοί υποδοχείς και απαντούν στους β διεγέρτες με χάλαση εξαρτώμενη από την κυκλική AMP. Η ακετυλοχολίνη, η οποία εκλύεται από τους παρασυμπαθητικούς νευρώνες, συνδέεται με μωσκαρινικούς υποδοχείς (των οποίων υπάρχουν πέντε τύποι, M1-5) στα λεία μυϊκά κύτταρα και προκαλούν αγγειοδιαστολή. Επιπροσθέτως, το NO διεγείρει προσυναπτικούς νευρώνες προς έκλυση ακετυλοχολίνης, η οποία μπορεί να διεγείρει την έκλυση NO από το ενδοθήλιο. Οι νιτρεργικοί νευρώνες εκλύουν NO, το οποίο παράγεται από τη NO συνθετάση, το οποίο προκαλεί χαλάρωση των λείων μυϊκών κυττάρων μέσω των εξαρτωμένων από την κυκλική GMP και ανεξαρτήτων μηχανισμών που περιγράφονται πιο πάνω. Όλοι οι πεπτιδεργικοί νευροδιαβιβαστές διαστέλλουν έντονα τα αγγεία δρώντας είτε άμεσα είτε μέσω της έκλυσης NO από το ενδοθήλιο για τη μείωση του τόνου των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. **Η λεπτομερής μοριακή φυσιολογία του αυτόνομου νευρικού συστήματος περιγράφεται στο Κεφ. 370.**

Το ενδοθήλιο τροποποιεί τον τόνο των λείων μυϊκών ινών των αγγείων με την άμεση έκλυση ορισμένων δραστικών ουσιών (τελεστών, effectors), στους οποίους περιλαμβάνονται το NO, η προστακυκλίνη και ο προερχόμενος από το ενδοθήλιο υπερπολωτικός παράγων, όλοι από τους οποίους προκαλούν αγγειοδιαστολή· και η ενδοθηλίνη, η οποία προκαλεί αγγειοσύσπαση. Η έκλυση αυτών των ενδοθηλιακών τελεστών διεγείρεται από μηχανικούς (διαμητική τάση, κυκλική παραμόρφωση, κ.λπ.) και βιοχημικούς μεσολαβητές (πουρινεργικοί, μωσκαρινικοί, πεπτιδεργικοί αγωνιστές) με τους βιοχημικούς μεσολαβητές δρώντες μέσω ενδοθηλιακών υποδοχέων, ειδικούς για κάθε κατηγορία.

Εκτός από αυτούς τους τοπικούς, παρακρινικούς τροποποιητές του τόνου των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων, οι μεσολαβητές που βρίσκονται στην κυκλοφορία μπορούν επίσης να επηρεάσουν τον αγγειακό τόνο, όπως η νορεπινεφρίνη και η επινεφρίνη, η βαζοπρεσίνη, η αγγειοτασίνη II, η βραδυκινίνη και τα νατριουρητικά πεπτιδία (ANP, BNP, CNP και DNP), όπως περιγράφεται πιο πάνω.



**ΠΙΝΑΚΑΣ 217-2 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΝΟΣΗΣΗΣ**

Γονίδιο	Πολυμορφικό αλληλίο	Κλινικές επιπτώσεις
α-αδρενεργικοί υποδοχείς α-1A α-2B α-2C	Arg492Cys Glu9/G1712 A2cDd3232-325	Καμία Αύξηση CHD επεισοδίων Εθνοτικές διαφορές κινδύνου υπέρτασης ή HF
Μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτασίνης (ΜΕΑ)	Πολυμορφισμός ένθεσης/απάλειψης του ιντρονίου 16	Γονότυπος D αλληλίου ή DD-αυξημένη απάντηση στους αναστολείς ΜΕΑ· αντιφατικά δεδομένα ως προς τον αυξημένο ίνδυνο αθηροσκληρωτικής καρδιοπάθειας και υπέρτασης
Υποδοχείς αγγειοτασίνης II τύπου I	1166A → C Ala-Cys	Αυξημένη απάντηση στην αγγειοτασίνη II και αυξημένος κίνδυνος υπέρτασης στην κύηση
β-αδρενεργικοί υποδοχείς β-1 β-2	Ser49Gly Arg389Gly  Arg16Gly Glu27Gln Thr164Ile	Αύξηση HR και κινδύνου DCM Αύξηση HF στους μαύρους  Οικογενής υπέρταση· αυξημένος κίνδυνος παχυσαρκίας Υπέρταση σε λευκούς με διαβήτη τύπου II Μειωμένη χημική συγγένεια διεγέρτη και χειρότερη έκβαση HF
Υποδοχέας βραδυκίννης B2	Cys58Thr, Cys412Gly, Thr21Met	Αυξημένος κίνδυνος υπέρτασης σε ορισμένες εθνοτικές ομάδες
Ενδοθηλιακή συνθετάση νιτρικού οξειδίου (eNOS)	Επαναλήψεις νουκλεοτιδίου στα ιντρόνια 4 και 13, Glu298Asp Thr785Cys	Αύξηση MI και φλεβοθρομβώσεων Πρώιμη στεφανιαία νόσος

**Σημείωση:** CHD, στεφανιαία καρδιοπάθεια· HR, καρδιακή συχνότητα· DCM, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια· HF, καρδιακή ανεπάρκεια· MI, έμφραγμα του μυοκαρδίου.

**Πηγή:** Από, B Schaefer et al: Heart Dis 5:129, 2003.

## ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ

Δημιουργία νέων αγγείων μπορεί να συμβεί ως απάντηση σε καταστάσεις όπως η χρόνια υποξία ή η ισχαιμία ιστού. Αυξητικοί παράγοντες, όπως ο αυξητικός ενδοθηλιακός αγγειακός παράγων, ενεργοποιούν έναν σηματοδοτικό καταρράκτη, ο οποίος διεγείρει την υπερπλασία του ενδοθηλίου και τον σχηματισμό σωλήνα, που ορίζονται ως *αγγειογένεση*. Η ανάπτυξη δικτύων παράπλευρων αγγείων στο ισχαιμικό μυοκάρδιο αντικατοπτρίζει αυτήν τη διεργασία και μπορεί να προκύψει από εκλεκτική ενεργοποίηση ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων, τα οποία μπορεί να βρίσκονται στο αγγειακό τοίχωμα ή να έχουν εγκατασταθεί στον ισχαιμικό ιστό προερχόμενα από τον οστικό μυελό. Αληθής αρτηριογένεση, με την έννοια της δημιουργίας νέων αγγείων με τρεις χιτώνες, δεν συμβαίνει φυσιολογικά στο καρδιαγγειακό σύστημα των θηλαστικών. Πρόσφατες έρευνες των μοριακών καθοριστικών παραγόντων και των προγονικών κυττάρων που μπορούν να ανακεφαλαιώσουν την εξ αρχής ανάπτυξη αγγείων είναι το αντικείμενο συνεχιζόμενων εντατικών μελετών (Κεφ. 66-68).

## ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας έγιναν σημαντικές πρόοδοι στην προσπάθεια καθορισμού γενετικών διαφορών ως προς τις αγγειακές φαρμακολογικές απαντήσεις. Πολλοί ερευνητές επικέντρωσαν τις έρευνές τους σε υποδοχείς και ένζυμα που σχετίζονται με τη νευροχημική τροποποίηση της αγγειακής λειτουργίας, καθώς και στα ηπατικά ένζυμα που μεταβολίζουν τα φάρμακα που επηρεάζουν τον τόνο των αγγείων. Οι μέχρι τώρα γενετικοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με διαφορές στην αγγειακή απάντηση, συχνά (αλλά όχι πάντοτε) σχετίζονται με λειτουργικές διαφορές ως προς τη δραστηριότητα ή την έκφραση του υποδοχέα ή του ενζύμου που ενδιαφέρει. Μερικοί από αυτούς τους πολυμορφισμούς φαίνεται ότι εκφράζονται διαφορετικά σε διάφορες εθνοτικές ομάδες ή στα δύο φύλα. Σύνοψη των προσφάτως αναγνωρισθέντων πολυμορφισμών με καθορισμό των αγγειακών φαρμακογονιδιωματικών διαφορών παρέχεται στον [Πίνακα 217-2](#).

## ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΣΤΟΛΗΣ

### ΥΠΕΡΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Τα τρία τέταρτα περίπου των κοιλιών αποτελούνται από επιμέρους γραμμωτά μυοκύτταρα, με φυσιολογικό μήκος 60-140 μm και διάμετρο 17-25 μm ([Εικ. 217-4A](#)). Κάθε κύτταρο περιέχει πολλαπλά ραβδοειδή νημάτια με εγκάρσιες γραμμώσεις (μυοϊνίδια), τα οποία διατρέχουν το μήκος του κυττάρου, και με τη σειρά τους συντίθενται από επαναλαμβανόμενες στη σειρά δομές, τα σαρκομερίδια. Το κυτταρόπλασμα μεταξύ των μυοϊνιδίων περι-

έχει άλλα κυτταρικά συστατικά, όπως ο μονήρης κεντρικά τοποθετημένος πυρήνας, τα πολυάριθμα μιτοχόνδρια και το σύστημα ενδοκυτταρίων μεμβρανών, το σαρκοπλασματικό δίκτυο.

Το *σαρκομερίδιο*, η δομική και λειτουργική μονάδα της συστολής, περιλαμβάνεται μεταξύ δύο σκοτεινών εγκαρσίων γραμμών, των γραμμών Z. Η απόσταση μεταξύ των γραμμών Z ποικίλλει αναλόγως του βαθμού συστολής ή διάτασης του μυός και κυμαίνεται μεταξύ 1,6 και 2,2 μm. Μέσα στα όρια του σαρκομεριδίου εναλλάσσονται σκοτεινός και ανοικτότερος χρώματος ζώνες, οι οποίες προσδίδουν στις μυοκαρδιακές ίνες τη γραμμωτή τους εμφάνιση στο οπτικό μικροσκόπιο. Στο κέντρο του σαρκομεριδίου υπάρχει μια σκοτεινή ζώνη σταθερού μήκους (1,5 μm), η ζώνη A, στα πλευρά της οποίας υπάρχουν δύο πιο φωτεινές ζώνες, οι ζώνες I, των οποίων το μήκος ποικίλλει. Το σαρκομερίδιο του καρδιακού μυός, περιέχει δύο σύνολα αλληλοδιαπλεκόμενων νημάτων. Τα παχύτερα νημάτια, τα οποία συντίθενται κυρίως από ακτίνη, διαδράμουν από τη γραμμή Z δια της ζώνης I προς τη ζώνη A· η διάμετρό τους είναι 5 nm (50 Å) και το μήκος τους 1,0 μm. Έτσι, τα παχέα

και τα λεπτά νημάτια αλληλοεπικαλύπτονται μόνο μέσα στη (σκοτεινή) ζώνη A, ενώ η φωτεινή ζώνη I περιέχει μόνο λεπτά νημάτια. Κατά την εξέταση με το ηλεκτρονικό μικροκόπιο μπορούν να παρατηρηθούν γέφυρες που εκτείνονται μεταξύ των παχύνων και των λεπτών νημάτων στη ζώνη A· αυτές είναι οι κεφαλές της μυοσίνης (βλ. πιο κάτω), οι οποίες συνδέονται με τα νημάτια της ακτίνης.

### Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΣΥΣΤΟΛΗΣ

Το μοντέλο της ολισθησης των νημάτων για την ερμηνεία της μυϊκής συστολής εδράζεται στη βασική παρατήρηση ότι τόσο τα παχέα όσο και τα λεπτά νημάτια έχουν σταθερό μήκος τόσο κατά τη συστολή όσο και κατά τη χάλαση. Με την ενεργοποίηση τα νημάτια της ακτίνης εισχωρούν βαθύτερα μέσα στη ζώνη A. Στη διαδικασία αυτή το μήκος της ζώνης A παραμένει σταθερό, ενώ το μήκος της ζώνης I βραχύνεται και οι γραμμές Z συμπλησιάζουν.

Το μόριο της μυοσίνης είναι μια πολύπλοκη, ασύμμετρη ινώδης πρωτεΐνη με μοριακή μάζα περίπου 500.000 Da· αποτελείται από ένα ραβδοειδές τμήμα μήκους 150 nm (1.500 Å) με ένα σφαιρικό τμήμα (κεφαλή) στο άκρο του. Αυτά τα σφαιρικά τμήματα της μυοσίνης σχηματίζουν τις γέφυρες μεταξύ των μορίων της μυοσίνης και της ακτίνης και είναι η έδρα της δραστηριότητας της ATPάσης. Κατά τον σχηματισμό του παχέος μυονηματίου, το οποίο αποτελείται από ~300 μόρια μυοσίνης, με τα ραβδοειδή τμήματά τους διατεταγμένα παράλληλα προς τον άξονα του σαρκομεριδίου και τα σφαιροειδή τμήματα να προέχουν προς τα έξω, ώστε να μπορούν να αλληλεπιδράσουν με την ακτίνη για να δημιουργήσουν δύναμη και βράχυνση ([Εικ. 217-4B](#)).

Η ακτίνη έχει μοριακή μάζα περίπου 47.000 Da. Το λεπτό νημάτιο αποτελείται από διπλή έλικα δύο αλύσων μορίων ακτίνης περιεπιλεγμένων μεταξύ τους επάνω σε ένα μεγαλύτερο μόριο, την τροπομυοσίνη. Μια ομάδα ρυθμιστικών πρωτεϊνών—οι τροπονίνες C, και T—είναι τοποθετημένες κατά κανονικά διαστήματα επάνω σε αυτό το νημάτιο ([Εικ. 217-5](#)). Σε αντίθεση με τη μυοσίνη, η ακτίνη στερείται ενδογενούς ενζυμικής δραστηριότητας, αλλά συνδέεται αναστρέψιμα με τη μυοσίνη επί παρουσίας ATP και Ca<sup>2+</sup>. Το ιόν του ασβεστίου ενεργοποιεί την ATPάση της μυοσίνης, η οποία με τη σειρά της διασπά την ATP, την πηγή της ενέργειας συστολής ([Εικ. 217-5](#)). Η δραστηριότητα της ATPάσης της μυοσίνης καθορίζει τον ρυθμό σχηματισμού και αποσύνδεσης των εγκαρσίων γεφυρών ακτομυοσίνης και, τελικά, την ταχύτητα της μυϊκής συστολής. Στον χαλαρωμένο μυ, η τροπομυοσίνη αναστέλλει αυτήν την αλληλεπίδραση. Η τιτίνη ([Εικ. 217-4D](#)) είναι μία μεγάλη, εύκαμπτη μυοϊνιδική πρωτεΐνη, η οποία συνδέει τη μυοσίνη με τη γραμμή Z. Η διατασιμότητά της συμβάλλει στην ελαστικότητα της καρδιάς.