

ΒΑΣΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

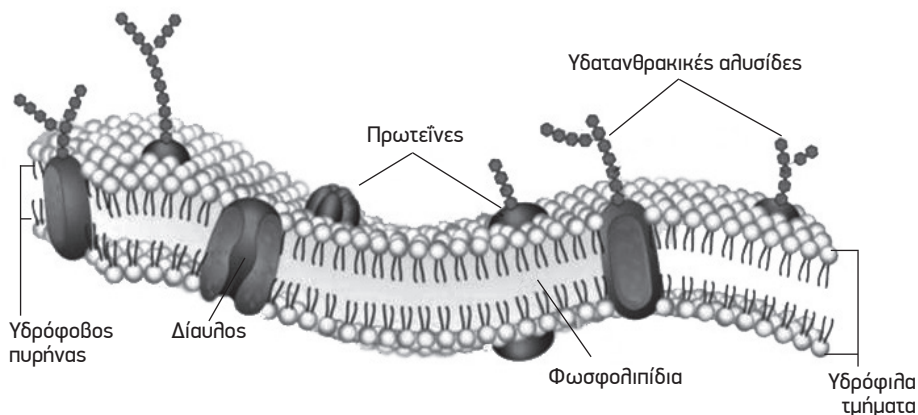
1. ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΗΡΕΜΙΑΣ – ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Η λειτουργία των νευρικών κυττάρων, των νευρικών ινών καθώς και των μυϊκών ινών που νευρούνται από αυτές είναι συνυφασμένη σε μεγάλο βαθμό με την ιδιότητά τους να διεγείρονται, παράγοντας και μεταδίδοντας σε όλο τους το μήκος βραχύχρονες μεταβολές του ηλεκτρικού δυναμικού της κυτταρικής τους μεμβράνης.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ – ΔΙΑΥΛΟΙ ΙΟΝΤΩΝ

Οι κυτταρικές μεμβράνες έχουν πάχος 50-100 Å και αποτελούνται από μία διπλοστιβάδα από φωσφολιπιδικά μόρια διατεταγμένα με το υδρόφιλο τμήμα τους προς το εξωτερικό της μεμβράνης και το υδρόφοβο προς το εσωτερικό της καθώς και από πρωτεϊνικά μακρομόρια, μερικά από τα οποία λειτουργούν σαν διαύλοι ιόντων. Από τους διαύλους αυτών, άλλοι λειτουργούν ανεξάρτητα από το δυναμικό της μεμβράνης (τασσεοεξαρτώμενοι – leak channels) και άλλοι ανάλογα με το ύψος και την πολικότητα του δυναμικού αυτού (μη-τασσεοεξαρτώμενοι – voltage gated channels) [ΕΙΚΟΝΑ 1].

Οι διαύλοι είναι ειδικοί για κάθε ιόν. Στις αμύελες νευρικές ίνες και στις μυϊκές ίνες υπάρχουν διαύλοι ιόντων νατρίου (Na^+) και καλίου (K^+), ομοιόμορφα κατανομημένοι σε όλο το μήκος της μεμβράνης. Αντίθετα, στις εμύελες ίνες η κατανομή των διαύλων είναι πολύ πιο διαφοροποιημένη. Στην αξολειμματική μεμβράνη των περισφίγγων του Ranvier των εμύελων ινών (κομβική μεμβράνη) υπάρχει πολύ μεγάλη πυκνότητα διαύλων Na^+ , καθώς και σημαντικός αριθμός τασσεοεξαρτώμενων διαύλων K^+ αργής ενεργοποίησης και μη-τασσεοεξαρτώμενων διαύλων K^+ , ενώ απουσιάζουν οι τασσεοεξαρτώμενοι διαύλοι K^+ ταχείας



ΕΙΚΟΝΑ 1. Σχηματική παράσταση κυτταρικής μεμβράνης. Η μεμβράνη φαίνεται να διαπερνάται από μακρομοριακές πρωτεΐνες, μερικές από τις οποίες λειτουργούν ως διάλυοι ιόντων – άλλοι για τη συνεχή παθητική διάχυση των ιόντων και άλλοι ενεργοποιούμενοι με κατάλληλη μεταβολή του διαμεμβρανικού δυναμικού.

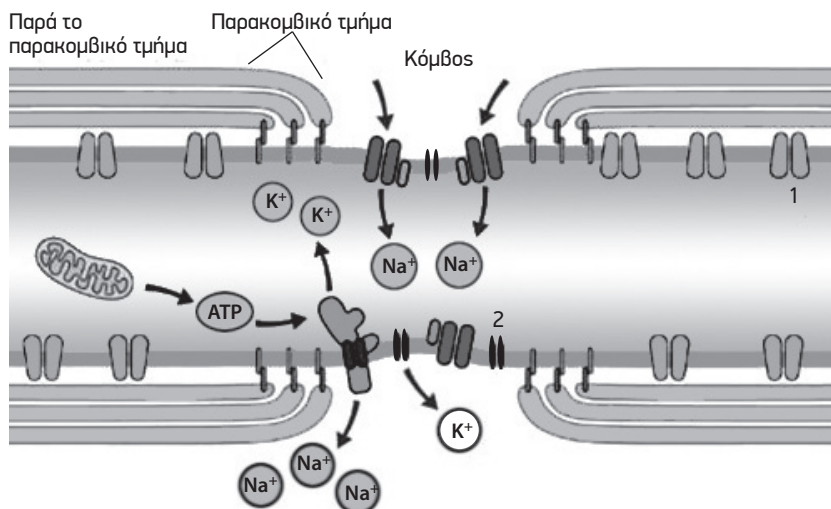
ενεργοποίησης. Σε αντιδιαστολή, τα ενδιάμεσα τμήματα της αξολειμματικής μεμβράνης που είναι καλυμμένα από μυελίνη (παρακομβική και μεσοκομβική μεμβράνη) έχουν τασεοεξαρτώμενους διαύλους καλίου ταχείας ενεργοποίησης και μόνο ένα μικρό αριθμό διαύλων νατρίου [ΠΙΝΑΚΑΣ 1], [ΕΙΚΟΝΑ 2].

ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΗΡΕΜΙΑΣ ΤΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ

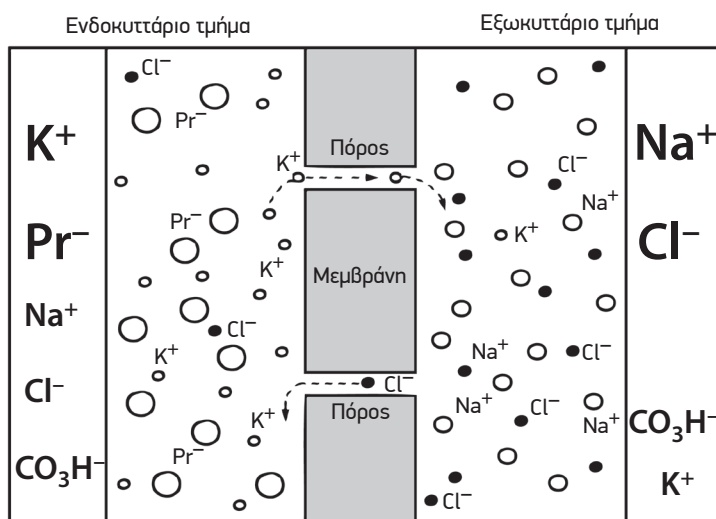
Σε κατάσταση ηρεμίας των κυττάρων, η κυτταρική μεμβράνη είναι εκλεκτικά διαπερατή (μέσα από πρωτεϊνικούς διαύλους) από ιόντα που βρίσκονται στον εξωκυττάριο και στον ενδοκυττάριο χώρο: επιτρέπει τη διάχυση των ιόντων K και χλωρίου (Cl⁻), είναι όμως ελάχιστα διαπερατή από τα ιόντα Na και αδιαπέραστη από τα αρνητικά οργανικά ιόντα του εσωκυττάριου χώρου [ΕΙΚΟΝΑ 3]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αφενός την ανισοκατανομή των ιόντων στις δύο πλευρές της μεμβράνης και αφετέρου την περίσσεια αρνητικών φορτίων στο

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Συγκεντρώσεις διαύλων Na⁺ στη μεμβράνη.

Είδος ιών	Διάλυοι Na ⁺ /μm
Μυϊκές (αρουραίου)	200
Νευρικές αμύελες (κουνελιού)	100
Νευρικές εμμύελες (κουνελιού)	
• κομβική μεμβράνη	10.000
• μεσοκομβική μεμβράνη	25



ΕΙΚΟΝΑ 2. Κατανομή διαύλων στο κομβικό (περίσφιγξη του Ranvier) και τα παρακομβικά τμήματα της αξολειμματικής μεμβράνης εμύελης νευρικής ίνας. Οι δίαυλοι Na^+ και οι αντλίες Na/K έχουν συγκεντρωθεί στην κομβική μεμβράνη. Οι τασεοεξαρτώμενοι δίαυλοι K^+ [1] σπανίζουν στον κόμβο, αλλά εμφανίζουν υψηλή συγκέντρωση στα παρακομβικά τμήματα, ενώ στην κομβική μεμβράνη υπάρχουν μη-τασεοεξαρτώμενοι δίαυλοι – πόροι (leak channels) K^+ [2].



ΕΙΚΟΝΑ 3. Στην κατάσταση ηρεμίας η μεμβράνη είναι αδιαπέραστη από τα οργανικά ανιόντα (Pr^-) και ελάχιστα διαπερατή από τα ιόντα Na . Αντίθετα, τα ιόντα K^+ και Cl^- περνούν με ευχέρεια από τη μία στην άλλη πλευρά, με επικρατούσα φορά αυτή που καθορίζεται από τη συνισταμένη της διαφοράς συγκέντρωσης (από τη μεγαλύτερη στη μικρότερη) και της πολικότητας (τα θετικά φορτία προς την αρνητικά φορτισμένη πλευρά και το αντίθετο). Το μέγεθος των στοιχείων είναι αντίστοιχο της συγκέντρωσης των ιόντων. Η μετακίνηση των ιόντων γίνεται μέσα από μη-τασεοεξαρτώμενους διαύλους – πόρους (leak channels).

ΒΑΣΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

εσωτερικό και, αντίθετα, περίσσεια θετικών φορτίων στο εξωτερικό. Η ηλεκτρική πόλωση (διαφορά δυναμικού) ανάμεσα στις δύο πλευρές της μεμβράνης είναι της τάξης των -70 mV έως -90 mV και ονομάζεται **δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης**.

Το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης εξαρτάται κυρίως από την κίνηση των ιόντων Κ. Δύο αντίρροπες δυνάμεις ασκούνται επάνω στα ιόντα Κ:

1. Η διαφορά της συγκέντρωσής τους εκατέρωθεν της μεμβράνης (35 φορές μεγαλύτερη στο κυτταρόπλασμα απ' ό,τι στο εξωκυττάριο υγρό) προκαλεί τη ροή τους προς τον εξωκυττάριο χώρο.
2. Η ηλεκτρική έλξη από τα οργανικά ανιόντα που δεν μπορούν να διαβούν τη μεμβράνη τα συγκρατεί στο εσωτερικό.

Σε συγκεκριμένη τιμή πόλωσης της μεμβράνης δημιουργείται μια δυναμική κατάσταση ισορροπίας, κατά την οποία τα ιόντα Κ που βγαίνουν από το κύτταρο είναι ίσα με αυτά που περνούν στο εσωτερικό του. Η διαφορά δυναμικού ανάμεσα στις δύο πλευρές της μεμβράνης (περίπου -80 mV στο νευρικό και -90 mV στο μυϊκό κύτταρο) ονομάζεται **δυναμικό ισορροπίας** του Κ. Αντίστοιχα φαινόμενα διέπουν την κίνηση και τα δυναμικά ισορροπίας του Na και του Cl [ΠΙΝΑΚΑΣ 2].

Το δυναμικό ισορροπίας κάθε ιόντος παριστάται από την **εξίσωση του Nernst**:

$$V_{\text{ιόντος}} = \frac{RT}{zF} \cdot \ln \frac{[X]_{\text{εξ}}}{[X]_{\text{εσ}}}$$

R : σταθερά αερίων ($8,314 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$), T : θερμοκρασία ($273,15^\circ\text{C}$), z : το σθένος του ιόντος, F : σταθερά Faraday ($96,485^\circ\text{C} \cdot \text{mol}^{-1}$), $\ln$: ο νεπέριος λογάριθμος, $[X]$: συγκέντρωση ιόντος.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Συγκεντρώσεις ιόντων στο εσωτερικό μυϊκής ίνας και στον εξωκυττάριο χώρο και τα δυναμικά ισορροπίας τους. Δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης = -90 mV .

	Συγκέντρωση (mM)		
	Ενδοκυττάριο υγρό (mmol/l)	Εξωκυττάριο υγρό (mmol/l)	Δυναμικό ισορροπίας (mV)
Κάλιο (K^+)	155	4	-97
Νάτριο (Na^+)	5-15	145	66
Ασβέστιο (Ca_2^+)	0,0001	1-2	—
Χλώριο (Cl^-)	4-30	110	-90
HCO_3^-	8	27	-32
Οργανικά ανιόντα -	155	7	—
Δυναμικό ηρεμίας	-90 mV	0 mV	

Καθώς το κλάσμα RT/F , για θερμοκρασία 35°C , ισούται με 27 mV , το σθένος του K^+ είναι $+1$ και η σταθερά μετατροπής του νεπέριου σε δεκαδικό λογάριθμο είναι $2,3$, η παραπάνω εξίσωση για το K γράφεται:

$$V_K = 61\text{mV} \cdot \log \frac{4}{155} = -97\text{mV}$$

Το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης είναι λίγο μικρότερο από το δυναμικό ισορροπίας του K και παριστάται από την **εξίσωση του Goldman** ή **Goldman-Hodgkin-Katz**:

$$V_{\text{μεμβράνης}} = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \frac{P_K [\text{K}]_{\text{εξ}} + P_{\text{Na}} [\text{Na}]_{\text{εξ}} + P_{\text{Cl}} [\text{Cl}]_{\text{εσ}}}{P_K [\text{K}]_{\text{εσ}} + P_{\text{Na}} [\text{Na}]_{\text{εσ}} + P_{\text{Cl}} [\text{Cl}]_{\text{εξ}}}$$

όπου R : σταθερά αερίων, T : θερμοκρασία, F : σταθερά Faraday, P : διαπερατότητα της μεμβράνης στο ιόν, $[]$: συγκέντρωση ιόντος.

Αυτό συμβαίνει γιατί μία μικρή, συνεχής ροή ιόντων Na προς το εσωτερικό του κυττάρου (παθητική διήθηση) που οφείλεται τόσο στην ηλεκτραρνητικότητα του κυτταροπλάσματος όσο και στην πολύ μεγάλη διαφορά της συγκέντρωσής τους στον εξωκυττάριο σε σχέση με τον ενδοκυττάριο χώρο, μειώνει το ύψος του διαμεμβρανικού δυναμικού. Η μετακίνησή των ιόντων Na θα είχε ως τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της ηλεκτρικής πόλωσης ανάμεσα στις δύο πλευρές της μεμβράνης εάν δεν επενέβαινε ένας ενεργητικός –με την έννοια ότι η πραγματοποίησή του απαιτεί την προσφορά ενέργειας από το κύτταρο– αντιρροπιστικός μηχανισμός, η **αντλία νατρίου/καλίου**, με τον οποίο ιόντα Na μεταφέρονται από το εσωτερικό στο εξωτερικό του κυττάρου και ιόντα K στην αντίθετη κατεύθυνση. Υπολογίζεται ότι ο μηχανισμός αυτός συμβάλλει κατά $10\text{--}15\%$ στη δημιουργία του δυναμικού ηρεμίας. Τέλος, τα ιόντα Cl , που παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία και διατήρηση του δυναμικού ηρεμίας των μυϊκών ινών, έχουν δυναμικό ισορροπίας όμοιο με το δυναμικό ηρεμίας [ΕΙΚΟΝΑ 4].

Όπως προαναφέρθηκε, στην κατάσταση της ηλεκτρικής πόλωσης που παριστά το δυναμικό ηρεμίας, στην εξωτερική και εσωτερική πλευρά της μεμβράνης παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση θετικών και αρνητικών φορτίων, αντίστοιχα, εξαιτίας της μεταξύ τους ηλεκτροστατικής έλξης. Η συγκέντρωση αυτή είναι τόσο μεγαλύτερη, όσο το πάχος της μεμβράνης είναι μικρότερο. Μπορούμε επομένως να παραστήσουμε τη μεμβράνη σαν ένα πυκνωτή με χωρητικότητα αντιστρόφως ανάλογη με το πάχος της, παράλληλα συνδεδεμένο με μία ωμική αντίσταση που αντιστοιχεί στη μικρή διαπερατότητα της μεμβράνης στα διάφορα ιόντα [ΕΙΚΟΝΑ 5]. Τα ιόντα όμως μετακινούνται και κατά μήκος του