

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΑΡΑΔΟΣΕΙΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ Α΄**  
**ΕΑΡΙΝΟΥ ΕΞΑΜΗΝΟΥ 2013-14**

**από τον Γ. Δαλέζιο**

*Ένα βιολογικό φαινόμενο μπορεί να θεωρηθεί ως ερμηνευμένο μόνο εάν αποδειχθεί ότι προκύπτει από τα υλικά συστατικά των ζώντων οργανισμών, τα οποία αλληλεπιδρούν σύμφωνα με τους νόμους που τα ίδια αυτά συστατικά ακολουθούν στις αλληλεπιδράσεις τους έξω από τα ζωντανά συστήματα.*

— *Adolf Eugen Fick*

*Gesammelte Schriften (1904), Vol. 3, 767. Trans. Paul F. Craneffield, 'The Organic Physics of 1847 and the Biophysics of Today', Journal of the History of Medicine and Allied Sciences, 1957, 12, 410.*



## Πρόλογος

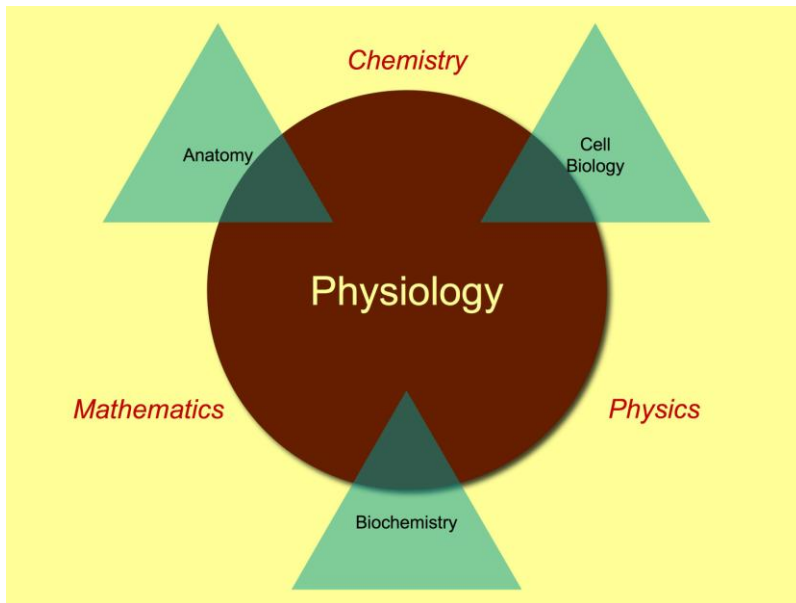
Οι σελίδες που ακολουθούν παρέχουν τις βασικές έννοιες για την κατανόηση του περιεχομένου της Φυσιολογίας Α'. Είναι μια ευρεία σύνοψη των παραδόσεων που παρακολουθήσατε στο αμφιθέατρο. Λειτουργούν υποστηρικτικά ως προς αυτές και ως προς τα προτεινόμενα συγγράμματα και σε καμιά περίπτωση δεν τα υποκαθιστούν.

Εικόνες και διαγράμματα παρουσιάζονται στα αγγλικά για να βοηθήσουμε (και να ωθήσουμε) τους αναγνώστες να εξοικειώνονται με τη διεθνή ορολογία. Όσες εικόνες δεν είναι δικές μας, εμφανίζονται μόνο όταν δε θίγονται δικαιώματα πνευματικής ιδιοκτησίας, διαφορετικά, εμφανίζονται σύνδεσμοι (*links*) σε αυτές. Σύνδεσμοι που απαιτούν σύνδεση στο δίκτυο του Πανεπιστημίου (*VPN*), εμφανίζονται με **πράσινο** χρώμα.



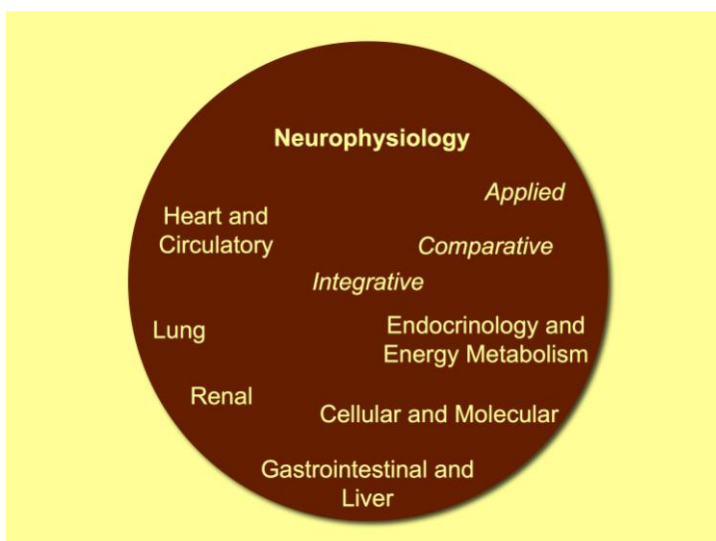
## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Φυσιολογία είναι ο κλάδος των Βιολογικών Επιστημών που μελετά τον τρόπο λειτουργίας των οργανισμών. Όπως κάθε επιστήμη, αλληλεπιδρά στενά και παρουσιάζει αλληλεπικαλύψεις με άλλους κλάδους των Βιολογικών Επιστημών, κυρίως, με την *Ανατομία*, τη *Βιοχημεία* και την *Κυτταρική Βιολογία*. Ίσως περισσότερο από κάθε κλάδο των Βιολογικών Επιστημών, προαπαιτεί επαρκή γνώση και χρήση εργαλείων από τα *Μαθηματικά*, τη *Φυσική* και τη *Χημεία* (Εικόνα 1-1).



**Εικόνα 1-1.** Διαγραμματική απεικόνιση της σχέσης της Φυσιολογίας με άλλες επιστήμες.

Η ίδια η Φυσιολογία μπορεί να χωριστεί σε επιμέρους πεδία, είτε σύμφωνα με το σύστημα του οργανισμού που μελετά (π.χ. νευρικό, αναπνευστικό) είτε σύμφωνα με τις μεθόδους ή στόχους που ακολουθεί (π.χ. συγκριτική, εφαρμοσμένη). Ένας τέτοιος διαχωρισμός, σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Φυσιολογίας, παρουσιάζεται στην Εικόνα 1-2.

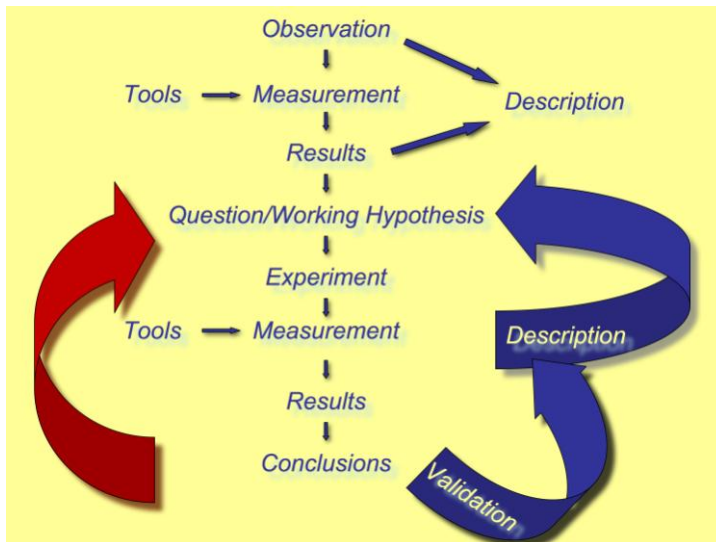


**Εικόνα 1-2.** Διαχωρισμός της Φυσιολογίας σε επιμέρους τομείς σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Φυσιολογίας.

### 1.1. Φυσιολογία του Νευρικού Συστήματος.

Η Φυσιολογία που μελετά το Νευρικό Σύστημα (*Νευροφυσιολογία*) είναι ένας από τους νεώτερους τομείς της Φυσιολογίας και έχει εξελιχθεί και ενσωματωθεί σε έναν ευρύτερο κλάδο τη *Νευροεπιστήμη*. Η Νευροεπιστήμη στεγάζει σήμερα όλες τις επιστημονικές προσπάθειες του ανθρώπου για την κατανόηση της λειτουργίας του νευρικού συστήματος και της συμπεριφοράς που παράγεται από αυτό.

Ο τρόπος επιστημονικής αναζήτησης της Φυσιολογίας δε διαφέρει από εκείνον άλλων φυσικών επιστημών. Σε πρώτη προσέγγιση, περιλαμβάνει την παρατήρηση και περιγραφή φαινομένων. Ωστόσο, πολύ γρήγορα γίνεται φανερό ότι πληρέστερη περιγραφή των φαινομένων γίνεται όταν έχουμε αποτελέσματα μετρήσεων (που απαιτούν εργαλεία/όργανα). Σε πιο εξελιγμένο στάδιο, τα ίδια τα αποτελέσματα των μετρήσεων μπορούν να οδηγήσουν σε ερωτήματα/υποθέσεις εργασίας που απαιτούν το σχεδιασμό ενός πειράματος που οδηγεί μέσω μετρήσεων σε νέα αποτελέσματα, με τα οποία είτε επαληθεύεται μια υπόθεση εργασίας (και οδηγούν σε μια πληρέστερη περιγραφή του εξεταζόμενου φαινομένου) είτε καταρρίπτεται η υπόθεση εργασίας (Εικόνα 1-3).



**Εικόνα 1-3.** Διαγραμματική απεικόνιση του τρόπου με τον οποίο η Φυσιολογία αναζητά επιστημονικές απαντήσεις.

### 1.2. Ιστορικοί Σταθμοί και Αρχές της Νευροεπιστήμης.

Η σχηματική περιγραφή του τρόπου αναζήτησης επιστημονικών απαντήσεων για την κατανόηση της συμπεριφοράς συμβαδίζει με την ιστορική πορεία των επιστημονικών θεωριών και ανακαλύψεων που αφορούν τη λειτουργία του νευρικού συστήματος.

#### 1.2.1. Ο Εγκέφαλος ευθύνεται για τη συμπεριφορά.

Ο Ιπποκράτης (460-370 π.Χ.), βασιζόμενος στην προσεκτική παρατήρηση των ασθενών του, ήταν ίσως ο πρώτος που διατύπωσε την άποψη ότι ο εγκέφαλος είναι ο καθοριστικός παράγοντας για την εμφάνιση της ανθρώπινης συμπεριφοράς:

“ΕΙΔΕΝΑΙ ΔΕ ΧΡΗ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΟΤΙ ΕΞ ΟΥΔΕΝΟΣ ΗΜΙΝ ΑΙ ΗΔΟΝΑΙ ΓΙΝΟΝΤΑΙ ΚΑΙ ΕΥΦΡΟΣΥΝΑΙ ΚΑΙ ΓΕΛΩΤΕΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑΙ Η ΕΝΤΕΥΘΕΝ [ΕΞ' ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ] ΚΑΙ ΛΥΠΑΙ ΚΑΙ ΑΝΙΑΙ ΚΑΙ ΔΥΣΦΡΟΣΥΝΑΙ ΚΑΙ ΚΛΑΥΘΜΟΙ. ΚΑΙ ΤΟΥΤΟΝ ΦΡΟΝΕΟΜΕΝ ΜΑΛΙΣΤΑ ΚΑΙ ΒΛΕΠΟΜΕΝ ΚΑΙ ΑΚΟΥΟΜΕΝ ΚΑΙ ΔΙΑΓΙΝΩΣΚΟΜΕΝ.

...ΔΙΟ ΦΗΜΙ ΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟΝ ΕΙΝΑΙ ΤΟΝ ΕΡΜΗΝΕΥΟΝΤΑ ΤΗΝ ΞΥΝΕΣΙΝ” (Ιπποκράτης, [Περί ιερής νούσου](#)).

Ο Φλαμανδός ανατόμος [Andreas Vesalius](#) (1514-1564) στο σύγγραμμά του *de Humani corporis fabrica* (Επί της κατασκευής του ανθρωπίνου σώματος), παρουσίασε τα πρώτα *ακριβή σχέδια* του ανθρωπίνου εγκεφάλου στα οποία φαίνεται ο διαχωρισμός αυτού σε δυο ημισφαίρια (Εικόνα [1-4](#), σελ. [606](#)).

Ο Άγγλος φυσιολόγος [William Harvey](#) (1578-1657) είναι ίσως περισσότερο γνωστός για τη συμβολή του στην διασαφήνιση του τρόπου λειτουργίας της καρδιάς, αλλά διατύπωσε και μια γενική αρχή που βρίσκει εφαρμογή μέχρι σήμερα: “[special care must be taken that you know things well, and have investigated them through frequent dissections of animals](#)”. Δε μπορούμε να φανταστούμε την πρόοδο των βιολογικών επιστημών χωρίς τη *χρήση πειραματοζώων*. Στη σύγχρονη πρακτική, η χρήση πειραματοζώων στην έρευνα, επιτρέπεται όταν τηρούνται αυστηροί [ηθικοί κανόνες](#) που αποσκοπούν στη μείωση του πόνου τους στη διάρκεια των πειραμάτων και στη χρήση του απαραίτητου αριθμού αυτών. Είναι προφανές, ότι η γενικευμένη εξαγωγή συμπερασμάτων από πειράματα σε ζώα πρέπει να γίνεται με τη δέουσα προσοχή.

Συνδυασμός των παραπάνω μεθόδων (παρατήρηση ασθενών, ανατομία και πειράματα σε ζώα) οδήγησαν στη σταδιακή αποδοχή της άποψης ότι *ο εγκέφαλος ευθύνεται για τη συμπεριφορά* και ώθησαν τους ερευνητές στο να αναζητήσουν *πώς* λειτουργεί ο εγκέφαλος.

### **1.2.2. Διαφορετικές λειτουργίες εντοπίζονται σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου.**

Ο νευρολόγος [Franz Joseph Gall](#) (1757-1828) διατύπωσε την αρχή ότι στοιχεία της συμπεριφοράς *εδράζονται* σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Δημιούργησε τον κλάδο της *φρενολογίας* (Εικόνα [1-5](#)), η οποία ισχυριζόταν ότι μελετώντας το σχήμα και τις ανωμαλίες του κρανίου μπορούσε να αποκαλύψει το χαρακτήρα και τις ροπή των ανθρώπων προς συγκεκριμένες συμπεριφορές. Σχετικά γρήγορα, αποδείχτηκε ότι τα πορίσματά της φρενολογία ήταν *ψευδελιστημονικά*.

Ωστόσο, η αρχή της, ότι διαφορετικές λειτουργίες *εντοπίζονται* σε διαφορετικά τμήματα του εγκεφάλου αποδείχτηκε σωστή, χάρη στις ανακαλύψεις νεώτερων ερευνητών και στην πρόοδο των τεχνικών μέσων για τη μελέτη του εγκεφάλου.

Συνοπτικά, ο Γάλλος [Pierre Paul Broca](#) (1824-1880) και ο Γερμανός [Carl Wernicke](#) (1848-1905) με τις μελέτες τους σε ασθενείς έδειξαν ότι η *βλάβη 2* διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου, στον αριστερό μετωπιαίο (κέντρο του λόγου) και στον κροταφικό λοβό (Εικόνα [1-6](#)), καταργεί την ικανότητα εκφοράς του λόγου και την κατανόησή του ή τη σύνταξη λογικών προτάσεων, αντίστοιχα. Από τότε, ανάλογες παρατηρήσεις έχουν γίνει για δεκάδες άλλες περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με διαφορετικές λειτουργίες και τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την αρχή του εντοπισμού.

Ο Γερμανός [Korbinian Brodmann](#) (1868-1918) με *κυτταροαρχιτεκτονικές* μελέτες έδειξε ότι ο *φλοιός* του εγκεφάλου μπορεί να διακριθεί σε διαφορετικές μεταξύ τους *ανατομικές περιοχές*, των οποίων ο αριθμός αυξάνεται ανάλογα με την εξελικτική βαθμίδα του κάθε οργανισμού (Εικόνα [1-7](#)).

Ο καθορισμός των περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού σύμφωνα με τον Brodmann ισχύει, γενικά, μέχρι σήμερα και έχει διαπιστωθεί, ιδιαίτερα με τη χρήση ηλεκτρικών μικροερεθισμών ή καταγραφών ότι αυτές επιτελούν διαφορετικές λειτουργίες (π.χ. κινήσεις διαφορετικών μελών του σώματος, όραση). Επίσης, σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι (π.χ. λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, functional Magnetic Resonance Imaging) δείχνουν, με υψηλή χρονική και χωρική ανάλυση, την επιλεκτική δραστηριοποίηση περιοχών του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια διαφορετικών συμπεριφορών (Εικόνα 1-8).

### **1.2.3. Ο εγκέφαλος παρουσιάζει ηλεκτρική δραστηριότητα.**

Παράλληλα, με τις πρώτες ανακαλύψεις για τον εντοπισμό των λειτουργιών στον εγκέφαλο, συμβαίνει και η θεμελίωση της ηλεκτροφυσιολογίας, η οποία ωφελείται σημαντικά από την παράλληλη μελέτη του ηλεκτρισμού από τους φυσικούς. Οι αρχικές παρατηρήσεις του Ιταλού [Luigi Aloysio Galvani](#) (1737-1798) έδειξαν ότι τα νεύρα μπορούν να διεγερθούν με ηλεκτρικό ερεθισμό. Αυτές οδήγησαν νεότερους ερευνητές, με πρωτοπόρους τον Ιταλό [Carlo Matteucci](#) (1811-1868), και τους Γερμανούς [Emil du Bois-Reymond](#) (1818-1896) και [Julius Bernstein](#) (1839-1917), να επινοήσουν τα πρώτα όργανα και πειραματικές μεθόδους για τη μελέτη της ηλεκτρικής δραστηριότητας του νευρικού συστήματος και των κυττάρων που το απαρτίζουν.

### **1.2.4. Το "Δόγμα" του Νευρώνα.**

Το 1839 οι Matthias Jakob Schleiden και Theodor Schwann διατύπωσαν την *κυτταρική θεωρία*, ότι, δηλαδή, κάθε οργανισμός αποτελείται από κύτταρα. Η πρώιμη μελέτη της κυτταρικής δομής του εγκεφάλου οφείλει πολλά στη μέθοδο που επινόησε ο Ιταλός [Camillo Golgi](#) (1843-1926) και βασίζεται στη χρώση των νευρικών κυττάρων με νιτρικό άργυρο. Ονομάστηκε "μαύρη αντίδραση" από το Golgi και σήμερα φέρει το όνομά του<sup>1</sup>. Βάφει ένα περιορισμένο αριθμό κυττάρων του εγκεφάλου (χωρίς να έχουμε μια σαφή εξήγηση γι' αυτό) αλλά τα βάφει ολόκληρα. Αυτά τα χαρακτηριστικά της μεθόδου διευκολύνουν (με μικροσκοπική εξέταση) τη μελέτη της μορφολογίας μεμονωμένων κυττάρων του νευρικού συστήματος και φανερώνουν την ιδιαιτερότητά τους. Τα νευρικά κύτταρα (νευρώνες) ξεχωρίζουν μορφολογικά απ' όλα τα υπόλοιπα κύτταρα του οργανισμού, διότι έχουν ένα *κυτταρικό σώμα*, από το οποίο ξεκινούν λεπτές αποφυάδες που, σήμερα, ονομάζονται *δενδρίτες* και *νευράξονας*. Κάθε δενδρίτης και νευράξονας διακλαδίζονται σε μικρό ή μεγάλο βαθμό ανάλογα με τον τύπο του νευρώνα (Εικόνα 1-9). Ο Golgi, θεωρούσε ότι οι νευρώνες λειτουργούν ως *συγκύτιο* και έτσι όλος ο εγκέφαλος μπορεί να δρα συντονισμένα. Ωστόσο, η άποψη αυτή αμφισβητήθηκε από τον Ισπανό [Santiago Ramón y Cajal](#) (1852-1934), ο οποίος, χρησιμοποιώντας και βελτιώνοντας τη μέθοδο χρώσης του Golgi, θεωρούσε ότι δεν υπάρχει κυτταροπλασματική συνέχεια μεταξύ των νευρώνων αλλά ότι κάθε νευρώνας αποτελεί μια *λειτουργική μονάδα*. Η ιδέα αυτή έμεινε γνωστή ως *Δόγμα του Νευρώνα* και μεταγενέστερες ανατομικές και ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες απέδειξαν την ορθότητά της<sup>2,3</sup>. "Σε αναγνώριση της δουλειάς τους πάνω στη δομή του Νευρικού Συστήματος" οι Golgi και Ramón y Cajal μοιράστηκαν το βραβείο Nobel για τη Φυσιολογία ή Ιατρική το 1906<sup>4</sup>.

---

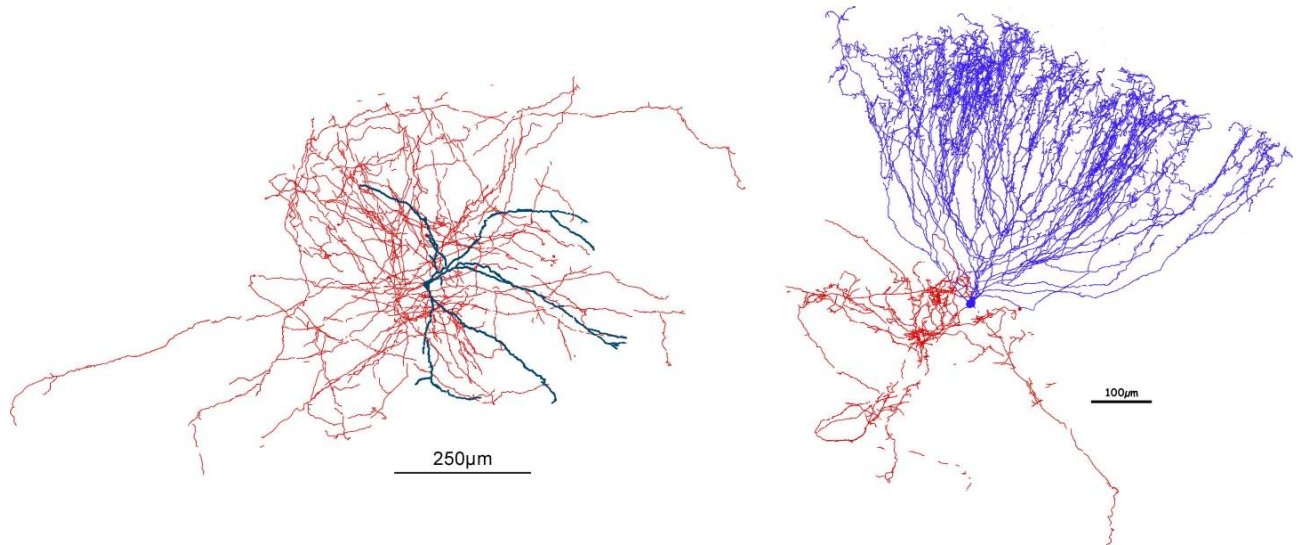
<sup>1</sup> Pannese, E (1999) The Golgi Stain: Invention, Diffusion and Impact on Neurosciences. *Journal of the History of the Neurosciences* **8**, 132-140.

<sup>2</sup> Jones, EG (1999) Golgi, Cajal and the Neuron Doctrine. *Journal of the History of the Neurosciences* **8**, 170-178.

<sup>3</sup> DeFelipe J (2010) From the Connectome to the Synaptome: An Epic Love Story. *Science* **330**, 1198-1201.

<sup>4</sup> [Ιστοσελίδα των βραβείων Nobel](#).





**Εικόνα 1-9.** Δυο παραδείγματα νευρώνων από το άνω διδύμιο επίμυος. Σε βαθύ γαλάζιο φαίνονται το σώμα και οι δενδρίτες, σε κόκκινο ο άξονας. Είναι εμφανείς οι μορφολογικές διαφορές μεταξύ των αξόνων και των δενδριτών μεταξύ των δυο νευρώνων (Theodorou I., Tzanou A., Moschovakis A.K., Dalezios Y., 2012).

### **1.2.5. Ο Νόμος της Δυναμικής Πόλωσης του Νευρώνα.**

Το 1891, ο Ramón y Cajal και ο Βέλγος νευρανατόμος [Arthur van Gehuchten](#) (1861-1914) διατύπωσαν, ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο, τη δεύτερη αρχή για τους νευρώνες, αν και η ιδέα προϋπήρχε σε γραπτά του Αμερικανού ψυχολόγου και φιλοσόφου [William James](#) (1842-1910)<sup>5</sup>. Σύμφωνα με την αρχική διατύπωση αυτής, κάθε νευρώνας δέχεται πληροφορία από άλλους νευρώνες στους δενδρίτες του, η οποία ταξιδεύει προς το σώμα του και στη συνέχεια, μέσω του άξονα, μεταφέρεται προς άλλους νευρώνες. Ο νόμος αυτός, όπως απέδειξαν οι μεταγενέστερες πειραματικές μελέτες ισχύει στη συντριπτική πλειοψηφία των νευρώνων.

---

<sup>5</sup> Berlucchi G (1999) Some Aspects of the History of the Law of Dynamic Polarization of the Neuron. From William James to Sherrington, from Cajal and Van Gehuchten to Golgi. *Journal of the History of the Neurosciences* 8, 191-201.

## 2. ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Κάθε επιστημονική μελέτη είναι άρρηκτα δεμένη με την ανάπτυξη των κατάλληλων μεθόδων έρευνας και ιδιαίτερων εργαλείων και εξοπλισμού. Κατά τη διάρκεια των παραδόσεων θα επεξηγούνται ιδιαίτερες τεχνικές που απαιτούνται για τη διερεύνηση των επιστημονικών ερωτημάτων.

Εδώ θα γίνει μια συνοπτική αναφορά στις κυριότερες από αυτές και στον εξοπλισμό τους. Οι μέθοδοι και τα εργαλεία στις νευροεπιστήμες αναπτύσσονται, αρχικά, από τους ίδιους τους ερευνητές που ασχολούνται με την επίλυση συγκεκριμένων προβλημάτων και, στη σύγχρονη εποχή, η περαιτέρω ανάπτυξη και διάδοσή τους γίνεται μέσω εξειδικευμένων εταιρειών.

### 2.1. Ανατομικές Τεχνικές.

Η μελέτη της λειτουργίας οποιουδήποτε συστήματος ενός οργανισμού απαιτεί καλή γνώση της μακροσκοπικής και μικροσκοπικής ανατομίας του. Στην παραδοσιακή ανατομία, ο εγκέφαλος απομακρύνεται από το κρανίο μετά το θάνατο του οργανισμού και υφίσταται επεξεργασία.

#### 2.1.1. Μονιμοποίηση του ιστού.

Ο εγκέφαλος έχει ζελατινώδη υφή και αποσυντίθεται ταχύτατα μετά το θάνατο του οργανισμού. Η μελέτη της ανατομίας του απαιτεί τη *μονιμοποίηση* αυτού, δηλαδή μια κατεργασία που επιτρέπει στα μέρη να παραμείνουν ακίνητα στις θέσεις τους, διατηρώντας με τον τρόπο αυτό τη μορφολογία του ιστού και των κυττάρων που τον απαρτίζουν.

Ο απλούστερος τρόπος μονιμοποίησης είναι η ταχύτερη ψύξη του εγκεφάλου (σε θερμοκρασία μικρότερη των  $-40^{\circ}\text{C}$ ) και μάλιστα σε συνθήκες που δεν ευνοούν την ανάπτυξη κρυστάλλων πάγου.

Άλλος τρόπος μονιμοποίησης είναι με τη χρήση κατάλληλων διαλυμάτων. Τα συνηθέστερα από αυτά περιέχουν αλδεΐδες (φορμαλδεΐδη ή φορμόλη, παραφορμαλδεΐδη, γλουταραλδεΐδη) σε διάφορες συγκεντρώσεις. Οι αλδεΐδες σχηματίζουν γέφυρες μεταξύ των μορίων και δίνουν μια χαρακτηριστική σκληρότητα στον ιστό (Εικόνα [2-1](#)). Άλλο διάλυμα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί είναι του τετροξειδίου του οσμίου (μόνο του ή ακολουθώντας τη μονιμοποίηση με αλδεΐδες). Το όσμιο ενσωματώνεται στα λιπιδικά μόρια και δίνει μια χαρακτηριστική σκούρα εμφάνιση στον ιστό.

#### 2.1.2. Κατεργασία του ιστού.

Μετά τη μονιμοποίηση, ο εγκέφαλος μπορεί να τεμαχιστεί και να μελετηθεί μορφολογικά είτε μακροσκοπικά (σχήμα, μεγάλες δομές) είτε μικροσκοπικά (μικρές δομές/πυρήνες, κυτταρικοί τύποι). (Εικόνες [2-2](#), [2-3](#)). Για τη μικροσκοπική παρατήρηση απαιτείται η λήψη τομών, η οποία γίνεται με ειδικές μικροτόμους (Εικόνα 2-4) που επιτυγχάνουν σταθερό πάχος τομής από μικρόμετρα (για παρατήρηση σε οπτικό μικροσκόπιο, Εικόνα 2-5) έως νανόμετρα (για παρατήρηση σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης, Εικόνες 2-6, 2-7). Ο ιστός που προορίζονται για μικροσκοπία πρέπει να υποστεί χρώση (π.χ. με τη μέθοδο Golgi) για να φανούν οι νευρώνες ή υποκυτταρικά όργανα.



**Εικόνα 2-4.** Μικροτόμοι. *Αριστερά*, φαίνεται μια μικροτόμος παλλόμενης λεπίδας για την κοπή τομών από φρέσκο ή μονιμοποιημένο ιστό. Το πάχος των τομών μπορεί να είναι από 1 έως 999 μm. *Δεξιά*, μια κρυοτόμος για την κοπή κατεψυγμένου ιστού. Στην περίπτωση αυτή το μαχαίρι είναι ατσάλινο και το πάχος των τομών είναι μπορεί να είναι από 0.5 έως 40μm (Φυσιολογία, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης).



**Εικόνα 2-5.** Παρατήρηση σε οπτικό μικροσκόπιο. Λευκό φως διαπερνάει το δείγμα και το μικροσκόπιο, εξοπλισμένο με τους κατάλληλους αντικειμενικούς και προσοφθάλμιους φακούς μπορεί να δώσει μεγεθύνσεις έως 1000x (Φυσιολογία, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης).

**Εικόνα 2-6.** Υπερμικροτόμος ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. Ο ιστός διαποτίζεται με σκληρό υλικό (εποξική ρητίνη ή πολυακρυλικό) και μπορεί να κοπεί σε τομές πάχους από 20nm έως 1μm με κατάλληλα γυάλινα ή διαμαντένια μαχαίρια (Φυσιολογία, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης).





**Εικόνα 2-7.** Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης (200kV). Τα ηλεκτρόνια διαπερνούν το δείγμα και το είδωλο που σχηματίζεται προβάλλεται σε φθορίζουσα οθόνη ή, με κατάλληλη ψηφιακή κάμερα, εμφανίζεται στην οθόνη του υπολογιστή. Με το μικροσκόπιο αυτό επιτυγχάνονται μεγεθύνσεις από μερικές εκατοντάδες έως ένα εκατομμύριο φορές, η δε διακριτική του ικανότητα φθάνει σε Ångström (Εργαστήριο Ηλεκτρονικής Μικροσκοπίας "Βασίλης Γαλανόπουλος", Σ.Θ.Ε.Τ.Ε., Πανεπιστήμιο Κρήτης).

### **2.1.3. Οι άτλαντες του εγκεφάλου.**

Σήμερα γνωρίζουμε καλά τη μέση μορφολογία των εγκεφάλων πολλών ειδών, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου, και μπορούμε να επεμβαίνουμε σε συγκεκριμένα σημεία με τη βοήθεια ατλάντων (Εικόνα [2-8](#)). Οι συντεταγμένες στους άτλαντες είναι στερεοταξικές, δηλαδή σε 3 άξονες (x,y,z), και λαμβάνονται κόβοντας τομές εγκεφάλου (αφού έχουμε ακινητοποιήσει, με συγκεκριμένο τρόπο, το κρανίο σε ειδική συσκευή κι έχουμε τοποθετήσει σημάδια-οδηγούς στον εγκέφαλο). Έχοντας άτλαντες για τον εγκέφαλο του πειραματοζώου που μελετούμε, μπορούμε να ανοίξουμε μικρές τρύπες στο κρανίο και να επέμβουμε με διαφορετικούς τρόπους στον εγκέφαλο<sup>6</sup>.

### **2.1.4. Οδολογικές μελέτες.**

Έχοντας γνώση της ανατομίας του εγκεφάλου σε στερεοταξικές συντεταγμένες, μπορούμε να προχωρήσουμε και σε οδολογικές μελέτες, με άλλα λόγια, μπορούμε να ερευνήσουμε πού οδεύουν οι άξονες από συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου ή από πού προέρχονται οι άξονες που δέχεται αυτή η περιοχή ή και τα δύο ταυτόχρονα. Αυτό επιτυγχάνεται με την έγχυση καταλλήλων ιχνηθετών, είτε με μικροσύριγγα είτε *ιοντοφορητικά* (δηλαδή με παλμούς ανοδικού ή καθοδικού ρεύματος) χρησιμοποιώντας γυάλινο ηλεκτρόδιο (βλ. Εικ. 2-11). Οι εγχυόμενοι ιχνηθέτες προσλαμβάνονται από τους γειτονικούς στο σημείο της έγχυσης νευρώνες και ταξιδεύουν στο κυτταρόπλασμά τους με μια ταχύτητα χαρακτηριστική για κάθε ιχνηθέτη.

Οι ιχνηθέτες μπορεί να είναι *ορθόδρομοι* (προσλαμβάνονται από δενδρίτες ή σώματα και πορεύονται σύμφωνα με την αρχή της δυναμικής πόλωσης του νευρώνα), *αντίδρομοι* (προσλαμβάνονται από νευράξονες και πορεύονται αντίθετα με την αρχή της δυναμικής πόλωσης) και *αμφίδρομοι*. Επίσης, μπορούν να διακριθούν σε αυτούς που στο τέλος της διαδρομής τους περνούν από τον ένα νευρώνα στον άλλο και σε αυτούς που η πορεία τους σταματά στα όρια του νευρώνα που προσελήφθησαν. Οι πρώτοι δείχνουν διαδοχικούς σταθμούς της πληροφορίας ανάμεσα σε διάφορες εγκεφαλικές περιοχές ενώ οι δεύτεροι δείχνουν τον επόμενο ή τον προηγούμενο σταθμό. Οι οδολογικές μελέτες αποτελούν ένα άριστο συμπλήρωμα των *in vivo* ηλεκτροφυσιολογικών καταγραφών ή μικροερεθισμών (βλ. 2.3).

<sup>6</sup> Μια σύντομη παρουσίαση μπορείτε να βρείτε [εδώ](#).



## 2.2. Νευροχημικές μέθοδοι.

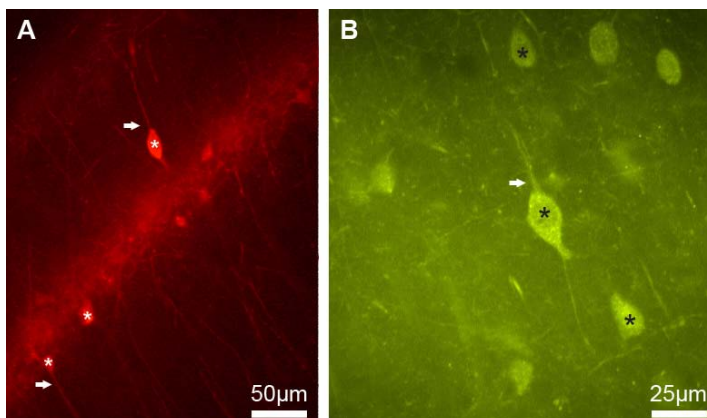
Αφού το νευρικό σύστημα είναι ένα σύνολο κυττάρων, όλες οι βιοχημικές μέθοδοι (καθώς κι εκείνες της κυτταρικής-μοριακής βιολογίας) μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για τη μελέτη του νευρικού συστήματος. Η *νευροχημεία*, λοιπόν ασχολείται με τα χαρακτηριστικά μόρια και τις ιδιαιτερότητες στις βιοχημικές διεργασίες του νευρικού συστήματος. Μπορεί, για παράδειγμα, να διαπιστώσει την παρουσία ιδιαιτέρων μορίων στον εγκέφαλο, να συγκρίνει τα επίπεδά τους και τη λειτουργικότητά τους κατά την ανάπτυξη ή το γήρας και να μελετήσει αν υπάρχουν μεταβολές οφειλόμενες σε ασθένειες. Στη συνέχεια θα αναφερθούμε σε 2 μεθόδους που συνδυάζονται άμεσα με την ανατομία.

### 2.2.1. Αυτοραδιογραφία.

Η αυτοραδιογραφία είναι μια από τις πρώτες τεχνικές που συνδυάζει την ανατομία με τη διερεύνηση της λειτουργικότητας του εγκεφάλου. Σε μια από τις συνηθέστερες χρήσεις της, τομές επάζονται με *ligands* σημασμένα με ραδιενέργεια, τα οποία δεσμεύονται όπου υπάρχουν οι κατάλληλες πρωτεΐνες. Στη συνέχεια ένα φιλμ ευαίσθητο στη ραδιενέργεια αφήνεται πάνω στις τομές και προσβάλλεται από τη ραδιενεργή ακτινοβολία. Η εμφάνιση του φιλμ μας δίνει μια εικόνα των περιοχών του εγκεφάλου που περιέχουν συγκεκριμένα μόρια και, με κατάλληλο λογισμικό, μπορεί να δώσει και ποσοτικά δεδομένα (Εικόνα 2-9. Πρόκειται για εκτύπωση του φιλμ σε χαρτί. Οι μαυρισμένες περιοχές δείχνουν μεγαλύτερη συγκέντρωση του υποδοχέα που δεσμεύει τις ραδιενεργές ουσίες).

### 2.2.2. Ανοσοϊστοχημεία.

Μια ιδιαίτερη ανατομική τεχνική με λειτουργικές προεκτάσεις και με πολύ μεγάλη διακριτική ικανότητα είναι η ανοσοϊστοχημεία, η οποία έχει αναπτυχθεί τα τελευταία 40 χρόνια. Δημιουργούνται ειδικά αντισώματα, εναντίον πρωτεϊνών, πεπτιδίων ή και αμινοξέων που περιέχονται σε νευρώνες τα οποία σημαίνονται με κατάλληλες ουσίες που τα καθιστούν ορατά στο οπτικό ή στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Τα αντισώματα δεσμεύονται πάνω στις ουσίες των νευρώνων και μπορούμε να παρατηρήσουμε ποιοι νευρώνες ή τμήματα νευρώνα εκφράζουν συγκεκριμένα μόρια (Εικόνα 2-10).



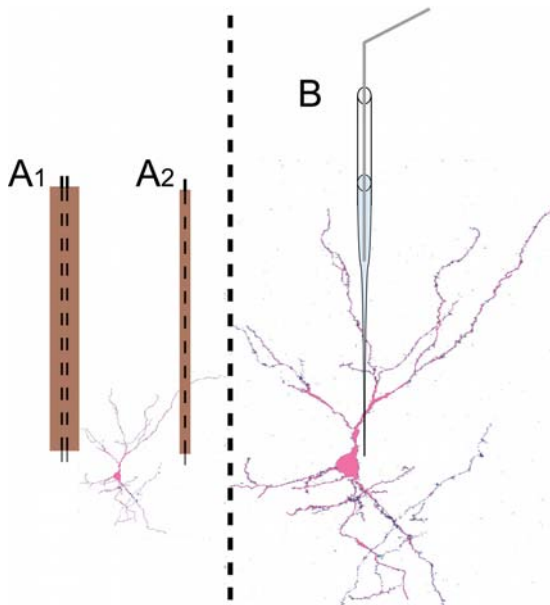
**Εικόνα 2-10.** Μικροφωτογραφίες υποκκάμπου (Α) και νεοφλοιού (Β) επίμυος που δείχνουν τον ανοσοεντοπισμό νευρώνων που εκφράζουν την κυτταροπλασματική πρωτεΐνη παραλβουμίνη. Τα αντισώματα είναι σημασμένα με φθορίζουσες ουσίες. Ορισμένα σώματα νευρώνων είναι σημειωμένα με αστερίσκους. Τα βέλη δείχνουν δενδρίτες (Γ. Δαλέζιος, εκπαιδευτικό υλικό).

### 2.3. *In vivo* τεχνικές.

Η *in vivo* μελέτη του εγκεφάλου είναι εκείνη που μας δίνει σημαντικότερες πληροφορίες για τον τρόπο λειτουργίας του και τη σχέση του με τη συμπεριφορά. Γίνεται σήμερα σε αναισθητά και εν εγρηγόρσει πειραματόζωα ή σε εν εγρηγόρσει ανθρώπους. Το κρανίο είναι συνήθως ακίνητο, αν και τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι και για τη μελέτη νευρώνων κινουμένων πειραματοζώων.

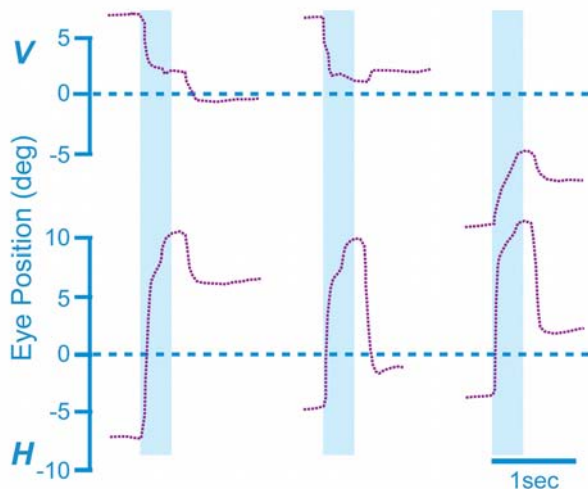
#### 2.3.1. Ηλεκτρικοί μικροερεθισμοί.

Εχοντας ακινητοποιήσει το πειραματόζωο σε στερεοταξικό, αποκαλύψει το κρανίο και ανοίξει τις οπές στα κατάλληλα σημεία μπορούμε να κατεβάσουμε ηλεκτρόδια ερεθισμού (Εικόνα 2-11Α) και να διαπιστώσουμε τί είδους συμπεριφορά προκαλεί η διέγερση διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου. Ένα παράδειγμα για το είδος της πληροφορίας που μπορούμε να αντλήσουμε από τέτοιου είδους πειράματα φαίνεται στην Εικόνα 2-12.



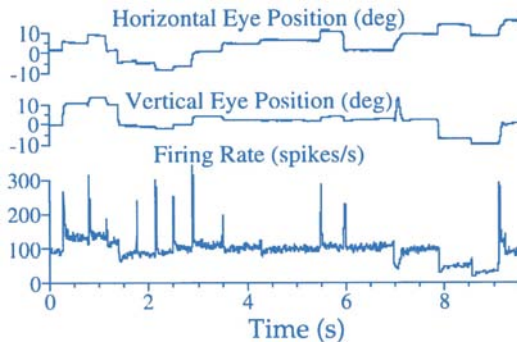
**Εικόνα 2-11.** Διαγραμματική απεικόνιση ηλεκτροδίων για *in vivo* πειράματα ηλεκτροφυσιολογίας. **A<sub>1</sub>:** Διπολικό μεταλλικό ηλεκτρόδιο ερεθισμού. Δύο λεπτά σύρματα διαχωρίζονται μεταξύ τους με μονωτικό υλικό, έτσι ώστε μόνο οι δύο άκρες (κάτω) να είναι ελεύθερες. Ακροδέκτες πάνω χρησιμεύουν για την ένωση με τον ηλεκτρονικό εξοπλισμό. **A<sub>2</sub>:** Μονοπολικό ηλεκτρόδιο ερεθισμού ή καταγραφής. Όταν χρησιμεύει ως ηλεκτρόδιο ερεθισμού, μπορούμε να επιλέξουμε μεταξύ καθοδικού ή ανοδικού ρεύματος. **B:** Γυάλινο ηλεκτρόδιο καταγραφής. Ένα γυάλινο τριχοειδές έλκεται έτσι ώστε η άκρη του να έχει άνοιγμα πολύ μικρής διαμέτρου. Γεμίζεται με αγωγίμο διάλυμα και η επικοινωνία με τον ηλεκτρονικό εξοπλισμό γίνεται με ένα λεπτό σύρμα χλωριωμένου αργύρου, που βυθίζεται στο υγρό. Ο ίδιος τύπος ηλεκτροδίου μπορεί να χρησιμεύσει και για την ιοντοφορητική έγχυση ιχνηθέτη. Ο ίδιος νευρώνας έχει τοποθετηθεί κοντά στις άκρες των ηλεκτροδίων για να διακρίνονται οι διαστάσεις τους.

**Εικόνα 2-12.** Παράδειγμα χρήσης ηλεκτρικών μικροερεθισμών για τη μελέτη της προκαλούμενης συμπεριφοράς. Φαίνεται ότι ένας ερεθισμός μικρής διάρκειας (γαλάζια παραλληλόγραμμα) σε συγκεκριμένη θέση του άνω διδυμίου προκαλεί ταχείες οφθαλμικές κινήσεις (σακκαδικές). Η θέση των οφθαλμών παρουσιάζεται αναλυμένη στον κατακόρυφο (*V*) και τον οριζόντιο (*H*) άξονα. (Τροποποίηση από [Grantyn et al., 1996.](#))



### 2.3.2. Ηλεκτροφυσιολογικές καταγραφές.

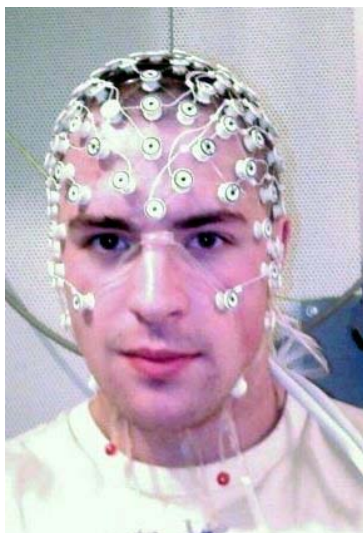
Χρησιμοποιώντας μεταλλικά ή γυάλινα ηλεκτρόδια (Εικόνα 2-11A2, B) μπορούμε να καταγράψουμε την ηλεκτρική δραστηριότητα μιας περιοχής ή μονήρων νευρώνων του εγκεφάλου σε ακινητοποιημένα (αναίσθητα ή εν εγρηγόρσει) και σε ελεύθερα κινούμενα πειραματόζωα. Η καταγραφή μονήρων νευρώνων μπορεί να είναι ενδοκυτταρική, εξωκυτταρική ή παρακυτταρική, ανάλογα με το είδος και τη διάμετρο του ηλεκτροδίου. Οι καταγραφές μπορούν να μας δώσουν στοιχεία για το πώς συμπεριφέρονται οι νευρώνες σε διάφορες καταστάσεις του πειραματόζωου (Εικόνα 2-13).



**Εικόνα 2-13.** Ενδοκυτταρική καταγραφή από νευρώνα του διάμεσου πυρήνα του Cajal. Η εκφόρτιση του νευρώνα σχετίζεται με τη θέση και τις ταχείες κινήσεις των οφθαλμών στην κατακόρυφη, αλλά όχι στην οριζόντια συνιστώσα. Ο νευρώνας αυξάνει έντονα τη δραστηριότητά του στη διάρκεια σακκαδικών προς τα άνω ενώ, όταν τα μάτια είναι ακίνητα, η δραστηριότητα είναι ανάλογη με τη θέση τους στον κατακόρυφο άξονα. (Από [Dalezios et al., 1998.](#))

### 2.3.3. Το ηλεκτρεγκεφαλογράφημα.

Το ηλεκτρεγκεφαλογράφημα (EEG) είναι η μέθοδος της μέτρησης της ηλεκτρικής δραστηριότητας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Είναι μια μη επεμβατική μέθοδος που μετρά την ηλεκτρική δραστηριότητα μεγάλων νευρωνικών πληθυσμών με επιφανειακά ηλεκτρόδια (Εικόνα 2-14). Το μεγάλο της μειονέκτημα είναι ότι η πληροφορία προέρχεται από την επιφάνεια του εγκεφάλου και απαιτεί ιδιαίτερα πολύπλοκη μαθηματική ανάλυση των δεδομένων. Ωστόσο, μεγάλες διαφορές στο ηλεκτρεγκεφαλογράφημα μπορούν να αποτελέσουν σήμερα διαγνωστικό εργαλείο για την περαιτέρω διερεύνηση πιθανών ασθενειών.



**Εικόνα 2-14.** Εφαρμογή των ηλεκτροδίων στο κρανίο ενός υγιούς [εθελοντή](#) για τη λήψη ηλεκτρεγκεφαλογραφήματος για ερευνητικούς σκοπούς.

### 2.3.4. Μεταβολική δραστηριότητα.

Η αρχή μιας σειράς απεικονιστικών και ποσοτικών μεθόδων για την αποκάλυψη των περιοχών του εγκεφάλου που εμπλέκονται ταυτόχρονα σε συγκεκριμένα είδη συμπεριφοράς βασίζεται στο γεγονός ότι περιοχές που ενεργοποιούνται για να ελέγξουν τη συμπεριφορά καταναλώνουν περισσότερη ενέργεια. Πρωτοπόρος στον τομέα ήταν ο [Louis Sokoloff \(1921-\)](#) με την ανάπτυξη της μεθόδου της

τοπικής εγκεφαλικής κατανάλωσης γλυκόζης (LCGU) χρησιμοποιώντας την [ποσοτική αυτοραδιογραφία \[<sup>14</sup>C\]-δεοξυγλυκόζης](#) (ενός αναλόγου της γλυκόζης που παγιδεύεται μέσα στους νευρώνες που δουλεύουν έντονα). Αρα, αν ένα πειραματόζωο εκτελεί μια στερεότυπη συμπεριφορά για 20-30 λεπτά, αναμένουμε ότι θα συγκεντρώσει τη ραδιενεργή δεοξυγλυκόζη στους νευρώνες που δραστηριοποιούνται γι' αυτή τη συμπεριφορά και οι περιοχές στις οποίες ανήκουν εμφανίζονται σε φιλμ αυτοραδιογραφίας. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), που χρησιμοποιείται διαγνωστικά στους ανθρώπους, αντί για δεοξυγλυκόζη χρησιμοποιεί την φθοριοδεοξυγλυκόζη ως ραδιενεργό ιχνηθέτη και ειδικούς σαρωτές για την ανίχνευση της ραδιενέργειας.

Πλεονέκτημα της μεθόδου της δεοξυγλυκόζης είναι η μεγάλη χωρική διακριτική ικανότητα (voxels ακμής 100μm). Μειονεκτήματα είναι η έλλειψη διάκρισης μεταξύ διέγερσης και αναστολής καθώς και η αδυναμία χρονικού προσδιορισμού των διεργασιών στον εγκέφαλο.

### **2.3.5. Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού.**

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) είναι κι αυτή μία έμμεση μη επεμβατική μέθοδος για την αποκάλυψη των εγκεφαλικών περιοχών που εμπλέκονται σε συγκεκριμένες συμπεριφορές (Εικόνα [1-8](#)). Ουσιαστικά, η μέθοδος μετρά την αιμάτωση του εγκεφάλου αφού περιοχές που δραστηριοποιούνται αιματώνονται εντονότερα. Έχει υποδεέστερη χωρική διακριτική ικανότητα από τη δεοξυγλυκόζη αλλά πολύ μεγάλη χρονική διακριτική ικανότητα.

## **2.4. In vitro μελέτες σε ζωντανά παρασκευάσματα.**

Μια ποικιλία μεθόδων μελετά τους νευρώνες απομονωμένους από τον εγκέφαλο *in vitro*, αλλά διατηρώντας αυτούς (ή τμήματά τους) ζωντανούς. Οι μέθοδοι αυτοί προσφέρουν τη δυνατότητα να μεταβάλλουμε το εξωκυττάριο περιβάλλον πολύ γρήγορα και να μελετάμε την επίδραση διαφόρων ουσιών (π.χ. φαρμάκων, αυξητικών παραγόντων) καθώς και να προβαίνουμε σε εντοπισμένους ερεθισμούς και καταγραφές πολύ εύκολα. Το μειονέκτημά τους είναι ότι, καθώς οι νευρώνες είναι αποκομμένοι από τον εγκέφαλο και ίσως έχουν χάσει τμήματά τους, μπορεί να παρουσιάζουν λειτουργικότητα που δεν παρουσιάζεται στον ολόκληρο εγκέφαλο.

### **2.4.1. Συναπτοσώματα.**

Είναι από τις παλαιότερες μεθόδους για την μελέτη της νευροχημείας των συνάψεων. Με κατάλληλη υπερφυγοκέντρωση ομογενοποιημένου εγκεφάλου μπορούμε να απομονώσουμε εκείνες τις δομές που είναι απαραίτητες για την επικοινωνία των νευρώνων, να τις κρατήσουμε ζωντανές σε τεχνητό εγκεφαλονωτιαίο υγρό και να μελετήσουμε τη λειτουργία τους καθώς και την επίδραση διαφόρων ουσιών σ' αυτές.

### **2.4.2. Καλλιέργειες κυττάρων.**

Νευρώνες και γλοία κύτταρα μπορούν να ληφθούν από έμβρυα πειραματόζων και να καλλιεργηθούν σε κατάλληλα θρεπτικά υλικά. Αποτελούν ένα καλό εργαλείο για τη μελέτη της ανάπτυξης του νευρικού συστήματος (σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο) και της επίδρασης διαφόρων παραγόντων σ' αυτή.

### **2.4.3. Φέτες εγκεφάλου.**

Εάν πάρουμε τον εγκέφαλο ενός ζώου, τον κόψουμε ταχύτατα σε φέτες (*slices*) πάχους 300-500μm, τις οποίες διατηρούμε σε τεχνητό εγκεφαλονωτιαίο υγρό που διαρκώς οξυγονώνεται, έχουμε ένα ζωντανό παρασκεύασμα, που διατηρεί ένα μεγάλο αριθμό νευρώνων σε καλή φυσιολογική



κατάσταση και με άθικτες τις μεταξύ τους σχέσεις (φυσικά στο εύρος των 300-500μm). Στη φέτα μπορούμε (με μικροσκόπιο) να διακρίνουμε τύπους νευρώνων και να κάνουμε ηλεκτροφυσιολογικές καταγραφές μόνο από αυτούς, να εντοπίσουμε και να καταγράψουμε εύκολα από ζεύγη νευρώνων που επικοινωνούν μεταξύ τους και όλα αυτά δοκιμάζοντας την επίδραση διαφόρων ουσιών στη λειτουργία των νευρώνων (Εικόνα [2-15](#)).

### 3. ΤΟ ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΗΡΕΜΙΑΣ

Όλες οι κυτταρικές μεμβράνες παρουσιάζουν μια *διαφορά δυναμικού* μεταξύ της εξωκυτταρικής και της ενδοκυτταρικής πλευράς τους. Αυτή η διαφορά δυναμικού ονομάζεται *δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης* ή (προκειμένου περί διεγέρσιμων κυττάρων) *δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης*. Θεωρώντας ότι το δυναμικό στην εξωκυτταρική πλευρά είναι μηδέν, μετράμε το δυναμικό ηρεμίας και το βρίσκουμε *πάντοτε αρνητικό* κατά μερικές δεκάδες mV.

#### 3.1. Θεωρητική θεμελίωση.

Η ύπαρξη της διαφοράς δυναμικού στις κυτταρικές μεμβράνες δεν είναι χαρακτηριστικό μόνο των ζωντανών οργανισμών (αναλογιστείτε τη διαφορά δυναμικού μεταξύ των πόλων ενός ηλεκτρικού στοιχείου). Η εξήγηση του φαινομένου βασίζεται στις ίδιες φυσικοχημικές αρχές.

##### 3.1.1. Το δυναμικό ισορροπίας.

Το 1873 ο Αμερικανός [Josiah Willard Gibbs](#) (1839-1903) θεμελίωσε την έννοια του *χημικού δυναμικού*: "If to any *homogeneous* mass in a state of hydrostatic stress we suppose an *infinitesimal quantity* of any substance to be added, the mass *remaining homogeneous* and *its entropy and volume remaining unchanged*, the increase of the energy of the mass divided by the quantity of the substance added is the *potential* for that substance in the mass considered."

Η μαθηματική τυποποίηση της παραπάνω ιδέας είναι η ακόλουθη:

$$\mu = \frac{\partial G}{\partial n} \quad (3.1)$$

Δηλαδή, μια οποιαδήποτε ουσία που βρίσκεται σε ένα υδατικό διάλυμα παρουσιάζει ένα *χημικό δυναμικό* ( $\mu$ ) που ισούται με τη μερική παράγωγο<sup>7</sup> της *ελεύθερης ενέργειας κατά Gibbs*<sup>8</sup> προς τον αριθμό των σωματιδίων του διαλύματος (που συνήθως τα μετρούμε σε mol) ή, με άλλα λόγια, το *χημικό δυναμικό είναι η γραμμομοριακή ελεύθερη ενέργεια κατά Gibbs*.

Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι το χημικό δυναμικό οποιασδήποτε ουσίας μπορεί να έχει δυο συνιστώσες, μια που σχετίζεται με τη συγκέντρωση της ουσίας και μια που σχετίζεται με το φορτίο της:

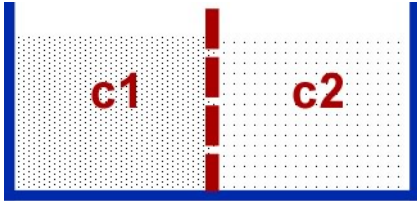
$$\mu = \mu^0 + RT \ln(c) + zF\psi \quad (3.2)$$

όπου  $\mu^0$ : τυπικό χημικό δυναμικό (σε θερμοκρασία 298 K και πίεση 1 atm)  
 $R$ : σταθερά των αερίων (8.31 J/K/mol)  
 $T$ : θερμοκρασία (K)  
 $c$ : η συγκέντρωση της ουσίας  
 $z$ : το σθένος της ουσίας  
 $F$ : σταθερά Faraday (96487 C/mol)  
 $\psi$ : ηλεκτρικό δυναμικό (V)

<sup>7</sup> Στον τύπο αυτό χρησιμοποιείται η μερική παράγωγος διότι άλλες μεταβλητές (όγκος, εντροπία) παραμένουν σταθερές.

<sup>8</sup> Η ελεύθερη ενέργεια κατά Gibbs ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ ενθαλπίας ( $H$ ), που, αδρά, δηλώνει την ολική ενέργεια (ή την τάξη) του συστήματος, μείον το γινόμενο της θερμοκρασίας ( $T$ , σε βαθμούς Kelvin) επί την εντροπία ( $S$ ), που δηλώνει την αταξία του συστήματος. Δηλαδή ισχύει:  $G = H - TS$ .

Στη φύση, είναι συνηθισμένη η περίπτωση όπου δυο διαλύματα, 1 και 2, διαμερίζονται από μια ημιπερατή μεμβράνη, η οποία επιτρέπει τη διέοδο ορισμένων μορίων (Εικόνα 3-1). Ας υποθέσουμε ότι σε κάθε διαμέρισμα είναι διαλυμένες διάφορες ουσίες που δε μπορούν να περάσουν από τη μεμβράνη ενώ μόνο μια ουσία Α (διαλυμένη σε συγκεντρώσεις  $c_1$  και  $c_2$ , αντίστοιχα) μπορεί να διέλθει από τη μεμβράνη. Τότε η ουσία Α ισορροπεί μεταξύ των διαμερισμάτων 1 και 2 όταν τα χημικά της δυναμικά είναι ίσα στα δυο διαλύματα, δηλαδή όταν  $\mu_1 = \mu_2$ .



**Εικόνα 3-1.** Ημιπερατή μεμβράνη χωρίζει δυο διαφορετικά διαλύματα, τα οποία περιέχουν (ανάμεσα σε άλλες) και την ουσία Α σε συγκεντρώσεις  $c_1$  και  $c_2$ . Η ουσία Α μπορεί να διέρχεται από τη μεμβράνη ενώ αυτό δε συμβαίνει για τις υπόλοιπες διαλυμένες ουσίες.

Αναπτύσσοντας το χημικό δυναμικό της ουσίας σε κάθε διάλυμα, απλοποιώντας και αναδιατάσσοντας τους όρους της εξίσωσης έχουμε:

$$\mu^0 + RT \ln(c_1) + zF\psi_1 = \mu^0 + RT \ln(c_2) + zF\psi_2 \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow RT \ln(c_1) + zF\psi_1 = RT \ln(c_2) + zF\psi_2 \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow zF\psi_2 - zF\psi_1 = RT \ln(c_1) - RT \ln(c_2)$$

Ανακαλώντας ότι  $\ln(a) - \ln(b) = \ln(a/b)$ , μπορούμε να συνεχίσουμε...

$$zF(\psi_2 - \psi_1) = RT \ln \frac{c_1}{c_2} \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow \psi_2 - \psi_1 = \frac{RT}{zF} \ln \frac{c_1}{c_2} \quad (3.3)$$

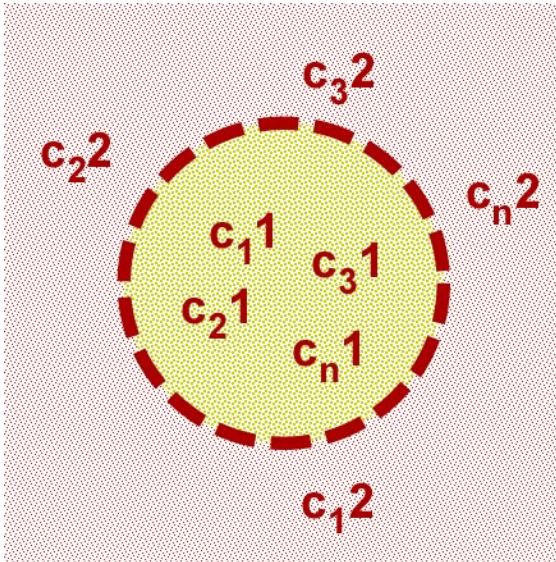
Η σχέση 3.3 είναι η εξίσωση [Nernst](#) και δείχνει ότι, σε κατάσταση ισορροπίας, στα όρια<sup>9</sup> των δυο πλευρών της ημιπερατής μεμβράνης αναπτύσσεται μια διαφορά (ηλεκτρικού) δυναμικού, η οποία είναι ανάλογη με το φυσικό λογάριθμο του λόγου των συγκεντρώσεων και αντιστρόφως ανάλογη προς το σθένος της ουσίας Α. Είναι προφανές ότι οι φορτισμένες ουσίες είναι ιόντα<sup>10</sup>, γι' αυτό και η διαφορά δυναμικού της εξίσωσης 3.3 ονομάζεται *δυναμικό ισορροπίας του ιόντος* ή *δυναμικό Nernst του ιόντος*. (Τί θα συμβεί αν η ουσία Α δεν είναι φορτισμένη; Πότε το δυναμικό ισορροπίας θα είναι μηδενικό;)

### 3.1.2. Ροή των ιόντων.

Στη φύση τα πράγματα είναι πιο πολύπλοκα από το παράδειγμα που αναλύσαμε. Ημιπερατές μεμβράνες διαχωρίζουν διαλύματα στα οποία υπάρχουν παραπάνω από μια ουσίες που μπορούν να διέλθουν από τη μεμβράνη με μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό δυσκολίας (Εικόνα 3-2). Στην περίπτωση αυτή, η διαφορά δυναμικού που θα αναπτυχθεί στα όρια της μεμβράνης δε μπορεί να υπολογιστεί από τα δυναμικά ισορροπίας κάθε ιόντος, αλλά θα πρέπει να λάβουμε υπόψιν τη ροή κάθε ιόντος διαμέσου της μεμβράνης.

<sup>9</sup> Η αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας ισχύει για καθένα από τα διαλύματα και είναι μια εξήγηση για το πώς μπορεί να υπάρχει διαφορετική συγκέντρωση της ουσίας Α στα δυο διαμερίσματα.

<sup>10</sup> Ο όρος "ίόν" επινοήθηκε από τον Faraday και είναι το ουδέτερο της μετοχής του ρήματος "είμι" που σημαίνει, ανάλογα με τα συμφραζόμενα, "πηγαίνω" ή "έρχομαι".



**Εικόνα 3-2.** Στη φύση, ημιπερατές μεμβράνες διαχωρίζουν διαλύματα που περιέχουν πολλές ουσίες που διέρχονται από τη μεμβράνη και βρίσκονται σε ισορροπία εκατέρωθεν αυτής.

Η ροή ( $\Phi_j$ ) κάθε ιόντος  $j$  είναι το αλγεβρικό άθροισμα της ηλεκτροφόρησης ( $\Phi_j^e$ ) και της διάχυσης ( $\Phi_j^d$ ) του. Με άλλα λόγια, η ροή κάθε ιόντος θα εξαρτηθεί από ένα παράγοντα που σχετίζεται κυρίως με το φορτίο του και από ένα δεύτερο παράγοντα που σχετίζεται με τη συγκέντρωσή του.

Στην ηλεκτροφόρηση ισχύει:

$$\Phi_j^e = -c_j z_j u_j \frac{d\psi}{dx} \quad (3.4)$$

όπου  $c_j$ : η συγκέντρωση του ιόντος

$z_j$ : το σθένος του ιόντος

$u_j$ : η κινητικότητα του ιόντος, δηλαδή η ταχύτητα του ιόντος / ηλεκτρικό πεδίο  $E$

$E = -d\psi/dx$ : κλίση του δυναμικού ( $\psi$ ) στην απόσταση ( $x$ ) που διανύει το ιόν. Το αρνητικό πρόσημο φανερώνει ότι το ιόν κινείται από περιοχή υψηλού προς περιοχή χαμηλού δυναμικού.

Η διάχυση συμβαίνει σύμφωνα με τον 1ο νόμο που διατύπωσε ο Γερμανός φυσιολόγος [Fick](#) (1829-1901):

$$\Phi_j^d = -D_j \frac{dc_j}{dx} \quad (3.5)$$

όπου  $D_j$ : ο συντελεστής διάχυσης του ιόντος

$-dc/dx$ : η κλίση συγκέντρωσης ( $c$ ) του ιόντος στην απόσταση ( $x$ ). Ξανά, το αρνητικό πρόσημο φανερώνει ότι το ιόν κινείται από περιοχή υψηλής προς περιοχή χαμηλής συγκέντρωσης.

Ο συντελεστής διάχυσης είναι δύσκολο να υπολογιστεί για κάθε ουσία και σχετίζεται με το μέσο στο οποίο αυτή διαχέεται. Ωστόσο, όπως έδειξε ο Einstein, είναι συνυφασμένος με την κινητικότητα του ιόντος:

$$u = \frac{De}{kT} \Leftrightarrow D = \frac{ukT}{e} \quad (3.6)$$

όπου  $e$ : το στοιχειώδες φορτίο ( $1.6021 \cdot 10^{-19} \text{C}$ )

$k$ : η σταθερά του Boltzmann ( $1.3805 \cdot 10^{-23} \text{J/K}$ )

Επίσης, είναι γνωστό ότι η σταθερά των αερίων ( $R$ ) ισούται με το γινόμενο της σταθεράς Boltzmann επί τον αριθμό του [Avogadro](#) ( $N_A$ ), δηλαδή:

- Φυσιολογία Α -

$$R = kN_A \Leftrightarrow k = \frac{R}{N_A} \quad (3.7)$$

Ακόμη, η σταθερά Faraday ( $F$ ) είναι το γινόμενο του στοιχειώδους φορτίου επί τον αριθμό του Avogadro, δηλαδή:

$$F = eN_A \Leftrightarrow e = \frac{F}{N_A} \quad (3.8)$$

Αντικαθιστώντας στην 3.6 τη σταθερά Boltzmann από την 3.7 και το στοιχειώδες φορτίο από την 3.8, παίρνουμε:

$$D = \frac{u \frac{R}{N_A} T}{\frac{F}{N_A}} \Leftrightarrow D = \frac{uRT}{F} \quad (3.9)$$

Αντικαθιστώντας τη σταθερά διάχυσης, όπως προκύπτει από τη 3.9, έχουμε την τελική μορφή της εξίσωσης της διάχυσης:

$$\Phi_j^d = -\frac{u_j RT}{F} \frac{dc_j}{dx} \quad (3.10)$$

Αρα, η συνολική ροή του κάθε ιόντος ( $\Phi_j$ ) θα είναι το άθροισμα:

$$\begin{aligned} \Phi_j &= \Phi_j^d + \Phi_j^e = -\frac{u_j RT}{F} \frac{dc_j}{dx} - c_j z_j u_j \frac{d\psi}{dx} \Leftrightarrow \\ \Phi_j &= -u_j c_j \left( \frac{RT}{F c_j} \frac{dc_j}{dx} + z_j \frac{d\psi}{dx} \right) \end{aligned} \quad (3.11)$$

Η εξίσωση 3.11 είναι γνωστή ως εξίσωση *Nernst-Planck* και φανερώνει ότι η ροή ιόντων δια μέσου ημιπερατής μεμβράνης είναι αποτέλεσμα της κλίσης συγκέντρωσης και της κλίσης δυναμικού που υπάρχει στις δυο πλευρές της μεμβράνης, με άλλα λόγια, η ροή κάθε ιόντος εξαρτάται από την *ηλεκτροχημική του κλίση*.

Ομως η ροή (mol/s) φορτισμένων σωματιδίων ισοδυναμεί με ηλεκτρικό ρεύμα. Αυτό γίνεται φανερό αν πολλαπλασιάσουμε τα δυο μέλη της εξίσωσης 3.11 με το σθένος και τη σταθερά Faraday.

$$z_j F \Phi_j = I_j = -z_j u_j \left( RT \frac{dc_j}{dx} + c_j z_j F \frac{d\psi}{dx} \right) \quad (3.12)$$

Στην απλή περίπτωση που το σθένος του ιόντος είναι 1, μπορούμε εύκολα να υπολογίσουμε το δυναμικό της μεμβράνης. Σε ισορροπία, η *καθαρή ροή* των ιόντων διαμέσου της μεμβράνης θα είναι μηδενική, οπότε και το ρεύμα θα είναι μηδενικό:

$$\begin{aligned} I_j = 0 &= -u_j \left( RT \frac{dc_j}{dx} + c_j F \frac{d\psi}{dx} \right) \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow c_j F \frac{d\psi}{dx} &= -RT \frac{dc_j}{dx} \Leftrightarrow \\ d\psi &= -\frac{RT}{F} \frac{dc_j}{c_j} \end{aligned}$$

Γνωρίζοντας ότι  $dc_j/c_j = d(\ln c)$ , μπορούμε να ολοκληρώσουμε και να βρούμε τη διαφορά δυναμικού που αναπτύσσεται όταν το ιόν έχει να διανύσει μια απόσταση από το σημείο 1 έως το σημείο 2.

$$\int_1^2 d\psi = -\frac{RT}{F} \int_1^2 \frac{dc_j}{c_j} = -\frac{RT}{F} \int_1^2 d(\ln c_j) \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow \psi_2 - \psi_1 = -\frac{RT}{F} (\ln(c_{j2}) - \ln(c_{j1})) \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow \psi_1 - \psi_2 = \frac{RT}{F} \ln \frac{c_{j2}}{c_{j1}} \quad (3.13)$$

Καταλήγουμε, λοιπόν, ξανά στην εξίσωση Nernst. Με άλλα λόγια, αποδεικνύεται ότι η εξίσωση Nernst αποτελεί μια ειδική περίπτωση και μπορεί να δώσει το δυναμικό της μεμβράνης όταν αυτή είναι διαπερατή από ένα μόνο ιόν. Μια ισοδύναμη διατύπωση είναι ότι, όταν η μεμβράνη είναι διαπερατή από ένα μόνο ιόν, τότε το δυναμικό της ισούται με το δυναμικό ισορροπίας του ιόντος. (Δοκιμάστε να βρείτε, από την εξίσωση του ρεύματος (3.12), το δυναμικό της μεμβράνης όταν το σθένος του ιόντος λαμβάνει τις τιμές -1 και 2.)

Στην εικόνα 3.2, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι το διάλυμα 1 είναι το εσωτερικό (*inside*) ενός κυττάρου και το διαμέρισμα 2 είναι ο εξωκυττάριος χώρος (*outside*). Από τη στιγμή που η διαφορά δυναμικού της μεμβράνης (*membrane*) είναι διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού μπορούμε να τη συμβολίσουμε με (το πιο οικείο)  $V_m$ . Αρα η 2.13 μπορεί να γραφεί ως:

$$V_i - V_o = V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{c_o}{c_i} \quad (3.14)$$

### 3.1.3. Οι εξισώσεις Goldman-Hodgkin-Katz.

Όπως αναφέραμε και προηγουμένως, οι κυτταρικές μεμβράνες είναι διαπερατές από περισσότερα του ενός ιόντα και, μάλιστα, οι διαπερατότητες των ιόντων (με άλλα λόγια, το πόσο εύκολα μπορούν να περάσουν από τη μεμβράνη) είναι διαφορετικές. Για να μπορέσουμε να υπολογίσουμε το δυναμικό της μεμβράνης, εκμεταλλευόμενοι την εξίσωση Nernst-Planck, πρέπει να κάνουμε ορισμένες παραδοχές. Τις παραδοχές αυτές τις έκανε για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1930 ένας μεταπτυχιακός φοιτητής ο [David E. Goldman](#) (1910-1998) και έλυσε το πρόβλημα στα πλαίσια της διδακτορικής του διατριβής.

Οι παραδοχές<sup>11</sup> είναι οι εξής:

- α. Το ηλεκτρικό πεδίο παραμένει σταθερό σε όλο το πλάτος της κυτταρικής μεμβράνης.
- β. Οι συγκεντρώσεις του κάθε ιόντος στο εσωτερικό και στο εξωτερικό όριο της μεμβράνης είναι ανάλογες με τις συγκεντρώσεις του στο κυτταρόπλασμα και στον εξωκυττάριο χώρο, αντίστοιχα, και ο συντελεστής αναλογίας είναι ο ίδιος (ας τον ονομάσουμε  $\beta_j$ ).

Οι παραπάνω παραδοχές καθώς και πειραματικά αποτελέσματα και περαιτέρω θεωρητική επεξεργασία από τους Hodgkin και Katz οδηγούν σε μια εξίσωση υπολογισμού του ρεύματος που οφείλεται στη ροή κάθε ιόντος διαμέσου της μεμβράνης. Η εξίσωση αυτή είναι γνωστή ως *εξίσωση Goldman-Hodgkin-Katz για το ρεύμα* (ένας τρόπος εξαγωγής της βρίσκεται στο G.L. Fain, *Molecular and Cellular Physiology of Neurons*, Harvard University Press, 1999). Το νέο στοιχείο σ' αυτή την έκφραση είναι η *διαπερατότητα του ιόντος* ( $P_j$ ), που είναι ανάλογη με το συντελεστή  $\beta_j$  και τη σταθερά διάχυσης αυτού ( $D_j$ ) και αντιστρόφως ανάλογη με το πάχος της μεμβράνης.

$$I_j = P_j V_m z_j^2 \frac{F^2}{RT} \left( \frac{[C_j]_o - [C_j]_i e^{z_j F V_m / RT}}{1 - e^{z_j F V_m / RT}} \right) \quad (3.15)$$

<sup>11</sup> Η μέχρι τώρα έρευνα, δεν έχει δώσει αποτελέσματα που να αποκλείουν σημαντικά από αυτές τις παραδοχές και να καταρρίπτουν τις εξισώσεις που απορρέουν από αυτές.

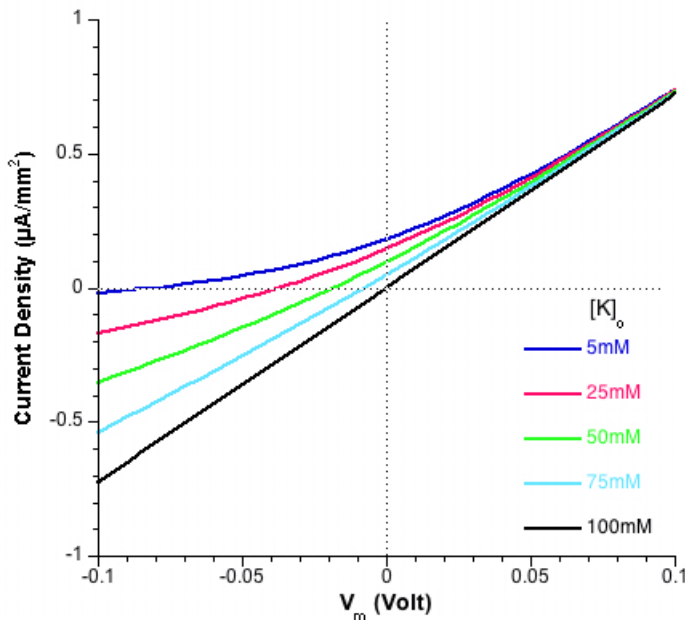


Στην παραπάνω εξίσωση έχουν εκλείψει όλοι οι δύσκολα μετρήσιμοι όροι (συντελεστής διάχυσης, κινητικότητα ιόντων και συγκεντρώσεις των ιόντων στα όρια της μεμβράνης) έχοντας αντικατασταθεί με όρους που είναι αρκετά εύκολο να προσδιοριστούν πειραματικά. Η 3.15 δείχνει ότι η τιμή του ρεύματος που οφείλεται σε κάποιο ιόν ( $I_j$ ) μεταβάλλεται με έναν εκθετικό τρόπο, εξαρτάται δε από τη διαπερατότητα του ιόντος ( $P_j$ ), το σθένος του ( $z$ ), τη θερμοκρασία ( $T$ ), κάποιες σταθερές ( $R$ ,  $F$ ), από την εξωκυτταρική ( $[C_j]_o$ ) και κυτταροπλασματική ( $[C_j]_i$ ) συγκέντρωσή του<sup>12</sup> καθώς και από το δυναμικό της μεμβράνης ( $V_m$ ).

Για να πάρουμε μια ιδέα του τί σημαίνει αυτό, ας εφαρμόσουμε την 3.15 για ένα μονοσθενές ιόν, όπως είναι το κάλιο:

$$I_K = P_K V_m \frac{F^2}{RT} \left( \frac{[K^+]_o - [K^+]_i e^{FV_m/RT}}{1 - e^{FV_m/RT}} \right) \quad (3.16)$$

Η τιμή της θερμοκρασίας ας είναι 37°C (= 310°K). Οι τιμές για τη σταθερά των αερίων και τη σταθερά Faraday δίνονται παραπάνω (εξίσωση 3.2). Μια ρεαλιστική τιμή για τη διαπερατότητα είναι 18nm/s (σύμφωνα με τους [Hodgkin και Katz](#)). Ας θεωρήσουμε ότι η ενδοκυτταρική συγκέντρωση καλίου είναι 100mM και ας λύσουμε για 4 τιμές εξωκυτταρικών συγκεντρώσεων καλίου (5, 25, 50, 75 και 100mM) σε ένα εύρος μεμβρανικού δυναμικού από -0.1-+0.1V. Τα αποτελέσματα φαίνονται στην Εικόνα 3-3.



**Εικόνα 3-3.** Η πυκνότητα του ρεύματος καλίου (για διαφορετικές εξωκυτταρικές συγκεντρώσεις του ιόντος) ως συνάρτηση του δυναμικού της μεμβράνης. Παρατηρούμε την ανόρθωση της κλίσης της κάθε καμπύλης για θετικές τιμές ρεύματος (ανόρθωση προς τα έξω) ιδιαίτερα όταν  $[K]_o \ll [K]_i$ .

Δυο διευκρινήσεις είναι απαραίτητες: (α) Το ηλεκτρικό ρεύμα στη Φυσιολογία εκφράζεται ως *ροή κατιόντων*. (β) Με τον τρόπο που παρουσιάζουμε τις εξισώσεις και τις γραφικές τους παραστάσεις, το ρεύμα λαμβάνει *αρνητικές τιμές* όταν διέρχεται από τη μεμβράνη προς το κυτταρόπλασμα.

Στην Εικόνα 3-3, παρατηρούμε (αν δεν το έχουμε ήδη καταλάβει από την εξίσωση 3.15) ότι η συμπεριφορά του ρεύματος σε σχέση με το δυναμικό της μεμβράνης είναι πολύπλοκη. Στις συνθήκες που περιγράψαμε, παρουσιάζεται το φαινόμενο της *ανόρθωσης προς τα έξω*, δηλαδή η αύξηση της κλίσης της καμπύλης του ρεύματος όταν αυτό κινείται προς τον εξωκυτταρικό χώρο (ιδιαίτερα όταν η εξωκυτταρική συγκέντρωση είναι σημαντικά μικρότερη από την κυτταροπλασματική συγκέντρωση καλίου). Με άλλα λόγια, αυτό σημαίνει ότι στο συγκεκριμένο παράδειγμα το κάλιο ρέει ευκολότερα προς τα έξω. **(Τί θα συνέβαινε αν αντιστρέψουμε τις συγκεντρώσεις στο προηγούμενο παράδειγμα; Τί συμβαίνει με το ρεύμα ενός ανιόντος, π.χ. του χλωρίου;)**

<sup>12</sup> Προσοχή στη μεταβολή των συμβόλων για τη συγκέντρωση. Τα κεφαλαία "C" φανερώνουν τις μακροσκοπικά μετρούμενες συγκεντρώσεις στο εξωκυτταρικό υγρό και το κυτταρόπλασμα.

Η εξίσωση 3.15 χρησιμεύει για τον υπολογισμό του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης των νευρώνων, δηλαδή εκείνης της τιμής που ισχύει όταν το συνολικό ρεύμα που περνάει από τη μεμβράνη είναι μηδέν.

Όπως αναφέραμε και προηγουμένως, πολλά ιόντα βρίσκονται ελεύθερα στο κυτταρόπλασμα και στον εξωκυτταρικό χώρο και μπορούν να διαπεράσουν τη μεμβράνη εύκολα ή δυσκολότερα. Τρία είναι τα βασικά ιόντα που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα ή στον εξωκυτταρικό χώρο: το νάτριο, το κάλιο και το χλώριο. Στην περίπτωση της ηρεμίας, το συνολικό ρεύμα που οφείλεται στα παραπάνω ιόντα θα είναι μηδέν, δηλαδή:

$$\sum I = 0 = I_K + I_{Na} + I_{Cl}$$

Αντικαθιστώντας τα ρεύματα από την 3.15, έχουμε:

$$\begin{aligned} 0 &= P_K V_m z_K^2 \frac{F^2}{RT} \left( \frac{[K]_o - [K]_i e^{z_K FV_m/RT}}{1 - e^{z_K FV_m/RT}} \right) + P_{Na} V_m z_{Na}^2 \frac{F^2}{RT} \left( \frac{[Na]_o - [Na]_i e^{z_{Na} FV_m/RT}}{1 - e^{z_{Na} FV_m/RT}} \right) + P_{Cl} V_m z_{Cl}^2 \frac{F^2}{RT} \left( \frac{[Cl]_o - [Cl]_i e^{z_{Cl} FV_m/RT}}{1 - e^{z_{Cl} FV_m/RT}} \right) \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow 0 &= P_K \frac{[K]_o - [K]_i e^{FV_m/RT}}{1 - e^{FV_m/RT}} + P_{Na} \frac{[Na]_o - [Na]_i e^{FV_m/RT}}{1 - e^{FV_m/RT}} + P_{Cl} \frac{[Cl]_o - [Cl]_i e^{-FV_m/RT}}{1 - e^{-FV_m/RT}} \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow 0 &= P_K \frac{[K]_o - [K]_i e^{FV_m/RT}}{1 - e^{FV_m/RT}} + P_{Na} \frac{[Na]_o - [Na]_i e^{FV_m/RT}}{1 - e^{FV_m/RT}} + P_{Cl} \frac{[Cl]_o - \frac{[Cl]_i}{e^{FV_m/RT}}}{1 - \frac{1}{e^{FV_m/RT}}} \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow 0 &= P_K \frac{[K]_o - [K]_i e^{FV_m/RT}}{1 - e^{FV_m/RT}} + P_{Na} \frac{[Na]_o - [Na]_i e^{FV_m/RT}}{1 - e^{FV_m/RT}} + P_{Cl} \frac{[Cl]_o e^{FV_m/RT} - [Cl]_i}{e^{FV_m/RT} - 1} \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow 0 &= P_K \frac{[K]_o - [K]_i e^{FV_m/RT}}{1 - e^{FV_m/RT}} + P_{Na} \frac{[Na]_o - [Na]_i e^{FV_m/RT}}{1 - e^{FV_m/RT}} + P_{Cl} \frac{[Cl]_i - [Cl]_o e^{FV_m/RT}}{1 - e^{FV_m/RT}} \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow 0 &= P_K [K]_o - P_K [K]_i e^{FV_m/RT} + P_{Na} [Na]_o - P_{Na} [Na]_i e^{FV_m/RT} + P_{Cl} [Cl]_i - P_{Cl} [Cl]_o e^{FV_m/RT} \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow & (P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_o) e^{FV_m/RT} = P_K [K]_o + P_{Na} [Na]_o + P_{Cl} [Cl]_i \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow e^{FV_m/RT} &= \frac{P_K [K]_o + P_{Na} [Na]_o + P_{Cl} [Cl]_i}{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_o} \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow \ln(e^{FV_m/RT}) &= \ln \frac{P_K [K]_o + P_{Na} [Na]_o + P_{Cl} [Cl]_i}{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_o} \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow \frac{FV_m}{RT} &= \ln \frac{P_K [K]_o + P_{Na} [Na]_o + P_{Cl} [Cl]_i}{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_o} \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow V_m &= \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K]_o + P_{Na} [Na]_o + P_{Cl} [Cl]_i}{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_o} \end{aligned} \quad (3.17)$$

Η 3.17 είναι γνωστή ως εξίσωση Goldman-Hodgkin-Katz για το δυναμικό της μεμβράνης και είναι η πιο γνωστή από τις 2 εξισώσεις που φέρουν αυτό το όνομα. Πολύ απλά, μας φανερώνει ότι η τιμή του δυναμικού ηρεμίας μιας ημιπερατής μεμβράνης καθορίζεται από τις διαπερατότητες των ιόντων και από τις συγκεντρώσεις τους εκατέρωθεν της μεμβράνης καθώς και από τη θερμοκρασία.



### 3.2. Εφαρμογές.

Η πειραματική επιβεβαίωση της εξίσωσης Goldman-Hodgkin-Katz (καθώς και η μετέπειτα διευκρίνιση του μηχανισμού του δυναμικού ενέργειας) ευνοήθηκε σημαντικά από μια ανακάλυψη του Αγγλου ζωολόγου [J.Z. Young](#) (1907-1997) στα μέσα της δεκαετίας του 1930. Μελετώντας ένα κοινό καλαμαριού (*Loligo forbesii* ή *Loligo vulgaris*)<sup>13</sup>, διαπίστωσε ότι μια δομή, που μέχρι τότε εθεωρείτο ως αγγείο, είναι στην πραγματικότητα ένας γιγάντιος νευράξονας, διαμέτρου 0.5-1mm (Εικόνα 3-4). Το μέγεθος του νευράξονα επιτρέπει την εύκολη απομόνωσή του και τη διατήρησή του σε θαλασσινό νερό, το οποίο υποκαθιστά το εξωκυτταρικό περιβάλλον. Εξ ίσου εύκολα, μπορεί να αναλυθεί η ιοντική σύσταση του κυτταροπλάσματος και να τοποθετηθεί ένα ηλεκτρόδιο στο εσωτερικό του νευράξονα (Εικόνα 3-5) για να μετρηθεί το δυναμικό της μεμβράνης του.

#### 3.2.1. Η ηλεκτροχημική κλίση.

Σήμερα χάρη στην πρόοδο των τεχνικών μέσων, μπορούμε να μετρήσουμε την ιοντική σύσταση, εξωκυτταρική και κυτταροπλασματική, σε οποιοδήποτε κύτταρο. Διαπιστώνουμε πως, ότι ισχύει για το γιγαντιαίο νευράξονα του καλαμαριού ισχύει, γενικά, και στους νευρώνες των υπολοίπων οργανισμών. Πάντοτε, το εξωκυτταρικό περιβάλλον είναι πλούσιο σε  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  και ελεύθερα  $\text{Ca}^{2+}$  ενώ στο κυτταρόπλασμα είναι πλούσιο σε  $\text{K}^+$ . Τα ιόντα ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα είναι δεσμευμένα σε πρωτεΐνες, οι οποίες λειτουργούν ως ρυθμιστές (*buffers*) της συγκέντρωσής τους. Γενικά, στην ηρεμία η κυτταροπλασματική συγκέντρωση των ελεύθερων  $\text{Ca}^{2+}$  είναι πολύ μικρή (Πίνακας 3-1).

**Πίνακας 3-1.** Τυπικές ιοντικές συγκεντρώσεις (mM) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στο κυτταρόπλασμα ενός νευρώνα.

Ιόν	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό	Κυτταρόπλασμα
$\text{Na}^+$	140-150	10-20
$\text{K}^+$	3-3.5	120-140
$\text{Cl}^-$	120-125	5-10
$\text{Ca}^{2+}$	1.2	$10^{-4}$

Έχοντας υπόψιν αυτές τις τιμές, μπορούμε να υπολογίσουμε τα δυναμικά ισορροπίας του κάθε ιόντος σύμφωνα με την εξίσωση Nernst<sup>14</sup>. Μετρώντας την τιμή του δυναμικού ισορροπίας της μεμβράνης, μπορούμε, επίσης, να βρούμε την ηλεκτροχημική κλίση κάθε ιόντος. Η ηλεκτροχημική κλίση δεν είναι τίποτε παραπάνω από τη διαφορά της τιμής του δυναμικού της μεμβράνης μείον εκείνη του δυναμικού ισορροπίας του ιόντος  $i$ , δηλαδή  $V_m - E_i$ . Μετρά την τάση του ιόντος να εισέλθει ή

<sup>13</sup> "It was while looking for the epistellar body in squids that I found the giant nerve fibers. There is no epistellar body at the hind end of the stellate ganglion in these animals, but there I saw a mass of small nerve cells, the processes of which fuse to form one giant fiber in each stellar nerve. At first I could hardly believe that these huge transparent strands were nerve fiber. They were more like veins. A simple experiment at the Marine Biological Laboratory in Woods Hole, Massachusetts then proved their action. You pinch the nerve close to the ganglion and a part of the mantle muscle contracts. Then you crush the fiber lower down and a pinch above this is no longer effective. Of course, we went on to show a sequence of action potentials after stimulating the fiber.

In the following years I worked out the detailed anatomy of the giant fiber system. It proved to be a curious mixture of conventional synapses and an unusual fusion of axons. The giant nerve cells in the brain had already been shown by Williams in 1909, but he supposed that their axons ran all the way to the stellar nerves. He gave no descriptions or illustrations of them. His work had not been referred to by anyone in the intervening years, so far as I can discover." [LR Squire \(ed\) The History of Neuroscience in Autobiography, p. 562 \(1996\). Society for Neuroscience, Washington DC, USA.](#)

<sup>14</sup> Αν η μεμβράνη είναι διαπερατή σε ένα μόνο ιόν, αποδεικνύεται εύκολα (και από την εξίσωση Goldman-Hodgkin-Katz), ότι το δυναμικό ισορροπίας του ιόντος ταυτίζεται με το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης.

να εξέλθει από το κυτταρόπλασμα, στην περίπτωση που αλλάξει η διαπερατότητα της μεμβράνης γι' αυτό το ιόν. (Θεωρώντας ότι το δυναμικό ηρεμίας έχει την τιμή  $-70\text{mV}$ , να υπολογίσετε τις ηλεκτροχημικές κλίσεις των ιόντων του πίνακα 3-1. Με τον τρόπο που την έχουμε ορίσει, θετικές τιμές ηλεκτροχημικής κλίσης φανερώνουν την τάση ενός κατιόντος να εξέλθει από το κυτταρόπλασμα.)

### 3.2.2. Οι διαπερατότητες των ιόντων.

Πειράματα του Hodgkin και των συνεργατών του απέδειξαν ότι σε τιμές ηρεμίας το δυναμικό της μεμβράνης προσεγγίζει το δυναμικό ισορροπίας του καλίου. Αυτό, αν αναλογιστούμε τις κυτταροπλασματικές και εξωκυτταρικές συγκεντρώσεις των ιόντων, φανερώνει ότι οι διαπερατότητες της μεμβράνης είναι διαφορετικές για διαφορετικά ιόντα. Με κατάλληλους πειραματικούς χειρισμούς και υπολογισμούς προκύπτει ότι η διαπερατότητα του καλίου είναι 20 έως 100 φορές μεγαλύτερη εκείνης του νατρίου και διπλάσια σχεδόν εκείνης του χλωρίου. Οι τιμές των διαπερατοτήτων σε συνδυασμό με τις συγκεντρώσεις των κύριων ιόντων που συμμετέχουν στη δημιουργία του δικαιολογούν το γιατί το δυναμικό ηρεμίας λαμβάνει πάντοτε αρνητικές τιμές. (Χρησιμοποιείστε την εξίσωση Goldman-Hodgkin-Katz για να το εξηγήσετε.)

### 3.2.3. Ο ρόλος της αντλίας Na/K.

Πολλοί θεωρούν, λανθασμένα, ότι το δυναμικό της μεμβράνης δημιουργείται και καθορίζεται από την αντλία Na/K ( $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ ). Από τη μέχρι τώρα διαπραγμάτευση του θέματος είναι φανερό ότι κάτι τέτοιο δε συμβαίνει. Πουθενά δε χρειάστηκε να ληφθεί υπόψη η αντλία για να δικαιολογηθεί η ύπαρξη και να υπολογιστεί η τιμή του δυναμικού της μεμβράνης (μια διαφορά δυναμικού μπορεί να υπάρχει και σε άβια συστήματα, όπως τα ηλεκτρικά στοιχεία)<sup>15</sup>.

Η πραγματική συνεισφορά της αντλίας είναι πολύ μικρή όπως φαίνεται στο παρακάτω παράδειγμα. Ας θεωρήσουμε την απλή περίπτωση όπου η μεμβράνη είναι διαπερατή μόνο από ιόντα νατρίου και καλίου, με λόγο διαπερατότητας  $a=P_{\text{Na}}/P_{\text{K}}=0.01$  και συγκεντρώσεις σε mM:  $[\text{Na}]_o=150$ ,  $[\text{Na}]_i=18$ ,  $[\text{K}]_o=3$ ,  $[\text{K}]_i=135$ . Σε θερμοκρασία  $37^\circ\text{C}$ , το δυναμικό ηρεμίας θα είναι:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_{\text{Na}}[\text{Na}]_o + P_{\text{K}}[\text{K}]_o}{P_{\text{Na}}[\text{Na}]_i + P_{\text{K}}[\text{K}]_i}$$

Γνωρίζοντας ήδη ότι

$$\alpha = \frac{P_{\text{Na}}}{P_{\text{K}}} \Leftrightarrow P_{\text{Na}} = \alpha P_{\text{K}} \quad (3.18)$$

μπορούμε να αντικαταστήσουμε στην εξίσωση Goldman-Hodgkin-Katz, να απλοποιήσουμε και να υπολογίσουμε την τιμή του δυναμικού της μεμβράνης.

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{\alpha[\text{Na}]_o + [\text{K}]_o}{\alpha[\text{Na}]_i + [\text{K}]_i} \Leftrightarrow$$
$$V_m = \frac{8.31 \times 310}{96487} \ln \frac{0.01 \times 150 + 3}{0.01 \times 18 + 135} = 0.0267 \ln \left( \frac{4.5}{135.18} \right) = -90.8 \text{mV}$$

Η  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$  είναι ηλεκτρογεννητική, αντλεί 3  $\text{Na}^+$  από και 2  $\text{K}^+$  προς το κυτταρόπλασμα. Άρα το ρεύμα που οφείλονται στην αντλία ( $i_r$ ) έχουν λόγο  $r = -1.5$ , δηλαδή ισχύει:

$$r = \frac{i_{\rho_{\text{Na}}}}{i_{\rho_{\text{K}}}} = -1.5 \Rightarrow (-r)i_{\rho_{\text{K}}} + i_{\rho_{\text{Na}}} = 0 \quad (3.19)$$

Αν αντικαστήσουμε τα ρεύματα νατρίου και καλίου σύμφωνα με την 3.15 (εξίσωση Goldman-Hodgkin-Katz για το ρεύμα) και τις διαπερατότητες σύμφωνα με την 3.18, μπορούμε να υπολογίσουμε

<sup>15</sup> Η ίδια η ύπαρξη της αντλίας διαπιστώθηκε 20 χρόνια μετά την εξαγωγή της εξίσωσης Goldman-Hodgkin-Katz.

την τιμή του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης. Δεν έχουμε παρά να ακολουθήσουμε την ίδια διαδικασία με εκείνη που οδήγησε στην 3.17 (εξίσωση Goldman-Hodgkin-Katz για το δυναμικό). Βρίσκουμε ότι

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{\alpha[Na^+]_o - r[K^+]_o}{\alpha[Na^+]_i - r[K^+]_i} \quad (3.20)$$

Αντικαθιστώντας τις αριθμητικές τιμές έχουμε

$$V_m = \frac{8.31 \times 310}{96487} \ln \frac{0.01 \times 150 + 1.5 \times 3}{0.01 \times 18 + 1.5 \times 135} = 0.0267 \ln \frac{6}{202.68} = -94 \text{ mV}$$

Αρα, όπως φαίνεται στο συγκεκριμένο αυτό παράδειγμα, αν συνυπολογίσουμε την αντλία, το δυναμικό της μεμβράνης διαφέρει μόνο κατά 3.2mV, δηλαδή σε ποσοστό μόλις 3.2/94=3.4%. (Πόση θα είναι η συνεισφορά της αντλίας στην τιμή του δυναμικού ηρεμίας αν  $\alpha=0.05$ ;) )

## 4. ΠΑΘΗΤΙΚΕΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΩΝΩΝ

Έχουμε ήδη αναφέρει ότι τα ιόντα που διέρχονται από τη μεμβράνη παράγουν ηλεκτρικό ρεύμα και ότι η μεμβράνη παρουσιάζει διαφορά δυναμικού, την οποία μπορούμε να μετρήσουμε με ηλεκτρόδια. Όταν χρησιμοποιούμε ηλεκτρόδια, καταγραφής ή ερεθισμού, πρέπει να γνωρίζουμε τις ηλεκτρικές ιδιότητες της μεμβράνης. Είναι χρήσιμο, λοιπόν, να κάνουμε μια ανασκόπηση βασικών στοιχείων του ηλεκτρισμού και να δούμε πώς εφαρμόζονται στις νευρωνικές μεμβράνες.

### 4.1. Η μεμβράνη ως αντίσταση.

Η μεμβράνη επιτρέπει τη διόδο ηλεκτρικού ρεύματος άρα είναι αγωγός του ηλεκτρισμού. Σε κάθε αγωγό υπάρχει αντίσταση στο ρεύμα και στα άκρα του μπορούμε να μετρήσουμε μια διαφορά δυναμικού, επομένως ισχύει ο νόμος του Ohm:

$$V = IR \Leftrightarrow I = \frac{V}{R} \quad (4.1)$$

Πολλές αντιστάσεις μπορεί να βρίσκονται *συνδεδεμένες σε σειρά*, οπότε η διαφορά δυναμικού στα άκρα του κυκλώματος ισούται με την πτώση της τάσης σε κάθε αντίσταση, δηλαδή

$$\begin{aligned} V &= V_1 + V_2 + \dots + V_n = IR_1 + IR_2 + \dots + IR_n \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow V = I(R_1 + R_2 + \dots + R_n) \end{aligned}$$

ή, γενικότερα, η διαφορά δυναμικού ισούται με το γινόμενο του ρεύματος επί το άθροισμα των αντιστάσεων

$$V = I \sum_j^n R_j \quad (4.2)$$

Όταν οι αντιστάσεις είναι *συνδεδεμένες παράλληλα*, τότε ισχύει ότι το συνολικό ρεύμα ισούται με το άθροισμα των ρευμάτων στους επί μέρους κλάδους του κυκλώματος και, αναλύοντας σύμφωνα με την 4.1, έχουμε

$$I = V \left( \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \dots + \frac{1}{R_n} \right) = V \sum_j^n \left( \frac{1}{R_j} \right) = V \frac{1}{R_T} \quad (4.3)$$

Προκύπτει, λοιπόν, ότι το ρεύμα είναι το γινόμενο της διαφοράς δυναμικού στα άκρα του κυκλώματος επί το *άθροισμα των αντιστρώφων* ( $1/R_T$ ) των επί μέρους αντιστάσεων.

Ένα άθροισμα αντιστρώφων δυσκολεύει τους υπολογισμούς, γι' αυτό και χρησιμοποιούμε το αντίστροφο μέγεθος από την αντίσταση, δηλαδή την *αγωγιμότητα* ( $g$ ), που φανερώνει την ευκολία με την οποία το ρεύμα διέρχεται από έναν αγωγό. Η αγωγιμότητα χρησιμοποιείται σε πολλές περιπτώσεις στη Φυσιολογία:

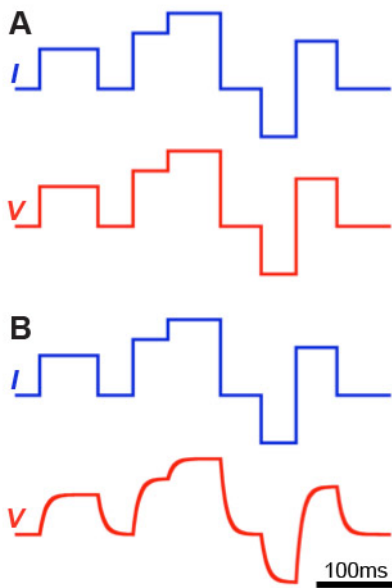
$$g = \frac{1}{R}, \quad \text{Siemens} = \frac{1}{\text{Ohm}} \quad (4.4)$$

Αντικαθιστώντας την αντίσταση με την αγωγιμότητα στην 4.3, έχουμε την ισοδύναμη με το νόμο του Ohm σχέση

$$I = V(g_1 + g_2 + \dots + g_n) = V \sum_j^n g_j = Vg_T \Leftrightarrow V = \frac{I}{g_T} \quad (4.5)$$

Και οι δυο εκφράσεις του νόμου του Ohm φανερώνουν ότι οποιαδήποτε μεταβολή του δυναμικού που μετράται στα άκρα ενός κυκλώματος που περιέχει μόνο αντιστάσεις είναι γραμμική συνάρτηση<sup>16</sup> του ρεύματος που διέρχεται από το κύκλωμα και συμβαίνει ανεξάρτητα από το χρόνο. Αυτό σημαίνει ότι, αν δώσουμε *ορθογώνιους παλμούς ρεύματος*<sup>17</sup> χαμηλής έντασης σε ένα κύτταρο, θα μετράμε ταυτόχρονες ορθογώνιες μεταβολές του δυναμικού της μεμβράνης του, όπως φαίνεται στην εικόνα 4-1A.

Ωστόσο, το πείραμα αποδεικνύει ότι κάτι τέτοιο δε συμβαίνει (Εικόνα 4-1B). Η μεταβολή του δυναμικού της μεμβράνης ως απάντηση στο ρεύμα που δίνουμε είναι εκθετική συνάρτηση του χρόνου κατά τον οποίο εφαρμόζουμε τον ορθογώνιο παλμό ρεύματος. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η μεμβράνη αποτελεί ένα σύνθετο κύκλωμα από αντιστάσεις και πυκνωτές<sup>18</sup>.



**Εικόνα 4-1.** Α. Αν η κυτταρική μεμβράνη συμπεριφέρεται μόνο ως αντίσταση, περιμένουμε ότι ορθογώνιοι παλμοί χαμηλής έντασης ρεύματος ( $I$ , γαλάζια γραμμή) οδηγούν σε ταυτόχρονες ορθογώνιες μεταβολές του μεμβρανικού δυναμικού ( $V$ , κόκκινη γραμμή). Β. Το πείραμα όμως δείχνει ότι οι μεταβολές του μεμβρανικού δυναμικού είναι εκθετικές και υποδηλώνουν ότι η μεμβράνη συμπεριφέρεται και ως πυκνωτής.

## 4.2. Η μεμβράνη ως πυκνωτής.

Η *χωρητικότητα* ( $C$ ) ενός πυκνωτή είναι το χαρακτηριστικό μέγεθος που φανερώνει την ικανότητά του να αποθηκεύει φορτίο ( $q$ ), δηλαδή να φορτίζεται, σε δεδομένη διαφορά δυναμικού ( $V$ ). Ισχύει ότι

$$C = \frac{q}{V} \Leftrightarrow q = CV \quad (4.6)$$

Όταν οι πυκνωτές είναι συνδεδεμένοι παράλληλα, τότε το συνολικό φορτίο τους ( $q_T$ ) ισούται με το άθροισμα των φορτίων στους επί μέρους πυκνωτές:

$$q_T = q_1 + q_2 + \dots + q_n = C_1V + C_2V + \dots + C_nV = V \sum_j^n C_j \quad (4.7)$$

<sup>16</sup> Ακολουθεί την εξίσωση της ευθείας,  $y=ax+b$ .

<sup>17</sup> Μεταβάλλουμε απότομα την ένταση του ρεύματος από μια αρχική τιμή σε νέα τιμή, διατηρούμε αυτή την τιμή για κάποιο χρόνο και απότομα επιστρέφουμε στην αρχική ή σε άλλη τιμή ρεύματος.

<sup>18</sup> Όταν γίνονταν τα πρώτα πειράματα στο γιγαντιαίο νευράξονα του καλαμαριού, ήταν ήδη γνωστό ότι οι βιολογικές μεμβράνες αποτελούνται από λιπιδική διπλοστιβάδα, η οποία παίζει το ρόλο του πυκνωτή. Η θέση, η φύση και η λειτουργία των πρωτεϊνών στις κυτταρικές μεμβράνες ήταν υπό μελέτη.

Αλλά η μεταβολή του φορτίου του πυκνωτή στη διάρκεια του χρόνου ( $t$ ) ισοδυναμεί με ηλεκτρικό ρεύμα στον πυκνωτή ( $I_C$ ). Δηλαδή, αν λάβουμε την παράγωγο ως προς το χρόνο της σχέσης 4.7, ισχύει ότι

$$\frac{dq}{dt} = I_C = C \frac{dV}{dt} \quad (4.8)$$

### 4.3. Η χρονική σταθερά

Από τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι το συνολικό ρεύμα ( $I_T$ ) που εφαρμόζεται στη μεμβράνη αναλύεται σε ένα ρεύμα που περνάει από την αντίσταση ( $I_R$ ) και σε ένα ρεύμα που δαπανάται για να φορτίσει τον πυκνωτή ( $I_C$ ), δηλαδή:

$$I_R + I_C = I_T = \frac{V}{R} + C \frac{dV}{dt} \quad (4.9)$$

Η εξίσωση 4.9 μπορεί να ερμηνεύσει το αποτέλεσμα της Εικόνας 4-1B και να μας οδηγήσει στον υπολογισμό της μεταβολής του μεμβρανικού δυναμικού (που συμβαίνει εξαιτίας ηλεκτρικού ρεύματος) ως συνάρτηση του χρόνου. Πολλαπλασιάζοντας τα δυο σκέλη της εξίσωσης 4.9 με την αντίσταση και αναδιατάσσοντας τους όρους, έχουμε

$$\begin{aligned} I_T &= \frac{V}{R} + C \frac{dV}{dt} \Leftrightarrow I_T R = V + RC \frac{dV}{dt} \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow V - I_T R = -RC \frac{dV}{dt} \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow \frac{dV}{V - I_T R} = -\frac{dt}{RC} \end{aligned}$$

Γνωρίζοντας ότι  $\int \frac{dx}{x+a} = \ln(x+a)$ , μπορούμε να ολοκληρώσουμε:

$$\begin{aligned} \int_0^V \frac{dV}{V - I_T R} &= -\frac{1}{RC} \int_0^t dt \Leftrightarrow \ln(V - I_T R) - \ln(-I_T R) = -\frac{t}{RC} \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow \ln \frac{V - I_T R}{-I_T R} = -\frac{t}{RC} \end{aligned}$$

Εισάγουμε ένα νέο μέγεθος, το οποίο ισούται με το γινόμενο της αντίστασης επί τη χωρητικότητα της μεμβράνης που το ονομάζουμε *χρονική σταθερά* ( $\tau = RC$ ), απολογαριθμίζουμε και καταλήγουμε ότι

$$\begin{aligned} \frac{V - I_T R}{-I_T R} &= e^{-t/\tau} \Leftrightarrow V - I_T R = -I_T R \cdot e^{-t/\tau} \Leftrightarrow V = I_T R - I_T R \cdot e^{-t/\tau} \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow V = I_T R (1 - e^{-t/\tau}) \end{aligned} \quad (4.10)$$

Αρα, όταν ένα ρεύμα διέρχεται από τη μεμβράνη, το δυναμικό μεταβάλλεται με ένα εκθετικό τρόπο που εξαρτάται από την αντίσταση και από χρονική σταθερά της μεμβράνης, δηλαδή από δυο μεγέθη που εξαρτώνται από την ίδια τη δομή της μεμβράνης.

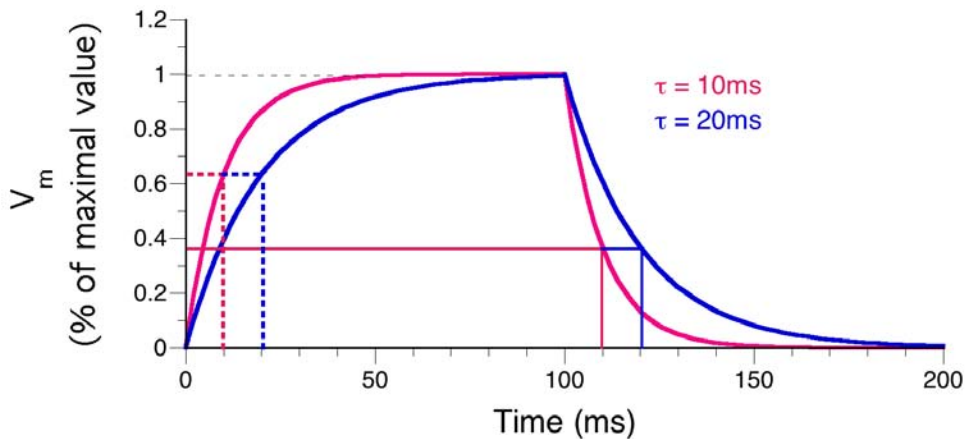
Από τη σχέση 4.10, μπορούμε να καταλάβουμε τη σημασία της χρονικής σταθεράς. Όταν  $t=\tau$ , τότε η 4.10 καταλήγει στη μορφή

$$V = I_T R \left(1 - e^{-t/\tau}\right) = I_T R \left(1 - e^{-1}\right) = I_T R \left(1 - \frac{1}{e}\right) \Leftrightarrow$$
$$\Leftrightarrow V = I_T R \left(1 - \frac{1}{2.718}\right) = I_T R (1 - 0.368) = 0.632 \cdot I_T R$$

Με άλλα λόγια η χρονική σταθερά φανερώνει σε πόσο χρόνο η μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού (εξαιτίας ηλεκτρικού ρεύματος) θα φθάσει μια τιμή που θα ισούται με το 63% (αδρά, τα 2/3) της μέγιστης μεταβολής. Τί θα συμβεί όταν διακοπεί το ρεύμα; Τότε η μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού από μια τιμή  $V$  γίνεται 0 και τα όρια του ολοκληρώματος γίνονται από  $V$  σε 0. Η χρονική στιγμή που διακόπτεται το ρεύμα είναι 0. Σ' αυτή την περίπτωση, εργαζόμενοι όπως παραπάνω, καταλήγουμε στη σχέση:

$$V_m = I_T R e^{-t/\tau} \quad (4.11)$$

Στην Εικόνα 4-2 παρουσιάζεται η μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού σε δυο νευρώνες με διαφορετικές χρονικές σταθερές ως απόκριση στον ίδιο ορθογώνιο παλμό ρεύματος.

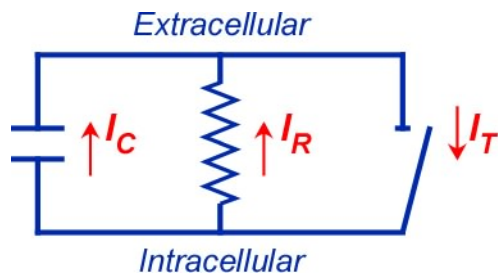


**Εικόνα 4-2.** Γραφική παράσταση που δείχνει τη μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού σε δυο νευρώνες, που έχουν διαφορετικές χρονικές σταθερές, ως απόκριση στον ίδιο ορθογώνιο παλμό ρεύματος. Όσο διαρκεί ο παλμός ( $t = 0-100\text{ms}$ ), το δυναμικό μεταβάλλεται προσεγγίζοντας τη μέγιστη μεταβολή (μαύρη διακεκομμένη γραμμή). Στις χρονικές στιγμές  $t = \tau = 10\text{ms}$  και  $t = \tau = 20\text{ms}$  η μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού και για τα δυο κύτταρα είναι στο 63% της μέγιστης μεταβολής (διακεκομμένες γραμμές). Αντίστοιχα, 10 και 20ms μετά τη διακοπή (χρονική στιγμή  $t=100\text{ms}$ ) του ρεύματος το δυναμικό μεταβάλλεται κατά 63% (συνεχείς γραμμές).

Είναι προφανές ότι σε νευρώνες με μεγάλη χρονική σταθερά οποιαδήποτε μεταβολή του μεμβρανικού τους δυναμικού (ή επαναφορά στην αρχική κατάσταση) συμβαίνει με βραδύτερο ρυθμό, συγκριτικά με εκείνους που έχουν μικρότερη χρονική σταθερά.

#### 4.4. Το ισοδύναμο κύκλωμα

Με βάση τα όσα εκθέσαμε μέχρι εδώ, μπορούμε να αναπαραστήσουμε την κυτταρική μεμβράνη με ένα ισοδύναμο κύκλωμα στο οποίο υπάρχουν πυκνωτής και αντίσταση, όπως φαίνεται στην Εικόνα 4-3.



**Εικόνα 4-3.** Αναπαράσταση της κυτταρικής μεμβράνης με ένα ισοδύναμο κύκλωμα. Το ολικό ρεύμα ( $I_T$ ) αναλύεται στο ρεύμα που διέρχεται από αντίσταση ( $I_R$ ) και σ' αυτό που φορτίζει τον πυκνωτή ( $I_C$ ).

Όπως ήδη αναφέραμε (σημείωση 18), η φυσική βάση του πυκνωτή είναι η λιπιδική διπλοστιβάδα της μεμβράνης. Όσον αφορά την αντίσταση (ή, ισοδύναμα, την αγωγιμότητα), αυτή εξυπηρετείται από διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, οι οποίες δημιουργούν διαύλους που επιτρέπουν την διόδο ιόντων, δηλαδή ρεύματος.



## 5. ΤΟ ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Ο όρος “δυναμικό ηρεμίας” υπονοεί ότι το μεμβρανικό δυναμικό των διεγερσιμων κυττάρων (νευρικών και μυικών) μπορεί να εκδηλωθεί και ως *δυναμικό ενέργειας*. Το δυναμικό ενέργειας είναι ένα *φαινόμενο* που σχετίζεται με τη διέγερση των κυττάρων, την κωδικοποίηση της πληροφορίας και την ταχύτερη μετάδοση αυτής σε μεγάλες αποστάσεις.

Στις αρχές του 20ου αιώνα, ήταν ήδη γνωστό ότι κατά τη διάρκεια της διέγερσης των νευρώνων το μεμβρανικό δυναμικό υφίσταται μια παροδική αύξηση. Ωστόσο, τα διαθέσιμα όργανα δεν είχαν τη δυνατότητα να μετρήσουν με ακρίβεια το μέγεθος της μεταβολής. Επίσης, η ελλιπής γνώση για τους παράγοντες που καθορίζουν το δυναμικό ηρεμίας δυσκόλευε τη σωστή ερμηνεία του φαινομένου. Ο J. Bernstein (1902) διετύπωσε την περίφημη υπόθεσή του, η οποία κυριάρχησε για τα επόμενα τριάντα χρόνια. Σύμφωνα με αυτή: α) Σε κατάσταση ηρεμίας το μεμβρανικό δυναμικό προσεγγίζει το δυναμικό ισορροπίας του καλίου διότι η μεμβράνη είναι περατή από ιόντα καλίου, το οποίο έχει πολλαπλάσια συγκέντρωση στο κυτταρόπλασμα σε σχέση με τον εξωκυττάριο χώρο. β) Κατά τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας η μεμβράνη γίνεται περατή από όλα τα ιόντα, με αποτέλεσμα το μηδενισμό του δυναμικού της<sup>19</sup>.

### 5.1. Μορφολογία του Δυναμικού Ενέργειας

Η υπόθεση του Bernstein καταρρίφθηκε στα μέσα της δεκαετίας του 1930 από τα πειράματα των Howard J. Curtis (1906-1972) και [Kenneth Stewart Cole](#) (1900-1984) και από τις ακριβείς μετρήσεις των [Alan Lloyd Hodgkin](#) (1914-1998) και [Andrew Fielding Huxley](#) (1917-2012) στο γιγαντιαίο νευράξονα του καλαμαριού. Οι δυο τελευταίοι, με ένα εκπληκτικό συνδυασμό θεωρητικής ανάλυσης, εξαιρετικά σχεδιασμένων πειραμάτων και μαθηματικής τυποποίησης, κατόρθωσαν σε μια δεκαετία (αν αφαιρέσουμε το διάστημα του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου) να αποσαφηνίσουν πλήρως το μηχανισμό παραγωγής του δυναμικού ενέργειας και τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel για τη Φυσιολογία το 1963.

Στην Εικόνα [5-1](#) (που είναι από την αρχική δημοσίευση των Hodgkin και Huxley) φαίνεται ότι το *δυναμικό ενέργειας* είναι ένα φαινόμενο στη διάρκεια του οποίου η μεμβράνη *εκπολώνεται* και *επαναπολώνεται* ταχύτατα (σε ~1ms), *μετά υπερπολώνεται* και επιστρέφει με βραδύ ρυθμό (σε μερικά ms) στο δυναμικό ηρεμίας. Είναι φανερό από την εικόνα ότι κατά τη διάρκεια της εκπόλωσης το μεμβρανικό δυναμικό υπερβαίνει το μηδέν και αποκτά θετικές τιμές, άρα η υπόθεση του Bernstein δεν ευσταθεί. Μια τέτοια ραγδαία μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού μπορεί να εξηγηθεί μόνο ως συνέπεια μιας παροδικής μεταβολής της αγωγιμότητας της μεμβράνης για κάποια ιόντα (έξοδος ανιόντων ή είσοδος κατιόντων ή και τα δυο), δηλαδή σε ηλεκτρικό ρεύμα.

---

<sup>19</sup> The most widely accepted theory of excitation and conduction in excitable cells at that time was that of Bernstein (1902) according to which the resting potential (inside 50-100 mV negative relative to the external solution) was a concentration potential due to the membrane being appreciably permeable to potassium (but not to sodium) ions while the concentration of potassium inside was around 50 times that in the external solution; excitation consisted in a great increase of the permeability of the membrane to all ions so that the membrane potential would fall nearly to zero. Current would then flow from adjacent regions of the cell, causing a decrease in the absolute value of the membrane potential there and this in turn was assumed to cause a similar increase of permeability, which thus travelled along the cell as a self-propagating wave. There were already hints from the work of Lullies, Dubuissou, and especially of Blinks (1936) that the propagated impulse was accompanied by a decrease in impedance but their results were not quantitative and they could not distinguish fully between changes in the capacity and the resistance of the membrane, though Blinks's result (on *Nitella*) clearly showed that there was a substantial decrease in the membrane resistance. Huxley, Sir Andrew (1992). Kenneth Stewart Cole. [Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society](#) 38: 99-110.

## 5.2. Η Εξήγηση του Φαινομένου.

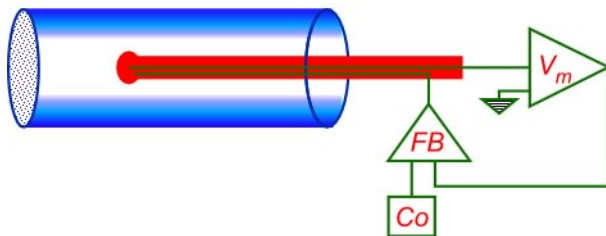
### 5.2.1. Η τεχνική της καθήλωσης της τάσης.

Η ηλεκτροχημική κλίση για κάθε ιόν  $i$  θα προσδιορίζεται όπως αναπτύξαμε σε προηγούμενη παράδοση. Στην ηρεμία το ρεύμα που διέρχεται από τη μεμβράνη είναι μηδέν. Αν μεταβληθεί η αγωγιμότητα της μεμβράνης για κάποιο ιόν  $i$ , τότε

$$I_i = g_i (V_m - E_i) \quad (5.1)$$

δηλαδή σε κάθε στιγμή το ρεύμα που άγεται από το ιόν θα είναι το γινόμενο της αγωγιμότητας επί την ηλεκτροχημική κλίση. Αφού πάντοτε  $g_i \geq 0$ , η φορά του ρεύματος θα καθορίζεται από την ηλεκτροχημική κλίση του ιόντος. Επίσης, στη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας το μεμβρανικό δυναμικό μεταβάλλεται συνεχώς, άρα και το ιοντικό ρεύμα που περνάει από τη μεμβράνη μεταβάλλεται ανάλογα<sup>20</sup>.

Εχοντας κατά νου τα παραπάνω, διαπιστώνουμε ότι, αν θέλουμε να κατανοήσουμε το μηχανισμό γένεσης του δυναμικού ενέργειας, πρέπει να είμαστε σε θέση να μετρήσουμε το διαμεμβρανικό ρεύμα (μέγεθος, φορά) ως συνάρτηση του χρόνου. Αυτό επιτυγχάνεται με την *τεχνική καθήλωσης της τάσης*, που επινόησαν οι Curtis και Cole και διόρθωσαν οι Hodgkin και Huxley (Εικόνα 5-2).



**Εικόνα 4-2.** Διαγραμματική απεικόνιση του συστήματος καθήλωσης της τάσης. Ένα γυάλινο τριχοειδές (κόκκινο) χρησιμεύει για τον τοποθέτηση δυο συρμάτων μέσα στο νευράξονα του καλαμαριού. Το ένα σύρμα μετρά συνεχώς το δυναμικό της μεμβράνης ( $V_m$ ) και στέλνει την τιμή στο σύστημα ανάδρασης (**FeedBack**). Αυτό με ένα άλλο σύρμα στέλνει άμεσα ρεύμα κατάλληλης έντασης και αντίθετης φοράς έτσι

ώστε το δυναμικό της μεμβράνης να διατηρείται σε προκαθορισμένη τιμή (**Command potential**). [Πιο αναλυτικές περιγραφές βρίσκονται στα σχήματα 4, 5 και 7 των [Hodgkin, Huxley and Katz, 1952.](#)]

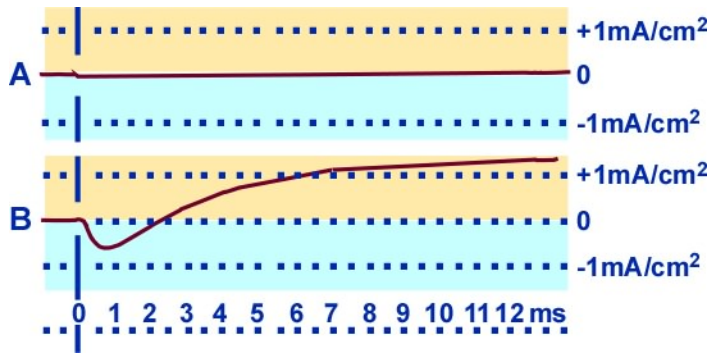
Με την τεχνική αυτή, υπάρχει ένας συνεχής έλεγχος του μεμβρανικού δυναμικού. Οποιαδήποτε αλλαγή του δυναμικού καταγράφεται συνεχώς και με το σύστημα ανάδρασης παρέχεται, σε απειροελάχιστο χρόνο, ίσο ρεύμα αντίθετης φοράς με αυτό που προκαλεί την αλλαγή. Με τον τρόπο αυτό, το μεμβρανικό δυναμικό παραμένει σε μια προκαθορισμένη τιμή για όσο χρόνο επιθυμεί ο πειραματιστής και, (μετρώντας το ρεύμα που δίνεται στη μεμβράνη) είναι δυνατή η συνεχής καταγραφή της έντασης και της φοράς του ρεύματος που διέρχεται από τη μεμβράνη, όταν αυτή αποκτά μια συγκεκριμένη τιμή δυναμικού.

### 5.2.2. Τα ρεύματα εισροής και εκροής.

Στην Εικόνα 5-3Α φαίνεται το αποτέλεσμα της καθήλωσης της τάσης σε μερικές δεκάδες mV χαμηλότερα από το δυναμικό ηρεμίας. Τότε το διαμεμβρανικό ρεύμα είναι μηδενικό<sup>21</sup> για όλη την περίοδο της ταπείνωσης της τάσης.

<sup>20</sup> Το δυναμικό ισορροπίας των ιόντων παραμένει λίγο-πολύ σταθερό, διότι οι κυτταροπλασματικές και εξωκυτταρικές συγκεντρώσεις των ιόντων παραμένουν πρακτικά αμετάβλητες λόγω του μεγάλου όγκου του κυτταροπλάσματος και του εξωκυττάριου χώρου.

<sup>21</sup> Η μικρή απόκλιση που φαίνεται οφείλεται σε ρεύμα διαρροής.

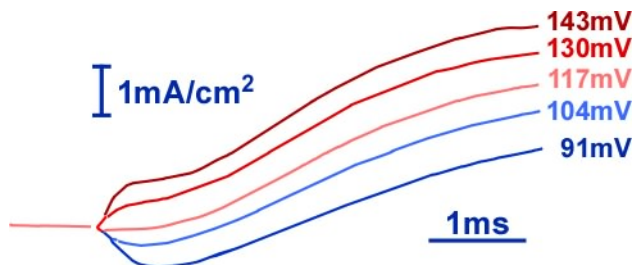


σημαίνουν εισροή κατιόντων στο κυτταρόπλασμα.

**Εικόνα 5-3.** Καταγραφές του διαμεμβρανικού ρεύματος σε καθήλωση τάσης. Στη χρονική στιγμή 0 το μεμβρανικό δυναμικό καθηλώνεται 65mV χαμηλότερα (A) ή 65mV υψηλότερα (B) από το δυναμικό ηρεμίας και διατηρείται σ' αυτή την τιμή έως το τέλος της καταγραφής. Μεταγραφή του σχήματος 11 των [Hodgkin, Huxley and Katz, 1952](#). Οι καταγραφές έχουν αναστραφεί, για να συμβαδίζουν με την παγιωμένη σύμβαση, ότι αρνητικές τιμές ρεύματος

Εάν όμως το μεμβρανικό δυναμικό καθηλωθεί κατά μερικές δεκάδες mV υψηλότερα από το δυναμικό ηρεμίας, η αγωγιμότητα της μεμβράνης αλλάζει και παρουσιάζεται ένα διαμεμβρανικό ρεύμα που εξελίσσεται με ένα σύνθετο τρόπο (Εικόνα 5-3B). Στην αρχή παρατηρείται ένα *ταχύ ρεύμα εισροής*, το οποίο, αφού φθάσει σε ένα μέγιστο, φθίνει (γαλάζια περιοχή) και ακολουθείται από ένα *βραδύ ρεύμα εκροής* (κίτρινη περιοχή)<sup>22</sup>, το οποίο διαρκεί όσο η μεμβράνη παραμένει εκπολωμένη. Αρα με την τεχνική καθήλωσης της τάσης έγινε δυνατός ο διαχωρισμός της φοράς του ρεύματος κατά τη διάρκεια μιας μεγάλης εκπόλωσης.

Αν το μεμβρανικό δυναμικό καθηλωθεί σε αυξανόμενες τιμές σε σχέση με το δυναμικό ηρεμίας (Εικόνα 5-4), τότε παρατηρούμε ότι: α) όσο ανυψώνεται το δυναμικό της μεμβράνης, τόσο μειώνεται το ρεύμα εισροής (χωρίς να αλλάζει η κινητική του), β) υπάρχει μια τιμή ανύψωσης (117mV υψηλότερα από το δυναμικό ηρεμίας στην 5-4) του δυναμικού όπου το ρεύμα εισροής εξαφανίζεται, γ) όταν η ανύψωση του δυναμικού υπερβεί την προηγούμενη τιμή, τότε το ρεύμα εισροής *αναστρέφεται*, με άλλα λόγια γίνεται ρεύμα εκροής και δ) το βραδύ ρεύμα εκροής αυξάνεται όσο ανυψώνεται το μεμβρανικό δυναμικό.



**Εικόνα 5-4.** Η χρονική πορεία του ρεύματος κατά τη διάρκεια μεγάλων εκπολώσεων. Οι τιμές δεξιά από τις καμπύλες δείχνουν τη μετατόπιση του μεμβρανικού δυναμικού από την τιμή της ηρεμίας. Μεταγραφή του σχήματος 14 των [Hodgkin, Huxley and Katz, 1952](#). Οι καταγραφές έχουν αναστραφεί, για να συμβαδίζουν με την παγιωμένη σύμβαση.

### 5.2.3. Το ρεύμα εισροής οφείλεται σε ιόντα νατρίου.

Τα δεδομένα ιοντικών συγκεντρώσεων για τον απομονωμένο νευράξονα του καλαμαριού που διατηρείται σε θαλασσινό νερό φαίνονται στον Πίνακα 5-1. Σε θερμοκρασίες περιβάλλοντος, το δυναμικό ισορροπίας του καλίου κυμαίνεται στα -90mV, ενώ το δυναμικό ηρεμίας μετράται -70 έως -50mV.

<sup>22</sup> Προσέξτε την αλλαγή της κλίσης στο τμήμα της καμπύλης που βρίσκεται στην κίτρινη περιοχή.

**Πίνακας 5-1.** Κυτταροπλασματικές και εξωκυτταρικές συγκεντρώσεις των κυριότερων ιόντων (σε mM) στο παρασκεύασμα του απομονωμένου γιγαντιαίου νευράξονα του καλαμαριού, όπως μετρήθηκαν από τους Webb και Young (1940) και τους Hodgkin, Huxley και Katz στα τέλη της δεκαετίας του 1940.

Ιόν	Κυτταρόπλασμα	Θαλασσινό Νερό
Na <sup>+</sup>	50	460
K <sup>+</sup>	400	10
Cl <sup>-</sup>	~100	540
Ca <sup>2+</sup>	-	10
Mg <sup>2+</sup>	-	~50

Αν θεωρήσουμε ότι στις Εικόνες 5-3 και 5-4 το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης ήταν -65mV, τότε διαπιστώνουμε ότι στην τιμή 0 (Εικόνα 5-3B), ρεύμα άγεται δια μέσου της μεμβράνης (σε αντίθεση με την υπόθεση του Bernstein). Επίσης, το εύρος του ρεύματος εισροής μειώνεται όσο αυξάνεται το μεμβρανικό δυναμικό (Εικόνα 5-4B) και το *δυναμικό αναστροφής* είναι στα 52mV, μια τιμή που αντιστοιχεί σε δυναμικό ισορροπίας του νατρίου. Αυτά τα στοιχεία μαζί με την ηλεκτροχημική κλίση για το νάτριο οδηγούν αβίαστα στην υπόθεση ότι το ρεύμα εισροής οφείλεται σε ιόντα νατρίου.

Η απόδειξη ότι το ρεύμα εισροής οφείλεται σε νάτριο μπορεί να δοθεί εύκολα αν ελαττώσουμε το νάτριο στο εξωκυτταρικό διάλυμα<sup>23</sup>. Αν συμβεί κάτι τέτοιο, το δυναμικό ισορροπίας του νατρίου θα μειωθεί (γιατί;) και το ρεύμα εισροής θα ελαττωθεί αντίστοιχα. (Γιατί το ρεύμα εισροής δε θα μειωθεί στο ίδιο ποσοστό με την μείωση της εξωκυτταρικής συγκέντρωσης και του δυναμικού ισορροπίας του νατρίου;) Η συνέπεια της μείωσης του εξωκυτταρικού νατρίου στο δυναμικό ενέργειας φαίνεται στην Εικόνα 5-5 από την αρχική δημοσίευση των Hodgkin και Katz (1949)<sup>24</sup>. Ελάττωση του θαλασσινού νερού (άρα και της εξωκυτταρικής συγκέντρωσης νατρίου) οδηγεί σε αντίστοιχη: α) μείωση του εύρους του δυναμικού ενέργειας, β) αύξηση του χρόνου εκπόλωσης και επαναπόλωσης και γ) μείωση του χρόνου μεθυπερπόλωσης. Το εύρος της μεθυπερπόλωσης και η συνολική διάρκεια του δυναμικού ενέργειας δεν επηρεάζονται σημαντικά.

#### **5.2.4. Το ρεύμα εκροής οφείλεται σε ιόντα καλίου.**

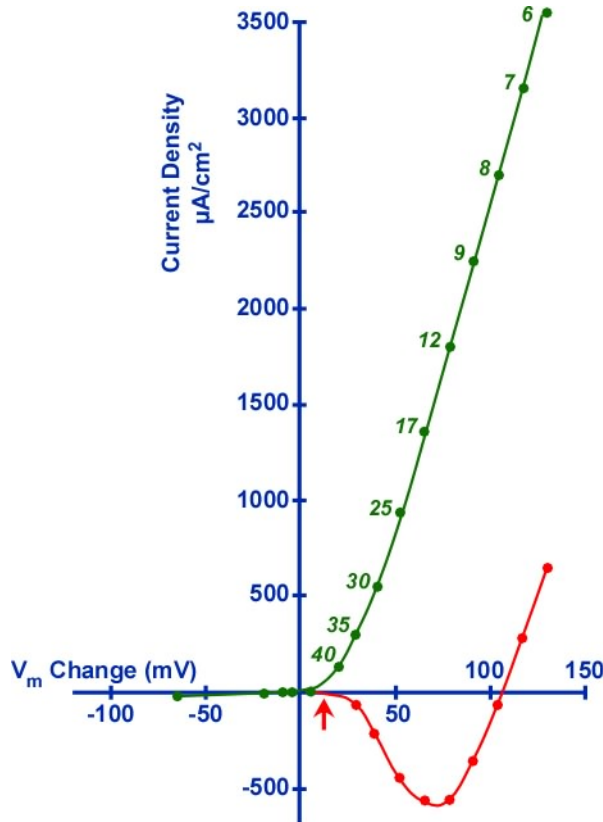
Με ανάλογους συλλογισμούς (υπολογισμός των δυναμικών ισορροπίας των ιόντων, αποκλεισμός ιόντων από το εξωκυτταρικό διάλυμα), καταλήγει κάποιος στην υπόθεση ότι το ρεύμα εκροής οφείλεται σε ιόντα καλίου. Η απόδειξη γίνεται αν σημειωθεί το αξονόπλασμα με ραδιενεργά ιόντα καλίου. Σε αυτή την περίπτωση διαπιστώνεται ότι η παρουσία ραδιενεργού καλίου στον εξωκυτταρικό χώρο θα είναι ανάλογη του ρεύματος εκροής που προκαλείται στο παρασκεύασμα.

#### **5.2.5. Η σχέση των ρευμάτων με το δυναμικό της μεμβράνης.**

Από τη μέχρι τώρα περιγραφή γίνεται φανερό ότι ρεύματα εισροής και εκροής αρχίζουν να εμφανίζονται όταν η μεμβράνη εκπολώνεται (Εικόνα 5-3) και ότι μεταβάλλονται όταν αλλάζει το μέγεθος της εκπόλωσης (Εικόνα 5-4).

<sup>23</sup> Πρέπει να ληφθεί μέριμνα ώστε να διατηρείται η οσμωτικότητα του εξωκυτταρικού χώρου.

<sup>24</sup> Προσοχή στην πολικότητα του δυναμικού. Εκείνη την εποχή δεν είχε παγιωθεί η σύμβαση ότι το δυναμικό της μεμβράνης είναι  $V_m = V_{in} - V_{out}$ , οπότε οι Hodgkin και Katz το μετρούσαν ως  $V_m = V_{out} - V_{in}$ .



**Εικόνα 5-6.** Εξάρτηση του διαμεμβρανικού ρεύματος από το μεμβρανικό δυναμικό. Η τετμημένη δείχνει τη μεταβολή του δυναμικού σε σχέση με το δυναμικό ηρεμίας. Η τεταγμένη δείχνει την πυκνότητα του ρεύματος. Με κόκκινο παρουσιάζεται το ρεύμα στα 0.63ms από την αλλαγή του δυναμικού (ισοδυναμεί με ρεύμα εισροής). Το βέλος υποδεικνύει το κατώφλιο. Με πράσινο παρουσιάζεται το ρεύμα στη σταθερή κατάσταση (ισοδυναμεί με ρεύμα εκροής). Οι πράσινοι αριθμοί δείχνουν το χρόνο (σε ms) στον οποίο έγινε η μέτρηση της τιμής του ρεύματος στη σταθερή κατάσταση. Μεταγραφή του σχήματος 13 των [Hodgkin, Huxley and Katz, 1952](#). Στις τιμές μεταβολής δυναμικού και πυκνότητας ρεύματος έχουν δοθεί τα πρόσημα που συμφωνούν με τις παγιωμένες συμβάσεις.

Μέτρηση του ρεύματος στην αρχική φάση και στη σταθερή κατάσταση, μετά από καθήλωση της τάσης σε διαφορετικές τιμές, οδηγεί στα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στην Εικόνα 5-6, τα οποία φανερώνουν με λεπτομέρεια πώς μεταβάλλεται το κάθε ρεύμα σε συνάρτηση με το μεμβρανικό δυναμικό: α) Διαμεμβρανικό ρεύμα εμφανίζεται όταν το μεμβρανικό δυναμικό ξεπεράσει μια κατώφλιη τιμή<sup>25</sup> (υποδεικνύεται με κόκκινο βέλος). β) Το ρεύμα εισροής παρουσιάζει μια μέγιστη τιμή σε ένα μεμβρανικό δυναμικό που αντιστοιχεί περίπου σε 0mV στο παράδειγμα της 5-6. γ) Το ρεύμα εισροής αναστρέφεται όταν το μεμβρανικό δυναμικό ξεπεράσει κάποια τιμή (δυναμικό αναστροφής) και αυξάνεται μονότονα μετά από την τιμή αυτή. δ) Το ρεύμα εκροής αυξάνεται σχεδόν γραμμικά. ε) Ο χρόνος που απαιτείται για να υπάρξει σταθερή κατάσταση, δηλαδή αμετάβλητο ρεύμα (εκροής) μειώνεται όσο αυξάνεται η εκπόλωση της μεμβράνης.

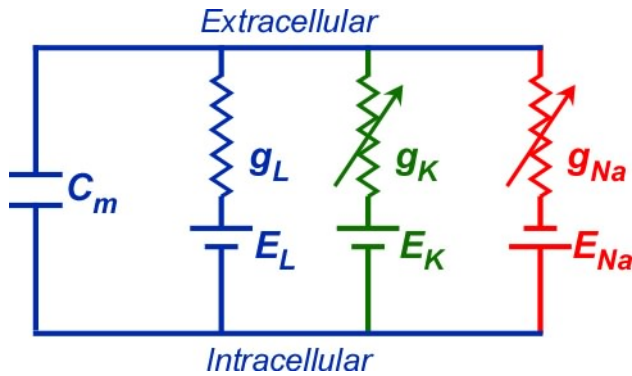
Οι παρατηρήσεις αυτές, πέρα από το ότι ενισχύουν την άποψη ότι φορείς των ρευμάτων είναι τα ιόντα νατρίου και καλίου, αναδεικνύουν τόσο τους μηχανισμούς γένεσης του δυναμικού ενέργειας όσο και τις διαφορές μεταξύ των ρευμάτων εισροής και εκροής.

### **5.2.6. Μια πληρέστερη εκδοχή του ισοδύναμου κυκλώματος.**

Εχοντας κατά νου τις παραπάνω διαπιστώσεις, μπορούμε να αναπαραστήσουμε την κυτταρική μεμβράνη με ένα ισοδύναμο κύκλωμα που ενσωματώνει τις μέχρι τώρα γνώσεις μας (Εικόνα 5-7). Ο πυκνωτής βρίσκεται παράλληλα με αντιστάσεις και ηλεκτρεγερτικές δυνάμεις (μπαταρίες/πηγές) που ευθύνονται για τη ροή ρεύματος στη μεμβράνη. Η μεμβράνη επιτρέπει ένα ρεύμα διαρροής με σταθερή αγωγιμότητα, του οποίου η ηλεκτρεγερτική δύναμη ισοδυναμεί με το δυναμικό ηρεμίας. Οι αγωγιμότητες του νατρίου και του καλίου είναι μεταβλητές (αποκτούν θετική τιμή με εκπόλωση της μεμβράνης, όπως φαίνεται από τις Εικόνες 5-3 και 5-6), ενώ τα δυναμικά ισορροπίας τους ισοδυναμούν με πηγές.

<sup>25</sup> Σε ορισμένα κείμενα η τιμή αυτή ονομάζεται *ουδός* (η λέξη είναι γένους αρσενικού).





**Εικόνα 5-7.** Ισοδύναμο κύκλωμα μεμβράνης όπου φαίνονται ο πυκνωτής ( $C_m$ ), η αγωγιμότητα και η ηλεκτρεγερτική δύναμη (πηγή/μπαταρία/δυναμικό) που είναι υπεύθυνη για τη διαρροή (*Leakage*) της μεμβράνης, οι μεταβλητές (το σύμβολο του βέλους) αγωγιμότητες του καλίου και του νατρίου και οι ηλεκτρεγερτικές τους δυνάμεις (τα δυναμικά ισορροπίας τους).

Σε κάθε στιγμή το συνολικό ρεύμα που περνάει από τη μεμβράνη είναι το άθροισμα των ρευμάτων σε κάθε κλάδο του κυκλώματος, δηλαδή

$$I = I_C + I_L + I_{Na} + I_K$$

και, αναλύοντας σύμφωνα με τις εξισώσεις 4.9 και 5.1, καταλήγουμε ότι

$$I = C_m \frac{dV_m}{dt} + g_L (V_m - E_L) + g_{Na} (V_m - E_{Na}) + g_K (V_m - E_K) \quad (5.2)$$

Προσεκτική ανάγνωση της 5.2 και των αποτελεσμάτων των Εικόνων 5-4 και 5-6 μας οδηγεί στα εξής συμπεράσματα:

α) Στην ηρεμία, το δυναμικό της μεμβράνης μπορεί να υφίσταται μικρομεταβολές που οφείλονται στη σταθερή αγωγιμότητα διαρροής ( $g_L$ ). Η αγωγιμότητα αυτή ευθύνεται για την εκθετική μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού όταν υποκατώφλιο ρεύμα εφαρμόζεται στη μεμβράνη.

β) Στην ηρεμία, οι μεταβλητές αγωγιμότητες για το νάτριο και το κάλιο έχουν μηδενική τιμή.

γ) Μια υπερκατώφλια εκπόλωση της μεμβράνης ενεργοποιεί τις αγωγιμότητες για το νάτριο και το κάλιο (και οδηγεί στο δυναμικό ενέργειας). Αρα οι αγωγιμότητες αυτές είναι *τασεοεξαρτώμενες* (ή *τασεοελεγχόμενες*).

δ) Σε υπερκατώφλια καθήλωση του μεμβρανικού δυναμικού, η αγωγιμότητα για το κάλιο ενεργοποιείται βραδέως με τη πάροδο του χρόνου και αποκτά μια σταθερή τιμή, όπως προκύπτει από τη γραμμική σχέση του ρεύματος εκροής με τη μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού στη σταθερή κατάσταση.

ε) Σε υπερκατώφλια καθήλωση του μεμβρανικού δυναμικού, η εξάρτηση της αγωγιμότητας για το νάτριο από τη μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού είναι πιο σύνθετη από εκείνης για το κάλιο.

ε1) Η αγωγιμότητα αυτή αποκτά ένα μέγιστο, κατόπιν φθίνει και μηδενίζεται (Εικόνα 5-4).

ε2) Μέχρι μια τιμή μεταβολής του μεμβρανικού δυναμικού αυξάνεται, ενώ πέρα από αυτή την τιμή παραμένει σταθερή<sup>26</sup>.

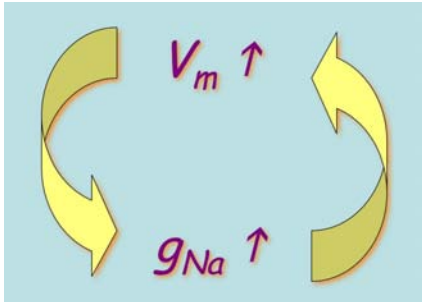
Έχοντας κατά νου αυτές τις παρατηρήσεις και πραγματοποιώντας πρόσθετα πειράματα, οι Hodgkin και Huxley μπόρεσαν να δώσουν την οριστική ερμηνεία για το δυναμικό ενέργειας.

### 5.2.7. Ο κύκλος Hodgkin.

Για να δημιουργηθεί το δυναμικό ενέργειας απαιτείται μια υπερκατώφλια εκπόλωση της μεμβράνης. Αυτή πυροδοτεί τον κύκλο Hodgkin, δηλαδή οδηγεί στην ταχεία *ενεργοποίηση* της

<sup>26</sup> Αν η αγωγιμότητα παρέμενε σταθερή για κάθε υπερκατώφλια καθήλωση του μεμβρανικού δυναμικού, τότε η σχέση του ρεύματος νατρίου σε συνάρτηση με το μεμβρανικό δυναμικό θα ήταν γραμμική, θα άρχιζε (απότομα) από αρνητικές τιμές και θα προχωρούσε προς θετικές όπως επιτάσσει η ηλεκτροχημική κλίση.

μεμβρανικής αγωγιμότητας για το νάτριο, η οποία οδηγεί στην εισροή κατιόντων που με τη σειρά της εκπολώνει περισσότερο τη μεμβράνη και οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της αγωγιμότητας για το νάτριο και αύξηση της μεμβρανικής εκπόλωσης (Εικόνα 5-8). Με τον τρόπο αυτό μπορεί να εξηγηθεί η ραγδαία εκπόλωση της μεμβράνης κατά την *ανιούσα φάση* του δυναμικού ενέργειας. Ο κύκλος αυτός είναι το μοναδικό φαινόμενο *θετικής ανατροφοδότησης* στη φύση και, αν συνεχιζόταν επ' άπειρον, το μεμβρανικό δυναμικό θα διατηρούσε μια σταθερή τιμή μετά την υπερκατώφλια εκπόλωση. (Που θα κυμαινόταν αυτή η τιμή;) Ωστόσο, η ανιούσα φάση ακολουθείται από μια *κατιούσα φάση* και (ενίοτε) από *μεθυπερπόλωση*.



**Εικόνα 5-8.** Διαγραμματική αναπαράσταση του κύκλου Hodgkin. Μια υπερκατώφλια εκπόλωση του μεμβρανικού δυναμικού οδηγεί σε αύξηση της μεμβρανικής αγωγιμότητας για το νάτριο που οδηγεί σε περαιτέρω εκπόλωση της μεμβράνης λόγω της εισροής κατιόντων. Ο κύκλος διακόπτεται με την απενεργοποίηση της αγωγιμότητας για το νάτριο.

### 5.2.8. Η περίοδος ανερεθιστότητας.

Στο παραπάνω ερώτημα (για την εξήγηση της διακοπής του κύκλου Hodgkin) προστίθεται και ένα άλλο φαινόμενο αυτό της *περιόδου ανερεθιστότητας*, η οποία διαιρείται στην *απόλυτη* και τη *σχετική* και ακολουθεί την έναρξη ενός δυναμικού ενέργειας. Στην περίοδο απόλυτης ανερεθιστότητας (η οποία μπορεί να διαρκεί για αρκετά ms μετά την έναρξη του δυναμικού ενέργειας) δεν είναι δυνατή η πρόκληση ενός δεύτερου δυναμικού ενέργειας, ανεξάρτητα από το μέγεθος του ερεθισμού. Στην περίοδο της σχετικής ανερεθιστότητας, η οποία έπεται της απόλυτης, είναι δυνατή η πρόκληση ενός δυναμικού ενέργειας, αν ο ερεθισμός είναι ισχυρότερος. Αυτό το δυναμικό ενέργειας έχει μικρότερο εύρος από το φυσιολογικό, ανάλογα με τη χρονική απόσταση του ερεθισμού από το τέλος της περιόδου απόλυτης ανερεθιστότητας (Εικόνα 5-9).

### 5.2.9. Οι πύλες για τις αγωγιμότητες.

Η διακοπή του κύκλου Hodgkin, μπορεί να εξηγηθεί μόνο με την *ταχεία απενεργοποίηση* της μεμβρανικής αγωγιμότητας για το νάτριο. Αυτό, μαζί με την *βραδεία ενεργοποίηση* της αγωγιμότητας για το κάλιο, εξηγεί την κατιούσα φάση του δυναμικού ενέργειας, ενώ η μεθυπερπόλωση και η περίοδος ανερεθιστότητας μπορούν να εξηγηθούν με την παρατεταμένη ενεργοποίηση της αγωγιμότητας για το κάλιο. Με άλλα λόγια το *μοντέλο των Hodgkin και Huxley* εισήγαγε την έννοια της *τασσοξαρτώμενης και χρονοεξαρτώμενης πύλης* για την αγωγιμότητα.

Σύμφωνα με το μοντέλο, η αγωγιμότητα του νατρίου ελέγχεται με δυο πύλες την *m* και την *h*. Στην ηρεμία η πύλη *m* είναι κλειστή και εμποδίζει την εισροή νατρίου ενώ με υπερκατώφλια εκπόλωση ανοίγει και επιτρέπει την εισροή νατρίου. Σε ελάχιστο χρόνο, η πύλη *h* κλείνει και παραμένει κλειστή για κάποιο χρόνο. Σ' αυτή την περίοδο, η αγωγιμότητα του νατρίου δε μπορεί να ενεργοποιηθεί, ανεξάρτητα από την τιμή του μεμβρανικού δυναμικού. Όταν περάσει αυτή η περίοδος, τότε κλείνει η πύλη *m* και ανοίγει η *h* με αποτέλεσμα τη δυνατότητα έναρξης ενός νέου κύκλου Hodgkin, αν συντρέχουν οι συνθήκες. Η αγωγιμότητα για το κάλιο ελέγχεται από μια μόνο πύλη (την *n*), η οποία ενεργοποιείται όσο το μεμβρανικό δυναμικό είναι υπερκατώφλιο και κλείνει βραδέως. Το βραδύ κλείσιμο της πύλης *n* εξηγεί και τη μεθυπερπόλωση, όπου το μεμβρανικό δυναμικό προσεγγίζει το δυναμικό ισορροπίας του καλίου, καθώς και τη βραδεία επαναφορά του δυναμικού στην τιμή της ηρεμίας. Υπό το φως αυτών των ανακαλύψεων και των πειραματικών μετρήσεων που ορίζουν τις ιδιότητες των πυλών καθώς και της εύλογης (και, όπως αποδεικνύεται, σωστής) παραδοχής ότι μπορούν να υπάρχουν πολλές δίοδοι νατρίου και καλίου ανά μονάδα μεμβρανικής επιφάνειας, η εξίσωση 5.2 μπορεί να λάβει τη μορφή

$$I = C_m \frac{dV_m}{dt} + g_L(V_m - E_L) + \overline{g_{Na}} m^3 h (V_m - E_{Na}) + \overline{g_K} n^4 (V_m - E_K) \quad (5.3)$$

(Οι γραμμές πάνω από τις αγωγιμότητες συμβολίζουν τη μέγιστη τιμή.)

Η περίοδος ανερεθιστότητας εξηγείται με την *ανενεργή κατάσταση* (κλείσιμο πύλης  $h$ ) της αγωγιμότητας για το νάτριο. Στην περίοδο της απόλυτης ανερεθιστότητας όλες οι δίοδοι νατρίου είναι ανενεργοί, οπότε είναι αδύνατη η έναρξη ενός κύκλου Hodgkin. Στην περίοδο της σχετικής ανερεθιστότητας μερικές δίοδοι είναι ενεργοποιήσιμες, οπότε ο κύκλος Hodgkin μπορεί να αρχίσει. Στην περίπτωση αυτή το εύρος του δυναμικού ενέργειας θα είναι μικρότερο διότι ο αριθμός των διόδων που ενεργοποιούνται δεν είναι ικανός για να οδηγήσει στη μέγιστη δυνατή τιμή της αγωγιμότητας για το νάτριο (που ισοδυναμεί με το μέγιστο του δυναμικού ενέργειας).

### 5.3. Οι Δίαυλοι.

Στη μέχρι τώρα διαπραγμάτευση του δυναμικού ενέργειας δεν ασχοληθήκαμε καθόλου με το υλικό υπόστρωμα των αγωγιμοτήτων. Πραγματικά, όπως έχει γίνει ήδη φανερό, οποιαδήποτε γνώση για τη δομή των κυτταρικών μεμβρανών δεν είναι απαραίτητη για την εξήγηση του φαινομένου της διεγερσιμότητας. Οι ίδιοι οι Hodgkin και Huxley, όταν εξήγησαν το δυναμικό ενέργειας, αγνοούσαν, όπως και η υπόλοιπη επιστημονική κοινότητα, τη φύση των φορέων της αγωγιμότητας. Αν κάτι, η περιγραφή του τρόπου γένεσης του δυναμικού ενέργειας έδωσε το έναυσμα για τη δημιουργία υποθέσεων και τη διενέργεια πειραμάτων που απέδειξαν ότι η αγωγιμότητα οφείλεται σε ειδικές διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που επιτρέπουν την επιλεκτική δίοδο ιόντων. Οι πρωτεΐνες αυτές ονομάζονται *δίαυλοι* και η πραγματική δομή τους άρχισε να αποκαλύπτεται 30 χρόνια μετά τις εργασίες των Hodgkin και Huxley.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι υπάρχει μια πληθώρα διαύλων, η *επιλεκτικότητα* των οποίων καθορίζεται είτε από το *μέγεθος του ιόντος* είτε από την *ύπαρξη ομάδων* πάνω στην πολυπεπτιδική αλυσίδα, οι οποίες διευκολύνουν τη δίοδο του ιόντος δια μέσου του *πόρου* που σχηματίζει ο διάυλος. Οι *δίαυλοι ηρεμίας* είναι συνέχεια ανοικτοί και καθορίζουν τη διαπερατότητα της μεμβράνης για συγκεκριμένα ιόντα. Το είδος, η συγκέντρωση και οι κινητικές ιδιότητες των διαύλων αυτών είναι παράγοντες για τον καθορισμό της τιμής του δυναμικού ηρεμίας και για τις παθητικές ηλεκτρικές ιδιότητες της μεμβράνης. Οι *τασεολεγχόμενοι διάυλοι* ανοίγουν και κλείνουν ανάλογα με την τιμή του μεμβρανικού δυναμικού. Το είδος, η συγκέντρωση και οι κινητικές τους ιδιότητες καθορίζουν τη συχνότητα εμφάνισης και τη μορφολογία των δυναμικών ενέργειας.

Μεταλλάξεις στις πολυπεπτιδικές αλυσίδες των διαύλων οδηγούν σε ασθένειες που επηρεάζουν τη διεγερσιμότητα των ιστών και γενικά την καλή λειτουργία του νευρικού συστήματος και των μυών. Παράγοντες του περιβάλλοντος (π.χ. βαρέα μέταλλα, οργανικές ενώσεις) μπορούν να *τροποποιήσουν* (παροδικά ή μόνιμα) τη λειτουργία των διαύλων με σοβαρές συνέπειες για τον οργανισμό.



## 6. ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΗ

Ο όρος *σύναψη* αποδίδεται στον Αγγλο φυσιολόγο [Charles Scott Sherrington](#) (1857-1952) και δηλώνει τη δομή όπου η πληροφορία *διαβιβάζεται* από ένα *προσυναπτικό* σε ένα *μετασυναπτικό* νευρώνα (ή σε ένα μυ). Η ιδέα της σύναψης υπονοείται από το “*δόγμα*” του νευρώνα αλλά η αποδοχή της από το σύνολο της επιστημονικής κοινότητας έγινε μόνο με τη φωτογράφιση των συνάψεων στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης στη δεκαετία 1950.

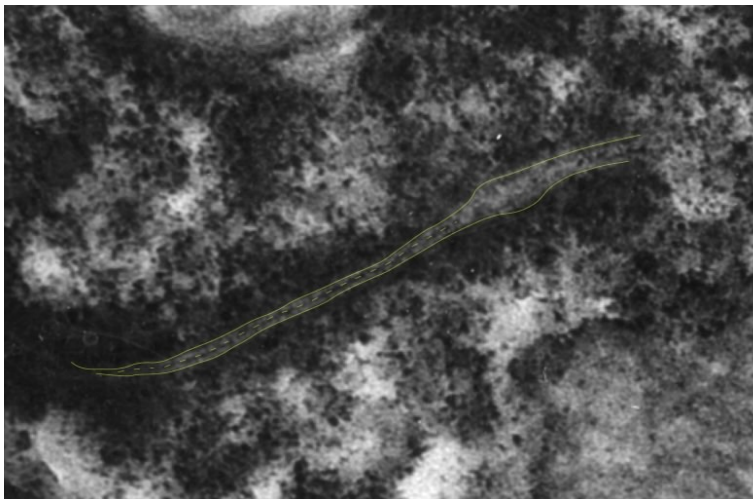
Ανάλογα με το φορέα της πληροφορίας, η *νευροδιαβίβαση* μπορεί να είναι είτε *ηλεκτρική* είτε *χημική*.

### 6.1. Ηλεκτρικές Συνάψεις.

Αποτελούν, εξελικτικά, τον αρχαιότερο τύπο σύναψης, βρίσκονται συνηθέστερα σε κατώτερους οργανισμούς αλλά υπάρχουν άφθονες και στο ΚΝΣ των ανώτερων θηλαστικών.

#### 6.1.1. Δομή των ηλεκτρικών συνάψεων.

Στην Εικόνα 6-1 παρουσιάζεται μια φωτογραφία ηλεκτρικής σύναψης από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Οι κυτταρικές μεμβράνες των νευρώνων που συνάπτονται φαίνεται να πλησιάζουν πολύ και να σχηματίζουν τη *χασματοσύνδεση*, μια δομή όπου παρουσιάζεται και μια ενδιάμεση ηλεκτρονικά πυκνή γραμμή.

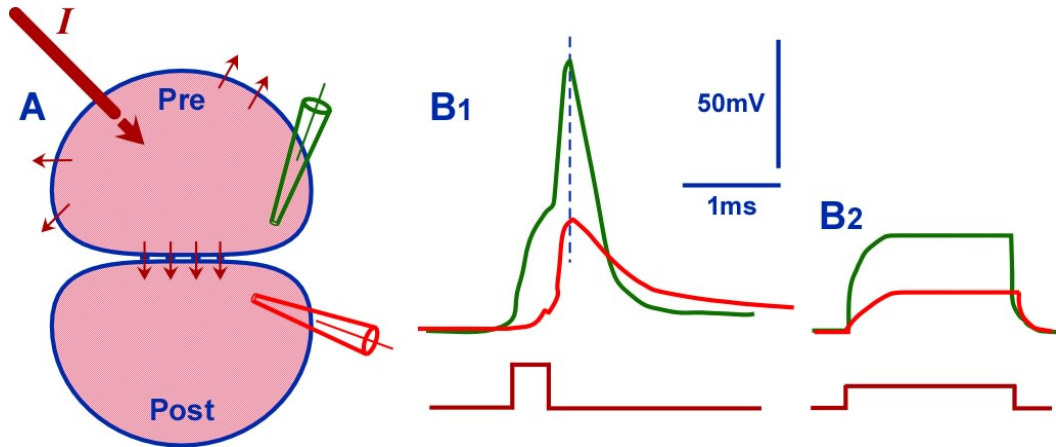


**Εικόνα 6-1.** Ηλεκτρική σύναψη, όπως φαίνεται σε φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης. Οι δυο κυτταρικές μεμβράνες (συνεχείς γραμμές) πλησιάζουν και σχηματίζουν τη χασματοσύνδεση. Η διακεκομμένη γραμμή υποδεικνύει τα σημεία επαφής των κοννεξονίων.

Λεπτομερής ανάλυση των χασματοσυνδέσεων δείχνει ότι αποτελούνται από ιδιαίτερους διαύλους που ονομάζονται *κοννεξόνια* (Εικόνες 6-2 και 6-3). Τα κοννεξόνια της μιας μεμβράνης ενώνονται με τα αντίστοιχα κοννεξόνια της άλλης και συναρμολογούν το δίαυλο, ο οποίος επιτρέπει τη ροή ιόντων και μερικών μικρομοριακών ενώσεων. Η σκοτεινή διακεκομμένη γραμμή που φαίνεται στη μέση της χασματοσύνδεσης στις Εικόνες 6-1 και 6-2 (αριστερά) φανερώνει ακριβώς αυτές τις συνδέσεις των κοννεξονίων. Κάθε κοννεξόνιο είναι ένα εξαμερές κοννεξινών, οι οποίες διατάσσονται όπως το διάφραγμα μιας φωτογραφικής μηχανής και η “ολίσθησή” τους οδηγεί σε άνοιγμα ή κλείσιμο του πόρου. Υπάρχουν διαφορετικά είδη κοννεξινών και ονομάζονται συνήθως με ένα αριθμό που υποδηλώνει το μοριακό τους βάρος (σε kD).

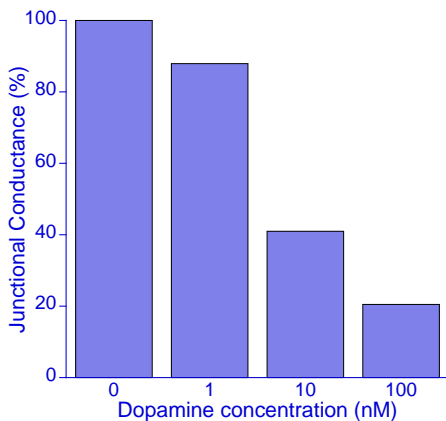
### 6.1.2. Χαρακτηριστικά της νευροδιαβίβασης στις ηλεκτρικές συνάψεις.

Στις ηλεκτρικές συνάψεις φορέας της πληροφορίας είναι ιοντικό ρεύμα, το οποίο άγεται από τον προσυναπτικό προς το μετασυναπτικό νευρώνα. Για το λόγο αυτό, η *χρονική υστέρηση* για την απόκριση του μετασυναπτικού νευρώνα (*μετασυναπτικό δυναμικό*) είναι ελάχιστη (Εικόνα 6-4). Το ρεύμα από τον προσυναπτικό νευρώνα υφίσταται απώλειες, τόσο λόγω διαρροής από τη μεμβράνη του όσο και λόγω της αντίστασης στη χασματοσύνδεση, με αποτέλεσμα η μεταβολή του μετασυναπτικού μεμβρανικού δυναμικού να έχει μικρότερο μέγεθος από τη μεταβολή στον προσυναπτικό νευρώνα. Με δεδομένο ότι ο φορέας της νευροδιαβίβασης είναι ιοντικό ρεύμα, ο ορισμός ενός προσυναπτικού και ενός μετασυναπτικού νευρώνα μπορεί να είναι ασαφής, διότι η ροή του ρεύματος μπορεί να γίνει *αμφίδρομα* (τουλάχιστον σε ορισμένες περιπτώσεις).



**Εικόνα 6-4.** Σχηματική αναπαράσταση της ηλεκτρικής νευροδιαβίβασης. **A.** Ηλεκτρικός ερεθισμός ( $I$ ) δίνεται σε προσυναπτικό (**Presynaptic**) και μετράται η μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού στον προσυναπτικό και στο μετασυναπτικό (**Postsynaptic**) νευρώνα. **B.** Καταγραφή του μεμβρανικού δυναμικού (πράσινο: προσυναπτικό, κόκκινο: μετασυναπτικό) όταν δίνεται υπερκατώφλιος (B1) και υποκατώφλιος (B2) παλμός ρεύματος. Και στις δυο περιπτώσεις φαίνεται η ελάχιστη χρονική υστέρηση στην απόκριση του μετασυναπτικού νευρώνα καθώς και η μικρότερη μεταβολή του μετασυναπτικού μεμβρανικού δυναμικού. Τα δεδομένα των καταγραφών έχουν τροποποιηθεί από Kandel, Schwartz and Jessell, *Essentials of neural science and behavior*, 1995.

Διαφορετικοί ερευνητές έχουν δείξει ότι η αγωγιμότητα των ηλεκτρικών συνάψεων επιδέχεται τροποποίηση (Εικόνα 6-5) και έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για την εξήγηση του φαινομένου.



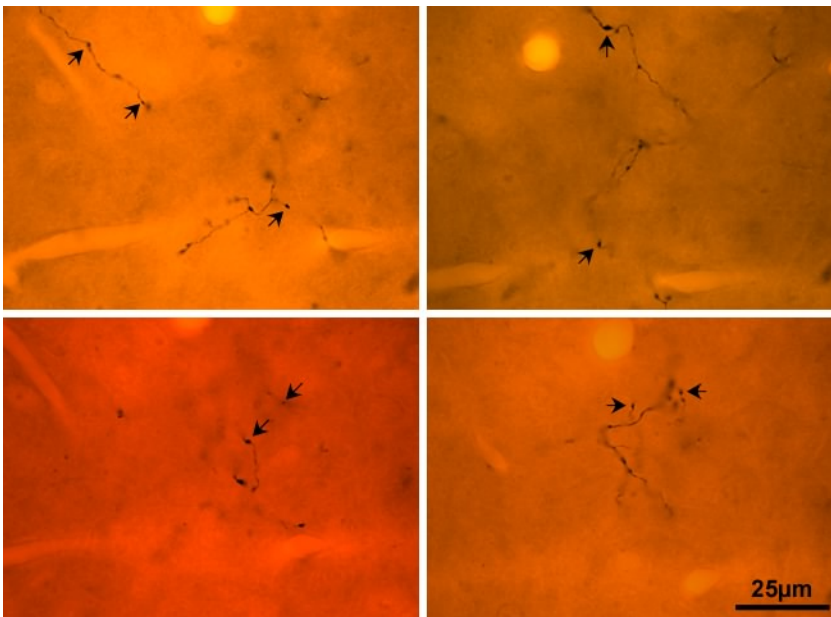
**Εικόνα 6-5.** Παράδειγμα τροποποίησης της αγωγιμότητας ηλεκτρικής σύναψης μεταξύ δυο οριζόντιων κυττάρων αμφιβληστροειδούς. Αυξανόμενες συγκεντρώσεις ντοπαμίνης μειώνουν τη φυσιολογική αγωγιμότητα στην ηλεκτρική σύναψη. Το γράφημα κατασκευάστηκε σύμφωνα με αποτελέσματα των [DeVries SH and Schwartz EA \(1989\)](#).

Συμπερασματικά, οι ηλεκτρικές συνάψεις προσφέρουν μεγάλη ταχύτητα στη μετάδοση της πληροφορίας, αλλά, ταυτόχρονα, η πληροφορία υφίσταται απώλειες και η πορεία της μπορεί να είναι αμφίδρομη. Τα δυο τελευταία χαρακτηριστικά δεν ευνοούν την πιστή διαβίβαση σε ένα σύνθετο νευρωνικό κύκλωμα και, γι' αυτό το λόγο, οι ηλεκτρικές συνάψεις δεν προτιμήθηκαν εξελικτικά.

Ωστόσο, παρουσιάζονται και στους ανώτερους οργανισμούς στις περιπτώσεις εκείνες που απαιτείται συγχρονισμός μεγάλου αριθμού κυττάρων.

## 6.2. Χημικές Συνάψεις.

Στις χημικές συνάψεις η νευροδιαβίβαση επιτυγχάνεται με μόρια (νευροδιαβιβαστές και υποδοχείς) και, όπως θα δούμε στη συνέχεια, προσφέρουν πιστή μετάδοση της πληροφορίας με μεγάλη διακρισιμότητα και δυνατότητα ποσοτικής και χρονικής τροποποίησης ανάλογα με διαφορετικούς ερεθισμούς. Οι χημικές συνάψεις σχηματίζονται από νευράξονες προς: δενδρίτες (αξονοδενδρικές), σώματα (αξονοσωματικές), νευράξονες (αξονοαξονικές) και μυικά κύτταρα (νευρομυικές). Λόγω της μορφής τους στο οπτικό μικροσκόπιο οι προσυναπτικές δομές ονομάζονται και *συναπτικά κομβία* (Εικόνα 6-6).



**Εικόνα 6-6.** Φωτογραφίες οπτικού μικροσκοπίου που δείχνουν συναπτικά κομβία (ορισμένα σημειωμένα με βέλη) στο άνω διδύμιο επίμυος. Η κλίμακα ισχύει για όλες τις φωτογραφίες.

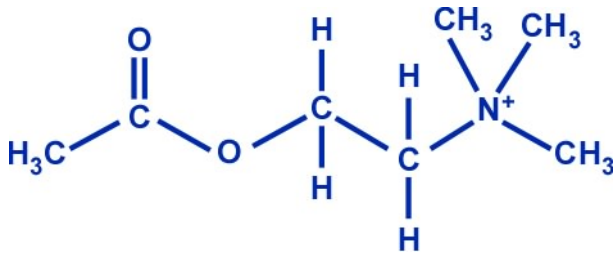
### 6.2.1. Η νευρομυική σύναψη.

Οι πρώτες χημικές συνάψεις που μελετήθηκαν, οι *νευρομυικές*, είναι από τις μεγαλύτερες του οργανισμού. Απολήξεις νευραξόνων των κινητικών νευρώνων φαίνονται καθαρά στο οπτικό μικροσκόπιο να σχηματίζουν τις δομές που είναι γνωστές ως *κινητικές τελικές πλάκες* (Εικόνα 6-7) και η διατήρηση ενός παρασκευάσματος για πειραματικούς σκοπούς είναι σχετικά εύκολη υπόθεση. Παρατήρηση της σύναψης στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης φανερώνει τα χαρακτηριστικά της χημικής σύναψης (Εικόνα 6-8). Μεταξύ προσυναπτικής και μετασυναπτικής μεμβράνης υπάρχει η *συναπτική σχισμή*. Η προσυναπτική απόληξη περιέχει συναπτικά κυστίδια, ορισμένα από τα οποία φαίνεται να συντήκονται με την προσυναπτική μεμβράνη και, είναι λογικό να υποθέσουμε, ότι εξωκυτταρώνουν το περιεχόμενό τους στη συναπτική σχισμή. Τα μιτοχόνδρια που φαίνονται στην προσυναπτική απόληξη υποδηλώνουν ότι μεταβολικές διεργασίες συντελούνται στο χώρο της. Έχει δειχθεί ότι τα κυστίδια αγκυροβολούν σε ειδικές πρωτεΐνες της νευραξονικής απόληξης (Εικόνα 6-9) και ότι ανακυκλώνονται (Εικόνα 6-10).

### 6.2.2. Η ακετυλοχολίνη.

Ο Γερμανός [Otto Loewi](#) (1873-1961) και ο Αγγλος [Henry Hallett Dale](#) (1875-1968), διαπίστωσαν από τις αρχές του 20ου αιώνα ότι η *ακετυλοχολίνη* (Εικόνα 6-11) είναι η ουσία η οποία είναι υπεύθυνη

για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού από το πνευμονογαστρικό νεύρο και, αργότερα, αποδείχθηκε ότι αυτή είναι ο κύριος νευροδιαβιβαστής στη νευρομυϊκή σύναψη.

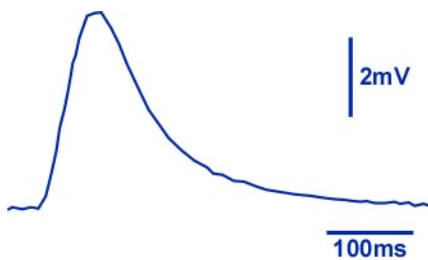


Εικόνα 6-11. Χημική δομή της ακετυλοχολίνης.

#### 6.2.4. Η υπόθεση για το ασβέστιο.

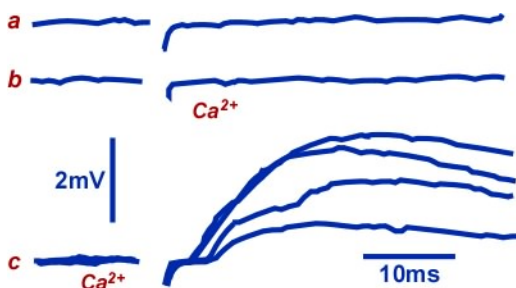
Πρωτοπόροι στην έρευνα των ιδιοτήτων της χημικής νευροδιαβίβασης στη νευρομυϊκή σύναψη υπήρξαν ο γεννημένος στη Γερμανία [Bernard Katz](#) (1911-2003) μαζί με τον Αγγλο Paul Fatt και το Μεξικανό [Ricardo Miledi](#), δουλεύοντας, αρχικά, στο εργαστήριο του τελευταίου φοιτητή του Sherrington, [John Carew Eccles](#) (1903-1997) στην Αυστραλία κατά τη δεκαετία του 1950.

Ηλεκτρική διέγερση του νευρώνα προκαλεί προσυναπτικά δυναμικά ενέργειας, τα οποία ακολουθούνται από μετασυναπτικά δυναμικά στο μυ (δυναμικά τελικής πλάκας, *end plate potentials*), τα οποία έχουν εύρος ~50mV και διαρκούν μερικά ms. Τοπική έγχυση ακετυλοχολίνης προκαλεί μετασυναπτικά δυναμικά, τα οποία, σε αντίθεση με τα δυναμικά ενέργειας, είναι εύρους μόλις μερικών mV και διαρκούν πολύ περισσότερο (Εικόνα 6-12).



Εικόνα 6-12. Μορφολογία ενός μετασυναπτικού δυναμικού που προκαλείται από τοπική έγχυση ακετυλοχολίνης. Η μεταβολή του δυναμικού της μετασυναπτικής μεμβράνης είναι εύρους μερικών mV. Τροποποίηση από το σχήμα 1 των [Katz and Miledi, 1964](#).

Με μια σειρά πειραμάτων οι Katz και Miledi έδειξαν ότι η εμφάνιση των μετασυναπτικών δυναμικών είναι συνέπεια της παρουσίας ιόντων ασβεστίου στο εξωκυτταρικό διάλυμα. Διατηρώντας το παρασκευασμά τους σε ένα διάλυμα χαμηλής συγκέντρωσης ασβεστίου (<100μm) και δίνοντας ένα παλμό ρεύματος στην επιφάνεια της νευρικής απόληξης, παρατήρησαν ότι δεν ήταν δυνατή η εμφάνιση μετασυναπτικών δυναμικών (Εικόνα 6-13a). Εάν στη περιοχή της διέγερσης έδιναν ασβέστιο μερικά ms μετά τον παλμό, το αποτέλεσμα ήταν και πάλι αρνητικό (Εικόνα 6-13b). Εάν η προσθήκη του ασβεστίου προηγείτο του παλμού κατά μερικά ms, τότε αυξανόταν η πιθανότητα εμφάνισης μετασυναπτικών δυναμικών διαβαθμιζόμενης έντασης σε διαφορετικούς χρόνους μετά από τον παλμό (Εικόνα 6-13c).



Εικόνα 6-13. Εξάρτηση της εμφάνισης e.p.p. από την παρουσία ασβεστίου στο εξωκυτταρικό διάλυμα. (a) Από μόνος του ο ηλεκτρικός παλμός δεν προκαλεί e.p.p. (b) Η προσθήκη ασβεστίου μετά τον παλμό οδηγεί σε όμοια αρνητικά αποτελέσματα. (c) Προσθήκη ασβεστίου πριν τον παλμό οδηγεί σε e.p.p. Ο κενός χώρος στις καταγραφές φανερώνει τη διάρκεια του ηλεκτρικού παλμού. (Τροποποίηση του σχήματος 2 των [Katz and Miledi, 1967](#).)



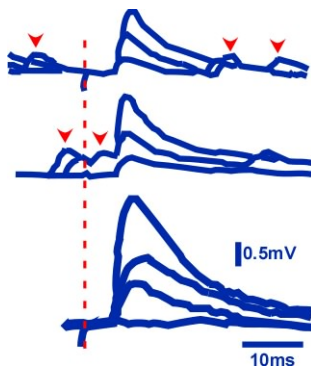
Τα πειράματα αυτά οδήγησαν στη διατύπωση της υπόθεσης για το ασβέστιο. Σύμφωνα με αυτή, κατά τη διάρκεια της εκπόλωσης της προσυναπτικής απόληξης γίνεται “χρήση του εξωκυτταρικού ασβεστίου” και αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης μετασυναπτικού δυναμικού. Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι, πραγματικά, η άφιξη ενός δυναμικού ενέργειας (ή, γενικότερα, μια εκπόλωση) στην προσυναπτική απόληξη ενεργοποιεί τα σεοελεγχόμενους διαύλους ασβεστίου στην προσυναπτική μεμβράνη. Αυτοί επιτρέπουν την αθρόα είσοδο (Γιατί;) ασβεστίου<sup>27</sup> ανυψώνοντας τοπικά και παροδικά τη συγκέντρωση του ελεύθερου ασβεστίου, η οποία ενεργοποιεί την εξωκυττάρωση των κυστιδίων και την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης στη συναπτική σχισμή.

### 6.2.5. Η κβαντική φύση της απελευθέρωσης.

Μια από τις σημαντικότερες ανακαλύψεις του Katz και των συνεργατών του ήταν ότι σε συνθήκες που απαγορεύουν την εκδήλωση προσυναπτικών δυναμικών ενέργειας (Ποιες θα μπορούσαν να είναι αυτές;) εκλύονται αυθόρμητα μικροδυναμικά τελικής πλάκας (της τάξης των 0.5mV στα πειράματά τους, Εικόνα 6-14). Επιπλέον, διαπίστωσαν ότι (σε συνθήκες χαμηλής εξωκυτταρικής συγκέντρωσης ασβεστίου) τα προκαλούμενα δυναμικά είναι ακέραια πολλαπλάσια των μικροδυναμικών τελικής πλάκας (Εικόνα 6-15).



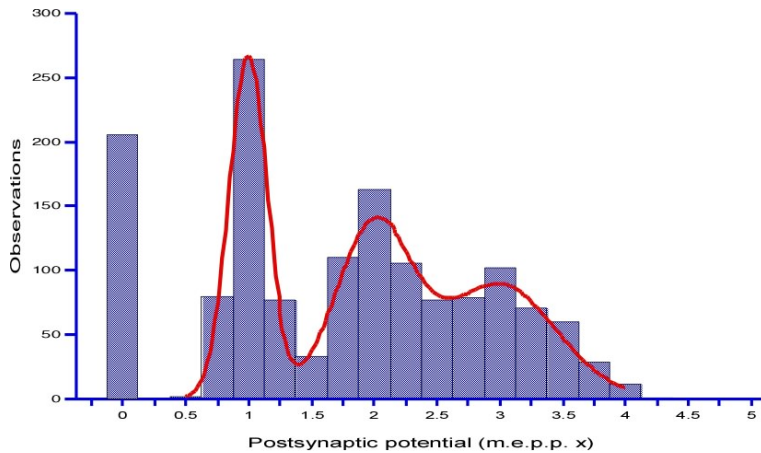
Εικόνα 6-14. Αυθόρμητα μικροδυναμικά τελικής πλάκας (m.e.p.p.). Επιλογή από το σχήμα 2 των [Fatt and Katz, 1952](#).



Εικόνα 6-15. Καταγραφές των προκαλούμενων μετασυναπτικών δυναμικών σε χαμηλή συγκέντρωση εξωκυτταρικού ασβεστίου (25% του φυσιολογικού). Η κόκκινη γραμμή φανερώνει τη χρονική στιγμή του ερεθισμού στον προσυναπτικό νευρώνα, ο οποίος είναι ο ίδιος για κάθε καταγραφή. Τα προκαλούμενα δυναμικά τελικής πλάκας είναι ακέραια πολλαπλάσια των αυθόρμητων μικροδυναμικών (ορισμένα σημειωμένα με κόκκινες αιχμές). Τα αυθόρμητα μικροδυναμικά μπορεί να παρουσιάζονται πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τον ερεθισμό ή το προκαλούμενο μετασυναπτικό δυναμικό. Όπως φαίνεται στην τελευταία καταγραφή, ένας ερεθισμός αποτυγχάνει να προκαλέσει μετασυναπτικό δυναμικό. Τροποποίηση από το σχήμα 9 των [Fatt and Katz, 1952](#).

Αν συγκεντρωθούν πολλές μετρήσεις σύμφωνα με το πειραματικό πρωτόκολλο που περιγράφεται στην Εικόνα 6-15, καταλήγουμε στη στατιστική περιγραφή του φαινομένου. Ας θεωρήσουμε ότι διεγείρουμε τον προσυναπτικό νευρώνα με συχνότητα 1Hz και μετρούμε την τιμή του προκαλούμενου μετασυναπτικού δυναμικού. Σε κάθε διέγερση του νευράξονα, το δυνατό αποτέλεσμα είναι είτε η εμφάνιση ενός μετασυναπτικού δυναμικού τελικής πλάκας (“επιτυχία”) είτε η αποτυχία εμφάνισης αυτού (δηλαδή το e.p.p. θα είναι μηδέν). Όταν εμφανίζεται ένα μετασυναπτικό δυναμικό, τότε αυτό θα έχει κάποια τιμή. Αν μετρήσουμε τις επαναλήψεις των επιτυχιών και τις απεικονίσουμε σε σχέση με το μέγεθος του μετασυναπτικού δυναμικού, τότε θα διαπιστώσουμε ότι οι εμφανίσεις μετασυναπτικών δυναμικών με διαφορετικά μεγέθη κατανομούνται σε κανονικές κατανομές με μέσους όρους που είναι ακέραια πολλαπλάσια του μεγέθους των αυθόρμητων μικροδυναμικών. Ένα υποθετικό παράδειγμα παρουσιάζεται στην Εικόνα 6-16.

<sup>27</sup> Ταυτόχρονα, το ασβέστιο, μπορεί να απελευθερώνεται από ενδοκυτταρικές δεξαμενές.



**Εικόνα 6-16.** Υποθετικό παράδειγμα που δείχνει την κβαντική φύση της απελευθέρωσης του νευροδιαβιβαστή έπειτα από διέγερση του προσυναπτικού νευρώνα. Το ιστόγραμμα δείχνει τον αριθμό (*observations*) των προκαλούμενων μετασυναπτικών δυναμικών, των οποίων το μέγεθος εκφράζεται ως πολλαπλάσιο του μέσου μετασυναπτικού μικροδυναμικού.

Τα αποτελέσματα που περιγράφονται στις Εικόνες 6-14 έως 6-16 ερμηνεύονται ως εξής:

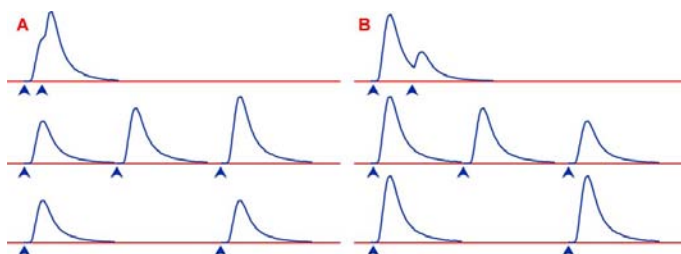
α. Όταν δεν διεγείρεται ο νευράξονας, *στοιχειώδεις ποσότητες (quanta)* νευροδιαβιβαστή απελευθερώνονται στη συναπτική σχισμή και προκαλούν τα μετασυναπτικά μικροδυναμικά. **(Αυτό είναι σε αντίθεση και καταρρίπτει την άποψη ότι υπάρχει μια απλή συνεχής διαρροή νευροδιαβιβαστή. Γιατί;)**

β. Η διέγερση της προσυναπτικής απόληξης *αυξάνει την πιθανότητα απελευθέρωσης του νευροδιαβιβαστή* και τότε αυτός απελευθερώνεται κατά ποσότητες που είναι ακέραια πολλαπλάσια της στοιχειώδους ποσότητας.

Μετά την ανακάλυψη των συναπτικών κυστιδίων, ήταν ολοφάνερο ότι η ακετυλοχολίνη είναι αποθηκευμένη στα κυστίδια και ότι η διέγερση της προσυναπτικής απόληξης οδηγεί στην απελευθέρωση αυτής στη συναπτική σχισμή για να επιδράσει στο μυ. Επιπλέον, η κβαντική φύση της απελευθέρωσης ενισχύει την άποψη ότι σταθερός αριθμός μορίων ακετυλοχολίνης αποθηκεύεται σε κάθε κυστίδιο.

### 6.2.6. Ενδυνάμωση (διευκόλυνση) και καταστολή.

Ανάλογα με το είδος της σύναψης που εξετάζουμε, δυο αντίθετα φαινόμενα μπορούν να παρατηρηθούν στα μετασυναπτικά δυναμικά σε επαναλαμβανόμενες διεγέρσεις της προσυναπτικής απόληξης, η *ενδυνάμωση* και η *καταστολή*. Στην πρώτη περίπτωση, επαναλαμβανόμενες διεγέρσεις παράγουν μετασυναπτικά δυναμικά τα οποία αυξάνονται σε μέγεθος όταν οι επαναλαμβανόμενοι ερεθισμοί απέχουν μικρά χρονικά διαστήματα. Στη δεύτερη περίπτωση, οι επαναλαμβανόμενοι ερεθισμοί οδηγούν σε μετασυναπτικά δυναμικά μικρότερου μεγέθους (Εικόνα 6-17). Τα φαινόμενα αυτά εξασθενούν όσο μεγαλώνει η χρονική απόσταση των διαδοχικών ερεθισμών.



**Εικόνα 6-17.** Συναπτική ενδυνάμωση (A) και καταστολή (B). Οι αιχμές δηλώνουν τη χρονική στιγμή του ερεθισμού στον προσυναπτικό νευρώνα. Όταν η χρονική απόσταση μεταξύ των ερεθισμών είναι μεγάλη, τότε δεν παρατηρείται ενδυνάμωση ή καταστολή (κατώτερη σειρά).

Υπάρχουν μηχανισμοί, τόσο προσυναπτικοί όσο και μετασυναπτικοί, που μπορούν να προκαλούν αυτά τα φαινόμενα, ανάλογα με το είδος της σύναψης και τις συνθήκες. **(Με τα μέχρι τώρα δεδομένα, υπάρχει μια απλή εξήγηση για την καταστολή και σχετίζεται με την πιθανότητα εξωκυττάρωσης των κυστιδίων. Ποιά; Επίσης, διαπίστωση ότι η απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης στη συναπτική σχισμή προκαλεί μετασυναπτικά δυναμικά οδηγεί σε ερωτήματα. Ποιά είναι αυτά;)**



### 6.2.7. Υποδοχείς της ακετυλοχολίνης.

Μετά την απελευθέρωσή τους, τα μόρια του νευροδιαβιβαστή διαχέονται στη συναπτική σχισμή και δεσμεύονται σε ειδικές διαμεμβρανικές πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης, οι οποίες λειτουργούν ως υποδοχείς. Ο μετασυναπτικός υποδοχέας της ακετυλοχολίνης ήταν ο πρώτος που μελετήθηκε και αποδείχθηκε ότι είναι ένας *χημειοελεγχόμενος διάυλος*. Αρχικά με βιοχημικές και αργότερα με τεχνικές μοριακής βιολογίας, αποδείχθηκε ότι είναι πενταμερής με 2α υπομονάδες και διαφορετικούς συνδυασμούς από α, β, γ ή δ υπομονάδες (Εικόνα 6-18). Η δέσμευση της ακετυλοχολίνης πάνω στον υποδοχέα αλλάζει τη στερεοδιάταξή του με αποτέλεσμα το άνοιγμα του διαύλου. Αποδείχτηκε ότι ο ανοιχτός διάυλος επιτρέπει τη δίοδο ιόντων νατρίου και καλίου και το συνολικό ρεύμα που περνάει από τους διαύλους σε κάθε στιγμή είναι

$$I = I_{Na} + I_K = g_{Na} (V_m - E_{Na}) + g_K (V_m - E_K) \quad (6.1)$$

Σε φυσιολογικές συνθήκες, το δυναμικό της μετασυναπτικής μεμβράνης είναι αρνητικό και η ηλεκτροχημική κλίση του νατρίου υπερβαίνει κατά πολύ εκείνη του καλίου, οπότε με το άνοιγμα του διαύλου εισρέει ρεύμα και το δυναμικό της μετασυναπτικής μεμβράνης αυξάνεται, δηλαδή η δέσμευση της ακετυλοχολίνης στον υποδοχέα οδηγεί σε ένα *διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό*, όπως δείχνουν και τα πειραματικά αποτελέσματα.

Με την τεχνική *καθήλωσης κηλίδας (patch clamp)*, που ανέπτυξαν οι Γερμανοί [Erwin Neher](#) (1944-) και [Bert Sakmann](#) (1942-) είναι δυνατόν να μελετηθούν με λεπτομέρεια οι ιδιότητες μεμονωμένων διαύλων. Διαπιστώνεται ότι οι διάυλοι μπορούν να μεταπίπτουν από την ανοικτή στην κλειστή διαμόρφωση αυθόρμητα αλλά ότι η δέσμευση του νευροδιαβιβαστή στον υποδοχέα αυξάνει την πιθανότητα και το χρόνο που ο διάυλος παραμένει ανοικτός (Εικόνα 6-19). **(Από τί θα εξαρτηθεί το μέγεθος του μετασυναπτικού δυναμικού και η διάρκεια αυτού;)**

### 6.2.8. Αγωνιστές και ανταγωνιστές.

Στην Εικόνα 6-19 φαίνεται ότι και δυο άλλες ουσίες μπορούν να επιφέρουν το ίδιο αποτέλεσμα με την ακετυλοχολίνη. Το γεγονός ότι διαφορετικές ουσίες (όταν δεσμευτούν στον υποδοχέα) μπορούν να έχουν παρόμοια δράση με το νευροδιαβιβαστή, ήταν ήδη γνωστό από τις πρώιμες μελέτες για τη νευροδιαβίβαση και οι ουσίες αυτές ονομάζονται *αγωνιστές*. Ουσίες που δεσμεύονται στον υποδοχέα και αναστέλλουν τη δράση του νευροδιαβιβαστή μπορεί να είναι *μη συναγωνιστικοί αναστολείς* ή *ανταγωνιστές*. Τυπικοί ανταγωνιστές για τον υποδοχέα της ακετυλοχολίνης είναι χημικές ενώσεις που προέρχονται από το *κουράριο*, με κυριότερο εκπρόσωπο τη *d-τουμποκουραρίνη*.

### 6.2.9. Ιοντοτρόποι και Μεταβολοτρόποι υποδοχείς.

Η χρήση αγωνιστών και ανταγωνιστών οδήγησε στη διαπίστωση ότι κάθε νευροδιαβιβαστής δεσμεύεται (με μικρή ή μεγάλη *συγγένεια*) σε μια ποικιλία υποδοχέων, που μπορεί να έχουν παρόμοιες ή και εντελώς διαφορετικές ιδιότητες μεταξύ τους και παρουσιάζουν διαφορετική κατανομή τόσο στο νευρικό σύστημα όσο και σε κάθε νευρώνα ξεχωριστά.

Ο υποδοχέας της ακετυλοχολίνης, που περιγράψαμε παραπάνω, ανήκει σε μια ομάδα υποδοχέων της ακετυλοχολίνης που ενεργοποιούνται από τη νικοτίνη. Οι νικοτινικοί υποδοχείς είναι *ιοντοτρόποι*, δηλαδή ο χημειοελεγχόμενος διάυλος αποτελεί τμήμα του υποδοχέα.

Αγωνιστής για κάποιο άλλο τύπο υποδοχέων της ακετυλοχολίνης είναι η *μουσκαρίνη*. Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς είναι *μεταβολοτρόποι*, δηλαδή ο υποδοχέας δεν περιέχει κάποιο διάυλο αλλά συνδέεται με *G-πρωτεΐνες*. Η ενεργοποίηση των *G-πρωτεϊνών* οδηγεί σε μια αλληλουχία αντιδράσεων που είτε ευνοούν την παράταση διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών είτε τα καταστέλλουν (παραδείγματα θα αναφερθούν σε επόμενα θέματα). Είναι προφανές ότι η δράση των μεταβολοτρόπων υποδοχέων επιτυγχάνεται βραδύτερα από εκείνη των ιοντοτρόπων υποδοχέων, διότι το τελικό αποτέλεσμα εξαρτάται από την περαΐωση αρκετών χημικών αντιδράσεων.

### 6.2.10. Προσυναπτικοί υποδοχείς.

Κάποια από τα μόρια του νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνονται στη συναπτική σχισμή συναντούν υποδοχείς και δεσμεύονται σ' αυτούς. Είναι επόμενο ότι η δράση του νευροδιαβιβαστή θα εξαρτηθεί από το είδος των υποδοχέων του στους οποίους θα δεσμευτεί.

Κάποιοι από αυτούς τους υποδοχείς μπορεί να είναι *προσυναπτικοί*. Στις περισσότερες (αν όχι σε όλες) περιπτώσεις οι προσυναπτικοί υποδοχείς του νευροδιαβιβαστή (ή *αυτούποδοχείς*) είναι μεταβολοτρόποι και συνήθως ρυθμίζουν τη διαθεσιμότητά του στη σύναψη. Σε άλλες περιπτώσεις, μπορεί να είναι *ετεροϋποδοχείς*, δηλαδή η δέσμευση μιας διαφορετικής ουσίας σε προσυναπτικούς υποδοχείς οδηγεί σε ρύθμιση της διαθεσιμότητας του κύριου νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνεται στη σύναψη.

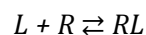
### 6.2.11. Στοιχειομετρία της δέσμευσης.

Ένα από τα πρώτα ερωτήματα που επιλύθηκαν αφορά τη στοιχειομετρία της δέσμευσης του νευροδιαβιβαστή με τον υποδοχέα του. Αυτή μπορεί να είναι διαφορετική ανάλογα με το νευροδιαβιβαστή και τον τύπο του υποδοχέα που εξετάζεται.

Με κατάλληλα πειράματα και υπολογισμούς ([εξίσωση Hill](#)), έχει βρεθεί ότι στην περίπτωση του νικοτινικού υποδοχέα απαιτούνται δύο μόρια ακετυλοχολίνης (ή νικοτίνης) για να ανοίξει ο δίαυλος. Τα δυο μόρια δεσμεύονται σε *ειδικές θέσεις δέσμευσης* που σχηματίζονται από α υπομονάδες, όπως δείχνουν μοριακές και κρυσταλλογραφικές μέθοδοι<sup>28</sup>.

### 6.2.12. Διακοπή της δράσης του νευροδιαβιβαστή.

Η δέσμευση του νευροδιαβιβαστή στον υποδοχέα του είναι μια πιθανοκρατική διαδικασία, όπως και κάθε χημική αντίδραση στην οποία εμπλέκεται ένα μόριο μικρού μεγέθους (*ligand*) και ένα πρωτεϊνικό μεγαλόμοριο. Το τελικό αποτέλεσμα εξαρτάται πάντοτε από τις συγκεντρώσεις και τη χημική συγγένεια των αντιδρώντων, δηλαδή ισχύει



όπου *L* είναι ο ελεύθερος νευροδιαβιβαστής, *R* ο υποδοχέας που δεν έχει δεσμεύσει νευροδιαβιβαστή και *RL* είναι το σύμπλοκο υποδοχέα νευροδιαβιβαστή. Αν για οποιοδήποτε λόγο ελαττωθεί η συγκέντρωση των αντιδρώντων, η αντίδραση θα μετακινηθεί προς τα αριστερά. Με δεδομένο ότι οι υποδοχείς βρίσκονται στις μεμβράνες και η συγκέντρωσή τους δε μεταβάλλεται εύκολα, ο ευκολότερος τρόπος για τη διακοπή της δράσης του νευροδιαβιβαστή είναι η ελάττωση της συγκέντρωσής του στη συναπτική σχισμή.

Στην περίπτωση της ακετυλοχολίνης, η μείωση της συγκέντρωσής της στη συναπτική σχισμή επιτυγχάνεται με την *ενζυμική διάσπαση* αυτής από την *ακετυλοχολινεστεράση* που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη.

### 6.2.13. Κλινικές προεκτάσεις.

Πρακτικά όλα τα φάρμακα και οι ουσίες που επιδρούν στη λειτουργία του νευρικού συστήματος δρουν εμπλεκόμενα σε κάποιο στάδιο που καθορίζει τη διαθεσιμότητα και την αποτελεσματικότητα του νευροδιαβιβαστή (παραγωγή, απελευθέρωση, συγκέντρωση στη συναπτική σχισμή, ενεργοποίηση ή αναστολή του υποδοχέα).

Τυπικό παράδειγμα στην περίπτωση της ακετυλοχολίνης είναι η *βαρεία μυασθένεια* (*myasthenia gravis*). Πρόκειται για αυτοάνοση ασθένεια που οδηγεί στον αποκλεισμό (*blocking*) των υποδοχέων της. Ένας τρόπος μείωσης των συμπτωμάτων της ασθένειας είναι η χορήγηση αναστολέων της ακετυλοχολινεστεράσης (π.χ. νεοστιγμίνη), με αποτέλεσμα την αύξηση της διαθεσιμότητας της

<sup>28</sup> Στην πραγματικότητα, σύμφωνα με όσα δείχνουν τα πειράματα καθήλωσης κηλίδας, η δέσμευση των 2 μορίων ακετυλοχολίνης αυξάνει την *πιθανότητα* ανοίγματος του διαύλου ή (ισοδύναμα) την αντίστοιχη χημική σταθερά (βλ. [Colquhoun and Sakmann, 1985](#)).

ακετυλοχολίνης στη συναπτική σχισμή και, συνεπώς, την αύξηση της πιθανότητας ενεργοποίησης των υποδοχέων.

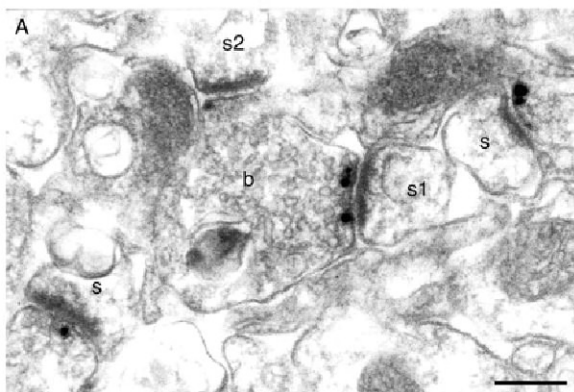
### 6.3. Νευροδιαβίβαση στο ΚΝΣ.

Η ακετυλοχολίνη δεν είναι ο κυριότερος νευροδιαβιβαστής στο ΚΝΣ. Οι περισσότερες συνάψεις χρησιμοποιούν ως νευροδιαβιβαστή ένα αμινοξύ, είτε το γλουταμινικό είτε το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA).

#### 6.3.1. Γλουταμινεργικές συνάψεις.

Το γλουταμινικό οξύ είναι ο κυριότερος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής, ωστόσο λόγω της φύσης του (ένα από τα αμινοξέα, που βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα) έγινε αποδεκτό ως νευροδιαβιβαστής μόλις τη δεκαετία του 1980. (Ποιά είναι, άραγε, τα κριτήρια για να θεωρηθεί μια ουσία ως νευροδιαβιβαστής;)

Οι συνάψεις που χρησιμοποιούν το γλουταμινικό (γλουταμινεργικές) παρουσιάζουν ιδιαίτερα μορφολογικά χαρακτηριστικά στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης και χαρακτηρίζονται ως τύπου I (ασύμμετρες) κατά Gray (Εικόνα 6-20). Στο φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων αποτελούν το 70-90% των συνάψεων και δημιουργούνται από τις αξονικές απολήξεις των πυραμιδικών (δηλαδή των κύριων) νευρώνων. Είναι αξονοδενδρικές και σχηματίζονται στις κορυφές των ακανθών άλλων πυραμιδικών ή στα δενδρική στελέχη διάμεσων νευρώνων (ενδονευρώνων)<sup>29</sup>.



**Εικόνα 6-20.** Παράδειγμα συνάψεων τύπου I κατά Gray από φλοιό εγκεφαλικών ημισφαιρίων επίμυος. Ένα συναπτικό κομβίο (*b*), που περιέχει πολλά μικρά και μάλλον στρογγυλά κυστίδια, σχηματίζει 2 συνάψεις με δενδρικές άκανθες (*spines*). Στις άκανθες, η μετασυναπτική μεμβρανική εξειδίκευση είναι ηλεκτρονικά πυκνή. Αντιδιαμετρικά στην εικόνα φαίνονται 2 ακόμη άκανθες στις οποίες σχηματίζονται τύπου I συνάψεις. Οι μαύροι κόκκοι στις προσυναπτικές μεμβράνες δηλώνουν την ύπαρξη ενός προσυναπτικού μεταβολοτρόπου υποδοχέα του γλουταμινικού (*mGluR7α*). Κλίμακα: 200nm. (Από Dalezios *et al.*, 2002.)

#### 6.3.2. Υποδοχείς του γλουταμινικού.

Οι υποδοχείς του γλουταμινικού είναι ιοντοτρόποι (*iGluR*) και μεταβολοτρόποι (*mGluR*). Οι μεταβολοτρόποι χωρίζονται σε 3 ομάδες (*groups*) και είναι κυρίως μετασυναπτικοί (Group I: *mGluR1a*, *mGluR5*), προσυναπτικοί και μετασυναπτικοί (Group II: *mGluR2* και *mGluR3*) ή κυρίως προσυναπτικοί (Group III: *mGluR4*, *mGluR6*, *mGluR7*, *mGluR8*). Η ανακάλυψη των ομάδων και των υποτύπων έγινε με μεθόδους μοριακής βιολογίας, παραδείγματα δε της λειτουργίας τους θα δοθούν στη διαπραγμάτευση μελλοντικών θεμάτων.

Οι ιοντοτρόποι υποδοχείς του γλουταμινικού διαχωρίστηκαν σε 3 μεγάλες ομάδες ανάλογα με την ικανότητά τους να δεσμεύουν συγκεκριμένους αγωνιστές. Χωρίζονται σε υποδοχείς καϊνικού οξέος (*kainate*), AMPA<sup>30</sup> και NMDA<sup>31</sup>. Η δέσμευση 2 μορίων γλουταμινικού στους μη-NMDA (*non-NMDA*)

<sup>29</sup> Οι δενδρίτες των διάμεσων νευρώνων του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων παρουσιάζουν ελάχιστες (έως καθόλου) άκανθες.

<sup>30</sup> 2-Amino-3-(5-Methyl-3-oxo-1,2-oxazol-4-yl)Propanoic Acid.

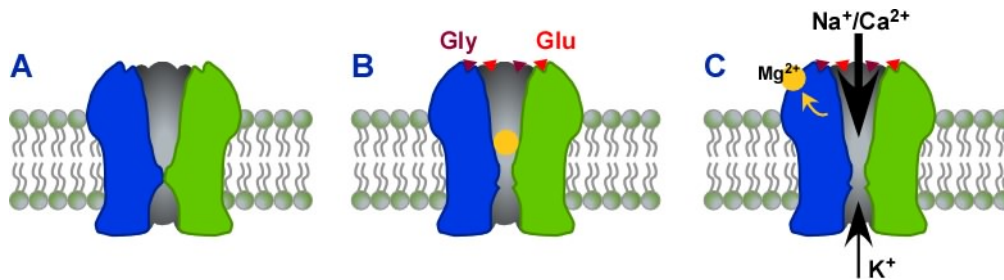
<sup>31</sup> N-Methyl-D-Aspartate.

υποδοχείς του οδηγεί στο άνοιγμα των διαύλων, οι οποίοι επιτρέπουν τη δίοδο ιόντων νατρίου και καλίου και, συνεπώς, οδηγούν σε διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό (*Excitatory PostSynaptic Potential*), για λόγους που έχουμε εξηγήσει παραπάνω (6.2.7).

### 6.3.3. NMDA υποδοχείς.

Οι NMDA υποδοχείς παρουσιάζουν μια ιδιαιτερότητα, όπως φαίνεται στην Εικόνα 6-21 που προέρχεται από πειράματα καθήλωσης κηλίδας. Όταν το μεμβρανικό δυναμικό είναι σε τιμές ηρεμίας, τότε ο διάυλος ανοίγει όταν δοθεί γλουταμινικό. Όσο όμως αυξάνεται η συγκέντρωση του μαγνησίου στο διάλυμα (από 0 έως 100μM στο παράδειγμα της εικόνας) τόσο πιο ασταθές είναι το άνοιγμα του διαύλου. Πρακτικά, στη μεγαλύτερη συγκέντρωση μαγνησίου ο διάυλος είναι περισσότερη ώρα κλειστός παρά ανοικτός. Αν όμως η μεμβράνη εκπολωθεί, τότε, παρά τα υψηλά επίπεδα μαγνησίου, το άνοιγμα του διαύλου είναι σταθερό (οι 2 καταγραφές στα δεξιά). (Γιατί το ρεύμα στη καταγραφές αυτές έχει αντίθετη φορά;)

Η ερμηνεία των δεδομένων αυτών είναι απλή. Σε χαμηλές τιμές μεμβρανικού δυναμικού, παρά τη δέσμευση του 2 μορίων γλουταμινικού στον υποδοχέα και το άνοιγμα του διαύλου, ιόντα παρεμποδίζονται να διέλθουν από αυτόν. Αυτό συμβαίνει διότι ιόντα μαγνησίου αποκλείουν την είσοδο του διαύλου. Μια εκπόλωση της μεμβράνης (κατά πολλά mV) οδηγεί στην απομάκρυνση του μαγνησίου και τότε ιόντα νατρίου, καλίου και ασβεστίου διέρχονται από αυτόν (Εικόνα 6-22).



**Εικόνα 5-22.** Διαγραμματική απεικόνιση της λειτουργίας του NMDA υποδοχέα. **A.** Η μεμβράνη είναι στο δυναμικό ηρεμίας και ο υποδοχέας δεν έχει δεσμεύσει γλουταμινικό, οπότε ο διάυλος παραμένει κλειστός. **B.** Δυο μόρια γλουταμινικού έχουν δεσμευτεί στις NR2 υπομονάδες και δυο μόρια γλυκίνης στις NR1 υπομονάδες, αλλά δεν υπάρχει ροή ιόντων διότι παραμποδίζεται από το ιόν μαγνησίου. **C.** Εκπόλωση της μεμβράνης απομακρύνει το ιόν μαγνησίου, ο διάυλος ελευθερώνεται και συμβαίνει εισροή ιόντων νατρίου και ασβεστίου καθώς και εκροή ιόντων καλίου.

Ενα άλλο ενδιαφέρον χαρακτηριστικό του υποδοχέα είναι ότι χρειάζεται η δέσμευση και 2 μορίων γλυκίνης<sup>32</sup> (ή D-σερίνης), τα οποία δεσμεύονται με ειδικό τρόπο σε διαφορετικές υπομονάδες. Πέρα από αυτές τις θέσεις, έχουν βρεθεί και διαφορετικές θέσεις δέσμευσης (αλλοστερικές) για αναστολείς. Ισχυροί αναστολείς (μη συναγωνιστικοί) είναι ο ψευδάργυρος και ο μόλυβδος. Επίσης, ορισμένα αναισθητικά και παραισθησιογόνα (όπως η κεταμίνη) δρουν αναστέλλοντας τη λειτουργία του υποδοχέα.

### 6.3.4. Διακοπή της δράσης του γλουταμινικού.

Η συγκέντρωση του γλουταμινικού στη συναπτική σχισμή μειώνεται με επαναπρόσληψη από γλοιοκύτταρα και από νευρώνες. Υπέρμετρη αύξηση της συγκέντρωσης του γλουταμινικού στις συναπτικές σχισμές και το μεσοκυττάριο χώρο οδηγεί σε *διεγερσιμοτοξικότητα*, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο.

<sup>32</sup> Η γλυκίνη δεσμευόμενη σε ειδικούς υποδοχείς λειτουργεί ως (ελάσσων) ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής και τυπικός ανταγωνιστής της είναι η *στρυχνίνη*.



### 6.3.5. GABAεργικές συνάψεις.

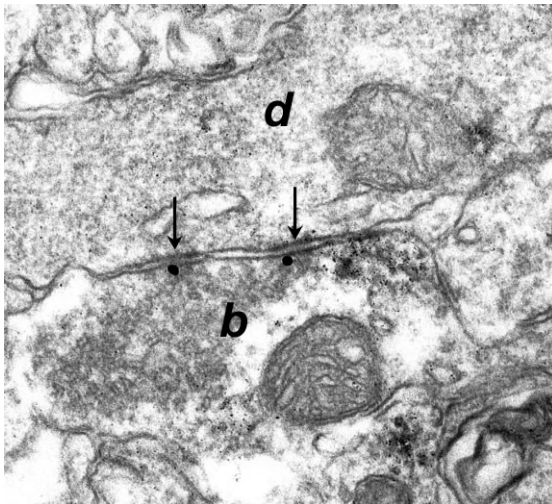
Η δομή του κυριότερου ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή στο ΚΝΣ, του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), φαίνεται στην Εικόνα 6-23.



Εικόνα 6-23. Χημική δομή του GABA.

Το GABA είναι γνωστό από τα τέλη του 19ου αιώνα αλλά η ανακάλυψή του στον εγκέφαλο αναφέρθηκε μόλις το 1950 από τον [Eugene Roberts](#) (1920-). Ο ίδιος ερευνητής ταυτοποίησε το ένζυμο που συνθέτει το GABA από το γλουταμινικό, την *αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού (GAD)*, και μελέτησε πού εντοπίζεται με ανοσοϊστοχημεία οπτικού και ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, δείχνοντας μέσα σε μερικά χρόνια, πέρα από κάθε αμφισβήτηση, ότι το GABA είναι νευροδιαβιβαστής.

Οι συνάψεις που χρησιμοποιούν ως νευροδιαβιβαστή το GABA (*GABAεργικές*) είναι *τύπου II* (*συμμετρικές*) κατά *Gray* και, στο φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, δημιουργούνται από τις απολήξεις διάμεσων νευρώνων προς πυραμιδικούς ή άλλους διάμεσους νευρώνες (Εικόνα 6-24). Οι GABAεργικές συνάψεις είναι αξονοδενδριτικές, αξονοσωματικές και αξονοαξονικές. Οι αξονοδενδριτικές σε πυραμιδικούς δενδρίτες γίνονται στο στέλεχος του δενδρίτη ή, σπανιότερα, στο μίσχο της άκανθας.

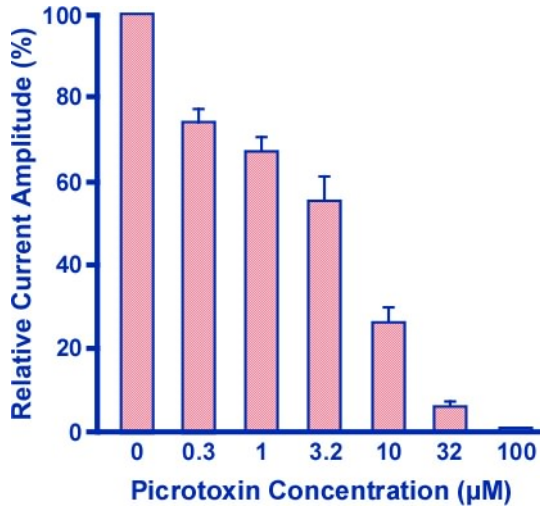


Εικόνα 6-24. Σύναψη τύπου II κατά Gray στον εγκεφαλικό φλοιό επίμυος. Ενα συναπτικό κομβίο (*b*) δημιουργεί δυο συναπτικές επαφές (βέλη) με ένα δενδρίτη (*d*). Τα συναπτικά κυστίδια είναι *πολύμορφα* και η μετασυναπτική μεμβρανική εξειδίκευση δεν παρουσιάζεται ηλεκτρονικά πυκνή.

### 6.3.6. Υποδοχείς GABA<sub>A</sub>.

Οι ιοντοτρόποι υποδοχείς του GABA είναι οι GABA<sub>A</sub>. Είναι πενταμερείς και παρουσιάζουν μια θαυμαστή ποικιλία υπομονάδων και τύπων υπομονάδων. Μέχρι τώρα έχουν ανακαλυφθεί 6 τύποι α υπομονάδων, 3 β, 3 γ, 1 δ, 1 ε, 1 π, 1 θ. Αν και όλοι οι δυνατοί (ανά 5) συνδυασμοί δεν απαντώνται στους νευρώνες, οι υπάρχοντες συνδυασμοί προσφέρουν μοναδικές ιδιότητες και δυνατότητες αλλοστερικής τροποποίησης της δράσης των GABA<sub>A</sub> υποδοχέων. Μια ακόμη υπομονάδα, η ρ, σχηματίζει ομολιγομερή και βρίσκεται στον αμφιβληστροειδή και ίσως σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου που επιτελούν που συμμετέχουν στην επεξεργασία οπτικής πληροφορίας. Παλαιότερα αυτός ο υπότυπος του GABA<sub>A</sub> υποδοχέα ονομαζόταν GABA<sub>C</sub>.

Δέσμευση του GABA στον υποδοχέα του οδηγεί στο άνοιγμα του διαύλου ο οποίος επιτρέπει την ροή ιόντων χλωρίου (Εικόνα 6-25, [Σχήμα 2]<sup>33</sup>). Αποτέλεσμα τούτου είναι ένα *ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό (Inhibitory PostSynaptic Potential)*, όπως φαίνεται στην Εικόνα 6-26. Τυπικός αγωνιστής του GABA<sub>A</sub> υποδοχέα είναι η *μουσκιμόλη*<sup>34</sup> ενώ ανταγωνιστής η *μικουκουλίνη*<sup>35</sup>. Τυπικός μη συναγωνιστικός αναστολέας (blocker) του διαύλου είναι η *πικροτοξίνη*<sup>36</sup> (Εικόνα 6-27).



**Εικόνα 6-27.** Επίδραση αυξανόμενων συγκεντρώσεων πικροτοξίνης στην ένταση του ρεύματος που οφείλεται στο GABA. Η ένταση του ρεύματος εκφράζεται ως ποσοστό εκείνης στην οποία η συγκέντρωση της πικροτοξίνης είναι μηδενική. Η εικόνα σχεδιάστηκε σύμφωνα με τα αποτελέσματα από 3 πειράματα καθήλωσης κηλίδας που παρουσιάζονται από τους [Malherbe et al., 1990](#). Οι καταγραφές έχουν γίνει σε υποδοχείς εκφρασμένους σε ωκύτταρα *Xenopus*, οι οποίοι περιέχουν τις α<sub>1</sub>, β<sub>1</sub>, γ<sub>2</sub> υπομονάδες του GABA<sub>A</sub> υποδοχέα.

Σε αντίθεση με τις παραπάνω ουσίες που ανευρίσκονται στη φύση, οι ισχυρότεροι αλλοστερικοί τροποποιητές που αυξάνουν τα ρεύματα που οφείλονται στο GABA είναι προϊόντα του ανθρώπου (οριακή περίπτωση είναι η *αιθανόλη*). Μια πρώτη κατηγορία ενώσεων είναι τα *βαρβιτουρικά* (Εικόνα 6-28<sup>37</sup>), τα οποία δεσμεύονται σε ειδικές θέσεις δέσμευσης στις β υπομονάδες. Παρόμοια με τα βαρβιτουρικά αποτελέσματα έχουν οι *βενζοδιαζεπίνες* (π.χ. *διαζεπάμη* [=Valium ή Stedon], *φλουνιτραζεπάμη* [=Rohypnol ή Hypnotedon], *κλοναζεπάμη* [=Rivotril]), ωστόσο αυτές δεσμεύονται σε γ υπομονάδες (Εικόνα 6-29<sup>38</sup>). Και οι δυο κατηγορίες ενώσεων χρησιμοποιούνται ως *αγχολυτικά*, *υπνωτικά*, *μυοχαλαρωτικά* και *αντιεπιληπτικά*, ανάλογα με τη δοσολογία και τη συγκεκριμένη ουσία και μάλιστα ήταν σε ευρύτατη χρήση πριν την ανακάλυψη του μηχανισμού δράσης τους.

### 6.3.7. Υποδοχείς GABA<sub>B</sub>.

Οι μεταβολοτρόποι υποδοχείς του GABA ονομάζονται GABA<sub>B</sub> και είναι κυρίως προσυναπτικοί. Η δέσμευση του GABA οδηγεί τελικά στο άνοιγμα διαύλων καλίου με αποτέλεσμα την υπερπόλωση της μεμβράνης. Η υπερπόλωση αυτή οδηγεί στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης δυναμικών ενέργειας καθώς και στη μείωση της πιθανότητας ανοίγματος τασεοελεγχόμενων διαύλων ασβεστίου, πράγμα το οποίο συνεπάγεται και μειωμένη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή.

Τυπικός αγωνιστής του GABA<sub>B</sub> υποδοχέα είναι το *baclofen* ((RS)-4-αμινο-3-(4-χλωροφαινυλ)βουτανοϊκό οξύ, παράγωγο του GABA), μια ουσία που χρησιμοποιείται ως σπασμολυτικό πολύ πριν την ανακάλυψη του μηχανισμού δράσης του.

<sup>33</sup> Προσοχή στο δυναμικό ισορροπίας του χλωρίου, το οποίο στις συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες έχει τεθεί στο 0, γι' αυτό και το ρεύμα είναι εισροής όταν το μεμβρανικό δυναμικό είναι καθηλωμένο σε αρνητικές τιμές.

<sup>34</sup> Το ισχυρό παραισθησιογόνο που βρίσκεται στομανιτάρι *Amanita muscaria*.

<sup>35</sup> Αλκαλοειδές που βρίσκεται σε διάφορα φυτά και έχει δράση που μιμείται εκείνη της επιληψίας.

<sup>36</sup> Επίσης, φυτικής προέλευσης με ισχυρή διεγερτική και σπασμογόνο δράση.

<sup>37</sup> Βλ. σημ. 33.

<sup>38</sup> Βλ. σημ. 33.



## 7. ΣΥΝΑΠΤΙΚΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ

Κάθε νευρώνας μπορεί να λαμβάνει λίγες έως μερικές δεκάδες ή και εκατοντάδες χιλιάδες συνάψεις από άλλους νευρώνες. Οι συνάψεις αυτές κατανέμονται με διαφορετικό τρόπο σε όλο το νευρώνα, είναι ανασταλτικές και διεγερτικές, η απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών σ' αυτές συμβαίνει σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και διάλυτοι με ποικίλες λειτουργίες κατανέμονται διαφορετικά κατά μήκος του νευρώνα. Διαπιστώνοντας αυτή την πολυπλοκότητα, είναι σημαντικό να μελετήσουμε τις βασικές αρχές που διαμορφώνουν την απόκριση (με τη μορφή των δυναμικών ενέργειας) του νευρώνα στόχου και, σε τελική ανάλυση, τη μεταφορά της πληροφορίας από αυτόν σε άλλους νευρώνες.

### 7.1. Ο νευρώνας ως καλώδιο.

Η γνώση των ηλεκτρικών ιδιοτήτων των νευρώνων υπέβαλε την ιδέα ότι μπορούμε να θεωρήσουμε τις αποφυάδες τους (δενδρίτες, νευράξονες) ως ηλεκτρικά καλώδια. Η τυποποίηση των μηχανισμών μετάδοσης του ρεύματος και των δημιουργούμενων διαφορών δυναμικού ήταν ήδη γνωστή από τον ηλεκτρομαγνητισμό. Από τη δεκαετία του 1950 ο [Wilfrid Rall \(1922-\)](#) δούλεψε συστηματικά για την κατανόηση της μετάδοσης των νευρωνικών ρευμάτων (και συνεπώς των μεταβολών του μεμβρανικού δυναμικού) εφαρμόζοντας *εξισώσεις καλωδίων*. Οι εξισώσεις αυτές μαζί με εκείνες των Hodgkin-Huxley, άνοιξαν ένα νέο πεδίο, των *υπολογιστικών νευροεπιστημών*. Οι υπολογιστικές νευροεπιστήμες χρησιμοποιούν τα ευρήματα των υπολοίπων κλάδων των νευροεπιστημών, πειραματίζονται και προτείνουν *πρότυπα (μοντέλα)*, τα οποία *εξηγούν συνολικά* τα υπάρχοντα δεδομένα και, ταυτόχρονα, *προβλέπουν* νέα πειραματικά αποτελέσματα.

Για να υποψιαστούμε για το πώς ο κάθε νευρώνας λειτουργεί ως καλώδιο είναι απαραίτητο να εξετάσουμε μερικές ακόμη από τις παθητικές ιδιότητες της μεμβράνης του.

#### 7.1.1. Τα ειδικά μεμβρανικά μεγέθη.

Κάθε κυτταρική μεμβράνη παρουσιάζει διάφορες αγωγιμότητες, οι οποίες οφείλονται, κατά κύριο λόγο, σε διαύλους. Οι αγωγιμότητες αυτές είναι συνδεδεμένες παράλληλα και, σύμφωνα με την εξίσωση 4.5, η συνολική αγωγιμότητα ισούται με το άθροισμα όλων των αγωγιμοτήτων. Μπορούμε εύκολα να ορίσουμε την *ειδική μεμβρανική αγωγιμότητα* ( $g_m$ ) ως το λόγο της συνολικής αγωγιμότητας ( $g_T$ ) προς την επιφάνεια της μεμβράνης ( $A$ ).

$$g_m = \frac{g_T}{A} \quad (7.1)$$

Λογική συνέπεια του παραπάνω ορισμού είναι ότι, αν η ειδική αγωγιμότητα παραμένει σταθερή, η αύξηση της μεμβρανικής επιφάνειας οδηγεί σε αύξηση της συνολικής αγωγιμότητας. Επίσης, από τον ορισμό της αγωγιμότητας (το αντίστροφο μέγεθος από την αντίσταση) προκύπτει ότι η *ειδική μεμβρανική αντίσταση* ( $R_m$ ) μετράται σε  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ , δηλαδή από την 6.1 έχουμε

$$\frac{1}{g_m} = \frac{A}{g_T} \Leftrightarrow R_m = R_T A \quad (7.2)$$

Όσον αφορά τη συνολική χωρητικότητα της μεμβράνης ( $C_T$ ), ισούται με το άθροισμα των χωρητικοτήτων (εξίσωση 4.7), οπότε η *ειδική χωρητικότητα* ( $C_m$ ) είναι

$$C_m = \frac{C_T}{A} \quad (7.3)$$

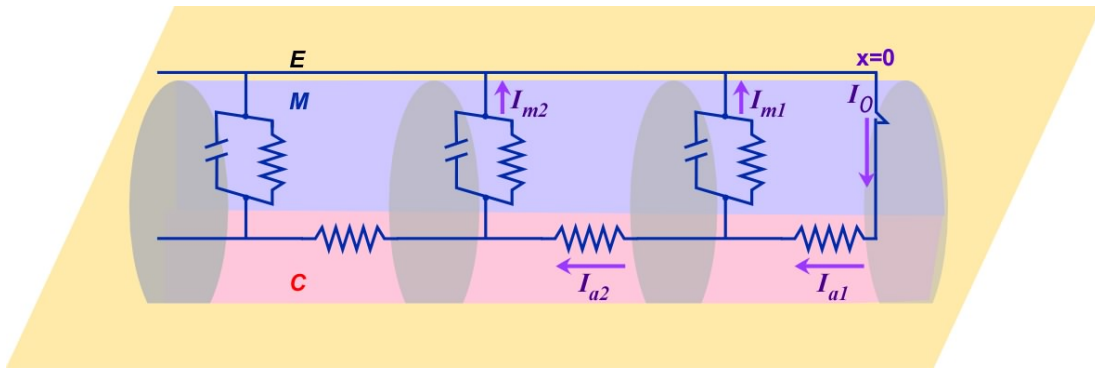
Μπορούμε να θεωρήσουμε ότι κάθε δενδρίτης ή νευράξονας είναι ένα καλώδιο αποτελούμενο από στοιχειώδεις κυλίνδρους (Εικόνα 7-1). Για κύλινδρο με μοναδιαίο μήκος, ισχύει ότι η μεμβρανική του επιφάνεια ισούται με την περιφέρεια ( $2\pi a$ , όπου  $a$  η ακτίνα) και ότι η διατομή του ισούται με  $\pi a^2$ . Έτσι μπορούμε να υπολογίσουμε τη συνολική μεμβρανική αντίσταση (από την 7.2) και χωρητικότητα (από την 7.3) του κυλίνδρου. Αυτά τα μεγέθη, αφού αφορούν ένα κύλινδρο με μοναδιαίο μήκος, ονομάζονται μοναδιαία μεμβρανική αντίσταση ( $r_m$ ) και μοναδιαία μεμβρανική χωρητικότητα ( $c_m$ ).

$$r_m = \frac{R_m}{2\pi a} \quad (7.4)$$

$$c_m = C_m 2\pi a \quad (7.5)$$

Το ρεύμα που δημιουργείται σε ένα σημείο της μεμβράνης διαδίδεται κατά μήκος του κυλίνδρου συναντώντας αντίσταση στο κυτταρόπλασμα. Η μοναδιαία κυτταροπλασματική αντίσταση ( $r_a$ ) σε κάθε κύλινδρο υπολογίζεται με τρόπο ανάλογο εκείνου της μοναδιαίας μεμβρανικής αντίστασης, δηλαδή είναι το πηλίκο της ειδικής κυτταροπλασματικής αντίστασης ( $R_a$ ) προς την επιφάνεια από την οποία διέρχεται το ρεύμα, που, σ' αυτή την περίπτωση, είναι η διατομή του κυλίνδρου

$$r_a = \frac{R_a}{\pi a^2} \quad (7.6)$$



**Εικόνα 7-1.** Το ισοδύναμο κύκλωμα καλωδίου που αποτελείται από στοιχειώδεις κυλίνδρους. Το ρεύμα δίνεται στο σημείο 0 και διαδίδεται κατά μήκος του καλωδίου ( $I_a$ ) συναντώντας κυτταροπλασματική αντίσταση. Ταυτόχρονα, το ρεύμα διαρρέει από τη μεμβράνη ( $I_m$ ) φορτίζοντας τον πυκνωτή και περνώντας από τη μεμβρανική αντίσταση.  $E$ , εξωκυττάριος χώρος,  $M$ , μεμβράνη,  $C$ , κυτταρόπλασμα.

### 7.1.2. Η εξίσωση καλωδίου.

Έχοντας κατανοήσει τα ειδικά και μοναδιαία μεμβρανικά μεγέθη, είναι σχετικά εύκολο να προχωρήσουμε και να αντιληφθούμε πώς διαμορφώνεται το ρεύμα που άγεται στον κύλινδρο.

Οποιοδήποτε ρεύμα ( $I_0$ ) διέρχεται από τη μεμβράνη στο σημείο 0 προκαλεί μια μεταβολή δυναμικού στη μεμβράνη και διαδίδεται κατά μήκος του καλωδίου. Επειδή υπάρχει κυτταροπλασματική αντίσταση, η αρχική μεταβολή δυναμικού υφίσταται μείωση ( $\Delta V$ ), η οποία για κάθε διάστημα ( $\Delta x$ ) του κυλίνδρου που διανύει το κυτταροπλασματικό ρεύμα ( $I_a$ ) θα είναι

$$\Delta V = -I_a r_a \Delta x \Leftrightarrow \frac{\Delta V}{\Delta x} = -I_a r_a \quad (7.7^{39})$$

Όταν το μήκος του στοιχειώδους κυλίνδρου είναι απειροελάχιστο ( $\Delta x \rightarrow 0$ ), τότε

$$\frac{\partial V}{\partial x} = -I_a r_a \Leftrightarrow I_a = \left( -\frac{1}{r_a} \right) \frac{\partial V}{\partial x} \quad (7.8)$$

<sup>39</sup> Η συνολική κυτταροπλασματική αντίσταση στο στοιχειώδη κύλινδρο θα είναι  $r_a \Delta x$ .

Αν το ρεύμα διαδίδεται χωρίς απώλειες, τότε η 7.7 επαρκεί για τον προσδιορισμό της πτώσης τάσης για οποιοδήποτε διάστημα του κυλίνδρου. Ωστόσο, το κυτταροπλασματικό ρεύμα, υφίσταται απώλειες λόγω μεμβρανικής διαρροής. Η μοναδιαία μεμβρανική διαρροή ρεύματος ( $I_m$ ) πολλαπλασιαζόμενη επί το διάστημα που διήνυσε το ρεύμα στον κύλινδρο θα δίνει τη συνολική απώλεια του κυτταροπλασματικού ρεύματος ( $\Delta I_a$ ) γι' αυτό το διάστημα (Γιατί;):

$$\Delta I_a = -I_m \Delta x \Leftrightarrow \frac{\Delta I_a}{\Delta x} = -I_m \quad (7.9)$$

Προφανώς, όταν  $\Delta x \rightarrow 0$ , τότε

$$\frac{\partial I_a}{\partial x} = -I_m \quad (7.10)$$

Αντικαθιστώντας την τιμή του κυτταροπλασματικού ρεύματος από την 7.8 στην 7.10, καταλήγουμε σε μια σχέση που εκφράζει τη μοναδιαία μεμβρανική διαρροή ρεύματος ως συνάρτηση του μεμβρανικού δυναμικού και του μήκους του κυλίνδρου:

$$I_m = \left(\frac{1}{r_a}\right) \left(\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}\right) \quad (7.11)$$

Ταυτόχρονα, σύμφωνα με την εξίσωση 4.9, μπορούμε να ορίσουμε το μοναδιαίο μεμβρανικό ρεύμα ως το άθροισμα του ρεύματος που φορτίζει τον (μοναδιαίο) πυκνωτή και διαρρέει την (μοναδιαία) αντίσταση:

$$I_m = c_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{r_m} \quad (7.12)$$

Εξισώνοντας τα δεύτερα σκέλη από τις 7.11 και 7.12, αναδιατάσσοντας και πολλαπλασιάζοντας επί  $r_m$ , έχουμε

$$\begin{aligned} \left(\frac{1}{r_a}\right) \left(\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}\right) - c_m \frac{\partial V}{\partial t} - \frac{V}{r_m} &= 0 \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow \frac{r_m}{r_a} \left(\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}\right) - r_m c_m \frac{\partial V}{\partial t} - V &= 0 \end{aligned}$$

Το γινόμενο  $r_m c_m$  είναι η χρονική σταθερά ( $\tau_m$ ), ενώ ο λόγος  $r_m/r_a$  μπορεί να οριστεί ως το τετράγωνο μιας νέας σταθεράς  $\lambda$ , δηλαδή

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_a}} \quad (7.13)$$

Η νέα σταθερά ονομάζεται στα ελληνικά *σταθερά χώρου* (ενώ στα αγγλικά *length constant*). Αντικαθιστώντας με τις σταθερές, καταλήγουμε στη γενική μορφή της εξίσωσης καλωδίου

$$\tau_m \frac{\partial V}{\partial t} = -V + \lambda^2 \left(\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}\right) \quad (7.14)$$

Η εξίσωση αυτή υπολογίζει τη χρονική και χωρική εξέλιξη ενός δυναμικού που αναπτύσσεται σε ένα σημείο της μεμβράνης και διαδίδεται (με παθητικό τρόπο) κατά μήκος ενός δενδρίτη ή άξονα. Με πολύ απλά λόγια, φανερώνει ότι η οποιαδήποτε μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού εξαρτάται άμεσα από δομικά χαρακτηριστικά του νευρώνα, δηλαδή από τις διαστάσεις του και τη μεμβρανική του σύσταση. Η εξίσωση είναι δύσκολο να επιλυθεί με αναλυτικές μεθόδους, ωστόσο ορίζοντας κάποιες οριακές συνθήκες μπορούμε να καταλήξουμε σε απλούστερες μορφές.

### 7.1.3. Η σημασία της σταθεράς χώρου.

Εάν περιμένουμε ικανό χρόνο μετά την εφαρμογή του μεμβρανικού ρεύματος (έτσι ώστε η μεταβολή του δυναμικού ως συνάρτηση του χρόνου να έχει σταθεροποιηθεί), τότε μπορούμε να έχουμε μια λύση της 7.14, η οποία μας δείχνει πόση είναι η εναπομένουσα μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού σε κάποια απόσταση από το σημείο εισόδου του ρεύματος (το σημείο της αρχικής μεταβολής  $V_0$ ).

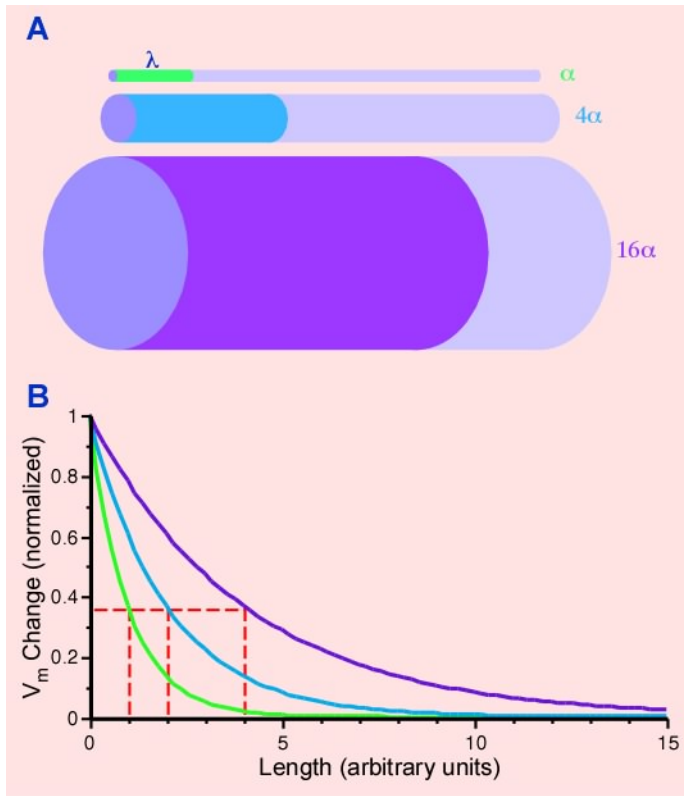
$$V = V_0 \left( e^{-x/\lambda} \right) \quad (7.15)$$

Η εξίσωση 7.15 είναι ανάλογη της 4.11 και δείχνει ότι (όταν το ρεύμα διαδίδεται με παθητικό τρόπο) η οποιαδήποτε αρχική μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού θα ελαττωθεί κατά ~63% σε μια απόσταση που ισούται με τη σταθερά χώρου. Αρα, ένας νευρώνας ο οποίος έχει μεγάλη σταθερά χώρου μεταφέρει αποδοτικότερα μεταβολές του μεμβρανικού του δυναμικού (ισοδύναμα, διατηρεί μεταβολές του μεμβρανικού του δυναμικού σε μεγαλύτερες αποστάσεις).

Αν αντικαταστήσουμε τις μοναδιαίες αντιστάσεις στον ορισμό της σταθεράς χώρου, προκύπτει:

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_a}} = \sqrt{\frac{R_m}{2\pi\alpha}} = \sqrt{\frac{R_m\alpha}{2R_a}} \quad (7.16)$$

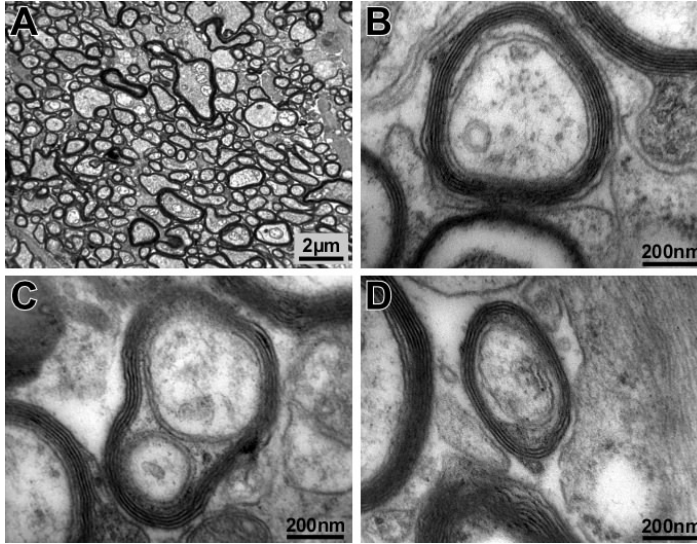
Αρα, αν όλα τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του νευρώνα παραμένουν σταθερά, είναι φανερό ότι μια αύξηση της διαμέτρου του “καλωδίου” αυξάνει τη σταθερά χώρου (Εικόνα 7-2). Αυτή η απαίτηση έχει οδηγήσει στην εξελικτική προσαρμογή της δημιουργίας των γιγαντιαίων νευραξόνων.



**Εικόνα 7-2.** Σχέση της διαμέτρου με τη σταθερά χώρου. **A.** Όταν η ειδική κυτταροπλασματική αντίσταση είναι σταθερή, απαιτείται τετραπλασιασμός της ακτίνας για να διπλασιαστεί η σταθερά χώρου. **B.** Διαγραμματική αναπαράσταση της ελάττωσης της μεταβολής του μεμβρανικού δυναμικού ως συνάρτηση του μήκους του καλωδίου για τρεις τιμές σταθερών χώρου, που αντιστοιχούν σε εκείνες που παρουσιάζονται στο A.

Σε ανώτερους οργανισμούς τόσο το μέγεθος του οργανισμού όσο και ο αριθμός των νευρώνων αυξάνονται ενώ το νευρικό σύστημα περιορίζεται σε μεγάλο βαθμό στην κοιλότητα του κρανίου και, συνεπώς, η μεγάλη αύξηση της διαμέτρου των νευραξόνων είναι ανέφικτη. Στην περίπτωση αυτή

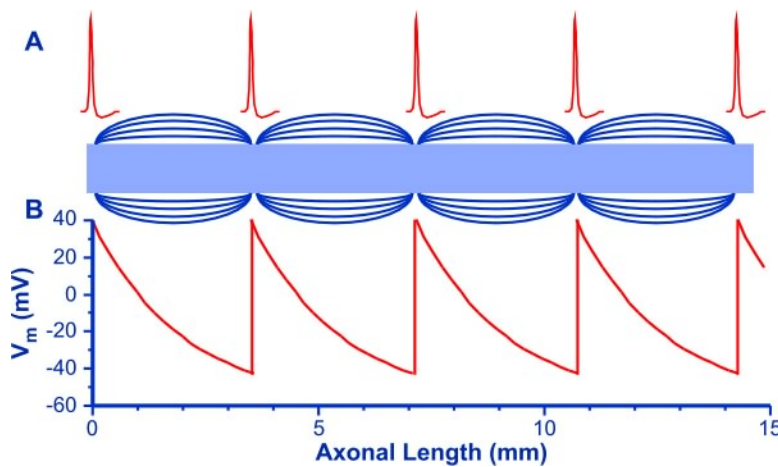
ακολουθείται κυρίως η δεύτερη στρατηγική, η οποία υποδηλώνεται από την 7.16, δηλαδή αυξάνεται η μεμβρανική αντίσταση. Η αύξηση της μεμβρανικής αντίστασης έχει ως συνέπεια την ελάττωση της διαμεμβρανικής διαρροής ρεύματος και συμβαίνει με τον ίδιο τρόπο που μεταχειριζόμαστε για την αύξηση της αποδοτικότητας των καλωδίων, με άλλα λόγια, αυξάνοντας τη μόνωση. Αυτή η αύξηση γίνεται με τα *έλυτρα της μυελίνης*, τα οποία στο περιφερικό νευρικό σύστημα παράγονται από τα κύτταρα *Schwann*, ενώ στο κεντρικό νευρικό σύστημα από *ολιγοδενδροκύτταρα* (Εικόνα 7-2).



**Εικόνα 7-3.** Εμύελοι νευράξονες από οπτικό νεύρο μύος όπως φαίνονται σε φωτογραφίες ηλεκτρονικού μικροσκοπίου διέλευσης. **A.** Νευράξονες διαφορετικών διαμέτρων και κομμένοι υπό διαφορετικές γωνίες σε σχέση με το διαμήκη άξονα αυτών. **B-D.** Φωτογραφίες σε μεγαλύτερη μεγέθυνση, όπου διακρίνονται οι διαδοχικές στιβάδες του ελύτρου μυελίνης. Οι φωτογραφίες προέρχονται από υλικό που χρησιμοποίησαν οι [Savvaki et al., 2010](#).

Η μυελίνωση αυξάνει την αποδοτικότητα της μετάδοσης των δυναμικών ενέργειας: η μετάδοση δυναμικών ενέργειας μπορεί να γίνει *ταχύτατα σε μεγάλες αποστάσεις*.

Δυναμικά ενέργειας που εμφανίζονται στην αρχή του νευράξονα φθίνουν εκθετικά καθώς διαδίδονται κατά μήκος του νευράξονα. Ένας νευράξονας μπορεί να έχει μήκος από μερικά χιλιοστά έως και ένα μέτρο, άρα η μόνωση της μυελίνης δε θα επαρκούσε για να φθάσει στις αξονικές απολήξεις μια εκπόλωση ικανή να προκαλέσει απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή. Ωστόσο η μυελίνωση, σε αντίθεση με τη μόνωση των ηλεκτρικών καλωδίων, διακόπτεται σε τακτά διαστήματα, τους *κόμβους Ranvier*. Στους κόμβους υπάρχουν τασεολεγχόμενοι διάλυτοι και υπερκατώφλιες εκπολώσεις που φθάνουν σ' αυτούς *αναγεννούν* το δυναμικό ενέργειας, το οποίο "άγεται με άλματα" προς τις αξονικές απολήξεις (Εικόνα 6-4). (Ποια είναι η τιμή της σταθεράς χώρου στο παράδειγμα της εικόνας;)



**Εικόνα 6-4.** Διάδοση δυναμικού ενέργειας στο νευράξονα. **A.** Τα δυναμικά ενέργειας αναγεννώνται στους κόμβους. **B.** Γραφική παράσταση της μέγιστης μεταβολής του μεμβρανικού δυναμικού. Φαίνεται ότι στις περιοχές μεταξύ των κόμβων το μέγεθος της εκπόλωσης φθίνει με εκθετικό τρόπο αλλά στους κόμβους η εναπομένουσα εκπόλωση παραμένει υπερκατώφλια και προκαλεί δυναμικό ενέργειας.

Διαταραχές στη μυελίνωση των νευραξόνων μπορούν να καταταγούν σε δυο ευρείες κατηγορίες, την *απομυελίνωση* (απώλεια του ελύτρου της μυελίνης) και τη *δυσμυελίνωση* (ελαττωματική ποιότητα της μυελίνης). Η απομυελίνωση μπορεί να έχει αυτοάνοση αιτιολογία και είναι χαρακτηριστική πολλών νευροεκφυλιστικών ασθενειών (π.χ. σκλήρυνση κατά πλάκες, σύνδρομο



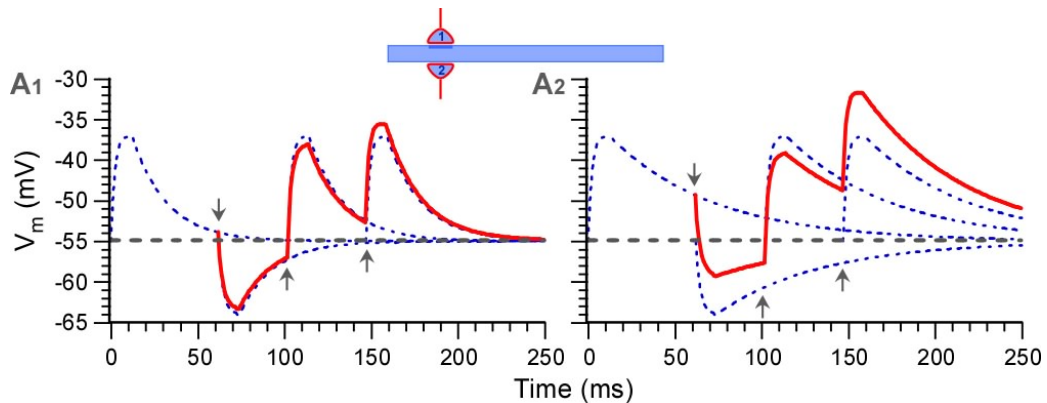
Guillain-Barré). Προκαλεί μείωση της ταχύτητας αγωγής των δυναμικών ενέργειας και, γενικότερα, διαταραχή στη σωστή επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων με αποτέλεσμα μια ποικιλία συμπτωμάτων, ανάλογα με την πληγείσα περιοχή.

## 7.2. Αθροιση μετασυναπτικών δυναμικών.

Οι δενδρίτες των νευρώνων είναι αμύελοι και εκτελούν σύνθετους υπολογισμούς. Δέχονται σε διάφορα σημεία τους διεγερτικές και ανασταλτικές συνάψεις, οι οποίες, με μικρή ή μεγάλη συχνότητα, προκαλούν τα αντίστοιχα μετασυναπτικά δυναμικά. Αυτές οι τοπικές μεταβολές του δενδριτικού μεμβρανικού δυναμικού αναπτύσσονται χρονικά σύμφωνα με τη χρονική σταθερά και μεταδίδονται παθητικά κατά μήκος των δενδριτών σύμφωνα με τη σταθερά χώρου. Μεγάλες τιμές αυτών των σταθερών ευνοούν την άθροιση διαφορετικών μετασυναπτικών δυναμικών.

### 7.2.1. Χωροχρονική άθροιση.

Διαδοχικές μεταβολές του μεμβρανικού δυναμικού έχουν μεγάλη πιθανότητα άθροισης όταν η χρονική σταθερά είναι μεγάλη (Εικόνα 7-5). (Πόση είναι η χρονική σταθερά σε κάθε περίπτωση; Ποια σύναψη είναι η διεγερτική;)



**Εικόνα 6-5.** Διαγραμματική απεικόνιση της χρονικής άθροισης μετασυναπτικών δυναμικών. Δυο γειτονικές συνάψεις (1 και 2) προκαλούν τα διεγερτικά και ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά (γαλάζιες διακεκομμένες γραμμές), των οποίων η άθροιση παρουσιάζεται με την κόκκινη γραμμή. **A1.** Ο δενδρίτης έχει χαμηλή χρονική σταθερά και η άθροιση είναι αμελητέα. **A2.** Ο δενδρίτης έχει υψηλότερη χρονική σταθερά και τα αποτελέσματα της άθροισης είναι εμφανή. Τα βέλη δείχνουν τον χρόνο έναρξης των μετασυναπτικών δυναμικών.

Αντίστοιχα, όταν η σταθερά χώρου είναι μεγάλη, μεταβολές του μεμβρανικού δυναμικού σε διαφορετικά σημεία των δενδριτών έχουν μεγάλη πιθανότητα άθροισης στην πορεία τους κατά μήκος των δενδριτών (Εικόνα 7-6).

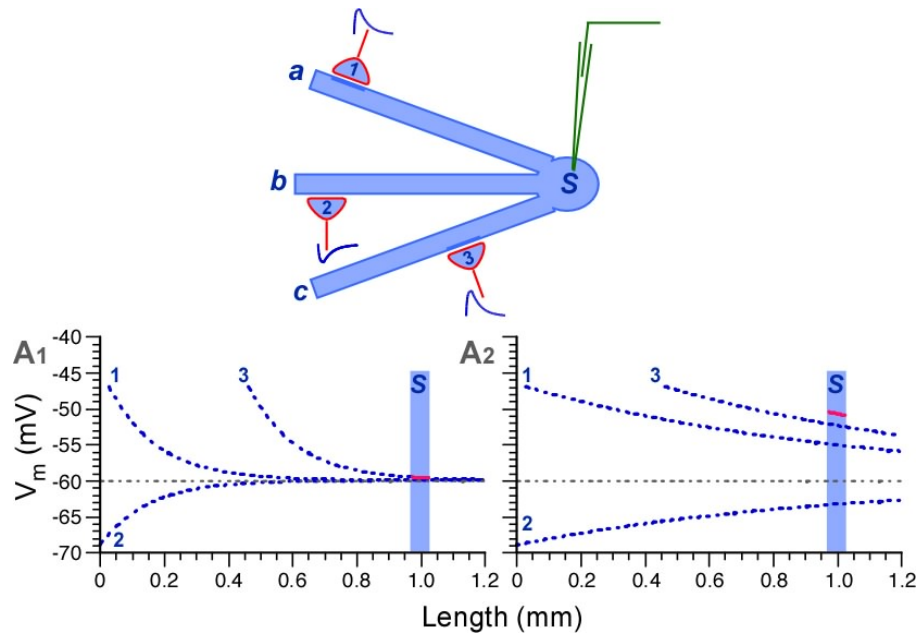
Συνδυαστικά, οι δυο αυτοί παράγοντες καθορίζουν το αν μια (μεγάλη ή μικρή) εκπόλωση ή υπερπόλωση θα φθάσει στο αρχικό τμήμα του νευράξονα.

### 7.2.2. Τα δυναμικά ενέργειας εμφανίζονται στο αρχικό τμήμα του νευράξονα.

Όπως φαίνεται στις Εικόνες 7-5 και 7-6, η χρονική και χωρική άθροιση μετασυναπτικών δυναμικών μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικότερη τοπική αύξηση του μεμβρανικού δυναμικού, ωστόσο αυτή η αύξηση δεν οδηγεί σε δυναμικά ενέργειας στους δενδρίτες. Τα δυναμικά ενέργειας εμφανίζονται, συνήθως, στο αρχικό τμήμα του νευράξονα (*Axon Initial Segment*) ή αξονικό λοφίδιο



(axon hillock)<sup>40</sup>. Αυτό συμβαίνει διότι το κατώφλιο στους δενδρίτες είναι πολύ υψηλότερο από εκείνο του αρχικού τμήματος του νευράξονα. Με άλλα λόγια, η πυκνότητα τασεοελεγχόμενων διαύλων (ικανών να προκαλέσουν δυναμικό ενέργειας) είναι πολύ μεγαλύτερη στο αρχικό τμήμα του νευράξονα.



**Εικόνα 6-6.** Απλουστευμένη διαγραμματική αναπαράσταση της χωρικής άθροισης μετασυναπτικών δυναμικών. Στους δενδρίτες *a*, *b*, και *c* του νευρώνα τρεις συνάψεις (1-3, αντίστοιχα) προκαλούν μετασυναπτικά δυναμικά των οποίων τα μέγιστα συμπίπτουν χρονικά. Μετράται το δυναμικό της μεμβράνης στο σώμα. Στις γραφικές παραστάσεις φαίνεται η ελάττωση της μέγιστης μεταβολής του μεμβρανικού δυναμικού (γαλάζιες διακεκομμένες γραμμές) από τις συνάψεις έως την περιοχή της καταγραφής (γαλάζιο ορθογώνιο). Η κόκκινη συνεχής γραμμή είναι η άθροιση στην περιοχή της καταγραφής. **A1.** Οι δενδρίτες έχουν μικρή σταθερά χώρου και η χωρική άθροιση είναι μηδενική. **A2.** Οι δενδρίτες έχουν μεγάλη σταθερά χώρου και οι μεταβολές του μεμβρανικού δυναμικού από τις συνάψεις αθροίζονται στην περιοχή της καταγραφής υπερβαίνοντας σημαντικά το δυναμικό ηρεμίας.

### 7.2.3. Η βαρύτητα των συνάψεων.

Από τη διαπραγμάτευση των αρχών της χωροχρονικής άθροισης, γίνεται φανερό ότι κάθε σύναψη αποκτά ιδιαίτερη **βαρύτητα** ανάλογα με το είδος της (διεγερτική ή ανασταλτική), το μέγεθος του μετασυναπτικού δυναμικού που προκαλεί, τη θέση της, τη χρονική στιγμή που ενεργοποιείται και, φυσικά, από τον αριθμό των ομοίων της (Δείτε προσεκτικά τις Εικόνες 7-5 και 7-6).

Γενικά, οι GABAεργικές συνάψεις, αν και λιγότερες αριθμητικά στο φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, φαίνεται να έχουν ιδιαίτερη βαρύτητα, διότι είναι και αξονοσωματικές και αξονοξονικές (στο αρχικό τμήμα του νευράξονα)<sup>41</sup>, με άλλα λόγια, επηρεάζουν το νευρώνα στόχο πολύ κοντά στην πηγή των δυναμικών ενέργειας. Κατάλληλη χρονική ενεργοποίηση των GABAεργικών συνάψεων μπορεί να προσδώσει ρυθμική δραστηριότητα σε πληθυσμούς διεγερτικών νευρώνων<sup>42</sup>.

Ενας ερευνητικός τομέας που γνωρίζει ιδιαίτερη άνθηση τα τελευταία χρόνια είναι αυτός που μελετά την ακριβή θέση και το είδος των συνάψεων ενός πληθυσμού νευρώνων παράλληλα με τις ηλεκτροφυσιολογικές τους ιδιότητες. Η μελέτη αυτή οδηγεί σε συμπεράσματα που καταλήγουν στην εξήγηση της λειτουργίας, απλών ή σύνθετων, πληθυσμών αλληλοσυναπτόμενων και στενά συνεργαζόμενων νευρώνων (νευρωνικά δίκτυα) και, συνεπώς, στην ερμηνεία του τρόπου με τον οποίο το νευρικό σύστημα παράγει τη συμπεριφορά.

<sup>40</sup> Ο όρος *εκφυτικός κώνος* χρησιμοποιείται για να δηλώσει το ίδιο τμήμα κατά την ανάπτυξη.

<sup>41</sup> Ενώ η συντριπτική πλειοψηφία των γλουταμινεργικών συνάψεων είναι αξονοδενδρικές.

<sup>42</sup> [Cobb SR et al. \(1995\) Nature 378, 75-78](#); [Klausberger T \(2009\) Eur J Neurosci 30, 947-957](#); [Klausberger T and Somogyi P \(2008\) Science 321, 53-57](#).