



ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Βιοφυσική -

Κυτταρική μεμβράνη – Δυναμικό της μεμβράνης

Ακαδ. έτος 2008-2009 - Διδάσκουσα: Μυρσίνη Μακροπούλου

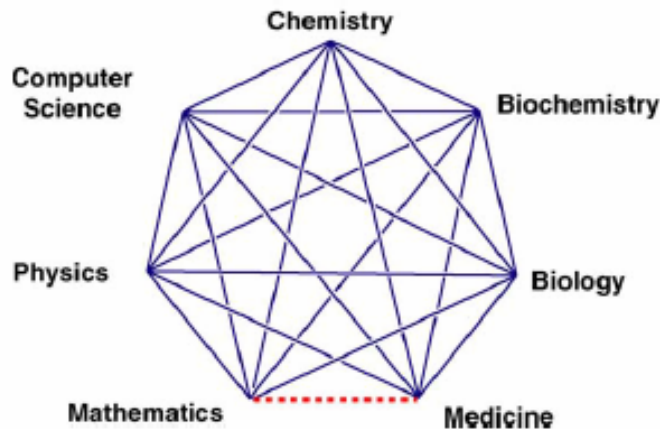
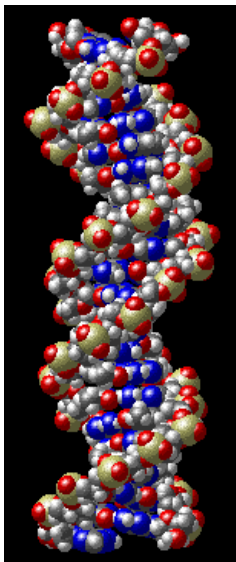
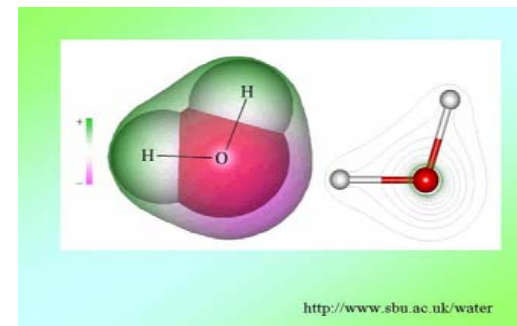
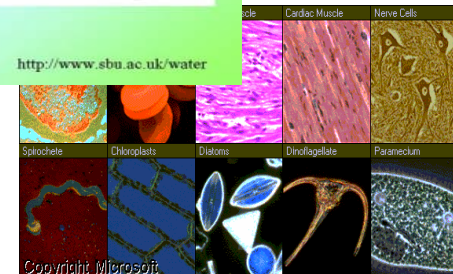


Fig. 15. The seven fields of molecular science.



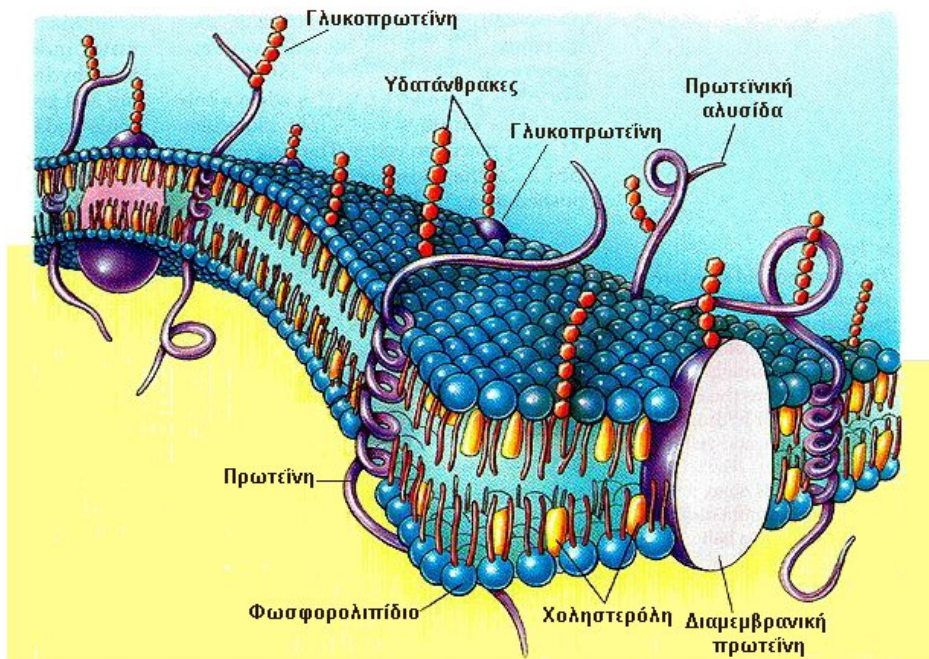
<http://www.sbu.ac.uk/water>



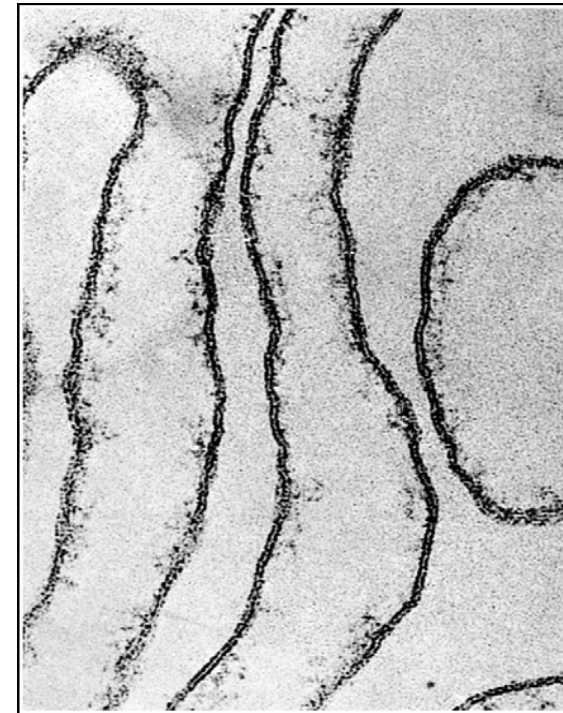
Copyright Microsoft

Η κυτταρική μεμβράνη – μια ανασκόπηση των βασικών εννοιών

Η βασική δομή όλων των βιολογικών μεμβρανών είναι ενιαία και αποτελείται σχηματικά από ένα βασικό πλέγμα φωσφολιπιδίων, τα οποία είναι διατεταγμένα σε διπλοστοιβάδα, με τις πολικές κεφαλές προς την εξωτερική υδατική φάση και τις υδρόφοβες λιπαρές αλυσίδες προς το εσωτερικό. Βυθισμένες σε αυτό το λιπιδικό πλέγμα με τυχαία κατανομή βρίσκονται οι πρωτεΐνες. Άλλες είναι βυθισμένες στο εσωτερικό της μεμβράνης, άλλες διαχέονται παράλληλα με την επιφάνεια της μεμβράνης (περιφερειακές) και άλλες διασχίζουν τη φωσφολιπιδική διπλοστοιβάδα (διαμεμβρανικές), σχηματίζοντας με αυτόν τον τρόπο ένα μωσαϊκό, το οποίο όμως δεν είναι άκαμπτο αλλά δυναμικά «ρευστό».



Η δομή της κυτταρικής μεμβράνης



Ηλεκτρονιομικρογραφία κυτταρικών μεμβρανών από ερυθρά αιμοσφαίρια.

■ Η κυτταρική μεμβράνη – μια ανασκόπηση των βασικών εννοιών

Η αναγνώριση της **λιπιδικής διπλοστοιβάδας** ως βασικό συστατικό όλων των μοντέλων των βιομεμβρανών αριθμεί ήδη 75 χρόνια, αν και είχε μελετηθεί 3 αιώνες πριν από τον Robert Hooke (μελέτη υμενίων σαπουνιού, 1672) με τη βοήθεια του μικροσκοπίου που είχε αναπτύξει.

Οι λιπιδικές διπλοστοιβάδες είναι αυτο-συναρμολογούμενες δομές, επίπεδες ή σφαιρικές (λιποσώματα) και έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα σε ποικίλες βιοεφαρμογές, όπως π.χ.:

- Στη βασική έρευνα της Βιοφυσικής των μεμβρανών,
- Στην έρευνα για μια σειρά από ασθένειες (π.χ. AIDS),
- Στη βιοτεχνολογία και την τεχνολογία των μικρο-chips,
- Στη μετατροπή της ηλιακής ενέργειας μέσω φωτόλυσης του νερού,
- Στην ανάπτυξη βιο-αισθητήρων σε μεταλλικό υπόστρωμα,
- Στη φωτοβιολογία και τη φωτοδυναμική θεραπεία,
- Στην ανάπτυξη τεχνητού δέρματος.

❖ Η κυτταρική μεμβράνη – μια ανασκόπηση των βασικών εννοιών

- ❖ Μια άλλη σημαντική φυσική ιδιότητα της μεμβράνης είναι το **ιξώδες** της, το οποίο σχετίζεται με την κινητικότητα των διαφόρων μορίων διαμέσου της φωσφολιπιδικής διπλοστοιβάδας.
- ❖ Τα μόρια της **χοληστερόλης** που παρεμβάλλονται μεταξύ των μορίων των φωσφορολιπιδίων, παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ρευστότητας της κυτταρικής μεμβράνης. Όταν η **θερμοκρασία αυξάνεται**, τα μόρια της χοληστερόλης ανακόπτουν την υπέρμετρη αύξηση της ρευστότητας της μεμβράνης, ενώ όταν η **θερμοκρασία ελαττώνεται**, εμποδίζουν τη συσσωμάτωση των φωσφορολιπιδίων και επομένως αποφεύγεται η στερεοποίησή της.
- ❖ Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί έρευνες που δείχνουν ότι οι μεταβολές του ιξώδους της κυτταρικής μεμβράνης συσχετίζονται άμεσα με **παθολογικές καταστάσεις**, όπως η αθηροσκλήρωση, ο καρκίνος, η υπερχοληστερολαιμία, ο διαβήτης κ.α.

❖ Η κυτταρική μεμβράνη – μια ανασκόπηση των βασικών εννοιών

❖ Οι κύριες δυνάμεις που προσδιορίζουν την οργάνωση της μεμβρανικής δομής είναι δυνάμεις ηλεκτροστατικής υφής (ανάμεσα σε ιόντα) και δυνάμεις Van der Waals (υδρόφοβες/υδρόφιλες αλληλεπιδράσεις και δεσμοί υδρογόνου στο υδάτινο περιβάλλον της κυτταρικής μεμβράνης).

❖•Ο σχηματισμός των διπλοστοιβάδων λιπιδίων είναι μια διεργασία αυτοσυγκρότησης όπου οι υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις είναι η κινητήρια δύναμη.

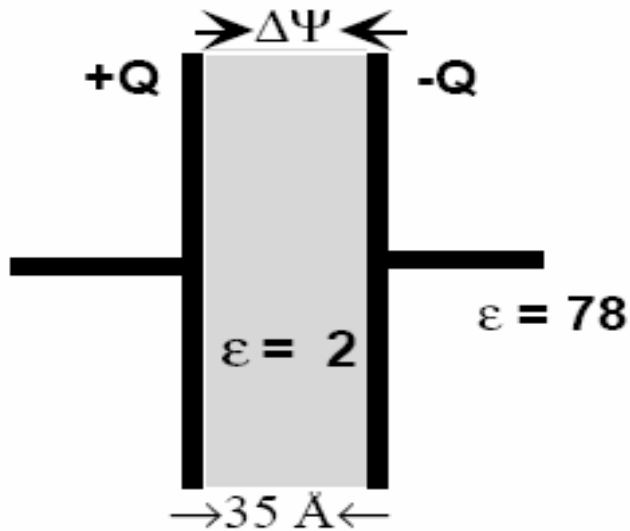
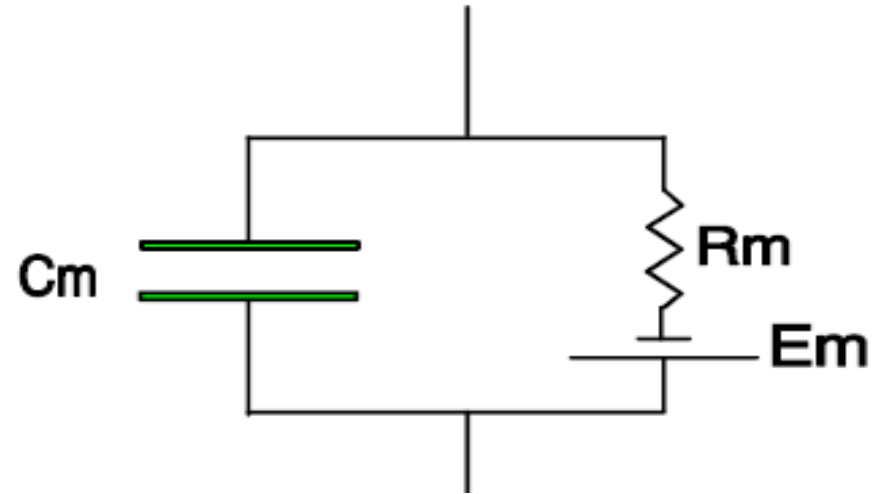
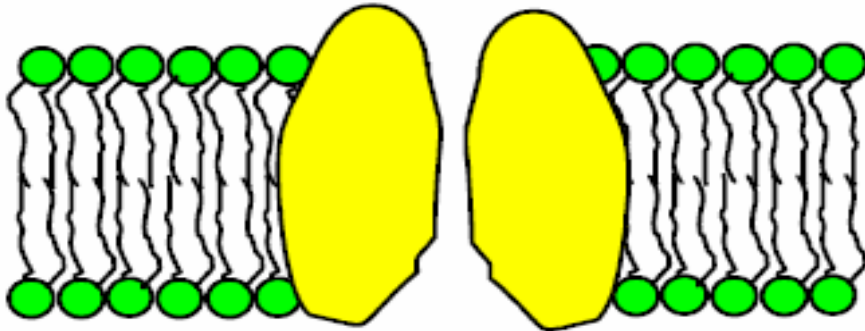
❖ Οι κυτταρικές μεμβράνες έχουν πάχη που ποικίλλουν από 50 έως 90 Å. Πρώτοι οι Fricke και Hober στις αρχές του 20^{ου} αιώνα υπολόγισαν το πάχος της κυτταρικής μεμβράνης, αφού μέτρησαν πειραματικά την ηλεκτρική αγωγιμότητα και τη χωρητικότητα αιωρήματος ερυθροκυττάρων σε ισοτονικό διάλυμα.

❖ Ο Fricke προσδιόρισε τη χωρητικότητα (C_m) των ερυθρών σε 0.81 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ και, υποθέτοντας τιμές της διηλεκτρικής σταθεράς (ϵ) των βιομεμβρανών ίσες με 3 και 10, υπολόγισε το πάχος τους σε 3,3 nm και 11,0 nm αντίστοιχα, εφαρμόζοντας τη σχέση της χωρητικότητας επίπεδου πυκνωτή:

$$C_m = \epsilon/4\pi d,$$

όπου d το πάχος της μεμβράνης.

Η κυτταρική μεμβράνη και το ισοδύναμο ηλεκτρικό κύκλωμα της



❖ χωρητικότητα επίπεδου πυκνωτή:

$$C_m = \epsilon / 4\pi d,$$

Ένας απλός επίπεδος πυκνωτής αναπαριστά μια μικρή περιοχή μιας βιολογικής λιπιδικής διπλοστοιβάδας.

❖ *Ασύμμετρη κατανομή ιόντων στις δυο πλευρές της μεμβράνης*

❖ Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα από μια μεγάλη κατηγορία ζωϊκών και φυτικών κυττάρων, αλλά και ορισμένων υποκυτταρικών δομών (πυρήνες, μιτοχόνδρια, χλωροπλάστες), που δείχνουν μια έντονη **ασυμμετρία στην κατανομή των ιόντων από τη μια και την άλλη πλευρά των μεμβρανών** που διαχωρίζουν αυτά τα κύτταρα ή τις υποκυτταρικές δομές.

❖ Αυτή η ασυμμετρία των ιόντων γεννά μια διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού, η οποία ονομάζεται *διαμεμβρανικό δυναμικό ανάπαυσης* και είναι της τάξης των δεκάδων mV. Τα ηλεκτρικά δυναμικά στα βιολογικά συστήματα μπορούν να δημιουργηθούν από διάφορες πηγές, όπως **ελεύθερα ιόντα**, **φορτισμένες χημικές ομάδες** ή **απολήξεις με ηλεκτρική πόλωση σε βιομόρια**, **οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις** και **αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων** σε ορισμένα βιοσυστήματα, καθώς και άλλα ηλεκτροχημικά, ηλεκτρομηχανικά ή θερμοηλεκτρικά φαινόμενα. Τέτοια δυναμικά έχουν ήδη καταγραφεί με τη βοήθεια μικροηλεκτροδίων και κατάλληλων συσκευών μέτρησης.

❖ Η κατανόηση της προέλευσης και της λειτουργίας των βιο-ηλεκτρικών δυναμικών, σε συνδυασμό με την αλματώδη ανάπτυξη της τεχνολογίας καταγραφής και μελέτης τους, αποτελούν στις μέρες μας ένα σημαντικό γνωστικό πεδίο με άμεσες κλινικές εφαρμογές αλλά και τεχνολογικές προεκτάσεις στην **Εμβιομηχανική**, τη **Νανοτεχνολογία** και τη **Ρομποτική**.

Στον πίνακα φαίνεται σε απλοποιημένη μορφή η ασύμμετρη κατανομή των κυριότερων ιόντων (Na^+ , K^+ , Cl^-) σε δυο χαρακτηριστικά είδη κυττάρων (γιγάντιος άξονας κεφαλόποδου, κινητήριος νευρώνας θηλαστικού).

Table 9-1 Ionic Concentrations Inside and Outside Axons and Neurons

Ion	Squid Axon		Mammalian Neuron (cat motor neuron)	
	Outside (mM)	Inside (mM)	Outside (mM)	Inside (mM)
Na^+	440	50	145	10
K^+	20	400	5	140
Cl^-	560	50	125	10

Copyright© 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



“Squid axons are important to physiologists, and to the squid.”
Hill et al. 2004, p.281

Sir Alan Hodgkin, Nobel Prize 1963

📌 Το ηλεκτρικό ανάλογο της κυτταρικής μεμβράνης

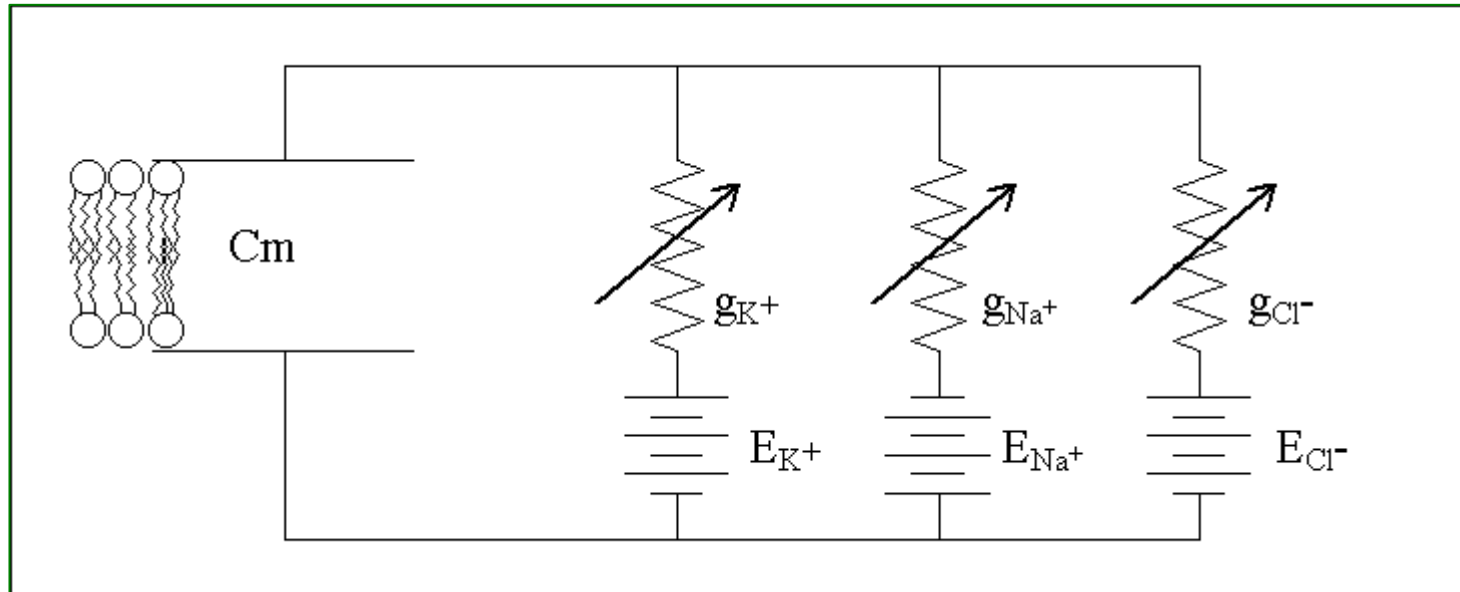
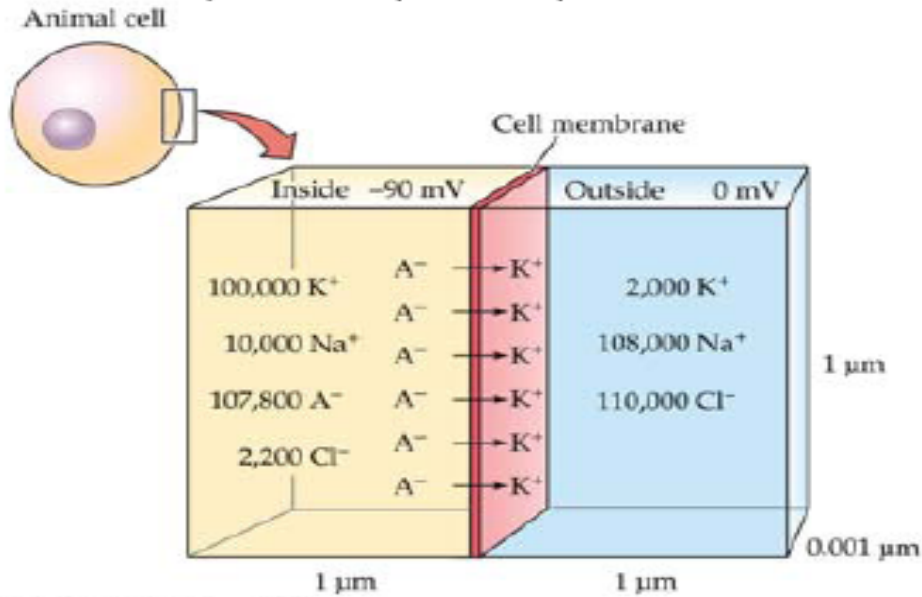


Table 1 Approximate concentrations of relevant small ion of mammalian nerve cells

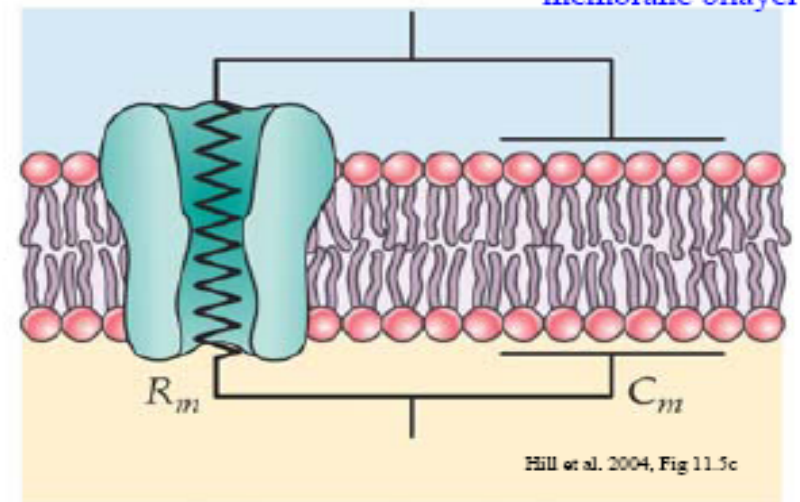
ion	Intra-cellular mM	Extra-cellular mM	Plasma mM	Equilibrium potential E mV
Na^+	12.5	145	141	+60
K^+	135	4	4.2	-90
Cl^-	9	115	104	-80

Figure 11.11 The membrane potential results from relatively few charges sitting on the membrane



Animal Physiology 2e, Figure 11.11

(c) Membrane resistance and capacitance



Η διαμεμβρανική διαφορά δυναμικού, V_{MR} , είναι εξ ορισμού:

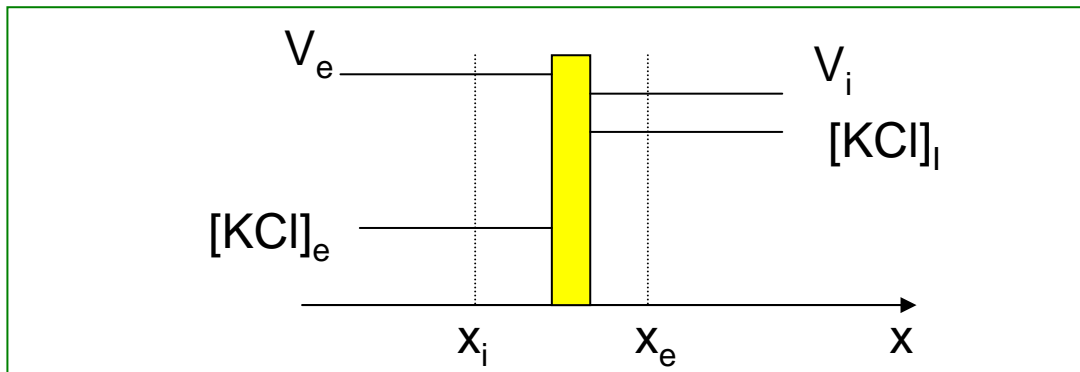
$$V_{MR} = V_i - V_e$$

όπου V_i είναι το ενδοκυττάριο δυναμικό και V_e το εξωκυττάριο δυναμικό. Το δυναμικό στο εσωτερικό του κυττάρου είναι αρνητικό σε σχέση με το δυναμικό στο εξωτερικό, εξαιτίας της παρουσίας οργανικών ανιόντων κύρια πρωτεϊνικής φύσης στο εσωτερικό. Επειδή $V_i < 0$ και $V_e > 0$, συμπεραίνουμε ότι $V_{MR} < 0$. Τα ιόντα Na^+ και Cl^- επικρατούν στο εξωτερικό του κυττάρου ενώ τα ιόντα K^+ στο εσωτερικό. Για να μελετήσουμε καλύτερα τα δυναμικά των μεμβρανών και τα φαινόμενα ροής ιόντων, θα θεωρήσουμε δυο γενικές καταστάσεις, την κατάσταση ισορροπίας και την κατάσταση μη-ισορροπίας.

■ Δυναμικά ισορροπίας των ιόντων

Η παθητική μεταφορά των ιόντων μέσω των βιολογικών μεμβρανών προσδιορίζεται αφενός μεν από την απλή διάχυση (**βαθμίδα συγκέντρωσης**), αφετέρου δε από τη διαμεμβρανική διαφορά δυναμικού (**βαθμίδα δυναμικού**) που δημιουργεί ένα "ρεύμα" ιόντων.

Για να μελετήσουμε το δυναμικό ισορροπίας μιας μεμβράνης, θα θεωρήσουμε για απλούστευση ότι η μεμβράνη αυτή είναι διαπερατή μόνο σε ένα ιόν, π.χ. στο μονοσθενές ιόν του καλίου, χωρίζει δε ένα διάλυμα KCl με διαφορετικές συγκεντρώσεις στη μια και στην άλλη πλευρά.



Σε ισορροπία, η συνολική ροή των ιόντων K^+ μέσω της μεμβράνης είναι μηδέν:

$$J_{kd} + J_{ke} = 0$$

όπου J_{kd} και J_{ke} είναι αντίστοιχα οι πυκνότητες της ροής που οφείλεται στη διάχυση (θερμική κίνηση) και στο ηλεκτρικό "ρεύμα" (διαφορά δυναμικού $V_i - V_e$).

Σύμφωνα με τον πρώτο νόμο του Fick (σε μια διάσταση) η ποσότητα J_{kd} είναι:

$$J_{kd} = \frac{1}{S} \frac{dv_d}{dt} = -D_k \frac{d[K^+]}{d\chi}$$

Η διάχυση των ιόντων K^+ μέσω της μεμβράνης, εξαιτίας της αδυναμίας διάχυσης των ιόντων χλωρίου, δημιουργεί ένα διαμεμβρανικό ηλεκτρικό δυναμικό, V_{MK} . Σύμφωνα με το νόμο του Ohm:

$$J_{K^+} = \sigma_K E = -\sigma_K \frac{dV_{MK}}{d\chi}$$

όπου J_{K^+} είναι η πυκνότητα ρεύματος των ιόντων K^+ , σ_K η αγωγιμότητα της μεμβράνης για τα ιόντα K^+ , ενώ E είναι η ένταση του διαμεμβρανικού ηλεκτρικού πεδίου.

Επειδή η πυκνότητα ροής των ιόντων K^+ , που μεταφέρονται από το ηλεκτρικό πεδίο, είναι εξ ορισμού:

$$J_{ke} = \frac{dv_e}{Sdt} = \frac{1}{z_k |e| SN_A} \cdot \frac{dq_E}{dt} = \frac{J_K}{z_K N_A |e|}$$

συνεπάγεται ότι:

$$J_{ke} = - \frac{\sigma_K}{z_k |e| N_A} \cdot \frac{dV_{MK}}{d\chi}$$

και θεωρώντας τη σχέση

$$n = [K^+] \cdot N_A$$

έχουμε

$$\sigma_K = z_K |e| [K^+] \mu_K \cdot N_A$$

όπου z_K το σθένος του ιόντος K^+ (στη συγκεκριμένη περίπτωση $z=+1$), $|e|$ το στοιχειώδες ηλεκτρικό φορτίο και μ_K η κινητικότητα των ιόντων K^+ .

Λαμβάνοντας υπόψη την τελευταία σχέση, έχουμε:

$$J_{ke} = -\mu_K [K^+] \cdot \frac{dV_{MK}}{dt}$$

Αντικαθιστώντας τις εκφράσεις για τις πυκνότητες ροής λόγω διάχυσης και λόγω ηλεκτρικού ρεύματος, J_{kd} και J_{ke} αντίστοιχα, παίρνουμε:

$$D_K \frac{d[K^+]}{d\chi} = -\mu_K [K^+] \frac{dV_M}{d\chi}$$

Γνωρίζουμε ότι ο συντελεστής διάχυσης, D_K , ενός σωματιδίου ηλεκτρικά φορτισμένου είναι, σύμφωνα με τη σχέση του Einstein

$$D_K = \frac{kT}{z_K |e|} \mu_K$$

οπότε η έκφραση για τη διαφορά δυναμικού στα άκρα της μεμβράνης γίνεται:

$$dV_{MK} = -\frac{kT}{|e|z_K} \cdot \frac{d[K^+]}{[K^+]}$$

Ολοκληρώνοντας την παραπάνω έκφραση μεταξύ των ορίων x_1 και x_2 και έχοντας υπόψη ότι $V_M(x_1) = V_e$ και $V_M(x_2) = V_i$, παίρνουμε τη σχέση:

$$V_{MK} = V_i - V_e = -\frac{kT}{|e|z_K} \ln \frac{[K^+]_i}{[K^+]_e}$$

Αντικαθιστώντας $z_K=1$, $k=R/N_A$ και $N_A \cdot |e|=F$ (όπου F ο αριθμός Faraday), καταλήγουμε στη σχέση

$$V_{MK} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[K]_i}{[K]_e}$$

η οποία ονομάζεται **εξίσωση Nernst**. Η εξίσωση αυτή ισχύει προφανώς και για τα ιόντα νατρίου, ενώ για τα ιόντα χλωρίου, των οποίων το σθένος είναι -1, το πρόσημο της γίνεται θετικό. Ένα μειονέκτημα των εξισώσεων Nernst είναι ότι αναφέρονται σε ένα ιόν και αγνοούν τη σύζευξή του με τις βαθμίδες των ηλεκτροχημικών δυναμικών των άλλων ιόντων.

Ενδεικτικά, δίνουμε μερικές τιμές δυναμικών ισορροπίας ιόντων της μεμβράνης μυϊκής ίνας: $V_{Na^+}=+56 \text{ mV}$, $V_{K^+}=-105 \text{ mV}$, $V_{Cl^-}=-86 \text{ mV}$.

Επειδή η διαφορά δυναμικού στα άκρα της μεμβράνης είναι, στην περίπτωση αυτή, $V_{MR}=-90 \text{ mV}$, υποθέτουμε ότι, ενώ η κατανομή των ιόντων K^+ και Cl^- προσδιορίζεται από παθητική μεταφορά, τα ιόντα Na^+ θα πρέπει να κινούνται με κάποιο άλλο τρόπο, αντίθετα στη βαθμίδα ηλεκτροχημικού δυναμικού, με ενεργό μεταφορά.

The membrane potential experimentally measured is often different than the Nernst potential for any given ion, due to existence of other ions.

A better model, incorporating three major players, Na⁺, K⁺, and Cl⁻ is:

$$V_m = \frac{kT}{q} \ln \left(\frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o} \right)$$

Where P_i is the permeability of the ion, defined as

$$P_i = - \frac{\mu_i kT}{qx}$$

Goldman equation

Concentrations of ions of squid giant axon
The resting membrane potential is -60 mV

Ion	Cytoplasm (mM)	Extracellular Fluid (mM)	Ratio of Permeabilities	Nernst Potential (mV)
K^+	400	20	1	-74
Na^+	50	440	0.04	55
Cl^-	52	560	0.45	-60

Note that the permeabilities are relative, that is $P_K:P_{Na}:P_{Cl}$, and not absolute. Data were recorded at 6.3°C, resulting in kT/q approximately equal to 25.3 mV.

$$V_m = \frac{kT}{q} \ln \left(\frac{P_K [K^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i + P_{Na} [Na^+]_o}{P_K [K^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o + P_{Na} [Na^+]_i} \right) \quad \text{Goldman equation}$$

P_K is the permeability of K^+

Each ion's contribution to the membrane potential depends on its relative permeability

$$P_K = \frac{D_K}{\delta} \quad \delta \text{ is the thickness of the membrane}$$

❖ *Ισορροπία Donnan*

Η ισορροπία Donnan δημιουργείται όταν μια μεμβράνη διαχωρίζει δυο διαλύματα και είναι διαπερατή σε κάποια ιόντα, π.χ. στα ιόντα K^+ και Cl^- , αλλά μη-περατή σε κάποια άλλα ιόντα, π.χ. στο οργανικό μακροϊόν M^- (π.χ. μακρομόριο πρωτεϊνικής φύσης), όπως φαίνεται στο σχήμα.

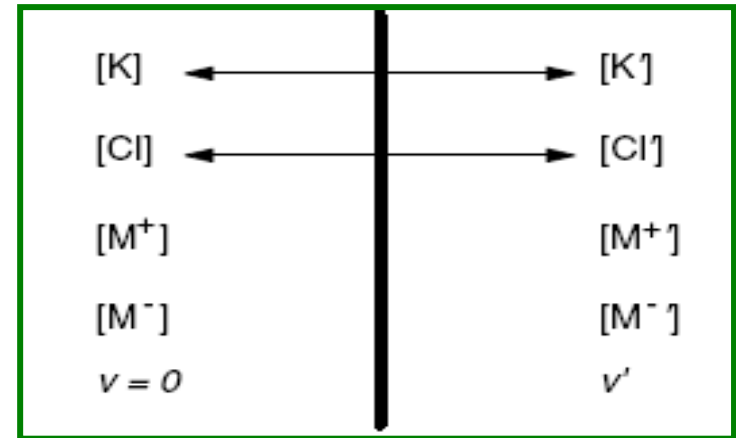
Σε συνθήκες ισορροπίας, όπου μηδενίζονται οι πυκνότητες ροής για κάθε ιόν, στο οποίο η μεμβράνη είναι διαπερατή, οι εξισώσεις Nernst δίνουν:

$$-\frac{RT}{F} \ln \frac{[K]_i}{[K]_e} = \frac{RT}{F} \ln \frac{[Cl^-]_i}{[Cl^-]_e}$$

ή

$$[K^+]_i \cdot [Cl^-]_i = [K^+]_e \cdot [Cl^-]_e$$

η τελευταία εξίσωση περιγράφει την ισορροπία της μεμβράνης κατά τη συνθήκη Donnan. Αν θεωρήσει κανείς και το δισθενές ιόν Ca^{++} ($z_{Ca^{++}}=+2$), τότε η συνθήκη Donnan οδηγεί στην παρακάτω ισότητα, όπου το πηλίκο r λέγεται πηλίκο Donnan:



$$\frac{[K]_i}{[K]_e} = \frac{[Cl^-]_i}{[Cl^-]_e} = \frac{[Ca^{++}]_i^{\frac{1}{2}}}{[Ca^{++}]_e^{\frac{1}{2}}} \equiv r$$

Αν υπολογίσουμε το πηλίκο r , μπορούμε να υπολογίσουμε θεωρητικά το δυναμικό στα άκρα της μεμβράνης. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούμε την κλασική **συνθήκη ηλεκτρικής ουδετερότητας**, που ισχύει σίγουρα για "μακροσκοπικές" περιοχές. Διακρίνουμε την περιοχή με δείκτη i (το εσωτερικό της μεμβράνης) και την περιοχή με δείκτη e (τον εξωτερικό της μεμβράνης χώρο), συμβολισμό που χρησιμοποιήσαμε μέχρι τώρα για τις συγκεντρώσεις των ιόντων κ.λ.π..

Στη συνθήκη ηλεκτρικής ουδετερότητας λαμβάνουμε υπόψη και το μακροϊόν P , με σθένος z , που δεν διαχέεται μέσω της μεμβράνης, αλλά επηρεάζει την κατανομή των ιόντων στα οποία η μεμβράνη είναι διαπερατή.

$$\begin{aligned} [Na^+]_i &= [Cl^-]_i \equiv C_i \\ [Na^+]_e + z[P]_e &= [Cl^-]_e \end{aligned}$$

Από τις παραπάνω σχέσεις βγαίνει ότι:

$$r = -\frac{z[P]}{2C_i} + \sqrt{\left(\frac{z[P]}{2C_i}\right)^2 + 1}$$

Ανάλογα λοιπόν με το σθένος και τη συγκέντρωση του μακροϊόντος, στο οποίο η βιολογική μεμβράνη είναι μη-περατή, καθορίζεται και η κατεύθυνση προς την οποία επιτυγχάνεται η **ισορροπία Donnan** και το πρόσημο του δυναμικού στα άκρα της μεμβράνης. Προφανώς, η πλήρης ανάλυση του φαινομένου της ισορροπίας Donnan προϋποθέτει εκτός της θερμοδυναμικής μελέτης και χρήση στατιστικής φυσικής.

Από τις (6) $\Rightarrow \ln[Na^+]_1 + \ln[Cl^-]_1 = \ln[Na^+]_2 + \ln[Cl^-]_2$

$$\frac{[Na^+]_2 [Cl^-]_2}{[Na^+]_1 [Cl^-]_1} = 1 \quad \text{ή}$$

$$\frac{[Na^+]_2}{[Na^+]_1} = \frac{[Cl^-]_1}{[Cl^-]_2} \equiv r \quad (\text{πηχτικό Donnan}) \quad (7)$$

Η διαφορά δυναμικών στα άκρα της μεμβράνης

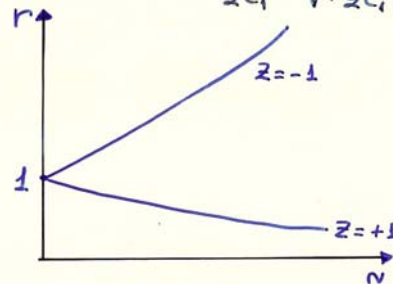
$$\psi = (\psi_2 - \psi_1) = \frac{RT}{F} \ln \frac{[Na^+]_1}{[Na^+]_2} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[Cl^-]_1}{[Cl^-]_2} = -\frac{RT}{F} \ln r$$

Άρα $\psi = -\frac{RT}{F} \ln r \quad (8)$

Για τον υπολογισμό του r , από την συνθήκη ουδειότητας

$$[Na^+]_1 = [Cl^-]_1 \equiv c_1 \quad \text{και} \quad [Na^+]_2 + z[N] = [Cl^-]_2 \quad (9)$$

$$r = -\frac{zN}{2c_1} + \sqrt{\left(\frac{zN}{2c_1}\right)^2 + 1}$$



Ποιοτική αναπαράσταση του r συναρτήσει της συγκέντρωσης $[N]$ για $z = \pm 1$

Η έκταση της περιοχής φορτίων κώρον προσδιορίζεται από: **Μήκος Debye L_D** : $L_D = \frac{RT\epsilon}{8\pi F^2 [NaCl]}$

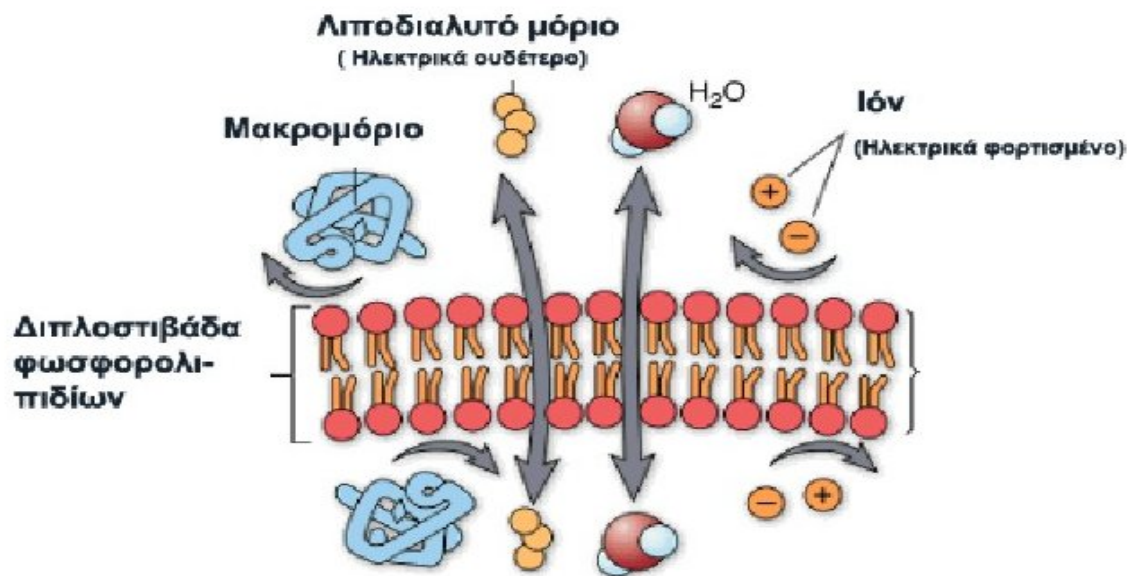
όπου ϵ : διηλεκτρική σταθερά του μέσου.
 ρ : πυκνότητα φορτίων κώρον (μηκώνεται στο $1/e$ της τιμής του ψ L_D).

Donnan equilibrium

The equilibrium characterized by an unequal distribution of diffusible ions between two ionic solutions (one or both of the solutions may be gelled) separated by a membrane which is impermeable to at least one of the ionic species present, e.g. because they are too large to pass through the pores of the membrane. The membrane may be replaced by other kinds of restraint, such as gelation, the field of gravity, etc., which prevent some ionic components from moving from one phase to the other, but allow other components to do so.

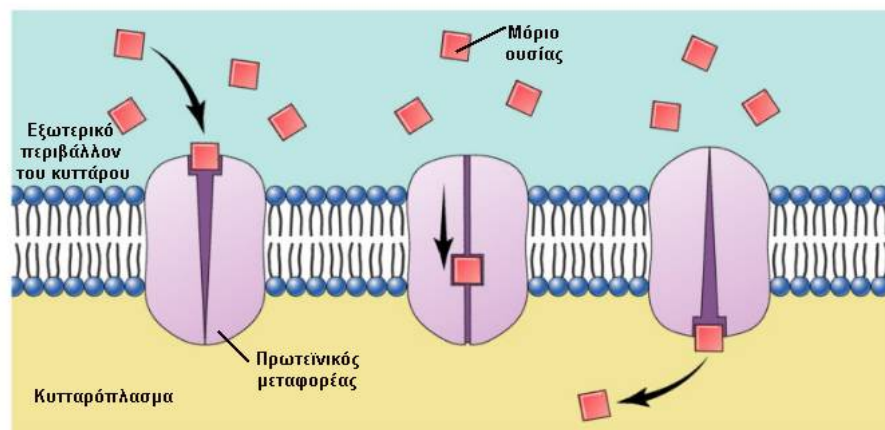
1972, 31, 619

➔ Φαινόμενα παθητικής μεταφοράς μέσω των κυτταρικών μεμβρανών



Απλή διάχυση μέσω της διπλοστιβάδας των φωσφορολιπιδίων

Το νερό και άλλα μικρά μη πολικά μόρια (λιποδιαλυτά) μπορούν να διαπεράσουν τη διπλοστιβάδα των φωσφορολιπιδίων ενώ αντίθετα τα ιόντα και τα μακρομόρια δεν μπορούν να τη διαπεράσουν.



Υποβοηθούμενη διάχυση

Το μόριο προσδένεται στον πρωτεϊνικό μεταφορέα και εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα χωρίς την κατανάλωση ενέργειας, αφού ο πρωτεϊνικός υποδοχέας αλλάξει στερεοχημική δομή προσωρινά για το σκοπό αυτό.

Two Types of Passive Transport

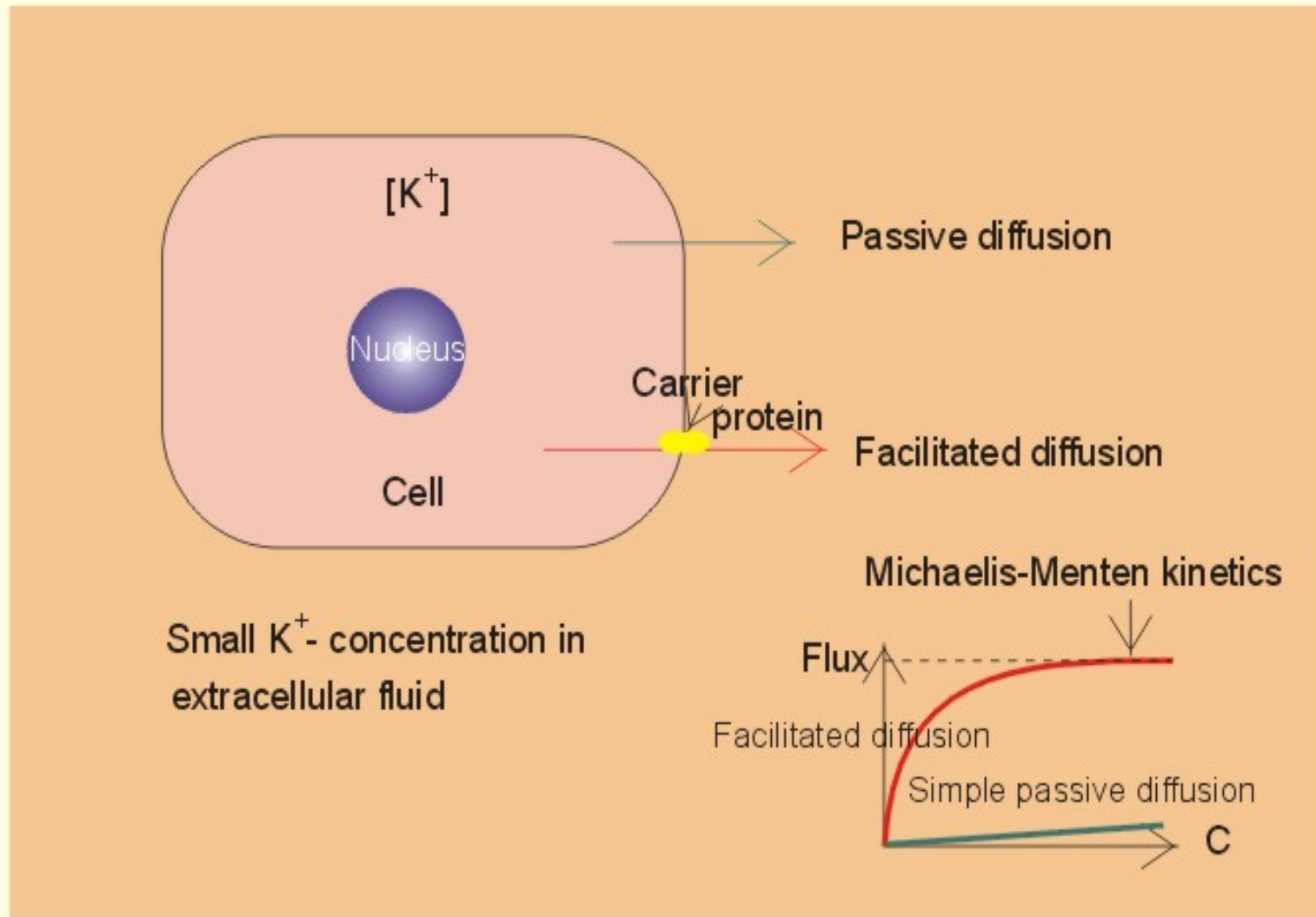
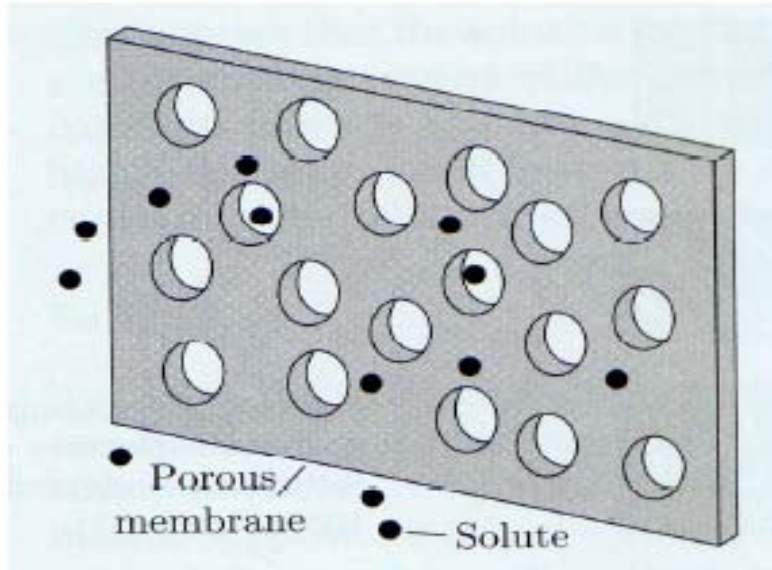


Fig. 1-2

➔ Φαινόμενα ενεργητικής μεταφοράς μέσω των κυτταρικών μεμβρανών



From Weiss, 1996

❖ Η ενεργός μεταφορά πραγματοποιείται με ταυτόχρονη κατανάλωση ενέργειας, η οποία προέρχεται από τον μεταβολισμό των τροφών και βρίσκεται αποθηκευμένη στο μόριο της **τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP)**.

❖ Έτσι μεταφέρονται ουσίες από περιοχές μικρότερης συγκέντρωσης σε περιοχές μεγαλύτερης συγκέντρωσης. Τυπικό παράδειγμα ενεργού μεταφοράς αποτελεί **η μεταφορά ιόντων καλίου και νατρίου στον εσωκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο αντίστοιχα**, αν και η συγκέντρωση των ιόντων καλίου μέσα στο κύτταρο μπορεί να είναι και 100 φορές μεγαλύτερη από αυτήν στον έξω του κυττάρου χώρο.

ΔΙΑΚΙΝΗΣΗ ΟΥΣΙΩΝ ΑΠΟ ΚΑΙ ΠΡΟΣ ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

ΠΑΘΗΤΙΚΑ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ	ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΙΝΗΣΗΣ	ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΗ	Παραδείγματα ουσιών
	ΑΠΛΗ ΔΙΑΧΥΣΗ	Προς μικρότερες συγκεντρώσεις της ουσίας	Διαβάθμιση στη συγκέντρωση της ουσίας	Νερό, λιποδιαλυτές ουσίες, και αέρια
	ΑΠΛΗ ΔΙΑΧΥΣΗ μέσω ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΩΝ ΚΑΝΑΛΙΩΝ	Προς μικρότερες συγκεντρώσεις της ουσίας	Διαβάθμιση στη συγκέντρωση της ουσίας. Πρωτεϊνικό Κανάλι.	Ιόντα π.χ. Ca^{++} , Cl^-
	ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΔΙΑΧΥΣΗ	Προς μικρότερες συγκεντρώσεις της ουσίας	Διαβάθμιση στη συγκέντρωση της ουσίας. Πρωτεϊνικός μεταφορέας.	Σάκχαρα, αμινοξέα και μερικά ιόντα
	ΩΣΜΩΣΗ	Προς μικρότερες συγκεντρώσεις του νερού	Διαβάθμιση στην οσμωτική συγκέντρωση της διαλυμένης ουσίας	Νερό
ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΑ	ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ	Προς μεγαλύτερη συγκέντρωση της ουσίας	Πρωτεϊνικές αντλίες Ενέργεια	Σάκχαρα, αμινοξέα, ιόντα
	ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ (Ενδοκύττωση)	Προς το εσωτερικό του κυττάρου	Ψευδοπόδια Ενέργεια	Μικροοργανισμοί μακρομόρια
	ΠΙΝΟΚΥΤΤΩΣΗ (Ενδοκύττωση)	Προς το εσωτερικό του κυττάρου	Ψευδοπόδια Ενέργεια	Μακρομόρια
	ΕΞΩΚΥΤΤΩΣΗ	Προς το εξωτερικό του κυττάρου	Κυστίδια Ενέργεια	Μεγαλομόρια

→ Φαινόμενα μεταφοράς μέσω των κυτταρικών μεμβρανών – Ενεργός μεταφορά

- ❖ Η ενεργός μεταφορά ορισμένων ουσιών μέσα από τις κυτταρικές μεμβράνες αποτελεί έναν τρόπο διαπερατότητας χαρακτηριστικό των ζωντανών κυττάρων!
- ❖ Η παθητική μεταφορά μπορεί να γίνει και σε τεχνητές μεμβράνες (λιπιδικές διπλοστοιβάδες) και διέπεται από ορισμένους νόμους της φυσικής, ενώ η ενεργός μεταφορά ουσιών φαίνεται να "παραβαίνει" αυτούς τους νόμους.
- ❖ Η μεταφορά αυτή γίνεται αντίθετα από ότι προβλέπουν οι βαθμίδες συγκέντρωσης, οι βαθμίδες ηλεκτρικού δυναμικού ή η ωσμωτική πίεση, δηλαδή αντίθετα από την τάση που, σύμφωνα με το δεύτερο θερμοδυναμικό νόμο, οδηγεί στην αναίρεση των παραπάνω βαθμίδων.
- ❖ Η μεταφορά ουσιών αυτού του τύπου είναι δυνατή μόνον με κατάλληλη ενεργειακή σύζευξη με βιοχημικές αντιδράσεις που παρέχουν ελεύθερη ενέργεια, προϊόντα του μεταβολισμού του κυττάρου.
- ❖ Η παρέμβαση του κυτταρικού μεταβολισμού στην πραγματοποίηση αυτού του τύπου μεταφοράς καθόρισε και το επίθετο στην ονομασία της ("ενεργός μεταφορά").
- ❖ Η ύπαρξη της ενεργού μεταφοράς ουσιών έρχεται ως φυσικό επακόλουθο της ασύμμετρης κατανομής των ιόντων στο περιβάλλον των βιολογικών μεμβρανών

→ Φαινόμενα μεταφοράς μέσω των κυτταρικών μεμβρανών – Ενεργός μεταφορά

Η βιοφυσική έρευνα προσπάθησε για πολύ καιρό να αποσαφηνίσει τον ή τους μηχανισμούς της ενεργού μεταφοράς, έχοντας ως κύριο εργαλείο μελέτης τη χρήση ραδιοϊσοτόπων ($^{24}\text{Na}^+$, $^{42}\text{K}^+$). Τα κυριότερα συμπεράσματα των σχετικών ερευνών καταλήγουν στις εξής διαπιστώσεις:

- 1.** Η ενεργός μεταφορά εξαρτάται από τη θερμοκρασία (ελάττωση της θερμοκρασίας οδηγεί σε μείωση της ταχύτητας εξεργονικών μεταβολικών αντιδράσεων, που παρέχουν την απαραίτητη ελεύθερη ενέργεια),
- 2.** Η ενεργός μεταφορά εξαρτάται από χημικούς παράγοντες που αναστέλλουν τον κυτταρικό μεταβολισμό (π.χ. η ανοξία μειώνει την ενεργό μεταφορά),
- 3.** Η ενεργός μεταφορά πραγματοποιείται με κατανάλωση ATP,
- 4.** Η ενεργός μεταφορά σταματά όταν επέλθει ο θάνατος του κυττάρου.
- 5.** Ο κυριότερος μηχανισμός ενεργού μεταφοράς πραγματοποιείται μέσω "ιοντικών αντλιών", όπως η αντλία Na^+/K^+ .

When an ion enters solution its charge is shielded by dipole-dipole interaction. Max Born approximated the energy

as,

$$U = \left(\frac{q^2}{8\pi\epsilon_0} \times \frac{1}{\epsilon_{\text{solvent}} r_{\text{ion}}} \right)$$

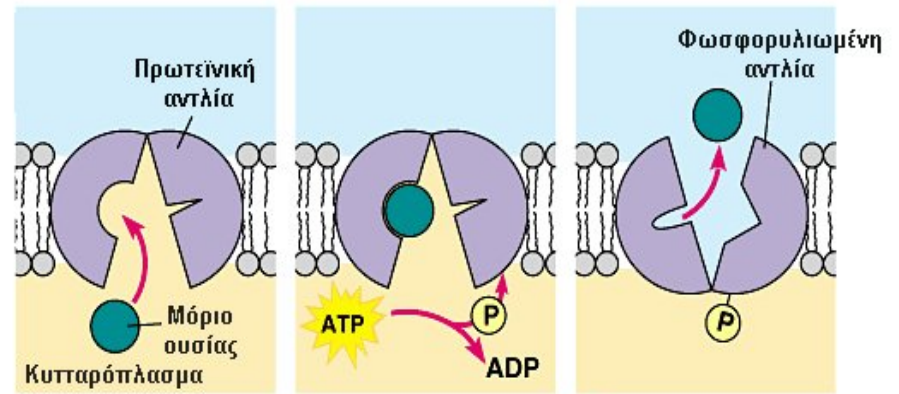
The membrane ($\epsilon=2$) cannot screen the ion as well as water ($\epsilon=80$) so most ions cannot penetrate the bilayer.

An ion channel is a protein-lipid-water macromolecular assembly that forms a water channel (high dielectric channel) through the bilayer.

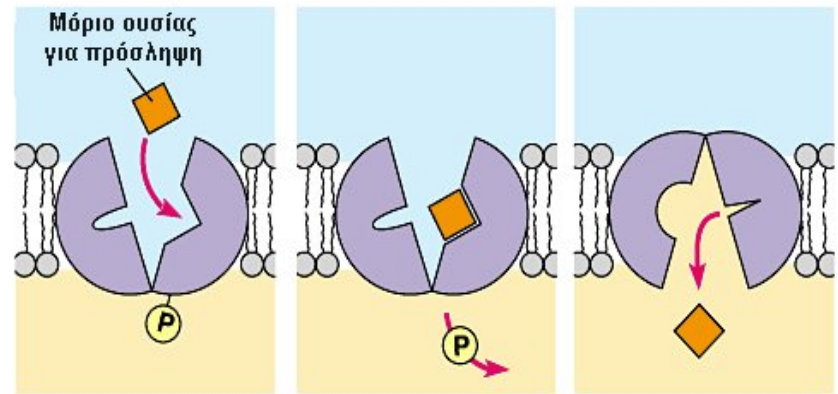
Channels open and close in response to voltage, chemical signals, pressure or other stimuli.

Channels are pivotal to single cellular functioning and signaling between cells.

Many diseases such as **Cystic Fibrosis** are the result of channel malfunctioning.



- 1 Το μόριο της ουσίας προσδένεται με την πρωτεϊνική αντλία
- 2 Η ATP φωσφορυλιώνει την πρωτεϊνική αντλία
- 3 Η αντλία απελευθερώνει το μόριο έξω από το κύτταρο

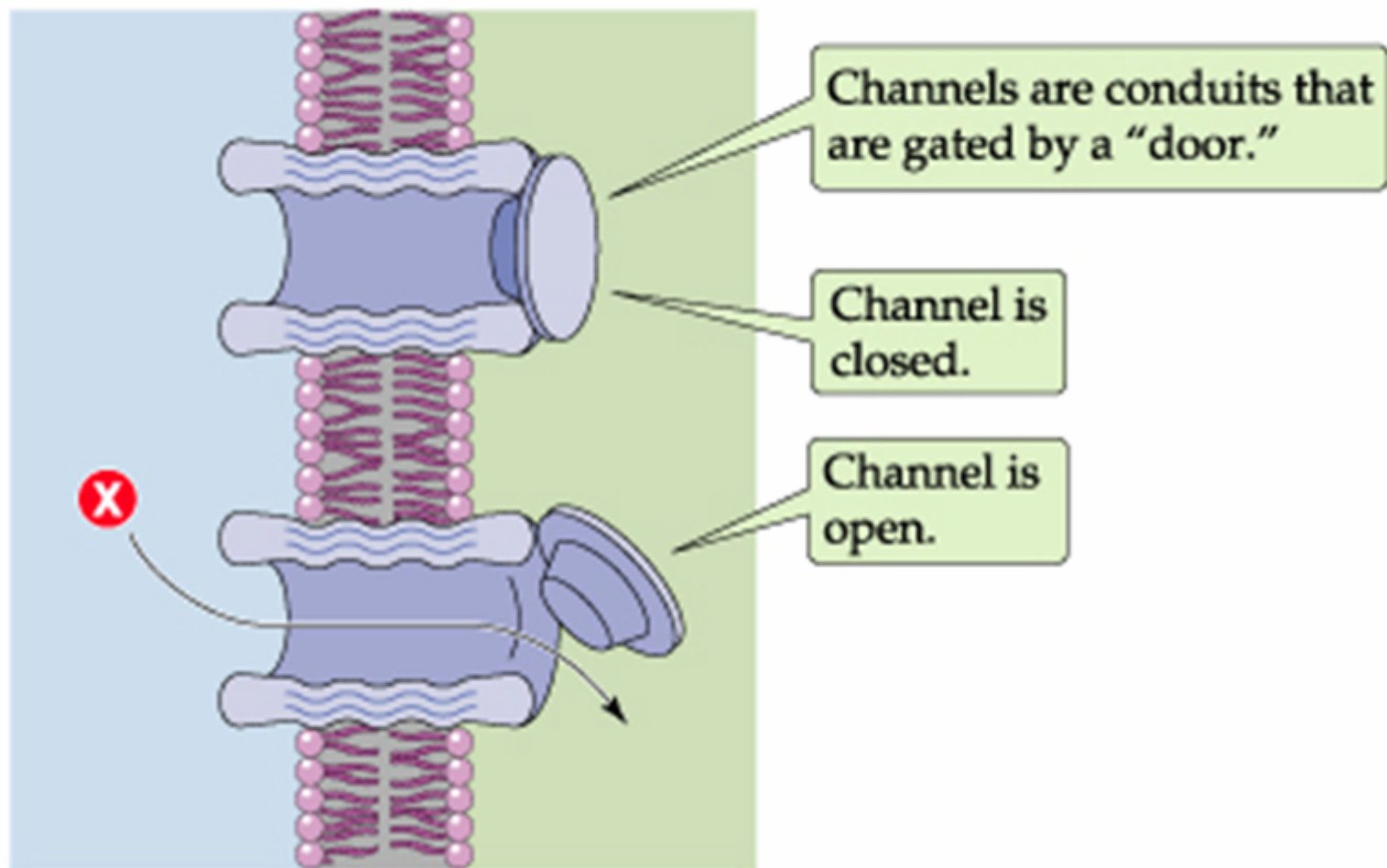


- 4 Το μόριο της ουσίας για πρόσληψη προσδένεται στην αντλία
- 5 Η αντλία αποφωσφορυλιώνεται
- 6 Η αντλία απελευθερώνει το δεύτερο μόριο μέσα στο κύτταρο

Ενεργητική μεταφορά

Ο μηχανισμός ενεργητικής μεταφοράς μέσω των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που ονομάζονται αντλίες.

B CHANNEL (GATED PORE)



Αντλία Na⁺/K⁺

Με τον όρο "αντλία" θεωρούμε τις διαμεμβρανικές πρωτεΐνες των κυτταρικών μεμβρανών που αλλάζουν δομή ή προσανατολισμό ή και τα δύο για να μεταφέρουν κάποια (ορισμένη!) χημική ένωση. Οι "αντλίες" διαφέρουν από τις πρωτεΐνες -φορείς της διευκολυνόμενης διάχυσης γιατί κατά τη δράση τους έχουν και ρόλο ενζύμου: υδρολύουν το μόριο της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και έτσι εκλύεται η απαραίτητη ενέργεια.

Με τις σύγχρονες βιοφυσικές και βιοχημικές τεχνικές έχει πλέον ταυτοποιηθεί η ιοντική "αντλία", η υπεύθυνη για την ενεργό μεταφορά των ιόντων Na⁺/K⁺. Αυτή είναι μια πρωτεΐνη-ένζυμο, η Na⁺-K⁺-ATP-άση. Αυτό το ένζυμο διαιρεί το μόριο της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) σε διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) και μια ανόργανη φωσφορική ρίζα, P_i, απαιτώντας για αυτό ιόντα Na⁺ και K⁺ για βέλτιστη δράση.

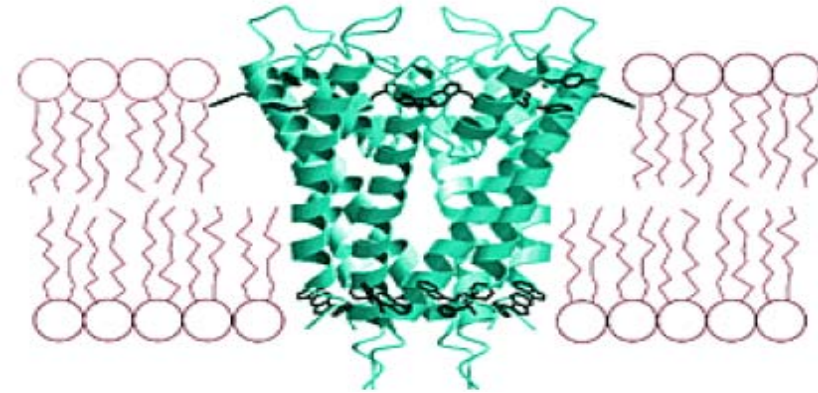
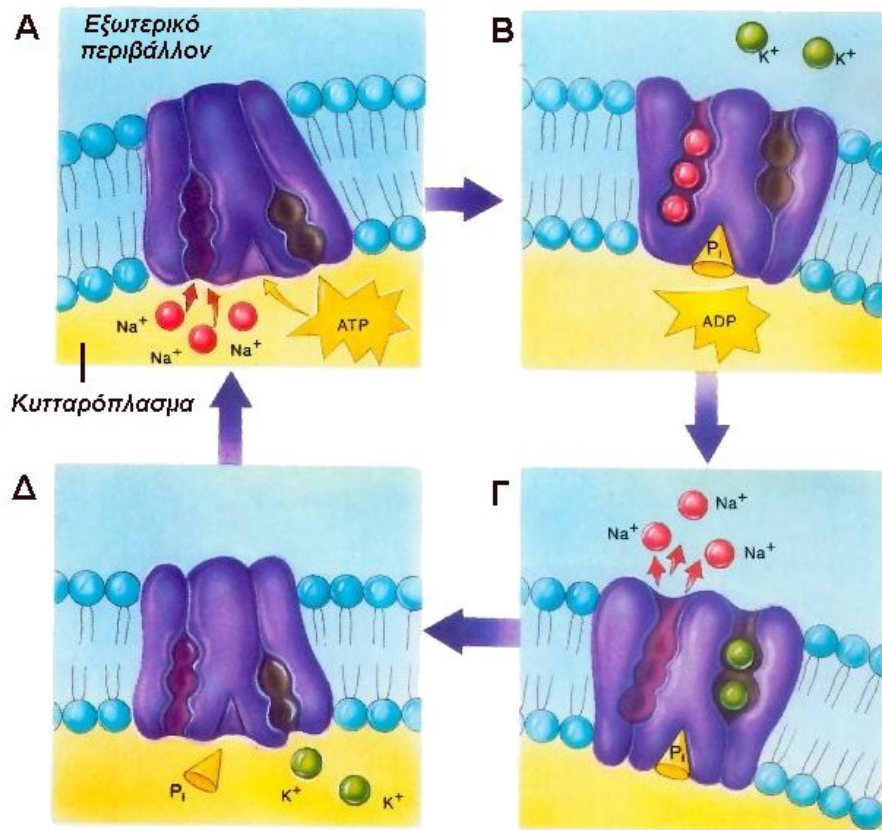
Κάθε πρωτεϊνικό μόριο Na⁺-K⁺-ATP-άσης διαιρεί περίπου 100 μόρια ADP το δευτερόλεπτο, αντλώντας στο εξωτερικό Na⁺ και στο εσωτερικό K⁺, σε αναλογία 3:2, σύμφωνα με τη γενική εξίσωση:



όπου οι δείκτες *i* και *e* αναφέρονται στο εσωτερικό και εξωτερικό περιβάλλον της μεμβράνης αντίστοιχα.

Inside of axon	Extracellular fluid	c_o/c_i
$[Na^+] = 15$	$[Na^+] = 145$	9.7
$[K^+] = 150$	$[K^+] = 5$	0.033
	$[Misc^+] = 5$	
$[Cl^-] = 9$	$[Cl^-] = 125$	13.9
$[Misc^-] = 156$	$[Misc^-] = 30$	0.19
$v = -70\text{mV}$	$v = 0$	

FIGURE 6.3. Ion concentrations in a typical mammalian nerve and in the extracellular fluid surrounding the nerve. Concentrations are in mmol l^{-1} ; c_o/c_i is the concentration ratio. The membrane thickness is b .



KcsA Potassium Ion Channel
 (<http://www.hhmi.org/news/mackinnon.html>)

Η αντλία Na^+ - K^+ σε λειτουργία

Η αντλία αυτή είναι ένας μηχανισμός στον οποίο βασικό ρόλο παίζει μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, η οποία αλλάζει τη στερεοχημική δομή της στις διαδοχικές φάσεις της λειτουργίας της.

Φάση Α: Τρία Na^+ συνδέονται με την πρωτεΐνη στην εσωκυτταρική πλευρά της

Φάση Β: Η πρωτεΐνη αλλάζει τη στεροδιάταξή της με ενέργεια που προσφέρεται από την ATP η οποία υδρολύεται σε $\text{ADP} + \text{P}_i$. Στη νέα της μορφή η πρωτεΐνη έχει ανοίξει προς τα έξω και οι περιοχές σύνδεσής της με τα δύο είδη ιόντων έχουν μεταβληθεί. Η περιοχή σύνδεσής με τα Na^+ δεν ταιριάζει πια με αυτά. Αντίθετα η περιοχή σύνδεσής με τα K^+ διαμορφώνεται έτσι, ώστε να ταιριάζει μαζί τους.

Φάση Γ: Η πρωτεΐνη έχει συνδεθεί με δύο εξωκυτταρικά K^+ και έχει απελευθερώσει τα τρία Na^+ εξωκυτταρικό υγρό.

Φάση Δ: Η πρωτεΐνη επανέρχεται στην αρχική της διάταξη στο χώρο, ελευθερώνει τα K^+ στο εσωτερικό του κυττάρου και είναι πάλι ικανή να επαναλάβει το πιο πάνω κύκλο, χάρη στον οποίο για κάθε τρία Na^+ που εξέρχονται, εισέρχονται δύο K^+ .

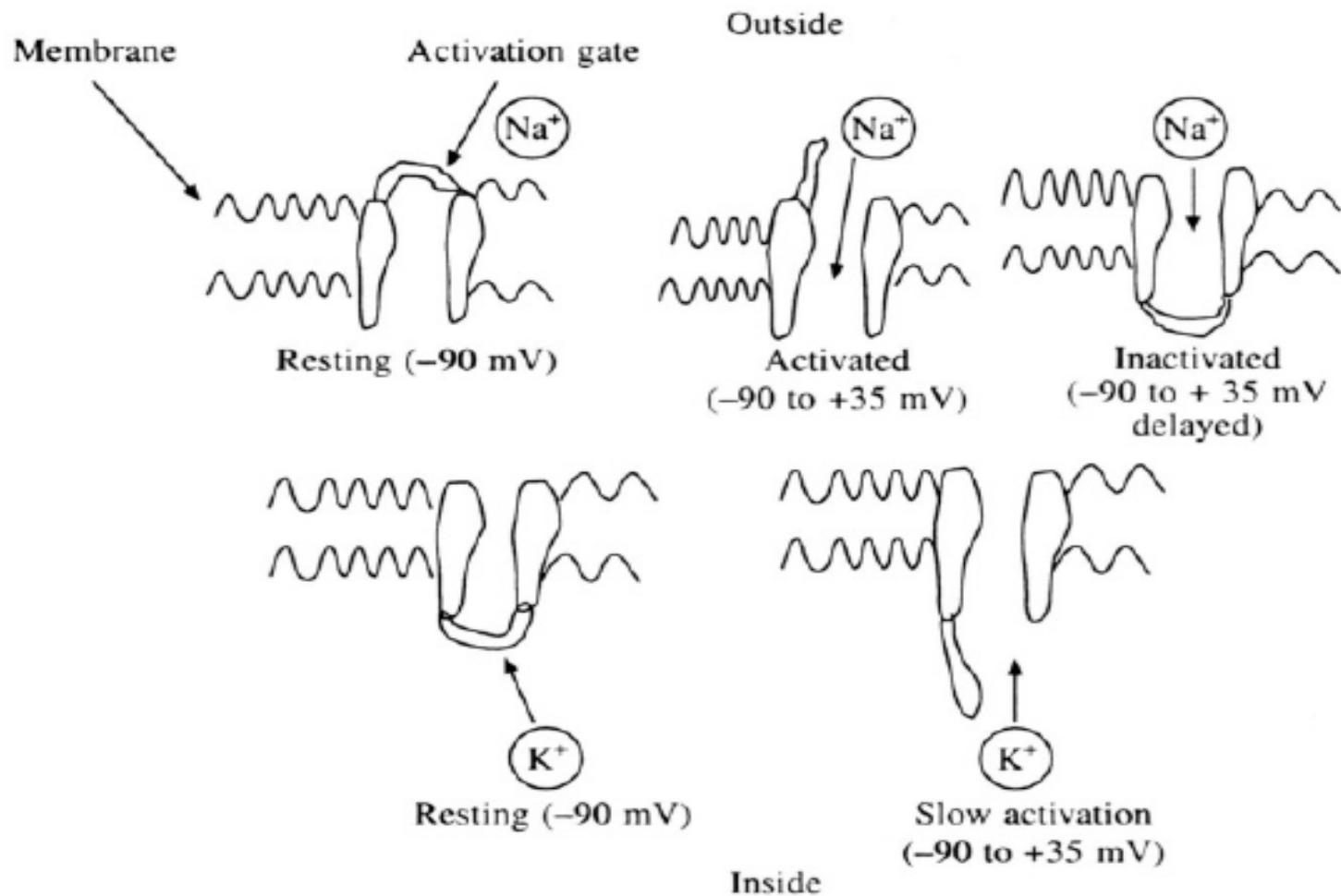


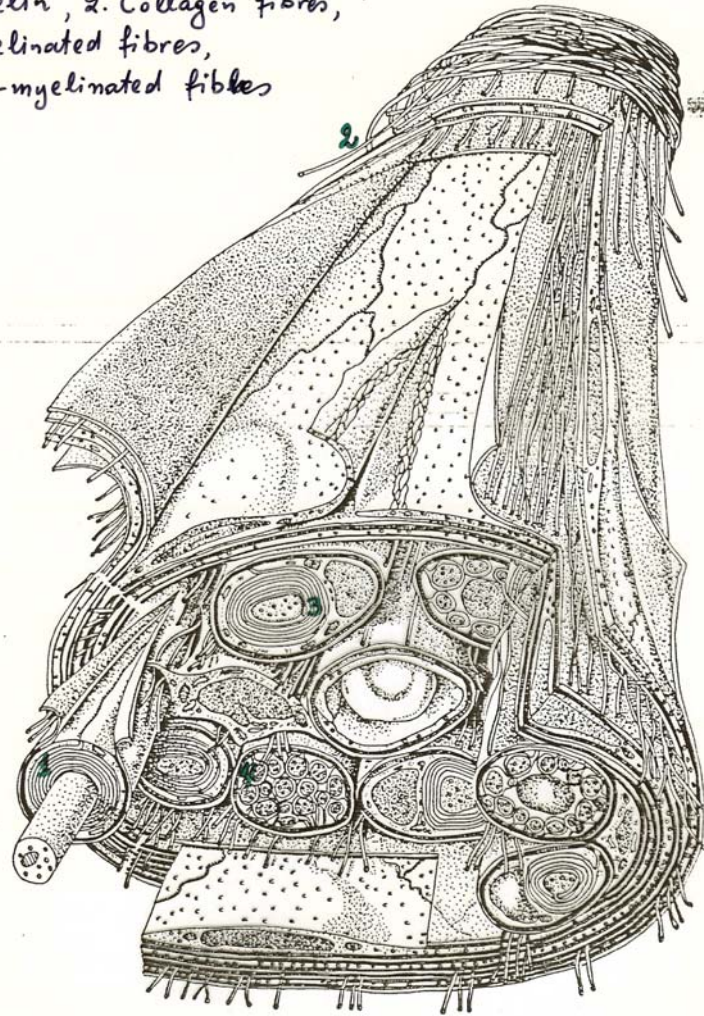
Fig. 13.6 Voltage gated sodium and potassium channels

Το νευρικό κύτταρο και ο νευράξονας

- ❖ Τα **νευρικά κύτταρα ή νευρώνες** είναι εξαιρετικά διαφοροποιημένα κύτταρα, αλλά έχουν χάσει την δυνατότητα κυτταρικής διαίρεσης, δηλαδή δεν πολλαπλασιάζονται!
- ❖ Ο νευρώνας είναι η λειτουργική μονάδα του εγκεφάλου, ο οποίος αποτελείται από 100 δισεκατομμύρια κύτταρα (εκτός από τους νευρώνες υπάρχουν και τα νευρογλοιακά κύτταρα). Υπάρχουν πολλών ειδών νευρώνες, με πολλαπλότητα σχημάτων και μορφών, ανάλογα με το που βρίσκονται και τι λειτουργία επιτελούν.
- ❖ Το νευρικό κύτταρο των σπονδυλωτών αποτελείται από το *σώμα*, τους *δενδρίτες*, τον *άξονα* και τις *συνάψεις*, ενώ το σχήμα του είναι απροσδιόριστο. Στο σώμα υπάρχει ο πυρήνας που περιέχει DNA, όπως και σε κάθε άλλο κύτταρο. Υπάρχουν επίσης μιτοχόνδρια, ενδοπλασματικό δίκτυο, μεμβράνες.
- ❖ Από το σώμα ξεκινούν οι δενδρίτες, οι οποίοι διακλαδίζονται και συνδέονται, χωρίς επαφή, με τις συνάψεις άλλου νευρώνα, εξασφαλίζοντας τη συνδεσμολογία "σε σειρά" των επιμέρους νευρικών κυττάρων ενός νεύρου. Ο άξονας είναι μια ίνα με διάμετρο 30-50 μm και μήκος που ποικίλλει από μερικά μικρόμετρα (50 μm) έως μερικά μέτρα.
- ❖ Ο άξονας μπορεί να μεταδίδει ερεθίσματα-σήματα και μάλιστα με κάποια εξειδίκευση: ορισμένοι άξονες μεταφέρουν σήματα προς τον εγκέφαλο μόνον, ενώ άλλοι μεταφέρουν σήματα από τον εγκέφαλο προς την περιφέρεια (*νευρωνικοί οδοί*).

● Nerve: Schematic representation of a transversal section.

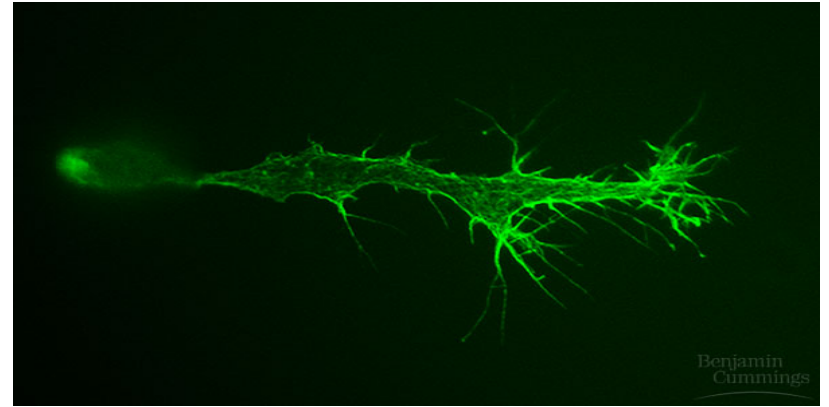
1. Myelin, 2. Collagen fibres, ⁵⁰ -
3. Myelinated fibres,
4. Non-myelinated fibres



Δχηματική αναπαράσταση εγκάρσιου διατομής
νεύρου.

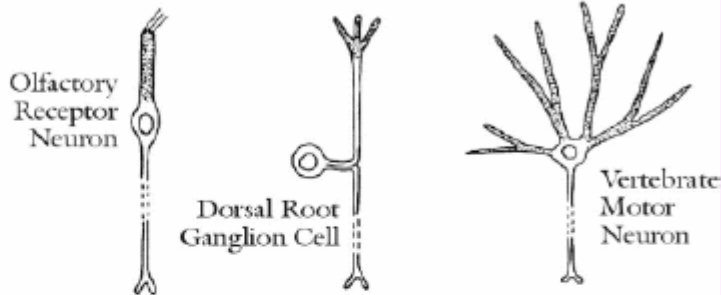
1. μυελίνα, 2. ίνες κολλαγόνου, 3. ίνες με
μυελίνα
4. ίνες χωρίς μυελίνα.

📌 Το νευρικό κύτταρο και ο νευράξονας

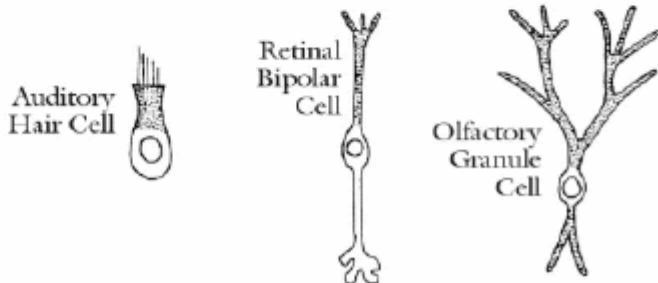


Variability of Neuron Morphology and Size

PROJECTION NEURONS



INTRINSIC NEURONS



🌸 Το δυναμικό δράσης

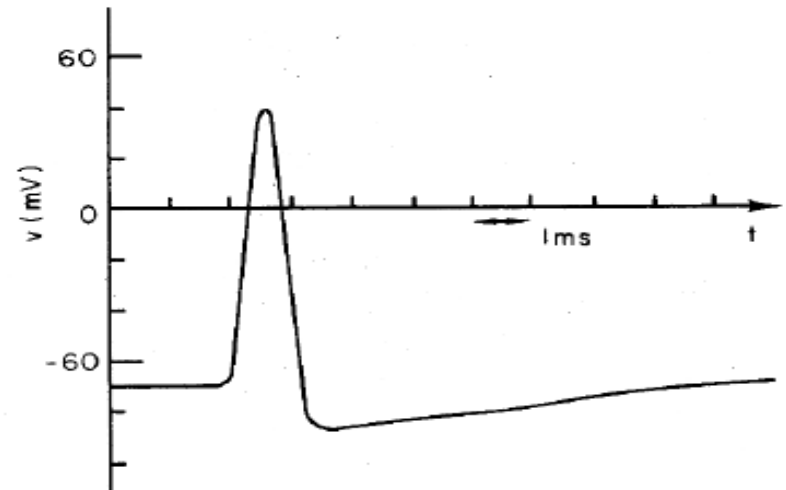


FIGURE 6.1. A typical nerve impulse or action potential, plotted as a function of time.

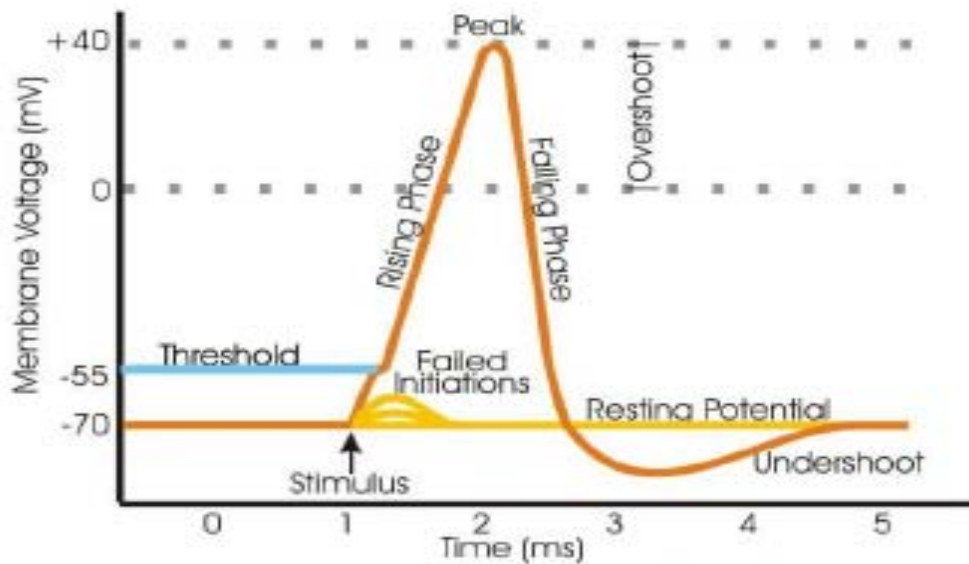


Fig. 3 Basic time course of action potential.

Biophysics

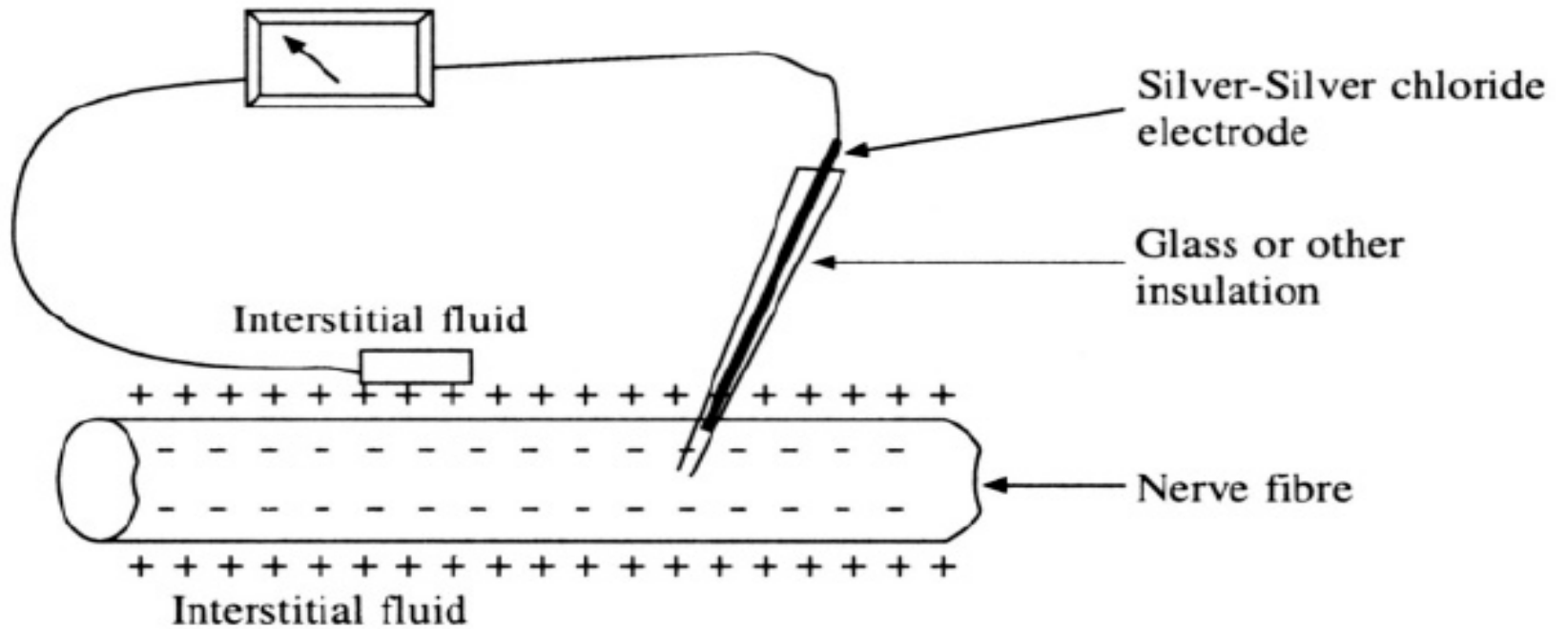


Fig. 13.5. Measuring membrane potential

Στα μέσα του εικοστού αιώνα, οι **Hodgkin και Huxley** ανέπτυξαν την ιοντική θεωρία της νευρικής αγωγιμότητας, εφαρμόζοντας την τεχνική της "παγίδευσης της τάσης" στη μεμβράνη του γιγαντιαίου άξονα του καλαμαριού και από εκεί και πέρα η έρευνα προχώρησε αλματωδώς, αποσαφηνίζοντας πολλά προβλήματα της βιοφυσικής των διεγέρσιμων κυττάρων.

Biophysics

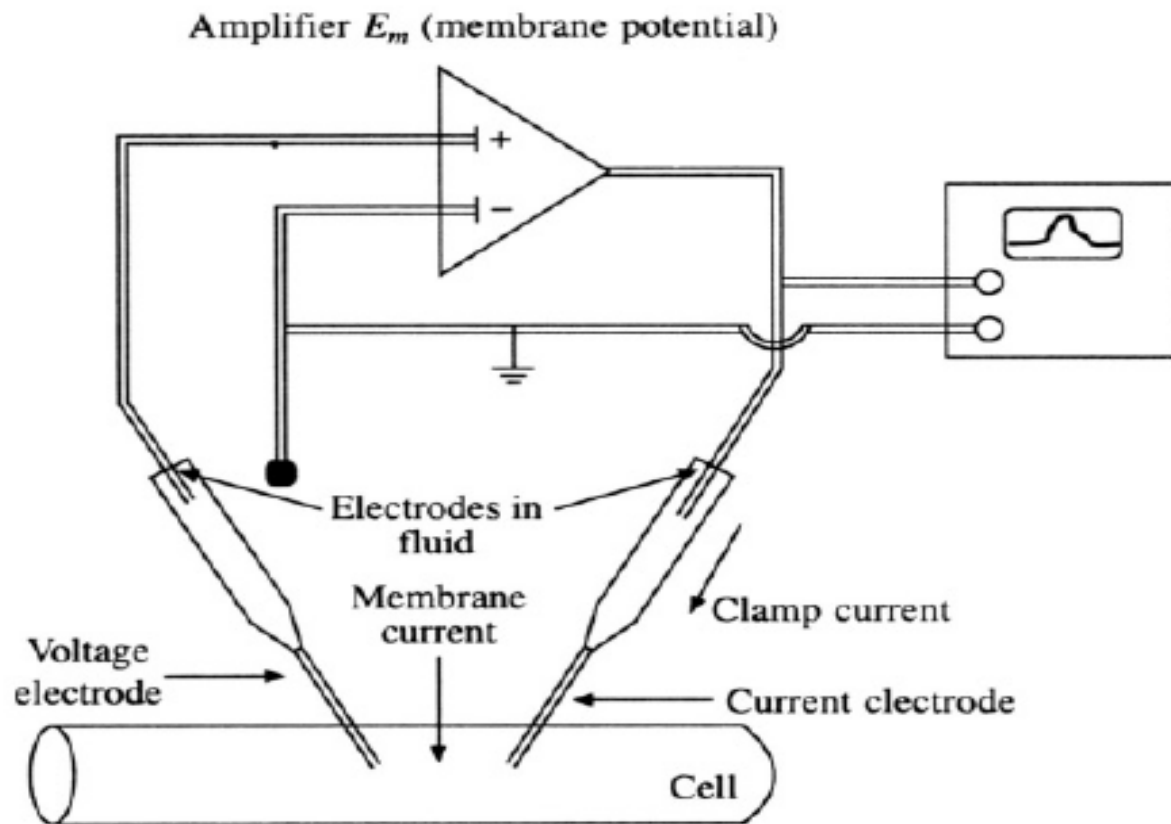
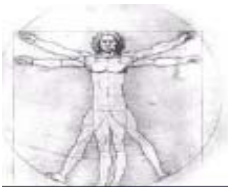


Fig. 13.7 Voltage clamp



THE HODGKIN AND HUXLEY MODEL

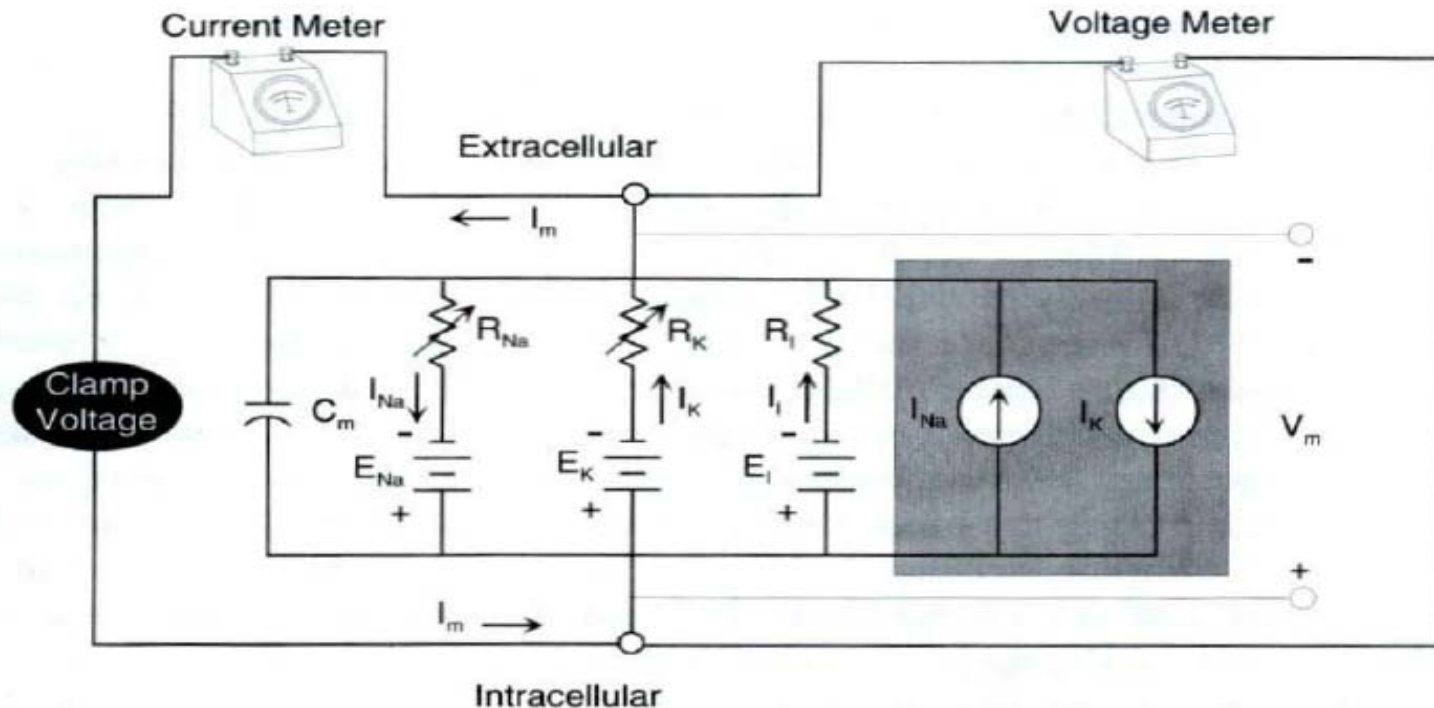
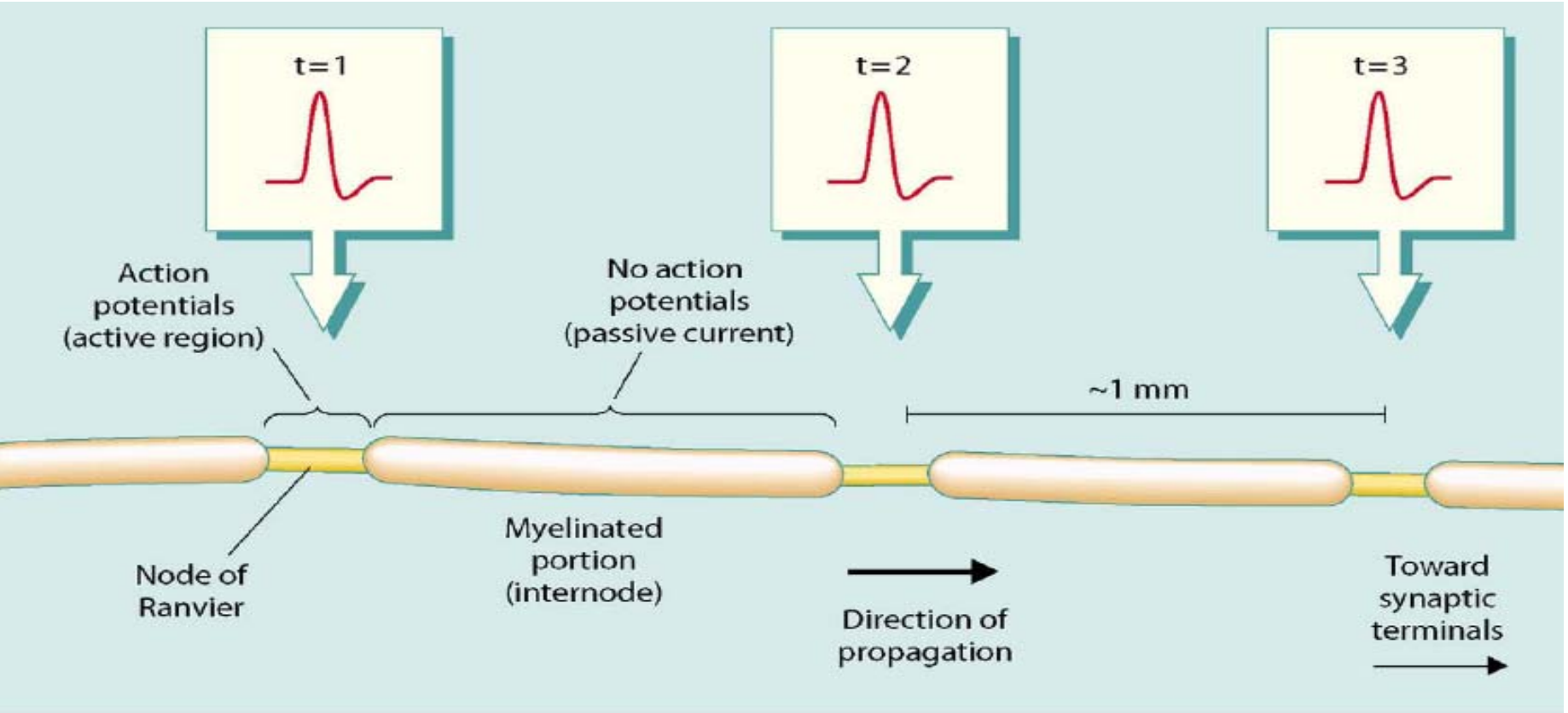
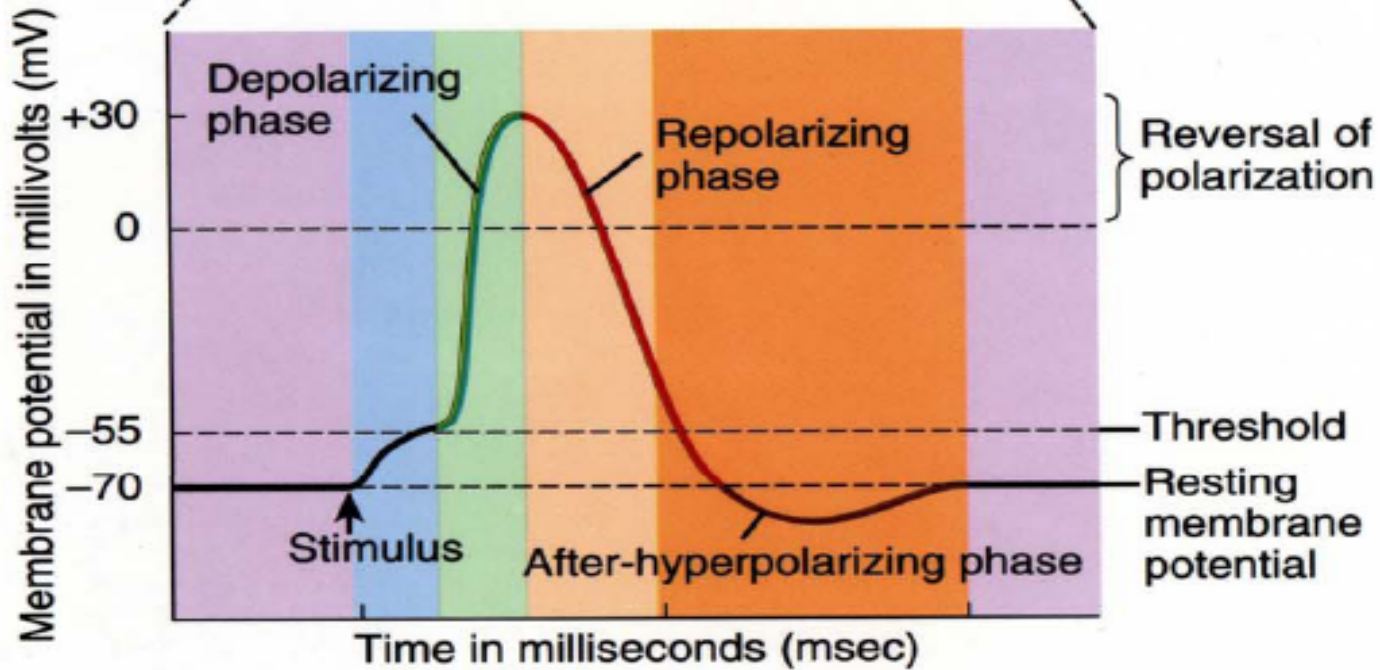
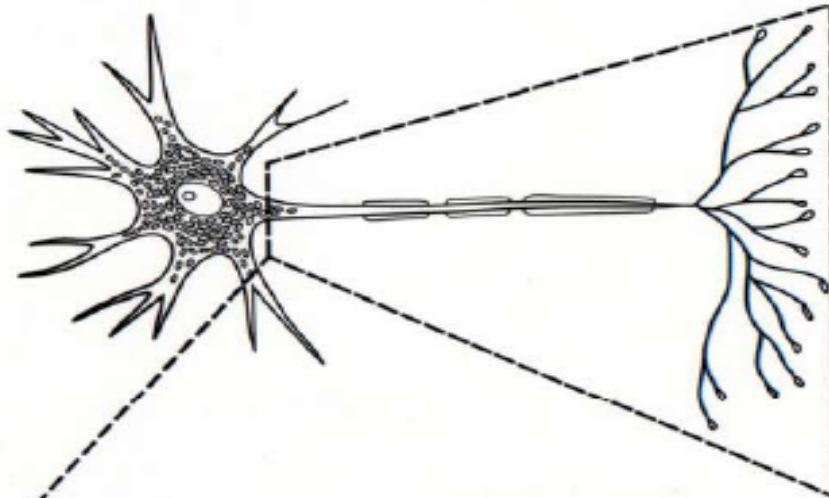


Fig. 3.19 Equivalent circuit model of an unmyelinated section of squid giant axon under voltage clamp conditions. The channels for K^+ and Na^+ are now represented using variable voltage-time resistances, and the passive gates for Na^+ , K^+ , and Cl^- are given by a leakage channel with resistance R_l . The Na-K pump is illustrated within the shaded area of the circuit. In the experiment, the membrane is immersed in the seawater bath.

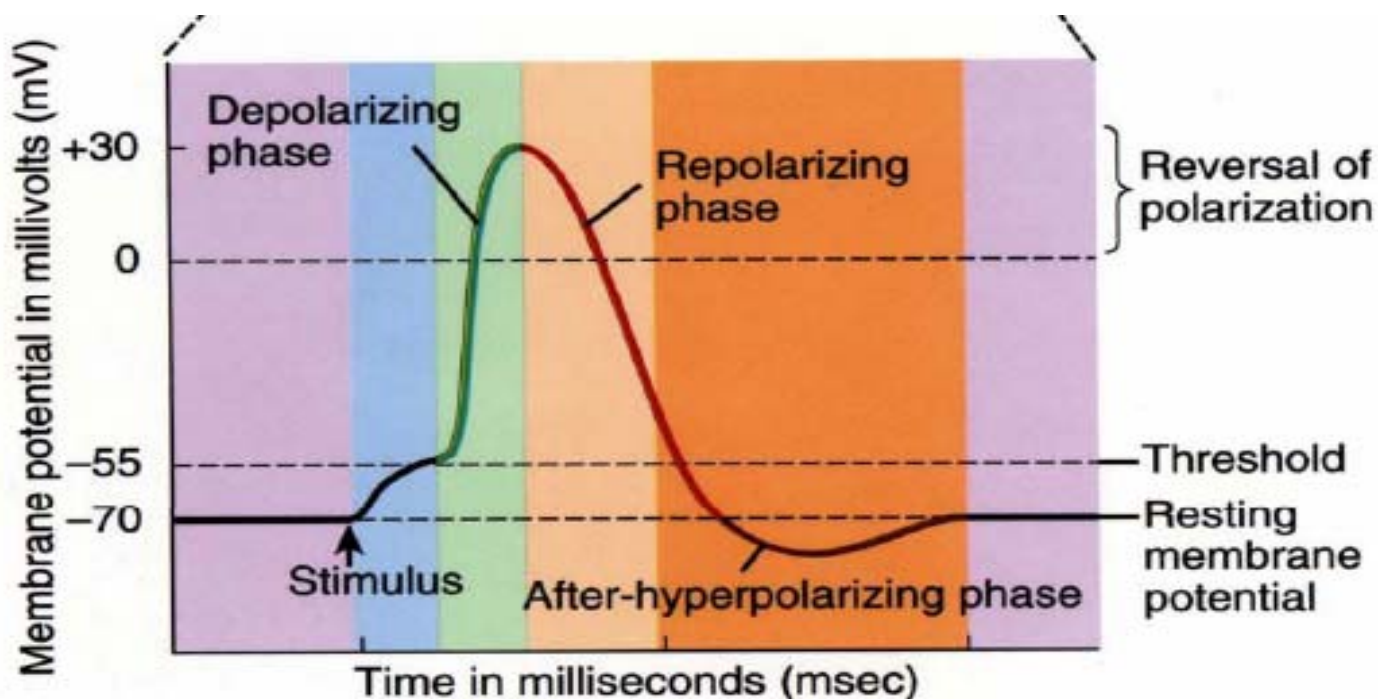
🌿 Το δυναμικό δράσης – διάδοση του νευρικού παλμού





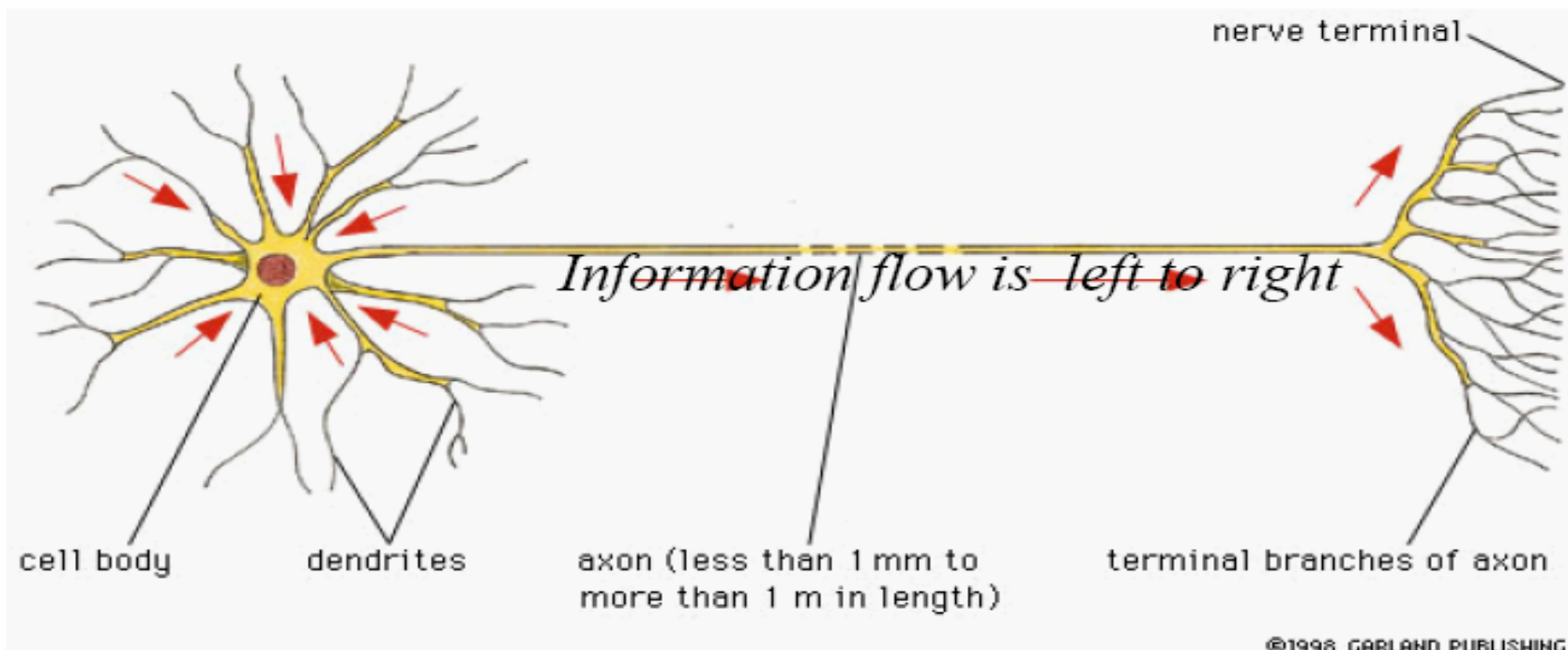
Key:

- Resting membrane potential: Voltage-gated Na^+ channels are in the resting state and voltage-gated K^+ channels are closed
 - Stimulus causes depolarization to threshold
 - Voltage-gated Na^+ channel activation gates are open
 - Voltage-gated K^+ channels are open; Na^+ channels are inactivating
 - Voltage-gated K^+ channels are still open; Na^+ channels are in the resting state
- Absolute refractory period
- Relative refractory period



🌿 Το δυναμικό δράσης – διάδοση του νευρικού παλμού

Μια από τις ιδιότητες των συνάψεων είναι ο καθορισμός της κατεύθυνσης αγωγής του νευρικού παλμού (ή της νευρικής ώσης), από ή προς το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Έτσι οι νευρικές ίνες διακρίνονται σε *φυγόκεντρες* (μεταφέρουν την εντολή από το ΚΝΣ στα εκτελεστικά όργανα, π.χ. μυς, αδένες) και *κεντρομόλες* (μεταφέρουν την πληροφορία από το περιβάλλον στο νευρώνα).



Field potentials

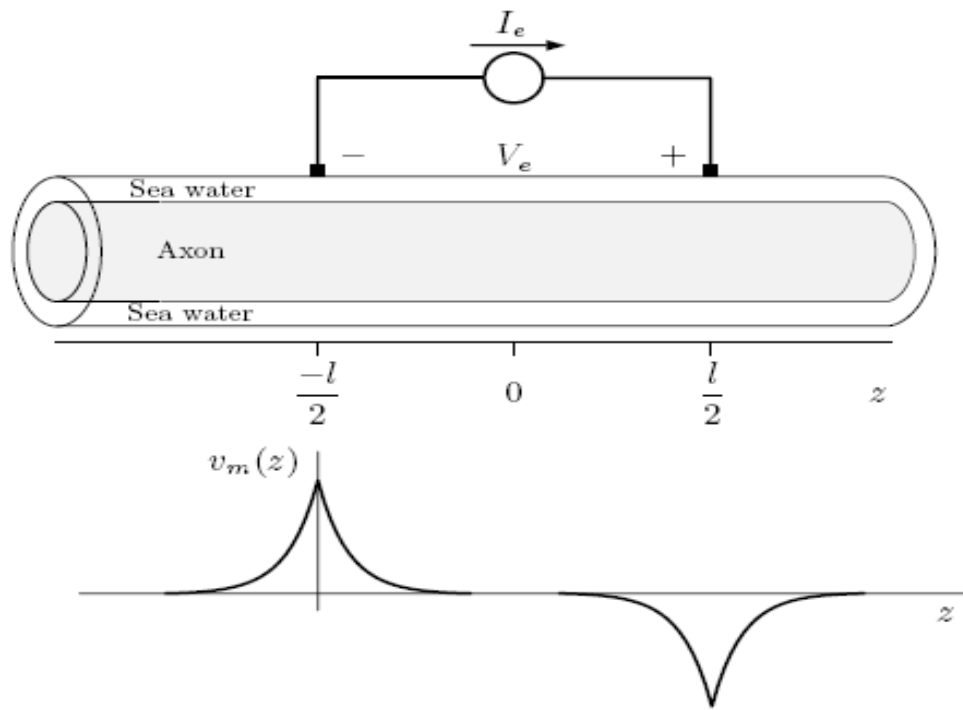
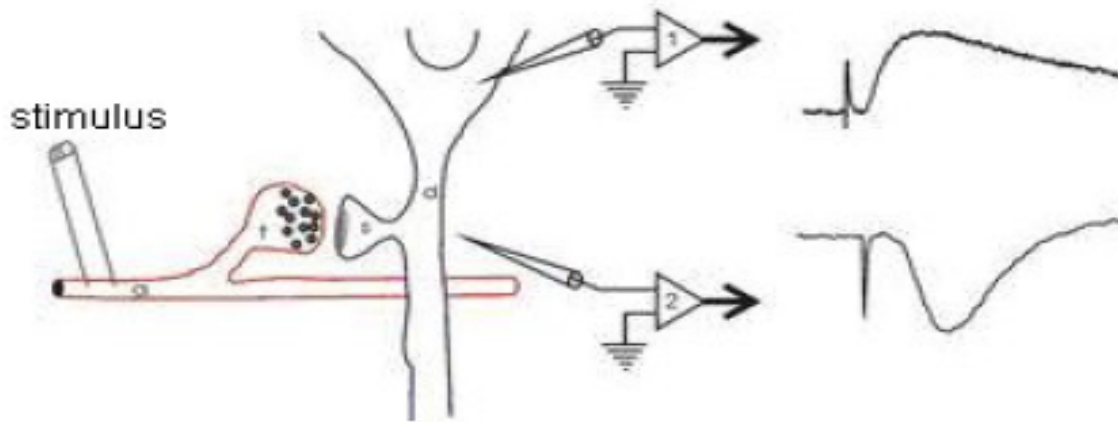


Figure 3.4: Coordinate system for solving cable problem (Problem 3.5) and a schematic diagram of the solution as a superposition of solutions obtained at one electrode.

Bioelectricity: chemical synapse

Principle

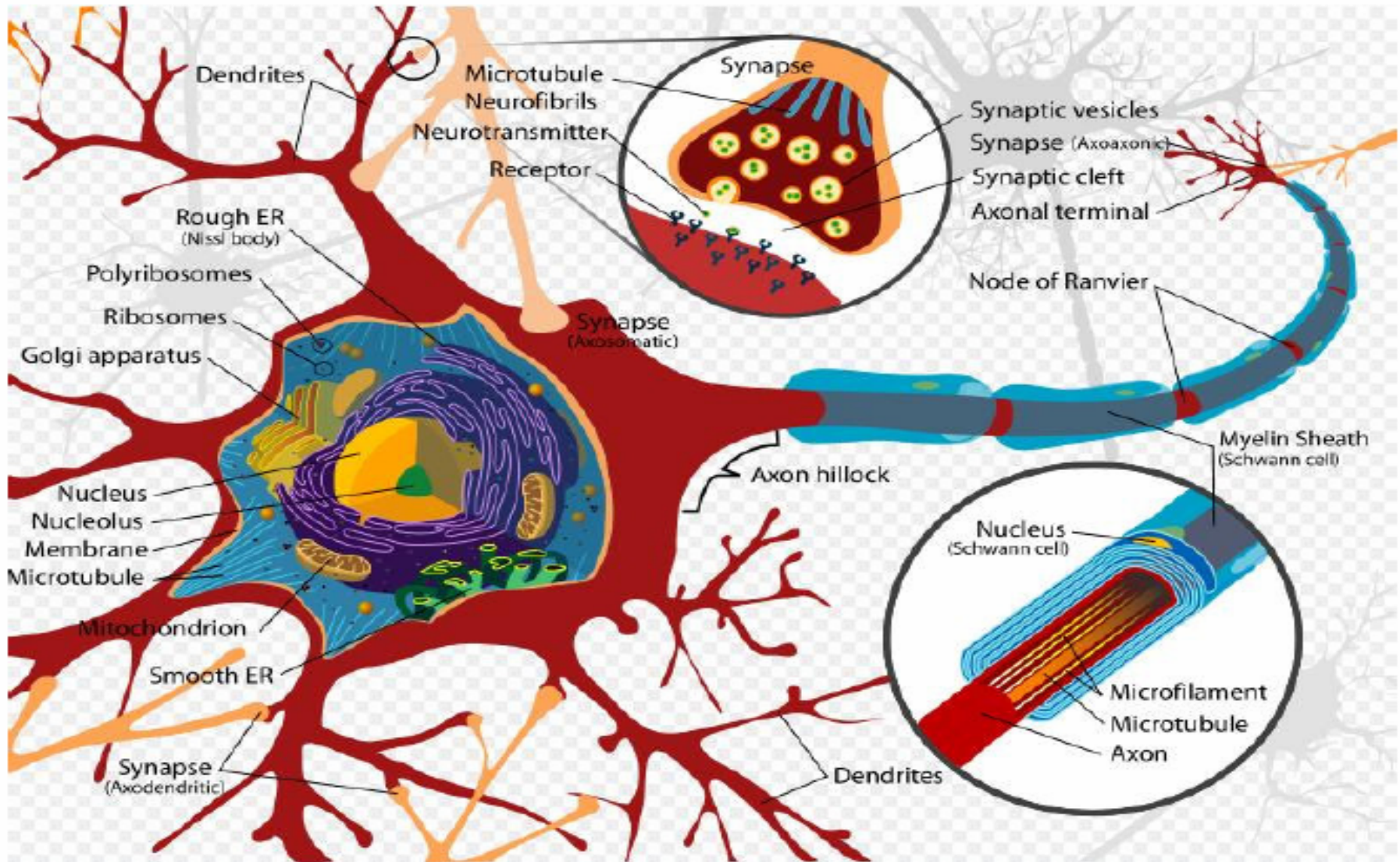
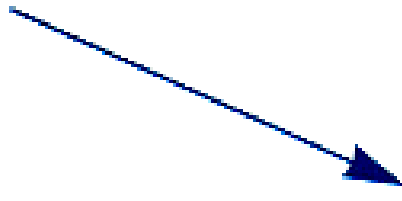
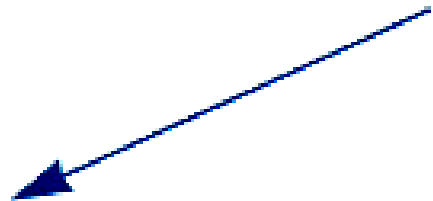


Fig. 1 Drawing of a typical neuron with the majority of the organelles indicated.

Major Neurotransmitters in the Body

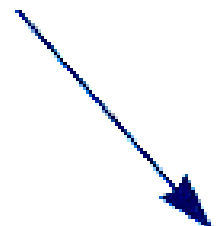
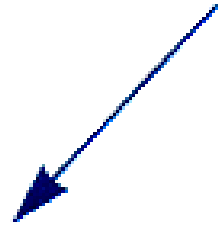
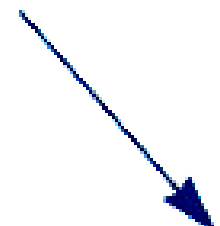
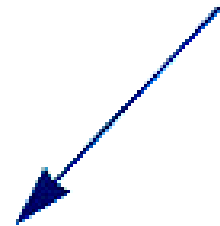
Neurotransmitter	Role in the Body
Acetylcholine	A neurotransmitter used by the spinal cord neurons to control muscles and by many neurons in the brain to regulate memory. In most instances, acetylcholine is excitatory.
Dopamine	The neurotransmitter that produces feelings of pleasure when released by the brain reward system. Dopamine has multiple functions depending on where in the brain it acts. It is usually
GABA (gamma-aminobutyric acid)	inhibitory. The major inhibitory neurotransmitter in the brain.
Glutamate	The most common excitatory neurotransmitter in the brain.
Glycine	A neurotransmitter used mainly by neurons in the spinal cord. It probably always acts as an inhibitory neurotransmitter.
Norepinephrine	Norepinephrine acts as a neurotransmitter and a hormone. In the peripheral nervous system, it is part of the flight-or-flight response. In the brain, it acts as a neurotransmitter regulating normal brain processes. Norepinephrine is usually excitatory, but is inhibitory in a
Serotonin	few brain areas. A neurotransmitter involved in many functions including mood, appetite, and sensory perception. In the spinal cord, serotonin is inhibitory in pain pathways.

Νευρικό Σύστημα



Κεντρικό Νευρικό
Σύστημα

Περιφερικό Νευρικό
Σύστημα



Εγκέφαλος

Νωτιαίος
Μυελός

Σωματικό
Σύστημα

Αυτόνομο
Σύστημα

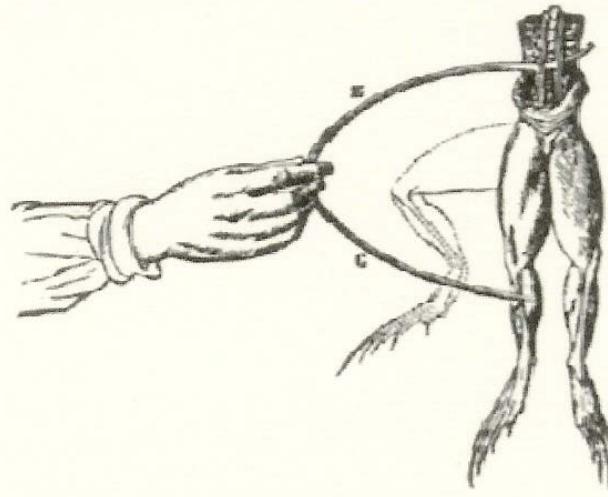


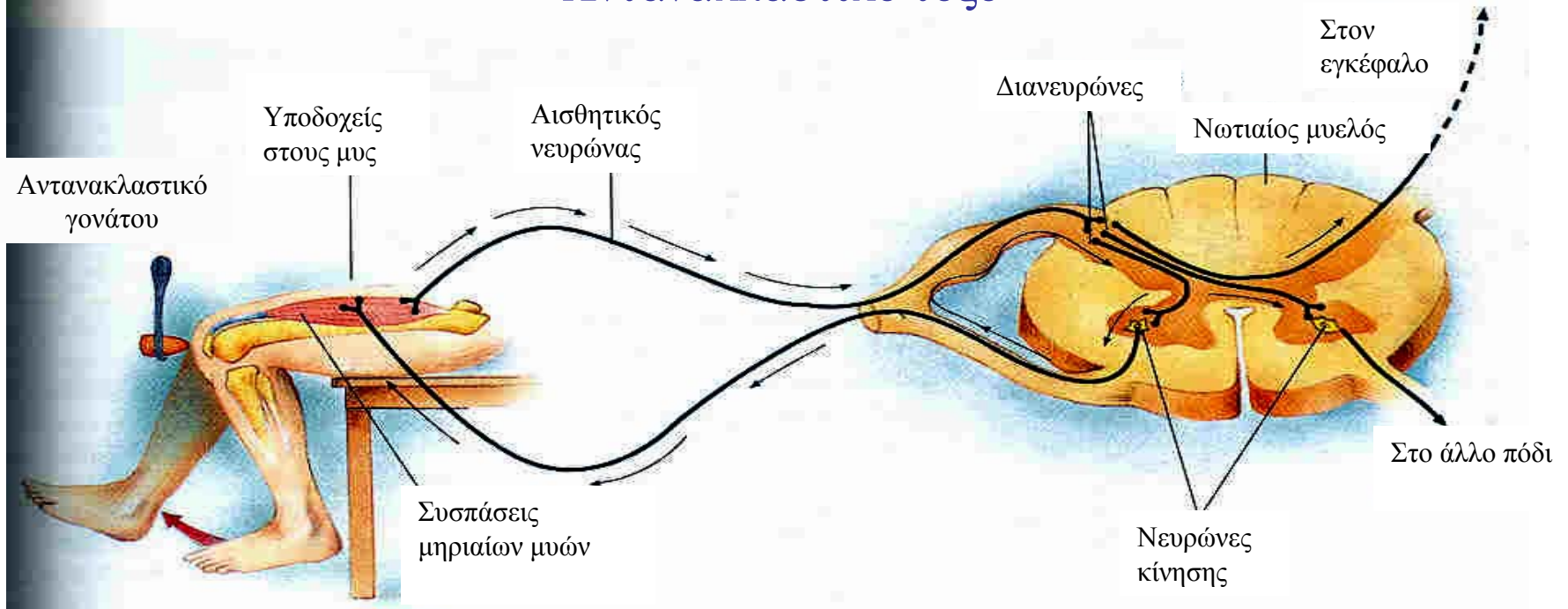
Fig. 1.4 Stimulation experiment of Luigi Galvani. The electrochemical behavior of two dissimilar metals [(zinc (Z) and copper (C)] in a bimetallic arch, in contact with the electrolytes of tissue, produces an electric stimulating current that elicits muscular contraction (Ref.1).

Conduction velocity of the nerve impulse in unmyelinated axon:

$$v = \sqrt{\frac{i_{Na_{max}}}{r_i c_m^2 V_{th}}}$$

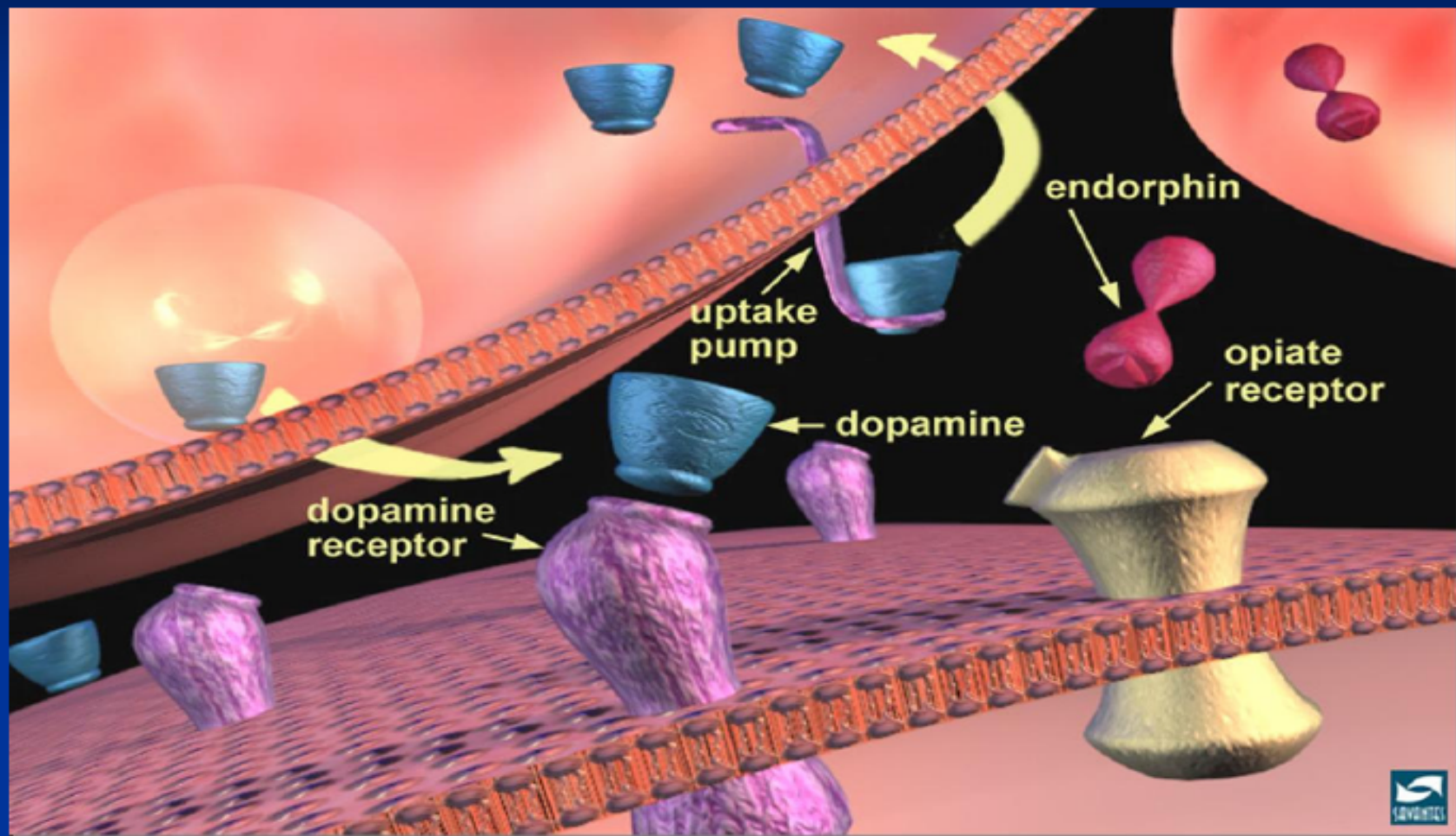
where v = velocity of the nerve impulse [m/s]
 $i_{Na_{max}}$ = maximum sodium current per unit length [A/m]
 V_{th} = threshold voltage [V]
 r_i = axial resistance per unit length [Ω /m]
 c_m = membrane capacitance per unit length [F/m]

Αντανακλαστικό τόξο



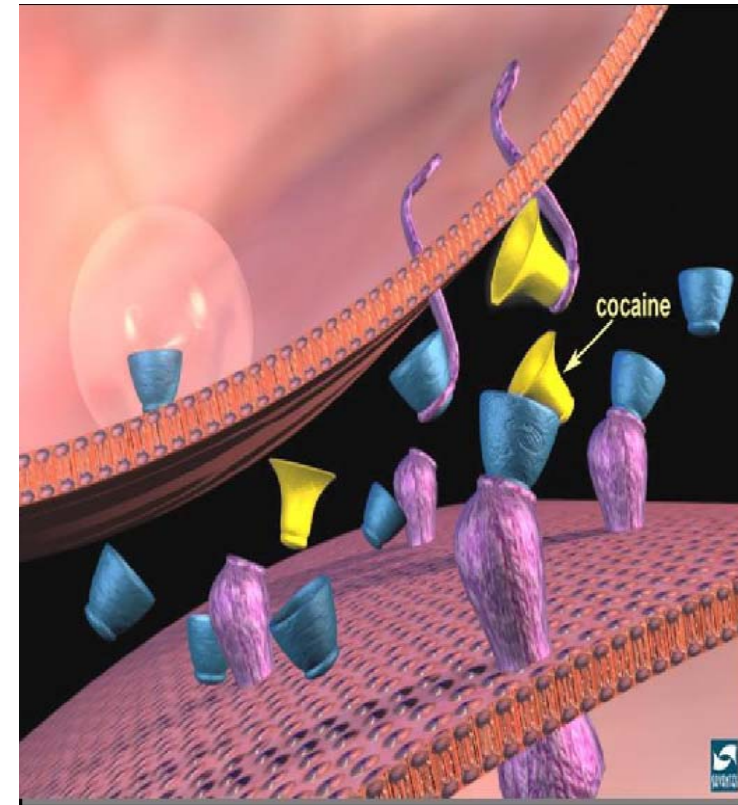
Ένα κτύπημα στο γόνατο πυροδοτεί μια σχεδόν ακαριαία ακολουθία γεγονότων που αρχίζει με την ενεργοποίηση των αισθητηριακών νευρώνων που αντιδρούν στο τέντωμα. Όταν τέτοιοι νευρώνες ενεργοποιούνται οι άξονές τους οι οποίοι καταλήγουν μέσα στο νωτιαίο μυελό προκαλούν τους ενδονευρώνες να ενεργοποιηθούν. Αυτό με τη σειρά του προκαλεί την ενεργοποίηση των κινητικών νευρώνων, οι άξονες των οποίων καταλήγουν στους μηριαίους μύες. Το αποτέλεσμα είναι μια συστολή των μηριαίων μυών και ένα σήκωμα του κάτω σκέλους. Οι πληροφορίες για το αντανακλαστικό του γονάτου και για το τι έχει κάνει το πόδι ανεβαίνουν στον εγκεφαλικό φλοιό αλλά η αντανακλαστική αντίδραση ολοκληρώνεται χωρίς να χρειάζονται οδηγίες από τον εγκέφαλο.

Dopamine Neurotransmission



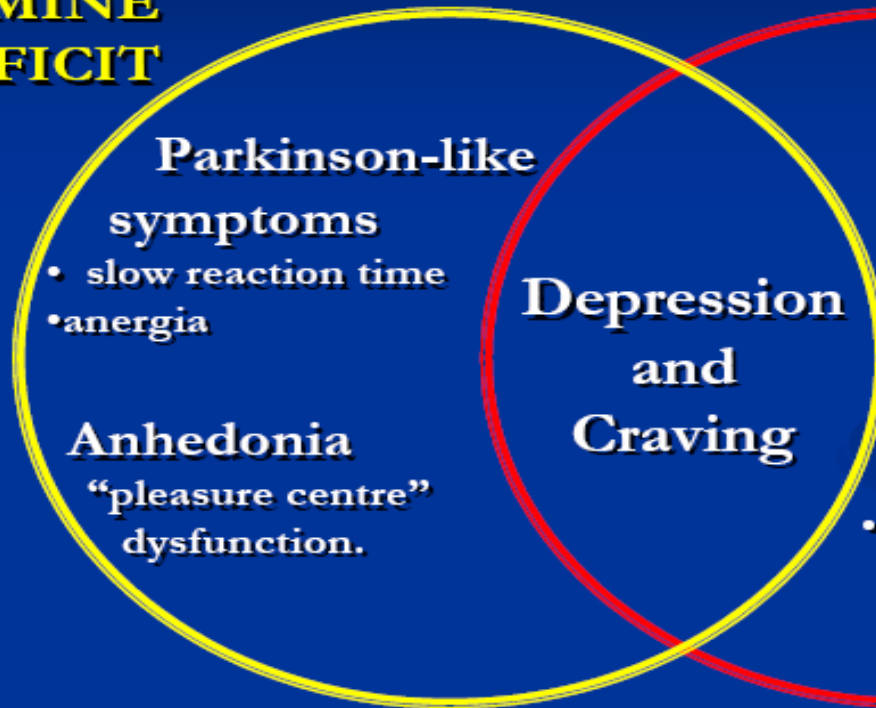
Dopamine Receptors

- ❖ Low doses of dopamine receptor antagonists, when injected systemically, reliably block cocaine, amphetamine and nicotine self-administration in the rat.
- ❖ Increases in nucleus accumbens dopamine release during intravenous cocaine self-administration have been confirmed using *in vivo* microdialysis.
- ❖ Antagonists for D1, D2, and D3 receptors decrease the reinforcing properties of cocaine.
- ❖ Low doses of dopamine receptor antagonists, when injected systemically, reliably block cocaine, amphetamine and nicotine self-administration in the rat.
- ❖ Increases in nucleus accumbens dopamine release during intravenous cocaine self-administration have been confirmed using *in vivo* microdialysis.
- ❖ Antagonists for D1, D2, and D3 receptors decrease the reinforcing properties of cocaine.



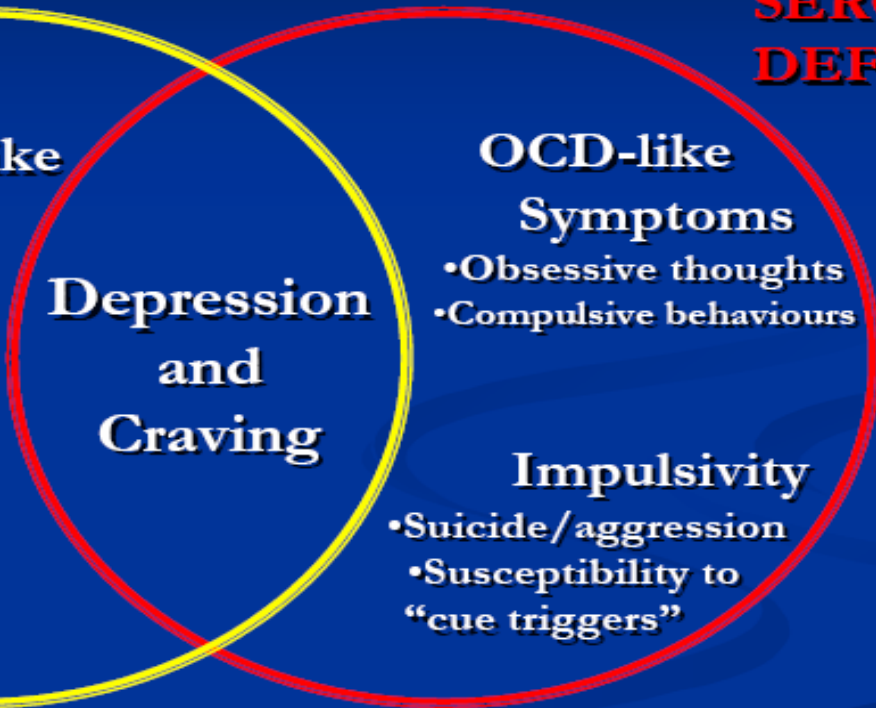
The dual-deficit model of stimulant withdrawal

DOPAMINE DEFICIT



- Decreased synaptic DA
- Altered DA function
- Postsynaptic receptor changes

SEROTONIN DEFICIT



- Decreased synaptic 5-HT
- Decreased 5-HT cell activity
- Postsynaptic receptor changes

Dr. Oscar D'Agnone

■ Βιβλιογραφία

- "Θέματα Μοριακής Βιοφυσικής", Στ. Χαμόδρακα, Εκδόσεις Συμμετρία, 1993.
- "Biophysique", M. Volkenstein, (στα γαλλικά) (Editions Mir, Moscou), 1985.
- "Medical Instrumentation – Application and Design", J.G. Webster, (John Wiley and Sons, Inc.), 1998.
- Weiss, T.F. (1996). Cellular Biophysics, vol. 1, Transport. MIT Press, Cambridge, MA.
- Weiss, T.F. (1996). Cellular Biophysics, vol. 2, Electrical Properties. MIT Press, Cambridge, MA.
- <http://engineering.rowan.edu/~polikar/CLASSES/ECE404> Lecture 5: The Hodgkin – Huxley Model.
- <http://zlab.rutgers.edu/classes/BehaviorCogNeuro> Behavioral and Cognitive Neuroanatomy.
- <http://pb010.anes.ucla.edu/membrane.htm>
- Πολλές εικόνες – σχήματα είναι από εκπαιδευτικό υλικό ή δημοσιεύσεις που διατίθενται ελεύθερα στο διαδίκτυο.
- Η ιστοσελίδα μου είναι στη διεύθυνση: <http://users.ntua.gr/mmakro>

