

Μοριακή Φυσιολογία-Νευροβιολογία

Μάθημα 3^ο: Η σύναψη

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακό Σπουδών
Κατεύθυνση: Βιολογική Τεχνολογία
Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών

Διδάσκων: Παύλος Ρήγας
Ακαδημαϊκός Υπότροφος 2018-2019 του Παν. Πατρών

Περίγραμμα 3^{ου} μαθήματος

- Νευρικά κύτταρα:
 - Η λειτουργία των νευρικών κυττάρων
 - Ομάδες νευρικών κυττάρων: μορφολογικά
 - Ομάδες νευρικών κυττάρων: λειτουργικά
- Νευρογλοιακά κύτταρα:
 - Νευρώνες vs Νευρογλοία
 - Νευρογλοιακά κύτταρα στο ΚΝΣ
- Επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων:
 - Ηλεκτρικές και χημικές συνάψεις

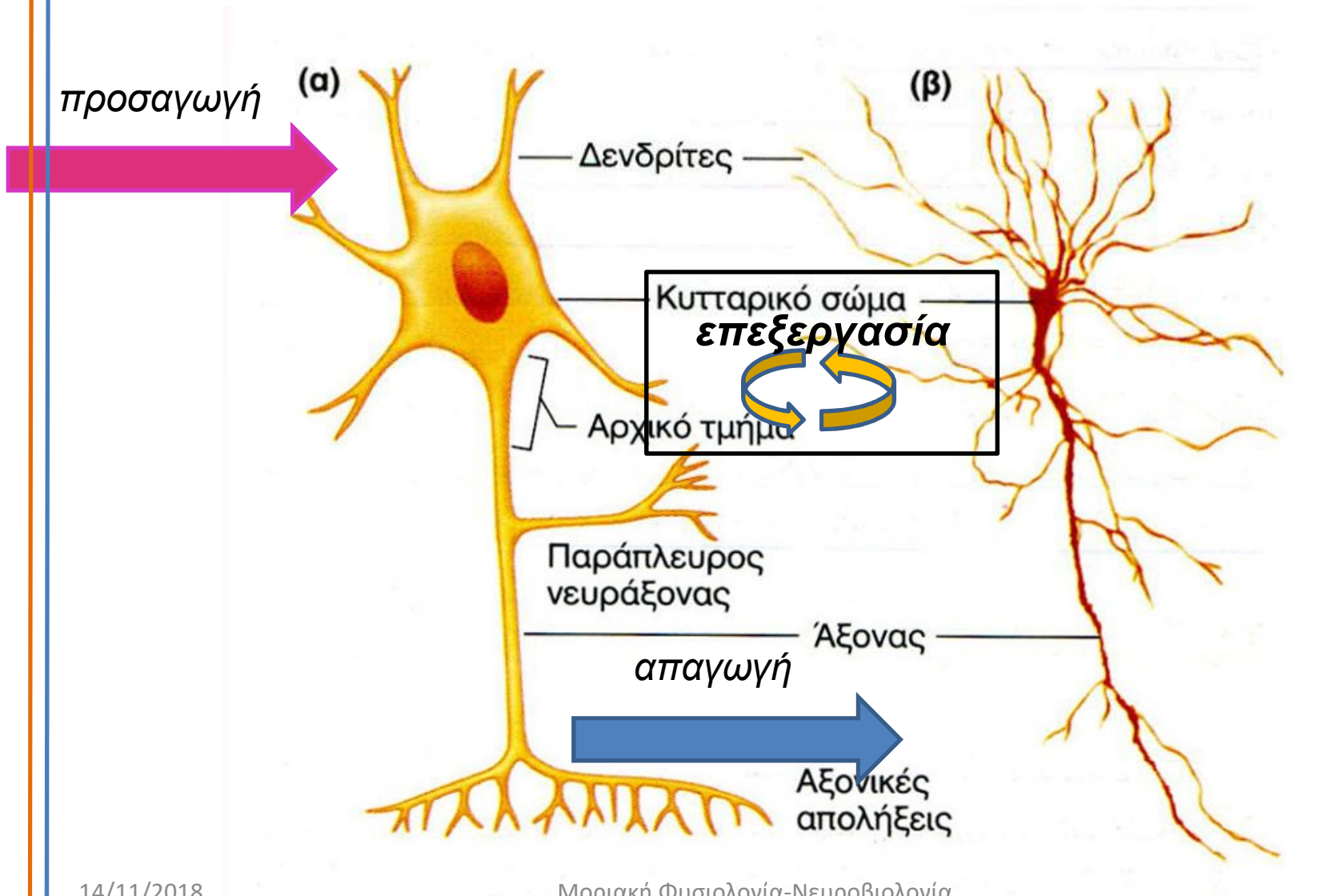
Περίγραμμα 3^{ου} μαθήματος

- Χημική σύναψη:
 - Νευροδιαβιβαστές
 - Χημική σύναψη μετασυναπτικά
 - ❖ Υποδοχείς νευροδιαβιβαστών
 - Χημική σύναψη προσυναπτικά:
 - ❖ Ενεργός ζώνη
 - ❖ Μοριακός μηχανισμός απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών
- Πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην:
- Αποθήκευση των συναπτικών κυστιδίων (σ.κ.)
 - Κινητοποίηση των σ.κ.
 - Δεξαμενισμό των σ.κ.
 - Συγχώνευση και απελευθέρωση των σ.κ.
 - ❖ Ανακύκλωση των συναπτικών κυστιδίων
 - ❖ Ο κύκλος των συναπτικών κυστιδίων: Ανασκόπηση
 - ❖ Πρωτεΐνες της μεμβράνης των συναπτικών κυστιδίων: παραστατική ανασκόπηση

- Βιβλιογραφία

Η λειτουργία των νευρικών κυττάρων

προσαγωγή, επεξεργασία, απαγωγή: ΚΥΤΤΑΡΟ



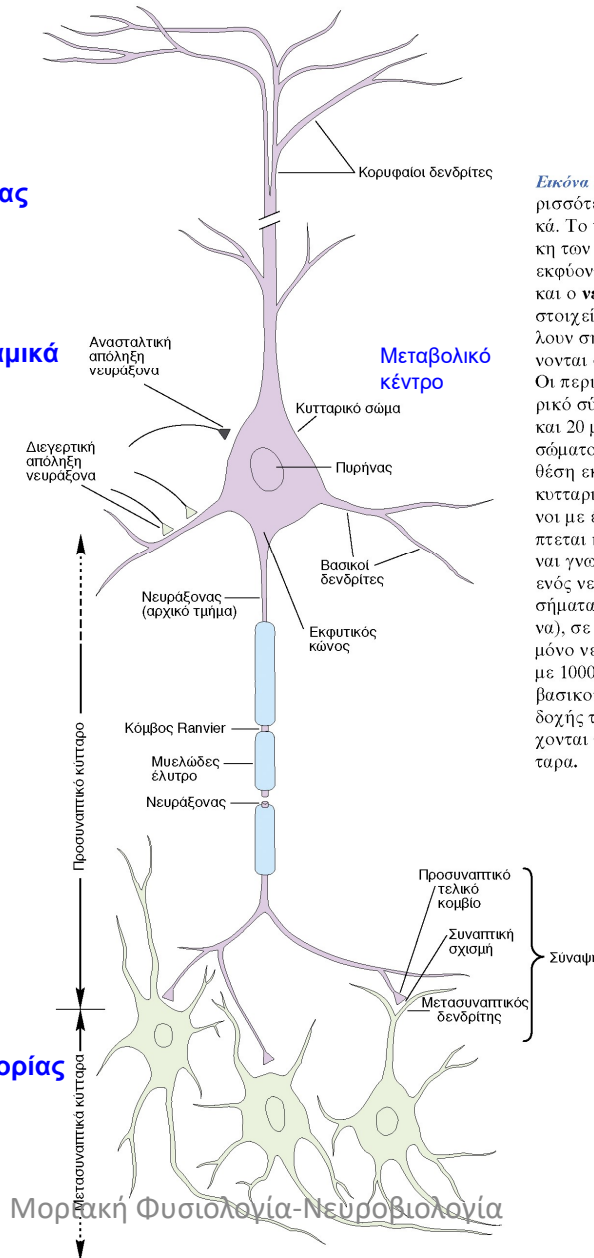
Δενδρίτες-Σώμα
Περιοχή εισόδου πληροφορίας
(Μέχρι 10.000 Συνάψεις)
Σύγκλιση πληροφορίας

Τοπικά Μετασυναπτικά Δυναμικά
(Διεγερτικά η Ανασταλτικά)

Εκφυτικός κώνος
Περιοχή Ολοκλήρωσης της
Πληροφορίας
(Δυναμικό Ενέργειας)

Νευράξονας
Απαγωγός περιοχή

Τελικά κομβία
Περιοχή εξόδου πληροφορίας
(Μέχρι 1000 Συνάψεις)
Απόκλιση Πληροφορίας



Εικόνα 2-1 Στο νευρικό σύστημα των σπονδυλωτών οι περισσότεροι νευρώνες έχουν αρκετά κοινά χαρακτηριστικά. Το **κυτταρικό σώμα** περιέχει τον πυρήνα, την αποθήκη των γενετικών πληροφοριών. Από το κυτταρικό σώμα εκφύονται δύο είδη κυτταρικών αποφυάδων, οι **δενδρίτες** και ο **νευράξονας**. Οι νευράξονες, που αποτελούν τα στοιχεία διαβίβασης των νευρώνων, μπορεί να ποικίλουν σημαντικά ως προς το μήκος τους – μερικοί εκτείνονται στο σώμα σε απόσταση μεγαλύτερη από 1 μέτρο. Οι περισσότεροι από τους νευράξονες στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι πολύ λεπτοί (με διάμετρο μεταξύ 0,2 και 20 μm) σε σύγκριση με τη διάμετρο του κυτταρικού σώματος (50 και πλέον μm). Ο **εκφυτικός κώνος** είναι η θέση εκκίνησης του δυναμικού ενέργειας, δηλαδή του κυτταρικού σήματος. Πολλοί νευράξονες είναι μονομένοι με ένα μυελώδες (λιπόδες) έλυτρο, το οποίο διακόπτεται κατά κανονικά διαστήματα από περιοχές που είναι γυμνές ως **κόμβοι Ranvier**. Κλάδοι του νευράξονα ενός νευρώνα (του προσυναπτικού νευρώνα) διαβιβάζουν σήματα σε άλλον νευρώνα (τον μετασυναπτικό νευρώνα), σε μια θέση που ονομάζεται **συναψη**. Οι κλάδοι ενός μόνο νευράξονα είναι δυνατόν να σχηματίζουν συνάψεις με 1000 άλλους νευρώνες. Οι δενδρίτες (κορυφαιοί και βασικοί) αποτελούν το κύριο μέρος της επιφάνειας υποδοχής του νευρώνα και, μαζί με το κυτταρικό σώμα, δέχονται τα συναπτικά σήματα από τα προσυναπτικά κύτταρα.

Εικόνα 2.1. Kandel, ER, Schwartz, JH, and Jessell, TM: « Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά». Επιστημονική Επιμέλεια: Αζαρίας Καραμανλίδης, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης: Ηράκλειο (2011)

Δενδρίτες-Σώμα
 Περιοχή εισόδου πληροφορίας
 (Μέχρι 10.000 Συνάψεις)

Σύγκλιση πληροφορίας

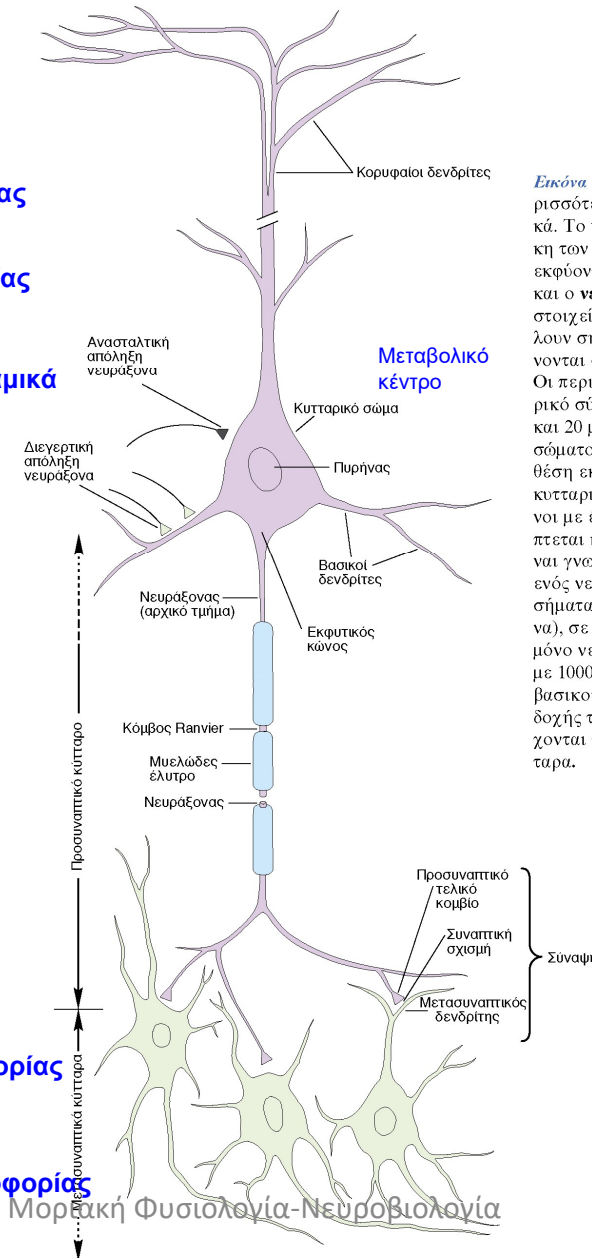
Τοπικά Μετασυναπτικά Δυναμικά
 (Διεγερτικά η Ανασταλτικά)

Εκφυτικός κώνος
 Περιοχή Ολοκλήρωσης της
 Πληροφορίας
 (Δυναμικό Ενέργειας)

Νευράξονας
 Απαγωγός περιοχή

Τελικά κομβία
 Περιοχή εξόδου πληροφορίας
 (Μέχρι 1000 Συνάψεις)

Απόκλιση πληροφορίας



Εικόνα 2-1 Στο νευρικό σύστημα των σπονδυλωτών οι περισσότεροι νευρώνες έχουν αρκετά κοινά χαρακτηριστικά. Το **κυτταρικό σώμα** περιέχει τον πυρήνα, την αποθήκη των γενετικών πληροφοριών. Από το κυτταρικό σώμα εκφύονται δύο είδη κυτταρικών αποφυάδων, οι **δενδρίτες** και ο **νευράξονας**. Οι νευράξονες, που αποτελούν τα στοιχεία διαβίβασης των νευρώνων, μπορεί να ποικίλουν σημαντικά ως προς το μήκος τους – μερικοί εκτείνονται στο σώμα σε απόσταση μεγαλύτερη από 1 μέτρο. Οι περισσότεροι από τους νευράξονες στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι πολύ λεπτοί (με διάμετρο μεταξύ 0,2 και 20 μm) σε σύγκριση με τη διάμετρο του κυτταρικού σώματος (50 και πλέον μm). Ο **εκφυτικός κώνος** είναι η θέση εκκίνησης του δυναμικού ενέργειας, δηλαδή του κυτταρικού σήματος. Πολλοί νευράξονες είναι μονομήνοι με ένα μυελώδες (λιπόδες) έλυτρο, το οποίο διακόπτεται κατά κανονικά διαστήματα από περιοχές που είναι γυμνές ως **κόμβοι Ranvier**. Κλάδοι του νευράξονα ενός νευρώνα (του προσυναπτικού νευρώνα) διαβιβάζουν σήματα σε άλλον νευρώνα (τον μετασυναπτικό νευρώνα), σε μια θέση που ονομάζεται **συναψη**. Οι κλάδοι ενός μόνο νευράξονα είναι δυνατόν να σχηματίζουν συνάψεις με 1000 άλλους νευρώνες. Οι δενδρίτες (κορυφαιοί και βασικοί) αποτελούν το κύριο μέρος της επιφάνειας υποδοχής του νευρώνα και, μαζί με το κυτταρικό σώμα, δέχονται τα συναπτικά σήματα από τα προσυναπτικά κύτταρα.

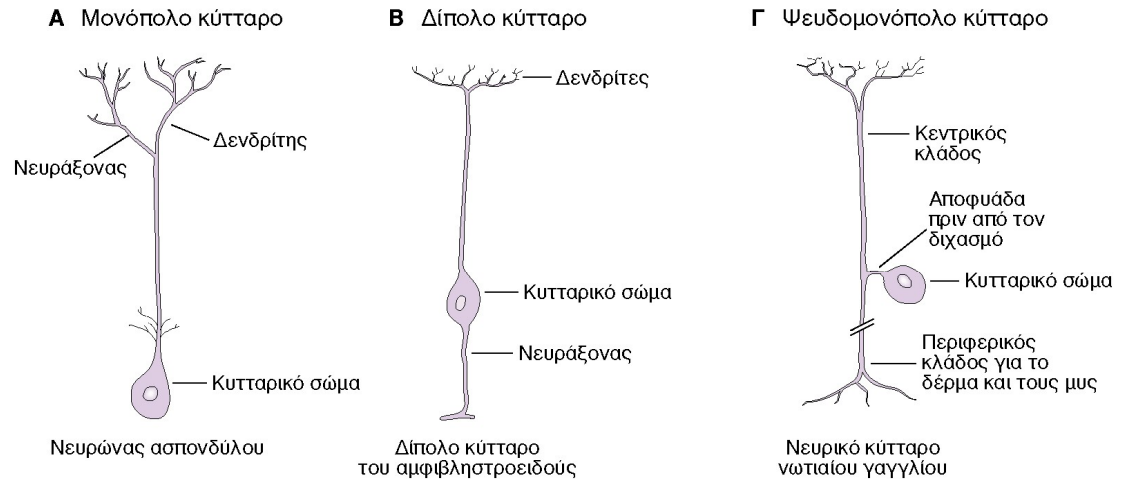
Ομάδες νευρικών κυττάρων: μορφολογικά

• Με βάση τον αριθμό των αποφυάδων που εκφύονται από το κυτταρικό σώμα, τα νευρικά κύτταρα κατατάσσονται σε τρεις (3) μεγάλες κατηγορίες:

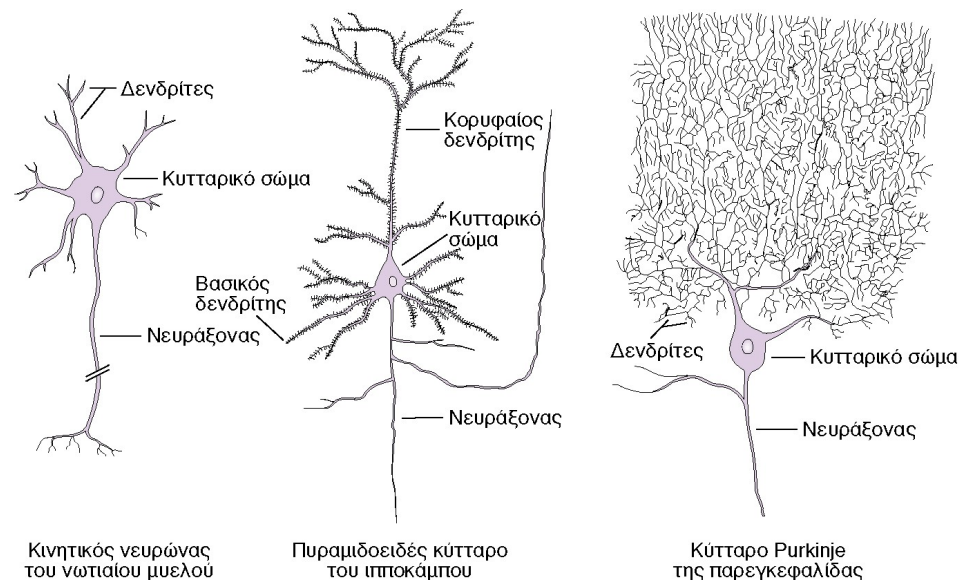
- τα μονόπολα
- τα δίπολα
- τα πολύπολα

• Οι κινητικοί νευρώνες στο νωτιαίο μυελό δέχονται ~10.000 συνάψεις: ~2000 στο κυτταρικό σώμα ~ 8000 στους δενδρίτες

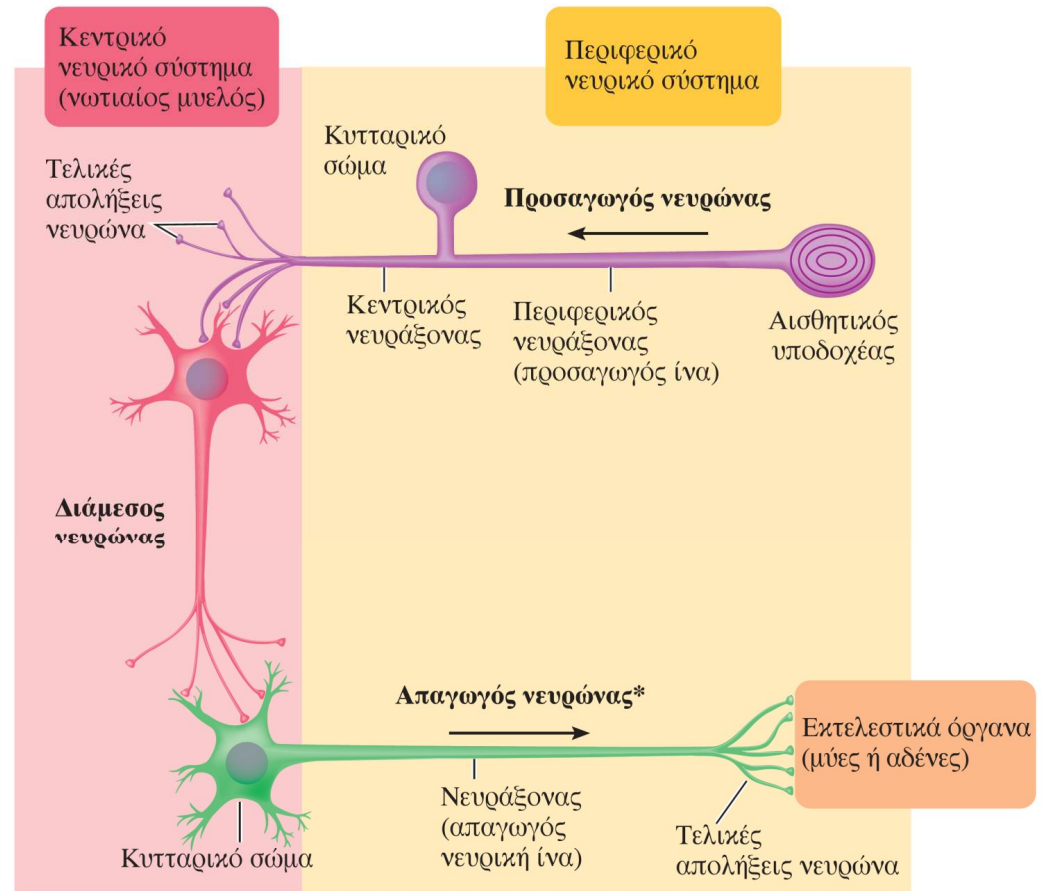
• Οι δενδρίτες ενός κυττάρου Purkinje στην παρεγκεφαλίδα είναι πολλοί αναπτυγμένοι: ~150.000 συνάψεις



Δ Τρεις τύποι πολύπολων κυττάρων



- Ως προς το ρόλο τους στα πλαίσια των δικτύων/κυκλωμάτων που δημιουργούν οι νευρώνες διακρίνονται σε:
 - **προσαγωγούς** (πχ αισθητικοί στο ΠΝΣ)
 - **απαγωγούς** (πχ κινητικοί στο ΠΝΣ)
 - **διάμεσους**
- Ως προς την επίδραση που ασκούν στη διεγερσιμότητα του μετασυναπτικού κυττάρου:
 - **ανασταλτικούς** (πχ GABA-εργικοί)
 - **διεγερτικούς** (πχ Glu-εργικοί)



*Οι απαγωγοί οδοί του αυτόνομου νευρικού συστήματος που μεταφέρουν τις εντολές του ΚΝΣ στα εκτελεστικά όργανα περιλαμβάνουν δύο νευρώνες.

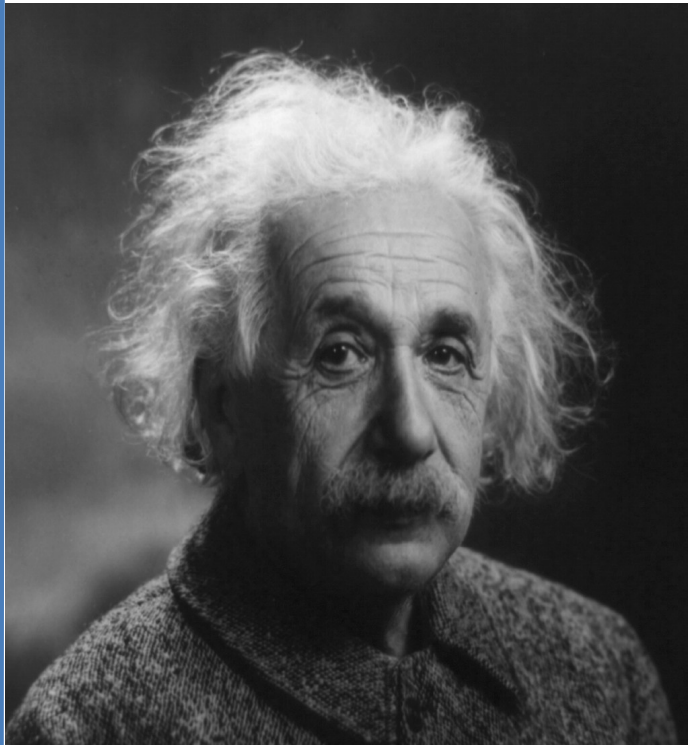
Δομή και εντοπισμός των τριών λειτουργικών τύπων νευρώνων.

Εικ. 5-2. Lauralee Sherwood: Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου , Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2016

Περίγραμμα 3^{ου} μαθήματος

- Εισαγωγή:
 - Νευροεπιστήμες
- Νευρικά κύτταρα:
 - Η δομή των νευρικών κυττάρων
 - Η λειτουργία των νευρικών κυττάρων
 - Ομάδες νευρικών κυττάρων: μορφολογικά
 - Ομάδες νευρικών κυττάρων: λειτουργικά
- Νευρογλοιακά κύτταρα:
 - Νευρώνες vs Νευρογλοία
 - Νευρογλοιακά κύτταρα στο ΚΝΣ
- Επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων:
 - Η ιστορία της σύναψης
 - Ορισμός της σύναψης, θέσεις συνάψεων
 - Ηλεκτρικές και χημικές συνάψεις

Οι νευρώνες αποτελούν το 10% των κυττάρων στο ΚΝΣ. Το υπόλοιπο είναι νευρογλοιακά κύτταρα ή νευρογλοία. Αποτελεί το 50% του όγκου του εγκεφάλου και του ΝΜ. Τα νευρογλοιακά κύτταρα υποστηρίζουν φυσιολογικά και μεταβολικά τους νευρώνες



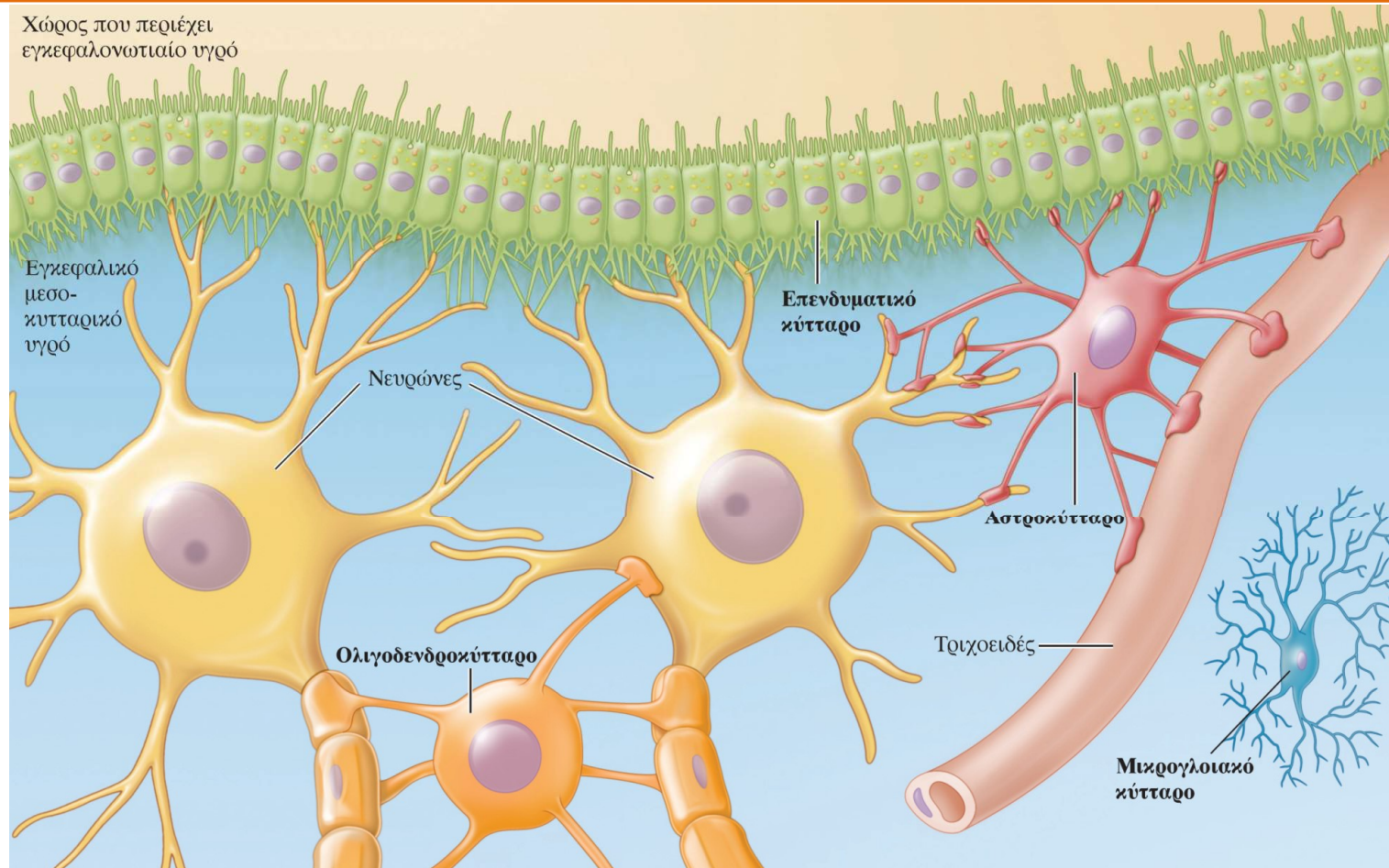
The recent book *Driving Mr. Albert* tells the true story of pathologist Thomas Harvey, who performed the autopsy of Albert Einstein in 1955. After finishing his task, Harvey irreverently took Einstein's brain home, where he kept it floating in a plastic container for the next 40 years. From time to time Harvey doled out small brain slices to scientists and pseudoscientists around the world who probed the tissue for clues to Einstein's genius. But when Harvey reached his 80s, he placed what was left of the brain in the trunk of his Buick Skylark and embarked on a road trip across the country to return it to Einstein's granddaughter.

One of the respected scientists who examined sections of the prized brain was Marian C. Diamond of the University of California at Berkeley. ***She found nothing unusual about the number or size of its neurons (nerve cells). But in the association cortex, responsible for high-level cognition, she did discover a surprisingly large number of non-neuronal cells known as glia--a much greater concentration than that found in the average Albert's head.***

Michael Paterniti. (Delta, 2001):

Driving Mr. Albert: A Trip across America with Einstein's Brain.

Νευρώνες	Νευρογλοία
Παράγουν και άγουν νευρικές ώσεις	όχι
10% των κυττάρων του ΚΝΣ	90% των κυττάρων του ΚΝΣ
50% του όγκου του εγκεφάλου	50% του όγκου του εγκεφάλου



Τα νευρογλοιακά κύτταρα του ΚΝΣ. Τα νευρογλοιακά κύτταρα του ΚΝΣ διακρίνονται στα αστροκύτταρα, στα ολιγοδενδροκύτταρα, στα μικρογλοιακά κύτταρα και στα επενδυματικά κύτταρα.

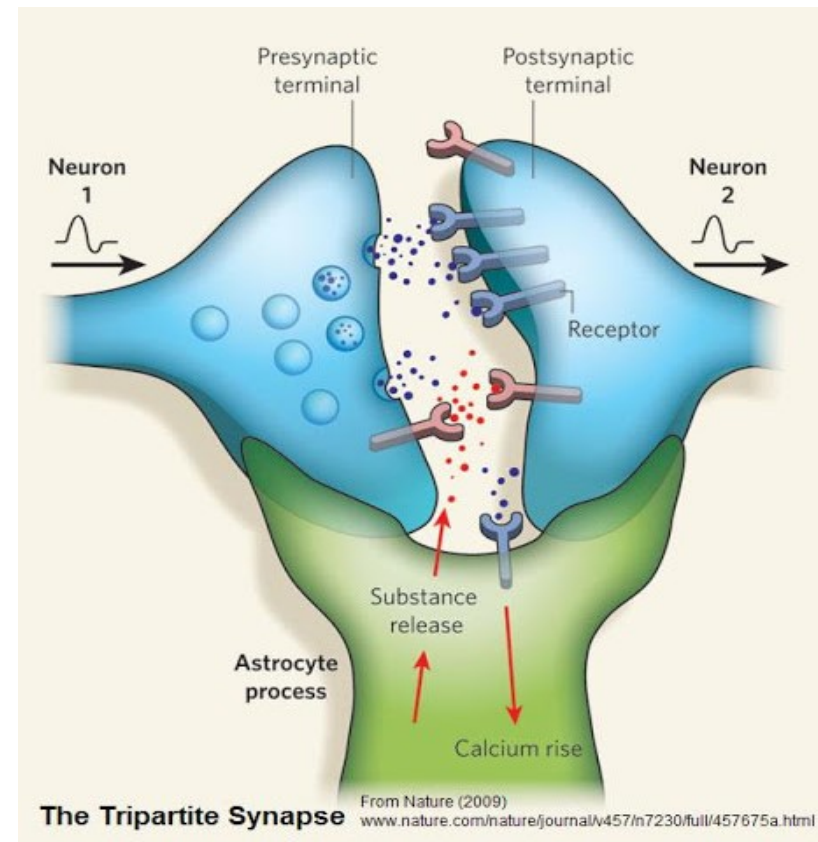
Lauralee Sherwood: Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου ,
Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2016, Κεφ. 5

Τα αστροκύτταρα: η τριμερής σύναψη



Τύπος Νευρογλοιακού κυττάρου	Λειτουργίες
Αστροκύτταρα	<u>•Επάγουν τη δημιουργία συνάψεων και ενισχύουν τη συναπτική διαβίβαση μέσω χημικών σημάτων στους νευρώνες</u>

- Αμφίδρομη επικοινωνία (μέσω χημικών σημάτων) τόσο μεταξύ των νευρογλοιακών κυττάρων όσο και μεταξύ νευρογλοιακών κυττάρων και νευρώνων
- Έχει προταθεί ότι: οι συνάψεις θα πρέπει να θεωρούνται τριμερείς λειτουργικές δομές οι οποίες σχηματίζονται από τον προσυναπτικό νευρώνα, τον μετασυναπτικό νευρώνα και τα νευρογλοιακά κύτταρα
- Αστροκύτταρα: από απλό «βοηθητικό προσωπικό» των νευρώνων σε μέλη του «διοικητικού συμβουλίου» που δίνει εντολές στους νευρώνες.



Περίγραμμα 3^{ου} μαθήματος

- Εισαγωγή:
 - Νευροεπιστήμες
- Νευρικά κύτταρα:
 - Η δομή των νευρικών κυττάρων
 - Η λειτουργία των νευρικών κυττάρων
 - Ομάδες νευρικών κυττάρων: μορφολογικά
 - Ομάδες νευρικών κυττάρων: λειτουργικά
- Νευρογλοιακά κύτταρα:
 - Νευρώνες vs Νευρογλοία
 - Νευρογλοιακά κύτταρα στο ΚΝΣ
- Επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων:
 - Ηλεκτρικές και χημικές συνάψεις

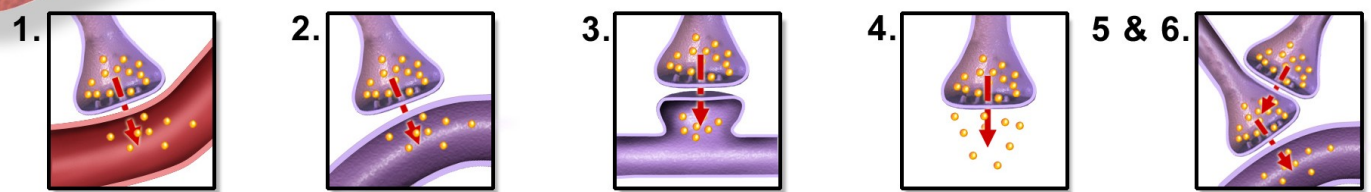
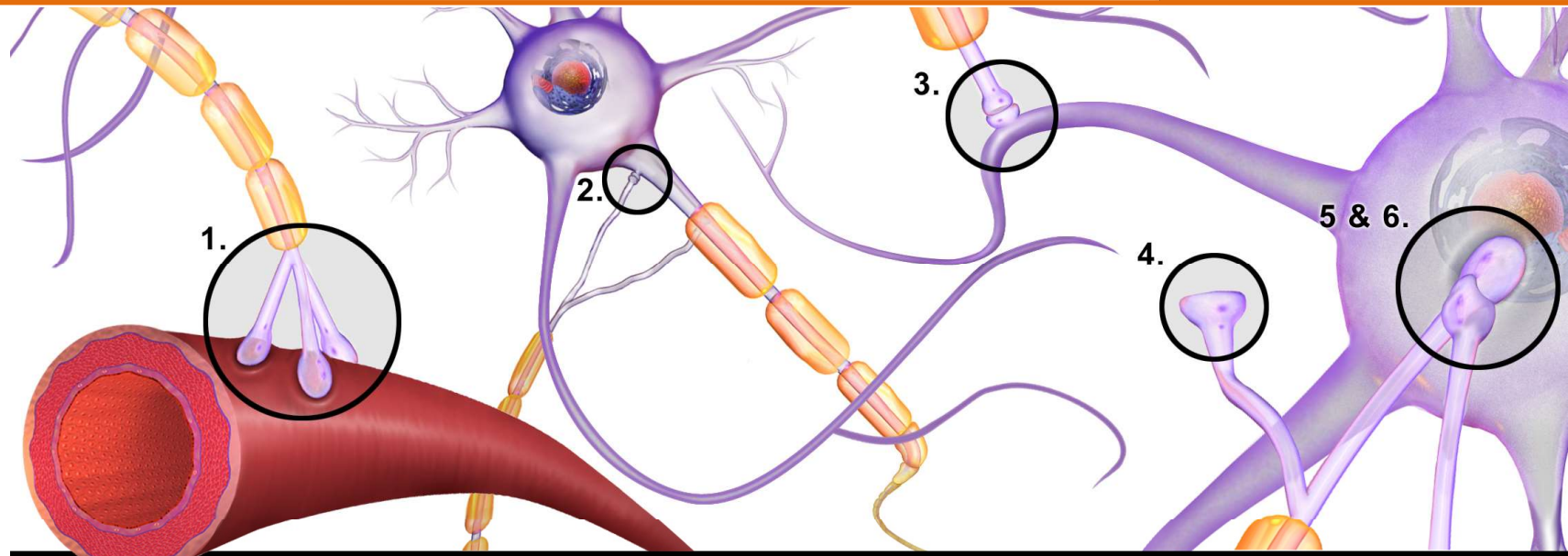
- Μια ανακάλυψη κλειδί στην οργάνωση του εγκεφάλου ήταν ότι κύτταρα με βασικά παρόμοιες ιδιότητες είναι ικανά να παράγουν πολύ διαφορετικές δράσεις επειδή συνδέονται μεταξύ τους με διαφορετικούς τρόπους.

- **Σύναψη** (synapse): το σημείο επαφής (συν +απτομαι) δύο κυττάρων
 - **Προσυναπτικό κύτταρο** (presynaptic cell/neuron): διαβιβάζει το σήμα
 - **Μετασυναπτικό κύτταρο** (postsynaptic cell/neuron): δέχεται το σήμα

- **Θέσεις συνάψεων:**

Οι περισσότεροι νευράξονες καταλήγουν κοντά στους δενδρίτες ενός μετασυναπτικού κυττάρου (**αξοδενδριτική** σύναψη (axodendritic)), αλλά η επικοινωνία μπορεί να πραγματοποιηθεί και:

 - στο κυτταρικό σώμα: **αξοσωματική** (axosomatic)
 - στο αρχικό ή τελικό τμήμα του νευράξονα του μετασυναπτικού κυττάρου: **αξοαξονική** σύναψη (axoaxonic)



- | | | | | |
|--|---|--|---|---|
| <p>1.</p> <p>Axosecretory
Axon terminal secretes directly into bloodstream</p> | <p>2.</p> <p>Axoaxonic
Axon terminal secretes into another axon</p> | <p>3.</p> <p>Axodendritic
Axon terminal ends on a dendrite spine</p> | <p>4.</p> <p>Axoextracellular
Axon with no connection secretes into extracellular fluid</p> | <p>5 & 6.</p> <p>Axosomatic
Axon terminal ends on soma
Axosynaptic
Axon terminal ends on another axon terminal</p> |
|--|---|--|---|---|

Blausen.com staff (2014). "Medical gallery of Blausen Medical 2014". WikiJournal of Medicine 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436. - Own work, CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=28761841>

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/33/Blausen_0843_SynapseTypes.png

- Ο μέσος νευρώνας:
 - σχηματίζει ~ 1000 συναπτικές συνδέσεις
 - δέχεται ~ 10.000
- Ο εγκέφαλος:
 - περιέχει τουλάχιστον 100 δισεκατομμύρια (100×10^9) νευρώνες
 - περιέχει 100 τρισεκατομμύρια (100×10^{12}) συνάψεις
- Παρά τον τεράστιο αριθμό συνάψεων, η συναπτική διαβίβαση σε ολόκληρο το νευρικό σύστημα χρησιμοποιεί δύο (2) θεμελιώδεις μηχανισμούς:

την ηλεκτρική και τη χημική διαβίβαση

Πίνακας 11-1 Χαρακτηριστικές ιδιότητες των ηλεκτρικών και των χημικών συνάψεων

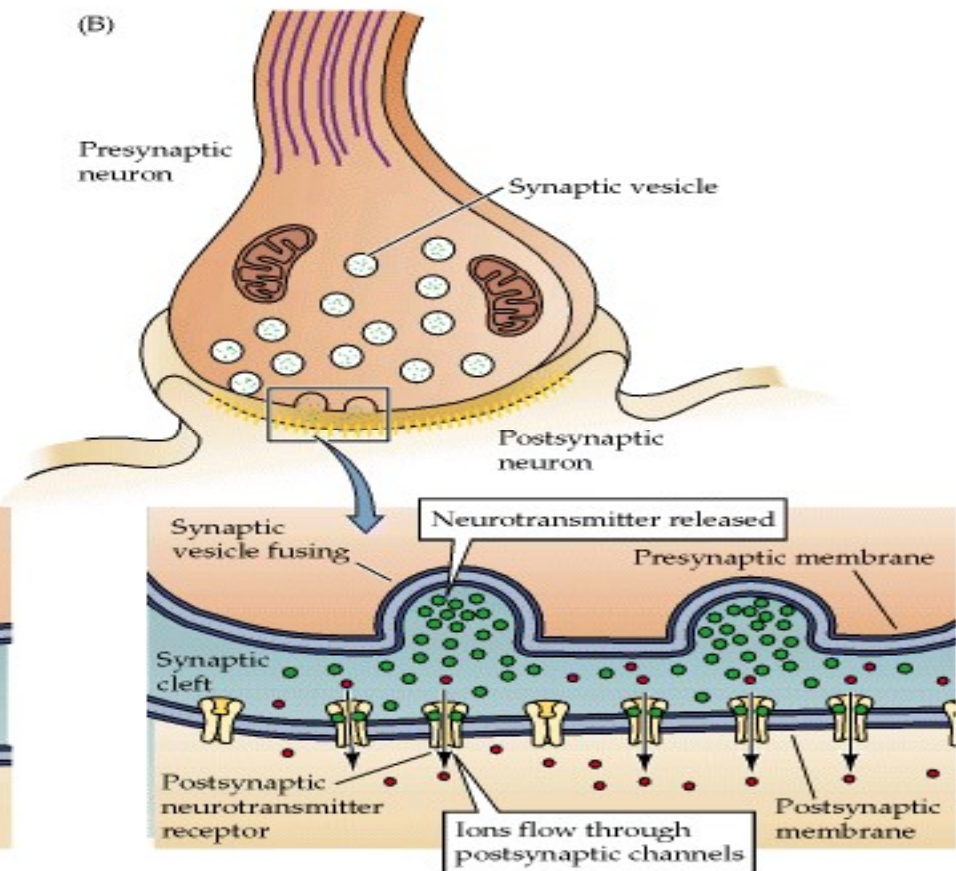
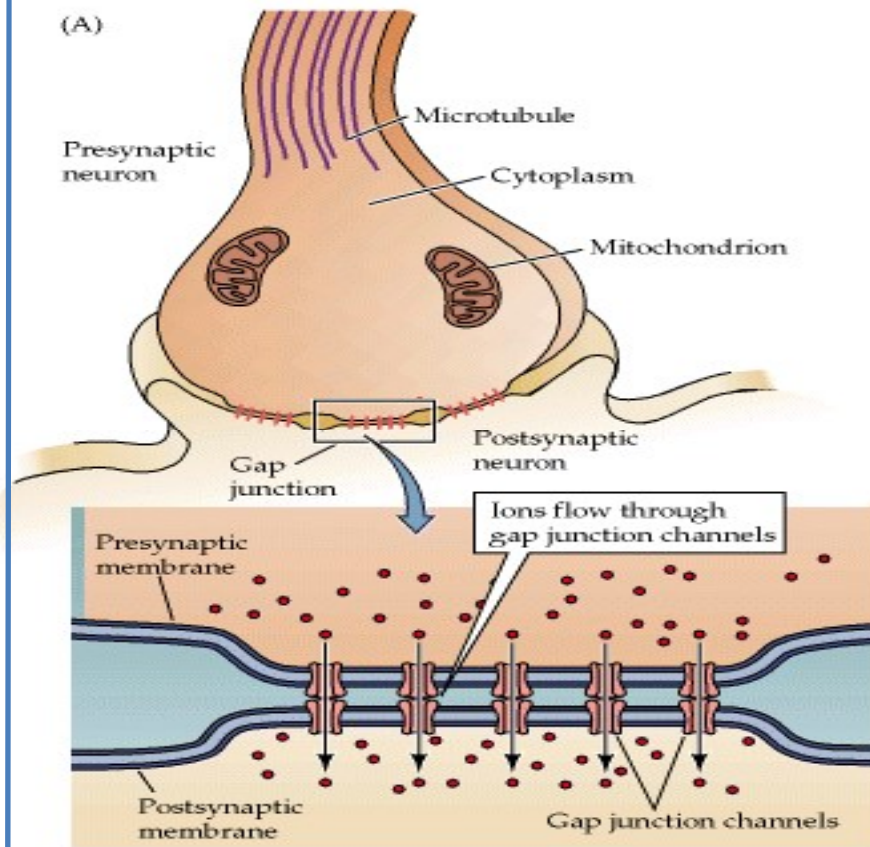
Είδος σύναψης	Απόσταση μεταξύ προσυναπτικής και μετασυναπτικής κυτταρικής μεμβράνης	Κυτταροπλασματική συνέχεια μεταξύ προσυναπτικού και μετασυναπτικού κυττάρου	Υπερмикροσκοπικά στοιχεία	Παράγοντας διαβίβασης	Συναπτική καθυστέρηση	Φορά διαβίβασης
Ηλεκτρική	3,5 nm	Υπάρχει	Διάυλοι χασματοσυν- δέσεων	Ιοντικό ρεύμα	Σχεδόν μηδενική	Συνήθως αμφίδρομη
Χημική	20-40 nm	Δεν υπάρχει	Προσυναπτικά κυστίδια και ενεργοί ζώνες· μετασυναπτικοί υποδοχείς	Χημικός διαβιβαστής	Σημαντική: τουλάχιστον 0,3 ms, συνήθως 1-5 ms ή μεγαλύτερη	Μονόδρομη

ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ – ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΡΗΤΗΣ

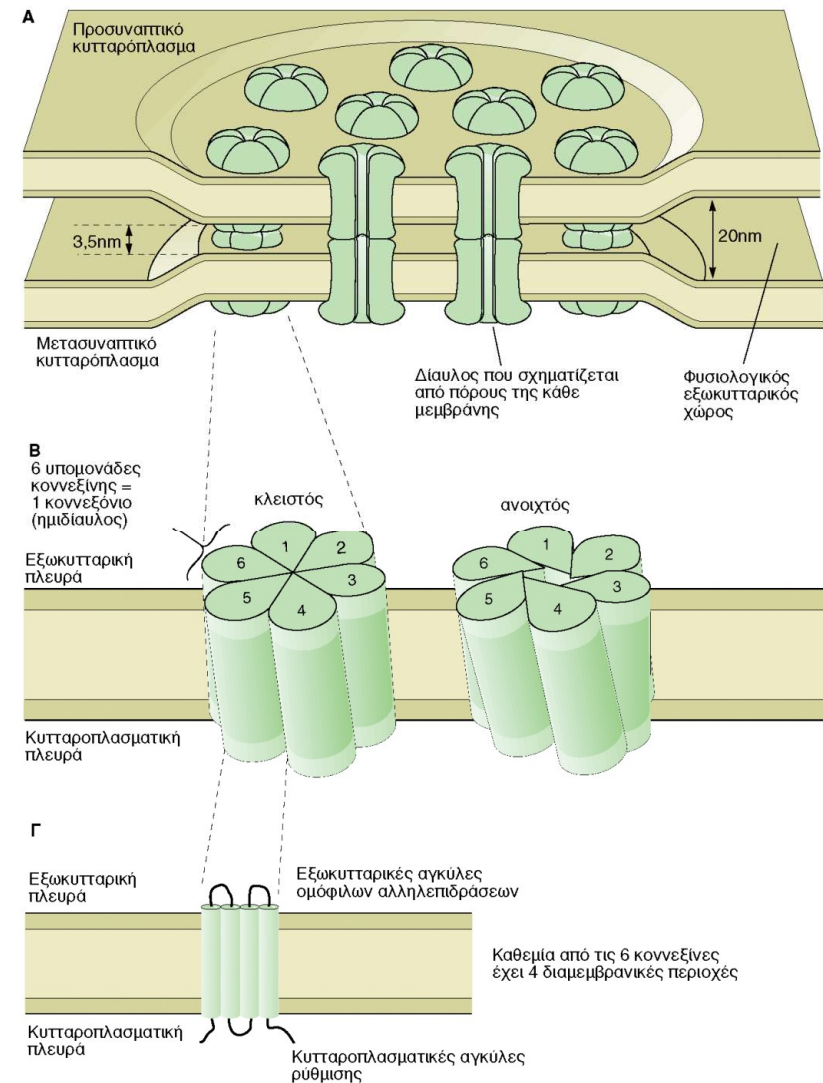
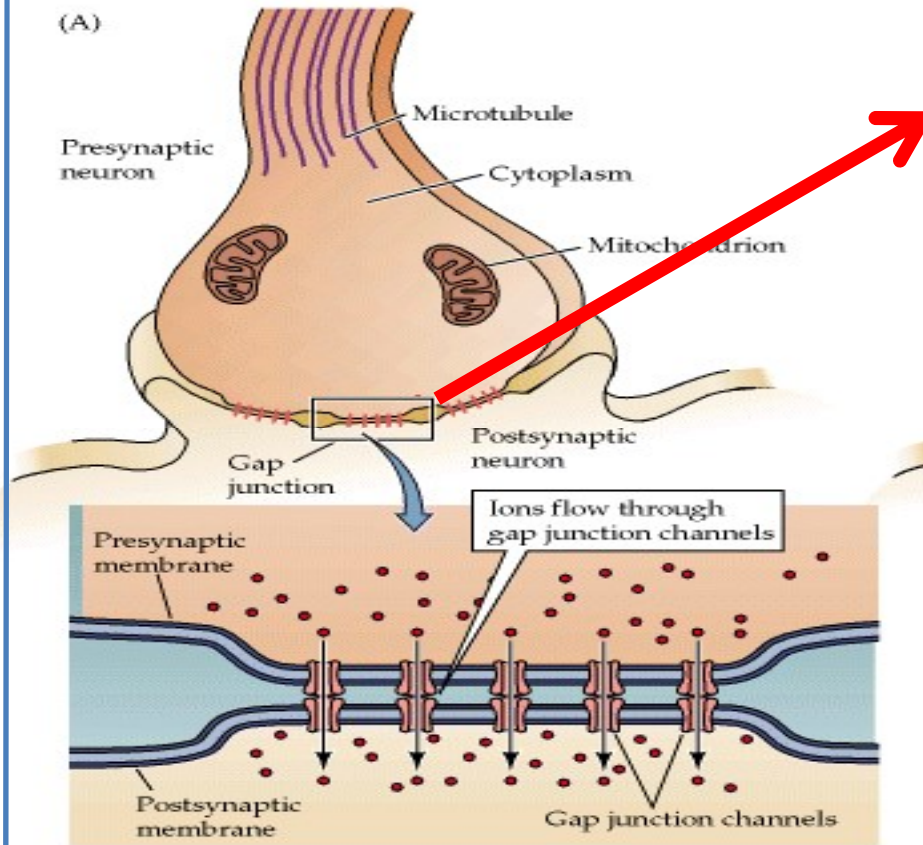
Ηλεκτρικές συνάψεις	Χημικές συνάψεις
Δεν εμφανίζουν πλαστικότητα	Εμφανίζουν πλαστικότητα
Δεν εμφανίζουν αναστολή	Εμφανίζουν αναστολή

Ηλεκτρικές συνάψεις

Χημικές Συνάψεις

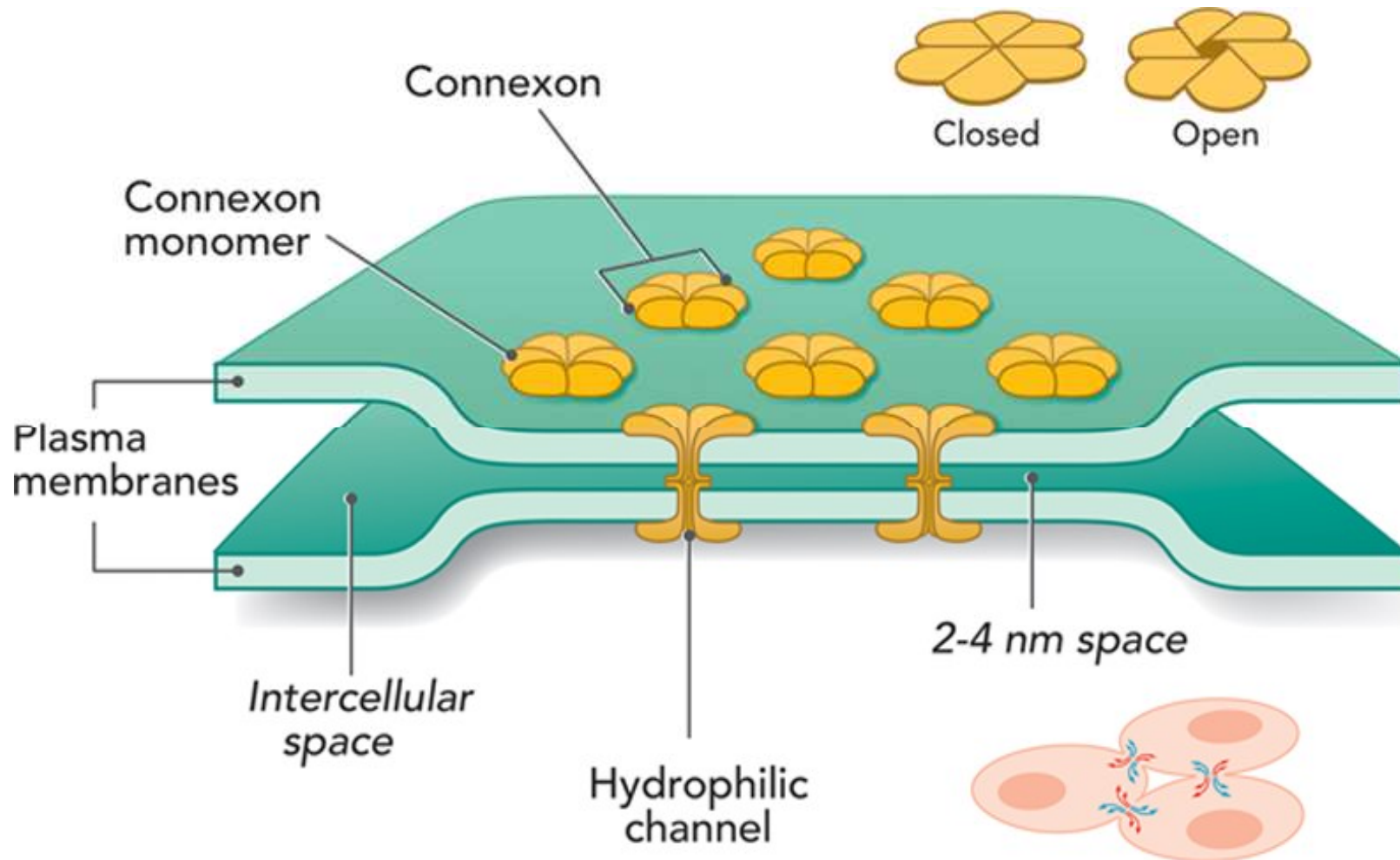


Ηλεκτρικές συνάψεις

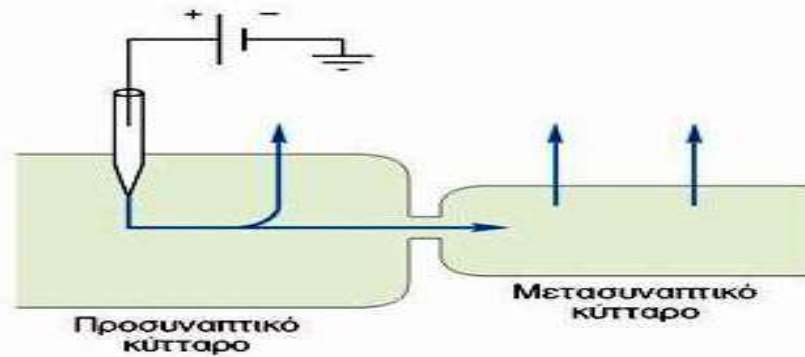


Εικόνα 11-6. ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ – ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΡΗΤΗΣ

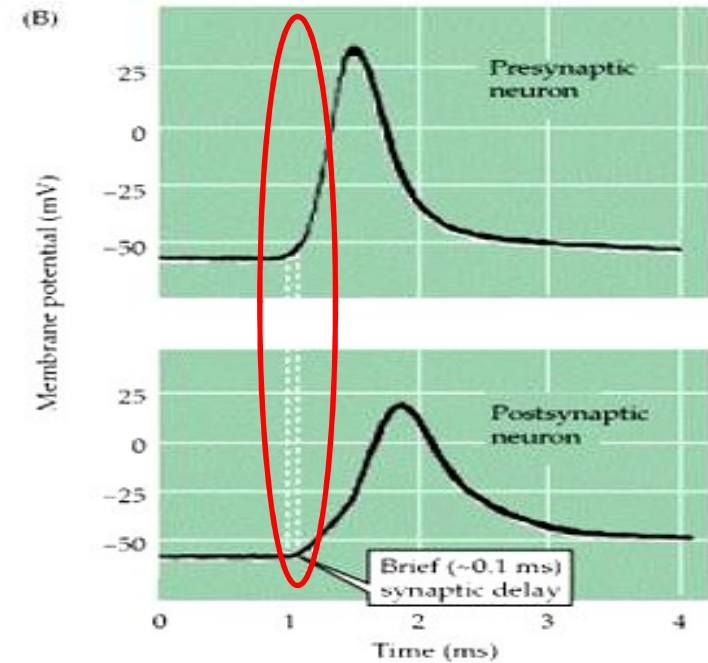
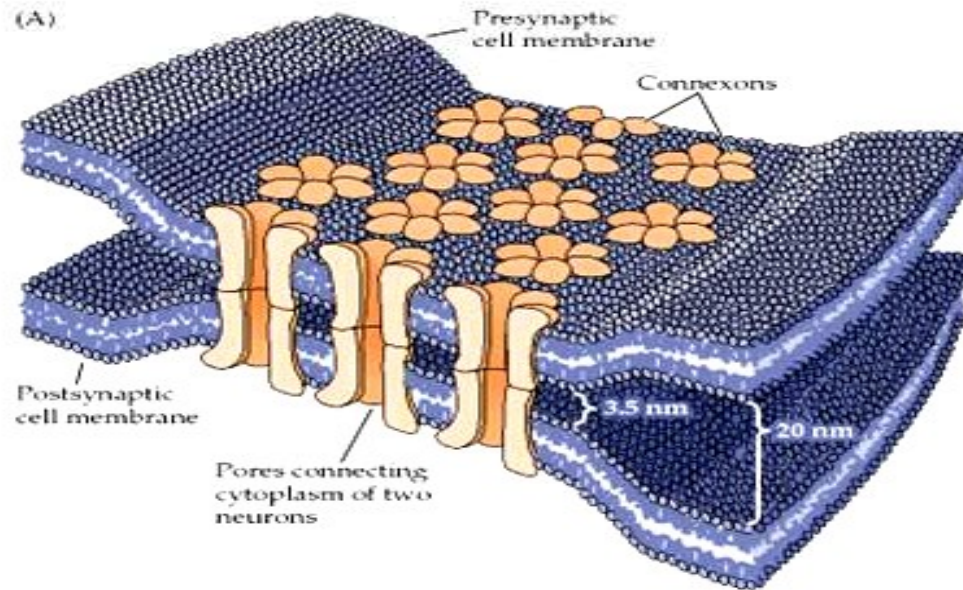
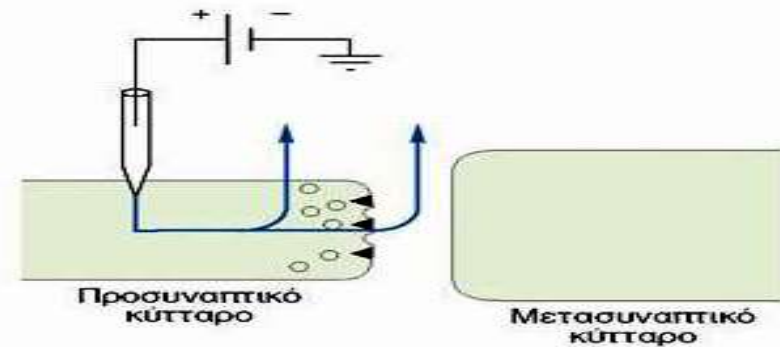
Οι χασματοσυνδέσεις (gap junctions)



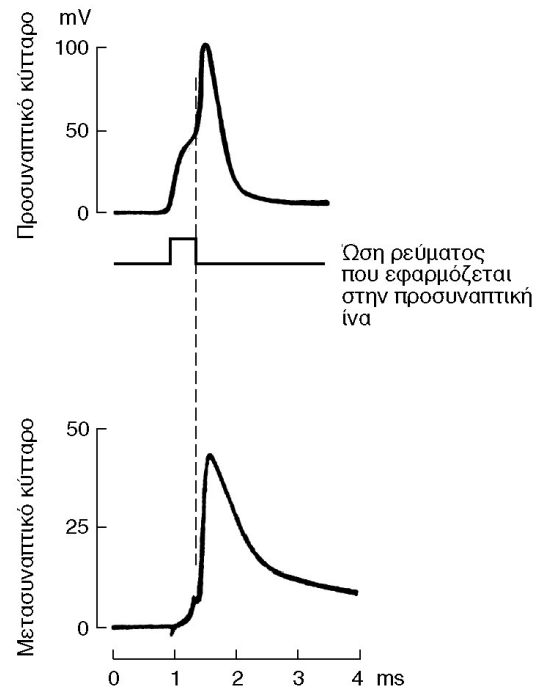
A Ροή ρεύματος στις ηλεκτρικές συνάψεις



B Ροή ρεύματος στις χημικές συνάψεις

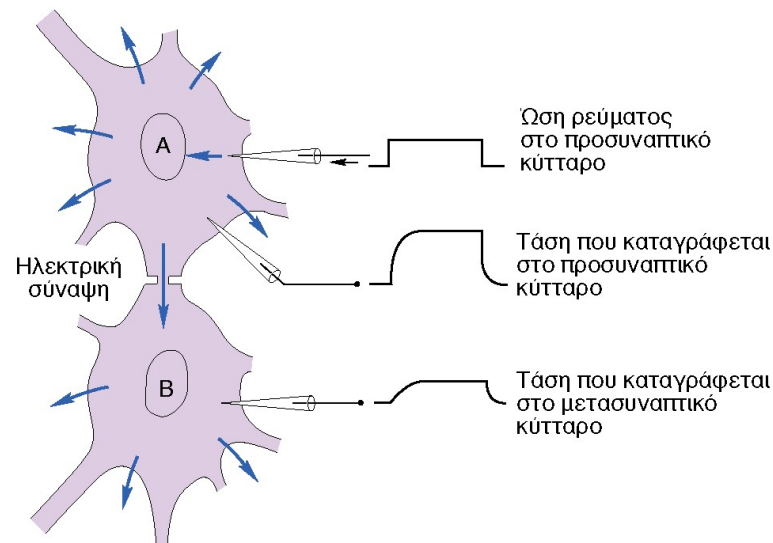


B Ερεθισμός της προσυναπτικής ίνας



B. Σε μια ηλεκτρική σύναψη, η διαβίβαση είναι σχεδόν ακαριαία – η μετασυναπτική απόκριση ακολουθεί τον προσυναπτικό ερεθισμό με καθυστέρηση ενός κλάσματος του χιλιοστού του δευτερολέπτου. (Βλ. Εικόνα 11-8 για σύγκριση με τις χημικές συνάψεις.) Η διακεκομμένη γραμμή δείχνει τη χρονική αντιστοιχία των αποκρίσεων των δύο κυττάρων. (Από Furshpan & Potter, 1957 και 1959, τροποποιημένη.)

Kandel, ER, Schwartz, JH, and Jessell, TM: « Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά». Επιστημονική Επιμέλεια: Αζαρίας Καραμανλίδης, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης: Ηράκλειο (2011): Κεφάλαιο 11



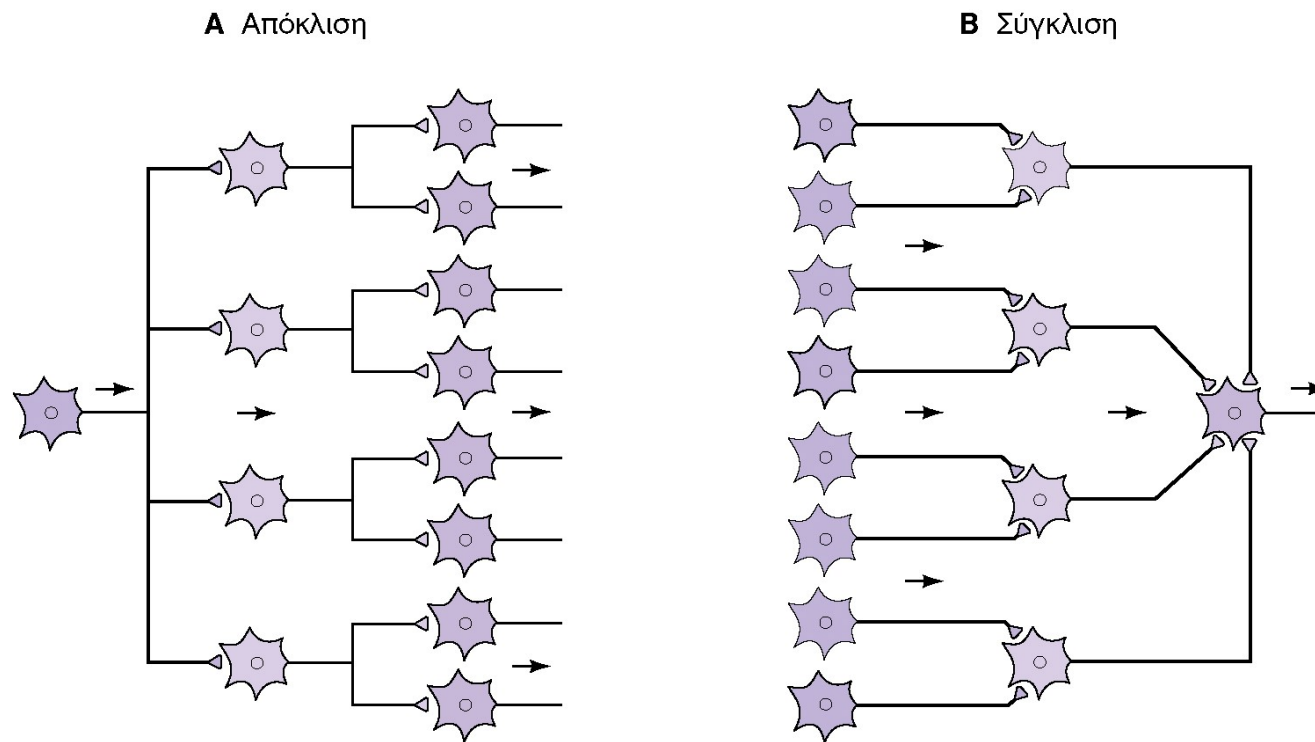
Εικόνα 11-3 Η ηλεκτρική διαβίβαση επιτυγχάνεται ακόμη και με ώσεις ρεύματος που δεν υπερβαίνουν τον ουδό. Αυτό αποδεικνύεται εάν εκπολώσουμε το προσυναπτικό κύτταρο με μια μικρή προς τα έξω ώση ρεύματος. Το ρεύμα διοχετεύεται μέσω ενός ηλεκτροδίου και το δυναμικό μεμβράνης καταγράφεται μέσω ενός δεύτερου ηλεκτροδίου. Το προς τα έξω (εκπολωτικό) ρεύμα διαπιστώνεται με προς τα άνω απόκλιση της καταγραφής. Ένα κατώτερο από τον ουδό εκπολωτικό ερέθισμα προκαλεί παθητική εκπόλωση του προσυναπτικού και του μετασυναπτικού κυττάρου.

Kandel, ER, Schwartz, JH, and Jessell, TM: « Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά». Επιστημονική Επιμέλεια: Αζαρίας Καραμανλίδης, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης: Ηράκλειο (2011): Κεφάλαιο 11

- Η απλούστερη εναλλακτική λύση θα ήταν μια ηλεκτρική σύναψη στην οποία το ηλεκτρικό σήμα θα περνούσε από το ένα κύτταρο στο άλλο διαμέσου της χασματοσύνδεσης.

ΌΜΩΣ, σε μια τέτοια περίπτωση:

- ένα προσυναπτικό δυναμικό 100 mV θα προκαλούσε στο μετασυναπτικό κύτταρο αλλαγή 1 mV επειδή **ένα σχετικά μικρό φορτίο μπορεί να διαπεράσει τις συνδέσεις.**
- Η μεταφορά μεγαλύτερων φορτίων θα απαιτούσε η προσυναπτική απόληξη να είναι όσο μεγάλη ή και μεγαλύτερη από το μετασυναπτικό τμήμα και ως εκ τούτου πολύ λίγα προσυναπτικά κύτταρα θα μπορούσαν να **συγκλίνουν** σε ένα μετασυναπτικό κύτταρο.
- Επιπλέον αυτές οι συνάψεις θα μείωναν τις δυνατότητες του εγκεφάλου γιατί θα προκαλούσαν **μόνο διέγερση** ως απάντηση σε ένα δυναμικό ενέργειας.
- Οι χημικές συνάψεις χαρακτηρίζονται από μεγάλη προσαρμοστικότητα (πλαστικότητα)



Εικόνα 2-7 Η απόκλιση και η σύγκλιση των νευρωνικών συνδέσεων αποτελούν βασική αρχή στην οργάνωση του εγκεφάλου. Στα αισθητικά συστήματα, οι νευρώνες υποδοχής στο επίπεδο εισόδου συνήθως διακλαδίζονται και σχηματίζουν πολλαπλές συνδέσεις με νευρώνες που αντιπροσωπεύουν το δεύτερο στάδιο στην επεξεργασία

της πληροφορίας (A). Οι επόμενες συνδέσεις αποκλίνουν ακόμη περισσότερο. Αντίθετα, οι κινητικοί νευρώνες είναι στόχοι προοδευτικά συγκλινουσών συνδέσεων (B). Με τη σύγκλιση, το κύτταρο-στόχος δέχεται το σύνολο των πληροφοριών από πολλά προσυναπτικά κύτταρα.

- Η χημική διαβίβαση έχει καίρια σημασία για την κατανόηση του τρόπου λειτουργίας του νευρικού συστήματος, δηλαδή του πώς *αντιλαμβανόμαστε, κινούμαστε, αισθανόμαστε, μαθαίνουμε και θυμόμαστε.*

Η «αριθμητική» της χημικής σύναψης

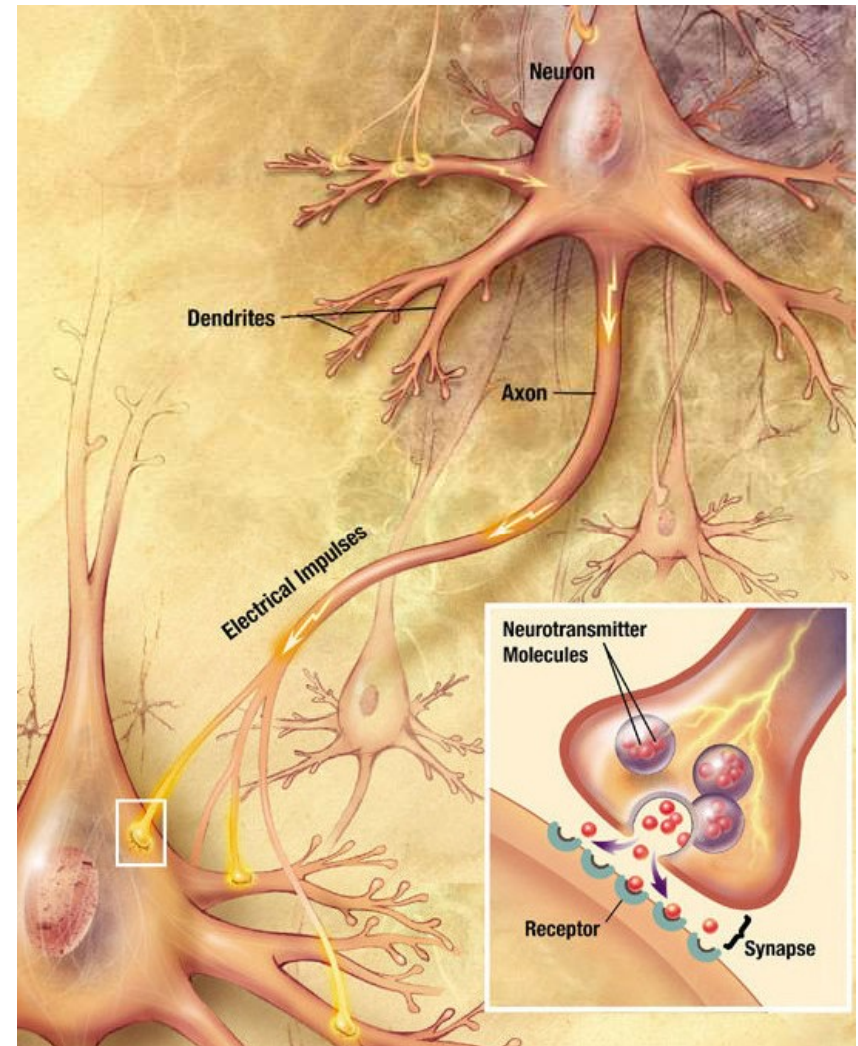
- Για να απελευθερώσουν οι χημικές συνάψεις γρήγορα και ταυτόχρονα χιλιάδες μόρια νευροδιαβιβαστή τον αποθηκεύουν σε **συναπτικά κυστίδια**. Όταν ένα από αυτά ενσωματώνεται στη πλασματική μεμβράνη το περιεχόμενο του κυστιδίου (περίπου 5000 μόρια) διαχέεται στον εξωκυττάριο χώρο και δεσμεύεται στους υποδοχείς στο μετασυναπτικό κύτταρο μέσα σε εκατοντάδες msec.
- Σε μία σύναψη μεταξύ δύο νευρώνων ένα δυναμικό ενέργειας απελευθερώνει το περιεχόμενο 1 - 10 κυστιδίων, ενώ στη νευρομυϊκή σύναψη εκατοντάδων κυστιδίων. (~150)
- Στη νευρομυϊκή σύναψη ο νευροδιαβιβαστής διαχέεται σε 2 ms και φτάνει σε συγκέντρωση περίπου 1 mM στους μετασυναπτικούς υποδοχείς. Ένας μεγάλος αριθμός υποδοχέων (2000) θα δεσμεύσει ταχύτατα από δύο μόρια νευροδιαβιβαστή και θα ανοίξουν τα ιοντικά κανάλια. Κάθε κανάλι έχει αγωγιμότητα 25 pS και παραμένει ανοικτό για περίπου 1.5 ms, επιτρέποντας τη διέλευση 35000 κατιόντων. Έτσι το περιεχόμενο ενός κυστιδίου προκαλεί τη διέλευση 70 εκ. ιόντων και τη δημιουργία ενός mEPSP λίγων mV. Σε ένα κινητικό νευρώνα, ένα δυναμικό ενέργειας μπορεί να απελευθερώσει 300 πακέτα νευροδιαβιβαστή σε 1.5 ms σε μια σύναψη που περιέχει 1000 ενεργές ζώνες. Το αποτέλεσμα είναι μια μετασυναπτική εκπόλωση που ξεκινάει μετά από 0.5 ms και φτάνει σε μια κορυφή δεκάδων mV, ικανής να προκαλέσει ένα δυναμικό ενέργειας στο μυϊκό κύτταρο.
- **Στις κεντρικές συνάψεις η απόληξη περιέχει λίγες ενεργές ζώνες σε κάθε μια από τις οποίες ένα δυναμικό ενέργειας μπορεί να απελευθερώσει 0, 1 ή 2 κυστίδια. Σε μία αντιπροσωπευτική γλουταμινεργική σύναψη κάθε δυναμικό ενέργειας απελευθερώνει από 5 - 10 πακέτα νευροδιαβιβαστή καθένα από τα οποία αυξάνει τη συγκέντρωση του στη σύναψη σε περίπου 1 mM αλλά επειδή υπάρχουν λίγοι υποδοχείς κάθε πακέτο ενεργοποιεί 30 ιοντικά κανάλια με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός EPSP ενός mV περίπου που δεν οδηγεί σε δημιουργία δυναμικού ενέργειας. Παρόλα αυτά οι κεντρικοί νευρώνες συχνά δέχονται χιλιάδες εισόδους, κάθε μια από τις οποίες έχει ρόλο στο πως το κύτταρο θα συμπεριφερθεί .**

Περίγραμμα 3^{ου} μαθήματος

- Χημική σύναψη:
 - Νευροδιαβιβαστές
 - Χημική σύναψη μετασυναπτικά
 - ❖ Υποδοχείς νευροδιαβιβαστών
 - Χημική σύναψη προσυναπτικά:
 - ❖ Ενεργός ζώνη
 - ❖ Μοριακός μηχανισμός απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών
- Πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην:
- Αποθήκευση των συναπτικών κυστιδίων (σ.κ.)
 - Κινητοποίηση των σ.κ.
 - Δεξαμενισμό των σ.κ.
 - Συγχώνευση και απελευθέρωση των σ.κ.
 - ❖ Ανακύκλωση των συναπτικών κυστιδίων
 - ❖ Ανακύκλωση των συναπτικών κυστιδίων
 - ❖ Ο κύκλος των συναπτικών κυστιδίων: Ανασκόπηση
 - ❖ Πρωτεΐνες της μεμβράνης των συναπτικών κυστιδίων: παραστατική ανασκόπηση

Η χημική σύναψη: εμποπτικά

- Οι προσυναπτικές απολήξεις περιέχουν πολλά **συναπτικά κυστίδια** (synaptic vesicles), καθένα από τα οποία περιέχει αρκετές χιλιάδες μορίων ενός χημικού διαβιβαστή (πχ 5000 μόρια ACh/συναπτικό κυστίδιο στη νευρομυϊκή σύναψη).
- Σε όλες τις συνάψεις ο νευροδιαβιβαστής απελευθερώνεται σε «πακέτα» (κβαντική θεώρηση της συναπτικής νευροδιαβίβασης).
- Τα κυστίδια απελευθερώνουν το νευροδιαβιβαστή στη συναπτική σχισμή ως απόκριση στην εισροή Ca^{2+} , η οποία συνοδεύει κάθε δυναμικό ενέργειας.
- Τα μόρια του διαβιβαστή διαχέονται στον εξωκυττάριο χώρο της συναπτικής σχισμής και προσδένονται σε θέσεις υποδοχής της μετασυναπτικής κυτταρικής μεμβράνης προκαλώντας άνοιγμα/κλείσιμο διαύλων ιόντων, με συνέπεια τη μεταβολή της αγωγιμότητας της μεμβράνης, και του δυναμικού του μετασυναπτικού κυττάρου.



<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8882110>

Ο νευροδιαβιβαστής

- Γενικός ορισμός:

Ονομάζουμε διαβιβαστή μια ουσία που *απελευθερώνεται* από έναν νευρώνα σε μία σύναψη και που *επηρεάζει* ένα άλλο κύτταρο, είτε έναν νευρώνα είτε ένα κύτταρο κάποιου οργάνου, με συγκεκριμένο τρόπο.

Ειδικά κριτήρια χαρακτηρισμού μιας ουσίας ως νευροδιαβιβαστή

***Βιοχημικά:** Ένζυμα βιοσύνθεσης. Η ουσία συντίθεται στον νευρώνα

***Ανατομικά:** Εντόπιση προσυναπτικά. Η ουσία υπάρχει στην προσυναπτική απόληξη και απελευθερώνεται σε επαρκείς ποσότητες ώστε να ασκήσει ορισμένη δράση στον μετασυναπτικό νευρώνα ή σε ένα όργανο-τελεστή.

***Φυσιολογικά:** (1) Ασβέστιο -εξαρτώμενη απελευθέρωση. (2) Υπάρχει ειδικός μηχανισμός απομάκρυνσης της ουσίας από τη θέση δράσης της (τη συναπτική σχισμή)

***Φαρμακολογικά:** Αγωνιστές Ανταγωνιστές. Π.χ. εάν η ουσία χορηγηθεί εξωγενώς (ως φάρμακο) σε λογικές συγκεντρώσεις, μιμείται ακριβώς τη δράση του ενδογενώς απελευθερούμενου διαβιβαστή (δηλαδή ενεργοποιεί τους ίδιους διαύλους ιόντων ή την ίδια οδό δεύτερου αγγελιοφόρου στο μετασυναπτικό κύτταρο)

Μικρομοριακοί διαβιβαστές και Νευροδραστικά πεπτίδια

- Το νευρικό σύστημα χρησιμοποιεί δύο κύριες κατηγορίες χημικών ουσιών για τη μετάδοση σημάτων: **μικρομοριακούς διαβιβαστές και νευροδραστικά πεπτίδια.**

Μικρομοριακοί διαβιβαστές

- 10 ουσίες: 9 αμίνες + 1 πουρίνη
- Αμίνες: αμινοξέα ή παράγωγά τους
- Πουρίνη: ATP

Νευροδραστικά πεπτίδια

- > 50
- βραχείες αλυσίδες αμινοξέων

Πίνακας 16-1 Μικρομοριακές ουσίες που λειτουργούν ως διαβιβαστές και ένζυμα-κλειδιά της βιοσύνθεσής τους.

Διαβιβαστής	Ένζυμο
<i>Ακετυλοχολίνη</i>	Χολινοακετυλτρανσφεράση (ειδική)
<i>Βιογενείς αμίνες</i>	
Ντοπαμίνη	Υδροξυλάση της τυροσίνης (ειδική)
Νοραδρεναλίνη (νορεπινεφρίνη)	Υδροξυλάση της τυροσίνης και υδροξυλάση β της ντοπαμίνης (ειδική)
Αδρεναλίνη (επιναφρίνη)	Υδροξυλάση της τυροσίνης και υδροξυλάση β της ντοπαμίνης (ειδική)
Σεροτονίνη	Υδροξυλάση της θρυποφάνης (ειδική)
Ισταμίνη	Αποκαρβοξυλάση της ιστιδίνης (αβέβαιη εξειδίκευση)
<i>Αμινοξέα</i>	
γ-Αμινοβουτυρικό οξύ	Αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος (παθνώς ειδική)
Γλυκίνη	Γενικός μεταβολισμός (ακαθόριστη ειδική οδός)
Γλουταμινικό οξύ	Γενικός μεταβολισμός (ακαθόριστη ειδική οδός)
<i>Τριφοσφορική αδενosίνη (ATP)</i>	ATP συνθετάσες

Πίνακας 16-2 Νευροδραστικά πεπτίδια: εγκεφαλικά πεπτίδια θηλαστικών, ταξινομημένα ανάλογα με την εντόπισή τους στους ιστούς

Υποθαλαμικές απελευθερωτικές ορμόνες	Πεπτίδια ασπουδίων	Καρδιά
Απελευθερωτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης	FMR/Γαμίδιο*	Κολπικό νατριουδιουρητικό πεπτίδιο
Απελευθερωτική ορμόνη των γοναδοτροπινών	Καρδιακός ενεργοποιητής ύδρας	
Σωματοστατίνη	Προκτεστίνη	<i>Άλλα</i>
Απελευθερωτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης	<i>Μικρά καρδιακά πεπτίδια</i>	Αγγειοσπασίνη II
Απελευθερωτική ορμόνη της αψιθητικής ορμόνης	Μυομοδοκίνες	Βραδυκίνη
<i>Ορμόνες της νηροπέδησης (του σπασθου λαβού της υπόφυσης)</i>	Σοματίνες	Πεπτίδια ύπνου
Αγγειοσπασίνη	Ωκυτοκίνη	Καλσιτονίνη
Ωκυτοκίνη	Πεπτίδια θηλακοκυττάρων	Πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP)
<i>Ορμόνες της αινεσιόληψης (του πρόσθου λαβού της υπόφυσης)</i>	<i>Γαστρεντερικά πεπτίδια</i>	Νευροπεπτίδιο Υ
Επινεφριδοφλοιοτρόπος ορμόνη ή κορτικοτροπίνη	Αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP)	Νευροπεπτίδιο Υγ
Ενδορφίνη β	Χοληκυστοκίνη	Γαλιανίνη
Μελανινοτρόπος ορμόνη α	Γαστρίνη	Ουσία K (Νευροκίνη)
Προλακτίνη	Ουσία P	
Ωθρινοληπτική ορμόνη	Νευροσυστίνη	
Αψιθητική ορμόνη	Μεβεντινο-εγκεφαλίνη	
Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη ή θυρεοτροπίνη	Λευκίνο-εγκεφαλίνη	
	Ινσουλίνη	
	Γλυκαγόνη	
	Βομβεσίνη	
	Σκερετίνη	
	Σωματοστατίνη	
	Απελευθερωτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης	
	Μοτιλίνη	

* Phe-Met-Arg-Phe-NH₂.
Από Krieger (1983).

Μικρομοριακοί διαβιβαστές

Πίνακας 16-1 Μικρομοριακές ουσίες που λειτουργούν ως διαβιβαστές και ένζυμα-κλειδιά της βιοσύνθεσής τους.

Διαβιβαστής	Ένζυμο
Ακετυλοχολίνη	Χολινοακετυλοτρανσφεράση (ειδική)
<i>Βιογενείς αμίνες</i>	
Ντοπαμίνη	Υδροξυλάση της τυροσίνης (ειδική)
Νοραδρεναλίνη (νορεπινεφρίνη)	Υδροξυλάση της τυροσίνης και υδροξυλάση β της ντοπαμίνης (ειδική)
Αδρεναλίνη (επινεφρίνη)	Υδροξυλάση της τυροσίνης και υδροξυλάση β της ντοπαμίνης (ειδική)
Σεροτονίνη	Υδροξυλάση της θρυπτοφάνης (ειδική)
Ισταμίνη	Αποκαρβοξυλάση της ιστιδίνης (αβέβαιη εξειδίκευση)
<i>Αμινοξέα</i>	
γ-Αμινοβουτυρικό οξύ	Αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος (πιθανώς ειδική)
Γλυκίνη	Γενικός μεταβολισμός (ακαθόριστη ειδική οδός)
Γλουταμινικό οξύ	Γενικός μεταβολισμός (ακαθόριστη ειδική οδός)
Τριφωσφορική αδενosίνη (ATP)	ATP συνθετάσες

Οι **αμινικοί** χημικοί διαβιβαστές έχουν πολλές βιοχημικές ομοιότητες:

- όλοι είναι **φορτισμένα** μικρά μόρια
- σχηματίζονται σε σχετικώς βραχείες βιοσυνθετικές οδούς
- όλοι συντίθενται από πρόδρομα μόρια που παράγονται από τα μείζονα υδατανθρακικά υποστρώματα του **ενδιάμεσου μεταβολισμού**
- η σύνθεση αυτών των νευροδιαβιβαστών καταλύεται από ένζυμα τα οποία είναι κυτοσολιακά
- στις βιοσυνθετικές οδούς των αμινικών νευροδιαβιβαστών η συνολική σύνθεση ρυθμίζεται από μια ενζυμική αντίδραση. **Το ένζυμο που ελέγχει τον ρυθμό σύνθεσης χαρακτηρίζει συνήθως έναν τύπο νευρώνα και κατά κανόνα λείπει από άλλους τύπους νευρώνων.**

intermediary metabolism: the intracellular process by which nutritive material is converted into cellular components- called also *intermediate metabolism* (www.meriam-webster.com)

Μικρομοριακοί διαβιβαστές

Πίνακας 16-1 Μικρομοριακές ουσίες που λειτουργούν ως διαβιβαστές και ένζυμα-κλειδιά της βιοσύνθεσής τους.

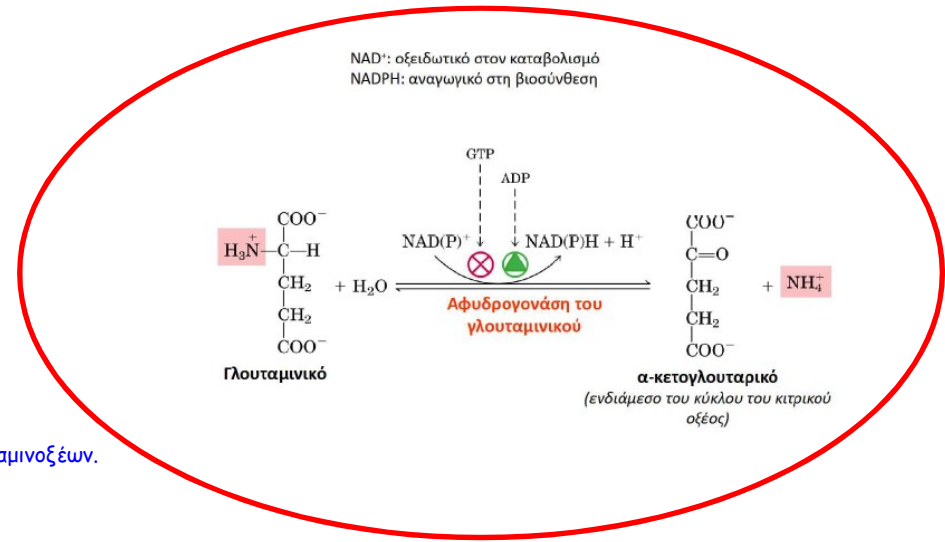
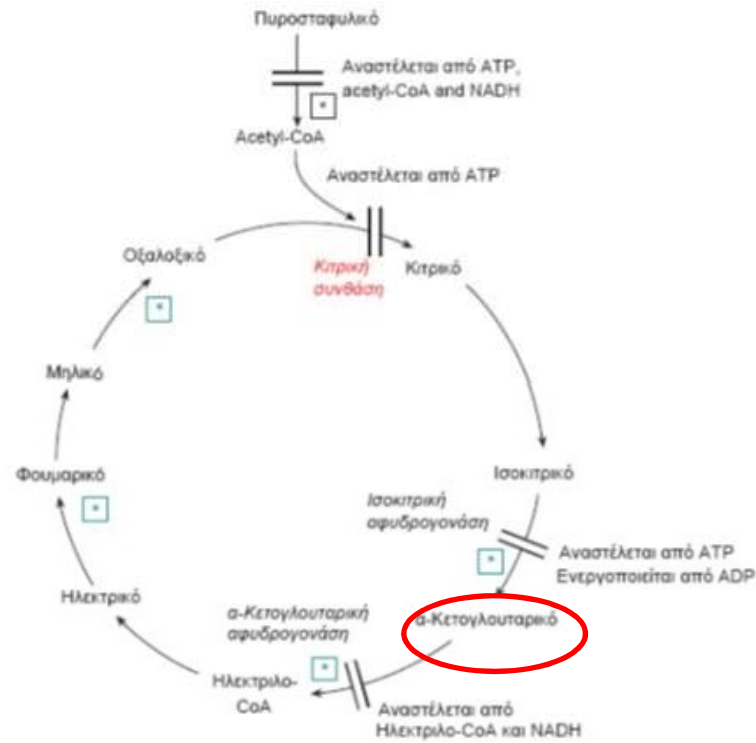
Διαβιβαστής	Ένζυμο
Ακετυλοχολίνη	Χολινοακετυλοτρανσφεράση (ειδική)
Βιογενείς αμίνες	
Ντοπαμίνη	Υδροξυλάση της τυροσίνης (ειδική)
Νοραδρεναλίνη (νορεπινεφρίνη)	Υδροξυλάση της τυροσίνης και υδροξυλάση β της ντοπαμίνης (ειδική)
Αδρεναλίνη (επινεφρίνη)	Υδροξυλάση της τυροσίνης και υδροξυλάση β της ντοπαμίνης (ειδική)
Σεροτονίνη	Υδροξυλάση της θρυπτοφάνης (ειδική)
Ισταμίνη	Αποκαρβοξυλάση της ιστιδίνης (αβέβαιη εξειδίκευση)
Αμινοξέα	
γ-Αμινοβουτυρικό οξύ	Αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος (πιθανώς ειδική)
Γλυκίνη	Γενικός μεταβολισμός (ακαθόριστη ειδική οδός)
Γλουταμινικό οξύ	Γενικός μεταβολισμός (ακαθόριστη ειδική οδός)
Τριφωσφορική αδενosίνη (ATP)	ATP συνθετάσες

- Η ακετυλοχολίνη και οι βιογενείς αμίνες δεν είναι ενδιάμεσα μόρια γενικών βιοχημικών οδών και, κατά κανόνα, παράγονται σε ορισμένους νευρώνες.
- Αντίθετως μια ομάδα αμινοξέων που λειτουργούν ως νευροδιαβιβαστές είναι πολύ κοινά κυτταρικά συστατικά.

- Η γλυκίνη και το γλουταμινικό οξύ είναι 2 από τα 20 κοινά αμινοξέα των πρωτεϊνών όλων των κυττάρων.
- Το GABA συντίθεται από το γλουταμινικό οξύ.

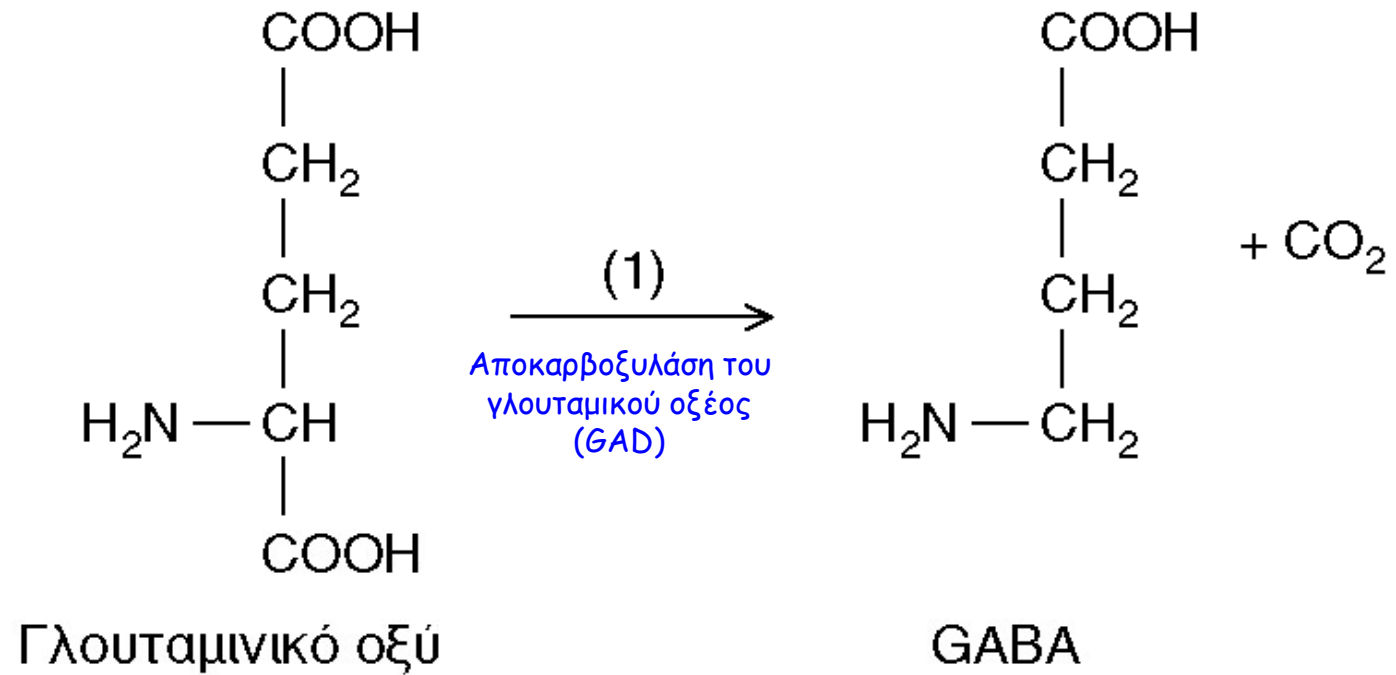
Βιοσύνθεση γλουταμινικού οξέος (Glu)

Κύκλος Krebs



<http://eclass.uth.gr/eclass/modules/document/file.php/SEYC165/Βιοσύνθεση%20αμινοξέων.pdf>

Βιοσύνθεση γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA)



GAD: glutamic acid decarboxylase

Νευροδραστικά πεπτίδια

Πίνακας 16-2 Νευροδραστικά πεπτίδια: εγκεφαλικά πεπτίδια θηλαστικών, ταξινομημένα ανάλογα με την εντόπισή τους στους ιστούς

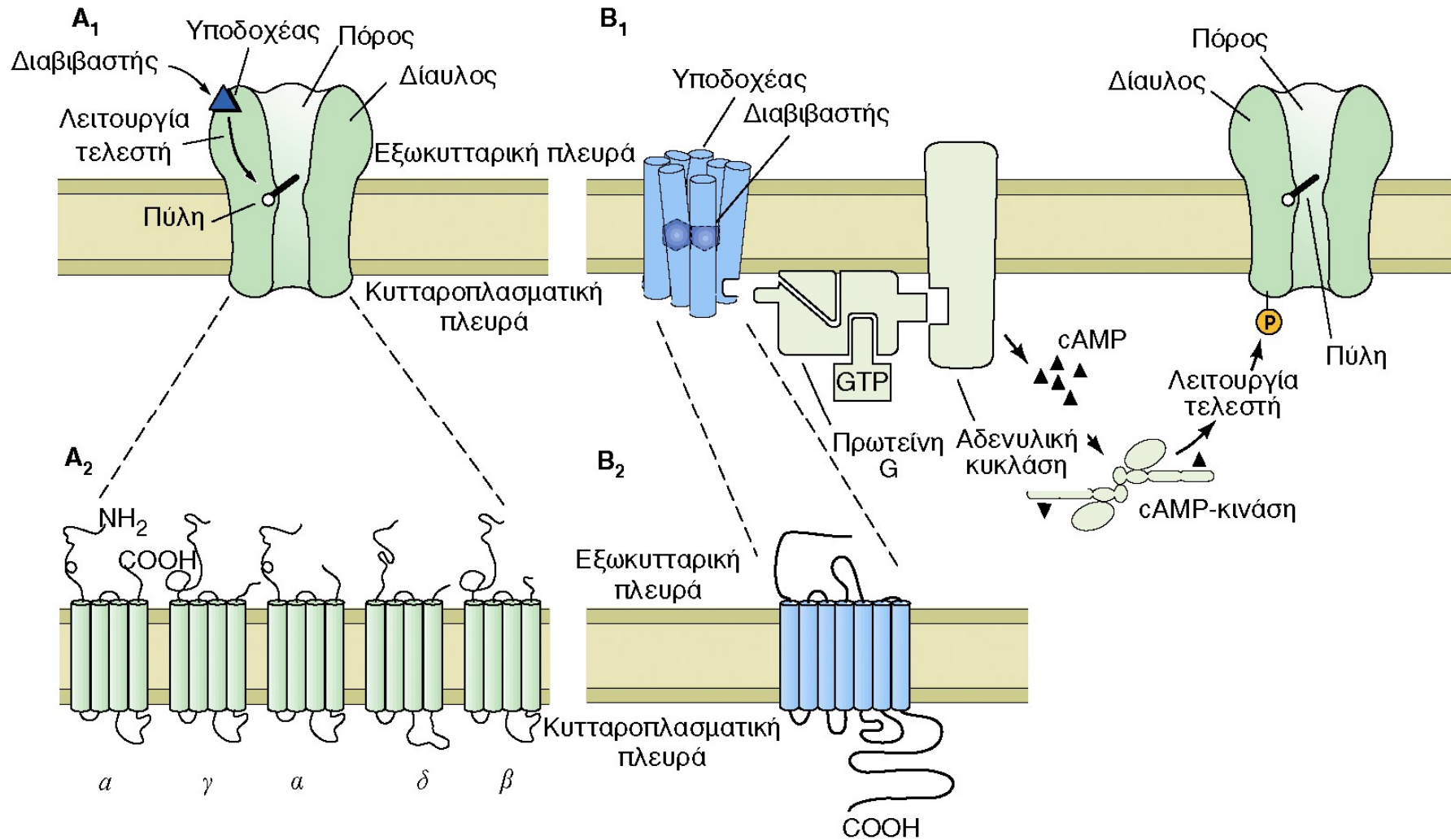
<i>Υποθαλαμικές απελευθερωτικές ορμόνες</i>	<i>Πεπτίδια ασπονδύλων</i>	<i>Καρδιά</i>
Απελευθερωτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης	FMRΦαμίδιο*	Κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο
Απελευθερωτική ορμόνη των γοναδοτροπινών	Κεφαλικός ενεργοποιητής ύδρας	
Σωματοστατίνη	Πρωκτολίνη	
Απελευθερωτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης	<i>Μικρά καρδιακά πεπτίδια</i>	<i>Άλλα</i>
Απελευθερωτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης	Μυομοδουλίνες	Αγγειοτασίνη II
<i>Ορμόνες της νευροϊπόφυσης (του οπίσθιου λοβού της υπόφυσης)</i>	Στοματίνες	Βραδυκίνη
Αγγειοπιεσίνη	Ωτοκίνη	Πεπτίδια ύπνου
Ωκυτοκίνη	Πεπτίδια θυλακοκυττάρων	Καλσιτονίνη
<i>Ορμόνες της αδενοϊπόφυσης (του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης)</i>	<i>Γαστρεντερικά πεπτίδια</i>	Πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP)
Επινεφριδιοφλοιοτρόπος ορμόνη ή κορτικοτροπίνη	Αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP)	Νευροπεπτίδιο Υ
Ενδορφίνη β	Χολοκυστοκίνη	Νευροπεπτίδιο Υγ
Μελανινοτρόπος ορμόνη α	Γαστρίνη	Γαλανίνη
Προλακτίνη	Ουσία P	Ουσία K (Νευροκίνη)
Ωχρινοποιητική ορμόνη	Νευροτασίνη	
Αυξητική ορμόνη	Μεθειονινο-εγκεφαλίνη	
Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη ή θυρεοτροπίνη	Λευκινο-εγκεφαλίνη	
	Ινσουλίνη	
	Γλυκαγόνη	
	Βομβεσίνη	
	Σεκρετίνη	
	Σωματοστατίνη	
	Απελευθερωτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης	
	Μοτιλίνη	

* Phe-Met-Arg-Phe-NH₂.
Από Krieger (1983).

- Όλοι οι υποδοχείς χημικών διαβιβαστών έχουν 2 κοινά βιοχημικά χαρακτηριστικά:
 - Διαμεμβρανικές πρωτεΐνες
 - Επιτελούν λειτουργία τελεστή
- Οι μετασυναπτικοί υποδοχείς ελέγχουν τους διαύλους ιόντων είτε **άμεσα** (ιοντοτροπικοί/ ιοντοτροπικοί) είτε **έμμεσα** (μεταβολοτρόποι/ μεταβολοτροπικοί)
- Σε αντίθεση με τους ιοντοτρόπους υποδοχείς, οι μεταβολοτρόποι είναι μακρομόρια διαφορετικά από τους διαύλους ιόντων στους οποίους δρουν.
- Οι ιοντοτρόποι υποδοχείς σχηματίζουν ενιαία δομή με τον διάυλο ιόντων και έτσι τον ελέγχουν άμεσα. Οι μεταβολοτρόποι υποδοχείς δρουν έμμεσα στον διάυλο ιόντων, ενεργοποιώντας διάφορες αντιδράσεις, μέσω δευτερογενών αγγελιοφόρων, στο εσωτερικό του μετασυναπτικού κυττάρου.

Υποδοχείς νευροδιαβιβαστών

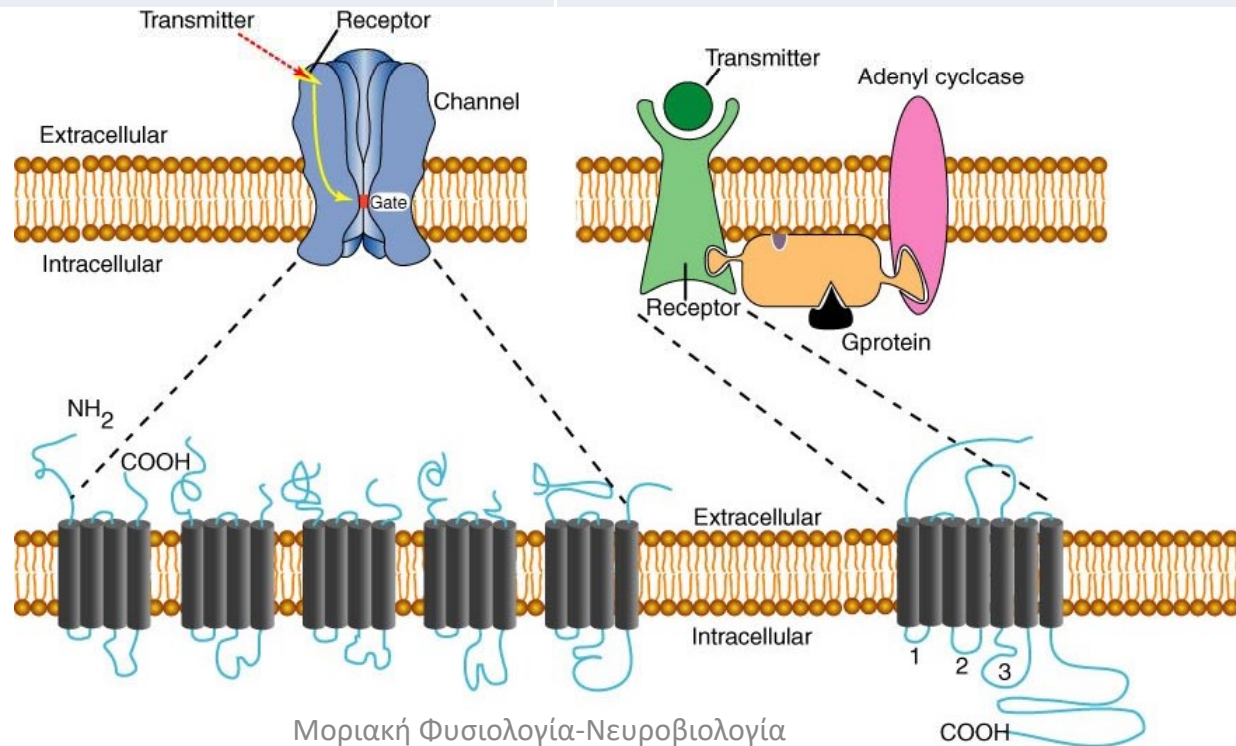
Η χημική σύναψη:
μετασυναπτικά



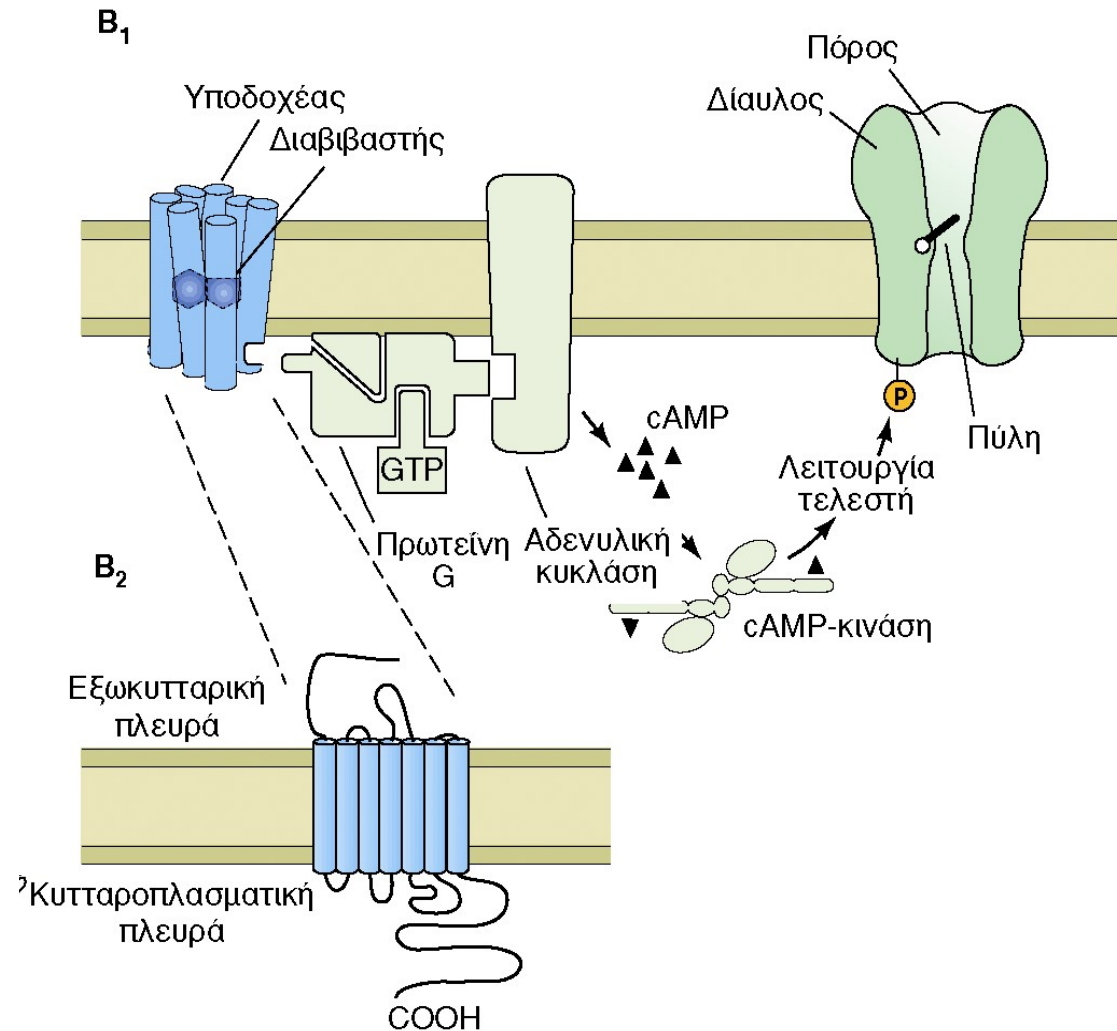
Εικ. 11-9. ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ – ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΡΗΤΗΣ

Σύγκριση δομής ιοντοτρόπων και μεταβολοτρόπων υποδοχέων

Ιοντοτρόποι Υποδοχείς	Μεταβολοτρόποι Υποδοχείς
<ul style="list-style-type: none"> • Σύνθετοι: αποτελούνται από πολλαπλές πολυπεπτιδικές αλυσίδες (υπομονάδες). Κάθε υπομονάδα διαπερνά τη μεμβράνη αλληπάλληλες φορές. • Η δέσμευση του νευροδιαβιαστή στον ιοντοτρόπο υποδοχέα οδηγεί στο άνοιγμα του καναλιού μετά από μια σειρά στερεοδομικών αλλαγών. • Παράδειγμα: ο νικοτινικός υποδοχέας της ακετυλοχολίνης (ACh). Κάθε μία από τις 5 υπομονάδες του νικοτινικού υποδοχέα της ACh διαπερνούν τη μεμβράνη 4 φορές 	<ul style="list-style-type: none"> • Απλοί: μία μονάδα (μία πολυπεπτιδική αλυσίδα) με 7 διαμεμβρανικές περιοχές. • Οι μεταβολοτρόποι υποδοχείς δεσμεύουν τον νευροδιαβιαστή και μέσω στερεοδομικών αλλαγών δεσμεύουν πρωτείνες G, και τις ενεργοποιούν. • Παράδειγμα: ο μουσκαρινικός υποδοχέας της ακετυλοχολίνης (ACh).



- σύζευξη με G-πρωτεΐνη (πρωτεΐνη που δεσμεύει GTP)
- G-πρωτεΐνες ενεργοποιούν ένζυμα που παράγουν κάποιο ενδοκυτταρικό δεύτερο αγγελιαφόρο μήνυμα, πχ. κυκλική AMP (cAMP) ή διακυλογλυκερόλη (DAG)
- ο δεύτερος αγγελιοφόρος δρά απευθείας σε έναν διάυλο ιόντων μέσω ενζύμου της οικογένειας πρωτεϊνών κινασών σερίνης-θρεονίνης

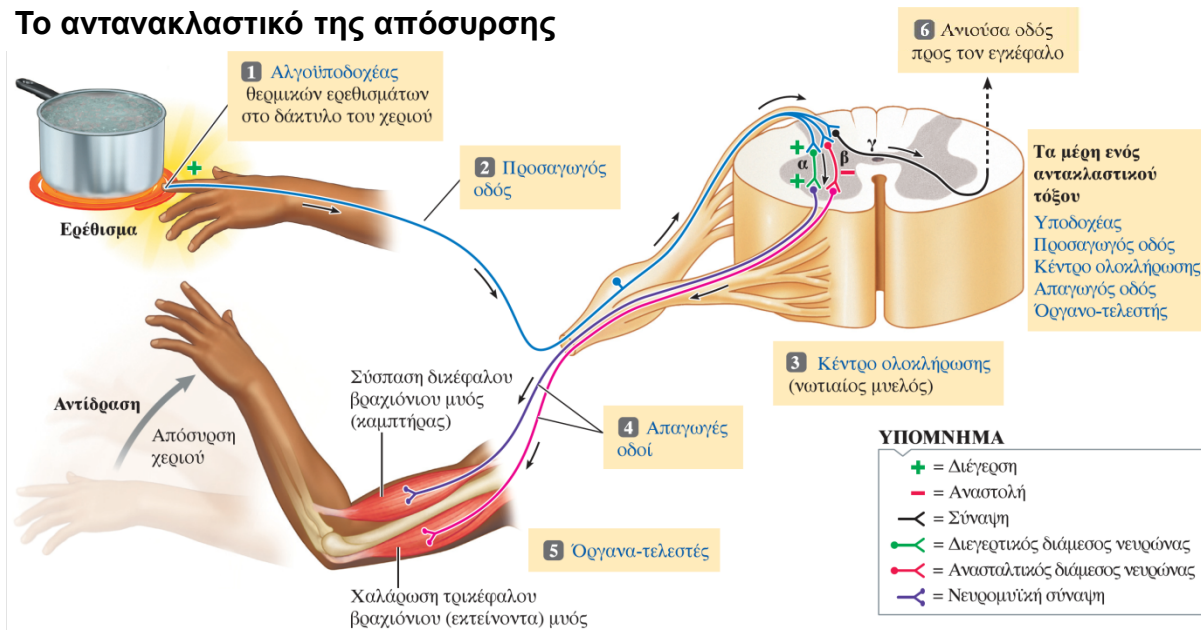


Εικ. 11-9. ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ – ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΡΗΤΗΣ

Σύγκριση της λειτουργίας ιοντοτρόπων και μεταβολοτρόπων υποδοχέων

	Ιοντοτρόποι Υποδοχείς	Μεταβολοτρόποι Υποδοχείς
• Ταχύτητα	• Ταχείες (msec)	• Βραδείες (sec OR minutes)
• Κυκλώματα/Συμπεριφορές στις οποίες συμμετέχουν	• σε κυκλώματα από τα οποία εξαρτάται άμεσα η συμπεριφορά (πχ. απλά αντανακλαστικά)	• βραδείες δράσεις που ρυθμίζουν τη συμπεριφορά μεταβάλλοντας τη διεγερσιμότητα των νευρώνων και την ισχύ των συναπτικών συνδέσεων του κυκλώματος που ορίζει τη συμπεριφορά (πχ μάθηση και μνήμη)

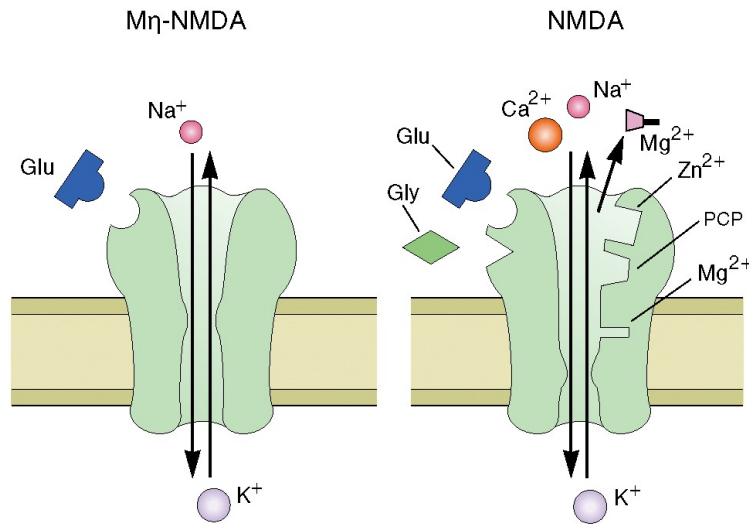
Το αντανακλαστικό της απόσυρσης



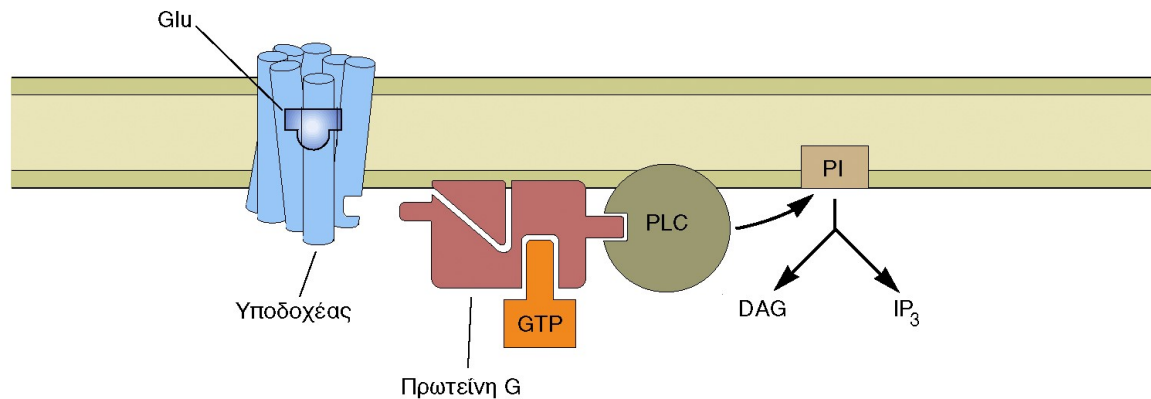
Εικ. 5-31. Lauralee Sherwood: Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου, Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2016

- Οι δομικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων υποδοχέων αντικατοπτρίζονται και στη λειτουργία τους. Συχνά οι δράσεις των διαβιβαστών επί των υποδοχέων τους διακρίνονται σε ταχείες και βραδείες. Η διάκριση αφορά τόσο την ταχύτητα έναρξης όσο και την διάρκεια του μετασυναπτικού αποτελέσματος. Συνήθως ο άμεσος έλεγχος των διαύλων ιόντων είναι ταχύς (ms). Αντίθετα, οι μεταβολοτρόποι υποδοχείς εκκινούν βραδύτερα (εκατοντάδες ms, έως και δευτερόλεπτα) και έχουν μεγαλύτερη διάρκεια διότι παρεμβαίνουν σε πλειάδα αντιδράσεων, κάθε μία από τις οποίες χρειάζεται χρόνο.
- Οι δεύτεροι αγγελιοφόροι, εκτός από τον έλεγχο διαύλων ιόντων, μπορούν να μεταβάλουν τη βιοχημική κατάσταση ενός νευρώνα. Παραδείγματος χάριν, οι δεύτεροι αγγελιοφόροι μπορούν να μεταβάλουν την έκφραση γονιδίων και να προκαλέσουν διαρκείς αλλαγές της λειτουργίας. Οι ενεργοποιήσεις γονιδιακής έκφρασης που επάγονται μέσω των συνάψεων έχουν καίρια σημασία για την αποθήκευση της μνήμης

A Άμεσα ελεγχόμενοι υποδοχείς (ιοντοτρόποι)



B Υποδοχείς που συνδέονται με δεύτερο αγγελιοφόρο (μεταβολοτρόποι)



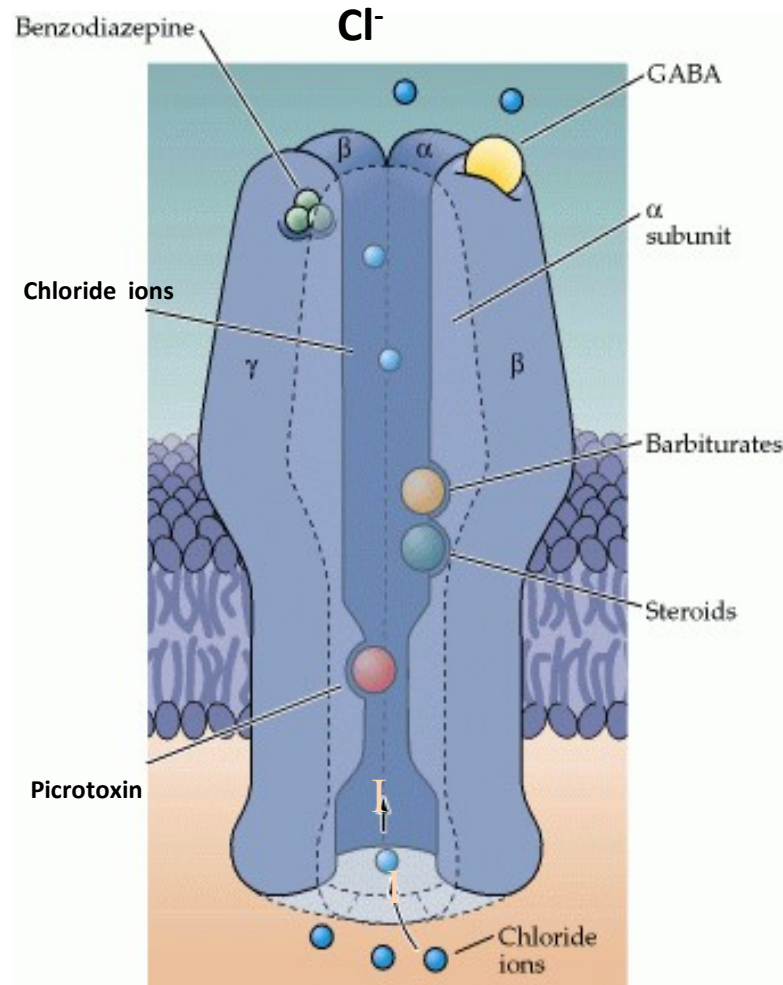
NMDA Υποδοχείς

Χημειοελεγχόμενοι
Τασσεοελεγχόμενοι (Mg⁺⁺)

Διέλευση Na⁺ και Ca⁺⁺
Παίζουν ρόλο στη Μάθηση/
Μνήμη

Διεγερσιτοξικότητα
(Ισχαιμία, Επιληψία)

GABA_A Υποδοχέας (ιοντοτρόπος)



Υποδοχέας GABA_A

Διέλευση Cl⁻ : Ανασταλτικός
Υποδοχέας

Θέσεις Δέσμησης για :

- *Βαρβιτουρικά
- *Βενζοδιαζεπίνες(ηρεμιστικά)
- *Νευροστεροειδή

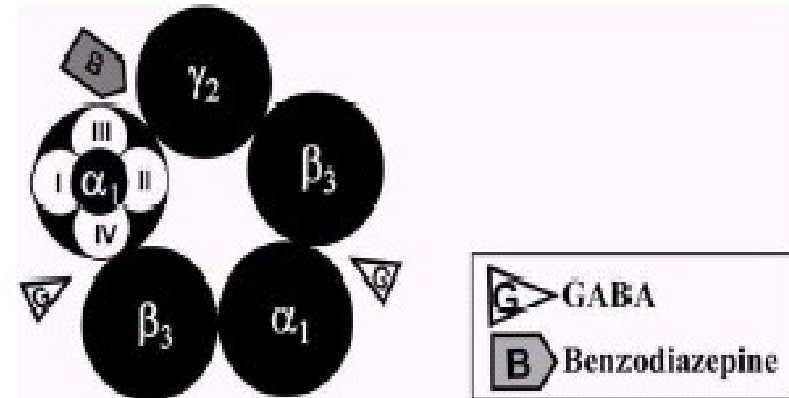


Fig. 1. Model of GABA_A receptors with location of two binding sites for GABA and one for benzodiazepine allosteric modulators.

Οι νευροδιαβιβαστές και οι υποδοχείς του στο ΚΝΣ

Η χημική σύναψη:
μετασυναπτικά

F. Neurotransmitters in the central nervous system

Transmitter	Receptor subtypes	Receptor types	Ion conductance				Effect	
			Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	cAMP	IP ₃ /DAG
Acetylcholine	Nicotinic Muscarinic: M1, M2, M3	●	↑	↑	↑			↑
ADH (= vasopressin)	V1 V2	●		↑			↓	↑
CCK (= cholecystokinin)	CCK _{A-B}	●					↑	↑
Dopamine	D1, D5 D2	●		↑	↓		↓	↑
GABA (= γ-aminobutyric acid)	GABA _A , GABA _C GABA _B	●		↑	↓	↑	↓	
Glutamate (aspartate)	AMPA Kainat NMDA m-GLU	●	↑	↑	↑		↓	↑
Glycine	—	●				↑		
Histamine	H ₁ H ₂	●					↑	↑
Neurotensin	—	●					↓	↑
Norepinephrine, epinephrine	α ₁ (A-D) α ₂ (A-C) β ₁₋₃	●		↑	↓		↓	↑
Neuropeptide Y (NPY)	Y1-2	●		↑	↓		↓	
Opioid peptides	μ, δ, κ	●		↑	↓		↓	
Oxytocin	—	●						↑
Purines	P ₁ : A ₁ A _{2a} P _{2X} P _{2Y}	●	↑	↑	↑		↓	↑
Serotonin (5-hydroxytryptamine)	5-HT ₁ 5-HT ₂ 5-HT ₃ 5-HT ₄₋₇	●	↑	↑	↓		↓	↑
Somatostatin (= SIH)	SRIF	●		↑	↓		↓	
Tachykinin	NK1-3	●						↑

Amino acids

Catecholamines

Peptides

Others

Ionotropic receptor (ligand-gated ion channel)

Metabotropic receptor (G protein-mediated effect)

Inhibits or promotes

ATP → cAMP (inhibited)

PIP₂ → DAG, IP₃ (promoted)

(Modified from F. E. Bloom)

Plate 2.7 u. 2.8 Synaptic Transmission III u. IV

55

Βιβλιογραφία

- Kandel, ER, Schwartz, JH, and Jessell, TM: « Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά». Επιστημονική Επιμέλεια: Αζαρίας Καραμανλίδης, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης: Ηράκλειο (2011): Κεφάλαια 2, 11, 15 και 16
- Kandel, ER, Schwartz, JH, and Jessell, TM: “Principles of Neural Sciences” 4th edition, McGraw-Hill: New York (2000)-Ch.14
- Lauralee Sherwood: Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου , Ακαδημαϊκές Εκδόσεις (2016): Κεφ. 5.