

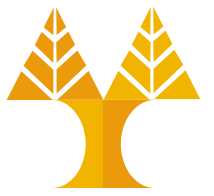


Νευροφυσιολογία και Αισθήσεις

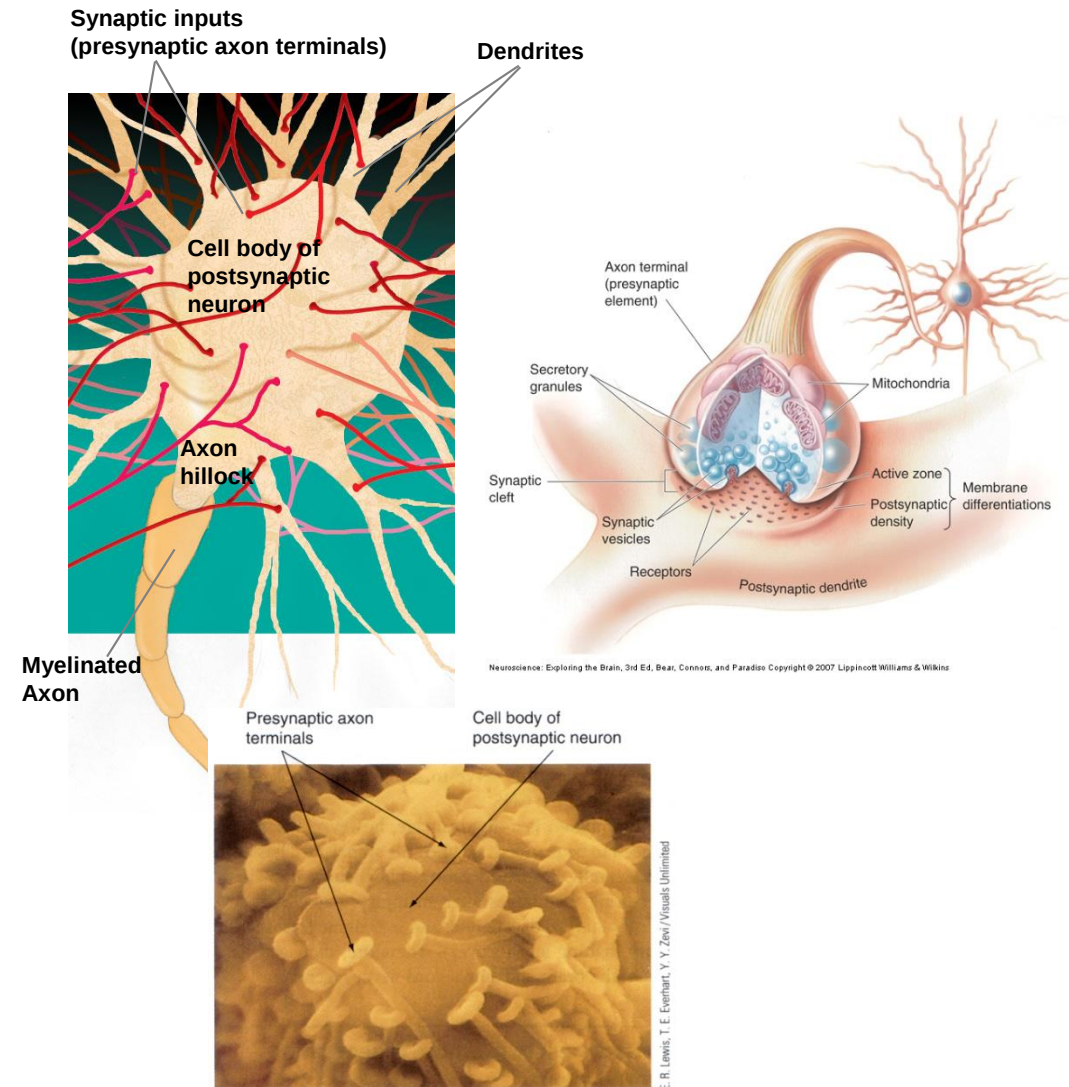
Διάλεξη 6

Συναπτική Διαβίβαση (Synaptic Transmission)

Συνάψεις (Synapses)



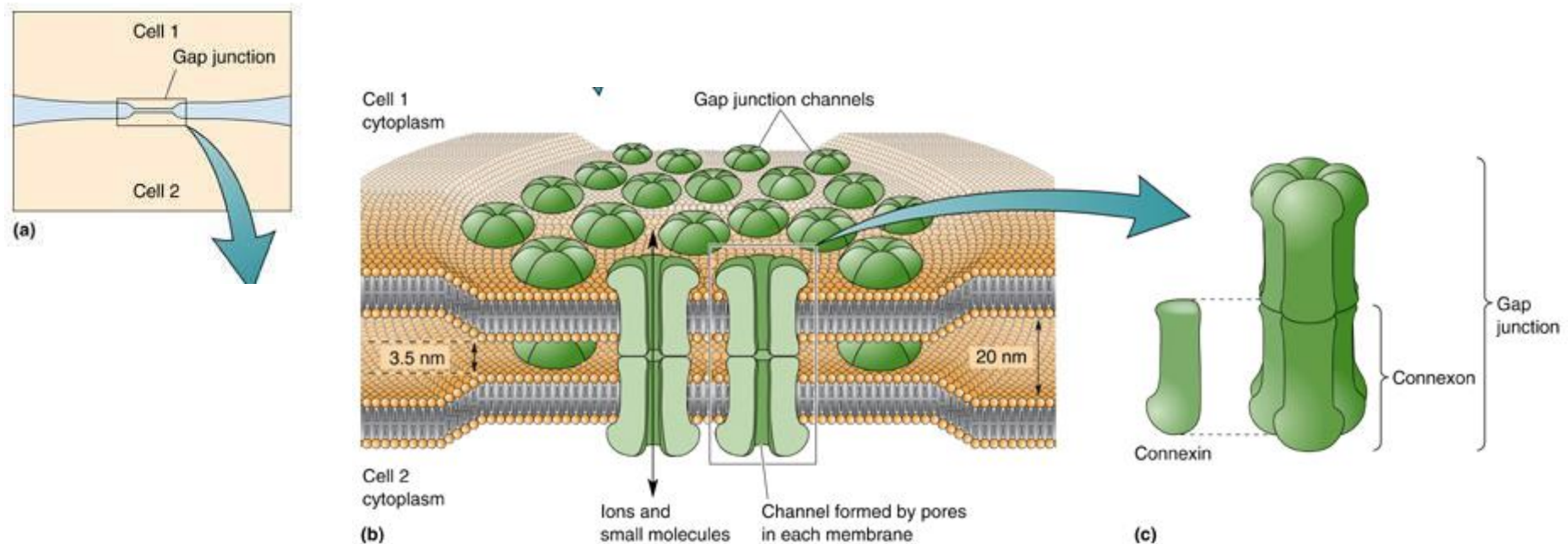
- Ένας νευρώνας εννervώνει (innervates), δηλαδή τελειώνει ή ενεργοποιεί,
 - Άλλους νευρώνες, μύες, ή αδένες (glands)
 - Οι περισσότερες συνάψεις σε δενδρίτες
- **Σύναψη (Synapse)**
 - Συμβολή μεταξύ νευρώνα-νευρώνα ή νευρώνα-άλλου κυττάρου
 - Πρώτος νευρώνας = Προσυναπτικός νευρώνας (Presynaptic neuron)
 - Συναπτικός όγκος (knob) στην απόληξη του άξονα
 - Συναπτικά κυστίδια με νευροδιαβιβαστές (neurotransmitters), δηλ. χημικούς αγγελιοφόρους (messenger molecule)
 - Συναπτική Σχισμή (Cleft) (για χημικές συνάψεις)
 - Δεύτερο κύτταρο = Μετασυναπτικός νευρώνας (Postsynaptic neuron) ή μύς ή αδένας
 - Υποσυναπτική μεμβράνη (Subsynaptic membrane)
- **Συναπτική Διαβίβαση (Synaptic Transmission)**
 - Μετάδοση πληροφορίας δια μέσου της σύναψης
 - Συμβάλει σε όλες τις λειτουργίες του νευρικού συστήματος
 - Μετάδοση προς μια κατεύθυνση: Προσυναπτικός νευρώνας → άλλο κύτταρο





- **Ηλεκτρικές Συνάψεις (Electrical Synapses)**

- Χασματοσυνδέσεις (Gap junctions)
 - Δίαυλοι (Channels) από κοννεξόνια (Connexon- formed by six connexins)
- Τα κύτταρα είναι συνδεδεμένα ηλεκτρικά (“electrically coupled”)
 - Ροή ιόντων από κυτταρόπλασμα σε κυτταρόπλασμα
- Πολύ γρήγορη μετάδοση
 - Μετασυναπτικά Δυναμικά (Postsynaptic potentials - PSPs)
- Βρίσκονται σε περιοχές όπου χρειάζεται συγχρονισμός της λειτουργίας



Είδη Συνάψεων

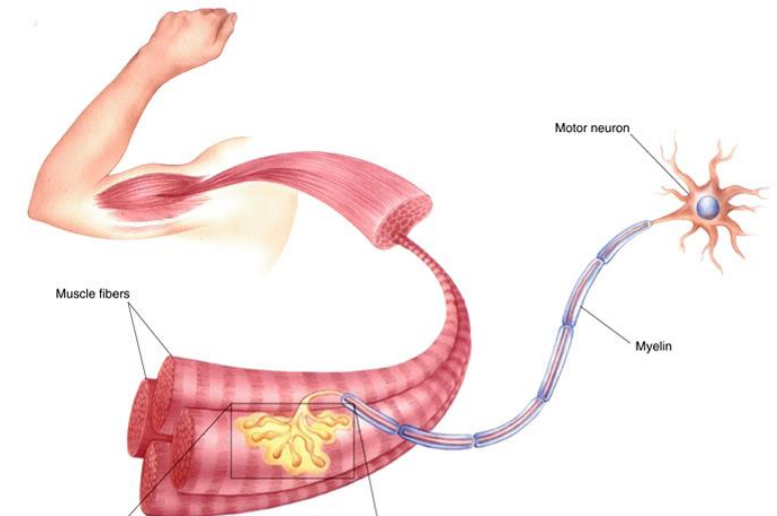
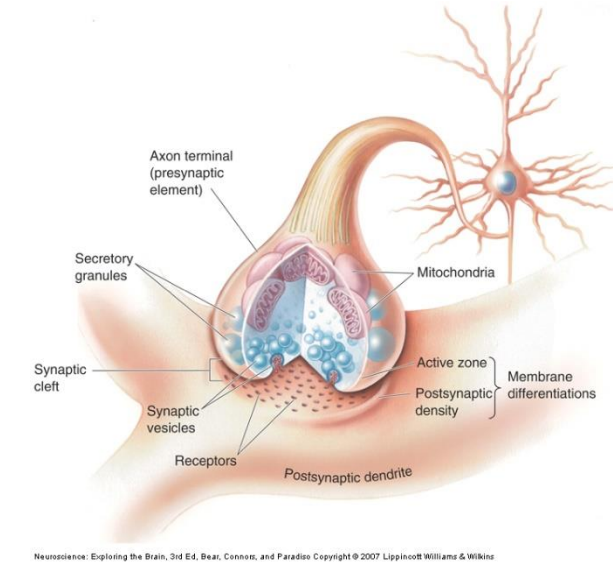


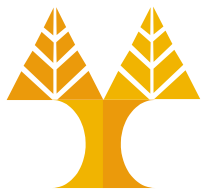
- **Χημικές Συνάψεις (Chemical Synapses)**

- Δεν υπάρχει ροή ιόντων → Χημική μετάδοση του σήματος
- Π.χ. Νευρώνας → Νευρώνας

- **Νευρομυϊκή σύνδεση (Neuromuscular Junction - NMJ)**

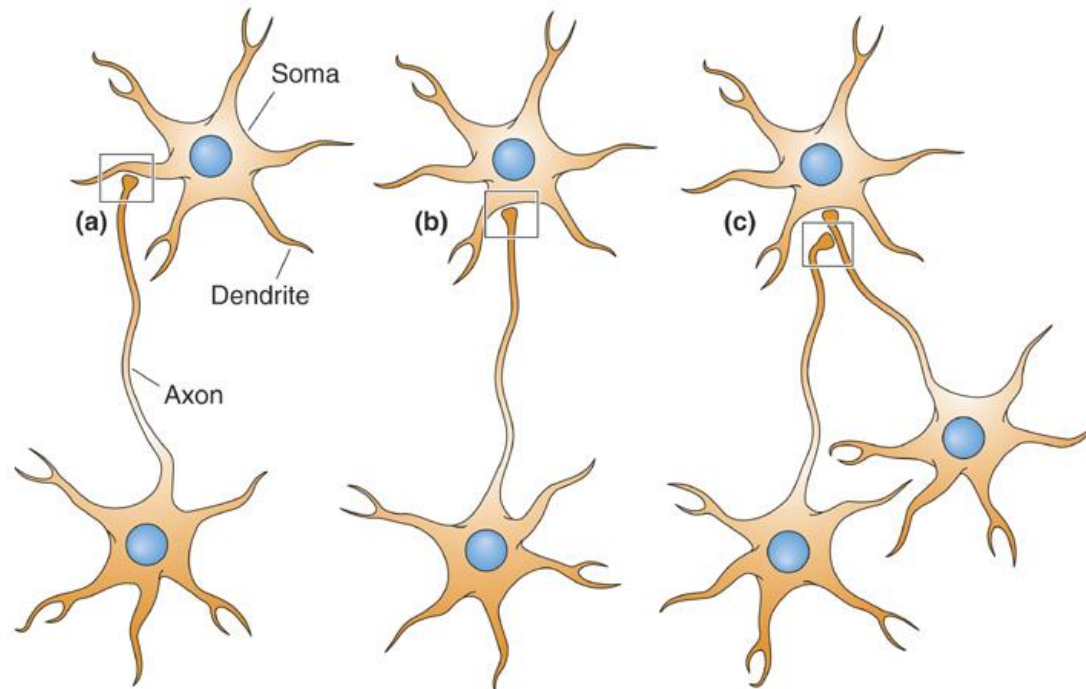
- Χημική μετάδοση σήματος
- Νευρώνας → Μυς
- Σε μελέτες ΝΜΣ έγιναν οι πρώτες ανακαλύψεις συναπτικής μετάδοσης
- Σημαντική κλινική σημασία





- **Συνάψεις στο ΚΝΣ (Παραδείγματα)**

- Αξοδεντρίτική (Axodendritic): Άξονας → Δεντρίτης
- Αξοσωματική (Axosomatic): Άξονας → Σώμα
- Αξοαξονική (Axoaxonic): Άξονας → Άξονας
- Δεντροδεντρίτική (Dendrodendritic): Δεντρίτης → Δεντρίτης

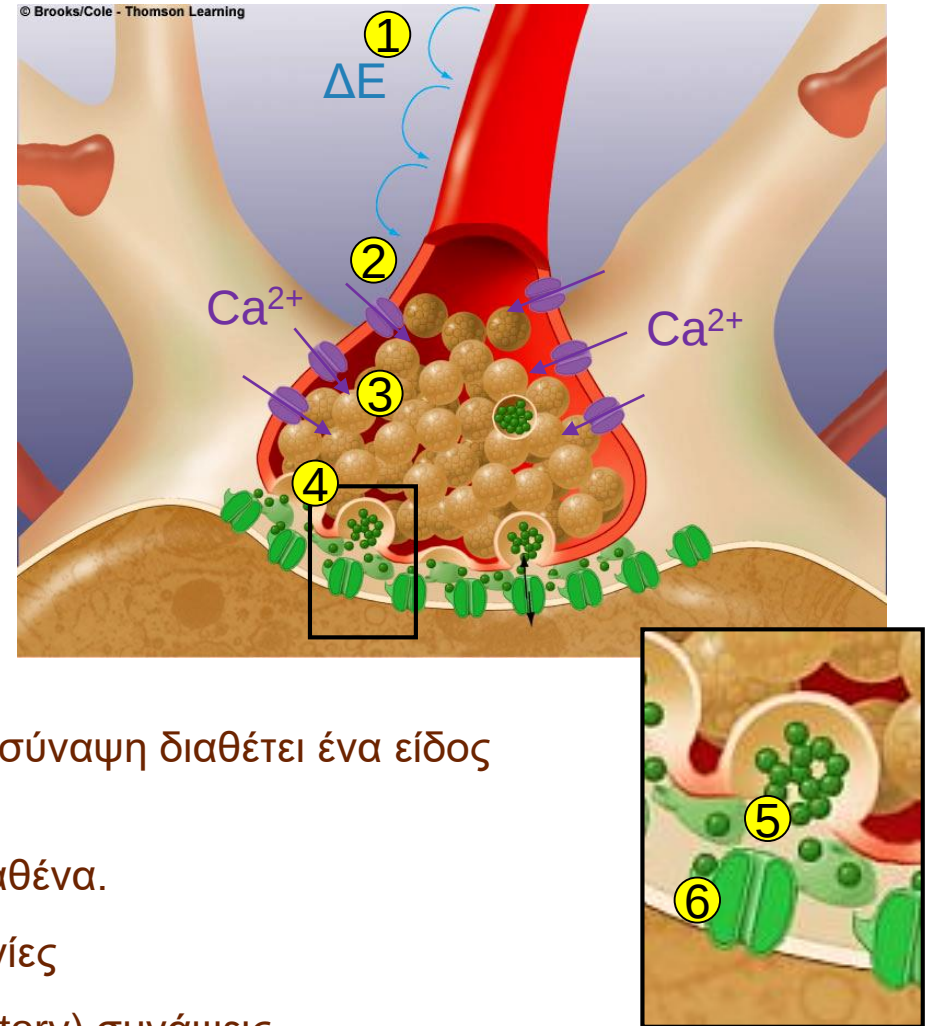


Αρχές Χημικής Συναπτικής Διαβίβασης

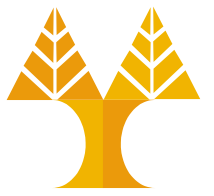


1. ΔΕ φτάνει στην απόληξη του προσυναπτικού νευρώνα
2. Ανοίγουν τασεοελεγχόμενοι (voltage-gated) δίαυλοι Ca^{2+}
3. Ca^{2+} ρέει μέσα στο νευρώνα από το ECF
4. Το Ca^{2+} προκαλεί εξωκυττάρωση κυστιδίων και απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή (neurotransmitter)
5. Ο νευροδιαβιβαστής διαχέεται μέσα στη συναπτική σχισμή (synaptic cleft) προς την υποσυναπτική μεμβράνη (subsynaptic membrane) και προσδένεται (binds) σε ειδικούς υποδοχείς (receptors)
6. Πρόσδεση ανοίγει διαύλους ιόντων

- Κάθε νευρώνας απελευθερώνει ένα συγκεκριμένο νευροδιαβιβαστή και η σύναψη διαθέτει ένα είδος υποδοχέα.
- Υπάρχουν διάφοροι νευροδιαβιβαστές με διάφορους υποδοχείς για τον καθένα.
- Αλλάζουν την περατότητα διαφόρων ιόντων ή/και εκτελούν άλλες λειτουργίες
- Οι συνάψεις μπορεί να είναι διεγερτικές (excitatory) ή ανασταλτικές (inhibitory) συνάψεις

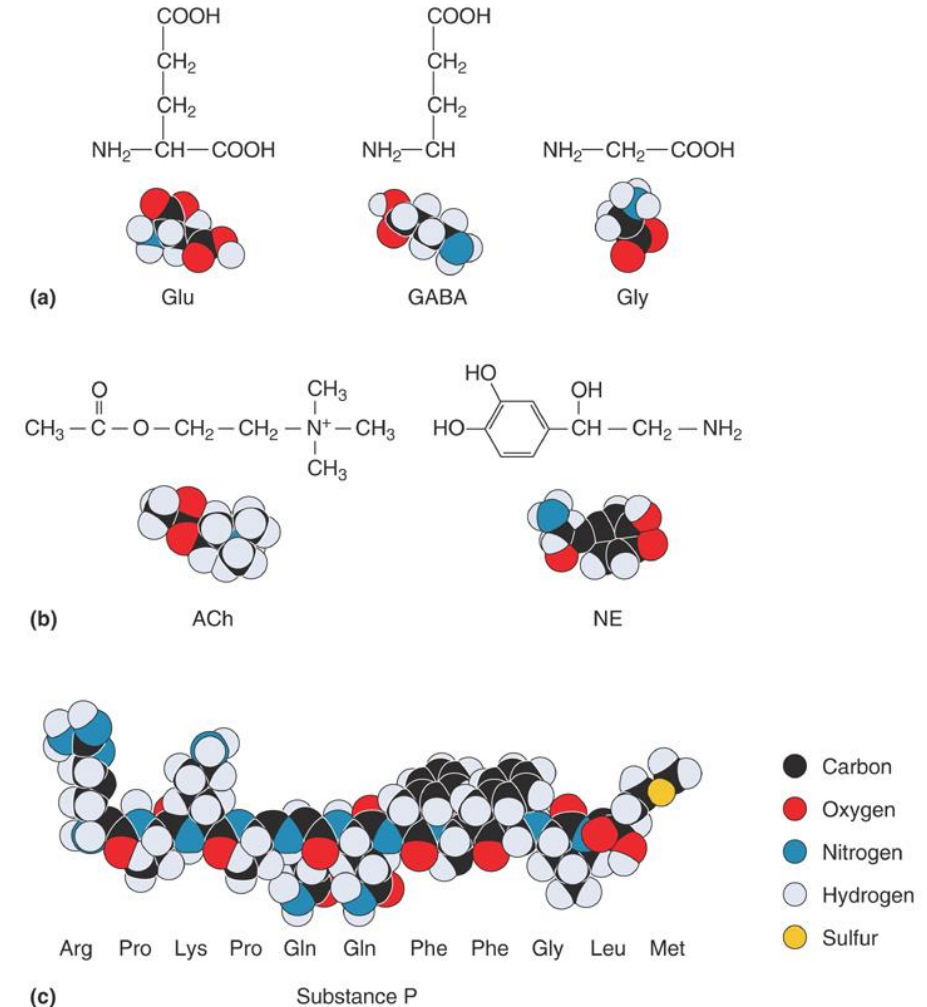


Αρχές Χημικής Συναπτικής Διαβίβασης



• Νευροδιαβιβαστές

- Αμινοξέα: Μικρά οργανικά μόρια
 - Π.χ. Glutamate, Glycine, GABA
- Αμίνες (Amines): Μικρά οργανικά μόρια
 - Π.χ. Dopamine, Acetylcholine, Histamine
- Πεπτίδια: Μικρές αλυσίδες αμινοξέων (δηλ. πρωτεΐνες) οι οποίες φυλάσσονται και εκκρίνονται από εκκριτικά κοκκία (secretory granules)
 - Π.χ. Dynorphin, Enkephalins
- Άλλα μόρια
- Θα δούμε τους νευροδιαβιβαστές στην επόμενη διάλεξη



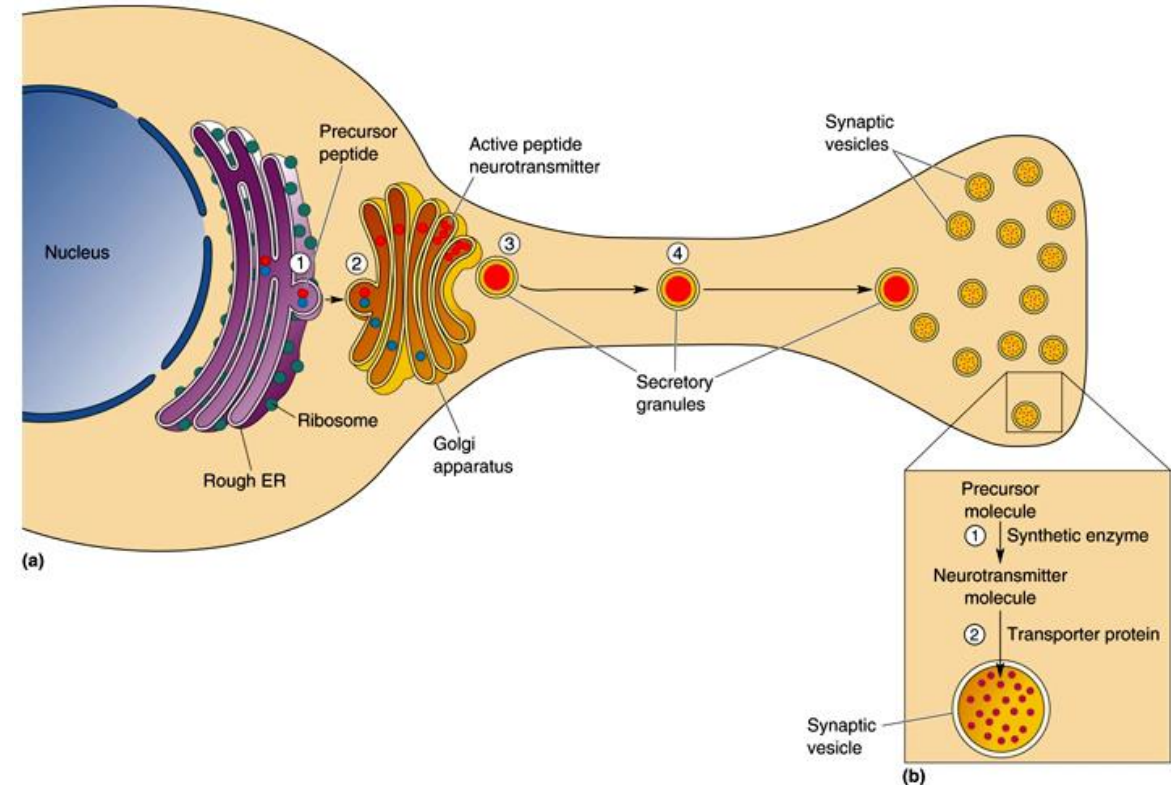
Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Ed, Bear, Connors, and Paradiso Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins

Αρχές Χημικής Συναπτικής Διαβίβασης



- **Σύνθεση και αποθήκευση νευροδιαβιβαστών**

- Αμίνες, αμινοξέα, πεπτίδια
- ER → Golgi → Κυστίδια → Απόληξη
- Νευροαξονική μεταφορά:
 - Σώμα → Απόληξη (200-400 mm/μέρα)
- Ανάδρομη νευροαξονική μεταφορά:
 - Απόληξη → Σώμα (40 mm/μέρα)



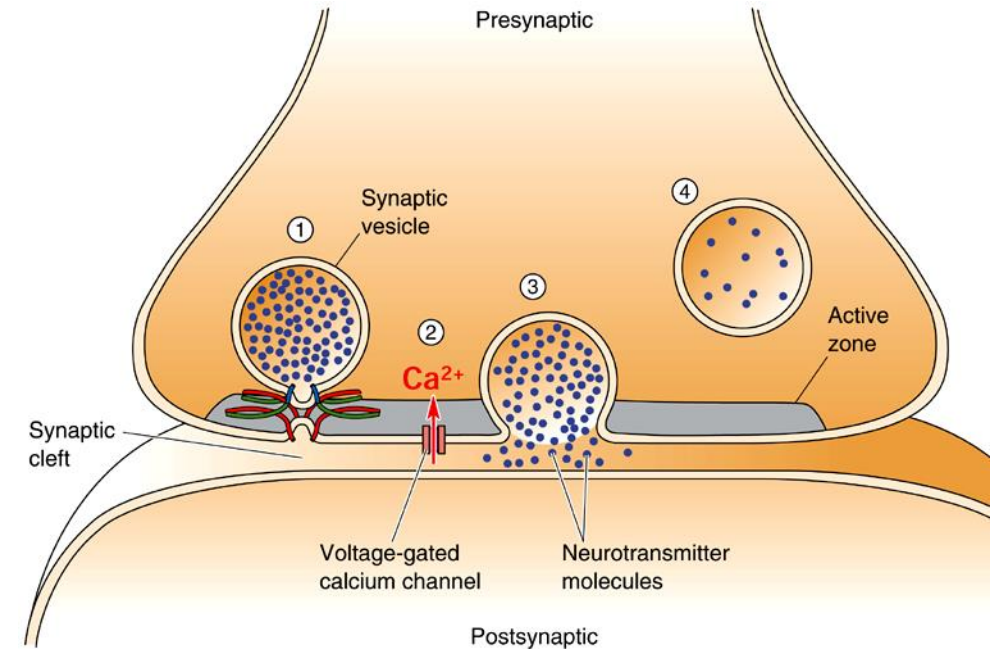
Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Ed, Bear, Connors, and Paradiso Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins

Αρχές Χημικής Συναπτικής Διαβίβασης



- **Διάχυση νευροδιαβιβαστών**

- Εξωκυττάρωση
- Μηχανισμός
 - Η εξωκυττάρωση τίθεται σε λειτουργία από το ενδοκυτταρικό Ca^{2+}
 - Πρωτεΐνες αλλάζουν διαμόρφωση (conformation) – ενεργοποιούνται (activated)
 - Η μεμβράνη του κυστιδίου ενσωματώνεται στη προσυναπτική μεμβράνη
 - Διαχέεται ο νευροδιαβιβαστής
 - Η μεμβράνη του κυστιδίου περισυλλέγεται με ενδοκυττάρωση



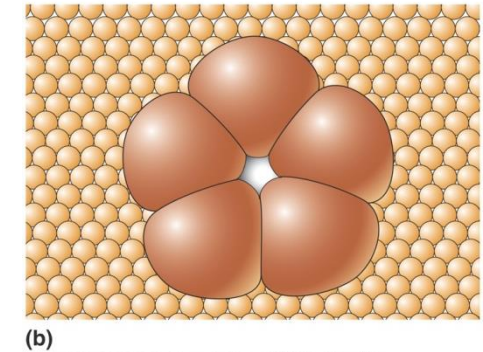
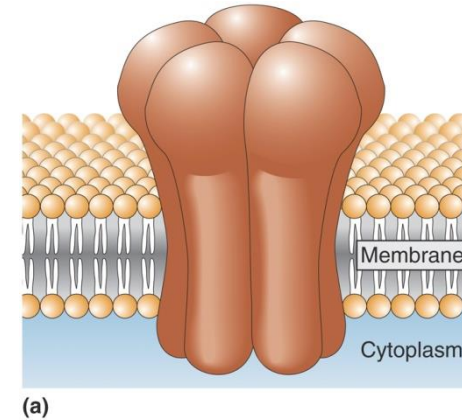
Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Ed, Bear, Connors, and Paradiso Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins

Αρχές Χημικής Συναπτικής Διαβίβασης



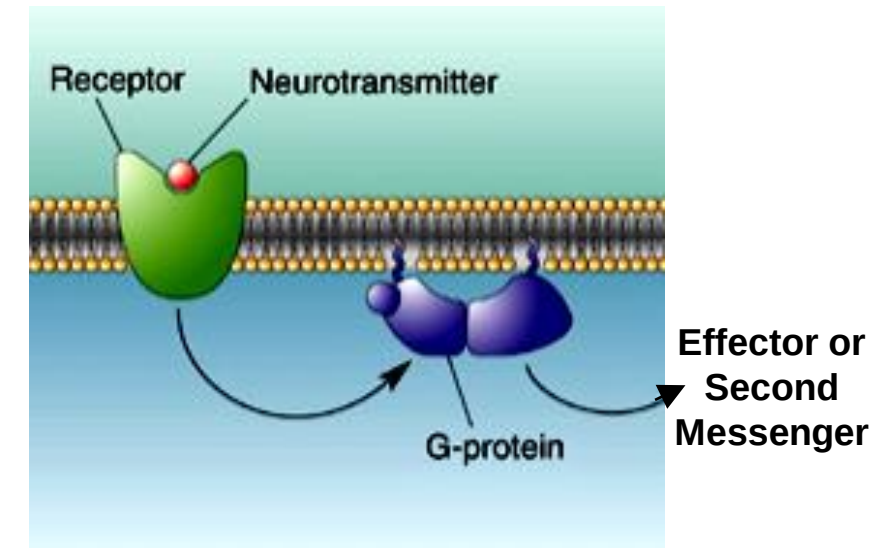
- **Υποδοχείς Νευροδιαβιβαστών (Neurotransmitter Receptors) και Δραστικά (Effector) μόρια**

- Ιονοτροπικοί (Ionotropic) Υποδοχείς:
 - Χημικά (από τον νευροδιαβιβαστή) ελεγχόμενοι δίαυλοι
- Μεταβολοτροπικοί (Metabotropic) Υποδοχείς:
 - Συζευγνύονται με πρωτεΐνες G → δραστηριοποιούν ενδοκυτταρικούς δεύτερους αγγελιοφόρους (second messengers) ή άλλα δραστικά (effector) μόρια

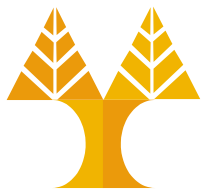


- **Αυτο-υποδοχείς (Autoreceptors)**

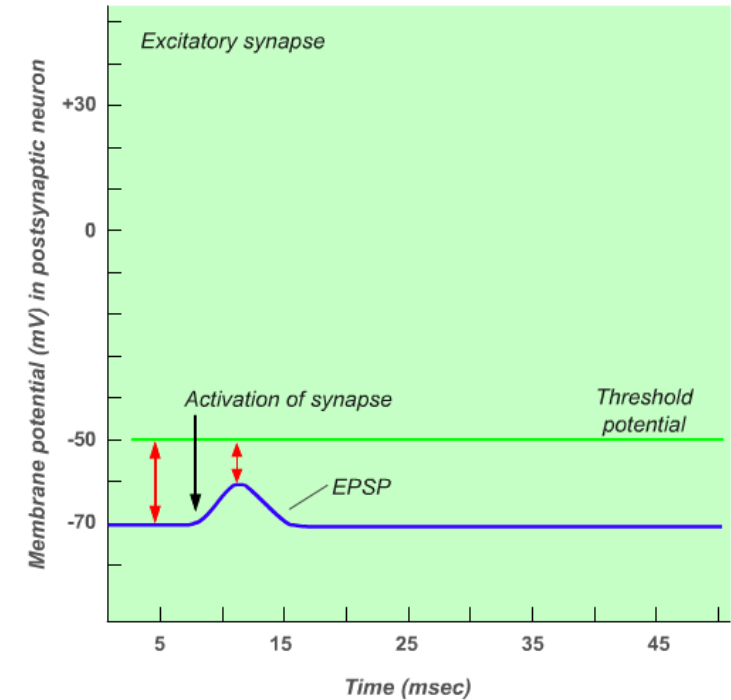
- Προσυναπτικοί υποδοχείς ευαίσθητοι στο νευροδιαβιβαστή του ίδιου του προσυναπτικού νευρώνα
- Δρουν ως δικλίδα ασφαλείας για να μειώσουν την έκκριση νευροδιαβιβαστή όταν τα επίπεδα στη συναπτική σχισμή είναι πολύ ψηλά → αυτοέλεγχος (autoregulation)



Ιονοτροπικοί (Ionotropic) Υποδοχείς



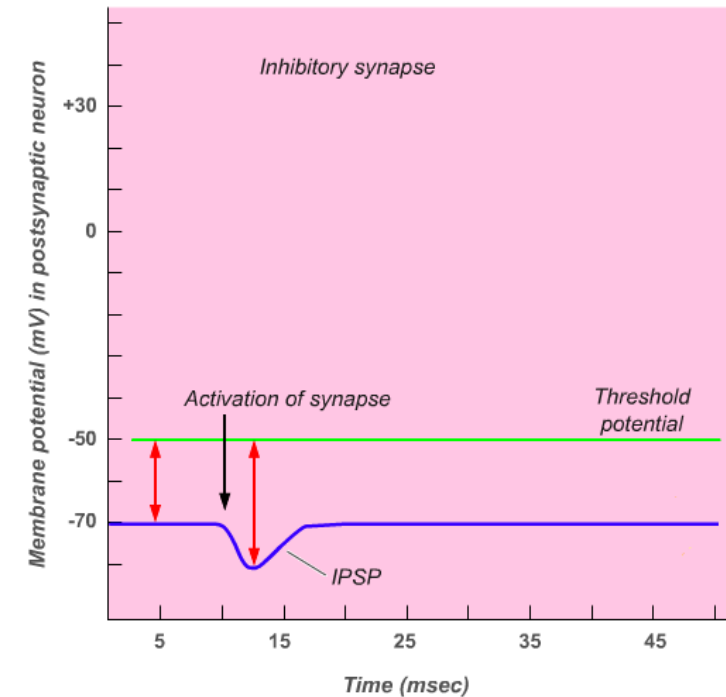
- **Δίαυλοι Ελεγχόμενοι από Νευροδιαβιβαστή**
 - Διεγερτικές (Excitatory) Συνάψεις
 - Ανοίγουν μη-ειδικούς (non-specific) διάυλους κατιόντων (μπορούν να περάσουν τόσο ιόντα Na^+ όσο και K^+)
 - Ρέει περισσότερο Na^+ μέσα στο κύτταρο παρά K^+ έξω
 - Τόσο η διαφορά της συγκέντρωσης όσο και η διαφορά δυναμικού ευνοούν την ροή Na^+
 - Τελικό αποτέλεσμα → Διεγερτικό Μετασυναπτικό Δυναμικό - Excitatory Postsynaptic Potential
 - Μια μικρή εκπόλωση
 - Συνήθως ένα EPSP δεν είναι αρκετό για να αρχικοποιήσει ένα ΔΕ
 - Η μεμβράνη γίνεται πιο διεγέρσιμη (excitable)



Ιονοτροπικοί (Ionotropic) Υποδοχείς



- **Δίαυλοι Ελεγχόμενοι από Νευροδιαβιβαστή**
 - Ανασταλτικές (Inhibitory) Συνάψεις
 - Διαφορετικοί νευροδιαβιβαστές
 - Ανοίγουν είτε K^+ ή Cl^- δίαυλους
 - Ροή K^+ προς τα έξω (efflux) ή ροή Cl^- προς τα μέσα (influx) → Ανασταλτικό Μετασυναπτικό Δυναμικό - Inhibitory Postsynaptic Potential
 - Μια μικρή υπερπόλωση
 - Η μεμβράνη γίνεται λιγότερο διεγέρσιμη
 - Συναπτική Καθυστέρηση (Synaptic Delay)
 - 0.5 - 1 msec
 - Περισσότερες συνάψεις στο δρόμο του σήματος → ↑Ολικός Χρόνος αντίδρασης (Total reaction time)

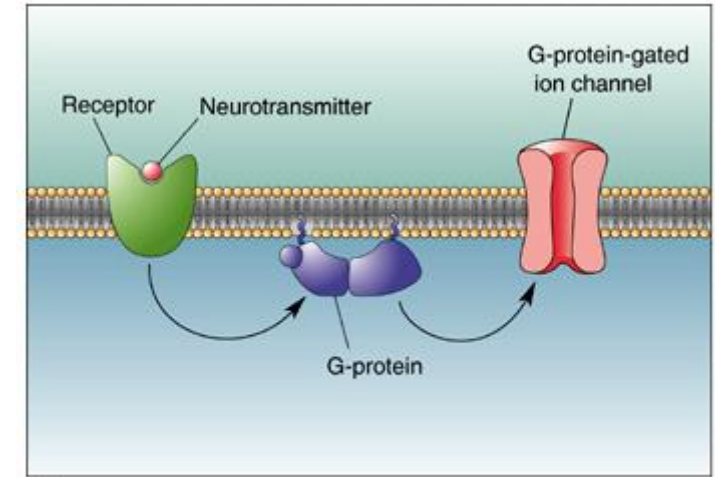


Μεταβολοτροπικοί (Metabotropic) Υποδοχείς

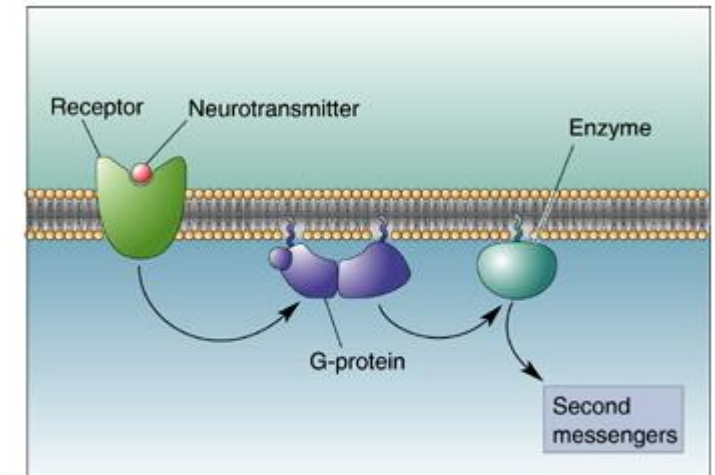


- Υποδοχείς Συζευγμένοι με πρωτεΐνες G (G-Protein-Coupled Receptors)

- Δράση του νευροδιαβιβαστή
 - Πρόσδεση (Bind) με τον υποδοχέα (receptor)
 - Ενεργοποίηση πρωτεϊνών G
 - Ενεργοποίηση
 - Δραστικών ("Effector") πρωτεϊνών
 - Δεύτερων αγγελιοφόρων (second messengers)
- Μπορεί η δράση τους να είναι μεταβολική → Μεταβολοτροπικοί (Metabotropic) υποδοχείς
- Πιο αργοί αλλά προσφέρουν
 - Ενίσχυση
 - Σε κάθε βήμα τα δραστικά μόρια πολλαπλασιάζονται εκθετικά)
 - Ποικιλία δράσεων
 - Ο ίδιος νευροδιαβιβαστής μπορεί να επιδράσει διαφορετικά)
 - Π.χ. δράση ACh
 - Καρδιά → υπερπόλωση, πιο αργός ρυθμός
 - Σκελετικός μυς → εκπόλωση, σύσπαση

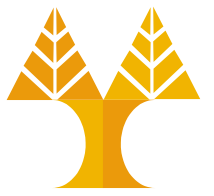


(a)



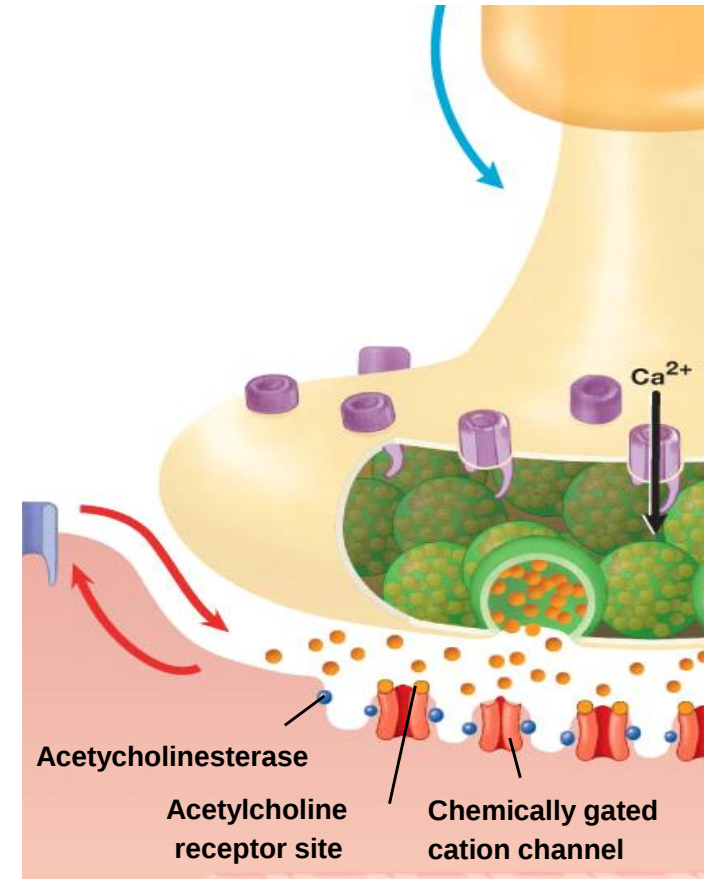
(b)

Αρχές Χημικής Συναπτικής Διαβίβασης



- **Ανάκτηση νευροδιαβιβαστών (Neurotransmitter Recovery) και Διάσπαση (Degradation)**

- Διάχυση (Diffusion) → απομακρύνονται από τη σύναψη
- Επαναπρόσληψη (Reuptake) → Ο νευροδιαβιβαστής επιστρέφει στον προσυναπτικό νευρώνα → ανακύκλωση (recycling)
- Ενζυματική καταστροφή (Enzymatic destruction)
 - Μέσα στο κυτταρόπλασμα της απόληξης ή
 - Μέσα στην συναπτική σχισμή (από ειδικά ένζυμα πάνω στη υποσυναπτική μεμβράνη)
 - Π.χ. Εστεράση ACh (AChE) διασπά την ACh σε μια μη-ενεργή μορφή
- Απευαισθητοποίηση (Desensitization)



Αρχές Συναπτικής Ολοκλήρωσης

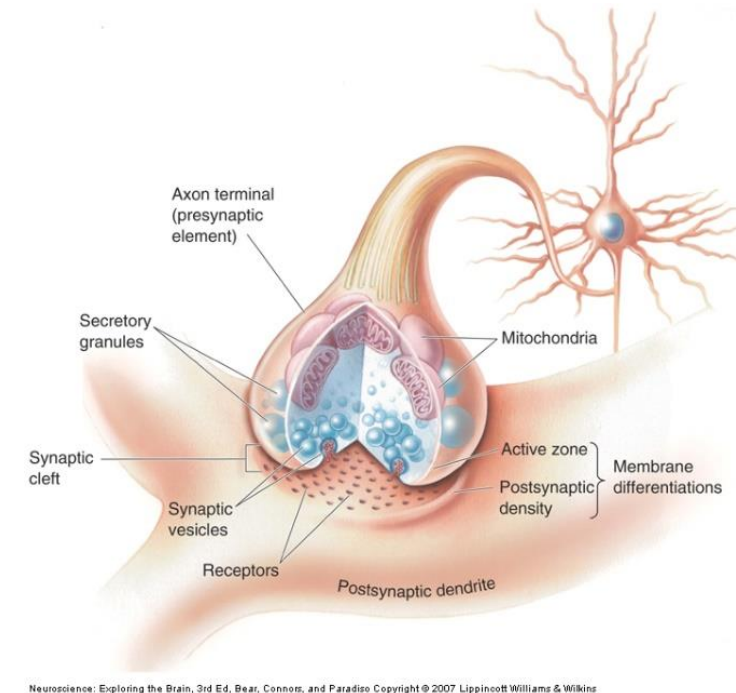


- **Συναπτική Ολοκλήρωση (Synaptic Integration)**

- Διαδικασία με την οποία πολλαπλά συναπτικά δυναμικά συνδυάζονται σε ένα μετασυναπτικό νευρώνα

- **Κβαντική (Quantal) ανάλυση των EPSPs**

- Συναπτικά κυστίδια (Synaptic vesicles): Μικρότερες μονάδες συναπτικής διάδοσης → Κβάντα (Quantums)
- Μικρό μετασυναπτικό δυναμικό (Miniature postsynaptic potential)
- Κβαντική Ανάλυση → Χρησιμοποιείται για να υπολογιστεί ο αριθμός των κυστιδίων που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της νευροδιαβίβασης
- Ένα ΔΕ
 - Νευρομυϊκή σύνδεση (Neuromuscular junction) → απελευθερώνονται ~ 200 συναπτικά κυστίδια → EPSP $\geq 40\text{mV}$
 - Συνάψεις ΚΝΣ → απελευθερώνεται 1 κυστίδιο → EPSP δέκατα του mV



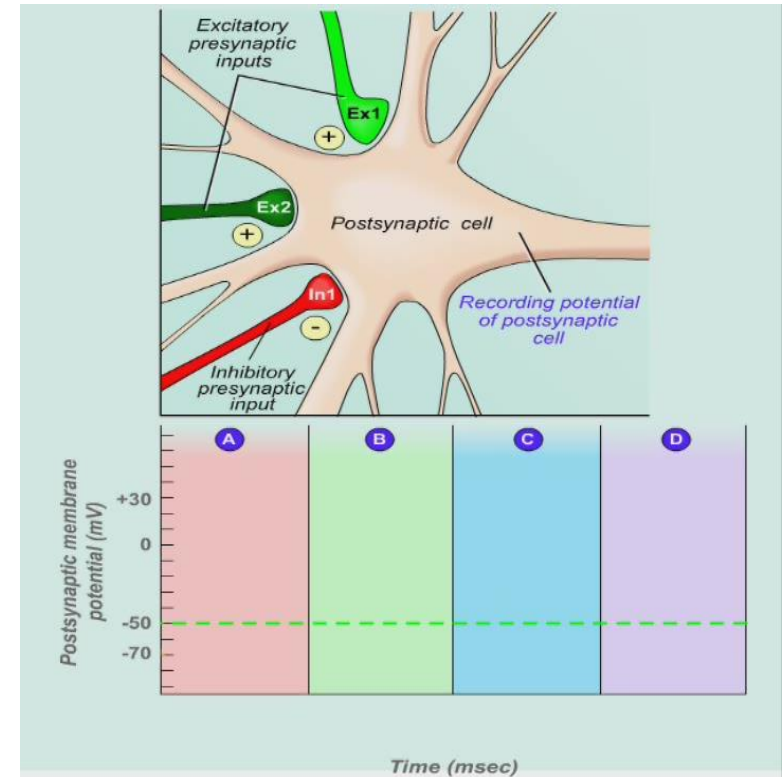
Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Ed, Bear, Connors, and Paradiso Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins

Αρχές Συναπτικής Ολοκλήρωσης

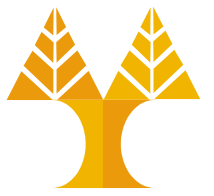


- **Γενικό Μετασυναπτικό Δυναμικό (Grand Postsynaptic Potential - GPSP)**

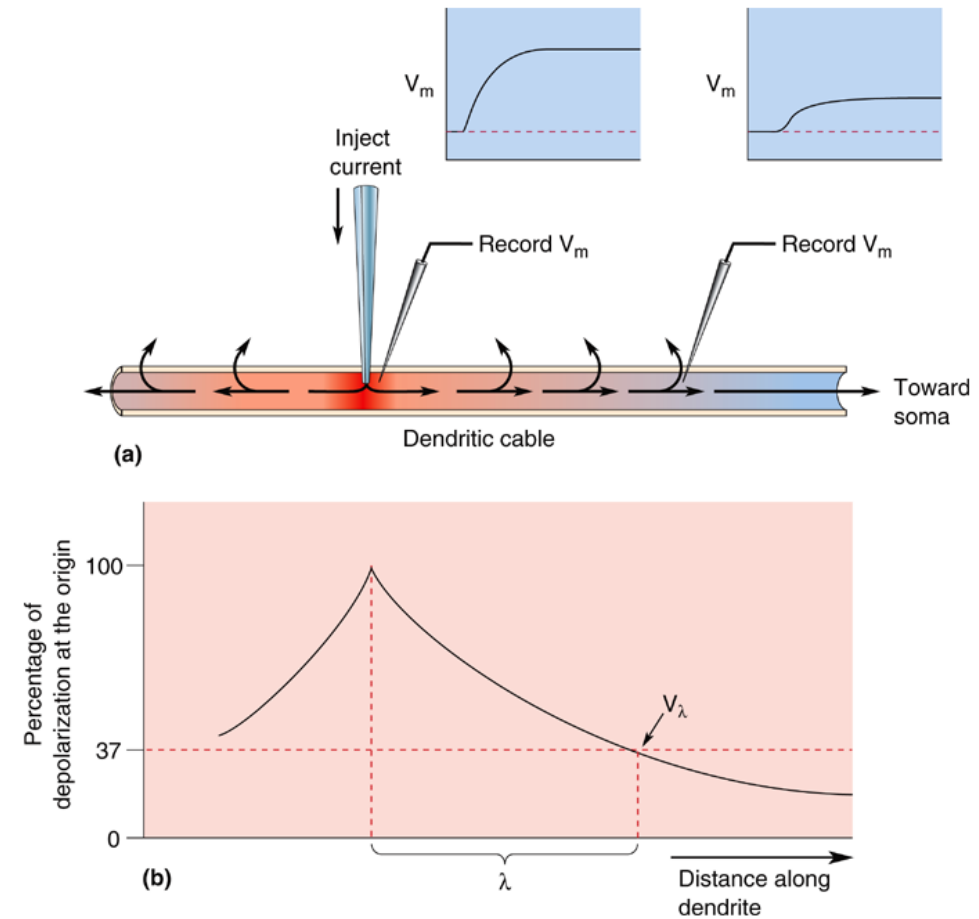
- Τα EPSP και IPSP είναι βαθμιδωτά δυναμικά και μπορούν να προστεθούν
 - Επιτρέπει στους νευρώνες να διενεργούν πολύπλοκους υπολογισμούς
- Χρονική Άθροιση (Temporal Summation)
 - PSP τα οποία έρχονται χρονικά κοντά
 - Π.χ. συνεχής έκκριση νευροδιαβιβαστή από προσυναπτικό νευρώνα λόγω διαρκούς ερεθίσματος
- Χωρική Άθροιση (Spatial Summation)
 - PSP τα οποία φτάνουν από διαφορετικές αλλά παραπλήσιες συνάψεις ταυτόχρονα
- Ταυτόχρονα EPSP και IPSP δυναμικά
 - Εξουδετερώνουν (περίπου) το ένα το άλλο (ανάλογα με τη θέση και το πλάτος)



Αρχές Συναπτικής Ολοκλήρωσης



- **Συνεισφορά των δεντρίτων στις ιδιότητες της συναπτικής ολοκλήρωσης**
 - Δεντρίτης → ευθύ καλώδιο
 - Η εκπόλωση της μεμβράνης φθίνει εκθετικά με την απόσταση
 - $V_x = V_0 e^{-x/\lambda}$
 - Δεντρική Σταθερά απόστασης (Dendritic length constant - λ)
 - Ανάλογη $r_{\text{membrane}}/r_{\text{internal}}$
 - Η “συνεισφορά” μιας σύναψης είναι αντιστρόφως ανάλογη με την απόσταση της από τον εκφυτικό κώνο
- **Στην πραγματικότητα**
 - Έχουν πολύ πιο πολύπλοκες δομές και συνεισφέρουν με διάφορους τρόπους στη συναπτική ολοκλήρωση
- **Διεγέρσιμοι Δεντρίτες (Excitable Dendrites)**
 - Οι δεντρίτες σε κάποιους νευρώνες έχουν τασεολεγχόμενους δίαυλους Na^+ , K^+ και Ca^{2+}
 - Δρουν σαν ενισχυτές (amplifiers) αντί παθητικά (passive)
 - Δεντρικοί δίαυλοι Na^+ : Μπορούν να διαβιβάσουν ηλεκτρικά σήματα στην αντίθετη κατεύθυνση (σώμα → δεντρίτες)
 - “Ειδοποιούν” τους δεντρίτες για την ύπαρξη σημαντικών ΔΕ



Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Ed, Bear, Connors, and Paradiso Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins

Αρχές Συναπτικής Ολοκλήρωσης



- **Αναστολή (Inhibition)**

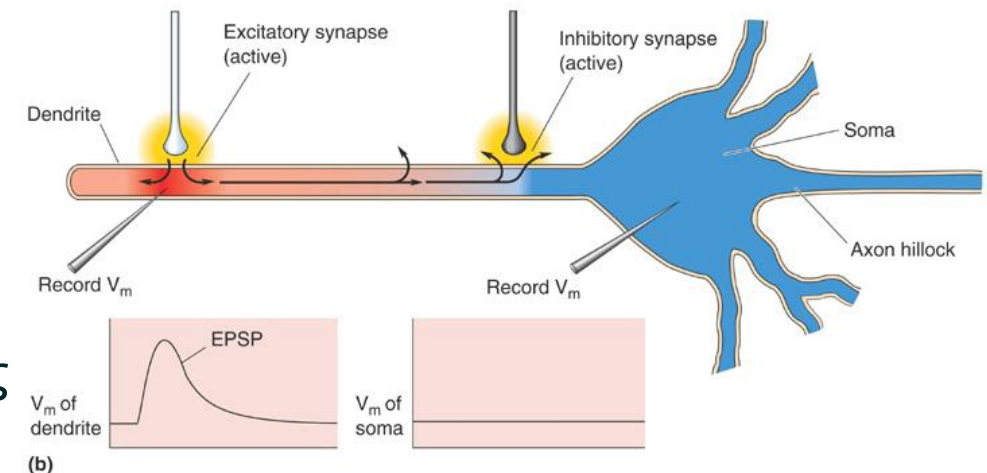
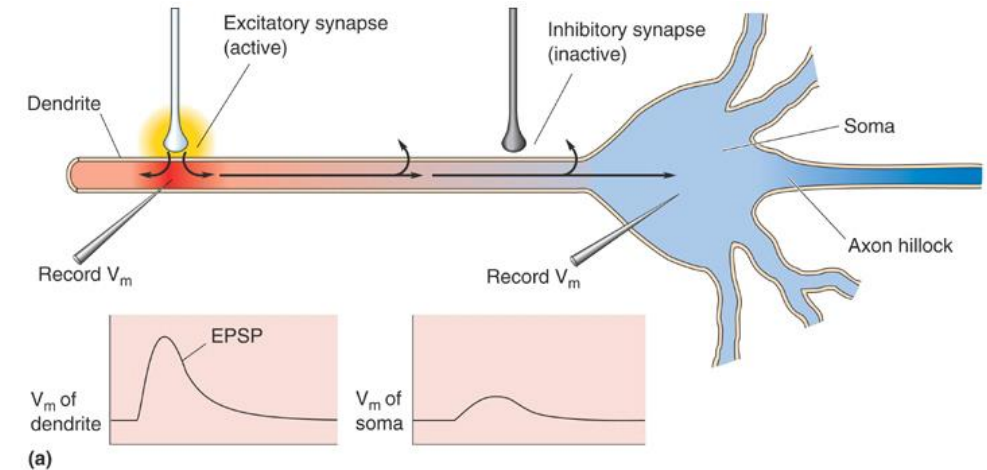
- Η σύναψη μετακινεί το δυναμικό μεμβράνης μακριά από το κατώφλι δυναμικού ενεργείας
- Δυναμικός έλεγχος της εξόδου του νευρώνα

- **Ανασταλτικές (Inhibitory) Συνάψεις**

- Διαφορετικοί νευροδιαβιβαστές
- Ανοίγουν είτε K^+ ή Cl^- δίαυλους
- Προκαλούν υπερπόλωση

- **Αναστολή διακλάδωσης (Shunting Inhibition)**

- Εμποδίζουν το ρεύμα να φτάσει στο σώμα ή στον εκφυτικό κώνο του άξονα
- Διακλάδωση του ρεύματος
 - Ροή Cl^-
- Το δυναμικό μεμβράνης παραμένει στο δυναμικό ηρεμίας -65 mV (δυναμικό ισορροπίας of Cl^-)

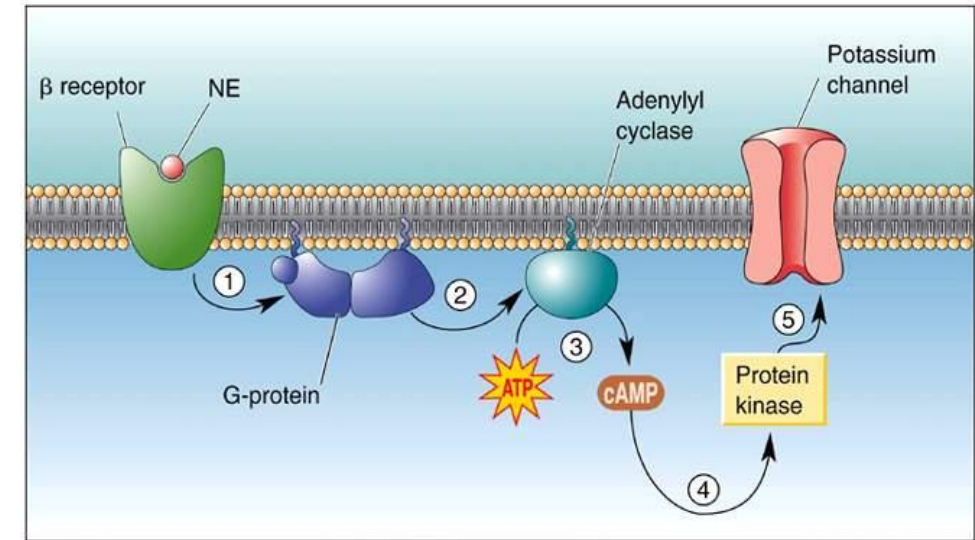


Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Ed, Bear, Connors, and Paradiso Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins



• Διαμόρφωση (Modulation)

- Νευροδιαμορφωτές (Neuromodulators) εκκρίνονται από τους νευρώνες
 - Επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα των EPSP που παράγονται από άλλες συνάψεις
- Μεγάλα μόρια τα οποία τελειοποιούν τη δράση του νευρώνα
 - Αλλάζουν την παραγωγή ή έκκριση νευροδιαβιβαστή
 - Αλλάζουν τον αριθμό των υποδοχέων
 - Κλπ.
- Τα αποτελέσματα είναι μακροπρόθεσμα (μέρες, μήνες ή χρόνια)
- Παράδειγμα: Ενεργοποίηση NE β υποδοχέα $\rightarrow$ $\downarrow$ περατότητα K^+

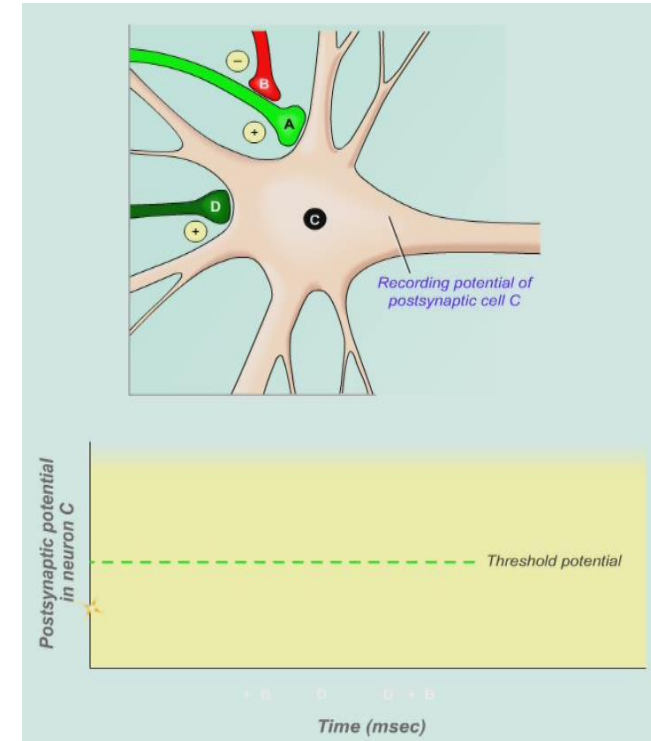


Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Ed, Bear, Connors, and Paradiso Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins

Αρχές Συναπτικής Ολοκλήρωσης



- Προσυναπτική αναστολή (inhibition) ή διευκόλυνση (facilitation)
 - Προσυναπτική απόληξη εννευρώνεται από απόληξη άξονα διαμόρφωσης (modulatory axon terminal)
 - Ο νευρώνας διαμόρφωσης (Modulatory neuron) μπορεί να αναστείλει ή να διευκολύνει τη δράση του προσυναπτικού νευρώνα
 - Διαμόρφωση της ποσότητας Ca^{2+} που εισέρχεται
 - Δεν διαφοροποιεί την δράση άλλων νευρώνων ή του μετασυναπτικού νευρώνα

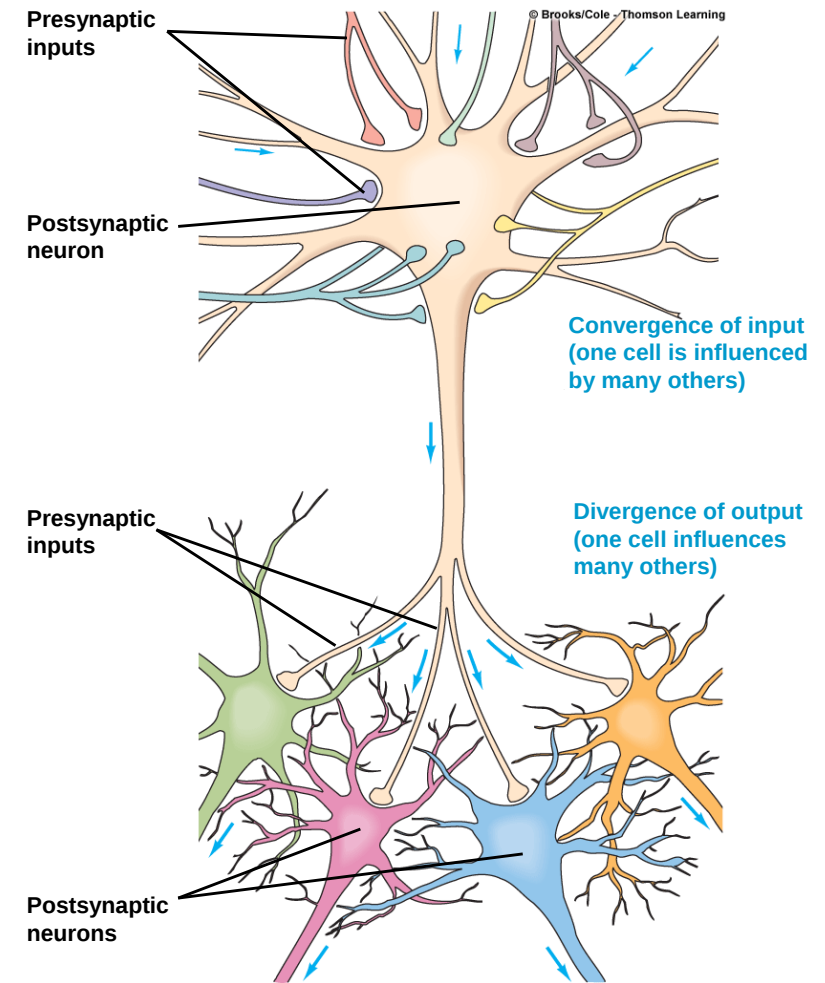


Αρχές Συναπτικής Ολοκλήρωσης

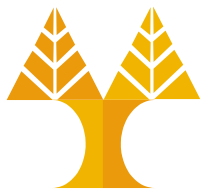


- **Μετασυναπτική Ολοκλήρωση (Post-synaptic Integration)**

- ΔΕ παράγονται ως αποτέλεσμα συνδυασμού εισόδων
- Ο νευρώνας είναι μια πολύπλοκη υπολογιστική συσκευή
 - Συνάψεις = είσοδοι (inputs)
 - Δεντρίτες = επεξεργαστές (processors)
 - Άξονες/ΔΕ = έξοδοι (outputs)
- Μετάδοση σήματος και συχνότητα είναι αποτέλεσμα πληροφοριών από πολλές διαφορετικές πηγές
- Πληροφορίες που δεν είναι σημαντικές δεν περνούν καν
- Οι νευρώνες συνδυάζονται σε πολύπλοκα δίκτυα (10^{11} νευρώνες και 10^{14} συνάψεις μόνο στον εγκέφαλο!)
 - Συγκλίνοντα (Converging)
 - Αποκλίνοντα (Diverging)



Arrows indicate direction in which information is being conveyed.



- **Αποτελέσματα φαρμάκων στο νευρικό σύστημα**
- **Οι ενέργειες μπορεί να**
 - Διαφοροποιούν τη σύνθεση, αξονική μεταφορά, αποθήκευση και διάχυση των νευροδιαβιβαστών
 - Διαφοροποιούν τη μετατροπή της αλληλεπίδρασης νευροδιαβιβαστή υποδοχέα
 - Διαφοροποιούν την ανάκτηση και διάσπαση του νευροδιαβιβαστή
 - Αντικαθιστούν τον νευροδιαβιβαστή με άλλο λιγότερο ή περισσότερο ισχυρό
- **Ανταγωνιστές Υποδοχέα (Receptor antagonists): Εμποδίζουν τη λειτουργία του υποδοχέα**
 - Curare → προσδένεται στον υποδοχέα ACh στους μύες → εμποδίζει τη σύσπαση
 - Strychnine → προσδένεται στον υποδοχέα του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή glycine → συσπάσεις, σπασμοί
- **Αγωνιστές Υποδοχέα (Receptor agonists) : Μιμούνται τους φυσιολογικούς νευροδιαβιβαστές**
 - Phenylephrine → προσδένεται στους υποδοχείς α_1 → αγγειοσυστολή, ανακουφίζει την υποπίεση και ρινική συμφόρηση (nasal congestion)
- **Παρεμπόδιση ανάκτησης νευροδιαβιβαστή**
 - Cocaine → παρεμποδίζει την ανάκτηση dopamine → τα κέντρα “ευχαρίστησης” παραμένουν διεγερμένα
- **Παρεμπόδιση απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστή**
 - Tetanus toxin → παρεμποδίζει την απελευθέρωση του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή GABA → μύες παραμένουν ανεξέλεγκτα διεγερσιμοί → σπασμοί και παράλυση



- **Χημική Συναπτική Διαβίβαση**

- Ποικιλομορφία επιτρέπει πολύπλοκες διεργασίες
- Εξηγεί τα αποτελέσματα πολλών φαρμάκων και δηλητηρίων
- Ελαττωματική νευροδιαβιβαστή: Αιτία των πλείστων νευρολογικών και ψυχολογικών ασθενειών
- Κλειδί στη κατανόηση της μάθησης και της μνήμης



Διάλεξη 7

Νευροδιαβιβαστές (Neurotransmitters)

Άλλα ...



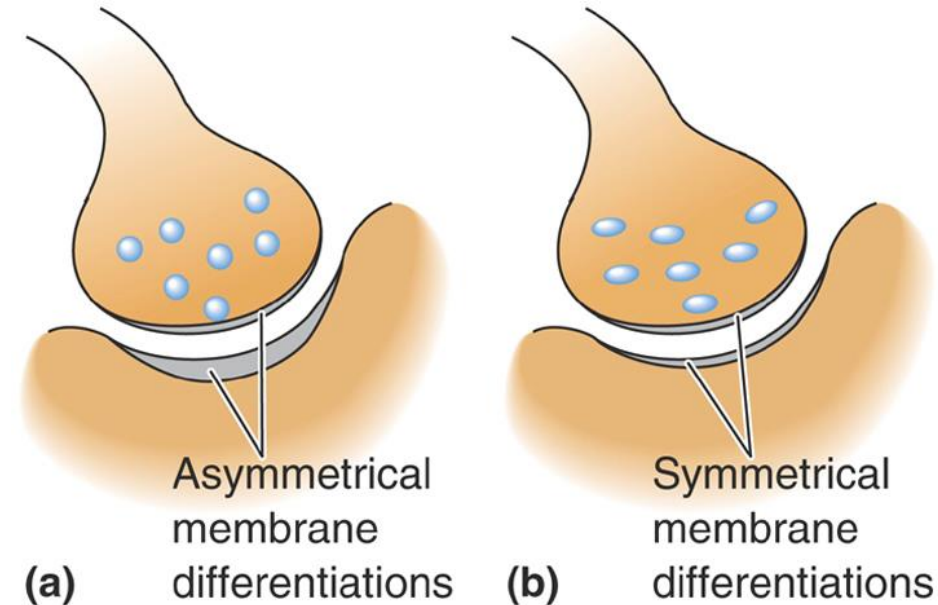
Γεωμετρία Διεγερτικών και Ανασταλτικών Συνάψεων (Εκτός Ύλης)

Αρχές Συναπτικής Ολοκλήρωσης



- Γεωμετρία Διεγερτικών και Ανασταλτικών Συνάψεων

- Διεγερτικές συνάψεις
 - Μορφολογία Gray's type I
 - Μαζεμένες στο σώμα και κοντά στον εκφυτικό κώνο
- Ανασταλτικές συνάψεις
 - Μορφολογία Gray's type II
- Χρήσιμη στη τοπογράφηση σχέσεων στο χώρο



Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Ed, Bear, Connors, and Paradiso Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins