

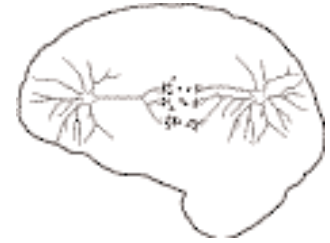
# Χημικοί Μεταφορείς Σήματος

Τα δυναμικά ενέργειας μεταδίδονται κατά μήκος των αξόνων προς εξειδικευμένες περιοχές που ονομάζονται συνάψεις, όπου οι άξονες επικοινωνούν με τους δενδρίτες άλλων νευρώνων. Οι συνάψεις αποτελούνται από μία προσυναπτική νευρική απόληξη, η οποία διαχωρίζεται από τη μετασυναπτική πλευρά με ένα μικρό κενό (σχισμή), που συχνά εντοπίζεται σε μία δενδριτική άκανθα. Τα ηλεκτρικά ρεύματα που είναι υπεύθυνα για τη μετάδοση του δυναμικού ενέργειας στους άξονες δε μπορούν να γεφυρώσουν το συναπτικό κενό. Η μετάδοση του σήματος πέρα από αυτό το κενό επιτυγχάνεται με χημικούς μεταφορείς σήματος, οι οποίοι ονομάζονται νευροδιαβιβαστές.

Ο χημικός διαβιβαστής συσκευασμένος σε σφαιρικά κυστίδια διατίθεται για απελευθέρωση στις συναπτικές σχισμές

## Αποθήκευση και Απελευθέρωση

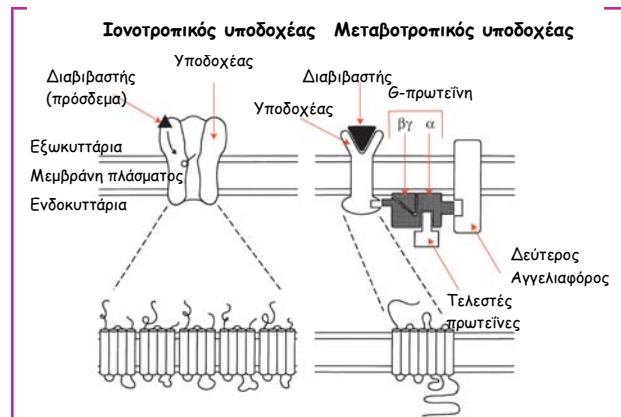
Οι νευροδιαβιβαστές αποθηκεύονται σε μικροσκοπικά σφαιρικά σακίδια, που ονομάζονται συναπτικά κυστίδια, στις απολήξεις των αξόνων. Υπάρχουν κυστίδια τα οποία χρησιμοποιούνται για αποθήκευση και κυστίδια που βρίσκονται πιο κοντά στις νευρικές απολήξεις, που είναι έτοιμα να απελευθερώσουν το περιεχόμενό τους. Η άφιξη ενός δυναμικού ενέργειας έχει ως αποτέλεσμα το άνοιγμα των ιοντικών καναλιών, που επιτρέπουν στο ασβέστιο ( $Ca^{++}$ ) να εισέλθει στο κύτταρο. Ακολουθώς ενεργοποιούνται ένζυμα που δρουν σε μία πληθώρα προσυναπτικών πρωτεϊνών με ασυνήθιστα ονόματα, όπως «σνερ-snarre», «ταγμίνη-tagmīn» και «μπρεβίνη-brevīn» - ονόματα κατάλληλα για τους ήρωες μιας σύγχρονης επιστημονικής περιπέτειας. Οι νευροεπιστήμονες πολύ πρόσφατα ανακάλυψαν ότι αυτές οι προσυναπτικές πρωτεΐνες τριγυρνούν, προσκολλώνται και παγιδεύουν άλλες, κάνοντας τα συναπτικά κυστίδια να συγχωνεύονται με τη μεμβράνη, να ανοίγουν διάπλατα και να απελευθερώνουν το χημικό μεταφορέα από τη νευρική απόληξη. Ο μεταφορέας στη συνέχεια διαχέεται σε ένα κενό μεγέθους 20 νανομέτρων, που ονομάζεται συναπτική σχισμή. Τα συναπτικά κυστίδια ξανασηματίζονται, όταν οι μεμβράνες τους προσροφηθούν πίσω στη νευρική απόληξη, όπου και ξαναγεμίζουν με νευροδιαβιβαστή, ώστε να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία, δηλαδή μία διαδικασία συνεχούς ανακύκλωσης. Όταν ο νευροδιαβιβαστής φτάσει στην απέναντι θέση, γεγονός που συμβαίνει εκπληκτικά γρήγορα - μέσα σε λιγότερο από ένα χιλιοστό του δευτερολέπτου - αλληλεπιδρά με ειδικές μοριακές δομές, τους υποδοχείς, που βρίσκονται στη μεμβράνη του επόμενου νευρώνα. Τα γλοιακά κύτταρα επίσης βρίσκονται γύρω από τη συναπτική σχισμή.



Κάποια από αυτά έχουν σε ετοιμότητα μικροσκοπικές «ηλεκτρικές σκούπες», που ονομάζονται μεταφορείς και η δουλειά τους είναι να απορροφούν το διαβιβαστή από τη σχισμή. Με τον τρόπο αυτό οι χημικοί μεταφορείς σήματος απομακρύνονται πριν φτάσει το επόμενο δυναμικό ενέργειας. Αλλά τίποτα δεν πάει χαμένο - αυτά τα γλοιακά κύτταρα στη συνέχεια επεξεργάζονται το διαβιβαστή και τον ξαναστέλνουν για αποθήκευση στα κυστίδια των νευρικών απολήξεων για μελλοντική χρήση. Η «καθαριότητα» που κάνουν τα γλοιακά κύτταρα δεν είναι ο μόνος τρόπος με τον οποίο οι νευροδιαβιβαστές απομακρύνονται από τη σύναψη. Μερικές φορές τα ίδια τα νευρικά κύτταρα αντλούν τα μόρια του διαβιβαστή πίσω στις νευρικές απολήξεις τους. Άλλες φορές ο διαβιβαστής διασπάται με τη βοήθεια άλλων χημικών ουσιών που βρίσκονται στη συναπτική σχισμή.

## Μεταφορείς σήματος που ανοίγουν ιοντικά κανάλια

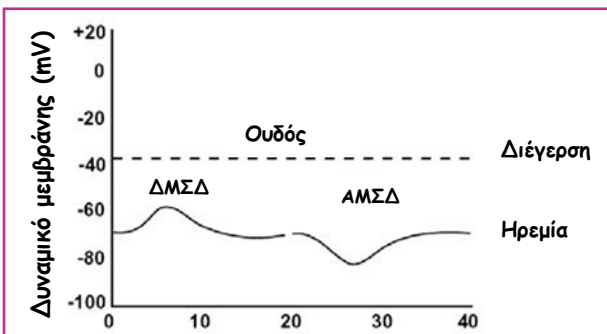
Η αλληλεπίδραση των νευροδιαβιβαστών με τους υποδοχείς μοιάζει με τη σχέση που έχει ένα κλειδί με την κλειδαριά του. Η πρόσδεση του διαβιβαστή (κλειδί) στους αντίστοιχους υποδοχείς (κλειδαριά), οδηγεί στη διάνοιξη ενός ιοντικού καναλιού. Αυτοί οι υποδοχείς ονομάζονται ιονοτροπικοί υποδοχείς (βλ. εικόνα). Αν το ιοντικό κανάλι επιτρέψει να εισέλθουν θετικά ιόντα ( $Na^+$  ή  $Ca^{++}$ ), η εισροή θετικού ρεύματος οδηγεί σε διέγερση. Αυτό προκαλεί μία αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης, που ονομάζεται διεγερτικό μετα-συναπτικό δυναμικό (ΔΜΣΔ-EPSP). Συνήθως, ένας μεγάλος αριθμός συνάψεων συγκλίνουν σε ένα νευρώνα και, ανά πάσα στιγμή, κάποιες είναι ενεργές και κάποιες άλλες όχι. Αν το άθροισμα αυτών των ΔΜΣΔ φτάσει τον ουδό για την πυροδότηση μιας ώσης, δημιουργείται ένα νέο δυναμικό ενέργειας και το σήμα μεταδίδεται μέσω του άξονα του νευρώνα, όπως εξηγήσαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο.



Οι ιονοτροπικοί υποδοχείς (αριστερά) συνδέονται με ένα κανάλι μέσα από το οποίο περνούν ιόντα (π.χ.  $Na^+$  και  $K^+$ ). Το κανάλι αποτελείται από 5 υπομονάδες τοποθετημένες κυκλικά. Οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς (δεξιά) δεν συνδέονται με κανάλια, αλλά με ρυθμιστικές G-πρωτεΐνες μέσα στην κυτταρική μεμβράνη, οι οποίες βοηθούν στη μεταφορά του σήματος. Οι τελεστές είναι εκτελεστικές πρωτεΐνες που βοηθούν στη παραγωγή δεύτερων αγγελιοφόρων

Ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο είναι το **γλουταμικό οξύ**. Η μεγάλη ακρίβεια της νευρικής δραστηριότητας απαιτεί τη διέγερση ορισμένων νευρώνων να συνοδεύεται από την καταστολή της δραστηριότητας άλλων. Αυτό επιτυγχάνεται με την **αναστολή**. Στις **ανασταλτικές συνάψεις**, η ενεργοποίηση των υποδοχέων οδηγεί στη διάνοιξη ιοντικών καναλιών, τα οποία επιτρέπουν την εισροή αρνητικά φορτισμένων ιόντων, προκαλώντας μία αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης που ονομάζεται ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό (ΑΜΣΔ-IPSP) (βλ. εικόνα). Το ΑΜΣΔ δεν επιτρέπει την εκπόλωση της μεμβράνης και ως εκ τούτου την έναρξη ενός δυναμικού ενέργειας στο κυτταρικό σώμα του υποδέκτη νευρώνα. Υπάρχουν δύο ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές - το **γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)** και η **γλυκίνη**.

Η συναπτική διαβίβαση είναι μία πολύ ταχεία διαδικασία: ο χρόνος που απαιτείται από την άφιξη ενός δυναμικού ενέργειας σε μία σύναψη μέχρι την παραγωγή ενός ΔΜΣΔ στον άλλο νευρώνα είναι πολύ μικρός - 1/1000 του δευτερολέπτου. Διάφοροι νευρώνες πρέπει να συγχρονίσουν μέσα σε ένα σύντομο χρονικό διάστημα την μεταβίβαση γλουταμικού σε άλλους, προκειμένου τα ΔΜΣΔ στον υποδέκτη νευρώνα να αθροιστούν και να προκληθεί μία νέα ώση. Η αναστολή πρέπει να πραγματοποιηθεί μέσα στο ίδιο χρονικό διάστημα, για να είναι αποτελεσματική η διακοπή της διαδικασίας.



Το διεγερτικό συναπτικό δυναμικό (ΔΜΣΔ) είναι μία αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης από  $-70$  mV σε σχεδόν  $0$  mV. Το ανασταλτικό συναπτικό δυναμικό (ΑΜΣΔ) έχει το αντίθετο αποτέλεσμα.

## Μεταφορείς σήματος που δρουν ρυθμιστικά

Η μελέτη των διεγερτικών και των ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών αποκάλυψε την ύπαρξη ενός μεγάλου αριθμού άλλων χημικών ουσιών που απελευθερώνονται από τους νευρώνες. Πολλές από αυτές επηρεάζουν τους νευρωνικούς μηχανισμούς αλληλεπιδρώντας με διαφορετικές πρωτεΐνες στις μεμβράνες των νευρώνων, που ονομάζονται **μεταβροτικοί υποδοχείς**. Αυτοί οι υποδοχείς δεν περιέχουν ιοντικά κανάλια, δεν εντοπίζονται πάντα στην περιοχή της σύναψης και, κυρίως, δεν οδηγούν στην έναρξη δυναμικών ενέργειας. Τώρα πλέον θεωρούμε ότι αυτοί οι υποδοχείς ρυθμίζουν ή τροποποιούν την τεράστια ποικιλία χημικών διεργασιών που πραγματοποιούνται στο εσωτερικό των νευρώνων και για το λόγο αυτό η επίδραση που ασκούν οι μεταβροτικοί υποδοχείς ονομάζεται **νευρορύθμιση ή νευροτροποποίηση**. Οι μεταβροτικοί υποδοχείς συνήθως βρίσκονται σε πολύπλοκα σωματίδια που συνδέουν το εξωτερικό του κυττάρου με ένζυμα που βρίσκονται μέσα στο κύτταρο και που επηρεάζουν τον μεταβολισμό του. Όταν ένας νευροδιαβιβαστής αναγνωριστεί και δεσμευτεί σε ένα μεταβροτικό υποδοχέα, συνδετικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες, που ονομάζονται **G-πρωτεΐνες** και άλλα ένζυμα της μεμβράνης ενεργοποιούνται ομαδικά. Η δέσμευση του διαβιβαστή από τους μεταβροτικούς υποδοχείς μπορεί να παραλληλιστεί με σπινθήρα ανάφλεξης. Δεν επιτρέπει την διέλευση ιόντων από τη μεμβράνη, όπως οι

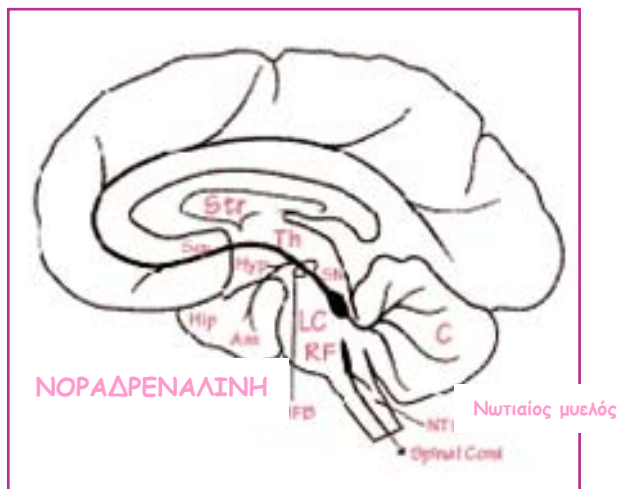
ιονοτροπικοί υποδοχείς, αλλά αντίθετα ενεργοποιούν ταχύτατα δεύτερους αγγελιαφόρους, προκαλώντας ένα καταρράκτη βιοχημικών γεγονότων (βλ. εικόνα). Στη συνέχεια ο μεταβολικός μηχανισμός του νευρώνα ξεκινάει «να παίρνει στροφές» και ενεργοποιείται. Τα αποτελέσματα της νευροτροποποίησης περιλαμβάνουν μεταβολές στα ιοντικά κανάλια, στους υποδοχείς, στις αντλίες, ακόμη και στην έκφραση γονιδίων. Αυτές οι αλλαγές έχουν βραδύτερη έναρξη και μεγαλύτερη διάρκεια από αυτές που προκαλούνται από τους διεγερτικούς και τους ανασταλτικούς διαβιβαστές και τα αποτελέσματά τους επεκτείνονται πέρα από το επίπεδο της σύναψης. Αν και δεν προκαλούν δυναμικά ενέργειας, επιδρούν ουσιαστικά στη διαδικασία μετάδοσης των ώσεων δια μέσου των νευρωνικών δικτύων.

## Αναγνώριση των μεταφορέων σήματος

Μεταξύ των πολλών νευροδιαβιβαστών-μεταφορέων σήματος που δρουν στους υποδοχείς με G-πρωτεΐνες είναι η **ακετυλοχολίνη**, η **ντοπαμίνη** και η **νοραδρεναλίνη**. Οι νευρώνες που τις απελευθερώνουν όχι μόνο ασκούν διαφορετική δράση στα διάφορα κύτταρα, αλλά και η ανατομική τους οργάνωση είναι ιδιαίτερη αφού παρόλο που είναι σχετικά λιγούστοι, οι άξονές τους προβάλλουν ευρέως στις περισσότερες περιοχές του εγκεφάλου (βλ. εικόνα).

Στον ανθρώπινο εγκέφαλο υπάρχουν μόνο 1600 νοραδρενεργικοί νευρώνες οι οποίοι στέλνουν τους άξονές τους σε όλα τα μέρη του εγκεφάλου και στο νωτιαίο μυελό. Οι νευροτροποποιητικοί διαβιβαστές δε μεταφέρουν σαφείς αισθητηριακές πληροφορίες αλλά συντονίζουν διάσπαρτα σύνολα νευρώνων, έτσι ώστε να βελτιώνουν την επίδοσή τους. Η νοραδρεναλίνη απελευθερώνεται μετά από διάφορα πρωτόγονα και στρεσογόνα ερεθίσματα και βοηθά στην οργάνωση των πολύπλοκων αντιδράσεων του ατόμου σε αυτές τις προκλήσεις. Φαίνεται ότι είναι απαραίτητο, πολλά δίκτυα να «γνωρίζουν» ότι ο οργανισμός βρίσκεται σε κατάσταση στρες. Η ντοπαμίνη συμμετέχει στην αντίληψη ευχάριστων καταστάσεων για το ζώο, δρώντας σε εγκεφαλικά κέντρα που σχετίζονται με θετικά συναισθήματα (βλ. Κεφάλαιο 4).

Η ακετυλοχολίνη, αντίθετα, έχει διπλό ρόλο. Ασκεί τη δράση της τόσο σε ιονοτροπικούς όσο και σε μεταβροτικούς υποδοχείς. Υπήρξε ο πρώτος νευροδιαβιβαστής που ανακαλύφθηκε και χρησιμοποιεί ιοντικούς μηχανισμούς για τη μετάδοση του σήματος από τους κινητικούς νευρώνες στις γραμμωτές μυϊκές ίνες της νευρομυϊκής σύναψης. Μπορεί να λειτουργήσει και ως νευροτροποποιητής, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση εστίασης της προσοχής σε κάτι συγκεκριμένο - αφού συγχρονίζει τους εγκεφαλικούς νευρώνες να δέχονται μόνο σχετικές πληροφορίες.



Τα νοραδρενεργικά κύτταρα εντοπίζονται στον υπομέλανα τόπο (locus coeruleus - LC). Οι άξονες αυτών των κυττάρων κατανέμονται σε όλο το μεσεγκέφαλο, π.χ. στον υποθάλαμο (hypothalamus - Hyp), στην παρεγκεφαλίδα (cerebellum - C) και στο εγκεφαλικό φλοιό.