



Δυναμικό δράσης - Νευρικές συνάψεις

Περίληψη

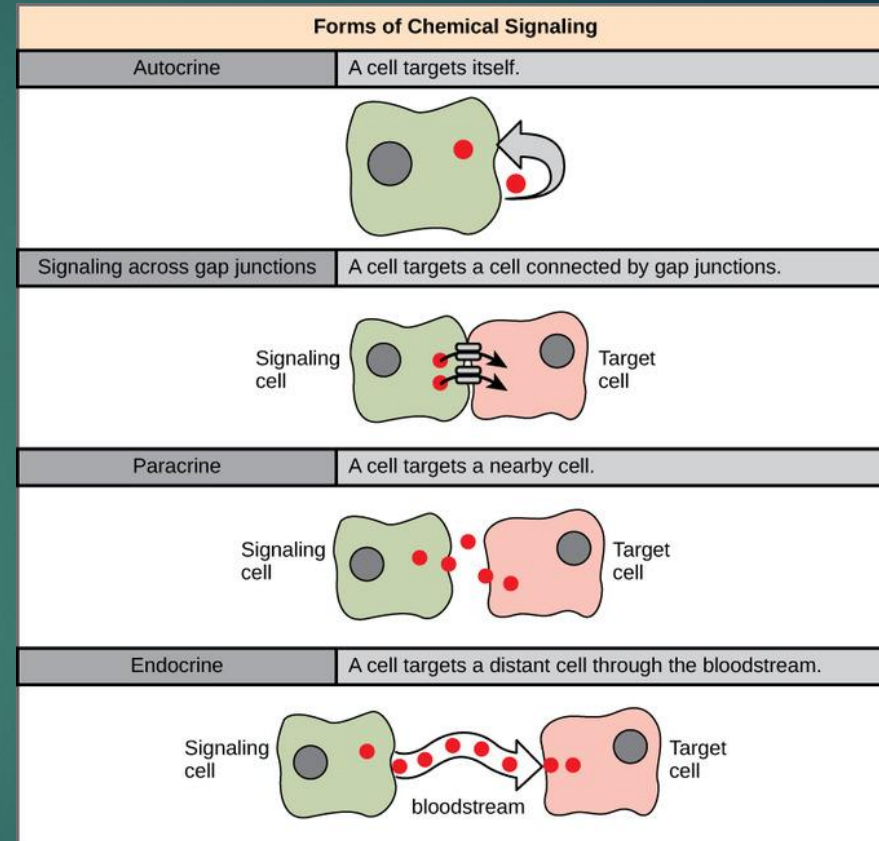
- ▶ Κυτταρική μεταφορά (ανακεφαλαίωση)
- ▶ Δυναμικό κυτταρικής μεμβράνης
- ▶ Δυναμικό ηρεμίας – Δυναμικό δράσης
- ▶ Δομή νευρώνων
- ▶ Συναπτική μεταβίβαση
- ▶ Νευροδιαβιβαστές

Ομοιόσταση

- ▶ Διατήρηση σταθερών καταστάσεων στο σώμα από συντονισμένους φυσιολογικούς μηχανισμούς
- ▶ Εξωκυττάρια -> Ενδοκυττάρια
- ▶ Αρνητική ανατροφοδότηση – το αποτέλεσμα μιας διαδικασίας **σηματοδοτεί τη μείωση** της έντασης ή τη δραστηριότητα αυτής της διαδικασίας
- ▶ Θετική επανατροφοδότηση - το αποτέλεσμα μιας διαδικασίας **ενισχύει, εντείνει ή επιταχύνει** την αρχική διαδικασία απομακρύνοντας το σύστημα από την κατάσταση ισορροπίας
- ▶ Ανταλλαγή ύλης ή ενέργειας μεταξύ διαφορετικά καθορισμένων χώρων (διαμερισμάτων τα οποία διαχωρίζονται από κάποιου τύπου περιοριστική δομή ή **μεμβράνη**)
- ▶ **Ισορροπία:** αντίρροπες δυνάμεις εξισορροποούνται με αποτέλεσμα να μην υπάρχει μεταφορά μιας συγκεκριμένης ουσίας ή ενέργειας

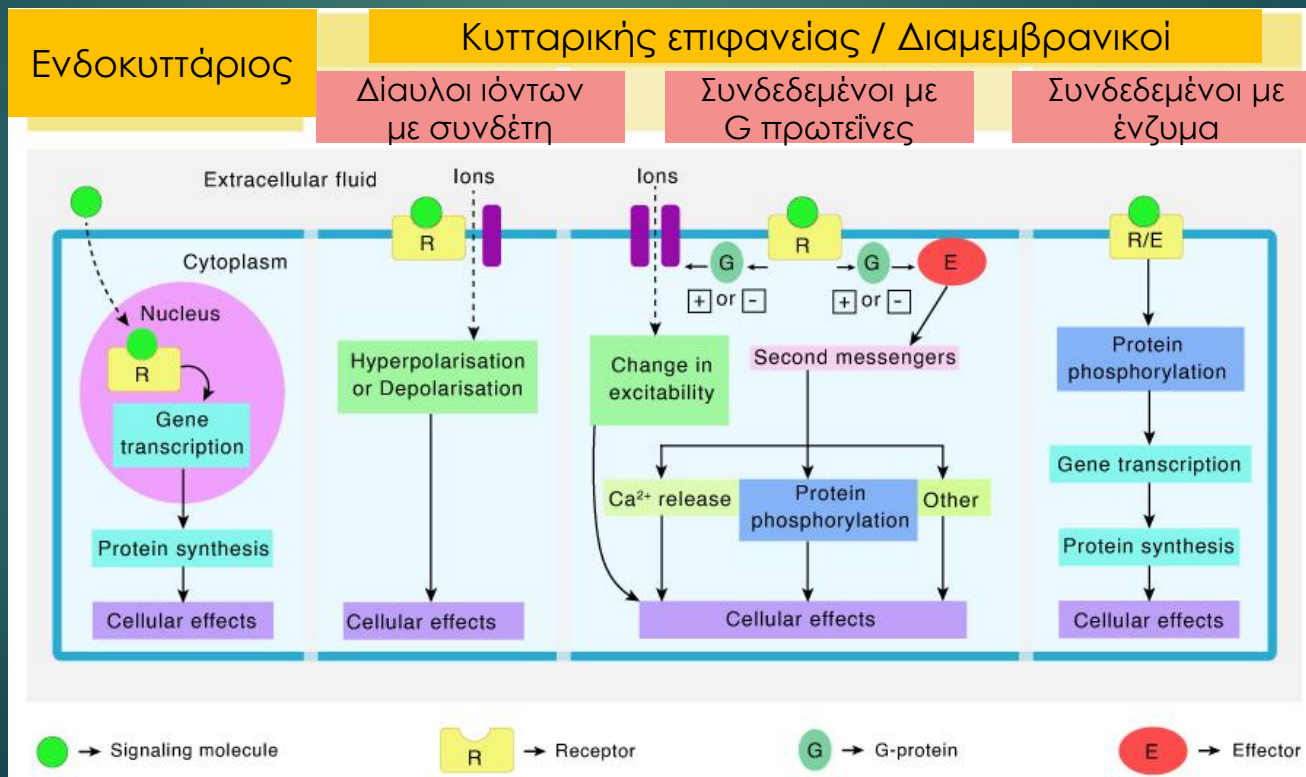
Κυτταρική επικοινωνία

- ▶ Χασματοσυνδέσεις – δίαυλοι μεταξύ κυτταρικών μεμβρανών
- ▶ Αυτοκρινική - μια χημική ουσία απελευθερώνεται και δεσμεύεται από το ίδιο κύτταρο
- ▶ Παρακρινική – μια χημική ουσία απελευθερώνεται από ένα κύτταρο σε ένα άλλο
- ▶ Ενδοκρινική – χημικές ουσίες απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος και μεταναστεύουν προς τον στόχο τους
- ▶ Νευρικές συνάψεις



Κυτταρική σηματοδότηση

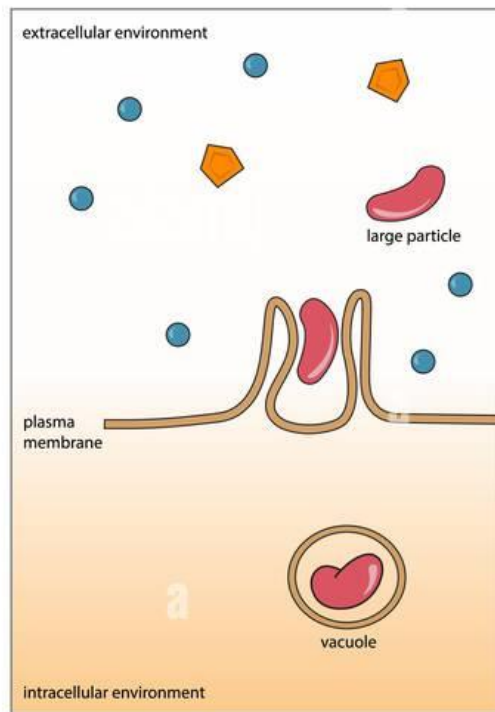
- ▶ Υποδοχείς – κυτταρική μεμβράνη ή ενδοκυττάρια
- ▶ Ενεργοποιούνται από τους πρώτους αγγελιοφόρους (π.χ. πεπτίδια, ορμόνες)
- ▶ Τελεστές π.χ. αδενυλική κυκλάση και φωσφολιπάση C
- ▶ Επιπρόσθετοι δεύτεροι αγγελιοφόροι για την μεταγωγή του σήματος ενδοκυττάρια (π.χ. κυκλικά νουκλεοτίδια όπως η cAMP, IP_3 , Ca^{2+})



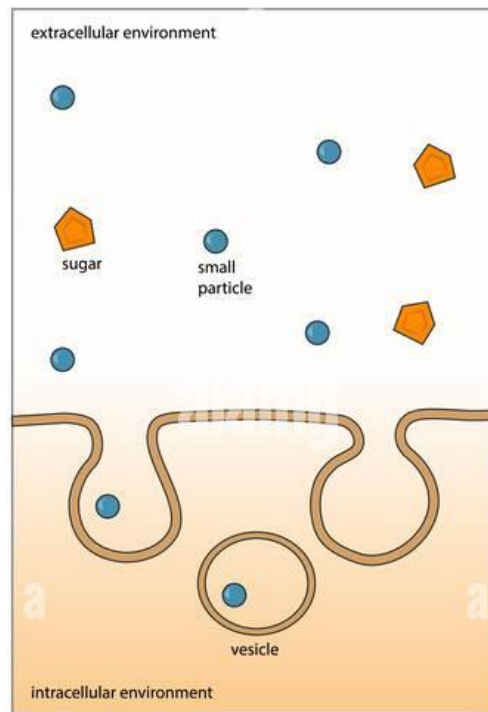
Μηχανισμοί μεταφοράς διαλυμένων ουσιών

- ▶ 2 μεγάλες κατηγορίες: **παθητική μεταφορά** (δεν απαιτεί άμεση δαπάνη ενέργειας) & **ενεργητική μεταφορά** (απαιτεί την χρησιμοποίηση μεταβολικής ενέργειας)
- ▶ **Φαγοκυττάρωση** μεγάλων σωματιδίων ή μικροοργανισμών (εξειδικευμένα κύτταρα, μακροφάγα)
- ▶ **Ενδοκυττάρωση** – εγκόλπωση κυτταρικής μεμβράνης σχηματίζοντας ένα ενδοκυττάριο κυστίδιο (σχεδόν σε όλα τα κύτταρα) (πινοκύττωση υγρής φάσης, ενδοκυττάρωση μέσω υποδοχέων)
- ▶ **Εξωκυττάρωση** – ενδογενή μακρομόρια πακετάρονται σε κυστίδια. Τα κυστίδια συγχωνεύονται με την κυτταρική μεμβράνη και απελευθερώνονται στον εξωκυττάριο χώρο

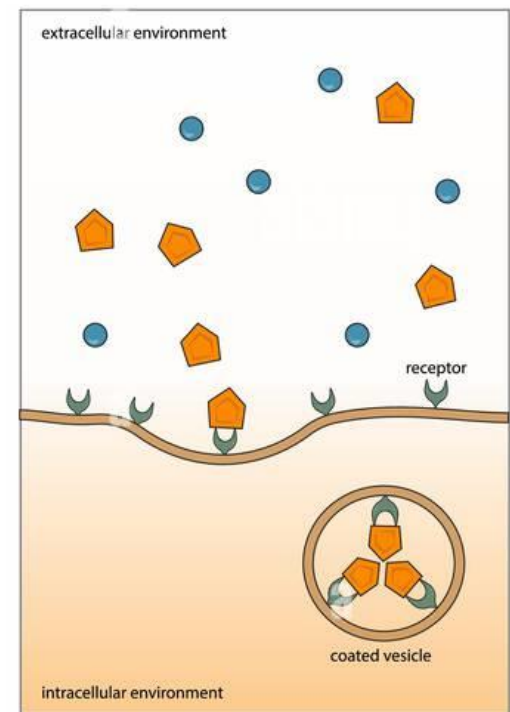
Μηχανισμοί μεταφοράς διαλυμένων ουσιών



Phagocytosis



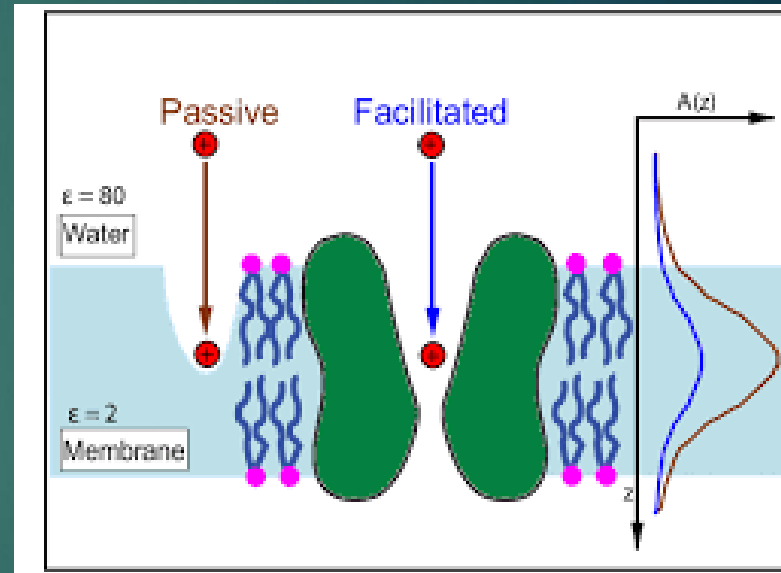
Pinocytosis



**Receptor-mediated
endocytosis**

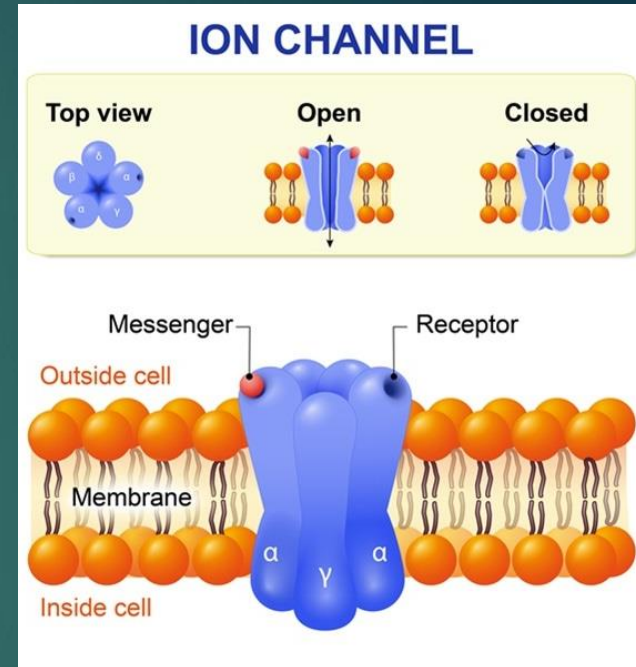
Μηχανισμοί μεταφοράς διαλυμένων ουσιών

- ▶ Παθητική διάχυση κατά μήκος της βαθμίδας συγκέντρωσης (από περιοχή υψηλής συγκέντρωσης σε περιοχή χαμηλής συγκέντρωσης)
- ▶ Για μερικές ουσίες όπως τα σάκχαρα και τα αμινοξέα η απλά παθητική διάχυση είναι πολύ αργή -> **διάχυση μέσω μεταφορέα** επειδή μια εσωτερική μεμβρανική πρωτεΐνη διευκολύνει τη διάχυση αυτής της ουσίας
 - ▶ Πόροι (συνεχώς ανοιχτοί και στις 2 μεριές)
 - ▶ Δίαυλοι με πύλη (δίαυλοι Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+})
 - ▶ **Μεταφορείς** (ποτέ δεν είναι ανοιχτοί και στις δύο πλευρές)



Δίαυλοι Ιόντων

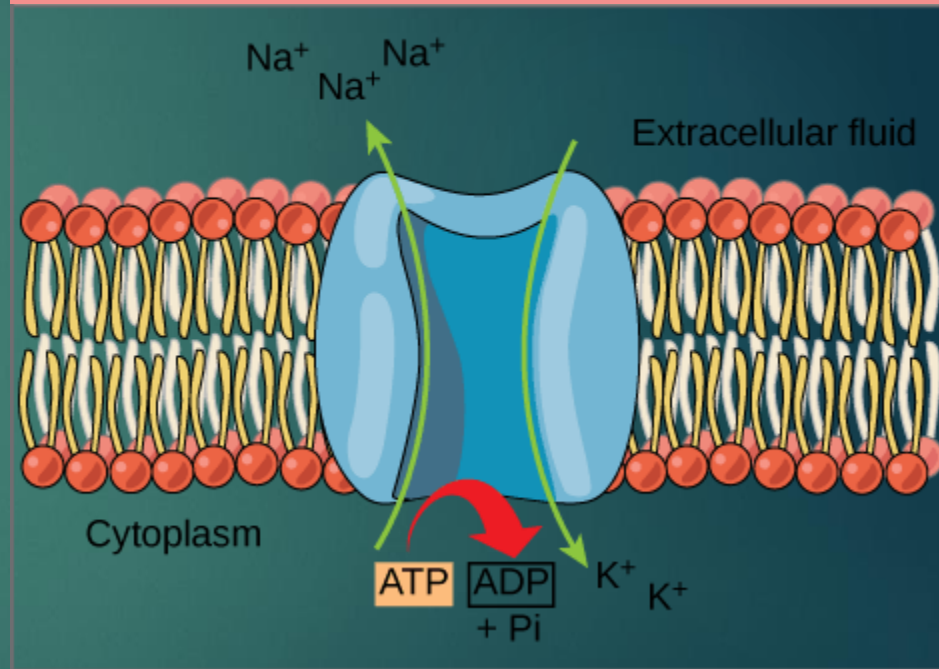
- ▶ Η πύλη ορίζει αν ο διάυλος είναι ανοιχτός ή κλειστός
- ▶ Ερεθίσματα προκαλούν δομικές αλλαγές στις πρωτεϊνικές υπομονάδες προκειμένου να ανοίξει η πύλη δημιουργώντας έτσι έναν υδάτινο διάυλο μέσω του οποίου μετακινούνται τα ιόντα
- ▶ Τα ιόντα μετακινούνται από τη μία πλευρά στην άλλη προς τη χημική τους **βαθμίδωση (δεν απαιτείται ενέργεια)**
- ▶ **Εκλεκτικότητα:** μόνο συγκεκριμένα ιόντα διέρχονται
- ▶ **Τασεοελεγχόμενοι:** ανοίγουν όταν το δυναμικό μεμβράνης (ΔM) αυξάνεται πάνω από μια κρίσιμη τιμή)
- ▶ **Χημειοελεγχόμενοι:** απαιτείται η πρόσδεση ενός συγκεκριμένου αγωνιστή



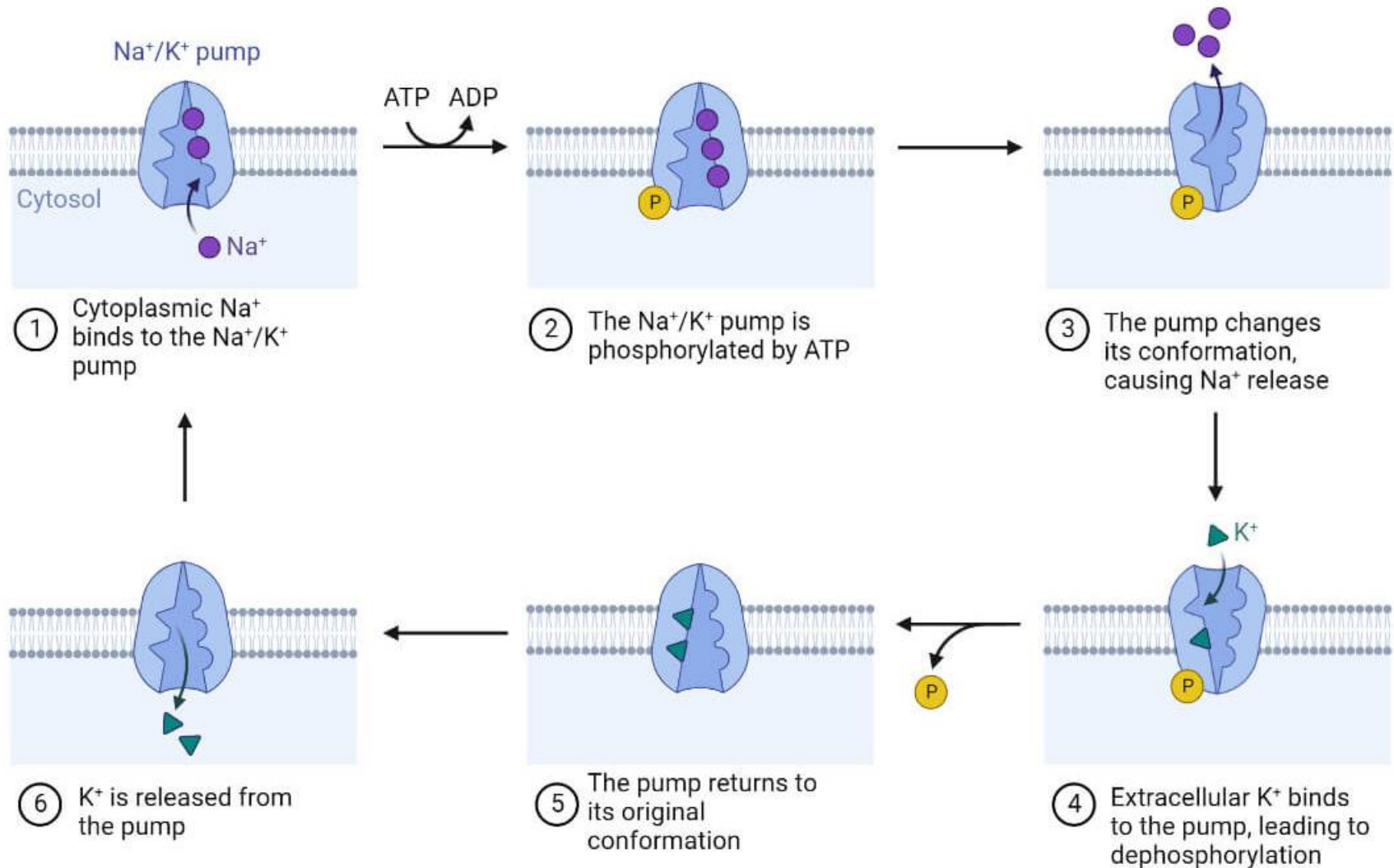
Συστήματα ενεργητικής μεταφοράς

- ▶ Οι παθητικοί μηχανισμοί τείνουν να φέρουν το κύτταρο σε ισορροπία με το εξωκυττάριο υγρό.
- ▶ Ωστόσο τα κύτταρα έχουν μηχανισμούς για να **διατηρούν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση των διαλυτών ουσιών σε επίπεδα συμβατά με την κυτταρική ομοιόσταση**
- ▶ Αυτοί οι μηχανισμοί απαιτούν την **άντληση ενέργειας**
- ▶ **Πρωτογενής:** μεταφορά ιόντων ενάντια στην ηλεκτροχημική τους βαθμίδωση – **αντλίες ιόντων**

Αντλία νατρίου-καλίου ή Na^+/K^+ -ATPase



Na⁺/K⁺-ATPase



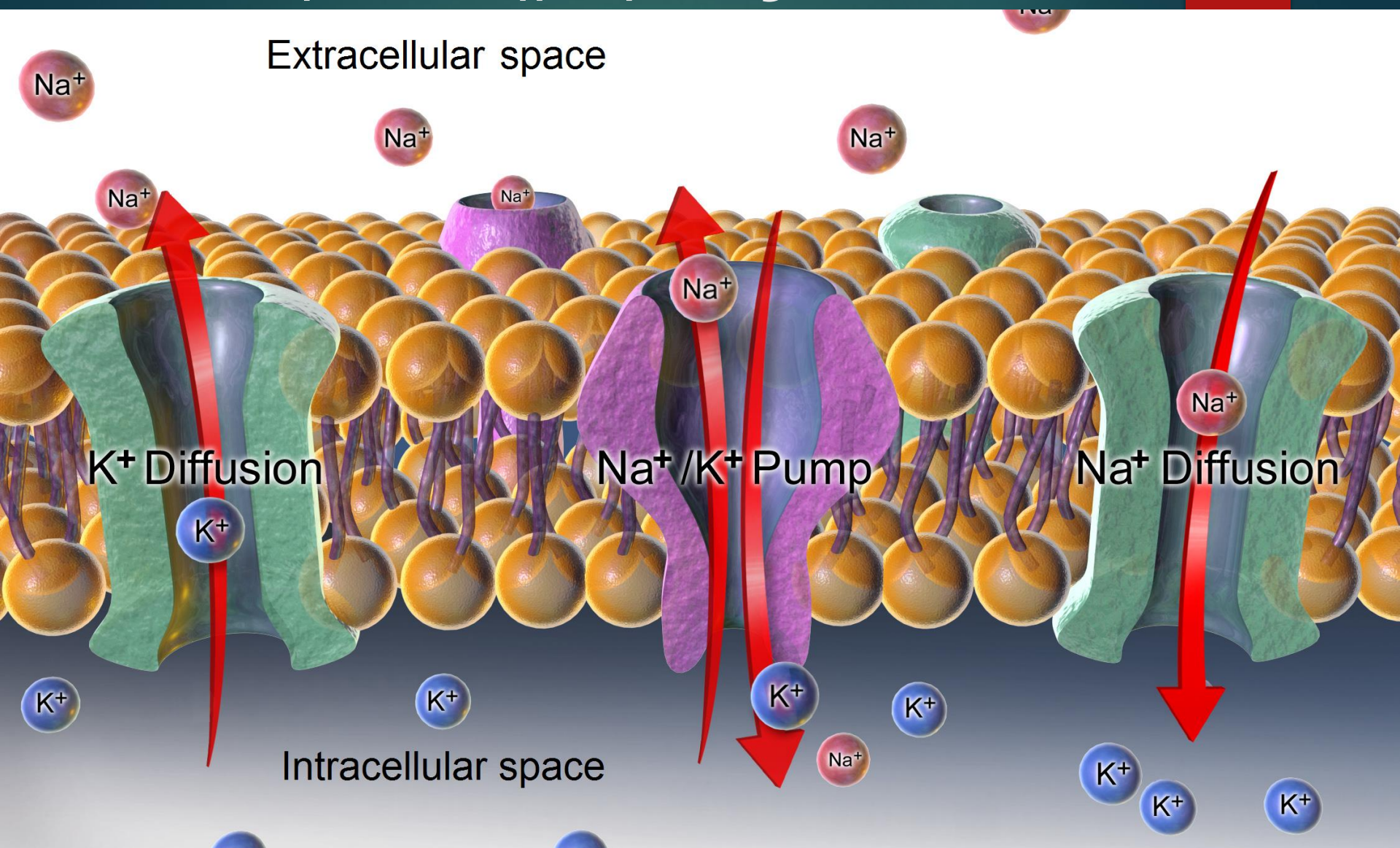
Δευτερογενής ενεργητική μεταφορά

- ▶ Εκμετάλλευση δυναμικής ενέργειας που απελευθερώνεται μετά από την μετακίνηση ενός ιόντος προς την ηλεκτροχημική του βαθμίδωση (παθητικά, χωρίς να απαιτείται ενέργεια) (π.χ. μετακίνηση Na^+)
- ▶ Η διαφορά ηλεκτροχημικής συγκέντρωσης του Na^+ διατηρείται από την Na^+/K^+ -ATPase
- ▶ Η ενέργεια αυτή χρησιμοποιείται για να μεταφερθούν άλλες διαλυτές ουσίες **ενάντια στη βαθμίδωση τους (από χαμηλή σε υψηλή συγκέντρωση)**
- ▶ **Συμμεταφορά** (π.χ. μεταφορά νατρίου-σακχάρου) επιτρέπουν την αποτελεσματική απορρόφηση θρεπτικών συστατικών ακόμη και αν αυτά βρίσκονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις
- ▶ **Αντιμεταφορά** (π.χ. ανταλλαγή Na^+/H^+ -> διατήρηση ενδοκυττάριου pH και ανταλλαγή $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ για την διατήρηση μικρότερης ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{2+})

Δυναμικό ηρεμίας

- ▶ Na^+/K^+ -ATPase διατηρεί μια σταθερή κατάσταση μεταξύ του εξωκυττάριου υγρού και του κυτταροπλάσματος κατά την οποία δεν υπάρχει ηλεκτροχημική ισορροπία
- ▶ Ενδοκυττάρια $[\text{Na}^+] \lll \text{Εξωκυττάρια } [\text{Na}^+]$
- ▶ Ενδοκυττάρια $[\text{K}^+] \ggg \text{Εξωκυττάρια } [\text{K}^+]$
 - ▶ Διατήρηση δυναμικού μεμβράνης (ΔM)
 - ▶ K^+ απαραίτητο για ενζυμικές διαδικασίες, σύνθεση DNA, πρωτεϊνοσύνθεση
- ▶ $\Delta M \neq 0$ επειδή η αγωγιμότητα της μεμβράνης είναι μεγαλύτερη για το K^+ σε σχέση με το Na^+ , το K^+ διαχέεται παθητικά έξω από το κύτταρο καθιστώντας το εσωτερικό του κυττάρου **αρνητικό**.
- ▶ Η Na^+/K^+ -ATPase εισάγει K^+ μέσα στο κύτταρο για να διατηρεί το $\Delta M \neq 0$ (δυναμικό ισορροπίας του κάθε ιόντος)
- ▶ Η διατήρηση των διαφορετικών συγκεντρώσεων των ιόντων εκατέρωθεν της μεμβράνης είναι η βάση της διαφοράς του ηλεκτρικού δυναμικού και ονομάζεται **δυναμικό ηρεμίας**

Δυναμικό ηρεμίας



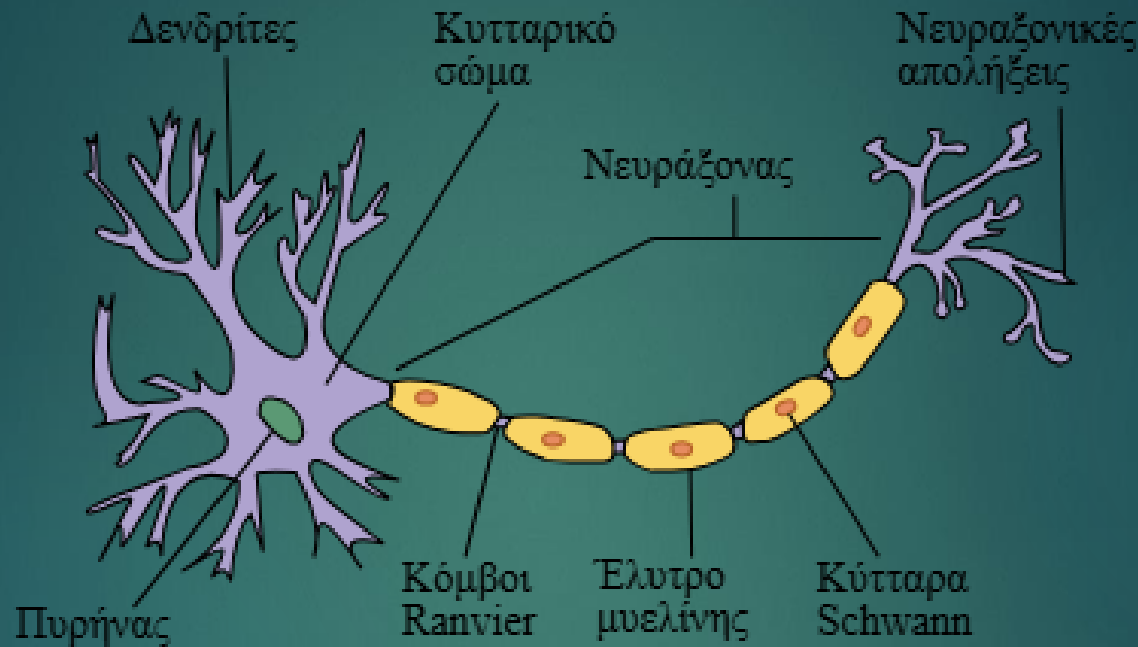
Δυναμικό ηρεμίας (ΔH)

- ▶ Διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού σε ανερέθιστη κατάσταση
- ▶ Συνεισφέρουν σε αυτό τα ιόντα που μπορούν να διαπεράσουν την μεμβράνη (K^+ , Na^+ , Cl^-) αλλά η συγκέντρωσή τους ρυθμίζεται από τα συστήματα ενεργητικής μεταφοράς
- ▶ ΔH των περισσότερων κυττάρων κυριαρχείται από το K^+ επειδή η κυτταρική μεμβράνη είναι περισσότερο διαπερατή για αυτό το ιόν: **Δυναμικό ισορροπίας K^+** (όταν η ηλεκτρική βαθμίδωση εξισορροπεί με τη χημική βαθμίδωση οπότε και δεν παρατηρείται καμία κίνηση ιόντος) σε ένα τυπικό μυϊκό κύτταρο είναι **-100 mV** . Το αντίστοιχο ΔH του κυττάρου είναι **-90 mV** (αρνητικό στο εσωτερικό). Το αντίστοιχο δυναμικό ισορροπίας για το Na^+ **$+70 \text{ mV}$** $\rightarrow$ μικρή συμμετοχή του στον καθορισμό του ΔH λόγω χαμηλότερης διαπερατότητας
- ▶ Η **Na^+/K^+ -ΑΤΡαση δημιουργεί τις συνθήκες για να υπάρχει παθητική μεταφορά των ιόντων μέσω ειδικών διαύλων δημιουργώντας την βαθμίδωση**. Αυτή η βαθμίδωση οδηγεί στη διατήρηση του ΔH .

Νευρικό σύστημα

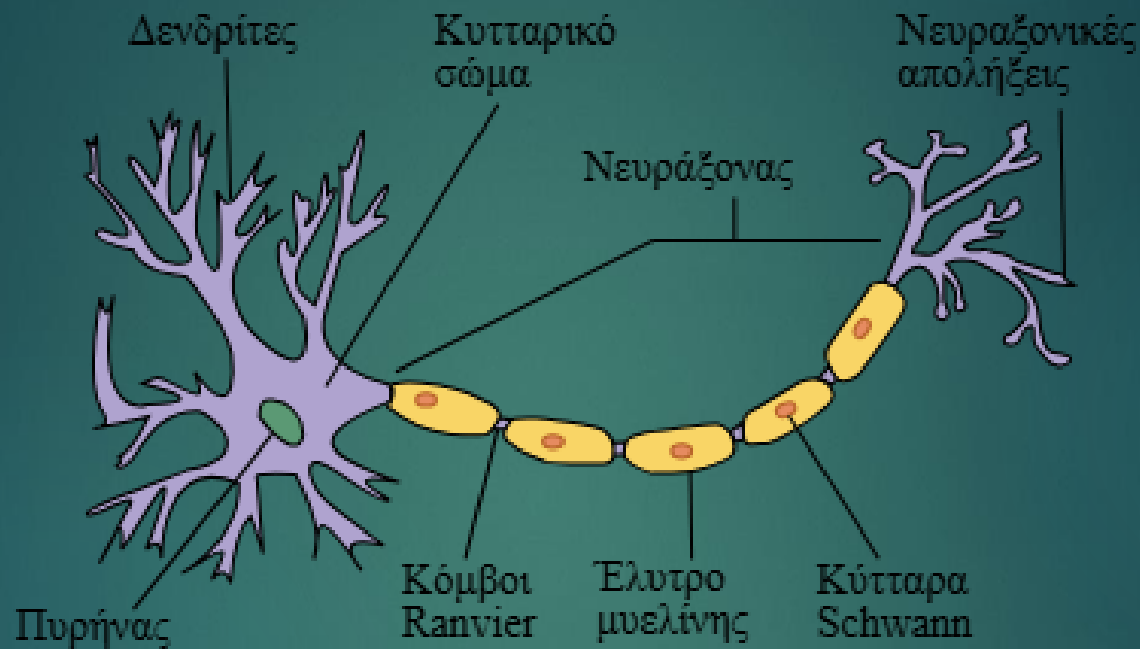
- ▶ Συντονισμός δραστηριοτήτων των άλλων οργάνων
- ▶ Ανταπόκριση σε σήματα από το εσωτερικό και το εξωτερικό
- ▶ Ενεργοποίηση μυών για κίνηση
- ▶ Έλεγχος αδενικής έκκρισης
- ▶ Ρύθμιση καρδιακού ρυθμού και αρτηριακής πίεσης
- ▶ Διατήρηση θερμοκρασίας σώματος
- ▶ Κύρια δομική μονάδα για την μεταφορά των σημάτων είναι οι νευρώνες
- ▶ Η δομή των νευρώνων επιτρέπει την ταχεία μεταφορά σημάτων από το ένα κύτταρο στο άλλο χρησιμοποιώντας ηλεκτροχημικά σήματα

Νευρώνες - I



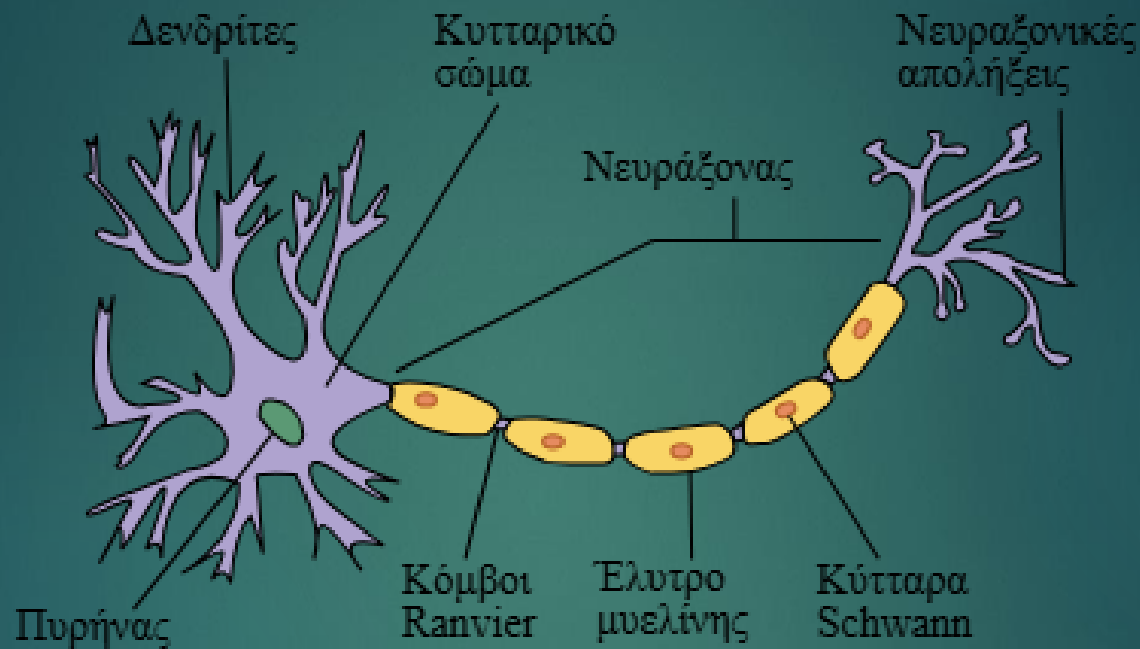
- ▶ Δενδρίτες: προεκβολές του κυτταρικού σώματος οι οποίες προσλαμβάνουν την εισερχόμενη πληροφορία από άλλους νευρώνες
- ▶ Οι πληροφορίες μεταφέρονται μέσω του άξονα μέσω ηλεκτρικών σημάτων τα οποία ονομάζονται **δυναμικά δράσης**
- ▶ Κύτταρα με πολύ υψηλές μεταβολικές ανάγκες

Νευρώνες - II



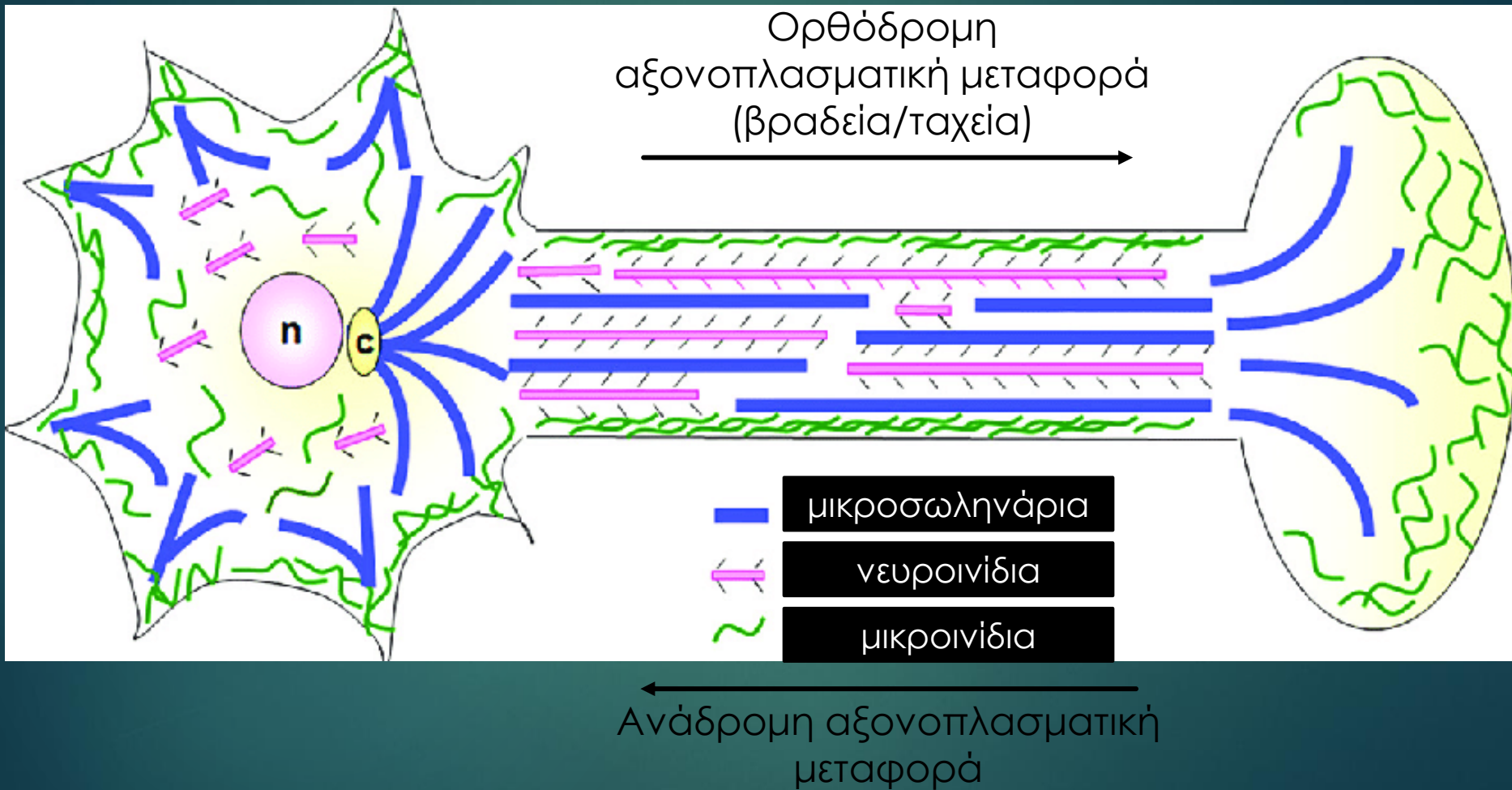
- ▶ Έλυτρο μυελίνης: αναδιπλώσεις κυττάρων της γλοίας – ολιγοδενδροκύτταρα (ΚΝΣ) και κύτταρα Schwann (ΠΝΣ)- το οποίο δρα ως μονωτικό μέσο
- ▶ Κύτταρα γλοίας: δομική και βιοχημική υποστήριξη, μονωτικό μέσο
- ▶ Κόμβοι Ranvier: επιτρέπουν σε συνδυασμό με το έλυτρο μυελίνης την ταχεία μεταγωγή των δυναμικών δράσης

Νευρώνες - III



- ▶ Το αξονικό τελικό άκρο (απολήξεις) αποθηκεύει τα μόρια επικοινωνίας (νευροδιαβιβαστές) με άλλους νευρώνες ή κύτταρα τελεστές
- ▶ Απελευθερώνονται όταν ένα δυναμικό δράσης αφιχθεί στο τελικό άκρο
- ▶ Η περιοχή αλληλεπίδρασης ενός άξονα και ενός κυττάρου στόχου ονομάζεται **συναψη**

Συστήματα μεταφοράς



- ▶ Ανάδρομη μεταφορά: αυξητικοί παράγοντες για εκκίνηση πρωτεϊνοσύνθεσης

Δυναμικό μεμβράνης



- ▶ Ανερέθιστη κατάσταση (=δυναμικό ηρεμίας) **-60 έως -90 mV**
- ▶ Η **Na⁺/K⁺-ATPase** δημιουργεί την διαφορά συγκέντρωσης μεταξύ K⁺ (μεγαλύτερη εσωτερικά) και Na⁺ (μεγαλύτερη εξωτερικά)
- ▶ Δίαυλοι ιόντων K⁺ επιτρέπουν την διέλευση του μέσω της μεμβράνης αυξάνοντας την διαπερατότητα του προς τα έξω (επανορθωτικοί δίαυλοι K⁺)
- ▶ Η έξοδος του K⁺ δημιουργεί αρνητικό φορτίο στο εσωτερικό του κυττάρου
- ▶ **-90 mV για το K⁺ (δυναμικό ισορροπίας)**
- ▶ **+50 mV για το Na⁺ (δυναμικό ισορροπίας)**

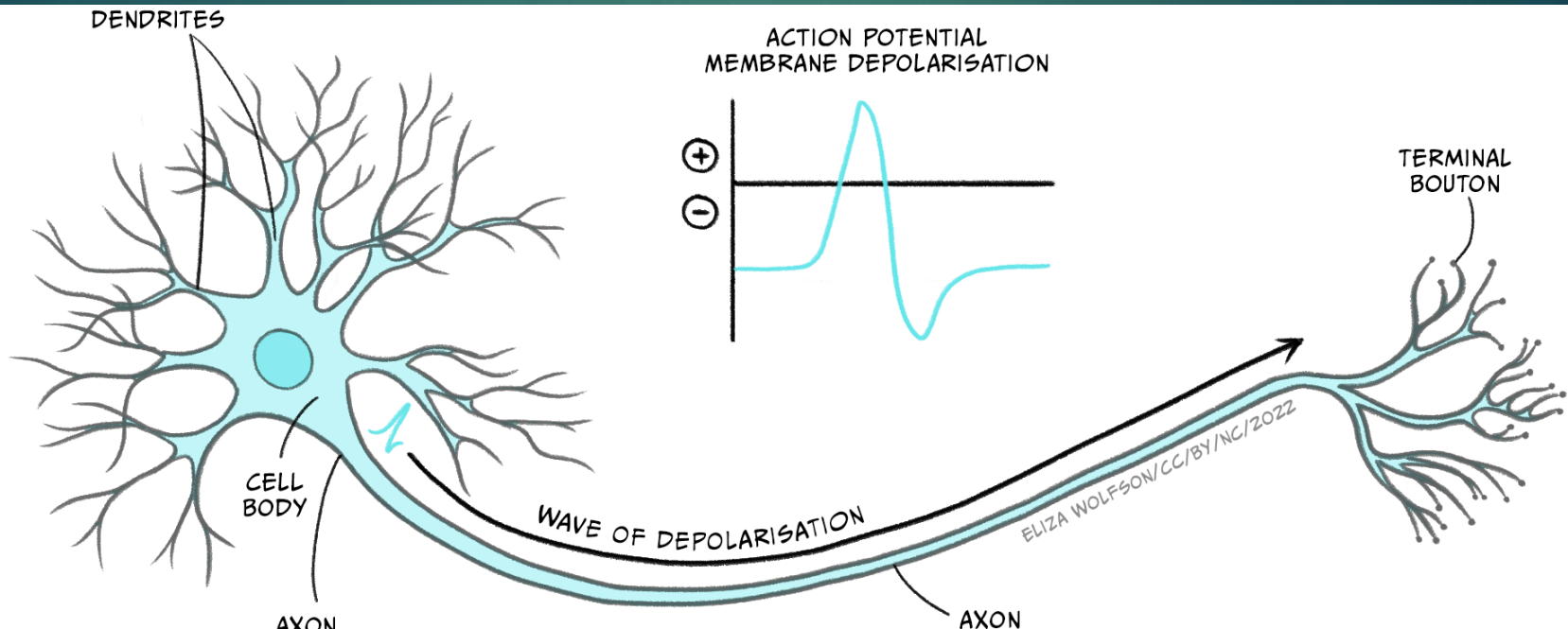
Ηλεκτρικές ιδιότητες μεμβράνης



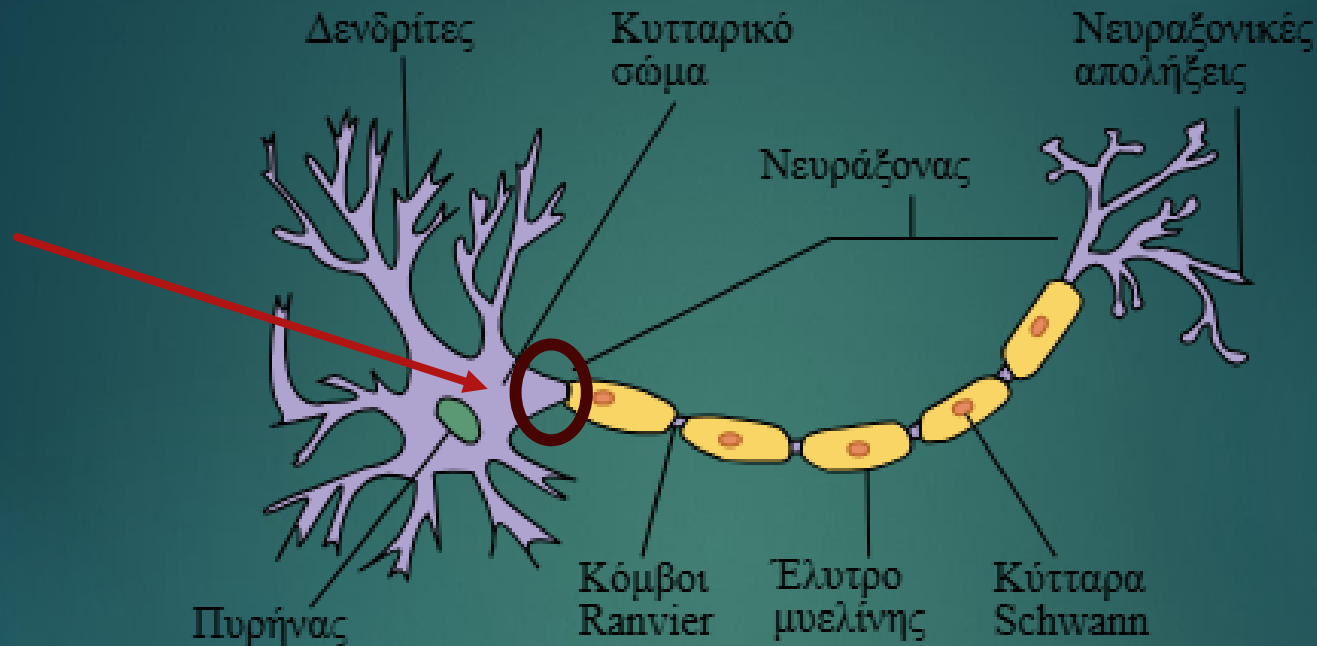
- ▶ Εφαρμογή ηλεκτρικού ερεθίσματος επάγει αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης εξαιτίας της συσσώρευσης ιόντων
- ▶ Αυτά τα ιόντα αναδιανέμονται κατά μήκος της μεμβράνης και προκαλούν την αλλαγή
- ▶ Ευκολία διέλευσης ιόντων διαμέσου μεμβράνης: αγωγιμότητα (όσο μεγαλύτερη είναι η μεμβράνη τόσο μεγαλύτερη είναι η ροή των ιόντων)
- ▶ Η μεταβολή του ΔM μεταδίδεται κατά μήκος της μεμβράνης αλλά ελαττώνεται σε μέγεθος μακριά από το σημείο προέλευσης (συνάρτηση της απόστασης, αξονοπλασματικής αντίστασης και της διαμεμβρανικής αντίστασης, χωρητικότητας=ικανότητα αποθήκευσης ηλεκτρικού φορτίου)
- ▶ Η κυτταρική μεμβράνη λειτουργεί ως πυκνωτής μεταξύ δύο αγωγών

Δυναμικό δράσης (ΔΔ)

- ▶ Παροδική εκπόλωση και επαναπόλωση του ΔΜ
- ▶ Το ΔΔ αναγεννάται καθώς διαδίδεται κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης
- ▶ Ένα σήμα που δημιουργείται στο σώμα του νευρώνα ταξιδεύει κατά μήκος του άξονα σε όλο το μήκος του νευρώνα στο αξονικό τελικό άκρο



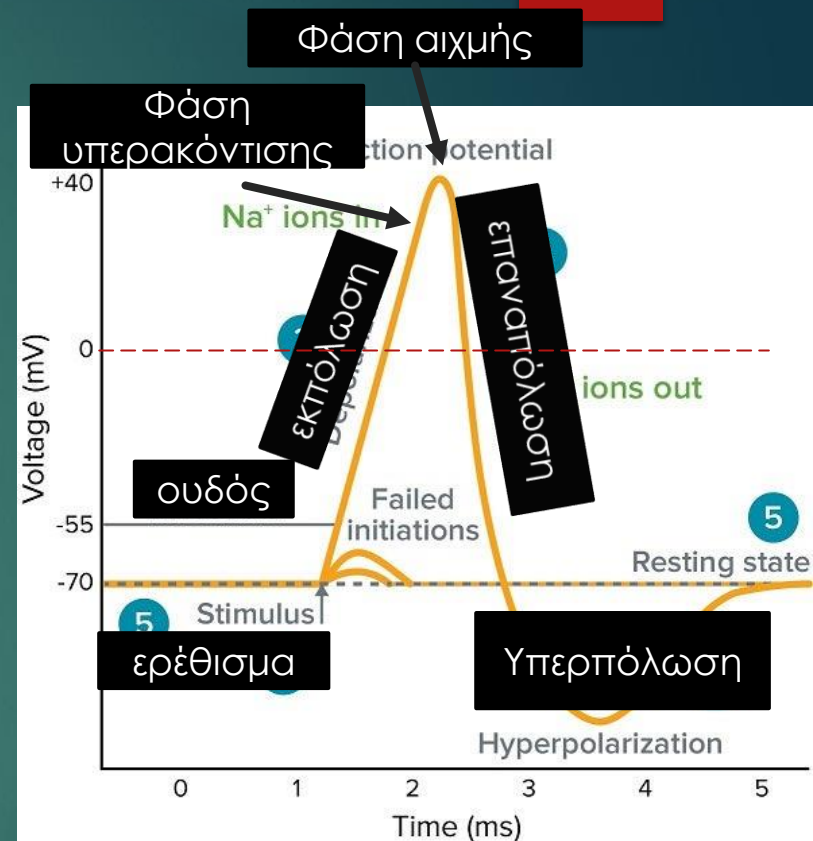
Εκφυτικός κώνος



- ▶ Η παραγωγή ενός ΔΔ απαιτεί την παρουσία τασεοελεγχόμενων διαύλων Na^+
- ▶ Η διάνοιξη των διαύλων επιτρέπει την παροδική εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και τη δημιουργία τοπικού ρεύματος μακριά από το σημείο της εκπόλωσης
- ▶ Οι μεταβολές του ΔΜ μεταφέρονται παθητικά στον εκφυτικό κώνο
- ▶ Ο εκφυτικός κώνος (ή ζώνη πυροδότησης) περιέχει πολύ υψηλή πυκνότητα τασεοελεγχόμενων διαύλων Na^+ .

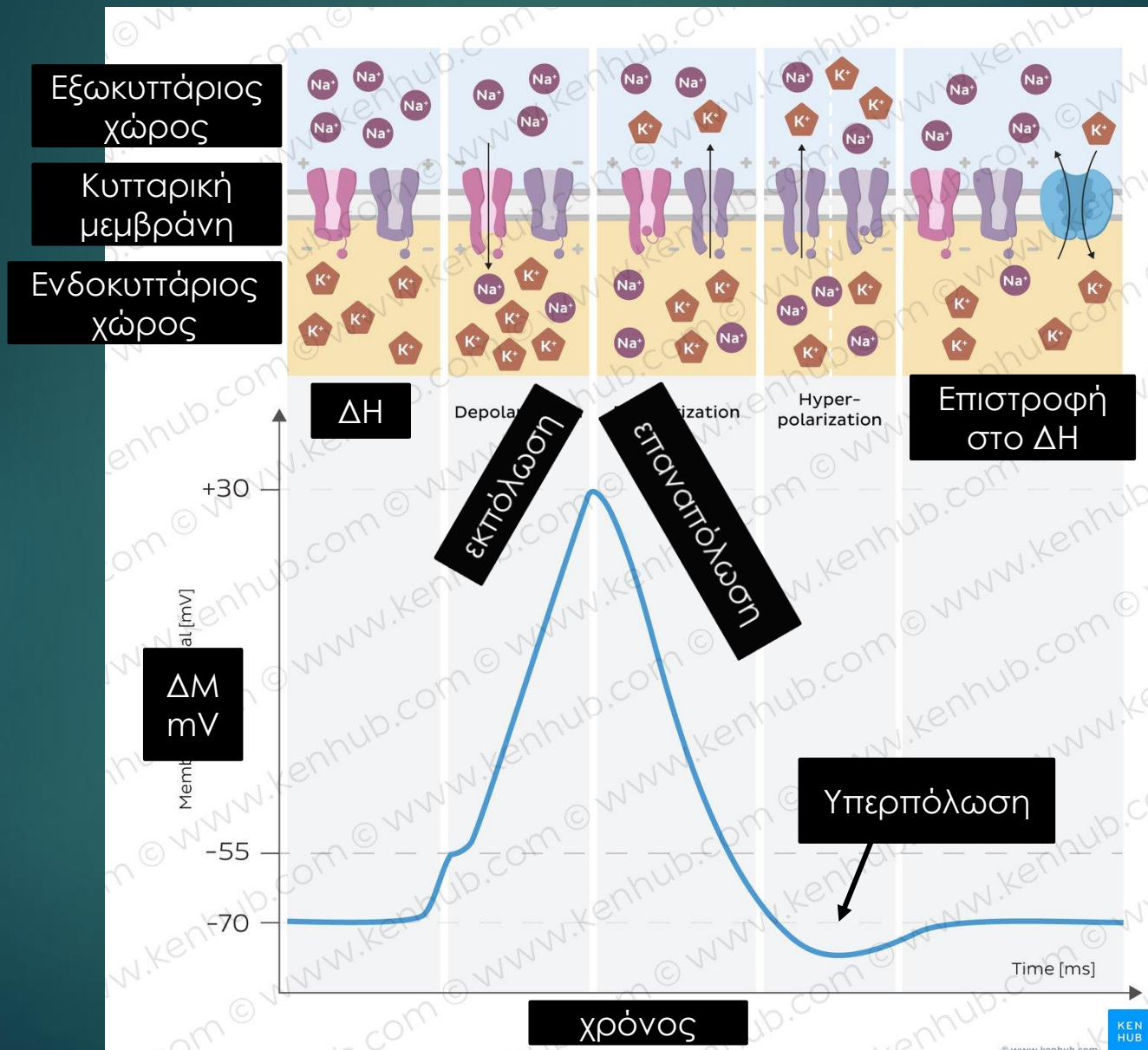
Δυναμικό δράσης

- ▶ Τα ΔΔ δεν μπορούν να δημιουργηθούν αν το ερέθισμα δεν περάσει τον **ουδό (κατώφλι) εκπόλωσης**
- ▶ Διάνοιξη της πύλης ενεργοποίησης των τασεοελεγχόμενων διαύλων Na^+ προκαλεί **είσοδο Na^+ μέσα στο κύτταρο λόγω χημικής βαθμίδωσης**
- ▶ Η είσοδος Na^+ προκαλεί την περαιτέρω εκπόλωση της μεμβράνης στη θετική περιοχή (**φάση υπερακόντισης**)
- ▶ Σταδιακό κλείσιμο πύλων απενεργοποίησης (**φάση αιχμής**)
- ▶ Άνοιγμα τασεοελεγχόμενων διαύλων K^+ προκαλεί έξοδο K^+ από το κύτταρο λόγω χημικής βαθμίδωσης (**φάση επαναπόλωσης**)



- ▶ Οι διαύλοι K^+ παραμένουν ανοιχτοί και προκαλούν την έξοδο παραπάνω K^+ σε επίπεδα μεγαλύτερα από το ΔΗ (**φάση υπερπόλωσης**)

Δυναμικό δράσης



Δυναμικό δράσης



- ▶ Κατά τη δημιουργία του ΔΔ οι πύλες ενεργοποίησης των διαύλων Na^+ είναι ανοιχτές μην επιτρέποντας περαιτέρω διέγερση του νευρώνα
- ▶ Η εκπόλωση κλείνει όλες τις πύλες απενεργοποίησης των διαύλων Na^+
- ▶ Οι πύλες απενεργοποίησης θα ξανανοίξουν σε κατάσταση ηρεμίας. Το διάστημα μέχρι τότε είναι η **απόλυτα ανερέθιστη περίοδος** όπου περιορίζεται ο ρυθμός πυροδότησης και αποτρέπεται η παλινδρόμηση των ΔΔ κατά μήκος του άξονα
- ▶ **Σχετικά ανερέθιστη περίοδος** είναι το διάστημα όπου μερικοί από τους διαύλους Na^+ έχουν επανέλθει και είναι διαθέσιμοι να ανοίξουν, αλλά η αγωγιμότητα του K^+ είναι μεγαλύτερη από την κατάσταση ηρεμίας. Συνεπώς απαιτείται ισχυρότερο εκπολωτικό ερέθισμα προκειμένου να ανοίξουν οι διαθέσιμοι διαύλοι
- ▶ Μεταλλάξεις στις πρωτεΐνες τασεοελεγχόμενων διαύλων Na^+ και K^+ προκαλούν νόσους που ονομάζονται **διαυλοπάθειες**

Δυναμικό δράσης

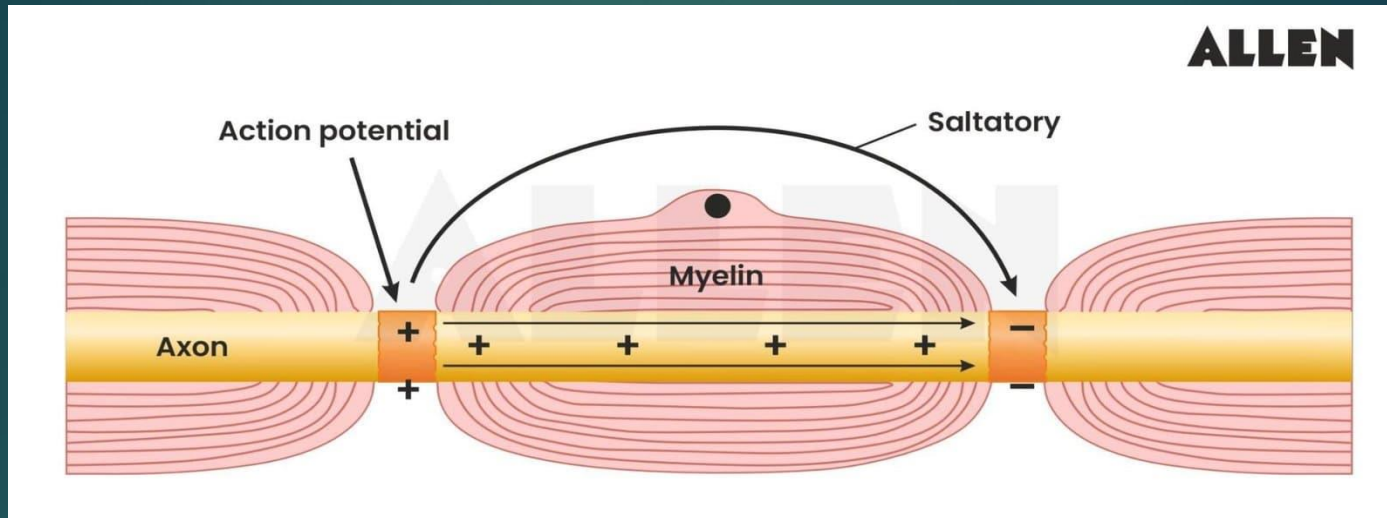
https://www.youtube.com/watch?v=-h_kWFM2faQ
<https://www.youtube.com/watch?v=oa6rvUJlg7o>

Διάδοση ΔΔ

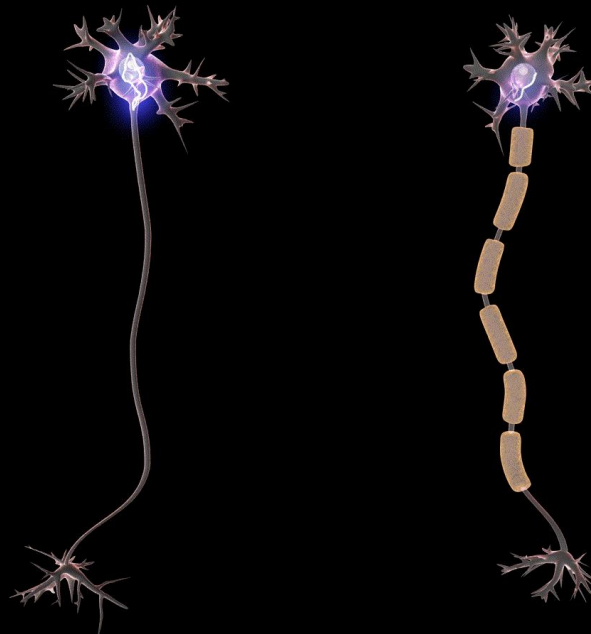


- ▶ Η ταχύτητα διάδοσης με την οποία διαδίδεται το ΔΔ εξαρτάται από την διάμετρο του άξονα και το αν είναι **εμμύελος**
- ▶ Η είσοδος των ιόντων Na^+ στον εκφυτικό κώνο προκαλεί την εκπόλωση της γειτονικής περιοχής μέσω παθητικής διάδοσης
- ▶ Το ΔΔ αναγεννάται κατά μήκος του νευράξονα και μεταδίδεται από σημείο σε σημείο σαν κύμα
- ▶ Η **μυελίνη** εξασθενεί την δίοδο των ιόντων μέσω της υποκείμενης αξονικής μεμβράνης (μειώνει τη διαρροή του ρεύματος) (**μεσοκόμβιο τμήμα**)
- ▶ Μεταξύ των μεσοκομβίων υπάρχουν **αμύελα μέρη που ονομάζονται κόμβοι Ranvier**. Σε αυτά τα σημεία συγκεντρώνονται κυρίως οι δίαυλοι Na^+
- ▶ Το ΔΔ ξεκινά σε γειτονικούς κόμβους Ranvier τα οποία εκπολώνουν τους παρακείμενους κόμβους
- ▶ Το ΔΔ φαίνεται σαν να πηδάει από τον έναν κόμβο στον επόμενο (**αγωγή με άλματα/saltatory conduct**)

Διάδοση ΔΔ

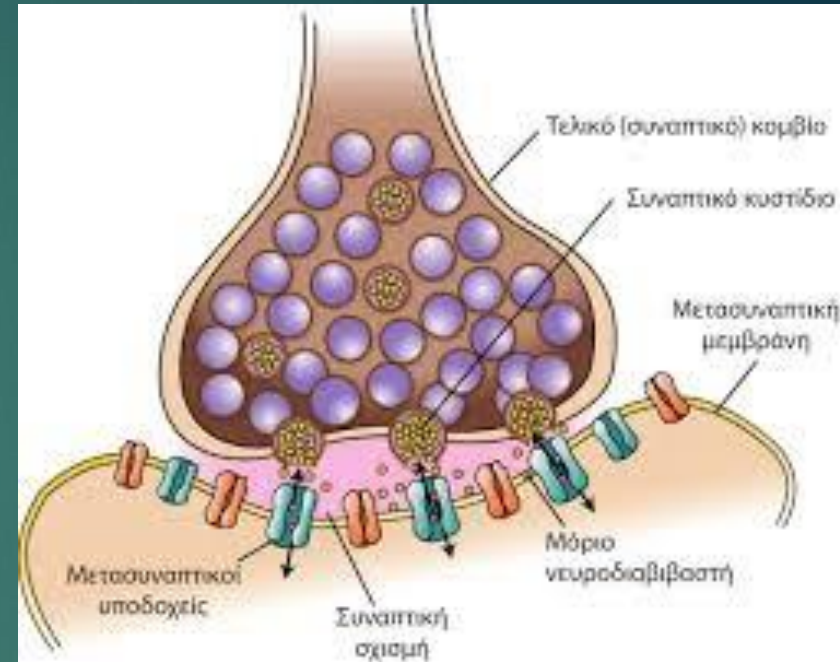


- ▶ Οι ταχύτητες μετάδοσης των εμύελων αξόνων είναι πολύ μεγαλύτερες από αυτές των αμύελων
- ▶ Πολλαπλή σκλήρυνση



Νευρική σύναψη

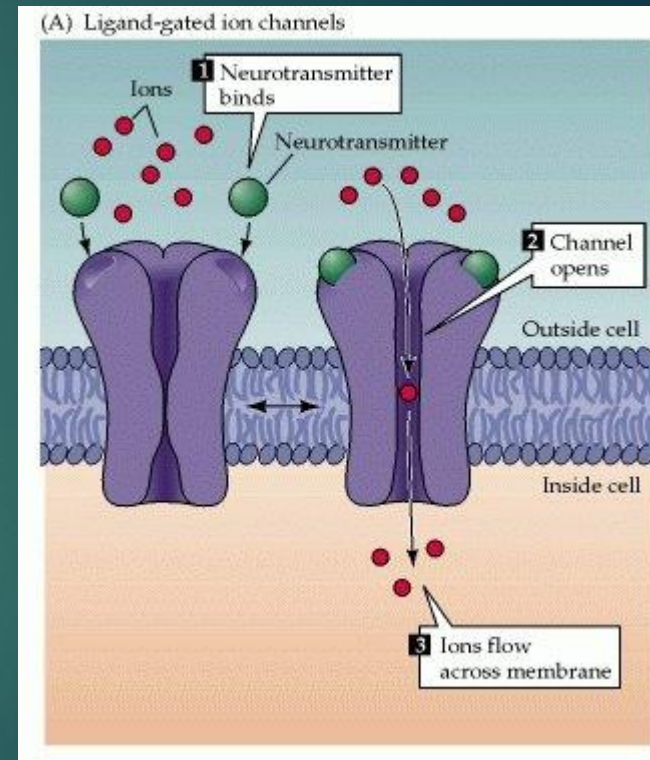
- ▶ Συναπτικά κυστίδια περιέχουν **νευροδιαβιαστές**
- ▶ Άφιξη του ΔΔ στο τελικό άκρο το εκπολώνει και διανοίγει τους τασεοελεγχόμενους διαύλους Ca^{2+} -> είσοδος Ca^{2+} μέσα στο κύτταρο
- ▶ $[\text{Ca}^{2+}] \uparrow$ -> σύντηξη κυστιδίων με την προσυναπτική μεμβράνη



- ▶ Οι νευροδιαβιαστές απελευθερώνονται στη συναπτική σχισμή μέσω εξωκυττάρωσης
- ▶ Οι νευροδιαβιαστές συνδέονται με υποδοχείς της μετασυναπτικής μεμβράνης

Υποδοχείς μετασυναπτικής μεμβράνης

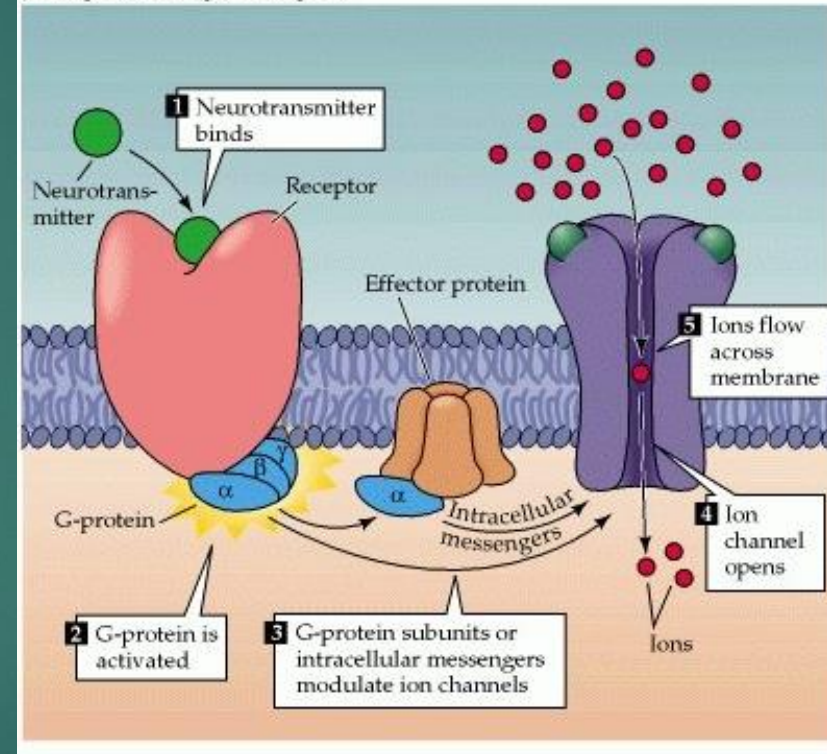
- ▶ **Ιονοτροπικοί υποδοχείς**
- ▶ Η αλληλεπίδραση ανάμεσα στον νευροδιαβιβαστή και στον υποδοχέα οδηγεί στο άνοιγμα ή κλείσιμο διαύλων ιόντων οι οποίοι με τη σειρά τους μεταβάλλουν το ΔΜ και την αγωγιμότητα της μεμβράνης
- ▶ Αποτέλεσμα: εκπόλωση/υπερπόλωση του μετασυναπτικού κυττάρου ανάλογα με τον τύπο του διαύλου
 - ▶ Αν ανοίξουν διαυλοι Na^+ -> εκπόλωση
 - ▶ Αν ανοίξουν διαυλοι K^+ -> υπερπόλωση



Υποδοχείς μετασυναπτικής μεμβράνης

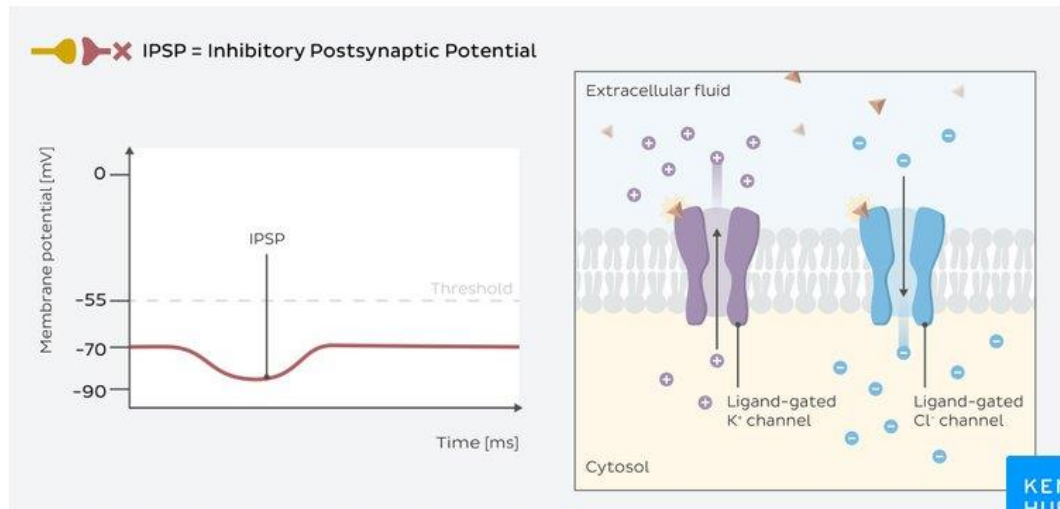
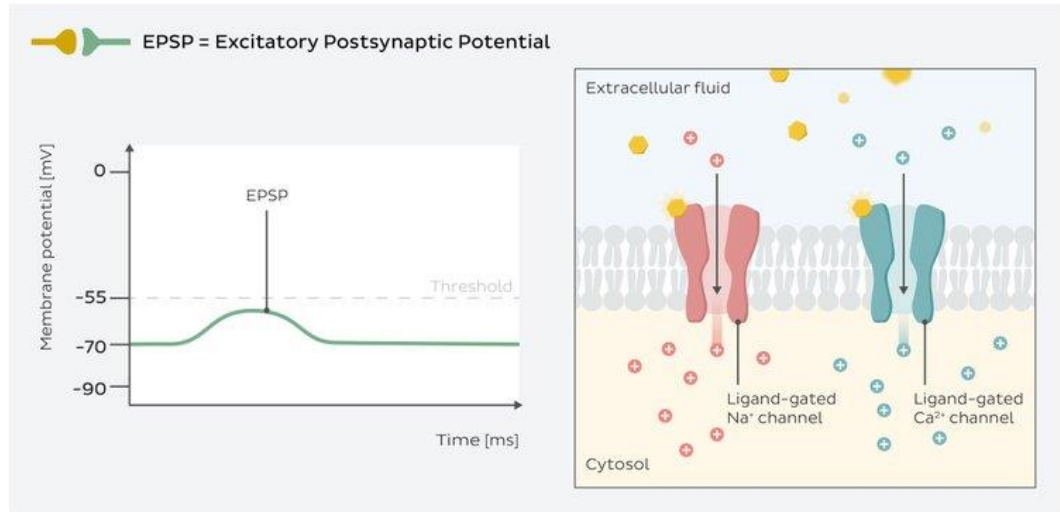
- ▶ **Μεταβοτρόποι υποδοχείς**
- ▶ Ενεργοποίηση μιας G πρωτεΐνης και ένα δεύτερο σύστημα αγγελιοφόρου
 - ▶ αδενυλική κυκλάση -> παραγωγή cAMP
 - ▶ γουανυλική κυκλάση -> παραγωγή cGMP
 - ▶ Φωσφολιπάση C -> σύνθεση DAG + IP3
 - ▶ Άνοιγμα διαύλων

(B) G-protein-coupled receptors



Μετασυναπτικό δυναμικό

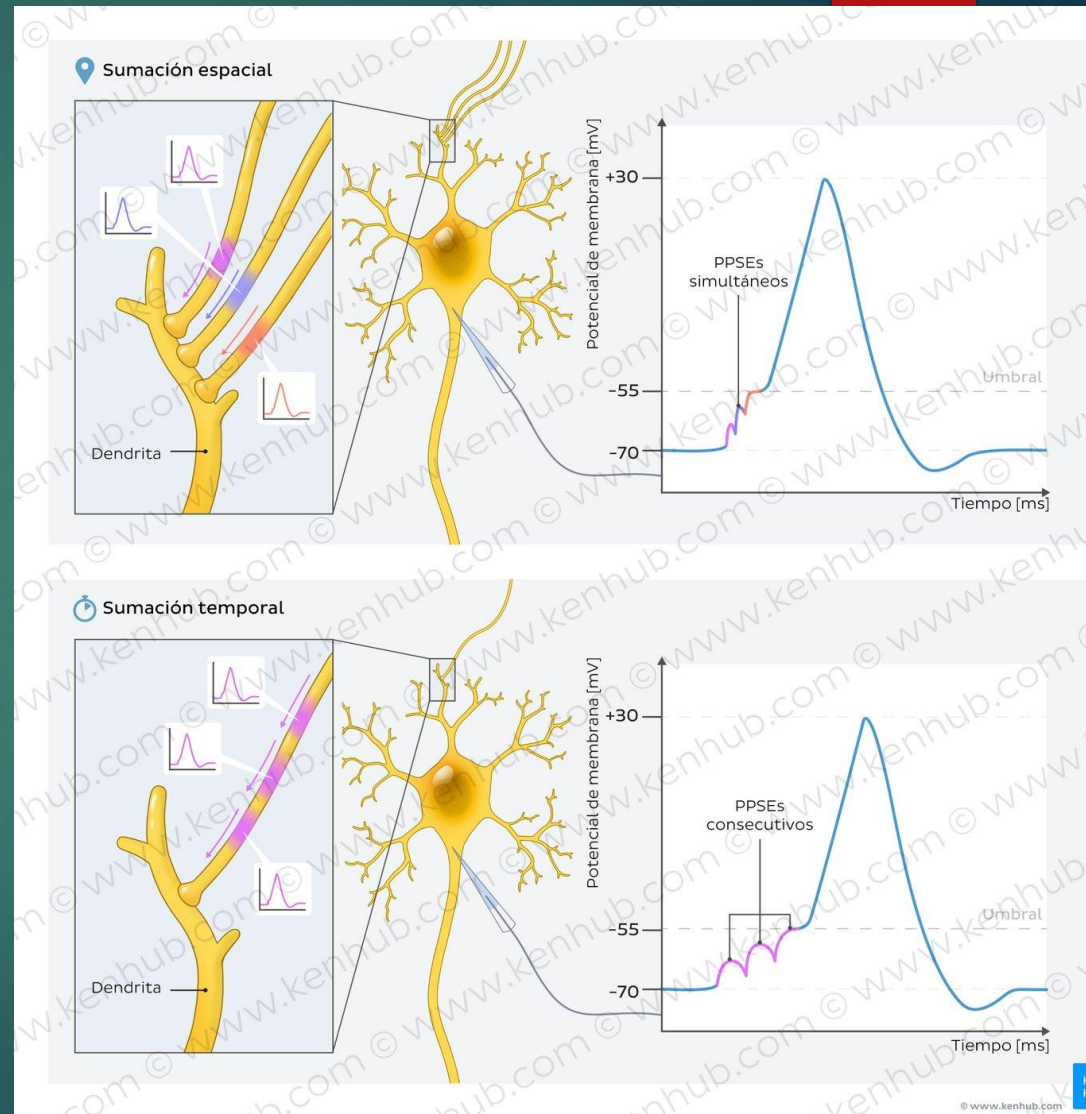
- ▶ Η μεταβολή του ΔΜ που προκαλείται δεν είναι ΔΔ αλλά μικρές μεταβολές στην πολωση της μετασυναπτικής μεμβράνης
- ▶ Εκπόλωση → ενεργοποίηση μετασυναπτικού νευρώνα (διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό)
- ▶ Υπερπόλωση → αποτροπή ενεργοποίησης μετασυναπτικού νευρώνα (ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό)



Μετασυναπτικό δυναμικό

► Η διαδικασία με την οποία τα δυναμικά της μετασυναπτικής μεμβράνης αθροίζονται στον χώρο (περισσότερες συνάψεις του ίδιου νευρώνα δέχονται ερέθισμα) ονομάζεται χωρική άθροιση

► Η διαδικασία με την οποία τα δυναμικά της μετασυναπτικής μεμβράνης αθροίζονται στον χρόνο (περισσότερες διεγέρσεις στην ίδια σύναψη) ονομάζεται χρονική άθροιση



Νευροδιαβίβαση

- ▶ Οι διαφορές μεταξύ των νευροδιαβιβαστών συνεισφέρουν στην ικανότητα του νευρικού συστήματος να εκτελεί πολύ σύνθετες λειτουργίες
- ▶ Κύριες κατηγορίες νευροδιαβιβαστών:
 - ▶ **Αμινοξέα** (π.χ. γλουταμικό, ασπαρτικό, γλυκίνη, γ-αμινοβουτυρικό οξύ)
 - ▶ **Μονοαμίνες** (συντίθενται από ένα άμεσα διαθέσιμο πρόδρομο αμινοξύ, π.χ. ακετυλοχολίνη, Ach, ντοπαμίνη, DA, νορεπινεφρίνη, NE)
 - ▶ **Πολυπεπτίδια** (νευροπεπτίδια π.χ. οπιοειδή)

KEY NEUROTRANSMITTERS AND THEIR MAIN FUNCTIONS	
 ADRENALINE/EPINEPHRINE fight or flight Produced in stressful situations. Increases heart rate and blood flow, leading to physical boost and heightened awareness.	 GABA calming Calms firing nerves in the central nervous system. High levels improve focus, low levels cause anxiety. Also contributes to motor control and vision.
 NORADRENALINE/NOREPINEPHRINE concentration Affects attention and responding actions in the brain. Contract blood vessels, increasing blood flow.	 ACETYLCHOLINE learning Involved in thought, learning, and memory. Activates muscle action in the body. Also associated with attention and awakening.
 DOPAMINE pleasure Feelings of pleasure, also addiction, movement and motivation. People repeat behaviors that lead to dopamine release.	 GLUTAMATE memory Most common neurotransmitter. Involved in learning and memory, regulates development and creation of nerve contacts.
 SEROTONIN mood Contributes to well-being and happiness. Helps sleep cycle and digestive system regulation. Affected by exercise.	 ENDORPHINS euphoria Released during exercise, excitement and sex. Producing a sense of well-being and pain reduction.

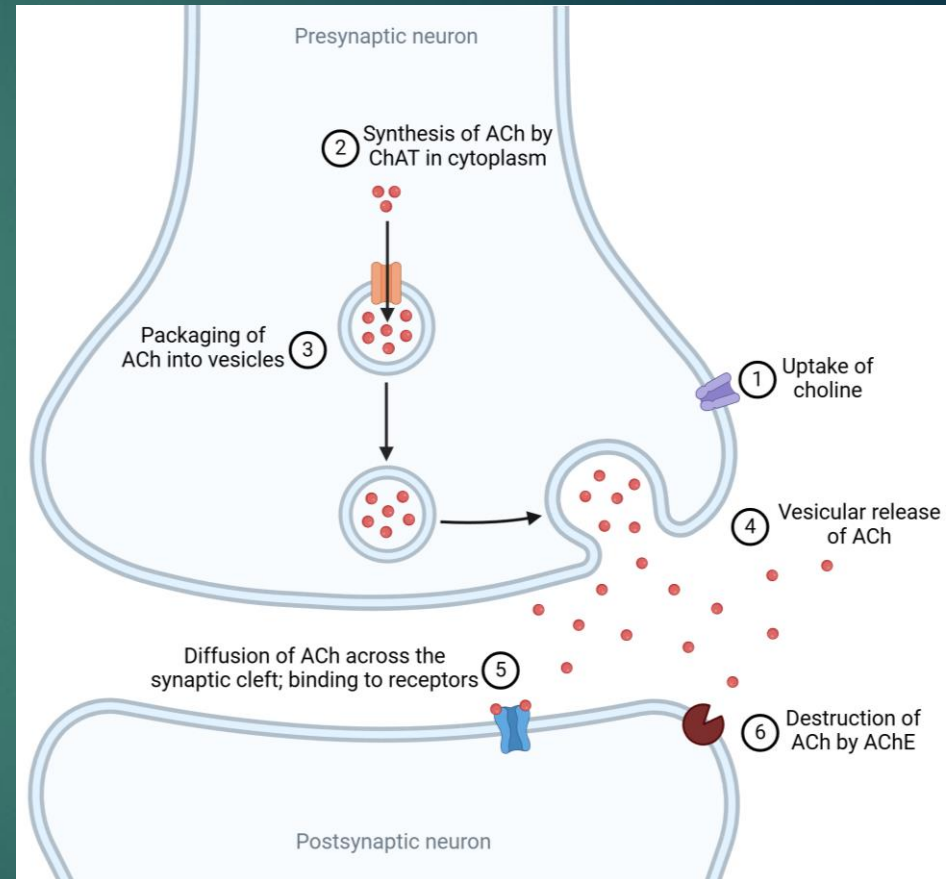
ΑΚΕΤΥΛΟΧΟΛΙΝΗ

▶ Χολινεργικοί νευρώνες

▶ Σύνθεση της ACh από χολίνη και οξικό από την ακετυλοτρανσφεράση της χολίνης

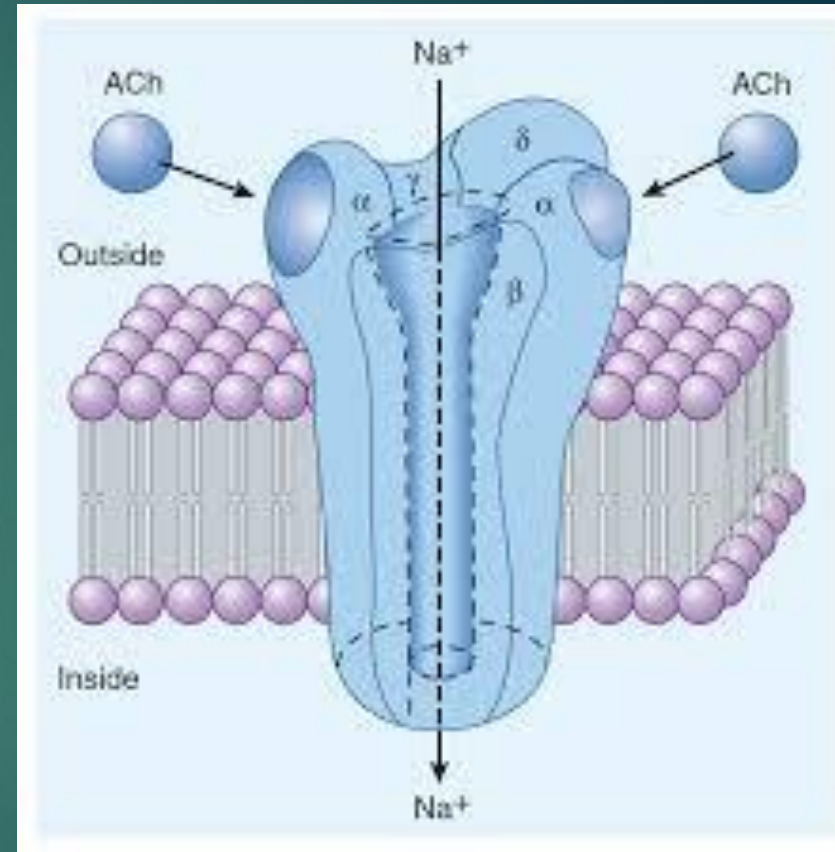
▶ Υποδοχείς της ACh: **χολινεργικοί υποδοχείς**

▶ Δύο κατηγορίες που ονομάζονται με βάση τα φάρμακα που μιμούνται ή ανταγωνίζονται τις δράσεις της ACh στα κύτταρα στόχους (νικοτινικοί και μουςκαρινικοί)



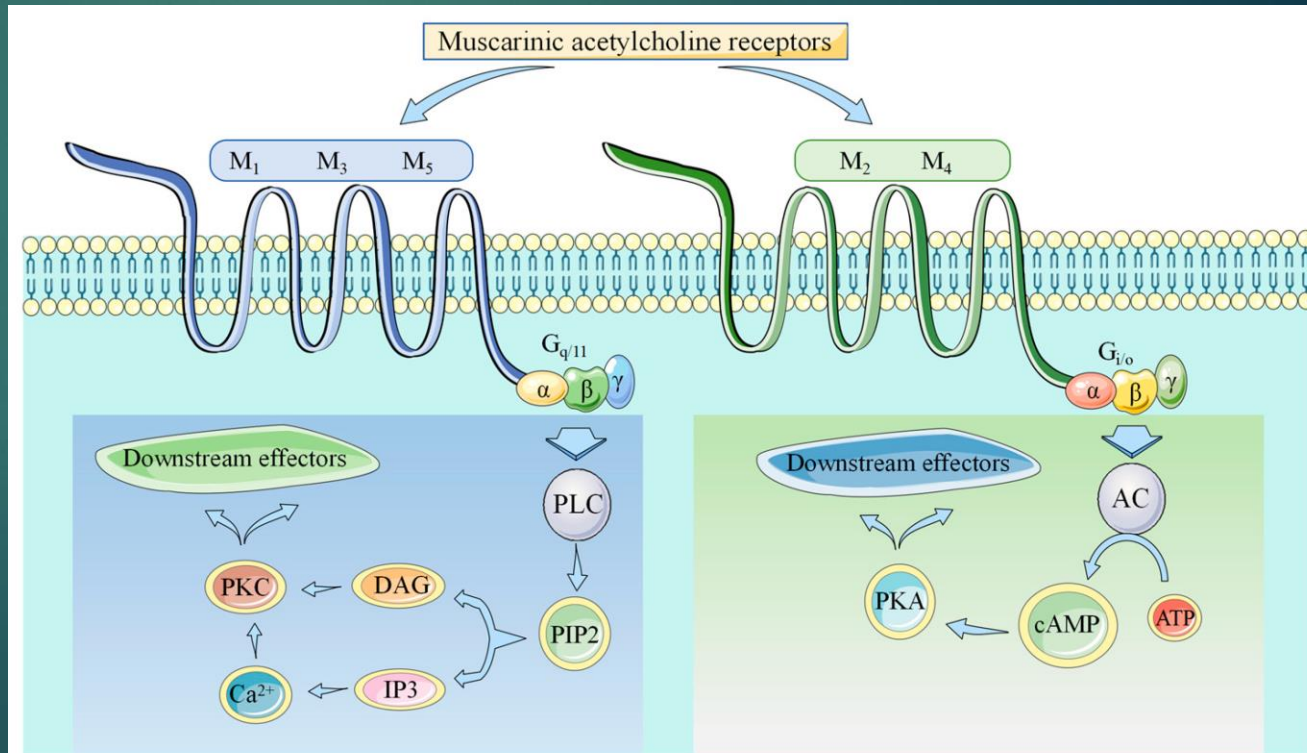
Χολινεργικοί υποδοχείς

- ▶ **Νικοτινικοί υποδοχείς**
- ▶ 5 υπομονάδες (2α, β, γ, δ)
- ▶ Ιοντικό κανάλι στο κέντρο
- ▶ Σύνδεση της ACh στις υπομονάδες α, προκαλεί μια διαμορφωτική αλλαγή που με τη σειρά της προκαλεί το άνοιγμα του διαύλου
- ▶ Αύξηση της αγωγιμότητας του Na^+
- ▶ Καθαρή εισροή Na^+ προκαλεί εκπόλωση στο μετασυναπτικό κύτταρο



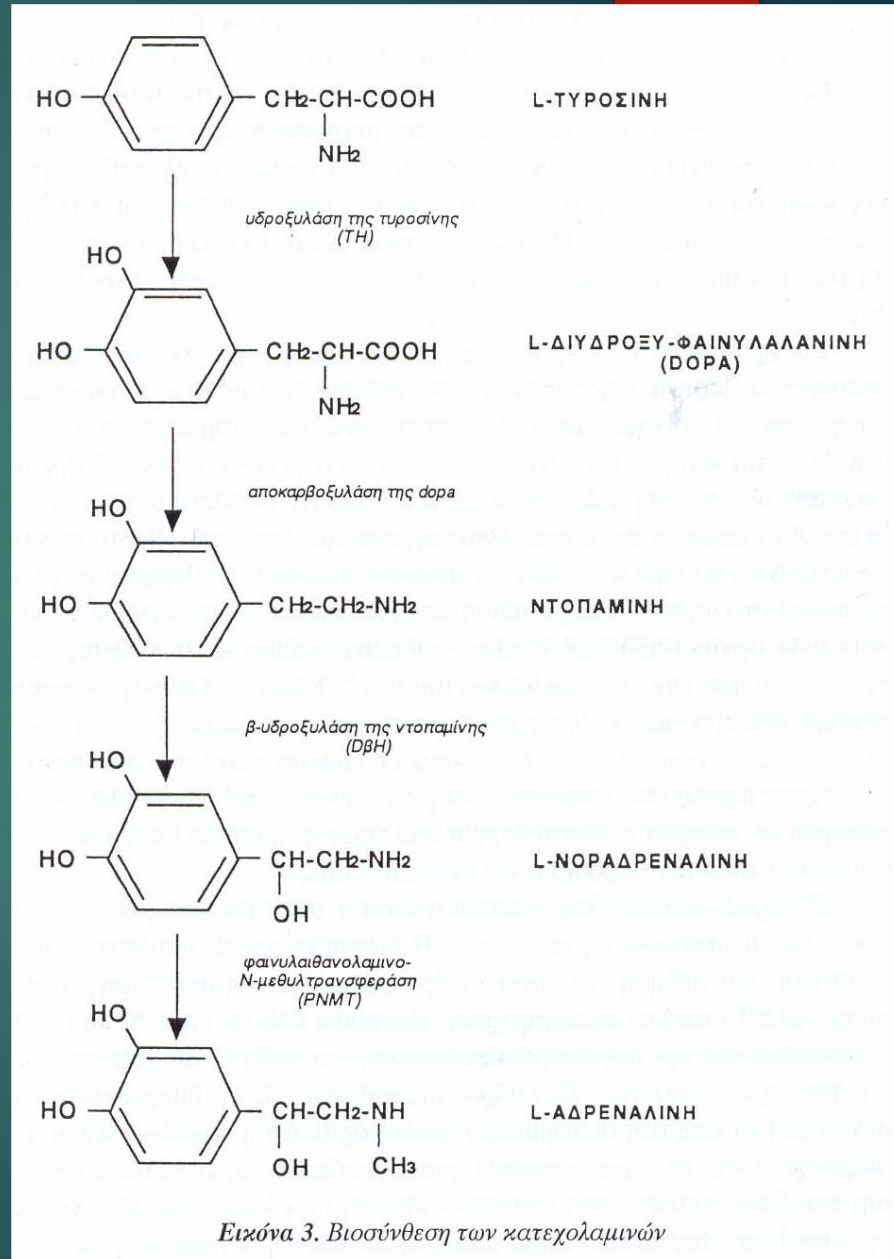
Χολινεργικοί υποδοχείς

- ▶ Μουσκαρινικοί υποδοχείς
- ▶ 7 διαμεμβρανικά τμήματα και δρα μέσω μιας πρωτεΐνης G
- ▶ Ενεργοποίηση M1, M3 και M5 αυξάνει τη δραστηριότητα της φωσφολιπάσης C $\rightarrow$ IP3 και DAG $\rightarrow$ απελευθέρωση ασβεστίου και πρωτεϊνική φωσφορυλίωση
- ▶ Ενεργοποίηση M2 και M4 αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση μειώνοντας έτσι τα επίπεδα του cAMP
- ▶ Υπερπόλωση κυττάρου



Κατεχολαμίνες

- ▶ Αποτελούνται από ένα δακτύλιο φαινυλίου με 2 συνημμένες υδροξυλομάδες (κατεχόλη) και μια πλευρική ομάδα αιθυλαμίνης
- ▶ Κοινό μονοπάτι βιοσύνθεσης
- ▶ 3 από τα ένζυμα βιοσύνθεσης βρίσκονται μόνο στα κύτταρα που εκκρίνουν κατεχολαμίνη
 - ▶ Υδροξυλάση τυροσίνης → Ντοπαμινεργικοί (DA) νευρώνες
 - ▶ Υδροξυλάση ντοπαμίνης → νοραδρενεργικοί (NE) & DA νευρώνες
 - ▶ Ν-μεθυλοτρανσφεράση της φαινυλαιθανολαμίνης → NE & DA & αδρενεργικοί νευρώνες (επινεφρίνη=αδρεναλίνη)



Υποδοχείς κατεχολαμινών



► Υποδοχείς ντοπαμίνης

- D1-τύπου υποδοχείς (D1 και D5) συζευγμένοι με G πρωτεΐνες (Gs) και διεγείρουν την αδενυλική κυκλάση
- D2 - τύπου υποδοχείς (D2-D4) συζευγμένοι με G πρωτεΐνες (Gi) και αναστέλλουν την αδενυλική κυκλάση

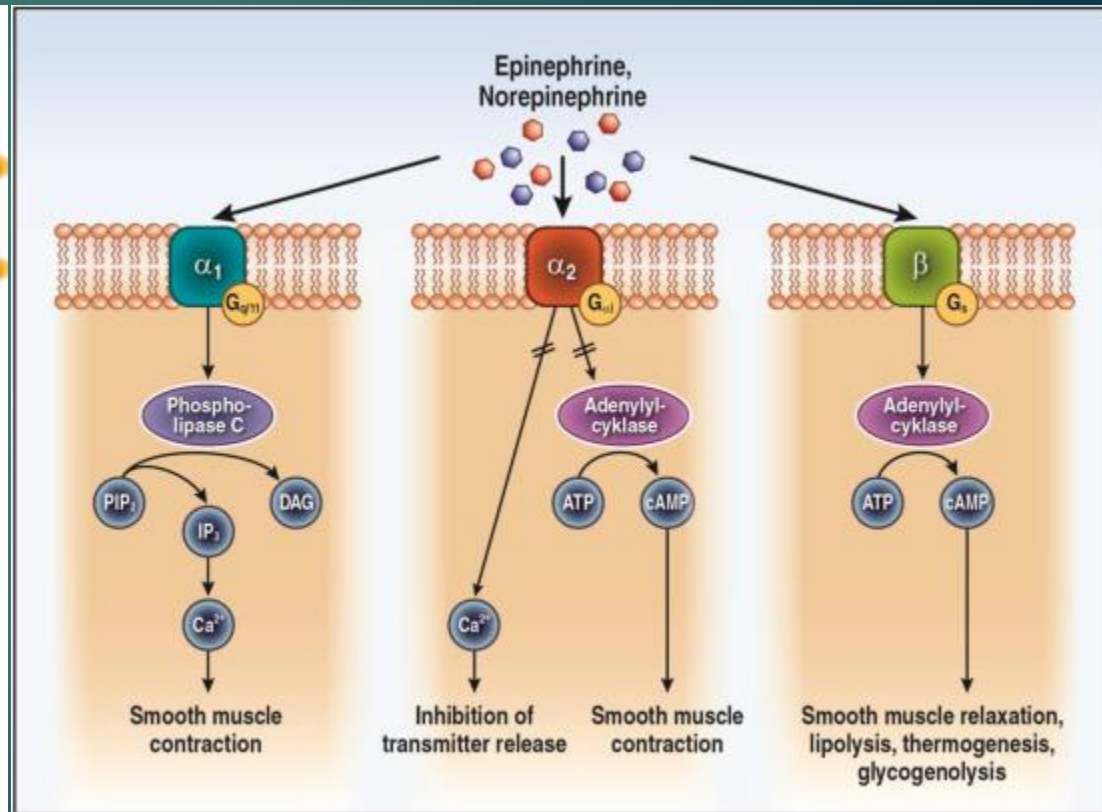
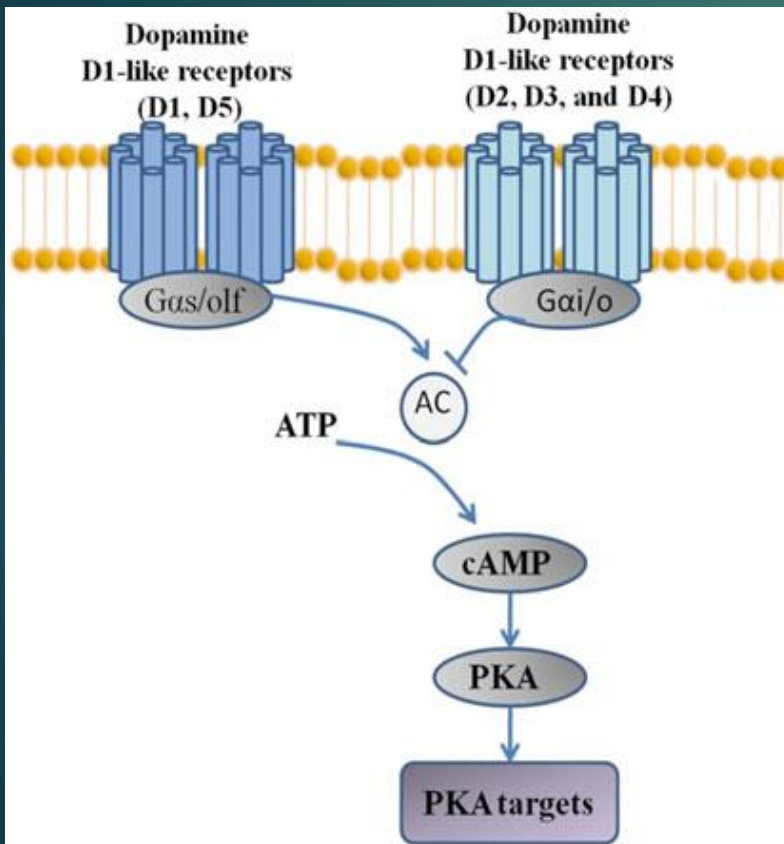
► Αδρενεργικοί υποδοχείς

- Διεγείρονται από NE και EPI
- Ταξινομούνται ως α ή β ανάλογα με τον νευροδιαβιβαστή που τους διεγείρει
- Α τύπου: α_1 και α_2
- Ενεργοποίηση α_1 -> διέγερση cAMP -> αύξηση απελευθέρωσης Ca^{2+} / αύξηση δραστηριότητας PKC
- Ενεργοποίηση α_2 -> αναστολή αδενυλικής κυκλάσης > μείωση επιπέδων cAMP
- Ενεργοποίηση β -> αυξάνει τη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης

Υποδοχείς κατεχολαμινών

► Υποδοχείς ντοπαμίνης (DA)

► Αδρενεργικοί Υποδοχείς (NE & EPI)



Σεροτονίνη

- ▶ Σεροτονίνη ή 5 – υδροξυτρυπταμίνη (5-HT)
- ▶ **Σεροτονινεργικοί νευρώνες**
- ▶ Επτά οικογένειες υποδοχέων σεροτονίνης

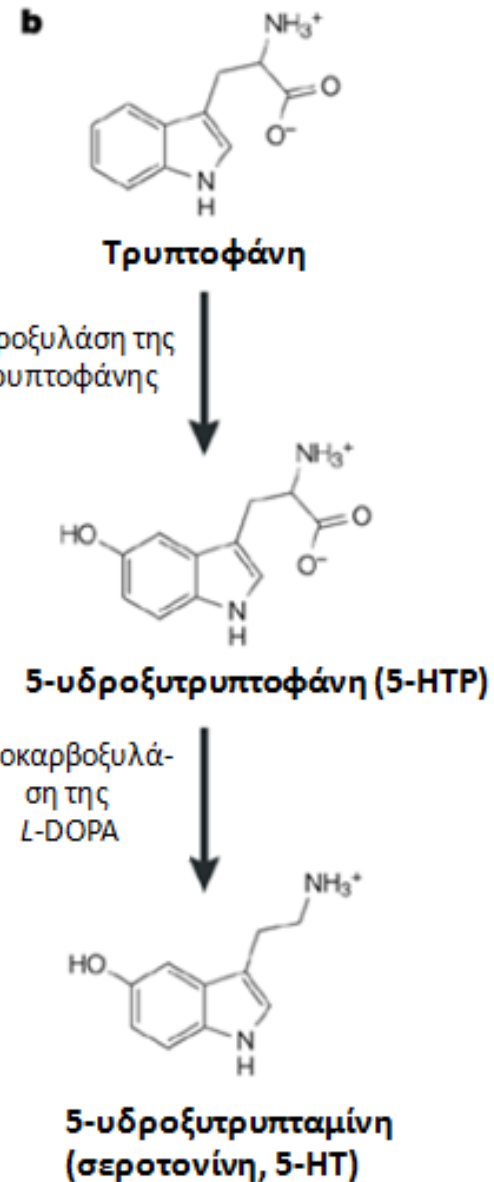
5-HT ₁	5-HT ₂	5-HT ₃	5-HT ₄	5-HT ₅	5-HT ₆	5-HT ₇
Συνδέονται με G πρωτεΐνες		Ιοντροπικός	Συνδέονται με G πρωτεΐνες			

Μείωση
επιπέδων cAMP

Αύξηση επιπέδων IP₃ και
DAG

Αύξηση
επιπέδων cAMP

Εκπόλωση ΔΜ



Γλουταμικό (GLU)

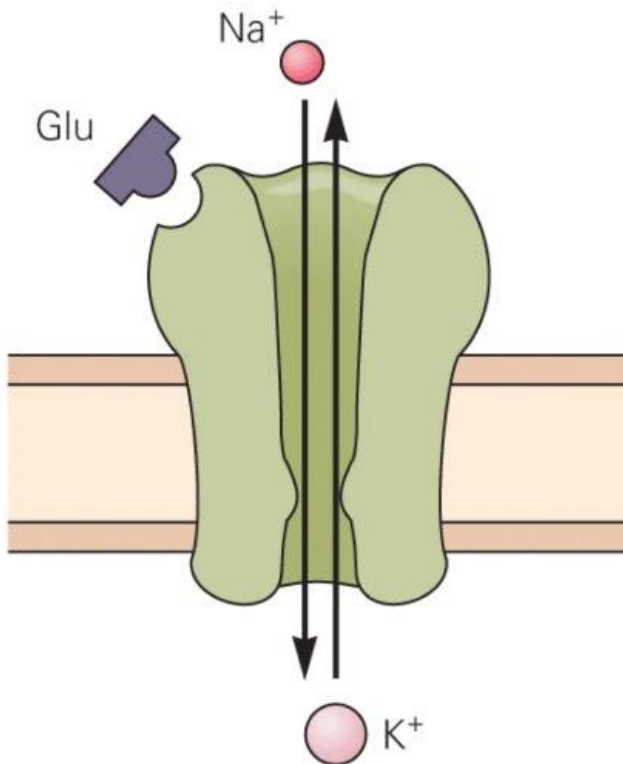


- ▶ Κύριος διεγερτικός διαβιβαστής του ΚΝΣ
 - ▶ Αισθητηριακή πληροφορία
 - ▶ Ιοντροτροπικοί και μεταβοτρόποι υποδοχείς
 - ▶ Ιοντοτροπικοί ονομάζονται ανάλογα με τα συνθετικά ανάλογα που τους ενεργοποιούν
 - ▶ Καϊνικό οξύ
 - ▶ α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολο προπιονικό οξύ (AMPA)
 - ▶ N-μεθυλ-D-ασπαρτικό (NMDA)
- Αυξάνουν την αγωγιμότητα του Na^+ και σε μικρότερο βαθμό του Ca^{2+}
- Αυξάνουν την αγωγιμότητα του Na^+ αλλά και του Ca^{2+}
- ▶ Διαβίβαση του GLU μέσω των υποδοχέων NMDA είναι σημαντική για την ανάπτυξη νευρωνικών συνδέσεων που σχετίζονται με τη **μάθηση και τη μνήμη**

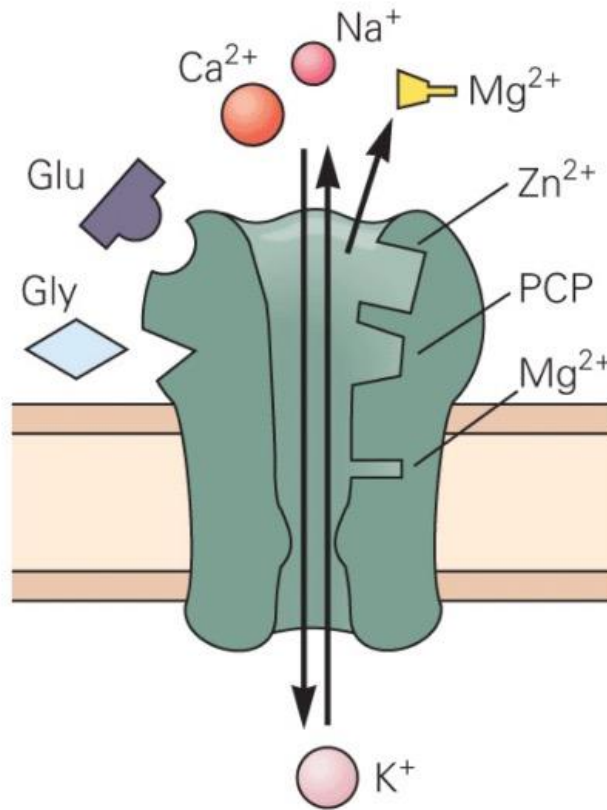
GLU-Ιοντοτροπικοί Υποδοχείς

A Ionotropic glutamate receptor

AMPA or Kainate



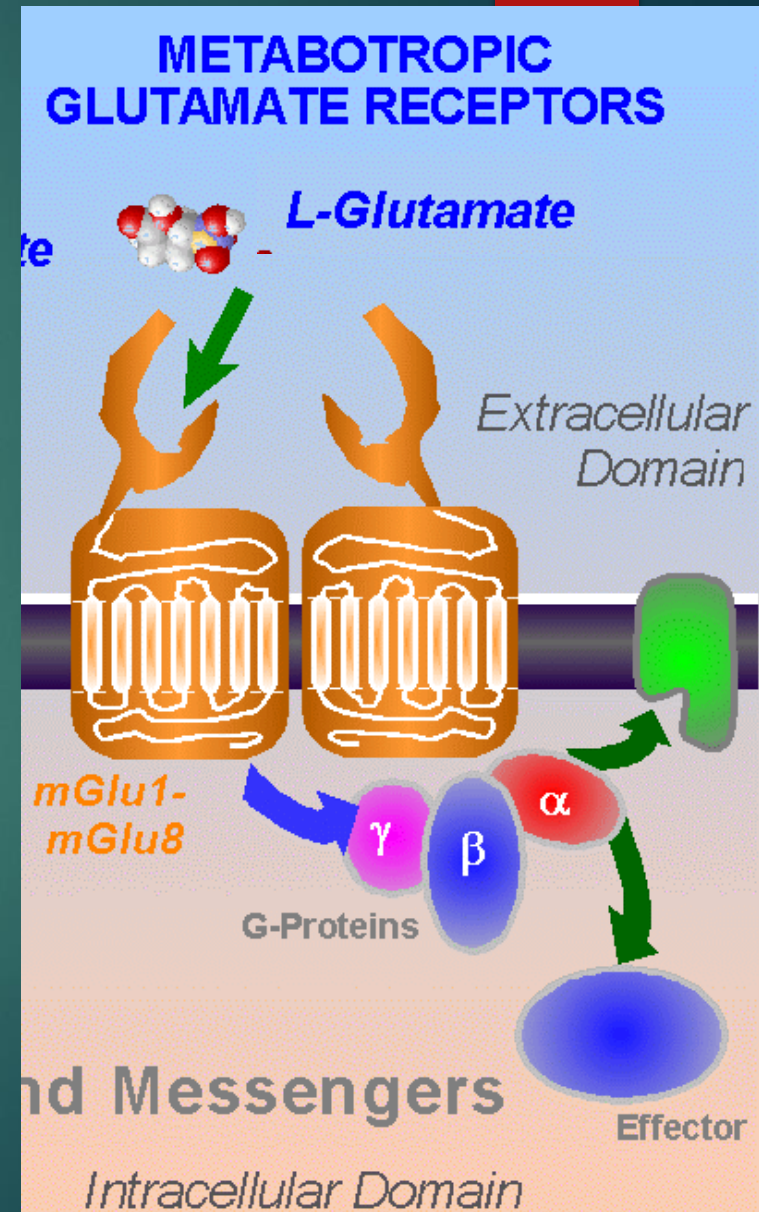
NMDA



- Ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων απαιτεί την πρόσδεση γλυκίνης
- Mg^{2+} αναστέλλει τον NMDA δίαυλο σε κατάσταση ηρεμίας

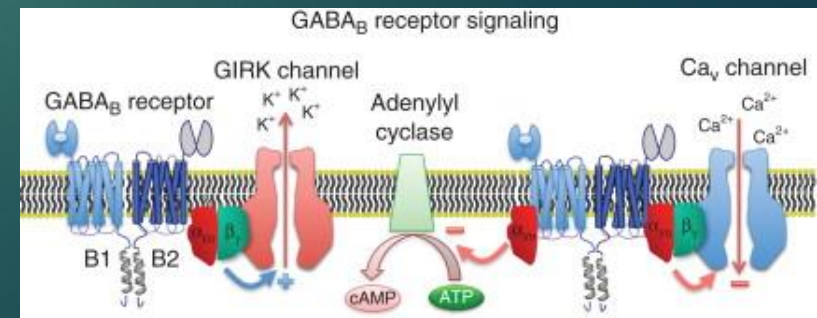
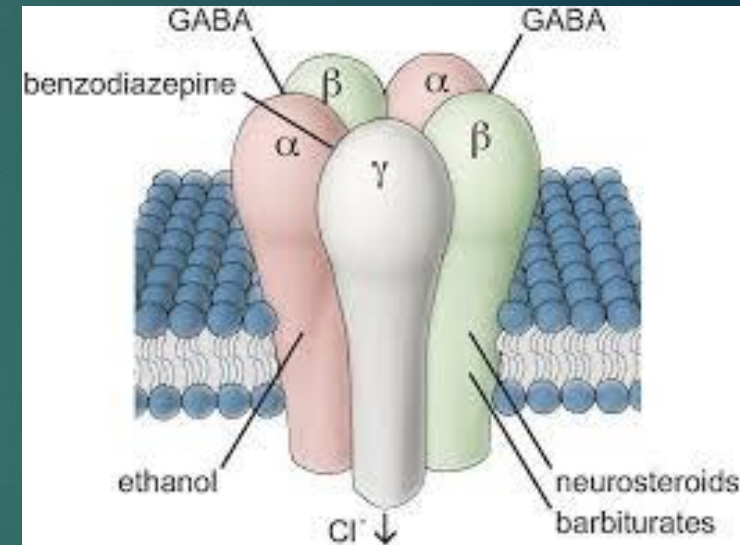
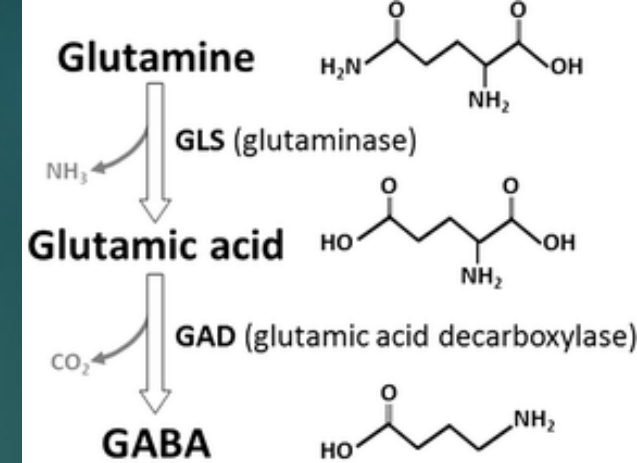
GLU-Μεταβοτρόποι Υποδοχείς

- ▶ mGluRs: Δομή παρόμοια με αυτή των μουσκαρινικών και αδρενεργικών υποδοχέων της ACh
- ▶ Ενεργοποίηση αλυσιδωτές αντιδράσεις με ποικίλες εκβάσεις συμπεριλαμβανομένης της τροποποίησης ιοντικών διαύλων
- ▶ Αναστολή τασεοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+}
- ▶ Περίσσεια γλουταμικού μπορεί να αποβεί νευροτοξική οδηγώντας σε υπερβολική είσοδο Ca^{2+} μέσω των NMDA υποδοχέων. Κύτταρα γλοίας εξασφαλίζουν την αποτελεσματική απομάκρυνση του ελεύθερου γλουταμικού από την σύναψη και τη μετατροπή του σε γλουταμίνη.



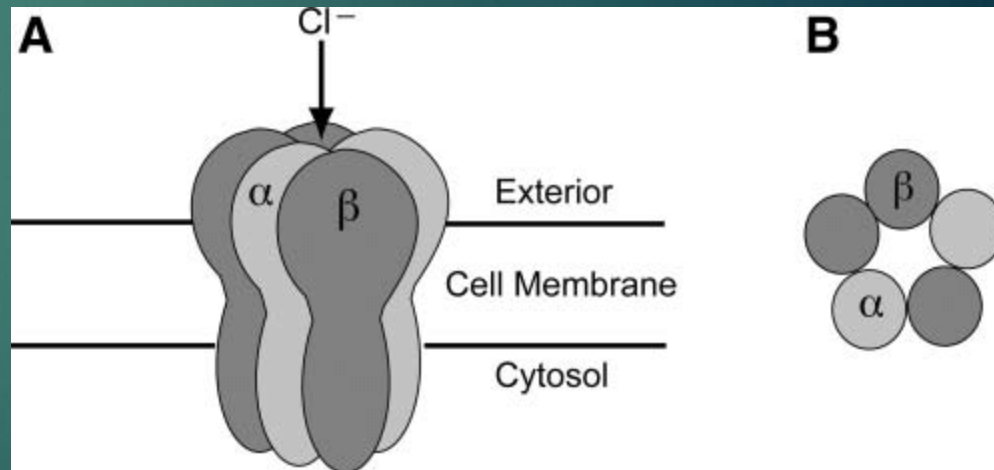
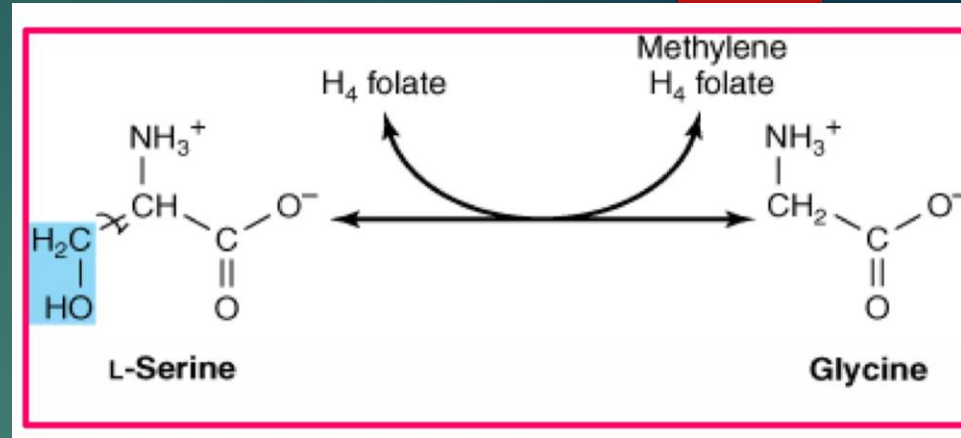
GABA και γλυκίνη

- ▶ GABA: γ-αμινοβουτυρικό οξύ και γλυκίνη (GLY) είναι ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές
- ▶ GABAεργικοί νευρώνες είναι διάσπαρτοι στο ΚΝΣ, ενώ οι γλυκενεργικοί στον νωτιαίο μυελό και το στέλεχος
- ▶ GABA υποδοχείς: GABA_A και GABA_B
- ▶ GABA_A: χημειοεξαρτώμενοι διαύλοι. Ενεργοποίησή τους επιτρέπει την είσοδο Cl⁻. Η λειτουργία τους ενισχύεται από τις βενζοδιαζεπίνες (αγχώδης διαταραχή).
- ▶ GABA_B: μεταβοτρόποι. Η ενεργοποίησή τους ενισχύει τους διαύλους K⁺ ή εναλλακτικά αναστέλλοντας τους διαύλους Ca²⁺



GABA και γλυκίνη

- ▶ Η GLY συντίθεται από την σερίνη
- ▶ Υποδοχέας GLY είναι παρόμοιος σε δομή με τον $GABA_A$
- ▶ Ενεργοποίηση του υποδοχέα επιτρέπει την είσοδο Cl^-



Νευροπεπτίδια



- ▶ Τα πεπτίδια διαβιβαστές προέρχονται από πολύ μεγαλύτερα πρόδρομα μόρια τα οποία συντίθενται στο κυτταρικό σώμα και μεταφέρονται με ορθόδρομη αξονοπλασματική μεταφορά
- ▶ Κατά τη διάρκεια αυτής της μεταφοράς τροποποιούνται από πρωτεάσες σε μικρότερα πεπτίδια
- ▶ Ορμόνες γαστρεντερικού, υπόφυσης και παράγοντες από τον υποθάλαμο

Νευροπεπτίδια

Οπιοειδή (π.χ. εγκεφαλίνη, δυνορφίνη)

Γαστρεντερικά πεπτίδια (π.χ. αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο)

Υποθαλαμικά και υποφυσιακά πεπτίδια (π.χ. σωματοστατίνη, βαζοπρεσσίνη, ωκυτοκίνη)

- ▶ Μεταβοτρόποι υποδοχείς στο μετασυναπτικό κύτταρο
- ▶ Απομακρύνονται από την σύναψη μέσω αργής διάχυσης η οποία επιτρέπει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης

Σηματοδοτικά μόρια

- ▶ **Μονοξείδιο του αζώτου (NO):** αέρια ασταθής ελεύθερη ρίζα της οποίας η απελευθέρωση εξαρτάται από το Ca^{2+}
 - ▶ Δεν πακετάρεται σε συναπτικά κυστίδια όπως οι άλλοι νευροδιαβιβαστές και λειτουργεί ως νευροδιαβιβαστής σε ορισμένα μονοπάτια του ΑΝΣ και του ΚΝΣ
 - ▶ Ενεργοποιεί δευτέρους αγγελιοφόρους, ιδιαίτερα την γουανυλική κυκλάση
- ▶ **Αραχιδονικό οξύ:** λιπαρό οξύ διαχέεται παλίνδρομα για να επηρεάσει το προσυναπτικό κύτταρο ενεργοποιώντας συστήματα δευτέρου αγγελιοφόρου
- ▶ **Ενδοκανναβινοειδή:** λιπιδικά μόρια που επηρεάζουν παλίνδρομα τη λειτουργία του νευρώνα στο προσυναπτικό τελικό άκρο.
 - ▶ Δύο τύποι υποδοχέων: CB_1 και CB_2 .
 - ▶ CB_1 είναι ο πιο άφθονος συζευγμένος με G πρωτεΐνη υποδοχέας του εγκεφάλου
 - ▶ Η σύνθεση τους εξαρτάται από τη συγκέντρωση του ενδοκυττάριου Ca^{2+}

Συνοψίζοντας



- ▶ Οι διαυλοι ιόντων επιτρέπουν την επιλεκτική παθητική μεταφορά σύμφωνα με την χημική βαθμίδωση
- ▶ Η Na^+/K^+ -ATPase είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση του $\Delta\psi$ με το να αντirroπεί την τάση φυγής του K^+ που είναι μεγαλύτερη από την τάση εισόδου του Na^+
- ▶ Οι νευρώνες έχουν χαρακτηριστική δομή που επιτρέπει την μεταγωγή σημάτων (ώσεων)
- ▶ Η εφαρμογή ενός ηλεκτρικού ερεθίσματος προκαλεί την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης οδηγώντας σε $\Delta\psi$
- ▶ Το $\Delta\psi$ είναι στην ουσία ο τρόπος με τον οποίο ένα ερέθισμα μεταφέρεται στον νευράξονα και από εκεί σε άλλους νευρώνες μέσω των νευρικών συνάψεων
- ▶ Η συναπτική μεταβίβαση του $\Delta\psi$ γίνεται μέσω των νευροδιαβιβαστών