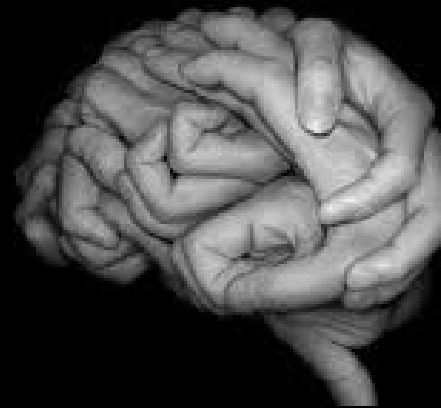


Μοριακή Φυσιολογία-Νευροβιολογία

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Ειδίκευσης
Κατεύθυνση Βιολογική Τεχνολογία
Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών

Ακαδημαϊκό Έτος 2018-2019



ΜΑΘΗΜΑ 2: Η ΣΥΝΑΠΤΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

- Χρησιμοποιείτε ~ 10% του εγκεφάλου σας.

ΣΩΣΤΟ



ΛΑΘΟΣ



- Διακριτές λειτουργίες του εγκεφάλου όπως η αντίληψη, η μνήμη, τα συναισθήματα, οι αισθήσεις κτλ εδράζουν σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου.

ΣΩΣΤΟ



ΛΑΘΟΣ



- Η διανοητική/συναισθηματική μας κατάσταση (mental states) καθορίζεται από χημικά μόρια που κυκλοφορούν στον εγκέφαλο (πχ ο όρος “χημική ανισορροπία», *chemical imbalance*).

ΣΩΣΤΟ
●

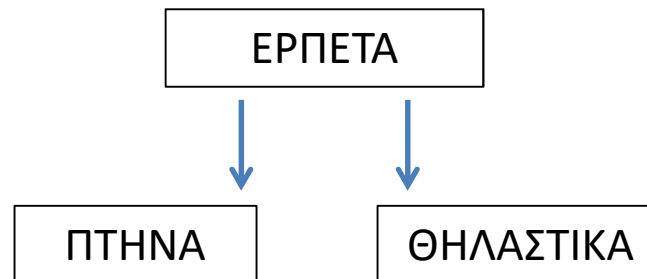
ΛΑΘΟΣ
●

- Ο εγκέφαλος ΔΕΝ λειτουργεί μέσα από απομονωμένες περιοχές του (νησίδες νευρικού ιστού) ή μεμονωμένες χημικές ουσίες που δρούν ανεξάρτητα.

- Συγκεκριμένες/ειδικές περιοχές του εγκεφάλου είναι σημαντικές για μια λειτουργία, αλλά όχι μόνες τους. Συμμετέχουν σε μία λειτουργία μέσω των (συναπτικών) συνδέσεών τους με άλλες περιοχές.

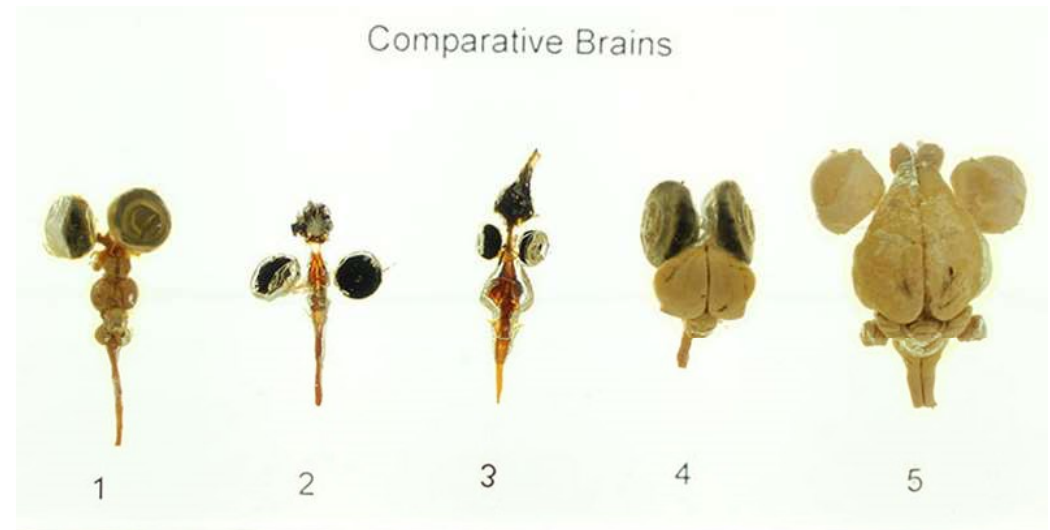
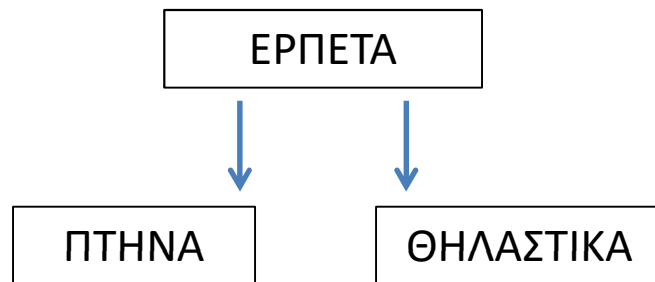
- Χημικές ουσίες είναι επίσης σημαντικές για τις λειτουργίες του εγκεφάλου, κυρίως λόγω της δράσης τους στις **συνάψεις** εντός λειτουργικών συστημάτων.

- ΣΠΟΝΔΥΛΩΤΑ: θηλαστικά, πτηνά, ερπετά, αμφίβια, ψάρια



ΠΑΡΑ τη φυλογενετική τους συγγένεια οι εγκέφαλοι των ερπετών, πτηνών και θηλαστικών φαίνονται πολύ διαφορετικοί.

- ΣΠΟΝΔΥΛΩΤΑ: θηλαστικά, πτηνά, ερπετά, αμφίβια, ψάρια

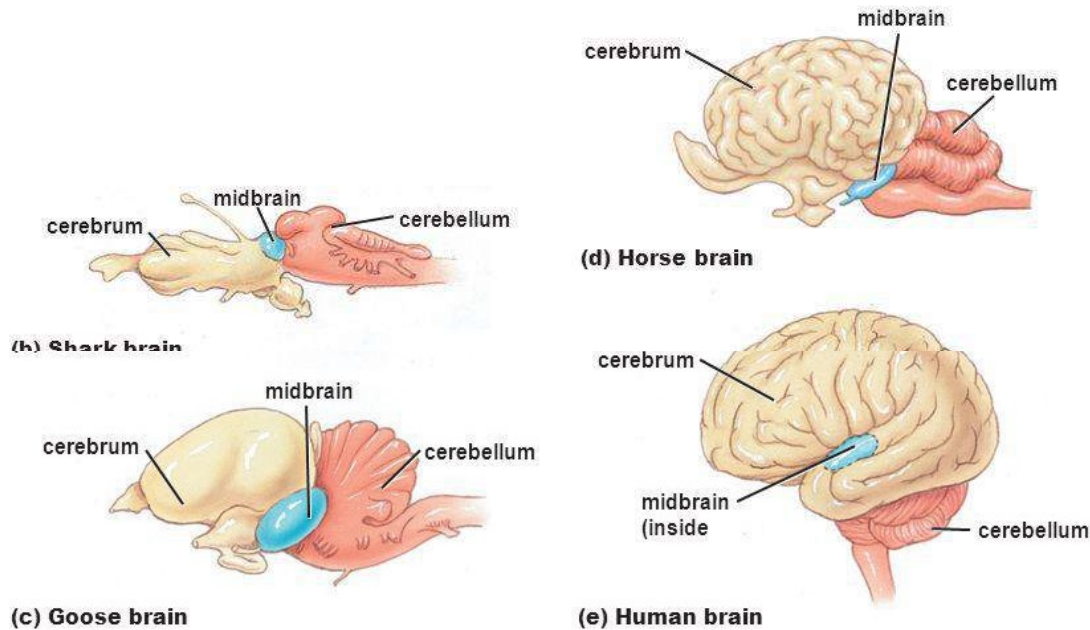


Comparative Brain Specimens has 5 Real Animal Brains (Fish (Carp), Reptile (Snake), Amphibian (Frog), Bird (pigeon) and a Mammal (Rabbit) specimens encased in Lucite.

ΠΑΡΑ τη φυλογενετική τους συγγένεια οι εγκέφαλοι των ερπετών, πτηνών και θηλαστικών φαίνονται πολύ διαφορετικοί.

A Comparison of Vertebrate Brains

<https://slideplayer.com/slide/1431442/>



- Ο εγκέφαλος όλων των σπονδυλωτών μπορεί να χωριστεί σε 3 αδρές ζώνες (πρόσθιος-μέσος-οπίσθιος εγκέφαλος).

ΠΑΡΑ τις διαφορές τους οι εγκέφαλοι των σπονδυλωτών εμφανίζουν ένα κοινό σχεδιασμό/μια κοινή βασική οργάνωση

- Βλάβη σε κάθε ζώνη έχει διαφορετικές, προβλέψιμες επιπτώσεις.
- Από πειράματα σε γάτες έχει βρεθεί ότι:
 - ❖ *Καταστροφή του πρόσθιου εγκεφάλου (τηλεγκέφαλος, cerebrum)=*
 - ✓ απώλεια στοχευμένης και ηθελημένης συμπεριφοράς καθώς
 - ✓ απώλεια της ικανότητας επίλυσης προβλημάτων

ΌΜΩΣ, ακόμα κι μετά από εκτεταμένη καταστροφή του τηλεγκεφάλου διατηρούνται κάποιες υποτυπώδεις φυσιολογικές εκδηλώσεις συντονισμένης συμπεριφοράς. Πχ. Ένα τέτοιο ζώο εξακολουθεί να μπορεί να προσανατολιστεί προς έναν ήχο/θόρυβο, να απομακρύνει την πατούσα του από θερμή πηγή, μπορεί να περπατήσει, να φάει, να περιποιηθεί (groom). Επιπλέον, όταν η καταστροφή δεν επηρέαζε τον υποθάλαμο (μια μικρή περιοχή στη βάση του πρόσθιου εγκεφάλου) το ζώο εξακολουθούσε να έχει πλήρεις συναισθηματικές εκδηλώσεις θυμού ή φόβου.

- Βλάβη σε κάθε ζώνη έχει διαφορετικές, προβλέψιμες επιπτώσεις.
- Από πειράματα σε γάτες έχει βρεθεί ότι:
 - ❖ *Καταστροφή του πρόσθιου εγκεφάλου (τηλεγκέφαλος, cerebrum)=*
 - ✓ απώλεια στοχευμένης και ηθελημένης συμπεριφοράς καθώς
 - ✓ απώλεια της ικανότητας επίλυσης προβλημάτων

ΌΜΩΣ, με πλήρη αφαίρεση του πρόσθιου εγκεφάλου διατηρούνταν μονάχα μεμονωμένες υποτυπώδεις αντιδράσεις χωρίς τη δυνατότητα να συντονίζονται σε ενιαία συμπεριφορά: πχ η γάτα would hiss, έδειχνε τα δόντια και τα νύχια της ή swiρε a raw, αλλά δεν μπορούσε να συνδυάσει όλες αυτές τις αντιδράσεις σε μια συντονισμένη και ενιαία απόκριση άμυνας ή επίθεσης.

επέμβαση	επίπτωση
<i>Καταστροφή του πρόσθιου εγκεφάλου</i>	<i>απώλεια στοχευμένης και ηθελημένης συμπεριφοράς καθώς απώλεια της ικανότητας επίλυσης προβλημάτων</i>
<i>Καταστροφή του μέσου εγκεφάλου</i>	<i>Κώμα, ζωντανό βιολογικά ή φυσιολογικά, αλλά όχι συμπεριφορικά και συναισθηματικά</i>
<i>Καταστροφή του οπίσθιου εγκεφάλου</i>	<i>θάνατος</i>

- Ποιά περιοχή του εγκεφάλου εμφανίζει τις μεγαλύτερες διαφορές μεταξύ θηλαστικών και άλλων σπονδυλωτών;

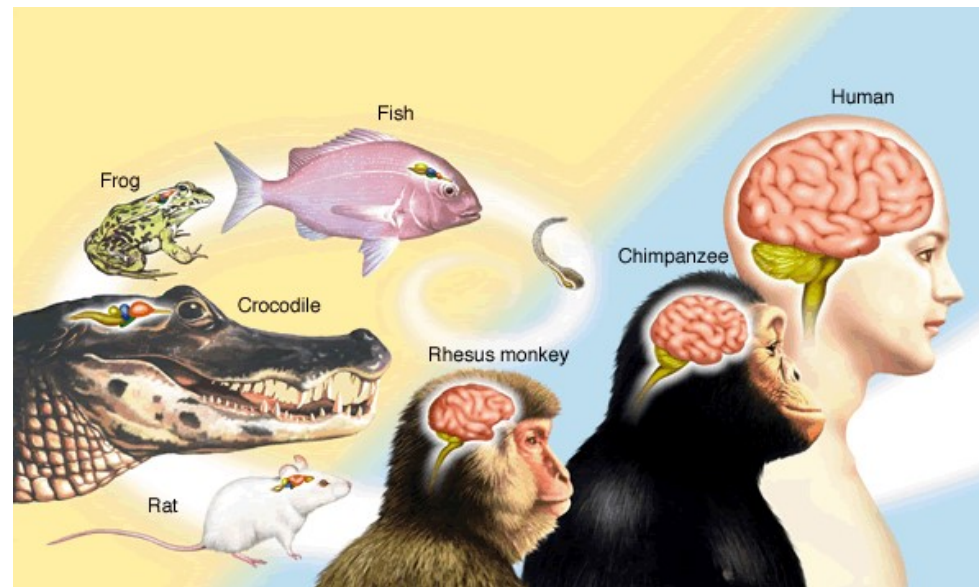
ΠΡΟΣΘΙΟΣ



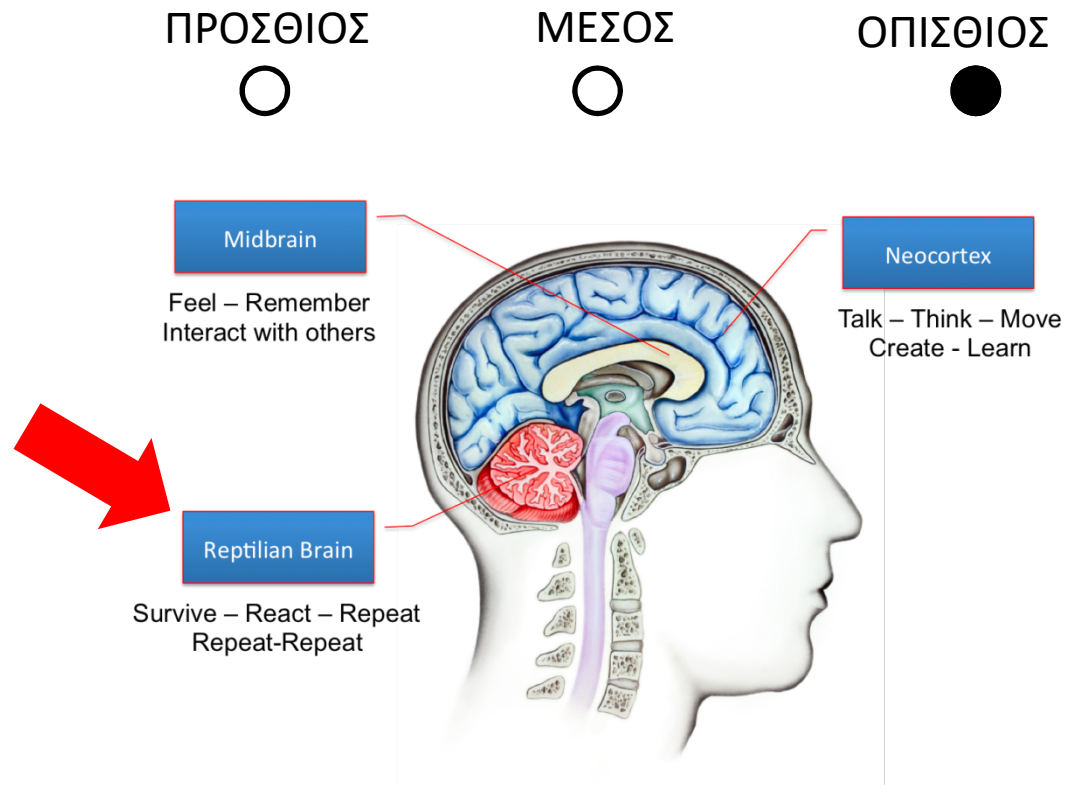
ΜΕΣΟΣ



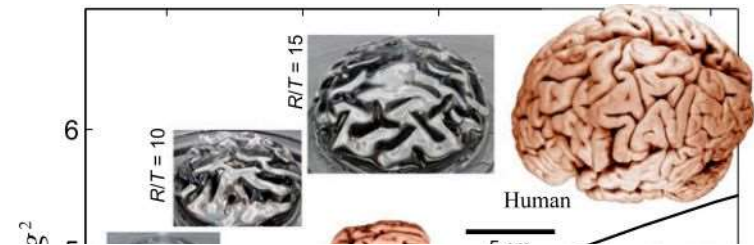
ΟΠΙΣΘΙΟΣ



- Ποιά περιοχή του εγκεφάλου εμφανίζει τις λιγότερες διαφορές μεταξύ θηλαστικών και άλλων σπονδυλωτών;



- Η μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ του εγκεφάλου των θηλαστικών και των άλλων σπονδυλωτών είναι ο πολύ ανεπτυγμένος φλοιός
- Ο φλοιός επίσης διαφοροποιεί διαφορετικά είδη θηλαστικών: ο νεοφλοιός είναι μεγαλύτερος και περισσότερο διαφοροποιημένος στα πρωτεύοντα από ό,τι πχ στα τρωκτικά, στους ανθρώπους από ό,τι στους πιθήκους



- ΌΜΩΣ, αυτές οι αλλαγές/διαφορές στο μέγεθος και την πολυπλοκότητα του φλοιού εδράζονται πάνω σε μια κοινή βασική οργάνωση του νεοφλοιού.

Σύγκριση μεταξύ διαφορετικών ειδών

Π.χ. σε όλα τα θηλαστικά οι διεργασίες που αφορούν αίσθηση (όραση, ακοή, αφή) αντιπροσωπεύονται στο πίσω μέρος του εγκεφάλου, ενώ εργασίες που αφορούν στον έλεγχο της κίνησης αντιπροσωπεύονται στον πρόσθιο φλοιό

Σύγκριση εντός του ίδιου είδους

Εντός ενός είδους οι ομοιότητες της φλοιϊκής οργάνωσης είναι εντυπωσιακές.

- Πχ. Οι κύριες αύλακες του εγκεφάλου ακολουθούν ένα βασικό πρότυπο οργάνωσης κοινό σε όλους τους ανθρώπους σε τέτοιο σημείο ώστε να αποτελούν σημεία (ανατομικής) αναφοράς για την οριοθέτηση διακριτών περιοχών του νεοφλοιού.

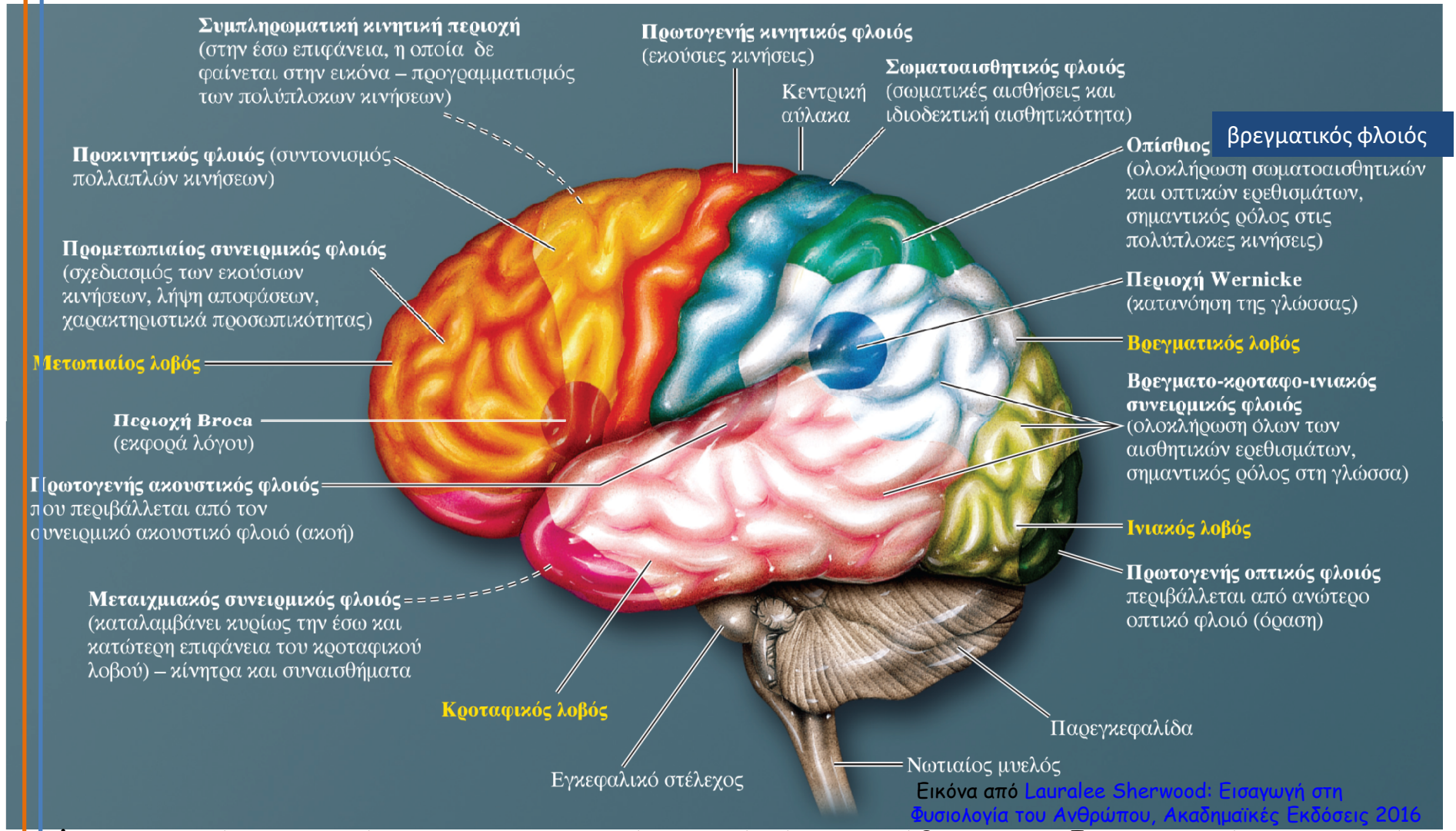
Σύγκριση εντός του ίδιου είδους

Εντός ενός είδους οι ομοιότητες της φλοιϊκής οργάνωσης είναι εντυπωσιακές.

- Πχ. Οι κύριες αύλακες του εγκεφάλου ακολουθούν ένα βασικό πρότυπο οργάνωσης κοινό σε όλους τους ανθρώπους σε τέτοιο σημείο ώστε να αποτελούν σημεία (ανατομικής) αναφοράς για την οριοθέτηση διακριτών περιοχών του νεοφλοιού.
- Αξιοσημείωτο: αυτές οι αύλακες ορίζουν δομικές οντότητες οι οποίες συγχρόνως είναι και λειτουργικές οντότητες, περιοχές δηλαδή με λειτουργική εξειδίκευση.
 - Πχ ο πρωτοταγής κινητικός φλοιός βρίσκεται στην περιοχή που είναι ακριβώς μπροστά από την κεντρική αύλακα

Ο φλοιός του εγκεφάλου

2.1. Εγκέφαλοι: τόσο διαφορετικοί, αλλά και τόσο ίδιοι



Διαφορετικές περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού είναι υπεύθυνες για διαφορετικές λειτουργίες, όπως απεικονίζεται σε αυτή την πλάγια άποψη του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου.

- Παρά την εξαιρετική ομοιότητα των εγκεφάλων μας όλοι μας συμπεριφερόμαστε διαφορετικά, έχουμε μοναδικές ικανότητες, ιδιαίτερες προτιμήσεις, επιθυμίες, ελπίδες, όνειρα/προσδοκίες και φόβους.

Πού εδράζεται η ιδιαιτερότητά μας;

- Το κλειδί στην ατομικότητα δεν μπορεί να αναζητηθεί στην σύνολη/αδρή οργάνωση του εγκεφάλου....

Μοιάζουμε αλλά και διαφέρουμε

2.1. Εγκέφαλοι: τόσο διαφορετικοί, αλλά και τόσο ίδιοι

Λιονέλ Μέσι



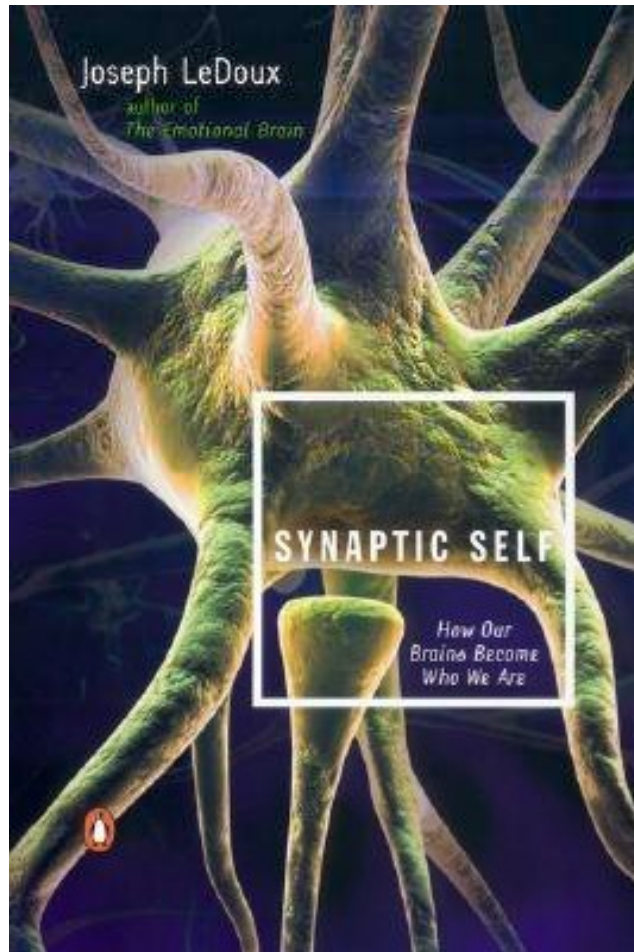
Simone Arianne Biles



- Παρά την εξαιρετική ομοιότητα των εγκεφάλων μας όλοι μας συμπεριφερόμαστε διαφορετικά, έχουμε μοναδικές ικανότητες, ιδιαίτερες προτιμήσεις, επιθυμίες, ελπίδες, όνειρα/προσδοκίες και φόβους.

Πού εδράζεται η ιδιαιτερότητά μας;

- Το κλειδί στην ατομικότητα δεν μπορεί να αναζητηθεί στην σύνολη/αδρή οργάνωση του εγκεφάλου, αλλά μάλλον στη λεπτομερή οργάνωση υποκείμενων δικτύων



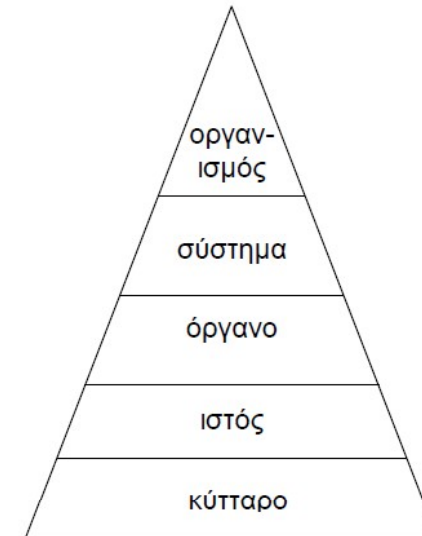
Προκειμένου να κατανοήσουμε τις ιδιαιτερότητες του κάθε ατόμου, πρέπει να προσανατολιστούμε αντί της/πέρα από την επιφανειακή οργάνωση του εγκεφάλου (τις αδρές του περιοχές και υποπεριοχές) προς τη μικροσκοπική δομή και λειτουργία των νευρωνικών συστημάτων και ιδιαίτερα προς τα κύτταρα και τις συνάψεις που τα συγκροτούν.

- Όλα τα κύτταρα και οι ιστοί του σώματος αποτελούνται από κύτταρα (Κυτταρική Θεωρία)

- Η ιστορία της Κυτταρικής Θεωρίας:

- **1837:** Matthias Schleiden (Γερμανός Βοτανολόγος) τα φυτά αποτελούνται από διακριτούς χώρους (cells, κύτταρα)

- **1838:** Theodor Schwann (Ζωολόγος) τα ζώα αποτελούνται από κύτταρα

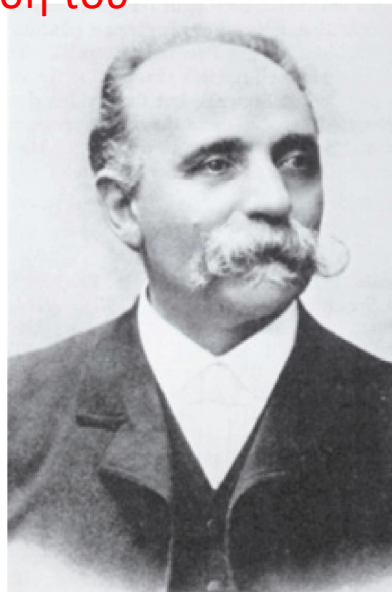


Σχήμα 1: Το κύτταρο ως η δομική και λειτουργική μονάδα της ζωής.

Κυτταρική θεωρία: όλοι οι ζώντες οργανισμοί αποτελούνται από κύτταρα

Η κυτταρική θεωρία ισχύει για τον εγκέφαλο;

ΌΧΙ: δικτυωτή θεώρηση του
εγκεφάλου



Camillo Golgi
(1843-1926)



Santiago Ramón y Cajal
(1852-1934)

ΝΑΙ: νευρωνική θεώρηση
του εγκεφάλου

• Η ιστορία της Κυτταρικής/ Νευρωνικής θεωρίας του εγκεφάλου:

- **1837:** Matthias Schleiden (Γερμανός Βοτανολόγος) τα φυτά αποτελούνται από διακριτούς χώρους (cells, κύτταρα)
- **1838:** Theodor Schwann (Ζωολόγος) τα ζώα αποτελούνται από κύτταρα
- **~ 1890's:** Golgi (δικτυωτή θεώρηση του εγκεφάλου) και Ramon y Cajal (κυτταρική θεώρηση του εγκεφάλου)
- **1891:** Wilhelm Waleyer: τα κύτταρα του εγκεφάλου να ονομαστούν *νευρώνες* (the neuron doctrine)
- **1883:** Sigmund Freud: τα νευρικά κύτταρα είναι απομονωμένα το ένα από το άλλο
 - **1895** (*Project for a Scientific Psychology*): Εισήγαγε τον όρο «σημεία επαφής» για να περιγράψει τα σημεία όπου οι νευρώνες καταλήγουν

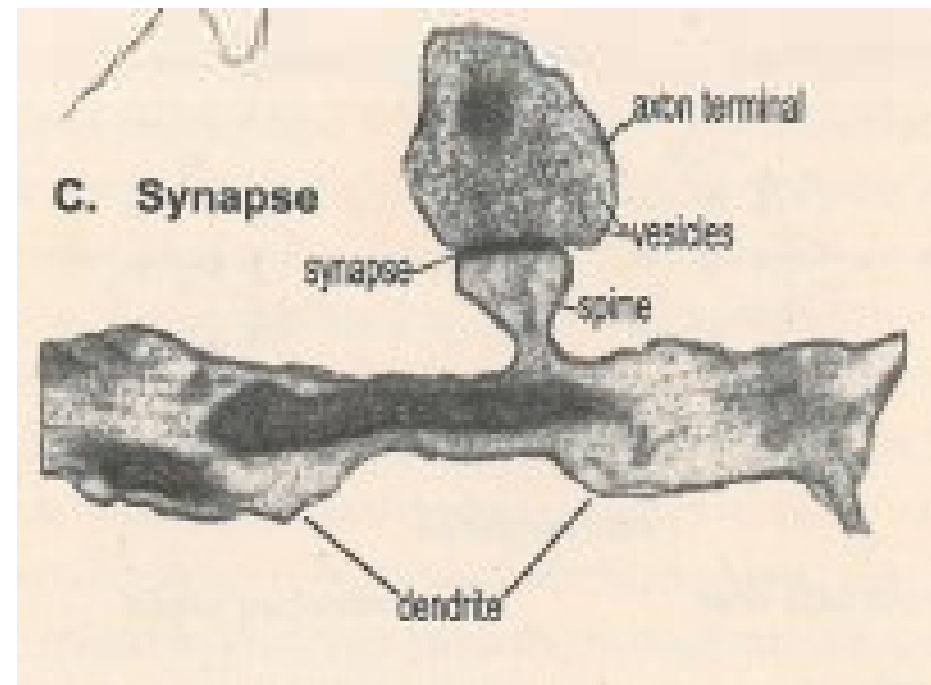
• Η ιστορία της Κυτταρικής/ Νευρωνικής θεωρίας του εγκεφάλου:

• **1897:** Sir Charles Sherrington: αντανakλαστικό τόξο νωτιαίου μυελού (αντανakλαστικό της κάμψης), εισαγάγει τον ελληνικό όρο *σύναψη* (synapse)

• **1906:** Golgi και Ramon y Cajal

Βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας - Ιατρικής το 1906 για τις μελέτες τους για τη δομή του νευρικού συστήματος

• **1950's:** Οριστική έκβαση του «πολέμου» δικτυωτής vs κυτταρικής θεώρησης του εγκεφάλου με την έλευση του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου χάρις στο οποίο οι επιστήμονες αποφάνθηκαν ότι οι λεπτές αποφυάδες των νευρώνων δεν εφάπτονται απευθείας επάνω σε γειτονικά κύτταρα. Αντιθέτως, μεταξύ των κυττάρων υπάρχουν στενοί, λεπτοί χώροι.



Τι κάνει τους νευρώνες ιδιαίτερα κύτταρα;

(1) Σε αντίθεση με τα κύτταρα άλλων οργάνων, οι νευρώνες επικοινωνούν απευθείας το ένα με το άλλο.

- Επομένως, οι νευρώνες ανταλλάσσουν πληροφορίες το ένα με το άλλο με τρόπο που άλλα κύτταρα δεν μπορούν
- Κοινά πρότυπα επικοινωνίας μεταξύ των νευρώνων εξασφαλίζουν ότι όλοι οι εγκεφαλοι λειτουργούν κατά τον ίδιο βασικό τρόπο, ενώ μικρές/λεπτές διαφορές σε αυτή τη βασική οργάνωση είναι υπεύθυνες για τη διαφοροποίησή μας από άτομο σε άτομο

(2) Η γνώση της λειτουργίας λίγων κυττάρων ενός οργάνου συνήθως αρκεί για να συνάγει κανείς τη σύνολη λειτουργία του συγκεκριμένου οργάνου, πχ του ήπατος, του νεφρού ή της ουροδόχου κύστης.

- Αυτό ΔΕΝ ισχύει για τον εγκέφαλο όπου μορφολογικά παρόμοια/πανομοιότυπα κύτταρα συμμετέχουν σε πολύ διαφορετικές λειτουργίες καθιστώντας τον εγκέφαλο ένα **πολυλειτουργικό όργανο** με το οποίο βλέπουμε, ακούμε σκεφτόμαστε, αισθανόμαστε, αντιλαμβανόμαστε τον εαυτό μας

Πώς δομικά παρόμοια κύτταρα (οι νευρώνες) μπορούν και εξυπηρετούν αυτήν την πολύ-λειτουργικότητα;

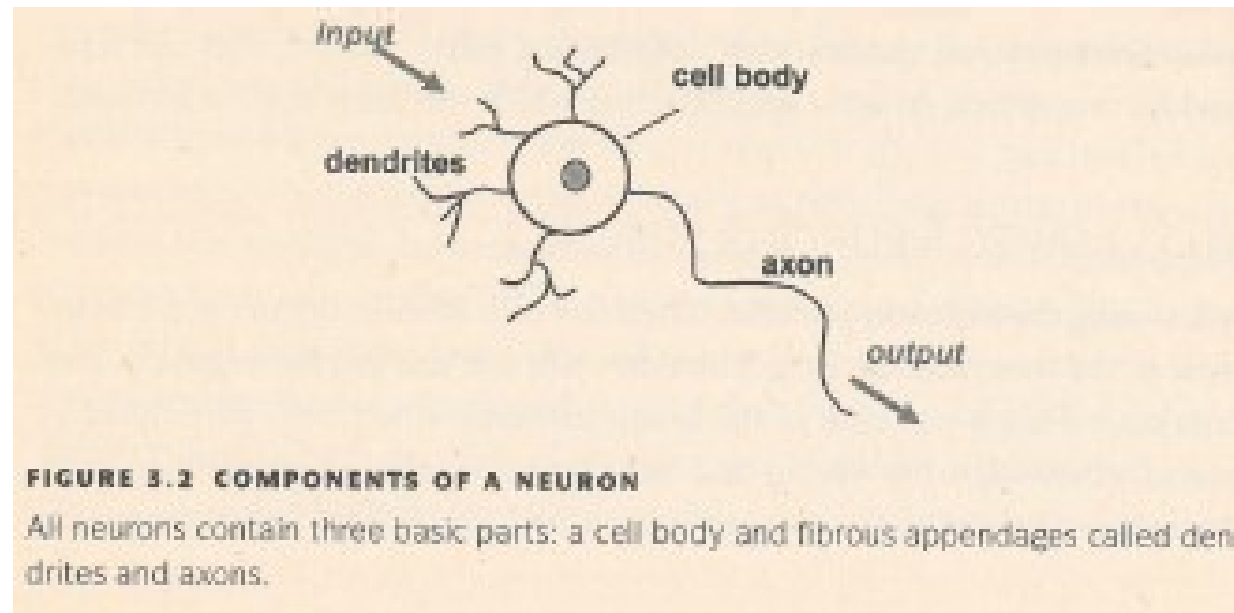
Η δομή ενός νευρώνα μας βοηθά να καταλάβουμε γιατί ο εγκέφαλος είναι πολυλειτουργικός

Οι νευρώνες έχουν 2 βασικά μέρη:

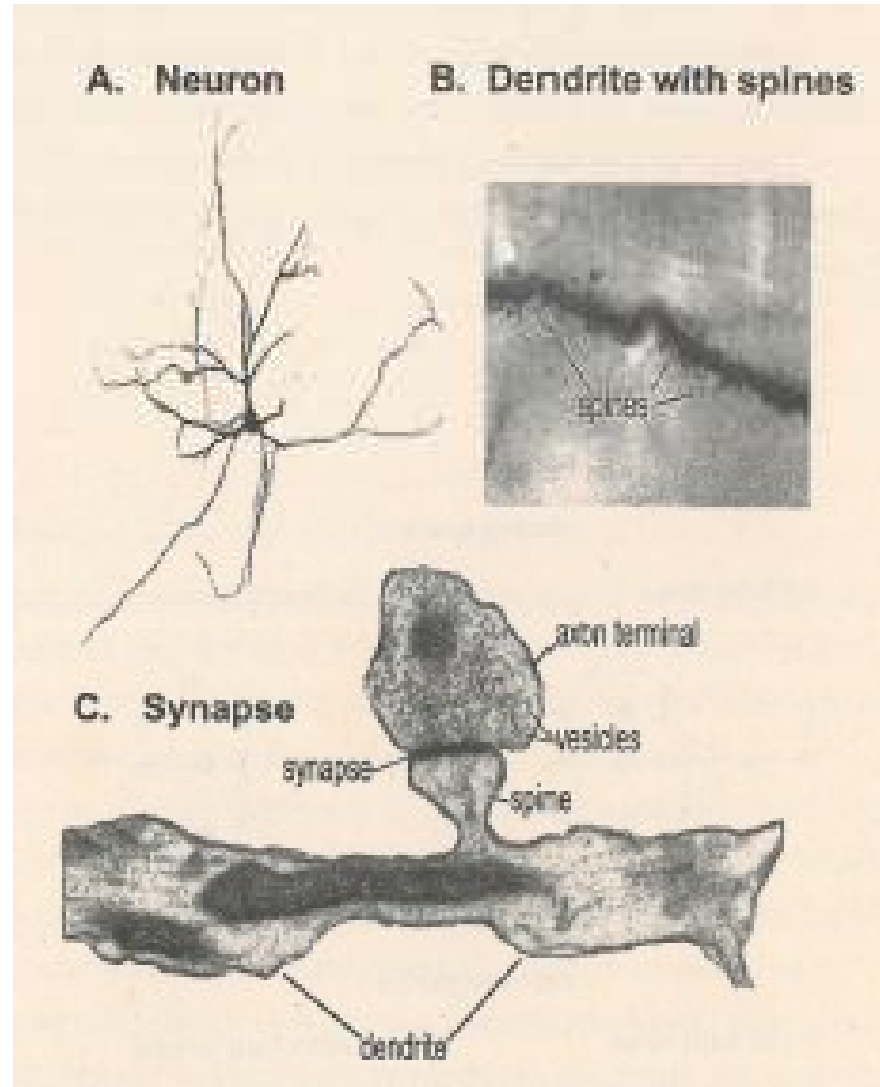
- **το κυτταρικό σώμα:** λειτουργίες ζωτικής σημασίας για τη συντήρηση του νευρώνα: αποθήκευση γενετικού υλικού, σύνθεση πρωτεϊνών (ο,τι συμβαίνει και ε τα άλλα κύτταρα)
- **οι αποφυάδες:** η πηγή της σύγχυσης (κυτταρική vs δικτυωτή θεωρία)
 - συνδέουν νευρώνες μεταξύ τους: μέσω αυτών των συνδέσεων οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ τους, δημιουργούν «κοινότητες» κυττάρων που συνεργάζονται προς την επίτευξη ενός συγκεκριμένου στόχου
 - ο εγκέφαλος είναι πολυλειτουργικός επειδή αποτελείται από λειτουργικά διακριτές «κοινότητες» νευρώνων όπου η κάθε μία επιτελεί συγκεκριμένο έργο/λειτουργία

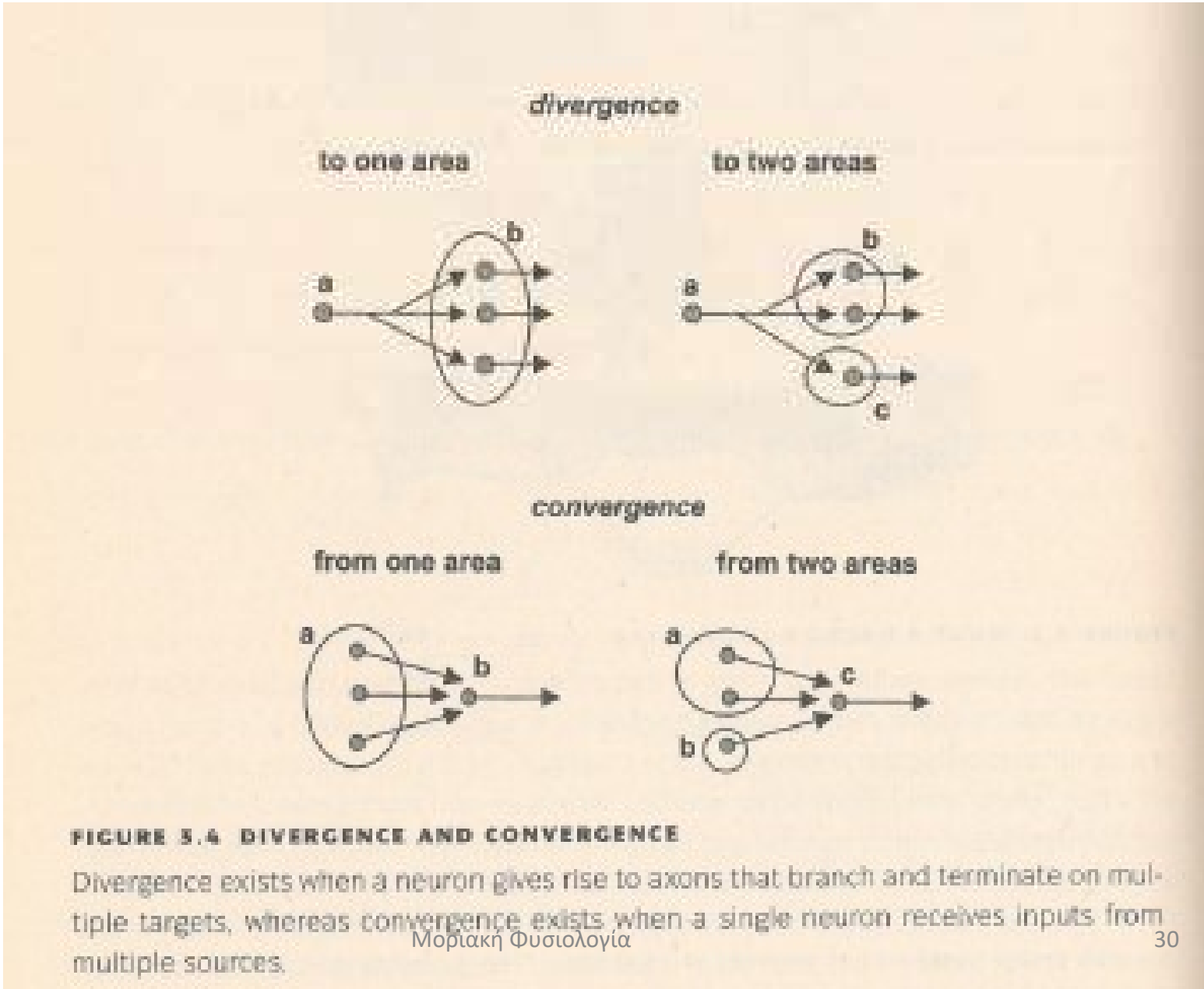
- δύο (2) είδη αποφυάδων:

- **άξονας:** συνήθως ένας, κανάλι εξόδου του νευρώνα
 - μπορεί να προβάλλει κοντά ή μακριά
 - τελική απόληξη σε δεδνρίτες, κυτταρικό σώμα ή άξονες (υπάρχουν και συνάψεις μεταξύ δενδριτών: δενδρο-δενδριτικές συνάψεις)
- **δενδρίτες:** πολλοί, κανάλια εισόδου



- Πολλοί δενδρίτες έχουν μικρές προεξοχές: τους δενδριτικούς άκανθες





Πώς μεταβιβάζεται η πληροφορία μεταξύ νευρώνων
(συναπτική διαβίβαση);

Πώς μεταβιβάζεται η πληροφορία κατά μήκος του νευράξονα
ενός νευρώνα (νευρωνική διαβίβαση);

• Η ιστορία της ηλεκτρικής αγωγιμότητας το νευρικού ιστού (νευρωνική διαβίβασης):

- **τέλη 18^{ου} αιώνα:** Luigi Galvani (Ιταλία), παρατήρησε συσπάσεις του ακρωτηριασμένου ποδιού βατράχου κρεμασμένου από μεταλλικό άγκιστρο κατά τη διάρκεια αστραπών
- **μερικές δεκαετίες αργότερα:**
 - Carlo Matteucci (Ιταλία), οι πρώτες μετρήσεις ηλεκτρικής δραστηριότητας νεύρων
 - Johannes Muller & Emil Du Bois-Reymond (Γερμανία): συστηματική έρευνα της ηλεκτρικής διαβίβασης των νεύρων. Παραδοχή: τα νεύρα άγουν ηλεκτρισμό όπως τα καλώδια (δηλαδή παθητικά)
 - **ΌΜΩΣ:** Herman von Helmholtz (μαθητής του Du Bois-Reymond) υπολόγισε την ταχύτητα αγωγής του ηλεκτρισμού στα νεύρα βατράχου: ~ 40m/sec << ηλεκτρικό ρεύμα στα καλώδια. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: ΤΑ ΝΕΥΡΑ ΑΓΟΥΝ ΗΛΕΚΤΡΙΣΜΟ ΜΕ ΙΔΙΑΙΤΕΡΟ ΤΡΟΠΟ**
- **δεκαετία 1940:**
 - Alan Hodgkin & Andrew Huxley (Αγγλία), γιγαντιαίο άξονα καλαμαριού, βασιζόμενοι στον νόμο του Ohm περιέγραψαν μαθηματικά τα βασικά χαρακτηριστικά της ηλεκτρικής αγωγιμότητας των νευραξόνων. Οι εξισώσεις τους χρησιμοποιούνται και σήμερα για το υπολογισμό ρεύματος, τάσης και αντίστασης των νευρώνων.

• Η ιστορία της χημικής φύσης της συναπτικής διαβίβασης

- **τέλη 19^{ου} αιώνα:** εδραιωμένη η άποψη ότι οι νευρώνες άγουν ηλεκτρισμό
- **αρχές 20^{ου} αιώνα:**

➤ Sir Charles Sherrington (Αγγλία), έδειξε ότι η ηλεκτρική αγωγιμότητα δεν μπορεί από μόνη της να εξηγήσει την επικοινωνία μεταξύ νευρώνων. Παρατηρήσεις από το αντανακλαστικό τόξο του νωτιαίου μυελού:

μονόδρομη αγωγιμότητα

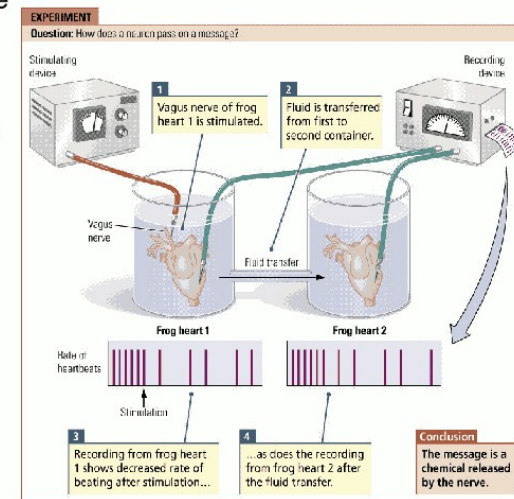
➤ 1920's: Otto Loewi

➤ **Otto Loewi – Discovery of Chemical Neurotransmission**

- (1921) demonstrated neurons transmit using a chemical messenger
- stimulated frog vagus nerve
- transferred bath from stimulated heart to second heart
- both hearts decreased rate of beating



Otto Loewi
(1873-1961)



<http://richkosh.blogspot.com/2018/06/chemical-message.html>

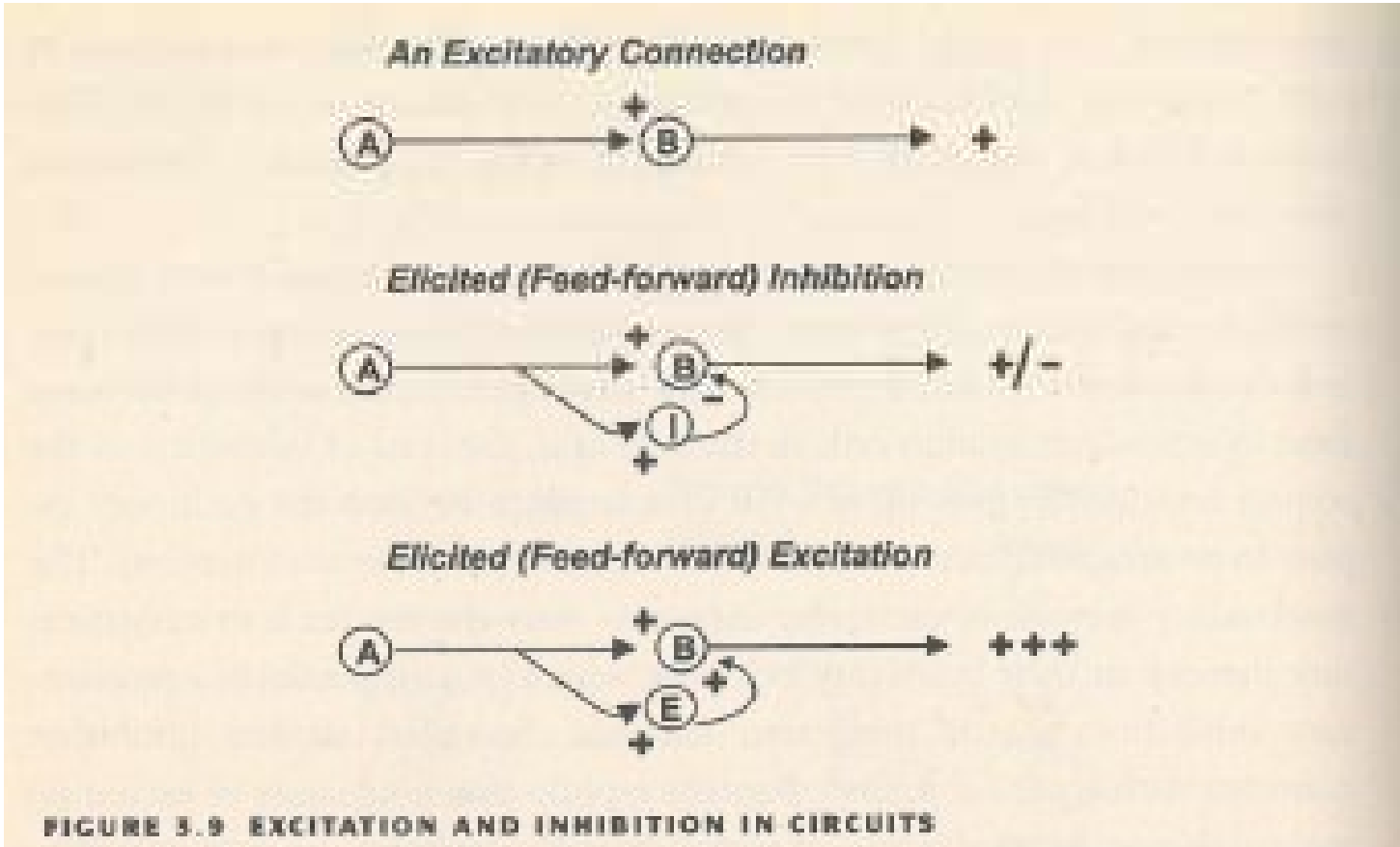
• **ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ:**

➤ Η νευροδιαβίβαση είναι: ηλεκτρική-χημική-ηλεκτρική.

- **ΔΙΚΤΥΟ/ΚΥΚΛΩΜΑ:** ομάδα νευρώνων που συνδέονται μεταξύ τους
- **ΣΥΣΤΗΜΑ:** σύνθετο δίκτυο/κύκλωμα που επιτελεί μια συγκεκριμένη λειτουργία (πχ όραση, ακοή)
 - Π.χ. Το οπτικό **σύστημα**: το φώς ανιχνεύεται από δίκτυα του αμφιβληστροειδούς που στέλνουν μέσω του οπτικού νεύρου το σήμα τους στον οπτικό θάλαμο όπου η οπτική πληροφορία επεξεργάζεται από τα εκεί δίκτυα και στέλνουν το δικό τους σήμα στον οπτικό φλοιό όπου τοπικά δίκτυα θα επεξεργαστούν το σήμα περαιτέρω προκειμένου να δημιουργήσουν τελικά την *αίσθηση* της όρασης.
 - Άρα το οπτικό σύστημα αποτελείται από μια σειρά **ιεραρχικά** οργανωμένων δικτύων συνδεδεμένων συναπτικά μεταξύ του για να επιτελέσει τη λειτουργία της όρασης.

- Η συστημική θεώρηση του εγκεφάλου διαφοροποιεί τους νευρώνες σε:
 - ❖ **νευρώνες προβολής** (projection neurons)
 - ❖ **ενδονευρώνες** (interneurons)
- **Νευρώνες προβολής:**
 - μακρούς νευράξονες, οι νευρώνες αυτοί προβάλλουν πέρα από την περιοχή που βρίσκεται το κυτταρικό τους σώμα
 - σε ένα ιεραρχικό σύστημα η δουλειά τους είναι να ενεργοποιούν τον επόμενο νευρώνα προβολής
 - είναι (συνήθως) διεγερτικοί: εκλύουν έναν νευροδιαβιβαστή αυξάνει την πιθανότητα το μετασυναπτικό κύτταρο να πυροδοτήσει δυναμικό ενέργειας

- Η συστημική θεώρηση του εγκεφάλου διαφοροποιεί τους νευρώνες σε:
 - ❖ **νευρώνες προβολής** (projection neurons)
 - ❖ **ενδονευρώνες** (interneurons)
- **Νευρώνες προβολής:**
- **Ενδονευρώνες:**
 - κύτταρα τοπικών δικτύων
 - κοντούς νευράξονες που προβάλλουν τοπικά και συνήθως πάνω σε νευρώνες προβολής
 - εμπλέκονται στην επεξεργασία της πληροφορίας εντός ενός συγκεκριμένου επιπέδου της ιεραρχίας ενός συστήματος
 - κύρια αποστολή τους να ρυθμίζουν τη ροή της πληροφορίας ελέγχοντας τη δραστηριότητα των νευρώνων προβολής



- Οι **ανασταλτικοί ενδονευρώνες** εκλύουν έναν νευροδιαβιβαστή που μειώνει την πιθανότητα το μετασυναπτικό κύτταρο να πυροδοτήσει δυναμικό ενέργειας.
- Είναι πολύ σημαντικοί στο να ελέγχουν τη διεγερτική δραστηριότητα των νευρώνων προβολής
- Οι νευρώνες προβολής είναι συνήθως ανενεργοί απουσία διεγερτικών εισδοχών από άλλους νευρώνες προβολής. Αντιθέτως, οι ανασταλτικοί ενδονευρώνες είναι στις περισσότερες περιπτώσεις διαρκώς ενεργοί, πυροδοτούν δηλαδή δυναμικά ενέργειας συνεχώς. Επομένως, οι νευρώνες προβολής είναι υπό συνεχή αναστολή την οποία πρέπει να υπερκεράσουν προκειμένου να ανταποκριθούν σε διεγερτικά ερεθίσματα

Η ισορροπία διέγερσης-αναστολής σε ένα κύτταρο ορίζει το εάν αυτό θα πυροδοτήσει ή όχι.

- Το γλουταμικό οξύ (Glu):

- αμινοξύ
- Ο **διεγερτικός** νευροδιαβιβαστής των νευρώνων προβολής σε ολόκληρο τον εγκέφαλο: **αυξάνει** την πιθανότητα δημιουργίας δυναμικού ενέργειας στο μετασυναπτικό κύτταρο

- Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA):

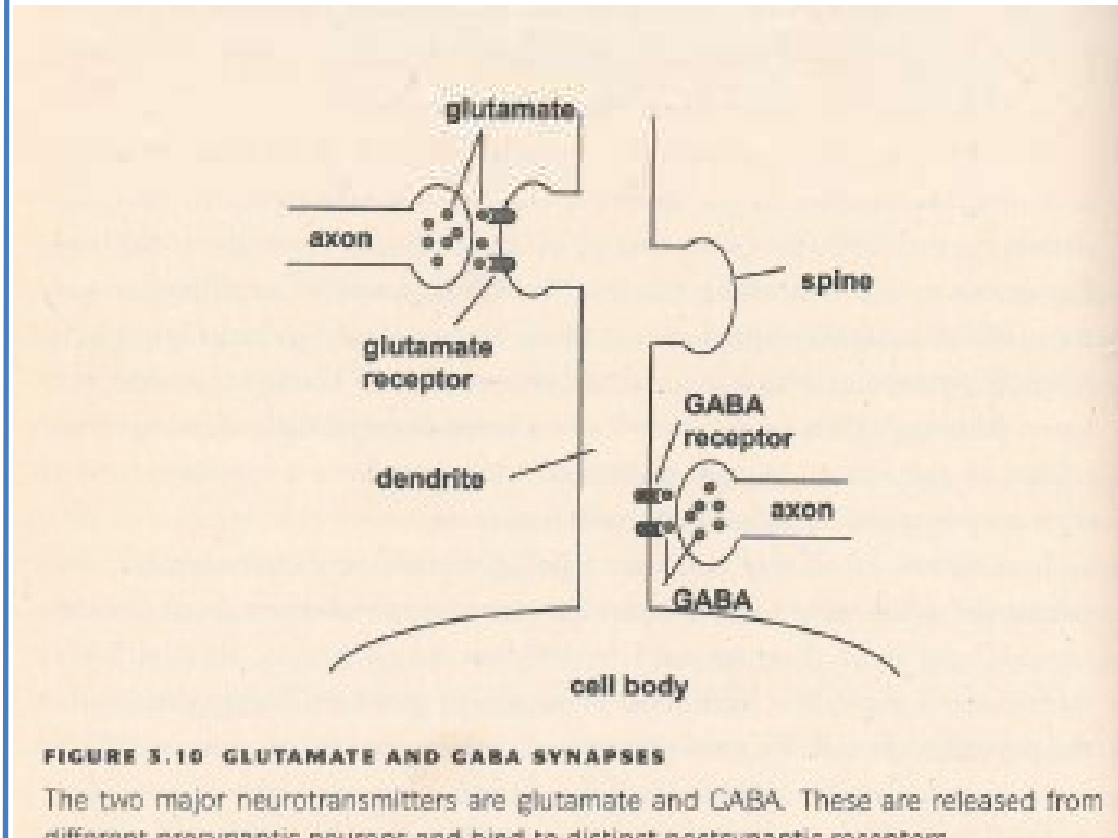
- αμινοξύ
- **ανασταλτικός** νευροδιαβιβαστής : **μειώνει** την πιθανότητα δημιουργίας δυναμικού ενέργειας στο μετασυναπτικό κύτταρο
- οι GABA **ενδονευρώνες** συναπτόμενοι με τους νευρώνες προβολής ελέγχουν τη ροή της πληροφορίας μέσα από τη συγκεκριμένη περιοχή

- «Χημικά αδέρφια»: το Glu αποτελεί πρόδρομο μόριο στις αντιδράσεις σύνθεσης του GABA (ο μεταβολικός ρόλος του Glu)

- **Glu & GABA:**

- υπεύθυνα για το μεγαλύτερο μέρος της νευροδιαβίβασης στον εγκέφαλο
- κατανοώντας τη δράση τους επιτρέπει εν πολλοίς την κατανόηση της συναπτικής λειτουργίας.

- **Υποδοχείς Glu:**
 - τείνουν να βρίσκονται στους δενδρίτες, ιδιαίτερα στους δενδριτικούς άκανθες
- **Υποδοχείς GABA:**
 - τείνουν να βρίσκονται στο κυτταρικό σώμα ή στο τμήμα των δενδριτών που είναι κοντά στο κυτταρικό σώμα



07/11/2018

Μοριακή Φυσιολογία

- **Άρα:**
Προκειμένου η μεσολαβούμενη από το γλουταμικό διέγερση να φτάσει στο κυτταρικό σώμα για να πυροδοτήσει ένα δυναμικό ενέργειας πρέπει να περάσει από τον «φύλακα» GABA

- **Νευροτροποποιητές:** (neuromodulators)

- ρυθμίζουν την ισορροπία διέγερσης-αναστολής
- είναι νευροδιαβιβαστές με την έννοια ότι συνδέουν χημικά τον νευρώνα από τον οποίο απελευθερώνονται με τον νευρώνα στον οποίο προσδένονται σε εξειδικευμένους για αυτούς υποδοχείς
- ΌΜΩΣ, σε αντίθεση με τους «κλασικούς» νευροδιαβιβαστές (Glu, GABA) δεν εμπλέκονται άμεσα στην μεταβίβαση πληροφορίας εντός ενός κυκλώματος

νευροδιαβιβαστές	νευροτροποποιητές
δρούν γρήγορα/ταχεία=η ηλεκτρική μεταβολή που προκαλούν στον μετασυναπτικό νευρώνα συμβαίνει εντός msec αφότου απελευθερωθούν	Αργή δράση
Η δράση τους γενικά ολοκληρώνεται επίσης γρήγορα, εντός msec	Μακροχρόνια δράση
Δράση διεγερτική ή ανασταλτική	Επίδραση διεγερτική ή ανασταλτική
Glu, GABA	Πεπτίδια, αμίνες, ορμόνες

• Πεπτίδια (νευροπεπτίδια)

- οπιοειδή (πχ ενδορφίνες, εγκεφαλίνες): τα πιο γνωστά πεπτίδια
- εκλυτικός παράγοντας των οπιοειδών: πόνος, στρές
- δράση οπιοειδών: συνδεόμενοι με εξειδικευμένους υποδοχείς τροποποιούν την αίσθηση του πόνου και τη διάθεση (πχ η ευφορία της γυμναστικής, “jogger’s high”)
- μορφίνη: δράση μέσω υποδοχέων οπιοειδών

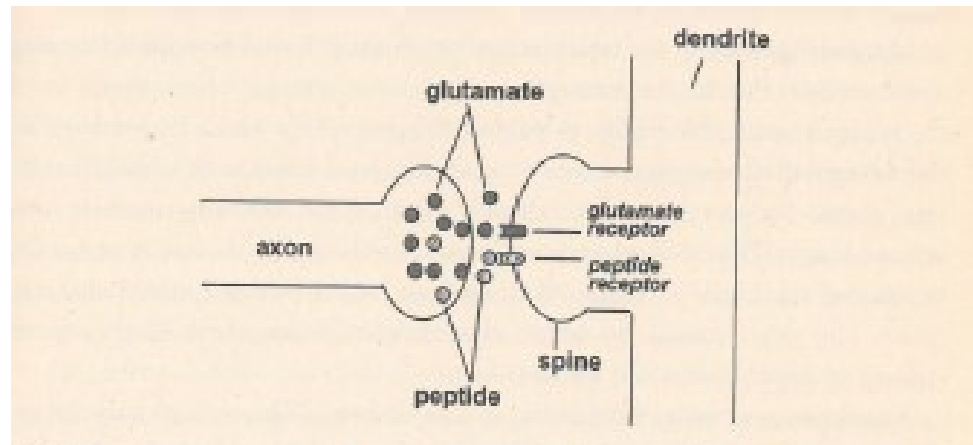
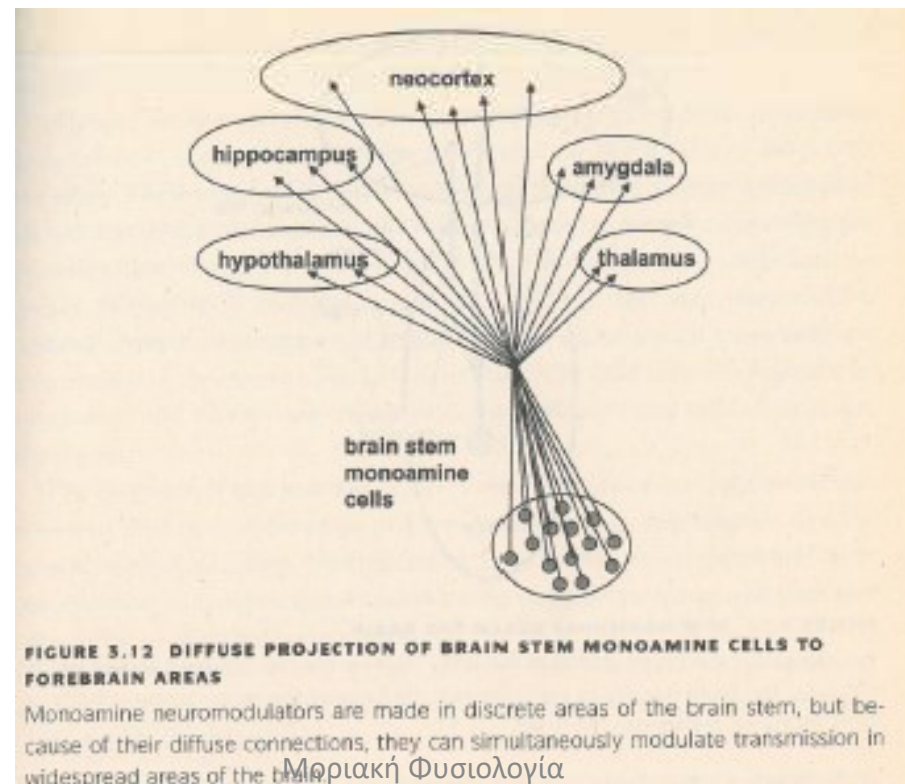


FIGURE 3.11 GLUTAMATE AND PEPTIDE RELEASED FROM THE SAME TERMINAL

Axon terminals sometimes release peptide transmitters along with glutamate (or GABA). In this case, different postsynaptic receptors bind the two kinds of molecules released from the same terminal.

• Μονοαμίνες

- σεροτονίνη, ντοπαμίνη, επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη, ακετυλοχολίνη
- τα κύτταρα που παράγουν μονοαμίνες είναι εντοπισμένα σε συγκεκριμένες και περιορισμένες περιοχές, κυρίως στο εγκεφαλικό στέλεχος. Όμως οι νευράξονές τους προβάλλουν εκτενώς στον εγκέφαλο

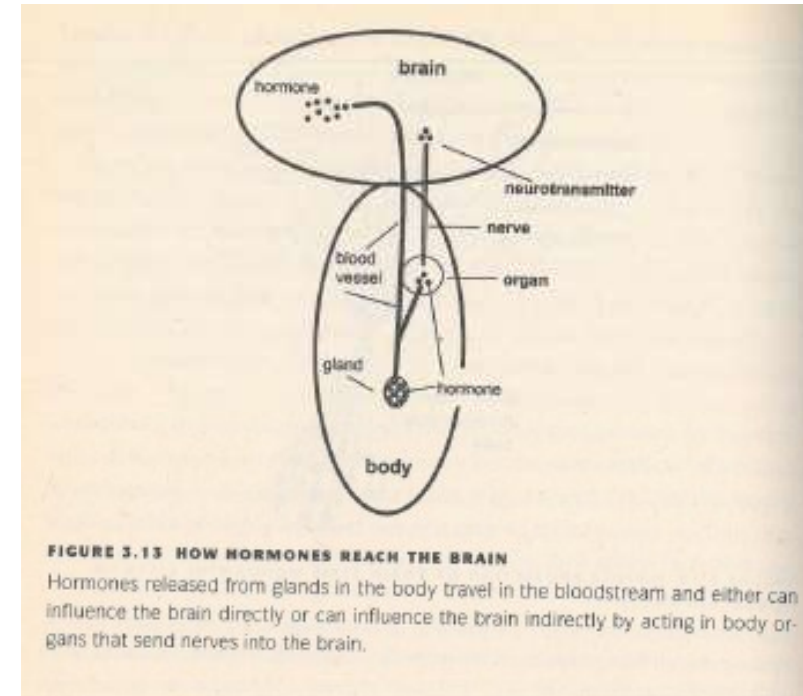


• Μονοαμίνες

- δρούν προάγοντας ή καταστέλοντας τη δράση του Glu ή GABA (καθώς και των νευροπεπτιδίων που απελευθερώνονται μαζί)
- **διάχυτα συστήματα**: επειδή οι άξονές τους προβάλλουν εκτενώς μέσα στον εγκέφαλο έχουν σχετικά μη-εξειδικευμένη δράση, με άλλα λόγια ΔΕΝ εμπλέκονται την επεξεργασία συγκεκριμένων πληροφοριών/ερεθισμάτων σε συγκεκριμένα δίκτυα.
- ΑΝΤΙΘΕΤΩΣ οι μονοαμίνες μεταβάλλουν τη **σύνολη** κατάσταση **πολλών** περιοχών του εγκεφάλου **ταυτόχρονα**
 - πχ αυξημένη εγρήγορση ολόκληρου του εγκεφάλου όταν συναντούμε ένα ξαφνικό κίνδυνο
 - ή μειωμένη εγρήγορση όταν θέλουμε να κοιμηθούμε
- πολλά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε ψυχιατρικές διαταραχές δρούν στοχεύοντας/επηρεάζοντας μονοαμίνες
 - πχ Prozac αναστέλλει την απομάκρυνση της σεροτονίνης από τη συναπτική σχισμή

• Ορμόνες

- παράγονται από όργανα του σώματος (υπόφυση, επινεφρίδια, γονάδες)
- απελευθερώνονται στην κυκλοφορία μέσω της οποίας φτάνουν στον εγκέφαλο όπου επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της Glu- ή GABA-νευροδιαβίβασης μέσω εξειδικευμένων υποδοχέων
- πχ **κορτιζόλη**: μια στερεοειδής ορμόνη που απελευθερώνεται από τα επινεφρίδια κατά τη διάρκεια στρεσογόνων καταστάσεων επηρεάζει την επεξεργασία της πληροφορίας σε ποικίλα δίκτυα που εμπλέκονται σε διεργασίες μνήμης ή συναισθημάτων εν μέρει επηρεάζοντας την ικανότητα του GABA να αναστέλλει τη δράση του Glu



- Χημικές vs Ηλεκτρικές συνάψεις
 - Ο Golgi είχε τελικά εν μέρει δίκιο.....

ΜΥΘΟΙ ΚΑΙ ΑΛΗΘΕΙΕΣ για τον εγκέφαλο

2. Η συναπτική θεώρηση του εγκεφάλου

- Διακριτές λειτουργίες του εγκεφάλου όπως η αντίληψη, η μνήμη, τα συναισθήματα, οι αισθήσεις κτλ εδράζουν σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου.

ΣΩΣΤΟ ●

ΛΑΘΟΣ ●

07/11/2018

3

ΜΥΘΟΙ ΚΑΙ ΑΛΗΘΕΙΕΣ για τον εγκέφαλο

2. Η συναπτική θεώρηση του εγκεφάλου

- Η διανοητική/συναισθηματική μας κατάσταση (mental states) καθορίζεται από χημικά μόρια που κυκλοφορούν στον εγκέφαλο (πχ ο όρος “χημική ανισορροπία», *chemical imbalance*).

ΣΩΣΤΟ ●

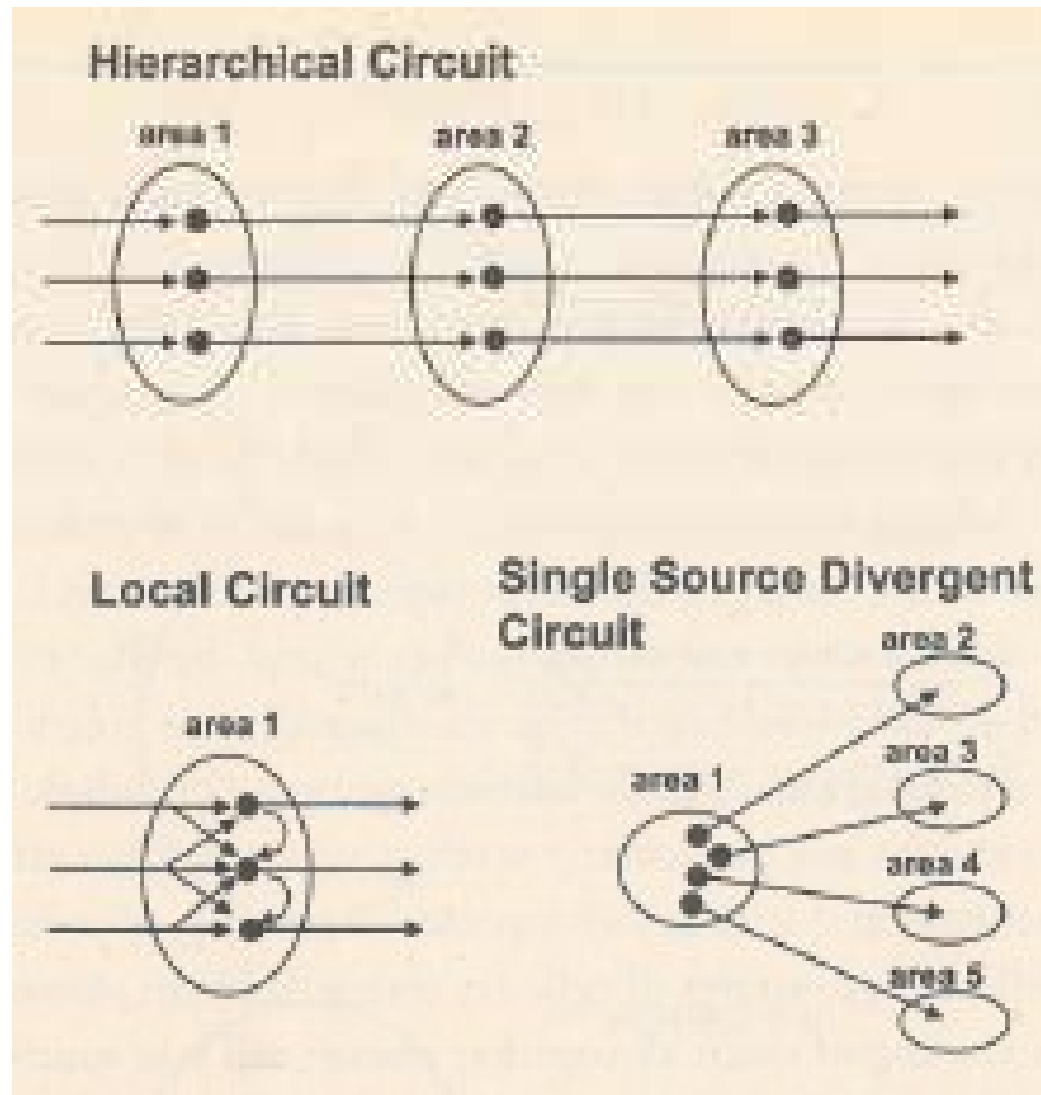
ΛΑΘΟΣ ●

07/11/2018

4

- **Οι ίδιοι** βασικά νευροδιαβιβαστές, νευροτροποποιητές και ορμόνες εμπλέκονται σε **πολύ διαφορετικές** λειτουργίες
- Πχ η ικανότητά μας να βλέπουμε, να ακούμε, να θυμόμαστε, να φοβόμαστε τον κίνδυνο, να επιθυμούμε την ευτυχία όλα τους είναι διεργασίες που περιλαμβάνουν:
 - διεγερτική (Glu) συναπτική νευροδιαβίβαση
Που ελέγχεται από:
 - ανασταλτικές (GABA) συνάψεις
Και τροποποιείται από:
 - πεπτίδια, αμίνες, ορμόνες

Εκείνο που διαφοροποιεί ένα ηχητικό από ένα οπτικό ερέθισμα δεν είναι τόσο τα εμπλεκόμενα χημικά μόρια, (ή νευρικά κύτταρα) , όσο τα εξειδικευμένα δίκτυα στα οποία δρούν τα χημικά μόρια.

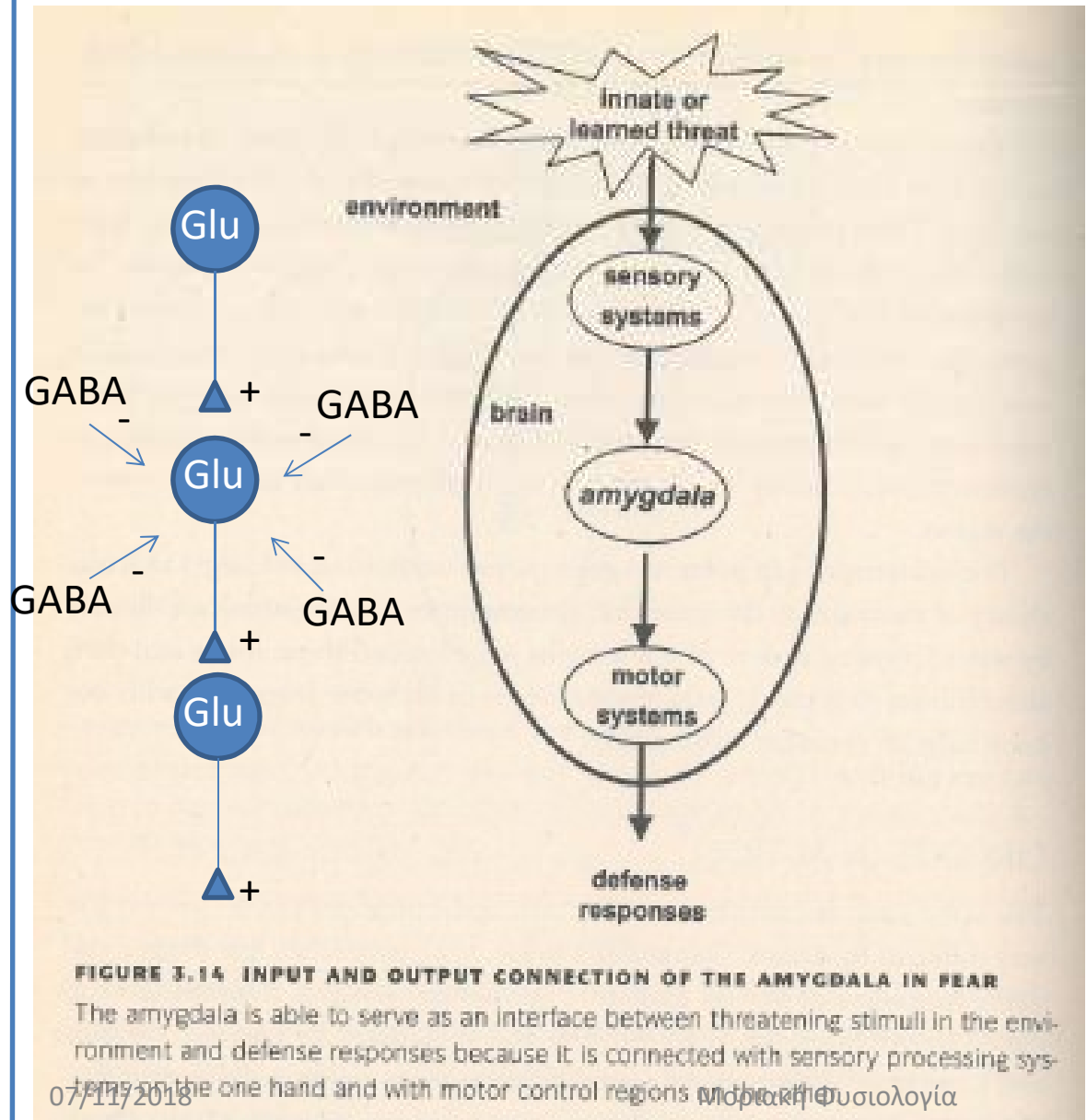


ΙΕΡΑΡΧΙΚΟ ΚΥΚΛΩΜΑ: Η πληροφορία μεταδίδεται από τη μία περιοχή στην άλλη εν σειρά εντός ενός ιεραρχικού κυκλώματος/δικτύου

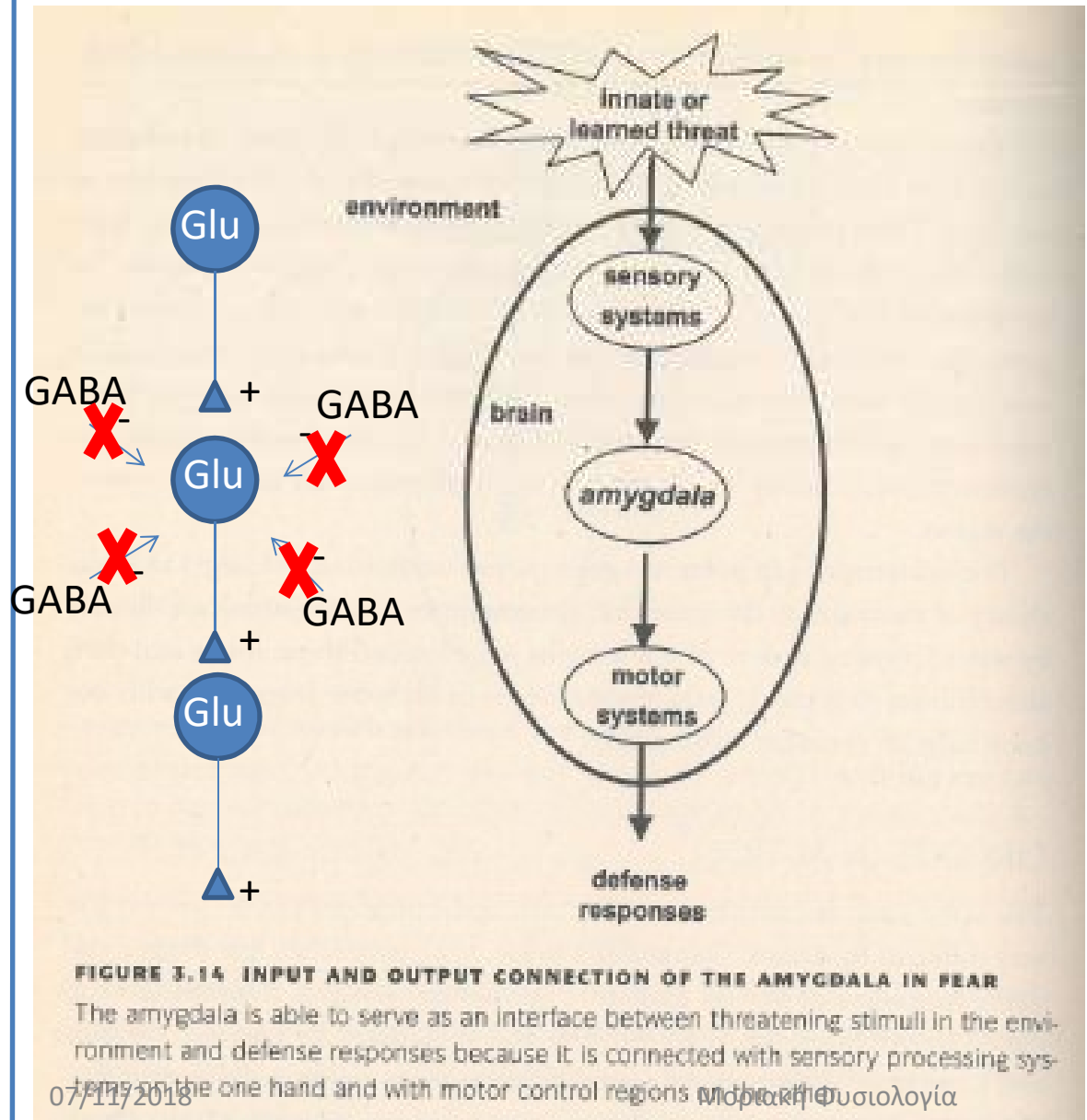
ΤΟΠΙΚΑ ΔΙΚΤΥΑ: Σε κάθε επίπεδο της ιεραρχίας, ωστόσο, η μεταδιδόμενη πληροφορία επεξεργάζεται από τοπικά δίκτυα. Τα τοπικά δίκτυα τροποποιούν την επεξερασία σε κάθε στάδιο της ιεραρχίας και επίσης ορίζουν την ευκαολία με την οποία η δραστηριότητα μιας περιοχής μπορεί να επηρεάσει την επόμενη.

ΔΙΑΧΥΤΑ ΔΙΚΤΥΑ: Τα διάχυτα δίκτυα αποτελούνται συνήθως από νευρώνες εντοπισμένους σε μία συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου και οι οποίοι περιέχουν μια συγκεκριμένη ουσία (έναν νευροτροποιητή, πχ σεροτονίνη, ντοπαμίνη). Τα μόρια αυτά έτσι μπορεί να απελευθερωθούν εκτενώς στον εγκέφαλο επηρεάζοντας την επεξεργασία άλλων δικτύων.

Η μεταφορά της πληροφορίας από το ένα επίπεδο του ιεραρχικού κυκλώματος στο επόμενο τυπικά περιλαμβάνει διεγερτικές συνδέσεις οι οποίες ελέγχονται από τοπικά ανασταλτικά δίκτυα, ενώ η διαβίβαση τόσο των ιεραρχικών όσο και των τοπικών δικτύων τροποποιείται/ρυθμίζεται από διάχυτα συστήματα/δίκτυα



- Τα κύτταρα της αμυγδαλής πρέπει να υπερκεράσουν την έντονη αναστολή που τα ελέγχει
- Το ερέθισμα πρέπει να είναι είτε πολύ έντονο είτε κατάλληλα νοηματοδοτημένο ως επικίνδυνο.
- Απουσία της συνεχούς/τονικής αναστολής μη-επικίνδυνα ερεθίσματα μπορούν να ενεργοποιήσουν την αμυγδαλή δημιουργώντας την αίσθηση του φόβου (η αιτία διαταραχών του φόβου ή του άγχους)

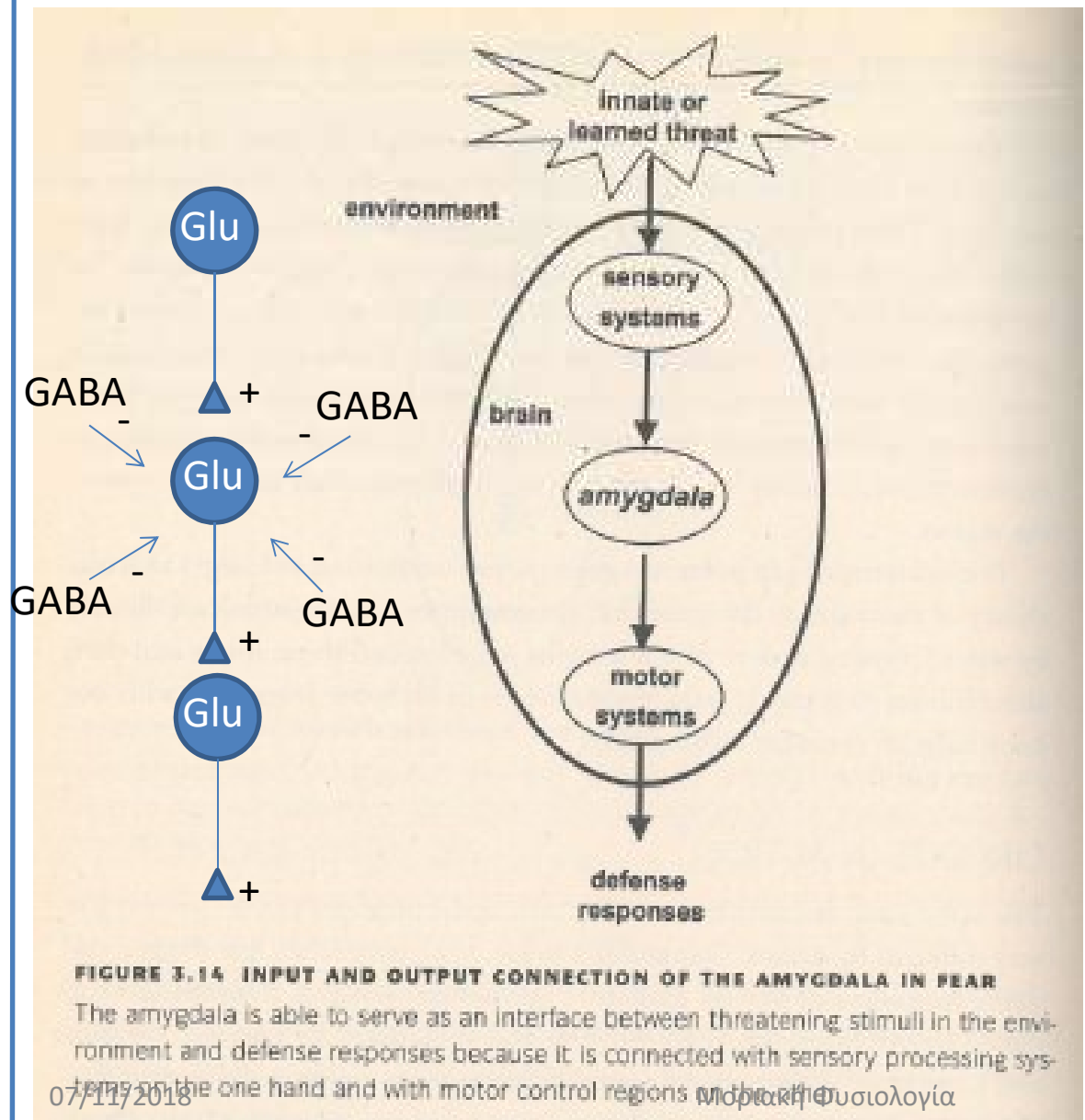


• Απουσία της συνεχούς/τονικής αναστολής μη-επικίνδυνα ερεθίσματα μπορούν να ενεργοποιήσουν την αμυγδαλή δημιουργώντας την αίσθηση του φόβου (η αιτία διαταραχών του φόβου ή του άγχους)

- Σε αυτήν την περίπτωση ό,τι κάνει τους νευρώνες προβολής της αμυγδαλής λιγότερο διεγερσιμους ή ό,τι ενισχύει της δράση του GABA θα μπορούσε να είναι μια λύση
- πχ Valium (ηρεμιστικό/αγχολυτικό) δρά προάγοντας την GABA-εργική νευροδιαβίβαση

Δίκτυα εν δράσει: ο ρόλος της αμυγδαλής στο δίκτυο του φόβου

2.7. Ανασκόπηση

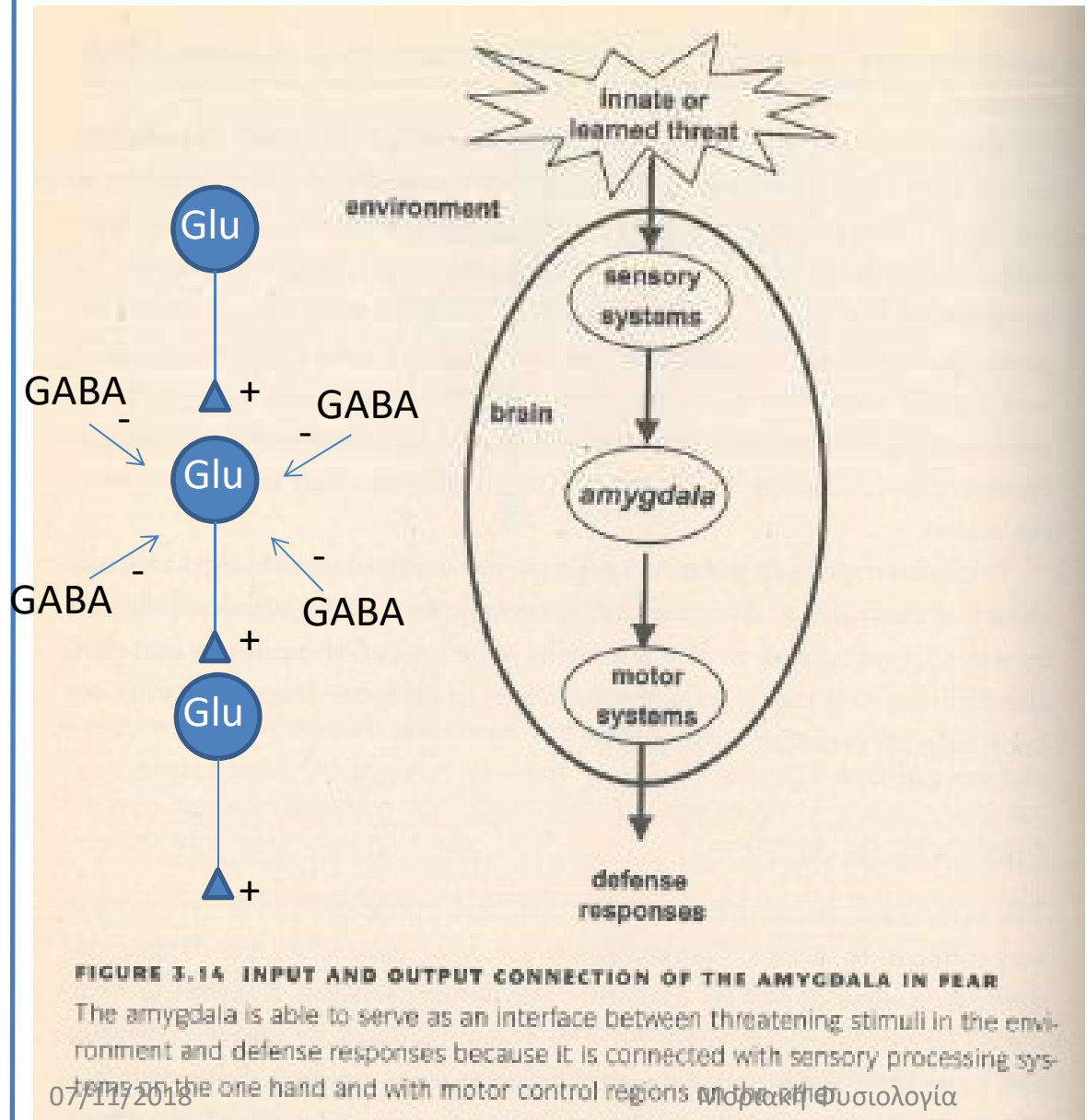


- Η αμυγδαλή λαμβάνει μονοαμινεργική νεύρωση ποικίλων τύπων πχ σεροτονινεργική
- Αύξηση της σεροτονίνης (5-HT) στην αμυγδαλή, μειώνει τη διεγερσιμότητα των νευρών προβολής της επειδή προάγει τη δράση των GABA ενδονευρώνων
- πχ Prozac δρά παρατείνοντας τα επίπεδα 5-HT στις συνάψεις. Αύξηση 5-HT στις GABA-συνάψεις προάγει τη δράση του GABA αρα μειώνει τη διεγερσιμότητα των νευρώνων προβολής

Prozac και Valium δρούν αγχολυτικά μειώνοντας τη δυνατότητα των εισδοχών της αμυγδαλής να ενεργοποιούν δίκτυα φόβου

Δίκτυα εν δράσει: ο ρόλος της αμυγδαλής στο δίκτυο του φόβου

2.7. Ανασκόπηση



• Η αμυγδαλή είναι στόχος ορμονών όπως η κορτιζόλη

• Η κορτιζόλη ρυθμίζει την 5-HT ενίσχυση της GABA-εργικής αναστολής των κυττάρων προβολής της αμυγδαλής:

↑ κορτιζόλης = ↓ 5-HT δράσης

= ↓ GABA δράση

= ↑ νευρώνων προβολής αμυγδαλής