

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΜΑΘΗΜΑ ΝΕΥΡΟΑΝΑΤΟΜΙΑΣ

Α'Ν/Χ Κλινική ΕΚΠΑ

Αθήνα 4/5/2018

**Γενικές Αρχές
Συναπτικής Διαβίβασης**

**Στέργιος Γκατζώνης
Νευρολόγος**

Αναπληρωτής Καθηγητής
Νευροχειρουργική Κλινική Παν/μίου Αθηνών
Μονάδα Χειρουργικής Θεραπείας της Επιληψίας
Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός»



Συναπτική Διαβίβαση: τρία βραβεία Nobel



Arvid Carlsson : η ντοπαμίνη είναι ένας **νευροδιαβιβαστής** – βρίσκεται σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις στον εγκέφαλο ασθενών με Parkinson.

Paul Greengard : λεπτομερής ανάλυση της λειτουργίας των **νευροδιαβιβαστών** στους νευρώνες.



Eric Kandel : απέδειξε ότι οι διαδικασίες της μάθησης και της μνήμης περιλαμβάνουν αλλαγή στη δομή και λειτουργία των συνάψεων (χρησιμοποίησε *Aplysia* που έχει περίπου 20 000 νευρώνες).

Νευροδιαβίβαση

Νευρικό κύτταρο

Θεμελιώδης λειτουργία : Προσλαμβάνει

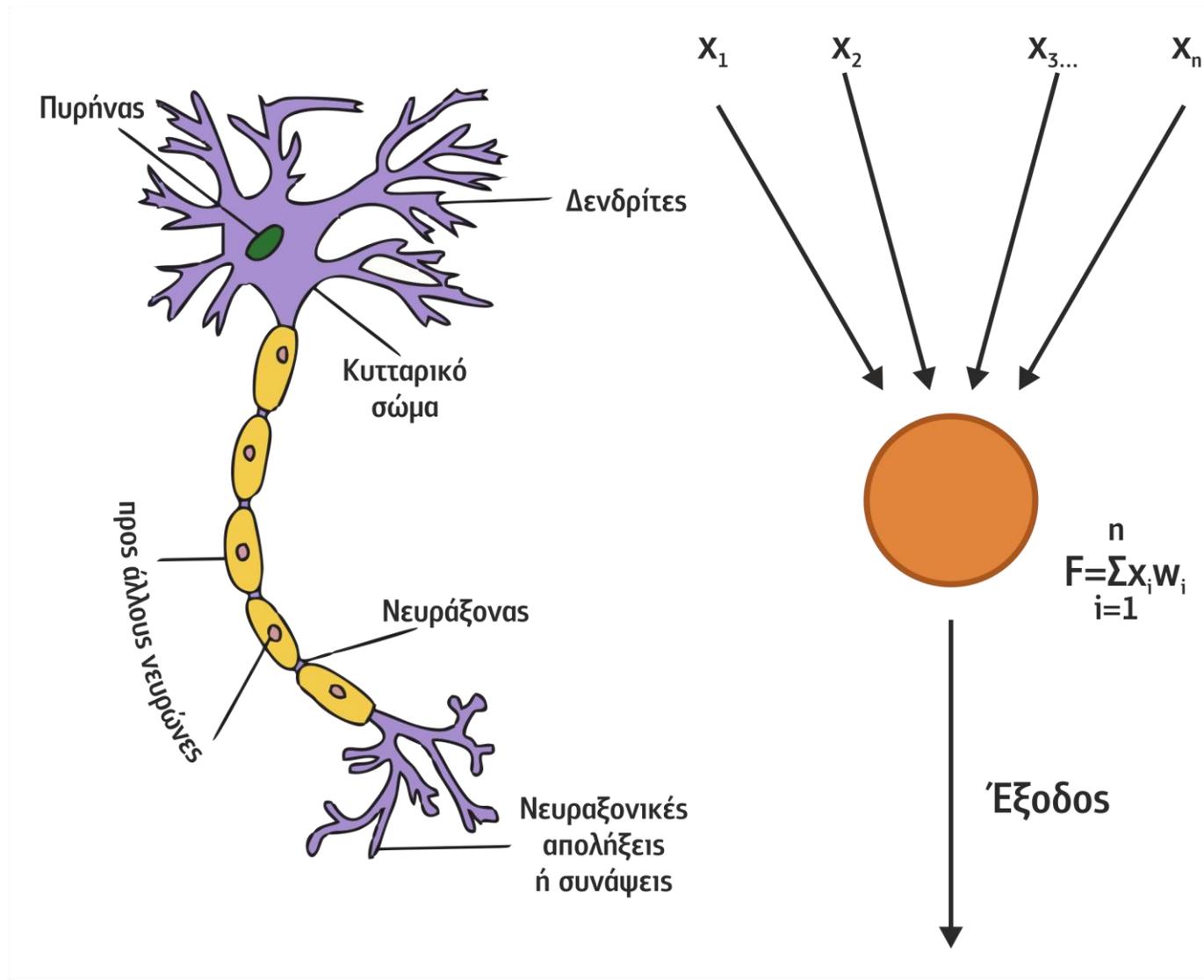
Μεταδίδει

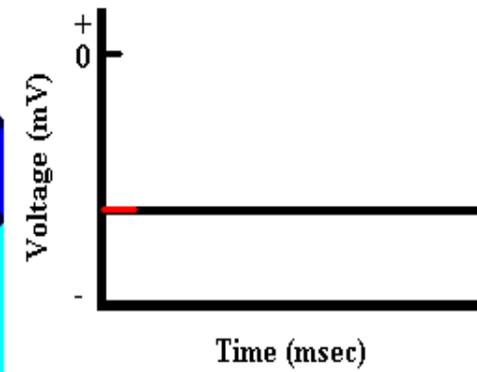
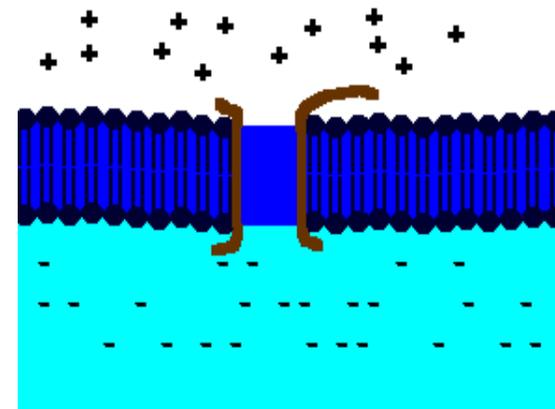
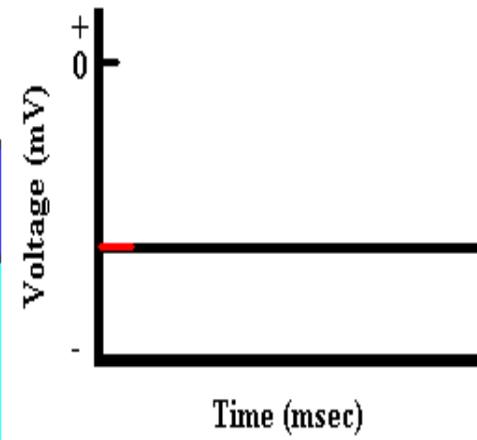
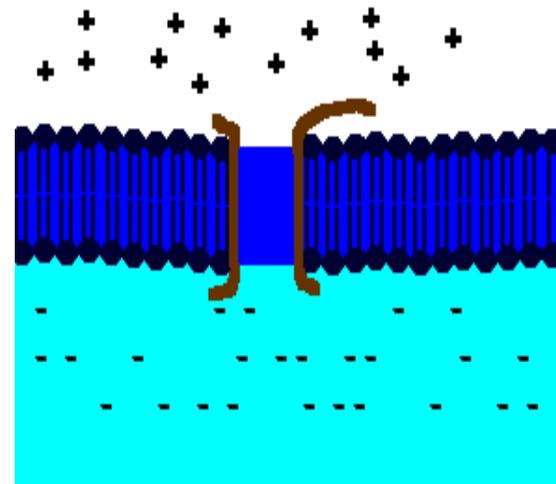
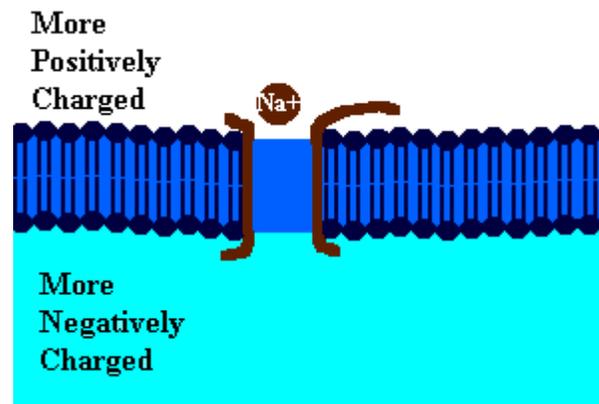
Αποθηκεύει

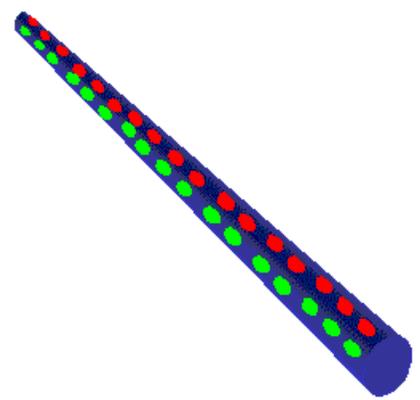
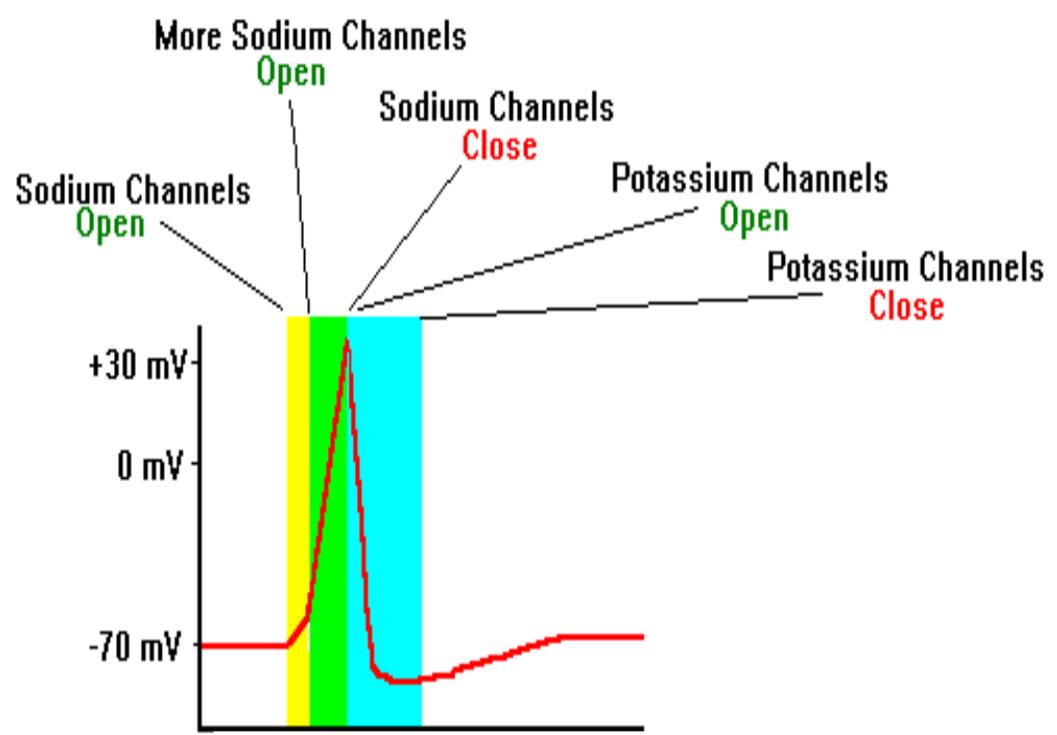
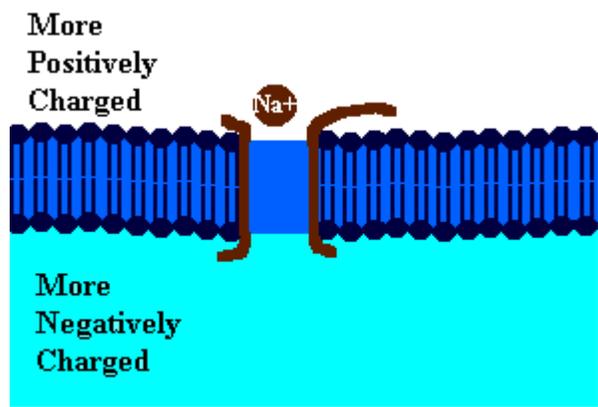
πληροφορία

Για να γίνουν αυτά

Λειτουργική πόλωση







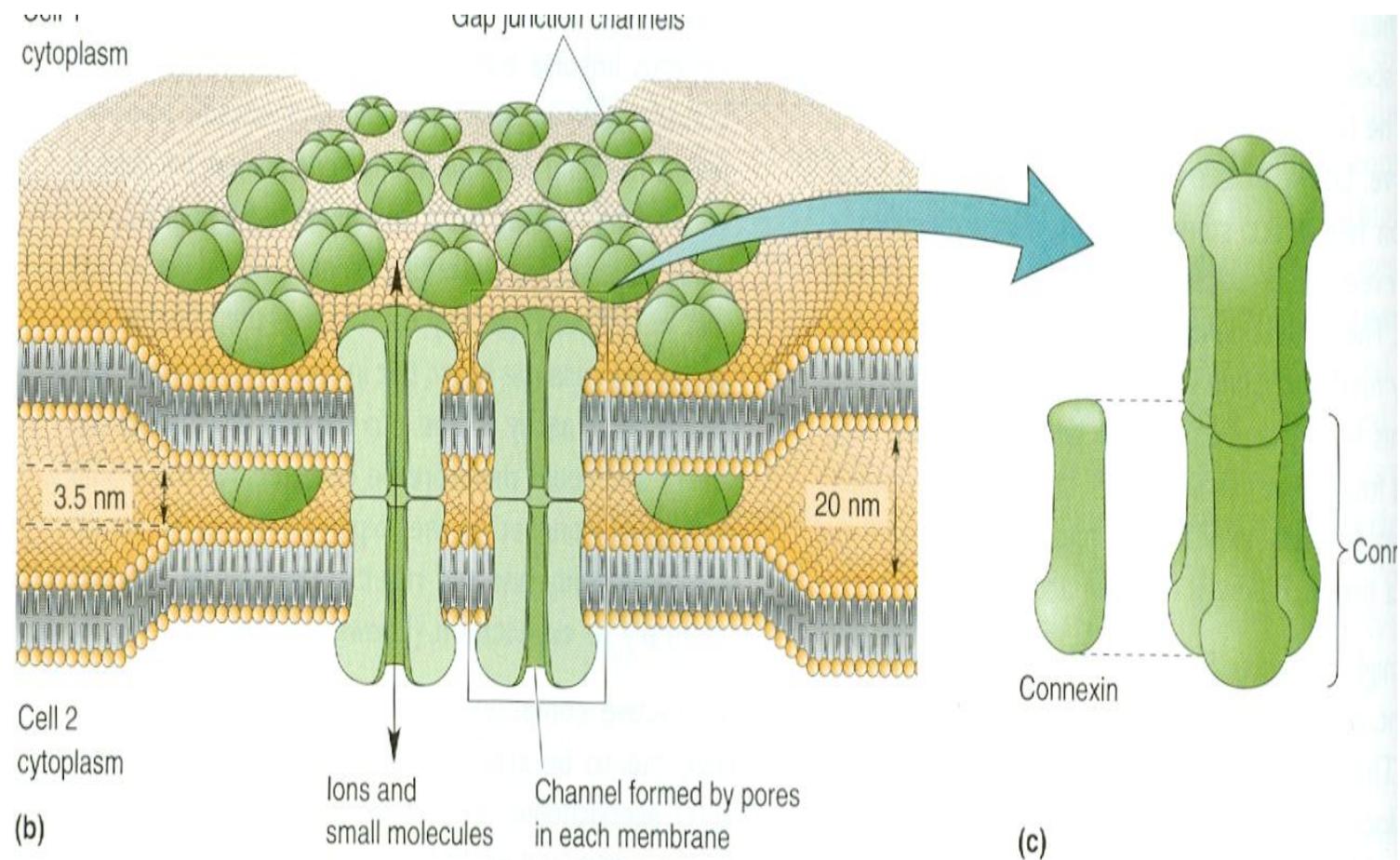
ΣΥΝΑΨΗ

Εξειδικευμένη δομή μέσω της οποίας ένας νευρώνας επικοινωνεί με έναν άλλο νευρώνα ή νευρικό κύτταρο.

Η πληροφορία μεταδίδεται προς μια κατεύθυνση

Προσυναπτικός νευρώνας. Μετασυναπτικό κύτταρο.

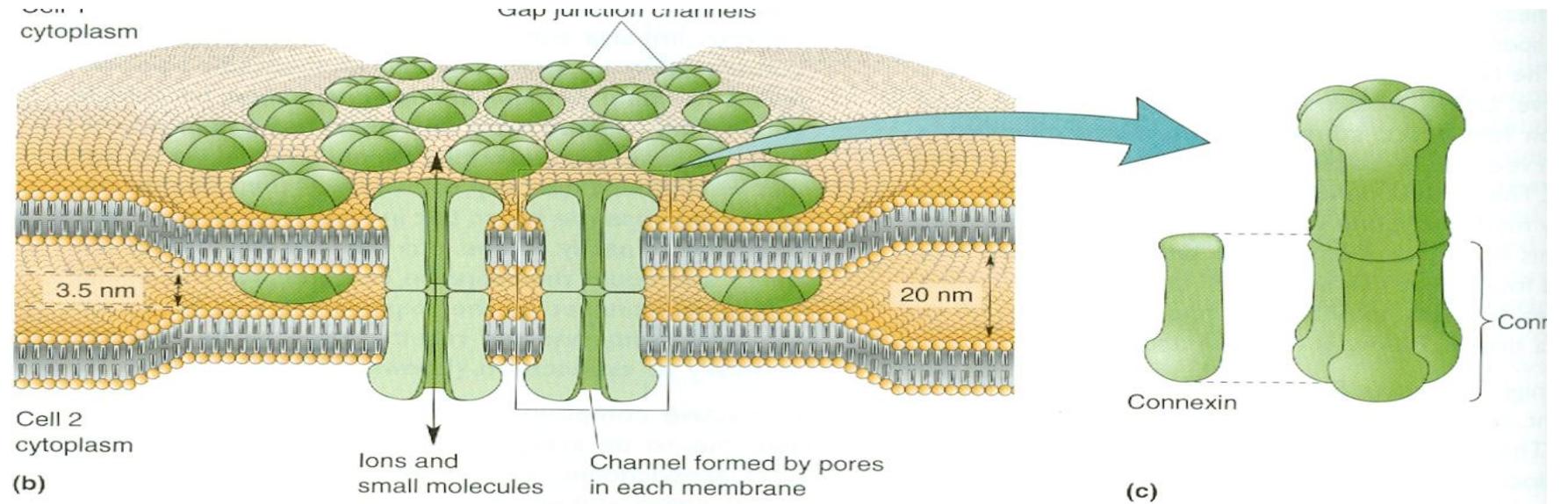
Ηλεκτρικές συνάψεις



- Ειδικές θέσεις: Gap Junctions
- Τα δύο κύτταρα απέχουν 3 nm
- Connexins

- 6 connexins = connexone
- 2 connexone = gap junction
- Διάμετρος 1-2 nm

Ηλεκτρικές συνάψεις

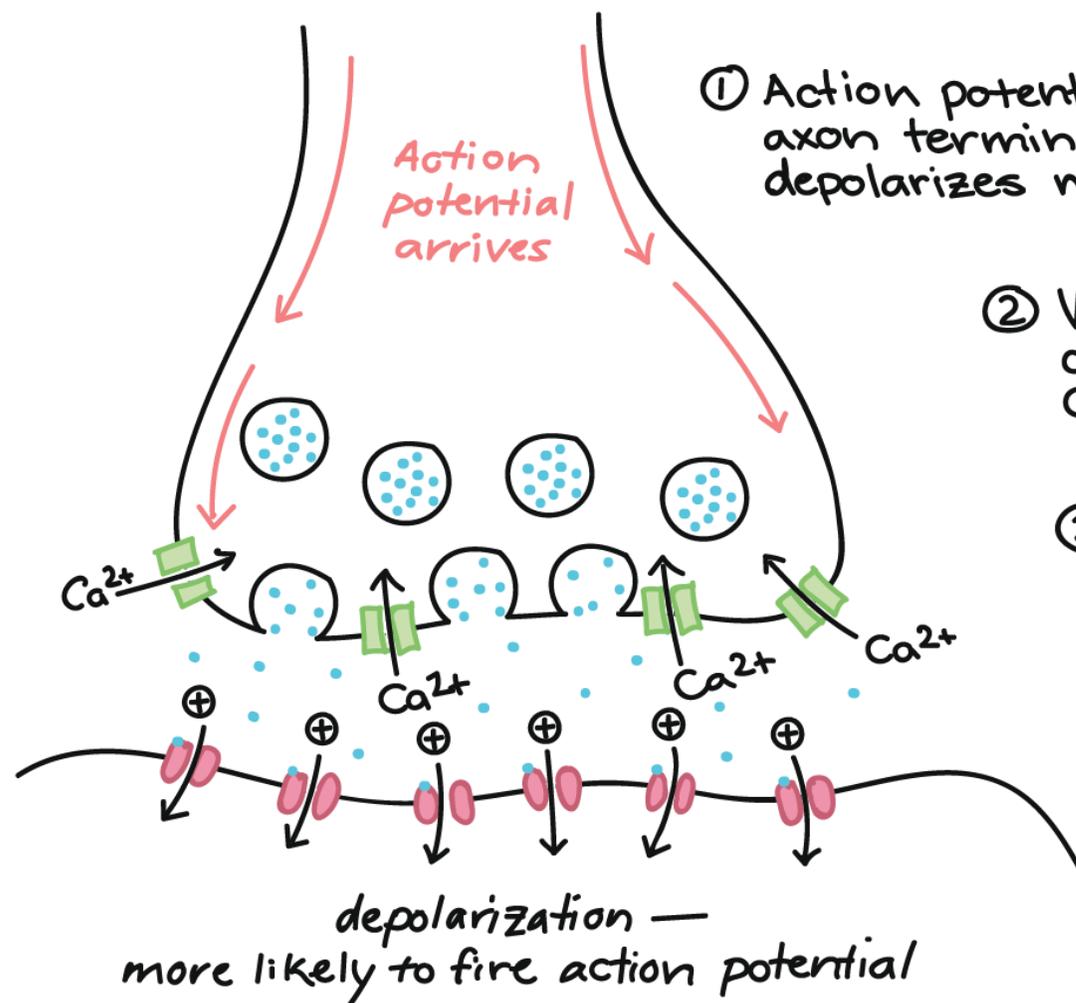


- Αμφίδρομες
- Ταχύτατη μετάδοση
- Μεταξύ αισθητικών και κινητικών νευρώνων σε αντανακλαστικά διαφυγής

Όργανο μεταβίβασης μεταξύ των νευρώνων

Σύναψη

άφιξη δυναμικού
απελευθέρωση
σύνδεση



① Action potential reaches axon terminal and depolarizes membrane.

② Voltage-gated Ca^{2+} channels open and Ca^{2+} flows in.

③ Ca^{2+} influx triggers synaptic vesicles to release neurotransmitter.

④ Neurotransmitter binds to receptors on target cell (in this case, causing positive ions to flow in).

depolarization —
more likely to fire action potential

Νευροδραστικοί αγγελιαφόροι

Σε κάθε νευρώνα συντίθενται **νευροδραστικοί αγγελιαφόροι**

Νευροδιαβιβαστές: διασυναπτική μεταφορά σήματος

Νευρορρυθμιστές: ρυθμίζουν μετασυναπτικά γεγονότα

Αρχή του Dale

Ένας νευρώνας = μία ουσία

ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ

Νευροδιαβιβαστές: Κριτήρια

- Νευρωνική προέλευση, προσυναπτικά κυστίδια, απελευθέρωση
- Πρόκληση αποτελεσμάτων μετασυναπτικά, λόγω ειδικού υποδοχέα
- Να απενεργοποιείται ή να επαναπροσλαμβάνεται ενεργητικά
- Πειραματική επιβεβαίωση

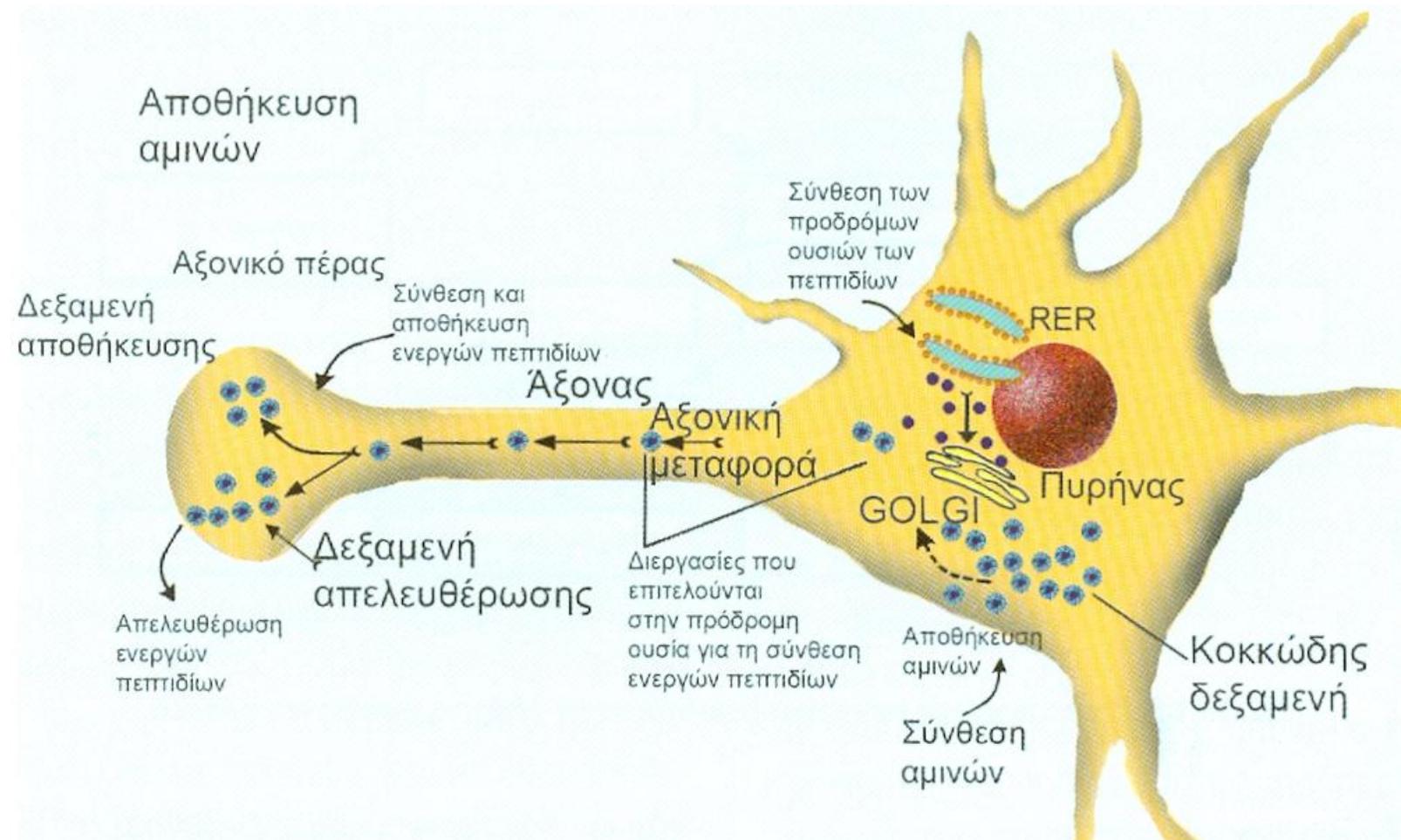
Νευροδραστικές ή νευρορρυθμιστικές ουσίες

- Προϊόντα μεταβολισμού αμινοξέων
- Πεπτίδια
- Πρωτεϊνικές ορμόνες
- Κορτικοστεροειδή

Νευροδιαβιβαστές: χημική φύση

1) Βιογενείς αμίνες

2) Μικρά αμινοξέα



ΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ ΜΙΚΡΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ

✓ **Ακετυλοχολίνη**

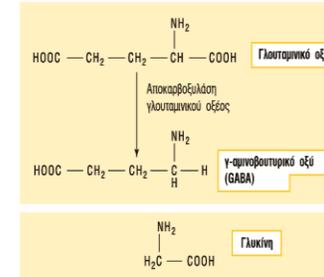
✓ **Βιογενείς αμίνες**

- ❖ **Ντοπαμίνη**
- ❖ **Αδρεναλίνη-Νοραδρεναλίνη**
- ❖ **Σεροτονίνη**
- ❖ **Ισταμίνη**

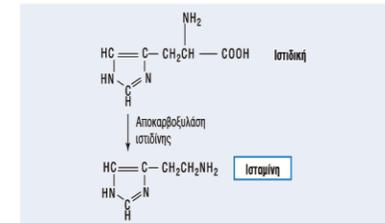
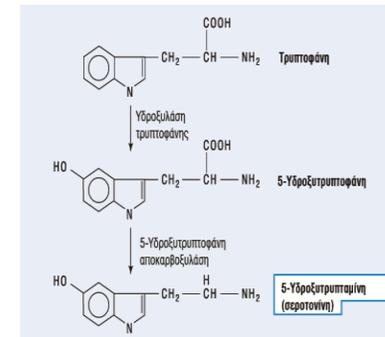
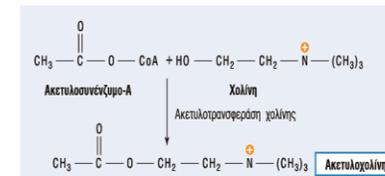
✓ **Αμινοξέα**

- ❖ **γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)**
- ❖ **Γλυκίνη**
- ❖ **Γλουταμινικό οξύ**

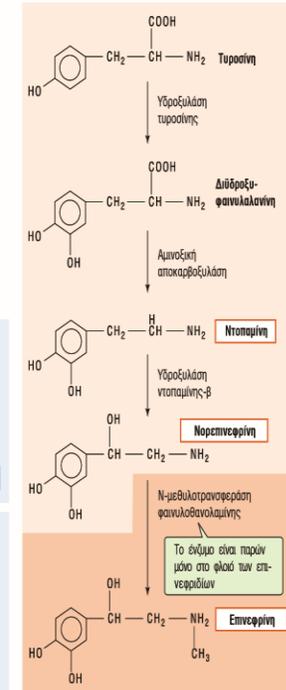
A ΑΜΙΝΟΞΕΑ



B ΜΟΝΟΑΜΙΝΕΣ



Γ ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΕΣ



Νευρορρυθμιστές

- Προϊόντα μεταβολισμού αμινοξέων
- Πρωτεϊνικές ορμόνες
- Κορτικοστεροειδή
- Νευροπεπτίδια
- Αεριούχες ουσίες
- Παράγωγα μεταβολισμού λιπαρών οξέων

Νευροπεπτίδια

- Συντίθεται σε νευρώνες
- Απελευθερώνονται από τελικά πέρατα
- Ορισμένα δρουν μετασυναπτικά
- Άλλα είναι νευρο-ορμόνες (FSH)
- ΠΟΛΛΑ ΔΡΟΥΝ ΚΑΙ ΣΕ ΑΛΛΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ

Putative neurotransmitters

Νευροπεπτίδια > 50

- Συνυπάρχουν σε ένα νευρώνα
- Συνυπάρχουν με διαβιβαστές

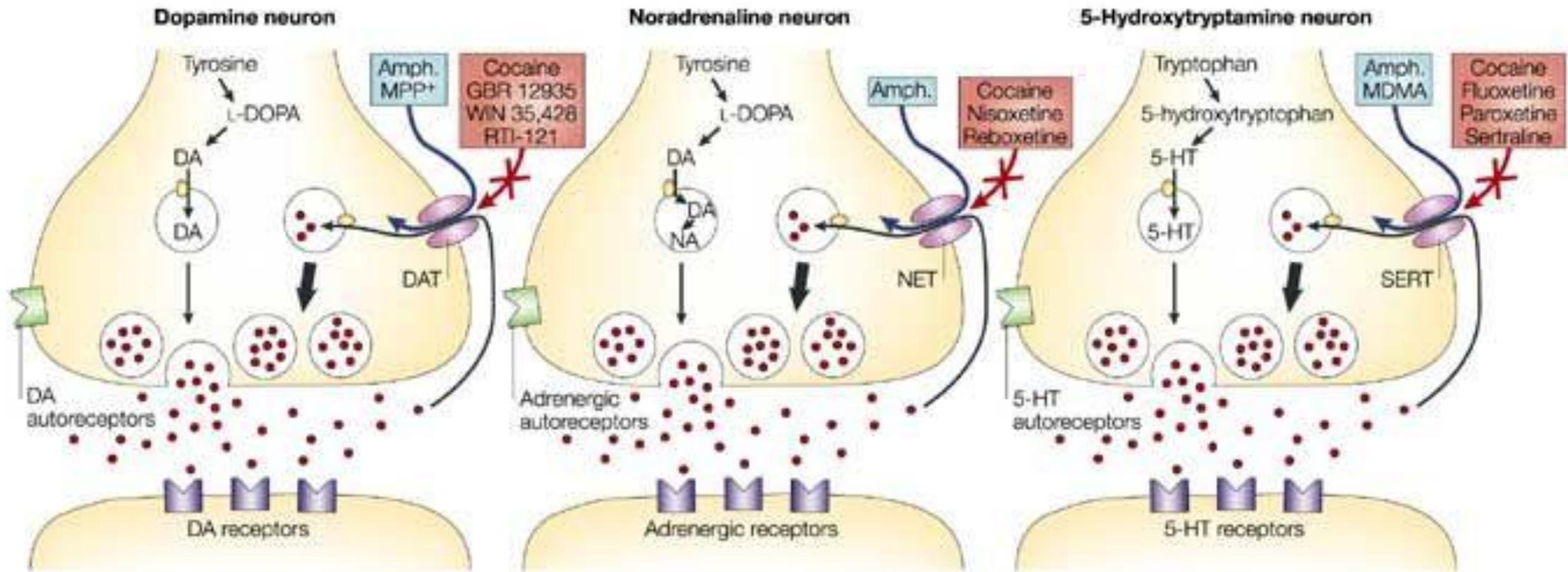
Παράγωγα μεταβολισμού λιπαρών οξέων

- Δράσεις παρόμοιες με νευροπεπτίδια
- Μάλλον έχουν υποδοχείς στη μεμβράνη

Αεριούχες ουσίες

- Χημικοί αγγελιαφόροι (NO)
- Μικρή ακτίνα δράσης
- Δεν υπάρχουν υποδοχείς
- Διαχέονται μέσω μεμβρανών

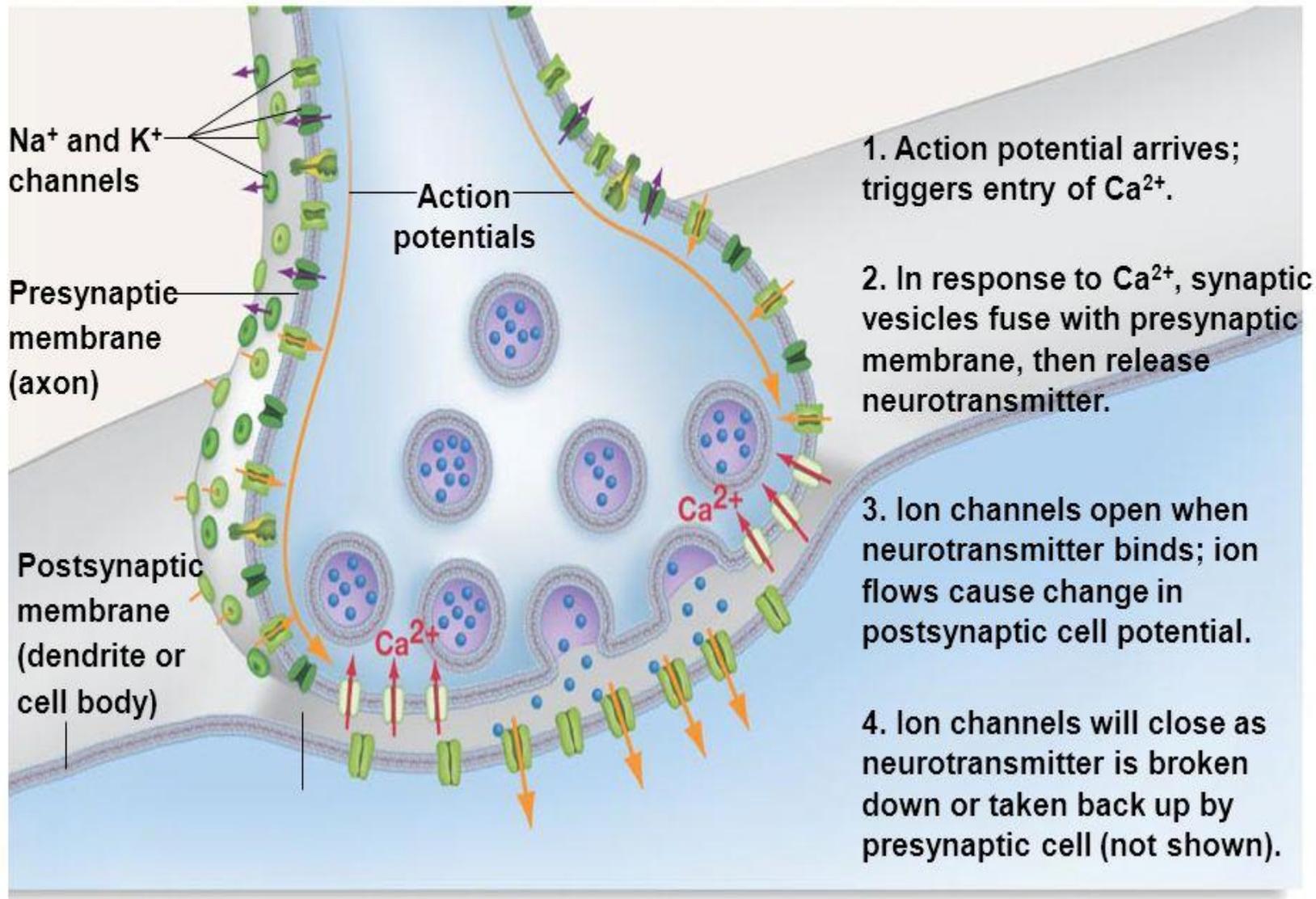
Περί διαβιβαστών

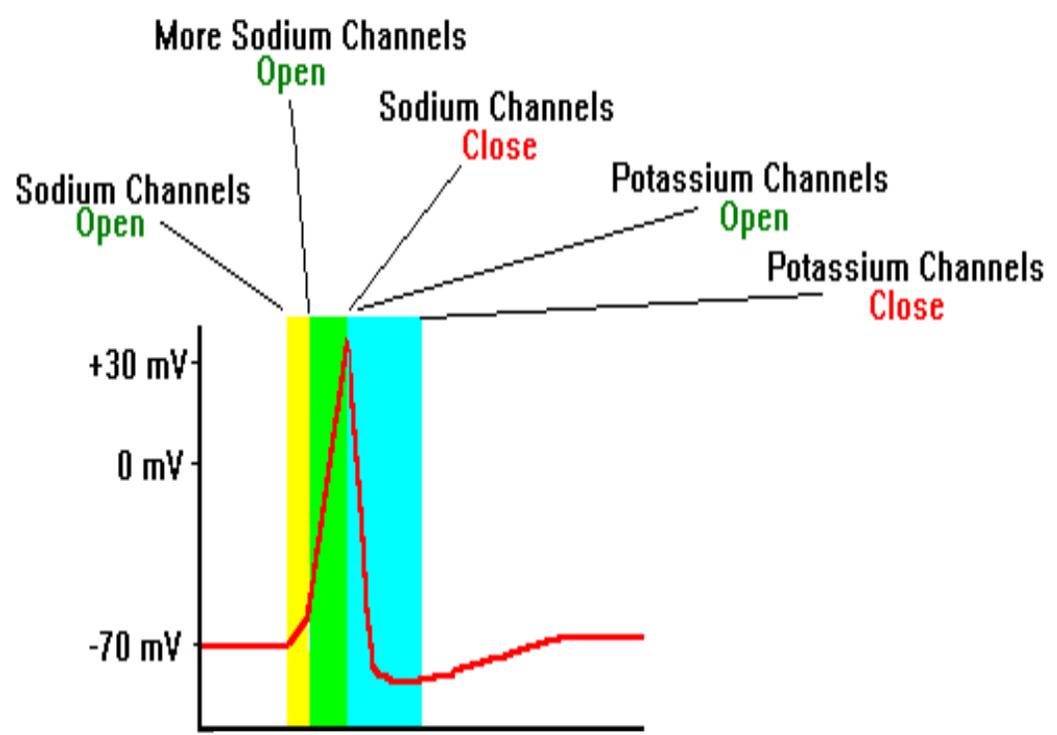
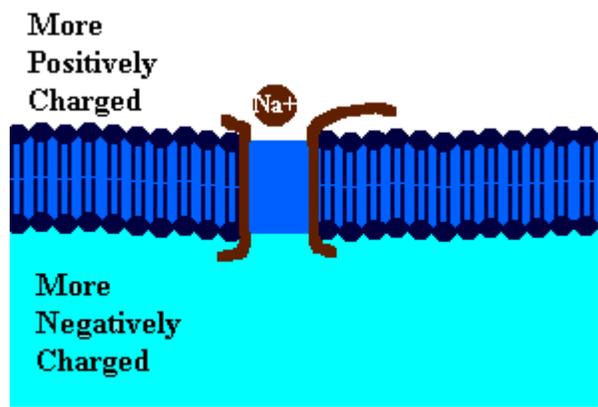


ACTION POTENTIAL TRIGGERS RELEASE OF NEUROTRANSMITTER

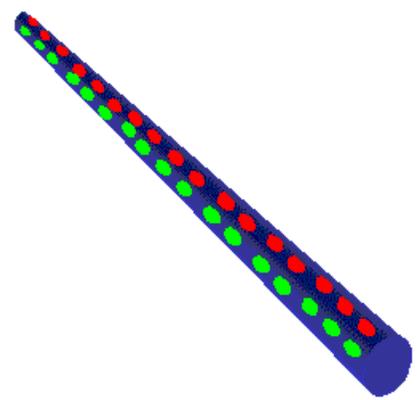
Η απελευθέρωση του διαβιβαστή

- δυναμικό ενέργειας
- Ca channels
- είσοδος ασβεστίου



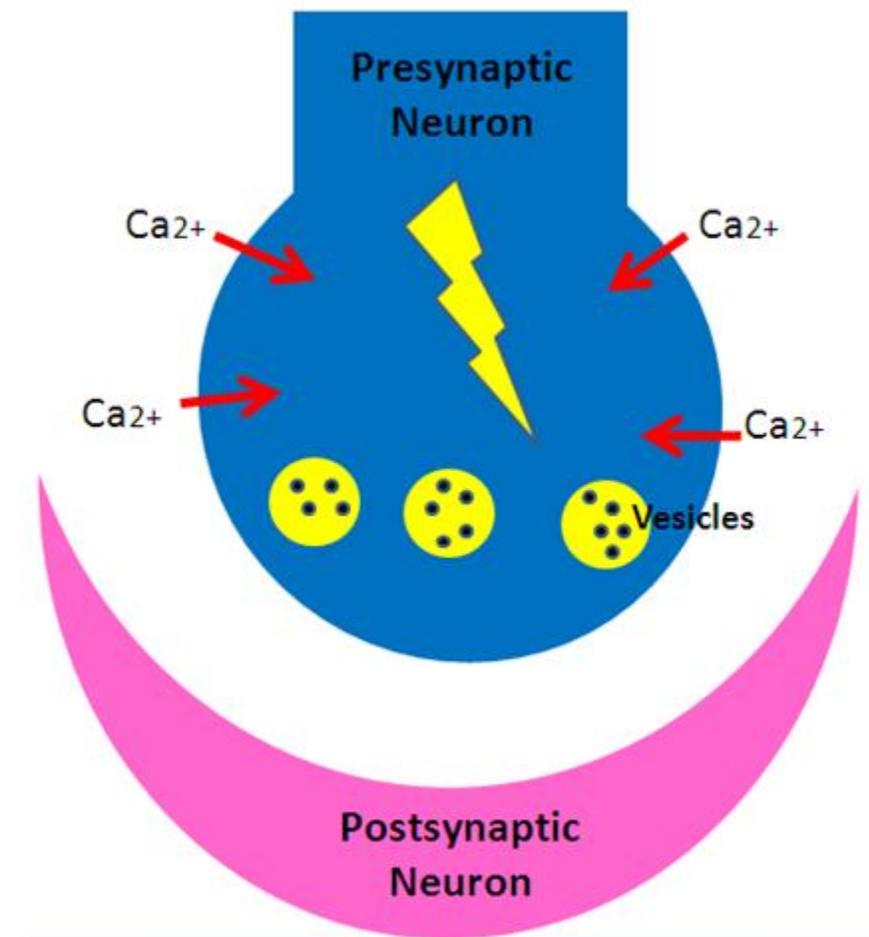
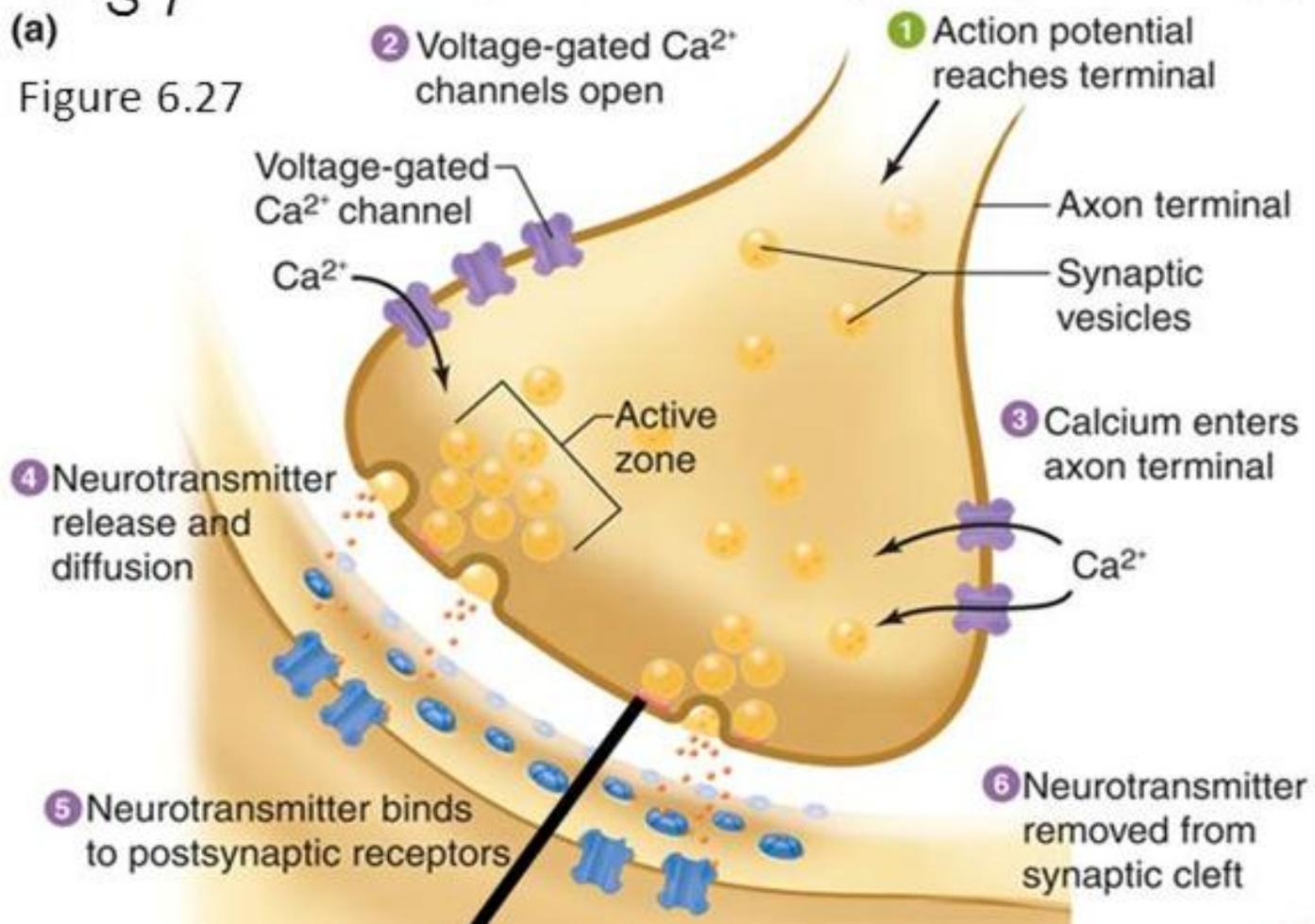


Η άφιξη του δυναμικού ενεργείας

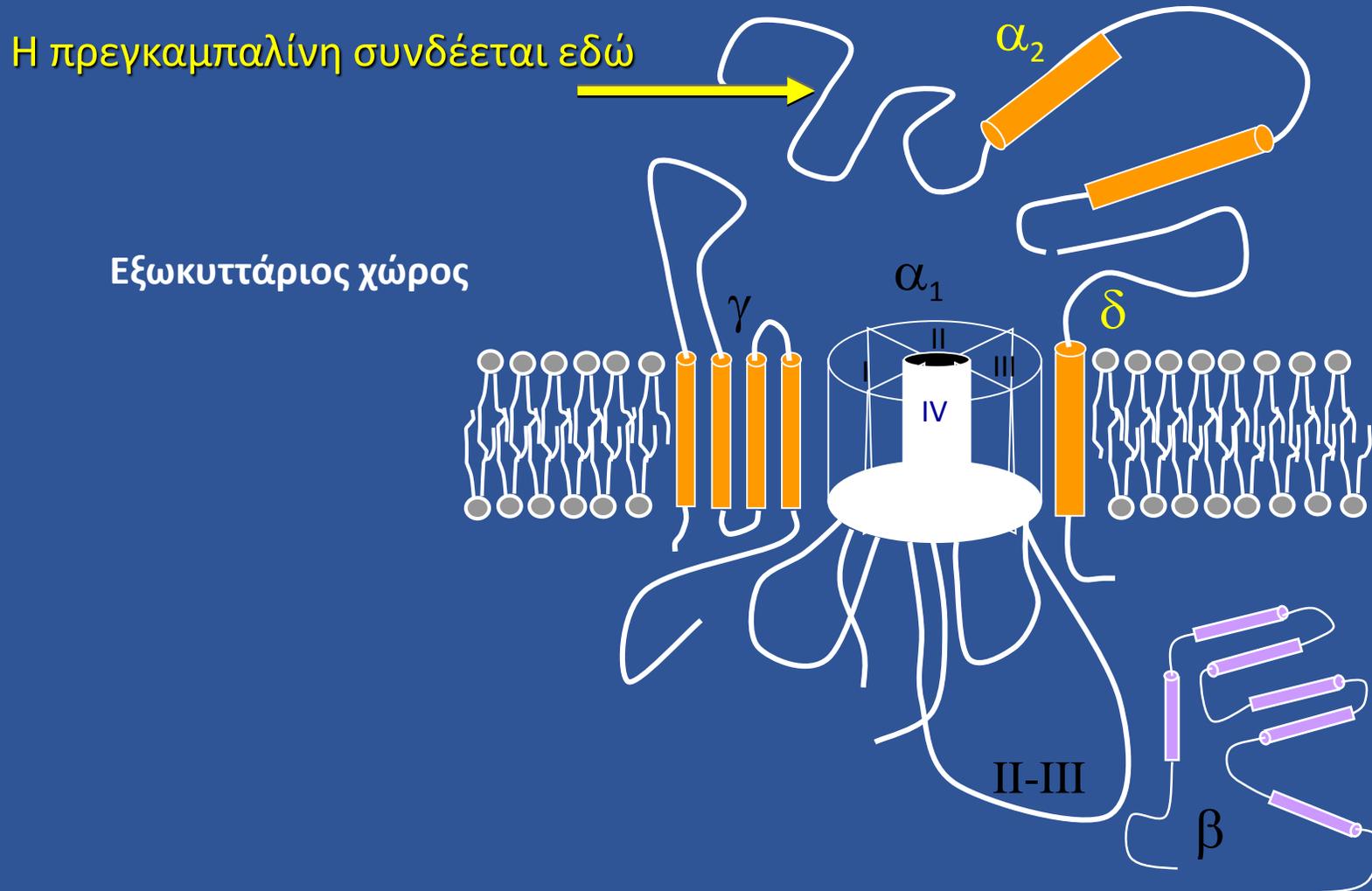


Είσοδος ασβεστίου

§ 7
(a) Figure 6.27



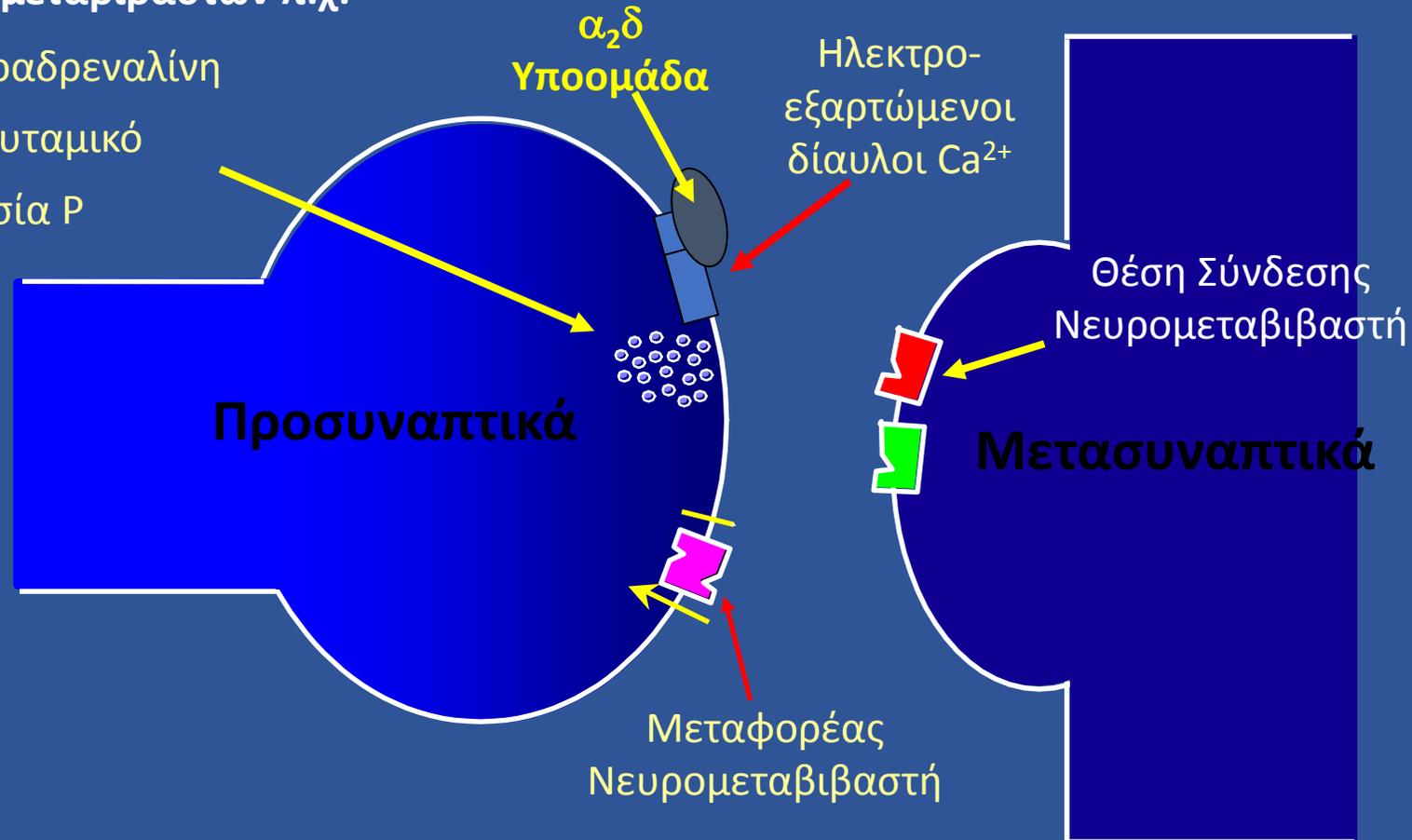
Πρεγκαμπαλίνη: $\alpha_2\delta$ υποομάδα των ηλεκτροεξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου



Πρεγκαμπαλίνη: σύνδεση με την $\alpha_2\delta$ υποομάδα των ηλεκτροεξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου

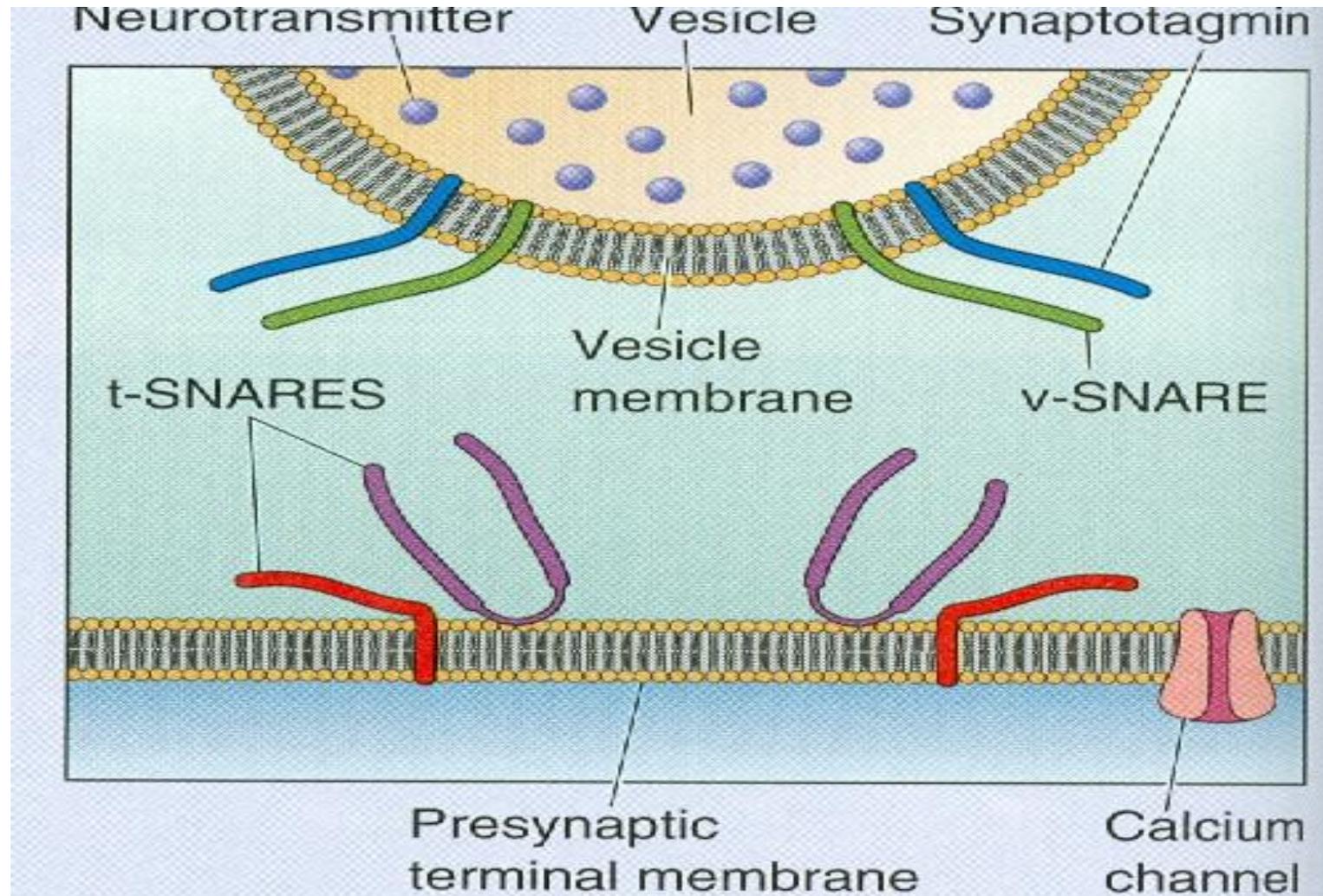
Τροποποιεί την απελευθέρωση
νευρομεταβιβαστών π.χ.

- ↓ Νοραδρεναλίνη
- ↓ Γλουταμικό
- ↓ Ουσία Ρ



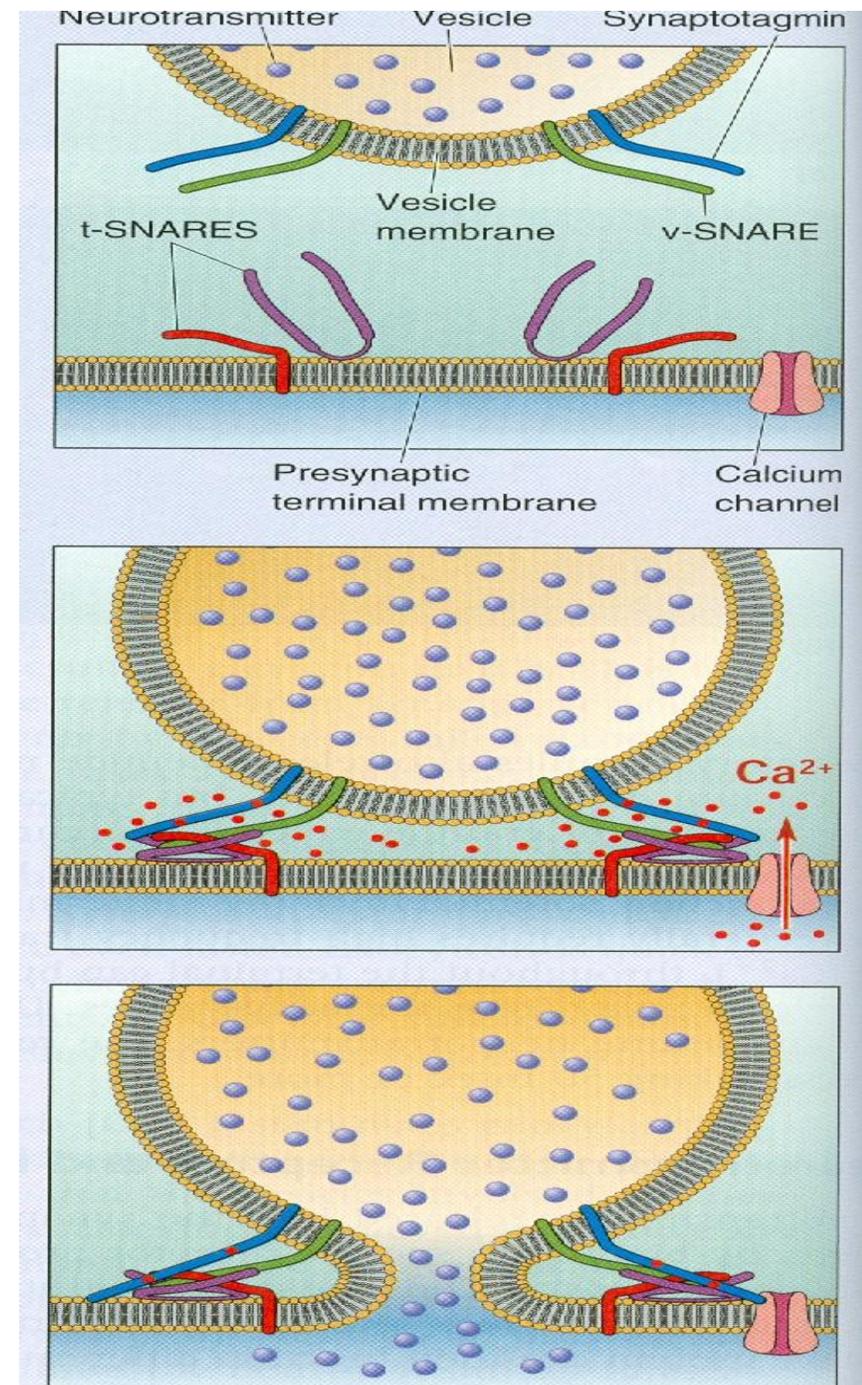
Η κινητοποίηση των κυστιδίων

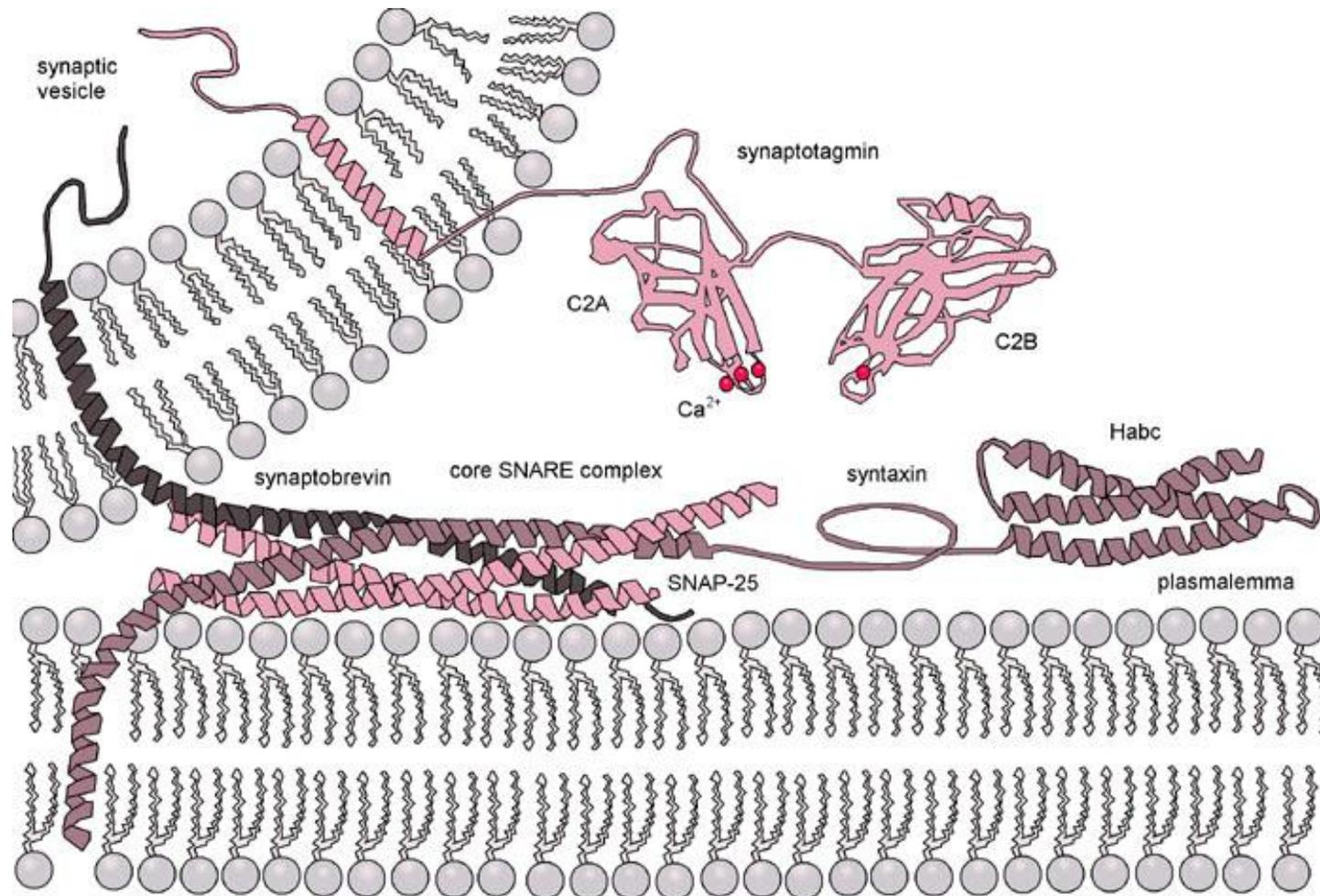
- SNARE πρωτεΐνες



Η απελευθέρωση του διαβιβαστή

- Synaptotagmin (χημειοαισθητήρας)
- 60 μsec

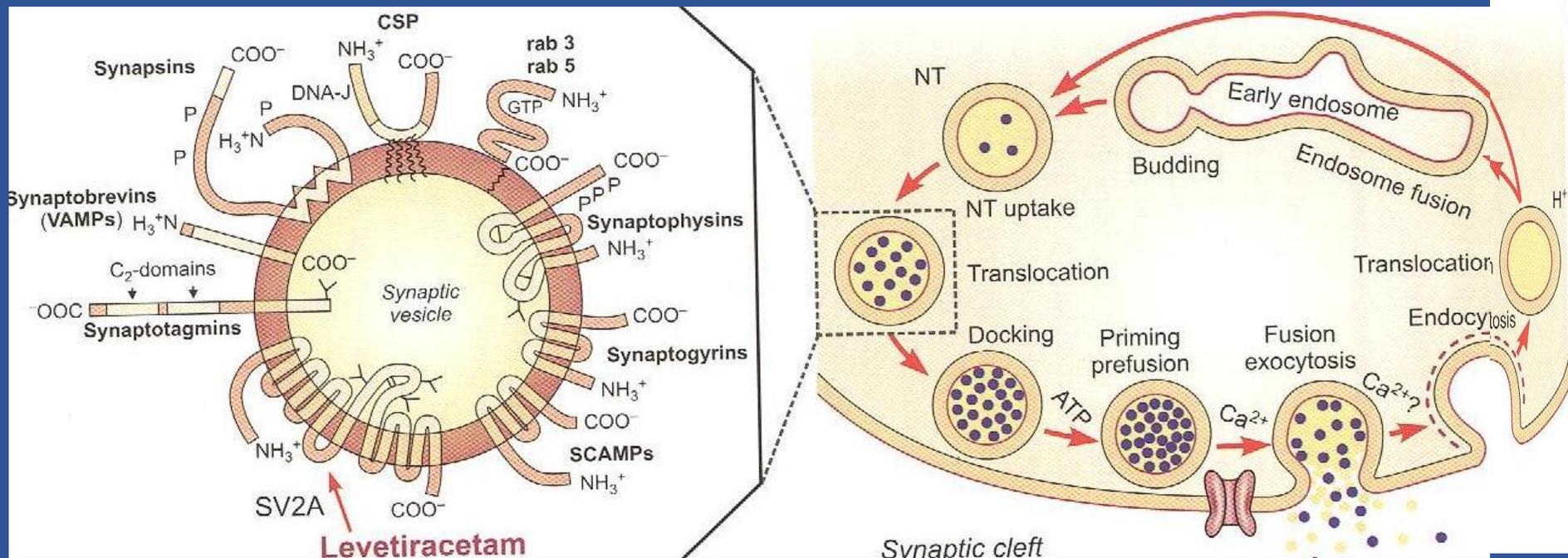




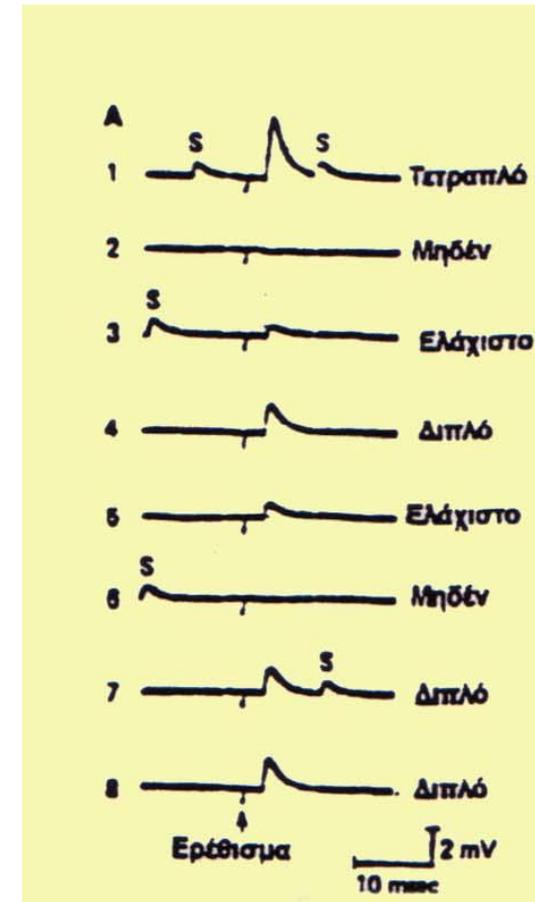
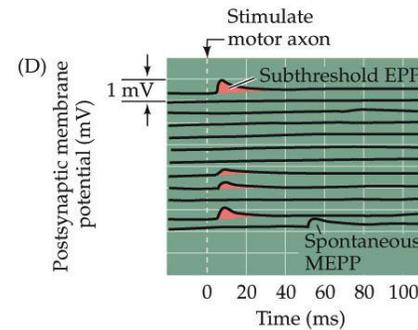
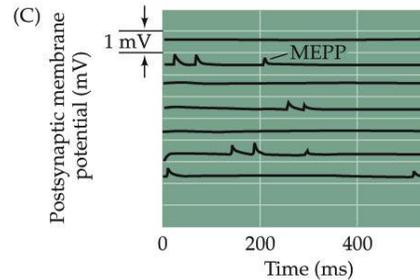
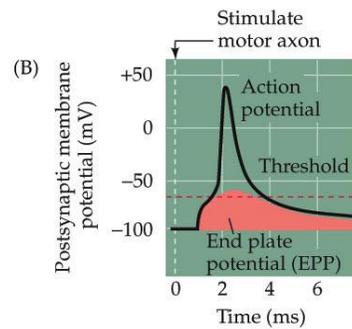
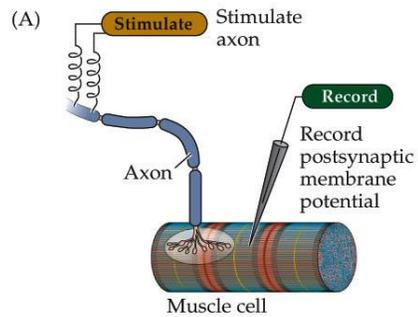
Molecular machinery driving exocytosis in neurotransmitter release:

the core SNARE complex (formed by four α -helices contributed by synaptobrevin, syntaxin and SNAP-25) and the Ca^{2+} sensor synaptotagmin.

Λεβετιρασετάμη: Σύνδεση με την συναπτική πρωτεΐνη SV2A

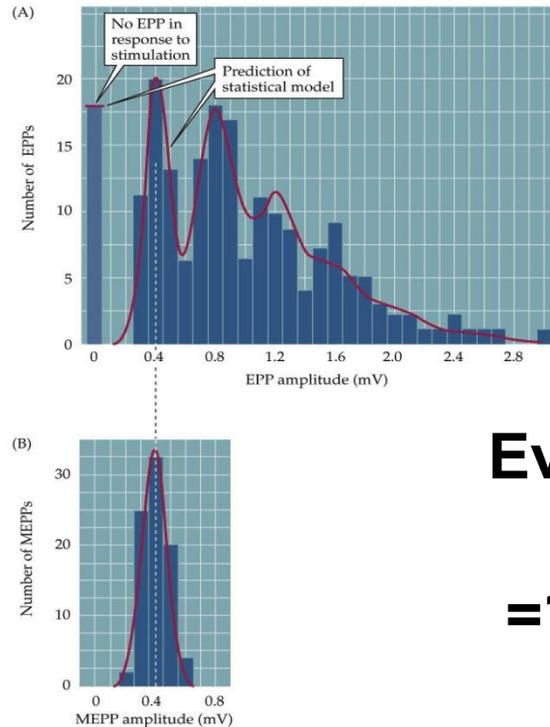


ΚΒΑΝΤΙΚΗ ΦΥΣΗ ΤΗΣ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΙΒΑΣΤΗ



Απελευθέρωση του διαβιβαστή κατά κβάντα,
το καθένα από τα οποία παράγει μια απόκριση καθορισμένου μεγέθους.

ΚΒΑΝΤΙΚΗ ΦΥΣΗ ΤΗΣ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΙΒΑΣΤΗ



NEUROSCIENCE, Fourth Edition, Figure 5.7

Παράδειγμα

ΑΚΕΤΥΛΟΧΟΛΙΝΗ

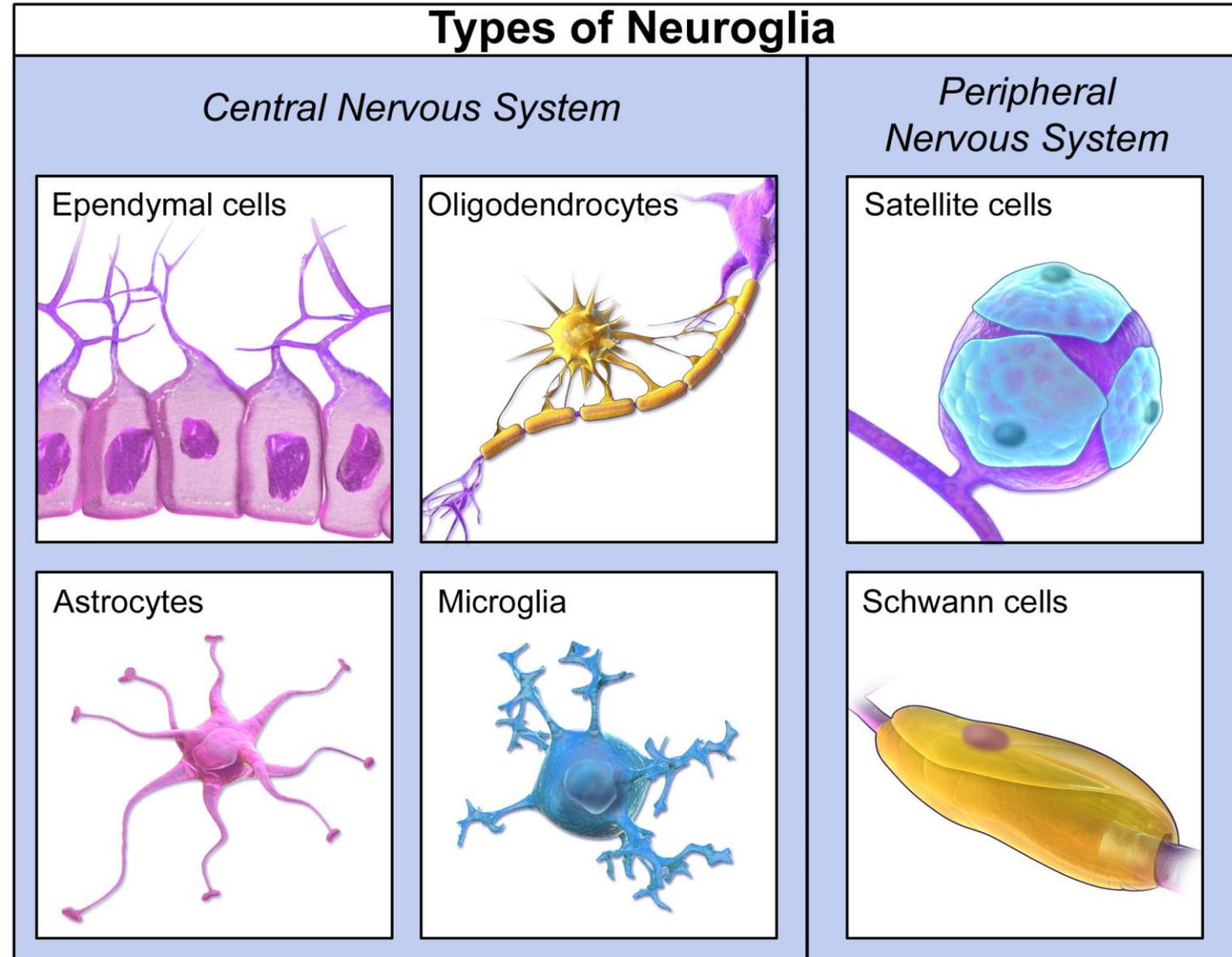
Ενα κβάντουμ διαβιβαστή,

= 10^3 - 10^4 μόρια ακετυλοχολίνης

: ενεργοποιούν 2000 περίπου
μετασυναπτικά κανάλια

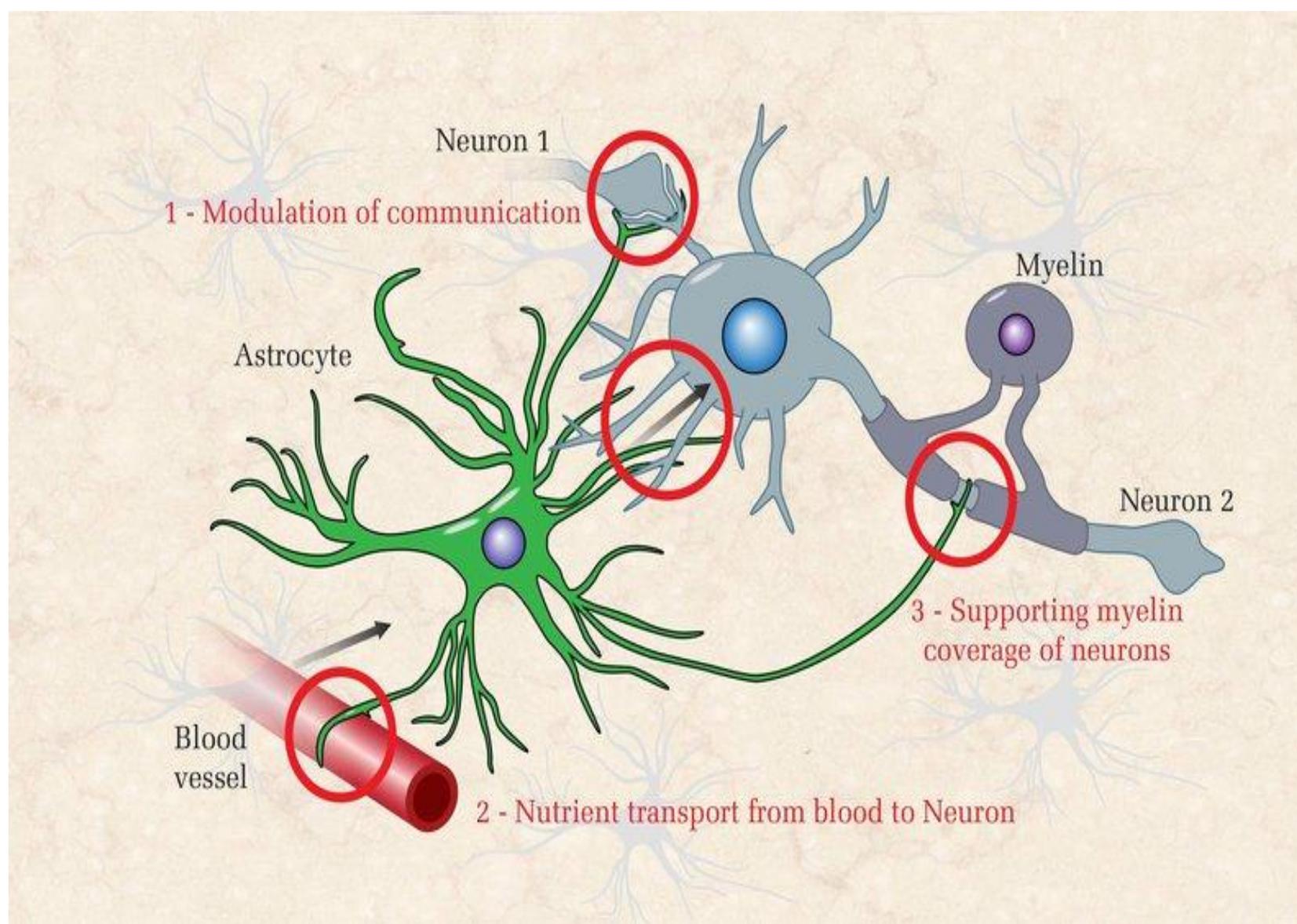
Εγκεφαλικό παρέγχυμα

- Νευρώνες
- Νευρογλοιακά κύτταρα
 - Αστροκύτταρα
 - Επενδυματικά
 - Μικρογλοιακά
 - Ολιγιδενδροκύτταρα



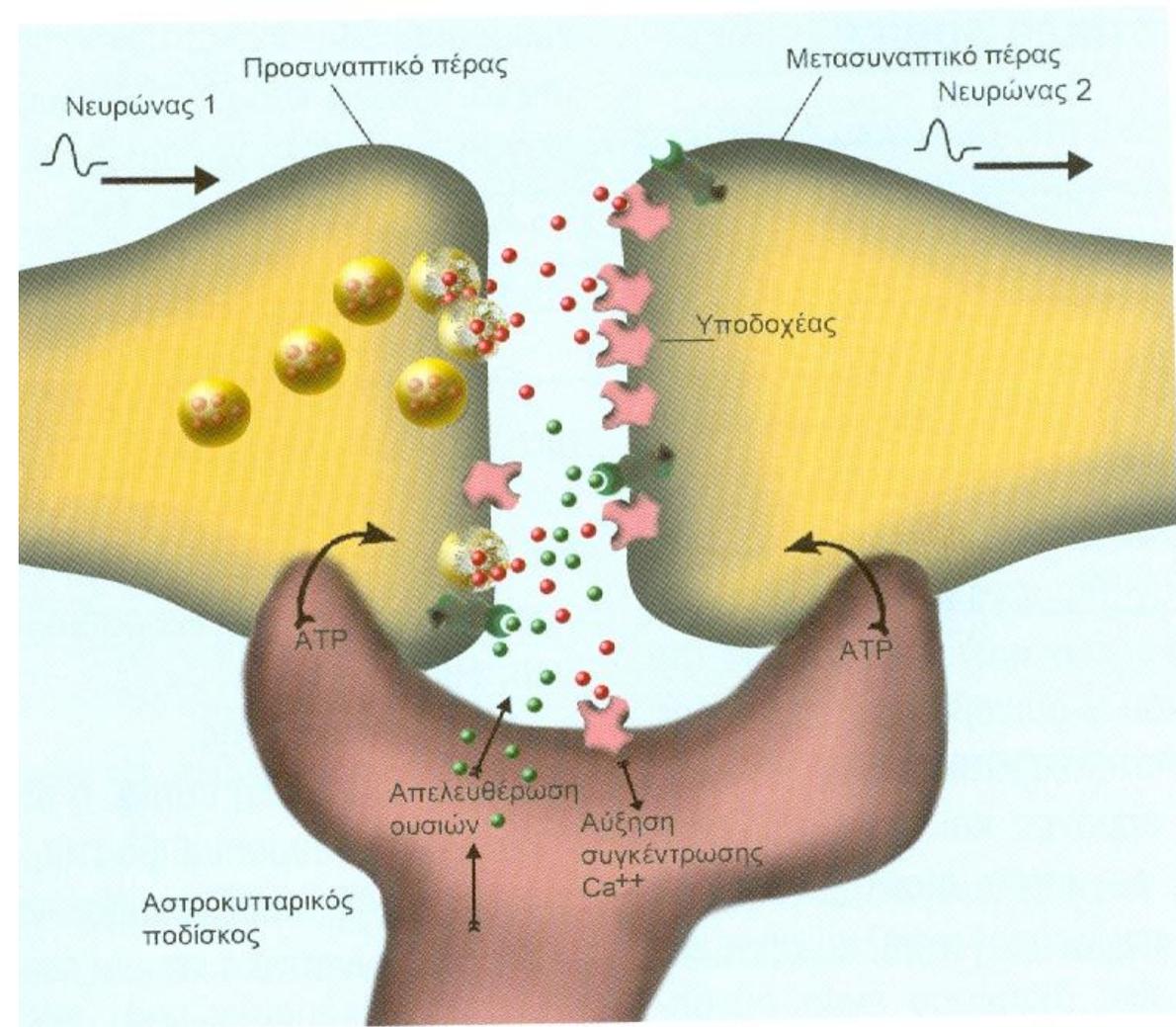
Αστροκύτταρα

- Υποστήριξη ενδοθηλίου
- Παροχή συστατικών
- Ρόλος στην αποκατάσταση
- Διατήρηση μεταβολικής ισορροπίας εξωκυττάρια
- Τροποποιητές της νευροδιαβίβασης



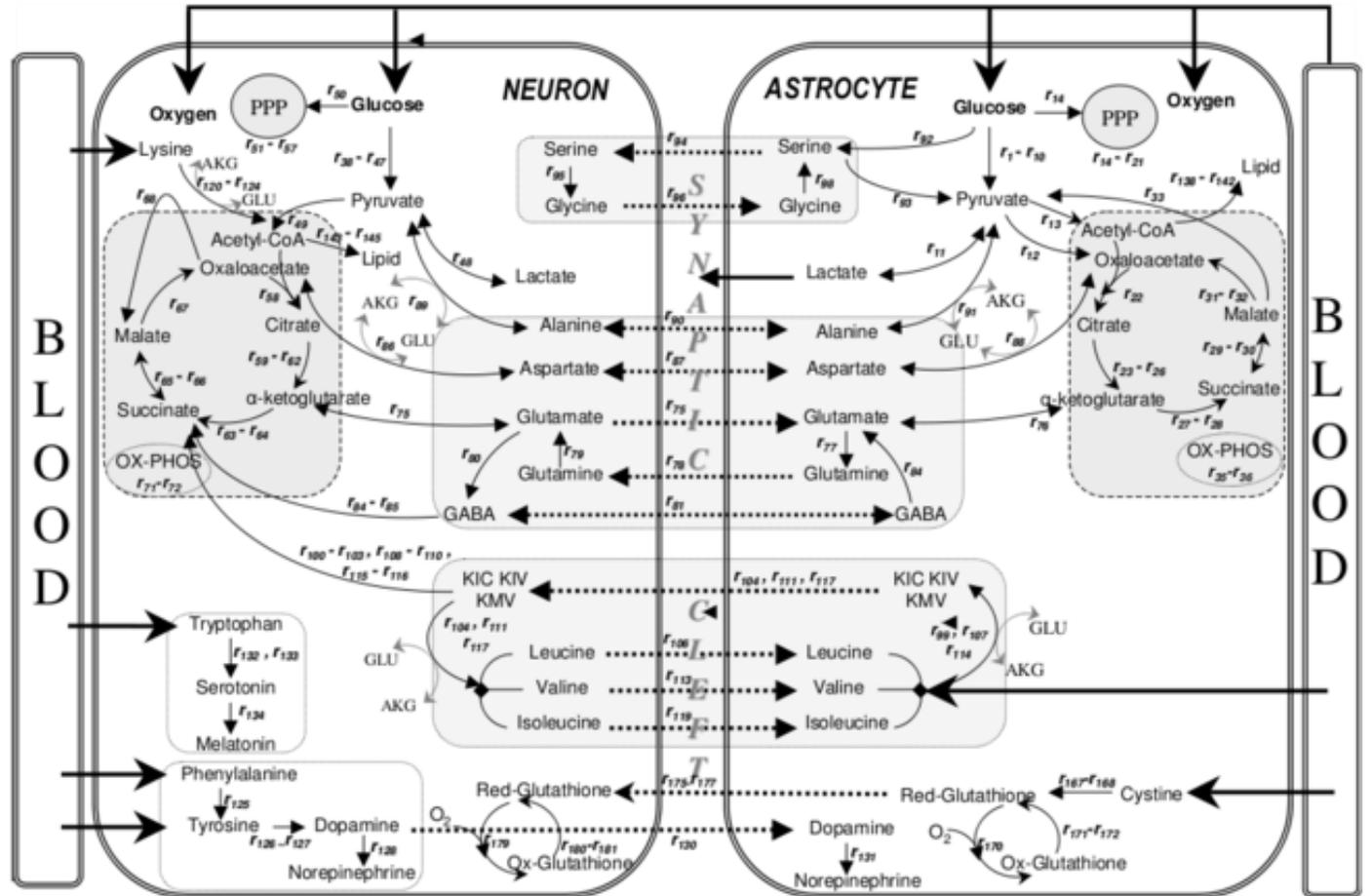
Τα αστροκύτταρα

- Έχουν υποδοχείς όπως οι νευρώνες
- Η έκκριση του διαβιβαστή προκαλεί Διέγερσή και του αστροκυτταρικού υποδοχέα Έναρξη μιας σειράς διεργασιών



Αστροκύτταρα

- Έχουν μεταφορείς glutamate, ATP, and GABA.
- Μπορούν να απελευθερώνουν Γλουταμικό ή ATP
- Έχοντας κανάλια Na αποκαθιστούν την ιοντική ισορροπία μετά την νευρωνική διέγερση
- Τροποποιούν την συναπτική διαβίβαση



Araque et al 1999, Piet et al 2004, Volterra and Meldolesi 2005, Fiacco et al 2008, Kolb and Wishaw 2008

Τι σημαίνει διαβίβαση πληροφορίας;

ΝΕΥΡΩΝΑΣ – ΚΕΝΟ – ΝΕΥΡΩΝΑΣ

Μετάδοση από εξωκυττάριο σε ενδοκυττάριο

Αγγελιαφόροι που ξεπερνούν το φραγμό της μεμβράνης

Τι σημαίνει υποδοχέας

- Δεν υπάρχει εξ ορισμού ανασταλτικός ή διεγερτικός διαβιβαστής
- Εξαρτάται από τις ιδιότητες του υποδοχέα

Υποδοχείς:

Διαμεμβρανικές ολιγομερικές πρωτεΐνες:

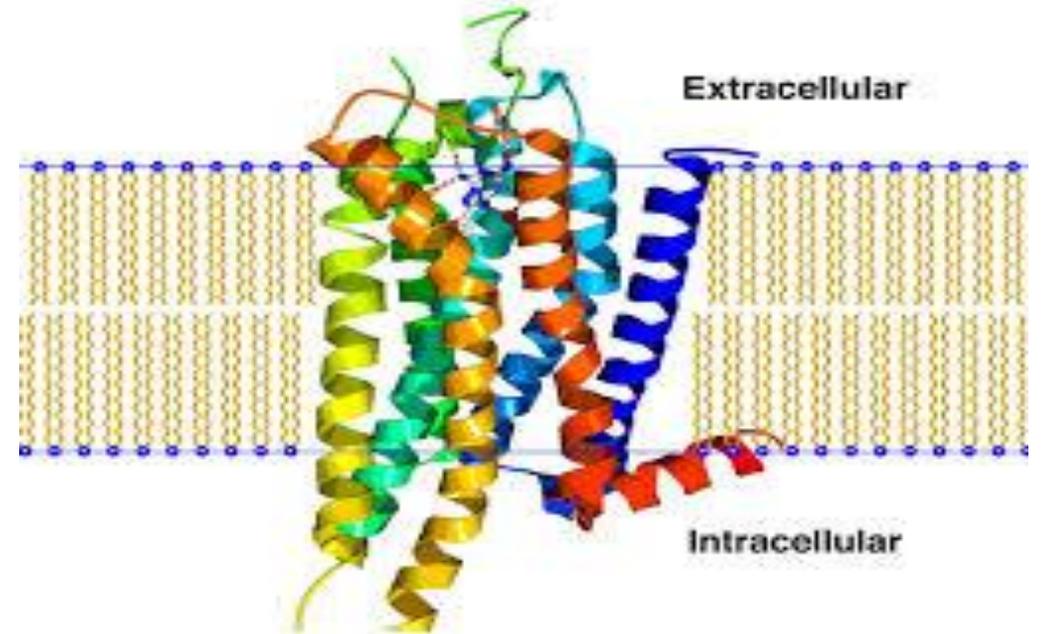
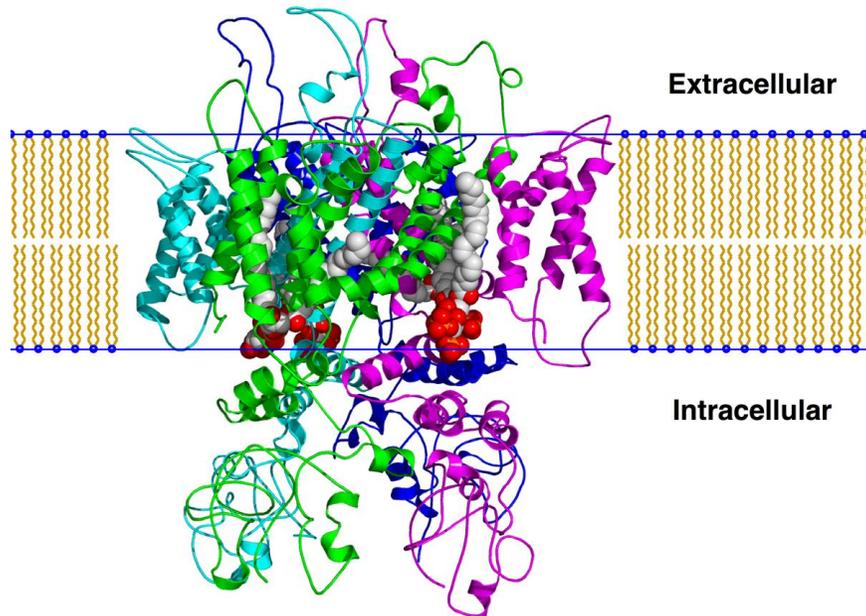
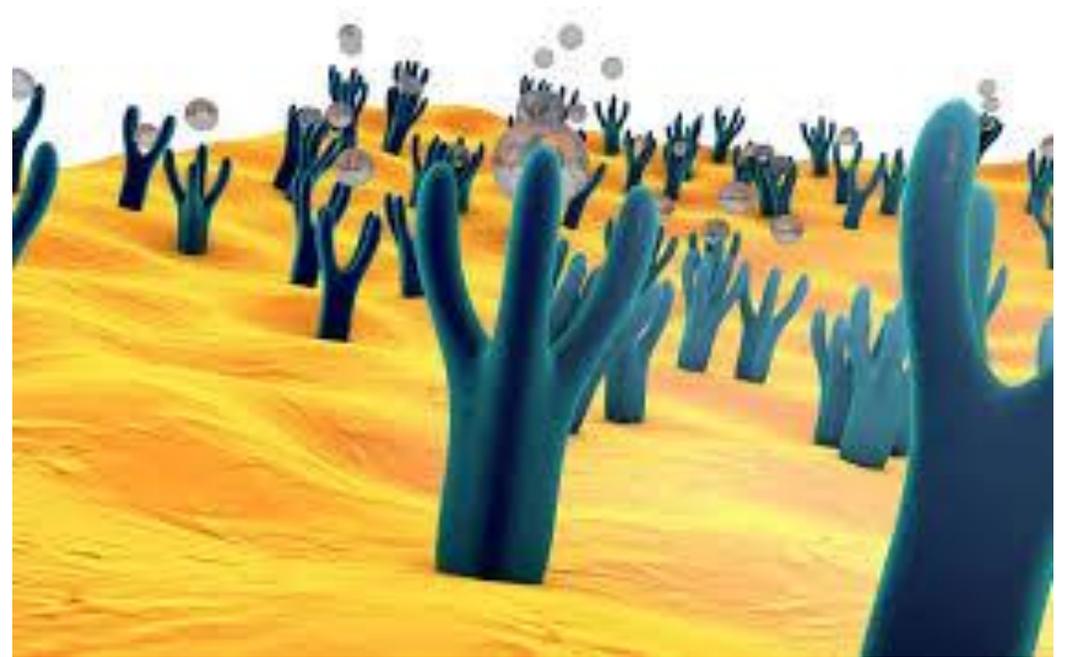
X1: αναγνωρίζουν μια ουσία προς δέσμευση με υψηλή συγγένεια

X2: η διεργασία πρόσδεσης μετατρέπεται σε πληροφορία

X3: αναστρέψιμη δέσμευση

Τμήματα του υποδοχέα

- Εξωκυττάριο
- Διαμεμβρανικό
- Ενδοκυττάριο



Τι είναι οι ισοϋποδοχείς

Δομικά και λειτουργικά σχετιζόμενοι υποδοχείς στους οποίους προσδέεται η ίδια δραστική ουσία

Διακρίνονται από τις διαφορετικές απαντήσεις σε ανταγωνιστές ή αγωνιστές

Πως λειτουργεί ο υποδοχέας

- Η σύνδεση του συνδέσιμου =
αλλαγή της τεταρτογενούς δομής του υποδοχέα

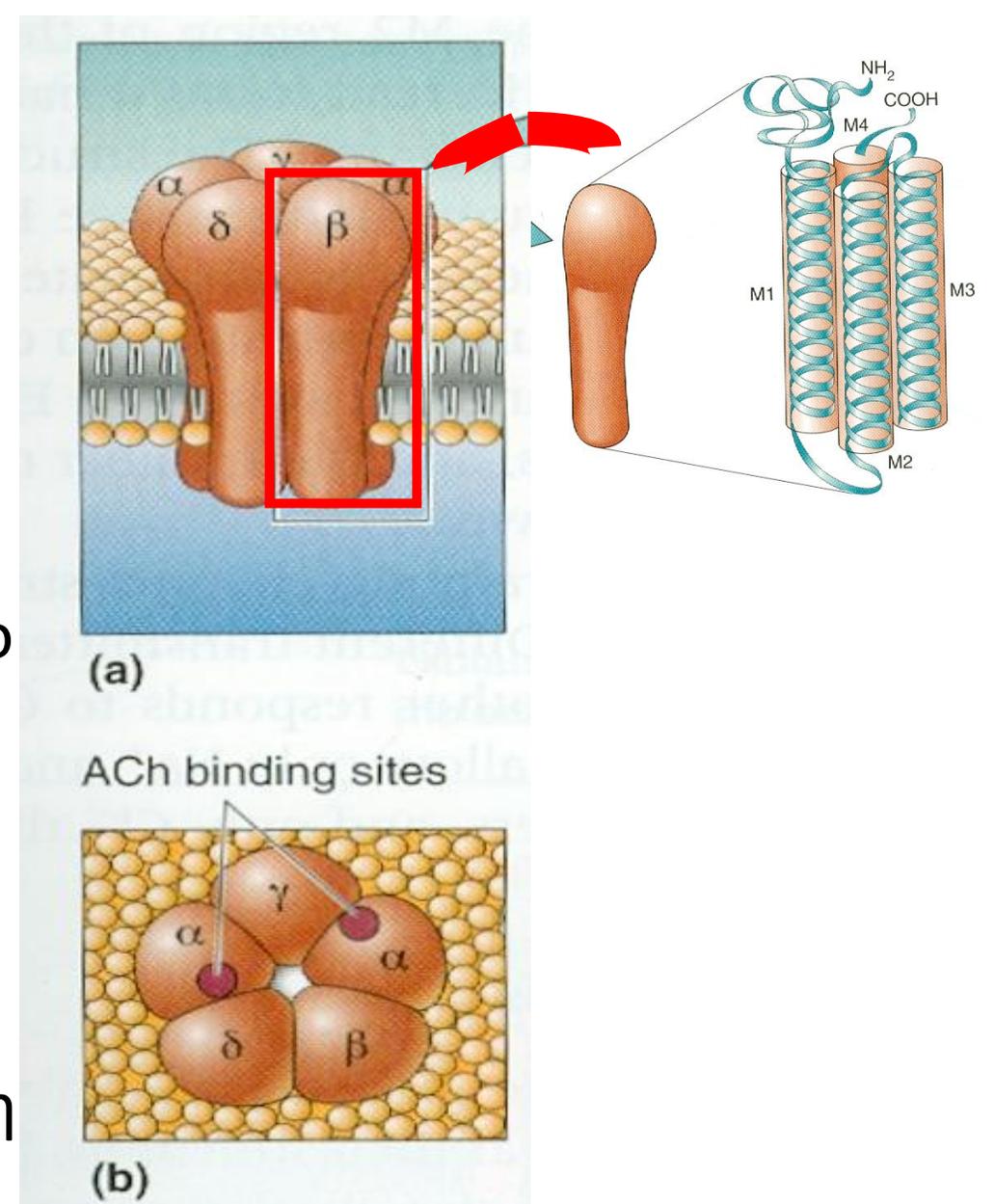
Ή δίοδος ιοντικού ρεύματος – **Ιοντοτρόπος**

Ή ενεργοποιεί μια αλληλουχία ενδοκυτταρίων γεγονότων-

Μεταβοτροφικός

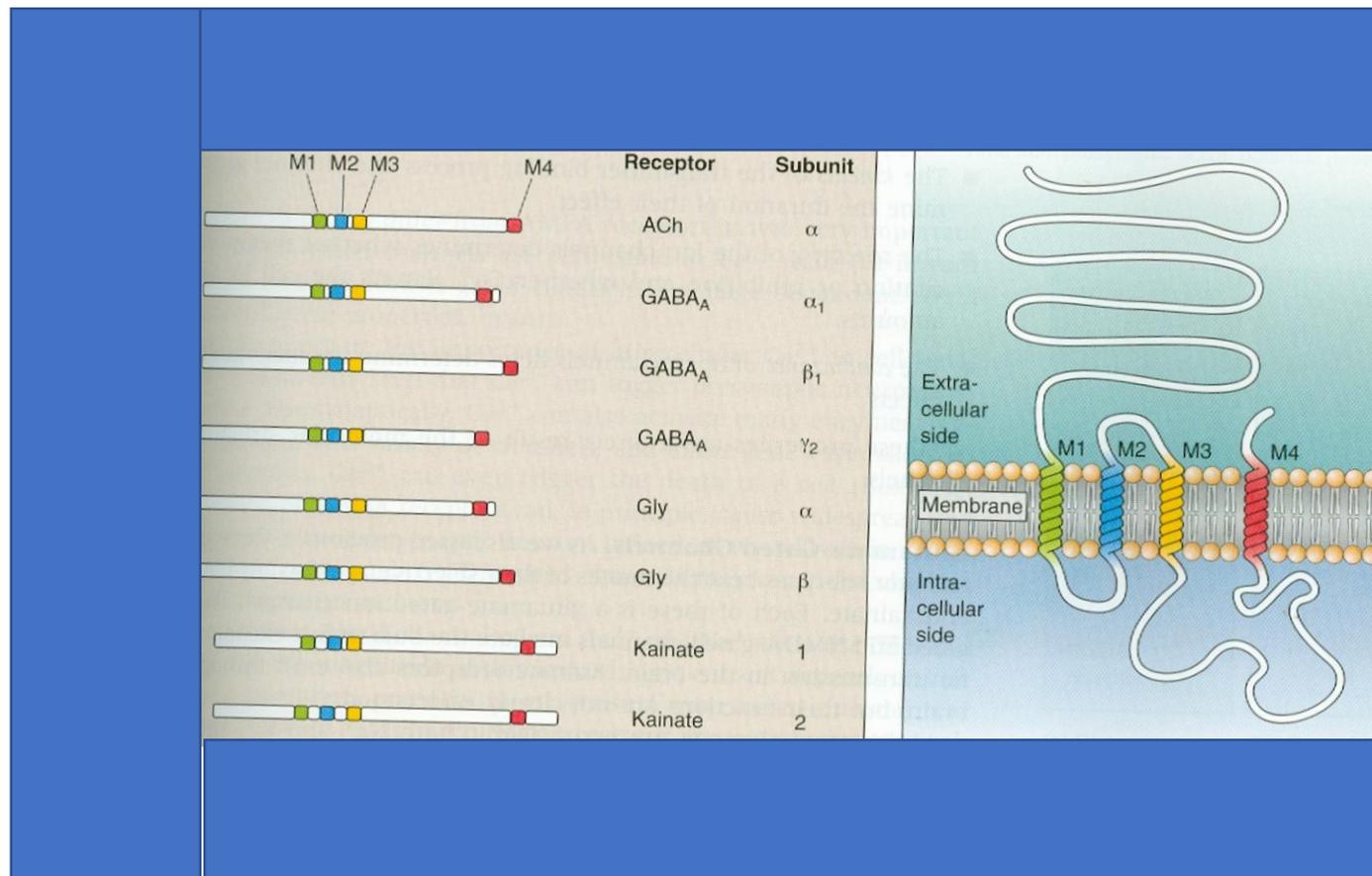
Ιοντοτροπικοί υποδοχείς

- Δίαυλοι με λειτουργία πύλης
- Ανοίγουν και κλείνουν ανάλογα το συνδέσιμο
- Αποτελούνται από 4 ή 5 υπομονάδες
- Κάποια υπομονάδα έχει την θέση σύνδεσης
- Κάθε υπομονάδα μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη
- Ανάλογα τις υπομονάδες διαφορετικής συμπεριφοράς υποδοχείς



Κάθε υπομονάδα

- Διαφορετική πρωτοταγή δομή
- ΑΛΛΑ και κοινές περιοχές με αλληλουχίες αμινοξέων
- **ΟΠΩΣ** : τα τμήματα που σχηματίζουν α έλικες διασχίζοντας την μεμβράνη

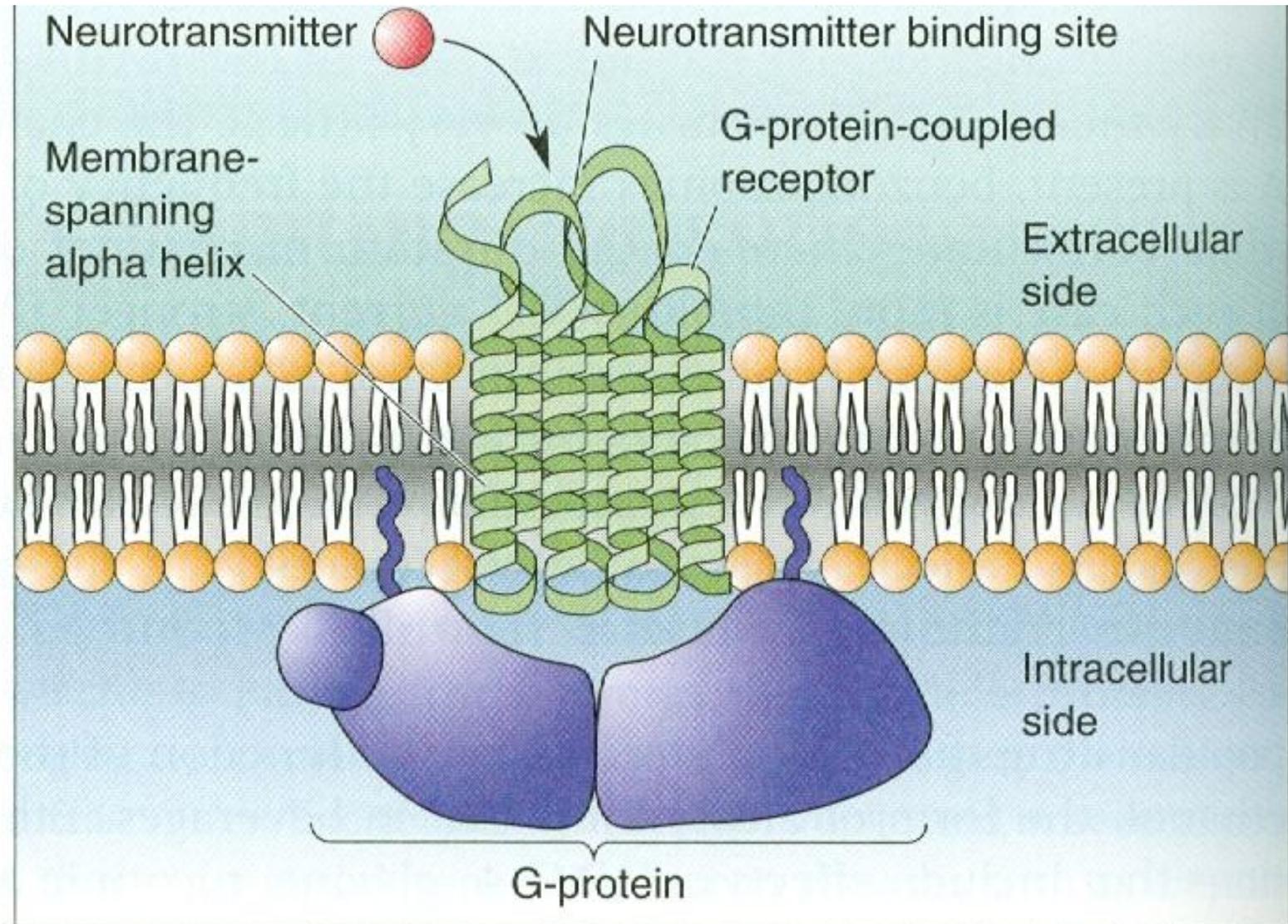


Μεταβοτροπικοί υποδοχείς

- Πρωτεϊνικά διαμεμβρανικά μόρια με θέση σύνδεσης
- Η σύνδεση ενεργοποιεί G-πρωτεΐνες
- Στη συνέχεια ενεργοποίηση ενδοκυττάριας διεργασίας

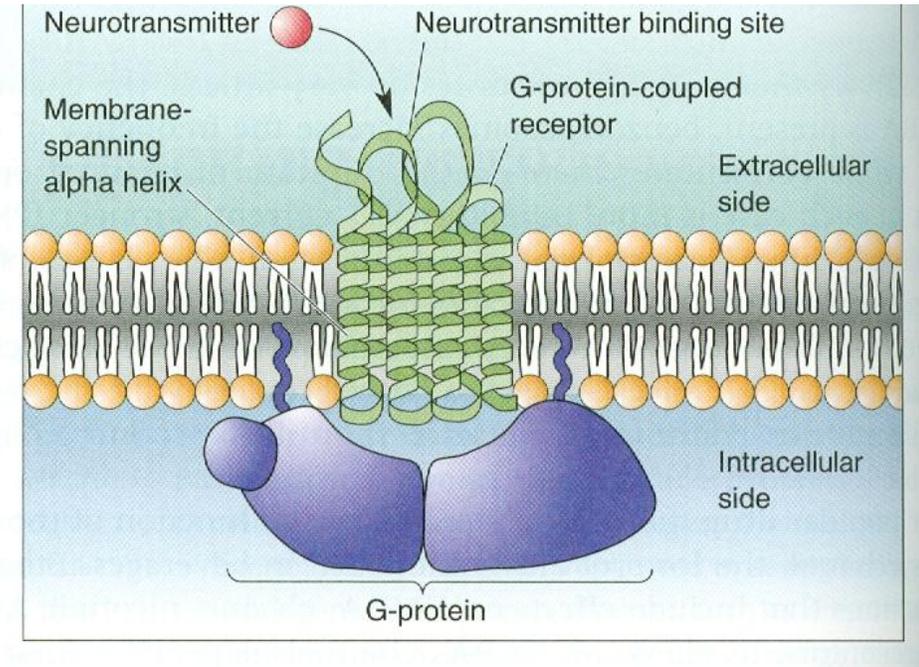
Βασική δομή

- Παραλλαγές ενός πολυπεπτιδίου με 7 α έλικες
- **Δυο εξωκυττάριοι βρόγχοι :**
θέση σύνδεσης
- **Δυο ενδοκυττάριοι βρόγχοι:**
σύνδεση με G-πρωτεΐνες

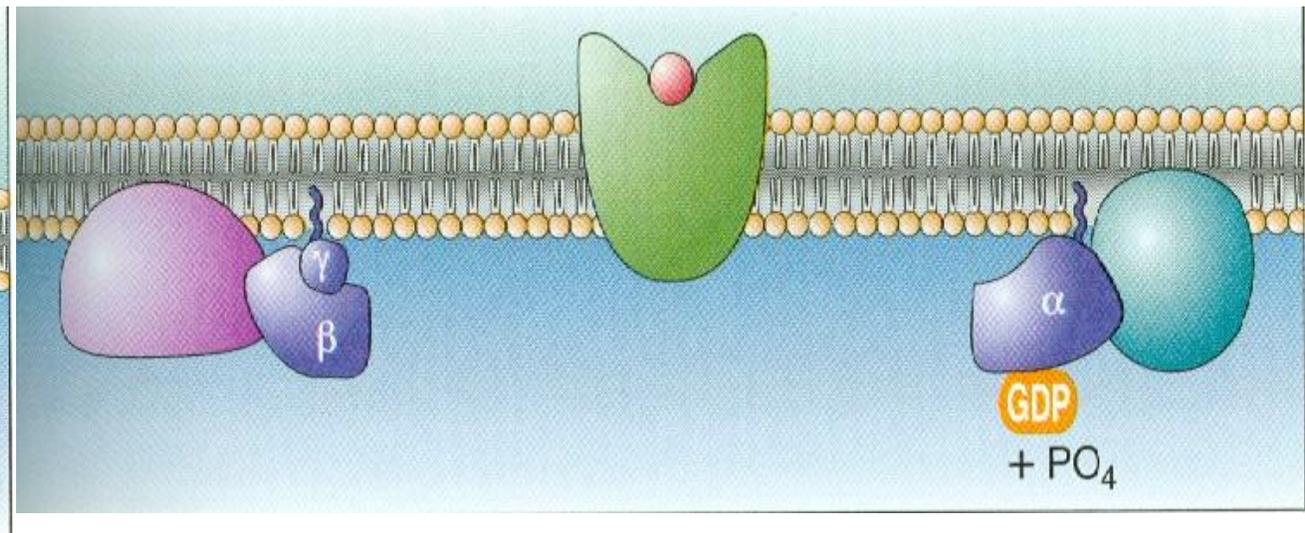
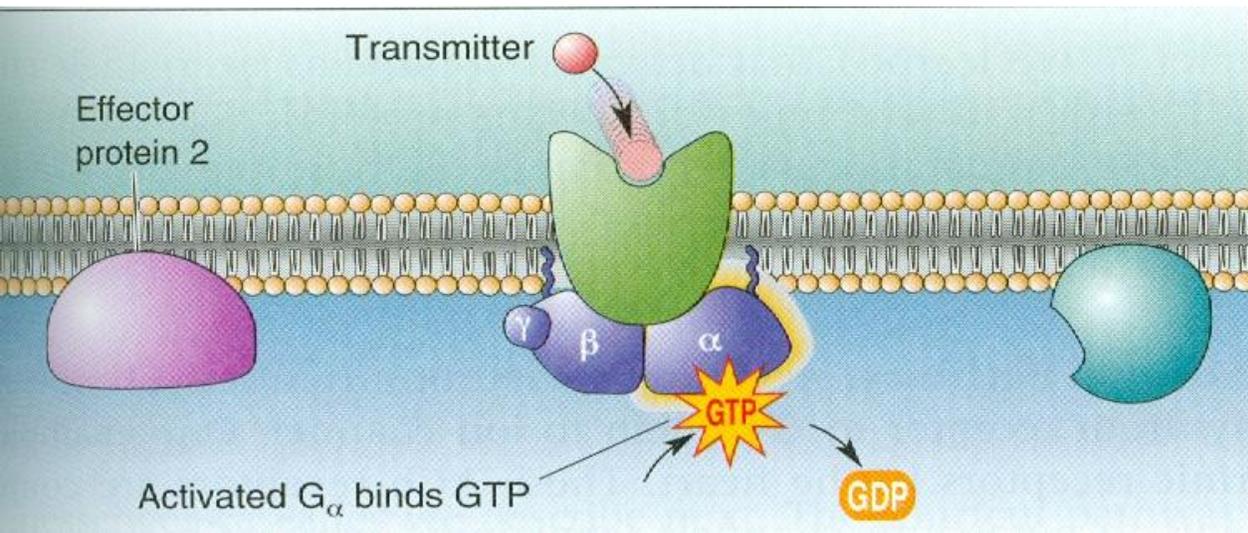
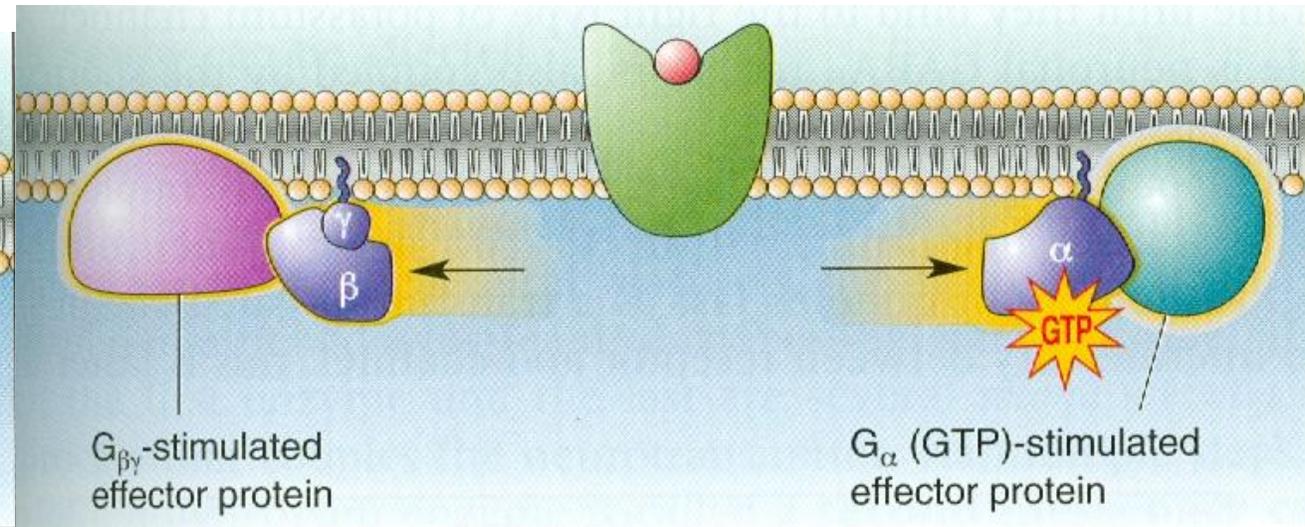
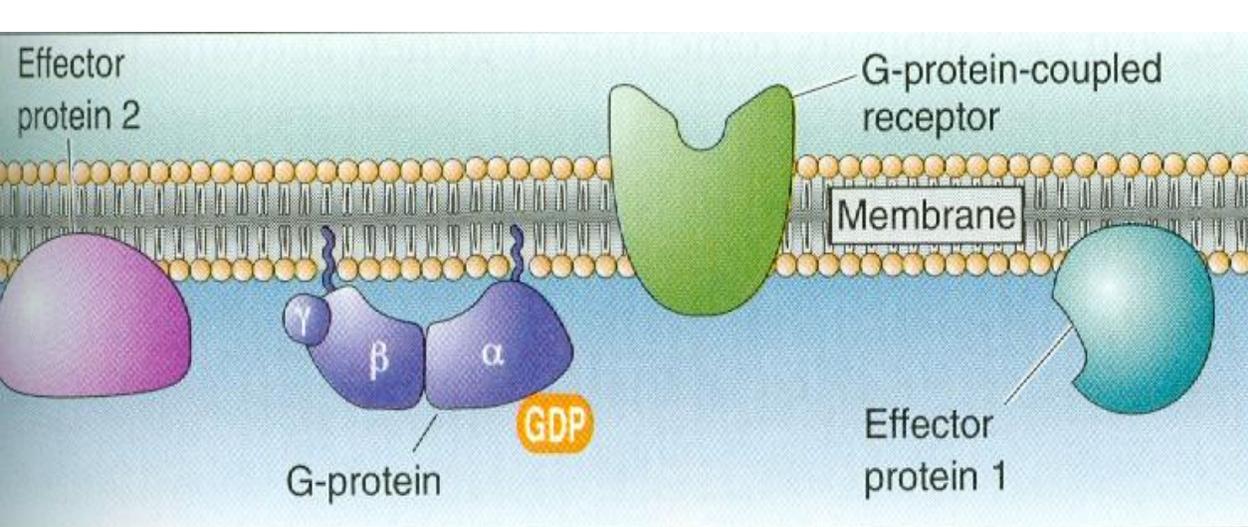


G-πρωτεΐνες= Guanosine Triphosphate Binding Protein (GTP)

- Ο κοινός διαμεσολαβητής μεταξύ νευροδιαβιβαστή και effector protein
- Περίπου 20 με κοινό τρόπο λειτουργίας



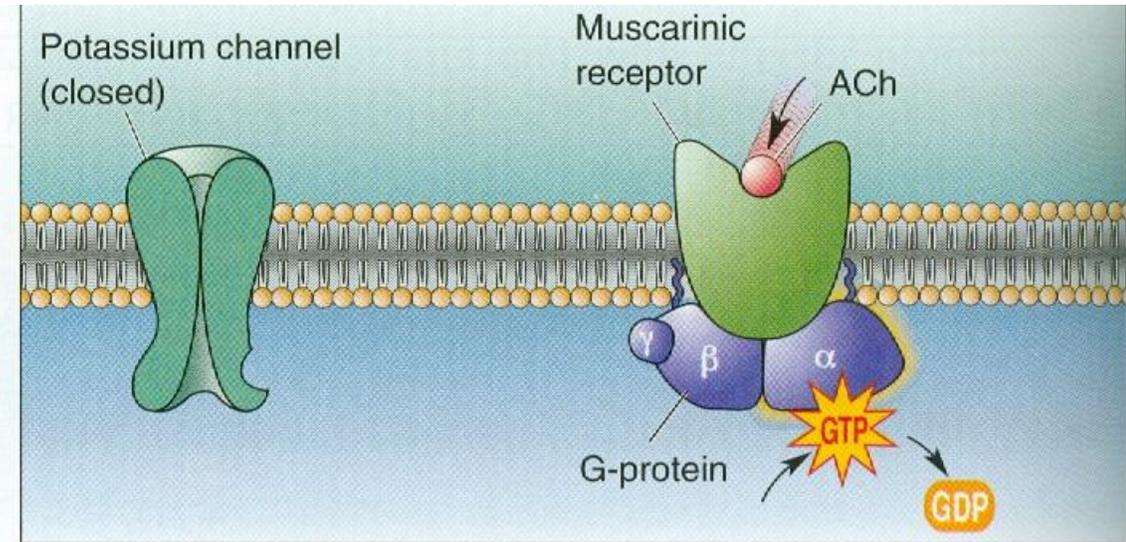
Βασική λειτουργία συστήματος G πρωτεΐνης



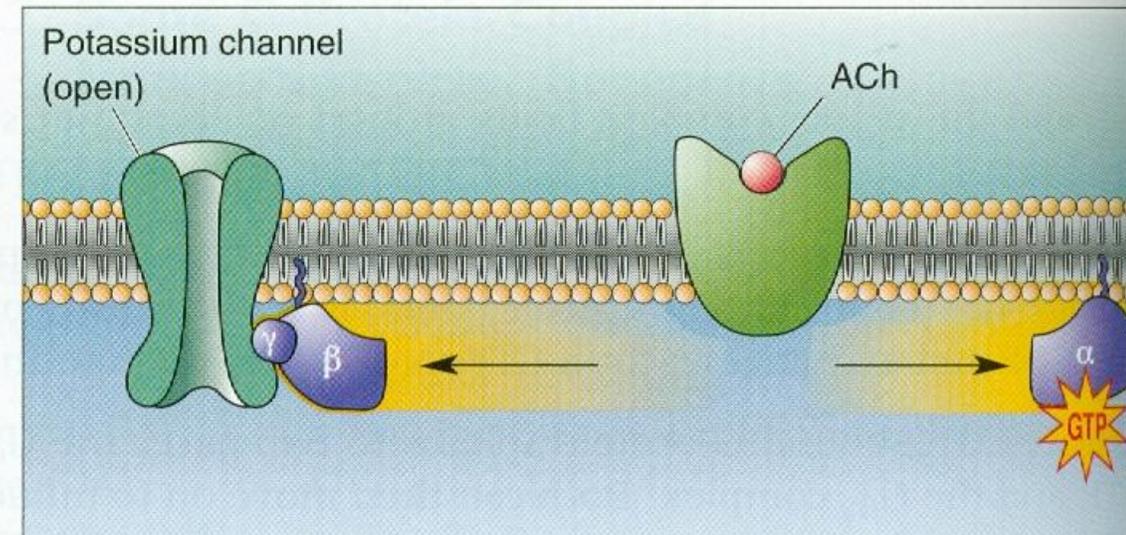
Συστήματα συνδεδεμένα με G-πρωτεΐνες:

1) The shortcut pathway

- Ach rec στην καρδιά
- GABA β rec
- Είναι το ταχύτερο G-P σύστημα (30-100 msec)



(a)



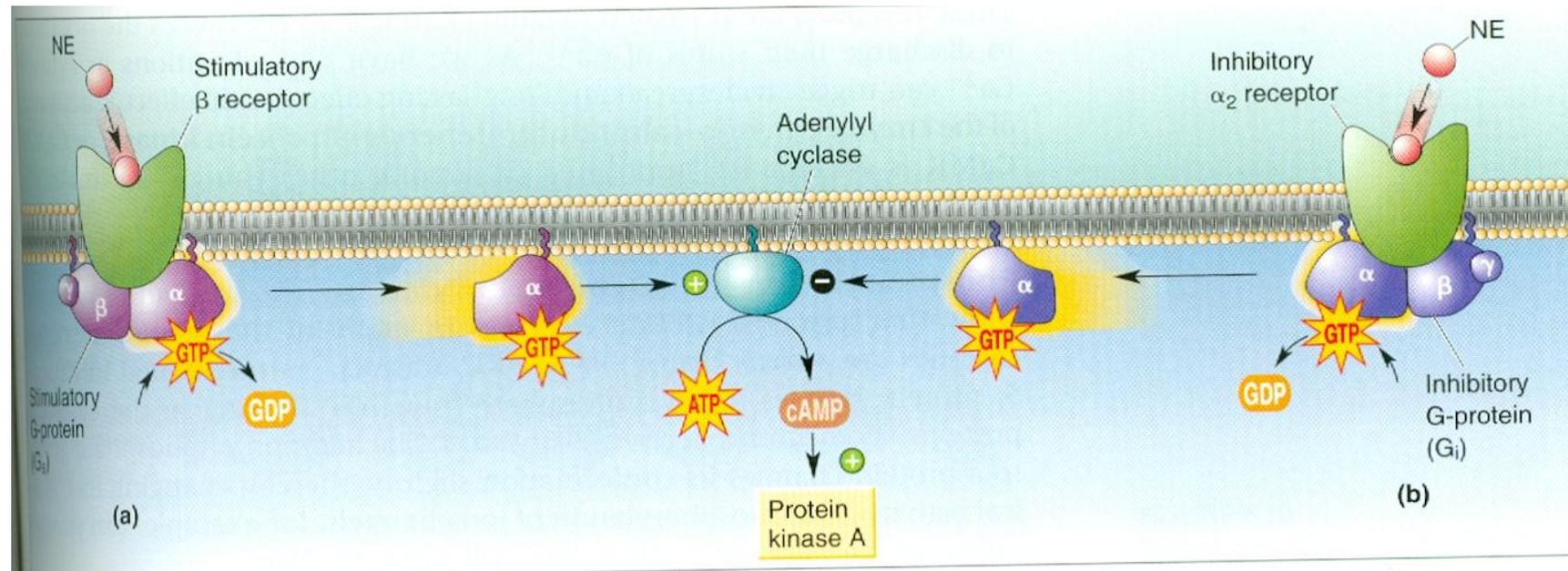
Συστήματα συνδεδεμένα με G-πρωτεΐνες:

2) Second messenger cascades

Ενεργοποίηση ενζύμου

Ενδιάμεσες αντιδράσεις

Ενεργοποίηση άλλου ενζύμου



Συστήματα συνδεδεμένα με G-πρωτεΐνες:

3) phosphorylation and dephosphorylation

- Ρύθμιση κινασών και φωσφατασών

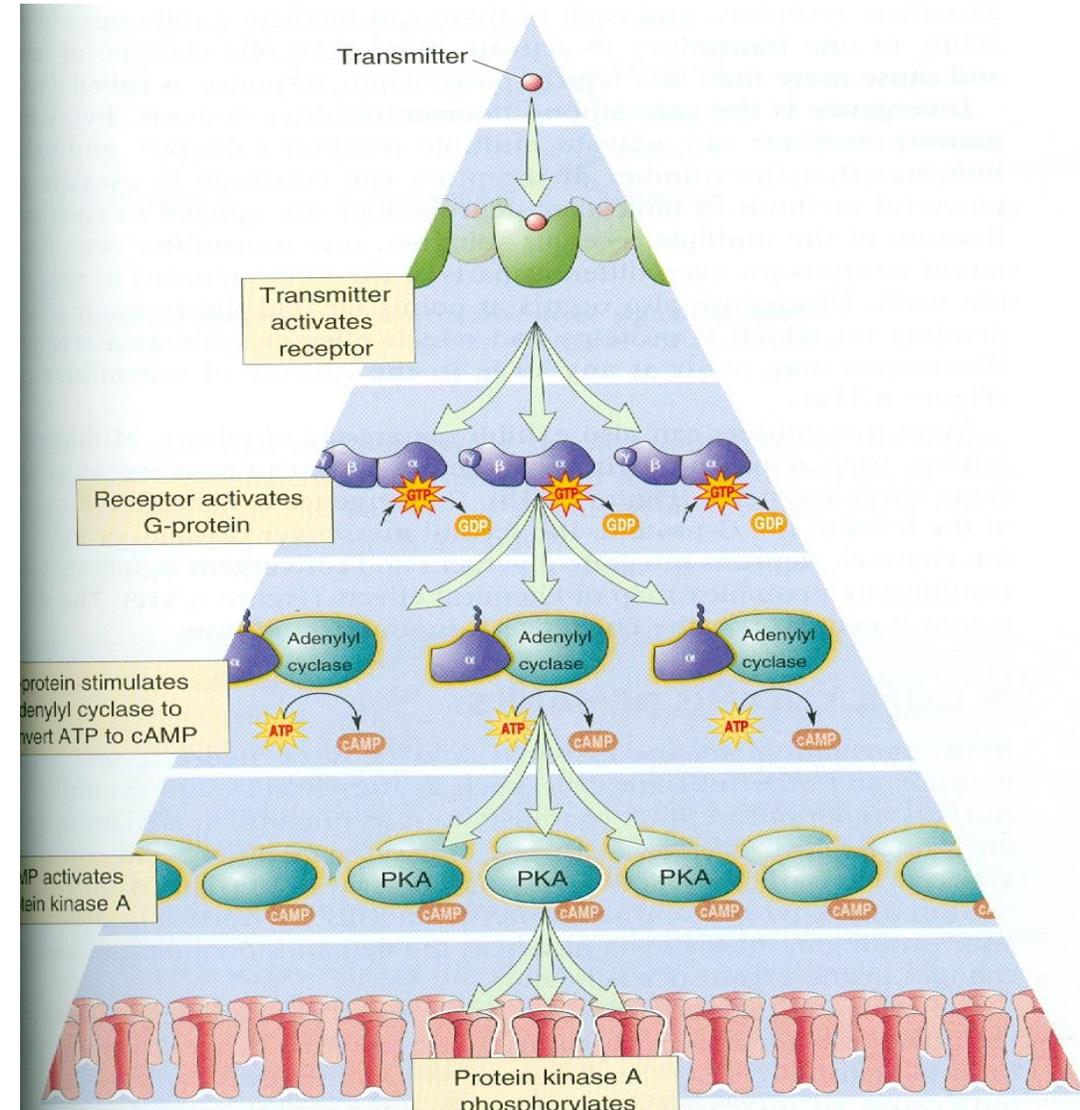
Συστήματα συνδεδεμένα με G-πρωτεΐνες:

3) Signal cascade

Πληροφορία μέσω G-protein=
Πολύπλοκη και αργή

Τι χρειάζεται;

Signal amplification



Η συναπτική χειραψία ή Το συναπτικό κενό δεν είναι κενό

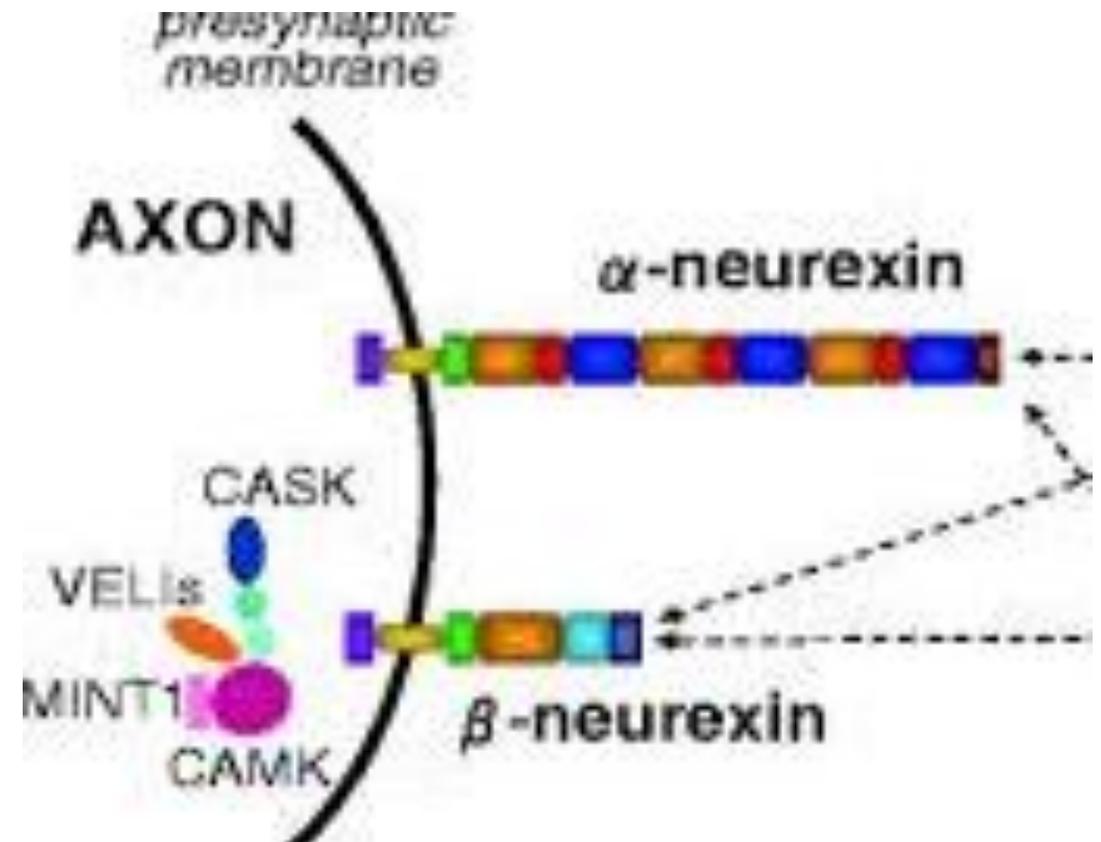
Neurexins (NRXN)

Ένα μόνο διαμεμβρανικό τμήμα.

Το ενδοκυτταρικό τμήμα αλληλεπιδρά με τις πρωτεΐνες που σχετίζονται με την εξωκυττάρωση.

Η εξωκυτταρική περιοχή στη συναπτική σχισμή, αλληλεπιδρά με

Προσυναπτικές πρωτεΐνες



Η συναπτική χειραψία ή Το συναπτικό κενό δεν είναι κενό

Neurologin (NLGN)

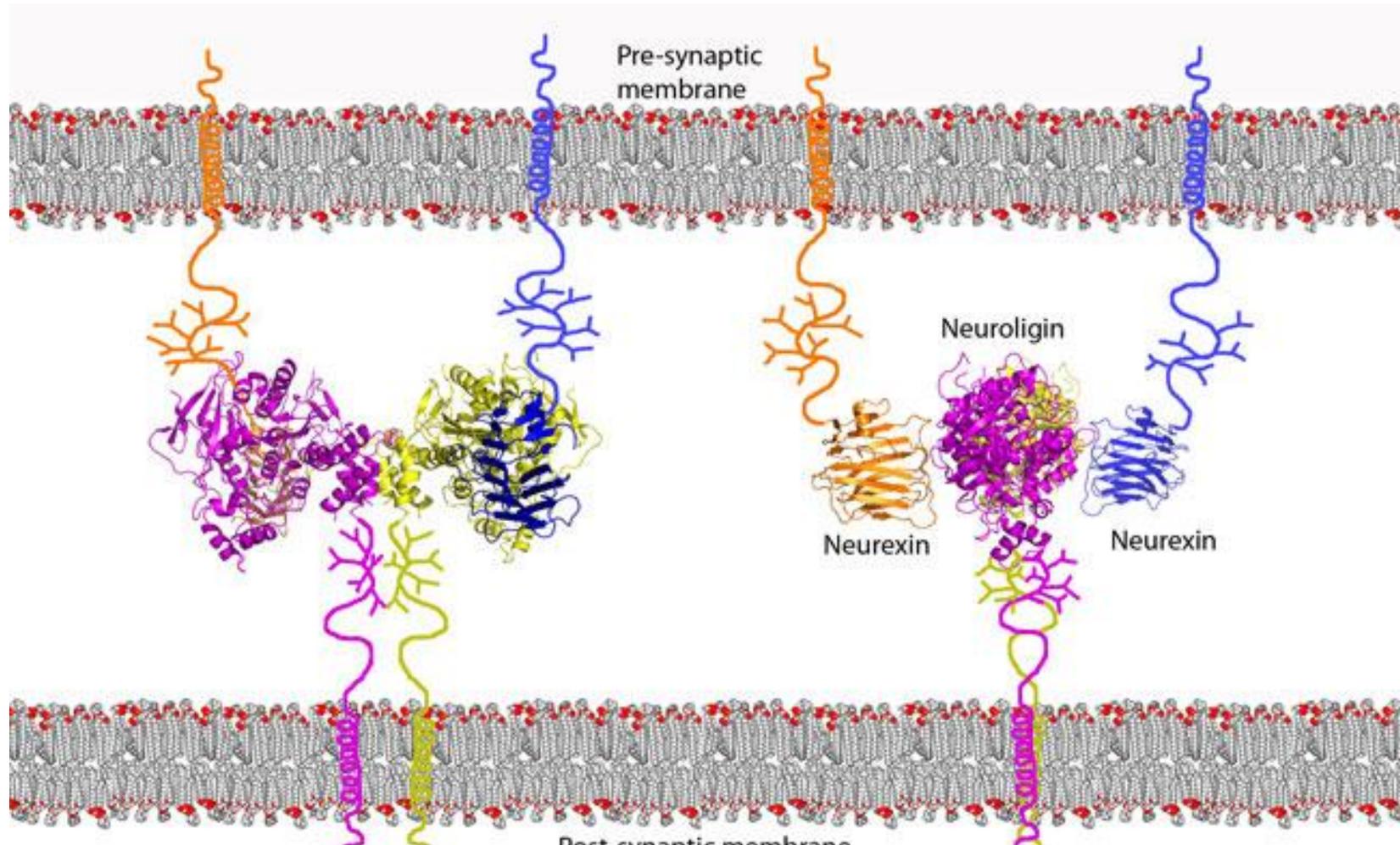
Πρωτεΐνες μετασυναπτικού νευρώνα

Ένα μόνο διαμεμβρανικό τμήμα.

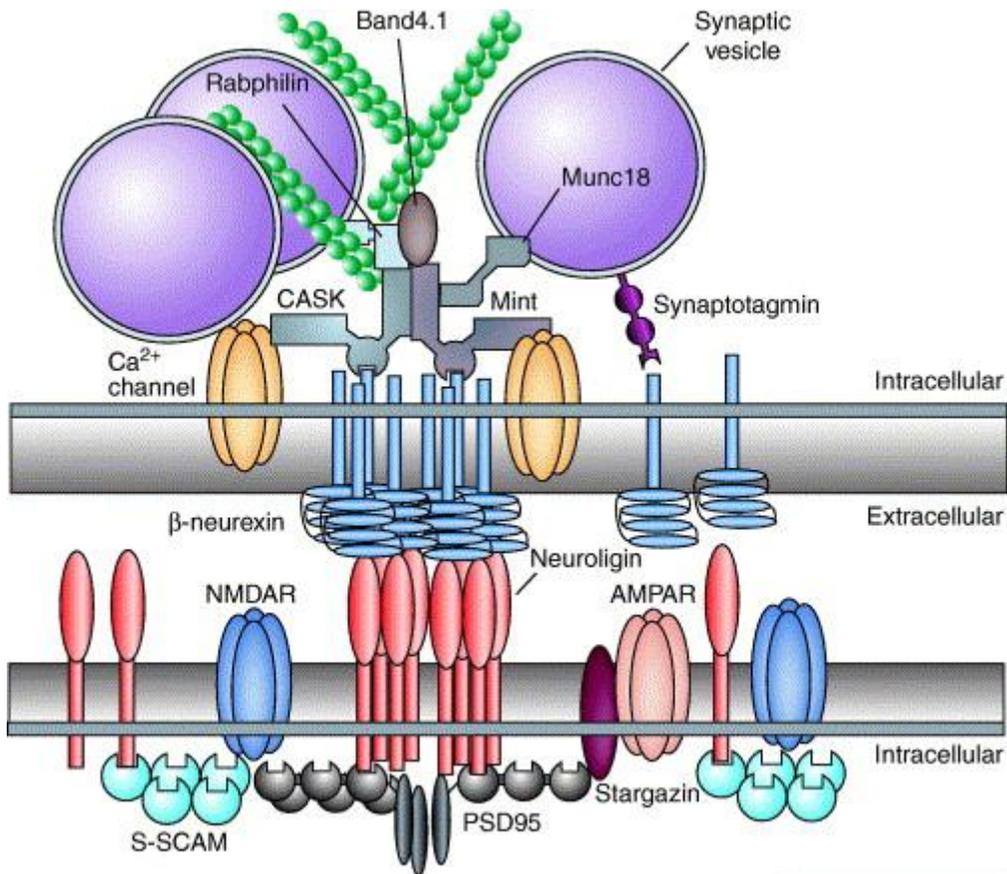
Η εξωκυτταρική περιοχή συνδέεται με
β-neurexin

Η ενδοκυτταρική σταθεροποιεί και
καθλώνει υποδοχείς

Neuroligin and β -neurexin :
resulting in the connection between two neurons
and the production of a synapse



neuroligin-neurexin



- Επηρεάζουν τον σχηματισμό συνάψεων
- Την λειτουργία των συνάψεων
- Την προσαρμογή των συνάψεων
- Την λειτουργία των υποδοχέων
- Την λειτουργία δικτύων

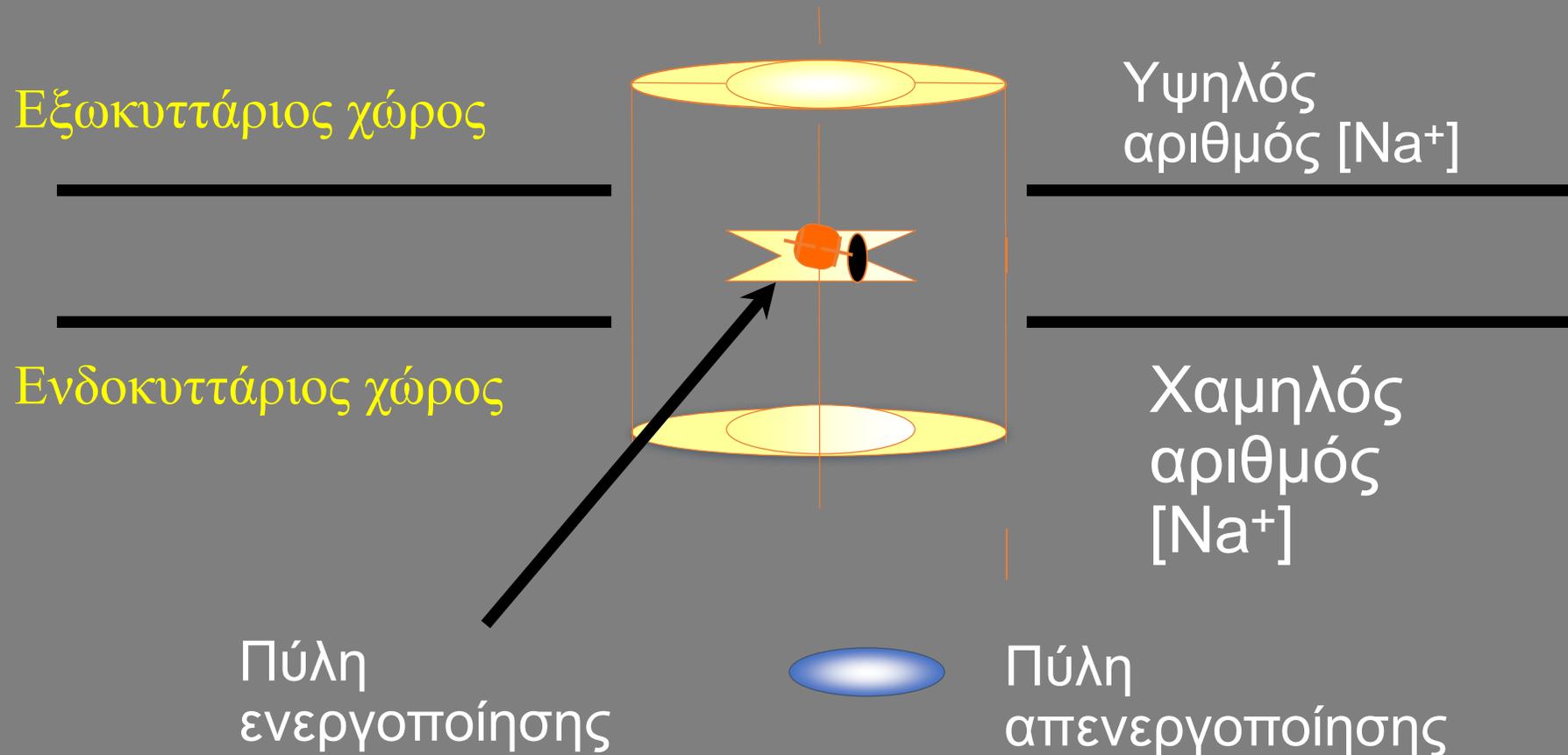
- Αυτισμός, Σχιζοφρένεια, Νοητική υστέρηση, συν Tourette

Κατάσταση υποδοχέα

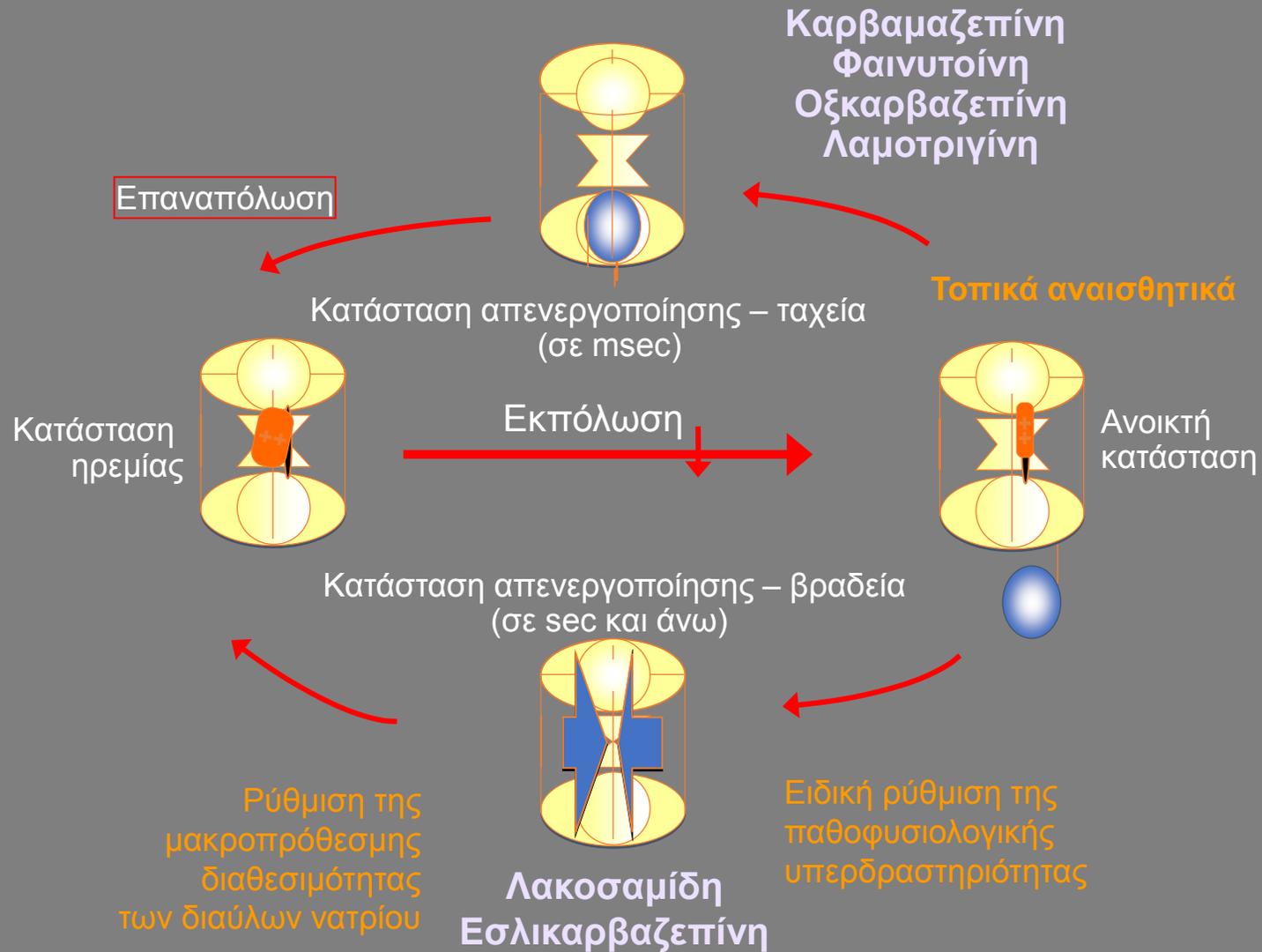
- Κατάσταση ηρεμίας
- Κατάσταση λειτουργίας
- Κατάσταση απενεργοποίησης

Φυσιολογία διαύλων Na^+ που ελέγχονται από το δυναμικό

Δίαυλοι Na^+ σε ηρεμία



Φυσιολογία διαύλων Na^+ που ελέγχονται από το δυναμικό



Τι είναι ο αγωνιστής;

Συνδέσιμο με μεγάλη χημική συγγένεια προς το ενεργό κέντρο των υποδοχέων

Σταδιακή ενεργοποίηση όλων των υποδοχέων -μετάπτωση των R_i σε R_a

Ατελής (ή μερικός) αγωνιστής Χημική συγγένεια με μικρή ενδογενή δραστηριότητα: περιορισμένη μετάπτωση των R_i σε R_a

Ανάστροφος αγωνιστής – συνδέετε στην ίδια θέση με τον αγωνιστή αλλά έχει την αντίθετη δράση.

Ανταγωνιστής

- **Συνδέσιμο** (με μεγάλη ή μικρή χημική συγγένεια) **που μειώνει την επίδραση του αγωνιστή**
- **Δεν έχει ενδογενή δραστικότητα** και οδηγεί σε αδυναμία ενεργοποίησης (διέγερσης) του υποδοχέα

Αγωνιστές

- **Ανταγωνιστικός ανταγωνιστής** δεσμεύεται στην ίδια θέση όπως ο αγωνιστής
(δεν ενεργοποιεί, εμποδίζοντας έτσι τη δράση του αγωνιστή)
- **Μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής** δεσμεύεται σε μία αλλοστερική (μη αγωνιστική) θέση στον υποδοχέα για την πρόληψη της ενεργοποίησης του υποδοχέα.

Αγωνιστές

- Αναστρέψιμος ανταγωνιστής δεσμεύεται μη ομοιοπολικά στον υποδοχέα, επομένως μπορεί να "ξεπλυθεί".
- Μη αναστρέψιμος ανταγωνιστής δεν μπορεί να εκτοπιστεί από ανταγωνιστές ή από πλύση.

Αλλοστερικός τροποποιητής

- Συνδέσιμο σε μια τοποθεσία διαφορετική από την ενεργό περιοχή.
- **Θετικοί αλλοστερικοί τροποποιητές αυξάνουν τη συγγένεια,**
- **Αρνητικοί αλλοστερικοί τροποποιητές μειώνουν τη συγγένεια.**

Σαν συμπέρασμα

- Σύναψη = κατανόηση της λειτουργίας εγκεφάλου και της συμπεριφοράς.
- Συνάψεις = χώρος δράσης πολλών φαρμάκων
- Συνάψεις = η διαταραχή τους: πολλές νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές.

(σχιζοφρένεια, τον αυτισμό, την κατάθλιψη, την κατάχρηση ουσιών και τον εθισμό, τη νόσο του Parkinson, τη νόσο του Alzheimer, τον τραυματικό εγκεφαλικό τραυματισμό, το εγκεφαλικό επεισόδιο και την επιληψία)

Η σημασία των συνάψεων

η θεμελιώδης κατανόηση
του σχηματισμού, της δομής, της μοριακής οργάνωσης,
της λειτουργίας σηματοδότησης
και της πλαστικότητας των συνάψεων
είναι απαραίτητη για την κατανόηση
της **λειτουργίας** και των **νοσημάτων** του ΝΣ .

Ευχαριστώ.....