

27. Νευροδιαβιβαστές

Σύνοψη

Νευροδιαβιβαστές είναι χημικές ουσίες του νευρικού συστήματος που απελευθερώνονται από τις αξονικές απολήξεις των νευρικών κυττάρων στην περιοχή των συνάψεων και επιδρούν στα μετασυναπτικά κύτταρα μεταβάλλοντας την ηλεκτρική τους δραστηριότητα, προκαλώντας είτε εκπόλωση είτε υπερπόλωση και κατά συνέπεια αυξάνοντας ή μειώνοντας την πιθανότητα πυροδότησης στα κύτταρα αυτά. Οι νευροδιαβιβαστές είναι είτε μικρομοριακές ουσίες, όπως τα αμινοξέα και η ακετυλοχολίνη, που συντίθενται στην απόληξη, είτε μεγαλύτερα μόρια, όπως τα πεπτίδια τα οποία συντίθενται στο κυτταρικό σώμα. Οι διαβιβαστές απελευθερώνονται στην περιοχή της σύναψης μέσω κυστιδιακής σύντηξης, σε αρκετές όμως περιπτώσεις χημικής επικοινωνίας στις συνάψεις οι ουσίες διαχέονται δια μέσου της μεμβράνης. Οι διαβιβαστές δρουν μέσω ειδικών πρωτεϊνικών μορίων που εντοπίζονται στη μετασυναπτική μεμβράνη και καλούνται υποδοχείς. Οι υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών είναι είτε ιονοτροπικοί, οι οποίοι φέρουν ιοντικό δίαυλο, είτε μεταβοτροπικοί, οι οποίοι δρουν μέσω πρωτεϊνών G. Ενεργοποίηση των ιονοτροπικών υποδοχέων μεταβάλλει άμεσα και ταχέα το μεμβρανικό δυναμικό του μετασυναπτικού κυττάρου, ενώ οι συζευγμένοι με πρωτεΐνες-G υποδοχείς έχουν έμμεση και βραδεία δράση στην ηλεκτρική κατάσταση του μετασυναπτικού κυττάρου τροποποιώντας τη δραστηριότητα ιοντικών διαύλων μέσω ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μορίων, τα οποία μπορούν επίσης να ρυθμίζουν μια πληθώρα βιοχημικών διεργασιών στο κύτταρο. Οι διαβιβαστές που εξασκούν βραδείες τροποποιητικές δράσεις μέσω υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνες-G καλούνται και νευροτροποποιητές. Κάθε τύπος κυττάρου απελευθερώνει έναν κύριο νευροδιαβιβαστή, πολλοί τύποι νευρώνων όμως μπορούν να συν-απελευθερώνουν, κάτω από καθορισμένες συνθήκες, και άλλες ουσίες που τροποποιούν τη δράση του κύριου νευροδιαβιβαστή. Ο μεγάλος αριθμός νευροδιαβιβαστικών ουσιών (>100) συμμετέχει στις πολύπλοκες υπολογιστικές διεργασίες που πραγματοποιούνται στο νευρικό σύστημα.

Προαπαιτούμενη γνώση

Η κατανόηση του παρόντος απαιτεί βασικές γνώσεις γύρω από τη διεργασία της συναπτικής διαβίβασης (βλ. κεφ. «Σύναψη και Συναπτική Διαβίβαση»).

27.1 Γενικά και Ιστορικά Στοιχεία

Νευροδιαβιβαστές καλούνται οι ουσίες οι οποίες χρησιμοποιούνται στο νευρικό σύστημα για την επικοινωνία μεταξύ νευρικών κυττάρων, αλλά και μεταξύ νευρικών και μυϊκών κυττάρων. Ένας πολύ γενικός ορισμός που προσπαθεί να περιλάβει όλες τις περιπτώσεις, προσδιορίζει τον νευροδιαβιβαστή ως μία ουσία η οποία απελευθερώνεται από ένα νευρικό κύτταρο και δρα ως «ερέθισμα» σε ένα άλλο κύτταρο «στόχο». Νευροδιαβιβαστής καλείται μία χημική ουσία η οποία εκκρίνεται, απελευθερώνεται από την προσυναπτική νευρική απόληξη στη συναπτική σχισμή και η οποία δρα στη μετασυναπτική περιοχή όπου και πυροδοτεί μια αλληλουχία γεγονότων που οδηγούν είτε σε διέγερση είτε σε αναστολή της δραστηριότητας του μετασυναπτικού κυττάρου. Ο νευροδιαβιβαστής εξασκεί τη δράση του στο μετασυναπτικό κύτταρο μέσω πρόσδεσής του επί ειδικών μεμβρανικών πρωτεϊνών στη μετασυναπτική μεμβράνη, που καλούνται υποδοχείς, και ενεργοποίησή τους μεταβάλλει την ηλεκτρική δραστηριότητα της μεμβράνης αυξάνοντας ή μειώνοντας την πιθανότητα του μετασυναπτικού κυττάρου να δημιουργήσει δυναμικό ενέργειας. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ενεργοποίηση του υποδοχέα οδηγεί στην έναρξη ενός καταρράκτη μοριακών διεργασιών εντός του μετασυναπτικού κυττάρου. Επίσης, ο νευροδιαβιβαστής μπορεί να δρα στη μεμβράνη του ίδιου κυττάρου από το οποίο απελευθερώνεται με πιο συνηθισμένη λειτουργία τη ρύθμιση της απελευθέρωσης μορίων του ίδιου διαβιβαστή από την απόληξη. Ακόμα, ένας νευροδιαβιβαστής μπορεί να διαχέεται σε μεγαλύτερη περιοχή και να επηρεάζει τη δραστηριότητα ενός πληθυσμού άλλων κυττάρων. Η διακυτταρική αυτή επικοινωνία έχει χαρακτηριστικά ένα-προς-ένα μεταξύ των κυττάρων. Αυτό αποτελεί ένα πρότυπο χημικής συναπτικής επικοινωνίας στο νευρικό σύστημα, αλλά όχι τον μοναδικό τρόπο χημικής διακυτταρικής επικοινωνίας στον εγκέφαλο. Έτσι, υπάρχει και ένας πιο διάχυτος τρόπος χημικής επικοινωνίας, στον οποίο μία απελευθερούμενη χημική ουσία μπορεί να διαχέεται σε μεγαλύτερο χώρο από αυτόν της σύναψης και να επηρεάζει ένα σύνολο νευρώνων («μαζική διαβίβαση»). Επίσης, υπάρχουν χημικές ουσίες οι οποίες δεν απελευθερώνονται με τον κλασικό τρόπο, αλλά διαχέονται δια μέσου των πλασματικών μεμβρανών του προσυναπτικού και μετασυναπτικού κυττάρων και επιδρούν σε ενδοκυττάριας θέσεις του δεύτερου. Ακόμα, πρόσφατα έχει βρεθεί ότι υφίσταται χημική επικοινωνία

νωνία μέσω διαβιβαστών μεταξύ νευρικών και γλοιακών κυττάρων. Οι ουσίες που απελευθερώνονται από έναν νευρώνα και δρουν σε άλλους, μπορεί να διακρίνονται σε δύο αδρές κατηγορίες βάσει ορισμένων κριτηρίων, όπως π.χ. η ταχύτητα και η έκταση της δράσης και ο μηχανισμός δράσης, μεταξύ άλλων. Η διάκριση οδηγεί στην περιγραφή των ουσιών είτε ως νευροδιαβιβαστών είτε ως νευροτροποποιητών.

Τόσο η έννοια όσο και ο όρος «νευροδιαβιβαστής» εισήχθησαν μόλις κατά τις αρχές του προηγούμενου αιώνα, όταν ακόμα θεωρούνταν ότι η επικοινωνία τόσο μεταξύ νευρικών και μυϊκών κυττάρων όσο και αυτή μεταξύ νευρικών κυττάρων ήταν αμιγώς ηλεκτρική. Βέβαια, μια απλή ιδέα ότι ένα νεύρο ίσως απελευθερώνει μια χημική ουσία, για να επικοινωνήσει με άλλα κύτταρα είχε εκφραστεί από τον Du Bois-Reymond το 1877. Κάποια χρόνια αργότερα ο George Olivier πειραματιζόμενος, έχοντας ως υποκείμενο τον γιο του, βρήκε ότι εκχύλισμα επινεφριδίων αύξανε τη διάμετρο υποδερμικών αρτηριών και έτσι οδήγησε στην ταυτοποίηση της ουσίας που ονομάστηκε αδρεναλίνη (Dudai, 2004· Oliver & Schafer, 1894). Βασίζόμενος πάνω σ' αυτές τις παρατηρήσεις, ο Elliott ήταν ο πρώτος που ρητά και με σαφήνεια πρότεινε το 1904 ότι η χημική ουσία αδρεναλίνη απελευθερώνεται από τις απολήξεις των συμπαθητικών νεύρων και δρα επάνω στα μυϊκά κύτταρα που αποτελούν τους στόχους τους. Ωστόσο, η πρώτη ουσία που απομονώθηκε ήταν η ακετυλοχολίνη (Dale, 1954· Loewi, 1954, 1956), η οποία και προκαλούσε καρδιακό αποκλεισμό. Ο Loewi το 1921 πραγματοποίησε το εξής πείραμα: αφαίρεσε τις καρδιές από δύο βατράχους και τις τοποθέτησε σε δύο δοχεία με αλατούχο διάλυμα. Διατήρησε το πνευμονογαστρικό νεύρο στη μία καρδιά αλλά το αφαίρεσε από στην άλλη. Στη συνέχεια ενεργοποίησε το νεύρο στη μία καρδιά, συνέλεξε λίγο από το διάλυμα που την περιέλουζε, το μετέφερε στο διάλυμα που περιέλουζε τη δεύτερη καρδιά και παρατήρησε ότι επιβραδύνθηκε ο ρυθμός σύσπασης της καρδιάς αυτής. Το συμπέρασμα ήταν ότι ο ερεθισμός του πνευμονογαστρικού νεύρου προκάλεσε την απελευθέρωση κάποιας ουσίας στο διάλυμα η οποία ήταν σε θέση να επενεργήσει και να ρυθμίσει τον καρδιακό ρυθμό χωρίς την παρουσία του νεύρου (στη δεύτερη καρδιά) (Finger, 1994). Για περισσότερα στοιχεία για τη σταδιακή ανακάλυψη διάφορων νευροδιαβιβαστών και νευροτροποποιητών βλ. (Cowan & Kandel, 2001· Snyder, 2009). Πλέον, η έρευνα επί των νευροδιαβιβαστικών ουσιών έχει διευρυνθεί εξαιρετικά από το αρχικό σημείο ανακάλυψης των λεγόμενων κλασικών νευροδιαβιβαστών (βλ. πιο κάτω) στην τρέχουσα κατάσταση, όπου ως νευροδιαβιβαστές πρέπει να λογίζονται όχι μόνον και μη κλασικά μόρια αλλά και «μη συμβατικά», όπως είναι οι αέριοι νευροδιαβιβαστές, εκφράζοντας έτσι μια πτυχή της συναρπαστικής πορείας ανάπτυξης της νευροεπιστήμης (Deutch & Roberts, 2004).

27.2 Είδη Νευροδιαβιβαστικών Ουσιών και Ιδιότητες

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός ουσιών (>100) οι οποίες απελευθερώνονται από ένα νευρικό κύτταρο και επηρεάζουν τη δραστηριότητα ενός άλλου (Brownlee & Fairweather, 1999· Hyman, 2005). Οι διαβιβαστές αυτοί συμμετέχουν στις εξαιρετικά απαιτητικές και πολύπλοκες υπολογιστικές λειτουργίες των νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου. Ο μεγάλος αριθμός των νευροδιαβιβαστών κατηγοριοποιείται από χημική άποψη σε λίγες ομάδες. Πολλοί από τους λεγόμενους μείζονες νευροδιαβιβαστές ανήκουν στα αμινοξέα, όπως είναι το γλουταμικό, το γ-αμινοβουτυρικό (GABA) και η γλυκίνη, τις μονοαμίνες, όπως είναι η ντοπαμίνη, η νοραδρεναλίνη και η σεροτονίνη, και τα νευροπεπτίδια, όπως είναι η εγκεφαλίνη και η ενδορφίνη. Στους μείζονες νευροδιαβιβαστές ανήκει, βέβαια, και η ακετυλοχολίνη. Θυμίζεται ότι τα αμινοξέα συμμετέχουν επίσης σε άλλες κυτταρικές λειτουργίες, όπως στον μεταβολισμό και στη σύνθεση των πρωτεϊνών. Επίσης, οι μονοαμίνες συντίθενται από τα αμινοξέα με απομάκρυνση της καρβοξυλικής ομάδας. Πολλοί νευροδιαβιβαστές συντίθενται στην απόληξη και συσκευάζονται εντός των συναπτικών κυστιδίων, ενώ άλλοι συντίθενται στο σώμα και μεταφέρονται μέσω της αξοπλάσματικής ροής στην απόληξη. Οι μικρομοριακοί νευροδιαβιβαστές, όπως η ακετυλοχολίνη, συντίθενται στην απόληξη από ένζυμα τα οποία έχουν συντεθεί στο σώμα και έχουν μεταφερθεί στην απόληξη. Στη σύνθεση του διαβιβαστή χρησιμοποιούνται πρόδρομα μόρια, τα οποία προσλαμβάνονται εντός της απόληξης μέσω μεταφορέων. Μετά την απελευθέρωσή του, ο νευροδιαβιβαστής μπορεί να αποικοδομείται ενζυματικά ή μπορεί και να μεταφέρεται εντός της απόληξης από ειδικούς μεταφορείς, ώστε να συσσωρευθεί στα συναπτικά κυστίδια (βλ. επίσης κεφ. «Σύναψη – Συναπτική Διαβίβαση»). Οι πεπτιδικοί νευροδιαβιβαστές συντίθενται στο σώμα και μπορούν να υποστούν διαδοχικά στάδια ενζυματικής επεξεργασίας μέχρι την τελική ενεργή μορφή τους.

Παραδοσιακά, οι νευροδιαβιβαστικές ουσίες διακρίνονται στους λεγόμενους «κλασικούς» και «μη κλασικούς» νευροδιαβιβαστές. Κλασικοί θεωρούνται γενικά μικρομοριακοί νευροδιαβιβαστές που ανακαλύφθηκαν πρώτοι, πριν από τις άλλες ομάδες, και σε αυτούς ανήκουν η ακετυλοχολίνη, οι βιογενείς αμίνες και οι αμινοξικοί νευροδιαβιβαστές. Οι ίδιοι αυτοί μικρομοριακοί κλασικοί νευροδιαβιβαστές μπορούν να θεωρηθούν ως εξελικτικώς και ομοιοστατικώς «συντηρητικά» μόρια, αφού μπορούν να απαντώνται και σε πολύ απλούς

οργανισμούς. Επίσης, οι κλασικοί νευροδιαβιβαστές συντίθενται ενζυματικά στην απόληξη και μετά την απελευθέρωσή τους από την απόληξη επαναπροσλαμβάνονται εντός αυτής από ειδικούς μεταφορείς. Από το άλλο μέρος, μη κλασικοί θεωρούνται οι διαβιβαστές, όπως είναι τα νευροπεπτίδια, σχετικά πιο πρόσφατα ανακαλυφθείσες ουσίες με νευροδιαβιβαστική δράση, που αντίθετα με τους κλασικούς νευροδιαβιβαστές συνήθως δεν συντίθενται στην απόληξη αλλά στο σώμα από ένα πρόδρομο πρωτεϊνικό μόριο και δεν υπάρχει μεταφορέας επαναπρόσληψης στην απόληξη για τις ουσίες αυτές, οι οποίες έτσι απενεργοποιούνται μέσω διάχυσης ή ενζυματικής επεξεργασίας (βλ. κεφ. «Σύναψη – Συναπτική Διαβίβαση»). Επίσης, ορισμένοι από τους μη κλασικούς νευροδιαβιβαστές μπορεί να προέρχονται από άλλες περιοχές στον εγκέφαλο από αυτή στην οποία δρουν, ή ακόμα και από άλλους ιστούς στο σώμα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το σήμα για την απελευθέρωση μιας τέτοιας ουσίας είναι το ίδιο με αυτό για τη σύνθεσή της, με αποτέλεσμα ο ρυθμός απελευθέρωσης της ουσία αυτής και δράσης της στους στόχους να ακολουθεί τον ρυθμό σύνθεσής της. Κατά την πρόσφατη περίοδο της έρευνας επί των νευροδιαβιβαστικών ουσιών έχει βρεθεί ένας αριθμός ουσιών που δρα στη μετάδοση της πληροφορίας μεταξύ των νευρικών κυττάρων, οι οποίες όμως δεν τηρούν ορισμένα από τα κριτήρια που διαμορφώθηκαν για τους κλασικούς νευροδιαβιβαστές (βλ. πιο κάτω). Τέτοιες ουσίες μπορεί να είναι αέρια, όπως το οξειδίο του αζώτου (NO) και το μονοξειδίο του άνθρακα (CO), αλλά και ουσίες όπως οι αναπτυξιακοί παράγοντες οι οποίες συμμετέχουν και σε άλλες κυτταρικές διεργασίες, όπως είναι η ανάπτυξη του νευρικού συστήματος και η ενδοκυτταρική διακίνηση των πρωτεϊνών.

Ένα κριτήριο διάκρισης των διαβιβαστών μεταξύ τους συνίσταται στο ποιοτικό αποτέλεσμα της δράσης τους επί της ηλεκτρικής κατάστασης της μετασυναπτικής μεμβράνης και της ηλεκτρικής δραστηριότητας του μετασυναπτικού κυττάρου. Δηλαδή, κατά πόσο εκπολώνουν ή υπερπολώνουν τη μεμβράνη και διεγείρουν ή αναστέλλουν το κύτταρο. Έτσι, αναφερόμαστε σε διεγερτικούς και ανασταλτικούς διαβιβαστές, όπως είναι αντίστοιχα το γλουταμικό και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι το κατά πόσο ένας διαβιβαστής θα προκαλέσει εκπόλωση ή υπερπόλωση εξαρτάται από τον συγκεκριμένο υποδοχέα που ενεργοποιεί. Γενικά, ένας νευροδιαβιβαστής δρώντας μέσω των ιονοτροπικών του υποδοχέων προκαλεί αποκλειστικά εκπόλωση ή υπερπόλωση, αφού η επιλεκτικότητα σε ιόντα των διαύλων των υποδοχέων αυτών είναι δεδομένη. Όμως, οι δράσεις ενός διαβιβαστή μέσω συζευγμένων με πρωτεΐνες G (μεταβοτροπικών) υποδοχέων (βλ. πιο κάτω) μπορούν να διαφέρουν μεταξύ των υποδοχέων, και ο διαβιβαστής να προκαλεί σε μία περίπτωση εκπόλωση, ενώ σε άλλη υπερπόλωση, ανάλογα με τον ενεργοποιούμενο μεταβοτροπικό του υποδοχέα. Αυτό συμβαίνει, γιατί διαφορετικοί τύποι συζευγμένων με πρωτεΐνες G υποδοχέων ενός διαβιβαστή συνδέονται με διαφορετικά σηματοδοτικά ενδοκυττάρια μόρια που επιδρούν σε διαφορετικούς τύπους ιοντικών διαύλων ή ρυθμίζουν έναν τύπο διαύλου με αντίθετο τρόπο. Υπάρχει, επίσης, και η περίπτωση ένας συγκεκριμένος συζευγμένος με πρωτεΐνη G υποδοχέας να συνδέεται με διαφορετικές πρωτεΐνες G σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων, και κατά συνέπεια να εξασκεί διαφορετική επίδραση στα μετασυναπτικά κύτταρα.

27.2.1 Κριτήρια Καθορισμού Ουσίας ως Νευροδιαβιβαστή

Για να γίνει μία ουσία αποδεκτή ως νευροδιαβιβαστής, έτσι όπως ουσιαστικά διαμορφώθηκαν για τις αρχικώς ανακαλυφθείσες ουσίες, θα πρέπει να ικανοποιεί ορισμένα κριτήρια, όπως αναφέρονται πιο κάτω.

1. Κριτήριο *παρουσίας* της ουσίας. Η προτεινόμενη ως νευροδιαβιβαστής ουσία θα πρέπει να υπάρχει στο κεντρικό νευρικό σύστημα και επίσης είναι σκόπιμο να υφίσταται η ουσία στη θεωρούμενη περιοχή δράσης. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό το προσυναπτικό κύτταρο να περιέχει την προτεινόμενη ουσία καθώς και τον βιοχημικό μηχανισμό σύνθεσης της συγκεκριμένης ουσίας.
2. Κριτήριο *απελευθέρωσης* της ουσίας. Η ουσία θα πρέπει να απελευθερώνεται από την αξονική απόληξη μετά από διέγερση του νευρώνα και η απελευθέρωση θα πρέπει να εξαρτάται από το ασβέστιο (βλ. μηχανισμό απελευθέρωσης στο κεφ. «Σύναψη – Συναπτική Διαβίβαση»).
3. Αυτό και τα επόμενα τρία σημεία συγκροτούν το κριτήριο της ταυτοποίησης της δράσης της ουσίας. Θα πρέπει, λοιπόν, να υπάρχουν υποδοχείς στο μετασυναπτικό κύτταρο στους οποίους η ουσία θα προσδένεται ειδικά.
4. Απευθείας εφαρμογή της υποψήφιας ουσίας ή μιάς ουσίας η οποία δρα ως αγωνιστής στους υποδοχείς της ουσίας, θα πρέπει να έχει τις ίδιες επιδράσεις στο μετασυναπτικό κύτταρο, όπως αυτές που προκύπτουν μετά από διέγερση του προσυναπτικού κυττάρου.
5. Εφαρμογή ενός φαρμακολογικού παράγοντα, η οποία δρα ανταγωνιστικά στους υποδοχείς της προτεινόμενης ως νευροδιαβιβαστή ουσίας, θα πρέπει να αποκλείει τη δράση τόσο της προτεινόμενης ως νευροδιαβιβαστή ουσίας όσο και το αποτέλεσμα της διέγερσης του προσυναπτικού νευρώνα.

6. Τέλος, θα πρέπει να υπάρχει ένας μηχανισμός απενεργοποίησης (τερματισμού της δράσης) της ουσίας.

Σε γενικές γραμμές, ουσίες που ικανοποιούν τα πιο πάνω κριτήρια είναι βέβαιο ότι δρουν ως νευροδιαβιβαστές. Επειδή είναι πρακτικά ιδιαίτερα δύσκολο να εξακριβωθούν όλα τα κριτήρια, πολλές ουσίες που φαίνεται να έχουν διαβιβαστική δράση στις συνάψεις αναφέρονται ως υποψήφιοι νευροδιαβιβαστές.

27.2.2 Νευροδιαβιβαστές και Νευροτροποποιητές

Για τις ουσίες που παίζουν ρόλο διαβιβαστή στις συνάψεις χρησιμοποιούνται οι όροι νευροδιαβιβαστές και νευροτροποποιητές. Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάκριση μεταξύ νευροδιαβιβαστή και νευροτροποποιητή περιλαμβάνουν την ταχύτητα δράσης και τον τρόπο αντιστοίχισης της νευρωνικής επικοινωνίας. Έτσι, νευροδιαβιβαστής θεωρείται συνήθως μια ουσία που μεταδίδει με ταχύτατο τρόπο την πληροφορία μεταξύ ενός και ενός άλλου νευρικού κυττάρου δρώντας μέσω ιονοτροπικών υποδοχέων, οι οποίοι επιτρέπουν την ταχύτατη διέλευση ιόντων μεταξύ των δύο πλευρών της πλασματικής μεμβράνης και συνεπώς την ταχύτατη ανάπτυξη μετασυναπτικών δυναμικών τα οποία και διαρκούν σύντομο χρονικό διάστημα (συνήθως λίγες δεκάδες χιλιοστών του δευτερολέπτου: 10 x ms). Αντίστοιχα, μια ουσία καλείται νευροτροποποιητής, όταν δεν δρα άμεσα στην κατάσταση δραστηριότητας ενός μετασυναπτικού κυττάρου, αλλά ουσιαστικά τροποποιεί τη δράση ενός άλλου νευροδιαβιβαστή με το να αυξάνει, να μειώνει ή να επιμηκύνει την αποτελεσματικότητα του νευροδιαβιβαστή. Επίσης, οι νευροτροποποιητές μπορούν να δρουν όχι στην αμέσως μετασυναπτική περιοχή από το σημείο απελευθέρωσής τους, αλλά να διαχέονται σε μεγαλύτερες αποστάσεις από αυτή της σύναψης και να δρουν σε πιο απομακρυσμένα κύτταρα (Branco, Bicego, Carnio, & Pittman, 2010), μια περίπτωση που καλείται «μαζική διαβίβαση» («volume transmission») (Zoli, Jansson, Sykova, Agnati, & Fuxe, 1999). Βέβαια, πρέπει να σημειωθεί ότι ο διαχωρισμός μεταξύ νευροδιαβιβαστών και νευροτροποποιητών είναι αδρός και όχι απόλυτα σαφής. Για παράδειγμα, μια ουσία μπορεί ορισμένες φορές να δρα εντός της σύναψης στην οποία απελευθερώνεται, αλλά σε άλλες περιπτώσεις μπορεί να δρα σε πιο απομακρυσμένες περιοχές. Επίσης, ένας νευροδιαβιβαστής μπορεί να έχει ταχύτατη και αμφοιμοσήμαντη δράση μέσω ενός τύπου μετασυναπτικού υποδοχέα, ενώ μπορεί να ασκεί πιο βραδεία και διάχυτη δράση μέσω άλλου τύπου υποδοχέα. Αντίθετα με τη δράση σε ιονοτροπικό υποδοχέα, ένας νευροτροποποιητής συνήθως δρα μέσω μεταβολοτροπικού (μεταβολοτρόπου) υποδοχέα, που αλληλεπιδρά δηλαδή με G πρωτεΐνη, προκαλώντας μετασυναπτικά δυναμικά αργής χρονοεξέλιξης, με αργή δηλαδή ανάπτυξη και διάρκεια, τάξεις μεγέθους μεγαλύτερες από αυτή των ταχέων μετασυναπτικών δυναμικών. Επίσης, οι νευροτροποποιητές απελευθερούμενοι από έναν νευρώνα μπορούν να διαχέονται σε αποστάσεις μεγαλύτερες από αυτήν της συναπτικής σχισμής και να επηρεάζουν περισσότερα κύτταρα, δηλαδή η αντιστοιχία επικοινωνίας είναι μεταξύ ενός και πολλών κυττάρων. Με τον τρόπο αυτό τα κύτταρα που απελευθερώνουν νευροτροποποιητές επηρεάζουν έναν σχετικά μεγάλο πληθυσμό άλλων νευρικών κυττάρων για σχετικά μεγάλο διάστημα, επηρεάζοντας έμμεσα (αφού δρουν μέσω G πρωτεΐνες) την ηλεκτρική τους δραστηριότητα και ρυθμίζοντας τη διεγερσιμότητα των κυττάρων στόχων τους. Η επίδραση των νευροτροποποιητών επί της ηλεκτρικής κατάστασης της μεμβράνης συνίσταται στη δράση ενδοκυττάρων μηνυματοφόρων μορίων (που επάγονται από τις G πρωτεΐνες και αποτελούν μέρος του λεγόμενου καταρράκτη μεταγωγής σήματος) επάνω σε μεμβρανικούς διαύλους που βρίσκονται στην ευρύτερη περιοχή της κυτταρικής μεμβράνης. Για παράδειγμα, η δράση ενός νευροτροποποιητή μέσω ενός μεταβολοτροπικού υποδοχέα μπορεί να προκαλεί μια εμμένουσα (συνεχή) και σχετικά περιορισμένη εκπολωτική μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού των μετασυναπτικών κυττάρων αναστέλλοντας τη δράση παρακείμενων διαύλων καλίου. Με τον τρόπο αυτό μειώνουν την απόσταση μεταξύ μεμβρανικού δυναμικού και κατωφλίου δυναμικού για την πρόκληση δυναμικού ενέργειας, και συνεπώς αυξάνουν τη διεγερσιμότητα των κυττάρων αυτών. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, οι ταχείες εκπολώσεις που θα προκαλούνται στους μετασυναπτικούς αυτούς νευρώνες μέσω της δράσης διεγερτικών νευροδιαβιβαστών θα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να προκαλέσουν δυναμικά ενέργειας, δηλαδή να διεγείρουν τους μετασυναπτικούς αυτούς νευρώνες. Έτσι, οι νευροτροποποιητές κυριολεκτικά «τροποποιούν» την ικανότητά των νευρώνων να αποκρίνονται σε νευροδιαβιβαστές, επηρεάζοντας έμμεσα την ηλεκτρική κατάσταση της μεμβράνης τους. Επίσης, οι νευροτροποποιητές μεταβάλλουν, τροποποιούν τις ενδογενείς ιδιότητες των κυττάρων μέσω της επαγωγής ενδοκυττάρων καταρρακτών μεταγωγής σήματος και επηρεάζοντας π.χ. τη δραστηριότητα ποικίλων πρωτεϊνοκινάσων. Συνεπώς, οι νευροτροποποιητές έχουν πολύ σημαντική δράση στους νευρώνες, ρυθμίζοντας ποικιλοτρόπως την υπολογιστική επεξεργασία της εισερχόμενης πληροφορίας και έτσι εμπλουτίζοντας το υπολογιστικό δυναμικό του νευρωνικού δικτύου στο οποίο συμμετέχουν καθώς και την ικανότητα συγκρότησης διαφορετικών αναπαραστάσεων (βλ. «Αναπαραστάση») που μπορεί να διαμορφώσει το δίκτυο αυτό.

27.2.3 Πολλαπλότητα Νευροδιαβιβαστών

Η ύπαρξη μεγάλου αριθμού νευροδιαβιβαστικών ουσιών μπορεί να οφείλεται σε διάφορους λόγους και να εξυπηρετεί διακριτές οργανωτικές και λειτουργικές ανάγκες του νευρικού συστήματος. Ένα βασικό στοιχείο στην οργάνωση του εγκεφάλου είναι ότι σε έναν νευρώνα καταλήγουν πολλές απολήξεις άλλων νευρικών κυττάρων που αποτελούν διακριτές εισόδους στον νευρώνα και των οποίων τη φέρουσα «πληροφορία» θα πρέπει να διακρίνει ο νευρώνας. Παρ' ότι η διαφορετική πληροφοριακή σηματοδότηση πραγματοποιείται μέσω του διαφορετικού εντοπισμού των διάφορων εισόδων σε διαφορετικά τμήματα της μεμβράνης του νευρώνα (π.χ. διεγερτικές εισοδοί κυρίως στους δενδρίτες και ανασταλτικές στο σώμα), πολλές διαφορετικές εισοδοί γειτνιάζουν. Έτσι, η χημική κωδικοποίηση, μέσω της χρήσης διαφορετικών νευροδιαβιβαστών στις διαφορετικές εισόδους και της ύπαρξης αντίστοιχων υποδοχέων στον (μετασυναπτικό) νευρώνα, είναι ένας αποτελεσματικός μηχανισμός για διάκριση των εισόδων από έναν νευρώνα. Ένας άλλος τρόπος, μηχανισμός, μέσω του οποίου δημιουργείται λειτουργική «πολυφωνία» στις εισόδους σε έναν νευρώνα αλλά και γενικότερα στα νευρωνικά δίκτυα, είναι ο συνεντοπισμός, η ύπαρξη δηλαδή δύο ή περισσότερων διαβιβαστών στον ίδιο νευρώνα. Είναι γεγονός ότι μόλις λίγοι τύποι νευρικών κυττάρων φαίνεται να έχουν μόνον έναν διαβιβαστή, ενώ σε πολλούς άλλους υπάρχουν τρεις ή ακόμα και τέσσερις διαβιβαστές (Deutch & Roth, 2004). Είναι πιθανό ότι η πολλαπλότητα διαβιβαστών σε έναν νευρώνα χρησιμοποιείται, για να σηματοδοτήσει διαφορετικές λειτουργικές καταστάσεις στο μετασυναπτικό κύτταρο που αποτελεί τον στόχο του, όπως για παράδειγμα το διαφορετικό πρότυπο πυροδότησης, που μπορεί να διαφέρει σε πολύ μεγάλο βαθμό μεταξύ διαφορετικών τύπων νευρώνων και θεωρείται ότι συνιστά έναν βασικό πληροφοριακό μηχανισμό στα νευρωνικά δίκτυα. Έτσι, μπορεί οι περίοδοι ταχείας και βραδείας πυροδότησης να κωδικοποιούνται μέσω της απελευθέρωσης διαφορετικών διαβιβαστών. Αυτό φαίνεται να συμβαίνει στην περίπτωση νευρώνων που απελευθερώνουν μία κλασική νευροδιαβιβαστική ουσία με χαμηλής συχνότητας διέγερση και ένα πεπτίδιο κάτω από συνθήκες υψηλής συχνότητας πυροδότησης. Επίσης, υπάρχει η περίπτωση να χρησιμοποιούνται διαφορετικοί διαβιβαστές σε διαφορετικές απολήξεις του ίδιου νευρώνα, ειδικά στην περίπτωση που ένας νευρώνας επικοινωνεί με άλλους νευρώνες τόσο μέσω συναπτικών συνδέσεων όσο και μέσω μη συναπτικών διαμορφώσεων που επιτρέπουν πιο διάχυτη, «μαζική» επικοινωνία (βλ. πιο πάνω, παράγραφο 1), και δεν υπάρχει ένας αποτελεσματικός μηχανισμός επαναπρόσληψης του διαβιβαστή (π.χ. όπως στα πεπτίδια), (Deutch & Roth, 2004). Ορισμένες δράσεις νευροδιαβιβαστικών ουσιών και των υποδοχέων τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 27.2.

27.3 Υποδοχείς Νευροδιαβιβαστών - Νευροτροποποιητών

Οι υποδοχείς νευροδιαβιβαστών είναι διαμεμβρανικά μοριακά σύμπλοκα επάνω στα οποία δεσμεύεται ο νευροδιαβιβαστής, ο οποίος έτσι ενεργοποιεί τον υποδοχέα και προκαλεί μεταβολές σε κυτταρικές διεργασίες (Waxham, 2004). Εκτός από το τμήμα του υποδοχέα στο οποίο προσδένεται ο νευροδιαβιβαστής, υπάρχει και το τμήμα του υποδοχέα το οποίο ευθύνεται για τη λειτουργική του δράση, μετατρέπει δηλαδή την «ενεργοποίηση» μέσω πρόσδεσης του διαβιβαστή σε «δράση» στο κύτταρο. Αυτή η δράση μπορεί να συνίσταται είτε στο άνοιγμα ενός διαύλου (που αποτελεί συστατικό τμήμα του υποδοχέα) και τη δίοδο ρεύματος δια μέσου του διαύλου, είτε στην ενεργοποίηση μιας πρωτεΐνης G, με την οποία ο υποδοχέας βρίσκεται συνδεδεμένος στην ενδοκυττάρια πλευρά του. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο υποδοχέας μπορεί να έχει ενζυμική δράση ή να είναι συνδεδεμένος με κάποιο ένζυμο. Οι υποδοχείς νευροδιαβιβαστών εντοπίζονται στην περιοχή της μετασυναπτικής μεμβράνης, δηλαδή στη μεμβράνη του μετασυναπτικού κυττάρου απέναντι από την περιοχή της προσυναπτικής απόληξης, απ' όπου απελευθερώνεται ο νευροδιαβιβαστής. Οι υποδοχείς αυτοί καλούνται συναπτικοί υποδοχείς. Μπορούν, επίσης, να βρίσκονται στην ευρύτερη περιοχή της μετασυναπτικής μεμβράνης, η οποία εξαπλώνεται πέραν της στενής περιοχής της συναπτικής σχισμής, δηλαδή έξω από την περιορισμένη περιοχή της σύναψης με τη στενή έννοια, και αυτοί οι υποδοχείς καλούνται εξωσυναπτικοί (για τη δράση των εξωσυναπτικών υποδοχέων βλ. κεφ. «Σύναψη και Συναπτική Διαβίβαση»). Επίσης, υποδοχείς νευροδιαβιβαστών εντοπίζονται και στη μεμβράνη της προσυναπτικής απόληξης, και ο ρόλος τους συνήθως είναι να ρυθμίζουν την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή και καλούνται αυτοϋποδοχείς. Οι περισσότεροι υποδοχείς έχουν πολλαπλά σημεία στα οποία δεσμεύονται ουσίες και τροποποιούν τη δράση του υποδοχέα. Έτσι, εκτός από τη θέση στην οποία προσδένεται, δεσμεύεται, ο νευροδιαβιβαστής, στην οποία λέγεται ότι δρα ως φυσικός αγωνιστής, υπάρχουν και άλλες θέσεις επάνω στο πρωτεϊνικό σύμπλοκο που δεσμεύονται άλλες ενδογενείς ουσίες του οργανισμού. Τόσο στις θέσεις δέσμευσης του νευροδιαβιβαστή όσο και σε διαφορετικά σημεία επάνω στον υποδοχέα, μπορούν να προσδένονται εκτός από τις ενδογενείς ουσίες και άλλες, εξωγενείς φυσικές ουσίες, των οποίων η δράση ποικίλλει και μπορεί να εκτείνεται από δράση που μιμείται τη δράση του ενδογενούς αγωνιστή-νευροδιαβιβαστή, οπότε αυτές οι ουσίες καλούνται εξωγενείς αγωνιστές, μέχρι τη δράση

ως αποκλειστών, δηλαδή ουσιών που αποκλείουν τη φυσιολογική λειτουργία του υποδοχέα. Ένα παράδειγμα εξωγενούς φυσικού αγωνιστή σε υποδοχέα νευροδιαβιβαστή αποτελεί η νικοτίνη, η οποία δρα ως αγωνιστής στον καλούμενο νικοτινικό υποδοχέα της ακετυλοχολίνης, ενώ παράδειγμα φυσικής ουσίας που δρα ως αποκλειστής είναι η πικροτοξίνη η οποία αποκλείει τον δίαυλο του ιονοτροπικού υποδοχέα του γ-αμινοβουτυρικού οξέος GABA_A. Βεβαίως υπάρχουν εξωγενείς (φυσικές ή συνθετικές) ουσίες οι οποίες παρουσιάζουν αγχιστεία και δεσμεύονται στο σημείο δέσμευσης του (ενδογενούς) νευροδιαβιβαστή αποκλείοντας όμως τη δράση του. Οι ουσίες αυτές καλούνται ανταγωνιστές. Ένα κλασικό παράδειγμα εξωγενούς φυσικού ανταγωνιστή είναι το κουράριο, μια φυσικής προέλευσης ουσία η οποία προσδένεται στη θέση δέσμευσης της ακετυλοχολίνης επάνω στον νικοτινικό της υποδοχέα και την ανταγωνίζεται αποκλείοντας τη δράση της. Επίσης, υπάρχουν εξωγενείς ουσίες οι οποίες μπορούν να μεταβάλλουν τη λειτουργικότητα του υποδοχέα χωρίς να υπάρχει (ή δεν έχει διαπιστωθεί ακόμα) ορισμένο σημείο επάνω στον υποδοχέα στο οποίο να δεσμεύονται. Τέτοια ουσία είναι η αιθυλική αλκοόλη, η οποία ενισχύει τη δράση του ιονοτροπικού υποδοχέα GABA_A. Ακόμα και ένα ιόν μπορεί να δρα τροποποιώντας τη λειτουργικότητα του υποδοχέα. Το πιο διακεκριμένο παράδειγμα συνίσταται στη δράση του ιόντος μαγνησίου (Mg²⁺), το οποίο κάτω από συνθήκες μεμβρανικού δυναμικού ηρεμίας ή σε πιο αρνητικές τιμές μεμβρανικού δυναμικού (υπερπολωτικά δυναμικά), αποκλείει τη δίοδο άλλων ιόντων διαμέσου του διαύλου του υποδοχέα NMDA του γλουταμικού οξέος (βλ. κεφ. «Υποδοχέας NMDA»). Βεβαίως, υπάρχουν πολλές εξωγενείς ουσίες (εκτός των ενδογενών) των οποίων η δράση κυμαίνεται μεταξύ της θετικής και αρνητικής αλλοστερικής τροποποίησης, δηλαδή οι ουσίες αυτές μπορούν να δρουν επάνω στον υποδοχέα σε διαφορετικά σημεία από το σημείο δέσμευσης του νευροδιαβιβαστή και άλλες να ενισχύουν άλλες να μειώνουν τη βιολογική του δράση του υποδοχέα, απευθείας ή μεταβάλλοντας τη δράση άλλων μορίων που δρουν πάνω στον υποδοχέα. Γενικά, οι ουσίες που προάγουν τη δράση του υποδοχέα λέγονται αγωνιστές, ενώ αυτές που την περιορίζουν λέγονται ανταγωνιστές. Συνήθως, οι υποδοχείς νευροδιαβιβαστών και νευροτροποποιητών σχηματίζουν μακρομοριακά σύμπλοκα με άλλα ενδοκυττάρια μόρια, τα οποία ελέγχουν συγκεκριμένες πτυχές της κυτταρικής κατάστασης και λειτουργίας (Kim & Huganir, 1999). Εκτός από την κατηγοριοποίηση των υποδοχέων βάσει του εντοπισμού τους στην κυτταρική μεμβράνη (δηλαδή συναπτική, εξωσυναπτική και προσυναπτική) η πιο σημαντική ίσως διαφοροποίηση αφορά τον ρόλο τους στην κυτταρική λειτουργία. Έτσι, οι υποδοχείς διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, του ιονοτροπικούς ή ιονοτρόπους και τους μεταβοτροπικούς ή μεταβολοτρόπους ή υποδοχείς συζευγμένοι με G πρωτεΐνες. Οι διαφορές μεταξύ των δύο αυτών κατηγοριών υποδοχέων αναλύονται πιο κάτω.

Η ονοματολογία των υποδοχέων μπορεί να στηρίζεται σε διάφορα κριτήρια. Ένας απλός τρόπος συνίσταται στο να χρησιμοποιείται το όνομα της ουσίας η οποία θεωρείται ως ο κύριος ενδογενής αγωνιστής του υποδοχέα. Έτσι, οι υποδοχείς στους οποίους δεσμεύεται το γλουταμικό οξύ ή η ακετυλοχολίνη καλούνται αντίστοιχα «γλουταματεργικοί» και «χολινεργικοί». Επίσης, επειδή σε αρκετές περιπτώσεις οι υποδοχείς ανακαλύφθηκαν πριν την ανακάλυψη των ενδογενών ουσιών που τους ενεργοποιούν, έχουν λάβει το όνομα από τις εξωγενείς ουσίες με τη βοήθεια των οποίων ταυτοποιήθηκαν οι υποδοχείς αυτοί. Κλασικά παραδείγματα αποτελούν οι υποδοχείς των οπιοειδών και κανναβινοειδών. Κατ' επέκταση, και οι ενδογενείς αγωνιστές των υποδοχέων αυτών πήραν στη συνέχεια το αντίστοιχο όνομα (ενδογενή οπιοειδή, ενδοκανναβινοειδή). Οι υποδοχείς μπορεί να διακρίνονται με απλό αλφαριθμητικό τρόπο, ακολουθώντας επίσης τη χρονική εξέλιξη ανακάλυψής τους, όπως οι υποδοχείς του GABA (GABA_A, GABA_B). Η ανάδειξη της ύπαρξης πολλών υποτύπων ενός υποδοχέα, οι οποίοι διαφέρουν στη σύστασή τους από συγκεκριμένες υπομονάδες, μπορεί να ακολουθείται από μια ονοματολογία βάσει της υπομονάδας που παρέχει τις διαφορετικές ιδιότητες σε έναν συγκεκριμένο υπότυπο. Έτσι μπορούν, για παράδειγμα, να διακρίνονται οι διαφορετικοί υπότυποι του υποδοχέα GABA_A σε α1GABA_A, α5GABA_A, α4GABA_A κ.λπ. Όταν ένας νευροδιαβιβαστής έχει τόσο ιονοτροπικούς όσο και συζευγμένους με πρωτεΐνες G υποδοχείς (μεταβοτροπικούς), οι τελευταίοι μπορεί να σημαίνονται μέσω του προθέματος m, όπως οι τρεις ομάδες μεταβοτροπικών υποδοχέων του γλουταμικού (mGlu I, mGlu II, mGlu III). Γενικά, επειδή η έρευνα και η ανάδειξη διάφορων υποτύπων είναι μια συνεχώς εξελισσόμενη επιστημονική διεργασία, μπορεί η επιμέρους ονοματολογία των υποτύπων ή των ποικιλιών ενός υποδοχέα να αλλάζει σε κάποιο βαθμό με τον χρόνο, ή ακόμα και να χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί τρόποι ονομασίας. Η πρόσφατα αναδειχθείσα πολύ μεγάλη ποικιλία υποτύπων υποδοχέων, οι οποίοι συγκροτούνται μέσω συνδυασμών ενός αριθμού διαφορετικών πρωτεϊνικών υπομονάδων, αποτελεί ένα πολύ σημαντικό στοιχείο στην κατανόηση της πληθώρας και του ρόλου ή μάλλον ρόλων των υποδοχέων των νευροδιαβιβαστών και νευροτροποποιητών. Με αυτόν τον τρόπο συγκροτούνται υποδοχείς, οι οποίοι είναι υπότυποι ενός συγκεκριμένου είδους υποδοχέα, έχουν διακριτές μεταξύ τους λειτουργικές ιδιότητες και μπορούν να εντοπίζονται στην ίδια περιοχή ή ακόμα και σύναψη ή σε διαφορετικές περιοχές. Ένα εμφαντικό παράδειγμα τέτοιας ποικιλίας υποτύπων υποδοχέων, κυρίως λόγω της διαπιστωμένης (ή προτεινόμενης) διαφορετικής εμπλοκής του καθενός υποτύπου σε διαφο-

ρετικές εγκεφαλικές διεργασίες, λειτουργίες, και συμπεριφορές, αποτελεί ο υποδοχέας GABA_A. (Fritschy & Panzanelli, 2014· Mohler, 2009· Olsen & Sieghart, 2009).

27.3.1 Ιονοτροπικοί Υποδοχείς και Υποδοχείς Συζευγμένοι με G Πρωτεΐνες

Μια βασική διαφοροποίηση μεταξύ των υποδοχέων των διαβιβαστών εκτός της διεγερτικής ή ανασταλτικής δράσης τους στη δραστηριότητα του μετασυναπτικού νευρώνα, που εκφράζεται μέσω αλλαγής της πιθανότητας πυροδότησης, έγκειται στο κατά πόσο ο υποδοχέας επιτρέπει τη διέλευση ιόντων ή όχι. Έτσι, οι υποδοχείς κατηγοριοποιούνται σε δύο μεγάλες ομάδες, τους ιονοτροπικούς, αυτούς δηλαδή που φέρουν ιοντικό διάυλο και επιτρέπουν διαμεμβρανικό ρεύμα με την ενεργοποίησή τους, και στους υποδοχείς οι οποίοι είναι συζευγμένοι με πρωτεΐνες G στο ενδοκυττάριο τμήμα τους και μέσω αυτών των πρωτεϊνών εξασκούν τις διάφορες κυτταρικές τους δράσεις. Οι ενεργοποιημένες πρωτεΐνες G στη συνέχεια συνδέονται λειτουργικά με άλλα μόρια και συνήθως μεταβάλλουν τη δραστηριότητα άλλων ενδοκυττάρων ενζύμων ή ιοντικών διαύλων. Πολλά από τα ένζυμα στόχους των G πρωτεϊνών παράγουν δευτερογενή μηνυματοφόρα μόρια, που διαχέονται στο ενδοκυττάριο περιβάλλον και ενεργοποιούν επιπρόσθετα βιοχημικές διεργασίες συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνοκινάσων με ποικίλα σηματοδοτικά αποτελέσματα για το κύτταρο. Οι συζευγμένοι με πρωτεΐνες G υποδοχείς είχαν αρχικά ονομαστεί μεταβοτροπικοί, για να περιγραφεί το γεγονός της παραγωγής ενδοκυττάρων μεταβολιτών με τη δέσμευση του διαβιβαστή στον υποδοχέα, αν και αργότερα αποδείχτηκε ότι το βασικό γεγονός της ενεργοποίησης των υποδοχέων αυτών είναι η αλληλεπίδραση με G πρωτεΐνη. Ο όρος «μεταβοτροπικός» συνεχίζει να χρησιμοποιείται σε κάποιο βαθμό. Οι δύο αυτές κατηγορίες υποδοχέων παρουσιάζουν σημαντικές λειτουργικές διαφορές με ιδιαίτερη σημασία για τη νευρωνική δραστηριότητα. Συγκεκριμένα, διαφέρουν στην ταχύτητα ή αμεσότητα της δράσης τους, στη διάρκεια της επίδρασής τους στη λειτουργία του μετασυναπτικού κυττάρου, και στο ενισχυτικό αποτέλεσμα της δράσης τους. Με ενεργοποίηση ενός ιονοτροπικού υποδοχέα και διάνοιξη του διαύλου του, θα προκληθεί άμεσα ιοντικό ρεύμα και ταχύτερη μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού του μετασυναπτικού κυττάρου, της τάξης των δεκάδων χιλιοστών του δευτερολέπτου. Συνεπώς, οι ιονοτροπικοί υποδοχείς στηρίζουν τις ταχείες και σύντομες δράσεις νευροδιαβιβαστών στο νευρικό σύστημα, όπως είναι το γλουταμικό, το GABA και η ακετυλοχολίνη. Επίσης, η διάρκεια της επίδρασης που θα έχει η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών στο μετασυναπτικό δυναμικό εξαρτάται γενικά από τη διάρκεια της ενεργοποίησης των διαύλων, η οποία είναι σχετικά σύντομη, το πολύ έως λίγες εκατοντάδες χιλιοστών του δευτερολέπτου. Αντίθετα, οι συζευγμένοι με G πρωτεΐνες υποδοχείς επηρεάζουν το μεμβρανικό δυναμικό του μετασυναπτικού κυττάρου έμμεσα, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, επιδρώντας (μέσω της συγκεκριμένης πρωτεΐνης G με την οποία είναι συζευγμένοι) σε (μη συναπτικούς) ιοντικούς διαύλους που βρίσκονται στην ευρύτερη περιοχή της μεμβράνης και τροποποιώντας τη δραστηριότητα των διαύλων αυτών. Κατά συνέπεια, η επίδραση των μεταβοτροπικών υποδοχέων στο μεμβρανικό δυναμικό είναι πολύ πιο αργή και επίσης διαρκούσα, αφού συνδέεται με ενεργοποίηση περισσότερο χρονοβόρων βιοχημικών διεργασιών απ' ό,τι η ενεργοποίηση των ιονοτροπικών υποδοχέων, και μπορεί να εκτείνεται από δευτερόλεπτα μέχρι ώρες ή και περισσότερο. Επίσης, η πυροδότηση της σύνθεσης δευτερογενών ενδοκυττάρων μηνυμάτων οδηγεί σε ενίσχυση της δράσης των υποδοχέων αυτών. Κυρίως ή αποκλειστικά υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνες G χρησιμοποιούν νευροδιαβιβαστές όπως ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη, σεροτονίνη, νευροπεπτίδια και ενδοκανναβινοειδή. Συγκρίνατε τις δράσεις των διάφορων νευροδιαβιβαστών και των υποδοχέων τους στον πιο κάτω πίνακα.

| Διαβιβαστής | Τύπος Υποδοχέα | Ιονοτροπικός ή Μέσω G πρωτεΐνης (μεταβοτροπικός) & Κυτταρική Δράση | Αποτέλεσμα στη Μετασυναπτική Δραστηριότητα | Κύριος Μηχανισμός Τερματισμού Δράσης |
|------------------|----------------|--|--|--------------------------------------|
| Γλουταμικό (Glu) | AMPA | Ιονοτροπικός: ↑ P _{Na} , ↑ P _K (↑ P _{Ca}) | Διεγερτικό | Μεταφορά |
| | Καϊνικός | Ιονοτροπικός: ↑ P _{Na} , ↑ P _K , (↑ P _{Ca}) Μεταβοτροπικός: ↑ PLC | Διεγερτικό | |
| | NMDA | Ιονοτροπικός: ↑ P _{Na} , ↑ P _K , ↑ P _{Ca} | Διεγερτικό | |
| | mGluR I | Μεταβοτροπικοί: ↑ PLC | Διεγερτικό | |
| | mGluR II | Μεταβοτροπικοί: ↓ cAMP | Διεγερτικό | |
| | mGluR III | Μεταβοτροπικοί: ↓ cAMP | Διεγερτικό | |

| | | | | |
|--|---------------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------------|
| Γλυκίνη (Gly) | GlyR | Ιονοτροπικός: $\uparrow P_{Cl}$ | Ανασταλτικό | Μεταφορά |
| Ακετυλοχολίνη (ACh) | nAChR (νικοτινικός) | Ιονοτροπικός: $\uparrow P_{Na}$, $\uparrow P_K$ | Διεγερτικό | Ενζυμική διάσπαση |
| | mAChR (μυοσκαρινικός) | Μεταβοτροπικός: $\uparrow P_K$ | Διεγερτικό | |
| γ-αμινοβουτυρικό (GABA) | GABA _A R | Ιονοτροπικός: $\uparrow P_{Cl}$ | Ανασταλτικό | Μεταφορά |
| | GABA _B R | Μεταβοτροπικός: $\downarrow cAMP$, $\uparrow P_K$ | Ανασταλτικό | |
| Νοραδρεναλίνη (NA) | α_1 | Μεταβοτροπικός: $\uparrow IP_3$, $\uparrow C_a$ | Διεγερτικό | Μεταφορά, Ενζυμική διάσπαση |
| | α_2 | Μεταβοτροπικός: $\downarrow cAMP$, $\uparrow P_K$ | Ανασταλτικό | |
| | β_1 | Μεταβοτροπικός: $\uparrow cAMP$ | Διεγερτικό | |
| | β_2 | Μεταβοτροπικός: $\uparrow cAMP$ | Διεγερτικό | |
| Ντοπαμίνη (DA) | D ₁ | Μεταβοτροπικός: $\uparrow cAMP$, $\downarrow P_K$ | Διεγερτικό | Μεταφορά, Ενζυμική διάσπαση |
| | D ₂ | Μεταβοτροπικός: $\downarrow cAMP$, $\uparrow P_K$ | Ανασταλτικό | |
| Σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη) (SE, 5-HT) | 5-HT ₁ | Μεταβοτροπικός: $\downarrow cAMP$, $\uparrow P_K$ | Ανασταλτικό | Μεταφορά, Ενζυμική διάσπαση |
| | 5-HT ₂ | Μεταβοτροπικός: $\downarrow P_K$ | Διεγερτικό | |
| | 5-HT ₃ | Ιονοτροπικός: $\uparrow P_{Na}$, $\uparrow P_K$ | Διεγερτικό | |
| | 5-HT ₄ | Μεταβοτροπικός: $\uparrow cAMP$ | ? | |
| | 5-HT ₅ | Μεταβοτροπικός | ? | |
| Ισταμίνη | H ₁ , H ₂ | Μεταβοτροπικός | Ανασταλτικό/ Διεγερτικό | Μεταφορά, Ενζυμική διάσπαση |
| ATP | | Μεταβοτροπικός | Διεγερτικό | Υδρόλυση |
| Νευροπεπτίδια | | Μεταβοτροπικοί | Είτε διεγερτικό είτε ανασταλτικό | Δράση πρωτεασών |
| Ενδο-κανναβινοειδή | CB ₁ | Μεταβοτροπικός: $\downarrow cAMP$, $\uparrow P_K$, $\downarrow P_{Ca}$ | Δυσαναστολή (αναστολή της αναστολής) | Υδρόλυση |
| NO | | | Είτε διεγερτικό είτε ανασταλτικό | Αυθόρμητη οξείδωση |

Πίνακας 27.1 Λειτουργικά χαρακτηριστικά ενός αριθμού μειζόνων νευροδιαβιβαστών και των υποδοχέων τους. Στοιχεία αντλήθηκαν από (Anwyl, 1999· Hammond, 2001b· Thiele, 2013· Webster, 2001).

Για συνοπτική παρουσίαση των νευροδιαβιβαστών, νευροτροποποιητών και των υποδοχέων τους βλ. (Bear, Connors, & Paradiso, 2006· Purves et al., 2011). Εκτενής ανάλυση της βιοχημείας και φαρμακολογίας των διαβιβαστών γίνεται σε (Deutch & Roberts, 2004· Deutch & Roth, 2004· Webster, 2001), ενώ τα συγγράμματα (Cooper, Bloom, & Roth, 2015· Feldman, Quenzer, & Meyer, 1996· Meyer & Quenzer, 2005) αποτελούν εξαιρετικά σχετικά εγχειρίδια, όπου επίσης αναφέρονται οι δράσεις των διαβιβαστών και των υποδοχέων τους στις εγκεφαλικές λειτουργίες και τη συμπεριφορά, καθώς και οι σχέσεις τους με διαταραχές του νευρικού συστήματος και η αντιμετώπισή τους. Οι κυτταρικές δράσεις των διαβιβαστών και των υποδοχέων τους παρουσιάζονται αναλυτικά σε (Hammond, 2001a· Waxham, 2004).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Anwyl, R. (1999). Metabotropic glutamate receptors: electrophysiological properties and role in plasticity. *Brain Res Brain Res Rev*, 29(1), 83-120.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2006). *Neuroscience: Exploring the Brain* (3rd ed.): Lippincott Williams and Wilkins.
- Branco, L. G., Bicego, K. C., Carnio, E. C., & Pittman, Q. J. (2010). Gaseous neurotransmitters and their role in anapyrexia. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2, 948-960.
- Brownlee, D. J., & Fairweather, I. (1999). Exploring the neurotransmitter labyrinth in nematodes. *Trends Neurosci*, 22(1), 16-24.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E., & Roth, R. H. (2015). *The Biochemical Basis of Neuropharmacology* (8th ed.): Oxford University Press.
- Cowan, W. M., & Kandel, E. R. (2001). A Brief History of Synapses and Synaptic Transmission. In W. M. Cowan, T. C. Sudhof & C. F. Stevens (Eds.), *Synapses* (pp. 1-87). Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press.
- Dale, H. H. (1954). The beginnings and the prospects of neurohumoral transmission. *Pharmacol Rev*, 6(1), 7-13.
- Deutch, A. Y., & Roberts, J. L. (2004). Nonclassic Signaling in the Brain. In J. H. Byrne & J. L. Roberts (Eds.), *From Molecules to Networks. An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience* (1st ed., pp. 279-297): Elsevier, Academic Press.
- Deutch, A. Y., & Roth, R. H. (2004). Pharmacology and Biochemistry of Synaptic Transmission: Classic Transmitters. In J. H. Byrne & J. L. Roberts (Eds.), *From Molecules to Networks. An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience* (1st ed., pp. 245-278): Elsevier, Academic Press.
- Dudai, Y. (2004). *Memory from A to Z*: Oxford University Press.
- Feldman, R. S., Quenzer, L. F., & Meyer, J. S. (1996). *Principles of Neuropsychopharmacology* (1st ed.): Sinauer Associates.
- Finger, S. (1994). Defining and Controlling the Circuits of Emotion. In S. Finger (Ed.), *Origins of Neuroscience. A History of Exploration into Brain Function* (pp. 280-296). Oxford: Oxford University Press.
- Fritschy, J. M., & Panzanelli, P. (2014). GABAA receptors and plasticity of inhibitory neurotransmission in the central nervous system. *Eur J Neurosci*, 39(11), 1845-1865. doi: 10.1111/ejn.12534
- Hammond, C. (2001a). *Cellular and Molecular Neurobiology* (2nd ed.): Academic Press.
- Hammond, C. (2001b). The Ionotropic Glutamate Receptors. In C. Hammond (Ed.), *Cell Mol Neurobiol* (2nd ed., pp. 251-273): Academic Press.
- Hyman, S. E. (2005). Neurotransmitters. *Curr Biol*, 15(5), R154-158. doi: 10.1016/j.cub.2005.02.037
- Kim, J. H., & Huganir, R. L. (1999). Organization and regulation of proteins at synapses. *Curr Opin Cell Biol*, 11(2), 248-254.
- Loewi, O. (1954). Reflections on the study of physiology. *Annu Rev Physiol*, 16, 1-10. doi: 10.1146/annurev.ph.16.030154.000245
- Loewi, O. (1956). On the intraneural state of acetylcholine. *Experientia*, 12(9), 331-333.
- Meyer, J. S., & Quenzer, L. F. (2005). *Psychopharmacology: Drugs, the Brain and Behavior*: Sinauer Associates.
- Mohler, H. (2009). Role of GABAA receptors in cognition. *Biochem Soc Trans*, 37(Pt 6), 1328-1333. doi: 10.1042/BST0371328
- Oliver, G., & Schafer, E. O. (1894). On the physiological action of extract of the suprarenal capsule. *J Physiol (London)*, 16, 1-4.
- Olsen, R. W., & Sieghart, W. (2009). GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology*, 56(1), 141-148. doi: S0028-3908(08)00337-7 [pii] 10.1016/j.neuropharm.2008.07.045
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. S., LaMantia, A.-S., & White, L. E. (2011). *Neuroscience* (5th ed.): Sinauer Associates.
- Snyder, S. H. (2009). Neurotransmitters, receptors, and second messengers galore in 40 years. *J Neurosci*, 29(41), 12717-12721. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3670-09.2009
- Thiele, A. (2013). Muscarinic signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 36, 271-294. doi: 10.1146/annurev-

neuro-062012-170433

Waxham, M. N. (2004). Neurotransmitter Receptors. In J. H. Byrne & J. L. Roberts (Eds.), *From Molecules to Networks. An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience* (pp. 299-334): Elsevier, Academic Press.

Webster, R. A. (2001). *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function*. Chichester: John Wiley & Sons, LTD.

Zoli, M., Jansson, A., Sykova, E., Agnati, L. F., & Fuxe, K. (1999). Volume transmission in the CNS and its relevance for neuropsychopharmacology. *Trends Pharmacol Sci*, 20(4), 142-150.