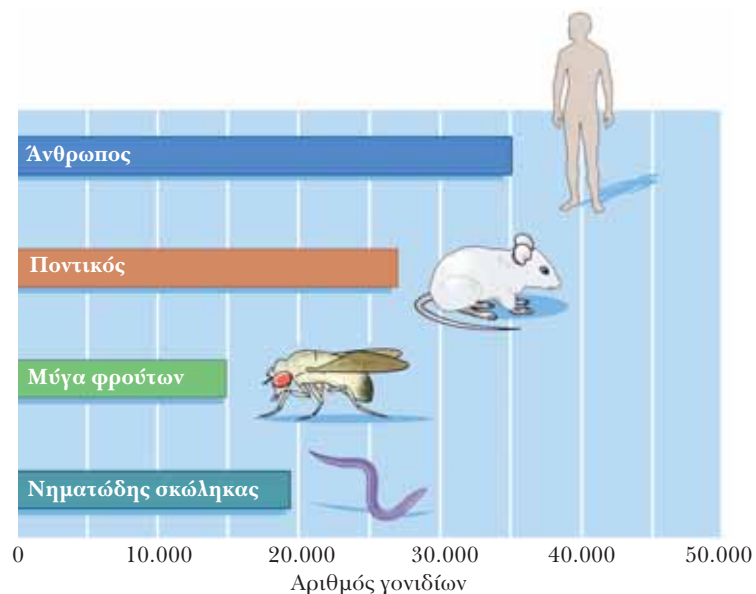


λυση και ο συσχετισμός των γονιδιακών αλληλουχιών με νευροβιολογικές παρατηρήσεις συνέβαλλε σε μια πληθώρα ανακαλύψεων για τη βασική βιολογία του νευρικού συστήματος. Παράλληλα με τις μελέτες πάνω σε φυσιολογικά νευρικά συστήματα, η γενετική ανάλυση ανθρωπινων γενεαλογικών δένδρων που σχετίζεται με διάφορες κληρονομικές ασθένειες του νευρικού συστήματος, οδήγησε σε μία ευρέως διαδεδομένη αίσθηση ότι σύντομα θα είναι εφικτή η κατανόηση αλλά και η αντιμετώπιση ασθενειών που μέχρι σήμερα θεωρούνται απροσπέλαστες με τα μέσα που διαθέτει η επιστήμη και η ιατρική.

Κάθε γονίδιο περιέχει αλληλουχίες DNA (**εξόνια**) που μεταγράφονται μέσω αγγελιοφόρου RNA, σε πρωτεΐνη. Το σύνολο των κωδικονίων που αποτεούν το κάθε γονίδιο, προσδιορίζεται από μία προπορευόμενη (ή 5') και μία ακολουθούσα (ή 3') ρυθμιστική αλληλουχία που ελέγχουν τη γονιδιακή έκφραση. Επιπλέον, υπάρχουν τα **ιντρόνια** ανάμεσα στα εξόνια ώστε να είναι δυνατή η επιπλέον ρύθμιση της μεταγραφής. Η πλειοψηφία των 35.000 γονιδίων του ανθρώπινου γονιδιώματος, εκφράζεται στον αναπτυσσόμενο ενήλικα εγκέφαλο. Το ίδιο ισχύει για τα ποντίκια, τις μύγες και τους σκώληκες, τα είδη δηλαδή που χρησιμοποιούνται ευρύτατα στη μοντέρνα γενετική (και με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα στις νευροεπιστήμες) (Εικόνα 1.1). Παρ' όλ' αυτά, ελάχιστα γονίδια εκφράζονται *αποκλειστικά* στους νευρώνες, γεγονός που φανερώνει ότι τα νευρικά κύτταρα έχουν και αυτά τις βασικές δομικές και λειτουργικές ιδιότητες των άλλων κυττάρων. Επομένως, οι περισσότερες πληροφορίες που αφορούν ειδικά στον εγκέφαλο, θα πρέπει να βρίσκονται στο τμήμα του νουκλεϊκού οξέος – ρυθμιστικές αλληλουχίες και ιντρόνια– οι οποίες ελέγχουν τον συγχρονισμό, την ποσότητα, την ποικιλία και την κυτταρική εξειδίκευση της γονιδιακής έκφρασης.

Μία από τις πολλά υποσχόμενες συνεισφορές της αποκωδικοποίησης του ανθρώπινου γονιδιώματος είναι η αντίληψη ότι ένα ή περισσότερα γονίδια, όταν τροποποιηθεί (μεταλλαγεί), μπορεί να οδηγήσει στην εξήγηση κάποιων νευρολογικών και ψυχιατρικών ασθενειών. Πριν από τη “μεταγονιδιωματική εποχή” (που ξεκίνησε μόλις ολοκληρώθηκε η αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος), οι περισσότερες από τις σοβαρές δυσλειτουργίες του εγκεφάλου παρέμεναν ιδιαίτερα μυστηριώδεις, καθώς δεν υπήρχε πλήρης εικόνα είτε για τη φυσιολογική βιολογική λειτουργία του νευρικού συστήματος είτε για το πώς αυτή διαταράσσεται.

Εικόνα 1.1 Αριθμός των γονιδίων στο ανθρώπινο γονιδίωμα, όπως και στα γονιδιώματα του ποντικού, της μύγας φρούτων *Drosophila melanogaster* και του νηματώδη σκώληκα *Caenorhabditis elegans*.



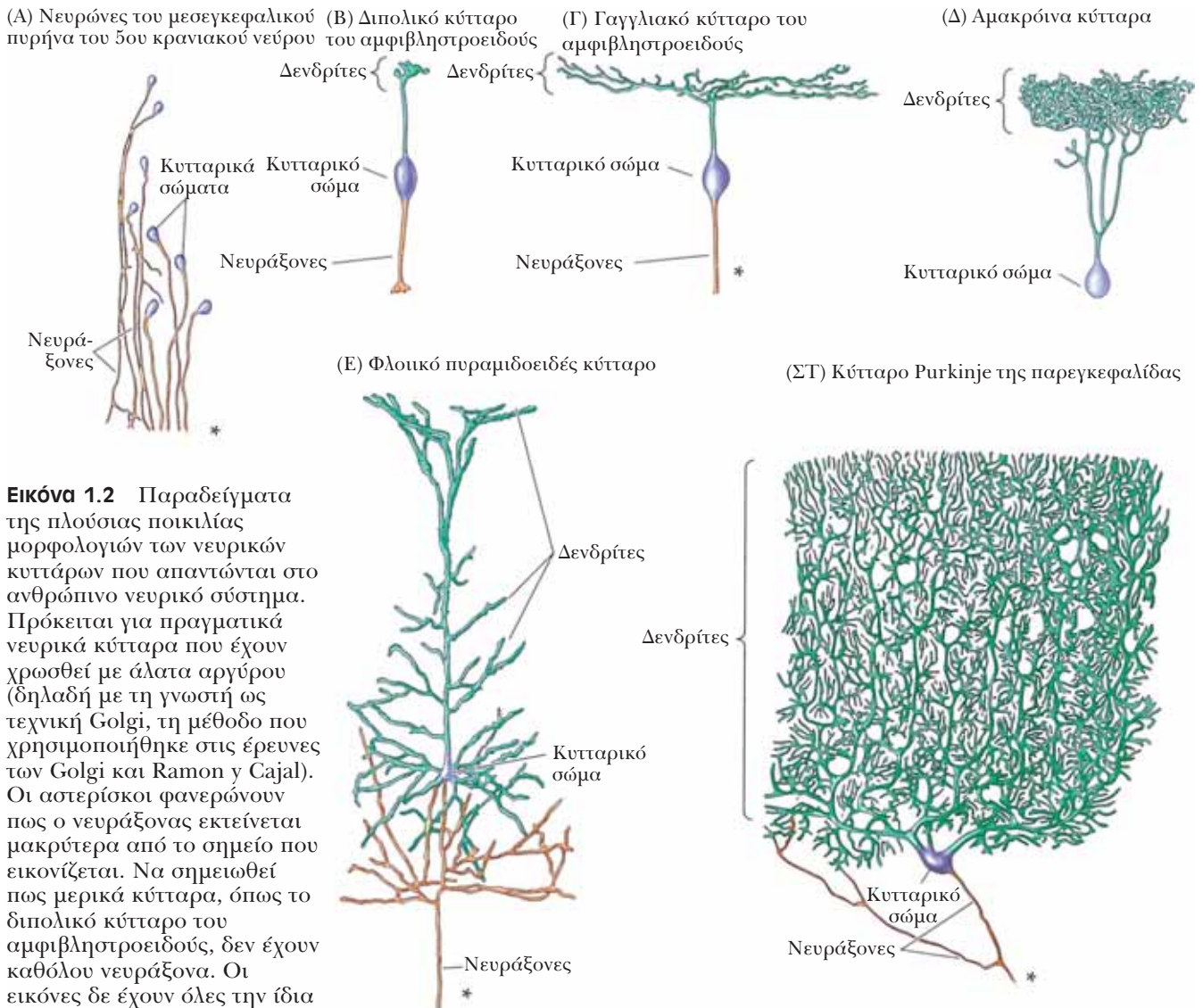
σεται. Η αναγνώριση των γονιδίων που συνδέονται με τις νόσους Huntington, Parkinson και Alzheimer, την κατάθλιψη και τη σχιζοφρένεια, προσφέρει μία αισιόδοξη αφετηρία για την κατανόηση των παθολογικών αυτών καταστάσεων σε μεγαλύτερο βάθος (και, επομένως για την επινόηση θεραπειών τους που έχουν λογική βάση).

Οι γενετικές και γονιδιωματικές πληροφορίες δεν αρκούν για την πλήρη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο λειτουργεί ο εγκέφαλος και του πώς διαταράσσεται η λειτουργία του από τις παθοφυσιολογικές διεργασίες της νόσου. Για να επιτευχθεί ο στόχος αυτός, είναι εξίσου σημαντικό να κατανοηθούν η κυτταρική βιολογία, η ανατομία και η φυσιολογία του εγκεφάλου, τόσο σε συνθήκες υγείας όσο και σε συνθήκες νόσησης.

Κυτταρικά συστατικά του νευρικού συστήματος

Στις αρχές του δέκατου ένατου αιώνα, το κύτταρο αναγνωρίστηκε ως η δομική μονάδα κάθε ζωντανού οργανισμού. Ήταν όμως στον εικοστό αιώνα, όταν οι νευροεπιστήμονες συμφώνησαν πως ο νευρικός ιστός, όπως και όλα τα υπόλοιπα όργανα, αποτελείται από τις θεμελιώδεις αυτές μονάδες. Ο κύριος λόγος, ήταν ότι η πρώτη γενιά των “μοντέρνων” νευροβιολόγων του δεκάτου ένατου αιώνα, αντιμετώπιζε δυσκολίες στην αναγνώριση της μοναδιαίας φύσης των νευρικών κυττάρων με τα μικροσκόπια και τις χρωστικές τεχνικές που είχαν στη διάθεσή τους. Η ακαταλληλότητα των μέσων ενισχύονταν από τις εξαιρετικά πολύπλοκες μορφές και διακλαδώσεις των μεμονωμένων νευρικών κυττάρων που καθιστούν ασαφή την ομοιότητά τους με τα (γεωμετρικά) απλούστερα κύτταρα των άλλων ιστών (Εικόνες 1.2-1.4). Ως αποτέλεσμα, κάποιοι βιολόγοι της εποχής εκείνης, συνεπέραναν ότι το κάθε νευρικό κύτταρο ήταν ενωμένο με τα γειτονικά του νευρικά κύτταρα μέσω πρωτοπλασματικών δεσμών, δημιουργώντας έτσι ένα συνεχές δίκτυο νευρικών κυττάρων. Η “θεωρία του δικτύου” για την επικοινωνία των νευρικών κυττάρων, που καθιερώθηκε από τον ιταλό νευροπαθολόγο Camillo Golgi (από τον οποίο πήρε το όνομά της και η υποκυτταρική συσκευή Golgi) παραγκωνίστηκε από αυτό που αργότερα ονομάστηκε “νευρωνικό δόγμα”. Οι κύριοι εισηγητές της νέας αυτής διατύπωσης ήταν ο ισπανός νευροανατόμος Santiago Ramón y Cajal και ο βρετανός φυσιολόγος Charles Sherrington.

Οι αντικρουόμενες απόψεις των Golgi και Ramon y Cajal οδήγησαν σε μία πνευματική διαμάχη στις αρχές του εικοστού αιώνα, η οποία σηματοδότησε την έναρξη της σύγχρονης νευροεπιστήμης. Με τη χρήση του (οπτικού) μικροσκοπίου και τη χρώση με άλατα αργύρου – μία μέθοδο που εισήγαγε ο Golgi – ο Ramon y Cajal μελέτησε τον νευρικό ιστό και υποστήριξε ότι τα νευρικά κύτταρα είναι ξεχωριστές μονάδες που επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω ειδικών σημείων επαφής, τις οποίες ο Sherrington ονόμασε “συνάψεις”. Το έργο που χαρακτηρίστηκε από τη διαμάχη, αναγνωρίστηκε με την απονομή του βραβείου Νόμπελ Φυσιολογίας ή Ιατρικής στους Golgi και Ramon y Cajal το 1906 (Το γεγονός ότι μοιράστηκαν το Νόμπελ υποδηλώνει ότι υπήρχαν ενδοιασμοί για το ποιος είχε δίκιο, παρά τις αδιάσειστες αποδείξεις του Ramon y Cajal). Το έργο του Sherrington αλλά και άλλων αποκάλυψε τον τρόπο μετάδοσης των ηλεκτρικών σημάτων μέσω των συνάψεων που συνδέουν τα νευρικά κύτταρα και ενίσχυσε το “νευρωνικό δόγμα”. Ωστόσο, οι ενστάσεις για την αυτονομία των μεμονωμένων νευρώνων παρέμεναν μέχρι και την έλευση της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας τη δεκαετία του 1950. Τότε, μόλις, υποχώρησαν και οι τελευταίες, εμμένουσες αμφιβολίες για την ατομικότητα των νευρώνων. Η υψηλή μεγέθυνση και ανάλυση που προσφέρει το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο απέδειξε τη λειτουργική αυτο-



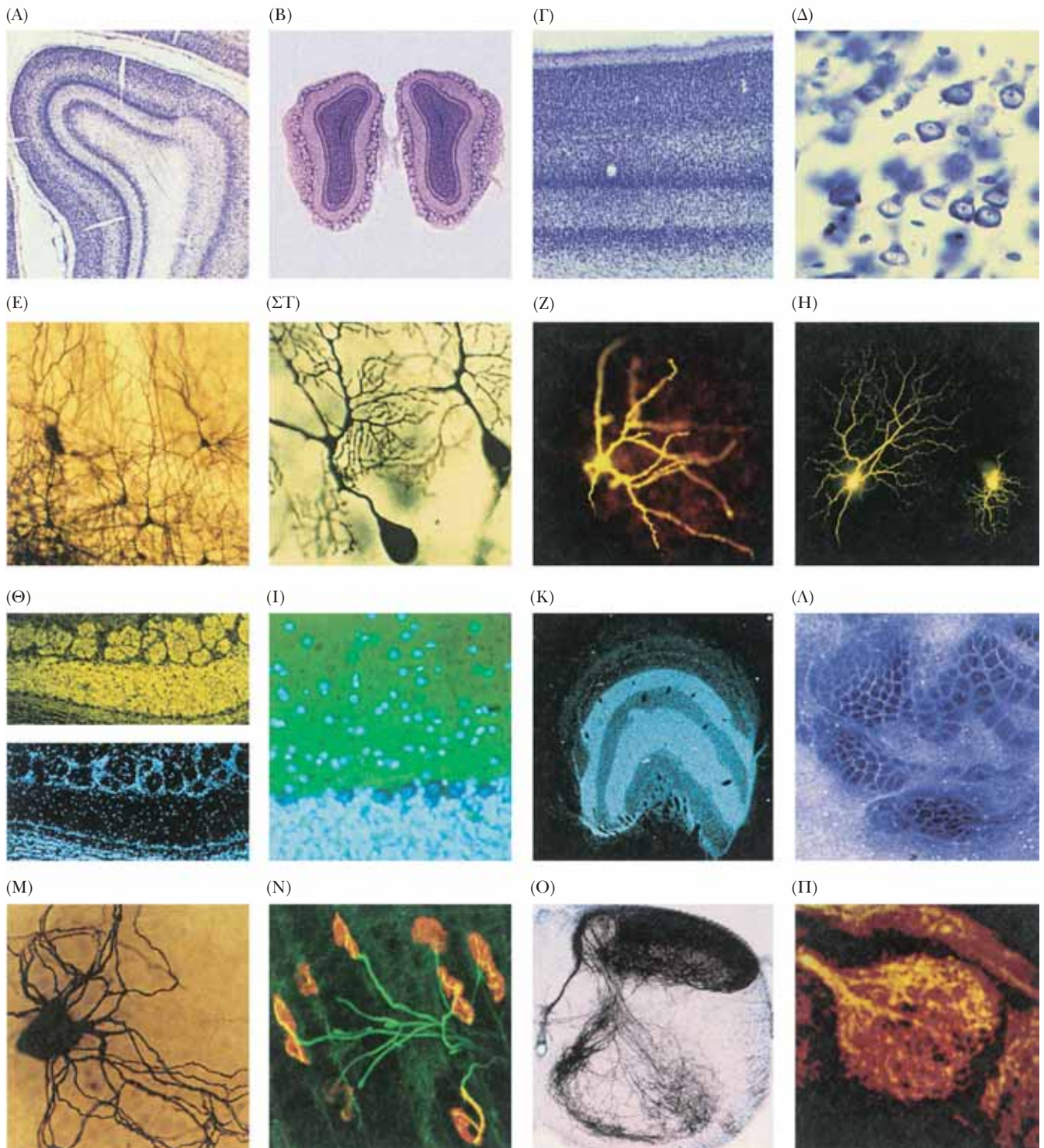
Εικόνα 1.2 Παραδείγματα της πλούσιας ποικιλίας μορφολογιών των νευρικών κυττάρων που απαντώνται στο ανθρώπινο νευρικό σύστημα. Πρόκειται για πραγματικά νευρικά κύτταρα που έχουν χρωσθεί με άλατα αργύρου (δηλαδή με τη γνωστή ως τεχνική Golgi, τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε στις έρευνες των Golgi και Ramon y Cajal). Οι αστερίσκοι φανερώνουν πως ο νευράξονας εκτείνεται μακρύτερα από το σημείο που εικονίζεται. Να σημειωθεί πως μερικά κύτταρα, όπως το διπολικό κύτταρο του αμφιβληστροειδούς, δεν έχουν καθόλου νευράξονα. Οι εικόνες δε έχουν όλες την ίδια κλίμακα.

νομία των νευρικών κυττάρων. Οι απεικονίσεις αυτού του μικροσκοπίου μας επέτρεψαν να αναγνωρίσουμε και τις εξειδικευμένες κυτταρικές δομές που ο Sherrington ονόμασε συνάψεις (βλ. Εικόνες 1.3 και 1.4).

Οι ιστορικές μελέτες των Ramon y Cajal, Golgi και των συνεχιστών τους, οδήγησαν στην ανακάλυψη ότι τα κύτταρα του νευρικού συστήματος μπορούν να διακριθούν σε δύο ευρείες κατηγορίες: **νευρικά κύτταρα** (ή **νευρώνες**) και υποστηρικτικά κύτταρα – **νευρογλοία** (ή απλά **γλοιακά κύτταρα**: βλ. Εικόνα 1.5). Τα νευρικά κύτταρα είναι εξειδικευμένα στη μεταφορά των ηλεκτρικών σημάτων σε μεγάλες αποστάσεις και η κατανόηση αυτής της ιδιότητας αποτελεί μία από τις πιο εντυπωσιακές επιτυχίες της σύγχρονης βιολογίας. Τα υποστηρικτικά κύτταρα, εν αντιθέσει, δεν έχουν την ικανότητα αυτή· παρ’ όλ’ αυτά, παρουσιάζουν διάφορες βασικές λειτουργίες που έχουν θεμελιώδη σημασία τόσο για τον αναπτυσσόμενο όσο και για τον ενήλικα εγκέφαλο.

Νευρώνες

Οι νευρώνες και τα γλοιακά κύτταρα μοιράζονται το σύνολο των οργανιδίων που ανευρίσκονται και τα άλλα κύτταρα όπως το ενδοπλασματικό δίκτυο, τη συσκευή Golgi, τα μιτοχόνδρια και μία ποικιλία κυστιδίων



μεταξύ των σωμάτων των νευρικών κυττάρων. Εκεί παρατηρείται η μεγαλύτερη συναπτική διασυνδεσιμότητα.

Αν και η δομή των νευρικών κυκλωμάτων ποικίλει ανάλογα με τη λειτουργία που εξυπηρετεί, κάποια στοιχεία είναι χαρακτηριστικά όλων των νευρικών κυκλωμάτων. Υπερισχύουσα είναι η κατεύθυνση της ροής της πληροφορίας στο κάθε κύκλωμα, κάτι που είναι φανερό πως είναι απαραίτητη για την κατανόηση του σκοπού του. Τα νευρικά κύττα-

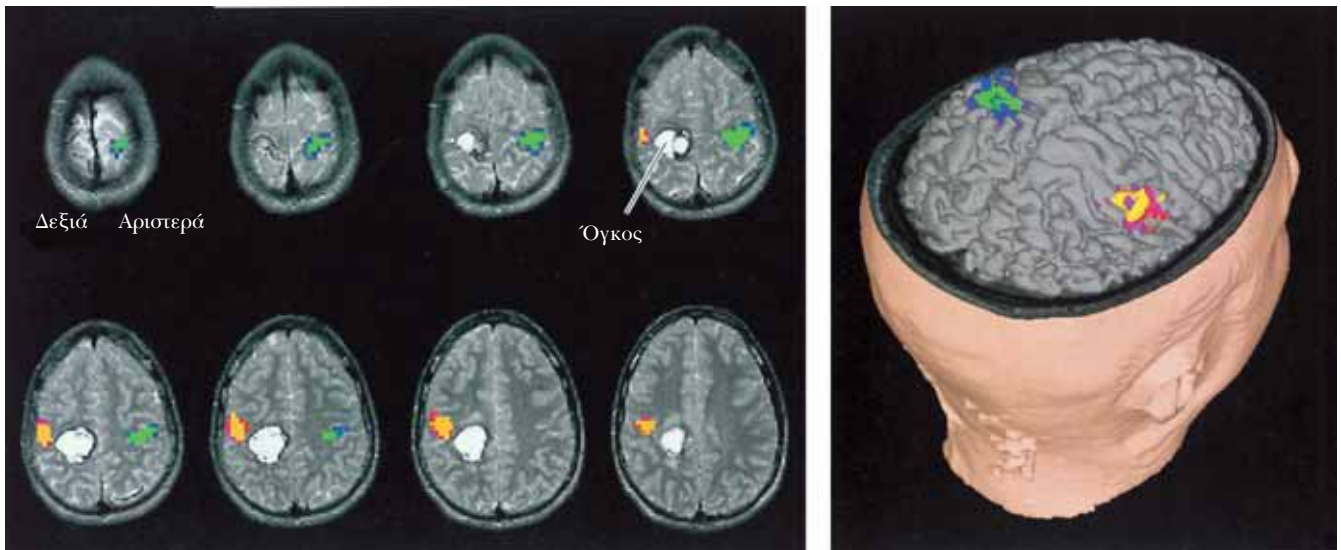
των λοβών προέρχονται από τα κρανιακά οστά που τους περιβάλλουν, ινιακός, κροταφικός, βρεγματικός και μετωπιαίος. Ένα στοιχείο-κλειδί στην ανατομία της επιφάνειας του εγκεφάλου είναι η κεντρική αύλακα, που βρίσκεται περίπου στη μέση ανάμεσα στους δύο πόλους των ημισφαιρίων. Αυτή η εξέχουσα αύλακα διαχωρίζει τον μετωπιαίο λοβό στο ρυγχαίο άκρο του ημισφαιρίου από τον βρεγματικό λοβό που βρίσκεται στην ουραία κατεύθυνση, πίσω δηλαδή από τον μετωπιαίο λοβό. Εξέχοντα σε κάθε πλευρά της κεντρικής αύλακας είναι η οπίσθια κεντρική έλικα και η πρόσθια κεντρική έλικα. Αυτές οι έλικες είναι λειτουργικά σημαντικές κατά το ότι η πρόσθια κεντρική έλικα περιλαμβάνει το πρωτοταγές (ή πρωτεύον) κινητικό κέντρο σημαντικό για τον έλεγχο της κίνησης και η οπίσθια κεντρική έλικα περιλαμβάνει το πρωτοταγές (ή πρωτεύον) σωματικοαισθητικό κέντρο που είναι σημαντικό για τις αισθήσεις του σώματος (βλ. παρακάτω).

Οι υπόλοιπες ανατομικές δομές από τις οποίες αποτελείται ο εγκέφαλος βρίσκονται βαθύτερα στα εγκεφαλικά ημισφαίρια (Εικόνα 1.12). Η πιο σημαντική από αυτές είναι μία συλλογή από βαθιές δομές που αφορούν στις κινητικές διαδικασίες και τις διαδικασίες της συνείδησης και που συνολικά αναφέρονται ως βασικά γάγγλια. Άλλες ιδιαίτερα σημαντικές δομές είναι ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή στους κροταφικούς λοβούς (αυτά είναι ζωτικής σημασίας για τη μνήμη και τη συναισθηματική συμπεριφορά αντίστοιχα) και οι οσφρητικοί βολβοί (οι κεντρικοί σταθμοί στη διαδικασία επεξεργασίας των χημειοαισθητικών πληροφοριών που προέρχονται από τους αισθητικούς νευρώνες της οσφρητικής κοιλότητας) στις άνω και κάτω όψεις των μετωπιαίων λοβών. Τέλος, ο θάλαμος βρίσκεται στο διεγκέφαλο και είναι μεγάλης σημασίας για τις αισθητικές πληροφορίες (αν και έχει και άλλες λειτουργίες). Ο υποθάλαμος, που όπως φαίνεται από το όνομά του βρίσκεται κάτω από τον θάλαμο, είναι η κεντρική οργανωτική δομή για τη ρύθμιση πολλών ομοιοστατικών λειτουργιών του σώματος (π.χ. σίτιση, πόση, θερμορρύθμιση).

Αυτή η στοιχειώδης περιγραφή ορισμένων από τις προεξέχουσες ανατομικές δομές παρέχει μία εικόνα για την κατανόηση του τρόπου οργάνωσης των νευρώνων σε έναν αριθμό διαφορετικών, κατανεμημένων δομών του εγκεφάλου που επικοινωνούν μεταξύ τους για να καθορίσουν τα νευρικά συστήματα που είναι αφιερωμένα στην κωδικοποίηση, επεξεργασία και συσχετισμό ειδικού τύπου πληροφοριών σχετικά με το περιβάλλον του οργανισμού και έτσι αρχίζουν και συντονίζουν τις κατάλληλες απαντήσεις συμπεριφοράς.

Αρχές οργάνωσης των νευρικών συστημάτων

Αυτές οι σύνθετες αισθητικές και κινητικές ιδιότητες του εγκεφάλου αντιπροσωπεύουν την πολύπλοκη λειτουργία διαφόρων νευρικών συστημάτων. Η επεξεργασία των σωματικοαισθητικών πληροφοριών (που προέρχεται από υποδοχείς στο δέρμα, υποδόριους ιστούς και το μυοσκελετικό σύστημα που ανταποκρίνονται στη φυσική παραμόρφωση της επιφάνειας του σώματος ή στη μετατόπιση μυών και συνδέσμων) παρουσιάζει ένα βολικό παράδειγμα. Αυτές οι ευρέως διαδεδομένες δομές που συμμετέχουν στη δημιουργία σωματικών αισθήσεων αναφέρονται ως το σωματοαισθητικό σύστημα (Εικόνα 1.13). Τα στοιχεία στο περιφερικό νευρικό σύστημα περιλαμβάνουν τους υποδοχείς που βρίσκονται σε όλη την έκταση του δέρματος όπως και στους μύς και τένοντες, τους σχετικούς νευρώνες στα νωτιαία γάγγλια και νευρώνες σε ορισμένα κρανιακά γάγγλια. Τα στοιχεία του νευρικού κυκλώματος που επεξεργάζεται τις σωματοαισθητικές πληροφορίες στο κεντρικό νευρικό σύστημα περιλαμβάνουν νευρώνες στο νωτιαίο μυελό που ταξιθεύουν μέσω του στελέχους και τερματίζουν σε συγκεκριμένους πυ-



(Γ) Εικόνες MRI από ενήλικα ασθενή με εγκεφαλικό όγκο, με δραστηριότητα fMRI κατά τη διάρκεια υπαγορευμένης κίνησης του χεριού (δραστηριότητα αριστερής χειρός με κίτρινο, δραστηριότητα δεξιάς χειρός με πράσινο). Δεξιά φαίνεται μια αναπαράσταση της τρισδιάστατης επιφανειακής όψης που προέρχεται από τα ίδια δεδομένα.

νη) η οποία παράγει φωτόνια τα οποία ανιχνεύονται από μια γ-κάμερα που περιστρέφεται γρήγορα γύρω από την κεφαλή.

Το λειτουργικό MRI, που είναι μία παραλλαγή του κλασικού MRI, σήμερα προσφέρει την καλύτερη πρόσβαση για την απεικόνιση της εγκεφαλικής λειτουργίας με βάση τον τοπικό μεταβολισμό. Το fMRI βασίζεται στο γεγονός ότι η αιμοσφαιρίνη στο αίμα παραμορφώνει ελαφρά τις ιδιότητες μαγνητικού συντονισμού των πυρήνων υδρογόνου που γειτνιάζουν με αυτή, ενώ ο βαθμός της παραμόρφωσης εξαρτάται από το αν είναι συνδεδεμένη με οξυγόνο ή όχι. Όταν μια περιοχή του εγκεφάλου ενεργοποιείται κατά την εκτέλεση κάποιας ενέργειας, αρχίζει να χρησιμοποιεί περισσότερο οξυγόνο και μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα οι

μικροκυκλοφορία του εγκεφάλου ανταποκρίνεται αυξάνοντας τη ροή εμπλουτισμένου σε οξυγόνο αίματος στην ενεργό περιοχή. Οι αλλαγές αυτές οδηγούν σε αλλαγές του σήματος του μαγνητικού συντονισμού που εξαρτώνται από τον βαθμό οξυγόνωσης της τοπικής αιματικής ροής (BOLD). Οι αλλαγές αυτές ανιχνεύονται με τη χρήση στατιστικών τεχνικών ανάλυσης της εικόνας ώστε να παράγονται χάρτες εξάρτησης της εγκεφαλικής δραστηριότητας από την εκτέλεση κάποιας ενέργειας (βλέπε Εικόνα Γ). Επειδή το fMRI χρησιμοποιεί ενδογενή εγκεφαλικά σήματα χωρίς τη χρήση ραδιοϊσοτόπων, είναι δυνατόν να γίνουν επανειλημμένες παρατηρήσεις του ίδιου ατόμου - κάτι που αποτελεί μεγάλο πλεονέκτημα σε σχέση με τεχνικές όπως το PET. Η χωρική διακριτικότητα του fMRI (2-3

mm) καθώς και η χρονική διακριτικότητά του (μερικά δευτερόλεπτα) επίσης το καθιστούν καλύτερη από άλλες τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης. Έτσι το MRI έχει καθιερωθεί ως η τεχνολογία επιλογής για την εξέταση τόσο της δομής και τις λειτουργίας του ζώντος ανθρώπινου εγκεφάλου.

Βιβλιογραφία

- HUETTEL, S. A., A. W. SONG AND G. MCCARTHY (2004) *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- OLDENDORF, W. AND W. OLDENDORF JR. (1988) *Basics of Magnetic Resonance Imaging*. Boston: Kluwer Academic Publishers.
- RAICHEL, M. E. (1994) Images of the mind: Studies with modern imaging techniques. *Ann. Rev. Psychol.* 45: 333-356.
- SCHILD, H. (1990) *MRI Made Easy (... Well, Almost)*. Berlin: H. Heineman.

(και μερικοί μπορεί να υποστηρίξουν πιο ενδιαφεροσών) λειτουργιών του εγκεφάλου όπως η αντίληψη, η γλώσσα, το συναίσθημα, η μνήμη και η συνείδηση, παραμένουν κεντρική πρόκληση για τους σημερινούς νευροεπιστήμονες. Σε αναγνώριση της πρόκλησης αυτής, τα τελευταία 20 περίπου χρόνια ένας τομέας που ονομάστηκε νευροεπιστήμη της αντίληψης, εμφανίστηκε για να αφιερωθεί αποκλειστικά την κατανόηση των θεμάτων αυτών. Η εξέλιξη αυτή αναζωογόνησε επίσης και τον τομέα της νευροηθολογίας (που ασχολείται με τη μελέτη σύνθετων συμπεριφορών των ζώων στο φυσικό τους περιβάλλον - για παράδειγμα, την κοινωνική επικοινωνία ανάμεσα σε πουλιά και θηλαστικά) και ενθάρ-

ση διαπερατότητας του Na^+ εξαρτάται από το δυναμικό της μεμβράνης. Επομένως, εφόσον γίνει κατανοητό ότι μια αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης αυξάνει τη διαπερατότητα του Na^+ , είναι δυνατή η διατύπωση μίας εξήγησης για την ενεργοποίηση των δυναμικών δράσης.

Το γεγονός ότι η διαπερατότητα του Na^+ , που πυροδοτεί την αλλαγή του δυναμικού της μεμβράνης είναι και αυτή ευαίσθητη στο δυναμικό της μεμβράνης, παρουσιάζει (θεωρητικά αλλά και πρακτικά) εμπόδια στη μελέτη του μηχανισμού του δυναμικού δράσης. Ένα πρακτικό πρόβλημα είναι η δυσκολία για τη συστηματική μεταβολή του δυναμικού της μεμβράνης ώστε να μελετηθούν οι επακόλουθες μεταβολές στη διαπερατότητα. Ο λόγος είναι ότι οι μεταβολές στο δυναμικό της μεμβράνης είναι αυτές που προκαλούν το δυναμικό δράσης, το οποίο οδηγεί σε περαιτέρω ανεξέλεγκτες μεταβολές στο δυναμικό της μεμβράνης. Ιστορικά δεν ήταν εφικτή η κατανόηση των δυναμικών δράσης, μέχρις ότου ανακαλύφθηκε μία τεχνική που επέτρεψε στους ερευνητές να ελέγχουν το δυναμικό της μεμβράνης και ταυτόχρονα να μετρούν τις υποκείμενες μεταβολές στη διαπερατότητά της. Η τεχνική αυτή, ή μέθοδος καθήλωσης του ηλεκτρικού δυναμικού της μεμβράνης (Πλαίσιο Α), παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες για τον καθορισμό της ιοντικής διαπερατότητας της μεμβράνης στο κάθε επίπεδο του δυναμικού της.

Στα τέλη της δεκαετίας του 1940, οι Alan Hodgkin και Andrew Huxley, εργαζόμενοι στο Πανεπιστήμιο του Cambridge, χρησιμοποίησαν την τεχνική της καθήλωσης του ηλεκτρικού δυναμικού της μεμβράνης και υπολόγισαν τις μεταβολές στη διαπερατότητα που είναι υπεύθυνες για το δυναμικό δράσης. Για άλλη μια φορά, επέλεξαν να χρησιμοποιήσουν τον γιγαντιαίο νευρώνα του καλαμαριού, καθώς το μέγεθός του (έως 1 mm διάμετρο· Πλαίσιο Α στο Κεφάλαιο 2), επιτρέπει την εισαγωγή των αναγκαίων ηλεκτροδίων για την καθήλωση του ηλεκτρικού δυναμικού της μεμβράνης. Ήταν οι πρώτοι ερευνητές που εξέτασαν ευθέως την υπόθεση ότι οι ευαίσθητες στις αλλαγές δυναμικού μεταβολές της διαπερατότητας του Na^+ και του K^+ αποτελούν τις αναγκαίες όσο και επαρκείς συνθήκες για την παραγωγή των δυναμικών δράσης.

Ο πρώτος στόχος των Hodgkin Huxley ήταν να προσδιορίσουν εάν οι νευρωνικές μεμβράνες, παρουσιάζουν ηλεκροεξαρτώμενες διαπερατότητες. Για να εξετάσουν το ερώτημα αυτό, έπρεπε να αποφασίσουν εάν η ροή των ιοντικών ρευμάτων συνεχίζεται στη μεμβράνη ακόμη και όταν το δυναμικό μεταβάλλεται. Τα αποτελέσματα ενός τέτοιου πειράματος, εμφανίζονται στην Εικόνα 3.1. Η Εικόνα 3.1Α απεικονίζει τα ρεύματα που παράγονται από τον νευράξονα του καλαμαριού όταν το δυναμικό της μεμβράνης του, mV, υπερπολώνεται από το επίπεδο ηρεμίας των -65 mV στα -130 mV. Η αρχική απάντηση του νευράξονα προέρχεται από την ανακατανομή του φορτίου στις δύο πλευρές της αξονικής μεμβράνης. Το ρεύμα χωρητικότητας είναι σχεδόν ακαριαίο και ολοκληρώνεται σε ένα κλάσμα του δευτερολέπτου. Πέρα όμως από αυτό το σύντομο γεγονός, το ρεύμα που κινείται όταν η μεμβράνη υπερπολώνεται είναι ελάχιστο. Όμως, όταν το δυναμικό της μεμβράνης εκπολώνεται από -65 mV σε 0 mV, η απάντηση είναι αρκετά διαφορετική (Εικόνα 3.1B). Καθώς το ρεύμα χωρητικότητας εξαντλείται, ο νευράξονας παράγει ένα ταχύτατα αυξανόμενο εσωτερικό (ή εσωστρεφές) ιοντικό ρεύμα (όπου εσωτερικό σημαίνει με θετικό φορτίο κατά την είσοδό του στο κύτταρο – δηλαδή, είτε κατιόντα που κινούνται προς τα μέσα ή ανιόντα που κινούνται προς τα έξω) που ακολουθείται από ένα εξωτερικό ρεύμα που αυξάνεται με πιο αργό ρυθμό. Το γεγονός ότι η εκπόλωση της μεμβράνης συνδέεται με αυτά τα ιοντικά ρεύματα, καταδεικνύει επίσης το ότι η διαπερατότητα της μεμβράνης των αξόνων εξαρτάται όντως από την τάση του ρεύματος.

Πλαίσιο A

Η μέθοδος καθήλωσης του ηλεκτρικού δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης (voltage clamp)

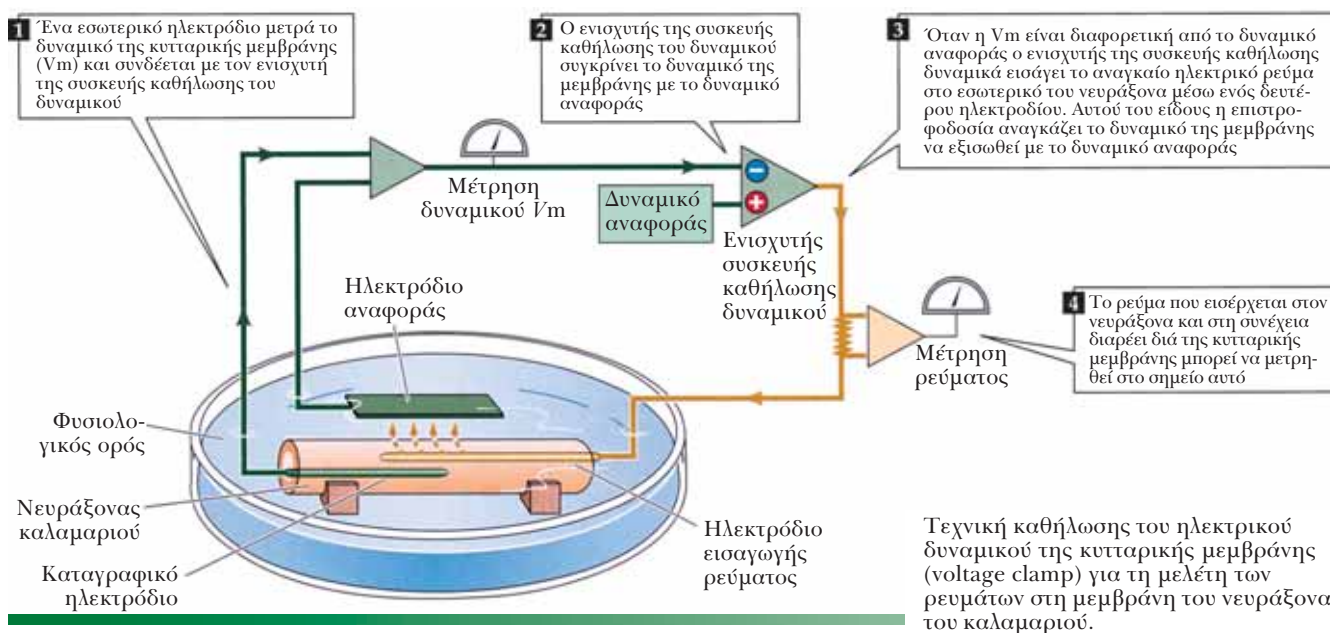
Οι ανακαλύψεις των επιστημονικών ερευνών συχνά εξαρτώνται από τη δημιουργία νέων τεχνολογιών. Στην περίπτωση του δυναμικού δράσης, η λεπτομερής κατανόηση που επιτεύχθηκε μόνο μετά την εφεύρεση της τεχνικής καθήλωσης του ηλεκτρικού δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης από τον Kenneth Cole στη δεκαετία του 1940. Η συσκευή ονομάζεται διότι καθήλώνει το δυναμικό της μεμβράνης (ή τάση του ηλεκτρικού ρεύματος) σε οποιοδήποτε επίπεδο θέλει ο ερευνητής. Η μέθοδος καταγράφει το δυναμικό της μεμβράνης με ένα μικροηλεκτρόδιο (ή άλλο τύπο ηλεκτροδίου) που τοποθετείται στο εσωτερικό του κυττάρου (1) και ηλεκτρονικά συγκρίνει αυτή την τάση του ρεύματος με την επιθυμητή τάση του ρεύματος (command voltage) ή τάση αναφοράς (2). Το κύκλωμα της συσκευής καθήλωσης του ηλεκτρικού δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης

κατόπιν περνά ένα ρεύμα πίσω στο κύτταρο μέσω ενός άλλου ενδοκυτταρίου ηλεκτροδίου (3). Αυτό το ηλεκτρονικό παλίνδρομο κύκλωμα διατηρεί το δυναμικό της μεμβράνης στο επιθυμητό επίπεδο, ακόμα και κατά τις μεταβολές της μεμβρανικής διαπερατότητας που υπό φυσιολογικές συνθήκες μεταβάλλουν το δυναμικό. Πιο σημαντικό, η συσκευή επιτρέπει την ταυτόχρονη καταγραφή του ρεύματος που απαιτείται για να διατηρηθεί το κύτταρο σε μία δεδομένη τάση (4). Η τάση αυτή αντιστοιχεί στην ποσότητα του ρεύματος που ρέει μέσω της νευρωνικής μεμβράνης, επιτρέποντας έτσι την έμμεση καταγραφή των ρευμάτων της μεμβράνης. Επομένως, η τεχνική καθήλωσης του ηλεκτρικού δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης μπορεί να δείξει ότι το δυναμικό της μεμβράνης επηρεάζει τη ροή του ιοντικού ρεύματος δια μέσω της μεμβράνης. Οι πληροφορίες αυτές

παρείχαν στους Hodgkin και Huxley το κλειδί για τη δημιουργία του μοντέλου πυροδότησης του δυναμικού δράσης. Σήμερα, η μέθοδος αυτή εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρέως για τη μελέτη των ιοντικών ρευμάτων στους νευρώνες και άλλα κύτταρα. Η πιο δημοφιλή σύγχρονη έκδοση αυτής της μεθόδου είναι η τεχνική καθήλωσης του ηλεκτρικού δυναμικού σε μικρή έκταση της κυτταρικής μεμβράνης (patch clamp), μία τεχνική που μπορεί να εφαρμοστεί σε σχεδόν οποιοδήποτε κύτταρο και έχει υψηλή ανάλυση ώστε να καταγράφει τα μικροσκοπικά ηλεκτρικά ρεύματα που ρέουν μέσω μόνων ιοντικών διαύλων (Πλαίσιο A στο Κεφάλαιο 4).

Βιβλιογραφία

COLE, K. S. (1968) *Membranes, Ions and Impulses: A Chapter of Classical Biophysics*. Berkeley, CA: University of California Press.



Δύο τύποι ηλεκτροεξαρτώμενων ιοντικών ρευμάτων

Τα αποτελέσματα της Εικόνας 3.1 φανερώνουν ότι η ιοντική διαπερατότητα των μεμβρανών των νευρώνων είναι ηλεκτροευαίσθητη αλλά τα πειράματα δεν εξακριβώνουν πόσοι τύποι διαπερατότητας υπάρχουν ή ποια είναι τα ιόντα που συμμετέχουν. Όπως συζητήθηκε στο Κεφάλαιο 2 (Εικόνα 2.5), αλλάζοντας το δυναμικό σε όλη την έκταση της μεμβρά-



Εικόνα 3.9 Αναπαράσταση της παλίνδρομης ρύθμισης που είναι υπεύθυνη για τις μεταβολές στο δυναμικό της μεμβράνης κατά τη διάρκεια ενός δυναμικού δράσης. Η εκπόλωση της μεμβράνης ενεργοποιεί ταχύτατα έναν κύκλο θετικής παλίνδρομης ρύθμισης που τροφοδοτείται από την ηλεκτροεξαρτώμενη ενεργοποίηση της αγωγιμότητας του Na⁺. Το φαινόμενο αυτό ακολουθείται από την βραδύτερη ενεργοποίηση μιας αρνητικής αμφίδρομης παλίνδρομης ρύθμισης, καθώς η εκπόλωση ενεργοποιεί μια αγωγιμότητα K⁺, που βοηθά στην επαναπόλωση του δυναμικού της μεμβράνης και τερματίζει το δυναμικό δράσης.

της συμπεριφοράς του δυναμικού δράσης στον νευράξονα του καλαμαριού, όπως τον τρόπο που μεταβάλλεται η καθυστέρηση που παρατηρείται πριν την πυροδότηση του δυναμικού δράσης ως απάντησης σε ερεθίσματα από ρεύματα διαφορετικών εντάσεων (Εικόνα 3.8B, Γ). Το μοντέλο αυτό προέβλεπε επίσης ότι η μεμβράνη του νευράξονα θα γινόταν ανερέθιστη για ένα σύντομο χρονικό διάστημα μετά το δυναμικό δράσης, κάτι που παρατηρείται και πειραματικά.

Το μοντέλο των Hodgkin και Huxley προσέφερε γνώσεις και για τον τρόπο πυροδότησης του δυναμικού δράσης. Η Εικόνα 3.8A δείχνει την ανακατασκευή ενός δυναμικού δράσης, σε συνδυασμό με τη χρονική εξέλιξη των αντίστοιχων αγωγιμοτήτων και K⁺. Η σύμπτωση της αρχικής αύξησης της αγωγιμότητας για το Na⁺, με την ταχύτατη φάση αύξησης του δυναμικού δράσης, δείχνει ότι μία εκλεκτική αύξηση στην αγωγιμότητα του Na⁺ είναι υπεύθυνη για την εκκίνηση του δυναμικού δράσης. Η αύξηση στην αγωγιμότητα του Na⁺ προκαλεί την είσοδο Na⁺ στον νευρώνα, εκπολώνοντας το δυναμικό της μεμβράνης που πλησιάζει την τιμή του E_{Na}. Ο ρυθμός της εκπόλωσης τελικά μειώνεται διότι η ηλεκτροχημική κινητήρια δύναμη του Na⁺ (δηλ. η διαφορά μεταξύ του δυναμικού της μεμβράνης και του E_{Na}) μειώνεται και διότι η αγωγιμότητα του Na⁺ απενεργοποιείται. Ταυτόχρονα, η εκπόλωση ενεργοποιεί με αργό ρυθμό την ηλεκτροεξαρτώμενη αγωγιμότητα του K⁺ προκαλώντας την έξοδο του K⁺ από το κύτταρο και επαναπόλωση του δυναμικού της μεμβράνης που πλησιάζει την τιμή του E_K. Καθώς η αγωγιμότητα του K⁺ γίνεται παροδικά υψηλότερη απ' ό,τι στην κατάσταση ηρεμίας, το δυναμικό της μεμβράνης στην πραγματικότητα γίνεται για μικρό χρονικό διάστημα αρνητικότερο από το φυσιολογικό δυναμικό ηρεμίας (φάση υπερπόλωσης). Η υπερπόλωση του δυναμικού της μεμβράνης προκαλεί την απενεργοποίηση της ηλεκτροεξαρτώμενης αγωγιμότητας του K⁺ (και κάθε αγωγιμότητας που δεν έχει ήδη απενεργοποιηθεί), επιτρέποντας στο δυναμικό της μεμβράνης να επανέλθει στο επίπεδο ηρεμίας.

Αυτός ο μηχανισμός πυροδότησης του δυναμικού δράσης αποτελεί ένα παράδειγμα θετικής παλίνδρομης ρύθμισης: Η ενεργοποίηση της ηλεκτροεξαρτώμενης αγωγιμότητας Na⁺ αυξάνει την είσοδο του Na⁺ στον νευρώνα, που προκαλεί εκπόλωση του δυναμικού μεμβράνης, που οδηγεί στην ενεργοποίηση μεγαλύτερης αγωγιμότητας, περισσότερη είσοδο Na⁺ και επιπλέον μεγαλύτερη εκπόλωση (Εικόνα 3.9). Η θετική παλίνδρομη αυτή δράση συνεχίζεται αμείωτη έως ότου η απενεργοποίηση της αγωγιμότητας Na⁺ και η ενεργοποίηση της αγωγιμότητας K⁺ επαναφέρουν το δυναμικό της μεμβράνης στα επίπεδα ηρεμίας. Καθώς, όταν αυτός ο θετικός παλίνδρομος κύκλος ξεκινήσει, διατηρείται από τις ενδογενείς ιδιότητες του νευρώνα – κυρίως την εξάρτηση των ιοντικών αγωγιμοτήτων από την τάση του ρεύματος – το δυναμικό δράσης είναι αυτοσυντηρούμενο ή αυτοαναγεννούμενο. Αυτή η ποιότητα της αυτοαναγέννησης εξηγεί γιατί τα δυναμικά δράσης εκδηλώνουν συμπεριφορά “όλον ή ουδέν” (Εικόνα 2.1) και γιατί έχουν ουδό (Πλαίσιο B). Η καθυστερημένη ενεργοποίηση της αγωγιμότητας του K⁺ αντιπροσωπεύει έναν αρνητικό παλίνδρομο κύκλο που στο τέλος επαναφέρει τη μεμβράνη στην κατάσταση ηρεμίας.

Η ανακατασκευή του δυναμικού δράσης από τους Hodgkin και Huxley και όλων των των στοιχείων μας επιτρέπουν να υποστηρίξουμε ότι οι ιδιότητες των ηλεκτροευσταθιστικών αγωγιμοτήτων Na⁺ και K⁺, σε συνδυασμό με τις ηλεκτροχημικές κινητήριες δυνάμεις που δημιουργούνται από ιοντικούς μεταφορείς, είναι επαρκείς για την εξήγηση των δυναμικών δράσης. Η χρήση τόσο εμπειρικών όσο και θεωρητικών

Πλαίσιο Β

Ουδός ή κατώφλι ή βαλβίδα

Μία σημαντική και πιθανώς πολύπλοκη ιδιότητα του δυναμικού δράσης είναι η εκκίνησή του από συγκεκριμένο δυναμικό της μεμβράνης που ονομάζεται ουδός (ή κατώφλι ή βαλβίδα). Όντως, τα δυναμικά δράσης δεν εκλύονται εάν το εκπολωτικό ερέθισμα δεν φέρει τη μεμβράνη στο επίπεδο αυτό. Η εκπολωτική “αίτια” μπορεί να είναι ένα από τα παρακάτω γεγονότα: μία συναπτική συνεισφορά, ένα δυναμικό υποδοχής που πυροδοτείται από ειδικευμένα όργανα, η ενδογενής βηματοδοτική δραστηριότητα των κυττάρων που παράγουν δυναμικά δράσης ή το τοπικό ρεύμα που διευκολύνει τη διασπορά του δυναμικού δράσης κατά μήκος του νευράξονα.

Για ποιο λόγο το δυναμικό δράσης “απογειώνεται” από κάποιο συγκεκριμένο σημείο εκπόλωσης, μπορεί να γίνει κατανοητό εάν συγκρίνουμε τα γεγονότα που το αποτελούν με μία χημική έκρηξη (Εικόνα Α). Εξωγενής θερμότητα (που είναι ανάλογη με την αρχική εκπόλωση του δυναμικού της μεμβράνης) προκαλεί μία εξώθερμη χημική αντίδραση που παράγει περισσότερη θερμότητα η οποία με τη σειρά της ενισχύει τη αντίδραση (Εικόνα Β). Ως αποτέλεσμα αυτού του θετικού παλίνδρομου μηχανισμού, ο ρυθμός της αντίδρασης αυξάνει εκθετικά – αυτός είναι ο ορισμός μίας έκρηξης. Σε κάθε τέτοια διαδικασία βέβαια, υπάρχει ένας ουδός, ένα

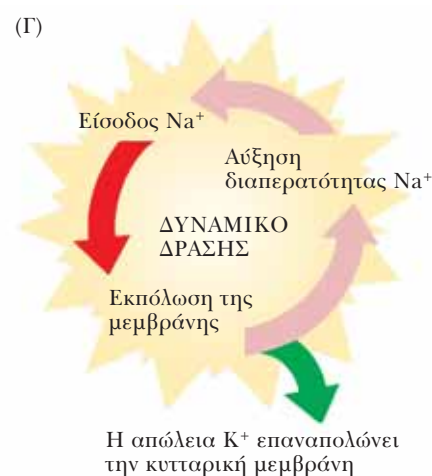
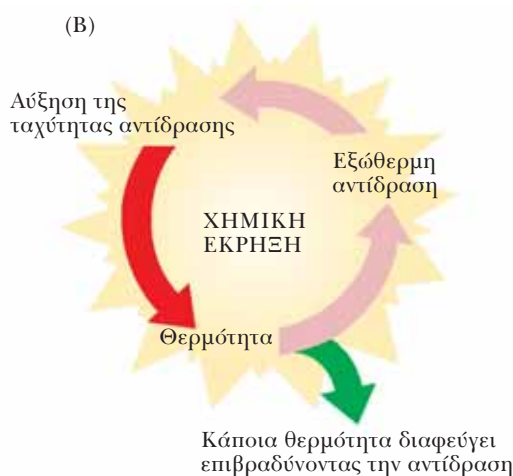
σημείο δηλαδή μέχρι το οποίο μπορεί να παρέχεται θερμότητα χωρίς να προκληθεί έκρηξη. Ο ουδός για τη χημική έκρηξη που περιγράφεται εδώ είναι το σημείο στο οποίο η ποσότητα της θερμότητας που παρέχεται εξωγενώς είναι ακριβώς ίση με την ποσότητα της θερμότητας που μπορεί να σπαταληθεί κατά τις συνθήκες αντίδρασης (όπως τη διαφυγή θερμότητας από το γυάλινο δοχείο του πειράματος).

Ο ουδός για την πυροδότηση ενός δυναμικού δράσης είναι παρόμοιος (Εικόνα Γ). Υπάρχει ένα εύρος “υποουδών” εκπόλωσης, μέσα στο οποίο ο ρυθμός του εισερχομένου νατρίου είναι μικρότερος από τον ρυθμό εξόδου του καλίου (υπενθυμίζουμε ότι η μεμβράνη κατά την ηρεμία είναι ιδιαίτερα διαπερατή για το K^+ το οποίο ρέει προς το εξωτερικό κατά τη διάρκεια εκπόλωσης της μεμβράνης). Το σημείο στο οποίο η εισροή Na^+ ισούται με την εκροή K^+ αντιπροσωπεύει μία ασταθή ισορροπία ανάλογη με το σημείο ανάφλεξης σε ένα εύφλεκτο μείγμα. Η συμπεριφορά της μεμβράνης στο σημείο ουδού αντιπροσωπεύει την αστάθεια αυτή.

Το δυναμικό της μεμβράνης μπορεί να παραμένει στο επίπεδο του ουδού για διάφορο χρόνο πριν επιτρέψει στο επίπεδο ηρεμίας ή προχωρήσει σε ολοκληρωτική

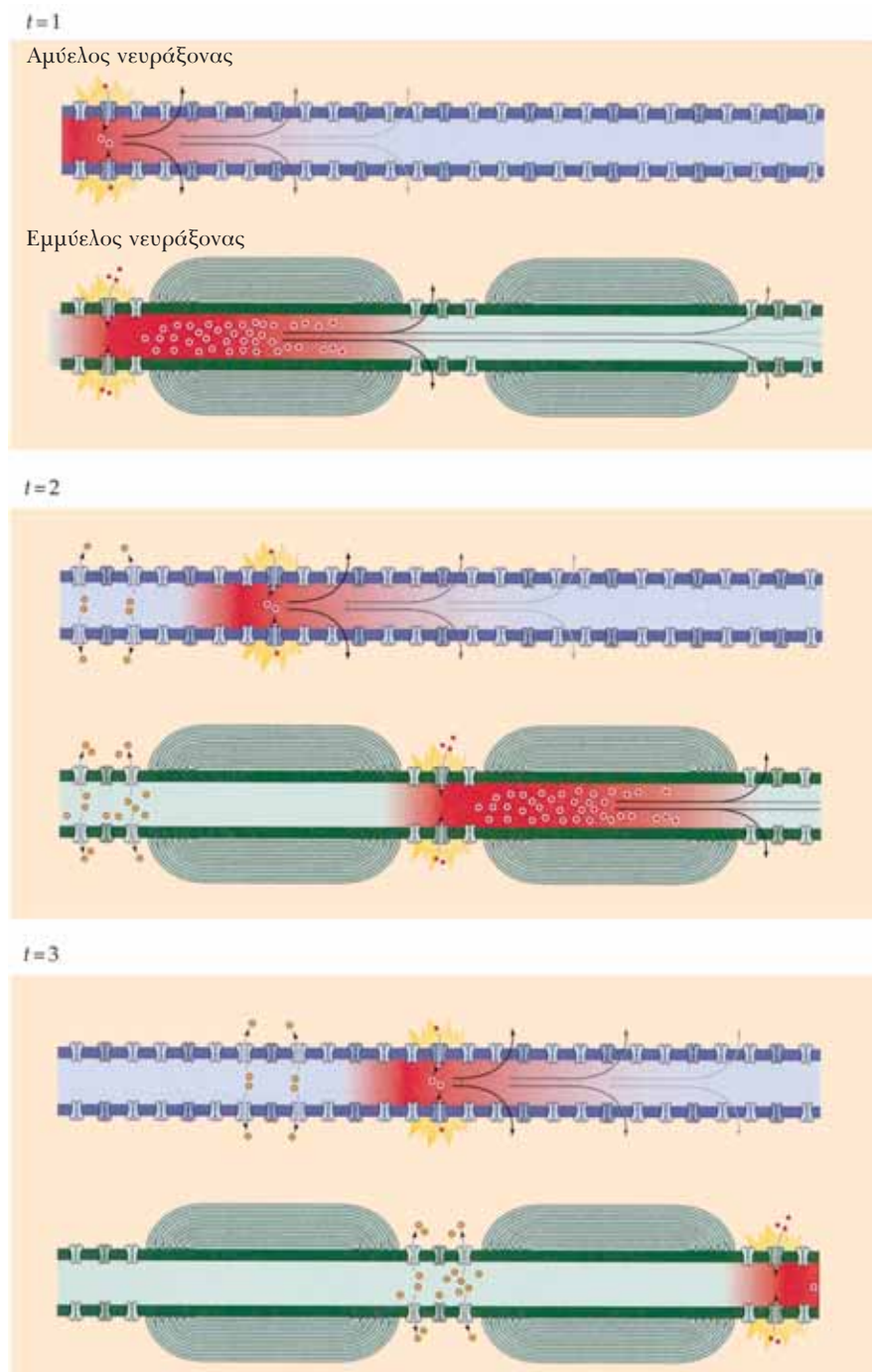
πυροδότηση δυναμικού δράσης. Θεωρητικά, εάν υπάρχει αύξηση έστω και κατά ένα Na^+ , στο εσωτερικό του κυττάρου θα εμφανίσει δυναμικό δράσης· αντίθετα, η απώλεια έστω και ενός K^+ θα οδηγήσει σε υπερπόλωση. Ένας πιο ακριβής, επομένως, ορισμός του ουδού είναι εκείνη η τιμή του δυναμικού της μεμβράνης που κατά την εκπόλωση από το δυναμικό ηρεμίας, το ρεύμα που μεταφέρεται με την είσοδο του Na^+ στον νευρώνα είναι ακριβώς ίσο με το ρεύμα του K^+ που ρέει προς το εξωτερικό. Μόλις το ερέθισμα εκπολώσει τη μεμβράνη πέρα από το σημείο αυτό, ο θετικός παλίνδρομος μηχανισμός της εισόδου του Na^+ στο κύτταρο ενεργοποιείται και το δυναμικό δράσης πυροδοτείται.

Καθώς οι αγωγιμότητες του K^+ και του Na^+ αλλάζουν δυναμικά με την πάροδο του χρόνου, το δυναμικό του ουδού για την παραγωγή ενός δυναμικού δράσης, επίσης ποικίλει ως αποτέλεσμα της προηγούμενης δραστηριότητας του νευρώνα. Για παράδειγμα, μετά από ένα δυναμικό δράσης, η μεμβράνη γίνεται παροδικά ανερέθιστη γιατί ο ουδός για την πυροδότηση του δυναμικού δράσης αυξάνει για ένα σύντομο χρονικό διάστημα. Επομένως, δεν υπάρχει συγκεκριμένη τιμή δυναμικού της μεμβράνης που να καθορίζει τον ουδό για ένα νευρικό κύτταρο υπό όλες τις συνθήκες.



Η θετική αμφίδρομη παλινδρόμηση που σχετίζεται με το δυναμικό δράσης εξηγεί το φαινόμενο του ουδού (βαλβίδας ή κατωφλίου).

Εικόνα 3.14 Σύγκριση της ταχύτητας της αγωγής του δυναμικού δράσης σε μη μυελινωμένους (άνω) και μυελινωμένους (κάτω) νευράξονες.



σε ασθένειες όπως η πολλαπλή σκλήρυνση, προκαλεί ποικιλία σοβαρών νευρολογικών προβλημάτων (Πλαίσιο Δ).

Σύνοψη

Το δυναμικό δράσης και όλες οι πολύπλοκες ιδιότητές του μπορούν να εξηγηθούν μέσω των αλλαγών στις διαπερατοσιότητες της μεμβράνης για το Na^+ και το K^+ που εξαρτώνται από το χρόνο και την τάση του ρεύματος. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει κυρίως από πειράματα με τη συσκευή καθήλωσης του ηλεκτρικού δυναμικού. Η τεχνική αυτή είναι μία

Πλαίσιο Δ

Πολλαπλή σκλήρυνση

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μία ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από μία ποικιλία κλινικών προβλημάτων που προκύπτουν από το γεγονός ότι υπάρχουν πολλές περιοχές απομυελίνωσης και φλεγμονής στις οδούς μετάδοσης των νευρωνικών σημάτων στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Η ασθένεια αυτή συνήθως ξεκινά μεταξύ των 20 και 40 ετών, χαρακτηρίζεται από την αφνίδια έναρξη νευρολογικών ελλειμμάτων που τυπικά εμμένουν για ημέρες ή εβδομάδες και μετά υποχωρούν. Η κλινική πορεία ποικίλει, από ασθενείς που δεν παρουσιάζουν επίμονα νευρολογικά ελλείμματα, και οι οποίοι βιώνουν μόνο περιστασιακούς παροξυσμούς, σε άλλους οι οποίοι προοδευτικά επιδεινώνονται ως αποτέλεσμα της εκτενούς και αμειλίχτης συμμετοχής του κεντρικού νευρικού συστήματος στη νόσο.

Τα σημεία και συμπτώματα της ΠΣ καθορίζονται από την τοποθεσία των επηρεασμένων περιοχών. Ιδιαίτερα συχνά είναι η μονοφθάλμια τύφλωση (λόγω προσβολής του οπτικού νεύρου), η κινητική αδυναμία ή παράλυση (λόγω προσβολής των φλοιονωτιαίων οδών), οι ανώμαλες σωματικές αισθήσεις (λόγω προσβολής των σωματικών αισθητικών οδών, συχνά στις οπίσθιες στήλες), η διπλοπία (λόγω προσβολής της μέσης επιμήκους δεσμίδας) και η ζάλη (λόγω προσβολής οδών που διέρχονται από το θάλαμο). Ανωμαλίες εμφανίζονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό το οποίο περιέχει ανώμαλο αριθμό κυττάρων που σχετίζονται με φλεγμονή και αυξημένη ποσότητα αντισωμάτων (στοιχείο αλλοιωμένης ανοσολογικής απάντησης). Η διάγνωση της ΠΣ βασίζεται στην παρουσία ενός νευρολογικού προβλήματος που υποχωρεί και μετά επανεμφανίζεται σε άσχετη περιοχή. Η επιβεβαίωση συχνά έρχεται με τη μαγνητική τομογραφία (MRI) ή από λειτουργικές αποδείξεις προσβολής συγκεκριμένων οδών που υποδεικνύεται από τα μη φυσιολογικά προκλητά δυναμικά. Η ιστολογική “σφραγίδα” της ΠΣ σε

νεκροτομική εξέταση είναι πολλαπλές συμφύσεις σε διάφορα σημεία που παρουσιάζουν απώλεια μυελίνης που σχετίζεται με συγκέντρωση κυττάρων της φλεγμονής και σε ορισμένες περιπτώσεις, απώλεια και των ίδιων των αξόνων.

Η έννοια της ΠΣ ως εκφυλιστικής νόσου βρίσκεται στα βάθη της κλινικής βιβλιογραφίας αν και δεν είναι πλήρως κατανοητό πώς η εκφύλιση της μυελίνης μεταφράζεται σε λειτουργικές ανωμαλίες. Η απώλεια του ελύτρου μυελίνης που περιβάλλει πολλούς νευράξονες, είναι φανερό ότι περιορίζει την αγωγιμότητα των δυναμικών δράσης και τα μη φυσιολογικά είδη νευρικής αγωγιμότητας που προκύπτουν είναι πιθανόν η αιτία για τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

Η ΠΣ όμως έχει και αποτελέσματα που εκτείνονται πέρα από την απώλεια του ελύτρου μυελίνης. Είναι ξεκάθαρο ότι κάποιοι νευράξονες καταστρέφονται, ίσως ως αποτέλεσμα διαδικασιών φλεγμονής της μυελίνης και/ή απώλειας τροφικής υποστήριξης του νευράξονα από τα ολιγοδενδροκύτταρα. Επομένως και η απώλεια των αξόνων συνεισφέρει στις λειτουργικές ανωμαλίες στην ΠΣ, ειδικά στις χρόνιες προοδευτικές μορφές της νόσου.

Η ακριβής αιτία της ΠΣ παραμένει άγνωστη. Το ανοσοποιητικό σύστημα συνεισφέρει χωρίς αμφιβολία, στη ζημία και νέες ανοσορρυθμιστικές θεραπείες παρέχουν ουσιαστικά οφέλη σε πολλούς ασθενείς. Πώς ακριβώς ενεργοποιείται το ανοσοποιητικό σύστημα για να προκαλέσει το τραύμα δεν είναι γνωστό. Η πιο δημοφιλής θεωρία είναι ότι η ΠΣ είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα (δηλ. μία νόσος όπου το ανοσοποιητικό σύστημα προσβάλλει τα συστατικά του ίδιου του οργανισμού). Το γεγονός ότι η “ανοσοποίηση” πειραματόζων με οποιοδήποτε από τα διάφορα μοριακά συστατικά του ελύτρου μυελίνης μπορεί να οδηγήσει σε μία εκφυλιστική νόσο (που καλείται αλλεργική εγκεφαλομυελίτιδα) φανερώνει ότι μία αυτοάνοση επίθεση στη μεμβράνη της

μυελίνης είναι επαρκής για να προκαλέσει μία εικόνα παρόμοια με αυτή της ΠΣ.

Μία πιθανή εξήγηση για τη νόσο στον άνθρωπο είναι ότι ένα γενετικά επιρρεπές άτομο σταδιακά προσβάλλεται (όπως σε μία ελαφρά ίωση) από έναν μικροοργανισμό που εκφράζει μία μοριακή δομή παρόμοια με κάποιο συστατικό της μυελίνης. Μία απάντηση του ανοσοποιητικού σ’ αυτό το αντιγόνο είναι επόμενο να επιτεθεί στον εισβολέα, αλλά η αδυναμία του ανοσοποιητικού συστήματος να διακρίνει ανάμεσα στην ξένη πρωτεΐνη και τη δική του, έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή μίας, υπό κανονικές συνθήκες, φυσιολογικής μυελίνης, ένα σενάριο που συμβαίνει σε ποικιλία που προσβάλλονται από τον ιό του Theiler.

Μία άλλη θεωρία είναι ότι η ΠΣ προκαλείται από μία λανθάνουσα προσβολή από κάποιον ιό ή άλλο μικροοργανισμό. Σύμφωνα με αυτή την εξήγηση οι συνεχείς προσπάθειες του ανοσοποιητικού συστήματος να απαλλαγθεί από το υπολοιπούμενο παθογόνο μπορεί να προκαλέσουν καταστροφή της μυελίνης. Η τοπική σπαστική παραπάρεση (ΤΣΠ) παρέχει μία εικόνα για το πως θα μπορούσε να συμβαίνει κάτι τέτοιο. Η ΤΣΠ είναι μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από τη σταδιακή εξέλιξη της αδυναμίας των ποδιών και ελλιπή έλεγχο της κυστικής λειτουργίας, που συνδέεται με αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά και θετικό σημείο Babinski (Κεφάλαιο 16). Η κλινική αυτή εικόνα είναι παρόμοια με αυτή της ταχείας προοδευτικής ΠΣ. Η ΤΣΠ είναι γνωστό ότι προκαλείται από εμμένουσα λοίμωξη από ένα ρετροϊό (ανθρώπινο Τ λεμφοτρόπο ιό-1). Η απόδειξη ωστόσο της εμμένουσας λοίμωξης ως υπόθεσης για την ΠΣ απαιτεί την αδιαμφισβήτητη απόδειξη της παρουσίας ενός ιού. Παρά τις κάποιες αναφορές για έναν ιό που σχετίζεται με την ΠΣ, δεν υπάρχουν ακλόνητα στοιχεία για να υποστηρίξουν κάτι τέτοιο. Συνοψίζοντας, η πολλαπλή σκλήρυνση παραμένει μία τρομακτική κλινική πρόκληση.

μέθοδος ηλεκτρονικής επιστροφοδοσίας που επιτρέπει τον έλεγχο του δυναμικού της μεμβράνης του νευρώνα και ταυτόχρονα, την άμεση καταμέτρηση των ηλεκτροεξαρτώμενων ροών του Na^+ και του K^+ , που παράγουν το δυναμικό δράσης. Τα πειράματα με τη συσκευή καθήλωσης του

Εικόνα 5.1 Οι ηλεκτρικές και χημικές συνάψεις παρουσιάζουν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ τους όσον αφορά στους μηχανισμούς μετάδοσης. (Α) Στις ηλεκτρικές συνάψεις, οι χασματοσυνδέσεις μεταξύ προσυναπτικών και μετασυναπτικών μεμβρανών επιτρέπουν στο ρεύμα να ρέει παθητικά μέσω διακυτταρικών διαύλων (μεγέθυνση). Αυτή η ηλεκτρική ροή μεταβάλλει το δυναμικό της μετασυναπτικής μεμβράνης, ενεργοποιώντας (ή σε κάποιες περιπτώσεις αναστέλλοντας) την παραγωγή μετασυναπτικών δυναμικών δράσης. (Β) Στις χημικές συνάψεις, δεν υπάρχει ενδοκυτταρική συνέχεια και επομένως δεν υπάρχει άμεση ροή του ρεύματος από προσυναπτικά προς μετασυναπτικά κύτταρα. Το συναπτικό ρεύμα ρέει μέσω της μετασυναπτικής μεμβράνης, μόνο ως απάντηση στην έκκριση των νευροδιαβιβαστών, που ανοίγουν ή κλείνουν τους μετασυναπτικούς ιοντικούς διαύλους μετά από σύνδεση με μόρια του υποδοχέα (μεγέθυνση).

που επηρεάζεται από το διαβιβαστή, και από τη συγκέντρωση των διαπερατών ιόντων μέσα και έξω από το κύτταρο.

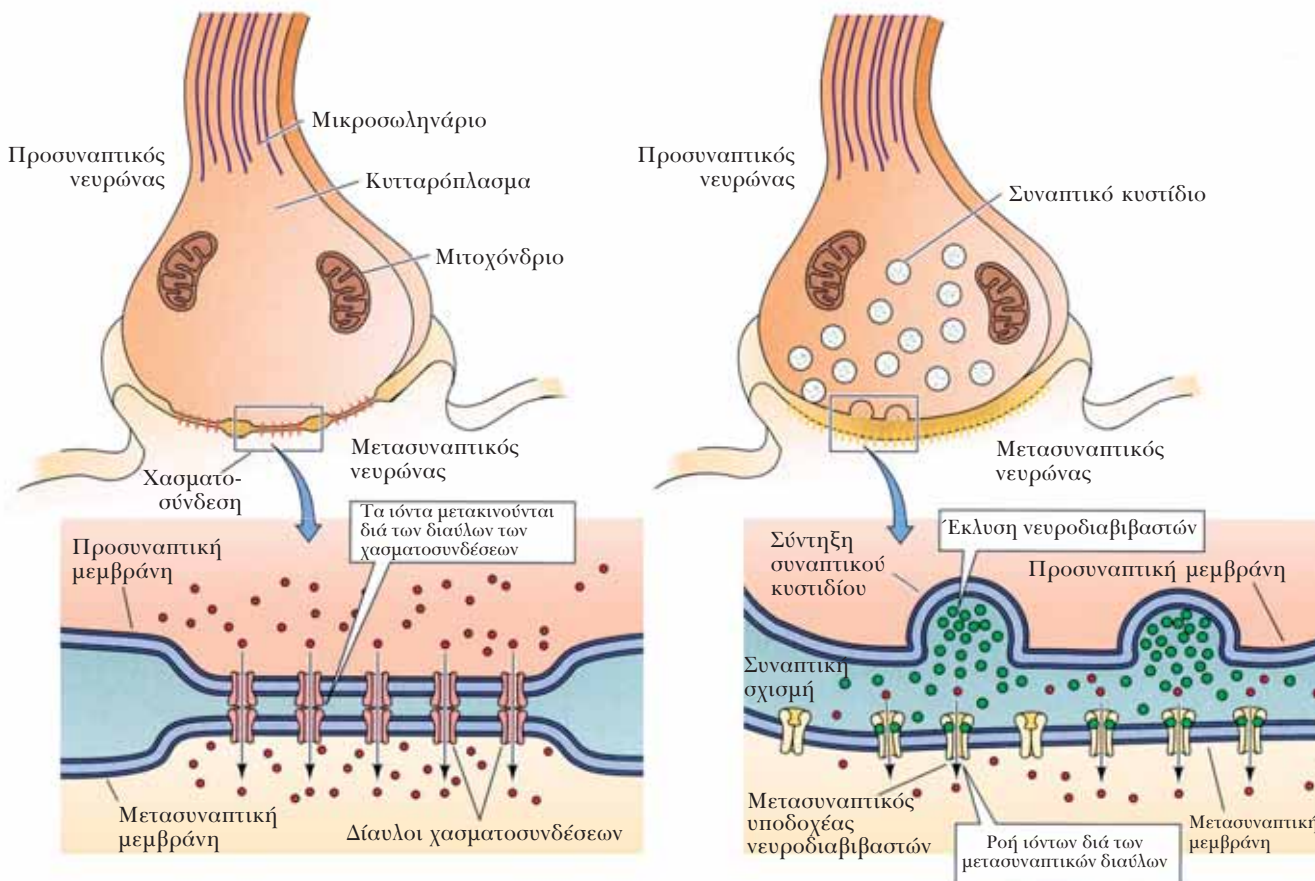
Ηλεκτρικές συνάψεις

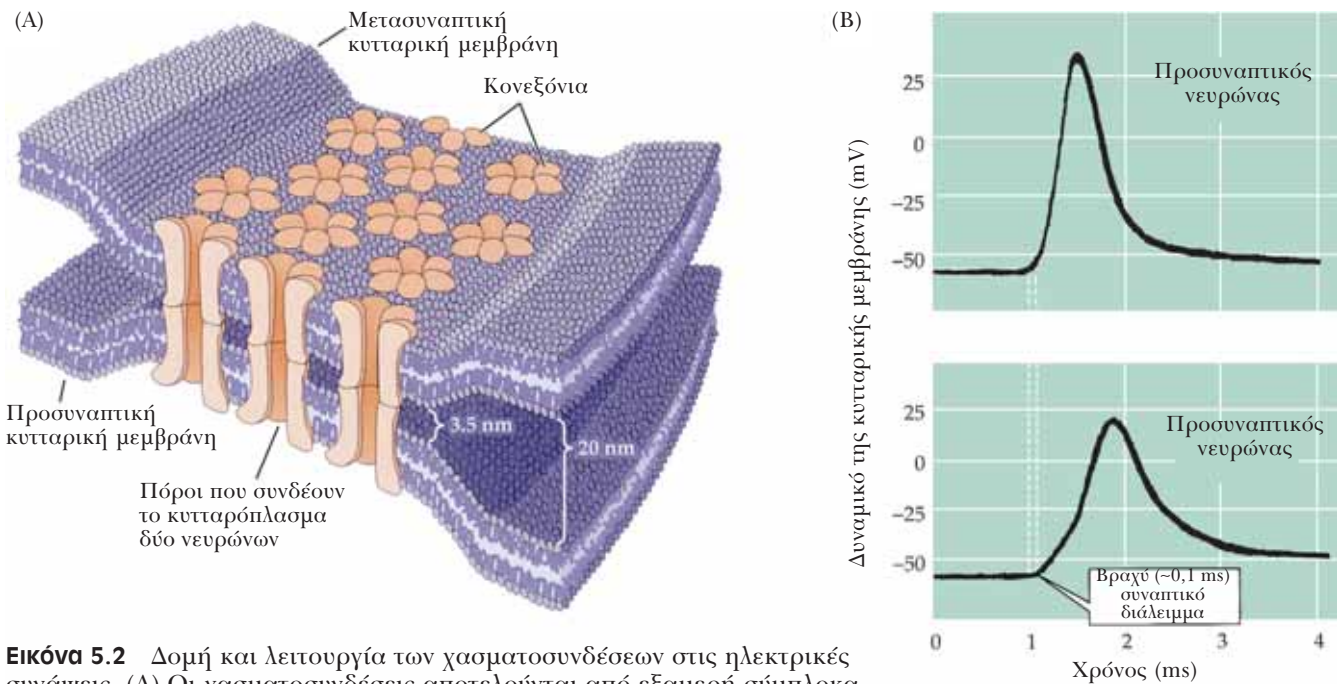
Αν και υπάρχουν πολλών ειδών συνάψεις μέσα στον ανθρώπινο εγκέφαλο, όλες κατατάσσονται σε δύο γενικές κατηγορίες: τις ηλεκτρικές συνάψεις και τις χημικές συνάψεις. Αν και αποτελούν μια διακριτή μειονότητα, οι ηλεκτρικές συνάψεις βρίσκονται σε όλα τα νευρικά συστήματα επιτρέποντας την απευθείας, παθητική ροή ηλεκτρικού ρεύματος από τον ένα νευρώνα στον άλλο.

Η δομή μιας ηλεκτρικής σύναψης παρουσιάζεται σχηματικά στην Εικόνα 5.1.Α. Ο “ενεργός” νευρώνας ο οποίος αποτελεί την πηγή του ρεύματος, ονομάζεται προσυναπτικός νευρώνας, και ο “μη ενεργός” νευρώνας προς τον οποίο ρέει το ρεύμα αυτό, ονομάζεται μετασυναπτικός. Οι μεμβράνες των δύο επικοινωνούντων νευρώνων πλησιάζουν πολύ στο σημείο της σύναψης και στην πραγματικότητα συνδέονται μεταξύ τους μέσω μιας διακυττάριας δομής που ονομάζεται χασματοσύνδεση. Οι χασματοσυνδέσεις περιέχουν ιοντικούς διαύλους που βρίσκονται σε πλήρη δομική αντιστοιχία μεταξύ τους στις μεμβράνες τόσο του προσυναπτικού όσο και του μετασυναπτικού νευρώνα, ώστε τα ζεύγη των διαύλων να σχηματίζουν έναν πόρο (Εικόνα 5.2.Α). Ο πόρος του διαύλου μιας χασματοσύνδεσης είναι πολύ μεγαλύτερος από τους πόρους που είδαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο. Ως αποτέλεσμα, μια ποικιλία ουσιών μπορούν αλλά να διαχυθούν μεταξύ του κυτταροπλάσμα-

(Α) ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΣΥΝΑΨΗ

(Β) ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΝΑΨΗ



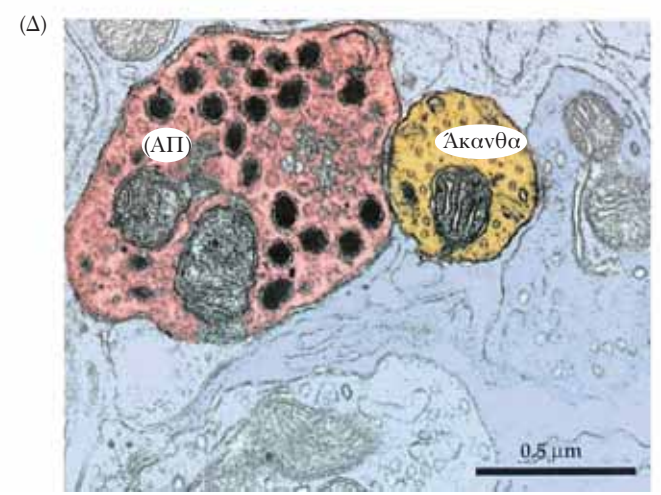
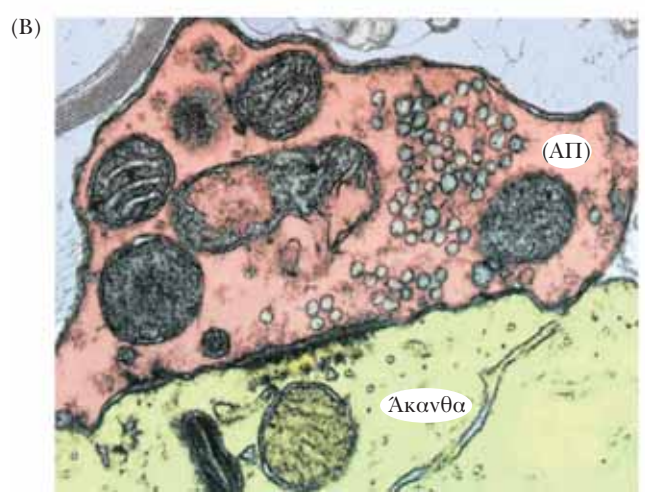
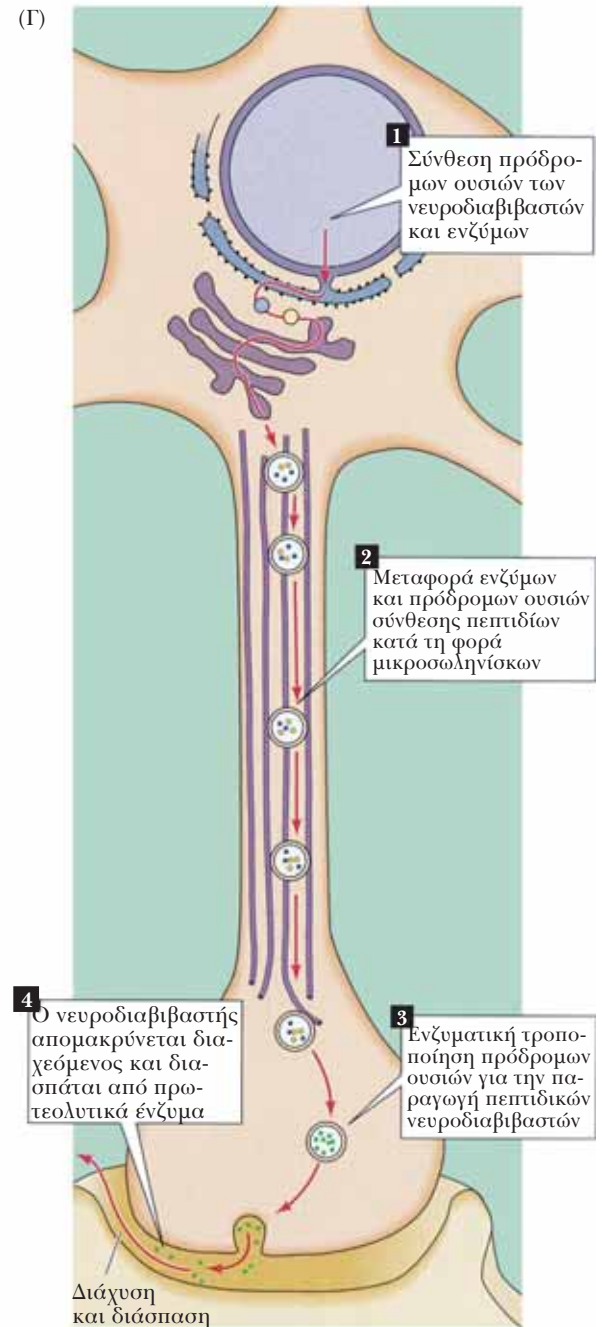
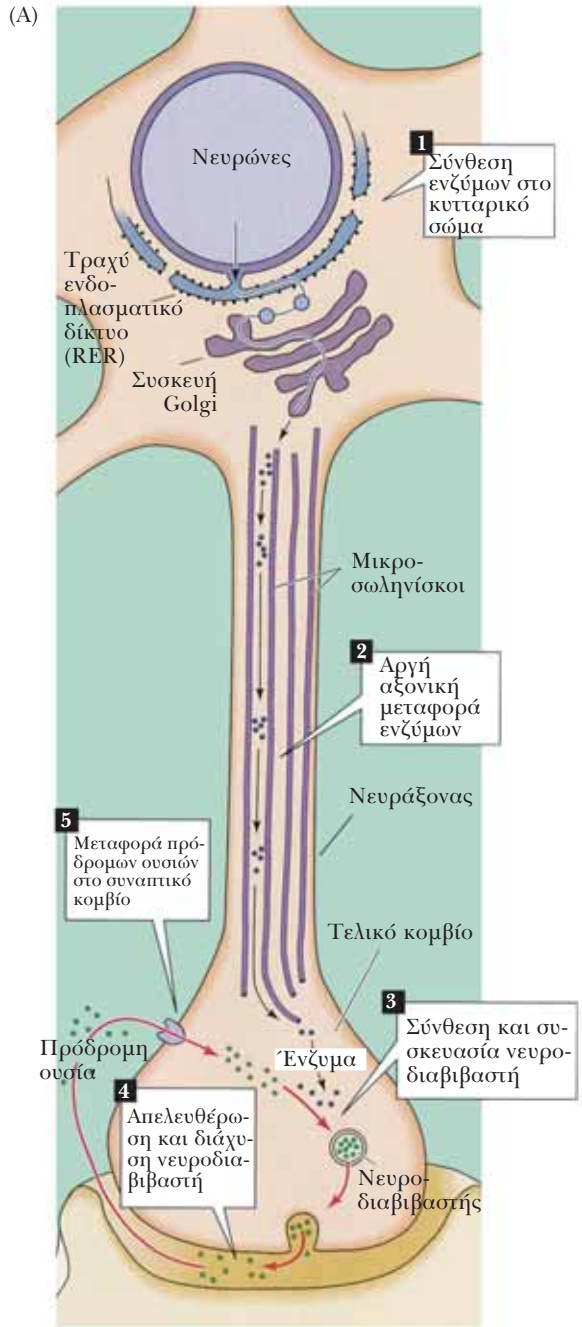


Εικόνα 5.2 Δομή και λειτουργία των χασματοσυνδέσεων στις ηλεκτρικές συνάψεις. (Α) Οι χασματοσυνδέσεις αποτελούνται από εξαμερή σύμπλοκα που σχηματίζονται από τη συνένωση υποομάδων που ονομάζονται συνεξόνια (κονεξόνια), που είναι παρόντα, τόσο στις προσυναπτικές όσο και τις μετασυναπτικές μεμβράνες. Οι πόροι των διαύλων συνδέονται μεταξύ τους, δημιουργώντας μια ηλεκτρική συνέχεια μεταξύ των δύο κυττάρων. (Β) Ταχεία μετάδοση των σημάτων στην ηλεκτρική σύναψη μιας καραβίδας. Ένα δυναμικό δράσης στον προσυναπτικό νευρώνα, προκαλεί την εκπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα μέσα σε κλάσματα του χιλιοστού του δευτερολέπτου (Β από Furshpan και Potter, 1959).

τος των προ – και των μετασυναπτικών νευρώνων. Εκτός από τα ιόντα, οι ουσίες που διαχέονται μέσω των πόρων των χασματοσυνδέσεων περιλαμβάνουν μόρια με μοριακά βάρη που φτάνουν τις εκατοντάδες daltons. Αυτό επιτρέπει στο ATP και άλλους σημαντικούς ενδοκυτταρικούς μεταβολίτες, όπως τους δεύτερους αγγελιοφόρους (Κεφάλαιο 7), να μεταφέρονται μεταξύ των νευρώνων.

Οι ηλεκτρικές συνάψεις επομένως λειτουργούν επιτρέποντας στο ιοντικό ρεύμα να ρέει παθητικά μέσω των πόρων των χασματοσυνδέσεων από τον έναν νευρώνα στον άλλο. Η συχνότερη πηγή αυτού του ρεύματος, είναι το δυναμικό δράσης και έχει ως αποτέλεσμα ένα αριθμό συνεπειών με ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Μια από αυτές είναι πως η μετάδοση του δυναμικού δράσης μπορεί να γίνει και προς τις δύο κατευθύνσεις της χασματοσύνδεσης, ενώ η κατεύθυνση μετάδοσης εξαρτάται από το ποιο από τα δύο κύτταρα διεγείρεται πρώτο (αν και κάποιοι τύποι χασματοσυνδέσεων εμφανίζουν εξειδικευμένες διατάξεις που μετατρέπουν τη μετάδοση αυτή σε μονόδρομη). Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο της ηλεκτρικής σύναψης είναι πως η μετάδοση πραγματοποιείται εξαιρετικά γρήγορα διότι η παθητική ροή του ρεύματος είναι σχεδόν στιγμιαία και έτσι η επικοινωνία μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς την καθυστέρηση που χαρακτηρίζει τις χημικές συνάψεις.

Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι εμφανή στη λειτουργία της πρώτης ηλεκτρικής σύναψης που ανακαλύφθηκε και που βρίσκεται στο νευρικό σύστημα της καραβίδας. Έτσι ένα μετασυναπτικό ηλεκτρικό δυναμικό παρατηρείται στη σύναψη αυτή μέσα σε κλάσμα μόλις του χιλιοστού του δευτερολέπτου μετά την πυροδότηση ενός προσυναπτικού δυ-

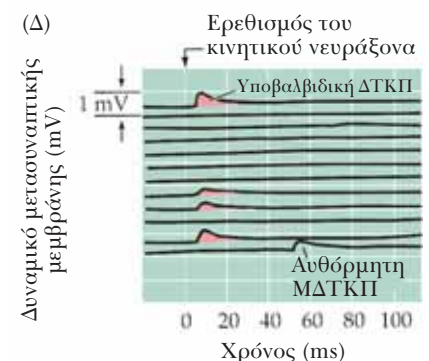
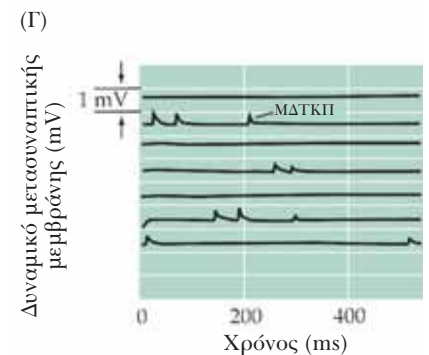
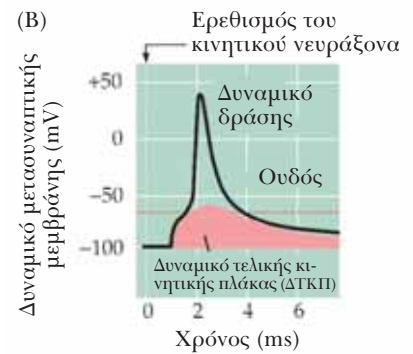
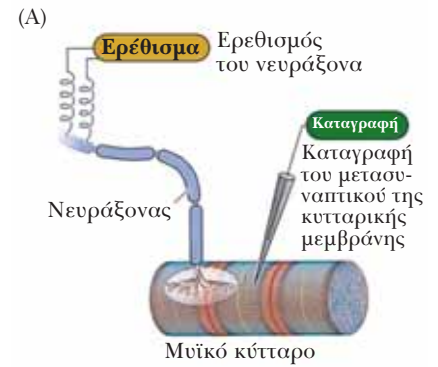


Εικόνα 5.5 Μεταβολισμός των μικρομοριακών και πεπτιδικών νευροδιαβιβαστών. (Α) Οι μικρομοριακοί νευροδιαβιβαστές συντίθενται στις νευρικές απολήξεις. Τα ένζυμα που είναι απαραίτητα για τη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών βρίσκονται στο κυτταρικό σώμα του προσυναπτικού κυττάρου (1) και μεταφέρονται κατά μήκος του νευράξονα με αργή αξονική μεταφορά (2). Τα πρόδρομα μόρια οδηγούνται στις απολήξεις από ειδικούς μεταφορείς και η σύνθεση και συσκευασία των νευροδιαβιβαστών πραγματοποιούνται μέσα στις νευρωνικές απολήξεις (3). Μετά τη συνένωση των κυστιδίων και την απελευθέρωση (4), ο νευροδιαβιβαστής μπορεί να αποδομηθεί με τη βοήθεια ενζύμων. Η επαναπρόσληψη του νευροδιαβιβαστή (ή των μεταβολιτών) ξεκινά άλλων έναν κύκλο σύνθεσης, συσκευασίας, απελευθέρωσης και απομάκρυνσης (5). (Β) Τα μικρά διαυγοπύρρηνα κυστιδία σε μια σύναψη ανάμεσα σε μια αξονική απόληξη και μια δενδριτική άκανθα (ΑΚΑΝΘΑ) στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Αυτά τα κυστιδία συνήθως περιέχουν μικρομοριακούς νευροδιαβιβαστές. (Γ) Πεπτιδικό νευροδιαβιβαστές, όπως και τα ένζυμα που μετατρέπουν τα πρόδρομα μόρια, συντίθενται στο κυτταρικό σώμα (1). Τα ένζυμα και τα προπεπτίδια συσκευάζονται σε κυστιδία μέσα στη συσκευή Golgi. Κατά τη γρήγορη αξονική μεταφορά αυτών των κυστιδίων στις νευρικές απολήξεις (2), τα ένζυμα μετατρέπονται τα προπεπτίδια, ώστε να παραχθούν ένα ή περισσότερα νευροδιαβιβαστικά πεππίδια (3). Μετά τη συνένωση των κυστιδίων και την εξωκυττάρωση, τα πεππίδια διαχέονται μακριά και αποδομούνται από πρωτεολυτικά ένζυμα (4). (Δ) Τα μεγάλα πυκνοπύρρηνα κυστιδία σε μια κεντρική αξονική απόληξη (ΑΠ) που συνάπτεται με ένα δενδρίτη. Τέτοια κυστιδία συνήθως περιέχουν νευροπεπτίδια ή, σε κάποιες περιπτώσεις, βιογενείς αμίνες. (Β και Δ από Peters, Palay και Webster, 1991).

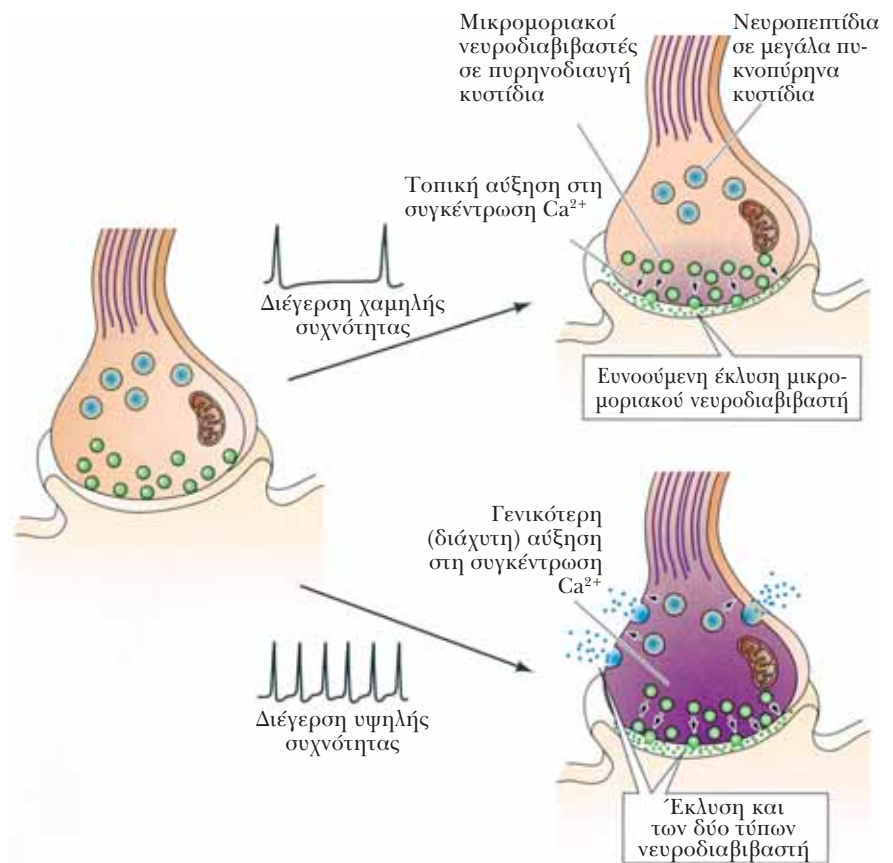
θετα με την περίπτωση των ηλεκτρικών συνάψεων υπάρχει μια εμφανής καθυστέρηση ανάμεσα στο χρόνο που ο προσυναπτικός κινητικός νευρώνας διεγείρεται και στη στιγμή που συμβαίνει το ΔΤΚΠ στο μετασυναπτικό. Αυτή η καθυστέρηση είναι χαρακτηριστική όλων των μυϊκών συνάψεων.

Μια από τις ανακαλύψεις του Katz σε έρευνες που πραγματοποίησε με τον Paul Fatt το 1951, ήταν πως οι στιγμιαίες μεταβολές στο δυναμικό της μεμβράνης του μυϊκού κυττάρου εμφανίζονται ακόμα και σε απουσία ερεθίσματος του προσυναπτικού κινητικού νευρώνα (Εικόνα 5.6Γ). Οι μεταβολές αυτές έχουν την ίδια μορφή με το ΔΤΚΠ αλλά είναι πολλές μικρότερες (συνήθως μικρότερες του 1mV, συγκριτικά με το ΔΤΚΠ που φτάνει τα 40 ή 50mV). Τόσο τα ΔΤΚΠ όσο και αυτά τα μικρά, στιγμιαία γεγονότα, είναι ευαίσθητα σε φαρμακευτικές ουσίες που αναστέλλουν τους μετασυναπτικούς υποδοχείς της αετυλοχολίνης, όπως το κουράριο (Πλαίσιο Β στο Κεφάλαιο 6). Αυτός και άλλοι παραλληλισμοί ανάμεσα

Εικόνα 5.6 Συναπτική μετάδοση σε μια νευρομυϊκή σύναψη. (Α) Τυπική πειραματική διάταξη, που χρησιμοποιεί το μυ ενός βατράχου ή αρουραίου. Ο νευράξονας του κινητικού νευρώνα που νευρώνει τη μυϊκή ίνα, διεγείρεται από ένα εξωκυττάριο ηλεκτρόδιο, ενώ ένα ενδοκυττάριο μικροηλεκτρόδιο εισάγεται μέσα στο μετασυναπτικό μυϊκό κύτταρο για την καταγραφή των ηλεκτρικών απαντήσεων. (Β) Τα δυναμικά της τελικής κινητικής πλάκας (ΔΤΚΠ) που προέρχονται από διέγερση ενός κυτταρικού νευρώνα, είναι συνήθως πάνω από τον ουδό και, επομένως, παράγουν ένα δυναμικό δράσης στο μετασυναπτικό μυϊκό κύτταρο. (Γ) Στιγμιαία ΜΔΤΚΠ συμβαίνουν κατά την απουσία προσυναπτικής διέγερσης. (Δ) Όταν η νευρομυϊκή σύναψη εμβαπτίζεται σε ένα υγρό με χαμηλή συγκέντρωση Ca^{2+} , και διεγείρεται ο κινητικός νευρώνας προκαλώντας ΔΤΚΠ, των οποίων το πλάτος μειώνεται περίπου στο μέγεθος των ΜΔΤΚΠ. (Από Fatt και Katz, 1952).



Εικόνα 5.12 Διαφορική απελευθέρωση νευροπεπτιδίων και μικρομοριακών συνδιαβιβαστών. Διέγερση χαμηλής συχνότητας αυξάνει εκλεκτικά τη συγκέντρωση του Ca^{2+} κοντά στη μεμβράνη, διευκολύνοντας έτσι την απελευθέρωση διαβιβαστή από μικρά πυρηνοδιαυγή κυστίδια, που είναι συνδεδεμένα με προσυναπτικές εξειδικεύσεις της κυτταρικής μεμβράνης. Η διέγερση υψηλής συχνότητας οδηγεί σε γενικότερη αύξηση του Ca^{2+} , προκαλώντας την απελευθέρωση πεπτιδικών νευροδιαβιβαστών από μεγάλα πυκνοπύρρηνα κυστίδια, όπως και μικρομοριακούς νευροδιαβιβαστές από πυρηνοδιαυγή κυστίδια.



των διαβιβαστών, όλοι οι νευροδιαβιβαστές δεν απελευθερώνονται με την ίδια ταχύτητα. Για παράδειγμα, ενώ η έκκριση της ACh από τους κινητικούς νευρώνες απαιτεί μόλις ένα κλάσμα του χιλιοστού του δευτερολέπτου (Εικόνα 5.6), η απελευθέρωση των νευροπεπτιδίων απαιτεί την υψηλής – συχνότητας πυροδότησης δυναμικών δράσης για αρκετά δευτερόλεπτα. Οι διαφορές αυτές στο ρυθμό απελευθέρωσης πιθανόν να προκύπτουν από διαφορές στη χωροταξική διάταξη των κυστιδίων αναλογικά με τους προσυναπτικούς διαύλους Ca^{2+} . Αυτό είναι μάλλον πιο εμφανές στις περιπτώσεις όπου μικρά μόρια και πεπτίδια εξυπηρετούν ως συνδιαβιβαστές (Εικόνα 5.12). Ενώ τα μικρά πυρηνοδιαυγή κυστίδια που περιέχουν μικρομοριακούς διαβιβαστές είναι συνήθως συνδεδεμένα στη βασική μεμβράνη πριν την είσοδο του Ca^{2+} , τα μεγάλα πυκνοπύρρηνα κυστίδια που περιέχουν πεπτιδικούς διαβιβαστές είναι αρκετά μακριά από τη κυτταρική μεμβράνη (Εικόνα 5.5Δ). Στις χαμηλές συχνότητες διέγερσης, η συγκέντρωση Ca^{2+} , μπορεί να αυξηθεί μόνο τοπικά, στην προσυναπτική κυτταρική μεμβράνη, στην περιοχή των ανοικτών διαύλων περιορίζοντας έτσι την έκλυση σε νευροδιαβιβαστές που είναι μικρά μόρια και βρίσκονται σε πυρηνοδιαυγή κυστίδια. Η παρατεταμένη, υψηλής συχνότητας διέγερση, αυξάνει τη συγκέντρωση Ca^{2+} σε όλη την προσυναπτική απόληξη, ενεργοποιώντας με τον τρόπο αυτό την βραδύτερη απελευθέρωση των νευροπεπτιδίων.

Μοριακοί μηχανισμοί της έκκρισης διαβιβαστών

Ο ακριβής τρόπος με τον οποίο η αύξηση της προσυναπτικής συγκέντρωσης του Ca^{2+} προκαλεί τη συνένωση των κυστιδίων με την κυτταρική μεμβράνη και την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή δεν είναι γνωστός. Όμως, πολλά σημαντικά στοιχεία έχουν προκύψει από τις

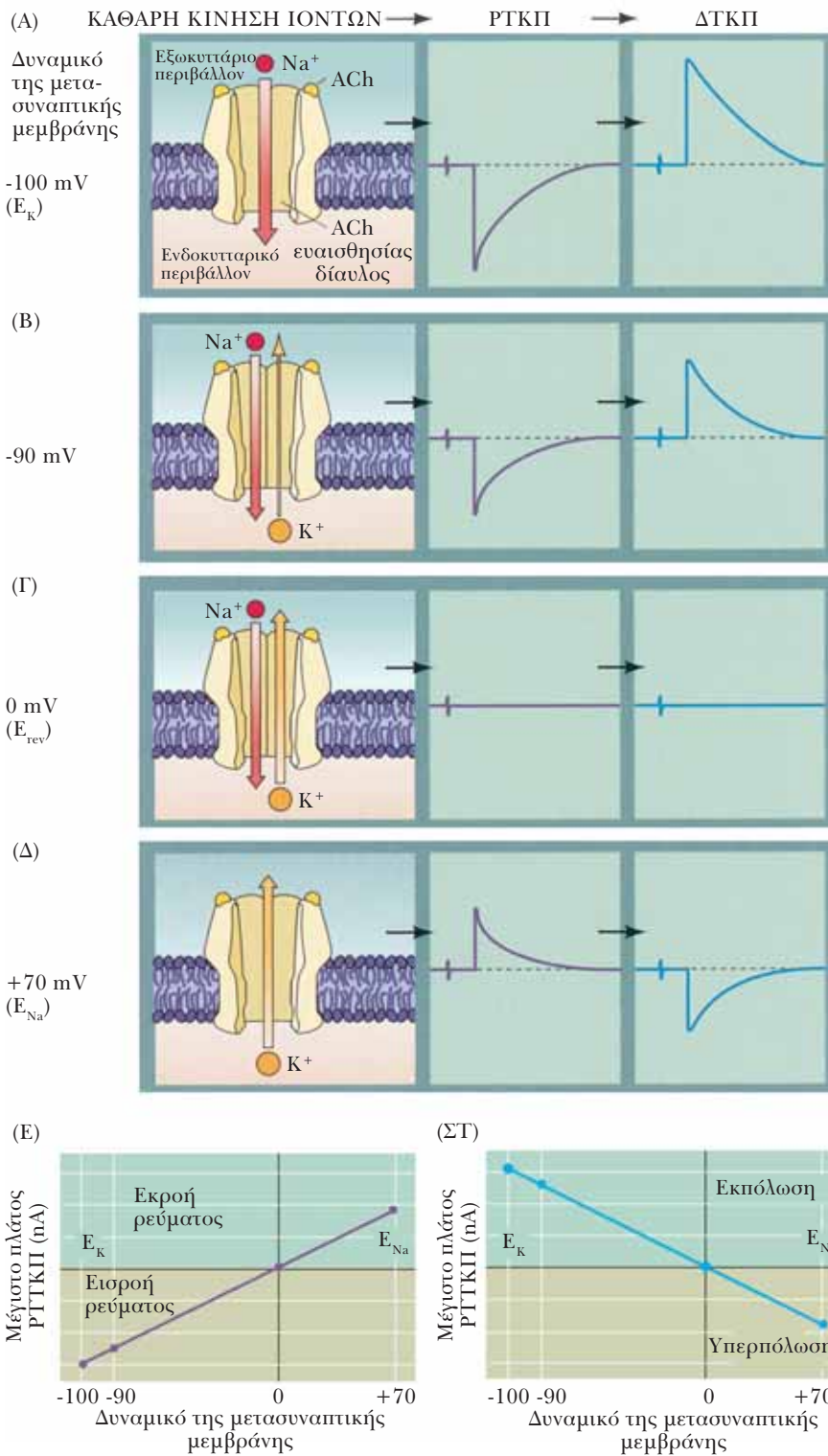
(Εικόνα 5.16 Ε). Τέτοια πειράματα επιβεβαιώνουν πως οι διάυλοι που ενεργοποιούνται από την ACh είναι διαπερατοί και για το Na^+ και για το K^+ .

Αν και οι διάυλοι που ανοίγουν από τη σύνδεση της ACh με τους υποδοχείς της είναι διαπερατοί και για τα δύο αυτά ιόντα, στο δυναμικό ηρεμίας το ΡΤΚΠ δημιουργείται (κυρίως) από την εισροή Na^+ (Εικόνα 5.18). Αν το δυναμικό της μεμβράνης παραμένει στο E_K , το ΡΤΚΠ αυξάνει αποκλειστικά από την εισροή Na^+ καθώς στο δυναμικό αυτό δεν υπάρχει κινητήρια δύναμη που να επηρεάζει το K^+ (Εικόνα 5.18 Α). Στο συνήθες δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης της μυϊκής ίνας, στα -90mV , υπάρχει μια μικρή κινητήρια δύναμη που δρα στο K^+ , αλλά και μια κατά πολύ μεγαλύτερη κινητήρια δύναμη που δρα στο Na^+ . Επομένως, κατά τη διάρκεια του ΡΤΚΠ, περισσότερο Na^+ εισρέει μέσα στο μυϊκό κύτταρο από όσο το K^+ που εκρέει από αυτό (Εικόνα 5.18 Β) και έτσι είναι η καθαρή εισροή Na^+ (θετικά φορτισμένου) που συνθέτει το εσωτερικής κατεύθυνσης ρεύμα που καταγράφεται ως ΡΤΚΠ. Στο δυναμικό αναστροφής των περίπου 0mV , η εισροή Na^+ και η εκροή K^+ βρίσκονται σε ισορροπία, και έτσι δεν υπάρχει καθαρή ροή ρεύματος κατά το άνοιγμα των διαύλων από τη σύνδεση τους με ACh (Εικόνα 5.18 Γ). Σε δυναμικά θετικότερα του $E_{\text{αναστ}}$ η ισορροπία αντιστρέφεται. Για παράδειγμα, στην E_{Na} δεν υπάρχει εισροή Na^+ ενώ υπάρχει μια μεγάλη εκροή K^+ εξαιτίας της μεγάλης κινητήριας ηλεκτροχημικής δύναμης που δρα στο Na^+ (Εικόνα 5.18 Δ). Ακόμα θετικότερα δυναμικά προκαλούν εκροή τόσο Na^+ όσο και K^+ και παράγουν ένα ακόμα μεγαλύτερο εσωτερικής κατεύθυνσης ρεύμα της τελικής κινητικής πλάκας.

Αν ήταν δυνατό να καταγραφεί το ΔΤΚΠ ταυτόχρονα με το ΡΤΚΠ (φυσικά αυτό δεν είναι πραγματοποιήσιμο, καθώς η τεχνική της καθήλωσης του δυναμικού της μεμβράνης, δεν το επιτρέπει (γιατί διατηρεί σταθερό το δυναμικό της μεμβράνης), το ΔΤΚΠ θα φαινόταν να μεταβάλλεται παράλληλα με το πλάτος και την πολικότητα του ΡΤΚΠ (Εικόνες 5.18 Ε, ΣΤ). Στο συνήθες δυναμικό ηρεμίας της μετασυναπτικής μεμβράνης στα -90mV , το μεγάλο εσωτερικής κατεύθυνσης ΡΤΚΠ προκαλεί την επιπλέον εκπόλωση του δυναμικού της μετασυναπτικής μεμβράνης (Εικόνα 5.18 ΣΤ). Βέβαια, στα 0mV , το ΡΤΚΠ αντιστρέφει την πολικότητά του, και σε θετικότερα δυναμικά, το ΡΤΚΠ είναι υπερπολωτικό. Επομένως, η πολικότητα και το εύρος του ΡΤΚΠ εξαρτάται από την ηλεκτροχημική κινητήρια δύναμη που με τη σειρά της καθορίζει την πολικότητα και το εύρος του ΔΤΚΠ. Τα ΔΤΚΠ, θα εκπολωθούν όταν το δυναμικό της μεμβράνης θα είναι αρνητικότερο της $E_{\text{αναστ}}$, και θα υπερπολωθούν όταν το δυναμικό της μεμβράνης θα είναι θετικότερο της $E_{\text{αναστ}}$. Ο γενικός κανόνας λοιπόν είναι πως η δράση του διαβιβαστή, οδηγεί το δυναμικό της μετασυναπτικής μεμβράνης προς την $E_{\text{αναστ}}$ για τους συγκεκριμένους ιοντικούς διαύλους που ενεργοποιούνται.

Αν και η συζήτηση αυτή επικεντρώθηκε στη νευρομυϊκή σύναψη, παρόμοιοι μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για τις μετασυναπτικές απαντήσεις σε όλες τις χημικές συνάψεις. Η γενική αρχή είναι πως η συνένωση του διαβιβαστή με τους μετασυναπτικούς υποδοχείς παράγει μια αλλαγή της αγωγιμότητας του μετασυναπτικού κυττάρου καθώς ανοίγουν οι ιοντικοί διάυλοι (ή κάποιες φορές κλείνουν). Η αγωγιμότητα του μετασυναπτικού κυττάρου αυξάνεται όταν όπως και στη νευρομυϊκή σύναψη – οι διάυλοι ανοίγουν, ενώ μειώνεται όταν οι διάυλοι είναι κλειστοί.

Αυτή η αλλαγή αγωγιμότητας τυπικά δημιουργεί ένα ηλεκτρικό ρεύμα, το μετασυναπτικό ρεύμα (ΜΣΡ), που με τη σειρά του μεταβάλλει το δυναμικό της μετασυναπτικής μεμβράνης για να παραχθεί το μετασυναπτικό δυναμικό (ΜΣΔ). Όπως και στην περίπτωση του ΔΤΚΠ στη νευρομυϊκή σύναψη, τα ΜΣΔ είναι εκπολωτικά αν το δυναμικό αναστροφής



Εικόνα 5.18 Κινήσεις Na⁺ και K⁺ κατά τη διάρκεια των ΡΤΚΠ και των ΔΤΚΠ. (Α-Δ) Κάθε ένα από τα μετασυναπτικά δυναμικά (V μετά) που φαίνεται στα αριστερά, έχει ως αποτέλεσμα διαφορετικές καθαρές (Na⁺ και K⁺) ιοντικές ροές. Οι ιοντικές αυτές ροές, καθορίζουν το πλάτος και την πολικότητα των ΡΤΚΠ, που με τη σειρά τους καθορίζουν τα ΔΤΚΠ. Να σημειωθεί, πως στα περίπου 0 mV η ροή του Na⁺ αντirroπείται επακριβώς από μια αντίθετη ροή K⁺, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει καθαρή ηλεκτρική ροή και επομένως να μην υπάρχει μεταβολή στο δυναμικό της μεμβράνης. (Ε) Τα ΡΤΚΠ είναι εισερχόμενα ρεύματα σε δυναμικά αρνητικότερα του $E_{αντιστρ}$ και εξερχόμενα σε δυναμικά θετικότερα του $E_{αντιστρ}$. (ΣΤ) Τα ΔΤΚΠ εκπολώνουν το μετασυναπτικό κύτταρο προς τιμές του δυναμικού του αρνητικότερες του $E_{αντιστρ}$. Σε δυναμικά θετικότερα του $E_{αντιστρ}$, τα ΔΤΚΠ υπερπολώνουν το κύτταρο.

τους είναι θετικότερο από το δυναμικό της μετασυναπτικής μεμβράνης και υπερπολωτικά αν είναι αρνητικότερο.

Οι αλλαγές αγωγιμότητας και τα μετασυναπτικά δυναμικά που συνήθως τις συνοδεύουν είναι το τελικό αποτέλεσμα της χημικής συναπτικής μετάδοσης, και καταλήγουν σε μια αλληλουχία ηλεκτρικών και χημικών γεγονότων που η αρχή τους συμπίπτει με την εισβολή ενός δυναμικού