

Η αναγκαιότητα της αναγνώρισης του εαυτού

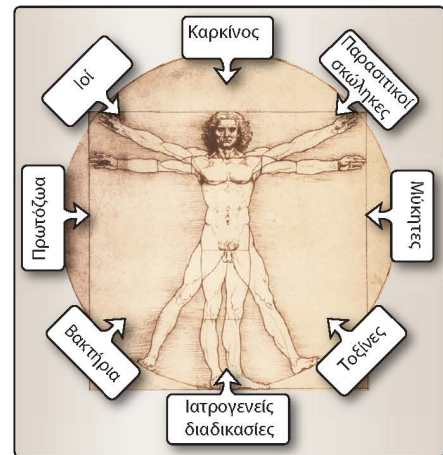
1

I. ΣΥΝΟΨΗ

Το ανθρώπινο σώμα βάλλεται συνεχώς από μια μεγάλη ποικιλία οργανισμών και μορίων. Το ανοσοποιητικό μας σύστημα αποτελείται από αμυντικούς μηχανισμούς που αναγνωρίζουν και εξουδετερώνουν τις απειλές αυτές, διακρίνοντας τους «μη εαυτούς» οργανισμούς και τα «μη εαυτά» μόρια από τα «εαυτά» (τα οποία αποτελούν μέρος του σώματος) (Εικ. 1.1). Οι απειλές μπορούν να εισέλθουν στο σώμα μας από το περιβάλλον (π.χ. μολυσματικοί οργανισμοί ή τοξικοί παράγοντες) ή να προέλθουν από ενδοχόμενες επιβλαβείς μεταβολές που λαμβάνουν χώρα εντός του σώματος (π.χ. ο κακοήθης μετασχηματισμός ενός μέχρι πρότινος φυσιολογικού κυττάρου σε καρκινικό κύτταρο). Για την αντιμετώπιση των απειλών αυτών, το ανοσοποιητικό σύστημα χρησιμοποιεί τρεις γραμμές άμυνας (Εικ. 1.2). Η πρώτη γραμμή άμυνας παρέχεται μέσω ενός συνδυασμού μηχανικών (π.χ. δέρμα), χημικών (π.χ. όξινο περιβάλλον του στομάχου) και βιολογικών (π.χ. συμβιωτικά μικρόβια) φραγμών που προστατεύουν το σώμα. Εφόσον αυτοί οι φραγμοί παραβιαστούν, ενεργοποιείται η δεύτερη και η τρίτη γραμμή άμυνας: αρχικά ενεργοποιείται το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα και έπειτα το επίκτητο.

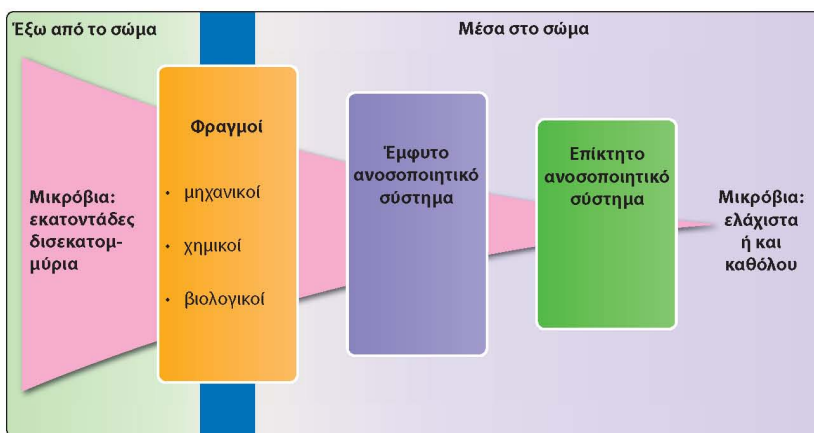
Το έμφυτο και το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα χρησιμοποιούν επιφανειακούς και διαλυτούς υποδοχείς για να ανιχνεύσουν τις πιθανές απειλές. Οι υποδοχείς του κάθε συστήματος ενεργοποιούνται με διαφορετικούς τρόπους, παρέχοντας μια σημαντική διάκριση ανάμεσα στα δύο συστήματα (Εικ. 1.3).

Κάποιοι υποδοχείς αναγνωρίζουν και δεσμεύουν εαυτά μόρια, ενώ κάποιοι άλλοι μη εαυτά. Μερικοί από τους υποδοχείς που αναγνωρίζουν μη εαυτά μόρια είναι περιορισμένοι σε αριθμό και βρίσκονται «ενσωματωμένοι» στο γένωμα.



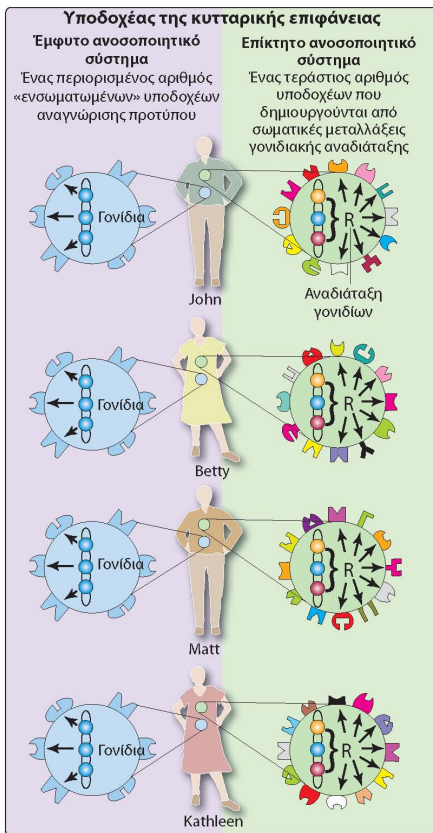
Εικόνα 1.1

Απειλές που αντιμετωπίζει ο οργανισμός. Το σώμα εκτίθεται συνεχώς σε ποικίλους μολυσματικούς παράγοντες, καρκινικά κύτταρα, τοξικά μόρια ή ακόμη και θεραπευτικά φάρμακα.



Εικόνα 1.2

Προστασία από τις μικροβιακές εισβολές και απόκριση σε αυτές. Η αρχική προστασία παρέχεται από μία ομάδα φραγμών. Εφόσον παραβιαστούν αυτοί οι φραγμοί, τα εισβάλλοντα μικρόβια ενεργοποιούν το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα και, εάν κριθεί απαραίτητο, το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα.



Εικόνα 1.3

Οι υποδοχές αναγνώρισης προτύπου (έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα) και οι υποδοχές που προέρχονται από σωματικές μεταλλάξεις (επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα) εκφράζονται από όλα τα άτομα.

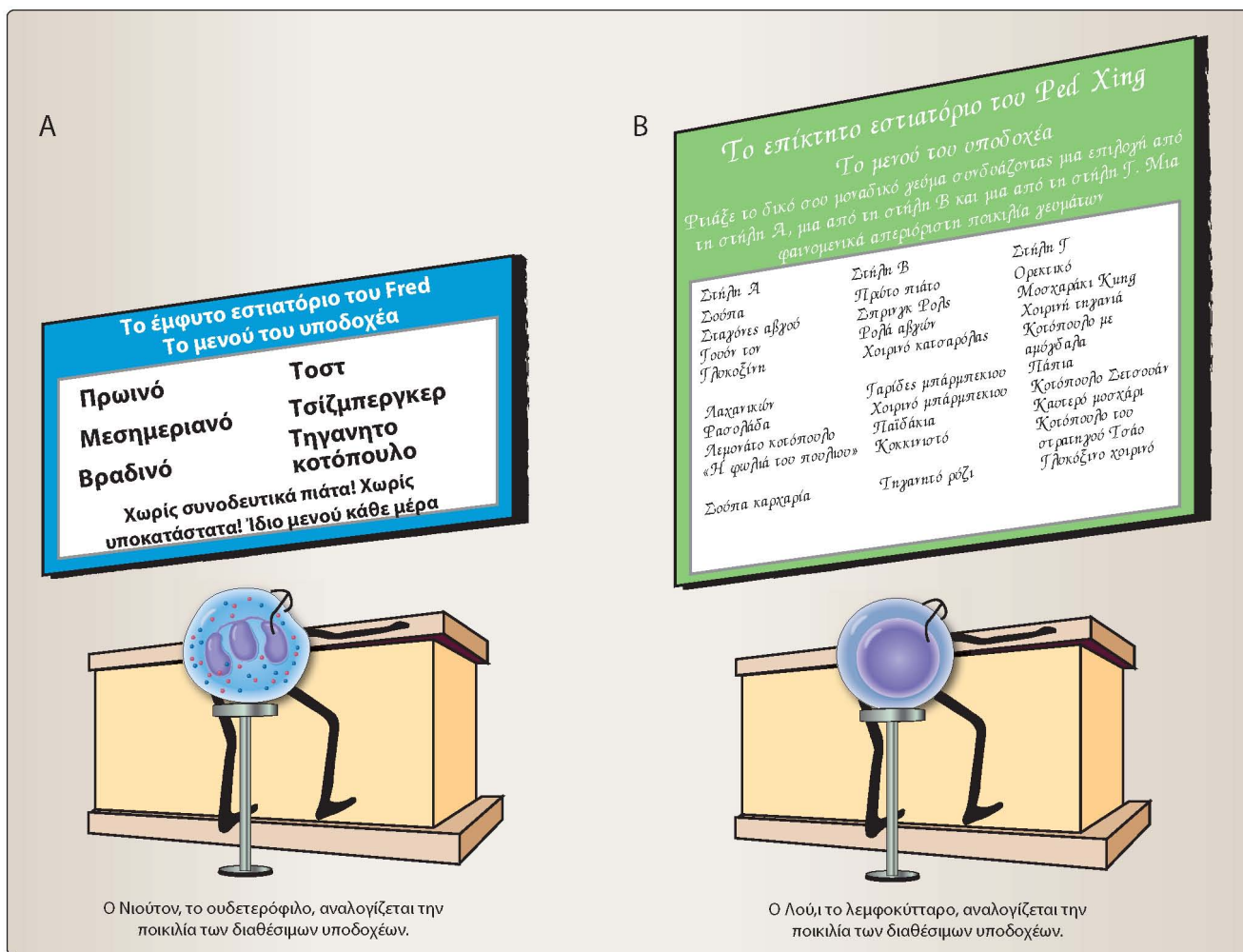
Εντοπίζονται σε όλα τα φυσιολογικά άτομα και ανιχνεύουν συγκεκριμένα μόρια που παράγονται από ποικίλους οργανισμούς (π.χ. μόρια που βρίσκονται συνήθως σε βακτηριακά κύτταρα αλλά όχι στα ανθρώπινα). Αυτοί οι «κοινοί» υποδοχείς ονομάζονται **υποδοχείς αναγνώρισης προτύπου** (Pattern Recognition Receptors – PRR), είναι περίπου εκατό σε αριθμό και αποτελούν μέρος του **έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος** και πιο συγκεκριμένα τη δεύτερη γραμμή άμυνας (Εικ. 1.4A). Τα κύτταρα και τα μόρια του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος αποκρίνονται άμεσα σε μία μικροβιακή εισβολή και συχνά είναι επαρκή για την εξουδετέρωση ποικίλων λοιμώξεων.

Το **επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα** (Εικ. 1.4 B), με τα μοναδικά του κύτταρα και μόρια, αποτελεί το τρίτο επίπεδο άμυνας του οργανισμού ενάντια στις πιθανές απειλές, μετά τους φραγμούς και το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα. Τα λεμφοκύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών και τον θύμο αδέν (B και T κύτταρα, αντιστοίχως) αναπτύσσονται διακριτούς υποδοχείς κατά την ανάπτυξη. Κάθε λεμφοκύτταρο δημιουργεί τυχαία έναν μοναδικό υποδοχέα μέσω της αναδιάταξης και της επανασύνδεσης ενός σχετικά μικρού αριθμού γονιδίων. Το συνενωμένο γονίδιο που δημιουργείται κωδικοποιεί τελικά τον υποδοχέα. Αυτοί οι υποδοχείς ονομάζονται **υποδοχείς προερχόμενοι από σωματικές μεταλλάξεις** (SOMATICALLY GENERATED RECEPTORS – SGR) και δημιουργούνται τυχαία πριν από οποιαδήποτε επαφή με εαυτά ή μη εαυτά μόρια. Η διαδικασία περιγράφεται λεπτομερώς στο Κεφάλαιο 8. Επομένως, συνδυάζοντας πολλαπλά γονίδια, κάθε άτομο μπορεί να δημιουργήσει ένα τεράστιο αριθμό B και T κυττάρων, κάθε ένα από τα οποία φέρει έναν μοναδικό υποδοχέα. Μέσω μιας εξειδικευμένης διαδικασίας, κατά την οποία οι υποδοχείς ελέγχονται μοναδικά σε κάθε άτομο, διατηρείται μια ομάδα υποδοχών εξατομικευμένων για εκείνο το συγκεκριμένο άτομο και το μη εαυτό περιβάλλον του. Επιπλέον, οι αρχικές αποκρίσεις των κυττάρων του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος ενάντια σε μία δεδομένη απειλή ή ερέθισμα μπορούν να οδηγήσουν σε ενισχυμένες ή κατεσταλμένες αποκρίσεις κατά τη διάρκεια μεταγενέστερων επαφών με την ίδια απειλή ή το ίδιο ερέθισμα. Αυτή η ικανότητα τροποποίησης των ανοσολογικών αποκρίσεων ενάντια σε ουσίες που συναντά ο οργανισμός σε ποικίλες περιστάσεις αποτελεί τη βάση της **ανοσολογικής μνήμης**, ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα που διακρίνουν τις επίκτητες από τις έμφυτες ανοσολογικές αποκρίσεις.

Η σωστή λειτουργία του έμφυτου και του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος απαιτεί τη συμμετοχή ποικίλων μορίων και κυττάρων. Κάποια από αυτά είναι μοναδικά στο ένα ή στο άλλο σύστημα, ενώ μερικά συμμετέχουν τόσο στις έμφυτες όσο και στις επίκτητες αποκρίσεις. Για παράδειγμα, ενώ τα κύτταρα του έμφυτου συστήματος μπορούν να δράσουν και να αντιμετωπίσουν τους μολυσματικούς οργανισμούς, μερικά από αυτά είναι επίσης σημαντικά για την ενεργοποίηση συγκεκριμένων κυττάρων του επίκτητου συστήματος, τα οποία με τη σειρά τους μπορούν να ενισχύσουν και να κατευθύνουν τη δραστηριότητα συγκεκριμένων κυττάρων του έμφυτου συστήματος.

Το ανοσοποιητικό σύστημα χρησιμοποιεί ποικίλους αμυντικούς μηχανισμούς (θανάτωση, κατανάλωση και απομόνωση) για την αντιμετώπιση των ξένων παραγόντων. Ο οργανισμός αναγνωρίζει τους εισβολείς και μέσω αυτών των αμυντικών μηχανισμών αυξάνει τον αριθμό των κατάλληλων κυττάρων. Όπως συμβαίνει σε πολλά βιολογικά συστήματα, το ανοσοποιητικό σύστημα χρησιμοποιεί πλεονασμό –πολλαπλούς μηχανισμούς με αλληλοεπικαλυπτόμενες λειτουργίες– για να διασφαλίσει την αποτελεσματική αντιμετώπιση των εισβολέων, παρά την πιθανή αποτυχία κάποιων από τους συμμετέχοντες μηχανισμούς.

Κατά τη διάρκεια των αιώνων, ξενιστές και μικρόβια έχουν αλλάξει επανειλημμένα τις τακτικές τους. Κάποια μικρόβια έχουν αναπτύξει συγκεκριμένα μέσα, ώστε να παρακάμπτουν κάποιες ανοσολογικές αποκρίσεις, ενώ οι ξενιστές από την πλευρά τους έχουν αναπτύξει επιπλέον αμυντικές στρατηγικές. Αυτές οι στρατηγικές θα μπορούσαν εκ νέου να παρακαμφθούν από κάποια άλλα μικρόβια. Οι μικροβιακές καινοτομίες οδηγούν σε επιπλέον ανάπτυξη αμυντικών μηχανισμών κ.ο.κ. Συνεπώς, η σχέση ανάμεσα στον ξενιστή και στο μικρόβιο είναι ένας ανταγωνισμός «εξοπλισμών» συνεχούς κλιμάκωσης.



Εικόνα 1.4

Οι υποδοχείς τόσο του έμφυτου όσο και του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος παρουσιάζουν ποικιλομορφία. **A.** Οι υποδοχείς του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος (υποδοχείς αναγνώρισης προτύπου) είναι περιορισμένοι σε αριθμό και ποικιλία και είναι σταθεροί στα φυσιολογικά άτομα. **B.** Οι υποδοχείς των λεμφοκυττάρων που προέρχονται από σωματικές μεταλλάξεις προκύπτουν από τη συναρμολόγηση τυχαίων συνδυασμών γονιδίων. Από τη συναρμολόγηση αυτή, δημιουργείται ένας εξαιρετικά μεγάλος αριθμός διαφορετικών υποδοχέων.

II. Η ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΕΑΥΤΟΥ

Η περιγραφή της μοναδικότητας ενός ατόμου συνήθως περιλαμβάνει απαρίθμηση των ιδιοτήτων που κατέχει το συγκεκριμένο άτομο (π.χ. μάτια, μαλλιά, χρώμα δέρματος, ομάδα αίματος), ενώ στην απαρίθμηση αυτή ίσως να συμπεριληφθούν και ιδιότητες που το συγκεκριμένο άτομο δεν φέρει (π.χ. λιποπολυσακχαρίτες, αιμογλουτίνες, πούπουλα, λέπια, φτερά). Το ανοσοποιητικό σύστημα φαίνεται να πραγματοποιεί αντίστοιχους διαχωρισμούς. Για παράδειγμα, οι ενσωματωμένοι υποδοχείς του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος έχουν επιλεγεί κατά τη διάρκεια της εξέλιξης μόνο και μόνο για την αναγνώριση των μη εαυτών μορίων (π.χ. οι επιφανειακοί λιποπολυσακχαρίτες πολλών τύπων βακτηρίων). Από την άλλη πλευρά, οι εξαιρετικά μεταβλητοί υποδοχείς των επίκτητων ανοσολογικών αποκρίσεων, που δημιουργούνται εκ νέου σε συγκεκριμένα σωματικά κύτταρα κάθε ατόμου, αναγνωρίζουν τόσο τα εαυτά όσο και τα μη εαυτά μόρια. Ως αποτέλεσμα, τα κύτταρα που εκφράζουν αυτούς τους υποδοχείς πρέπει να υποβληθούν σε μια διαδικασία επιλογής ή «εκπαίδευσης» για την αναγνώριση των εαυτών μορίων του συγκεκριμένου

ατόμου. Επομένως, όλα τα υπόλοιπα στοιχεία θεωρούνται εξ ορισμού μη εαυτά μόρια.

A. Αναγνώριση του εαυτού

Τα κύτταρα του σώματος χρησιμοποιούν την αναγνώριση του εαυτού για να προσδιορίσουν το κατά πόσο ένα μόριο ή κύτταρο με το οποίο έρχονται σε επαφή φέρει τις κατάλληλες δομές, ώστε να θεωρηθεί μέρος του σώματος. Η διαδικασία αυτή θεωρείται πολύ σημαντική για αρκετούς λόγους. Η ικανότητα αναγνώρισης του εαυτού επιτρέπει στα κύτταρα των πολυκύτταρων οργανισμών να διακρίνουν εάν τα κύτταρα, με τα οποία έρχονται σε επαφή, ανήκουν πραγματικά στον ίδιο οργανισμό και, επομένως, εάν η όποια αλληλεπίδραση με αυτά μπορεί να θεωρηθεί ακίνδυνη. Πολλές ανοσολογικές λειτουργίες βασίζονται στην αναγνώριση τέτοιων εαυτών δομών, με στόχο την επιτυχή αλληλεπίδραση των κυττάρων του οργανισμού. Αυτές οι εαυτές δομές φυσιολογικά απουσιάζουν από τα εισβάλλοντα μικροβιακά κύτταρα, ενώ ενδεχομένως να απουσιάζουν και από μερικά μη φυσιολογικά κύτταρα του σώματος (π.χ. κάποια καρκινικά κύτταρα) και κύτταρα από άλλα άτομα του ίδιου είδους (π.χ. μόσχευμα).

B. Αναγνώριση της απουσίας του εαυτού

Η απουσία των δεικτών του εαυτού επιτρέπει την παραγωγική αλληλεπίδραση των κυττάρων και οδηγεί στη δημιουργία αποκρίσεων ενάντια σε οποιοδήποτε κύτταρο που στερείται αυτών των δεικτών. Για παράδειγμα, συγκεκριμένα κύτταρα (π.χ. τα φυσικά φονικά κύτταρα – NK) του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος φέρουν υποδοχείς που αναγνωρίζουν τα σήματα στρες των μολυσμένων ή των καρκινικών κυττάρων. Χρησιμοποιώντας μία δεύτερη ομάδα υποδοχέων, τα NK κύτταρα εξετάζουν την επιφάνεια των κυττάρων που υφίστανται στρες, αναζητώντας μία ομάδα επιφανειακών μορίων που ονομάζονται MHC I. Η έκφραση των μορίων αυτών χαρακτηρίζει όλα τα φυσιολογικά εμπύρηνα κύτταρα του σώματος, ενώ μπορεί να παύσει τελείως σε συγκεκριμένα κύτταρα, ως αποτέλεσμα ιικής μόλυνσης ή καρκινογένεσης. Επίσης, τα κύτταρα που προέρχονται από άλλα άτομα (π.χ. μεταμοσχευμένος ιστός) ενδεχομένως να μην εκφράζουν τα κατάλληλα μόρια MHC I. Τα NK κύτταρα ανιχνεύουν αυτήν τη μειωμένη έκφραση των μορίων MHC I και προκαλούν τη θανάτωση αυτών των κυττάρων.

Γ. Αναγνώριση του μη εαυτού

Η ικανότητα αναγνώρισης ενός μη εαυτού μορίου, με το οποίο ο οργανισμός έρχεται για πρώτη φορά σε επαφή, αποτελεί σημαντική βιολογική πρόκληση. Το ανοσοποιητικό σύστημα ανταποκρίνεται σε αυτήν την πρόκληση μέσω δύο προσεγγίσεων: χρησιμοποιώντας τους υποδοχείς αναγνώρισης προτύπου (PRR) και τους υποδοχείς που προέρχονται από σωματικές μεταλλάξεις (SGR) (βλ. Εικ. 1.3). Οι PRR αποτελούν γενετικά σταθερούς υποδοχείς που έχουν επιλεγεί εξελικτικά και οι οποίοι αναγνωρίζουν και δεσμεύουν δομές που εκφράζονται από οργανισμούς με μακρινή συγγένεια (π.χ. μικρόβια) ή από κύτταρα του ξενιστή που αποκρίνονται σε κάποιο στρες (π.χ. λοίμωξη ή τραυματισμός). Οι εξαιρετικά μεταβλητοί SGR των λεμφοκυττάρων βασίζονται σε έναν σχετικά μικρό αριθμό γονιδίων, που συνήθως κληρονομούνται από γενιά σε γενιά. Τα γονίδια αυτά αναδιατάσσονται μέσα σε κάθε λεμφοκύτταρο κάθε ατόμου, δημιουργώντας μία απέραντη και με τυχαίο τρόπο δημιουργούμενη ομάδα υποδοχέων, κάποιοι από τους οποίους είναι ικανοί να αναγνωρίζουν και να δεσμεύουν τα μη εαυτά μόρια.

1. Προσέγγιση μέσω υποδοχέων αναγνώρισης προτύπου (PRR): Οι PRR είναι σχεδιασμένοι ώστε να αναγνωρίζουν και να δεσμεύουν μόνο μη εαυτές δομές, οι οποίες βρίσκονται σε αφθονία στον μικροβιακό κόσμο, αλλά συνήθως απουσιάζουν από τα φυσιολογικά κύτταρα του ξενιστή. Οι δομές αυτών των υποδοχέων κωδικοποιούνται άμεσα από το γένωμα (ενσωματωμένοι). Επομένως, κληρονομούνται διά μέσου των γενεών και εκφράζονται σε κάθε άτομο του είδους με μία ουσιαστικά πανομοιότυπη

μορφή. Αυτού του τύπου η αναγνώριση είναι χαρακτηριστική του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος. Οι PRR εντοπίζουν τις δομές που συνήθως σχετίζονται με τα μικροβιακά κύτταρα, αλλά απουσιάζουν από τα κύτταρα του ξενιστή. Μερικοί PRR (π.χ. οι toll-like υποδοχείς) βρίσκονται στις μεμβράνες ποικίλων κυτταρικών τύπων, ενώ άλλοι PRR (π.χ. κάποια μόρια του συστήματος του συμπληρώματος) είναι διαλυτοί και εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα των σωματικών υγρών. Ο ρόλος των PRR παρουσιάζεται με περισσότερες λεπτομέρειες στα Κεφάλαια 2 και 5, τα οποία αφορούν στην έμφυτη ανοσολογική απόκριση.

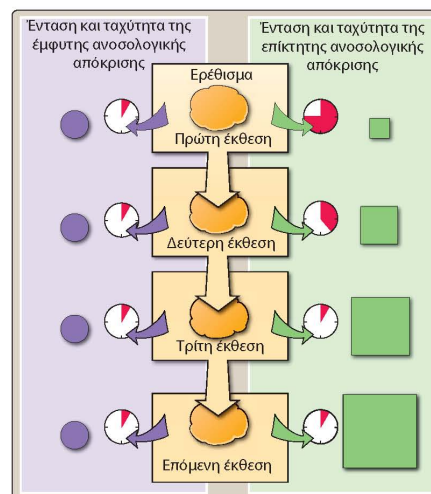
- 2. Προσέγγιση μέσω υποδοχών που προέρχονται από σωματικές μεταλλάξεις (SGR):** Τα T και τα B λεμφοκύτταρα αποτελούν υποσύνολο των λευκοκυττάρων του αίματος και είναι τα μόνα κύτταρα που έχουν την ικανότητα να παράγουν τους υποδοχείς του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος που προέρχονται από σωματικές μεταλλάξεις. Κάθε T και B κύτταρο αναπτύσσει έναν μοναδικό υποδοχέα (περιγράφεται με περισσότερες λεπτομέρειες στο Κεφάλαιο 8) μέσω της αναδιάταξης του DNA του. Παρ' όλο που κάθε κύτταρο παράγει μόνο ένα συγκεκριμένο τύπο υποδοχέα, ο οποίος αναγνωρίζει μόνο μία συγκεκριμένη δομή, ο τελικός αριθμός των κυττάρων που υφίστανται αυτήν τη διαδικασία επιτρέπει την ανάπτυξη μιας δεξαμενής υποδοχών ικανών να αναγνωρίζουν περισσότερες από 10^{10} διαφορετικές δομές. Καθώς κάθε ένα τέτοιο κύτταρο δημιουργεί τον υποδοχέα του με τυχαίο τρόπο, κάποια κύτταρα αναπτύσσουν δομές ικανές να αναγνωρίζουν το εαυτό, ενώ κάποια άλλα αναπτύσσουν υποδοχείς ικανούς να αναγνωρίζουν το μη εαυτό. Ως αποτέλεσμα, τα T και B λεμφοκύτταρα υφίστανται διαδικασίες («εκπαίδευση») κατά τις οποίες απομακρύνονται εκείνα τα κύτταρα που φέρουν υποδοχείς που θα μπορούσαν, ενδεχομένως, να αναγνωρίσουν και να επιτεθούν σε φυσιολογικές δομές του σώματος. Επιπλέον, κάποια λεμφοκύτταρα αναπτύσσουν υποδοχείς που δεν μπορούν να αλληλεπιδράσουν φυσιολογικά με άλλα κύτταρα του οργανισμού και, ως εκ τούτου, εξουδετερώνονται. Μόλις ενεργοποιηθούν, τα εναπομείναντα T και B λεμφοκύτταρα δημιουργούν ισχυρές ανοσολογικές αποκρίσεις, σχεδιασμένες να εξουδετερώνουν τα μη εαυτά κύτταρα και μόρια.

III. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΜΝΗΜΗ

Τα κύτταρα και τα μόρια του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος αντιμετωπίζουν κάθε «συνάντηση» με έναν συγκεκριμένο μικροβιακό εισβολέα σαν να είναι η πρώτη φορά που έρχονται σε επαφή μαζί του. Το επίκτητο σύστημα από την άλλη πλευρά έχει την ικανότητα να χρησιμοποιεί την αρχική «συνάντηση» με ένα συγκεκριμένο ερέθισμα (π.χ. ένα συγκεκριμένο μικρόβιο), ώστε να τροποποιεί ή να προσαρμόζει τις αποκρίσεις του σε κάθε επακόλουθη «συνάντηση» με το ίδιο ερέθισμα (Εικ. 1.5). Αυτή η **ανοσολογική μνήμη** επιτρέπει στο επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα να προσαρμόσει τις αποκρίσεις του απέναντι σε κύτταρα ή μόρια που αντιμετωπίζει κατ' εξακολούθηση. Σε μερικές περιπτώσεις, όπως στα κοινά μικρόβια, οι μεταγενέστερες αποκρίσεις πιθανώς να είναι ολόένα ταχύτερες και εντονότερες, εξουδετερώνοντας ραγδαία τα μικρόβια, συχνά πριν ακόμη η παρουσία τους ανιχνευτεί από άλλα μέσα. Σε άλλες περιπτώσεις, οι ανοσολογικές αποκρίσεις ενάντια σε οντότητες που απαντώνται συχνά από τον οργανισμό (όπως τα αβλαβή κύτταρα και μόρια που εντοπίζονται στο δέρμα μας, στον αέρα που αναπνέουμε ή στο φαγητό και στα υγρά που καταναλώνουμε) καταστέλλονται πλήρως. Επομένως, η ανοσολογική μνήμη παρέχει στο σώμα την ικανότητα να αντιμετωπίζει ποικιλοτρόπως τα μη εαυτά μόρια, είτε αυτά αποτελούν απειλή για τον οργανισμό είτε όχι.

IV. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΜΥΝΑΣ

Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελεί ένα από τα κύρια συστήματα επικοινωνίας του σώματος. Για τη διεξαγωγή των περισσότερων ανοσολογικών αποκρί-



Εικόνα 1.5

Ανοσολογική μνήμη. Το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα αποκρίνεται σε ένα δεδομένο ερέθισμα με σταθερή ένταση, ανεξαρτήτως του αριθμού των επαφών που είχε με το ερέθισμα αυτό. Το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα προσαρμόζεται και τροποποιεί την αντίδρασή του μετά από κάθε επαφή με ένα συγκεκριμένο ερέθισμα.