

## Grada i funkcija sinapsi

Neuroni se od drugih stanica razlikuju svojom sposobnošću brze i točne signalizacije na veliku udaljenost. To omogućuju dva signalna mehanizma: aksonsko vođenje i sinaptički prijenos signala.

**Sinapsa** je posebna struktura (opažljiva jedino elektronskim mikroskopom!) u kojoj su dva neurona (ili neuron i ciljna stanica) funkcionalno povezani, ali i *razdvojeni* uskom pukotinom. Stoga sinapsa ima tri temeljna dijela:

**presinaptički element** (to je najčešće presinaptički završetak aksona), **sinaptičku pukotinu** i **postsinaptički element** (djelić membrane ciljne stanice). Sinaptička signalizacija je *jednosmjerna* (od presinaptičkog na postsinaptički element), *vrlo brza* (aksonsko vođenje može doseći brzinu od 120 m/s) i *vrlo kratkotrajna* (prijenos signala kroz sinapsu traje kraće od 1 milisekunde), a uz to *vrlo specifična i precizna*. Stoga je to glavni način brze i točne daljinske signalizacije u svakom organizmu s razvijenim živčanim sustavom.

Nadalje, sinaptička signalizacija je *kemijski proces*, tijekom kojeg dolazi do *dvostrukog prevođenja signala*:

- 1) **Prevođenja električnog u kemijski signal:** prvo električni signal, tj. depolarizacija presinaptičkog elementa uzrokuje egzocitozu posebnih signalnih molekula, **neurotransmitera**; potom te molekule brzo difundiraju kroz sinaptičku pukotinu i vežu se na **specifične receptore** smještene u staničnoj membrani postsinaptičkog elementa.
- 2) **Prevođenja kemijskog u električni (ili u drugi kemijski!) signal:** ionotropni i metabotropni membranski receptori djeluju kao prevoditelji signala, što na sebe vežu neurotransmiter i taj izvanstanični događaj prevode u:
  - a) *Novi električni signal, tj. promjenu ionske vodljivosti (i time membranskog potencijala) postsinaptičke membrane.* Ionotropni receptori izravno dovode do takvih promjena (jer je ionski kanal njihov integralni dio), dok metabotropni receptori do takvih promjena dovode neizravno, djelujući preko drugih glasnika na naponske ionske kanale ili ionotropne receptore u staničnoj membrani.
  - b) *Novi kemijski signal, tj. promjenu biokemijskih procesa u postsinaptičkoj stanici.* Tako djeluju uglavnom metabotropni receptori, što posredstvom drugih glasnika i protein kinaza privremeno povećaju koncentraciju slobodnih  $Ca^{2+}$  u citosolu. Tako djeluju i neki ionotropni receptori što su zapravo kanali za utjecanje  $Ca^{2+}$  u stanicu (npr. glutamatni NMDA-receptor).

Neurotransmiteri u sinaptičkoj pukotini dosežu **veliku lokalnu koncentraciju**, ali se na svoje receptore vežu **relativno niskim afinitetom** (pa se ubrzo nakon vezanja od njih opet odvoje). Štoviše, hidrolitički enzimi u sinaptičkoj pukotini brzo **razgrađuju** neurotransmitere, ili ih pak posebni proteinski nosači brzo **prebacuju natrag** u presinaptički element. Sve to bitno pridonosi kratkoći i preciznosti djelovanja neurotransmitera.

Ukratko, *dva ključna događaja u kemijskoj sinaptičkoj signalizaciji su egzocitoza neurotransmitera i aktivacija postsinaptičkih receptora,*

*a cjelokupna sinaptička signalizacija svodi se na dva temeljna učinka: promjene ionske vodljivosti (tj. propusnosti) postsinaptičke membrane i promjene koncentracije slobodnih  $Ca^{2+}$  u citoplazmi postsinaptičke stanice.* Oba učinka (ovisno o vrsti aktiviranih signalnih kaskada) dovode do kratkoročnih, srednjoročnih ili dugoročnih promjena funkcionalne aktivnosti postsinaptičke stanice.

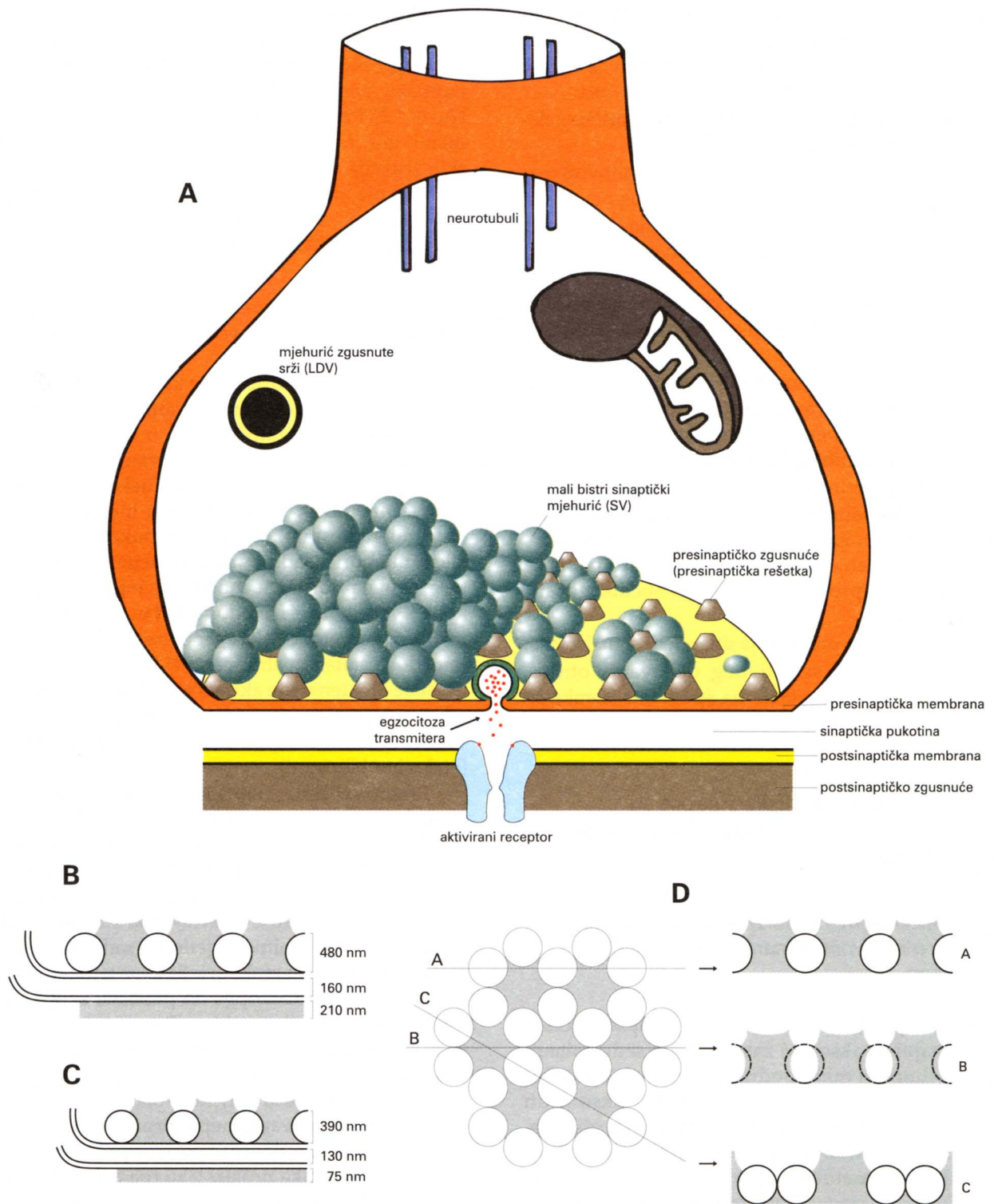
Promjene potencijala postsinaptičke membrane, uzrokovane aktivacijom receptora, su postsinaptički potencijali.

**Ekscitacijski postsinaptički potencijal (EPSP)** depolarizira postsinaptičku membranu, a **inhibicijski postsinaptički potencijal (IPSP)** ju hiperpolarizira. U oba slučaja, promjena membranskog potencijala uzrokovana je *povećanjem ionske vodljivosti* (ponekad su te promjene uzrokovane smanjenjem ionske vodljivosti - no, takvi su primjeri rijetki, pa ih dalje ne opisujemo).

Sinaptička signalizacija je brza, no nije trenutna i obično traje 0,3 do 1,0 milisekunde. Riječ je o pojavi **sinaptičke odgođe (sinaptičke latencije)**. U usporedbi s aksonskim vođenjem, sinaptička signalizacija je mnogo osjetljivija na metaboličko stanje neurona. Stoga nakon odveć snažnog i učestalog podraživanja (a posebno tijekom anoksije ili opće anestezije) do slabljenja ili prekidanja sinaptičke signalizacije dolazi mnogo prije pojave prvih promjena aksonskog vođenja. Tada je riječ o **sinaptičkom zamaranju** ili (ako je signalizacija posve prekinuta) o **sinaptičkom bloku**. Do tog zamaranja sinapsi (posebice tijekom snažnog i učestalog podraživanja) dolazi zbog prenatrpanosti i/ili presporog obnavljanja postojećih zaliha neurotransmitera (usklađenih u sinaptičkim mjehurićima presinaptičkog elementa).

U ovom poglavlju, raspravlja se o devet bitnih tema:

- 1) Strukturi presinaptičkog i postsinaptičkog elementa te sastojcima sinaptičke pukotine.
- 2) Vrstama kemijskih sinapsi i načinima njihovog razmještanja duž membrane postsinaptičkog neurona.
- 3) Složenom slijedu biokemijskih reakcija što dovode do egzocitoze neurotransmitera u sinaptičku pukotinu.
- 4) Općoj naravi postsinaptičkih potencijala (EPSP i IPSP) što se pojave nakon aktivacije postsinaptičkih receptora.
- 5) Ključnim funkcionalnim razlikama sinapsi perifernog i središnjeg živčanog sustava (prikazane usporedbom periferne neuromišićne sinapse i centralnih ekscitacijskih i inhibicijskih sinapsi).
- 6) Razlici presinaptičke i postsinaptičke inhibicije.
- 7) Procesima neuronske integracije (vremensko i prostorno zbrajanja lokalnih postsinaptičkih potencijala) i značenju tih procesa za pojavu sinaptičke plastičnosti (promjena "snage" i "učinkovitosti" sinapsi).
- 8) Mehanizmima prekidanja sinaptičke signalizacije.
- 9) Mehanizmima selektivnog djelovanja otrova, droga, lijekova i protutijela na specifične korake sinaptičke signalizacije.



**Slika 10-1.** Shematski prikaz strukture kemijske sinapse. Presinaptički element je završni čvorić presinaptičkog aksonskog završetka, a njegovi glavni sastojci su presinaptička vezikularna rešetka (vezana uz presinaptičku membranu) i pridruženi sinaptički mjehurići. Mali sinaptički mjehurići bistreržji (ili veliki mjehurići zgusnute srži) služe kao skladišta molekula neurotransmitera. Tijekom sinaptičke signalizacije, molekule neurotransmitera egzocitozom sinaptičkih mjehurića dopijevaju u sinaptičku pukotinu, kroz koju difuzijom dopijevaju do postsinaptičkih receptora uklopljenih u postsinaptičku membranu (uz koju je vezano postsinaptičko zgusnuće). Za pojedinosti vidi tekst.

## Temeljni dijelovi kemijske sinapse su presinaptički element, sinaptička pukotina i postsinaptički element

*Presinaptički element sadrži sinaptičke mjehuriće usidrene u "aktivnim zonama" presinaptičke membrane*

Presinaptički element kemijske sinapse najčešće je presinaptički aksonski završetak što sadrži sinaptičke mjehuriće i mitohondrije. To mogu biti **završni čvorići** (lukovičasto prošireni vrhovi aksonskih završetaka - sl. 10-1) ili **čvorići u prolazu** (proširenja, tj. "varikoziteti" duž aksona). Na elektronsko-mikroskopskim preparatima se jasno uočava šesterokutna mreža čestica zgusnutog materijala, pričvršćenih uz citosolnu stranu presinaptičke membrane (sl. 10-1D). Promjer tih čestica presinaptičkog zgusnuća je 60 nm, a međusobno su razmaknute oko 100 nm. Oko svake od tih čestica poredano je obično šest sinaptičkih mjehurića. Drugim riječima, ta izbočenja zgusnutog materijala (engl. dense projections) služe kao *sidrišna mjesta sinaptičkih mjehurića*, a upravo tu i dolazi do egzocitoze sadržaja sinaptičkih mjehurića. Stoga cijeli taj sinaptički kompleks zgusnuća i mjehurića nazivamo **presinaptičkom vezikularnom rešetkom ili aktivnom zonom** (aktivnom zbog toga što tu dolazi do egzocitoze) (sl. 10-1A).

U citoplazmi presinaptičkog aksonskog završetka, s mjehurićima su izmiješani i brojni mitohondriji, što očigledno priskrbuju energiju potrebnu za sinaptičku signalizaciju. Energija je potrebna za rad  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaze, ponovno uspostavljanje cjelovitosti membrane nakon egzocitoze, održavanje enzimskih reakcija vezanih uz sintezu neurotransmitera i oblikovanje malih sinaptičkih mjehurića, te proteinske interakcije uključene u proces egzocitoze, a ovisne o hidrolizi ATP.

*U različitim vrstama sinaptičkih mjehurića uskladištene su različite vrste neurotransmitera*

Sinaptički mjehurići služe kao skladišta u kojima su pohranjene molekule neurotransmitera. Molekule neurotransmitera "zatočene" su u mjehuriće, jer su tako zapravo zaštićene od djelovanja metaboličkih enzima što bi ih brzo razgradili. Tijekom egzocitoze, sadržaj mjehurića se "oslobodi" i molekule neurotransmitera dospiju u sinaptičku pukotinu. Kako različiti mjehurići sadrže različite neurotransmitere (i neke druge pridružene molekule), mjehurići se razlikuju i veličinom i izgledom. Jedan dio sinaptičkih mjehurića spremno čeka egzocitozu *usidren u aktivnoj zoni*, dok ostatak mjehurića služi kao *zaliba* (za slučaj učestale ili intenzivne aktivnosti); ti zalihosni mjehurići razmješteni su u susjedstvu aktivnih zona i obično vezani uz citoskelet posredstvom posebnih proteina (i tako imobilizirani).

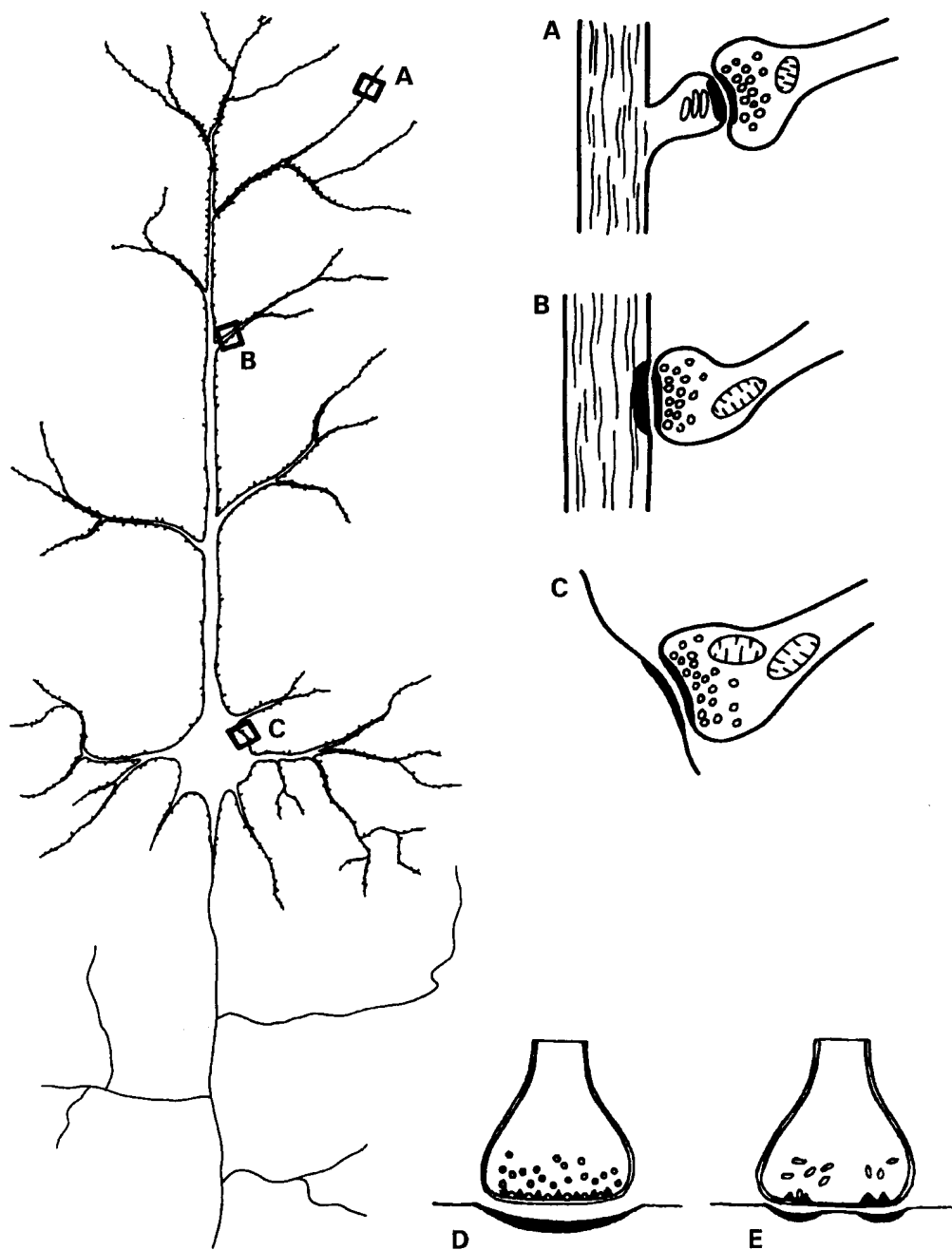
Prema veličini, sinaptičke mjehuriće razvrstavamo u male (promjera 40-50 nm), srednje velike (promjera 50-80 nm) i velike (promjera većeg od 100 nm). Prema izgledu na elektronsko-mikroskopskom preparatu, mjehuriće razvrstavamo u dvije temeljne skupine: a) mjehuriće "bistre" srži i b) mjehuriće "zgusnute" srži. Naime, svjetlosna mikroskopija temelji se na prolasku zrake svjetla kroz tanki

rez tkiva, a elektronska mikroskopija na prolasku snopa elektrona kroz još tanji rez tkiva. Prema tome, kao što snop svjetla kroz neke tkivne sastojke lako prolazi (pa te sastojke nazivamo prozirnima ili bistrima - engl. translucent, clear), a kroz neke prolazi slabo ili nikako (pa te sastojke nazivamo neprozirnima ili "zgusnutima" - engl. opaque, dense), tako i snop elektrona kroz neke tkivne sastojke prolazi lako (pa te sastojke opet nazivamo bistrima ili prozirnima za elektrone - engl. electron-lucent), a kroz druge teško ili nikako (pa te sastojke nazivamo "zgusnutima" ili neprozirnima za elektrone - engl. electron-dense).

Na temelju navedenih mjerila (veličine i prozirnosti za elektrone), razlikujemo tri glavne vrste mjehurića:

- 1) **Male sinaptičke mjehuriće bistre srži**, promjera 40-50 nm, što sadrže ili acetilkolin ili aminokiselinske neurotransmitere (npr. glutamat, GABA, glicin). Dakle, u takvim mjehurićima su uskladišteni glavni neurotransmiteri brze ekscitacijske ili inhibicijske sinaptičke signalizacije.
- 2) **Male ili srednje velike mjehuriće zgusnute srži, tj. mjehuriće sa zrcem (granularne mjehuriće)**; njihov je promjer 50-80 nm (a promjer zrnca je 15-40 nm), a uglavnom služe kao skladište monoaminskih neurotransmitera (dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin). No, u kori velikog mozga noradrenalin i serotonin mogu biti uskladišteni i u mjehurićima zgusnute srži čiji je promjer još veći: 80 do 120 nm.
- 3) **Velike mjehuriće zgusnute srži (peptidergičke mjehuriće)**, promjera 100-150 nm, u kojima su uskladišteni različiti neuropeptidi (npr. somatostatin, kolekistokinin, neuropeptid Y, tvar P, encefalin).

Posebna vrsta najkrupnijih mjehurića zgusnute srži su **neurosekretni mjehurići**, promjera 150-200 nm, u kojima su uskladišteni neurohormoni stražnjeg režnja hipofize (oksitocin i vazopresin, tj. antidiuretski hormon). Te neurohormone sintetiziraju krupni neurosekrecijski neuroni supraoptičke i paraventrikularne jezgre hipotalamusa. Pupanjem iz Golgijevog kompleksa nastaju neurosekretni mjehurići promjera 150 nm, u kojima su ti neurohormoni uskladišteni i vezani uz nosačke proteine **neurofizine**. Ti mjehurići potom putuju duž aksona u neurohipofizu. Duž aksona se mjehurići mogu nagomilati u znatnom broju, pa nastaju proširenja, još davno uočena svjetlosnim mikroskopom i opisana kao **Herringova tjelešca**. Tijekom putovanja duž aksona, mjehurići dozrijevaju (dolazi do cijepanja molekula preteča i stvaranja aktivnih hormona), zgusnuta srž mjehurića se širi dok ne ispuni cijeli mjehurić, a pritom mjehurići malo nabubre, pa u neurohipofizi dosežu promjer od 200 nm. U neurohipofizi, ogranci aksona završavaju slobodno u blizini fenestriranih kapilara i tu se sadržaj neurosekretnih mjehurića isprazni egzocitozom; neurohormoni tako dospiju u krvotok kapilarne mreže neurohipofize. Veliki mjehurići zgusnute srži (u kojima su uskladišteni neuropeptidi ili neurohormoni) nisu usidreni u aktivnim zonama i egzocitozom ne dospiju izravno u sinaptičku pukotinu nego u njezinu okolinu; štoviše, egzocitoza tih mjehurića drugačije je regulirana od egzocitoze malih mjehurića bistre srži.

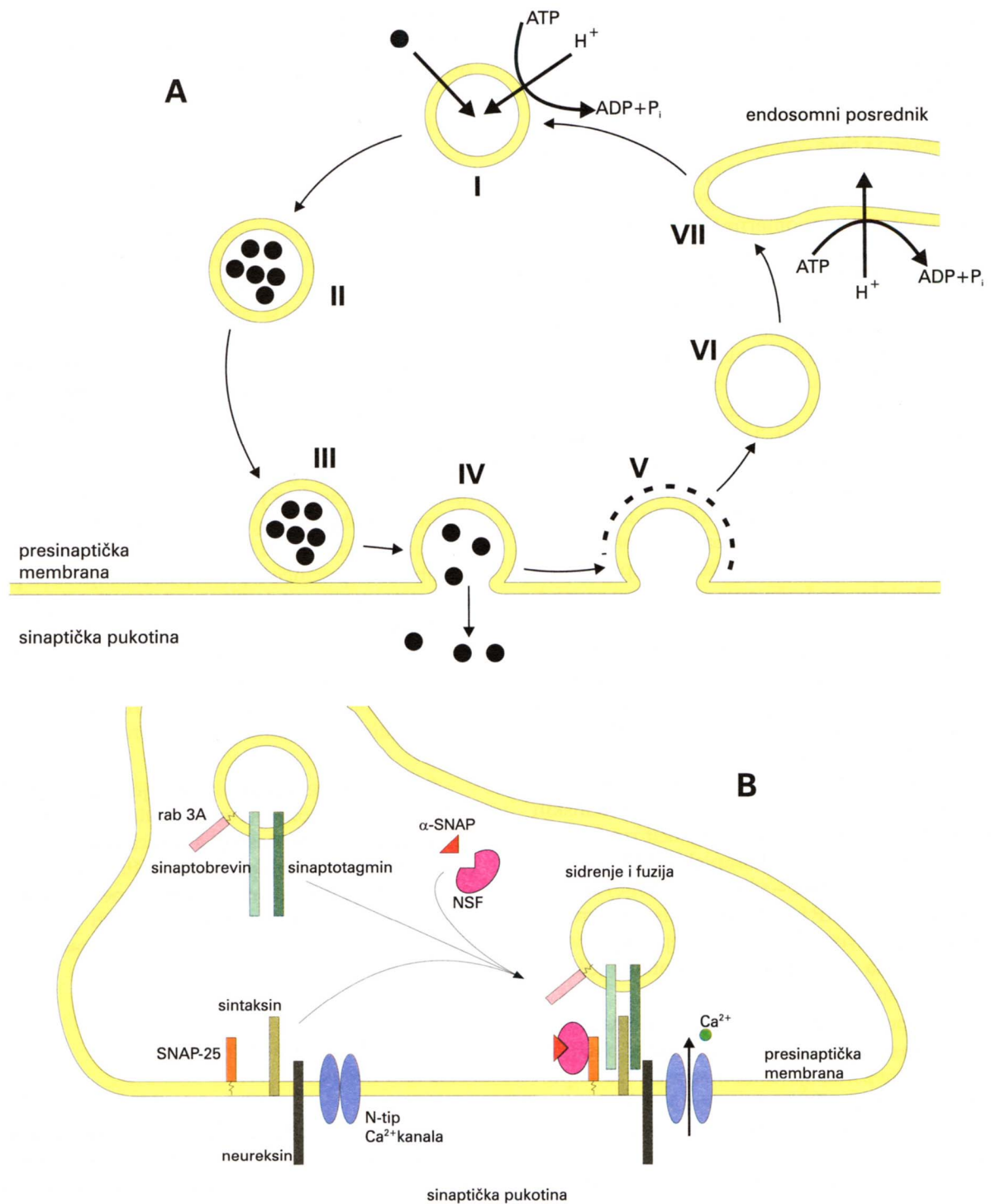


**Slika 10-2.** Sinapse mogu biti aksodendritičke, aksosomatske i aksoaksonske. Na slici lijevo prikazano je da aksodendritička sinapsa može nastati na dendritičkom trnu (povećano gore desno – **A**) ili na deblu dendrita (povećano u sredini desno – **B**); ta dva tipa sinapsi ujedno su asimetrične i ekscitacijske, a njihov neurotransmiter je glutamat. Na slici dolje desno prikazana je aksosomatska sinapsa (**C**), što je simetrična i inhibicijska, a njezin neurotransmiter je GABA. **D.** Shema Grayovog I. tipa sinapse; **E.** Shema Grayovog II. tipa sinapse. Za pojedinosti vidi tekst.

*Sinaptičku pukotinu ispunjava materijal složenog molekularnog sastava*

Sinaptička pukotina centralnih sinapsi široka je 10-20 nm (u neuromišićnoj sinapsi 60-100 nm!). Tu pukotinu ispunjava materijal posebnog i složenog molekularnog sastava, što čvrsto povezuje presinaptičku s postsinaptičkom membranom. Elektronsko-mikroskopski taj "pukotinski materijal" često nalikuje zgusnutoj ploči (*međustanična ploča*) smještenoj u sredini pukotine, a od nje se prema obje membrane pružaju tanašni filamenti. Ta pukotinska tvar

sadrži i kisele i bazične proteine, a vjeruje se da dvije membrane povezuje polionijskim vezama. Inače, izvanstanični prostor u cijelom središnjem živčanom sustavu sadrži glikoproteine i mukopolisaharide, no njih je najviše upravo u sinaptičkoj pukotini. Od tih makromolekula, valja posebno istaknuti proteoglikane te ganglioze, kao i druge glikolipide i glikoproteine na koje je vezana sijalinska kiselina. Naime, te su molekule uključene u procese međustaničnog prepoznavanja, pa vjerojatno sudjeluju u uspostavi sinapsi na specifičnim mjestima površine neurona.



**Slika 10-3.** Ciklus sinaptičkih mjehurića odvija se kroz sedam stadija (A, I-VII), a u procesu fuzije membrana i egzocitoze (B) ključnu ulogu imaju tri skupine proteina: proteini membrane sinaptičkog mjehurića (rab 3A, sinaptobrevin i sinaptotagmin), proteini presinaptičke membrane (SNAP-25, sintaksini i neureksini) i citosolni proteini ( $\alpha$ -SNAP, NSF). Za objašnjenje vidi tekst.

*U membranu postsinaptičkog elementa uklopljeni su receptori i ionski kanali, a postsinaptičko zagusnuće citoplazme sadrži važne signalne molekule*

Karakteristično obilježje postsinaptičke membrane je nakupina gustog materijala na njezinoj citosolnoj strani, postsinaptičko zagusnuće. **Postsinaptičko zagusnuće** je kolut promjera 300-500 nm i debljine 50-60 nm, tijesno priljubljen uz postsinaptičku membranu svih asimetričnih sinapsi središnjeg živčanog sustava. Taj kolut često ima i

prošupljeno (perforirano) središte. No, u simetričnim sinapsama postsinaptičko zagusnuće najčešće nije jedinstvena ploča nego je sastavljeno od niza odvojenih mrlja zagusnute citoplazme.

U asimetričnim sinapsama, postsinaptičko zagusnuće je deblje i istaknutije od presinaptičkog zagusnuća, ali je jednostavnijeg izgleda: to je prilično ravan sloj sitnozmatog materijala u kojemu su uklopljeni filamenti. Ponekad se filamenti poput njezinih i blago izvijuganih niti pružaju iz postsinaptičkog zagusnuća u okolinu - to se slikovito naziva

*postsinaptičkom paučinom* (engl. postsynaptic web). Opisana zrnca i filamenti su zapravo proteini (postsinaptičko zgosnuće sastavljeno je samo od proteina) kojih je dosad opisano preko 30 vrsta; mi ćemo spomenuti samo najznačajnije.

Glavni sastojci postsinaptičkog zgosnuća su dva vlaknasta proteina, **aktin** i **fodrin** (= moždani spektrin), te **kalmodulin**. Ta tri proteina vjerojatno oblikuju makromolekularni kompleks i djeluju kao strukturni matriks što citoskelet pričvršćuje uz staničnu membranu. U kori velikog mozga, postsinaptička zgosnuća sadrže obilne količine još dvije protein kinaze tijesno povezane s unutarstaničnim drugim glasnicima: **CaM-K II** (glavni protein zgosnuća s važnim svojstvom autofosforilacije) i **PKA**, čiji je glavni supstrat sinapsin I. Tih kinaza ima mnogo manje u postsinaptičkim zgosnućima kore malog mozga, što ukazuje na važnost poznavanja unutarstaničnih signalnih kaskada u upoznavanju sinaptičkih funkcija različitih moždanih područja. Nadalje, postsinaptička zgosnuća sadrže i fosfatazu **kalcineurin**, fosfodiesteraze cikličkih nukleotida i adenilil ciklazu. Naravno, u samu postsinaptičku membranu uklopljeni su metabotropni i ionotropni receptori te naponski ionski kanali. Takvo obilje enzima i proteina izravno vezanih uz procese fosforilacije i unutarstanične signalizacije, jasno pokazuje da postsinaptičko zgosnuće nema samo strukturnu ulogu, nego sudjeluje i u modulaciji sinaptičke signalizacije.

### Strukturu sinapsi moguće je povezati s njihovom funkcijom

U prvom pokušaju razvrstavanja sinapsi kore veli-kog mozga, Gray je 1959. sve sinapse razvrstao u dva strukturna tipa (sl. 10-2D i 10-2E): **sinapse I. tipa** (široko zgosnuće postsinaptičke citoplazme i šire sinaptičke pukotine promjera 20 nm) te **sinapse II. tipa** (tanje i isprekidano postsinaptičko zgosnuće i uže sinaptičke pukotine promjera 12 nm). Potom je Marc Colonnier zaključio da su sinapse I. i II. tipa tek dvije krajnosti istog kontinuuma, između kojih postoji niz prijelaznih oblika, pa je sinapse I. tipa nazvao **asimetričnim**, a sinapse II. tipa **simetričnim** (pritom je glavno mjerilo simetričnosti debljina presinaptičkog i postsinaptičkog zgosnuća citoplazme). Colonnier je također uočio da su aksodendritičke sinapse uglavnom asimetrične, a aksosomatske sinapse uglavnom simetrične. Pretpostavivši da su građa i funkcija sinapsi tijesno povezane, neurofiziolozi koji su proučavali koru velikog i malog mozga nastojali su asimetričnim (I. tip) i simetričnim (II. tip) sinapsama pripisati ekscitacijske i inhibicijske funkcije. Takva nastojanja bila su posebno potaknuta otkrićem da nakon fiksacije aldehidima sinaptički mjehurići asimetričnih sinapsi ostaju okrugli, dok se dio mjehurića u simetričnim sinapsama izdulji ili splošti. Iako se kasnije pokazalo da su promjene oblika mjehurića zapravo uzrokovane osmolarnošću fiksativa (ili tekućine u kojoj rezove tkiva ispiremo), činjenica je da do tih promjena dolazi samo u nekim mjehurićima određenih aksonskih završetaka, te da ih barem u nekim slučajevima možemo jasno povezati s neurotransmitterskom naravljom i fiziološkom funkcijom sinapsi. Stoga navodimo dva jasna primjera povezanosti građe i funkcije sinapsi:

a) Sinapse u kojima je neurotransmitter **GABA** su inhibicijske, najčešće smještene na somi ili početnim

dijelovima dendrita, simetrične (II. tipa) i sadrže pleomorfne (i okrugle i sploštene) sinaptičke mjehuriće.

b) Sinapse u kojima je neurotransmitter **glutamat** su ekscitacijske, najčešće smještene na dendritičkim trnovima, asimetrične (I. tipa) i sadrže samo okrugle sinaptičke mjehuriće.

Kako je riječ o glavnim neurotransmiterima brze inhibicijske i ekscitacijske sinaptičke signalizacije u cijelom živčanom sustavu, očigledno je pogodna i korisna podjela sinapsi na ekscitacijske asimetrične s okruglim mjehurićima te inhibicijske simetrične s pleomorfnim mjehurićima, neovisno o postojanju sinapsi za koje to jednostavno pravilo ne vrijedi.

### Različite vrste sinapsi razmještene su po različitim dijelovima postsinaptičkog neurona

Presinaptički aksonski završetak može uspostaviti sinapsu s bilo kojim dijelom stanične membrane postsinaptičkog neurona. Stoga sinapse (u kojima je presinaptički element akson) razvrstavamo u tri glavne skupine:

- 1) **Aksodendritičke sinapse**: presinaptički element je aksonski završetak jednog neurona, a postsinaptički element je dendrit drugog neurona (sl. 10-2B). Važna podvrsta tih sinapsi su **aksospinozne sinapse** (sl. 10-2A) u kojima je presinaptički element aksonski završetak, a postsinaptički element je dendritički trn (spina).
- 2) **Aksosomatske sinapse**: presinaptički element je aksonski završetak jednog neurona, a postsinaptički element je soma drugog neurona (sl. 10-2C).
- 3) **Aksoaksonske sinapse**: presinaptički element je aksonski završetak jednog neurona, a postsinaptički element je ili početni odsječak ili presinaptički završetak aksona drugog neurona.

No, otkriveni su i neki posebni oblici sinapsi, od kojih spominjemo samo sinapse između dva dendrita (**dendrodendritičke sinapse**) što su u ljudskom mozgu opisane uglavnom u njušnoj lukovici (*bulbus olfactorius*) i mrežnici (*retina*).

**Aksodendritičke sinapse**. To su najučestalije sinapse u neuropilu, a mogu biti asimetrične ili simetrične. Aksoni uspostavljaju sinapsu ili s deblima postsinaptičkih dendrita ili s dendritičkim trnovima (spinama). Većina aksospinoznih sinapsi su asimetrične i ekscitacijske, a njihov neurotransmitter je glutamat.

**Aksosomatske sinapse**. Te su sinapse uglavnom simetrične, inhibicijske, a njihov je neurotransmitter GABA. Aksodendritičkih sinapsi ima mnogo više od aksosomatskih. Međutim, aksosomatske sinapse smještene su mnogo bliže aksonskom brežuljku (zoni okidanja akcijskog potencijala), pa moćno utječu na opću aktivnost neurona.

**Aksoaksonske sinapse**. Postoje dvije glavne vrste aksoaksonskih sinapsi. U jednim presinaptički akson završava na početnom odsječku postsinaptičkog aksona. Takve sinapse prave aksoni nekih posebnih vrsta interneurona u kori malog i velikog mozga, njihov neurotransmitter je GABA i one moćno inhibiraju nastanak akcijskih potencijala u postsinaptičkom neuronu. U drugima presinaptički akson završava na presinaptičkom završetku postsinaptičkog aksona. Te sinapse su uključene u procese presinaptičke inhibicije i facilitacije.

## Egzocitoza je precizno nadzirani proces oslobađanja "kvantnih" količina neurotransmitera iz sinaptičkih mjehurića

*Depolarizacija omogućuje utjecanje  $Ca^{2+}$  u presinaptički završetak aksona i započinjanje ciklusa egzocitoze*

U oslobađanju neurotransmitera egzocitozom iz presinaptičkog elementa ključnu ulogu imaju  $Ca^{2+}$ , čija je koncentracija veća u izvanstaničnoj tekućini nego u aksoplazmi. Utjecanje  $Ca^{2+}$  u presinaptički element je ključni događaj kojim tijekom depolarizacije (prispjeća akcijskog potencijala u aksonski završetak) započinje ciklus egzocitoze sinaptičkih mjehurića. Naime, depolarizacija otvara naponske  $Ca^{2+}$ -kanale smještene u membrani presinaptičkog aksonskog završetka. **Oslobađanje neurotransmitera egzocitozom je kvantizirano:** sve molekule neurotransmitera uskladištene u jednom sinaptičkom mjehuriću čine jedan kemijski kvant neurotransmitera, pa je *egzocitoza jednog sinaptičkog mjehurića zapravo oslobađanje jednog kvanta neurotransmitera*. Taj kvant neurotransmitera aktivacijom postsinaptičkih receptora uzrokuje nastanak male promjene membranskog potencijala što je fiksne veličine i predstavlja elementarnu elektrofiziološku jedinicu depolarizacije (ili hiperpolarizacije). Veće promjene potencijala nastaju zbrajanjem tih **elektrofizioloških kvanta**.

Ta dva ključna zapažanja povezuje i objašnjava **kvantna hipoteza sinaptičke signalizacije**: Depolarizacija tijekom akcijskog potencijala otvara naponske  $Ca^{2+}$ -kanale, pa  $Ca^{2+}$  naglo utječu u aksoplazmu aksonskog završetka. Naglo povećanje koncentracije  $Ca^{2+}$  je signal za započinjanje egzocitoze sinaptičkih mjehurića već usidrenih u aktivnoj zoni, odnosno (tijekom snažnijeg i dugotrajnijeg podraživanja) za odvajanje zalihosnih mjehurića od citoskeleta i njihovo putovanje prema mjestu egzocitoze. Time dolazi iznimno brzo i gotovo istodobno do oslobađanja većeg broja kvanta neurotransmitera, što omogućuje sinaptičku signalizaciju. Ukratko, naglo povećanje koncentracije  $Ca^{2+}$  silno povećava vjerojatnost egzocitoze, a akcijski potencijal može dovesti do egzocitoze samo kad su istodobno ispunjena dva uvjeta: a) lokalna koncentracija  $Ca^{2+}$  u aksoplazmi je premašila kritičnu razinu i b) sinaptički mjehurići su usidreni u aktivnim zonama.

*Ciklus egzocitoze je složen slijed proteinskih interakcija*

Procesom egzocitoze sinaptičkih mjehurića, molekule neurotransmitera dospiju u sinaptičku pukotinu. Procesom endocitoze, membrane sinaptičkih mjehurića vraćaju se natrag u aksoplazmu, pa se sinaptički mjehurići ponovno oblikuju i napune novosintetiziranim molekulama neurotransmitera. Riječ je o **kružnom putu (ciklusu) i kružnom obnavljanju (recikliranju) sinaptičkih mjehurića**, što se odvija kroz sedam stadija (I-VII na sl. 10-3A).

Mjehurići se napune molekulama neurotransmitera (I. stadij) i premjeste u aktivnu zonu (II. stadij), gdje se usidre (III. stadij). Povećanje koncentracije  $Ca^{2+}$  tijekom depolarizacije potiče fuziju membrane mjehurića i presinaptičke membrane, odnosno egzocitozu neurotransmitera (IV. stadij). Potom ispražnjeni mjehurići oblikuju klatrinom obložene jamice (V. stadij) presinaptičke membrane; te jamice odmah se procesom endocitoze odmiču od aktivne

zone dublje u aksoplazmu (VI. stadij). Potom mjehurići odbace klatrinski ogrtač i stope se s ranim endosomima (VII. stadij); iz tih endosomnih posrednika pupanjem nastaju novi sinaptički mjehurići, što se iznova pune molekulama neurotransmitera (I. stadij). Time je ciklus dovršen.

Cijeli ciklus traje otprilike 1 minutu. Egzocitoza/fuzija traje manje od 1 milisekunde, endocitoza manje od 5 sekundi, a preostalih 55 sekundi traju ostali stadiji ciklusa. Valja naglasiti da nakon sidrenja u aktivnoj zoni sinaptički mjehurići "dozrijevaju" (to neki opisuju kao zasebni stadij ciklusa). To im omogućuje da hitro odgovore na pojavu  $Ca^{2+}$ -signala tijekom depolarizacije. U neuromišićnoj sinapsi, jedan akcijski potencijal uzrokuje naglu egzocitozu gotovo 200 sinaptičkih mjehurića. S druge strane, u centralnim sinapsama egzocitoza uzrokovana  $Ca^{2+}$ -signalom jednako je hitra (traje manje od 0,3 ms), ali  $Ca^{2+}$ -signal nije osobito učinkovit: tek poneki od mnoštva usidrenih mjehurića isprazni se egzocitozom, a tek jedan od svakih 3-10 akcijskih potencijala dovede do toga. Drugim riječima, dok u neuromišićnoj sinapsi jedan akcijski potencijal dovodi do egzocitoze stotina mjehurića, u centralnoj sinapsi nekoliko akcijskih potencijala prijeko je potrebno za egzocitozu jednog mjehurića! Uzroci ove dramatične razlike nisu još dobro istraženi.

Nadalje, ciklus sinaptičkih mjehurića (uočite da sad zapravo govorimo o malim mjehurićima bistre srži, u kojima su uskladišteni tzv. "klasični" neurotransmiteri: glutamat, acetilkolin, GABA, glicin, monoamini) razlikuje se od ostalih oblika regulirane egzocitoze po tri bitna svojstva:

- 1) To je lokalni, autonomni proces što se u cijelosti odvija unutar presinaptičkog aksonskog završetka i ne ovisi o Golgijevom kompleksu niti aksonskom prenošenju (u reguliranoj egzocitozi neuropeptida i neurohormona upravo je obrnuto!).
- 2) I egzocitoza i endocitoza malih sinaptičkih mjehurića bistre srži odvijaju se mnogo brže od drugih oblika regulirane egzocitoze: neurotransmiter se iz jednog aksonskog završetka može osloboditi i do 50 puta u jednoj sekundi.
- 3) Po svemu sudeći, depolarizacija može potaknuti egzocitozu jedino onih sinaptičkih mjehurića što su već prethodno usidreni u aktivnoj zoni.

Ciklus sinaptičkih mjehurića zapravo je složen i precizno reguliran slijed proteinskih interakcija, u kojem sudjeluju tri velike skupine proteina (sl. 10-3B):

- a) proteini sinaptičkih mjehurića (rab proteini, sinaptobrevin i sinaptotagmin),
- b) proteini presinaptičke membrane (SNAP-25, sintaksini i neureksini) i
- c) proteini otopljeni u citosolu ( $\alpha$ -SNAP i NSF).

Naravno, istaknuli smo samo proteine ključne za proces fuzije membrana i egzocitoze, no brojni drugi proteini sudjeluju u ciklusu. Primjerice, **sinapsini** vežu sinaptičke mjehuriće uz aktinski citoskelet, a CaM-K II (aktivirana povećanom koncentracijom  $Ca^{2+}$ ) fosforilira sinapsine i time omogućuje odvajanje sinaptičkih mjehurića od citoskeleta i njihovo putovanje prema aktivnoj zoni. Naponski  $Ca^{2+}$ -kanali N i P tipa smješteni su tik uz ključne fuzijske proteine presinaptičke membrane i time omogućuju dovoljno lokalno povećanje koncentracije  $Ca^{2+}$ , što je prijeko potrebno za aktivaciju proteina fuzijskog stroja.

**Rab proteini** su monomerne GTPaze, a sinaptički mjehurići sadrže bar dvije glavne obitelji rab proteina: a)

rab3A i rab 3C, što su specifični za sinaptičke i sekretne mjehuriće i b) rab5, što sudjeluje u fuziji endosoma u svim stanicama. Najobilniji rab protein u mozgu je **rab 3A**. Rab 3A je izvana usidren u membranu sinaptičkih mjehurića, a dok mjehurići miruju, uz njega je vezan GTP. Tijekom egzocitoze, GTP se hidrolizira u GDP, pa se rab 3A odvoji od sinaptičkih mjehurića i uz njih se ponovno veže tek kad GDP opet bude zami-jenjen s GTP. Noviji pokusi pokazuju da rab 3A nije ključan za sidrenje i fuziju mjehurića, ali je bitan za održavanje normalne zalihe sinaptičkih mjehurića tijekom ubrzane i pojačane egzocitoze (npr. tijekom snažnog i učestalog podraživanja aksonskog završetka). Prvi korak u fuziji membrane mjehurića i presinaptičke membrane je oblikovanje **fuzijskog stroja** (sl. 10-3B). U tom procesu, ključnu ulogu imaju dva proteina presinaptičke membrane (SNAP-25 i sintaksin) i jedan protein membrane sinaptičkih mjehurića (sinaptobrevin = VAMP). Ta tri proteina oblikuju srž fuzijskog stroja, oko koje započinje lanac proteinskih interakcija što izravno dovode do egzocitoze. Naime, jednom kad je taj trimerni kompleks oblikovan, on služi kao receptor (SNARE) za citosolne proteine  $\alpha$ -SNAP i NSF. Iako je danas jasno da je oblikovanje takvog "fuzijskog stroja" ključno za egzocitozu, točna uloga pojedinih proteina još nije posve razjašnjena. Nadalje, posebni protein membrane sinaptičkih mjehurića, **sinaptotagmin**, po svemu sudeći služi kao svojevrsni senzor povećanja koncentracije  $Ca^{2+}$ . Sinaptotagmin na sebe veže  $Ca^{2+}$ , promijeni konformaciju i potom se spaja sa sintaksinima i neureksinima presinaptičke membrane. To se smatra završnim korakom fuzije membrana. Ukratko, čini se da sinaptotagmin djeluje kao "kočničar" fuzije dok je koncentracija  $Ca^{2+}$  mala, a kad se koncentracija  $Ca^{2+}$  poveća (i sklapanje fuzijskog stroja dovrši) kalcijevim ionima aktivirani sinaptotagmin se veže uz sintaksine i neureksine i time dovrši djelovanje fuzijskog stroja. Ako je taj opis točan, sinaptotagmin bi zapravo bio ključni razlog specifičnosti regulirane egzocitoze sinaptičkih mjehurića u neuronima: u odsutnosti  $Ca^{2+}$ -signala sinaptotagmin priječi spontanu egzocitozu, a nakon utjecanja  $Ca^{2+}$  tijekom akcijskog potencijala sinaptotagmin djeluje kao aktivator konstitucijskog puta fuzije-egzocitoze, tj općeg fuzijskog SNARE stroja (što ga imaju i neuroni i mnoge druge stanice).

### Aktivacija ionotropnih receptora dovodi do izravnih promjena ionske propusnosti postsinaptičke membrane i do nastanka postsinaptičkih potencijala

Integralni sastojak ionotropnih receptora je **ionski kanal**. Kad se neurotransmiter veže na odgovarajući ionotropni receptor, kanal se otvori i kroz njega protječu ioni. Stoga za takve ionske kanale kažemo da su **kanali regulirani neurotransmiterom, kanali-receptori** ili jednostavno **ionotropni receptori**. Posljedica kretanja iona kroz otvorene kanale je pojava ionske struje što (ovisno o naravi i smjeru kretanja iona) depolarizira ili hiperpolarizira staničnu membranu. Očigledno, prvo treba znati koji se ioni kreću kroz postsinaptičku membranu i time dovode do pojave postsinaptičkih potencijala. Kao i u slučaju divovskog aksona lignja, pogodan način da se to utvrdi je primjena metode prikovanog napona, odnosno sustavno mijenjanje membranskog potencijala uz određivanje **potencijala obrata** (engl. reversal potential) za odgovarajući postsinaptički potencijal. Potencijal obrata je

membranski potencijal pri kojem je amplituda postsinaptičkog potencijala (ili postsinaptičke struje) jednaka ničiji. Drugim riječima, pri potencijalu obrata nema neto protjecanja struje kroz membranu jer jednake količine struje teku u oba smjera. Potencijal obrata utvrdimo mjerenjem sinaptičkih struja pri različitim vrijednostima membranskog potencijala. Takvim mjerenjima pokazano je da aktivacija kanala-receptora može otvoriti i kationske i anionske kanale te dovesti do nastanka i ekscitacijskih i inhibicijskih postsinaptičkih potencijala. I u središnjem i u perifernom živčanom sustavu, većina postsinaptičkih potencijala nastaje zbog povećanja ionske vodljivosti postsinaptičke membrane.

### EPSP je posljedica otvaranja kationskih receptora-kanala

Nastanak ekscitacijskog postsinaptičkog potencijala (EPSP) razmotrimo na primjeru najbolje proučene, neuromišićne sinapse (potanko opisane u kasnijem odlomku). U toj sinapsi, presinaptički element je završetak motoričkog aksona, a postsinaptički element je specijalizirani dio membrane skeletne mišićne stanice (motorička završna ploča). Ekscitacijski neurotransmiter je acetilkolin (ACh), što se veže za postsinaptički nikotinski acetilkolinski receptor (nAChR). Integralni dio tog ionotropnog receptora je kationski kanal, kroz kojeg (kad je otvoren) prolaze i  $Na^{+}$  i  $K^{+}$ . Kad se ACh veže na nAChR, kanal se otvori, pa se jako poveća ionska vodljivost membrane za  $Na^{+}$  ( $g_{Na}$ ) i  $K^{+}$  ( $g_K$ ). Naizgled je riječ o pojavi vrlo sličnoj akcijskom potencijalu, jer se u oba slučaja  $Na^{+}$  i  $K^{+}$  kreću niz koncentracijski gradijent kroz otvorene transmembranske kanale. No, postoje tri bitne razlike (tablica 10-2):

- 1) Tijekom akcijskog potencijala,  $Na^{+}$  i  $K^{+}$  kreću se kroz različite naponske kanale u različito vrijeme (prvo se otvaraju naponski  $Na^{+}$ -kanali, a potom naponski  $K^{+}$ -kanali). U neuromišićnoj sinapsi,  $Na^{+}$  i  $K^{+}$  kreću se istodobno kroz isti, neurotransmiterom regulirani kanal, tj. ionotropni nikotinski receptor.
- 2) Nikotinski receptor reguliran je neurotransmiterom, a ne promjenom membranskog potencijala, pa u neuromišićnoj sinapsi povećanje  $g_{Na}$  nije regenerativno. Naime, u slučaju naponskih  $Na^{+}$ -kanala, utjecanje  $Na^{+}$  kroz otvorene kanale pojačava depolarizaciju što potom otvara nove naponske  $Na^{+}$ -kanale (Hodgkinov ciklus). Međutim, te pojave nema u slučaju nikotinskog receptora, jer je broj aktiviranih receptora određen brojem dostupnih molekula ACh.
- 3) Nikotinski receptor je i farmakološki različit od naponskih  $Na^{+}$ - i  $K^{+}$ -kanala. Primjerice, tetradotoksin blokira naponske  $Na^{+}$ -kanale, ali ne djeluje na nikotinski receptor;  $\alpha$ -bungarotoksin blokira nikotinske receptore, ali ne djeluje na naponske  $Na^{+}$ -niti  $K^{+}$ -kanale.

Kako je već rečeno, narav ionske struje što uzrokuje EPSP možemo utvrditi određivanjem potencijala obrata za EPSP. Ionska struja,  $I_R$ , podložna je Ohmovom zakonu ( $I_R = \Delta V_m / R_m$ ;  $G = 1/R$ , tj.  $G = I / \Delta V_m$ ;  $I_R = G \Delta V_m$ ). Kako je pogonska sila  $I_R$  jednaka razlici membranskog potencijala ( $V_m$ ) i ravnotežnog potencijala dotičnog iona, ionsku struju uzrokovanu kretanjem određene vrste iona (npr.  $Na^{+}$ ) možemo prikazati sljedećom jednadžbom:

$$I_{Na} = g_{Na} (V_m - E_{Na})$$



Ista jednadžba vrijedi i za ionsku struju EPSP ( $I_{EPSP}$ ):

$$I_{EPSP} = g_{EPSP} \times (V_m - E_{EPSP})$$

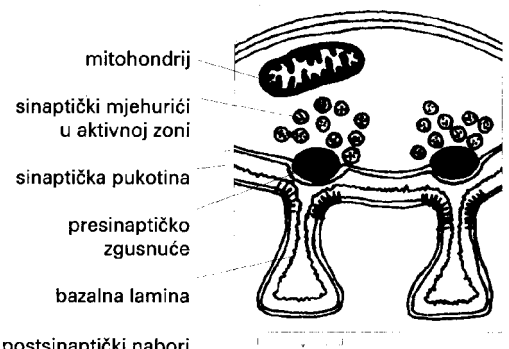
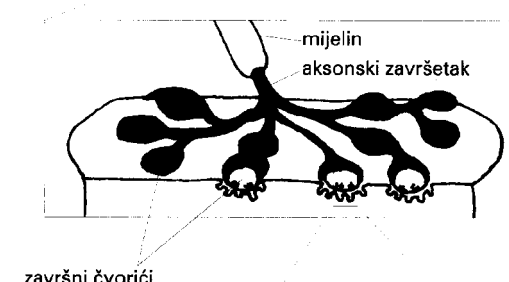
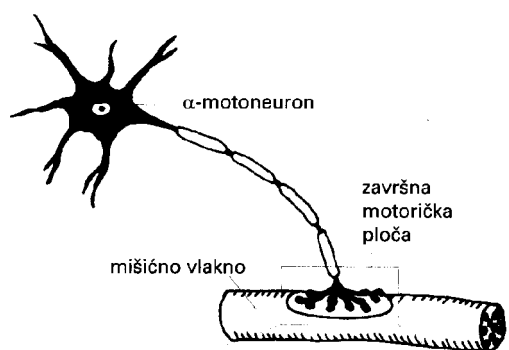
pri čemu (u primjeru neuromišićne sinapse):

$g_{EPSP}$  = vodljivost kationskog kanala nikotinskog receptora (sinaptička vodljivost),

$V_m$  = potencijal mirujuće membrane,

$E_{EPSP}$  = potencijal obrata za EPSP,

$V_m - E_{EPSP}$  = elektrokemijska pogonska sila ionske struje što protječe kroz kationski kanal nAChR



**Slika 10-7.** Neuromišićna sinapsa. Aksoni  $\alpha$ -motoneurona se razgranaju u presinaptičke završetke što na vrhovima imaju lukovičaste završne čvoriće. Čvorići se smjeste u plitke jamice na površini mišićnog vlakna, a cijelo to područje je motorička završna ploča. Postsinaptička sarkolema nabrana je u postsinaptičke nabore, a nAChR su samo u vrhovima tih nabora; točno nasuprot njima u presinaptičkoj membrani su aktivne zone sa sinaptičkim mjehurićima. Sinaptička pukotina široka je oko 60 nm, a kroz nju prolazi specijalizirani dio bazalne membrane. Nacitano, uz izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

Kationski kanal nikotinskog receptora jednako je propusan i za  $Na^+$  i za  $K^+$ ; stoga tijekom EPSP kroz taj kanal  $Na^+$  utječu u stanicu, a  $K^+$  istječu iz nje. Osim skeletne mišićne stanice, takve kationske kanale imaju i neuroni središnjeg

živčanog sustava. No, dok je potencijal u mirovanju ( $V_m$ ) mišićne stanice  $-90$  mV,  $V_m$  centralnih neurona je znatno manji, otprilike  $-65$  mV. Nadalje, kako se  $g_{Na}$  i  $g_K$  istodobno povećavaju, potencijal obrata  $E_{EPSP}$  je složeni potencijal čija je vrijednost obično otprilike na pola puta između  $E_{Na}$  ( $+55$  mV) i  $E_K$  ( $-75$  mV). Stoga se amplituda EPSP povećava kad membranu hiperpolariziramo s  $-65$  mV na  $-70$  ili  $-80$  mV, zbog toga što se povećava pogonska sila ( $V_m - E_{EPSP}$ ). Obrnuto, kad membranu progresivno depolariziramo, amplituda EPSP se smanjuje i napokon nestaje blizu vrijednosti od  $0$  mV, a to je potencijal obrata,  $E_{EPSP}$ . Uz tu vrijednost membranskog potencijala,  $Na^+$ -struja prema unutra se smanji, jer je  $V_m$  sad približen  $E_{Na}$ , a  $K^+$ -struja prema van se povećava jer je  $V_m$  udaljeniji od  $E_K$ . Tu su obje struje upravo uravnotežene, pa nema neto protjecanja struje kroz membranu. Međutim, dodatna depolarizacija (od  $0$  mV na  $+20$  mV ili više) uzrokuje hiperpolarizirajući potencijal, jer je neto struja prema van ( $K^+$ -struja) sad veća od  $Na^+$ -struje što se vrlo približila vrijednosti  $E_{Na}$ . Tako možemo proučiti i sinaptičku struju i objasniti zbog čega EPSP stvarno ekscitira neuron: dok EPSP pomiče membranski potencijal od vrijednosti u mirovanju ( $-65$  mV) prema potencijalu obrata ( $0$  mV), membranski potencijal svakako premaši vrijednost praga ekscitacije ( $-55$  mV).

*IPSP je posljedica otvaranja kloridnih receptora-kanala*

Inhibicijski neurotransmiteri (npr. GABA i glicin) hiperpolariziraju postsinaptičke membrane većine centralnih neurona tako što otvaraju  $Cl^-$  kanale što su integralni dio odgovarajućih ionotropnih receptora. Tako nastaju hiperpolarizirajući inhibicijski postsinaptički potencijali (IPSP). No, aktivacija inhibicijskih ionotropnih receptora ima još jednu značajnu ulogu: smanjivanje EPSP izazvanih aktivacijom ekscitacijskih postsinaptičkih receptora. Valja reći da se u nekim slučajevima inhibicijski učinak postiže i aktivacijom inhibicijskih metabotropnih receptora, što posredno (preko unutarstaničnih drugih glasnika!) otvaraju naponske  $K^+$ -kanale u staničnoj membrani postsinaptičkog neurona (i time je hiperpolariziraju zbog nastanka  $K^+$ -struje prema van).

I kloridni i  $K^+$ -kanali imaju slične potencijale obrata, jer su ravnotežni (Nernstovi) potencijali  $E_K$  i  $E_{Cl}$  negativniji od  $V_m$ . U tipičnom centralnom neuronu,  $E_{Cl}$  je otprilike  $-70$  mV,  $E_K$  je  $-80$  mV, a  $V_m$  je  $-65$  mV. Koncentracija  $Cl^-$  velika je u izvanstaničnoj tekućini ( $150$  mM) a mala u citoplazmi neurona ( $15$  mM), pa otvaranje kloridnih kanala omogućiti utjecanje  $Cl^-$  u neuron niz koncentracijski gradijent. Time se povećava količina negativnog naboja u citoplazmi (a u slučaju aktivacije  $K^+$ -kanala, smanji količina pozitivnih naboja u citoplazmi neurona). Prema tome, otvaranje bilo kloridnih bilo  $K^+$ -kanala uzrokuje pojavu struje prema van i neto hiperpolarizaciju. Ionsku struju inhibicijskog postsinaptičkog potencijala ( $I_{IPSP}$ ) možemo proučiti na isti način kao i  $I_{EPSP}$ . Potencijal obrata IPSP je jednak Nernstovom potencijalu,  $E_{Cl}$  ( $-70$  mV).

Potencijal mirujuće membrane centralnih neurona obično je blizu vrijednosti  $E_{Cl}$ , a u nekih neurona je i jednak  $E_{Cl}$ . U takvim neuronima, otvaranje ionotropnih receptora što sadrže kloridni kanal (npr.  $GABA_A$  receptori, glicinski receptori) uopće ne mijenja membranski potencijal (ne dolazi do hiperpolarizacije). Kako onda inhibicijski neurotransmiter aktivacijom takvih ionotropnih receptora inhibira postsinaptički neuron? Tako što je  $E_{Cl}$  ( $-70$  mV)

dosta udaljen od praga ekscitacije (-55 mV), pa otvaranje kloridnih kanala "pridržava"  $V_m$  uz mirujuću ili hiperpolarizirajuću vrijednost - potrebna je pojačana ekscitacija da bi se u takvom slučaju  $V_m$  pomaknuo do praga!

Nadalje, otvaranjem kloridnih kanala povećava se opća vodljivost postsinaptičke membrane ( $g_m$ ). Amplituda EPSP ovisi o  $g_m$  ( $V_{EPSP} = I_{EPSP} / g_m$ ), pa stoga povećana  $g_m$  tijekom inhibicije smanji amplitudu svakog ekscitacijskog potencijala ( $V_{EPSP}$ ) što se pojavi tijekom inhibicije.

Da zaključimo: otvaranje kloridnih (ili  $K^+$ -kanala) inhibira postsinaptički neuron na tri načina:

- 1) IPSP hiperpolarizira membranu i odmiče  $V_m$  od praga.
- 2) Povećavajući membransku propusnost za  $Cl^-$  (ili  $K^+$ ), inhibicijski neurotransmiteri stabiliziraju ("prikuju")  $V_m$  na vrijednost blizu  $E_{Cl}$  (ili  $E_K$ ) i time opet priječe doseganje praga.
- 3) IPSP povećava ukupnu vodljivost membrane, pa time smanjuje amplitudu istodobnih EPSP (to je tzv. "kratkospojno" djelovanje inhibicije - engl. short-circuiting action, shunting action).

*Sve vrste neuronske signalizacije temelje se na istom skupu ionskih mehanizama*

Svi naponski ionski kanali imaju sličnu temeljnu strukturu, slični su i njihovi učinci, a njihovi električni signali imaju neka temeljna zajednička obilježja. Električni signali svih ionskih kanala posljedica su kretanja iona niz elektrokemijski gradijent kroz otvorene kanale. Signali se razlikuju po vrsti uključenog iona, molekularnim svojstvima dotičnog kanala i njegovom stanju (otvoren, zatvoren) pri potencijalu mirujuće membrane, a i po vrsti podražaja što otvara i zatvara kanal.

Primjerice, promjene membranskog potencijala reguliraju  $Na^+$  i  $K^+$ -kanale uključene u nastanak akcijskog potencijala, kemijski neurotransmiteri reguliraju kanale uključene u sinaptičku signalizaciju, mehanički tlak regulira kanale uključene u stvaranje generatornih potencijala osjetnih receptora za dodir, a svjetlo regulira  $Ca^{2+}$  i  $Na^+$  kanale u mrežnici (tablica 10-3).

Drugim riječima, kretanjem kroz različite kanale isti ion može izazvati različite učinke. Primjerice, protjecanje  $K^+$  kroz neregulirane  $K^+$ -kanale omogućuje nastanak potencijala mirujuće membrane, a kretanje  $K^+$  kroz naponske  $K^+$ -kanale omogućuje repolarizaciju membrane tijekom akcijskog potencijala. Štoviše, u nekim inhibicijskim sinapsama kretanje  $K^+$  kroz kanal reguliran drugim glasnikom omogućuje hiperpolarizaciju membrane. Kad su dvije vrste iona uključene u sinaptičku signalizaciju, vrsta signala ovisi o tome kreću li se oba iona istodobno kroz jedan kanal ili sekvencijalno kroz dvije različite vrste kanala. Istodobno utjecanje  $K^+$  i  $Na^+$  kroz isti kanal-receptor (npr. nikotinski receptor) dovodi do sinaptičke ekscitacije, dok je kretanje prvo  $Na^+$  kroz  $Na^+$ -kanale a potom  $K^+$  kroz  $K^+$ -kanale ključno svojstvo akcijskog potencijala. Promjene membranskog potencijala ne utječu na većinu transmitterom reguliranih kanala, pa stoga tu nema regenerativne veze između vodljivosti i membranskog potencijala (ključne za sve-ili-ništa pojavu akcijskog potencijala).

*Acetilolin je ekscitacijski neurotransmiter neuromišićne sinapse*

Skeletne mišiće inerviraju aksoni krupnih  $\alpha$ -motoneurona prednjeg roga kralježnične moždine. Pristupajući mišićnim vlaknima, ti se aksoni razgranaju u presinaptičke završetke što na vrhovima imaju lukovičaste završne čvoriće. Ti čvorići se smještaju u plitke jamice na površini mišićnog vlakna, a cijelo područje u kojem se nalazi jedan skup takvih čvorića u jamicama je **motorička završna ploča** (sl. 10-7).

U području te ploče, sarkolema (stanična membrana mišićnog vlakna) je nabrana u **postsinaptičke nabore** (sl. 10-7). (Uvriježen je i naziv "spojni nabori", zbog toga što mnogi i danas za neuromišićnu sinapsu rabe stariji naziv "neuromišićni spoj" - engl. neuromuscular junction, pa odatle "junctional folds", tj. "spojni nabori").

Na vrhovima postsinaptičkih nabora, sarkolema je od membrane presinaptičkog aksonskog završetka odvojena sinaptičkom pukotinom širokom 60 do 100 nm. U tom području, ključni funkcionalni sastojci presinaptičkog i postsinaptičkog elementa su postavljeni točno nasuprot jedni drugima. Naime, u presinaptičkoj membrani tu su smještene **aktivne zone** (zgušnjaci presinaptičke citoplazme okružena sinaptičkim mjehurićima), a u postsinaptičkoj sarkolemi tu su smješteni **postsinaptički receptori** za neurotransmiter acetilolin (sl. 10-7). Acetilolinskih receptora nema u udubinama između dva postsinaptička nabora, nego samo u vrhovima nabora. Tu je riječ o mišićnoj vrsti ionotropnih nikotinskih acetilolinskih receptora (nAChR, sl. 10-8) što su zapravo nespecifični kationski receptori-kanali (kroz aktivirane nAChR istodobno protječu  $Na^+$  i  $K^+$ ).

U sinaptičkoj pukotini je i specijalizirani dio bazalne lamine (što inače ovija cijelu mišićnu stanicu!), što prati obrise sarkoleme, pa stoga ulazi i u udubine između dva postsinaptička nabora. U sinaptičkoj pukotini ima i mnogo molekula **acetilolinesteraze (AChE)**, što razgrađuje neurotransmiter **acetilolin (ACh)** na kolin i acetat i time prekida sinaptičku signalizaciju kroz ovu sinapsu (oko 50% nastalog kolina odmah se unosi natrag u aksonski završetak i rabi za sintezu novih molekula ACh). AChE je vezana poglavito uz vanjsku površinu postsinaptičke sarkoleme (dakle, u susjedstvu nAChR).

Razmotrimo sada dinamiku sinaptičke signalizacije u ovoj sinapsi, oslanjajući se na neke količinske pokazatelje.

U čovjeka i drugih sisavaca, jedna završna ploča je okruglasto ili ovalno polje, površine od oko 30  $\mu m^2$  (što je tek 0.1% ukupne površine mišićne stanice!); od presinaptičke membrane odvojena je pukotinom širokom 60 nm, a sadrži oko 1000 postsinaptičkih nabora; nasuprot tim naborima je u presinaptičkoj membrani smješteno oko 1000 aktivnih zona. Neurotransmiter acetilolin (ACh) je uskladišten u malim (promjer oko 40 nm) sinaptičkim mjehurićima presinaptičkog aksonskog završetka, usidrenim u aktivnim zonama, a svaki mjehurić sadrži oko 10.000 molekula ACh. Sve molekule ACh, uskladištene u jednom sinaptičkom mjehuriću, čine jedan kvant neurotransmitera. Dakle, egzocitoza jednog mjehurića dovodi do oslobađanja jednog kvanta neurotransmitera. S druge strane, od pune aktivacije jednog postsinaptičkog nikotinskog receptora (nAChR) dolazi kad se na njega vežu dvije molekule ACh. Tada se otvori integralni kationski kanal receptora i kroz njega protječu  $Na^+$  i  $K^+$  (zbog usmjerenosti elektrokemijskih gradijenata, glavninu struje prema unutra nose  $Na^+$ ).

U mirujućoj sinapsi dolazi do male (ali mjerljive!) spontane egzocitoze: otprilike jednom svake sekunde jedan mjehurić isprazni svoj kvant neurotransmitera u sinaptičku pukotinu. Oslobođenih 10.000 molekula ACh odmah difundiraju kroz sinaptičku pukotinu i već unutar 300 ms vežu se na postsinaptičke nAChR. Put difuzije oslobođenih molekula ACh je kratak (oko 0.3 mm) zbog dva razloga:

- koncentracija receptora u postsinaptičkoj membrani je vrlo velika ( $10^4 / (6 \times 10^{23} \times 0.05) \text{ mol/mm}^{-3} = 10^{-3} \text{ M}$ ), a svaki nAChR veže dvije molekule ACh;
- u susjedstvu receptora smještene su molekule AChE što odmah vežu oko 10% oslobođenih molekula ACh (AChE je jedan od najbržih katalitičkih enzima!).

Mjerenja metodom priljubljene elektrode (engl. patch-clamp) pokazala su da jedan kvant ACh aktivira oko 2.000 nAChR (u razdoblju od 50 do 300 ms nakon početka egzocitoze); kvant ima oko 10.000 molekula ACh, a receptori vežu njih 4.000 ( $2 \times 2.000$ ), što znači da je signalizacija kroz ovu sinapsu vrlo učinkovita (učinkovitost od oko 40%). Molekula ACh za receptor ostaje vezana otprilike 1 ms, a potom se od njega odvoji. Te odvojene molekule u pravilu odmah susjedna AChE hidrolizira na kolin i acetat, tako da molekula ACh nije u prilici dva puta uzastopno aktivirati receptor. To je vrlo bitno za normalnu funkciju sinapse, jer trajnije vezanje ACh za receptor dovodi do pojave desenzitizacije receptora i time do inaktivacije njegovih ionskih kanala.

Međutim, neki spojevi djeluju kao reverzibilni inhibitori AChE (npr. lijek neostigmin) ili ireverzibilni inhibitori AChE (npr. organofosforni insekticidi poput parationa, ili nervni bojni otrovi). Ti spojevi dovode do nakupljanja ACh u sinaptičkoj pukotini - naime, molekula ACh što se nakon 1 ms odvoji od receptora slobodno (Brownovim gibanjem) difundira kroz sinaptičku pukotinu još neko vrijeme, prije ponovnog vezanja uz nAChR (na kojem je već vezana jedna molekula ACh, ili nije niti jedna); tako jedna molekula ACh može potaknuti još nekoliko dodatnih otvaranja ionskih kanala prije no što difuzijom dospije do ruba sinaptičke pukotine i tako je napusti. Ovo je ponekad dobro, a ponekad loše. Naime, u bolestima u kojima je smanjen broj nAChR i time uzrokovana mišićna slabost (vidi primjer na kraju poglavlja!), lijekovi što inhibiraju AChE omogućuje da jedna molekula ACh nekoliko puta aktivira preostale receptore i time poboljša sinaptičku signalizaciju (jer se tako nadomjesti aktivacija izgubljenih receptora). S druge strane, nervni bojni otrovi blokiraju neuromišićni prijenos stoga što uzrokuju nakupljanje ACh u sinaptičkoj pukotini, desenzitizaciju nAChR i prekidanje sinaptičke signalizacije (vidi primjer na kraju poglavlja).

Ponovimo kratko: oslobađanje 10.000 molekula ACh (sadržaj jednog sinaptičkog mjehurića, tj. jedan kemijski kvant) dovodi do otvaranja oko 2.000 kationskih kanala postsinaptičke membrane i utjecanja kationa u mišićnu stanicu. Zbog toga dođe do male promjene membranskog potencijala mišićne stanice (amplitude 0,5 - 1 mV), a tu promjenu nazivamo **minijaturnim potencijalom završne ploče (MEPP)** - od engl. Miniature End-Plate Potential). Jedan MEPP je **elektrofiziološki kvant**, a od takvih kvanta sastavljen je postsinaptički potencijal (sl. 10-9). Međutim, kad jedan akcijski potencijal depolarizira presinaptički aksonski završetak, vjerojatnost egzocitoze povećava se oko milijun puta. Stoga u djeliću milisekunde dođe do istodobne egzocitoze oko 200 sinaptičkih mjehurića. To izazove mnogo veću depolarizaciju postsinaptičke membrane, **potencijal završne ploče (EPP)** - od engl. End-Plate Potential), a ona je upravo jednaka zbroju svih pojedinačnih MEPP (sl. 10-9). Amplituda EPP je neuobičajeno velika: akson jednog motoneurona uzrokuje nastanak sinaptičkog potencijala od oko 70 mV (nasuprot tome, većina centralnih neurona uzrokuje sinaptičke potencijale čija je amplituda manja od 1 mV!). EPP od 70 mV izmjeren je metodom prikovanog napona, a metodom priljubljene elektrode također je izmjereno da otvaranje jednog kanala uzrokuje depolarizaciju od svega 0,3 mV. Iz tog se lako može izračunati da je ukupni EPP posljedica otvaranja više od 200.000 kanala. Kako jedan kvant neurotransmitera otvara oko 2.000 kanala, očigledno je da ukupni EPP nastaje uslijed egzocitoze 100 do 200 kvanta (tj. 100 do 200 sinaptičkih mjehurića).

Već smo naglasili da je signalizacija kroz neuromišićnu sinapsu vrlo učinkovit proces: za razliku od većine sinapsi u središnjem živčanom sustavu, jedan akcijski potencijal presinaptičkog aksonskog završetka uvijek uzrokuje nastanak jednog akcijskog potencijala u postsinaptičkoj mišićnoj stanici. Prijenos signala kroz neuromišićnu sinapsu je vrlo brz i vrlo pouzdan.

*U usporedbi s neuromišićnom sinapsom, centralne sinapse imaju jednako opće ustrojstvo, ali i posebna svojstva*

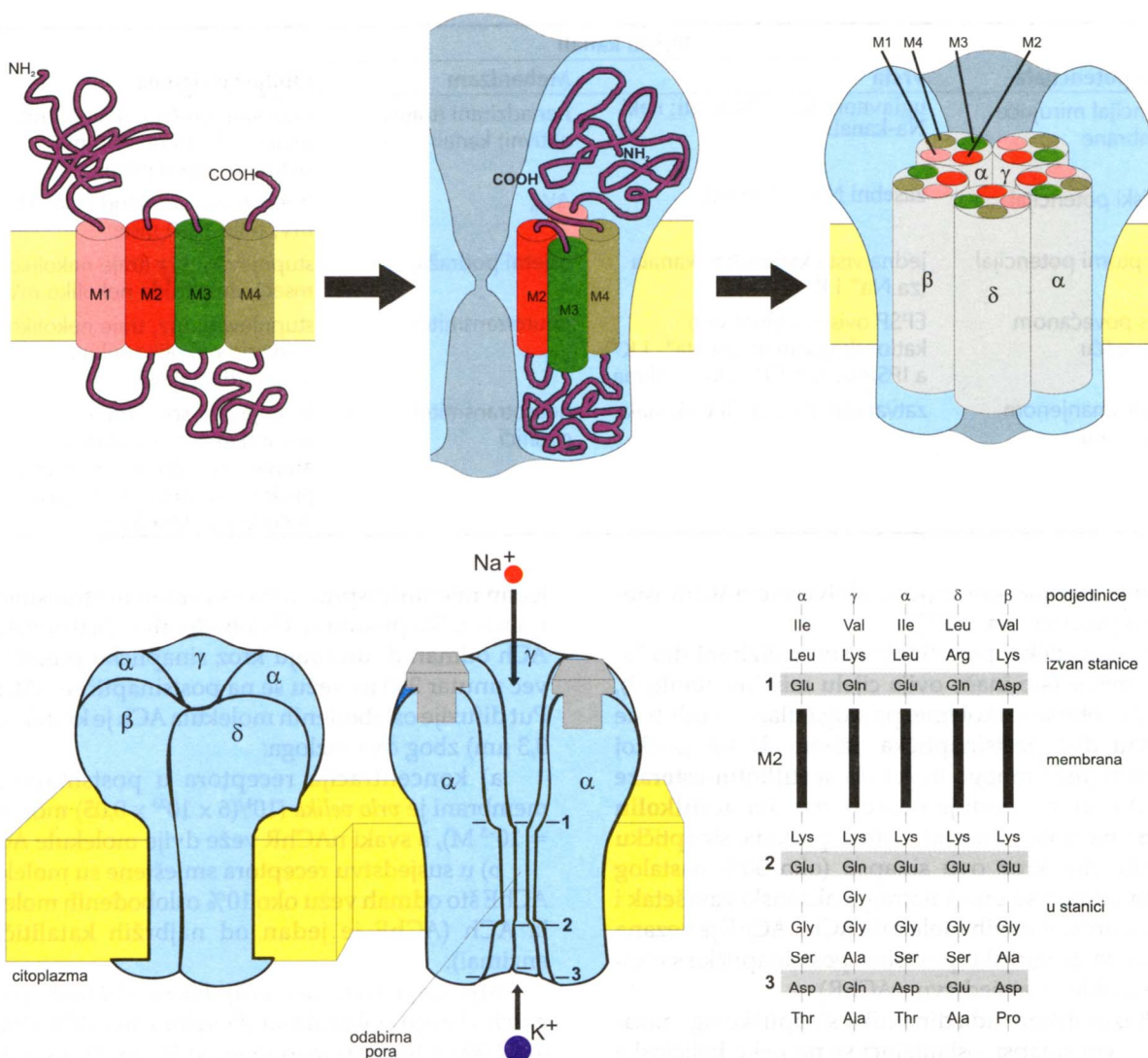
U neuromišićnoj sinapsi, neurotransmiter je acetilkolin i ta je sinapsa jedna od najučinkovitijih ekscitacijskih sinapsi u živčanom sustavu: jedan akcijski potencijal u pravilu oslobađa nekoliko stotina kvanta (tj. uzrokuje egzocitozu nekoliko stotina sinaptičkih mjehurića). EPSP neuromišićne sinapse iznosi oko 70 mV.

S druge strane, sinapse u središnjem živčanom sustavu imaju jednaku temeljnu građu kao neuromišićna sinapsa, ali i niz posebnih svojstava. Prije svega, te sinapse mogu biti ne samo ekscitacijske, nego i inhibicijske. Glavni neurotransmitter brze sinaptičke ekscitacije u središnjem živčanom sustavu je glutamat, a glavni neurotransmiteri brze sinaptičke inhibicije su GABA i glicin. Nadalje, jedan akson inervira jedno mišićno vlakno u neuromišićnoj sinapsi, dok centralni neuroni primaju sinaptičke signale od stotina drugih neurona, a na njihovoj površini možemo zapaziti tisuće sinapsi. Štoviše, EPSP centralnih sinapsi je uglavnom manji od 1 mV, što je izrazito manje nego u neuromišićnoj sinapsi. Jedan neurotransmitter (acetilkolin) posreduje sve ekscitacijske učinke u neuromišićnoj sinapsi; s druge strane, na jednom centralnom neuronu možemo naći

brojne ekscitacijske sinapse čiji su neurotransmiteri (ili u najmanju ruku postsinaptički receptori) različiti. Napokon, neuromišićna sinapsa je vrlo učinkovita: jedan akcijski potencijal uvijek izaziva nastanak akcijskog potencijala u mišićnoj stanici, dok se akcijski potencijal u postsinaptičkom centralnom neuronu vrlo često pojavljuje tek nakon niza uzastopnih akcijskih potencijala presinaptičkih neurona.

### Mehanizmi presinaptičke i postsinaptičke inhibicije i facilitacije su različiti

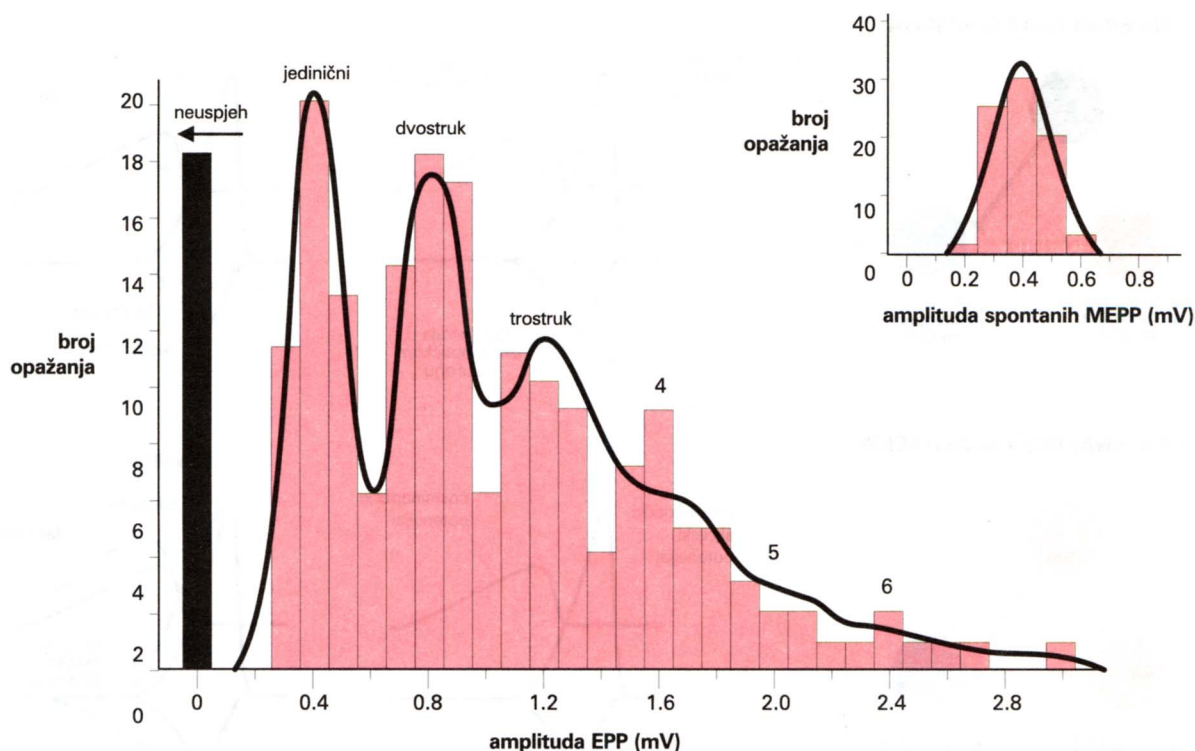
Akso-aksonske sinapse, smještene na presinaptičkom završetku aksona, uključene su u procese presinaptičke inhibicije i presinaptičke facilitacije. Ako je mjerilo



**Slika 10-8.** Nikotinski acetilkolinški receptor (nAChR) skeletnog mišića. *Sir Henry Dale* je 1914. uočio sličnost učinaka ACh i nekih prirodnih biljnih alkaloida (nikotina i muskarina), pa je acetilkolinške receptore podijelio u **nikotinske** i **muskarinske**. Danas znamo da su nikotinski receptori ionotropni, a muskarinski metabotropni. Skeletne mišićne stanice imaju samo nikotinske receptore, glatke mišićne stanice i žljezdane stanice imaju samo muskarinske receptore, a neuroni autonomnih ganglija i središnjeg živčanog sustava imaju i muskarinske i nikotinske receptore. Nikotinski AChR skeletnog mišića je heteropentamer sastavljen od četiri vrste podjedinica ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ ) u stehiometrijskom odnosu  $\alpha_2\beta\gamma\delta$ . Svaka podjedinica ima četiri transmembranske domene (M1-M4) pri čemu M2 oblikuju stijenke kationskog kanala. Na svaku  $\alpha$ -podjedinicu receptora veže se po jedna molekula ACh (dolje, sredina); tada se kanal otvori, a kroz otvoreni kanal  $\text{Na}^+$  utječu u neuron, a  $\text{K}^+$  istječu iz neurona. Slika dolje u sredini također pokazuje da negativno nabijeni aminokiselinski ostaci svih podjedinica oblikuju *tri negativno nabijena prstena u stijenki kanala*: vanjski (1) i unutarnji (3) prsten vjerojatno priječe prolaz dvovalentnih kationa, dok srednji (2) prsten djeluje kao filter selektivnosti (što propušta samo  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$ ). Ta tri prstena oblikuju negativno nabijeni bočni lanci glutamata ili aspartata M2 domene (slika dolje desno). Nacrtno, uz izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

jednosmjerni prijenos signala kroz sinapsu, onda su ti procesi zapravo uvijek postsinaptički. Stoga, kad govorimo o presinaptičkoj i postsinaptičkoj inhibiciji (ili facilitaciji), zapravo želimo kazati da je inhibiran (ili facilitiran) ili presinaptički element (akson drugog neurona) ili postsinaptički element (dendriti i soma drugog neurona). Dakle, u prvom slučaju postsinaptička inhibicija (ili facilitacija) djeluje na konduktivnu i transmisijsku (presinaptički završetak aksona), a u drugom slučaju na

Mehanizmi postsinaptičke i presinaptičke inhibicije su različiti. **Postsinaptička inhibicija** (posredstvom aksosomatskih i aksodendritičkih sinapsi) hiperpolarizira membranu i smanji vjerojatnost nastanka akcijskog potencijala u postsinaptičkom neuronu. Presinaptička inhibicija smanjuje količinu neurotransmitera oslobođenog egzocitozom iz presinaptičkog aksonskog završetka. Postsinaptička inhibicija stoga djeluje na sve sinapse što ih uspostavlja akson postsinaptičkog neurona (jer smanjuje



**Slika 10-9.** Neurotransmitter se oslobađa u kvantima, a svaki kvant izaziva malu depolarizaciju fiksne amplitude. Svaki postsinaptički potencijal posljedica je oslobađanja određenog broja kvanta neurotransmitera, a njegova amplituda jednaka je umnošku jedinične amplitude (amplitude izazvane jednim kvantom) i broja oslobođenih kvanta neurotransmitera. Veći histogram pokazuje rezultat niza mjerenja amplitude (za svaki potencijal) i broj opažanja (oslobađanja kvanta) pri svakoj amplitudi. Raspodjela odgovora (oslobođenih kvanta) pokazuje nekoliko vrhunaca. Prvi vrhunac, pri 0 mV, su neuspjesi (nema oslobađanja kvanta). Prvi vrhunac uspješnih odgovora, pri 0,4 mV, predstavlja jedinični potencijal, tj. najmanji mogući odgovor. Taj odgovor ima jednaku amplitudu kao spontani minijaturni potencijal završne ploče (MEPP - vidi umetak). Sljedeći vrhunci histograma zabilježeni su pri amplitudama što su cjelobrojni umnoški amplitude jediničnog potencijala. Puna crta pokazuje teorijsku raspodjelu i vidi se da ona vrlo dobro odgovara stvarnim mjerenjima. **Umetak:** raspodjela amplituda spontanih MEPP ima oblik Gaussove krivulje, što pokazuje da je spontano oslobađanje pojedinačnih kvanta (dok nema akcijskih potencijala!) nasumični statistički proces. Prispijeće akcijskog potencijala u aksonski završetak silno povećava statističku vjerojatnost oslobađanja kvanta. Za daljnja objašnjenja vidi tekst. Nacrano, uz izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

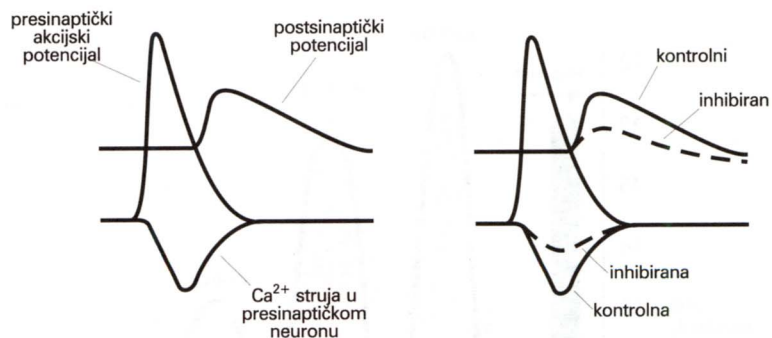
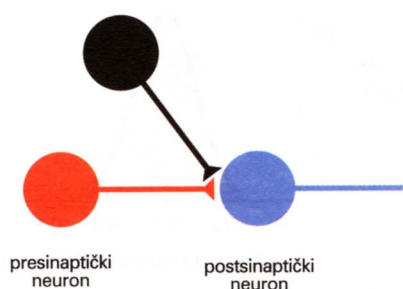
receptivnu (dendriti i soma) komponentu drugog neurona. Akso-aksonske sinapse reguliraju količinu neurotransmitera što se egzocitozom oslobađa iz postsinaptičkog aksonskog završetka u takvim sinapsama (sl. 10-10). Kad takva sinapsa otežava egzocitozu neurotransmitera, riječ je o **presinaptičkoj inhibiciji**, a kad olakšava tj. pospješuje egzocitozu neurotransmitera, riječ je o **presinaptičkoj facilitaciji**. Membrane presinaptičkih aksonskih završetaka što su pod takvim sinaptičkim nadzorom sadrže različite presinaptičke receptore za neurotransmitere. Kad su to receptori za isti onaj neurotransmitter što se iz dotičnog aksonskog završetka oslobađa egzocitozom, riječ je o **autoreceptorima**; kad su to receptori za neki drugi neurotransmitter, riječ je o **heteroreceptorima** presinaptičkog aksonskog završetka.

vjerojatnost nastanka akcijskog potencijala); no, presinaptička inhibicija odabirno nadzire aktivnost pojedinačne sinapse. Sličo vrijedi i za postsinaptičku i presinaptičku facilitaciju.

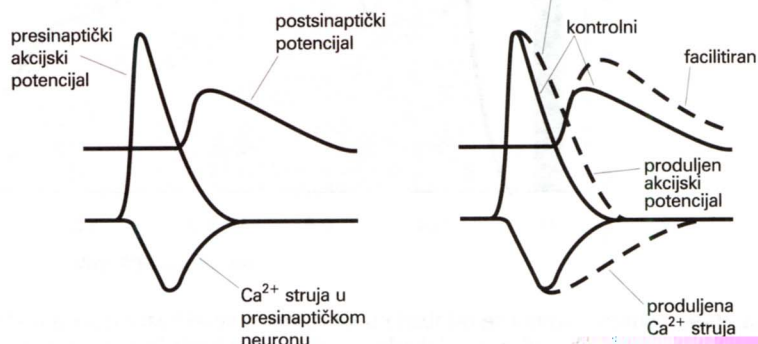
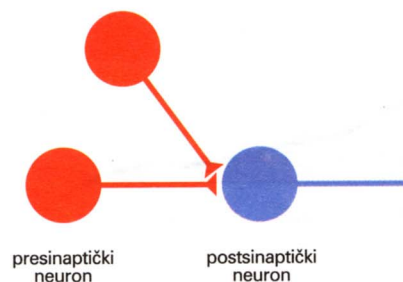
Dosad su otkrivena tri mehanizma presinaptičke inhibicije:

- 1) istodobno zatvaranje naponskih  $Ca^{2+}$  kanala i otvaranje naponskih  $K^{+}$ -kanala: smanji se utjecanje  $Ca^{2+}$  u citoplazmu presinaptičkog aksonskog završetka i pospješuje repolarizacija aksonske membrane;
- 2) povećanje vodljivosti za kloridne ione: smanji se amplituda akcijskog potencijala u presinaptičkom aksonskom završetku (i time depolarizacija), pa se aktivira manji broj naponskih  $Ca^{2+}$ -kanala tijekom akcijskog potencijala;
- 3) izravna inhibicija egzocitoze neurotransmitera, neovisno o utjecanju  $Ca^{2+}$  u citoplazmu.

### A PRESINAPTIČKA INHIBICIJA



### B PRESINAPTIČKA FACILITACIJA



tička facilitacija (B). Kad presinaptički akson smanjuje  $Ca^{2+}$ -struju u aksonskoj završetku, smanjuje se egzocitoza neurotransmitera i nastaje presinaptička inhibicija. Kad povećava  $Ca^{2+}$ -struju u aksonskoj završetku drugog presinaptičkog aksona, povećava se egzocitoza neurotransmitera i nastaje presinaptička facilitacija. Za daljnje objašnjenje vidi tekst. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Kandel i sur.

Slika 10-10. Presinaptička inhibicija (A) i presinaptička facilitacija (B). Kad presinaptički akson smanjuje  $Ca^{2+}$ -struju u aksonskoj završetku, smanjuje se egzocitoza neurotransmitera i nastaje presinaptička inhibicija. Kad povećava  $Ca^{2+}$ -struju u aksonskoj završetku drugog presinaptičkog aksona, povećava se egzocitoza neurotransmitera i nastaje presinaptička facilitacija. Za daljnje objašnjenje vidi tekst. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

Nasuprot tome, do presinaptičke facilitacije dovodi pojačano utjecanje  $Ca^{2+}$  u citoplazmu presinaptičkog aksonskog završetka (i time pojačano oslobađanje neurotransmitera, jer egzocitoza kritično ovisi o lokalnom povećanju koncentracije  $Ca^{2+}$ ). Primjerice, u dobro proučenim neuronima puža *Aplysia*, neurotransmitter serotonin (5-HT) aktivira jednu vrstu metabotropnih receptora, što potiču stvaranje cAMP i aktivaciju PKA. PKA potom fosforilira naponske  $K^+$ -kanale i oni se zatvore. Time se odgodi repolarizacija, produlji akcijski potencijal i produlji utjecanje  $Ca^{2+}$ , a zbog toga se i pojača egzocitoza neurotransmitera.

Ukratko, presinaptička inhibicija i facilitacija su tek dva primjera raznolikih mehanizama kontrole koncentracije  $Ca^{2+}$  u citoplazmi presinaptičkog aksonskog završetka, a na toj kontroli temelje se neke vrste kratkoročnih promjena sinaptičke "učinkovitosti", tj. neke vrste sinaptičke plastičnosti.

### Neuronska integracija je vremensko i prostorno zbrajanje EPSP i IPSP u zoni okidanja

EPSP i IPSP imaju suprotne učinke na ekscitabilnost postsinaptičkog neurona. EPSP je djelomična depolarizacija dijela postsinaptičke membrane. Tu depolarizaciju opažamo kao mali depolarizirajući potencijal, što traje vrlo kratko (1 ms ili tek nekoliko desetina milisekunda!), širi se na mali okolni dio membrane elektrotoničkim vođenjem, a sam po sebi u pravilu ne može izazvati ekscitaciju cijelog postsinaptičkog neurona. (Postoji iznimka, naravno: EPSP

neuromišićne sinapse toliko je snažan da uvijek dovodi do pojave akcijskog potencijala u postsinaptičkoj skeletnoj mišićnoj stanici).

No, EPSP imaju bitno svojstvo: mogu se zbrajati u vremenu i prostoru. Ako drugi signal stigne do sinapse prije no što se izgube depolarizacijski učinci izazvani prethodnim signalom, učinci prvog i drugog EPSP se zbrajaju - to je **vremensko zbrajanje (temporalna sumacija) EPSP**.

Pored toga, ako se u dovoljno kratkom razdoblju (tj. gotovo istodobno) pojavi nekoliko EPSP u nekoliko susjednih sinapsi, mogu se zbrojiti i njihovi učinci - to je **prostorno zbrajanje (prostorna sumacija) EPSP**. Ta dva procesa su ključne odrednice funkcionalnog značenja postsinaptičkih potencijala, jer mogu proizvesti kritičnu razinu depolarizacije što se uspije proširiti do zone okidanja (aksonskog brežuljka i početnog odsjeka aksona) i izazvati nastanak akcijskog potencijala postsinaptičkog neurona. Tek kad se to dogodi, govorimo o ekscitaciji postsinaptičkog neurona (a ne tek o lokalnoj depolarizaciji dijela somatske ili dendritičke membrane).

IPSP je lokalna hiperpolarizacija postsinaptičke membrane, a opisani mehanizmi prostornog i vremenskog zbrajanja vrijede i u tom slučaju. Kako je već opisano, glavni mehanizam hiperpolarizacije neurona je utjecanje kloridnih iona u stanicu kroz aktivirane ionotropne  $GABA_A$  i glicinske receptore.

Ukratko, ekscitacija posredovanjem EPSP je proces što povećava vjerojatnost nastanka akcijskog potencijala u postsinaptičkom neuronu; inhibicija posredovanjem IPSP je upravo suprotan proces što smanjuje vjerojatnost nastanka

akcijskog potencijala u postsinaptičkom neuronu. Svaki neuron u središnjem živčanom sustavu neprekidno prima stotine ili tisuće i ekscitacijskih i inhibicijskih sinaptičkih signala. Stoga je nastanak akcijskog potencijala u zoni okidanja takvog neurona posljedica odnosa ukupnog zbroja ekscitacijskih i zbroja inhibicijskih učinaka. Drugim riječima, akcijski potencijal nastaje tek kad ukupna količina ekscitacije u dovoljnoj mjeri nadmaši ukupnu količinu inhibicije, pa se tako uspije proširiti do zone okidanja. Stoga obično kažemo da neuron djeluje kao **integrator**, tj. integracijska naprava što "zbraja i oduzima" ukupnu ekscitaciju i inhibiciju i na temelju "izračunate vrijednosti" stvara (ili ne stvara) novi akcijski potencijal. Riječ je o **procesu neuronske integracije**. Slikovito govoreći, neuronska integracija je izraz hamletovske dvojbe neurona što se svakog trena iznova mora zapitati: "Odaslati akcijski potencijal, tj. poruku drugim neuronima, ili ne odaslati, sad je pitanje?". To je ujedno dvojba s kojom se neprekidno susreće i živčani sustav kao cjelina: u određenom trenutku odabrati jedan obrazac djelovanja, a istodobno potisnuti (inhibirati) sve druge moguće obrasce djelovanja (i time ostvariti svrhovitost ponašanja).

Uobičajeno mjesto "zone okidanja", tj. mjesto nastanka akcijskog potencijala je aksonski brežuljak. Naime, taj dio neuronske membrane ima niži prag podražaja, jer ima posebno velik broj naponskih  $\text{Na}^+$ -kanala, pa pri svakom povećanju depolarizacije više struje utječe u neuron kroz otvorene  $\text{Na}^+$ -kanale. Depolarizacija potrebna za doseganje praga u membrani aksonskog brežuljka iznosi svega 10 mV (od -65 mV na -55 mV); nasuprot tome, membranu soma treba depolarizirati za 30 mV (od -65 mV na -35 mV) da bi se dosegnuo prag.

Zbog toga dovoljno snažna sinaptička ekscitacija izazove nastanak akcijskog potencijala prvo u aksonskom brežuljku, a odatle se nastavlja njegovo vođenje duž aksona. Drugim riječima, *integrativno djelovanje neurona usmjereno je na nadzor nad membranskim potencijalom aksonskog brežuljka.*

Kako vidimo, neuronska integracija ovisi o zbrajanju postsinaptičkih potencijala što se pasivno (elektrotonički) šire do zone okidanja. Stoga na neuronsku integraciju moćno djeluju dva pasivna električna svojstva neuronske membrane: vremenska konstanta i prostorna (duljinska) konstanta. Vremenska konstanta određuje tijek postsinaptičkog potencijala i time utječe na vremensko zbrajanje subliminalnih podražaja. Neuron s dugom vremenskom konstantom sposobniji su za vremensko zbrajanje od neurona s kratkom vremenskom konstantom (sl. 10-11). Stoga dva uzastopna EPSP u istoj sinapsi mogu lakše dovesti do praga okidanja akcijskog potencijala neuron s dugom, nego neuron s kratkom vremenskom konstantom. Nadalje, prostorna konstanta određuje stupanj smanjivanja amplitude depolarizirajuće struje s udaljenošću tijekom elektrotoničkog vođenja. U neuronima s velikom prostornom konstantom, signal se širi do zone okidanja uz minimalno slabljenje, a u neurona s manjom prostornom konstantom amplituda signala naglo se smanjuje s udaljenošću. Stoga su neuroni s većom prostornom konstantom sposobniji za prostorno zbrajanje postsinaptičkih potencijala, pa time i za odašiljanje akcijskog potencijala. Iz svega navedenog mogu se izvesti tri zaključka bitna za analizu neuronske integracije na razini pojedinačnog neurona:

1) treba poznavati pasivna svojstva postsinaptičke membrane;

- 2) treba znati je li sinaptički signal ekscitacijski ili inhibicijski;
- 3) treba znati na kojem dijelu postsinaptičke membrane (dendriti, soma) su sinapse smještene.
- 4)

### **Sinaptička plastičnost: ljudska osobnost temelji se na promjenama "snage" i "učinkovitosti" sinapsi**

Učenje je proces stjecanja znanja o svijetu i sebi samome - najznačajniji proces kojim činitelji iz okoline mogu trajnije promijeniti ponašanje. Čovjek nije muha, "mali biološki stroj", da bi mu svekoliko ponašanje bilo genetski programirano i na refleksima utemeljeno, nego je čovjek zbog razvijenosti svog mozga vjerojatno najprilagodljivije biće koje svijetom hodi, stječući glavninu svojih znanja i navika upravo kroz dugotrajni (doživotni) proces učenja i upamćivanja. *Stoga je i neponovljiva i jedinstvena osobnost svakog ljudskog bića izravna posljedica jedinstvenog i neponovljivog procesa učenja i upamćivanja - osobnog iskustva pobranjenog u znanjima, umijećima, sjećanjima i uspominama.* Stoga nam poznavanje biološke podloge pamćenja i učenja rastvara tajnovite dveri normalnosti i poremećenosti ljudskog ponašanja. Svaki liječnik dobro zna da učenje lošeg pridonosi nastanku nekih mentalnih i tjelesnih ("psihosomatskih") bolesti. Svaki nastavnik dobro zna da loše učenje *ne* pridonosi ukorjenjivanju spoznaje u svijesti studenata, niti uspješnom polaganju ispita.

Sinaptička je signalizacija neurobiološki temelj učenja i pamćenja, kao i svih drugih moždanih procesa. Procesi tzv. **sinaptičke plastičnosti**, tj. trajnije promjene "snage" i "učinkovitosti" sinaptičkih odnosa, ključni su biološki događaji u procesu učenja i upamćivanja. Stoga, ako je ljudska osobnost posljedica osobnog iskustva, oblikovanog kroz jedinstveni i neponovljivi proces učenja i upamćivanja, onda nije odveć hrabro kazati da je *ljudska osobnost posljedica sinaptičke plastičnosti.*

### **Sinaptička signalizacija prekida se odstranjivanjem neurotransmitera iz sinaptičke pukotine na tri načina: difuzijom, hidrolitičkom razgradnjom i ponovnim unošenjem u presinaptički element**

Vežanje neurotransmitera za postsinaptički receptor je *reverzibilan* proces, a svaki ciklus sinaptičke signalizacije završava *odstranjivanjem* neurotransmitera iz sinaptičke pukotine. Slikovito govoreći, razgovjetnost sinaptičke signalizacije počiva na sličnom pravilu kao i razgovjetno izgovaranje glasova u riječi i riječi u rečenici: da bi se jedan glas ili jedna riječ čuli kao zasebna govorna poruka, njihovo izgovaranje treba dovršiti prije no što započne izgovaranje sljedeće; da bi se dva uzastopna sinaptička signala razlikovala kao informacijske jedinice, prvi se mora prekinuti, da bi drugi mogao započeti. *Stoga mehanizmi odstranjivanja neurotransmitera iz sinaptičke pukotine pridonose i brzini i točnosti sinaptičke signalizacije.* Kad bi se egzocitozom oslobođeni neurotransmiter dugo zadržao u sinaptičkoj pukotini i pritom vezao za receptore, novi signal ne bi mogao proći kroz sinapsu; sinapsa bi bila refrakтерна, uglavnom zbog procesa desenzitizacije receptora nakon trajnijeg izlaganja neurotransmiteru.

Dosad su otkrivena tri mehanizma odstranjivanja neurotransmitera iz sinaptičke pukotine, kako slijedi:

- 1) **Difuzija:** dio egzocitozom oslobođenih molekula neurotransmitera gubi se iz sinaptičke pukotine jednostavnom difuzijom, a to se zbiva kod svake vrste neurotransmitera.
- 2) **Enzimski razgradnja neurotransmitera:** to je glavni mehanizam odstranjivanja neurotransmitera acetilkolina (ACh) iz sinaptičkih pukotina acetilkolinskih sinapsi. Naime, u pukotini ima mnogo enzima **acetilkolinesteraze (AChE)** što ACh razgrađuje na kolin i acetat. Nastali kolin se ponovno unosi u presinaptički aksonski završetak i tu služi za sintezu novih molekula ACh. Ponovno unošenje obavlja posebni visokoafinitetni proteinski nosač za kolin, smješten u staničnoj membrani presinaptičkog završetka. Takvo visokoafinitetno unošenje kolina specifično je obilježje aksonskih završetaka iz kojih se oslobađa acetilkolin (tzv. kolinergičkih aksona).
- 3) **Ponovno unošenje (engl. reuptake) neurotransmitera iz pukotine u presinaptički završetak aksona:** to je glavni mehanizam odstranjivanja većine neurotransmitera - npr. noradrenalina, dopamina, serotonina, glutamata, GABA i glicina. Taj proces također omogućuju specifični proteinski nosači smješteni u membrani presinaptičkog završetka.

### Bolesti sinapse: otrovi, droge, lijekovi i protutijela mogu selektivno djelovati na različite korake sinaptičke signalizacije

*Lambert-Eatonov sindrom je autoimuna bolest što ometa utjecanje  $Ca^{2+}$  u presinaptički element*

Lambert-Eatonov miastenični sindrom (LEMS) je autoimuna bolest neuromišićne sinapse. Patološka autoantitijela u toj bolesti smanjuju broj i aktivnost naponskih  $Ca^{2+}$ -kanala smještenih u membrani presinaptičkog aksonskog završetka neuromišićne sinapse. Stoga tijekom depolarizacije manje  $Ca^{2+}$  utječe u presinaptički završetak, smanji se egzocitoza i bitno oslabi prijenos signala kroz sinapsu, pa se javlja mišićna slabost. No, koliko je danas poznato, antigen nije sam  $Ca^{2+}$ -kanal, nego protein (vjerojatno sinaptotagmin) tijesno povezan s  $Ca^{2+}$ -kanalima N-tipa.

*Otrovi pauka i toksini tetanusa i botulizma ometaju različite faze egzocitoze*

Otrov pauka crne udovice (*Latrodectus mactans*) sadrži polipeptidni toksin,  **$\alpha$ -latrotoksin**, što već u nanomolarnim koncentracijama uzrokuje *masivnu egzocitozu sinaptičkih mjehurića*, a taj učinak ne ovisi o utjecanju  $Ca^{2+}$ . Alfa-latrotoksin se veže za posebni protein presinaptičke membrane, što je stoga nazvan " **$\alpha$ -latrotoksinskim receptorom**". Nedavno je otkriveno da je taj receptor zapravo **neureksin**. Neureksin ima jednu transmembransku domenu, veliku izvanstaničnu domenu (receptor za  $\alpha$ -latrotoksin) i kratku citosolnu domenu uz koju se tijesno veže protein membrane sinaptičkih mjehurića, **sinaptotagmin**. Kako je sinaptotagmin senzor za  $Ca^{2+}$  tijekom egzocitoze (vidi raniji tekst),  $\alpha$ -latrotoksin "zaobiđe" ovisnost egzocitoze o  $Ca^{2+}$  tako što preko neureksina izravno aktivira sinaptotagmin i time započne masivnu egzocitozu sinaptičkih mjehurića. *Clostridium botulinum* proizvodi nekoliko homolognih izoformi (serotipovi A-G) **botulinum-neurotoksina**

(**BoNT**), a *Clostridium tetani* proizvodi **tetanus-toksin (TeTx)**. BoNT uzrokuje bolest **botulizam** (blokirajući periferne kolinergičke sinapse), a TeTx uzrokuje **tetanus** (blokirajući centralne inhibicijske sinapse). Oba toksina specifično blokiraju egzocitozu. Naime, oba toksina su  **$Zn^{2+}$ -proteaze što cijepaju tri ključna proteina egzocitoznog fuzijskog stroja: sinaptobrevin (= VAMP), SNAP-25 i sintaksin**. Svaki toksin sastavljen je od jednog teškog i jednog lakog lanca, povezanih disulfidnom vezom. Laki lanac ima vezno mjesto za ion cinka i djeluje kao proteaza; teški lanac se veže za receptor smješten u membrani presinaptičkog aksonskog završetka, u citoplazmu ulazi endocitozom posredstvom receptora i potom dalje putuje do some neurona retrogradnim aksonskim prenošenjem.

*Myasthenia gravis je autoimuna bolest u kojoj propadaju nikotinski receptori neuromišićne sinapse*

*Myasthenia gravis* (MG, dosl. teška mišićna slabost) je autoimuna bolest obilježena slabošću i brzim zamaranjem skeletnih mišića. Glavni poremećaj je veliko smanjenje broja nikotinskih receptora za acetilkolin u neuromišićnoj sinapsi, stoga što te receptore razaraju autoantitijela. U tipičnog bolesnika, mišićna slabost započinje spuštanjem kapaka (*ptosis*), dvoslikama i poremećajima govora i gutanja; potom su često zahvaćeni proksimalni mišići, a na kraju i respiracijski mišići. Stoga ta bolest (ako se ne liječi) dovodi do smrti bolesnika. U toj bolesti, neuromišićna sinapsa ima normalni presinaptički završetak, ali je sinaptička pukotina proširena, spojni nabori postsinaptičke membrane su niži i malobrojniji, a u njima ima vrlo malo nikotinskih receptora. Zbog tih promjena, učinkovitost sinaptičkog prijenosa signala bitno je smanjena, pa stoga akcijski potencijali presinaptičkog aksona često ne uspiju pobuditi akcijske potencijale i kontrakciju mišićnog vlakna. Kad tako oslabi prijenos u većem broju neuromišićnih sinapsi, pojavi se mišićna slabost.

*Kurare je otrov što blokira prijenos signala kroz neuromišićnu sinapsu*

**Kurare** je smjesa biljnih toksina kojom južnoamerički indijanci premazuju vrhove svojih strelica da bi paralizirali pogođenu lovinu. Pročišćeni aktivni sastojak tog otrova je  **$\alpha$ -tubokurarin**, što blokira signalizaciju kroz neuromišićnu sinapsu, jer se veže na nAChR i tako blokira vezanje molekula ACh.

*Lijekovi što ometaju ponovno unošenje monoaminskih neurotransmitera u presinaptički element imaju važnu ulogu u psihijatriji*

Ponovno unošenje (engl. re-uptake) u presinaptički završetak je **glavni mehanizam inaktivacije kateholamina** (dopamina, noradrenalina i serotonina). Za svaki od tih neurotransmitera, određenim spojevima (lijekovima ili drogama) moguće je inhibirati mehanizam ponovnog unošenja. Primjerice, **kokain** je nespecifični inhibitor ponovnog unošenja dopamina, a **triciklički antidepressivi** blokiraju ponovno unošenje noradrenalina i serotonina; najmoćniji inhibitor ponovnog unošenja noradrenalina je dezipramin. Triciklički antidepressivi su moćni **psihotropni lijekovi**, čije djelovanje produljuje i pospješuje djelovanje biogenih amina u sinaptičkoj pukotini.



Stoga ti spojevi imaju važnu ulogu u liječenju teških duševnih bolesti, npr. manično-depresivne psihoze.

**Tablica 10-1.** Glavna obilježja kemijskog sinaptičkog prijenosa.

<b>Udaljenost između presinaptičke i postsinaptičke membrane (= širina sinaptičke pukotine)</b>	30-50 nm
<b>Ultrastrukturna obilježja</b>	presinaptičke aktivne zone i sinaptički mjehurići, postsinaptički receptori
<b>Prijenosnik</b>	signalna molekula (neurotransmiter)
<b>Sinaptička odgoda</b>	značajna: najmanje 0.3 msec, a obično 1-5 msec ili dulje
<b>Usmjerenost prijenosa</b>	prijenos je jednosmjernan, od presinaptičkog na postsinaptički neuron

**Tablica 10-2.** Usporedba akcijskog potencijala (električki osjetljive membrane aksona) i postsinaptičkog potencijala (kemijski osjetljive membrane dendrita i some).

<b>Akcijski potencijal</b>	<b>Postsinaptički potencijal (PSP)</b>
Ionska propusnost membrane regulirana <i>membranskim potencijalom</i>	Ionska propusnost membrane regulirana <i>signalnom molekulom</i>
Promjena potencijala zahvaća <i>cijelu membranu</i> i širi se <i>aktivno</i> (živčani impuls), <i>bez opadanja</i> (nedekrementno vođenje)	Promjena potencijala zahvaća samo <i>dio membrane</i> (izravno okolinu sinapse) i širi se <i>pasivno</i> (elektrotonički) uz <i>progresivno opadanje</i> (dekrementno vođenje)
Sve-ili-ništa odgovor, postoji prag	Stupnjevan odgovor (veća količina neurotransmitera – veća promjena potencijala), nema praga
Postojanje praga i razdoblja refrakternosti priječi pojavu zbrajanja impulsa (sumacije)	Nema praga niti razdoblja refrakternosti, pa je moguće prostorno i vremensko zbrajanje impulsa (prostorna i vremenska sumacija)
Moguć prijenos signala na <i>veliku</i> udaljenost (nekoliko mm, cm ili m)	Moguć prijenos signala samo na <i>malu</i> udaljenost (um)
	<b>Potencijal završne ploče (EPP)</b> neuromišićne sinapse i <b>receptorni (generatorni) potencijal</b> osjetnih receptora su posebne vrste PSP

**Tablica 10-3.** Obilježja različitih vrsta električnih potencijala neurona.

<b>Vrsta potencijala</b>	<b>Ionski kanali</b>		<b>Obilježje signala</b>
	<b>Vrsta</b>	<b>Mehanizam</b>	
Potencijal mirujuće membrane	uglavnom K- i Cl-kanali; neki Na-kanali	nenadzirani (trajno aktivni) kanali	postojan, obično oko -65 mV (inače od -35 do -90 mV, ovisno o vrsti stanice)
Akcijski potencijal	zasebni Na- i K-kanali	DVm	sve ili ništa, amplituda oko 100 mV, traje 1-10 msec
Receptorni potencijal	jedna vrsta kationskog kanala (za Na+ i K+)	osjetni podražaj	stupnjevan; brz (traje nekoliko msec), amplituda nekoliko mV
PSP s povećanom vodljivošću	EPSP ovisi o jednoj vrsti kationskog kanala (za Na+ i K+), a IPSP ovisi o Cl- ili K-kanalima	neurotransmiter	stupnjevan; brz, traje nekoliko msec do nekoliko sekundi, amplituda nekoliko mV
PSP sa smanjenom vodljivošću	zatvaranje K-, Na- ili Cl-kanala	neurotransmiter, drugi glasnici	stupnjevan; spor (traje sekundama ili minutama), amplituda 1 do nekoliko mV; pridonosi amplitudi i trajanju akcijskog potencijala