

Stanična komunikacija kod živčanih stanica

Otković, Ena

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:826829>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Ena Otković

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Stanična komunikacija kod živčanih stanica

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za biokemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Morana Dulić

Zagreb, 2019. godina

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

16. kolovoza 2018.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

20. rujna 2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Morana Dulić

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME.....	2
2.1. Struktura živčane stanice.....	2
2.2. Akcijski potencijal	3
2.3. Ionski kanali i aktivni prenositelji	8
2.4. Komunikacija živčanih stanica sinapsama	16
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XXVIII

§ Sažetak

Staničnu komunikaciju kod živčanih stanica omogućuju osnovna svojstva i građa živčanih stanica, neurona. Ona uključuje prijenos električnih signala duž jedne živčane stanice i njihov prijenos između dvije živčane stanice. Membrana živčane stanice sadrži ionske kanale za ione natrija i kalija koji su regulirani naponom i pomoću kojih se stvara električni signal. On se naziva akcijski potencijal i predstavlja odgovor živčane stanice na vanjski podražaj koji može biti iz okoline ili iz unutrašnjosti organizma. Akcijski potencijal se može prenositi između dvije živčane stanice kao električni ili kemijski signal putem sinapsi. Električne sinapse prenose električne signale pomoću specifičnih proteinskih struktura, koneksiona. Kemijske sinapse prevode električne signale u kemijske tako da u sinaptičku pukotinu izlučuju neurotransmitere koji se vežu na odgovarajući receptor na idućoj živčanoj stanici. Time se potiče otvaranje ili zatvaranje ionskih kanala reguliranih vezanjem neurotransmitera. Ti kanali odgovorni su za nastanak akcijskog potencijala na idućoj živčanoj stanici.

Razumjevanje osnovnih principa stanične komunikacije kod živčanih stanica pomaže u shvaćanju načina na koji funkcionira veoma kompleksni živčani sustav.

§ 1. UVOD

Živčani sustav je specijalizirani sustav nekih višestaničnih živih bića. Njegova glavna uloga je primanje i prenošenje informacija iz okoline i iz unutrašnjosti tijela, njihovo obrađivanje i pripremanje odgovarajućih odgovora. Na taj se način osigurava reakcija organizma s ciljem zaštite i održavanja jedinke, te uvjetuje cjelokupno ponašanje jedinke. Živčani sustav dijeli se na periferni živčani sustav i središnji živčani sustav. Središnji živčani sustav građen je od mozga i kralježničke moždine, a njegova glavna uloga je obrada informacija i upravljanje aktivnostima cijelog organizma. Periferni živčani sustav sastoji se od živaca smještenih izvan središnjeg živčanog sustava. Uloga perifernog živčanog sustava je povezivanje središnjeg živčanog sustava sa ostatkom organizma. Mali broj osjetilnih podražaja percipira se kao svjesni osjet, a većina ih služi za refleksne odgovore ili za adaptacije mišića i organa.

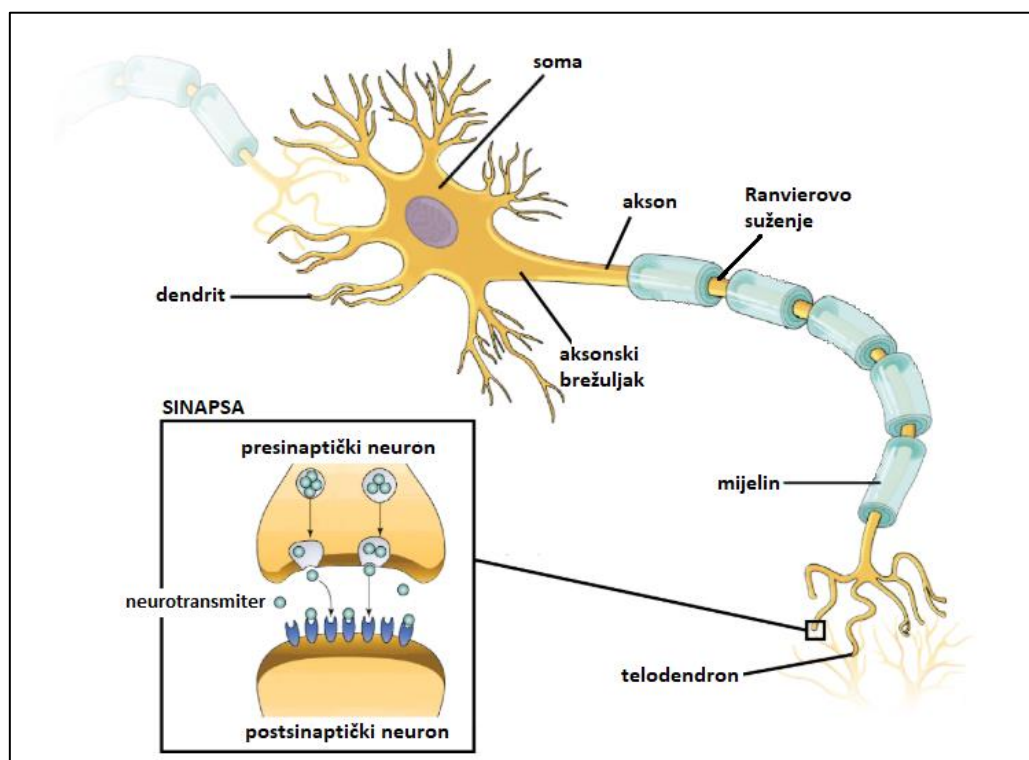
Osnovna građevna jedinica živčanog sustava se naziva neuron ili živčana stanica. Komunikacija između okoline i organizma odvija se živčanim impulsima, te ju omogućuju osnovna svojstva živčane stanice. Podražaj iz okoline se u živčanoj stanici javlja u obliku akcijskog potencijala. Akcijski potencijal, kao i njegov prijenos duž jedne živčane stanice, posljedica je selektivne propusnosti membrane živčane stanice za ione kalija i natrija. Navedeni prijenos informacija se odnosi na prijenos električnih signala u živčanoj stanici. Kako živčane stanice mogu biti kraće ili duže, razvijen je „poboljšani sustav“ prijenosa akcijskog potencijala na duže udaljenosti. Njega omogućava mijelinska ovojnica koja obavija živce i ponaša se kao izolator koji sprječava nepotreban gubitak energije. Informacije između živčanih stanica prenose se putem sinapsi i najčešće se odnose na prijenos kemijskih signala putem neurotransmitera. Neurotransmiter otpušten iz jednog neurona veže se za odgovarajući receptor na drugom neuronu i tako regulira selektivnu propusnost membrane neurona za ione kalija i natrija. Tako nastaje akcijski potencijal na sljedećem neuronu. Mehanizam pojave i prijenosa akcijskog potencijala na jednom neuronu, te mehanizam otpuštanja neurotransmitera, njihovo vezanje za receptor i ponovna pojava akcijskog potencijala na idućem neuronu nije jednostavan te do danas nije u potpunosti razjašnjen.

Cilj ovog rada je objasniti osnovne principe stanične komunikacije kod živčanih stanica.

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Struktura živčane stanice

Živčana stanica, ili neuron, osnovna je građevna jedinica živčanog sustava. Sve živčane stanice, neovisno o tipu, sastoje se od tri osnovna dijela: tijela stanice ili some, aksona i sinapse. Razgranati produžetci na tijelu živčane stanice nazivaju se dendriti. Oni sudjeluju u primanju informacija koje dolaze putem sinapsi iz drugih neurona. Sinapsa omogućava komunikaciju između dvije živčane stanice, a sastoji se od presinaptičkog neurona, sinaptičke pukotine i postsinaptičkog neurona. Sinaptička pukotina ne označava prazan prostor, već je ispunjena velikim brojem izvanstaničnih proteina koji sudjeluju u komunikaciji između dvije živčane stanice. Akson je duži produžetak živčane stanice koji omogućuje brzi prijenos informacija na manju ili veću udaljenost. Započinje na dijelu tijela živčane stanice koji se naziva aksonski brežuljak, a završava grananjem na telodendrone. Telodendroni na krajevima sadrže sinaptičke vezikule ispunjene neurotransmiterima, koji se iz presinaptičkog neurona otpuštaju u sinaptičku pukotinu. Shematski prikaz strukture jedne živčane stanice prikazan je na slici 1.



Slika 1. Shematski prikaz strukture jedne živčane stanice (preuzeto i prilagođeno iz Ref. 2.)

Zajednički naziv za aksone je živac, a mogu biti mijelizirani ili nemijelizirani. Akson je kod nemijeliziranih živaca obavijen samo staničnom membranom. Kod mijeliziranih živaca, akson je obavijen mijelinskom ovojnicom. Mijelinska ovojnica je pravilno isprekidana pukotinama koje se nazivaju Ranvierova suženja ili čvorovi.¹

2.2. Akcijski potencijal

Stanična membrana živčanih stanica selektivno je propusna. Ioni procesom difuzije prolaze kroz membranu, iz područja veće koncentracije u područje manje koncentracije, odnosno niz njihov elektrokemijski gradijent. Elektrokemijski gradijent sastoji se od dvije komponente, koncentracijskog i električnog gradijenta. Razlika u koncentraciji doprinosi koncentracijskom gradijentu, dok razlika u nabojima doprinosi električnom gradijentu.

Unutar aksona nalaze se pozitivni ioni kalija i velike negativno nabijene organske molekule. Vanjski fluid, koji je membranom odvojen od unutrašnjosti aksona, sastoji se od pozitivno nabijenih iona natrija i negativno nabijenih iona klor. U tablici 1. navedene su koncentracije iona za akson lignje i za živac koji inervira mišić sisavaca.

Tablica 1. Koncentracije iona u aksonu lignje i živcu koji inervira mišić sisavaca

Ion	lignja		sisavac	
	c(unutar)/mM	c(izvan)/mM	c(unutar)/mM	c(izvan)/mM
K⁺	400	20	140	5
Na⁺	50	440	5-15	145
Cl⁻	40-150	560	4-30	110
Ca²⁺	0,0001	10	0,0001	1-2

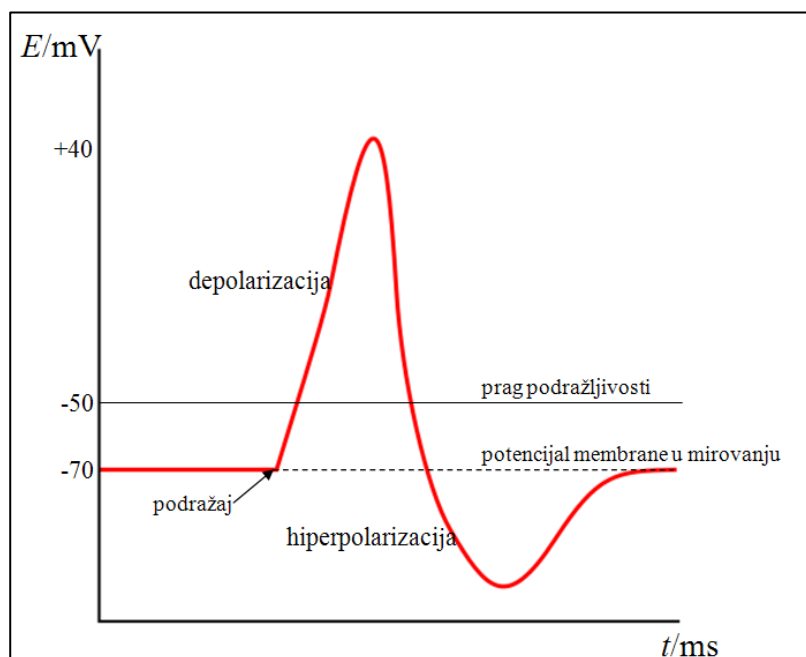
U stanju ravnoteže, kada nema električnog impulsa duž aksona, membrana aksona je vrlo propusna za ione kalija, a samo malo propusna za ione natrija. Više iona kalija izlazi iz aksona u međumembranski prostor, nego što ulazi iona natrija u akson. Kao rezultat javlja se negativni potencijal unutar aksona, potencijal membrane u mirovanju, koji vraća ione kalija natrag u akson, koji kod ljudi iznosi od -40 mV do -90 mV.

Potencijal membrane u ravnoteži određen je omjerom koncentracija iona s obje strane membrane, odnosno Nernstovim potencijalom

$$E_{ion} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[ion]_{out}}{[ion]_{in}} \quad (2.1)$$

gdje je F Faradayeva konstanta iznosa $96\,485\text{ Cmol}^{-1}$, T je temperatura izražena u Kelvinima, R je plinska konstanta iznosa $8,315\text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$, a z je naboj iona.

Živčane stanice prenose informacije putem promjena u potencijalu njihove membrane. Hiperpolarizacija je proces u kojem membranski potencijal postaje negativniji od potencijala membrane u mirovanju. Suprotno tome, depolarizacija je proces u kojem membranski potencijal postaje pozitivniji od potencijala membrane u mirovanju. Budući da živčane stanice nisu dobri električni vodiči razvijen je specifičan način prijenosa informacija pomoću akcijskih potencijala. Akcijski potencijal je promjena membranskog potencijala koji predstavlja brzi i kratkotrajni odgovor neurona na podražaj. Na slici 2 prikazan je akcijski potencijal kao ovisnost membranskog potencijala o vremenu. Akcijski potencijal javlja se prema zakonu „sve ili ništa“, odnosno ako depolarizacija postigne određeni prag podražljivosti (eng. *threshold*) pri čemu je amplituda akcijskog potencijala uvijek jednaka, dok frekvencija ovisi o jačini podražaja.¹



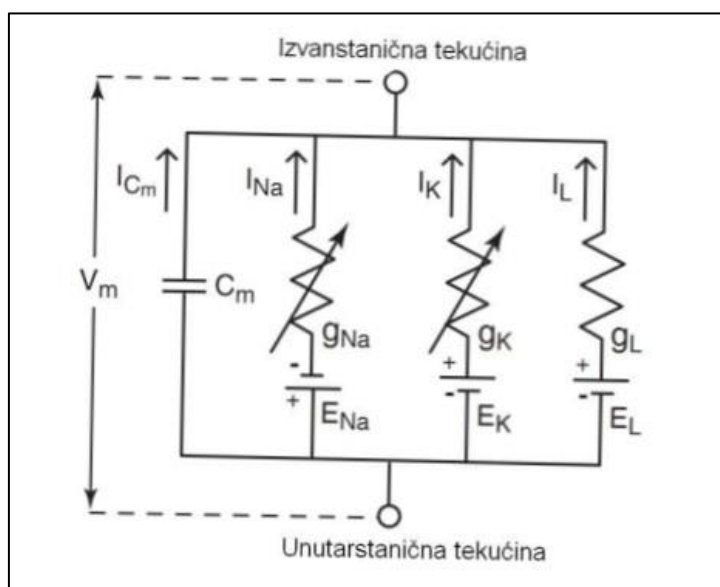
Slika 2. Akcijski potencijal u ovisnosti membranskog potencijala o vremenu (preuzeto i prilagođeno iz Ref. 3.)

2.2.1. Hodgkin – Huxley model

1952. godine Alan Hodgkin i Andrew Huxley opisali su ovisnost vodljivosti iona membrane o vremenu i naponu te razvili matematički model koji točno opisuje valni oblik akcijskog potencijala i njegovo širenje duž aksona lignje.⁵⁻⁸ Propusnost pojedinog iona kroz membranu opisana je s vodljivosti (g_{ion})

$$I_{ion} = g_{ion}(V_m - E_{ion}) \quad (2.2)$$

gdje je I_{ion} struja pojedinog iona, V_m je membranski potencijal, a E_{ion} Nernstov potencijal svakog pojedinog iona. Modelirali su strujni krug koji je ekvivalentno predstavljao dio aksona lignje prikazan na slici 3. Struja preko membrane (I_m) sastoji se od dvije komponente, od kojih je jedna povezana s nabijanjem kapaciteta membrane (I_{Cm}), a druga s gibanjem iona (I_{ionska}). Tehnikom pritezanja napona, Hodgkin i Huxley odvojili su kapacitetnu i ionsku struju. Ionska struja je podijeljena na struju natrija i struju kalija. Depolariziranjem membrane struja I_{rana} bi potekla u stanicu, a nakon toga potekla bi struja I_{kasna} prema van.



Slika 3. Strujni krug aksona prema Hodgkin – Huxley modelu (preuzeto i prilagođeno iz Ref. 8.)

Amplituda i vremenski tok ovih struja ovisi o korištenom naponu pa se kanali kroz koje ioni prolaze nazivaju **naponom regulirani kanali**.⁴ Pomoću izmjerenih struja natrija i kalija, određene su njihove vodljivosti te ovisnost vodljivosti o vremenu i naponu. Navedenu ovisnost su objasnili koristeći model vrata u kojem su pretpostavili da makroskopske vodljivosti proizlaze iz mnogo individualnih ionskih kanala od kojih svaki ima mikroskopsku vodljivost za određenu vrstu iona. Svaki kanal ima jedna ili više vrata koja mogu biti u otvorenom ili zatvorenom stanju te tako reguliraju tok iona kroz sam kanal.

Hodgkin i Huxley su vodljivost iona natrija opisali je s dva tipa vrata, vrata za deaktivaciju i aktivaciju. Pri potencijalu membrane u mirovanju aktivacijska vrata su zatvorena, a deaktivacijska otvorena. Za vrijeme depolarizacije, raste vjerojatnost otvaranja aktivacijskih vrata, a smanjuje se vjerojatnost da će deaktivacijska vrata ostati otvorena. Ioni natrija su pozitivni pa struja natrija povećava depolarizaciju i dolazi do naglog porasta akcijskog

potencijala. Nastavljanjem depolarizacije, deaktivacijska vrata se zatvaraju te ioni natrija više ne mogu proći kroz kanal. Danas je poznato da za vrijeme depolarizacije dolazi do otvaranja kanala konformacijskim promjenama koje su posljedica detekcije naboja, a deaktivacijska vrata su zapravo inaktivacijski segment koji sprječava kretanje iona kroz poru kanala.

Vodljivost iona kalija su opisali s jednim tipom vrata. Ona su zatvorena pri potencijalu membrane u mirovanju. Prilikom depolarizacije povećava se vjerojatnost otvaranja vrata. Otvaranjem vrata, dolazi do aktivacije te ioni kalija prolaze kroz kanal. Danas je poznato da za vrijeme depolarizacije vrijedi isto što vrijedi i za natrijev napom regulirani kanal; uslijed detekcije napona, konformacijske promjene otvaraju kanal te ioni kalija mogu prolaziti kroz poru. Također, poznato je i da kalijevi naponom regulirani kanali posjeduju četiri segmenta inaktivacije koji zatvaraju kanal i onemogućuju prolazak iona kroz poru kanala.

2.2.2. Skokovito širenje akcijskog potencijala

Struje koje uzrokuje akcijske potencijale mijeliziranih i nemijeliziranih živaca se razlikuju u svojim svojstvima. Ipak, obje struje nastaju promjenom vodljivosti membrane uzrokovane kretanjem iona natrija i kalija kroz membranu živčane stanice što znači da nastaju istim modelom vrata.⁹ Razlog različitih svojstava struja je taj što se akcijski potencijal nemijeliziranih živaca širi kontinuirano, a kod mijeliziranih živaca skokovito.¹⁰

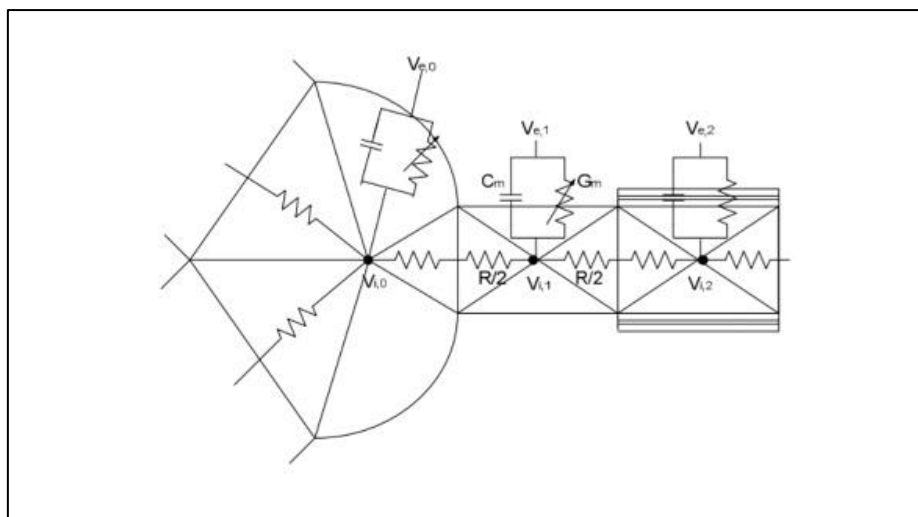
Skokovito širenje akcijskog potencijala omogućuje veću brzinu prijenosa živčanih impulsa, što je posljedica mijelinizacije. Mijelinizacija je proces formiranja mijelinske ovojnice oko aksona. Započinje u četvrtom mjesecu trudnoće i nastavlja se sve do treće godine života, a u nekim dijelovima mozga sve do adolescentne dobi.¹¹ U središnjem živčanom sustavu mijelinsku ovojnicu formiraju oligodendrociti, a u perifernom živčanom sustavu Schwannove stanice. Ranvierova suženja karakterizira visoka koncentracija naponom reguliranih kanala za natrij. Membrana aksona koja se nalazi ispod mijelinske ovojnice sadrži naponom regulirane kanale za kalij.

Mijelinska ovojnica djeluje kao izolator sa znatnim električnim otporom i ometa kretanje iona kroz membranu aksona. Akcijski potencijal nastaje na Ranvierovom čvoru, budući da se na tom mjestu ioni natrija mogu kretati iz izvanstanične tekućine u citostol aksona. Natrijevi ioni procesom difuzije prenose živčani impuls do idućeg Ranvierovog čvora. Odnosno, nastala struja natrija dovoljna je za otvaranje aktivacijskih vrata natrijevih naponom reguliranih kanala te dolazi do porasta depolarizacije membrane i nastanka akcijskog

potencijala. Akcijski potencijal pri tome „skače“ od čvora do čvora pa se takvo provođenje živčanoh impulsa naziva skokovito vođenje. U nemijeliniziranom aksonu depolarizira se cijela membrana, a u mijeliniziranom tek oni djelići membrane što su smješteni u području Ranvierovih čvorova te je prijenos živčanog signala je brži.

2.2.3. Aktivacijska funkcija

Aktivacijska funkcija je matematički model koji prezentira izvanstanično stimuliranje neurona, a opisao ju je Frank Rattay.¹² Modelirao je cijelu živčanu stanicu tako da je pretpostavio da tijelo stanice ima sferni oblik, a svi ostali elementi su cilindri. Svaki dio živca ima posebni oblik te geometrijske i električne parametre. Električni strujni krug dijela neurona prikazan je na slici 4.



Slika 4. Strujni krug živčane stanice (preuzeto i prilagođeno iz Ref. 12)

Utjecaj izvanstaničnog potencijala na n -ti segment može se opisati općom aktivacijskom funkcijom f_n

$$f_n = \frac{1}{C_{m,n}} \left(\frac{V_{e,n-1} - V_{e,n}}{\frac{R_{n-1}}{2} + \frac{R_n}{2}} + \frac{V_{e,n+1} - V_{e,n}}{\frac{R_{n+1}}{2} + \frac{R_n}{2}} + \dots \right) \quad (2.3)$$

gdje je $C_{m,n}$ kapacitet membrane, V_e napon, a R otpor membrane. Ako se neuron prije primjene stimulirajućeg signala nalazi u stanju mirovanja, ovaj oblik aktivacijske funkcije označava brzinu promjene napona membrane u svakom segmentu koji je aktiviran izvanstaničnim poljem. Aktivacijska funkcija pokazuje da je u većini slučajeva izvor umjetne pobude unutar aksona te je mnogo teže pobuditi tijelo neurona kod koje visoki kapacitet uzrokuje mnogo manje vrijednosti aktivacijske funkcije u odnosu na akson. Također, vrijedi da pozitivne

vrijednosti aktivacijske funkcije označavaju depolarizaciju membranskog potencijala, a negativne hiperpolarizaciju.

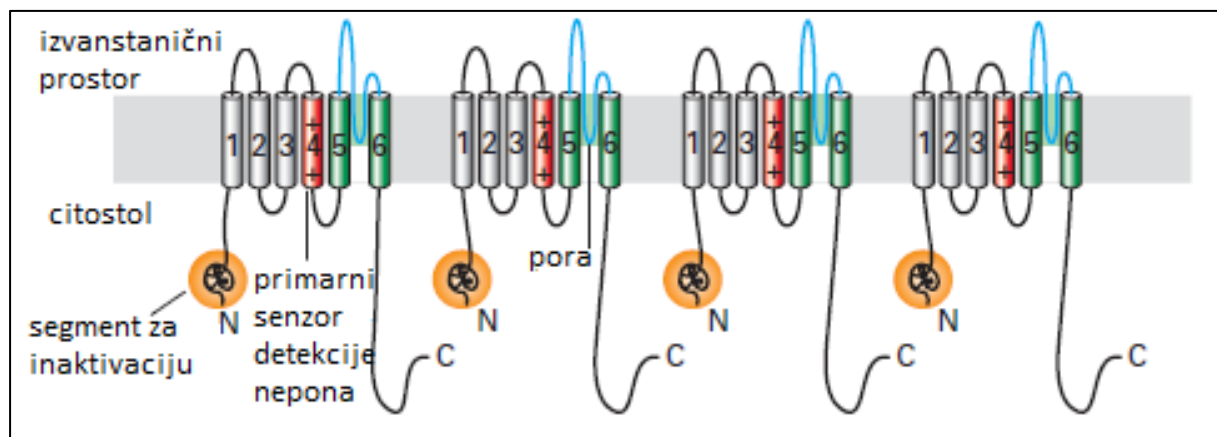
2.3. Ionski kanali i aktivni prenositelji

Funkcije ionskih kanala i aktivnih prenositelja su komplementarne. Glavna uloga prenositelja je održavanje elektrokemijskog gradijenta na staničnim membranama kojeg koriste ionski kanali kako bi stvorili akcijski potencijal. Ionski kanali koji sudjeluju u prenošenju akcijskog potencijala te su odgovorni za naponsku ovisnost vodljivosti membrana živčanih stanica nazivaju se naponom regulirani kanali. To su transmembranski proteini koji se „otvaraju ili zatvaraju“ ovisno o membranskom potencijalu i tako omogućuju prolaz iona kroz membranu niz njihov koncentracijski gradijent. Njihova struktura omogućuje selektivnu propusnost iona kroz membranu, „osjećanje“ napona te su mjesta djelovanja mnogih toksina. Druge vrste kanala regulirane su ligandima, odnosno kemijskim signalima te mehaničkom deformacijom membrane i toplinom. Veliki broj gena odgovoran je za sintezu proteina koji grade ionske kanale što omogućuje veliku raznolikost u električnim svojstvima neurona. S obzirom koji ion prolazi kroz membranu, razlikuju se Na^+ , K^+ , Ca^{2+} i Cl^- kanali.

2.3.1. Kalijevi naponom regulirani kanali

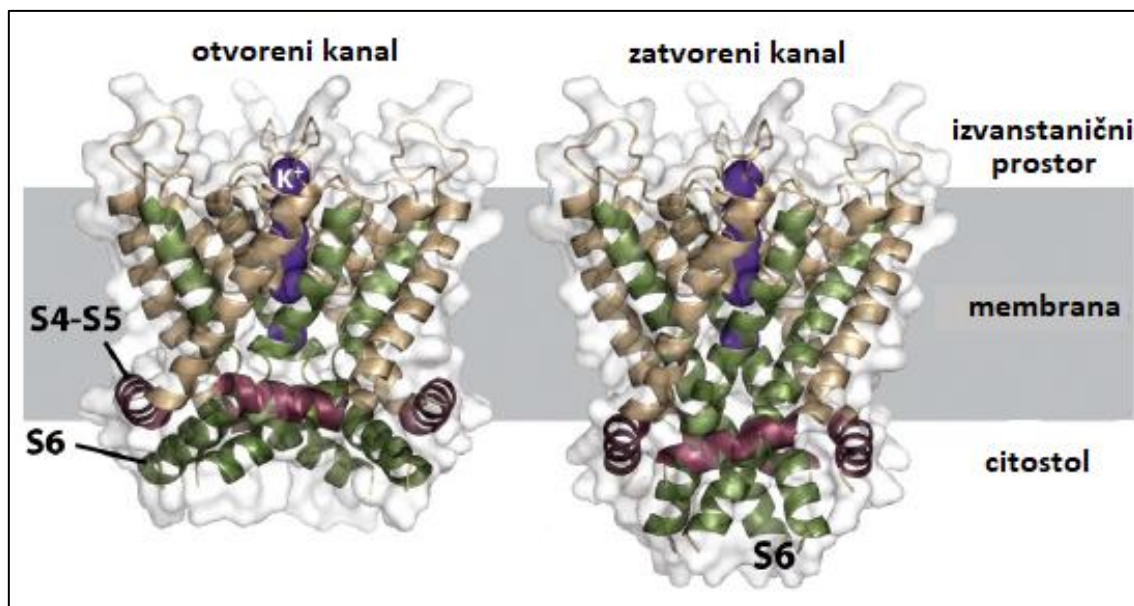
Kalijevi naponom regulirani kanali zaslužni su za repolarizaciju membrane neurona, omogućuju kratko trajanje akcijskih potencijala i sl. Struktura naponom reguliranih kanala objašnjava selektivnu propusnost iona, osjetljivost na napon te neke toksine. Kalijevi kanali predstavljaju najveću skupinu naponom reguliranih kanala.

Poveznica strukture i svojstava kalijevih kanala objašnjena je u kristalografskom istraživanju bakterijskog K^+ kanala.¹³ Kalijevi naponom regulirani kanali su tetramerni proteini. Svaka podjedinica građena je od 6 transmembranskih α zavojnica (S1 – S6) i P segmenta. Poru kanala i selektivni filter grade S5 i S6 α zavojnica. Senzor za detekciju napona čini kompleks kojeg grade S1 – S4 α zavojnice, pri čemu su pozitivno nabijene aminokiseline na S4 α zavojnici primarni senzor napona. N – kraj nalazi se na citostolnoj strani i čini segment za inaktivaciju kanala.¹⁴ Kalijev naponom regulirani kanal prikazan je slici 5. i slici 6.



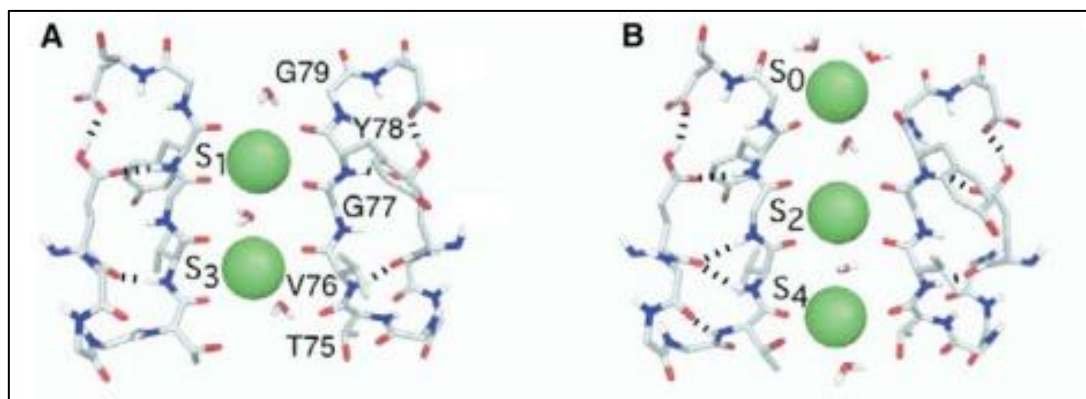
Slika 5. Shematski prikaz kalijevog naponom reguliranog kanala (preuzeto i prilagođeno iz Ref. 14.)

Kalijev ion se u selektivnom filtru stabilizira interakcijama s kisikovim karbonilnim atomima iz okosnice polipeptidnog lanca koji sadrži aminokiselinski slijed: TVGYG.^{15,13} Energetski je povoljnije vezanje kalijeva iona karbonilnim kisikovim atomima, nego njegova solvatacija što omogućava gubitak hidratnog sloja i ulazak u selektivni filter. U selektivnom filtru nalaze se četiri vezna mjesta za kalijev ion ($S_1 - S_4$), dok se S_{cav} i S_o mjesta nalaze ispod i iznad selektivnog filtera. Pretpostavljena su dva mehanizma kojima se kalijev ion kreće kroz selektivni filter: „*soft knock-on*“ i „*hard knock-on*“ mehanizam. *Soft knock-on* mehanizam nalaže da se voda nalazi između kalijevih iona, dok *hard* mehanizam isključuje molekule vode. Oba mehanizma pretpostavljaju da se dva kalijeva iona najprije nalaze na pozicijama S_3 i S_1 . Kako treći kalijev ion ulazi u selektivni filter, prelazi s pozicije S_{cav} na poziciju S_4 , tako se već vezani kalijevi ioni pomiču na S_4 i S_2 poziciju (Slika 7.). Pomicanje kalijevih iona posljedica je njihova elektrostatskog odbijanja.³³ Natrijev ion je premalen da bi povoljno reagirao s kisikovim karbonilnim atomima u selektivnom filtru pa ne dolazi do prolaska Na^+ iona kroz kalijev kanal.



Slika 6. Kalijev naponom regulirani kanal (preuzeto i prilagođeno iz Ref. 14.)

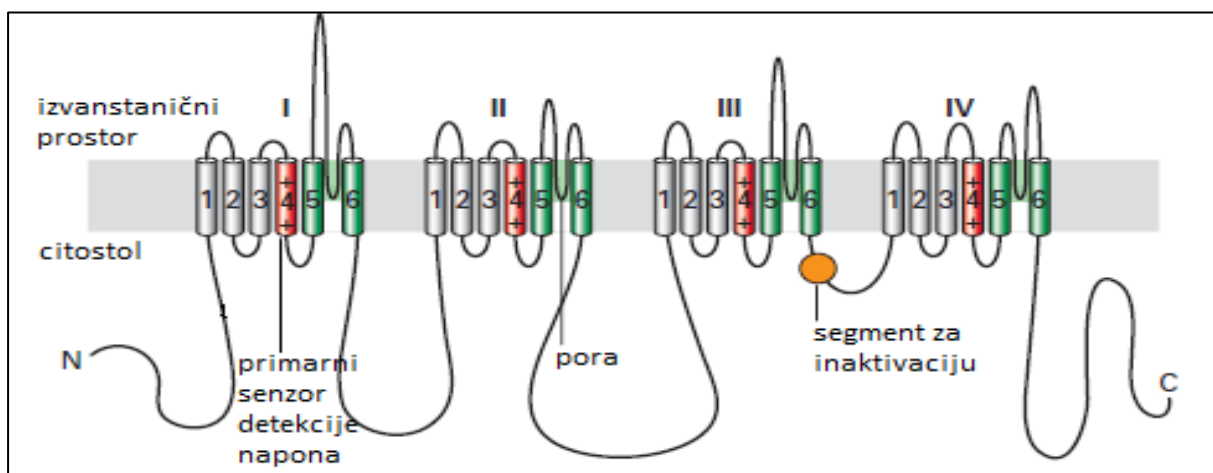
Pri potencijalu membrane u mirovanju kalijev naponom regulirani kanal je zatvoren. Otvaranje kalijevih naponom reguliranih kanala potiče depolarizacija te kanali ostaju otvoreni sve dok traje depolarizacija. Kalijevi ioni izlaze iz citostola u izvanstanični prostor pri čemu se potencijal membrane repolarizara, odnosno vraća u potencijal membrane u mirovanju. Kratkotrajno dolazi do hiperpolarizacije membrane. Kalijevi naponom regulirani kanali otvoreni su kratak period; nekoliko milisekundi nakon što se kanal otvori slijedi inaktivacija kanala.¹⁴ Poznata su dva tipa inaktivacije kanala: N-tip i C-tip inaktivacije. N-tip inaktivacije nalaže da se segment za inaktivaciju pomiče sa citostolne strane u hidrofobni džep u središtu pore čime se blokira prolazak kalijevih iona kroz kanal. C-tipom inaktivacije prolazak kalijevih iona kroz kanala je blokirano strukturnim promjenama selektivnog filtera koji prelazi u inaktivnu konformaciju.³⁶ Nakon inaktivacije, kanal se vraća u zatvoreno, mirujuće stanje.



Slika 7. Selektivni filter kalijevog naponom reguliranog kanala K_{csA} . Zelenom bojom označeni su kalijevi ioni između kojih se nalaze molekule vode. Pozicija S_{cav} nije prikazana. (A) kalijevi ioni na pozicijama S_1 i S_3 te njihov pomak na pozicije S_2 i S_4 (B) nakon ulaska trećeg kalijevog iona u selektivni filter (preuzeto i prilagođeno iz Ref. 33.).

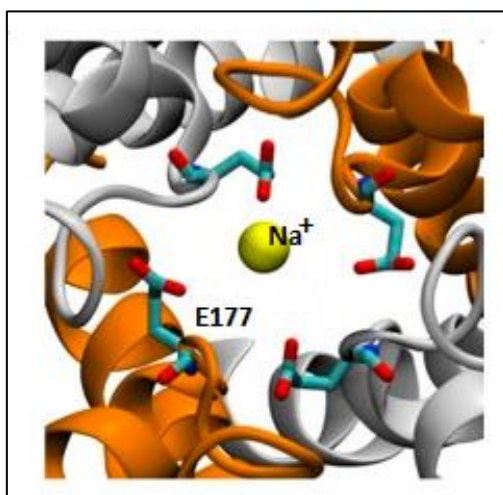
2.3.2. Natrijevi naponom regulirani kanali

Struktura natrijevih naponom reguliranih kanala slična je strukturi kalijevih naponom reguliranih kanala, no postoje određene razlike. Natrijevi naponom regulirani kanali su monomerni proteini s četiri identične domene (I – IV), a svaka od njih je građena od 6 α zavojnica ($S1 - S6$). Kao i kod kalijevih naponom reguliranih kanala poru i selektivni filter grade $S5$ i $S6$ α zavojnice, senzor za detekciju napona čini kompleks $S1 - S4$ α zavojnica, s time da je $S4$ primarni senzor. Za razliku od kalijevih naponom reguliranih kanala koji posjeduju četiri inaktivacijska segmenta, natrijevi kanali imaju jedan inaktivacijski segment, N – kraj koji se nalazi na citostolnoj strani.¹⁴ Shematski prikaz jednog natrijevog napom reguliranog kanala prikazan je na slici 8.



Slika 8. Shematski prikaz natrijevog naponom reguliranog kanala (preuzeto i prilagođeno iz Ref. 14.)

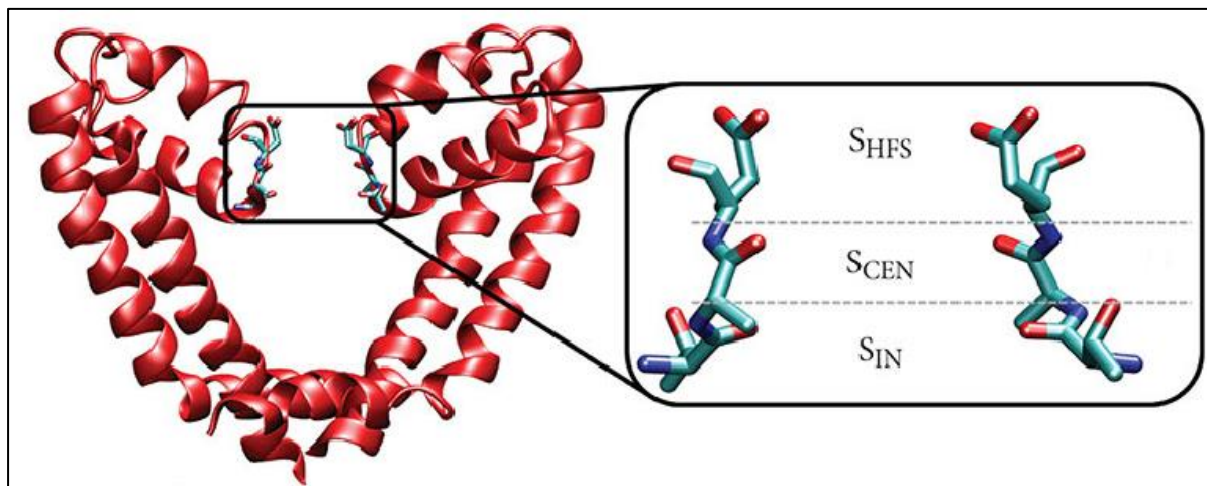
Za razliku od kalijevih kanala, selektivni filter natrijevih kanala stabilizira solvatizirani natrijev ion.¹⁶ Sekundarna struktura selektivnog filtera kod prokariotskih organizama ima motiv: zavojnica-omča-zavojnica. Jedna od zavojnica čini negativno nabijeni otvor koji veže katione iz izvanstaničnog prostora, a selekcija iona natrija odvija se u omči. Slijed aminokiselina u omči varira, no bakterije u svakoj podjedinici sadrže jedan glutamat i tako stvaraju jako vezno mjesto za ion natrija S_{HFS} (eng. *high-field-strength Na⁺ binding site*). S_{HFS} čini četveročlani prsten bočnih ogranaka glutamata kao što je prikazano na slici 9.



Slika 9. Jako vezno mjesto za ion natrija S_{HFS} (preuzeto i prilagođeno iz Ref. 37)

Ion natrija je oktaedarski koordiniran u veznom mjestu S_{HSF} , s dvije karboksilne skupine glutamata i sa četiri molekule vode od kojih su dvije vodikovim vezama vezane za bočne ogranke preostala dva glutamata. Unutrašnje vezno mjesto iona natrija je S_{IN} (eng. *inner Na⁺ binding site*) koje se nalazi dublje u selektivnom filteru. Ion natrija je u S_{IN} veznom mjestu kvadratno koordiniran molekulama vode koje su vodikovim vezama vezane za bočne ogranke treonina.³⁴ Selektivni filter natrijevog naponom reguliranog kanala prikazan je na slici 10.

Kod eukariotskih organizama, vezno mjesto S_{HSF} čine bočni ogranci aspartata, glutamata, lizina i alanina (DEKA) iz različitih domena kanala. Vezani ion natrija u S_{HSF} stabilizira se vezanjem za bočne ogranke aspartata i glutamata.³⁴



Slika 10. Selektivni filter natrijevog naponom reguliranog kanala; S_{HFS} – jako vezno mjesto za ion natrija, S_{CEN} – centralno vezno mjesto za ion natrija, S_{IN} – unutrašnje vezno mjesto za ion natrija (preuzeto i prilagođeno iz Ref. 38.)

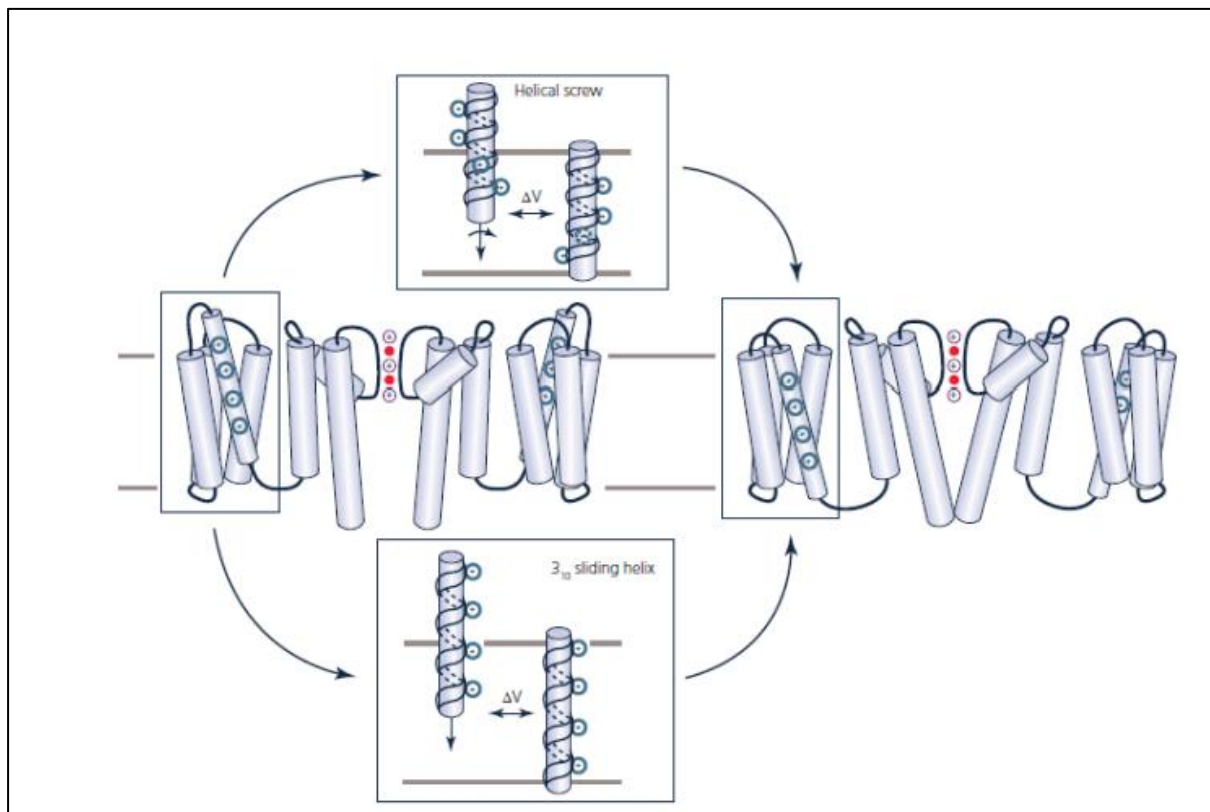
Pri potencijalu membrane u mirovanju natrijev naponom regulirani kanal je zatvoren. Otvaranje natrijevih naponom reguliranih kanala je potaknuto depolarizacijom. Naime, kako raste depolarizacija membrane neurona tako raste i vjerojatnost otvaranja natrijevih naponom reguliranih kanala. Otvaranje kanala rezultira kretanje iona natrija unutar neurona pri čemu membrana na citostolnoj strani postaje pozitivnija. Što veća količina natrijevih iona uđe u citostol neurona to se otvara više kanala i raste depolarizacija. Kada amplituda akcijskog potencijala postigne maksimum, kretanje iona natrija u citosol se sprječava inaktivacijom kanala pomoću zatvaranja inaktivacijskog segmenta N-tipom inaktivacije. Pri tome su kalijevi naponom regulirani kanali otvoreni i potencijal membrane se vraća na potencijal membrane u mirovanju, dok natrijevi naponom regulirani kanali ostaju inaktivirani. Taj period naziva se refraktorni period i održava se sve dok se ne uspostavi negativni potencijal sa citostolne strane membrane. Inaktivacijski segment se tada pomiče sa pore na citostolnu stranu, a kanal je zatvoren.

Inaktivacijom natrijevog naponom reguliranog kanala omogućeno je širenje akcijskog potencijala samo u jednom smjeru. Natrijevi naponom regulirani kanali koji su već sudjelovali u stvaranju akcijskog potencijala su inaktivni tijekom refraktornog perioda. Oni se ne mogu otvoriti uslijed male depolarizacije koja je posljedica pasivnog širenja napona membranom. Navedena depolarizacija omogućava otvaranje natrijevih naponom reguliranih kanala koji se nalaze idući u nizu na membrani i koji su u mirujućem stanju.¹⁴

2.3.3. Mehanizam detekcije napona

Proučavanje kristalne strukture natrijevih i kalijevih naponom reguliranih kanala dovelo je do uvida u mehanizam kojim dolazi do detekcije promjene membranskog potencijala i otvaranja kanala. Istraživanja su dovela do zaključka da oba kanala imaju identične strukture senzora za detekciju promjene membranskog potencijala.¹⁶ Razumjevanje mehanizma je otežano jer se kristalne struktura proteina ne mogu snimiti pri potencijalu membrane u mirovanju. Unatoč tome predložena su dva mehanizma detekcije napona *helical-screw*¹⁷ i *3₁₀ sliding helix*³⁵ mehanizama. Prilikom potencijala membrane u mirovanju pozitivan naboj S4 α zavojnice stabiliziran je negativnim nabojem susjednih pozitivnih bočnih ogranaka aminokiselina na S1, S2 i S3 α zavojnici. *Helical-screw* mehanizam nalaže da depolarizacija membranskog potencijala uzrokuje pomicanje S4 α -zavojnice prema van tako da se pozitivni naboji stabiliziraju sa slijedećim negativnim nabojima u nizu pri čemu ne dolazi do promjene konfiguracije α zavojnice. *3₁₀ sliding helix* mehanizam pretpostavlja da uslijed promjene membranskog potencijala dolazi do promjene konformacije S4 α zavojnice te dio ili cijeli S4 segment poprima konformaciju *3₁₀* zavojnice te dolazi do njezinog pomicanja prema van (Slika 11).

Pomicanje S4 α zavojnice prema van uzrokuje promjenu konformacije S4-S5 poveznice tako da je ona gotovo paralelna s ravninom citostolne površine membrane. To uzrokuje savijanje i rotiranje S6 α zavojnice pri čemu dolazi do otvaranje pore.¹⁶



Slika 11. Shematski prikaz *helical-screw* i *3₁₀ sliding helix* mehanizama na primjeru kalijevog naponom reguliranog kanala (preuzeto i prilagođeno iz Ref. 34.)

2.3.4. Aktivni prijenosnici

Aktivni transport iona kroz staničnu membranu je kretanje iona suprotno njihovom elektrokemijskom gradijentu za što je potreban utrošak energije. S obzirom na izvor energije razlikuju se primarni i sekundarni aktivni prenositelji. Primarni aktivni prenositelji direktno koriste energiju kemijske reakcije za prijenos tvari suprotno od elektrokemijskog gradijenta. Sekundarni aktivni prenositelji koriste energiju koja se oslobađa prijenosom tvari niz njihov elektrokemijski gradijent kako bi omogućili kretanje drugih tvari suprotno od njihovog elektrokemijskog gradijenta. Skupina proteina koja katalizira aktivni prijenos iona uz hidrolizu ATP-a naziva se ATPazama u koju pripada i Na^+/K^+ pumpa.

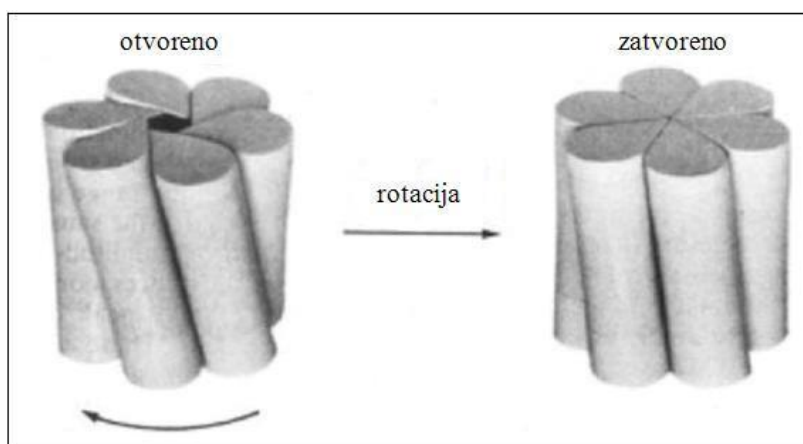
Na^+/K^+ pumpa prvi je put otkrivena u živčanim stanicama 1955. godine u istraživanju aktivnog transporta iona u aksonu lignje. Njezina je uloga održavanje koncentracija iona natrija i kalija na obje strane membrane. Po molekuli hidroliziranog ATP-a prebaci se tri Na^+ iona u izvanstaničan prostor i dva K^+ iona u citostol stanice. Prema tom stehiometrijskom odnosu iona, Na^+/K^+ pumpa može dodatno hiperpolarizirati membranski potencijal, no njezin utjecaj na potencijal membrane u mirovanju je zanemariv, budući da je brzina prijenosa iona Na^+/K^+

pumpom znatno manja od brzine prijenosa iona ionskim kanalima. Na^+/K^+ pumpa ne sudjeluje direktno u stvaranju akcijskog potencijala, već održava elektrokemijski gradijent koji omogućuje ionskim kanalima stvaranje akcijskih potencijala.¹

2.4. Komunikacija živčanih stanica sinapsama

2.4.1. Električne sinapse

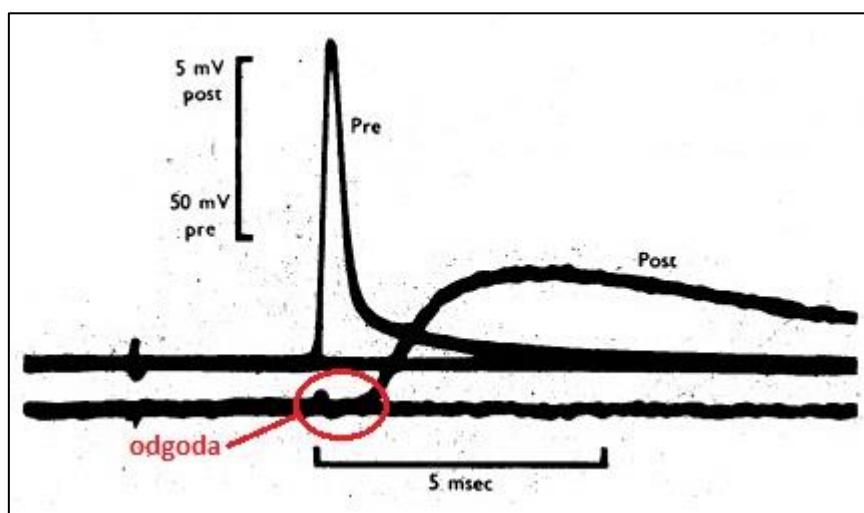
Broj električnih sinapsi u živčanom sustavu manji je od broja kemijskih sinapsi. Električne sinapse omogućuju pasivan prijenos električnih signala između živčanih stanica, komunikaciju bez utroška energije. Takav prijenos signala omogućen je strukturom električnih sinapsi. Membrane presinaptičkog i postsinaptičkog neurona sadrže velik broj ionskih kanala posloženih točno jedan iznad drugoga stvarajući poru, konekson. Svaki konekson građen je od šest proteinskih struktura koje imaju oblik valjka. Mogu biti građeni od dvije skupine proteina koneksina i ineksina.¹⁸ Promjena membranskog potencijala uzrokuje njihovu konformacijsku promjenu pri čemu dolazi do rotacije strukture i otvaranja pore (Slika 12).²⁰



Slika 12. Shematski prikaz strukture koneksiona (prilagođeno i preuzeto iz Ref 20.)

Prva električna sinapsa otkrivena je u živčanom sustavu raka *Astacus fluviatilis* pri čemu su definirana osnovna svojstva električnih sinapsi.²¹ Izvor električnog signala je akcijski potencijal koji uzrokuje otvaranje koneksiona i omogućava prolazak iona kroz električnu sinapsu. Pri tome se pojavljuju dva potencijala koji označavaju prolazak signala kroz presinaptički i postsinaptički neuron. Oba se događaju momentalno, uz odgodu postsinaptičkog potencijala od oko 0,1 ms (slika 13). Prema tome električni potencijal predstavlja brzi prijenos informacija između živčanih stanica.²¹ Koneksioni imaju ulogu električnih dioda, odnosno umjeravaju nastali električni potencijal u jednom smjeru. To svojstvo koneksiona ovisi o polarnosti

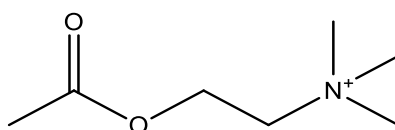
električnog potencijala, depolarizacija može putovati samo u smjeru postsinaptičkog neurona, a hiperpolarizacija samo u smjeru presinaptičkog neurona.¹⁹



Slika 13. Prikaz električnih potencijala u električnoj sinapsi (preuzeto i prilagođeno iz Ref 21.)

2.4.2. Kemijske sinapse

Sinaptička pukotina kemijskih sinapsi većeg je promjera nego sinaptička pukotina električnih sinapsi. Informacija između dva neurona prenosi se pretvaranjem električnih signala u kemijske. Tu hipotezu dokazao je njemački znanstvenik Otto Loewi koji je promatrao kako stimuliranje živca vagusa utječe na usporavanje otkucaja srca žabe. U svom istraživanju, Loewi je električni stimulirao živac koji inervira jedno srce, a potom je sakupljeni protok krvi kroz to srce prenio u drugo srce koje nije bilo stimulirano. Otkucaji nestimuliranog srca također su se usporili. Loewi je došao do zaključka da električni signali reguliraju otkucaje srca pomoću kemijskih signala koji se danas nazivaju neurotransmiteri. Neurotransmitter u navedenom eksperimentu je acetilkolin (ACh) prikazan na slici 14.



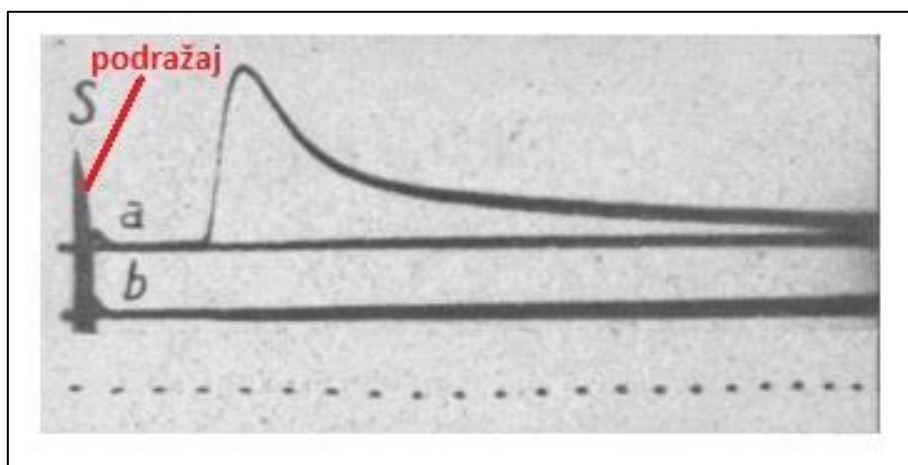
Slika 14. Struktura molekule acetilkolina (ACh)

Neurotransmiteri mogu biti male molekule ili velike, koje se nazivaju neuropeptidi. Različiti neurotransmiteri mogu uzrokovati različite odgovore jednog postsinaptičkog neurona. Također, isti neurotransmitter može uzrokovati odgovor više različitih postsinaptičkih neurona. Neurotransmiteri utječu na brzinu odgovora živčane stanice na podražaj. Mali neurotransmiteri uzrokuju brzi odgovor postsinaptičkog neurona, dok neuropeptidi uzrokuju sporiji odgovor postsinaptičkog neurona. Živčane stanice mogu sintetizirati dvije ili više vrsta

neurotransmitera. Enzimi potrebni za sintezu neurotransmitera sintetiziraju se u tijelu živčane stanice i prenose se do sinapsi „sporim prijenosom“, 0,5 mm do 5 mm u jednom danu. Prekursori neurotransmitera se pomoću aktivnih prenositelja unose u tijelo presinaptičkog neurona. Neke manje molekule neurotransmitera dovršavaju sintezu tijekom otpuštanja u sinaptičku pukotinu. Neuropeptidi se sintetiziraju u tijelu živčane stanice i prenose do sinapsi „brzim prijenosom“ pomoću mikrotubula. Za uspješno prenošenje informacija između dvije živčane stanice potrebno je kontrolirati koncentraciju neurotransmitera u sinaptičkoj pukotini. Zbog toga su neuroni razvili načine kontrole, pakiranja, otpuštanja i razgradnje neurotransmitera.¹

2.4.3. Razumijevanje kemijskih signala

Proučavanje otpuštanja neurotransmitera ACh u neuromišićnu sinapsu je dovelo do napretka u razumijevanju kemijskih signala. Također, potaknulo je mnoga istraživanja o otpuštanju neurotransmitera u sinaptičku pukotinu. Neuromišićne sinaptičke pukotine su jednostavne i velike što omogućava istraživanja kemijskih signala. Takvo istraživanje proveo je Bernard Katz na neuromišićnoj sinapsi žabe.²² Katz je uočio da pojava akcijskog potencijala u presinaptičkom neuronu uzrokuje prolazno smanjenje membranskog potencijala u postsinaptičkom neuronu mišićnog tkiva. Ta razlika potencijala naziva se potencijal EPP (*eng. end plate potential*) i prikazan je na slici 15.

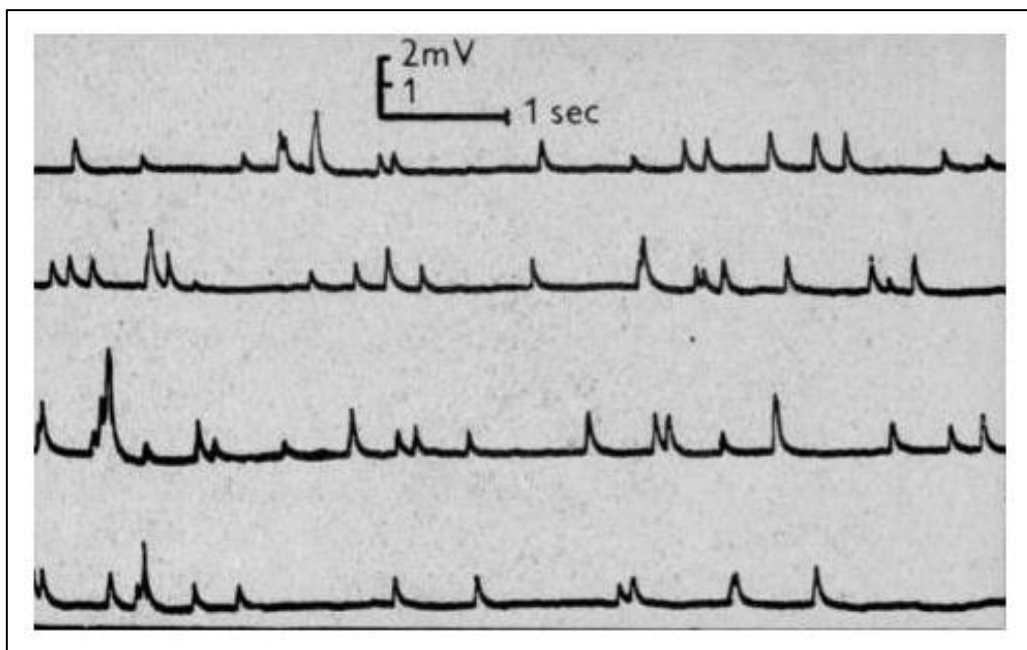


Slika 15. EPP potencijal: a) unutar mišićnog tkiva, b) na površini mišićnog tkiva (preuzeto i prilagođeno iz Ref 22.)

Potencijal EPP može potaknuti akcijski potencijal na postsinaptičkoj stanici što se očituje i kao kontrakcija mišića. Za razliku od električnih sinapsi, postoji značajna odgoda između

stimulacije presinaptičkog neurona i pojave potencijala EPP. Ta odgoda, ili latencija, karakteristika je svih kemijskih sinapsi.

Javljuju se i spontane promjene membranskog potencijala u mišićnom tkivu i bez podražaja na živčanom tkivu. One su istog oblika kao i potencijali EPP, no manje amplitude. Kao i potencijali EPP osjetljivi su na molekule koje blokiraju receptore acetilkolina na postsinaptičkom neuronu. Takve promjene membranskog potencijala nazivaju se potencijali MEPP (*eng. miniature end plate potentials*), prikazani su na slici 16. Veza između te dvije vrste potencijala se objasnila detaljnim proučavanjem potencijala EPP za što je potrebno kontrolirati potencijal na postsinaptičkoj mišićnoj stanici kako ne bi nastao akcijski potencijal. To se postiže smanjenjem koncentracije kalcijevih iona u izvanstaničnom prostoru presinaptičkog neurona. Kao rezultat nastaje veliki broj EPP potencijala čije se amplitude razlikuju za točno definiranu razliku, odnosno „kvant“. Amplituda najmanjeg potencijala uvelike je slična amplitudi jednog MEPP potencijala. Katz je zaključio da je otpuštanje neurotransmitera u sinaptičku pukotinu kvantizirano. Odnosno, potencijali EPP su zbroj svih manjih potencijala koji nastaju sinkroniziranim otpuštanjem kvantata neurotransmitera u sinaptičku pukotinu.²³

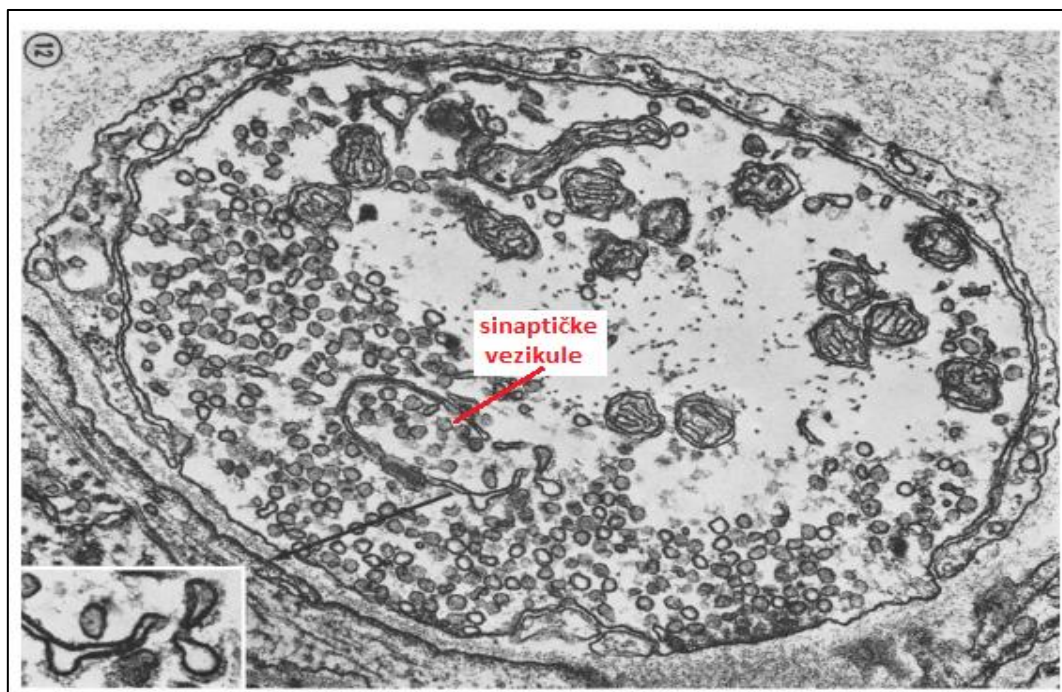


Slika 16. MEPP potencijali (preuzeto iz Ref 23.)

2.4.4. Ciklus sinaptičkih vezikula

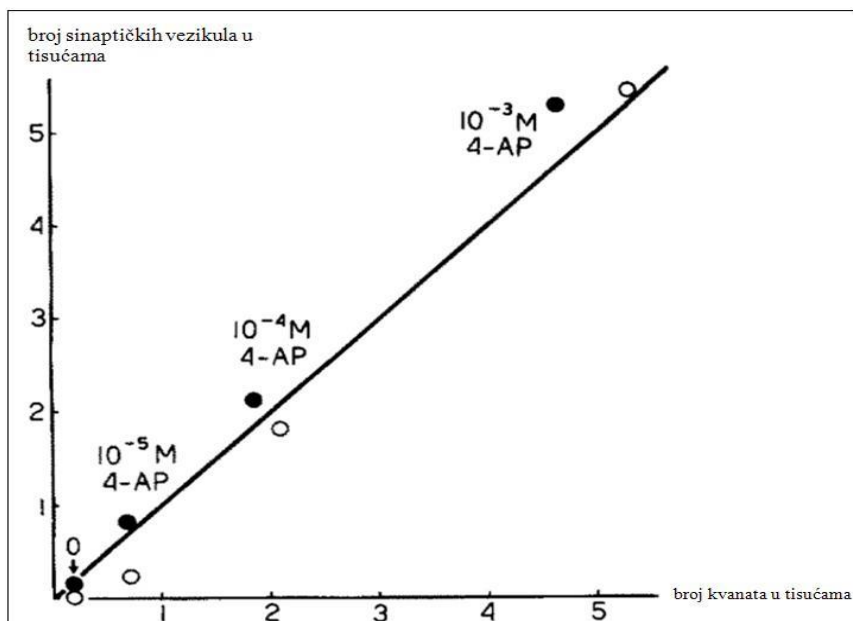
Neurotransmiteri se „pakiraju“ u sinaptičke vezikule koje su snimljene i dokazane elektronskim mikroskopom. Jedna takva sinaptička vezikula prikazana je na slici 17. Otkriće sinaptičkih vezikula i Katzovi eksperimenti doveli su do nove hipoteze koja pretpostavlja da je jedna

sinaptička vezikula ispunjena neurotransmiterima čiji je broj dovoljan za stvaranje jednog kvanta EPP signala. Tu hipotezu provjerili su J. E. Heuser i T. S. Reese²⁵ tako da su uspoređivali kretanje sinaptičkih vezikula i nastale EPP signale. Broj sinaptičkih vezikula mjenen je s elektronskim mikroskopom tako da je u sinaptičku pukotinu dodan reagens 4-aminopiridin (4-AP) koji potiče kretanje sinaptičkih vezikula nastalih jednim akcijskim potencijalom.



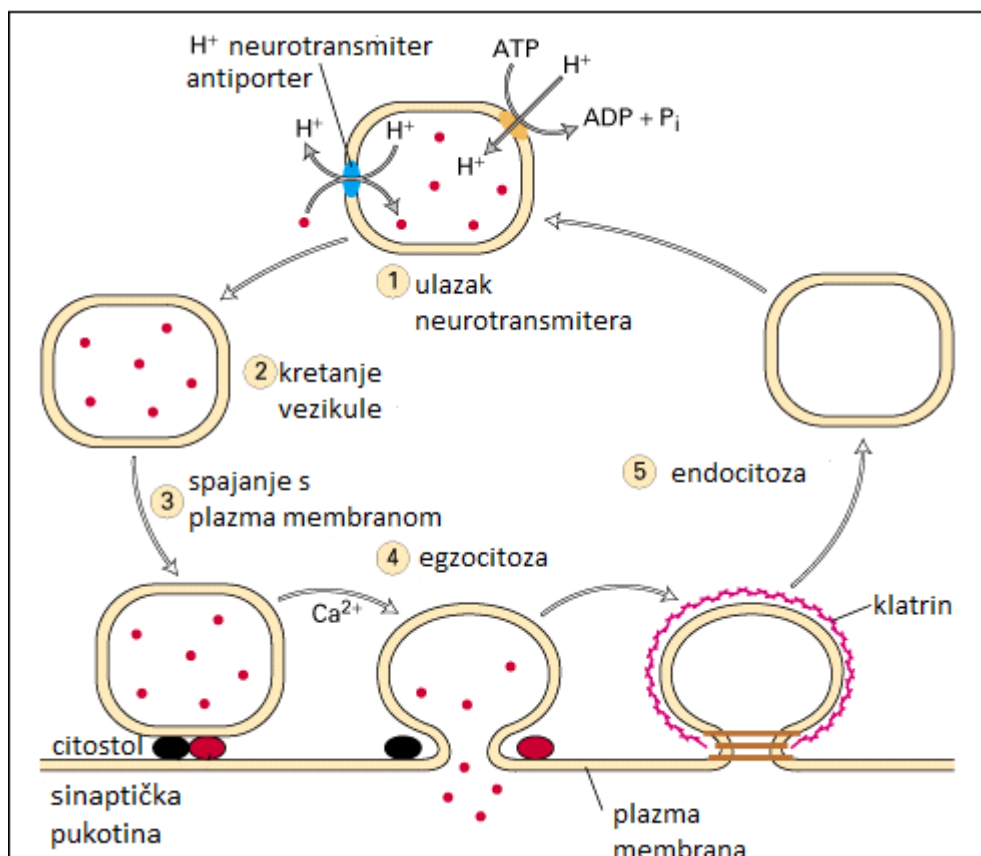
Slika 17. Sinaptičke vezikule (preuzeto i prilagođeno iz Ref 25.)

Kao rezultat dobili su linearnu ovisnost broja sinaptičkih vezikula i kvanata odgovornih za stvaranje jednog EPP signala. Ta linearna ovisnost prikazana na slici 18. potvrdila je kvantiziranu egzocitozu neurotransmitera. Egzocitoza je proces kojim se izlučuju tvari iz stanice u izvanstanički prostor uz pomoć staničnih vezikula.



Slika 18. Linearna ovisnost broja sinaptičkih vezikula i kvanata odgovornih za stvaranje EPP signala pri različitim koncentracijama reagensa 4-AP, $c_1 = 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $c_2 = 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $c_3 = 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ (preuzeto i prilagođeno iz Ref. 25.)

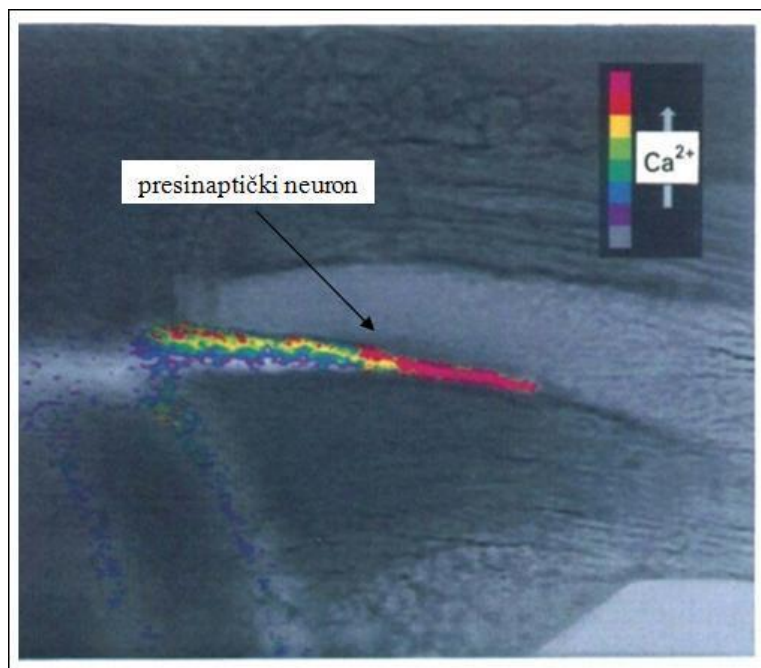
Egzocitozom neurotransmitera u sinaptičku pukotinu unosi se nova membrana u membranu presinaptičkog neurona. Ona se procesom endocitoze vraća natrag u citoplazmu presinaptičkog neurona gdje se skladišti u endosomima kako bi se mogla ponovno koristiti.²¹ Taj ciklus naziva se ciklus sinaptičkih vezikula i prikazan je na slici 19.



Slika 19. Shematski prikaz ciklusa sinaptičkih vezikula (preuzeto i prilagođeno iz Ref. 24.)

2.4.5. Uloga iona Ca^{2+} u egzocitozi neurotransmitera

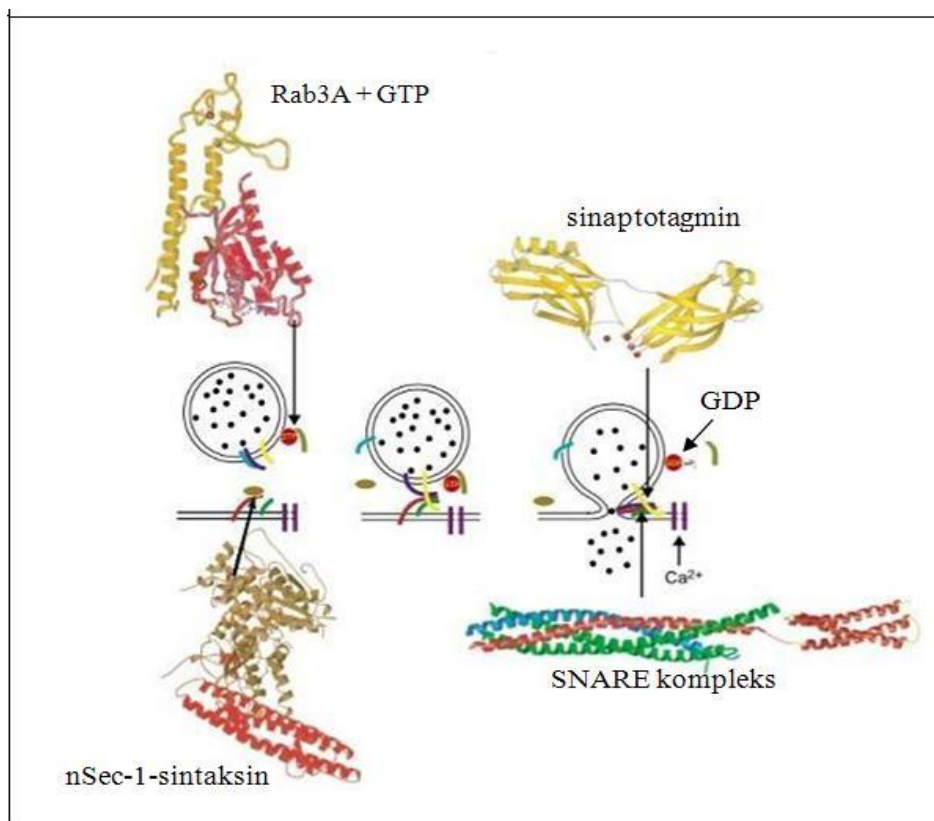
Katzovo istraživanje EPP signala dalo je naznaku da kalcijevi ioni utječu na egzocitozu neurotransmitera. Naponom regulirani kalcijevi kanali se nalaze u membranama na krajevima aksona presinaptičkog neurona. Količina neurotransmitera u sinaptičkoj pukotini ovisi o količini iona kalcija koji ulaze u citoplazmu presinaptičkog neurona. Također, blokiranje kalcijevih kanala inhibira egzocitozu neurotransmitera u sinaptičku pukotinu. Tijekom akcijskog potencijala u presinaptičkom neuronu povećava se koncentracija kalcijevih iona u njegovoj citoplazmi.²⁶ To je prikazano na slici 20. Čak i u odsutnosti akcijskog potencijala u presinaptičkom neuronu, povećanje koncentracije kalcijevih iona rezultira egzocitozom neurotransmitera.²⁷ Uz prisutnost reagensa koji održavaju nisku koncentraciju kalcijevih iona u presinaptičkom neuronu ne nastaje akcijski potencijal.²⁸ Prema tome je zaključeno da ioni kalcija imaju ulogu sekundarnog prijenosnika u procesu egzocitoze neurotransmitera.



Slika 20. Povećanje koncentracije kalcijevih iona u citoplazmi presinaptičkog neurona tijekom akcijskog potencijala. Koncentracija Ca^{2+} detektirana fluorescencijom uz indikator Fura-2 (preuzeto i prilagođeno iz Ref. 26.)

Nije poznato na koji način koncentracija kalcijevih iona u presinaptičkom neuronu uzrokuje kretanje vezikula kroz citoplazmu neurona i egzocitozu neurotransmitera u sinaptičku pukotinu. Poznati su proteini koji se nalaze na vezikulama i na koje se proteine vežu na membrani presinaptičkog neurona. Obitelj proteina NSF (*eng. N-ethylmaleimide sensitive fusion protein*) i SNAPs (*eng. soluble NSF-attachment proteins*) kontroliraju položaj drugih proteina koji se nazivaju SNAREs (*eng. SNAP receptors*). NSF proteini pripadaju u skupinu ATPaza. Jedan od SNARE proteina, sinaptobrevin nalazi se u membrani sinaptičkih vezikula, dok se druga dva SNARE proteina, sintaksin i SNAP-25 nalaze na plazma membrani presinaptičkog neurona. Navedeni proteini mogu se vezati u kompleks i time omogućuju približavanje dvije membrane. SNARE proteini ne mogu vezati ione kalcija i time regulirati egzocitozu neurotransmitera. Sposobnost vezanja kalcijevih iona ima protein sinaptotagmin koji se nalazi u membranama sinaptičkih vezikula. Sinaptotagmin može imati ulogu senzora osjetljivog na koncentraciju kalcijevih iona, može signalizirati porast koncentracije kalcijevih iona u presinaptičkom neuronu i može potaknuti egzocitozu neurotransmitera. Nije poznato kako vezanje kalcijevih iona na sinaptotagmin rezultira egzocitozom neurotransmitera, no poznato je da to vezanje može promijeniti kemijska svojstva sinaptotagmina tako da može ući u plazma membrane i da se može vezati na druge proteine kao što su SNARE proteini. U cijelom procesu važni su i Rab

proteini koji pripadaju obitelji G proteina. Protein Rab3A (eng. *rabohilin-3A*) pozicionira sinaptičke vezikule na plazma membranu. Pretpostavka mehanizma je da SNARE proteini dovode dvije membrane, sinaptičkog vezikula i presinaptičkog neurona, na malu udaljenost, a ulazak kalcijevih iona u citoplazmu presinaptičkog neurona uzrokuje promjene sinaptotagmina i time se dvije membrane spajaju.²⁹ Shematski prikaz mehanizma i strukture nekih proteina prikazane su na slici 21.



Slika 21. Shematski prikaz mehanizma egzocitoze neurotransmitera i strukture proteina koji sudjeluju u mehanizmu (preuzeto i prilagođeno iz Ref. 29.)

2.4.6. Postsinaptički potencijali

Tijekom prijenosa informacije putem kemijskih sinapsi mijenja se selektivna propusnost postsinaptičke membrane. Proučavanje potencijala perifernih sinapsi omogućilo je objasniti mehanizam kojim vezanje neurotransmitera za njihove receptore regulira postsinaptičke signale. Metodom prikovanog napona¹¹, E. Neher i B. Sakmann mjerili su potencijale koji nastaju vezanjem dvije molekule ACh i receptora. Nastali potencijali trajali su nekoliko milisekundi. Vezanje neurotransmitera za receptore potiče otvaranje kanala. Kanali su regulirani vezanjem neurotransmitera, a njihovim otvaranjem omogućen je prolazak iona kroz membranu i mijenjanje membranskog potencijala postsinaptičkog neurona.³⁰ Akcijski

potencijal u presinaptičkom neuronu uzrokuje otpuštanje velikog broja ACh, a njihovo vezanje za receptore rezultira otvaranjem velikog broja ionskih kanala pri čemu nastaje makroskopska struja EPC (eng. *end plate current*). EPC depolarizira membranu postsinaptičkog neurona i nastaje potencijal EPP. Nastali potencijal kontrolira kanale regulirane naponom (Na^+ i K^+ kanale) koji su odgovorni za stvaranje akcijskog potencijala.

Da bi se odredili ioni za koje je membrana postsinaptičkog neurona selektivno propusna, potrebno je odrediti membranski potencijal pri kojem membranom ne teče struja. U metodi prikovanog napona, napon membrane se održava konstantnim, zbog toga membranski potencijal utječe na amplitudu i polarnost struje EPC. Odnosno, ako je potencijal membrane postsinaptičkog neurona negativniji od potencijala membrane u mirovanju, amplituda EPC-a postaje veća, a smanjuje se ako je membranski potencijal pozitivniji. Pri potencijalu od 0 mV membranom ne teče struja i on se naziva potencijal obrata E_{rev} . Sukladno sa Hodgkin–Huxley modelom vrijednost makroskopske struje EPC pri bilo kojem potencijalu odgovara produktu ionske vodljivosti acetilkolina (g_{ACh}) i razlike membranskog potencijala (V_m) i potencijala obrata

$$EPC = g_{ACh}(V_m - E_{rev}) \quad (2.4)$$

Izraz (2.4) predviđa da će EPC biti „struja prema unutra“ za potencijale negativnije od vrijednosti potencijala obrata te „struja prema van“ za membranske potencijale pozitivnije od vrijednosti potencijala obrata. Također, ako membranski potencijal odgovara vrijednosti potencijala obrata, struja ne teče membranom. Usporedbom potencijala obrata pojedinih EPC-a i Nernstovih potencijala iona mogu se odrediti za koje ione je membrana postsinaptičkog neurona selektivno propusna. U tablici 2 navedeni su Nernstovi potencijali za ione u mišićnoj stanici.

Tablica 2. Nernstovi potencijali za ione u mišićnoj stanici

	K^+	Na^+	Cl^-
E/mV	-100	+70	-50

Iz tablice 2. može se uočiti da Nernstov potencijal ni jednog iona ne odgovara potencijalu obrata od 0 mV. Prema tome ionski kanali regulirani acetilkolinom moraju biti propusni za više iona.

Za razliku od mehanizma kojim nastaje akcijski potencijal, jedan ionski kanal reguliran acetilkolinom omogućuje prolazak oba iona natrija i kalija.^{31,32} Vezanje neurotransmitera za receptor mijenja vodljivost postsinaptičke membrane otvaranjem ili zatvaranjem ionskih

kanala. Ovisno o tome koji ion prolazi kroz kanal, na membrani se pojavljuje vanjska ili unutarnja struja koja mijenja postsinaptički membranski potencijal PSP (*eng. postsynaptic potential*). Pri potencijalu membrane u mirovanju, unutarnja struja uzrokovana je ulaskom iona natrija u citoplazmu postsinaptičkog neurona što rezultira depolarizacijom membranskog potencijala. Ako membranom ne teče struja, odnosno pri potencijalu obrata, količina natrijevih iona koja ulazi u postsinaptički neuron izjednačena je s količinom kalijevih iona koji izlaze u sinaptičku pukotinu. Nakon toga struja mijenja polaritet i postaje vanjska struja, što je posljedica izlaska iona kalija iz postsinaptičkog neurona, a rezultira hiperpolarizacijom membranskog potencijala postsinaptičkog neurona.

Postsinaptički potencijali dijele se na ekscitacijske EPSP (*eng. excitatory postsynaptic potencial*) i inhibirajuće IPSP (*eng. inhibitory postsynaptic potencial*). Ekscitacijski postsinaptički potencijali povećavaju vjerojatnost pojave akcijskog potencijala u postsinaptičkom neuronu. Inhibirajući postsinaptički potencijali smanjuju vjerojatnost pojave akcijskog potencijala u postsinaptičkom neuronu. Mehanizam kojim nastaju ovisi o tome hoće li vezanje neurotransmitera za receptor na ionskom kanalu otvoriti ili zatvoriti kanal. Ovisno o vezi potencijala obrata i praga podražljivosti akcijskog potencijala u postsinaptičkom neuronu nastaju ekscitacijski ili inhibirajući potencijali. Vrijedi opće pravilo koje nalaže da je vrijednost potencijala obrata EPSP-a veća od praga podražljivosti, dok je vrijednost obratnog potencijala IPSP-a manja od vrijednosti praga podražljivosti akcijskog potencijala. Razlog tome je taj što EPSP depolarizira potencijal postsinaptičke membrane, dok IPSP hiperpolarizira.

Postsinaptički potencijali sinapsi u središnjem živčanom sustavu (mozgu) najčešće su manji od praga podražljivosti. Zbog toga neuroni središnjeg živčanog sustava imaju „sposobnost zbrajanja“ postsinaptičkih signala. Ravnoteža EPSP-a i IPSP-a se konstanto mijenja, a ovisi o njihovom broju i amplitudi struje koja ih stvara. Ako zbroj potencijala rezultira depolarizacijom dovoljne amplitude da prijeđe prag podražljivosti, nastaje akcijski potencijal u postsinaptičkom neuronu i informacija se šalje dalje.

2.4.7. Prijenos signala putem kemijskih sinapsi

Pomoću navedenih karakteristika kemijskih sinapsi, prijenos kemijskih signala može se sažeti u nekoliko procesa. Akcijski potencijal u presinaptičkom neuronu potiče otvaranje Ca^{2+} kanala. Ulazak iona kalcija u postsinaptički neuron potiče egzocitozu neurotransmitera u sinaptičku pukotinu. Neurotransmiteri se vežu za odgovarajuće receptore na membrani postsinaptičkog neurona, a to otvara ili zatvara kanale regulirane receptorima. Mijenja se vodljivost i potencijal

membrane postsinaptičkog neurona. Time se povećava ili smanjuje vjerojatnost stvaranja akcijskog potencijala na idućem neuronu. Cijeli proces obuhvaća dvostruko prevođenje signala, najprije se električni signal pretvara u kemijski, a potom, kemijski u električni signal.

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. D. Purvis, G. J. Augustine, D. Fitzpatrick, W. C. Hall, A. S. LaMantina, J. O. McNamara, S. M. Williams, *Neuroscience*, Sinauer Associates, Sunderland, 2004, str. 1-127.
2. <https://www.khanacademy.org/science/biology/human-biology/neuron-nervous-system/a/overview-of-neuron-structure-and-function> (Datum pristupa 1. srpanja 2019.)
3. https://bs.wikipedia.org/wiki/Akcijski_potencijal (Datum pristupa 28. srpnja 2018.)
4. A. Hodgkin, B. Katz, *J. Physiol.* **108** (1949) 37-77.
5. A. Hodgkin, A. Huxley, *J. Physiol.* **116** (1952) 449-472.
6. A. Hodgkin, A. Huxley, *J. Physiol.* **116** (1952) 273-496.
7. A. Hodgkin, A. Huxley, *J. Physiol.* **116** (1952) 497-506.
8. A. Hodgkin, A. Huxley, *J. Physiol.* **117** (1952) 500-544.
9. B. Frankenhaeuser, A. F. Huxley, *J. Physiol.* **171** (1964) 302-315.
10. A. Huxley, R. Stampfli, *J. Physiol.* **108** (1949) 315-339.
11. <https://www.medicinski.info/znacenje/mijelinizacija.html> (Datum pristupa 13. ožujka 2019.)
12. F. Rattay, *Neuroscience* **89** (1999) 335-346.
13. A. Doyle, J. B. Cabral, R. A. Pfuetzner, A. Kuo, J. M. Gulbis, S. L. Cohen, B. T. Chait, R. MacKinnon, *Science* **280** (1998) 69-77.
14. H. Lodish, A. Berk, C. A. Kaiser, M. Krieger, A. Bretscher, H. Ploegh, A. Amon, K. C. Martin, *Molecular Cell Biology*, W. H. Freeman and Company, New York, 2016, str 1023-1060.
15. D. M. Kim, C. M. Nimigean, *Cold Spring Harb Perspect Biol.* **8** (2016)
16. W. A. Catterall, *Exp Physiol* **99** (2014) 35-51
17. A. V. Grizel, G. S. Glukhov, O. S. Sokolova, *Acta Naturae.* **6** (2014) 10-26.
18. D. A. Goodenough, D. L. Paul, *Cold Spring Harb Perspect Biol.* **1** (2009)
19. D. S. Faber, A. E. Pereda, *Front Mol Neurosci.* **11** (2018)
20. P.N. Unwin, G. Zampighi *Nature* **13** (13) 283-545
21. E. J. Furshpan, D. D. Potter, *J. Physiol.* **145** (1959) 289-325
22. P. Fatt, B. Katz, *J. Physiol* **115** (1951) 320-370
23. P. Fatt, B. Katz, *J. Physiol* **117** (1952) 109-128

24. J. E. Heuser, *J. Cell Biol.* **81** (1979) 275-300
25. J. E. Heuser, T. S. Reese, *J. Cell Biol.* **57** (1973) 315-344
26. S. J. Smith, J. Buchann, L. R. Osses, m.P. Charlton, G.J. Augustine, *J. Physiol.* **472** (1993) 573-593
27. R. Miledi, *Proc. R. Soc.* **183** (1973) 421-425
28. E. Adler, M. Adler, G. J. Augustine, M. p. Charlton, S. N. Duffy, *J. Neurosci.* **11** (1991) 1496-1507
29. A. T. Brunger, *Current Opinion in Structural Biology* **11** (2001) 163-173
30. E. Neher, N. Sakmann *Nature* **260** (1976) 199-802
31. A. Takeuchi, N. Takeuchi *J. Physiol.* **154** (1960) 52-67
32. S. M. Sine, *Physiol Rev.* **92** (2012) 1189-1234
33. S. Bernèche, B. Roux1, *Structure* **14** (2005) 591-600.
34. K. R. DeMarco, S. Bekker, I. Vorobyov, *J. Physiol* **597** (2019) 679-698.
35. E. Vargas, V. Yarov-Yarovoy, F. Khalili-Araghi, W. A. Catterall, M. L. Klein, M. Tarek, E. Lindahl, K. Schulten, E. Perozo, F. Bezanilla, B. Roux1, *J Gen Physiol.* **140** (2012) 587-594.
36. L. G. Cuello1, V. Jogini1, D. M. Cortes, E. Perozo, *Nature* **466** (2010), 203-208
37. C. Boiteuxa, I. Vorobyovb, T. W. Allena, *PNAS* **111** (2014) 3454-3459
38. <https://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780190669164.001.0001/oxfordhb-9780190669164-e-22> (Datum pristupa 7. srpnja 2019.)