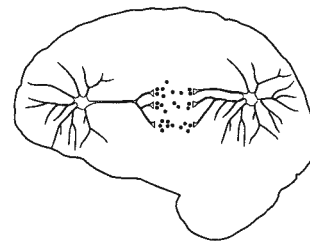


# Kemijski obveščevalci



Akcijski potenciali se prenašajo po aksonih do specializiranih regij, imenovanih **sinapse**, kjer aksoni vzpostavijo stik z dendriti drugih nevronov. Sinapse so sestavljene iz presinaptičnega živčnega končiča, postsinaptične komponente, ki je pogosto na dendritskem trnu, in drobne sinaptične špranje, ki ju ločuje. Električni tok, ki je odgovoren za potovanje akcijskega potenciala vzdolž aksona, ne more premostiti sinaptične špranje. Prenos preko špranje izvršijo kemični obveščevalci, imenovani **nevrotransmitorji**.

Slika v ozadju: kemični obveščevalci, zapakirani v kroglaste vrečke, ki so pripravljene, da sprostijo svojo vsebino v sinaptične stike.

## Shranjevanje in sproščanje

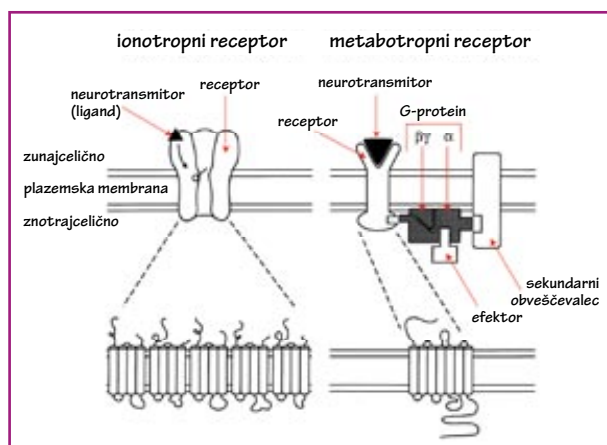
**Nevrotransmitorji** so shranjeni na koncih aksonov (v živčnih končičih) v drobnih kroglastih vrečkah, imenovanih **sinaptične vezikule**. Obstajajo vezikule za shranjevanje in vezikule, bliže membrani živčnega končiča, ki so pripravljene, da sprostijo svojo vsebino. Prihod akcijskega potenciala v presinaptično področje sproži odprtje ionskih kanalčkov, ki spustijo v končič **kalcijeve ione** ( $Ca^{2+}$ ). Kalcij aktivira encime, ki delujejo na paletu presinaptičnih beljakovin z eksotičnimi imeni, kot snare, tagmin in brevin - zares dobra imena za akterje nove znanstvene pustolovke. Nevroznanstveniki so pravkar odkrili, da te presinaptične beljakovine tekmujejo pri označevanju in lovljenju ostalih beljakovin, kar povzroči, da se vezikule, pripravljene, da sprostijo svojo vsebino, zlijejo z membrano, se odprejo in sprostijo kemični obveščevalci iz živčnega končiča.

Ti obveščevalci nato difundirajo preko 20 nanometrov široke **sinaptične špranje**. Sinaptične vezikule se tvorijo ponovno, ko se njihove membrane vsrkajo nazaj v živčni končič, kjer se ponovno napolnijo z nevrotransmitorjem za naslednja sproščanja v neprekinjenem reciklirajočem se procesu. Ko prispe nevrotransmitor na drugo stran sinaptične špranje, kar se zgodi neverjetno hitro - v manj kot milisekundi

- interagira s posebnimi beljakovinskimi strukturami na membrani naslednjega nevrona, imenovanih **receptorji**. Tudi celice glije obdajajo sinaptično špranjo. Nekatere imajo stalno pripravljene miniaturne sesalce, imenovane **transporterji**, ki imajo nalogo posesati nevrotransmitorje iz špranje. To očisti kemične obveščevalce iz špranje pred prihodom naslednjega akcijskega potenciala. Ampak nič ni vrženo stran - te celice glije obdelajo transmittor in ga pošljejo nazaj, da se shrani v shranjevalne vezikule živčnih končičev za nadaljnjo uporabo. Nevrotransmitorji pa se ne očistijo iz sinapse samo z gospodinjskimi opravili celic glije. Včasih nevron sam črpa molekule nevrotransmitorja nazaj v svoje živčne končiče. Drugod pa razgradijo nevrotransmitor encimi v sinaptični špranji.

## Obveščevalci, ki odprejo ionske kanalčke

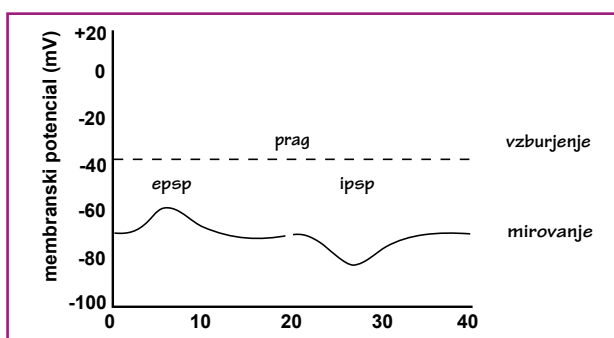
Interakcija nevrotransmitorjev z receptorji je podobna tisti med **ključem in ključavnico**. Vezava nevrotransmitorja (ključa) na receptor (ključavnico) po navadi povzroči odprtje ionskega kanalčka; take receptorje imenujemo **ionotropne receptorje** (poglej sliko). Če ionski kanalček omogoča vstop pozitivnim ionom ( $Na^+$  ali  $Ca^{2+}$ ), vstop pozitivnega toka povzroči vzburljenje (ekscitacijo). Ta povzroči spremembo membranskega potenciala, imenovano ekscitatorni postsinaptični potencial (epsp). Po navadi je na nevronu veliko sinaps in v vsakem trenutku so nekatere aktivne in druge ne. Če vsota teh epsp doseže prag za proženje impulza, se ustvari nov akcijski potencial, ki potuje po aksonu sprejemnega nevrona, kot je opisano v prejšnjem poglavju.



Ionotropni receptorji (levo) imajo kanalčke, skozi katere potujejo ioni (kot sta  $Na^+$  in  $K^+$ ). Kanalček je sestavljen iz petih podenot, organiziranih v cevko. Metabotropni receptorji (desno) nimajo kanalčkov, ampak so povezani s proteini G na notranji strani celične membrane, ki posredujejo sporočilo naprej.

Glavni ekscitatorni nevrottransmitor v možganih je **glutamat**. Velika natančnost živčne aktivnosti zahteva, da ekscitacijo nekaterih nevronov spremlja zavrtlo delovanje (supresija aktivnosti) drugih. To omogoča **inhibicija**. V **inhibitorni sinapsi** aktivacija receptorjev povzroči odprtje ionskih kanalčkov, ki dovoljujejo vstop negativno nabitih ionov v celico, kar povzroči spremembo v membranskem potencialu, imenovano inhibitorni postsinaptični potencial (ipsp; glej sliko). Ta nasprotuje depolarizaciji membrane in torej sprožitvi akcijskega potenciala v telesu sprejemnega nevrone. Obstajata dva inhibitorna nevrottransmitorja, **GABA** in **glicin**.

Sinaptični prenos je zelo hiter proces: čas od prihoda akcijskega potenciala do sinapse in sprožitve epsp v naslednjem nevronu je zelo kratek: 1/1000 sekunde. Različni nevroni morajo uskladiti svoje izločanje glutamata sprejemnemu nevronu v zelo ozkem časovnem oknu, če se hočejo njihovi epsp sešteti in sprožiti nov impulz. Prav tako mora tudi inhibicija delovati v istem časovnem intervalu, če hoče uspešno zadušiti proženje impulza.



Ekscitatorni postsinaptični potencial (epsp) je sprememba membranskega potenciala iz  $-70$  mV na vrednost, bližje  $0$  mV. Inhibitorni postsinaptični potencial (ipsp) ima nasprotni učinek.

## Obveščevalci, ki spreminjajo odzivnost nevronov

Med odkrivanjem ekscitatornih in inhibitornih nevrottransmitorjev so odkrili tudi veliko število drugih kemičnih dejavnikov, ki jih sproščajo nevroni. Mnogi od njih vplivajo na mehanizme v nevronih preko interakcije z zelo različnimi skupinami beljakovin v membranah nevronov. Te skupine beljakovin imenujemo **metabotropni receptorji**. Ti receptorji ne vsebujejo ionskih kanalčkov, niso nujno lokalizirani na področju sinapse in predvsem, ne vodijo do sprožitve akcijskega potenciala. Menimo, da ti receptorji prirejajo in spreminjajo različne kemične procese, ki se odvijajo v nevronih. Zato je dejavnost metabotropnih receptorjev imenovana **nevromodulacija**.

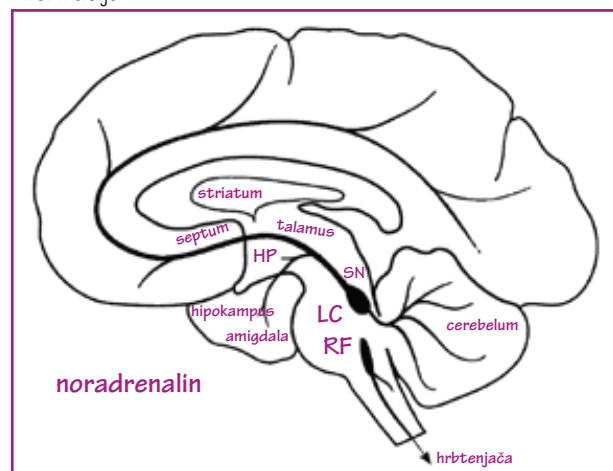
Metabotropne receptorje najdemo po navadi v kompleksnih delcih, ki povezujejo zunanost celice z encimom v njeni notranjosti, ki vpliva na celično presnovo. Ko nevrottransmitor prepozna receptor in se nanj veže, se premostitvena molekula, imenovana **protein G**, in ostale na membrano vezane beljakovine hkrati aktivirajo. Vezava transmitorja na metabotropni receptor je podobna ključu za vžig. Ne odpre

vrat za ione v membrani, kot to stori ionotropni receptor, pač pa požene na delo znotrajcelične sekundarne obveščevalce, ki sprožijo plaz biokemičnih dogodkov (poglej sliko). Nevronov metabolični stroj se zažene in deluje. Vpliv nevromodulacije vključuje spremembe na ionskih kanalčkih, receptorjih, transporterjih in celo v izražanju genov. Te spremembe se začnejo počasneje in trajajo dlje od tistih, ki jih sprožijo ekscitatorni in inhibitorni transmitorji. Njihov vpliv se čuti tudi izven sinapse. Čeprav ne sprožijo akcijskega potenciala, imajo močan vpliv na impulze, ki potujejo po živčnem omrežju.

## Prepoznavanje obveščevalcev

Med mnogimi obveščevalci, ki delujejo na receptorje, vezane na proteine G, so **acetilholin**, **dopamin** in **noradrenalin**. Nevroni, ki sproščajo te transmitorje, nimajo le drugačnega vpliva na celice od nevronov z ekscitatornimi in inhibitornimi transmitorji, ampak je tudi njihova anatomska organizacija drugačna, ker jih je relativno malo, toda njihovi aksoni se iztezajo (projicirajo) široko skozi možgane (poglej sliko). V človeških možganih je le 1600 noradrenalinskih nevronov, toda le-ti razpošljajo aksone v vse predele možganov in v hrbtenjačo. Ti nevromodularni transmitorji ne posredujejo lokalizirane senzorične informacije, ampak natančno uglasijo raztresene skupke nevronov in optimizirajo njihovo delovanje.

Noradrenalin se sprošča v odzivu na različne oblike novosti in stresa ter pomaga organizirati kompleksen odgovor posameznika na te izzive. Veliko omrežij mora vedeti, da je organizem pod stresom. V poskusu na živali naredi dopamin nekatere situacije nagrajujoče, tako da deluje na možganske centre, povezane s pozitivnimi čustvi (več v 4. poglavju, o mamilih in možganih). V nasprotju z njima pa acetilholin deluje na oba opisana načina. Deluje tako na ionotropne kot na metabotropne receptorje. Bil je prvi nevrottransmitor, ki so ga odkrili. Uporablja ionske mehanizme za prenos signala preko živčno-mišičnega stika med motoričnimi nevroni in progastimi mišicami. Lahko pa deluje tudi kot nevromodulator. Tako deluje, na primer, ko želiš usmeriti pozornost na nekaj - uglasil nevrone v možganih, da se osredotočijo le na pomembno informacijo.



Noradrenalinse celice se nahajajo v lokusu ceruleusu (LC). Aksoni teh celic se iztezajo skozi mezencefalon, na primer hipotalamus (HP), skozi male možgane in možgansko skorjo. (RF - retikularna formacija, SN - substancia nigra)

