

**МАТЕМАТИЧКА ГИМНАЗИЈА**  
Београд, Краљице Наталије 37

**МАТУРСКИ РАД**  
ИЗ ПРЕДМЕТА: БИОЛОГИЈА

**СИНАПСА - НАЧИНИ ФУНКЦИОНИСАЊА И ЗНАЧАЈ**

**Ученик**

**МИРОСЛАВ ДОМАЗЕТ IVц**

**Ментор**

**Проф. ЈЕЛЕНА ПОПОВИЋ**

**Београд, јун 2018 године**

# САДРЖАЈ

<b>1. УВОД</b> .....	<b>3</b>
<b>2. НЕРВНЕ ЋЕЛИЈЕ – НЕУРОНИ</b> .....	<b>4</b>
2.1. ГРАЂА НЕРВНИХ ЋЕЛИЈА .....	4
2.2. ФИЗИОЛОШКЕ ОСОБИНЕ НЕРВНЕ ЋЕЛИЈЕ .....	7
<b>3. ЕФЕКТОРИ</b> .....	<b>7</b>
3.1. ЗНАЧАЈ И СВОЈСТВА МИШИЋА.....	7
3.2. ПОДЕЛА МИШИЋА.....	8
3.2.1. Попречно - пругасти (скелетни) мишићи .....	8
3.2.2. Глатки мишићи .....	8
3.2.3. Срчани мишићи.....	9
<b>4. АКЦИОНИ ПОТЕНЦИЈАЛ</b> .....	<b>9</b>
4.1. МЕСТО НАСТАНКА АКЦИОНОГ ПОТЕНЦИЈАЛА У НЕУРОНУ .....	10
4.2. ФАЗЕ АКЦИОНОГ ПОТЕНЦИЈАЛА .....	10
4.3. СПРОВОЂЕЊЕ АКЦИОНОГ ПОТЕНЦИЈАЛА.....	12
<b>5. СИНАПСА – НАЧИН ФУНКЦИОНИСАЊА И ЗНАЧАЈ</b> .....	<b>13</b>
5.1. ОТКРИЋЕ СИНАПСЕ.....	13
5.2. ПОДЕЛА СИНАПСИ.....	15
5.2.1. Хемијске синапсе .....	15
5.2.2. Електричне синапсе .....	26
5.3. ТРИПАРТИТНА СИНАПСА.....	27
5.4. ФУНКЦИОНАЛНА ОРГАНИЗАЦИЈА ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА (ЦНС).....	28
5.5. ЗНАЧАЈ СИНАПСИ.....	32
5.5.1. Значај синапси код учења и памћења .....	33
5.5.2. Синаптичко обележавање .....	34
<b>6. ЗАКЉУЧАК</b> .....	<b>35</b>
<b>7. ЛИТЕРАТУРА</b> .....	<b>36</b>

## 1. УВОД

Сваки пут, када било шта урадимо, наш нервни систем се дискретно укључује у сваки степен радње. Овај систем је најкомплекснија и најважнија мрежа комуникације и контроле. Нервни систем је од суштинске важности за вид, слух, нашу перцепцију бола, контролу покрета, регулацију телесних функција, попут варења и дисања, као и за развијања мишљења, језичко изражавање, памћење и доношење одлука.

Нервни систем обезбеђује усаглашавање организма безкичмењака и кичмењака са спољашњом средином кроз сталне и брзе реакције на промене у тој средини и координацију деловања организма као целине. Кичмењаци поседују цеваст нервни систем који се састоји из два дела: централног нервног система (ЦНС) који чине мозак и кичмена мождина и периферног нервног система (ПНС) који чине нерви и ганглије.

Веза између две надражљиве ћелије представља синапсу. Збивања у централном нервног систему, односно у централним синапсама први је изучавао чувени енглески физиолог Чарлс Серингтон, добитник Нобелове награде за медицину 1932 године. Он је крајем 19. века увео у физиологију појам синапсе.

Реч „синапса“ потиче од „*синаптеин*“ – кованице коју је сер Чарлс Скот Шерингтон саставио од речи „*син*“ (заједно) и „*халптеин*“ (да се закопча). Појам „синапса“ на грчком језику „синапис“ значи веза.

Низом других значајних опажања, која су много допринела разумевању физиологије централног нервног система, Серингтон је утврдио да се надраживањем појединих рецептора или сензитивних нерава може двојако деловати на рефлексне реакције: рефлекс се изазива, извршава или, супротно томе, зауставља, тј. кочи (инхибира).

У раду су приказани начини функционисања и значај синапси што је био и задатак за израду матурског рада. Да би се дефинисао начин функционисања синапси, неопходно је претходно било обрадити нервне и мишићне ћелије, акциони потенцијал као и функционалну организацију централног нервног система, што је и обрађено поглављима 2, 3, 4. и подпоглављу 5.4. матурског рада.

Кључне речи: нервни систем, нервна ћелија, мишићна ћелија, акциони потенцијал синапса, хемијска синапса, електрична синапса,.

## 2. НЕРВНЕ ЋЕЛИЈЕ – НЕУРОНИ

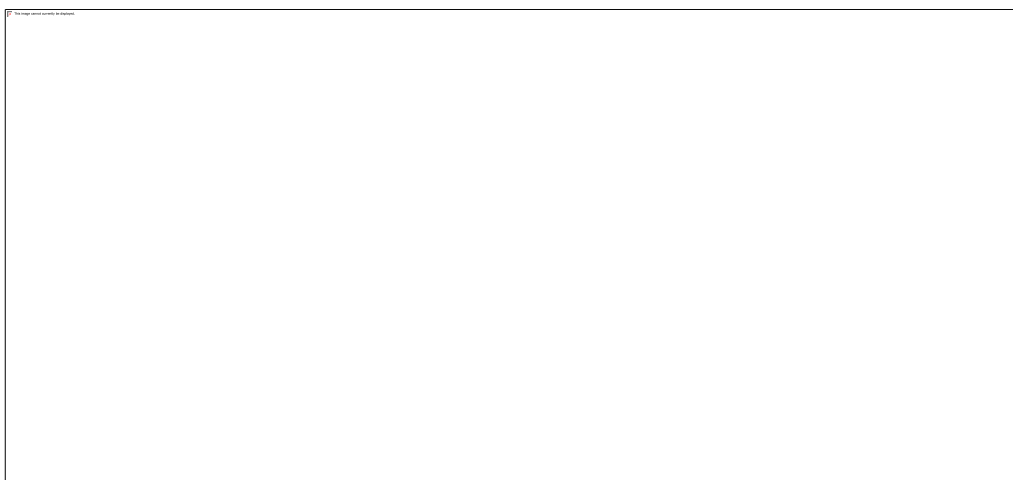
Нервни систем је у основи изграђен од неурона (нервних ћелија) који представљају његове „радне делове“ и главне функције нервног система управо обављају неурони. Њихова функција је слична функцији жица у сложеној електричној мрежи. Они могу пратити промене у спољашњој средини (дражи, стимулуси) и као одговор на њих генерисати и преносити информацију у виду брзог таласа деполаризације ћелијске мембране (нерви импулс) до ефекторних ћелија. Осим нервних ћелија, у састав нервног ткива улазе и потпорне ћелије – глијалне ћелије. Процењује се да је број неурона у централном нервном систему код одраслих око 100 милијарди ћелија, док је број глија ћелија десет пута већи.

Неурони су осетљиве ћелије, могу лако да се оштете или униште због повреде, инфекције, притиска, хемикалија или недостатка кисеоника. Штавише како неурони не могу да се обнављају када су једном уништени, такви поремећаји имају озбиљне последице. Немачки лекар, професор анатомије и патологије Хенрих Виљем Валдејер (*Heinrich William Waldeyer*, 1836-1921), први је употребио термин „неурон“ 1881 године.

Међутим, први научник који је сагледавао један неурон, готово у целини, био је легендарни неуроистраживач Карл Дајтерс (*Karl Deiters*, 1834-1863). Дајтерс је успео да микродисекционим техникама издвоји из нервног ткива појединачне, велике неуроне са њиховим дендритима и главним аксонским стаблом (Дајтерсова књига са оригиналним налазима објављена је постхумно 1865 године).

### 2.1. Грађа нервних ћелија

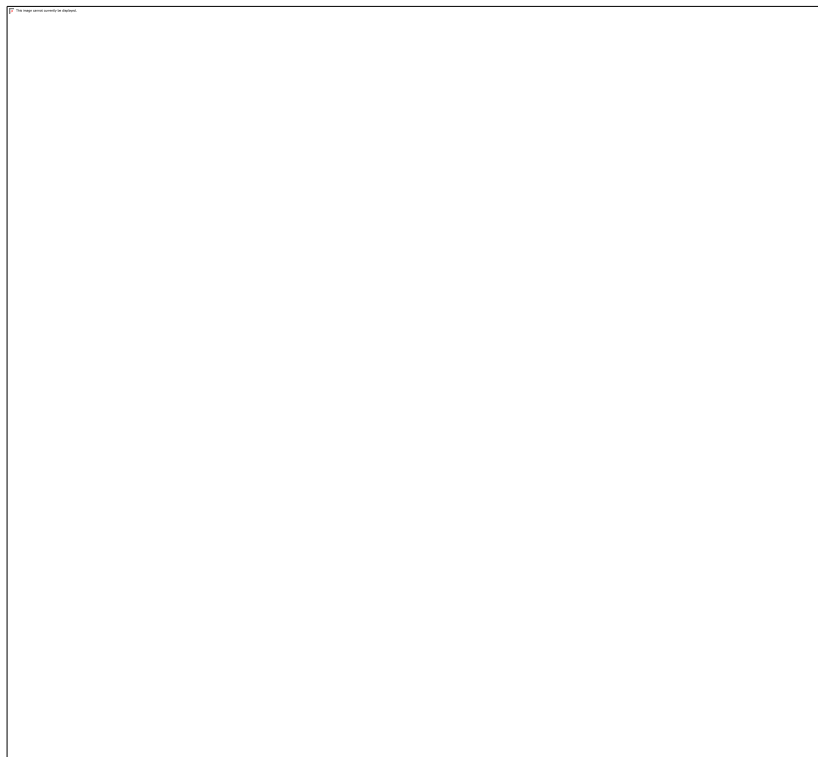
Иако се нервне ћелије међусобно разликују, свака нервна ћелија или неурон има четири морфолошки дефинисана региона: ћелијско тело, дендрите, нервно влакно или аксон и завршно проширење (Слика 1). Нервна ћелија има две врсте наставка: многобројне кратке наставке и један дугачак наставак. Завршни део дугог наставка грана се у кратке наставке које називамо- нервни завршеци. Дуги наставак може бити обавијен јаким омотачем беле боје и седефастог сјаја који се назива мијелински омотач.



Слика 1. Грађа нервне ћелије [4]

**Ћелијско тело** је главни део неурона, представља метаболички центар нервне ћелије. Састоји се од једра и ендоплазматичног ретикулума и рибозома (који производе протеине), и митохондрије (које производе енергију) (Слика 2). Ћелијско

тело је место где се обавља већина метаболичких функција ћелија. Ако ћелијско тело умре, ћелија умире.



Слика 2. Тело нервне ћелије [7]

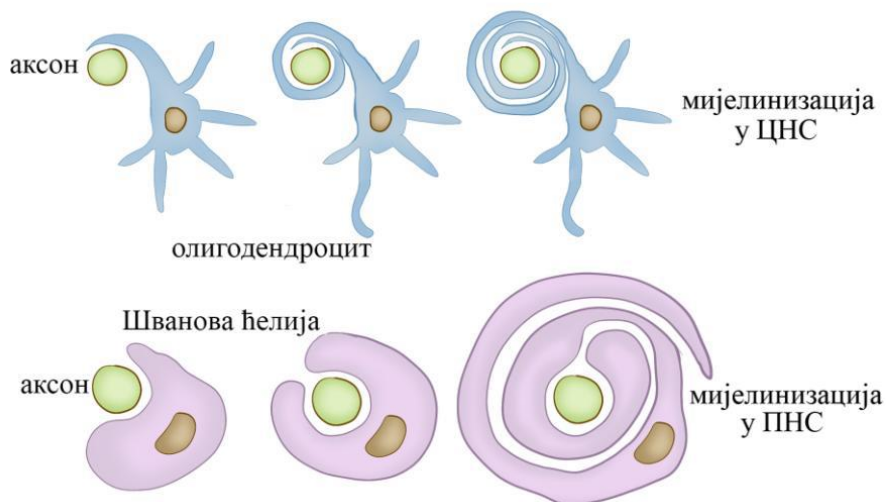
**Неурити или аксони** су наставак тела неурона (соне). Аксони имају улогу у преносу акционог потенцијала. Дужина аксона може да варира од неурона до неурона: од изузетно кратких (мање од 1mm) до веома дугих (до скоро 1m, који су обично периферни нерви). Неки аксони (посебно моторни и сензорни неурони) су покривени слојем мијелина који убрзава пренос информација.

**Дендрити** (грч: дендрон –дрво) су кратки наставци неурона и представљају главна места пријема информација из околине неурона (Слика 1). Дендрити чине главну компоненту за пријем информација и омогућавају комуникацију између два неурона.

**Мијелински омотач** је претежно састављен од липида, формиран од мањег или већег броја међусобно крајње блиско приближених мембрана глијских ћелија – Шванове ћелије у периферном и олигодендроглијске ћелије у централном нервном систему. Неправилним растојањима дуж нервног влакна, мијелински омотач се прекида и на тим местима је мембрана огољена. Та места се називају **нодуси**, док се делови нервног влакна обложени мијелинским омотачем називају **интернодуси** (Слика 1). На свом крају нервно влакно губи мијелински омотач и грана се на већи број огранака, који се проширују у **завршно проширење/дугмиће**, преко које нервно влакно успоставља везу са следећом ћелијом.

У постизању функционалне зрелости НС веома је битан процес мијелинизације, у коме аксони добијају мијелински омотач. Функционално сазревање је директно повезано са процесом мијелинизације. Мијелинизација започиње у периферном нервном систему (ПНС) да би након одређеног времена била настављена у централном нервном систему (ЦНС). Моторна и сензорна влакна у току развоја нервног система сазревају раније, док мијелинизација асоцијативних влакана може да траје и више деценија. Процес мијелинизације се интензивно наставља и након рођења (Слика 3)

**Ранвијерово сужење** је простор између сваког мијелинског омотача на аксон продужецима. Овај простор између је сасвим довољан за оптимално преношење импулса и гарантује да се импулс неће изгубити. Основна функција Ранвијеровог сужења је олакшавање кретања и оптимизација трошења енергије, тако да њихово присуство доста убрзава ток импулса дуж неурита, с обзиром да се само она деполаризују, а не и мијелинска подручја, чија мијелинска мембрана служи као изолатор.

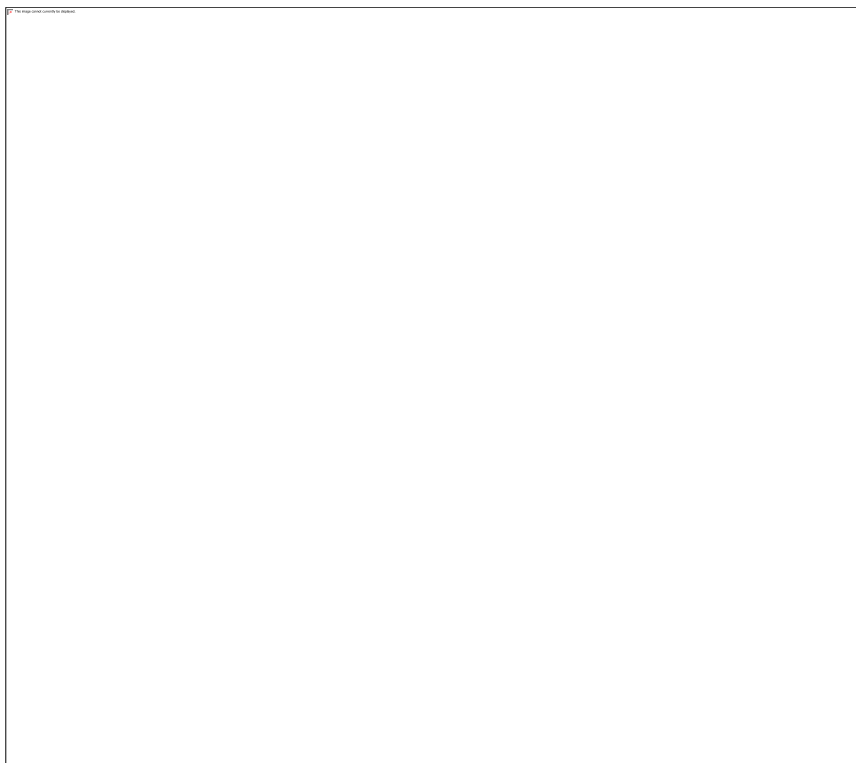


Слика 3. Мијелинизација у централном нервном систему (ЦНС) и периферном нервном систему (ПНС) [7]

На основу броја наставка који се одвајају са тела нервне ћелије, разликујемо униполарне, биполарне и мултиполарне нервне ћелије. Са тела униполарне ћелије полази један наставак, који се грана на два огранка, од којих један има улогу нервног влакна, а други дендрита. Униполарне нервне ћелије су ретке код кичмењака, а пример једне такве нервне ћелије је сензитивна нервна ћелија која посредује у рефлексу повлачења. Биполарне нервне ћелије одликује постојање два наставка, једног дендрита и једног аксона, који најчешће полазе са супротних полова тела ћелије. Највећи број нервних ћелија, ипак, припада типу мултиполарних ћелија, које садрже једно нервно влакно и више дендритских грана.

**Глијалне ћелије су** најраспрострањенији тип ћелија у централном нервном систему (ЦНС). Оне имају способност деобе у мозгу одраслих особа (неурогенезе) и њихово присуство је неопходно да би мозак правилно функционисао. Ове ћелије су структурна подршка за неуроне и мијелински омотач око аксона и бољи синаптички пренос, оне играју битну улогу у исхрани ћелије, оне учествују у регенерацији механизма и обнављања нерава, битне су за механизам имунизације, за одржавање крвно–мождане баријере итд.

Постоје разне врсте глијалних ћелија, међу којима су астроцити, олигодендроцити и микроглијске ћелије. У периферном нервном систему су Шванове ћелије, сателитске ћелије и макрофаги (Слика 4).



Слика 4. Глија ћелије централног нервног система [7]

## 2.2. Физиолошке особине нервне ћелије

Промене у спољашњој средини су **дражи** које делују на организам, а оне се региструју помоћу чулних ћелија које их преводе у **надражај**, које се преносе до нервне ћелије. Значи, физиолошке особине су: **надражљивост** и **проводљивост** до других неурона, мишићних ћелија и ћелија жлезде. Провођење импулса је физиолошки процес током којег се користи кисеоник и ослобађа енергија у виду топлоте. До тела нервне ћелије надражај се преноси преко кратких наставака, а дуги наставак има улогу провођења надражаја до других ћелија.

## 3. ЕФЕКТОРИ

Ефектор је орган који реагује на надражај пренесен путем моторног неурона из централног нервног система. У ефекторе спадају: мишићи и ендокрине жлезде.

### 3.1. Значај и својства мишића

Мишићно ткиво је процентуално најзаступљеније ткиво у организму већине животиња и човека. Грађено је од високо-специјализованих ћелија (миоцита) које имају способност да трансформишу хемијску енергију у механички рад. На тај начин оне развијају силу неопходну за покретање тела и његових делова, промену величине и облика органа и одржавање свих виталних функција организма.

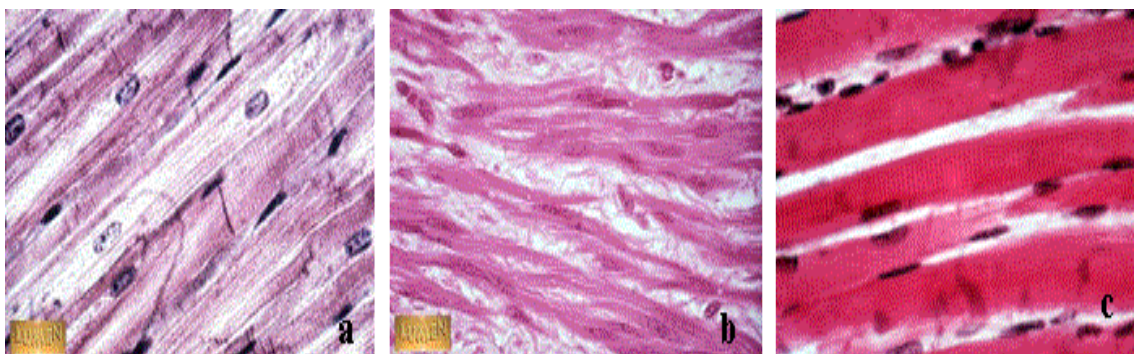
Мишићи имају следеће улоге: производе покрет тела и његових делова; производе покрете унутрашњих органа; одржавају положај тела и равнотежу; подупиру мека ткива и одржавају телесну температуру.

Основна својства мишићних ћелија су контрактилност и ексцитабилност. Контракција (скраћивање) се одвија захваљујући присуству протеина специфичне молекулске грађе и организације унутар миоцита. Ексцитабилност подразумева присуство рецептора на ћелијској мембрани који реагују на стимулацију, а који омогућавају нервном и ендокрином систему да контролишу активност мишића.

### 3.2. Подела мишића

С обзиром на цитолошке карактеристике миоцита, мишићи се деле на:

- попречно – пругасте (скелетне),
- глатке и
- срчане мишиће (Слика 5).



Слика 5. Мишићно ткиво: срчано (а), глатко (б) и Попречно–пругасто (скелетно) (ц) [6]

#### 3.2.1. Попречно - пругасти (скелетни) мишићи

Попречно – пругасто (скелетно) мишићно ткиво (*лат. textus muscularis striatus*) чини највећи део масе људског тела (40%). Оно изграђује мишиће трупа, удова, лица, врата, језика, непца, ждрела, гркљана, дијафрагме, највећег дела једњака, уринарног тракта итд. Ти мишићи су одговорни за кретање, одржавање позиције тела, мимику, говор, гутање, дисање и друге виталне функције организма.

Попречно пругасте мишиће изграђују дугачке и релативно танке ћелије цилиндричних облика које се називају мишићна влакна. Влакна су постављена паралелно и окружена су слојем растреситог везива, које се назива ендомизијум. Већи број влакана се удружује и формира сноп, кога окружује омотач перимизијум. На крају, ови снопови формирају мишић и окружени су још једним омотачем изгрђеним од густог везивног ткива, који носи назив епимизијум. Кроз ове омотаче пролазе крвни судови и нерви.

#### 3.2.2. Глатки мишићи

Глатко мишићно ткиво (*лат: textus muscularis nonstriatus*) улази у састав крвних и лимфних судова, органа система за варење, душника, уринарног такта, материце, коже, унутрашњих мишића ока итд. Оно је специјализовано за слабе и споре контракције, а интервенисано је од стране аутономног нервног система. За разлику од скелетног ткива, ови мишићи су способни за дуготрајне контракције и веома тешко се замарају. Глатке мишићне ћелије су вретенастог облика и имају једно овално једро постављено у средишњем делу саркоплазме.



### 3.2.3. Срчани мишићи

Срчано мишићно ткиво (*лат: textus muscularis cardiacus striatus*) изграђује средишњи слој срчаног зида (миокард) и средишњи слој плућних вена у близини њиховог ушћа у срце. По структури је слично попречно-пругастом, а по функцији глатком мишићном ткиву.

Састављено је од попречно пругастих влакана, која се разликују од скелетних по димензијама (тања су и краћа), распореду једара, присуству тзв. прелазних плоча, слабије израженој попречној испруганости и др. Срце се састоји од две врсте влакана. Једна врста изграђује радну мускулатуру одговорну за контракције, а друга врста спроводну мускулатуру која садржи мало контрактилних фибрила и која је одговорна за стварање и спровођење импулса до контрактилних влакана.

Срчана мишићна влакна су састављена од серијски везаних ћелија (кардиомиоцита). Свака ћелија има једно или два централно постављена једра, што омогућава разликовање срчаног и скелетног мишићног ткива. Миофибрили такође немају исти распоред као код попречно-пругастих мишића, али су актински и миозински филаменти организовани на исти начин. Попречна испруганост није тако изражена, због присуства великог броја митохондрија (које заузимају 40% волумена кардиомиоцита). Између суседних ћелија налазе се прелазне плоче.

Срчани мишић се контрахује ритмично и аутоматски, а инервише га вегетативни нервни систем (симпатикус и парасимпатикус). Сигнали који изазивају срчане контракције настају у зиду десне преткоморе, али нервни систем утиче на његов ритам.

## 4. АКЦИОНИ ПОТЕНЦИЈАЛ

Сваку живу ћелију одликује разлика потенцијала са две стране ћелијске мембране. Та разлика се може измерити помоћу јон-селективних микроелектрода и по правилу износи око  $-60 \text{ mV}$ . Ова теорија је постављена још 1902. када је Бернстеин претпоставио да мишићне и нерве ћелије у мировању поседују поларизовану мембрану, а када је та мембрана активна – постаје селективно пропустљива за калијум.

Акциони потенцијал је локални, појединачни догађај на малом делу мембране који настаје услед локалне прерасподеле наелектрисања. У популацији истоврсних ексцитабилних ћелија, акциони потенцијали су слични по величини, трајању и изгледу. У нервном систему, фреквенца и образац акционих потенцијала представљају шифру помоћу којих неурони преносе информације.

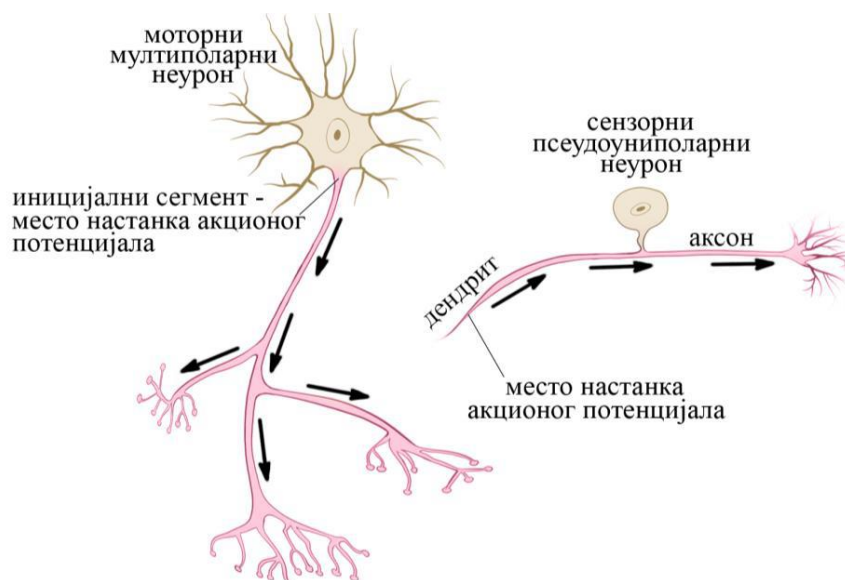
Акциони потенцијал представља промену мембранског потенцијала из стања мировања у активно стање. Модерна теорија механизма акционог потенцијала говори о томе да он настаје као резултат повећане пермеабилности ћелијске мембране за јоне натријума. Наиме, јони натријума са собом у ћелију уносе и своје позитивно наелектрисање, што изазива пораст мембранског потенцијала ка позитивној вредности. Када ћелија достигне одређени ниво потенцијала, који се назива критични ниво деполаризације, настаје акциони потенцијал. Критични ниво деполаризације је обично  $15\text{-}20 \text{ mV}$  позитивнији од мембранског потенцијала, што значи да за просечну нервну ћелију износи око  $-40$  до  $-50 \text{ mV}$ . Мембрански потенцијал је разлика потенцијала са две стране мембране и за већину ћелија је око  $-60 \text{ mV}$ . Хиперполаризација никада

не доводи до стварања акционог потенцијала, јер она удаљава мембрански потенцијал од критичног нивоа, будући да помера потенцијал ка негативној вредности.

#### 4.1. Место настанка акционог потенцијала у неурону

У неуронима је стварање и преношење импулса путем акционог потенцијала својствено аксонима. Дуж аксона, акциони потенцијал се пропагира до терминалних дугмића, на којима се иницира ослобађање неуротрансмитера, путем кога се информација преноси другом неурону или некој од ефекторских ћелија (мишићној или секреторној ћелији жлезда).

Структура аксолеме (плазма мембране аксома) је специфична и знатно другачија од мембране других делова неурона. Део тела неурона у коме почиње аксон - аксонски брежуљак, у функционалном смислу је иницијални сегмент аксона. У мултиполарним неуронима, ово је место настанка акционог потенцијала. У мембрани иницијалног сегмента ових неурона посебно густо су распоређени волтажно зависни јонски канали, чије присуство је неопходно да би се импулс пренео у облику акционог потенцијала. За разлику од аксона, мембрана већине дендрита и тела нервних ћелија садржи веома мало волтажно-зависних канала. Изузетак су модификовани дендрити псеудоуниполарних сензорних неурона, који информацију из рецепторских структура трансформишу у акциони потенцијал, путем којих се затим информација преноси у централни нервни систем (Слика 6).



Слика 6. Делови мултиполарног и псеудоуниполарног неурона у којима настаје и простире се акциони потенцијал (стрелица означава смер кретања акционог потенцијала) [7]

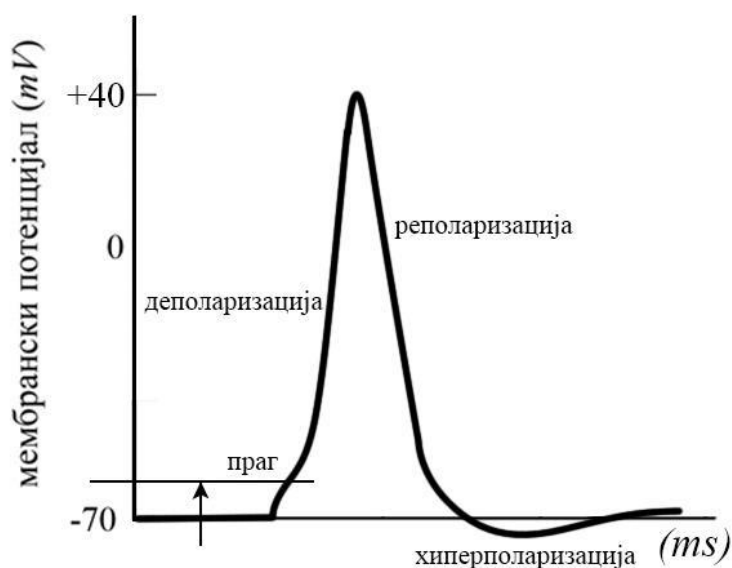
#### 4.2. Фазе акционог потенцијала

Акциони потенцијал, је краткотрајна промена мембранског потенцијала, који се са потенцијала мировања најпре повећава до нуле, накратко расте до позитивних вредности, а затим се поново враћа на вредност потенцијала мировања. Разликују се четири фазе: прва - фаза деполаризације, друга - узлазна фаза, трећа - фаза реполаризације и четврта - фаза пребачаја (Слика 7). Током фазе деполаризације, јонски канали за натријум се брзо отварају при чему се мембрански потенцијал повећава до нуле, а затим наставља да расте ка позитивним вредностима током

узлазне фазе, при чему се потенцијал плазма мембране мења са  $-60$  mV на око  $+15$  mV. Канали за калијум се са променом потенцијала спорије отварају, али све време остају отворени па је излазак јона калијума узрок силазне фазе где је унутрашња страна мембране позитивнија од спољашње. У току фазе реполаризације, потенцијал се поново смањује.

Повишени напон је отворио много више калијумских канала него што је уобичајено, а неки од њих се не затварају одмах када се мембрана враћа на свој нормалан напон. Поред тога, додатни калијумови канали отварају се као одговор на прилив калцијумових јона током акционог потенцијала. Пропустљивост мембране је неуобичајено висока, чиме се мембрански напон још ближи калијумском равнотежном напону. Стога, постоји хиперполаризација која се наставља све док се мембранска пропустљивост калијума не врати у уобичајену вредност. То је фаза пребачаја, коју карактерише потенцијал од око  $-65$  mV. Читав догађај по правилу траје само неколико милисекунди.

За проучавање акционог потенцијала користи се специјални тип волтметра - осцилоскоп, који може да прати промену волтаже у дужем временском периоду. Нервни импулси могу се регистровати пласирањем микроелектроде интрацелуларно и екстрацелуларно. Интрацелуларно регистровање подразумева инсертовање микроелектроде у цитосол тела неурона или аксоплазму. Разлика потенцијала мери се између врха инсертоване електроде и електроде која се налази у раствору који окружује неурон. Интрацелуларна електрода је испуњена хипертоничним раствором калијум хлорида (KCl), који има добру електричну проводљивост. Електрода је повезана са појачивачем, а брзе промене разлике потенцијала (које се дешавају у току акционог потенцијала) у функцији времена, приказују се на екрану осцилоскопа. На слици 7. приказан је облик појединачног акционог потенцијала регистрованог на овај начин у мијелинизованим аксонима  $\alpha$ -моторних неурона. Сличан облик акционог потенцијала региструје се и у миоцитима скелетних мишића. Празни стимулус је минимални интензитет дражи који може да изазове акциони потенцијал.

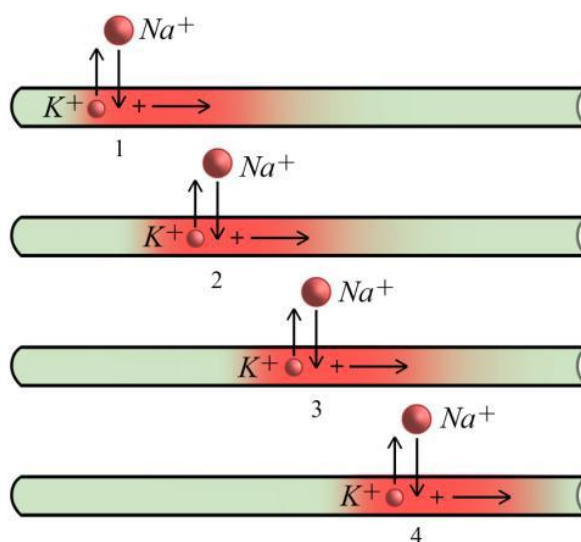


Слика 7. Фазе акционог потенцијала [7]

Акциони потенцијал настаје посредством волтажно-зависних јонских канала. То су канали за које се може рећи да поседују „капије“ које се услед промена потенцијала мембране отварају и затварају. У настанку акционог потенцијала пресудну улогу имају две врсте канала: волтажно-зависни канали за натријум и волтажно-зависни канали за калијум. На потенцијалу мировања оба типа канала су затворена (не пропуштају јоне). Међутим, када стимулус изазове деполаризацију, канали за натријум се брзо отварају, али се кратко након отварања спонтано затварају и не пропуштају јоне. Фаза деполаризације и улазна фаза зависе од отварања канала за натријум. Канали за калијум се са променом потенцијала спорије отварају, али све време остају отворени, па је излазак јона калијума узрок силазне фазе акционог потенцијала и повратак потенцијала на потенцијал мировања.

### 4.3. Спровођење акционог потенцијала

Дуж читавог нервнoг влакна акциони потенцијал се спроводи истом брзином и без промена амплитуде. Међутим, брзина спровођења акционих потенцијала се разликује међу различитим нервним влакнима – брзина је већа што је дебље нервно влакно. Међутим, лоша ствар у вези са дебљином је то што дебела влакна заузимају пуно простора. Овај проблем је решен тако што су нервна влакна обложена мијелинским омотачем. Мијелински омотач служи као изолатор, препрека за излазак позитивних наелектрисања ван ћелије. Други разлог зашто мијелински омотач повећава брзину спровођења је постојање нодуса и интернодуса. Тако акциони потенцијали настају само у нодусима, прескачући делове влакна који су обложени мијелинским омотачем-интернодусе. Овај начин преношења акционог потенцијала се назива **скоковито спровођење** (Слика 8).



Слика 8. Континуирано спровођење акционог потенцијала [7]

Дакле, све надражљиве ћелије одликује постојање акционог потенцијала – универзалног механизма који омогућава брзу комуникацију међу ћелијама, поготово када је потребно да се информација пренесе од неурона мозга до удаљених ефекторских ћелија, као што су мишићне или жлездане.

## 5. СИНАПСА – НАЧИН ФУНКЦИОНИСАЊА И ЗНАЧАЈ

Синапса је специјализована комуникациона веза између два неурона или између неурона и ефекторске ћелије (мишићне или жлездане). Уз неке изузетке, информација се кроз синапсу креће у једном смеру, при чему се нервна ћелија са које се информација преноси кроз синапсу назива пресинаптичка, а неурон или ефекторска ћелија на коју се информација преноси назива се постсинаптичка.

### 5.1. Откриће синапсе

Пошто је прихватањем неуронске доктрине коју је дефинисао Рамон и Кахал дефинитивно постало јасно да се нервне ћелије међусобно не спајају ни на једном нивоу њихових гранања, питање како неурони међусобно комуницирају, односно како се електрични импулс преноси са једног на други неурон постаје актуелно. „Неуронски контакт“ како се то тада називало, био је сувише мали да би се видео под микроскопом тадашњег времена, тако да хипотетички "зјап" између дендрита и тела неурона, односно завршног дела аксона и мишићних ћелија није могао да се морфолошки документује.

Посматрајући уназад, ди Буа-Ремон је још 1846. г. изнео идеју о постојању нервно-мишићног спајања у коме нерв стимулише мишић на контракцију преко неке хемијске супстанце. Међутим, пошто није имао уверљиве доказе, та његова визионарска претпоставка је пала у заборав. Потом је 1862. г. немачки физиолог Вилхелм Фридрих Куне (*Wilhelm Friedrich Kühne, 1837.-1900.*) описао завршни део моторног нерва на мишићу као „завршну плочу“, означивши целу структуру у функционалном смислу 1871. г. називом „неуромишићни спој“ у контексту преноса импулса са моторног нерва на мишић.

Базични неурофизиолошки експерименти, чији су резултати ишли у прилог теоретског постојања синапсе, настали су у лабораторији енглеског неурофизиолога, хистолога, бактериолога и патолога Чарлса Шерингтона (*Charles Sherrington, 1857.-1952.*) у Оксфорду. Он је током последње деценије XIX века проучавао физиологију простог и комплексног моторног рефлекса на спиналном нивоу, као и то како на њега утичу виши делови ЦНС, првенствено мали мозак и мождано стабло. Под утицајем резултата хистолошких истраживања грађе ЦНС која је Рамон и Кахал саопштио на једном од предавања 1894. г., Шерингтон је закључио да се функција НС заснива на присуству већ формираних анатомских неуронских кругова, који представљају основу рефлексног одговора на сензорну стимулацију. При томе би контакт између нервних ћелија представљао место могуће промене природе нервног импулса, односно механизам регулације трансмисије нервног импулса у НС. Тај контакт између неурона Шерингтон је 1897. г. назвао „синапса“, према грчкој речи која означава „везу“ односно „спону“. Тиме је Шерингтон дао функционално објашњење струкурним постулатима Рамон и Кахала, комбинујући анатомски и физиолошки концепт у јединствену целину. Поред тога, Шерингтон је први увидео значај узајамног дејства централне ексцитације и инхибиције као фундаменталног механизма у интеграцији и модулацији преноса информација у НС. Из тога следи да су и синапсе између неурона који у томе учествују ексцитаторне или инхибиторне. То је био нови функционални приступ, заснован на Шерингтоновој „синаптичкој хипотези“, који је довео до концепта интегративног деловања НС. Своје резултате Шерингтон је објавио 1906. г. у књизи „Интегративно дејство нервног система“ које представља класику модерне

неурофизиологије. За свој научни допринос у изучавању функције НС, Шерингтон је заједно са Едријаном награђен Нобеловом наградом за физиологију/медицину 1932 године.

Дефинитивна морфолошка потврда постојања синапсе, стигла је тек 1954. г. захваљујући раду америчких научника Санфорда Палеја (*Sanford Palay, 1918.-2002.*) и Џорџа Палада (*George Palade, 1912.-2008.*), као и открићима аргентинског биолога Едуарда де Робертиса (*Eduardo de Robertis, 1913.-1988.*) и америчког научника Хенри Стенли Бенета (*Henry Stanley Bennett, 1910.-1983*) из 1955. г., који су применом електронског микроскопа могли да прикажу ултраструктуру хемијске синапсе. Они су показали постојање различитих пре- и постсинаптичких структура, синаптичког међупростора и пресинаптичких везикула. У исто време је откривено и постојање електричне синапсе.

Током педесетих и шездесетих година XX века, тимови истраживача које су предводили немачко-енглески биофизичар Бернард Кац (*Bernard Katz, 1911.-2003.*), порторикански неурофизиолог Хосе Дел Кастиљо (*José Del Castillo, 1920.-2002.*) и мексички неуронаучник Рикардо Миледи (*Ricardo Miledi, 1927.-*) са Универзитетског колеџа у Лондону, као и аустралијски неурофизиолог Џон Еклс (*John Eccles, 1903.-1997.*) са Националног аустралијског Универзитета у Камбери, пружили су електрофизиолошке доказе да трансмисија нервних импулса кроз синапсу укључује и хемијски механизам. Они су објаснили механизам депоновања неуротрансмитера у облику везикула у пресинаптичким нервним завршецима, начин ослобађања неуротрансмитера егзоцитозом у синаптички међупростор под дејством АП, као и електрофизиолошке ефекте везивања неуротрансмитера за рецепторе на мембрани постсинаптичког неурона, односно мишићне ћелије.

Кац и Дел Кастиљо су 1952. г. дефинисали теорију „квантне синаптичке трансмисије“, по којој се неуротрансмитер из пресинаптичког нервнег завршетка ослобађа у одређеним јединицама, тзв. квантумима или „пакетићима“. Један квантум садржи око 5000 молекула ацетилхолина, спакован у облику везикуле у пресинаптичком нервном завршетку. Приликом ослобађања, пресинаптичке везикуле излучују у синаптички простор увек свој целокупни садржај, док број ослобођених везикула односно квантума неуротрансмитера варира, тако да сваки АП у мотоневронима не мора да изазове одговор исте величине. Потом су Дел Кастиљо и Кац 1955. г. показали да су рецептори за неуротрансмитер специфично лоцирани на површини мембране постсинаптичког неурона или мишића једино у нивоу синапсе.

Еклс је 1956. г. користећи нову технику микројонтофорезе идентификовао ацетилхолин као неуротрансмитер присутан у синапсама између аксонских колатерала алфа мотоневрона и Реншових (енг. Renshaw) инхибиторних интернеурона у КМ код мачке.

Кац и Миледи су 1965. г. показали да је улазак јона калцијума ( $Ca^{2+}$ ) у пресинаптички нервни завршетак, који је настао под утицајем АП, механизам којим се неуротрансмитер из њега ослобађа. Такође, они су пружили прве доказе о присуству јонских канала, односно јонотропних рецептора, на постсинаптичкој мембрани нервно-мишићне синапсе, и њиховој улози у процесу неуротрансмисије.

За свој научни допринос у разумевању фундаменталних механизма функционисања неуромишићне синапсе, квантног ослобађања ацетилхолина из пресинаптичких везикула, као и постсинаптичког јонског аспекта синаптичке трансмисије, Кац је награђен Нобеловом наградом за физиологију/медицину 1970. г.

## 5.2. Подела синапси

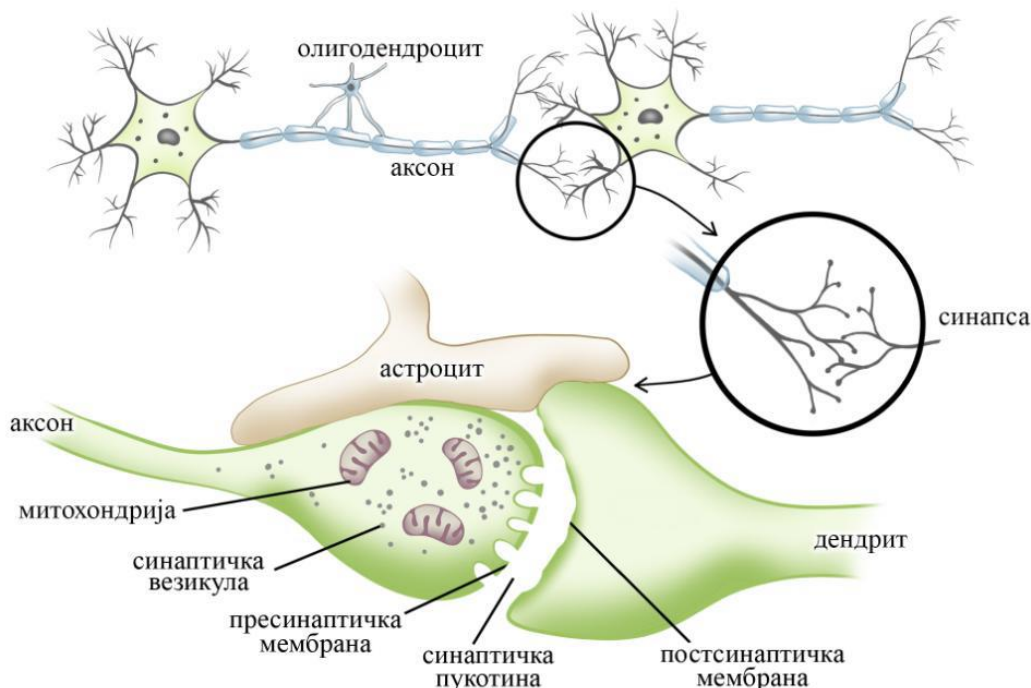
Синапсе се деле на:

1. Хемијске
2. Електричне
3. Трипаритне

### 5.2.1. Хемијске синапсе

Велика већина процеса синаптичке трансмисије у хуманом нервном систему је посредована хемијским синапсама (Слика 9). Хемијске синапсе омогућавају финије градирање сигнала, процесе стимулације и инхибиције, умножавање (амплификацију) сигнала, а обезбеђују и значајно продужење електричних сигнала са милисекунди на чак минуте.

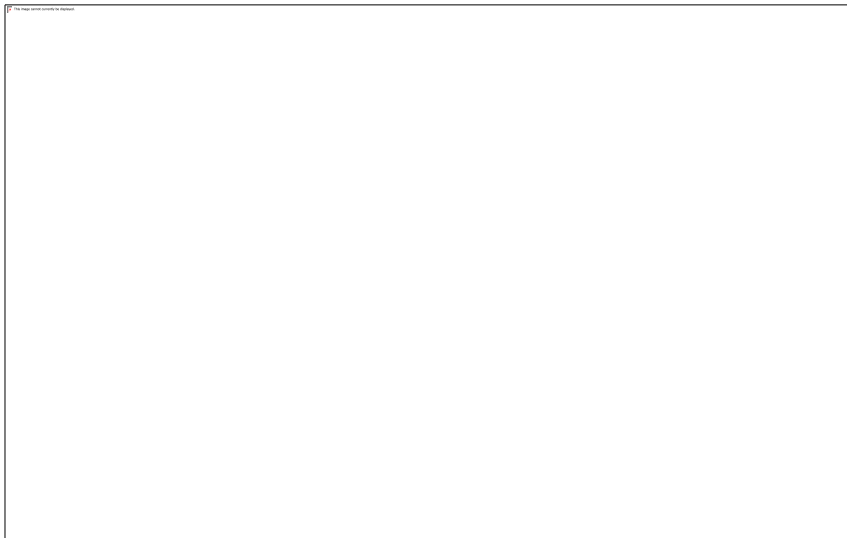
Процеси који су саставни део хемијске синаптичке трансмисије у физиолошким условима се одигравају брзо, специфично и прецизно, јер су ефикасност и усаглашеност неуротрансмисије неопходне како би се формирао осећај или извршила контрола покрета.



Слика 9. Хемијска синапса [7]

У процесу хемијске неуротрансмисије могу се рашчланити фазе које се дешавају у синапси (Слика 10):

1. Акциони потенцијал који се пропагира дуж мембране аксона пресинаптичког неурона индукује отварање Са-волтажно-зависни канали (VGCC) у активној зони. Промена волтаже у овој зони доводи до уласка  $\text{Ca}^{2+}$ , који узрокује померање синаптичких везикула ка пресинаптичкој мембрани, њихово спајање и процесом егзоцитозе излазак неуротрансмитера у синаптичку пукотину.
2. Ослобођени неуротрансмитер дифундује кроз синаптички простор;
3. Неуротрансмитер се везује за рецепторе на постсинаптичкој мембрани. Тако се интерцелуларни хемијски сигнал (неуротрансмитер), претвара у интрацелуларни сигнал у постсинаптичком неурону (нпр. промену кондуктанце, мембранског потенцијала, или индуковање гласничких молекула).



Слика 10. Фазе хемијске неуротрансмисије [7]

Природа постсинаптичког одговора може значајно да варира у зависности од типа рецептора који се активира путем неуротрансмитера.

Постоје два типа хемијских синапси и то су:

1. Нервно-мишићна синапса
2. Централна синапса

У зависности од тога између којих типова ћелија се остварују, деле се на:

- Нервно-ефекторске,
- Нервно-нервне и
- Ефекторско-ефекторске.

#### 5.2.1.1. Нервно-мишићна синапса

Синапса између влакна моторне нервне ћелије и мишићне ћелије назива се нервно-мишићна синапса или моторна плоча (Слика 11).



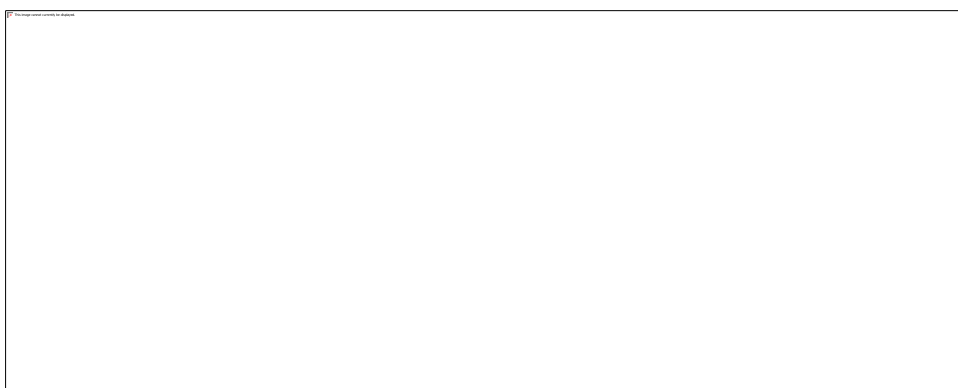
### 5.2.1.1.1. Нервно – ефекторска (мишићна) синапса

Нервно – ефекторска синапса је морфофизиолошка структура преко које је моторни неурон у вези са ефектором (радним органом): мишићним влакном или жлездом. Та веза обезбеђује прелазак надражаја са нервног влакна на инервисану ћелију радног органа (ефектора).

### 5.2.1.1.2. Грађа нервно – мишићне синапсе

Нервно-мишићна синапса је изграђена од следећих компоненти:

- **Пресинаптичке мембране** нервног завршетка са синаптичким везикулама и хемијским трансмитером у њима,
- **Синаптичке пукотине,**
- **Постсинаптичке мембране** радног органа, која је наборана чиме се њена површина многоструко увећава.



Слика 11. Грађа нервно – ефекторске синапсе [5]

### 5.2.1.1.3. Механизам преношења импулса

Нервно влакно моторне нервне ћелије на свом крају губи мијелински омотач и грана се на мање огранке а сваки од њих ступа у посебан вид контакта са једном мишићном ћелијом. Ћелије нису у директном контакту, него су одвојене синаптичком пукотином, ванћелијским простором од неколико десетина нанометара. У пресинаптичкој ћелији налазе се синаптичке везикуле у којима су молекули ацетилхолина који има улогу хемијског гласника-неуротрансмитера. Када акциони потенцијал дође до краја завршног дугмића промена потенцијала пресинаптичке мембране условљава пролазно повећање унутарћелијске концентрације јона калцијума. Нагло повећање концентрације калцијума у цитоплазми завршног дугмића изазива померање синаптичких везикула према мембрани, њихово спајање са мембраном и ослобађање ацетилхолина из везикула у синаптичку пукотину. Из ње прелази у постсинаптичку мембрану и везује се за холинорецептор. Тај рецептор је по структури лиганд зависни јонски канал који је проходан претежно за јоне натријума и постаје проходан тек када се за њега веже ацетилхолин. Када се веже, улазе јони натријума и то доводи до деполаризације постсинаптичке мембране, која се још назива и потенцијал моторне плоче који иницира стварање акционог потенцијала чиме се мишић надражује и контрахује.

У синаптичкој пукотини налази се ензим ацетил холин естераза (AChE) који разграђује ацетил холин на полазне делове, ацетат и холин. Значај овог ензима је брза и ефикасна разградња ацетил холина који је остварио дејство на рецептор.

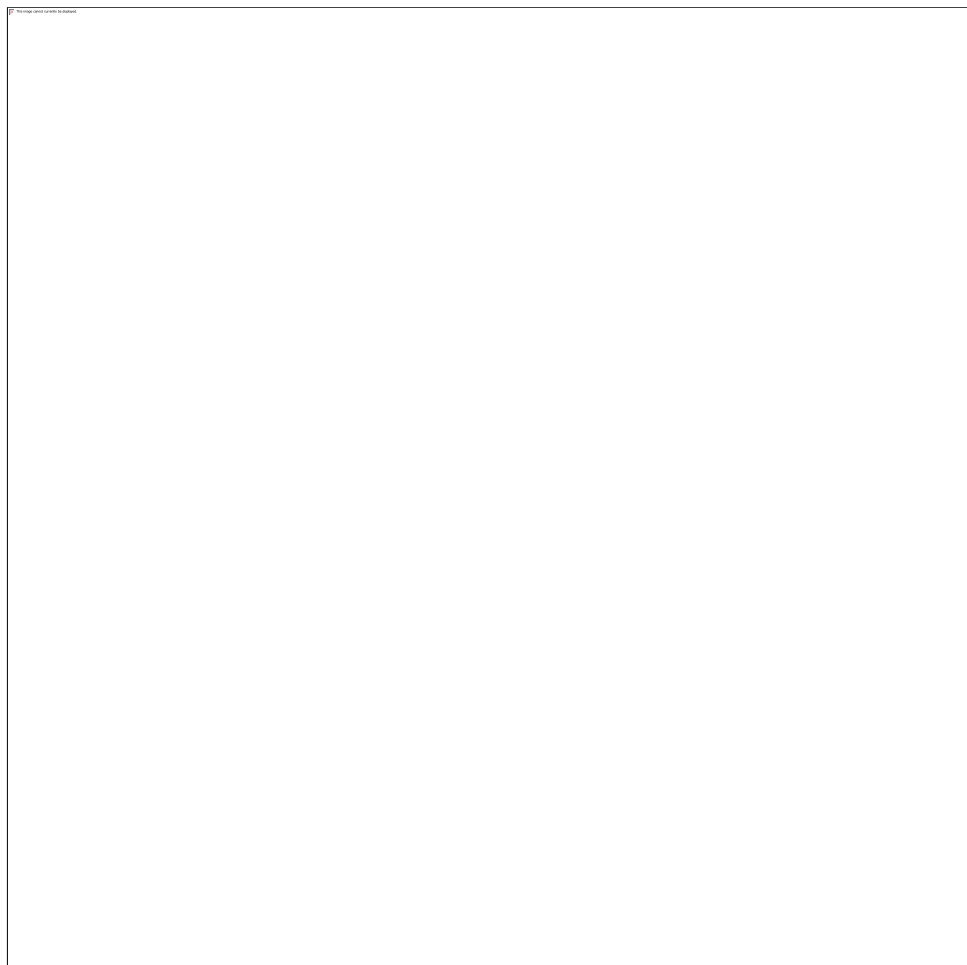
Облик синапсе који је због приступачности најдоступнији за истраживање је неуро-мишићна синапса (често се назива и нервно-мишићна спојница). Сазнања о овој врсти синапсе разјаснила су непознанице о синаптичкој трансмисији. Ова хемијска синапса остварује се између терминалних дугмића колатерала аксона  $\alpha$ -моторног неурона (просечно, промера 2  $\mu\text{m}$ ) и мишићних влакана скелетних мишића. Након уласка у мишић, нервно влакно моторног неурона се вишеструко грана да би обезбедило инервацију за три - више стотина скелетних мишићних ћелија (влакана). Тако се формирају моторне јединице. **Моторну јединицу** чини појединачни неурон и сва мишићна влакна која добијају инервацију од њега.

Од околног интерстицијума, неуро-мишићна синапса је добро изолована Швановом ћелијом (Слика 12). Мишићно влакно је прекривено базалном мембраном - танким везивним ткивом од гликопротеина и колагена, које активно секретују и пресинаптичка и постсинаптичка ћелија. У ову структуру активно се секретују и молекули ацетилхолинестеразе која разграђује молекуле ацетилхолина.

Једно мишићно влакно по правилу остварује само једну неуро-мишићну синапсу (до 2% мишићних влакана показује одступање од овог правила). Најчешће аксон остварује контакт са мишићним влакном око средине мишићне ћелије. Пресинаптички део неуро-мишићне синапсе је мало проширено терминално дугме аксона моторног неурона, а постсинаптички елемент је део ћелијске мембране (сарколеме) попречно пругасте мишићне ћелије скелетног мишића. Ова два сегмента одвојена су синаптичком пукотином која може да буде дијаметра и до 100 nm.

**Моторна завршна плоча** је део сарколеме која окружује завршни део аксона. У зони синапсе, сарколема гради више малих инвагинација које се зову субнеуралне пукотине које повећавају површину за деловање неуротрансмитера. Оне ограђују уске просторе који се називају секундарне синаптичке пукотине.

Ексцитабилна својства сарколеме су веома слична неурилеми. У фосфолипидном двослоју сарколеме налазе се рецептори и јонски канали, захваљујући којима на сарколеми настаје акциони потенцијал. У сарколеми, непосредно на улазу у субнеуралне пукотине, густо су распоређени **никотински рецептори** (холинергични рецептори који стварају лиганд-зависне јонске канале у ћелијским мембранама појединачних неурона и на постсинаптичној страни неуромишићног споја) за које се везује неуротрансмитер ацетилхолин. Стога је неуротрансмисија у неуро-мишићној синапси **холинергичка**.



Слика 12. Нервно –мишићна синапса [5]

#### 5.2.1.1.4. Синапсе аутономног нервног система

За разлику од веома добро просторно организоване неуро - мишићне синапсе која постоји у скелетним мишићима, она у таквом облику не постоји код глатких мишића. Нервна влакна аутономног нервног система (АНС), која дају инервацију за глатке мишиће, дифузно се гранају на врху слоја мишићних влакана. Аксон који инервише глатка мишићна влакна нема типично гранање у облику моторне завршне плоче. Уместо тога, завршеци аксона имају многострука проширења дуж аксона, кроз које се ослобађа неуротрансмитер. Премда су ова нервна влакна најчешће немиелинизована, уколико је влакно мијелинизовано мијелин прекида свој континуитет како би могао да се излучи неуротрансмитер. Нервни завршеци притом не остварују директан контакт са ћелијском мембраном глатког мишићног влакна, већ се неуротрансмитер излучује у међућелијски матрикс око глатких мишићних ћелија.

Код вишејединичних глатких мишића, молекули неуротрансмитера од аксона дифундују и до неколико микрометара како би „пронашли“ рецепторе на одвојеним, постсинаптичким ћелијама. Овај облик синапсе назива се **контактна синапса**. Брзина контракције ових мишића знатно је већа од брзине контракције мишића који се стимулишу посредством **дифузних синапси**. У овом типу синапсе, аксони инервишу само спољашњи слој једнојединичног мишића (нпр. црева), а настали АП у мишићној ћелији се даље шири кроз пукотинасте везе између мишићних ћелија. Акциони потенцијал у овим мишићима нешто је већи у односу на контактну синапсу.

### 5.2.1.2. Централне – интернеуронске синапсе

Координисаност нервних центара у регулацији телесних функција зависи првенствено од збивања у централним синапсама.

Синапсе се стварају у централном нервном систему између нервних ћелија. Такве синапсе се називају централне синапсе. Има их  $10^{14}$  у мозгу. У њима се нервни импулс преноси са једног (пресинаптичког) на други (постсинаптички) неурон.

Иако се механизам преноса сигнала на овим синапсама у основи не разликује од механизма преноса сигнала на моторној плочи, пренос сигнала између централних нервних ћелија је знатно сложенији. Као и код нервно-мишићне синапсе, и код моторне плоче постоји пресинаптичка и постсинаптичка ћелија које су одвојене синаптичком пукотином.

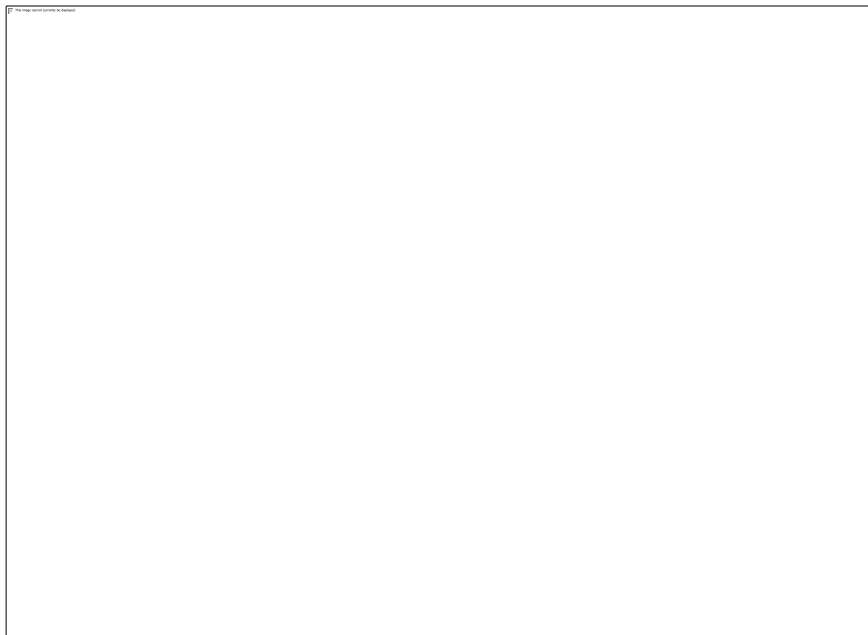
Синаптичке везе између нервних ћелија у централном нервном систему кичмењака већином припадају типу хемијских синапси, што значи да се нервни импулс преноси са једне на другу страну преко хемијских супстанци које се називају неуротрансмитери.

Нервне ћелије могу лучити различите неуротрансмитере што зависи ком нервном путу припадају (коју функцију регулишу). Осим ацетилхолина, у централном нервном систему укупно је идентификовано око 20 различитих неуротрансмитера, који се могу сврстати у једну од четири категорије. Аминокиселине, амини, пептиди или пурински нуклеотиди (Табела 1). Ефектор трансмитера зависи од рецептора за које се везује (нпр: серотонин регулише смењивање сна и будног стања, нормалну телесну температуру, апетит (смањено лучење серотонина доводи до депресије).

КАТЕГОРИЈА	ПРИМЕРИ	МЕСТО ДЕЛОВАЊА
Амини	Ацетилхолин	Моторна плоча, ЦНС, ПНС
	Норадреналин	ЦНС, ПНС
	Адреналин	ЦНС, ПНС
	Серотонин	ЦНС
Амино-киселине	Гама-амино бутерна киселина	ЦНС
	Глицин	ЦНС
	Глутамат	ЦНС
	Аспартат	ЦНС
Неуропептиди	Супстанција П	ЦНС
	Енкефалин	ЦНС
Пурини	Аденозин, АТР	ЦНС, ПНС

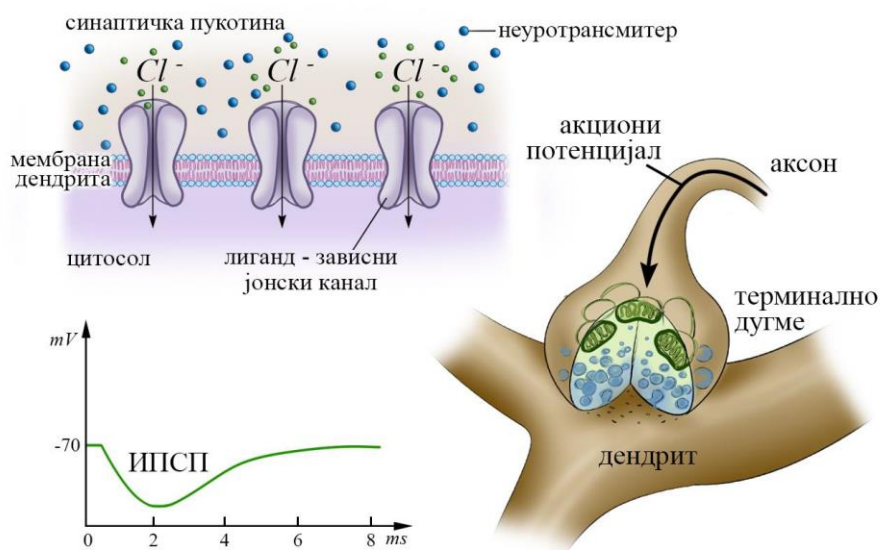
Везе између неурона у централном нервном систему су сложене и најчешће већи број неурона гради везу са једним што омогућава да до неурона стижу информације из различитих делова тела па да ли ће доћи до реакције зависи од збира свих информација.

Када нервни импулс стигне до краја завршног дугмића пресинаптичког неурона, промена потенцијала мембране доводи до ослобађања неуротрансмитера из везикула у синаптичку пукотину. Трансмитер путује до постсинаптичког неурона и везује се за рецепторе на његовој мембрани. Када се неуротрансмитер веже за рецептор, промена облика рецепторског протеина најчешће доводи до отварања јонског канала који је под контролом рецептора. Везивање трансмитера за рецепторе доводи до промене потенцијала мембране постсинаптичког неурона. У зависности од тога да ће тај јонски канал бити пропустљив за јоне натријума или јоне калијума и хлора, то доводи до различите промене потенцијала постсинаптичке мембране. Уколико се отворе канали за јоне натријума, то ће изазвати деполяризацију постсинаптичке мембране, тј. ефекат је екситаторан. У том случају промена потенцијала постсинаптичке мембране услед везивања неуротрансмитера за рецептор се назива **екситаторни постсинаптички потенцијал** (Слика 13).



Слика 13. Настанак екситацијског постсинаптичког потенцијала [7]

Уколико се отворе канали за јоне калијума или хлора, то ће изазвати хиперполаризацију постсинаптичке мембране, тј. ефекат је инхибиторан. У том случају промена потенцијала постсинаптичке мембране услед везивања неуротрансмитера за рецептор се назива **инхибиторни постсинаптички потенцијал** (Слика 14)



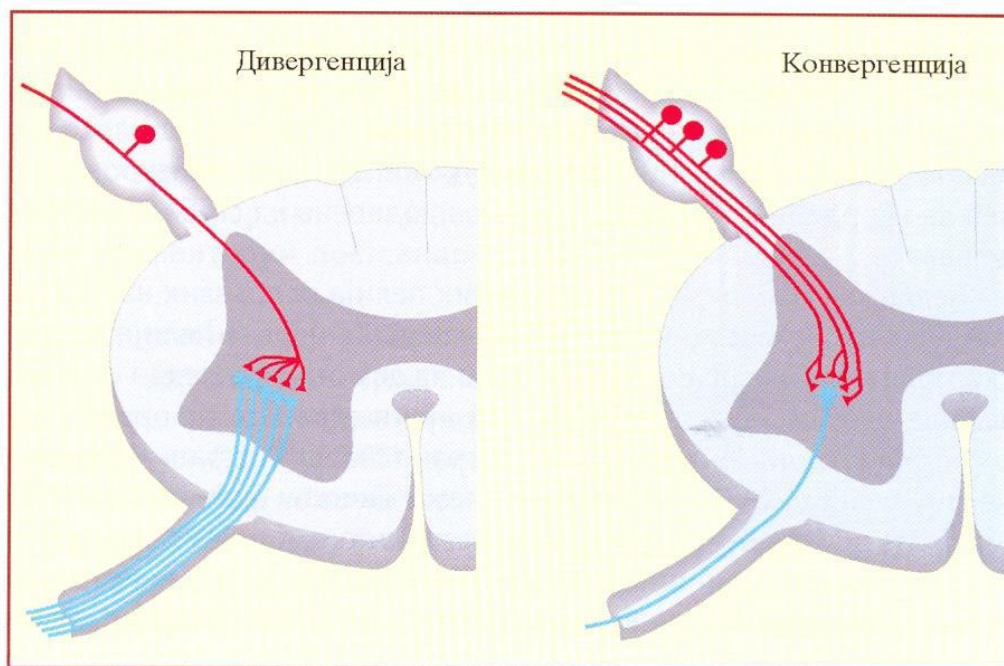
Слика 14. Настанак инхибицијског постсинаптичког потенцијала [7]

Постоји више типова синаптичких веза:

- Дивергенција
- Конвергенција
- Ланчане везе

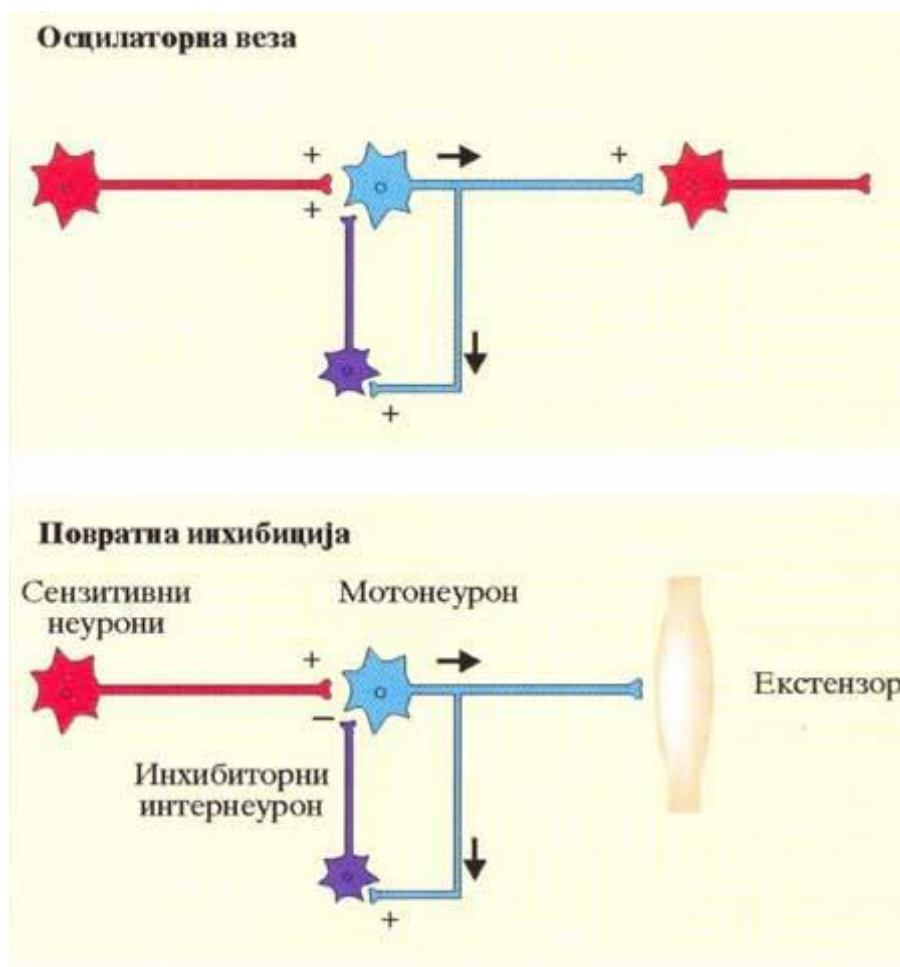
**Дивергенција** представља тип синаптичких веза у којем једна нервна ћелија преноси сигнале на више нервних ћелија (Слика 15). Овакве везе стварају аксони пресинаптичких неурона, који се гранају и врше синапсу с више постсинаптичких неурона. Дивергенција и појачавање се дешавају не само у кичменој моздини већ у свим деловима централног нервног система.

**Конвергенција** представља тип синаптичких веза у којем једна нервна ћелија може примати информације са већег броја пресинаптичких веза (рецептора) градећи везу са већим бројем нервних ћелија (Слика 15). На тај начин један мотонеурон може примати информације из различитих рецептора, односно различитих извора. Будући да мотонеурони инервишу ефекторе, јасно је да контракција скелетних мишића зависи како од информација из рецептора, тако и од информација из виших делова централног нервног система. Мотонеурони, као и други постсинаптички неурони, сабирају те информације, а зависно од резултата тог сабирања, покрет ће се или извршити или инхибирати.



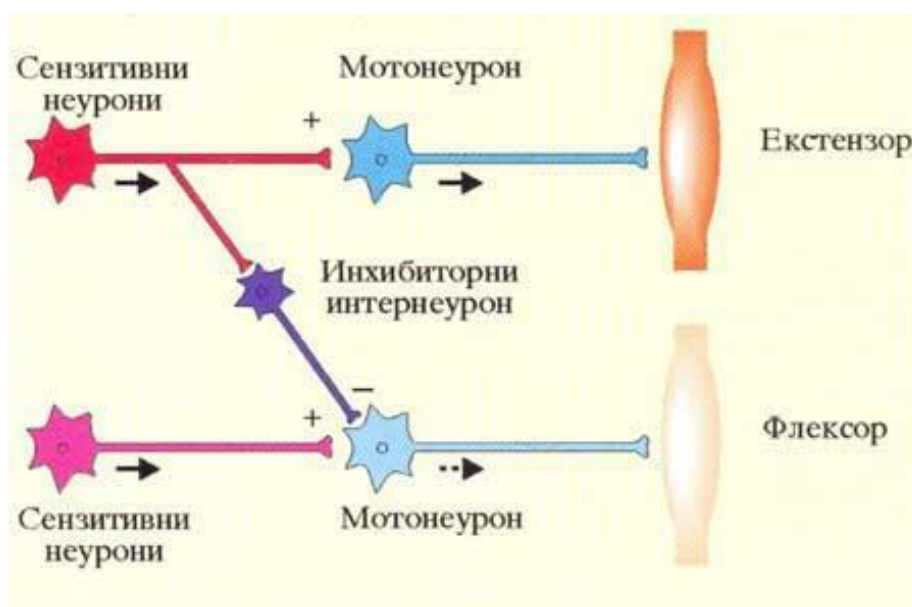
Слика 15. Дивергенција и конвергенција [8]

**Ланчане везе** представља тип синаптичких веза где се нервне ћелије могу ланчано или кружно повезати што омогућава кружење импулса у централном нервном систему дуже времена након престанка стимулације (основа краткотрајне меморије) (Слика 16). **Временска амплификација** омогућена је постојањем **ланчаних веза** између нервних ћелија. У таквим неуронским мрежама нервни импулси непрестано круже, јер се између нервних ћелија стварају кружне екситаторне везе. **Осцилаторне везе** имају улогу само у краткотрајном чувању информација али и не за дуготрајну меморију. Између нервних ћелија се може успоставити и ланчана веза у којој један активни неурон гради синапсу са циљном ћелијом а дугим огранком ствара синапсу са инхибиторним неуроном, који повратно инхибиторно делује на исту нервну ћелију и овај тип везе се назива **повратна инхибиција** и он посредује у сложеним облицима понашања.



Слика 16. Ланчане везе (осцилаторна веза и повратнаинхибиција) [8]

Тип нервних ћелија који омогућава да се флексорски и екстензорски путеви увек међусобно инхибирају, изазивајући контракцију одговарајућег мишића и релаксацију антагонистичког назива се **реципрочна инхибиција** (Слика 17).



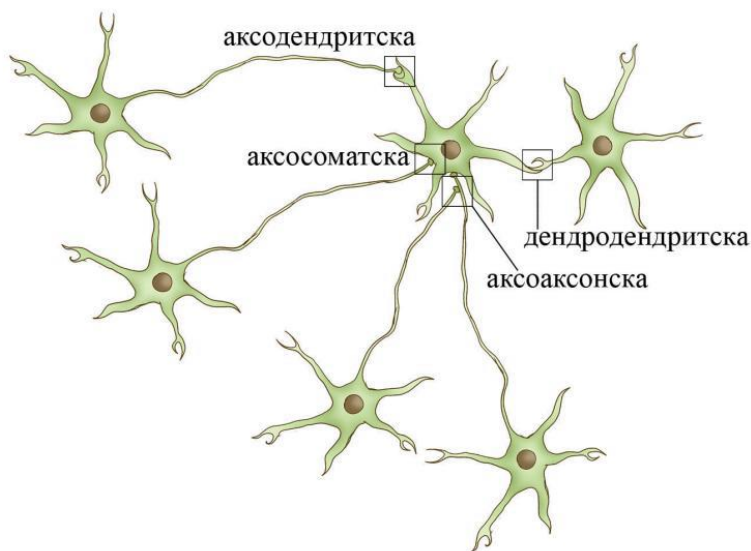
Слика 17. Реципрочна инхибиција [8]



### Типови синапси:

Према томе који делови неурона ступају у међусобне везе, разликује се неколико типова синапси (Слика 18):

- **Аксодендритске**, успостављају се везе између аксона једне и дендрита друге нервне ћелије
- **Аксосоматске**, када је синапса између аксона једне и тела друге нервне ћелије
- **Дендродендритске**, успостављају се између дендрита две нервне ћелије,
- **Аксоаксоналне**, у којима су аксони два неурона у међусобној вези,
- **Телодендритске**, тело једне и дендрити друге нервне ћелије.



Слика 18. Синапсе централног нервног система [7]

Величина и облик пресинаптичких и постсинаптичких терминала такође значајно одређују особине синапсе. Централне синапсе веома често имају изглед лилихипа (нпр. аксодендритске синапсе између малих, зрнастих неурона и дендритских спина (трнова) Пуркињеових ћелија). Синапсе могу да буду и знатно веће. Већа синаптичка површина постиже се повећањем броја активних зона пресинаптичког терминала.

**Асиметричне** синапсе су оне код којих се уочава нешто згуснутија (дебља) пресинаптичка мембрана у односу на тању постсинаптичку мембрану. Секреторне везикуле су хомогене, округле, најчешће испуњене глутаматом, а синаптичка пукотина је шира и често асиметрична. Ово су најчешће ексцитацијске синапсе у зони дендритских спина и означавају се као Греј тип I синапсе.

Синапсе у којима се не уочава различита дебљина пре и постсинаптичке мембране, а синаптичка пукотина је веома уска називају се **симетричне** или тип Греј тип II. Симетричне синапсе су најчешће инхибиторне јер се у синаптичким везикулама које нису једнаког облика налази гама-аминобутерна киселина (GABA). Овај тип синапси чешће се виђа на соми или корену дендрита.

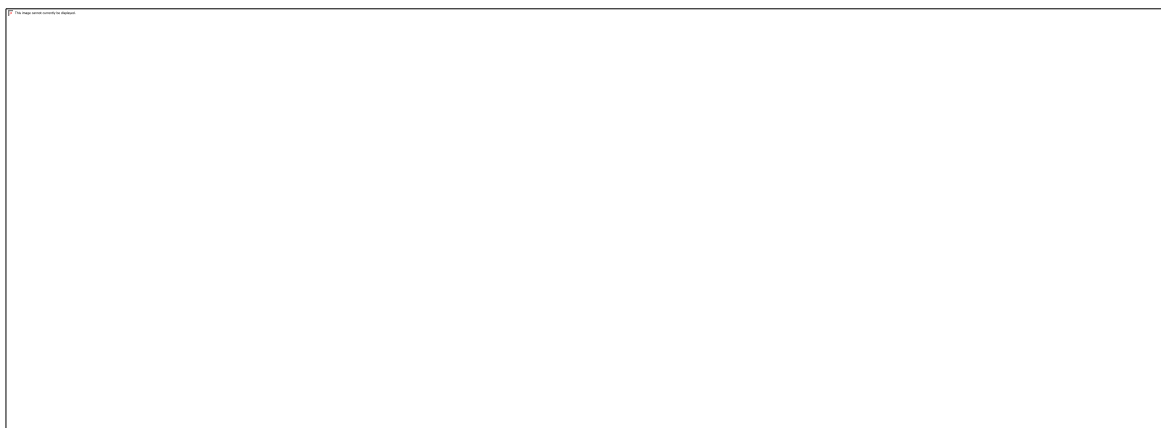
### 5.2.2. Електричне синапсе

Електрична синапса представља структурну и функционалну везу између две ексцитабилне ћелије кроз коју је омогућен пролаз јона из пресинаптичке у постсинаптичку ћелију. Структурне целине које омогућавају овај процес су комуникантни спојеви или пукотинасте везе (енг. gap junctions). После првих истраживања која су показала присуство електричних синапси, њихово постојање доказано је на више места и у мозгу сисара.

Електричне синапсе, називају се још и пукотинске везе, представљају директно провођење акционог потенцијала са једне ћелије на другу преко посебних канала две блиско приљубљене мембране. У овим синапсама провођење може да буде двосмерно: са пресинаптичке на постсинаптичку мембрану и обрнуто.

Пукотинасту везу чини више протеинских цилиндричних структура - конексона, од којих је један пресинаптички, а други постсинаптички (Слика 19). За разлику од просечног растојања од око 20 nm које постоји између две нервне ћелије, у зони електричне синапсе растојање између две мембране смањено је на само 2-3,5 nm.

Основне градивне јединице које чине хексагоналну каналску структуру електричне синапсе називају се конексини. Један конексон се састоји од шест једнаких конексина просечне дужине 7,5 nm. Сваки појединачни конексин из једне пукотинасте везе препознаје преосталих пет конексина са једне стране мембране, али препознаје и комплементарну конексинску субјединицу из конексона ћелије са којом се повезује.



Слика 19. Неурити два неурона, повезаних комуникантном везом [7]

Пора електричне синапсе није стално отворена. Она се отвара са појавом јонске струје која изазива конформационе промене у сваком појединачном конексину. Ово доводи до ротације цитоплазматског дела конексона за 0,9 nm у смеру казаљке на сату. Пукотинасте везе нису само одлика неурона. Многе ненеуралне ћелије повезане су конексонима: глија ћелије, епителне ћелије, мишићне ћелије срца, мишићне ћелије једнојединичних нпр. глатких мишића, ћелије јетре и неке жлездане ћелије. Конексини свих ових ткива кодирани су генима који припадају истој фамилији. Екстрацелуларни домени свих типова конексина који непосредно остварују комуникацију су веома слични, за разлику од цитоплазматских домена, који показују ткивно специфичне одлике.

Код бескичмењака често постоји управо оваква врста синапсе на месту на коме је потребно да се оствари велика брзина преноса импулса. Електрична синапса је честа и у мозгу кичмењака. Готово да нема дела ЦНС сисара у коме нису регистроване електричне синапсе.

Структурне и функционалне одлике електричних синапси упућују на њихову примарну улогу у генерисању једноставних деполаришућих импулса у нервном систему. Пренос сигнала кроз електричну синапсу не може да се смањи, а не може ни да изазове дуготрајне промене у електричним својствима постсинаптичке ћелије.

Улога електричних синапси може да буде различита у зависности у ком делу мозга се налази. Електричне синапсе су често присутне у регионима у којима је потребно да активност суседних неурона буде добро синхронизована и брза. Међусобна повезаност великог броја неурона електричним синапсама, доводи до смањења ефективног отпора створене неуронске мреже, на вредности које су мање од отпора у појединачним ћелијама.

У нервном систему је посебно битно, повезивање глија ћелија путем пукотинастих веза. На овај начин се формирају читаве астроцитне мреже, које веома активно одговарају на промене у околини, а посебно на ослобођене неуротрансмитере у суседним синапсама. Појачана активност неурона доводи до повећања  $Ca^{2+}$  у астроцитима, који затим може да индукује низ метаболичких промена интрацелуларно, али, и да изазове активну реакцију астроцита према екстрацелуларним догађајима. Такође, и слојеви мијелина Шванових ћелија путем пукотинастих веза остварују међусобну комуникацију, дозвољавајући тако пролаз малих метаболита и јона.

### 5.3. Трипартитна синапса

Савремена истраживања показала су да је синапса много комплекснија него што се то могло претпоставити. Синаптичка трансмисија је велика и фасцинантна тема. Ни једна активност нервног система не може се разумети без знања о синаптичкој трансмисији.

Почетком XXI века, више истраживачких лабораторија потврдило је постојање комплексне бидирекционе комуникације између неурона и астроцита. Класично схватање синапсе које подразумева пренос информације са пресинаптичког на постсинаптички неурон, допуњено је низом потврда о активном учешћу астроцита у овој комуникацији. Астроцити не само да одговарају на неуронску активност, већ и активно регулишу активност неурона и синапсе. Увођење термина трипартитне синапсе управо подразумева концептуално схватање значаја глија ћелија у синаптичкој комуникацији између неурона. Астроцити обрађују, интегришу и регулишу синаптичку информацију, а један од начина на који одговарају је ослобађање глиотрансмитера путем којих директно утичу на пластичност нервног система (способност мозга да се опорави и поново изгради). Астроглија обезбеђује просторну прецизност синаптичке трансмисије и локалну хомеостатску потпору (локалну саморегулацију), за сваку појединачну синапсу.

Концепт трипартитне синапсе добио је материјалну потврду огледима *in vitro*, који су потврдили да флуks  $Ca^{+2}$  у астроцитима настаје као одговор на активност неурона, и

да је он покретач ослобађања глиотрансмитера. Према овом моделу, неуротрансмитери ослобођени са нервних терминала, поред активирања рецептора на постсинаптичкој мембрани, активирају и рецепторе на суседним наставцима глије (модел астроцитне колевке). Ово доводи до инфлуksа  $Ca^{+2}$  у цитосол из екстрацелуларног простора и из унутарћелијских депоа, што представља кључни унутарћелијски позив за ослобађање глиотрансмитера у интерстицијум. Ослобађање глиотрансмитера - глутамата, аденозинтрифосфата (АТФ) или Д-серина затим може да модулише синаптичку трансмисију и на пресинаптичком и на постсинаптичком делу.

Процеси модулације неуротрансмисије посредством астроцита тек су започета тема у неуронаукама. Посебно их је тешко доказати *in vivo* код људи. Тешко је доказати да ли је ослобађање глотрансмитера просторно ограничено и физиолошки регулисано, као и да ли се ово дешава *in vivo*, али се неоспорно може претпоставити огроман потенцијал утицаја астроцита на неуротрансмисију.

#### **5.4. Функционална организација централног нервног система (ЦНС)**

Нервни систем је центар свих телесних функција организма. Он контролише метаболизам, раст и развој и менталне активности нашег организма. Нервни систем омогућава комуникацију између мозга и осталих делова организма путем нервних веза. У састав мозга улази и хиљаде нервних ћелија. Нервни систем из спољашње средине прима информације и обрађује их, средиште је свести, интелигенције, креативности и сложеног начина комуникације.

Нервни систем (Слика 20) се дели на:

- Периферни нервни систем (ПНС)
- Централни нервни систем (ЦНС)
- Аутономни нервни систем (АНС)



Слика 20. Нервни систем

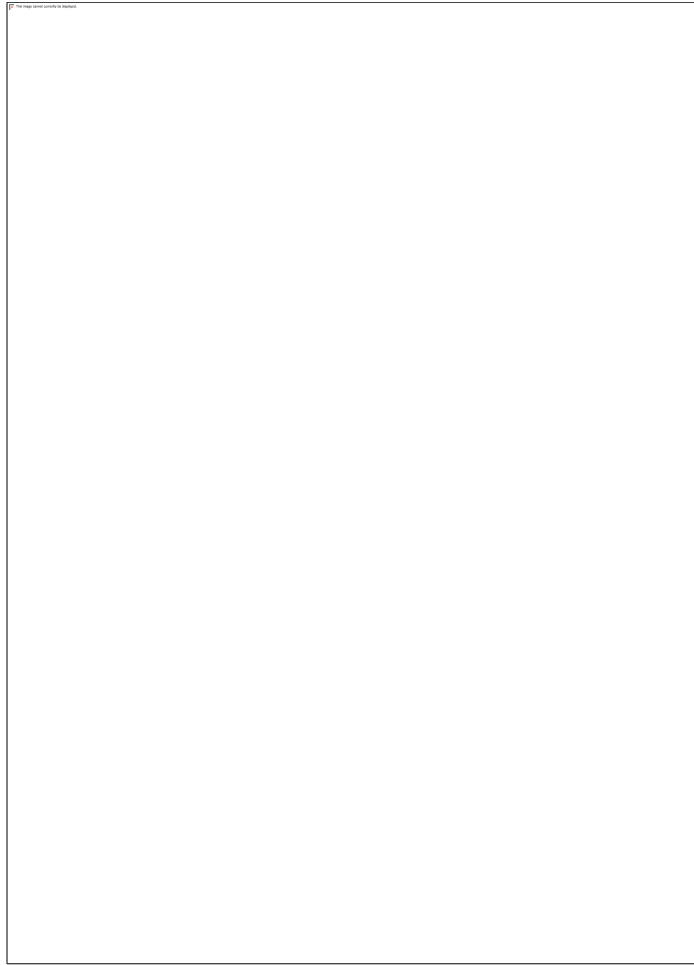
**Периферни нервни систем** је мрежа нерава који повезује мозак и кичмену мождину са осталим деловима тела. Његова улога је да проследи информације. Периферни нервни систем се дели на два главна дела: соматски нервни систем и аутономни нервни систем.

Периферни нервни систем чине кранијални нерви и спинални или кичмени нерви. У ствари, периферни нерви састављени су од продужетог неурона-нервних ћелија чија се тела налазе у централном нервном систему или у његовим ганглијама.

*Соматски систем* има двоструку улогу. Прва је да сакупља информације из органа чула и преносе их до централног нервнег система. Друга је да преноси сигнале из централног нервнег система до попречно-пругастих, скелетних мишића, као одговор на примљену информацију и на тај начин се иницира покрет.

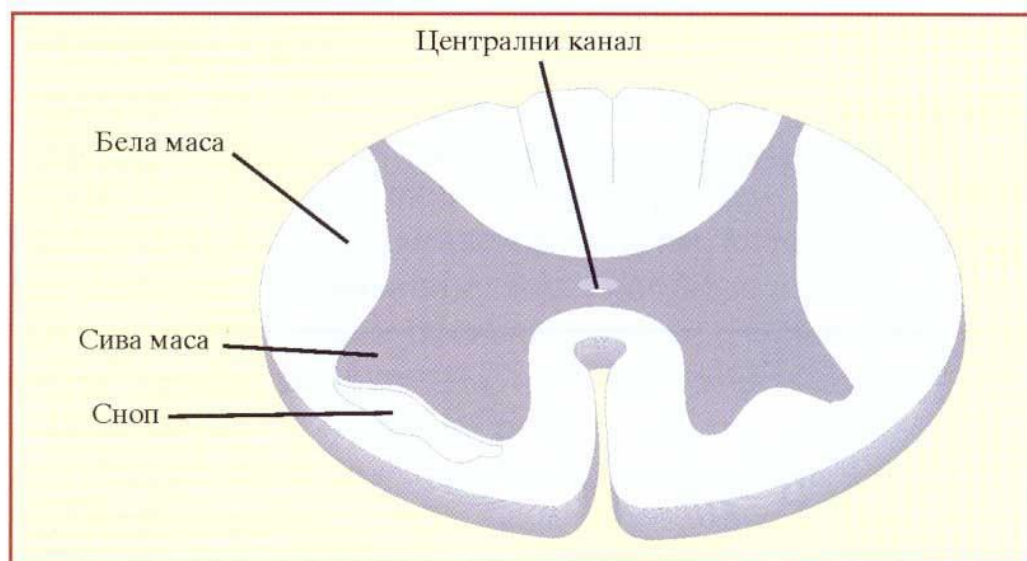
*Аутономни нервни систем* је регулатор и координатор виталних активности унутрашњих органа и жлезда, попут срца, бубрега и панкреаса – за разлику од соматског нервнег система који има две главне компоненте, систем чула и моторике. Информације о спољњем свету добијају се преко органа чула као што су очи, које садрже посебне рецепторске ћелије. Постоје сличне ћелије за бол, додир и температуру коже. Сигнали ових рецептора се преносе ка централном нервном систему кроз сензорска влакна. Шема сигнала у овим влакнима, која може да се састоји од милион импулса у једној секунди, пружа нам суштинске податке о спољњем свету.

**Централни нервни систем** образују мозак (*encephalon*) и кичмена мождина (*medulla spinalis*). Мозак одраслих кичмењака сачињава шест јасно уочљивих делова: предњи мозак, међумозак, мали мозак, средњи мозак, Варолијев мост и продужена мождина (Слика 21).



Слика 21. Централни нервни систем [8]

Кичмена мождина се пружа унутар кичменог канала и одговорна је за интегрисање једноставних одговора и преношење информација из мозга и према њему. Влакна нервних ћелија које улазе у састав централног нервног система групишу се у јасно дефинисане **снопове**. Због присуства мијелинског омотача који окружује ова нервна влакна, снопови имају седефасту боју и чине такозвану **белу масу** (Слика 22). Ћелијска тела нервних ћелија, дендрити и немијелинизовани аксони улазе у састав **сиве масе**, која се јасно уочавана попречним пресецима мозга и кичмене мождине. Ћелијска тела неурона унутар ЦНС-а често су организована у групације, једра (која не треба мешати са ћелијским једрима) и у њима се налазе нервни центри. Они омогућавају да један део нервног система контролише поједине функције организма без укључивања читавог система. Ти нервни центри, иако контролишу поједине функције организма, примају и додатне информације из других делова централног нервног система, па се и њихова активност прилагођава потребама организма.



Слика 22. Бела и сива маса и централни канал [8]

Функционална организација централног нервног система је базирана на контроли свих процеса у организму, прима информације од рецептора, обрађује их и обезбеђује адекватан одговор (реакцију) организма. Током преношења сигнала у централним синапсама одигравају се процеси обраде и интеграције сигнала. Интеграциони процеси у централном нервној систему зависе од специфичних веза које се остварују између нервних ћелија, а такође и од функционалних одлика тих веза.

Рефлексни лук је нервни пут који надражај пређе од места дражи преко сензитивних нерава до сиве масе кичмене мождине и потом преко моторних нерава до ефекторних органа. С обзиром да се код рефлексног лука импулси не преносе до центара у мозгу, потребно је да протекне мање времена од момента деловања дражи до реакције. То омогућава особи да се брзо и без утицаја воље прилагоди на промене у окружењу, али такође помаже и регулацију процеса унутар организма што доприноси очувању хомеостазе.

Две основне врсте рефлексног лука су:

- Моносинаптички;
- Полисинаптички

Код моносинаптичког рефлексног лука не постоји интернеурон, односно синапса се успоставља између сензитивног и моторног неурона. Овакав рефлексни лук се среће код пателарног рефлекса, где се као одговор на ударац чекићем у предео испод чашице колена јавља трзај ноге.

Код полисинаптичког лука постоји један или више неурона између сензитивног неурона и мотонеурона. На тај начин се остварује стимулација или инхибиција рефлексне радње приликом преласка сигнала од сензитивног према мотонеуронском влакну унутар кичмене мождине. Улога интернеурона није да спроводе сам рефлекс, већ да координишу моторну активност, односно да стабилизују рефлексни одговор (Слика 23).



Слика 23. Полисинаптичка веза [8]

### 5.5. Значај синапси

У нервном систему синапса је место интеграције, одлуке, контроле, регулације, модулације. Процеси који се налазе у основи осећаја, учења и памћења почињу и завршавају се у синапси.

Формирање нервне система човека је интензиван и дуг процес који некада траје и више деценија. Он започиње *in utero*, наставља се рођењем, веома је динамичан током детињства, да би достигао зрелост углавном средином треће деценије живота. Развојни стадијуми су временски, а ембрионалне зоне просторни показатељи за праћење хистогенетских процеса. Од само неколико десетина ћелија, мозак ће постати орган који тежи око 800 g на рођењу, 1200 g са шест година старости и око 1400 g код одраслих. Развој комплексног функционалног нервне система остварује се деобом и миграцијом нервних ћелија и формирањем синаптичких веза. Функционална зрелост мозга подразумева развој синаптичких веза између неурона и способност генерисања одговора мозга на основу претходног искуства.

Пораст синаптичких комуникација између неурона је невероватан. Од само неколико првобитних ћелија, развија се око 10<sup>10</sup> билиона неурона, од којих сваки формира на хиљаде синапси. Преко ове мреже међусобно повезаних неурона, мозак усмерава човека на кретање, али му истовремено омогућава да одговара захтевима средине, да размишља, расуђује, доживљава емоције и спава.

Једну од биолошких основа индивидуалности сваке особе чини структура синапси нервне система која се стално мења. Различити обрасци стимулуса подстичу формирање искуства, а основу искуства чине структурне и функционалне промене на бројним синапсама одређене популације неурона. Оне највише доприносе пластичности нервне система. У процесима учења, памћења и заборављања испољавају се и промене у величини неурона, разгранатости дендрита, густини дендритских спина, броју глија ћелија које остварују комуникацију са неуроном. Велика пластичност неурона обезбеђује и одређени капацитет за репарацију након оштећења.



Као процес стицања нових знања, учење је значајна одредница адаптације сваке јединке. Памћење подразумева процес помоћу кога се у можданим структурама знање кодира, складишти и по потреби касније преузима. Кроз промене понашања учење и памћење доводе до успостављања нових односа између садашњости и прошлости јединке.

Детињство представља период највеће мождане активности у којем се одвија највећи део менталног развоја и дефинишу индивидуалне способности. Разлог лежи у чињеници да се управо током овог раздобља ствара велики број неуронских веза – синапси које су важне за развој интелигенције. Све неуронске везе које се не стимулишу током детињства заувек ће одумрети.

### 5.5.1. Значај синапси код учења и памћења

Промену можданих процеса, стицање искуства и промену понашања условљавају различити фактори средине. У синтагми „деловања фактора средине“ суштински се налази комплексан међуоднос нервног система и бројних информација са којима се јединка сусреће током живота. Механизми помоћу којих се усвајају и чувају информације у нервној систему, подразумевају непрестану и сврсисходну променљивост - пластичност одређених делова нервног система кроз коју се прилагођава одговор јединке.

Као процес стицања нових знања, учење је значајна одредница адаптације сваке јединке. Памћење подразумева процес помоћу кога се у можданим структурама знање кодира, складишти и по потреби касније преузима. Кроз промене понашања учење и памћење доводе до успостављања нових односа између садашњости и прошлости јединке.

Једну од биолошких основа индивидуалности сваке особе чини структура синапси нервног система која се стално мења. Различити обрасци стимулуса подстичу формирање искуства, а основу искуства чине структурне и функционалне промене на бројним синапсама одређене популације неурона. Оне највише доприносе пластичности нервног система.

У процесима учења, памћења и заборављања испољавају се и промене у величини неурона, разгранатости дендрита, густини дендритских спина, броју глија ћелија које остварују комуникацију са неуроном. Велика пластичност неурона обезбеђује и одређени капацитет за репарацију након оштећења.

У свим облицима учења, понављање активности доводи до претварања краткотрајног у дуготрајно памћење. Дуготрајна сензитизација шкржног рефлекса код Аплизије (истраживање Нобеловца Ерика Кандела на калифорнијском пужу *Aplysia californica*) подразумева ојачавање синапси између сензорног и моторног неурона, стварање нових синапси, повећање броја пресинаптичких завршетака, броја и величине дендрита на постсинаптичком моторном неурону, што се повратно одражава на повећање броја синапси између сензорног и моторног неурона. Синаптичка пластичност може да буде усмерена и ка хабитуацији (врста адаптације у којој особа не губи генералну способност одговора на дражи, већ нервни систем успорено, а често уопште адекватно, не реагује на стимулусе), када се смањује број пресинаптичких и постсинаптичких терминала, односно броја синапси.

Код различитих врста показано је да претварање краткотрајног у дуготрајно памћење, односно процес консолидације памћења, захтева синтезу протеина „*de novo*“, која подразумева активацију одређених гена (Слика 24).



Слика 24. Учење и памћење [8]

### 5.5.2. Синаптичко обележавање

Истраживања на бескичмењацима омогућила су доношење битних закључака о молекулским догађајима који посредују у пластичности нервног система и формирање основних постулата који су надаље одредили правце даљих истраживања на кичмењацима:

- Учење и памћење настају услед промена у синаптичкој трансмисији.
- Промене у синапсама могу се изазвати претварањем активности неурона у активност интрацелуларних секундарних гласника.
- Памћење настаје услед промена у већ постојећим протеинима синапсе.

Типичан неурон сисара остварује просечно око 10 000 синапси, а промене се дешавају само на оним синапсама које су активне. Поставља се питање како експресија гена једног истог неурона препознаје баш оне синапсе које су активне?

Показано је да се информациона рибонуклеинска киселина (иРНК) за протеине синапсе и новосинтетисани протеини путем брзог аксонског транспорта преносе до свих синапси неурона. Међутим, новосинтетисани протеини се функционално инкорпоришу само у пресинаптичке зоне синапси које су „обележене“ (маркиране) претходном синаптичком активношћу. Овај процес се назива **синаптичко обележавање**.

## 6. ЗАКЉУЧАК

Последњих неколико деценија су довеле до огромног броја открића на подручју синапси, али и неурологији уопште. До тога је пре свега дошло захваљујући напретку у технологији, али и због повећаног улагања у ову област. Неурологија је скоро сигурно најнеистраженија област, пре свега због своје комплексности. Међутим, како истраживања напредују, откривамо њену праву важност. У наредном периоду сигурно се може очекивати и још већи број открића. Постоји велики број питања на које још немамо одговор. Како се меморија кодира преко синапси и да ли можемо да је направимо да буде ту за цео живот? Како наш мозак препознаје одређене ствари?

2017. године, група научника је направила вештачку синапсу која може да учи аутономно, што нас доводи до још већег питања: Да ли помоћу разумевања синапси и читаве неурологије можемо направити вештачку интелигенцију? Свесно биће које може да размишља, учи? Толико много питања која могу да нам промене живот, а сва њихова основа лежи баш у овом пољу.

## 7. ЛИТЕРАТУРА

- [1] Артур Гајтон, Џон Хал (1999): МЕДИЦИНСКА ФИЗИОЛОГИЈА- књига, Савремена администрација, Београд;
- [2] Боривоје М. Радојичић, (1973): НЕУРОЛОГИЈА – књига, Медицинска књига Београд;
- [3] Звездана Којић, (2010): НЕУРОФИЗИОЛОГИЈА - ОПШТИ ПРИНЦИПИ–други део, Медицинска физиологија – предавања, Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију, Београд;
- [4] Маја Миловановић, (2008): НЕРВНИ СИСТЕМ, ОПШТА НЕУРОФИЗИОЛОГИЈА- Медицинска физиологија – предавања, Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију, Београд;
- [5] Марија Михаљ, Даница Обрадовић (2000): ОПШТА АНАТОМИЈА – књига, Нови Сад;
- [6] Маријан С. Бошковић, (1976): АНАТОМИЈА ЧОВЕКА- књига, Медицинска књига Београд;
- [7] Милица Нинковић, Ивана Стевановић, Предраг Перић, (2017): ОСНОВЕ ЋЕЛИЈСКЕ НЕУРОФИЗИОЛОГИЈЕ - књига, Медицинска књига Београд;
- [8] Нела Пушкаш,(2010): НЕРВНО ТКИВО - презентација, Институт за хистологију и ембриологију Александар Ђ. Костић, Медицински факултет Универзитета у Београду;
- [9] Небојша Јаснић,(2016): ОПШТА ФИЗИОЛОГИЈА - књига, Медицински факултет Универзитета у Београду;
- [10] Ранко Раичевић, Стеван Петковић, Топлица Лепић, (2004): ОСНОВИ ВОЈНЕ НЕУРОЛОГИЈЕ - књига, Војно-медицинска академија, Београд.

Датум предаје: \_\_\_\_\_

Комисија:

Председник \_\_\_\_\_

Испитивач \_\_\_\_\_

Члан \_\_\_\_\_

Коментар:

Датум одбране: \_\_\_\_\_

Оцена \_\_\_\_\_ ( )