

Kuigi kõigi loomarakkude ümber on stabiilsed potentsiaalide erinevused, suudavad ainult teatud tüüpi membraanid vastata potentsiaalide muutumisele aktsioonipotentsiaalide genereerimisega. Iga kord, kui laetud osakesed liiguvad membraani ühelt küljelt teisele, tekib elektrivool. Selliseid voole saab peenete meetoditega registreerida, paigutades elektroodid mõlemale poole membraani. Mõõdetud *membraanipotentsiaal* võimendatakse ja suunatakse registreerivasse seadmesse. Palju sellest, mida on teada aktsioonipotentsiaali kohta, avastasid 20. sajandi 40. – 50. aastatel *A. L. Hodgkin* ja *A. F. Huxley*, mõõtes kalmaari aksonites liikuvaid voolusid.

16.1 Puhkepotentsiaal

Iga rakk omab tasakaaluolekus teatavad membraanipotentsiaali, selle väärtus on tavaliselt -30 ja -100 mV vahel, sõltudes rakutüübist ja selle ioonsest keskkonnast. Seda tasakaalu kontrollivad kaks faktorit: esiteks, ioonkanalid, mis on läbitavad mõnede (kuid mitte tingimata kõigile) keskkonnas leiduvatele ioonidele, ja ioonide ebäühtlane jaotus raku sise- ja väliskeskkonna vahel. Viimast säilitatakse ioonide aktiivtranspordi abil. Ioonide ebäühtlane jaotus võimaldabki tasakaalupotentsiaalil tekkida.

Goldmani võrrand

Kui mingi iooni jaoks eksisteerib kontsentratsioonigradient üle membraani, on võimalik arvutada (tuginedes Nernsti võrrandile) iga iooni tasakaalupotentsiaal. Kuid Nernsti võrrandit saab kasutada ainult ühe iooni jaoks korraga. Reaalne olukord membraani ümber on aga teistsugune. Kõik membraanid on läbitavad mitmetele erinevatele ioonidele ja kõik sellised ioonid annavad oma osa membraanipotentsiaali tekkimisele. Sellises olukorras Nernsti võrrand enam ei kehti ja tuleb kasutada keerulisemaid vahendeid. 1943. aastal, tuginedes tähelepanekule, et transmembraanne potentsiaal on proportsionaalne ioonide permeaablusega, formuleeris *D. E. Goldman* sõltuvuse, mis kirjeldab membraanipotentsiaali juhul, kui mitut erinevat tüüpi ioonid võivad membraani läbida. *Goldmani võrrandit* võib käsitleda Nernsti võrrandi üldkujuna, laiendatuna käsitlema kõiki asjasse segatud ioone:

$$E_{\text{ioonid}} = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o + P_{Cl}[Cl^-]_o}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_i}$$

kus P_K , P_{Na} ja P_{Cl} on vastavate ioonide permeaabluskonstandid ja $[X]_o$ ning $[X]_i$ on ioonide kontsentratsioonid vastavalt väljaspool ja seespool membraani. Selles võrrandis võetakse arvesse, et mingi konkreetse iooni tõenäosus membraani läbida on võrdeline selle iooni kontsentratsiooniga (täpsemalt, selle termodünaamilise aktiivsusega) ning membraani läbitavusega sellele ioonile. Konna lihaseraku läbitavus Na-ioonidele on umbes 1/100 K-ioonide omast ja see membraan on praktiliselt läbitamatu kloriidioonile. Sellisel juhul omandab Goldmani võrrand kuju

$$E_{Na,K} = \frac{RT}{F} \ln \frac{1[K^+]_o + 0,01[Na^+]_o}{1[K^+]_i + 0,01[Na^+]_i}$$

Asendades vastavate ionide tähised nende molaarse kontsentratsiooniga (millimoolides) saame järgmise väärtuse

$$E_{Na,K} = 0,058 \log \frac{2,5 + (0,01 \times 120)}{140 + (0,01 \times 10)} = -0,092V = -92mV$$

Kui konna lihasraku membraantasakaal sõltub tugevalt Na- ja K-ionide permeaablusest, siis Goldmani võrrand ennustab, et nende rakkude puhkepotentsiaal on -92 mV. Vastavad mõõtmised näitavad, et nii see ka on.

16.1.1 loongradientide ja -kanalite osa

Vastavalt Goldmani võrrandile mõjutavad ionid membraanpotentsiaali ligikaudu määral, mis vastab membraani läbitavusele nende ionide suhtes. Kui mingiioon membraani läbida ei saa, siis ei oma see ka mingit osa membraantasakaalu püstitumisel. Kui membraan on läbitav ainult ühele ionile, siis mõjutab ainult seeioon membraantasakaalu.

Lihase-, närvi ja enamuse muude rakkude puhkepotentsiaal on tunduvalt tundlikum muutustele K-iooni kontsentratsiooni kui muude kationide suhtes. See on tingitud sellest, et rakumembraanid on võrreldes teiste ionidega K-ioonidele tunduvalt paremini läbitavad. Hea läbitavus arvatakse sõltuvat asjaolust, et K-selektiivsedioonkanalid on normaalolekus avatud. Suured muutused Na-ionide kontsentratsioonis omavad aga vähe mõju kuna membraanid on Na-ionide suhtes halvasti läbitavad.

16.1.2 Aktiivtranspordi osa

Teine oluline faktor puhkepotentsiaali püstitumisel on ionide asümmeetriline jaotus membraani suhtes. See sõltub ionide aktiivtranspordist. Kuna kõik bioloogilised membraanid lekivad rohkem või vähem, peavad rakud energiat kulutama, et ionide asümmeetrilist jaotust säilitada. Seepärast transporditakse olulisi ioone aktiivselt vastu nende kontsentratsioonigradienti.

Vaatame Na⁺ kontsentratsiooni konna lihases. Rakuvälises keskkonnas on Na-ionide sisaldus umbes 120 mM ja sisekeskkonnas umbes 10 mM. Nende kontsentratsioonide juures saab Nernsti võrrandit kasutades arvutada Na-iooni tasakaalupotentsiaali:

$$E_{Na} = \frac{0,058}{1} \log \frac{120}{10} = 0,063V = +63mV$$

Kuna puhkepotentsiaal samas süsteemis on vahemikus -90 kuni -100mV, on Na-ionide tasakaal rohkem kui -150mV ($V_m - E_m$) ulatuses rikutud. See tähendab, et siin on tugev elektriline jõud, mis sunnib Na-ioone suunduma raku

sisekeskkonda. Kui ei oleks mehhanismi, mis Na-ioone rakust eemaldaks, leiaks varsti aset tunduv muutus rakupotentsiaalis. Sellise olukorra vastu töötab spetsiaalne membraanivalk – *Na-pump*. See valk on põhimõtteliselt Na^+/K^+ATP as, mis transpordib Na-ioone välja ja K-ioone sisse. See transport ei ole aga stöhhiomeetriliselt tasakaalus, kuna iga hüdrolüüsitud ATP molekuli kohta transporditakse kolm Na-iooni välja ja kaks K-iooni sisse.

16.2 Aktsioonipotentsiaal

Enamus neuroneid kasutab ühte tüüpi signaali, *aktsioonipotentsiaali* (AP), informatsiooni edastamiseks pika maa taha. Aktsioonipotentsiaalid on suured lühiajalised membraanpotentsiaali muutused mis levivad mööda aksoneid ilma sumbumiseta. See tähendab, et kui AP on algatatud, levib see mööda rakumembraani, tekitades igas selle punktis samasuure membraanpotentsiaali muutuse.

Aktsioonipotentsiaal

AP tekkimine sõltub järgmistest faktoritest:

- ionide aktiivtransport tekitab ebavõrdse ionide kontsentratsioon üle membraani,
- see ebavõrdne ionide kontsentratsioon tekitab üle rakumembraani elektrokeemilise gradiendi mis on potentsiaalse energia allikaks,
- spetsiifiliste ionikanalite avanemine on kontrollitud elektrokeemilise gradiendi poolt.

Na- ja K-ionide läbitavust tagavad pingesõltuvad ionikanalid on äärmiselt olulised AP tekkel. Neid kanaleid moodustavad valgud erinevad omavahel ja nende sõltumatu aktiivsus vastutab põhimõtteliselt AP unikaalsete omaduste eest.

16.2.1 Aktsioonipotentsiaali omadused

Membraani depolarisatsioon üle läviväärtuse algatab kiire ja pidevalt suureneva depolarisatsiooni kuni rakk muutub korraks 'seespoolt positiivseks' ja seejärel repolariseerub. Paljudel juhtudel repolarisatsioon jätkub kuni rakk muutub ajutiselt hüperpolariseerituks, seejärel muutub membraanipotentsiaal aeglaselt normaalseks.

Oletame, et närviraku membraani läbis lühiajaline depolariseeriv vool. See vool põhjustab passiivset depolarisatsiooni kuni tekitatav vool on piisav depolariseerimaks membraani läviväärtuseni mille juures algatakse AP. Kui depolariseeriv vool on napilt ebapiisav, et AP tekiks, võib esineda katkestatud potentsiaalimuutus, *lokaalne vastus*, mis on tegelikult normaalse AP algus mis sumbus enne, kui pöördumatud muutused toimuma hakkasid.

Lokaalne vastus

Kui neuronit stimuleerida üksteisele kiiresti järgnevate kuid alaläviste stiimulitega, leiab aset läviväärtuse ajast sõltuv tõus. Mida aeglasemalt püsiva stimulatsioon väärtus suureneb, seda tugevamat stiimulit on vaja, et AP-d esile kutsuda. Seda membraani omadust nimetatakse *akomodatsiooniks* ja selle põhjuseks on muutused membraani ioonkanalites.

Pideva stabiilse stimulatsiooni puhul akommodeeruvad mõned neuronid kiiresti (genereerivad ainult üks-kaks AP-d stimulatsiooni algul). Sellistel neuronitel on *faasiline vastus*. Mõned neuronid aga vastavad pidevale stimulatsioonile järk-järgult väheneva sagedusega AP-de jadaga mis lõpuks siiski lakkab. Need on *toonilised neuronid*.

Faasiline ja tooniline vastus

Kuid AP peamine omadus on, et see käitub '*kõik või mitte midagi*' põhimõttel. See tähendab, et läviväärtuse ületanud signaal kutsub esile AP, mis on alati maksimaalse väärtusega. Teisiti öeldes on see binaarne signaal, millel on ainult kaks väärtust: 0 ja 1. Kui stiimul on piisavalt suur et läviväärtust ületada, pole oluline, kui tugev see oli, resulteeruv AP on ikka sama amplituudiga.

Kõik või mitte midagi

16.3 Informatsiooni levimine mööda neuronit

Informatsioon liigub mööda neuronit kahel viisil: passiivsel elektrotonilisel teel ja aktiivsel, iseregenerereeruvate AP-de vahendusel. Elektrotoniline levi esineb kõigis neuronites, kuid AP-de levimine saab toimuda ainult sellistes rakkudes, millel on pingesõltuvad ioonkanalid.

16.3.1 Elektrilise signaali passiivne levimine

Seda, kuidas elektrilise signaali passiivne levimine rakus toimub, kontrollivad rakumembraani takistus ja mahtuvus. Hüpoteeetilises kerakujulises rakus jaotuks potentsiaal ühtlaselt üle kogu rakupinna. Neuronid on aga märksa keerukama kujuga, seega on elektrotoniline levi ka keerukam. Kui neuronisse, millel on pikad peened jätked (nt dendriidid, aksonid jms) viia teatav elektrisignaal siis see signaal levib elektrotoniliselt alguspunktist eemale neuroni *juhtivate omaduste* tõttu. Neuroni juhtivad omadused sõltuvad rakkude füüsikalistest parameetritest ja need tingivad, et signaali (elektrivoolu) liikumisele esineb teatav takistus tsütoplasma ja rakumembraani poolt. Rakumembraani takistus on küll suur, kuid lõplik ja seetõttu 'lekib' teatav hulk voolu rakuvaheruumi. Selle tulemusena sumbub elektrotoniliselt leviv signaal vastavalt võrrandile:

$$E_x = E_0 \times e^{-\frac{x}{l}}$$

kus E_x on potentsiaalide vahe mõõdetuna kaugusel x , E_0 on potentsiaali muutus

punktis $x = 0$, λ on pikkuskonstant, mis väljendab aksonaalse membraani, tsütoplasma ja rakuvaheruumi takistust. Põhimõtteliselt on λ defineeritud kui 63% potentsiaali langus.

16.3.2 Aktsioonipotentsiaali levimine

Tüüpilisel juhul on närvirakkudel pikad aksonid ja seetõttu sõltub kommunikatsioon närvisüsteemi eri osade vahel rakkude võimest regenereeruvat AP-d edastada. AP tekib Na^+ ja K^+ abil, mille avanemine ja sulgumine põhjustab membraanpotentsiaal muutumist (*pöördpotentsiaali*). Pöördpotentsiaali levimise kiirus on küllaltki suur (kuni $120 \text{ m} \times \text{s}^{-1}$). Kui aksoni mingis piirkonaas tekib AP, siis selle piirkonnaga vahetult külgnevas alas tekib lokaalne depolarisatsioon, mis on piisav uue AP algatamiseks. Selle piirkonnani liigub signaal elektrootoniliselt. Sellise signaali edasikandumise viisi puhul pole ohtu, et signaali amplituud sumbub, kuna kogu läbitava tee jooksul toimub pidev signaali võimendamine.

Teatav hulk voolu liigub elektrootoniliselt ka tagasisuunas (suunas kust AP lähtub). Kuid normaalsetel tingimustel seal AP-d ei teki, kuna see piirkond on blokeeritud absoluutse refraktaaruse poolt.

Seega sõltub AP regeneratiivne levimine kahest faktorist:

- aksoni juhtivatest omadustest, mis võimaldavad signaali elektrootonilist levi rakumembraani inaktiivsete osadeni, ning
- pingesõltuvatest Na-kanalitest aksoni membraanis, mis võimaldavad AP-l tekkida.

AP levimise *kiirust* mõjutavad kaks asjaolu: aksoni jämedus ja *müeliinikihi* olemasolu aksoni ümber. Põhimõtteliselt sõltub AP levimise kiirus sellest, kui kiiresti suudetakse eelpool olev piirkond läviväärtuseni depolariseerida.

16.3.3 Aktsioonipotentsiaali saltatoorne levimine

Mõned aksonid on mähitud teatavat tüüpi gliiarakkudesse, mis moodustavad nende ümber kihi, mida nimetatakse *müeliiniks*. Müeliinikihil on neuronite elektrilistele omadustele kaks efekti: see suurendab transmembraanset takistust ja vähendavad membraani mahtuvusest tingitud mõjusid. Kuid samade omaduste tõttu blokeerib see kiht efektiivselt ka AP levikut. Selle vältimiseks on müeliinikihis teatava vahemaa ($200 \mu\text{m}$ kuni 2 mm) tagant *Ranvie sõlmed*, mille kohal paljastub aksoni membraan.

Müeliin ja Ranvie sõlmed

Piirkondades, mis on müeliiniga kaetud, puuduvad pingesõltuvad Na-kanalid ja signaal saab levida ainult elektrootoniliselt. Seega saab AP tekkida ainult Ranvie' sõlmedes – signaal 'hüppab' ühest sõlmest teise. Seda nimetatakse *AP*

Saltatoorne propagatsioon

saltatoorseks propagatsiooniks. Selle nähtuse tõttu on AP liikumine tunduvalt kiirem kuna elektrootoniline levi sõlmede vahel toimub kiiresti. Arvatavasti oli AP saltatoorsel propagatsioonil oluline osa selgroogsete KNSi evolutsioonil, kuna see võimaldab AP-del kiiresti ja häirevabalt levida mööda erinevaid närvikiude, mis paiknevad samas närvitüves.

16.4 Sünaptiline transmissioon

Informatsiooni töötlemine sõltub signaali ülekandest ühelt neuronilt teisele.

Sünapsid

Signaali ülekandeks on spetsiaalsed struktuurid – *sünapsid*. Sünapseid on kahte tüüpi: *elektrilised*, kus pre- ja postsünaptiline membraan on tihedas seoses ning *keemilised*, milles signaali ülekandumine sõltub teatavatest vaheainetest, *mediaatoritest e. neurotransmitteritest*.

16.4.1 Elektrilised sünapsid

Elektrilised sünapsid vahendavad informatsiooni kahe neuroni vahel otsese elektrilise kontakti teel. Pre- ja postsünaptilised membraanid on omavahel tihedalt ühendatud valguliste struktuuride – *tiheliiduse* (inglise k. gap junction) vahendusel. Läbi tiheliiduse suunatakse elektriimpulss ühelt rakult teisele. Signaali ülekande toimub vahetult, ilma keemiliste ühendite kaasabit. Elektriliste sünapside peamine omadus on infovahetuse kiirus.

Tiheliidus

Signaali ülekande mehhanism pole põhimõtteliselt erinev AP levikust mööda närvirakku. Peamiseks piiranguks on, et postsünaptiline rakk ei tohi olla suurem kui presünaptiline rakk, kuna selisel juhul ei pruugi üks AP suuta depolariseerida postsünaptilist membraani. See võib olla ka peamiseks evolutsiooniliseks piiranguks elektriliste sünapside leviku teel. Nende eelised avalduvad aga seal, kus on oluline signaali ülekande kiirus ja hea sünkronisatsioon (nt selgroogsete reetinas, KNSis, südamelihases jne).

Mõnedes sünapsides toimub signaali ülekande nii elektriliste kui ka keemiliste vahenditega. *Segasünapseid* on leitud ripsloomade ganglionides ning osade kalade põgenemisrefleksi kontrollivates närvisüsteemi osades.

Segasünapsid

16.4.2 Keemilised sünapsid

Teadagi on *kiired* ja *aeglased keemilised sünapsid*. Kiired sünapsid esinevad peamiselt KNSis ja neuromuskulaarses liideses. Neuromuskulaarse liidese puhul paikneb mediaator (tavaliselt *atsetüülkoliin* – ACh) presünaptilises rakus paiknevate *sünaptiliste vesiikulite* sees ja sekreteeritakse. Sünaptiliste vesiikulite sisu vabastatakse sünaptilisse pilusse, kus see liigub postsünaptilisele membraanile ja seostub sellega, põhjustades viimases AP tekke. Erinevalt *kiiretest keemilistest sünapsidest*, kulub aeglastes sünapsides sünaptilise ülekande algatamiseks palju

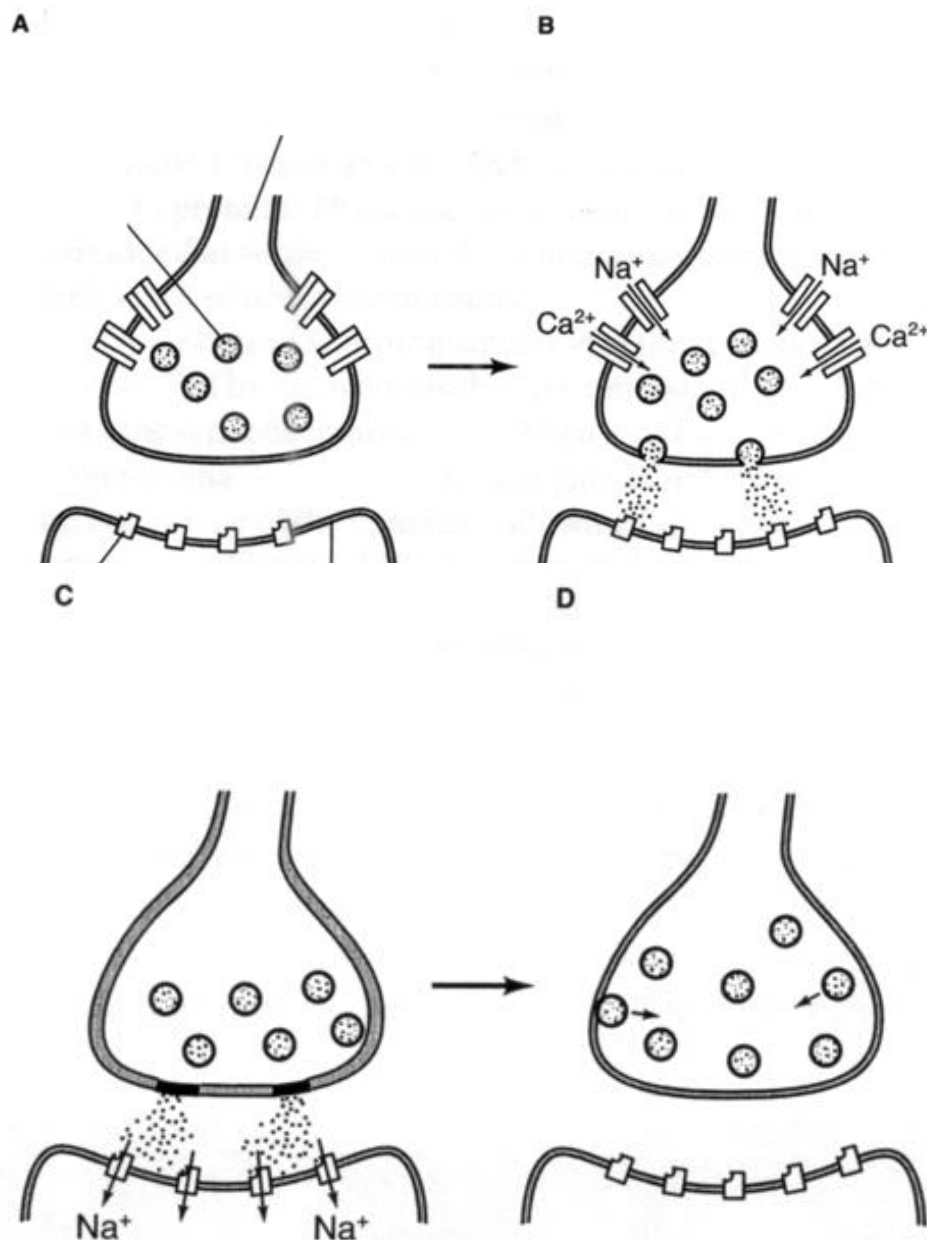
Kiired keemilised sünapsid
Sünaptilised vesiikulid

(sai millisekundeid) aega, samuti võib see kesta väga kaua (sekunditest tundideni).

16.4.2.1 Kiired keemilised sünapsid

Kõige paremini on uuritud kiired keemilised sünapsid, mis vahendavad selgroogsetel närvisüsteemist tulevaid signaale lihastega (neuromuskulaarne liides e. motoorne terminal). Kuna seda on väga hästi uuritud, kasutame motoorset terminali kiirete sünapside töö iseloomustamiseks.

Struktuursed eripärad



Struktuursed eripärasid väljendab Schwanni rakkude esinemine. Presünptilise motoneuroni kason hargneb umbes 2 μm diameetriga osadeks, mis paiknevad lihaskiu pinnal olevates süvendites. Süvendeid voorderdav lihasraku membraan

moodustab *ühendusvolte* intervalliga 1 kuni 2 μm . Nende voltide kohal on närvirakus paksenenud piirkonnad, mille ligiduses oasub palju presünaptilisi põiekesi. Põiekestes sisu vabastatakse eksotsütoosi käigus aktiivtsooni. Põiekesed diameeter on umbes 50 nm, ühes harus on tüüpilisel juhul umbes 10^5 põiekest. Kui põiekestes sisu sünaptilisse pilusse vabaneb, liigub mediaator kontsentratsioonigradienti mööda postsünaptilise membraanini ja liitub seal olevate retseptoritega. Sünaptiline pilu on täidetud mukopolüsahhariididega, mis 'liimib' pre- ja postsünaptilise membraani kokku. Sünaptilises pilus leiduv ensüüm *atsetüülkoliinesteraas* (AChE), mis lõhub ACh molekule. Mediaatorimolekulide eemaldamine sünaptilisest pilust on oluline, kuna see lülitab sünaptilise transmissiooni välja.

Keemilise sünapsi tööfaasid:

- presünaptiline aktsioonipotentsiaal depolariseerib presünaptilise membraani;
- depolariseeritud presünaptilise membraani suurenenud permeaablus Ca^{2+} suhtes võimaldab nende ionide sissetungi,
- suurenenud rakusisene Ca^{2+} põhjustab neurotransmitteri vabanemise sünaptilisse pilusse,
- mediaatorimolekulid difundeeruvad läbi pilu postsünaptilise membraani, seostuvad pöördvalt membraani spetsiifiliste valkudega (retseptorid),
- mediaator-retseptorkompleks suurendab postsünaptilise membraani permeaablust ionide suhtes (Na, Cl, Ca) ja depolariseerib või hüperpolariseerib postsünapsi,
- postsünapsi potentsiaal levib elektrootooniliselt ja initsieerib aktsioonipotentsiaali, mis levib postsünaptilist membraani mööda, neurotransmitter lahkub pilust kohapealse hüdrolüüsi tõttu ja liikumise teel presünaptilisse membraani (seal lagundatakse ensümaatilisel).

Keemilises sünapsis on viivitus küllaltki suur. Nt konna varbalihastes on viivitus 0,5 – 2 msek. Miks see varieerub ja miks see on nii pikk?. Difundeerumine läbi pilu võtab aega ca 0,05 msek, järelikult on see ebaoluline. Postsünaptiline depolarisatsioon algab 0,15 msek pärast mediaatori saabumist membraani. Ilmselt võtab kõige rohkem aega Ca^{2+} kanalite avanemine ja mediaatori vabanemine. Vesiikulite liikumine membraanini on põhiline ja varieeruv viivituse põhjus.

16.4.3 Mediaatorid

Mediaatorite identifitseerimine on raske, kuna sünaptilise transmissiooni ajal vabaneb väga vähe mediaatorimolekule (umbes 10^4 molekuli mediaatorid AP kohta). Lisaks sellele koosneb närvikude paljudest lähestikku paiknevatest eri tüüpi rakkudest, mis segab nende vähestes molekulide kogumist. Aine, mis kandideerib mediaatori nimetusele, peab vastama järgmistele kriteeriumitele:

- peab vabanema presünaptilisest osast aktsioonipotentsiaali transmissiooni käigus,
- peab esile kutsuma normaalse postsünaptilise depolarisatsiooni,

- aine mõju peab olema blokeeritud sama aine poolt, mis blokeerib sünaptilist transmissiooni.

Kõik mediaatorid modifitseerivad postsünaptilise membraani ioonkanalite läbilaskvust, kuid seda saab teha erinevatel viisidel. Mõned mediaatorid mõjuvad otseselt ioonkanaleid moodustavatele valkudele, sellised mediaatorid vahendavad *kiiret e otsest sünaptilist transmissiooni*. Teised mediaatorid mõjuvad teatavate, postsünaptilistes rakkudes asuvate, biokeemiliste radade kaudu muutes membraaniga seotud või tsütosiilis asuvate teiseste signaalainete olekut. Viimane omakorda muudab ioonkanalite omadusi AP eduka ülekande tagamiseks. Sellisel viisil tekkiv depolarisatsioon toimub aeglasemalt ja seda tüüpi nimetataksegi *aeglaseks e kaudseks sünaptiliseks transmissiooniks*. Kaudselt toimivad mediaatorid võivad rakuvaheruumis asudes toimida ka *neuromodulaatoritena*, mõjutades külgnevate neuronite tööd.

Mehhanism, mis limiteerib iga postsünaptilise potentsiaali pikkust, on mediaatori eemaldamine postsünaptilisest pilust. Mediaatori eemaldamine on erinevate mediaatorite jaoks erinev, osad (nt ACh) hüdrolüüsitakse sünaptilises pilus, teised (nt serotoniin) seotakse taas presünaptilises rakus ja kasutatakse hiljem uuesti.

Ained, millel on mediaatoriga sarnane keemiline struktuur, on *agonistid*. Sellised ained suudavad sünaptilist ülekannet vahendada sarnaselt ainega, mida need 'jälgendavad'. Alternatiivselt võivad sellised ained blokeerida signaali ülekande sünaptilises pilus, sellisel juhul nimetatakse neid *antagonistideks*. Ilmselt tuntumaid ACh agoniste on *kuraare* (D-tubokurariin) mis konkureerib ACh-ga retseptorite pärast seostudes nendega pöördumatult.

16.4.3.1 Kiire otsene neurotransmissioon

Ainult üksikud madalmolekulaarsed mediaatorid vahendavad kiiret neurotransmissiooni. Nendest enim uuritud on ACh, neuronid, milles ACh mediaatorina toimib, on *koliinergilised*. Koliinergilised neuronid on laialt levinud kogu loomariigis.

Koliinergiliste sünapside transmissioon lõpeb, kui ACh sünaptilises pilus hüdrolüüsitakse ensüümi *atsetüülkoliinesteraasi* (AChE) poolt. Kollin, mis sünaptilisse pilusse jääb, reabsorbeeritakse aktiivselt presünaptilise membraani poolt ja taaskasutatakse uute AP-de ülekandel. Kui AChE sünaptilisest pilust eemaldada või selle mõju blokeerida, ilmnevad väga tõsised patoloogilised nähtused. Kuna ACh koguneb sünaptilisse pilusse, toimub osades rakkudes oidev depolarisatsioon, enamasti aga muutuvad ACh retseptorid inaktiivseks ja signaali

ülekanne lakkab.

Sariin ja paljud muud närvigaasid ning hulgaliselt putukamürke on AChE blokaatorid, nende mürgituse tulemuseks selgroogsetel on hingamislihaste halvatuses tingitud surm.

16.4.3.2 Aeglane kaudne neurotransmissioon

Olulise osa selle rühma neurotransmitteritest moodustavad biogeensed amiinid. Sii kuuluvad *katehoolamiinid epinefriin, norepinefriin ja dopamiin, serotoniin ning histamiin*.

Nende ühendite olemasolu üksikutes neuronites on võimalik visuaalselt tuvastada sest formaliinis fikseeritud neuronites helendavad need UV valguses.

Selgroogsete sümpaatilise NS peamsieks mediaatoriks on norepinefriin. Neuroneid, mis kasutavad mediaatoritena norepinefriini või epinefriini, nimetatakse *adrenergilisteks neuroniteks*. Mõnedes sünapsides tekitab epinefriin pidurdust, münedes erutust; mõju sõltub postsünaptiilise membraani omadustest. Norepinefriini sünteesitakse fenüülaniinist, seda inaktiveeritakse mitmel erineval moel. Osaliselt toimub tagasihaare preesünaptiilisse membraani, osaliselt lõhutakse seda monoamiini oksidaasi (MAO) abil.

Adrenergilised neuronid

Mitmed psühhoaktiivsed ained (nt meskaliin, amfetamiinid, kokaiin) on struktuurilt sarnased biogeensete amiinidega. Ka need ained konkureerivad normaalsete mediaatoritega retseptorite pärast, põhjustades halutsinatsioone (meskaliin ja amfetamiinid vs norepinefriin) või segavad nende inaktiverumist (kokaiin vs norepinefriin).

16.4.3.3 Neuropeptiidid

Lisaks 'väikestele' klassikalistele mediaatorimolekulidele on identifitseeritud rida (vähemalt 40) valgumolekuli, mida sünteesitakse närvisüsteemis. Osa neist talitleb mediaatoritena, osa neuromodulaatoritena. Pole selge, kui suure osa nendest valkudest mediaatorid siiski moodustavad. On teada, et mõned neuropeptiidid toimivad *neurosekretoorselt*, st need vabastatakse tsirkulatsioonisüsteemi ja kantakse oma sihtmärkideni. Neuropeptiide sünteesitakse rakukehas mitte sünaptiilises terminalis, sageli on nad osaks suurest *propeptiidist* mis sisaldab palju bioloogiliselt aktiivseid valke ja mis hiljem ensümaatilisel tükkideks lõigatakse. See tootmisviis võib limiteerida nende hulka, kuid see-eest on need märksa võimsamad mediaatorid. Eisteks on nende seostumiskoeffitsient oluliselt suurem ($10^{-9}M$ vs $10^{-5}M$ tavalise mediaatori puhul). Teiseks mõjuvad nad vahendava reaktsioonide kaskaadi abil, mis suudab signaali oluliselt võimendada.

Uuirngud on keskendunud peamiselt kahele selliste ühendite rühmale:

endorfiinidele ja enkefaliinidele. Mõlemad rühmad vähendavad valutundlikkust ja indutseerivad eufooriat sarnaselt oopiumile ja heroiinile. Endorfiinide ja enkefaliinide tase ajus tõuseb meeldivate stiimulite (söömine, meeldiv muusika jne) tajumisel. Kuna samade retseptorite abil mõjuvad ka opiaadid, nimetatakse neid *endogeenseteks opiaatideks*. Enne selliste ühendite avastamist oli selgusetu, kuidas taimedest eraldatud alkaloidid (oopium, heroiin, morfiin) suudavad avaldada nii tugevat mõju loomade KNSile.

Kui opioidsed molekulid retseptoriga seostuvad, on tulemuseks väga tugev heaolutunne. Kuid sellega on seotud ka tunduvad füsioloogilised probleemid: opioidsete molekulide korduv manustamine kutsub esile neuronite metabolismi kompensatoorsed muutused nii et manustamise lakkamisel tekivad tõsised ärajäämanähud.

On teavaid tõendeid, et endogeensete opioidide anesteseerivad omadused on tingitud nende võimest blokeerida mediaatorite vabanemist teatud sünaptsidest. Nt võib valutunne väheneda, kui neuropeptiidid katkestavad sünaptilise transmissiooni aferentsetes harudes.

16.5 Postsünaptilised mehhanismid

Mediaatorid toimivad spetsiaalsete, postsünaptilises membraanis paiknevate valguliste retseptorstruktuuride vahendusel. Postsünaptilistel retseptoritel on seega otsustav osa signaali ülekandel. Mediaatorid, mis mõjutavad ionkanaleid otseselt, peavad esile kutsuma kaks peamist sündmust:

- mediaatorimolekulid peavad seostuma retseptoriga;
- retseptoriga seostunud mediaator peab esile kutsuma ionkanalite avanemise (haruldasel juhul ionkanalite sulgumise), retseptorstruktuur võib paikneda ionkanali küljes, kuid võib sauda ka sellest eemal.

Teatud juhtudel võivad kiired ja aeglased sünaptsid omavahel interakteeruda, tavaliselt selliselt, et aeglased sünaptsid moduleerivad kiirete sünaptside mõju. *Neuromodulatsioon* märgib olukorda, kus sünaptilise transmissiooni efektiivsuses toimuvad ajalisel muutused (kestusega mõnest sekundist mõne minutini).

Neuromodulatsioon

16.6 Sünaptiline integratsioon

Väga harva on ainult üks neuron vastutav käitumise eest. Isegi kõige lihtsam käitumine eeldab väga paljude neuronite koostööd. Sellist neuronite koostööd nimetatakse *neuronaalseks integratsiooniks*. Ühe neuroni tasemel seisneb integratsioon selles, kas neuron vastab stiimulile või mitte. Integratsioon sõltub suurel määral sünaotilise membraani elektrootonilistest omadustest, samuti Na ja K kanalite tihedusest ja tundlikkusest.

Neuronaalne integratsioon

Suur osa teadmistest neuraalse integratsiooni kohta on pärit uuringutest α -motoneuronite kohta. Iga α -motoneuroni dendriidiga seostub tuhandeid pidurdavaid ja erutavaid neuroneid, mille summaarne mõju on suunatud AP-de genereerimise *sagedusele* α -motoneuronis. AP-de sagedus määrab, kui tugevalt kontrakteerub lihasrühm, mida konkreetne motoneuron innerveerib.

Kuna sünaptilised voolud levivad elektrotoniliselt, siis määravad motoneuroni membraani elektrilised omadused nende sumbumise kiiruse, samuti on oluline konkreetse siseneva närvi asukoht (mida kaugemal aktiivtsoonist, seda vähem mõjutab AP tekkimist). Kui mitmed signaalid erinevatest sünapsidest liituvad, et membraanpotentsiaali muuta, nimetatakse seda protsessi *ruumiliseks summatsiooniks*. Kui aga sama neuron tekitab mitu ajaliselt üksteisele kiiresti järgnevat AP-d, võivad need liituda ja põhjustada depolarisatsiooni; sellist nähtust nimetatakse *ajaliseks summatsiooniks*.

Ajaline ja ruumiline
summatsioon