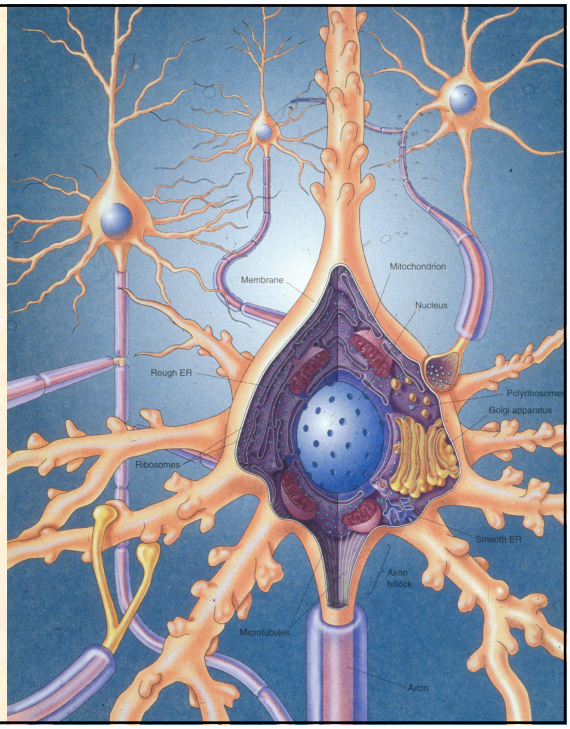
neurón
stavba: somat, dendrity, axón, axónový hrbolček, iniciálny segment, myelínová pošva
synapsie: chemické
nervovosvalová platnička
elektrické
zmiešané
neuroglie
(výživa, opora, ochrana, fagocytóza poškodených neurónov, myelínová pošva)
ependymové bunky
astrocyty
oligodendroglie
mikroglie
Schwannove bunky
satelitné bunky
hematoencefalická bariéra
(cirkumventrikulárne orgány)
reflex *(reflexný oblúk: receptor, aferentná dráha, centrum v mieche, eferentná dráha, efektor)*
akčný potenciál
vedenie vzruchu



Neurón ***(popísal 1835 Purkyne)***
stavba: somat, dendrity, axón (neurit), axónový hrbolček, iniciálny segment, myelínová pošva

Jadro (obsahuje DNA, riadi vývin a aktivitu bunky)
Mitochondrie (oxidačný metabolizmus, produkcia ATP)
Ribozómy (väčšinou asociované s endoplazmatickým retikulom, syntéza proteínov)
Golgiho aparát (separácia proteínov na sekréciu a obnovu membrány)
Lyzozómy (enzymatická degradácia)
Vezikuly (obsahujú prijatý materiál alebo materiál na exocytózu)
Endoplazmatické retikulum – ER (syntéza proteínov a lipidov)

-***špecifické vlastnosti organel v neuróne***

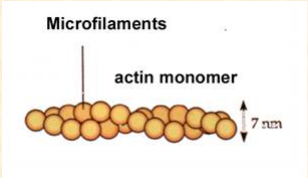
- veľmi bohaté granulárne ER: nazýva sa Nisslova substancia, lebo sa farbí Nisslovou f. viažúcou sa na RNA, neuróny priebežne obnovujú membrány, malý neurón môže nasyntetizovať membránu celého povrchu každú hodinu

- vezikuly: množstvo vezikúl obsahujúcich neurotransmitery

Cytoskelet: mikrofilamenty, neurofilamenty, mikrotubuly

Mikrofilamenty

•diameter 5-7 nm (sú najmenšie)
•dve špirálovito zapletené vlákna polymerických reťazcov aktínu
•tvoria sieť pod bunkovou membránou, umožňujú pohyb najmä počas vývinu, keď axón kontinuálne „testuje“ okolie, aby pokračoval v raste správnym smerom

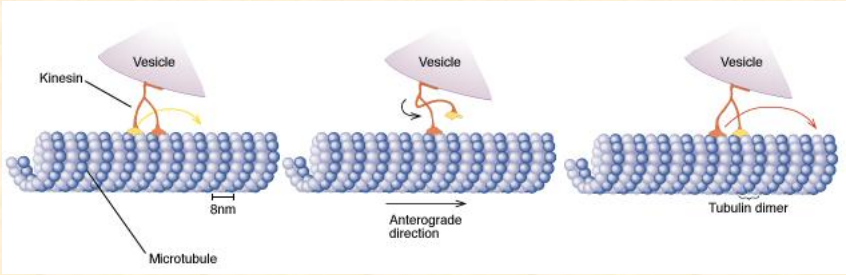


Neurofilamenty

•diameter 10 nm, farbia sa Golgiho f.
•pozostávajú z dvoch špirálovito zapletených vlákien proteínov (monomérov)
•tvoria vlákna: 2 monoméry = dimér; 2 diméry = tetramér, protofilament; 2 protofilamenty = protofibril; 3 protofibrily = filament.
•nachádzajú sa najčastejšie v axónoch ale aj v dendritoch
•stabilizujú a spevňujú axóny

Mikrotubuly

- vonkajší diameter 23-25 nm, pravotočivý špirálovitý dutý valec pozostávajúci z 13 protofilamentov
- protofilamenty sú tvorené lineárne pospájanými pármi α a β tubulínových podjednotiek
- existuje v stave dynamického equilibira, tubulínové diméry sa neustále pripájajú a odpájajú
- mikrotubuly sú polarizované, majú dva konce funkčne a morfologicky odlišné
- koniec najbližšie pri bunkovom tele je tzv. „minus end“ uzatvorený proteínovou čiapočkou
- rast (alebo disociácia) mikrotubulu sa deje pripájaním tubulínvých dimérov na otvorenom konci (kolchicín zabraňuje rastu mikrotubulu)
- sú dôležité pre interný transport, štrukturálna funkcia



Axonálny transport

„Anterograde transport“ - transport materiálu smerom z bunkového tela do periférie rýchlosť 0.5 mm/deň - 400 mm/deň

rýchly transport - až 410 mm/deň, môže transportovať rôzne molekuly včetne komplexných proteínov, musia byť zabalené vo vezikulách

stredne rýchly transport - cca 200 mm/deň

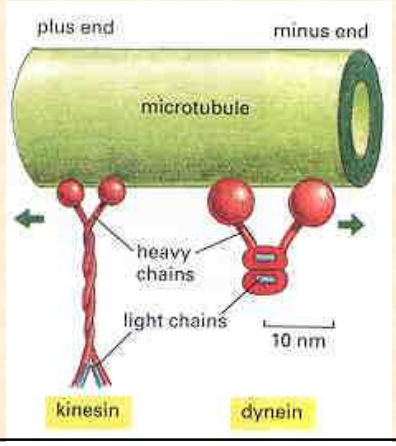
pomalý transport – menej ako 6 mm/deň, presun proteínov nezabalených do vezikúl

„Retrograde transport“ – transport materiálu smerom z periférie do bunkového tela – len materiál zabalený do vezikúl, 200 mm/deň

Motorické proteíny: kinesin objavený ako prvý, 7 skupín M.P.

Kinesin (anterograde transport):

- pozostáva z hlavy a dvoch koncových častí, hlava sa viaže na vezikulu
- hydrolýza jednej mol. ATP spôsobí konformačnú zmenu = 1 krok
- 1 krok = 8nm = veľkosť jedného tubulínového diméru
- podobne funguje „retrograde transport“, ale motorickým proteínom je **dynein**



Neuroglie v CNS

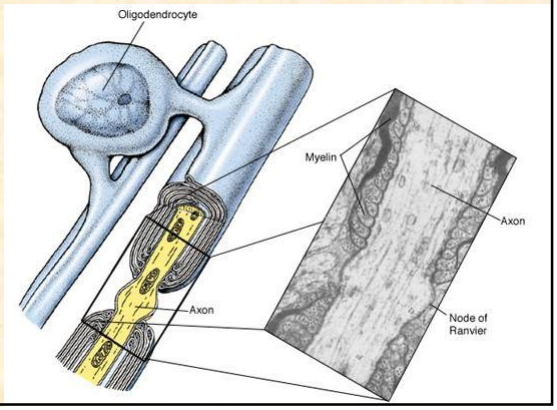
ependymové bunky - fylogeneticky aj ontogeneticky najstaršie gliové elementy u vyšších stavovcov tvoria výstelku dutín (cilindrický riasinkový epitel = ependym), transcelulárny transport

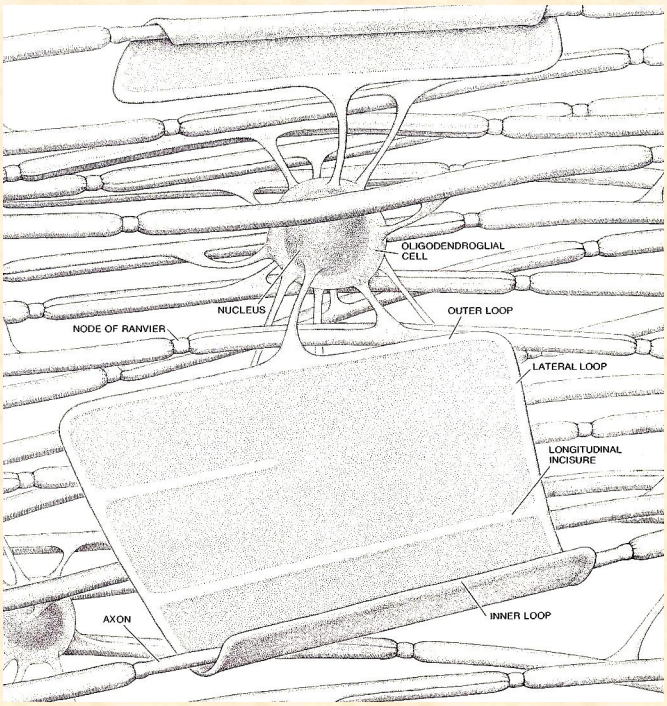
astrocyty - rozvetvené hviezdicovité bunky s dlhými výbežkami spájajú stenu kapiláry s povrchom neurónu, podporná a výživná funkcia

oligodendroglie (oligodendrocyty) - vytvárajú myelínové pošvy axónov (kapacita 35 axónov) pri zvýšenom funkčnom zaťažení sa podieľajú na zaistení metabolizmu neurónu

mikroglie (Hortegove glie) - malé, pohyblivé bunky schopné fagocytózy, zúčastňujú sa obranných reakcií hlavne za patologických stavov

nódium, paranódium, bazálna membrána, internódium

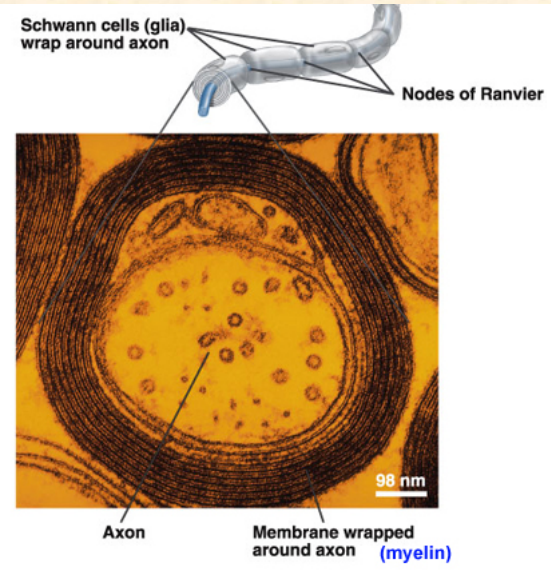




Neuroglie v PNS

Schwanove bunky - tvoria myelínovú pošvu (kapacita 1 axón), dôležité pre regenerácii nervu ako vodiaca línia, metabolický význam, za patologických podmienok schopnosť fagocytózy

Satelitné bunky (amficity) - modifikáciu Schwanových buniek, ale nepodieľajú sa na tvorbe myelínovej pošvy priliehajú na povrch neurónov v senzitívnych a vegetatívnych gangliách kde majú úlohu v metabolických procesoch

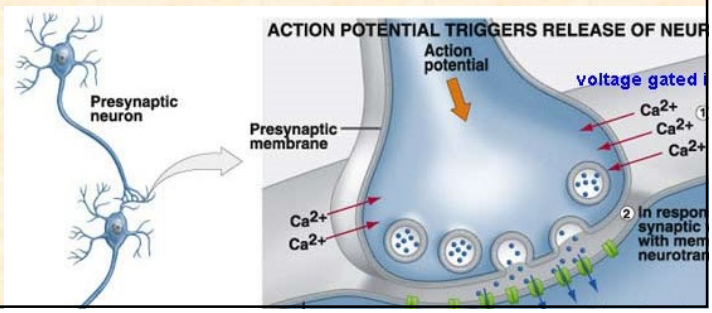


Synapsia =
funkčný kontakt medzi membránami dvoch buniek, z ktorých je aspoň jedna neuronálneho pôvodu

synapsie: chemické, nervovosvalová platnička, elektrické, zmiešané (chemický aj elektrický prenos)

Typy synapsií:

Podľa typu buniek:	*Typy interneuronálnych synapsií:*
Interneuronálne	axo-dendritické (najčastejšie)
Neuroefektorové	axo-somatické
Neuroreceptorové	dendro-dendritické
	somato-dendritické
	axo-axonálne



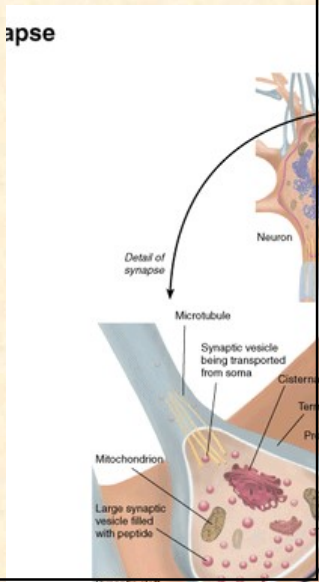
Chemická synapsia:
prenos signálu mediátormi (transmiter), synaptické zdržanie 0,3-1 ms

- presynaptická časť – synaptické vezikuly, aktívna zóna, Ca^{2+} kanály, exocytóza
  keď vzruch dosiahne p.č. zvyšuje Ca^{2+}, kalcium aktivuje presun synaptických váčkov k aktívnej zóne
- synaptická štrbina
- postsynaptická časť – receptory
  Na^{+} kanály – excitačný postsynaptický potenciál (EPSP)
  K^{+} a Cl^{-} kanály – inhibičný postsynaptický potenciál (IPSP)

Akčný potenciál vzniká na základe časovej a priestorovej sumácie EPSP a IPSP.

Prenos nervovej aktivity na chemickej synapse:

1. Syntéza mediátoru v presynaptickom neuróne
2. Skladovanie a výdaj mediátoru do synaptickej štrbiny
3. Interakcia mediátoru s receptorom
4. Odstránenie mediátoru zo synaptickej štrbiny



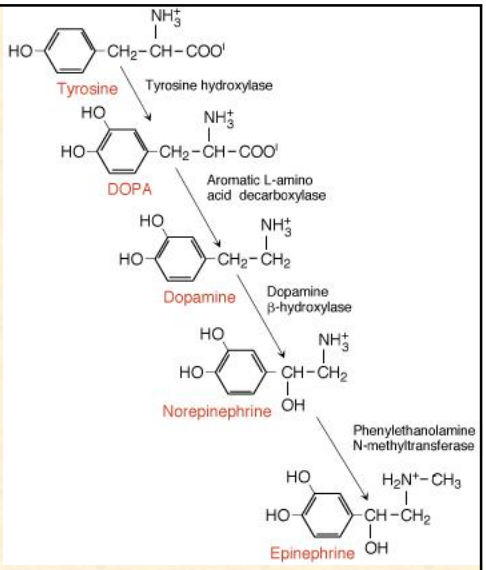
Funkčná definícia <u>neuromediátoru</u>:

1. Látka je syntetizovaná v neuróne
2. Látka je prítomná v presynaptickom zakončení a je uvoľňovaná v dostatočnom množstve na vyvolanie špecifického účinku
3. Ak je látka podaná exogénne vyvolá rovnaký efekt ako endogénny mediátor
4. Existuje špecifický mechanizmus na jeho odstránenie zo synaptickej štrbiny

<u>Acetycholín</u>
<u>Biogénne amíny:</u>
dopamín
noradrenalín
adrenalín
serotonín
histamín
<u>Aminokyseliny:</u>
kyselina γ-aminomaslová
glutamát
glycín

Acetylcholín:
•autonómny NS (všetky pregangliové aj postgangliové zakončenia parasympatika)
•CNS: miecha, predĺžená miecha
•na nervovosvalovej platničke
<u>receptory:</u>
•***muskarínový typ***: v srdci, inhibítor atropín
•***nikotínový typ***: nervovosvalová platnička, inhibítor kurare
na postsynaptickej membráne sa hydrolyzuje acetylcholínesterázou

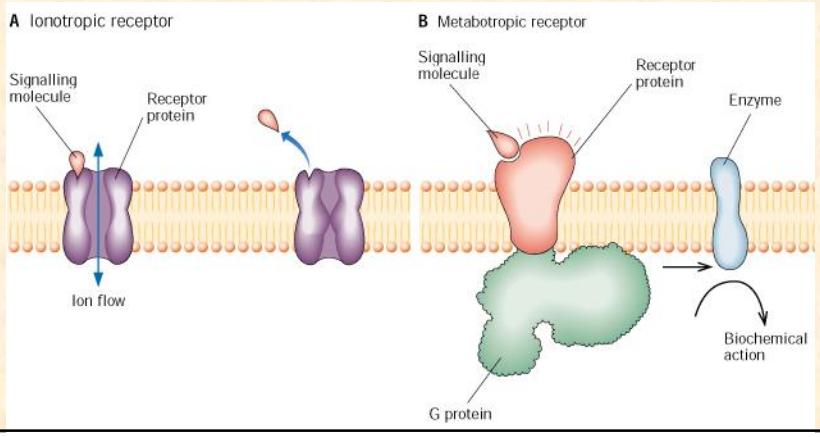
Noradrenalín:
•väčšina sympatikových postgangliových zakončení
•CNS: hypotalamus, predĺžená miecha, mozoček
<u>receptory:</u>
•α väčšinou excitačné
•β väčšinou inhibičné
časť mediátora difunduje do okolia a priľahlej glie
noradrenalín sa spätne vychytáva
zvyšok sa oxiduje MAO alebo metyluje
katechol-O-metyltransferázou



<u>Neuromodulátory</u>:
zmena citlivosti postsynaptickej membrány,
endorfíny, enkefalíny, substancia P, prostaglandíny

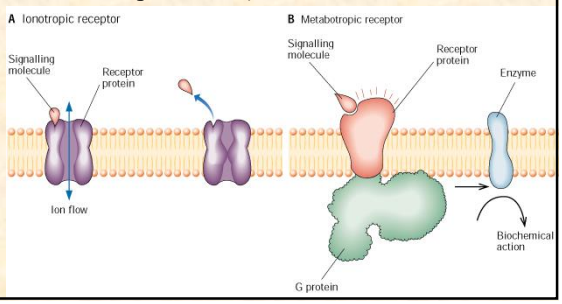
DOPA - ***dihydroxyfenylalanín***

mechanizmus účinku neuromediátora na postsynaptickej membráne
naviazanie sa na synaptické receptory → zmena membránového potenciálu
-**ionotropné receptory** priamo otvárajú iónové kanály
nikotínové Ach receptory
-**metabotropné receptory** otvárajú iónové kanály nepriamo:
prostredníctvom G-proteínu: α- a β-adrenergné receptory
muskarínové Ach receptory
GABA receptory
- efektor je enzým produkujúci „second messenger"
- druhý posol aktivuje proteínkinázy al. mobilizuje intracelulárny Ca^{2+}



druhé posly vznikajúce interakciou s G proteínom:
-adenylátcyklázou: cAMP
-fosfolipázou C: inozitol trifosfát, diacylglycerol, Ca^{2+}
-fosfolipáza A_2: kyselina arachidonová a jej metabolity (eicosanoidy) sú lipofilné = transcelulárne synaptické mesengery
-? NO a CO môžu difundovať aj do presynaptického neurónu = „retrograde messenger"

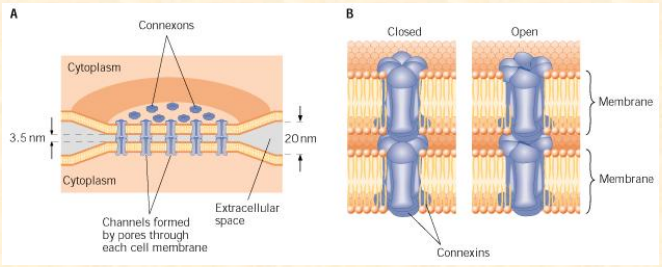
rozdiely medzi ionotropnými a metabotropnými receptormi:
IR sú rýchlejšie (MR majú pomalší a dlhšie trvajúci účinok), IR sú len na postsynaptickej membráne, (MR sa nachádzajú všade, určujú kľudový Potrenciál, ale samé nestačia na vznik akčného potenciálu)



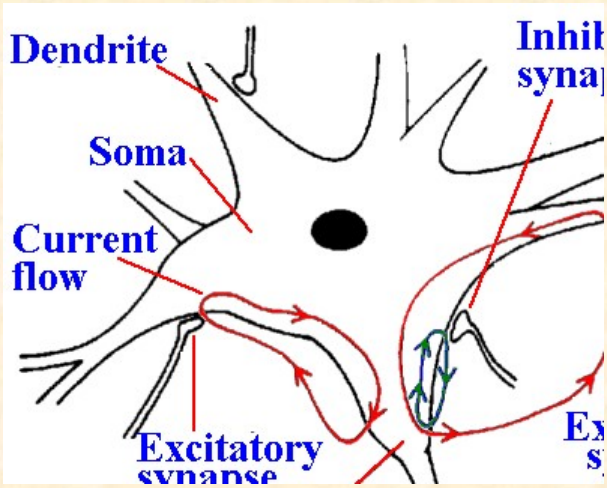
elektrická synapsia, nervovosvalová platnička

Elektrická synapsia:

- veľmi rýchly prenos vzruchovej aktivity, synaptické zdržanie 0,05 ms
- často sa vyskytuje u vyšších stavovcov, u cicavcov zriedka
- gap junction



- sú tvorené **konexónmi** (cca **100**) – nevyhnutné na vyvolanie akčného potenc.
- tvoria priame elektrické spojenie medzi bunkami (dochádza ku kontaktu cytoplazmy oboch buniek), póry konexónov na seba naväzujú
- póry konexónov sú veľké – voľný prechod iónov a molekúl (t.j. sú obojsmerné)
- väčšinou **depolarizujú** postsynaptickú membránu
- konexón pozostáva zo **6 podjednotiek**, rotáciou môžu otvárať alebo zatvárať kanály
- rozličné tkanivá sú senzitívne na rozličné stimuly kontrolujúce otváranie resp. zatváranie konexónov
- kyslé pH, ↑ Ca^{2+} zatvára - indikuje to poškodenie bunky
- môžu byť regulované chemickými synapsami
- môžu mať napäťovo riadené kanály →viesť prúd len jedným smerom
- tvoria spojenia medzi astrocytmi



Neuróny RF majú veľmi dlhé dendrity a axóny, ktoré sa rozdeľujú aspoň na dve vetvy z ktorých sa odpájajú početné kolaterály.

Takáto organizácia umožňuje veľké množstvo interakcií (u cicavcov môže každý neurón retikulárnej formácie prímať vstup zo 4000 iných neurónov a byť synapticky spojený s 25 000 tisíc inými neurónmi)

postsynaptická časť – receptory
Na^+ kanály – excitačný postsynaptický potenciál (EPSP)
K^+ a Cl^- kanály – inhibičný postsynaptický potenciál (IPSP)

Akčný potenciál vzniká na základe časovej a priestorovej sumácie EPSP a IPSP.

Nervovosvalová platnička (chemická synapsa)

• vlákna kostrového svalu sú priamo riadené nervovým systémom

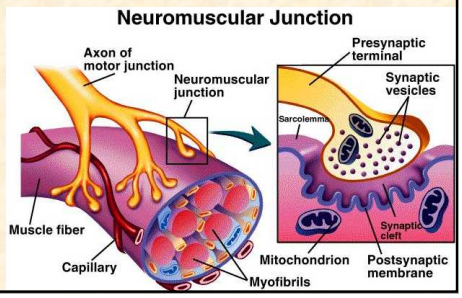
• axóny miechových motoneurónov vytvárajú spolu so sarkolémou nervovo svalové platničky podobné chemickým synapsám

• už nemyelizovaný úsek axónu sa delí na drobné telodendriá, ktoré vytvárajú kontakty s vláknom kostrového svalu

• presynaptické elementy majú rovnakú štruktúru ako bunky v CNS okrem toho, že sú kryté Schwannovou bunkou

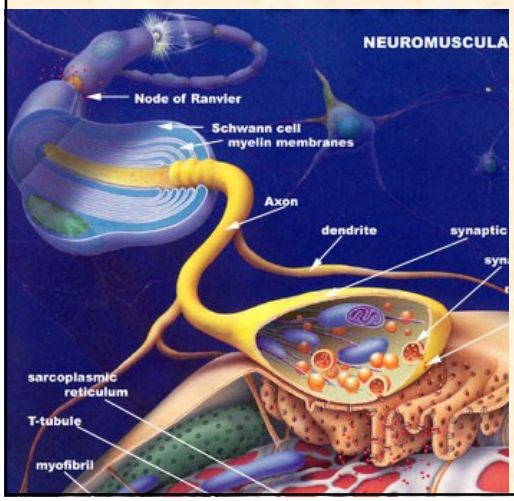
• tvoria sa tu primárne a sekundárne synaptické štrbiny – toto vedie k významném uzväčšeniu recepčnej plochy synapsie

• invaginácie sú kryté bazálnou membránou, preto sú hrubšie – 50-70 nm



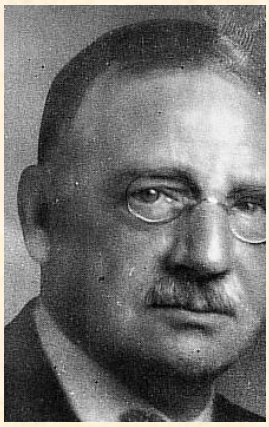
Nervovosvalová platnička (chemická synapsa)

- uvolnenie acetylcholínu sa otvárajú Na+ kanály – vznikne miestna depolarizácia
- Na+ kanálikov je tam veľmi veľa, preto môže svalová bunka na každý vzruch reagovať akčným potenciálom
- nikotínové receptory, Na^+ kanály



z nervových zakončení sa uvoľňujú kvantá mediátora nie len pri akčnom potenciály ale aj náhodne - depolarizácia 1 mV (miniatúrny platničkový potenciál) – nespôsobí akčný poteniál

Otto Loewi (1873-1961)



1936
Nobelova cena za Fyziológiu a medicínu

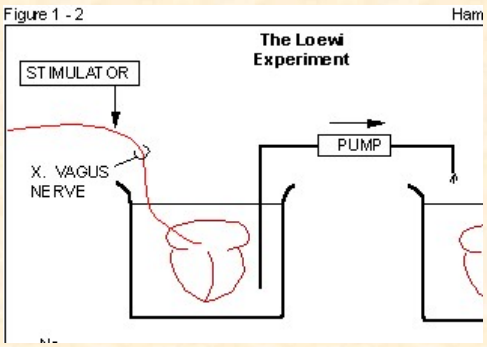
V roku 1921 objavil prvý neurotransmiter.

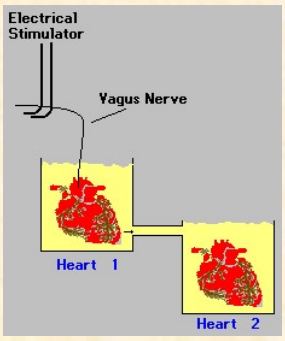
V jeho pokuse, ktorý sa mu prisnil, použil dve žabie srdcia.

Prvé srdce bol pripojené na nervus vagus a inkubované v nádobe s fyziologickým roztokom. Táto inkubačná nádoba bola prepojená s ďalšou nádobou, kde sa nachádzalo druhé srdce tak, že pufor z nádoby 1 prechádzal do nádoby 2. Elektrická stimulácia nervus vagus spomalila činnosť srdca v prvej ale aj v druhej nádobre.

Loewi navrhol, že elektrická stimulácia nervu vagu spôsobila výdaj chemicej substancie, ktorá sa dostala z nádoby 1 do nádoby 2. Dnes vieme, že táto chemická substancia sa nazýva acetylcholín.

prehľad





Kľudový potenciál:

- na membráne živých buniek je možné namerať tzv. kľudový potenciál
- – 50 až – 90 mV
- príčinou kľudového potenciálu je nerovnomerné rozloženie intracelulárnych a extracelulárnych iónov
- uplatňujú sa K^+, Na^+, Cl^- a fixné anióny bielkovín
- prostredníctvom aktívneho trasportu je Na^+ trvale čerpaný von z bunky výmenou za K^+ (3 Na+ von a 2 K+ do bunky)
- následkom toho je koncentrácia K^+ 35 krát vyššia vo vnútri bunky a koncentrácia Na^+ je 20 vyššia v extracelulárnej tekutine než v bunke
- anióny bielkovín a fosfátov nemôžu bunku opustiť pasívnou cestou, membráne je pre ne nepriepustná
- kľudová membrána je pre K^+, ktorý je aktívne kumulovaný v bunke, relatívne dobre priepustná, preto K^+ difunduje podľa koncentračného spádu von zatiaľ čo nedifuzibilné anióny zostávajú vnútri
- tým vzniká malý potenciálový rozdiel medzi vnútorným a vonkajším povrchom
- za kľudových podmienok je membrána málo priepustná pre Na^+, preto nemôže kompenzovať elektrický potenciál
- membrána je relatívne dobre priepustná pre Cl^-, Cl^- difunduje von z bunky proti koncentračnému gradientu vďaka narastajúcemu potenciálu
- napokon sa ustáli rovnovážny potenciál pre K^+ a Cl^- daný silou elektrických a chemických poteniciálov pre oba ióny

- ak je podráždená vzrušivá bunka, t.j. bunka nervová alebo svalová, mení sa vodivosť membrány pre ióny a tým aj potenciál na membráne

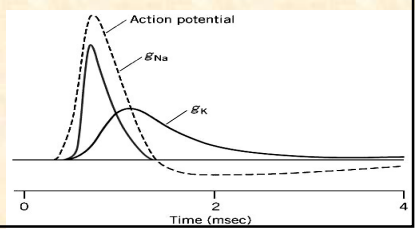
Nervový vzruch:

- vzniká v iniciačnom segmente
- je vedený jedným smerom - centrifugálne
- rýchlosť šírenia až 120 $m.s^{-1}$
- šírenie bez dekrementu

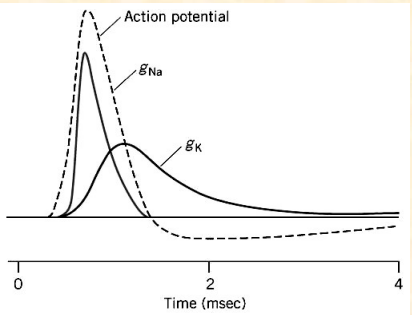
Akčný potenciál:

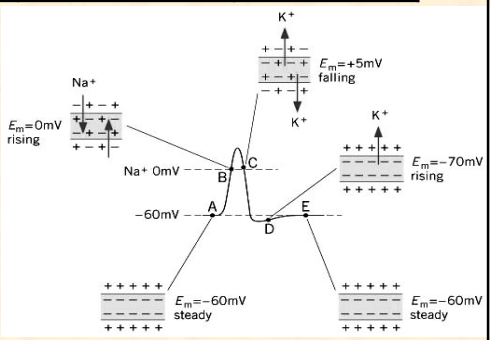
po dosiahnutí depolarizácie o 15mV permeabilita m. pre Na^+ stúpa, ale odtok K^+ udržiava m. potenciál, po dosiahnutí spúšťacej úrovne ⇒

- depolarizácia
- otvorenie napäťovo riadených Na+ kanálov
- transpolarizácia (+30 až +40 mV)
- pomalé otváranie K^+ kanálov
- zatvorenie Na^+ kanálov
- repolarizácia - obnovenie rozloženie iónov Na^+ -K^+ ATP dependentnou pumpou

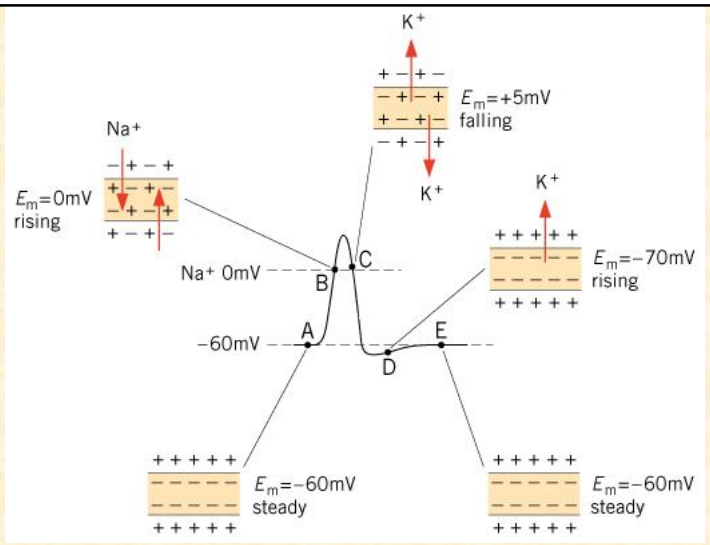


intracelulárne		**extracelulárne**	
Na^+	12 mmol/l	Na^+	145 mmol/l
K^+	155 mmol/l	K^+	4 mmol/l
Ca^{2+}	10^{-8}- 10^{-7} mol/l	Ca^{2+}	2 mmol/l
Cl^-	4 mmol/l	Cl^-	120 mmol/l
HCO_3^-	8 mmol/l	HCO_3^-	27 mmol/l
A^-	155 mmol/l		
kľudový membránový potenciál	**-90 mV**		





Na⁺-K⁺ ATP dependentná pumpa transportuje 3 Na^+ von a 2 K^+ do bunky

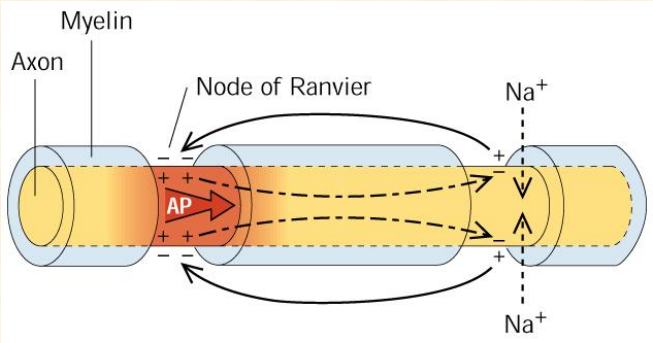


Vedenie vzruchu:

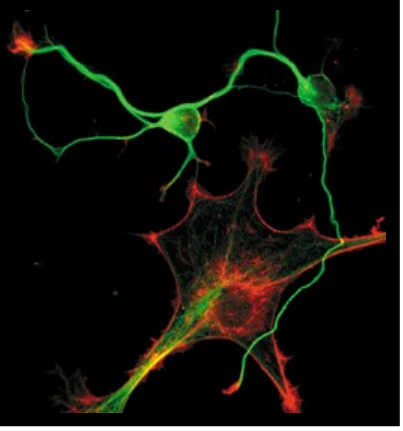
- vzruch je funkčným prejavom činnosti neurónu
- v mieste vzniku vzruchu sa selektívne mení priepustnosť membrány → lokálny elektrický prúd → aktivácia membrány susedného úseku axónu
- akčný potenciál vzniká vždy rovnakým spôsobom, preto sa vzruch šíri bez dekrementu
- myelinizované nervové vlákna – saltatórne vedenie vzruchu

Vedenie vzruchu v myelinizovaných vláknach:

- saltatórne vedenie vzruchu
- u myelinizovaných vlákien dráždi lokálny prúd nervovú memebránu až v najbližšom Ranvierovom záreze (nódiu)
- na rozdiel od internódia je membrána bohato obsadená napäťovo riadenými iónovými kanálikmi a preto len tu dochádza k depolarizácii
- vzruch preskakuje značné úseky nervového vlákna 0,3-1,2 nm – tým sa jeho vedenie zrýchľuje a je energeticky efektívnejšie
- myelínová pošva bráni preskakovaniu vzruchu z jedného axónu na druhý
- rýchlosť vedenia vzruchu je vyššia u hrubšieho vlákna ako u tenšieho



	Dráždivá (nevodivá) membrána	Vzrušivá (vodivá) membrána
Reaktibilnosť na podnety	dráždivá chemicky	dráždivá elektricky
Zmena polarizácie	depolarizácia aj hyperpolarizácia	len depolarizácia
Podstata zmeny polarizácie	zvädšenie priestupnosti pre **Na^+** (depolarizácia, **EPSP**) alebo **K^+** a **Cl^-** (hyperpolarizácia, **IPSP**)	zväčšenie priepustnosti pre **Na^+** (spúšťacia úroveň → akčný potenciál)
Časový priebeh odpovede	odpoveď spojitá, stupňovaná, dlhá latencia, **sumácia EPSP a IPSP**	odpoveď **„všetko alebo nič“**, krátka latencia (absolútna a relatívna refraktérna fáza)
Elektrografický prejav	pomalý potenciál (desiatky ms)	hrot (spike) – ms alebo zlomky ms
Propagácia	nešíri sa	šíri sa
Farmakol. ovplyvnenie	citlivosť na farmaká	malá citlivosť na farmaká
Vzájomné vzťahy	ovplyvňuje vzrušivú membránu v susedstve (na určitej úrovni depolarizácie vzniká vzruch 15 mV)	spôsobujej sekréciu mediátora na synapse
Výskyt vo vzrušivých štruktúrach	**postsynaptická membrána, značná časť povrchu sómy, dendrity**	**axón**, svalové vlákno, časť sómy (axónový hrbolček)

Ako je jednotný spôsob vzniku vzruchu tranformovaný na špecifickú fyziologickú odpoveď?

- vznik akčného potenciálu (**všetko alebo nič)**
- neuromediátory (EPSP, IPSP)
- prepojenie neurónov
- vznik a zánik synapsií
  (plasticita nervovej sústavy)
- selekcia informácií
  (hierarchická organizácia, hematoencefalická bariéra)
- prepojenie s efektorovým orgánom