



FASPER

Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju
Medicinska fiziologija – predavanja

NEUROFIZIOLOGIJA:
OPŠTI PRINCIPI – 2. deo

Prof. Dr Zvezdana Kojić

Ishodi učenja

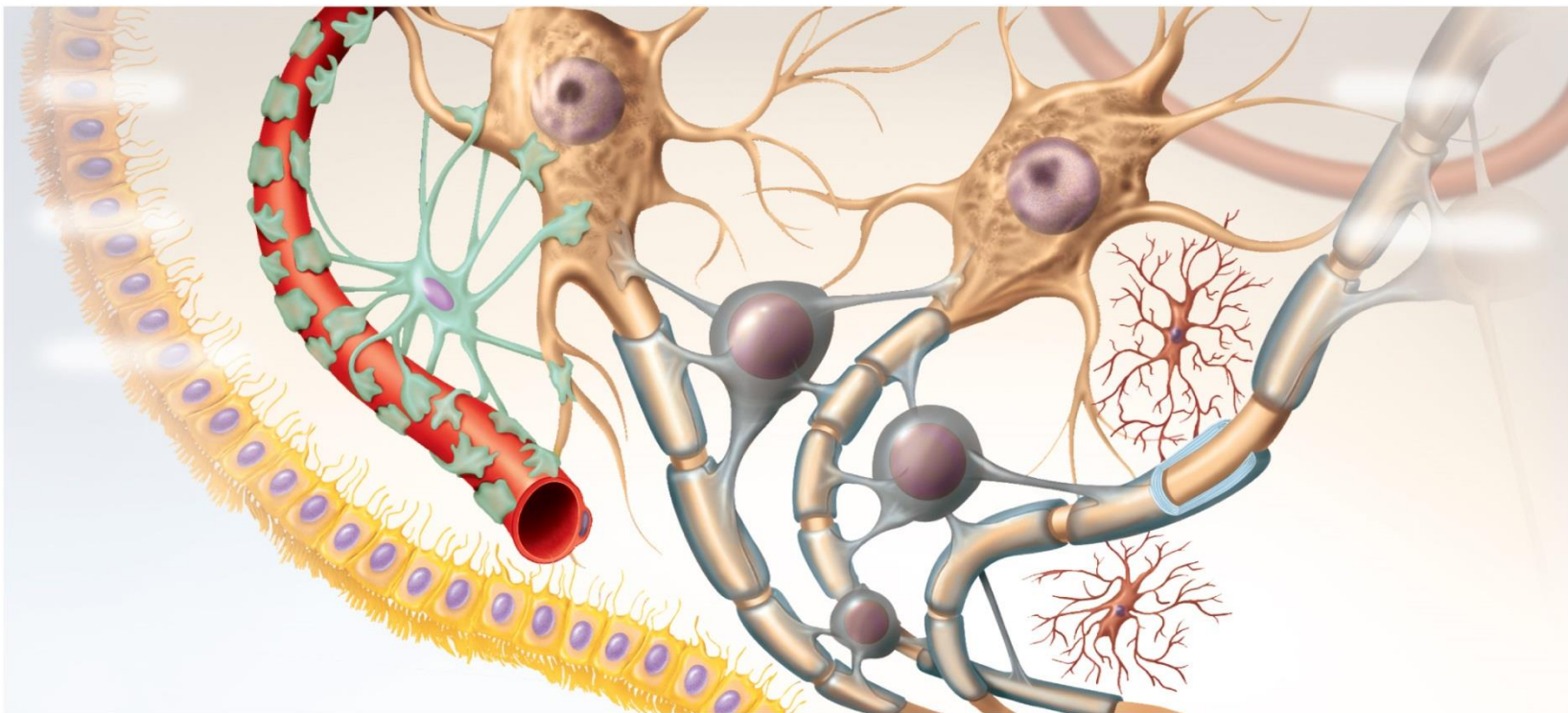
1. Neuron: morfo – funkcionalne karakteristike
2. Sinapse
3. Vrste nervnih vlakana
4. Zakoni nervnog provođenja
5. Prenos signala u grupi neurona
6. Neuroglija

Kako leptir bez krila može preći reku?



...

Kada je u vrtić stigao tada četverogodišnji Ismail, dečak koji se rodio bez obe ruke, deca su rekla: “Evo nam Leptira!”.



Osnovna strukturna i funkcionalna jedinica nervnog sistema:

NERVNA ĆELIJA (NEURON)

NEURON – građa i funkcija

DENDRITI

- Prenose info ka telu
(*Ulazna zona*)

ĆELIJSKO TELO

- Integrativna zona
Inicijalni segment

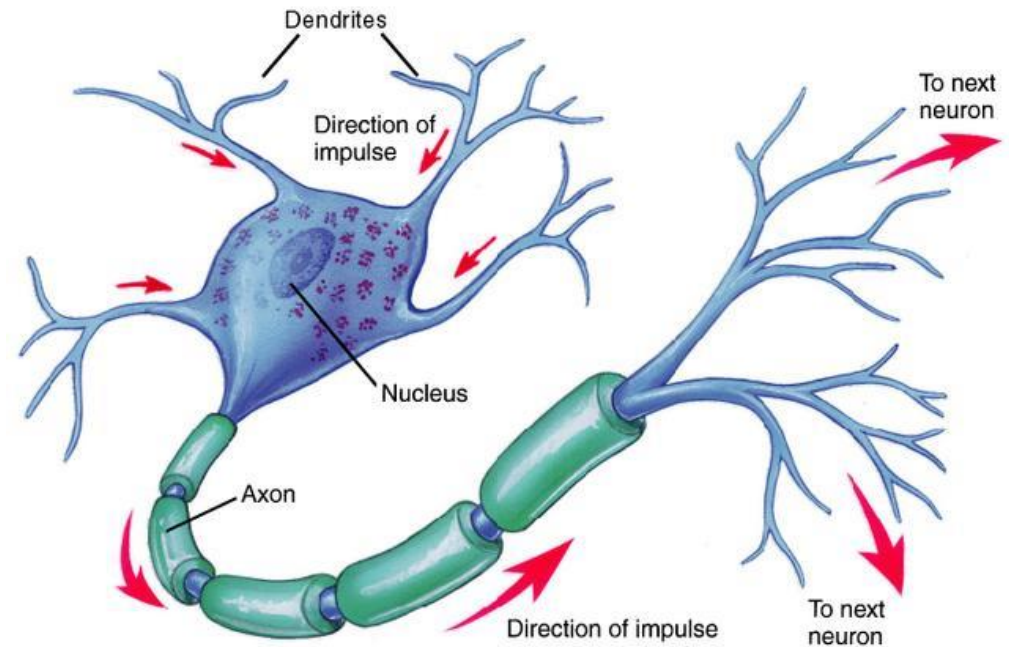
AKSON U UŽEM SMISLU

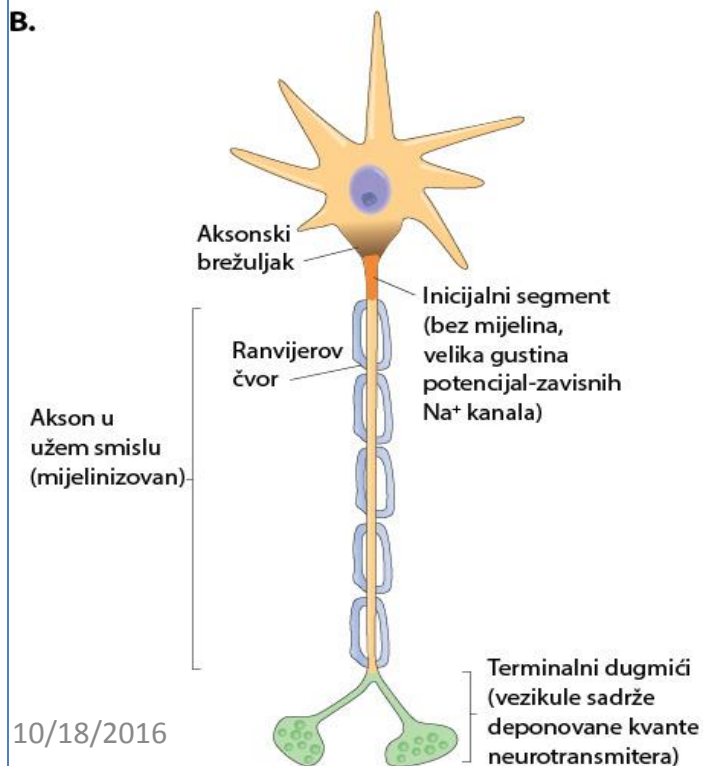
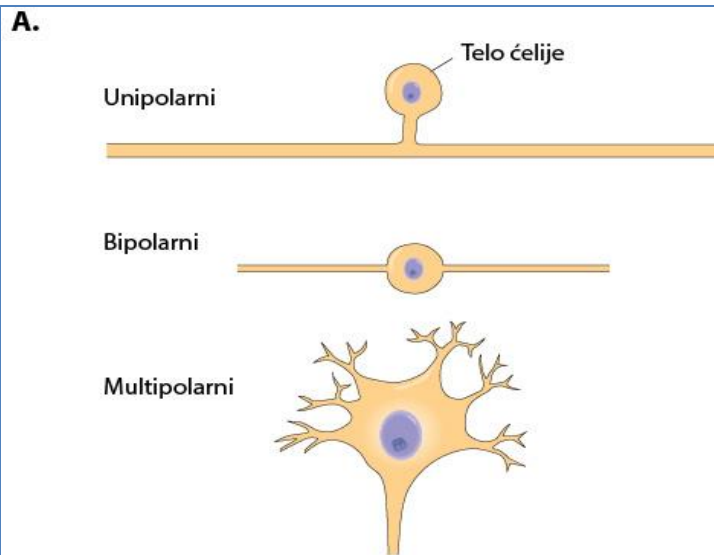
- Prenosi info od tela
(*Izlazna zona*)

AKSONSKI (PRESINAPTICKI) ZAVRŠECI

- Oslobađaju NT

Polarizovana struktura za protok info.!!

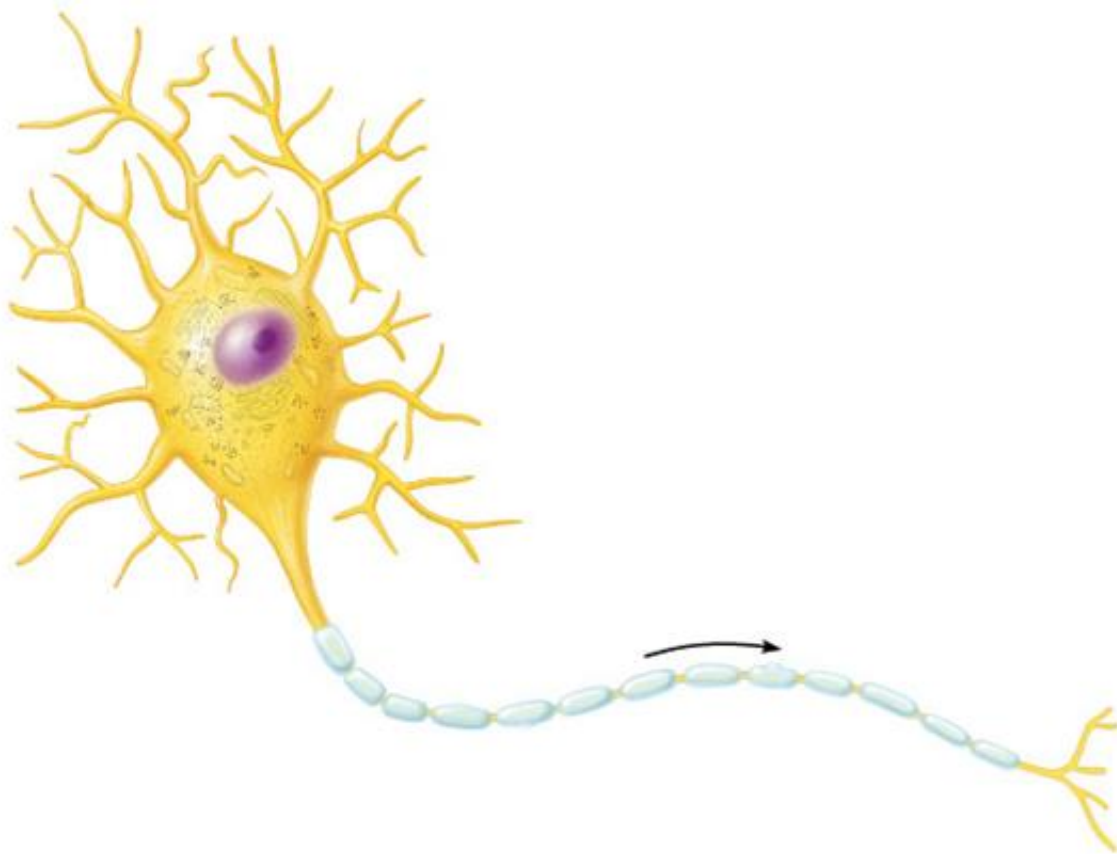




Zbog toga što se veličina, oblik i funkcionalne osobine neurona značajno razlikuju, koristi se nekoliko sistema **KLASIFIKACIJE NEURONA**, koji se delimično preklapaju.

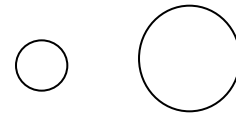
1. Prema **broju** nastavaka: unipolarni, bipolarni, multipolarni.
2. Prema **organizaciji dendrita**: piramidalni, stelatni.
3. Prema **dužini aksona**: Goldži tip I , Goldži tip II.
4. **Opšta funkcionalna klasifikacija**: senzorni, motorni , interneuroni (*processing*, najbrojniji!).
5. Prema **vrsti neurotransmitera**: holinergički, dopaminergički, serotoniniski, ...

Koliko brzo AP (signal) putuje duž aksona?



**Brzina širenja AP
zavisi od 3 faktora:**

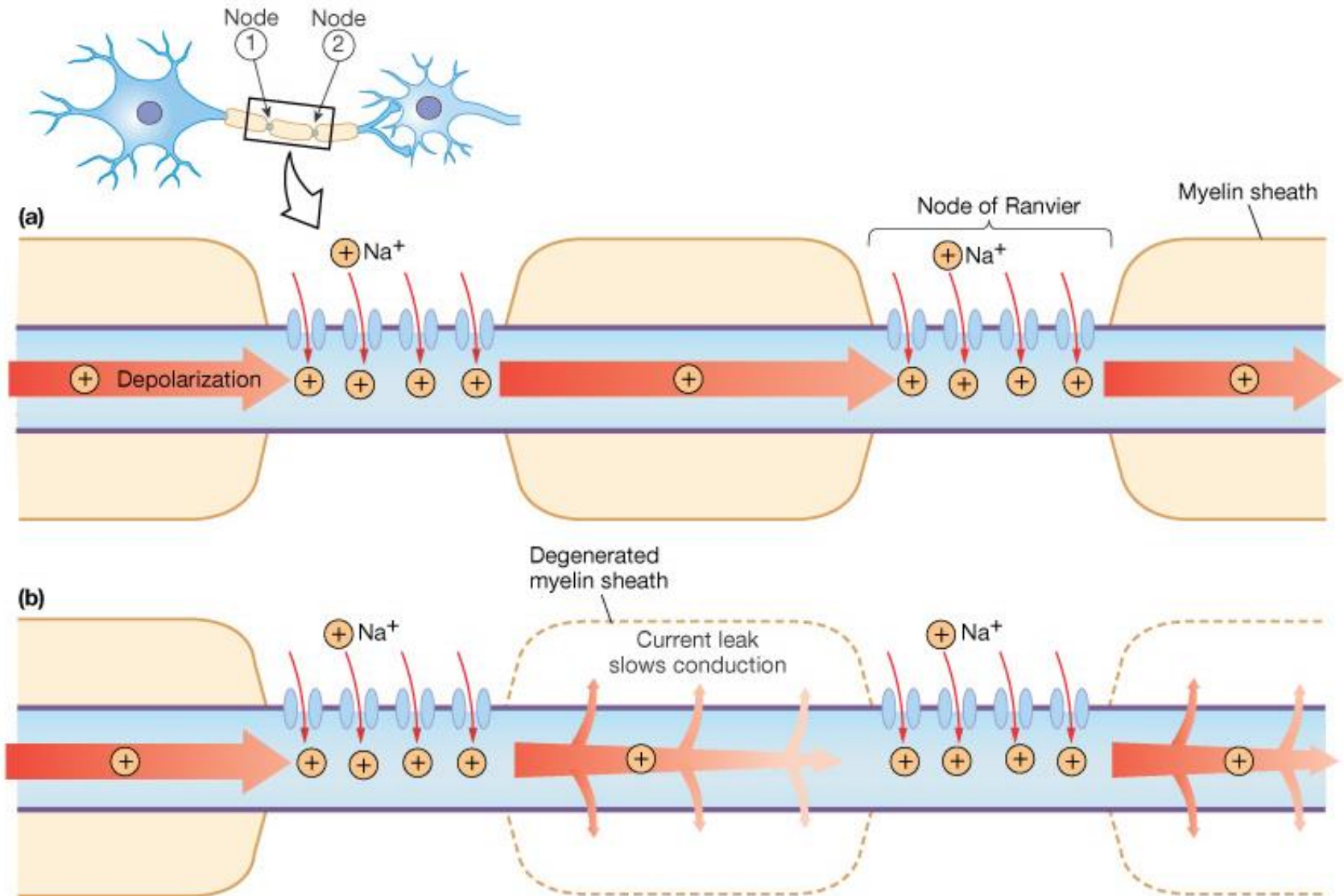
1. Dijametra



2. Temperature

3. Mijelinizacije

Mijelinsko nervno vlakno: saltatorno vođenje AP



Akson = Nervno vlakno

- Nervno vlakno ≠ Nerv

| MIJELINSKA VLAKNA | | | Dijametar (μm) | Brzina provođenja (m/s) |
|---------------------|----|--|----------------|-------------------------|
| Grupa I | Aα | velika motorna | 10-20 | 70-120 |
| Grupa II | Aβ | dodir, pritisak | 5-12 | 30-70 |
| | Aγ | mala motorna | 3-6 | 15-30 |
| Grupa III | Aδ | bol, hladno | 2-5 | 12-30 |
| | B | ANS, preganglijska | ≤3 | 3-15 |
| NEMIJELINSKA VLAKNA | | | | |
| Grupa IV | C | Bol, t ^o , ANS-SY postganglijska | 0,1-1,5 | 0,5-2 |

NERV je skup nervnih vlakana.

Zakoni nervnog provođenja

- Zakon anatomskog integriteta
- Zakon fiziološkog integriteta
- Zakon izolovanog provođenja
- Zakon da je brzina provođenja upravo proporcionalna dijametri nervnog vlakna
- Zakon o obostranom provođenju
- Zakon „sve ili ništa“
- Zakon projekcije
- ...



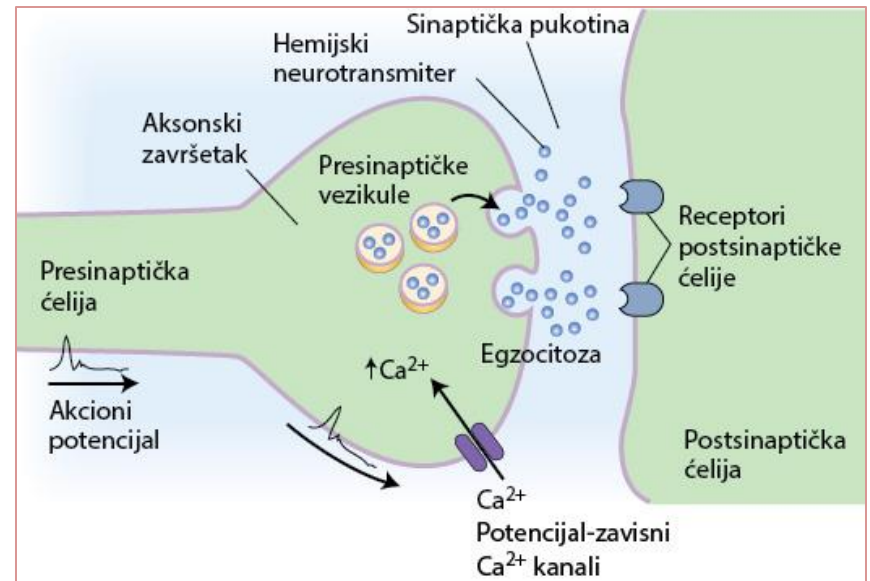
NERVNE SINAPSE I KARAKTERISTIKE SINAPTIČKE TRANSMISIJE

Vrste sinapsi. Neurotransmiteri. EPSP i IPSP. Sumacija: prostorna i vremenska. Sinaptičko zadržavanje i provođenje. Zamor sinapsi.

SINAPSA

- Mesto gde APs mogu preći sa jedne nervne ćelije na drugu.
- synapsis (grčki) = veza

To je **funcionala veza** ali ne i anatomska veza (jer između 2 neurona postoji prostor: sinaptička pukotina).



Vrste sinapsi

1. Prema lokalizaciji

- Centralne
interneuronske
- Periferne:
 - * nervna ć. – receptor
 - * nervna ć. – efektor: mišić, žlezda

2. Prema funkciji

- Ekscitatorne
- Inhibitorne

3. po načinu prenosa biostruja

Električne sinapse

- Nisu široko raspostranjene
- Građa: pukotinasta veza (jonski kanali naspramni)
- Veoma mala sinaptička pukotina (2 nm)
- kontinuitet citoplazme između pre i postsinaptičke ćelije
- Transmitter je jonska struja.
- Sinaptičko zadržavanje: malo
- Dvosmerni prenos AP.

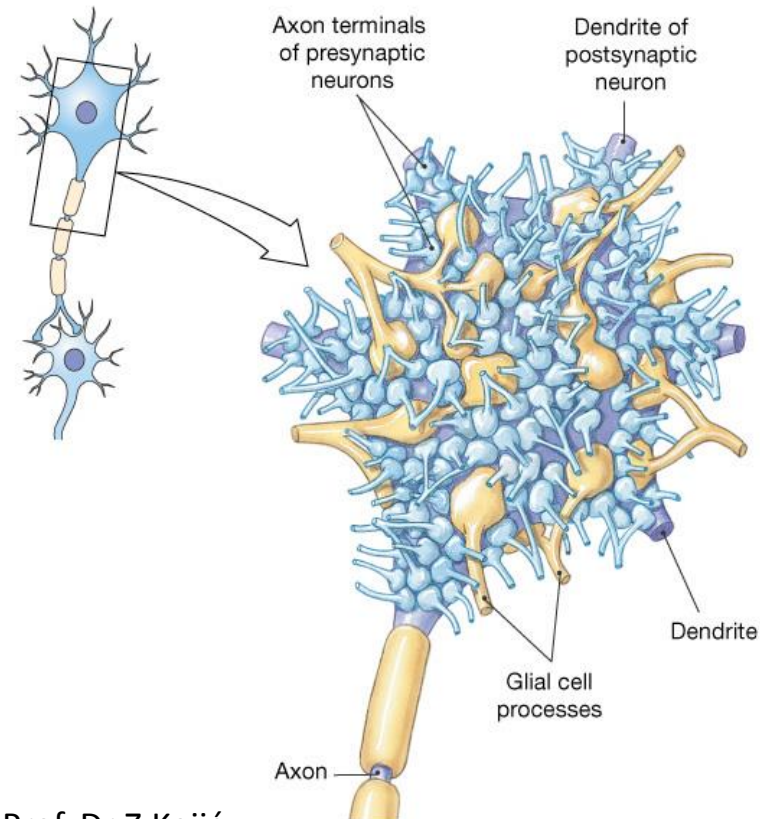
Hemijske sinapse

- Veoma raspostranjene
- Građa: složena
- Veća sinaptička pukotina (30-50 nm)
- bez kontinuiteta citoplazme između pre- i post-sinaptičke ćelije.
- Transmitter je hemijska supstanca.
- Sinaptičko zadržavanje: dugo (obično 0.5ms, a nekad 1-5 ms).
- Jednosmerni prenos AP.

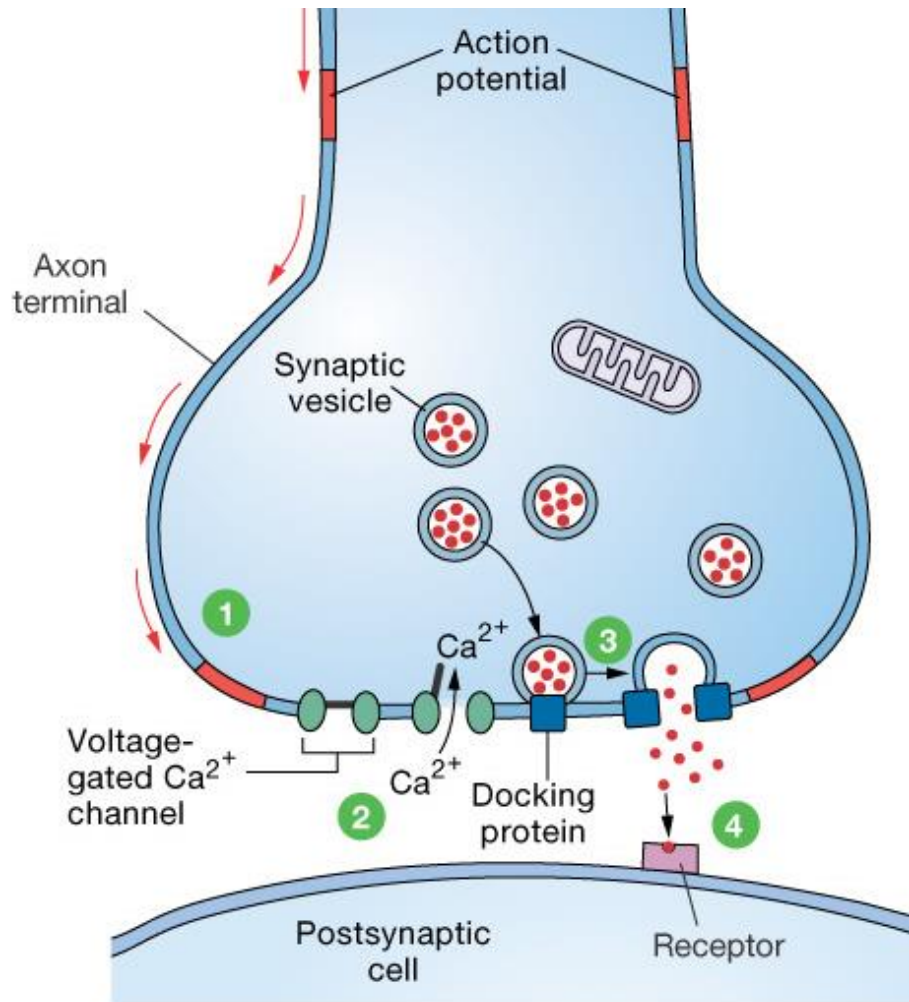
Hemijske sinapse - vrste

Presinaptički neuron → postsinaptički neuron

- akso-dendritske (najčešće)
- akso-somatske
- akso-aksonske



Hemijska sinapsa



građa:

A: presinaptički završ.

B: sinaptička pukotina

C: postsinaptič.mem.

- 1 An action potential depolarizes the axon terminal.
- 2 The depolarization opens voltage-gated Ca^{2+} channels and Ca^{2+} enters the cell.
- 3 Calcium entry triggers exocytosis of synaptic vesicle contents.
- 4 Neurotransmitter diffuses across the synaptic cleft and binds with receptors on the postsynaptic cell.

Na postsinaptičkoj membrani: EPSP ili IPSP

- EPSP: povećana propustljivost za Na^+ (depolarizacija)
- IPSP: povećana propustljivost za K^+ ili Cl^- (hiperpolarizacija)

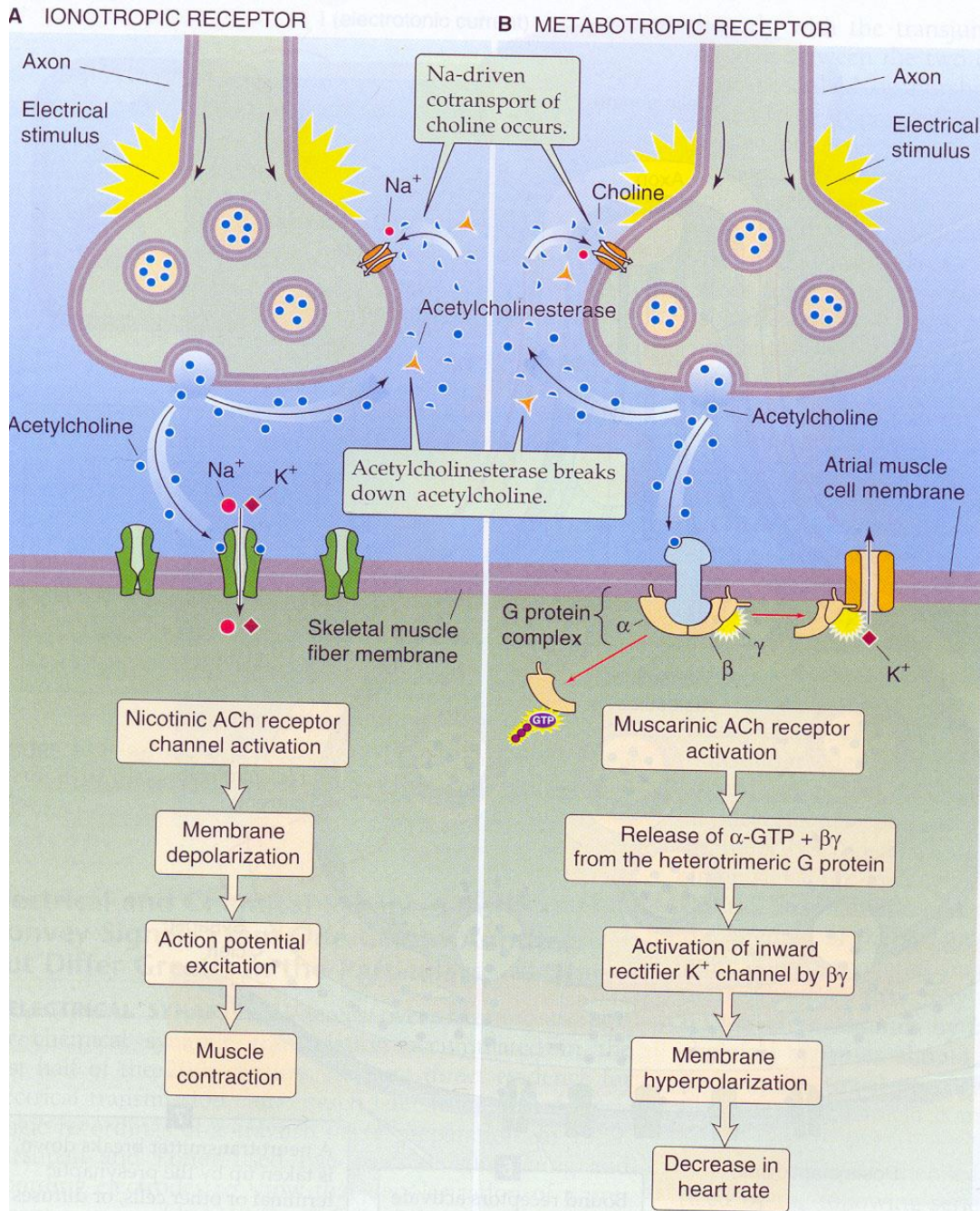
Zavisi od:

1. *vrste receptora*
2. *vrste neurotransmitera*

Receptori

- 1. Jonotropni:** Ligand-zavisni jonski kanal: NT direktno menja provodljivost jonskih kanala i ekcitabilnost membrane. Efekat najbrži, ali najkraće traje.
primer: nikotinski ACh-receptor (ACh \rightarrow Na⁺), GABA_A (Cl⁻)
- 2. Metabotropni:** nastanak sekundarnog glasnika, koji menja ekcitabilnost post-SM kao rezultat promene njenog metabolizma: sporiji.
primer: β -adrenergički receptor
- 3. Promena ekspresije gena u post-SM,** koja menja aktivnost neurona: efekat najsporiji, ali dugo traje. primer: noradrenergički neuroni.

U integrativnim centrima mozga: postoje i brzi (kratkotrajni) i spori (dugotrajni) oblici sinaptičke transmisije.



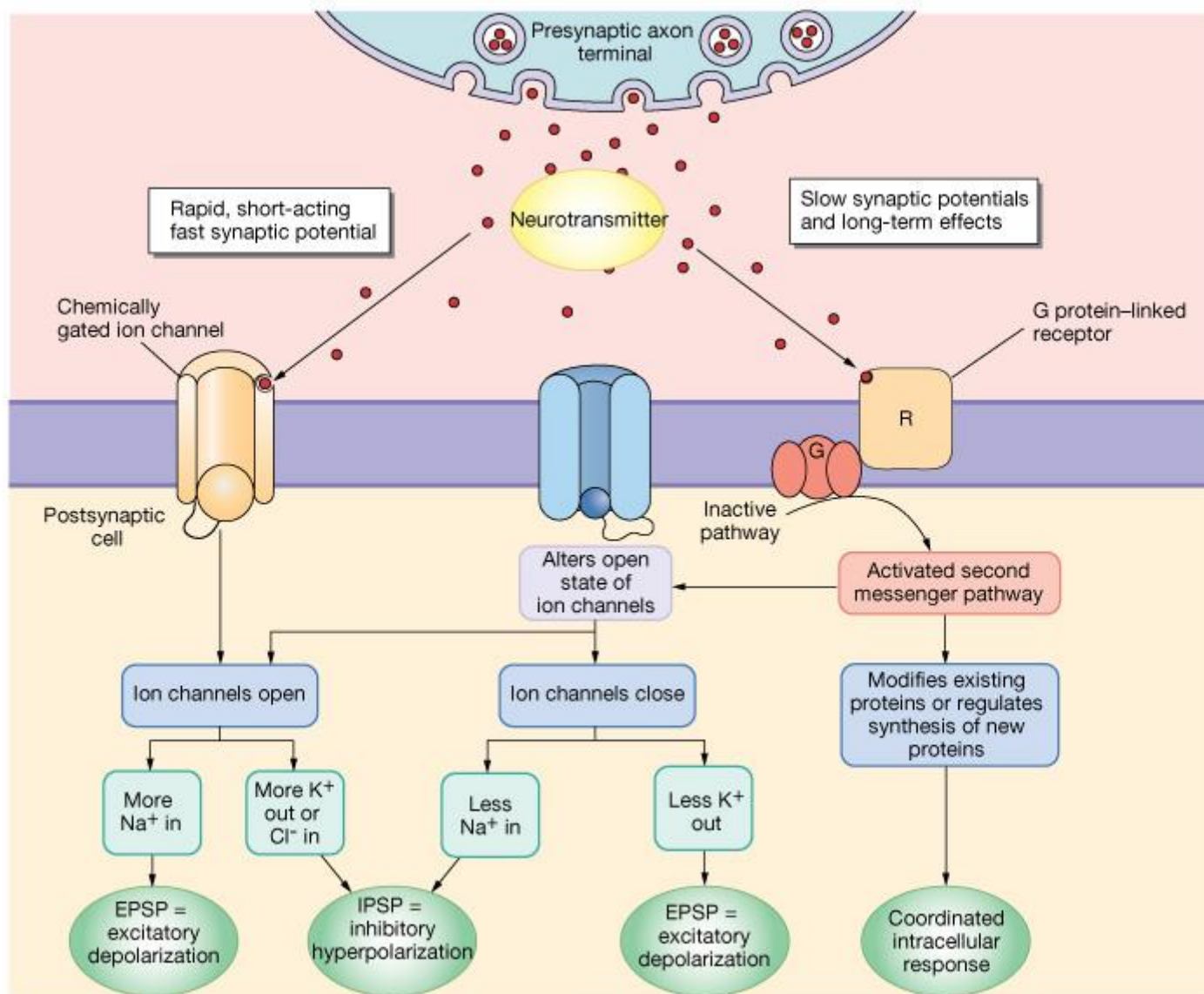
1. Jonotropni:

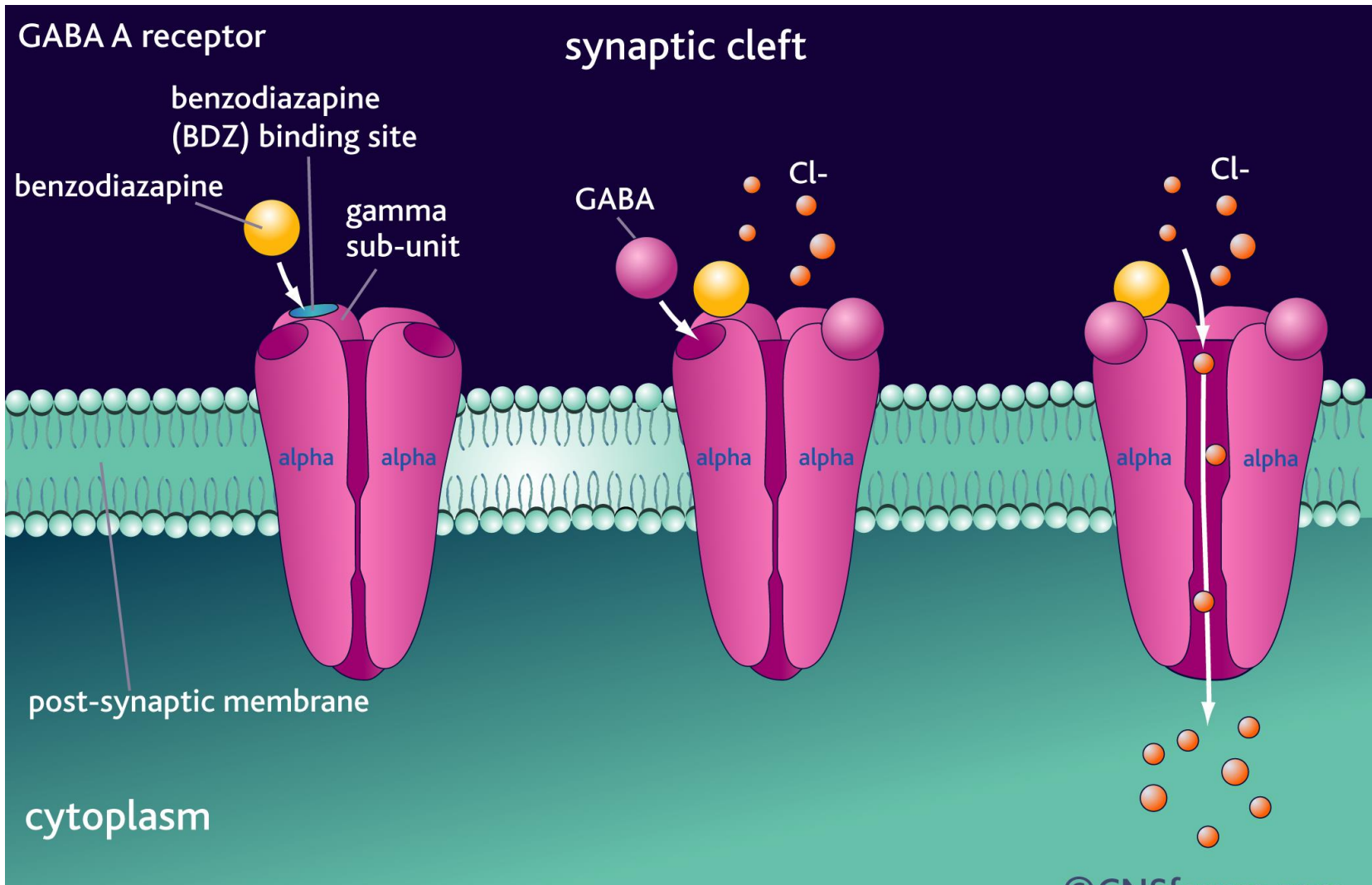
- * ACh: Na⁺ → EPSP
- * GABA: K⁺ → IPSP
- Cl⁻ → IPSP

Primarni **inhibitorni NT** su GABA i glicin.

2. Metabotropni

Odgovor post-sinaptičke ćelije: 2 načina





Sedativno-hipnotički lekovi (npr. benzodiazepini, barbiturati) deluju na GABA_A receptor koji povećava ulazak jona Cl⁻ i izaziva hiperpolar. PS-membrane (IPSP). **Ovi lekovi se moraju koristiti veoma pažljivo**, jer zavisno od doze oni mogu izazvati depresiju funkcije CNS: sedacija → anksioliza → hipnoza → anestezija → depresija medule (depresija respiratornog centra) → koma.

Receptori

Habitualizacija (navikavanje): smanjen broj i aktivnost receptora na post-SM, ako mnogo NT (opioidi).

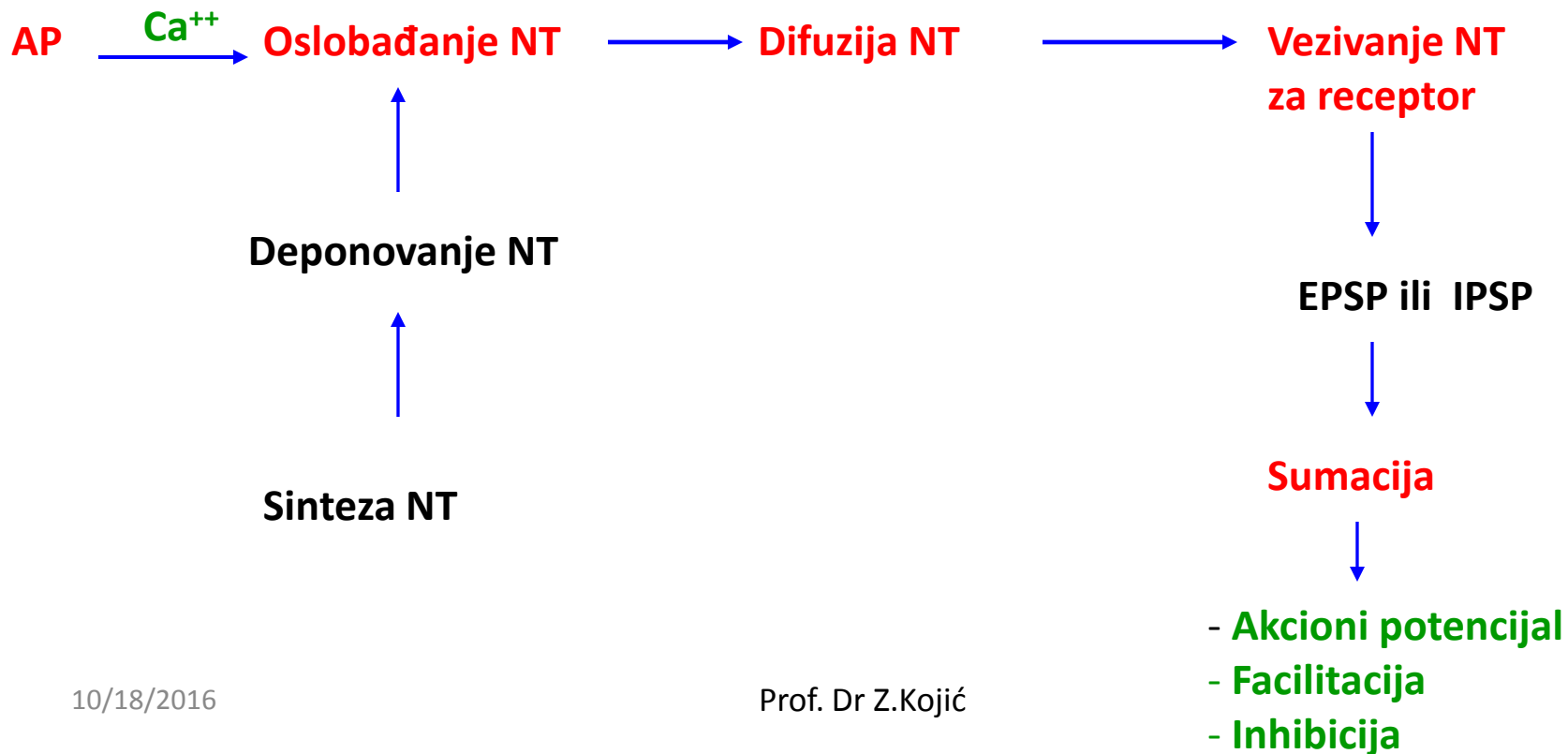
Senzitizacija (povećana osetljivost): obrnuto.

“down/up” regulacija

**PRESINAPTICKI
ZAVRSETAK**

**SINAPTICKA
PUKOTINA**

**POSTSINAPTICKI
ZAVRSETAK**



Odgovor post-SM

- Na dendritima i somi post-sinaptičkog neurona: završava se veliki broj pre-sinaptičkih završetaka.
- **Jedan AP u jednom pre-sinaptičkom neuronu nije dovoljan da dovede do okidanja AP u post-sinaptičkom neuronu.**
- do okidanja AP post-sinaptičkog neurona dovešće tek:
 - **PROSTORNA SUMACIJA**
 - **VREMENSKA SUMACIJA**

Integracija: zajednička obrada, sumacija

- post-sinaptički potencijali: sabiraju se!
- EPSP i IPSP: prolazne hipopolarizacija (hiperpolarizacija) post-SN koja može da se sabira (sumira).
- **Prostorna sumacija**: dva ili više posebnih pre-SN istovremeno okidaju.
- **Vremenska sumacija**: kada jedan pre-SN okida AP velikom frekvencijom (dva ili više AP) u vremenskim razmacima koji su kraći od trajanja postsinaptičkog potencijala.

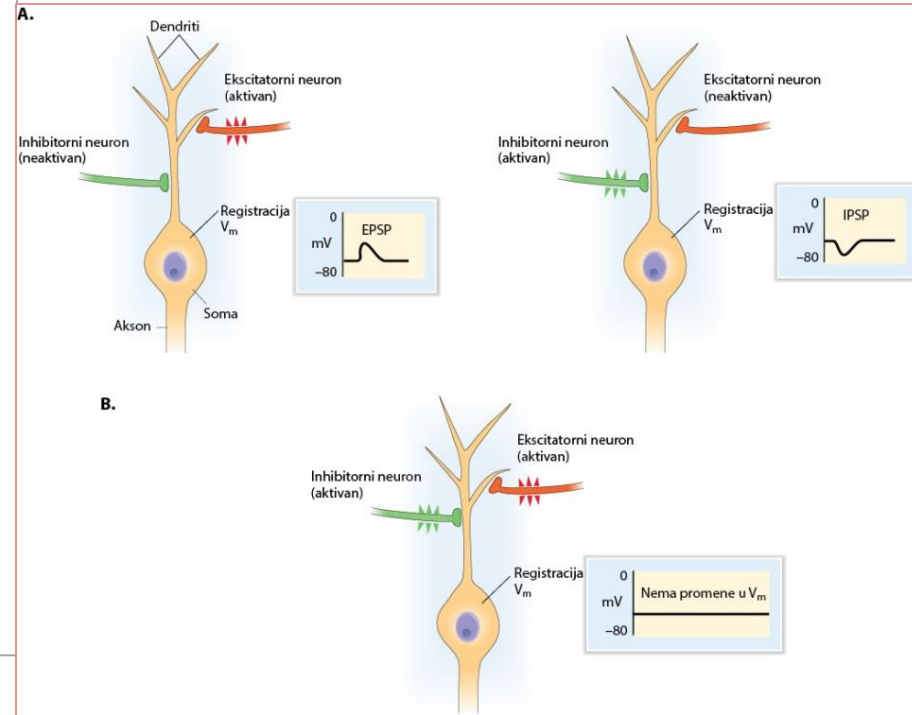
INTEGRACIJA POSTSINAPTIČKIH POTENCIJALA

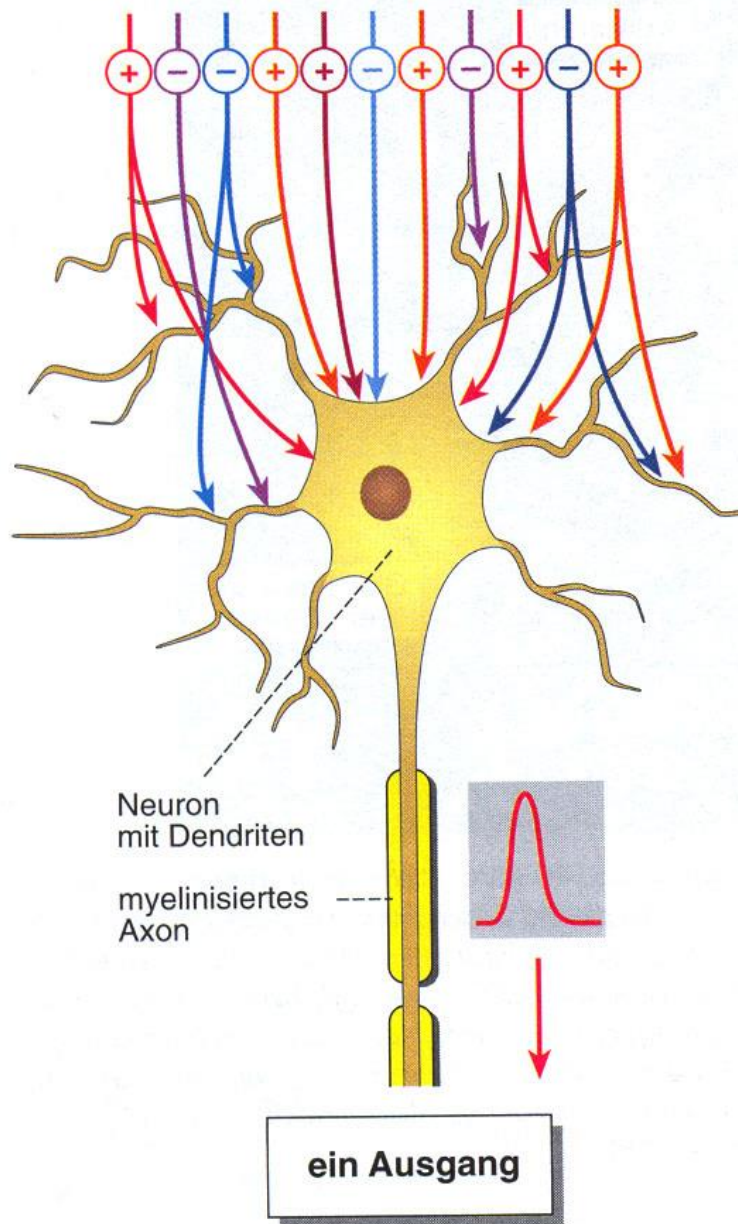
Protok informacija između neurona je posredovan promenama u membranskom potencijalu postsinaptičke ćelije (slika A).

■ **EPSP** nastaju ako NT depolarizuje postsinaptičku membranu.

■ **IPSP** nastaju ako NT hiperpolarizuje potencijal postsinaptičke membrane.

Ako se jedan IPSP pojavi otprilike u isto vreme i na istom mestu kao i jedan EPSP, on nastoji da poništi ekscitaciju i spreči aktivaciju postsinaptičkog neurona (slika B).





Integracija informacija na nivou jednog neurona

Primer: alfa-motoneuron
(k.moždina): stotine sinapsi na
njemu: neke su ekscitatorne
(EPSP) druge su inhibitorne
(IPSP). Post-sinaptička ćelija
sabira post-SP, i ako je zbir EPSP
veći od zbira IPSP, i pri tome je
dostigao prag-AP, nastaje AP na
inicijalnom segmentu post-SN.

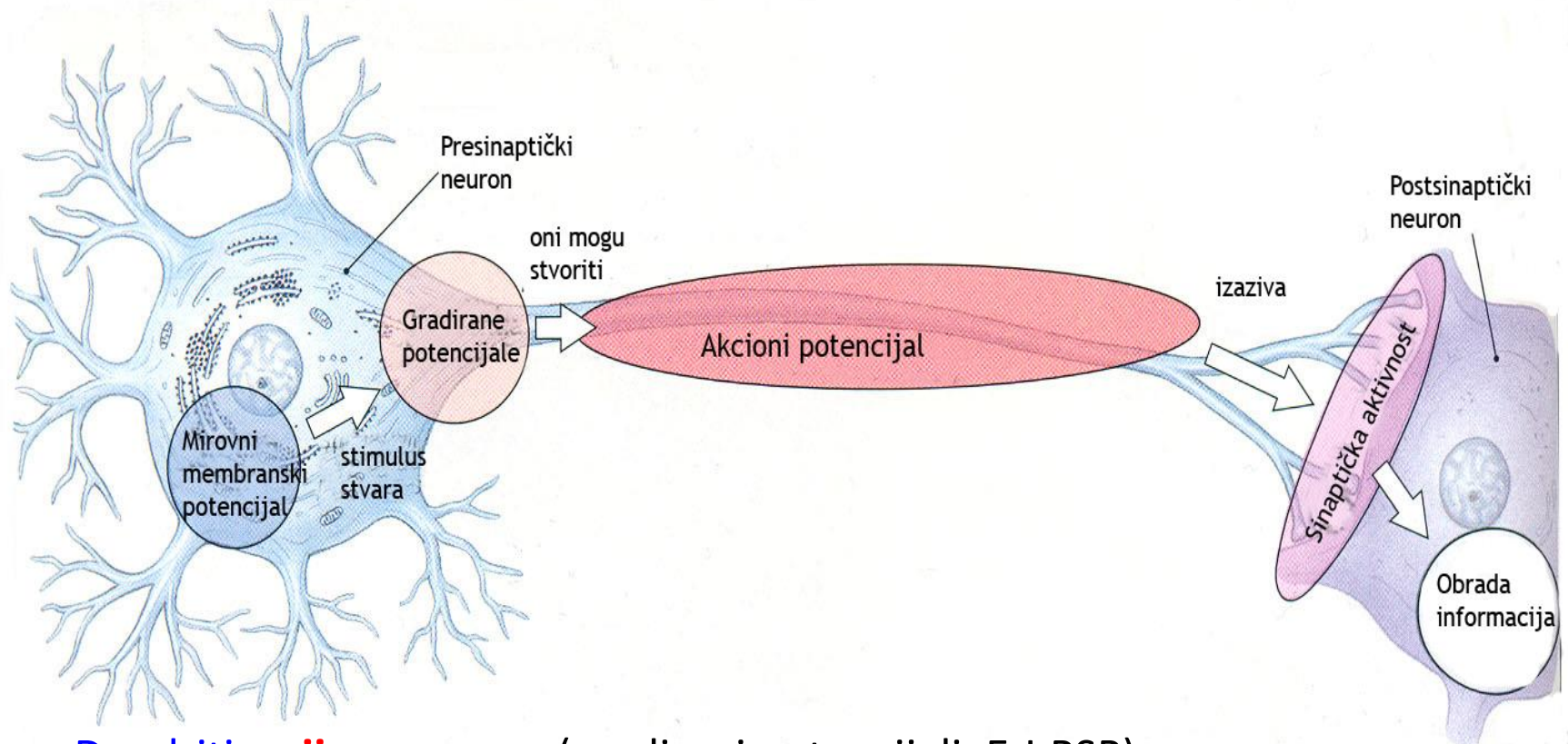
Integracija (sumacija) služi za
finu kontrolu aktivnosti post-SN
i za složenu zajedničku obradu
informacija.

| | ETP | AP |
|--------------------------|---|---|
| Zakon “sve ili ništa” | Ne važi: gradirani fenomen! | Važi |
| Propagirajući fenomen | Ne: lokalni fenomen! dekrementno vođenje | Da |
| Refraktarnost | Ne | Da: Apsolutna i relativna |
| Sumacija | Da | Ne |
| Triger: | NT, hormoni | Prag za AP |
| Mesto nastanka | Dendriti i ćelijsko telo | Aksonski brežuljak |
| Vrste | 1. Lokalizaciji: RP, EPSP, IPSP, MPMP 2. hipo- i hiper- polarizirajući | 1. Monofazni: šiljak, sa platoom, složeni 2. Bifazni |

Uzajani odnos:
iako veoma različiti
ETP i AP su
uzajamno blisko
povezani!!!!

Nema nastanka AP
bez predhodnog
nastanka ETP!

Potencijali na membrani



Dendriti: **prijemna zona** (gradirani potencijali, E-I:PSP)

Soma: **integrativna zona**

Inicijalni segment: **stvara AP**

Akson: **izlaz** iz neurona (nosi AP do narednog neurona)

Sinapsa: akson → **dendriti** – **prijemna zona**

Dendriti i soma: samo provode ETP. Ne stvaraju AP.

HEMIJSKE SINAPSE posreduju u najvećem broju komunikacija između neurona.

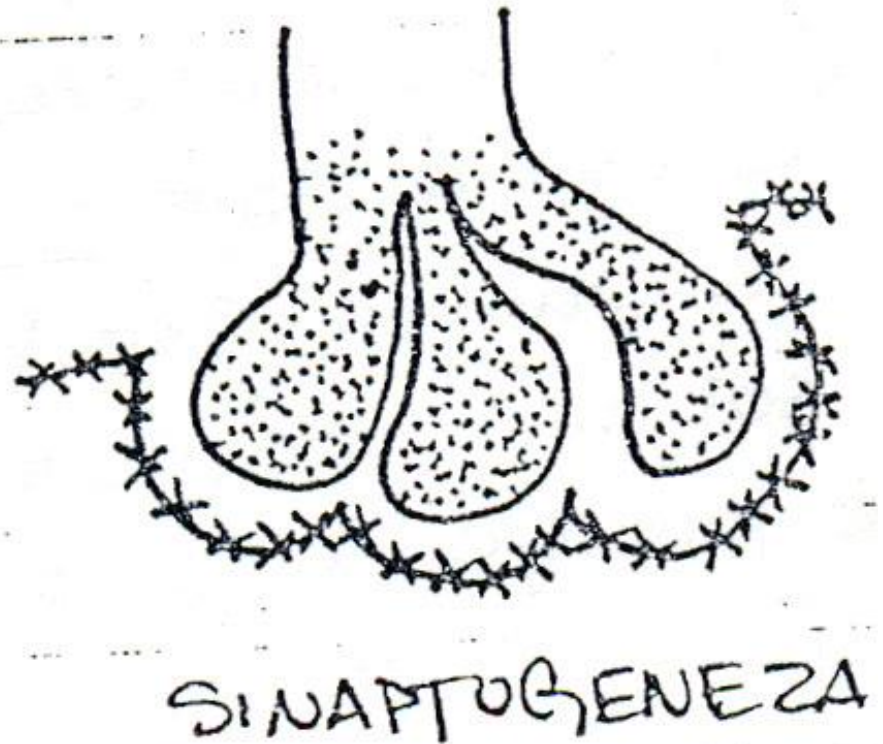
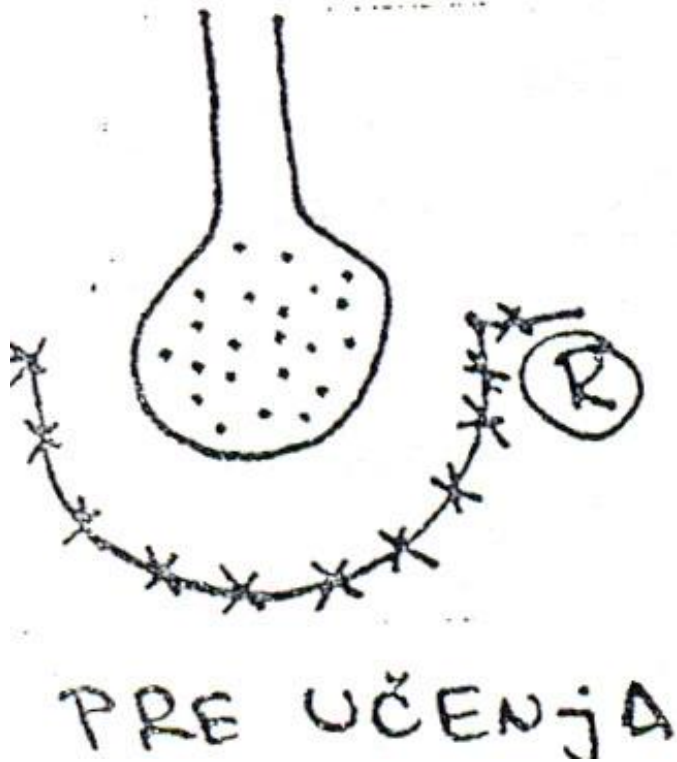
- **Presinaptički aksonski završeci** deponuju u vezikulama molekule NT.
- **Akcioni potencijali** aksona depolarizuju presinaptičke aksonske završetke.
- **Depolarizacija uzrokuje** ulazak jona Ca^{2+} u aksonski završetak.
- **Egzocitoza** vezikula se dešava i nastaje oslobađanje NT u sinaptičku pukotinu.
- **Neurotransmitter deluje na specifičan receptor** na postsinaptičkoj membrani druge ćelije i dovodi do **nastanka postsinaptičkog događaja**. Aktivacija **jonotropnih receptora** izaziva direktne promene u permeabilnosti postsinaptičke membrane za jone; aktivacija **metabotropnih receptora** obično započinje G-protein posredovanu aktivaciju sekundarnog glasnika u postsinaptičkoj ćeliji.
- **Neurotransmittersko signaliziranje prestaje** usled uklanjanja NT iz sinaptičke pukotine: difuzija, enzimska razgradnja ili, najčešće, putem aktivnog preuzimanja molekula NT.

Modifikacija sinaptičke aktivnosti

- **Facilitacija:** ponovljena stimulacija pre-SN dovodi do pojačanja post-sinaptičkog odgovora (brži, lakši, veći). Kratko traje (100 ms).
- **Post-tetanička potencijacija:** pre-SN okida velikom frekvencijom tokom nekoliko sekundi, onda se na post-SN razvija dugotrajni porast odgovora (traje minutima po prestanku okidanja pre-SN).
- **“Long term potencijacija”:** danima, u sinapsama u hipokampusu: učenje i kratkotrajno pamćenje!
- **Plastičnost sinapsi:** učenje i dugotrajno pamćenje; sinteza proteina u sinapsi

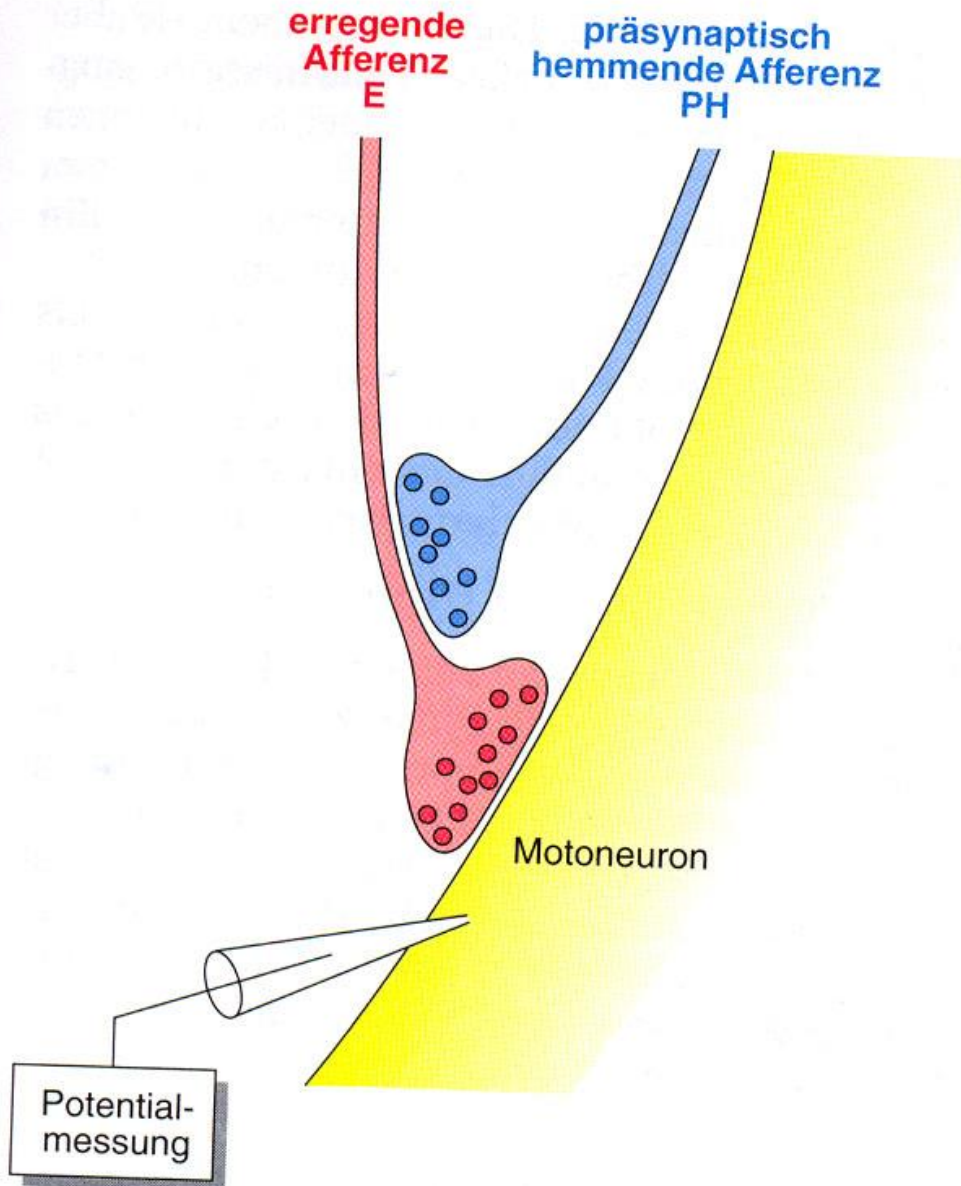
Plastičnost sinapsi: učenje

Izgled sinapse



Inhibicija u sinapsi: vrste

- 1. Postsinaptička (klasična):** neselektivna: smanjen odgovor na sve pristigle signale
- 2. Presinaptička:** akso-aksonske sinapse, smanjenje količine oslobođenog NT iz pre-SZ. Preko GABA-e: IPSP – manja amplituda AP – manje Ca^{++} ulazi, manja egzocitoza NT.
Duže traje od 1. Selektivna je samo za jednu draž.
- 3. Lateralna:** izoštravanje signala u senzornim putevima: “sposobnost razlikovanja 2 tačke” i povećanje kontrasta između receptivnih polja.
- 4. Recipročna:** između agoniste i antagoniste
- 5. Renshaw (rekurentna, povratna):** kolateralna α -MN na RĆ, koja onda inhibira α -MN: ograničavanje trajanja AP.



Presinapticka inhibicija

Smanjuje se količina NT koja se iz pre-SZ oslobađa.
Slabljenje signala pa on nije u stanju da pobudi post-sinaptičku membr.

Ostale pojave u sinapsi

1. Sinaptičko zadržavanje: 0.5 ms.

Minimalno vreme kašnjenja: procena broja sinapsi u određenom putu (između ulaznog i izlaznog signala).

2. Zamor sinapse:

- pojava da učestali AP presinap. neurona vremenom dovode do sve manjeg odgovora postsinaptičke membr.
- Zaštitni mehanizam protiv prevelike aktivn. neurona (EPI)
- Razlozi: sinapse su zamorljive zbog:
 - iscrpljivanja NT, koji nije mogao da se resintetiše, posle hidrolize u pukotini.
 - inaktivacije postsinaptičkih receptora
 - hiperpolarizacija postsinaptičkog neurona (izlazak K⁺)

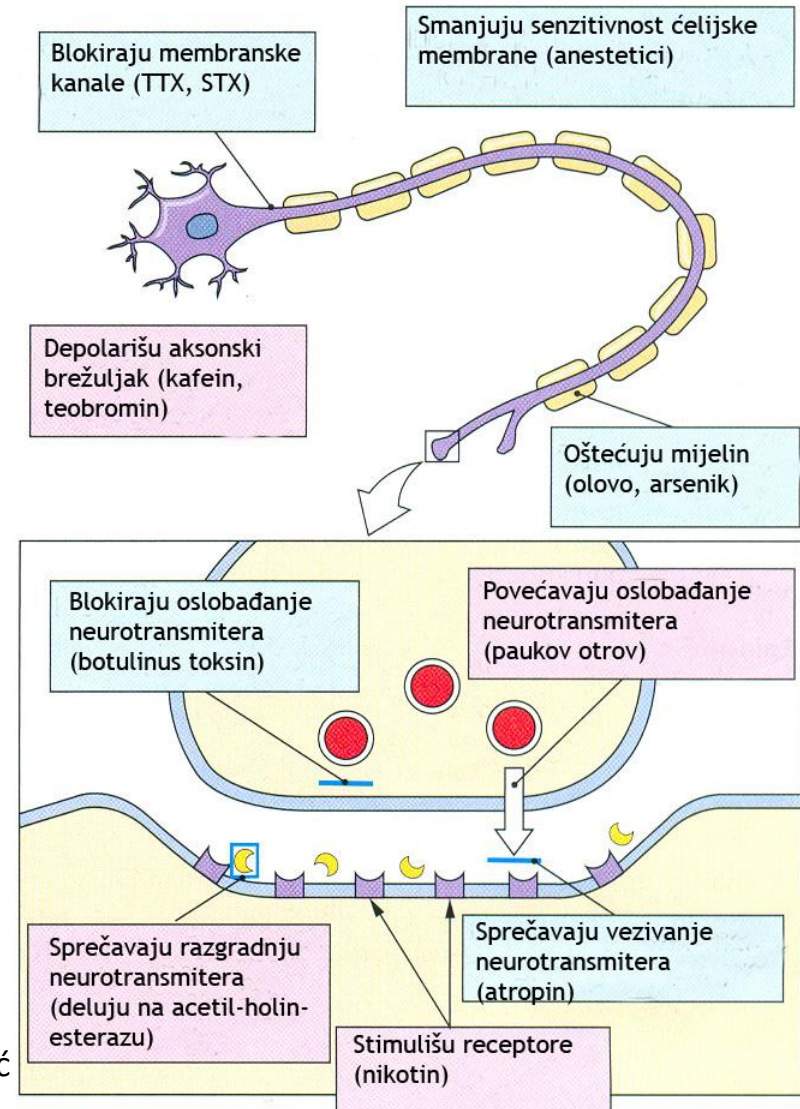
Uticaj lekova na sinaptičku transmisiju

Ekscitabilnost veća:

- Kofein (kafa)
- Teofilin (čaj)
- Teobromid (kakao)
- Strihnin: grčevi mišića

Ekscitabilnost manja:

- anestetici



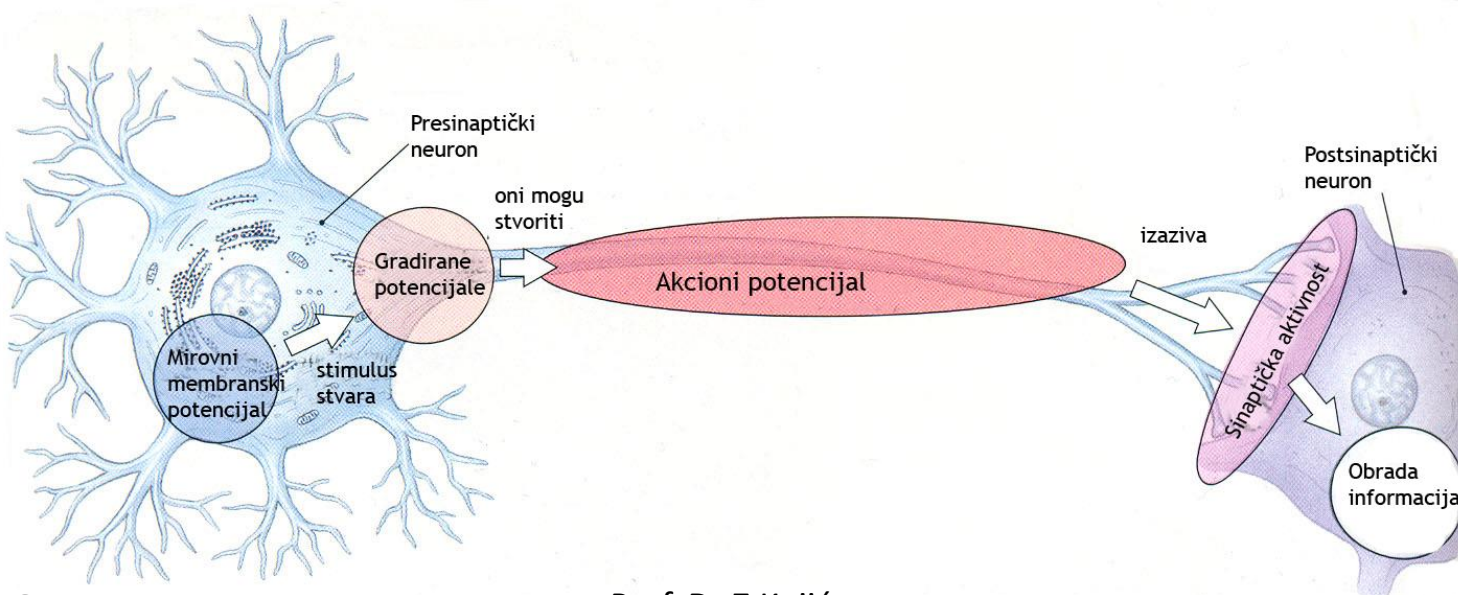
Razlike u prenosu AP između:

Sinapse

- Impuls se širi jednosmerno
- Sumiranje AP
- Zamorljive su

Nervnog vlakna

- Impuls putuje u oba smera
- AP se ne sumiraju (putuju pojedinačno)
- Nisu zamorljiva



Vrste neurotransmitera

Mali, brzodelujući

1. Acetilholin

2. Amini

- kateholamini: A, N, Dop
- histamin
- serotonin

3. Amino kiseline

- GABA
- glicin
- glutaminska kiselina
- asparaginska kiselina

Neuropeptidi, sporodeluj.

1. Hipotalamusni oslob.pep.

- TRH, LHRH

2. Hipofizni peptidi

- β -endorfin, vasopresin, oksitocin, hormon rasta, TSH

3. Peptidi koji deluju u crevima i mozgu

- enkefalini, gastrin, CCK, VIP

4. Iz drugih tkiva

- angiotenzin II, ANP, endotelini

Razlike

| | Mali, brzo deluj. (klasični NT) ↓ | Neuropeptidi (neuromodulat.) ↓ |
|------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| sinteza | u presinaptičk. završetku | u somi (telu) neurona |
| aksonski transport | ne | da, (.. cm/dan) |
| kruženje vezikula | da – ponovno preuzimanje | ne (autoliza) |
| oslobođena količina | velika | mala |
| efekat traje | kratko | dugo |

Neuromodulatori: menjaju: količinu oslobođenog NT iz pre-SM ili odgovor post-SM.

Sistemi neurona u vezi sa NT-ima

1. Holinergički sistem
2. Dopaminergički sistem
3. Adrenergički sistem
4. Opioidni peptidi
5. Serotoninski sistem

NT: mali molekuli, brzo delujući: Loakalizacija i funkcija

1. Acetilholin: neuroni u: MKVM, BG, α -MNPR-SMKM, preganglijski neuroni ANS, postgangl. neuroni PSY.
efekat: ekcitoran, izuzev PSY u srcu (inhib.)
2. Noradrenalin: locus coeruleus (kontrola raspoloženja), mož.stablo, HT, postgangl.vl.SY. Efekat: ekcit. i inhib.
3. Dopamin: supst.nigra. Efekat: inhibitorni
4. Glicin: k.moždina. Efekat: uvek inhibitorni.
5. GABA: k.moždina, MM, BG, kora. Efekat: uvek inhibit.
6. Glutamat: u senzornim putevima. Efekat: ekcitacija.
7. Serotonin: u nc.raphe: kontrola bola, raspoloženja, spavanja/budnosti.

Efekat NT na post-SM zavisi od vrste receptora, a ne od NT!

Jedan nervni završetak, uz mali NT brzog dejstva može da luči i NT sporog dejstva: **Koegzistencija**

| malomolekularni, klasičan NT | neuromodulator |
|---|---|
| acetilholin | VIP |
| noradrenalin | somatostatin, enkefalin, neurotenzin |
| dopamin | CCK, enkefalin |
| adrenalin | enkefalin |
| serotonin | supstanca P, TRH |

Dopamin: mezo-limbički sistem

Prefrontal cortex

Region of nucleus accumbens

Brainstem nuclei

U nekim slučajevima, postoji specifičan obrazac distribucije neurona koji koriste određene NT i, kao rezultat, **NTs preuzimaju istaknutu ulogu u datoj funkciji** (npr. dopaminski neuroni su važni za kontrolu pokreta).

Primena fiziologije: Klinika

Centralne sinapse: bolesti na nivou NT

- Parkinsonova bolest: dopamin ↓, ACh
- Šizofrenija: dopamin ↑, serotonin ↑.
- Depresija: serotonin + noradrenalin
- anksioznost (strah): th: GABA agonisti (BDZ), serotonin.

Periferne sinapse: blokatori neuro-muskularne spojnice

- Botulinus toksin: mišić se ne kontrahuje (anti-aging).
- Miorelaksanti (hirurgija i anestezija): kurare

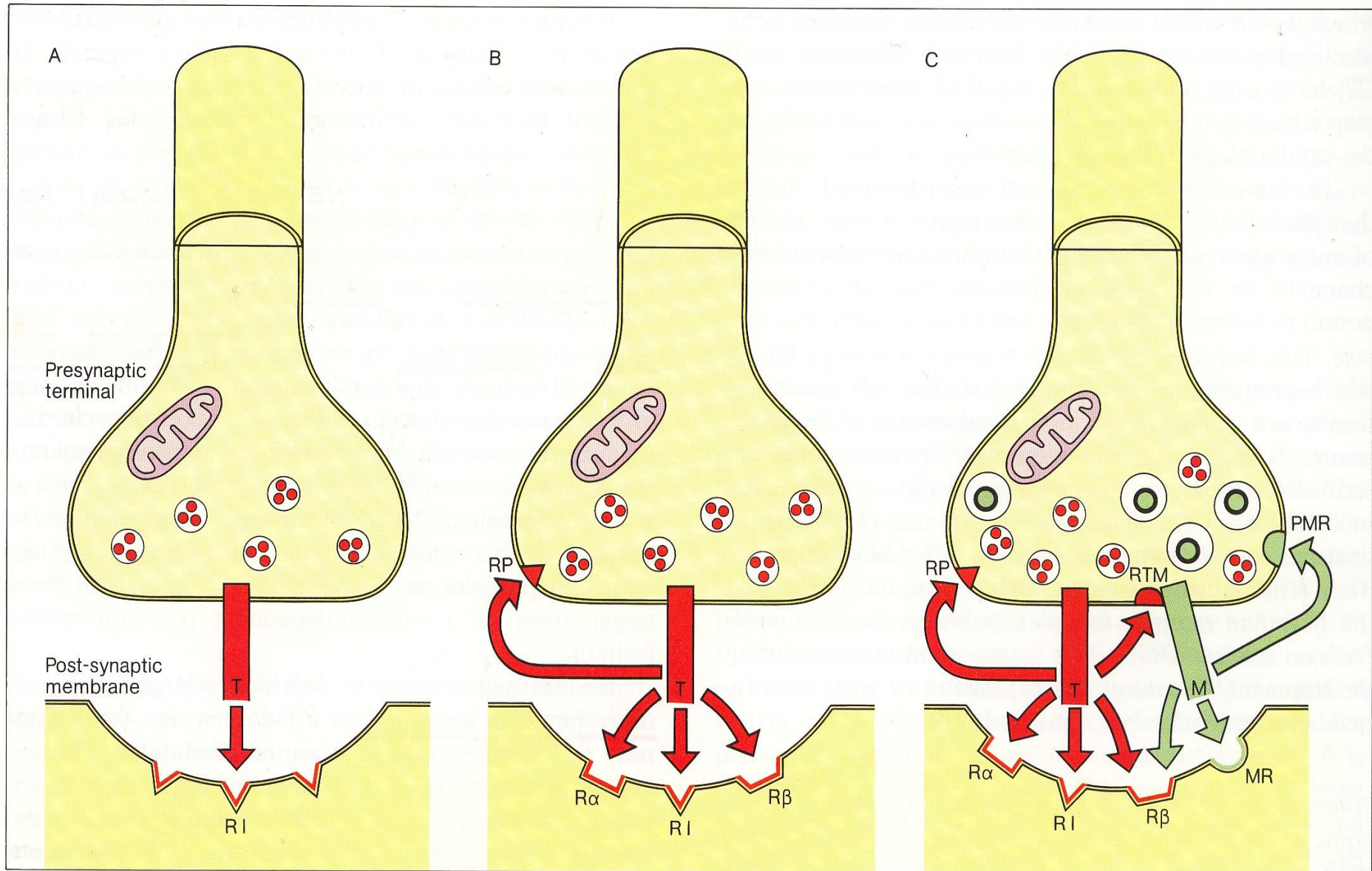
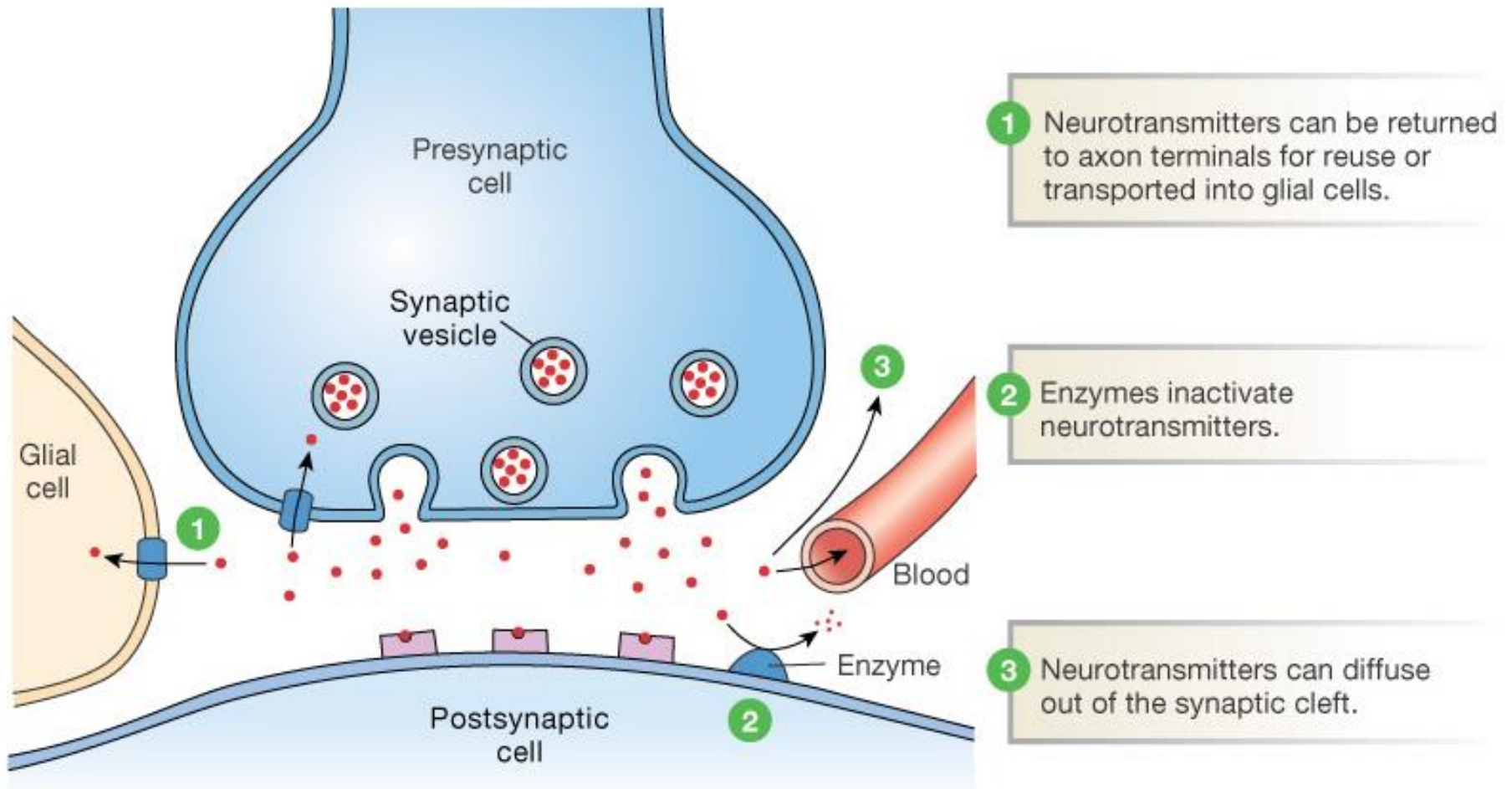


Fig. 4A-C. Some mechanisms of release and interaction of multiple transmitters (small vesicles containing classical transmitter *T*; larger, dense-core vesicles containing transmitter *T* and a neuropeptide *M*). In **A**, *T* acts on a single postsynaptic receptor *RI*. In **B**, *T* acts on multiple types of postsynaptic receptor *RI*, *R α* , *R β* and on a presynaptic autoreceptor *RP* to control its own release. In **C**, *T* and *M* are both released. *T* can inhibit the release of *M* at a presynaptic receptor *RTM*; *M* acts on its own postsynaptic receptor *MR* and at a presynaptic receptor *PMR* to modulate synaptic transmission. Modified from Lundberg and Hökfelt [19]

- **Kvant:** količina NT koja se nalazi u jednom sinaptozomu
- **Broj kvanta koji će se osloboditi: zavisi od količine Ca⁺⁺ koji je difundovao u pre-SZ, a to zavisi od frekvencije AP i od [Ca⁺⁺]-ECT.**
- Svaki oslobođeni kvant NT na post-SM: MPSP (osnovni sinaptički potencijal). “Tonus sinapse” – sinapse su stalno po malo nadražene.
- **Veći broj oslobođenih kvanta – veća amplituda MPSP (sumacija).**
- ? EPSP ili IPSP: zavisi od:
 - vrste NT, i
 - vrste receptora

Prekid sinaptičke transmisije: kad se ukloni NT!



FILM: HOW SYNAPSES WORK



5. pitanje:

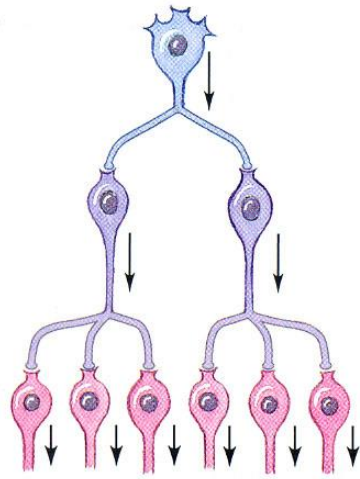
KARAKTERISTIKE TRANSMISIJE KROZ GRUPE NEURONA

Grupe neurona (nervni putevi)

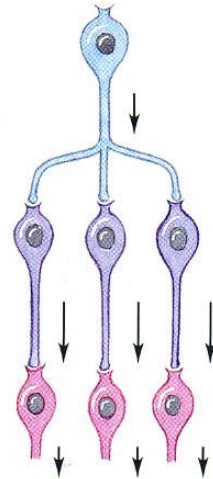
Složeniji je prenos AP od prenosa kroz jednu sinapsu.

Prenos kroz veći broj sinapsi: po tipu:

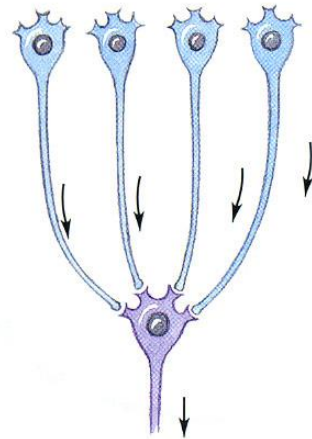
1. Divergencija
2. Konvergencija
3. Serijska obrada
4. Paralelna obrada
5. Reverberacija
6. Naknadno pražnjenje
7. Trajni izlazak signala
8. Ritmički izlazak signala (respir. centar)
9. Recipročna inhibicija (stim. agoniste i istovr. inhib. antagoniste)



(a) Divergence



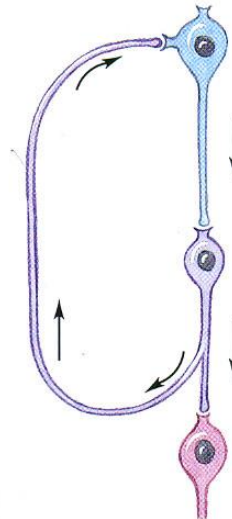
(d) Parallel processing



(b) Convergence



(c) Serial processing



(e) Reverberation

Divergencija: širenje signala sa 1 neurona na veći broj neurona.

- *u istom pravcu*: tr. corticospinalis: 1 piramidalna ć. → 10.000 miš.č.
- *u više različitih pravaca*: sa miš.vretena u: mali moz., u BG, u MKVM.

Postiže se: pojačanje, potenciranje informacije! Karakt.: za motornu osovinu

1 ulazno: više izlaznih vlakana

Konvergencija: prikupljanje signala na 1 neuron (**više ulaznih: 1 izlazno vlakno**).

- *iz istog izvora*
- *iz različitih izvora*: na 1 alfa MN PR SMKM: iz miš.vretena, iz MKVM, iz MM, iz interneurona.

Postiže se: prikupljanje informacija radi pravilnog odgovora (kontrakcija mišića odgovarajuće jačine, trajanja, pravca...)

Naknadno pražnjenje: produženo trajanje PSP (signala), (čak i onda kada je ulazni signal završen), zbog reverberacije: kruženja signala.

(1 ulaz: 1 izlaz: 1 kolaterala → ekcitera presinapt.neuron)

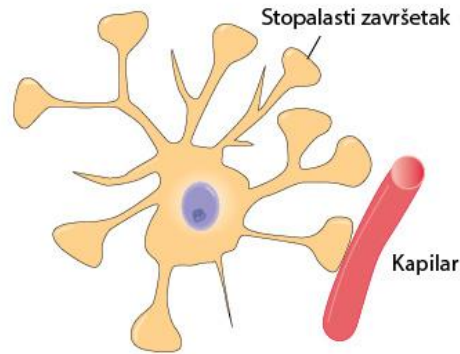
- *u reverberacijskom krugu (oscilatorni krug)*: pozit. povr.sprega.

Neuronski krugovi povezuju (direktno ili indirektno) sve delove mozga.

Značaj ravnoteže: inhibicije i ekcitacije u nervnom sistemu!

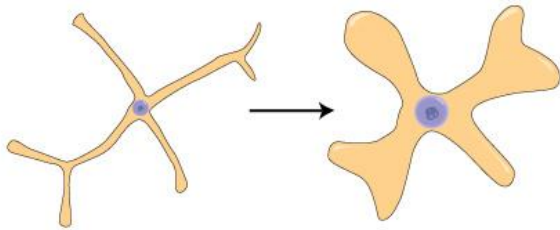
CONNECT and DISCONNECT!!!!

A. Astrocit

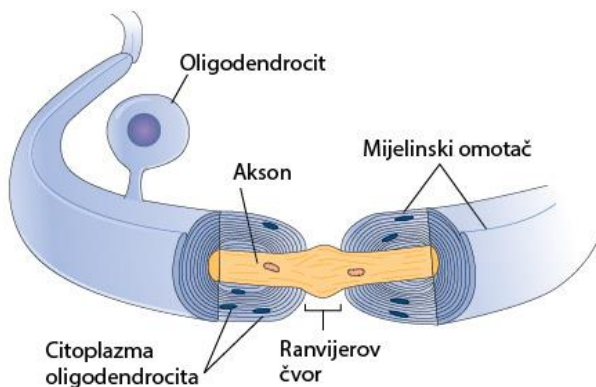


B. Mikrogljalna ćelija

Aktivirana mikrogljalna ćelija



C. Oligodendrocit



NEUROGLIJA

Glija je bliski partner neurona.

U mozgu postoji 10 puta više glija ćelija nego neurona, tako da glija čini oko polovine zapremine mozga.

Tri glavna oblika glije su:

astrociti, mikroglija i oligodendrociti.

Glija ćelije **pomažu funkciji neurona** na više načina:

1. Čine strukturnu potporu („skelu“) za neurone
 2. Neuronima obezbeđuju laktat, kao izvor energije
 3. Sintetišu prekursore NT-a (npr. glutamin za glutaminiergičke neurone)
 4. Održavaju stabilnu koncentraciju K^+ u IST mozga
 5. Uklanjaju NT
 6. Proizvode i održavaju mijelinske omotače
 - Oligodendrociti – u CNSu
 - Švanove ćelije – u PNS.
- Regeneracija neurona – u PNS ali ne i u CNS.

Ishodi učenja – Ispitna pitanja

1. Neuron: morfo-funkcionalne karakteristike
2. Sinapsa
3. Vrste nervnih vlakana
4. Zakoni nervnog provođenja
5. Prenos signala u grupi neurona.
6. Neuroglija.

