

KURSVECKA 2: NERVCELLERS UPPBYGGNAD, AKTIONSPOTENTIAL OCH SYNAPSER

(Marieb: s. 388 - 413)

NERVSYSTEMETS ORGANISATION

Människan har "bara" ett nervsystem, men för enkelhets skull delas detta upp i två delar: CNS och PNS. Där PNS utgår från CNS, via spinal och kranialnervver.

CNS (*Hjärna och ryggmärg*) skickar/tar emot signaler till/ifrån **PNS** (*Perifera nervsystemet*)

- Sensoriska (*afferent, inåtgående*):

Tar in info från CNS, både från yttre och inre organ

- Motoriska (*efferent, utåtgående*):

SOMATISKT

AUTONOMT

Viljestyrt, styr skelettmuskulatur

Icke viljestyrt. Automatiskt, dvs. behovstyrt, t.ex. hjärtmuskeln

Sympatiskt: Aktiverar, förbereder för reaktion

Parasympatiska: Energisparande, inaktiverande

NERVSYSTEMETS HISTOLOGI

CNS är otroligt hårt packat och har knappt någon extracellulärmatris, ca. 20 %. Endast tio procent av alla nervceller i CNS är neuron, de övriga är neuroglia. Det finns sex olika sorters neuroglia. Neuroglia är lätt att skilja från neuroner genom att de är betydligt mindre samt att deras kärna får en mörkare färg vid färgning.

1 – 4 CNS: *Astrocyter, Mikroglia, Ependymal och Oligodendrocyter.*

5 – 6 PNS: *Satellitceller och Schwannceller.*

1. **ASTROCYTER:** Deras utseende påminner om sjöstjärnor och har många olika uppgifter. De stödjer, stabiliserar och förankrar neuronerna till varandra och till kapillärerna. Astrocyter tillför energi till neuronerna genom att omvandla glukos till laktat. De hjälper även till med utplacering av unga neuronerna, t.ex. vid bildning av en ny synaps. Dessutom ser de till att den kemiska miljön kring neuronerna är korrekt. Enlig ny forskning är de även delaktiga i informationsprocessen i hjärnan.

2. **MIKROGLIA:** Kontrollerar neuronernas hälsotillstånd. De kan omvandlas till en speciell sort av makrofager, eftersom immunförsvarets makrofager inte har tillträde till nervsystemet.
3. **EPENDYMAL:** Binder ihop sig själva till membranstrukturer, vilka är relativt otäta. De sätter sig i håligheter i CNS:s gränser. Ependymalceller använder sig av cilier, vilka hjälper till att cirkulera cerebrospinalvätskan kring hjärnan och ryggmärgen.
4. **OLIGODENDROCYTER:** Bildar myelinsidor, där en oligodendrocyt kan myelinisera ett flertal axon och därigenom binda dem samman.
5. **SATELLITCELLER:** Omger hela nervcellskroppen (soma), dess funktion är okänd.
6. **SCHWANNCELLER:** Dessa omger axoner och bildar myelinsidor i PNS, genom att snurra sig själva kring axoner. Dessutom hjälper de till att laga skadade axoner.

NEURONER

Det finns tre primära kännetecken för neuroner:

1. De har en lång livslängd \approx kan leva så länge du lever.
2. De är amitotiska, dvs. de kan inte dela sig.
3. De är väldigt energikrävande och klarar sig därför inte utan syra mer än några minuter.

NERVCELLSKROPP (SOMA ELLER PERIKARYON)

Cellkroppens diameter kan variera mellan 5 – 140 μm och är neuronets biosyntetiska centrum. Ett neuron innehåller de vanliga cellorganellerna förutom centriolen. *Är det så att neuronet innehåller centrosomer utan centrioler, och att de därigenom kan skapa mikrotubuli?* Neuronernas "rough ER (kallas: Nissl bodies eller kromatofil substans)" är det mest utvecklade och aktiva i kroppen. Dess GA är även väldigt välutvecklad och formar en båge eller en hel cirkel runt kärnan. Cytoskelettet i en nervcell består av mikrotubuli och neurofibriller (ihop klumpade intermediärfilament), vilka skapar stor stabilitet och bygger även upp ett nätverk i cellkroppen. Soma är också utgångspunkten för tillväxt av neuronets utskott. Kluster av nervcellskroppar i CNS kallas nuclei, medan de i PNS benämns ganglia. PNS består mestadels av nervutskott, dvs. axoner.

NERVUTSKOTT

Buntar av nervceller kallas "tracts" (nervbanor) i CNS och nerver i PNS. Det finns två typer av utskott:

- **DENDRITER:** Är hos motorneuron avsmalnande, korta och mångförgrenande. De utgör huvudmottagare region hos nervceller. Dendriterna sprider sig över en enorm yta och kan därigenom ta emot signaler från många olika håll. De för inkommande signaler mot cellkroppen. Dessa signaler är vanligtvis inte aktionspotentialer utan s.k. graded potentials.
- **AXON:** Ett långt axon kallas nervfiber. Varje neuron har endast ett axon. Däremot kan axonet ha flera förgreningar, vilka går ut 90° från axonet och kallas "axon collaterals". Axon hillock är en konformad struktur vid axonets början. Axonet är jämtjock över hela sin bana, däremot sker det en vild förgrening i änden. I förgreningar kommer det sedan att bildas synapser. En nervimpuls genereras i kopplingen mellan axon hillock och axonet, vilket kallas "trigger zone". Ett axon innehåller samma organeller som man hittar i dendriterna och soma förutom Nissl bodies och GA. Detta leder till att axonet är beroende

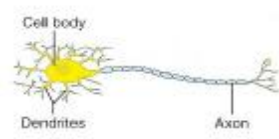
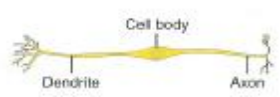
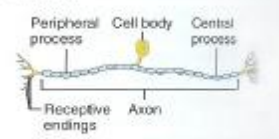
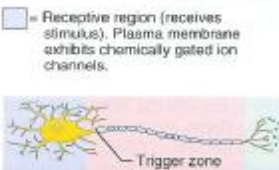
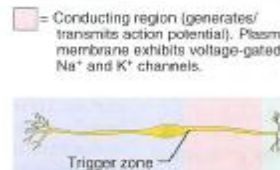

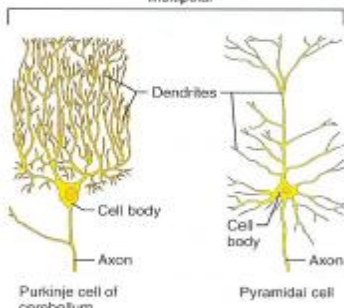
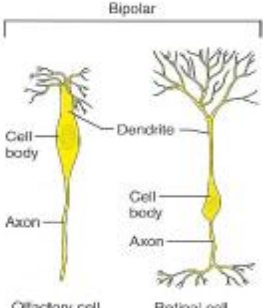
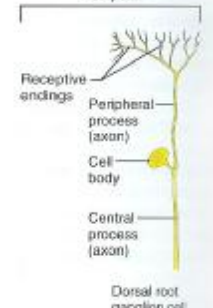
av cellkroppen för produktionen av proteiner och fosfolipider. För att föra ut dessa i axonet nyttjas kinesiner, dyneiner och myosiner. Transport från cellkärnan kallas anterograde rörelse och mot kärnan kallas retrograde rörelse. Axonets plasmamembran kallas axolemma och skiljer sig från dendritmembranen vad gäller struktur och funktion. Bakterier och virus som invaderar nervcellskroppen kopplar in sig på den retrograde:a transporten.

MYELIN OCH NEUROLEMMMA

Myelinskidor ökar signalhastigheten i axonet genom att minska dess genomsläpplighet i membranet eller att öka radien på axonet. En myelinskida är ca. 1 mm lång och vidrör aldrig sin "granne", vilket ger upphov till Ranviers noder. I CNS är oftast myelinskidorna längre än vad de är i PNS.

KLASSIFIKATIONER AV NEURONER

Det finns olika klassifikationer av neuroner – strukturell klassifikation: *multipolära*, *bipolära* och *unipolära* neuron samt en funktionell klassifikation: *motoriska*, *sensoriska* och *interneuron*.

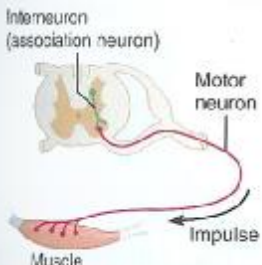
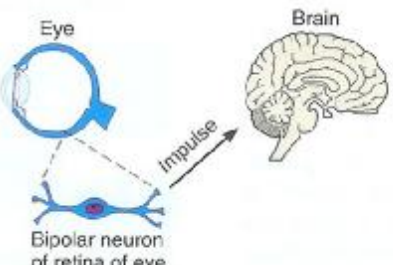
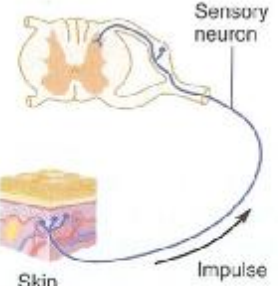
TABLE 11.1 Comparison of Structural Classes of Neurons		
NEURON TYPE		
MULTIPOLAR	BIPOLAR	UNIPOLAR (PSEUDOUNIPOLAR)
STRUCTURAL CLASS: NEURON TYPE ACCORDING TO THE NUMBER OF PROCESSES EXTENDING FROM THE CELL BODY		
Many processes extend from the cell body; all are dendrites except for a single axon.	Two processes extend from the cell body: one is a fused dendrite, the other is an axon.	One process extends from the cell body and forms central and peripheral processes, which together comprise an axon.
 <p>Cell body Dendrites Axon</p>	 <p>Cell body Dendrite Axon</p>	 <p>Peripheral process Cell body Central process Receptive endings Axon</p>
RELATIONSHIP OF ANATOMY TO THE THREE FUNCTIONAL REGIONS		
 <p>Receptive region (receives stimulus). Plasma membrane exhibits chemically gated ion channels.</p> <p>Trigger zone</p>	 <p>Conducting region (generates/transmits action potential). Plasma membrane exhibits voltage-gated Na⁺ and K⁺ channels.</p> <p>Trigger zone</p>	 <p>Secretory region (axon terminals release neurotransmitters). Plasma membrane exhibits voltage-gated Ca²⁺ channels.</p> <p>Trigger zone</p>
(Many bipolar neurons do not generate action potentials and, in those that do, the location of the trigger zone is not universal.)		
RELATIVE ABUNDANCE AND LOCATION IN HUMAN BODY		
Most abundant in body. Major neuron type in the CNS.	Rare. Found in some special sensory organs (olfactory mucosa, eye, ear).	Found mainly in the PNS. Common only in dorsal root ganglia of the spinal cord and sensory ganglia of cranial nerves.
STRUCTURAL VARIATIONS		
<p>Multipolar</p>  <p>Purkinje cell of cerebellum Pyramidal cell</p>	<p>Bipolar</p>  <p>Olfactory cell Retinal cell</p>	<p>Unipolar</p>  <p>Dorsal root ganglion cell</p>

GRUNDLÄGGANDE PRINCIPER FÖR ELEKTRICITET

Spänning mäts mellan två punkter och anges vanligast i mV och kallas potentialskillnad. Ju större skillnad desto större blir voltvärdet. Flödet av elektriska laddningar från en punkt till en annan kallas ström, där faktorer som kan påverka strömmens storlek kallas motstånd. Strömmen kan beräknas med Ohms lag:

$$U=IxR$$

Ström (I) x Motstånd (R) = Spänning (U) Ur detta kan man utläsa att ström, motstånd och spänning Resistans (R) påverkar varandra.

TABLE 11.1 (continued)		
NEURON TYPE		
MULTIPOLAR	BIPOLAR	UNIPOLAR (PSEUDOUNIPOLAR)
FUNCTIONAL CLASS: NEURON TYPE ACCORDING TO DIRECTION OF IMPULSE CONDUCTION		
<p>1. Most multipolar neurons are interneurons (association neurons) that conduct impulses within the CNS, integrating sensory input or motor output; may be one of a chain of CNS neurons, or a single neuron connecting sensory and motor neurons.</p> <p>2. Some multipolar neurons are motor neurons that conduct impulses along the efferent pathways from the CNS to an effector (muscle/gland).</p>	<p>Essentially all bipolar neurons are sensory neurons that are located in some special sense organs. For example, bipolar cells of the retina are involved with the transmission of visual inputs from the eye to the brain (via an intermediate chain of neurons).</p>	<p>Most unipolar neurons are sensory neurons that conduct impulses along afferent pathways to the CNS for interpretation. (These sensory neurons are called primary or first-order sensory neurons.)</p>
		

JONKANALERS ROLL

Plasmamembran är fullpepprade med olika typer av jonkanaler, vilka består av olika typer av proteinkomplex som löper in och ut genom membranet. I många kanaler formar delar av dessa komplex en port som reagerar på olika stimuli. Dessa kallas "gated channels". Andra kanaler är alltid öppna och kallas då "läckor" eller *nongated channels*. Kanalerna kan vara jonspecifika och på detta sätt kan man ha "nongated channels", vilka ändå kommer att upprätthålla membranpotentialen. Joner rör sig med sin koncentrationsgradient eller till ett motsatsladdat område (elektrisk gradient) → t.ex. plus till minus. Tillsammans bildar dessa två faktorer en elektrokemiskgradient.

VILOPOTENTIAL

Vilopotentialen för cellmembranet är normalt -70mV , vilket betyder att insidan av cellen är negativt laddad, man kan även säga att membranet är polariserat. Vilopotentialen ligger bara över membranet, då cytosolen i sig är neutralt laddad. Vilopotentialen genereras av jonsammansställningen på intracellulära resp. extracellulära vätskor och plasmamembranets olika permeabilitet för dessa joner. Kaliumjonerna spelar störst roll i generering av vilopotentialen. Då det sker ett visst läckage över plasmamembranet får vissa jonnivåer upprätthållas av ATP-krävande pumpar, t.ex. Na^+/K^+ -pumpen, vilken hjälper till att stabilisera vilopotentialen. Då den bevarar koncentrationsgradienterna för dessa joner.

MEMBRANPOTENTIALER FUNGERAR SOM SIGNALER

Neuroner nyttjar skillnader i membranpotential för att ta emot, integrera och sända information. En förändring i membranpotentialen kan uppnås dels genom en förändring i membranpermeabiliteten för olika joner samt en förändring av koncentrationer av jonerna intra/extracellulärt, t.ex. vid ett miljöbyte. Två olika typer av förändring startas genom en ändring i membranpotentialen. Dessa är graded potentials och aktionspotentialen. Graded potentials är vanligtvis inkommande signaler som går över en kort sträcka medan aktionspotentialer är utgående signaler som går över en betydligt längre sträcka. Förändring i membranpotential brukar benämnas som en depolarisation alternativt en hyperpolarisation. Dessa ställs alltid i förhållande till vilopotentialen. En depolarisation betyder att insidan blir mindre negativ, följaktligen är en hyperpolarisation att insidan mer negativ. En depolarisation ökar markant sannolikheten att en aktionspotential ska äga rum.

GRADED POTENTIALS

Graded potentials kallas just graded för att deras storlek varierar med avståndet, från inkommande signal och styrkan på densamma. Graded potentials initieras av förändringar i dess omgivande miljö, vilket får jonkanaler att öppnas. När stimuli är en neurotransmittor så kallas det postsynaptisk potential. Signalen går längs sin elektriska gradient, t.ex. inströmning av Na^+ går mot negativa områden, eftersom hela insidan av membranet är negativt laddad kommer signalen att sprida sig. Detta kommer att förändra membranpotentialen. Signalen kommer bara nå en kort sträcka, eftersom membranet i sig läcker samt att det utgörs av fosfolipider, vilka inte är direkt strömledande. Flera graded potentials kan starta en aktionspotential.

AKTIONSPOTENTIAL

När ett neuron ska skicka signaler över längre avstånd använder den sig av aktionspotentialer. En aktionspotential initieras av en uppsamling av graded potentials, vilka summeras i axon hillock. Detta kommer leda till olika kanalöppningar i membranet.

1. **DEPOLARISATION:** Ett antal natriumkanaler öppnas och det sker en inströmning av Na^+ -joner, vilket leder till en depolarisering av membranet. Om denna är tillräckligt kraftig kommer den passera tröskelvärdet (ca. -55mV) för aktionspotentialen. Om detta tröskelvärde uppnås öppnas mängder av spänningsstyrda natriumkanaler, vilket i sin tur leder till en kraftig depolarisation, dvs. en positiv feedback. Detta kommer att leda till en initiering av aktionspotentialen.
2. **REPOLARISATION:** Strax efter att de spänningsstyrda natriumkanalerna öppnats kommer även kaliumkanaler att öppnas, vilket leder till en utströmning av kalium, pga. koncentrationsgradienten. Detta kommer att matta av stigningen av aktionspotentialen. Efter en vis tid kommer natriumkanalernas inaktiveringsenhet ("boll") blockera inflödet av natrium och en repolarisation kommer att påbörjas, i och med att kaliumkanalerna fortfarande är öppna.

3. **HYPERPOLARISATION:** P.g.a. att kaliums kemiska jämvikt ligger under vilopotentialen kommer det att ske en hyperpolarisation, innan kaliumkanalerna hunnits stängas. Flödet av Na^+ och K^+ är relativt litet och påverkar knappt koncentrationen av dessa intra/extracellulärt. Denna lilla förändring återställs snabbt av natrium-/kalium-pumparna, vilka pumpar ut tre natrium samtidigt som de för in två kalium. Denna process kostar en ATP-molekyl.

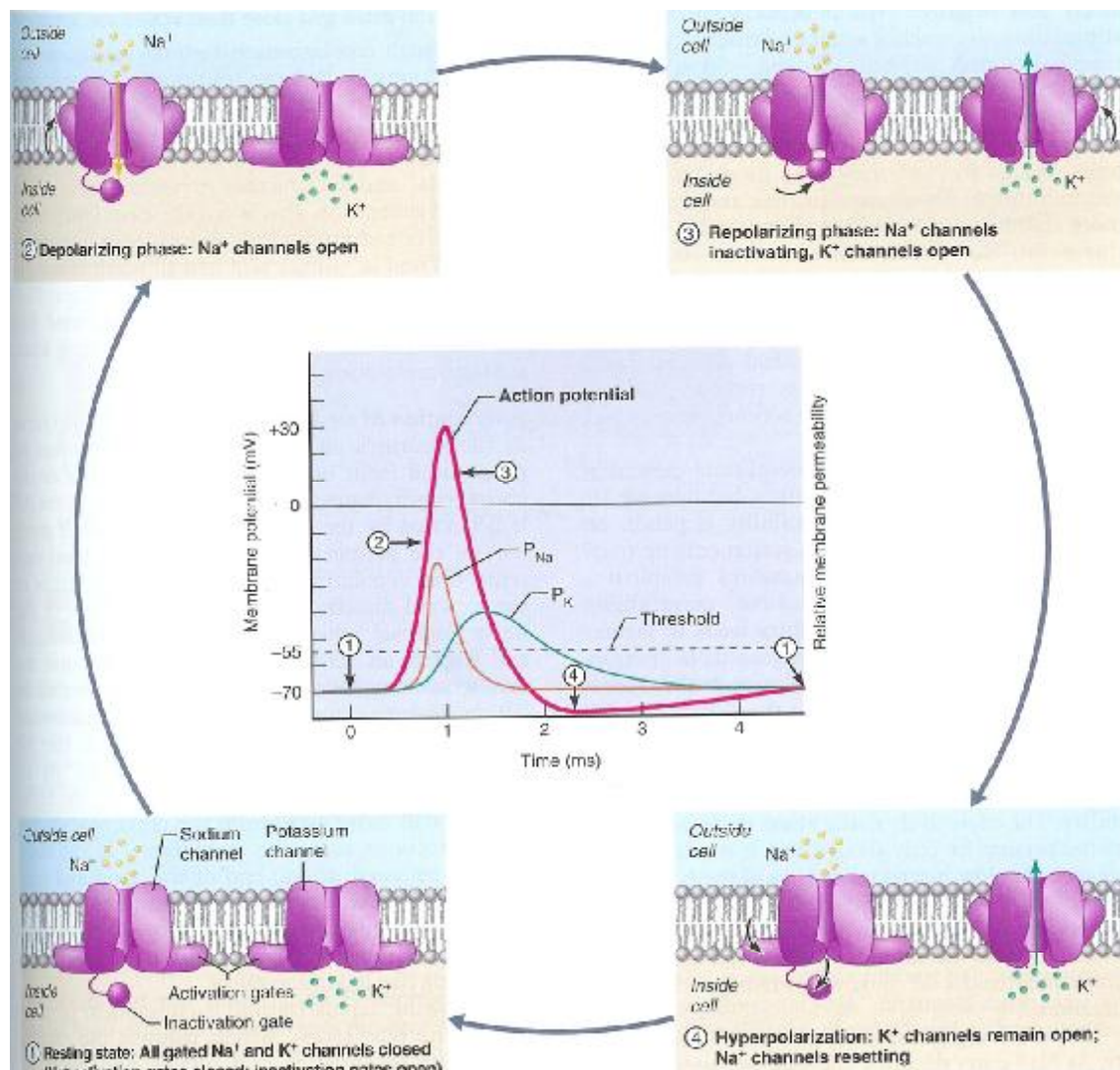


FIGURE 11.12 Phases of the action potential and the role of voltage-gated ion channels. The center graph shows the intracellular voltage during the action potential (red) together with the membrane permeability changes to Na^+ (P_{Na} , orange) and K^+ (P_{K} , green) which underlie the voltage changes during the action potential. The outer diagrams show the motion of the gates within the voltage-gated channels during the course of the action

potential. In each case, the arrows show the gate movement just completed.

- ① Resting state: Neither channel is open. (Sodium inactivation gates are open, but activation gates are closed.)
- ② Depolarizing phase of the action potential: Sodium activation gates open, but potassium channels remain closed.
- ③ Repolarizing phase of the action potential: Sodium inactivation gates block the sodium channels, and potassium channels open.

- ④ Hyperpolarization: Potassium channels remain open temporarily because they have not had time to respond to repolarization. Sodium channels begin resetting, opening their inactivation gates and closing their activation gates. Within another millisecond or two, the resting state ① is restored, and the system is ready to respond to the next stimulus.

FORTLEDNING AV AKTIONSPOTENTIAL

För att en aktionspotential ska kunna fungera som ett neurons signalsystem måste signalen kunna ta sig längs hela axonets längd. Detta sker genom natriumkanaler aktiveras i axonets längdriktning och förmedlar signalen. När en natriumkanal har varit aktiverad går den in i sin refraktärperiod, vilket garanterar att signalen inte kan färdas baklänges. Alltså när en AP är aktiverad så kommer den genom positiv feedback att fortsätta längs axonet, en s.k. "all or nothing event" skapas. AP har alltid samma hastighet och samma storlek i ett specifikt neuron. Det som avgör hur stor reaktionen blir i den mottagande enheten är alltså inte APs storlek eller styrka utan frekvenserna av aktionspotentialer som mottas. Dock kan frekvensen ökas beroende på initieringssignalernas styrka. Vid en kraftig signal kan en AP initieras redan under den relativa refraktärperioden (dvs. redan under repolarisationen av neuronet).

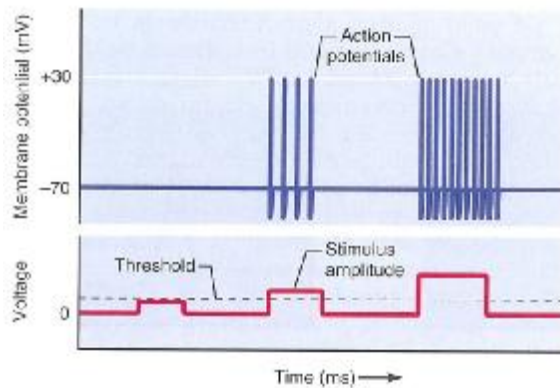
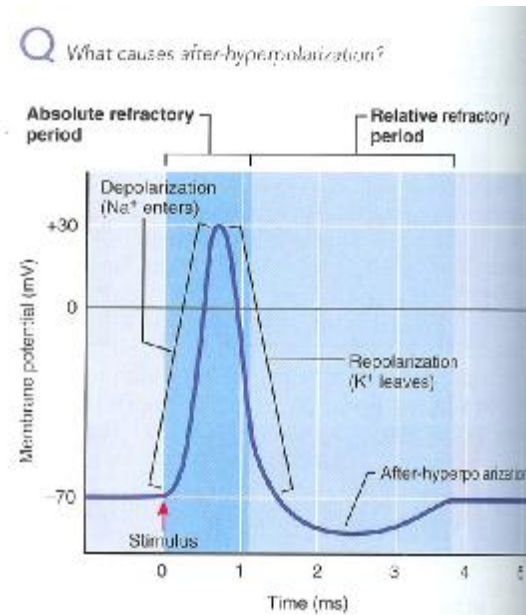


FIGURE 11.14 Relationship between stimulus strength and action potential frequency. APs are shown as vertical lines in the upper trace. The lower trace shows the intensity of the applied stimulus. A subthreshold stimulus does not generate an AP, but once threshold voltage is reached, the stronger the stimulus, the more frequently APs are generated.



LEDNINGSHASTIGHET

APs ledningshastighet är beroende av två faktorer: axonets diameter och graden av myelinisering. Ju grövre diameter desto snabbare förlöper signalen, eftersom resistansen i neuronet minskar. Myeliniseringen påverkar axonets förtledningsförmåga genom att konduktansen minskar. Med detta menas att de positiva jonerna inte påverkas av negativt laddade joner på utsidan. Dessutom gör myelinet att membranets permeabilitet minskar. Det finns tre olika typer av nervfiber:

- **A-FIBER (A-delta):** Snabba, 150m/s, p.g.a. grova och kraftigt myeliniserade. T.ex. motorneuron i PNS.
- **B-FIBER:** Halvsnabba, 15m/s, mellantjocka och lätt myeliniserade. T.ex. de mindre sensoriska neuronerna från huden samt visceral sensoriska.
- **C-FIBER:** Långsamma, 1m/s, tunna och omyeliniserade. Dessa finns i samma områden som B-fiber.

SYNAPSEN

Nervsystemet använder sig av synapser för att överföra signaler mellan:

- *axon → dendrit (axodendritisk synaps)*
- *axon → axon (axoaxonisk synaps), vanlig mellan interneuron*
- *axon → soma (axosomatisk synaps)*
- *dendrit → dendrit (dendrodendritisk synaps), ovanlig i kroppen*
- *dendrit → soma (dendrosomatisk synaps), ännu mer ovanlig*

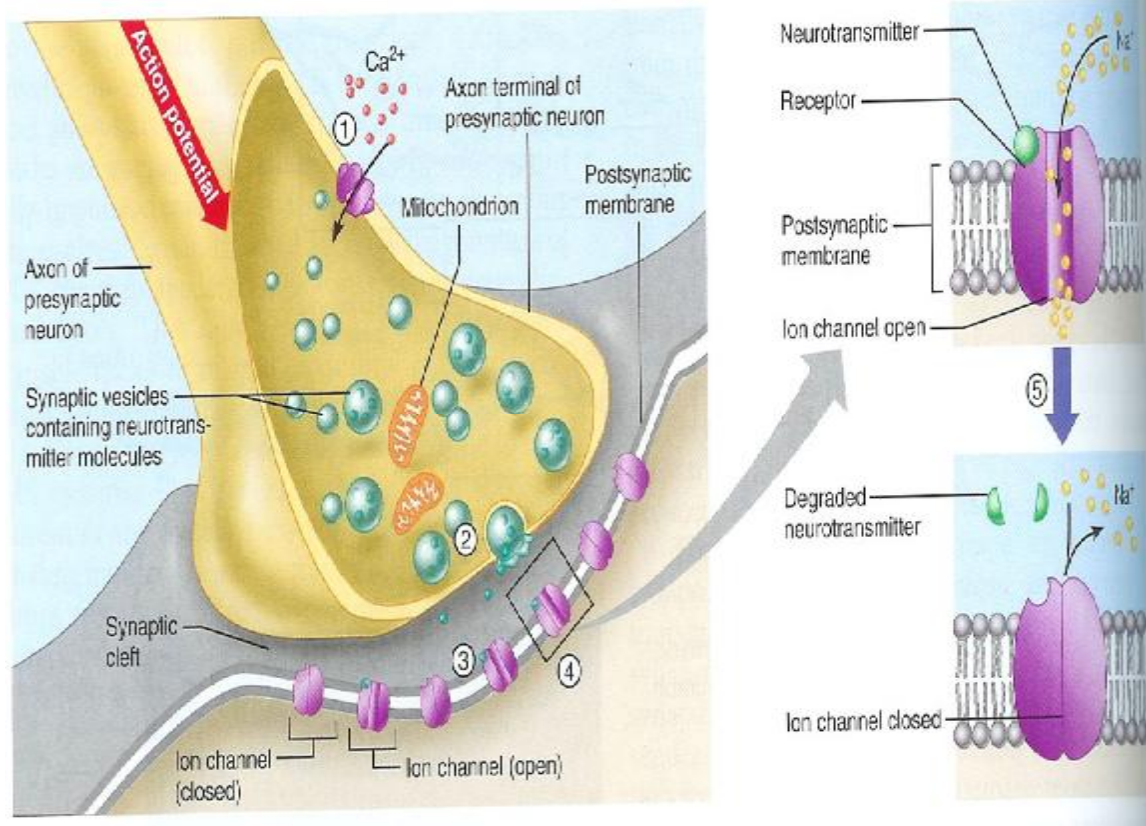
ELEKTRISK SYNAPS

Elektriska synapser förekommer i närliggande celler, i gap junctions. De är otroligt snabba och kommunikationen kan vara dubbelriktad. Ett exempel på elektrisk synaps är den interna kommunikationen i hjärtmuskeln (t.ex. pacemakern styr hjärtslagen). Elektrisk synaps finns även mellan gliaceller i CNS. Denna typ av synaps är vanligt förekommande under utvecklingen av nervsystemet i embryogenesen.

KEMISK SYNAPS

Denna synaps är beroende av en AP för att kunna aktiveras, eftersom denna öppnar Ca^{2+} -kanaler, vilka i sin tur initierar utsöndring av vesiklar. Den kemiska synapsen utgörs av två parter, pre- resp. postsynaps. Presynapsen utsöndrar en neurotransmittor som diffunderar över den synaptiska klyftan och tas upp av postsynapsens receptorer. Detta gör att synapsen är enkelriktad, specifik och ger en viss fördröjning. Specificiteten beror på nerverna inte kan förmedla signalerna sinsemellan utan att använda sig av en AP och att en viss neurotransmittor binder till en viss receptor, vilken kan vara excitatorisk resp. inhibitorisk.

Signalväg: Elektrisk → Kemisk → Elektrisk



POSTSYNAPTISKA POTENTIALER OCH SYNAPSERS SAMVERKAN

Många av receptorerna på den postsynaptiska sidan är specialiserade för att öppna jonkanaler och på detta sätt omvandla kemisk signal till elektrisk. Denna signalväg fungerar oberoende av membranpotentialen. Öppnandet av jonkanalerna kommer att leda till en graded potential som antingen kan ge upphov till en excitatorisk eller inhibitorisk reaktion hos mottagaren.

EXITATORISK SYNAPS

Denna synaps leder till depolarisation av det postsynaptiska membranet, eftersom en jonkanal öppnas. Denna jonkanal är permeabel för både Na^+ och K^+ . Anledningen till att dessa laddningsföryttningar inte tar ut varandra är att den kemiska gradienten för natrium är större än för kalium, vilket innebär att natriuminflödet är större än utflödet av kalium. Om många jonkanaler öppnas så kommer depolarisationen att stiga över tröskelvärdet för AP, men vanligtvis leder detta inte till en aktionspotential, p.g.a. signalen mattas av med sträckan. Då ett flertal jonkanaler öppnas bildas däremot en EPSP (excitatorisk postsynaptisk potential), var enda funktion är att trigga en AP i axon hillock.

INHIBITORISK SYNAPS

Den inhibitoriska synapsen minskar det postsynaptiska neuronets möjlighet att generera en AP. De flesta inhibitoriska neurotransmittorer inducerar en hyperpolarisation, genom att öka membranets permeabilitet för K^+ -joner och Cl^- -joner. Då membranpotentialen ökar, dvs. blir mer negativ blir det svårare att uppnå tröskelvärdet och sannolikheten för en AP minskar.

SAMVERKAN

En enda EPSP kan inte inducera en AP utan det krävs att flera summeras. Det finns två olika typer av summering:

1. Temporal summering – Summering inom ett visst tidsavsnitt, dvs. en hög frekvens av EPSPs. Där den första inte hinner brytas ner innan nästa kommer och deras värden summeras.
2. Spatial summering – Summering av samtidiga signaler från olika synapser, från en eller olika neuron. Detta leder till simultana EPSPs, vilka summeras och dramatiskt framkallar depolarisation.

Även IPSPs (inhibitorisk postsynaptisk potential) summeras både temporärt spatialt och ju kraftigare denna summering blir desto svårare blir det att uppnå tröskelvärdet för en AP.

Ett neuron tar inte bara emot inhibitoriska eller excitatoriska signaler, utan naturligtvis lite varje. Dessa summeras inte var och en för sig, utan tillsammans i axon hillock. Denna summa är avgörande för APs uppkomst. Om en AP inte har uppkommit återgår cellmembranet till sin vilopotential. På vägen dit har den antingen lättare eller svårare att uppnå tröskelvärdet. Jonkanaler som befinner sig nära axon hillock har större möjlighet att verka excitatoriskt/inhibitoriskt för AP. Detta p.g.a. att signalen minskar med avståndet.

Ett neuron som används ofta blir bättre på att överföra signaler över den synaptiska klyftan, vilket leder till större än väntade postsynaptiska potentialer, detta kallas synaptisk potentiation. Detta fenomen leder till att även det postsynaptiska neuronet tar upp Ca^{2+} , som delvis depolariseras. Detta leder i sin tur till att specifika Ca^{2+} -kanaler öppnas (NMDA-receptorer) och Ca^{2+} strömmar in, vilket gör cellen mer känslig för excitatorisk stimuli.

Presynaptisk inhibition är när utsöndrandet av excitatoriska neurotransmittorer av ett neuron inhiberas av aktiviteten från ett annat neuron via en "axon-axon-synaps". Detta leder naturligtvis till att färre EPSP-bildningar.