

H5: Communicatie tussen zenuwcellen

Synaptische transmissie

Synaps: contactplaats van een neuron met een ander neuron of neuron met spiercellen of kliercellen

- **Elektrische synaps:**

- Cytoplasmatische bruggetjes tss cellen
- Rechtstreekse transmissie van elektrische signaal

- **Chemische synaps:**

Elektrische prikkel (actiepotentiaal) zal langs axon presynaptische zenuwuiteinde bereiken



Deze actiepotentiaal veroorzaakt depolarisatie van presynaptische uiteinde +

Aan zenuwuiteinde worden membraanblaasjes (*vesikels*) gevuld met chemische stof (*neurotransmitters*)



Door depolarisatie zullen spanningsgevoelige calciumkanaaltjes in presynaptische membraan openen (Voltage-gated calcium channels, *VGCC*)



Ca²⁺ionen zullen het presynaptische uiteinde binnenstromen



Deze Ca²⁺ ionen zullen een versmelting van synaptische vesikels met snereiwitten van presynaptische membraan veroorzaken (elektrische signaal zorgt ervoor dat vesikels hun inhoud vrijstellen) → Neurotransmitters worden vrijgesteld



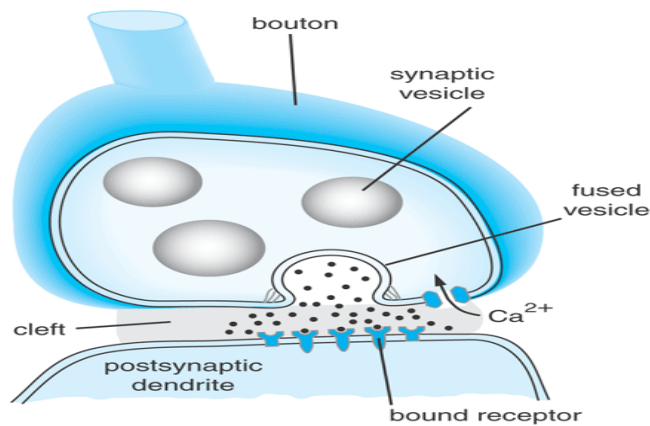
Neurotransmitters diffunderen over synapsspleet naar postsynaptische membraan, waar ze binden aan *receptoren*



Hierdoor wordt postsynaptische membraan geprikkeld:

Depolarisatie van postsynaptische membraan gebeurt ofwel

- Rechtstreeks via ligandgemedieerde ionenkanaaltjes
- Door tussenkomst van een intracellulaire second messenger



Neuronenschakelingen

Neuronen worden functioneel aan elkaar geschakeld door *synapsen*

- Divergente en convergente neuronenschakelingen
- 1. divergente neuronenschakeling
 - 1 presynaptisch neuron → meerdere

postsynaptische neuronen D.m.v. axonale vertakkingen = *collateralen*

2. convergente neuronenschakeling

- meerdere presynaptische neuronen → 1 postsynaptisch neuron
- b.v.: in outputfase van zenuwstelsel: 5-10 keer meer sensorische dan motorneuronen. 1 motorneuron integreert info die het ontvangt van verschillende sensorische neuronen

- synapsen kunnen exciterend of inhiberend zijn, afhankelijk van neurochemische en elektrofysiologische eigenschappen

o inhiberende synapsen:

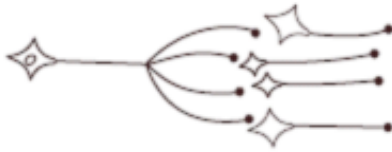
- mechanismen waarmee zenuwcellen hun eigen activiteit of die van naburige cellen onderdrukken
- essentieel om contacten tss neuronen op een fysiologische manier te laten verlopen en de excitatie binnen neuronale circuits onder controle te houden
- *voorwaarts inhibitie (feed-forward)*
- *teruggekoppelde (feedback) inhibitie*

Activatie van inhiberende interneuronen die een synaps geven op verder in de schakeling gelegen zenuwcellen

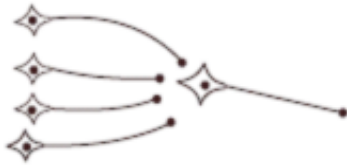
Zelfregulerend mechanisme:

Een cel vormt naast een exciterende connectie met een postsynaptisch neuron ook een synaps met een inhiberend interneuron. Dit interneuron vormt terug een synaps met het eerste neuron, waardoor hyperexcitatie binnen de schakeling voorkomen wordt

DIVERGENTE SCHAKELUNG



CONVERGENTE SCHAKELUNG



INHIBERENDE SCHAKELUNGEN

(Feed-forward)



(Feed-back)



Elektrische en chemische synapsen

Een zenuwcel kan naburige cellen exciteren, inhiberen of moduleren door:

1. Chemische transmissie:
 - Neuronen zijn afzonderlijke eenheden die gescheiden zijn door een synaptische spleet
2. Elektronische transmissie:
 - Continuïteit tss cytoplasma van presynaptische en postsynaptische zenuwcel
 - 2 zenuwcellen verbonden door *gap-junction-channel* (cytoplasmatische verbindingen)



- Zeer lage weerstand, zodat elektrische stroom makkelijke kan vloeien
 - Afstand tss pre- en postsynaptische cel kleine dan bij een chemische synaps
- Wnn depolariserende stroom door presynaptische cel loopt, gaat stroom rechtstreeks via gap-junction channels naar postsynaptische cel verderlopen
 - Stroom=passief, bidirectioneel signaal dat afneemt met de afstand
 - Wnn depolariserend effect van stroom in postsynaptische cel nog groot genoeg is om drempel te overschrijven → actiepotentiaal
 - Voordelen Elektrische synaps t.o.v. chemische synaps:
 1. stroomtransmissie tss 2 cellen vrijwel onmiddellijk, dus veel *sneller*, omdat deze resulteert uit een directe ionenstroom i.p.v. een opeenvolging van biochemische stappen
 2. mogelijk om een grote groep van neuronen te verbinden en deze *synchroon* de laten reageren. Wat wel zo is, is dat elektrische verbonden zenuwcellen een grotere synaptische stroom nodig hebben om te depolariseren tot aan de drempelwaarde, maar zodra de drempel bereikt is, zullen de elektrisch verbonden cellen synchroon vuren
 3. dankzij elektrische synapsen is het mogelijk om *metabole signalen* uit te wisselen tussen de cellen

Gap junctions

Elektrische transmissie → a.h.v. gap-junction channels

- proteïnestructuren
- cytoplasmatische brug tss neuronen
- porie van kanaal: relatief grote diameter → snelle uitwisseling mogelijk + bidirectioneel
- gap junction → bestaan uit een paar van *hemichannels*, ene hemichannel in presynaptische en andere in postsynaptische cel

↓
Elk hemichannel = een connexon
↓
1 connexon → 6 identieke *connexine*-eiwitten
↓
Elk connexine → 4 transmembranaire ketens

- Gap junctions openen en sluiten doordat connexines in hemichannel ten opzichte van elkaar roteren

Neurotransmitters

Chemische transmissie → A.h.v. neurotransmitters

- Grote chemische verscheidenheid
- Komen voor in verschillende hersengebieden
- Hebben een verschillende werking op zenuwstelsel bv dopamine → motoriek
Serotonine → depressie
- Chemische synapsen gebruiken verschillende neurotransmitters afhankelijk van soort synaps (exciterend of inhiberend) + unidirectioneel
- 2 grote groepen: 1) kleinmoleculaire neurotransmitters
2) neuropeptiden
- Wnn beide aanwezig in zelfde zenuwcel: *cotransmissie*
→ nabijgelegen postsynaptisch neuron: receptoren voor beide

	Klein-moleculaire	Neuropeptiden
1. Synthese	Zenuwuiteinde	Cellichaam (Golgi-complex)
2. Opslag	Synaptische vesikels	“Large dense-cored” vesikels
3. Vrijstelling	Actieve zone	Overall in zenuwuiteinde

Kleinmoleculaire neurotransmitters

- De bekendste:
 - acetylcholine
 - biogene amines (dopamine, noradrenaline, adrenaline, serotine, nistamine)
 - exciterende en inhiberende aminozuren (glucine, glutamaat, γ -aminoboterzuur)
- Laag moleculair gewicht
- Werken in hoge concentraties

- Diffunderen zeer snel
- Hebben kortstondig effect
- Worden biosynthetisch gemaakt (meestal uit aminozuren) in de zenuwuiteinden

↓

Opgeslagen in kleine heldere synaptische vesikels

- Doorlopen steeds 5 stappen:
 1. synthese → in neuron
 2. opslag → in vesikels in presynaptische eindknoppen
 3. vrijstelling → in synaptische spleet: enkel in actieve zones van axon = stukken membraan die rijk zijn aan ionenkanalen
 4. receptorbinding → in postsynaptische spleet
 5. afbraak of heropname

Neuropeptiden

- Bekenste:
 - opoïde groep: endorfines, enkefalines (pijnstillers)
 - neurohupofysegroep: vaspressine
 - tachykinines: substantie P
 - secretines: vasoactief intestinaal peptide (VIP)
 - insulines: insulin-like Growth Factor (IGF)
 - somatines
 - gastrines: neuronal cholecystokinine (CCK)

- Bestaan uit aminozuurketens

↓

Worden aangemaakt door ribosomen in endoplasmatisch reticulum

↓

Verder bewerkt in Golgi-apparaat: vaak eerst *precursor* (een grotere peptide) die verknipt wordt tot finale neuropeptide

↓

Verlaten Golgi-apparaat & worden verpakt in dense-cored vesikels.

↓

Verplaatsten zich via axonaal transport naar de zenuwuiteinden

Exocytose= niet enkel op actieve plaatsen

Overall mogelijk op membraan zenuwuiteinden

- Zijn werkzaam bij lage concentraties
- Hebben een langdurig effect als neurotransmitter of *neuromodulator* (=moduleert de excitabiliteit van zenuwcellen)

Soorten receptoren

Ionotrope receptoren (snelle, korte werking)

- Kanaal met bindingsgedeelte (dus receptor en ionenkanaal) → directe invloed neurotransmitter: wnn neurotransmitter bindt, gaan kanaaltje open
- Ligandgemedieerde ionenkanalen



Ionenkanalen = eiwitten die gecodeerd worden door 3 grote genenfamilies waarbij leden van eenzelfde genenfamilie gelijkaardige basensequenties bevatten

3 soorten genenfamilies (ionenkanalen):

1. gap junction channels
2. Spanningsgevoelige ionenkanalen (voltage-gated)
 - Genereren van actiepotentialen
 - Geactiveerd door depolarisatie
 - Zijn selectief voor Na^+ , K^+ , Ca^{2+}
 - Bevatten 4 herhaling van basismotief uit 6 transmembrane α -helices

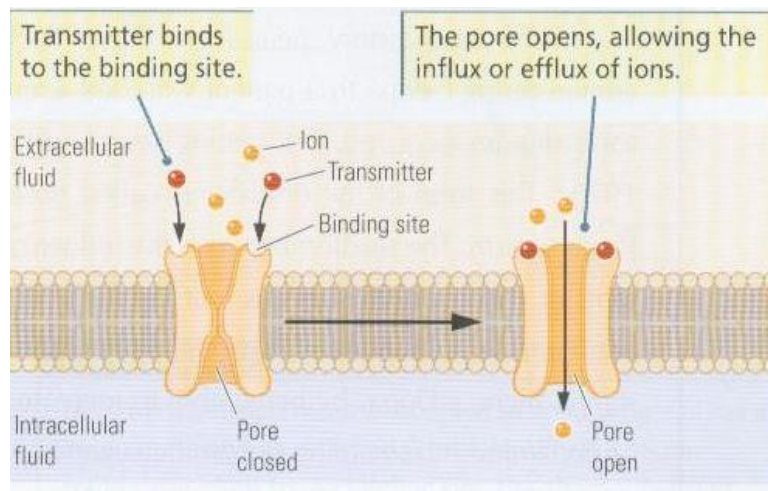
3. Ligand-gemedieerde ionenkanalen (ligand-gated)

- Opgebouwd uit 4 of 5 afzonderlijke *subunits*
- Elke subunit → verschillende *transmembranaire α -helices*
- Neurotransmitters → direct effect op α -helices



Ionenkanaal opent onmiddellijk nadat neurotransmitter eraan gebonden heeft

- Vb: nicotinische acetylcholinereceptor



Metabotrope receptoren (trage, lange werking)

- Enkel bindingsgedeelte, geen kanaal
- zorgen voor een wijziging van intercellulaire reacties → neurotransmitter bindt aan receptor die niet rechtstreeks verbonden zijn met ionenkanaal
- Indirecte invloed van neurotransmitter = *indirect gating*, kan op korte en lange termijn

- Metabotrope receptor gekoppeld aan een ionenkanaal:

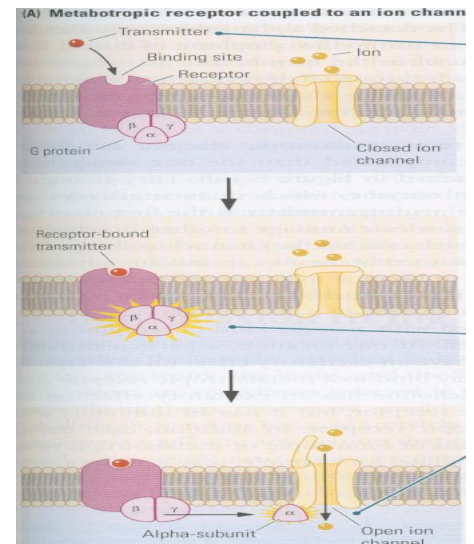
Neurotransmitter bindt op receptor



G-proteïne wordt actief



α -deeltje wordt afgesplitst en zal kanaaltje openen



- Metabotrope receptor gekoppeld aan een enzyme:

Neurotransmitter bindt aan metabotrope receptor → activatie receptor



Receptor activeert G-proteïne

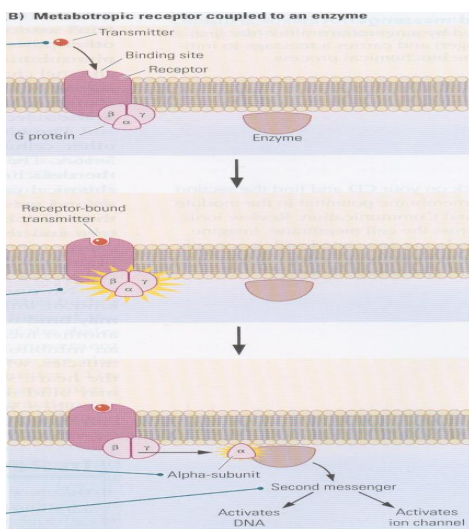


α -deeltje wordt afgesplitst en activeert enzyme



Productie en activatie van *second messenger* (bv. cAMP)

Deze brengen info van eerste messenger (neurotransmitter) vanaf het membraan naar cytoplasma



Korte beïnvloeding

Second messengers activeren intracellulaire moleculen, zoals *proteïnekinasen*



Proteïnekinasen zijn enzymen die de binding van fosforgroepen aan Na⁺ of K⁺-kanalen veroorzaken



So
or Doorlaatbaarheid van deze kanalen kan minuten veranderen

te

n neurotransmissie

2 soorten aminozuurneurotransmitters die evenwicht van excitatie en inhibatie reguleren in CZS:

1. exciterende aminozuren, bv. glutamaat en asparaat
 - Vrijstelling exciterende neurotransmitters (EPSP)
 - Deze zorgen voor depolarisatie in postsynaptische schol → +
2. inhiberende aminozuren, bv. gamma-aminoboterzuur (γ -aminobyteric acid, GABA) en glycine
 - Vrijstelling inhiberende neurotransmitters (IPSP)
 - Deze zorgen voor hyperpolarisatie in postsynaptische cel → -

➔ Axonheuvel: som van EPSP en IPSP → Wnn veel EPSP → actiepotentiaal vanaf axonheuvel tot eindvoetje

Glutamaterge / exciterende neurotransmissie

Glutamaat

- meest verspreide exciterende neurotransmitter
- speelt een rol bij zowat alle functies in CZS
- wordt in synaptische vesikels getransporteert door de *vesiculaire glutamaattransporter* (vGluT)



- verschillende soorten glutamaatreceptoren

1. Ionotrope glutamaatreceptoren

a. AMPA-receptoren

- Glutamaterge synapsen in CZS die gevoelig zijn voor de exogene stof
 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionzuur (AMPA)
- Een liganggedieerd ionenkanaal
- Wordt doorlaatbaar voor Na⁺ wnn Glutamaat bindt aan zijn trenasmmitterbindingsplaats

b. NMDA-receptoren

- Glutamaatreceptor gevoelig voor *N-methyl-D-asparaat*
- Wordt slechts onder bepaalde omstandigheden geactiveerd
- Ligandgemedieerd ionenkanaal, doorlaatbaar voor Ca^{2+}
- Wanneer celmembraan langdurig gedepolariseerd



Mg^{2+} (blokkeert porie van NMDA-receptorkanaal) zal loskomen



Ca^{2+} zal binnenstromen (elektrochemische gradiënt)

- Functie: Neuroplasticiteit, bv een rol bij epilepsie, dementie of ischemische hersenschade na beroerte

c. Kainaat-receptoren

2. Metabotrope glutamaatreceptoren:

- mGluR-groep I, II, III
- zowel pre- als postsynaptische
- functie: modulatie en fijne regulatie van glutamaterge neurotransmissie
- EAAT (excitatoire aminozuurtransporter): opname van het vrijgestelde glutamaat in neuronen en glia-cellen

Inhiberende neurotransmissie

1) Glycine

Een inhiberend aminozuur in de ruggenmerg → wordt opgevangen door GlycineA-Receptor

2) γ -aminoboterzuur

GABAerge neuronen



Stellen γ -aminoboterzuur/ *gamma-aminobutyric acid*/ GABA vrij



3 soorten GABA-receptoren, bekendste type: *GABA_A-receptor*

- Ligandgemedieerd chloorkanaaltje
- Binding van GABA aan zijn bindingsplaats



Ionenkanaaltje van receptor opent



Cl^- stroomt de cel binnen



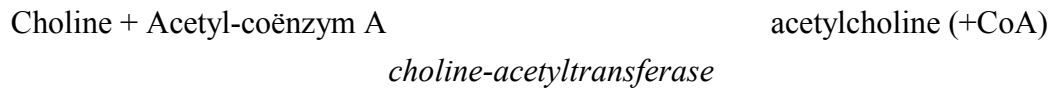
Hyperpolarisatie van membraan



Cel minder exciteerbaar

- Bepaalde groepen medicijnen met slaapinducerende werking kunnen binden aan specifieke sites, waardoor de opening van het chloorkanaal ook gestimuleerd wordt.
- Pathologische werking GABA-receptoren; een rol in: *neuronale aandoeningen zoals epilepsie
*werking van alcohol op zenuwstelsel

Cholinerge neurotransmissie



Choline → wordt uit voeding gehaald en komt via de choline-transporter in zenuwcel binnen
Acetyl-coënzym A → afkomstig van metabolisme van de cel

→ in de zenuwuiteinden synthetiseert het enzym *choline-acetyltransferase* uit deze 2



Acetylcholine:

- wordt gebruikt door motorneuronen van perifere zenuwstelsel ter hoogte van de neuromusculaire synaps
- wordt ook door centrale zenuwstelsel gebruikt
- speelt een rol bij geheugen en andere intellectuele processen
- speelt ook een rol bij ziekteprocessen zoals myasthenia gravis (spierzwakte) en alzheimer

Wordt in synaptische vesikels getransporteerd



Vrijstelling in synaptische spleet

Acetylcholine bindt aan ionotrope of metabotrope *acetylcholinereceptoren*

Acetylcholine wordt geïnactiveerd door het enzym *acetylcholinesterase*



Choline komt beschikbaar

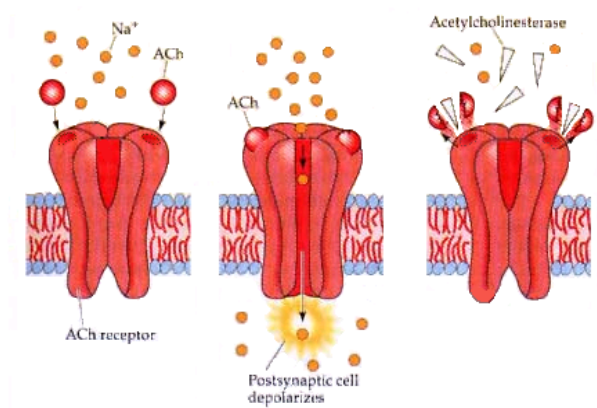


Wordt in de presynaptische cel opnieuw gebruikt om Acetylcholine

Cholinerge receptoren (AChR):

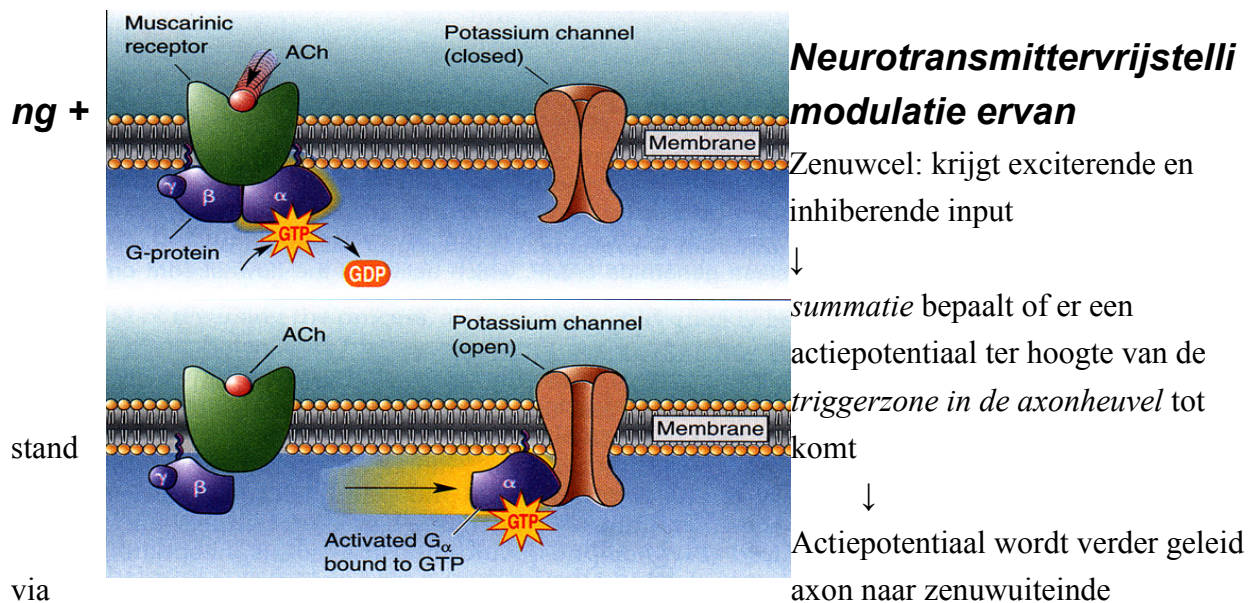
- 2 grote klassen met vele subtypes, deze groepen verschillen van
 - o Agonisten: stoffen die zich gedragen zoals neurotransmitters
 - o Antagonisten: stoffen met tegengestelde werking als neurotransmitters
- 1) Nicotinisch: ionotroop

- Reageren op agonist *nicotine*
- Ter hoogte van de neuromusculaire synaps tss spieren en zenuwen
- Ligandegemedieerd ionenkanaal → Wordt doorlaatbaar voor Na^+ wnn acetylcholine bindt → veroorzaakt een depolariserende natriuminflux
- Wnn voldoende ionenkanalen geopend → membraan voldoende gedepolariseerd → ook spanningsgevoelige Na^+ -kanalen gaan open → actipotentiaal in postsynaptische cel



2) Muscarinisch: metabotroop

- Reageren op agonist: *muscarine*
- Zorgt onder meer voor de neuromodulatie in de parasympatische synapsen van het autonome zs
- Beïnvloedt de excitabiliteit van de zenuwcel via de productie van cyclisch AMP



↓

Actiepotentiaal depolariseert het membraan van de presynaptische cel

↓

Spanningsgevoelige Ca^{2+} kanalen in eindknopen gaan open

↓

Ca^{2+} -influx door VGCC's (volgens elektrochemische gradiënt) dus Ca^{2+} in presynaptische cel

↓

Versmelting van synaptische vesikel en presynaptische celmembraan

Vrijstelling neurotransmitter in synaptische spleet

- Vrijstelling van neurotransmitters kan op verschillende manieren gemoduleerd worden door de excitabiliteit van een cel te beïnvloeden

↓

- Presynaptische inhibitie:

Axo-axonaal contact tss inhiberende cel en presynaptische neuron

↓

De transmitter die de inhiberende cel vrijgeeft, zorgt ervoor dat de Ca^{2+} influx in de presynaptische cel afneemt

↓

Hoeveelheid neurotransmitters die de cel zal vrijstellen wordt gereduceerd

– Presynaptische facilitatie:

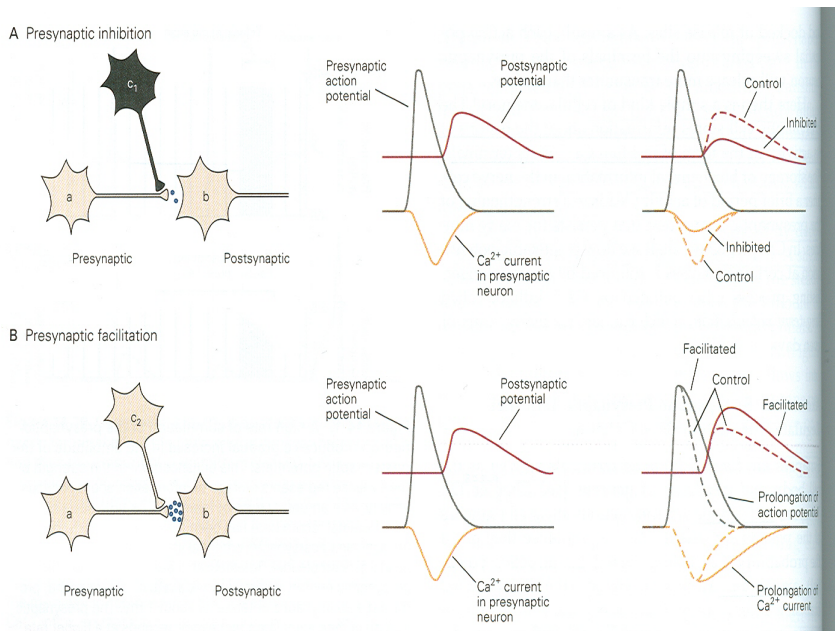
Axo-axonaal contact tss faciliterende neuron en presynaptische neuron



De transmitter die de faciliterende cel vrijgeeft, zorgt ervoor dat de Ca^{2+} influx in de presynaptische cel wordt bevorderd



Presynaptische cel zal meer neurotransmitters vrijstellen naar postsynaptisch neuron



P
r
e
s
y
n
a
p
t
i
c
h
e

inhibitie

AXON AP + IPSP

↓ depolarisatie eindknop

↓ Ca^{2+} -influx



• **Presynaptische facilitatie**

AXON AP + EPSP



↑ depolarisatie eindknop

↑ Ca^{2+} -influx

Exocytotische cyclus

Transmittervrijstelling = een cyclisch proces: vesikelmembranen worden gerecycled

De synaptische vesikels worden in het *endoso*om gevuld met neurotransmitters, door speciale *transporter- eiwitten* = celorganel geassocieerd met GER



Cyclisch proces:

1. Targetting:
 - *Rab3A* & *Rab3B* hechten zich vast aan vesikels en zorgen ervoor dat deze op de juiste plaats terechtkomen
 - Synaptische vesikels worden zo naar “actieve zone” van presynaptische membraan geleid
2. Docking:
 - Rab-eiwitten zorgen voor vastleggen vesikel thv. actieve zone
3. Priming:
 - Biochemische voorbereiding vesikels:
 - Verschillende moleculen zorgen voor toenadering vesikel en presynaptische targetmembraan
4. Fusion:
 - membraan vesikel en presynaptische membaan zullen vermengen
 - transmittervrijstelling door Ca^{2+}
5. Endocytose:
 - *Clathrine*-eiwitten zorgen ervoor dat het membraanlipiden terug wordt gerecupereert
 - Gerecupereerde membranen worden in endosoom (in cellichaam) verzameld en geprocesst

↓

Er zullen zich opnieuw vesikels afsplitsen van endosoom en zich met neurotransmitter vullen

SNARE-hypothese

Membranvesikels worden door *clathrine*-eiwitten van het endosoom afgesplitst → bewegen naar het presynaptische membraan → waar ze precies op het juiste moment hun inhoud moeten vrijstellen (=calciumafhankelijke exocytotische versmelting)

SNARE-hypothese:

Proteïnen van het vesikelmembraan (**v-SNARE**) binden zich aan specifieke targetreceptoren (**t-SNARE**) in het presynaptische membraan

SNARE-eiwitten = soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors

↓

Hierdoor worden beide structuren tegen elkaar aangetrokken

↓

Versmelting/exocytose → afhankelijk van aanwezigheid Ca^{2+} : treedt pas op wanneer een **actiepotentiaal** het zenuwuiteinde bereikt

↓

Neurotransmitters komen vrij in synaptische spleet

