

UDC 612.821

Milkica Nešić¹, Joviša Obrenović², Snežana Cekić¹

¹Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet

²Filozofski fakultet

Niš

BRZINA TRANSMISIJE SIGNALA U NERNVOM SISTEMU

Rezime

Sinapsa kao mesto komunikacije neurona ili neurona i efektorne ćelije utiče na brzinu transmisije signala. Brzina transmisije signala značajno se razlikuje u dva osnovna tipa sinapse, električnoj i hemijskoj. Zahvaljujući komunikantnim vezama, koneksionu, signal se znatno brža prenosi u električnoj sinapsi nego u hemijskoj sinapsi. Transmisija signala na nivou hemijske sinapse zavisi od dejstva neurotransmitera ili neuromodulatora oslobođenog sa presinaptičkog neurona na nivou receptora postsinaptičkog neurona. Dva osnovna tipa receptora, jonotropni i metabotropni, određuju brzinu transmisije signala. Brza sinaptička transmisija odvija se preko jonotropnih, a spora preko metabotropnih receptora. Refleks istezanja, kao primer prostog oblika ponašanja posredovanog centralnim nervnim sistemom, posledica je jonotropnih postsinaptičkih potencijala. Kompleksni oblici ponašanja, kao što je pamćenje, mogu se odvijati kompleksnim međudejstvom jonotropnih i metabotropnih receptora. Vezivanje liganga za metabotropni receptor pokreće neuporedivo komplikovaniji niz biohemijskih faza, uključujući G proteine, sekundarne prenosiocce, proteinske kinaze i proteinske fosfotaze. Sekundarni glasnici dovode do mnogobrojnih ćelijskih odgovora, od otvaranja ili zatvaranja jonskih kanala membrane do izmena ekspresije gena. Ovi efekti su posredovani kompleksnim sekvencama hemijskih događaja, zbog čega su relativno spori, pa brzina metabotropnih sinaptičkih efekata može biti oko 10 000 manja u odnosu na jonotropna sinaptička dejstva.

Ključne reči: sinapsa, receptori, G-protein

Sinapse su mesta prenosa informacije sa jednog neurona na drugi. Sinapsa je, u širem smislu reči, mesto gde nastavak jednog neurona (obično aksonski završetak) komunicira sa drugim neuronom ili efektornom (žlezda ili mišić) ćelijom. Iako je sinapsa funkcionalna jedinica, ona se tradicionalno definiše svojim morfološkim karakteristikama. Uopšteno, postoje dve kategorije sinapsi, hemijska i električna (ili elektrotonična). Preko 99% svih sinapsi u mozgu funkcioniše po tipu hemijske transmisije.

Na električnoj sinapsi, parovi jonskih kanala su precizno smešteni na suprotnim stranama vanćelijske pukotine i čine strukture koje se nazivaju koneksioni. Prenos jona kroz koneksione je brz i u oba pravca. Struje koje se pasivno šire u jednoj ćeliji teku kroz koneksion, dajući depolarizaciju u drugoj ćeliji. Kad se premaši prag, produkuje se akcioni potencijal. Kao efekat, akcioni potencijal se može širiti između ćelija kao da

su one jedna ćelija. Električne sinapse su retke kod sisara. One su rigidnije, kraće i brže u odnosu na hemijske sinapse; omogućavaju sinhronu aktivnost mnogih neurona (Guyton, 1996, Pašić, 1997).

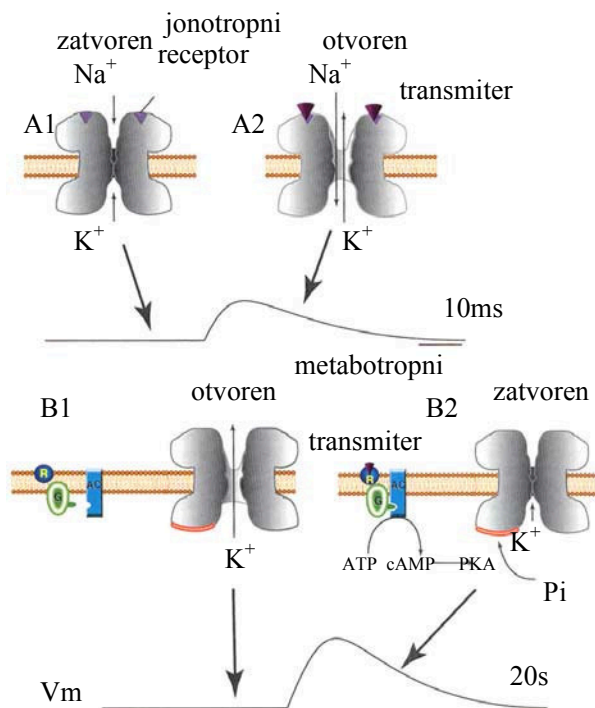
Mehanizmi hemijske transdukcije mogu se podeliti na brzi i spori tip. Ukupno sinaptičko zakašnjenje, tj. vreme od oslobađanja neurotransmitera iz presinaptičkog neurona do aktivacije ili inhibicije postsinaptičkog neurona, jeste varijabilno. Varijabilnost vremena zavisi od mehanizama transdukcije u postsinaptičkom neuronu.

Jonotropni i metabotropni receptori uslovljavaju brze i spore postsinaptičke potencijale

Prenos hemijske poruke kroz sinaptičku pukotinu može biti vrlo brz. Npr. acetilholin u neuromuskularnoj vezi stiže do postsinaptičke membrane za samo oko 50 μ s. Tako je refleks istežanja, kao primer prostog oblika ponašanja posredovanog centralnim nervnim sistemom, posledica jonotropnih postsinaptičkih potencijala. Ukupno sinaptičko zakašnjenje pri brznoj hemijskoj neurotransmisiji iznosi samo nekoliko milisekundi, dok je za sporu hemijsku neurotransmisiju obično potrebno stotine milisekundi. U oba slučaja receptori na postsinaptičkim membranama su glikoproteini koji se prostiru kroz lipidni dvosloj membrane i prenose vanćelijsku hemijsku poruku u funkcionalnu promenu odgovarajućeg neurona.

Postsinaptički receptor u brznoj hemijskoj neurotransmisiji je jonski kanal. Ovaj tip transmisije povezan je sa neurotransmiterima malih molekula. Brzodelujući neurotransmiteri, ekscitatorni ili inhibitorni kao npr. glutamat i γ -aminobuterna kiselina (GABA) deluju na svoje mete-ćelije u toku 1 milisekunde. Vezivanje transmitera stimuliše otvaranje kanala, omogućavajući ulazak jona kroz membranu, što dovodi do promene membranskog potencijala. Jonski kanali ovog tipa neurotransmisije se nazivaju ligand zavisni ili receptor zavisni jonski kanali. Joni koji su obično uključeni u ovu transmisiju su Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ili Cl^- . Kretanje ovih jona dovodi do promena transmembranskog električnog potencijala, koji, ukoliko premaši prag može dovesti do stvaranja akcionog potencijala. Kod brze ekscitatorne transmisije glutamat se vezuje za jonotropni receptor, dovodi do promene konformacije receptora, što omogućava pozitivno naelektrisanim jonima natrijuma da brzo krenu u ćeliju i izazovu generisanje depolarizujućeg (tj. ekscitatornog) signala u ćeliji-meti. Kod brze inhibitorne transmisije, GABA se vezuje za svoj jonotropni receptor izazivajući promenu konformacije receptora, što omogućava negativno naelektrisanim jonima hlora da se nagomilaju van ćelije i izazovu generisanje hiperpolarizujućeg (tj. inhibitornog) signala u ćeliji-meti.

Nasuprot brzodelujućim neurotransmiterima, sva dejstva biogenih amina i peptidnih neurotransmitera, kao i mnoga dejstva glutamata i GABAe postižu se u periodu od nekoliko stotina milisekundi do nekoliko minuta sporom sinaptičkom transmisijom preko odgovarajućih metabotropnih receptora. Ovaj proces se obavlja kroz neuporedivo komplikovaniji niz biohemijskih faza, uključujući i sekundarne prenosioce, proteinske kinaze i proteinske fosfotaze. Pri sporoj hemijskoj neurotransmisiji poruka se prenosi mehanizmom koji uključuje G-protein povezan sa receptorom. Vezivanje neurotransmitera (često neuropeptida) dovodi do aktivacije G-proteina receptorom, koji se zatim vezuje za efektni protein i utiče na njega, što potom izaziva ćelijske efekte.



Slika 1. Jonotropni i metabotropni receptori i mehanizmi brzih i sporih EPSP (Byrne, 1999).

A1. Brzi EPSP nastaju po vezivanju transmitera za specijalizovane receptore koji su direktno povezani sa jonskim kanalom. **A2.** Vezivanje transmitera za receptor dovodi do konformacionih promena u proteinskom kanalu pa se kanal otvara (npr. dovodi do selektivnog porasta permeabilnosti za Na^+ i K^+). **B1.** Spori EPSP nastaju po aktivaciji receptora (metabotropnog) koji nisu direktno sparni sa kanalom. Sparivanje se događa preko aktivacije jednog od nekoliko kaskada sekundarnih glasnika, npr. cAMP. Kanal koji je selektivno propustljiv za K^+ je normalno otvoren. **B2.** Vezivanje transmitera za receptor (R) aktivira G protein (G) i adenil ciklazu (AC). Nakon aktivacije protein kinaze protein kanala se fosforiliše. Fosforilizacija dovodi do zatvaranja kanala i depolarizacije.

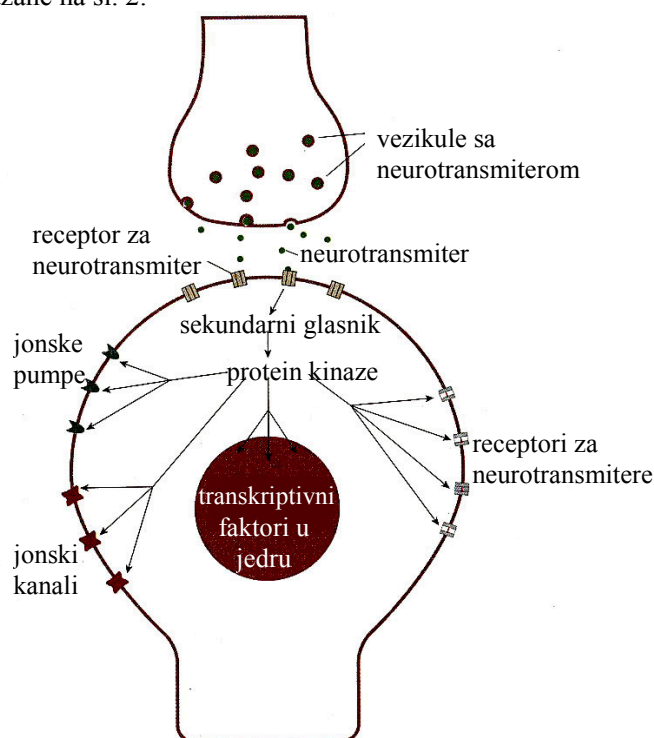
Iako je direktno međudejstvo između G-proteina i jonskih kanala najefikasniji put kojim metabotropni receptori mogu generisati promene postsinaptičke provodljivosti, za nastanak takvih efekata potrebno je desetine milisekundi i to može trajati sekundama pa čak i minutama.

Glavni putevi za prenos signala koji su uključeni u sporu sinaptičku transmisiju

G proteini (Stone, 1998, Gether, 2000) igraju značajnu ulogu u određivanju ćelijskog odgovora na signale. U nekim slučajevima efektorni protein je jonski kanal, ko-

ji se otvara ili zatvara. U ovom slučaju transdukcija može biti tako brza kao pri brznoj neurotransmisiji. Češće, efektor je enzim koji produkuje unutarćelijski sekundarni glasnik, kao što je ciklični AMP (cAMP), čija se koncentracija u citoplazmi menja u odgovoru na prijem poruke (vezivanje transmitera) na površini ćelije i koja pokreće unutarćelijske odgovore na signal. Sekundarni glasnici dovode do mnogobrojnih ćelijskih odgovora, od otvaranja ili zatvaranja jonskih kanala membrane do izmena ekspresije gena. Ovi efekti su posredovani kompleksnim sekvencama hemijskih događaja, zbog čega su relativno spori (Rockhold, 1997).

Supstratni proteini nervnog sistema mogu se podeliti u različite grupe, od kojih su četiri prikazane na sl. 2:



Sl. 2. Glavni putevi za prenos signala koji su uključeni u sporu sinaptičku transmisiju:

- receptori za neurotransmitere, • voltažno zavisni jonski kanali, • jonske pumpe i
- transkriptivni faktori u jedru ćelije.

a) Receptori za neurotransmitere, mogu biti brzo- i sporo-delujući tj. jonotropni i metabotropni. Efikasnost oslobađanja transmitera iz presinaptičkih završetaka, kao reakciju na nervni impuls, regulišu procesi fosforilacije i defosforilacije proteina. Sporo-delujući neurotransmiteri, kroz aktiviranje receptora izazivaju odgovarajuće fiziološke odgovore postsinaptičkih ciljnih ćelija. Po vezivanju za svoj receptor sporo-delujući neurotransmiteri menjaju nivo sekundarnog glasnika (npr. cAMP-a, cGMP-a, kalcijuma ili diacilglicerola). Molekuli sekundarnih glasnika aktiviraju posebne klase protein-

skih kinaza. Aktivirane protein kinaze fosforilišu i time menjaju svojstva efektnih proteina, koji služe kao naredni fiziološki efektori.

b) Protein kinaze takođe fosforilišu različite kalijumske i kalcijumske voltažno zavisne jonske kanale (Greengard, 2001).

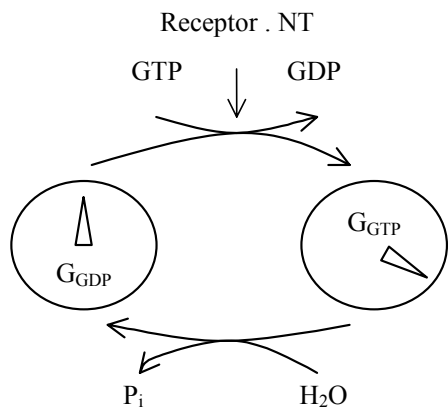
c) Jonske pumpe ponovo postižu jonsku ravnotežu nakon salve neuronske aktivnosti.

d) Transkriptivni faktori prisutni u jedru ćelije kontrolišu sintezu proteina koji su potrebni za dugoročne promene u nervnim ćelijama nastale kao reakcija na aktivnost. Ovi mehanizmi su verovatno važna komponenta u molekularnoj osnovi učenja i pamćenja (Kandel, 2001).

Uloga GTPazne aktivnosti G proteina u određivanju vremenskog toka ćelijskog odgovora

G proteini se aktiviraju stimulisanim receptorima, a isključuju se nakon određenog vremenskog perioda. Aktiviranje ili deaktiviranje G proteina zavisi od gvanin nukleotida za koji je vezan. G proteini su neaktivni kada su vezani za GDP i aktivni kada su vezani za GTP. Vezivanjem liganda za sedmo-heliksni receptor dolazi do aktivacije G proteina zamenom GDPa GTPom. Ovo je vremenski ograničeno jer α subjedinica G proteina svojom GTPaznom aktivnošću hidrolizuje za G protein vezani GTP u GDP.

G protein stalno određuje stanje aktivnosti receptora i prenosi informaciju samo dok je neuron izložen neurotransmiteru. GTPazna aktivnost G proteina određuje

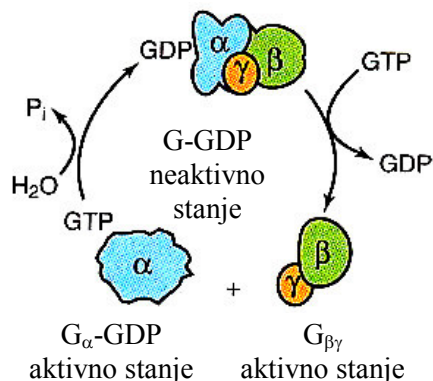


Slika 3. GTPazna aktivnost G proteina je ujedno i merač vremena i amplifikator. Receptori aktivirani neurotransmiterima (NT) pokreću ATPazni vremenski mehanizam G proteina zamenom GDPa GTPom. Neurotransmiteri tako konveruju G_{GDP} ("isključeno stanje") u G_{GTP} (vremenski ograničeno "uključeno stanje").

ne samo brzinu nego i jačinu odgovora na signal. Brza GTPaza posreduje odgovor receptora na prisustvo neurotransmitera, dok spora GTPaza omogućava izraženiji porast odgovora i manje je osetljiva na eliminaciju neurotransmitera. Ćelija ne može odgovoriti na svaki stimulus visoke frekvencije ako je u prenošenje signala uključen G protein koji ima sporu GTPazu. Spora GTPaze pojačava signal i omogućava datom receptoru aktivaciju brojnih G proteina koji dalje dovode do promena odgovarajućih efektnih enzima za svaki ciklus G-proteina. GTPazna aktivnost G proteina služi istovremeno i kao merač vremena i pojačivač (sl. 3) pa G proteini igraju značajnu ulogu u određivanju specifičnosti i vremenskih karakteristika ćelijskog odgovora na signale.

G-proteini se sastoje od tri subjedinice: alfa, beta i gama (sl. 4). Heterotrimerni G proteini se nalaze sa unut-

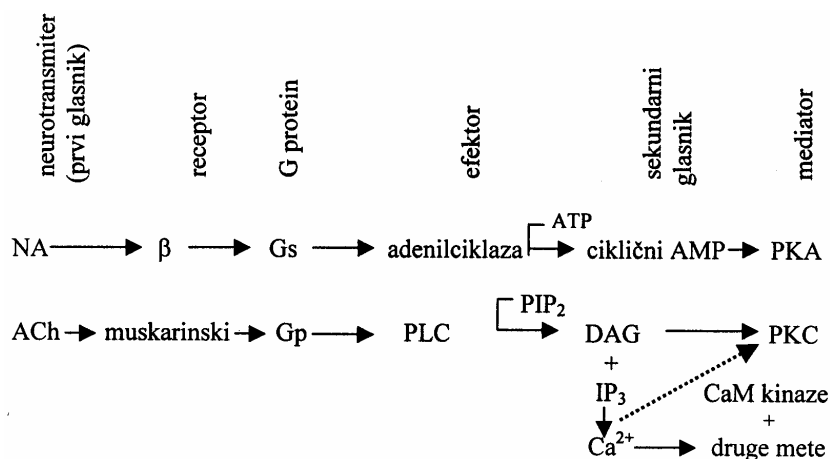
rašnje površine plazma membrane, povezuju receptore sa efektorima, a samim tim sa unutarćelijskim putevima prenošenja signala. Pošto se ligand veže za receptor G protein disocira na G- α subjedinicu ili G- $\beta\gamma$ dimer.



Sl. 4. Međukonverzija, koju katalizuju ekscitirani receptori, subjedinica G-proteina između neaktivnih i aktivnih stanja. Zamena GDP sa GTPom disocira neaktivni heterotrimerni G protein, i generiše α -GTP i $\beta\gamma$ dimer, koji mogu reagovati sa odgovarajućim efektorima i aktivirati ih. Sistem se konvertuje u inaktivno stanje nakon hidrolize GTPa i ponovnog vezivanja subjedinica.

Nishodni signalni put G proteina

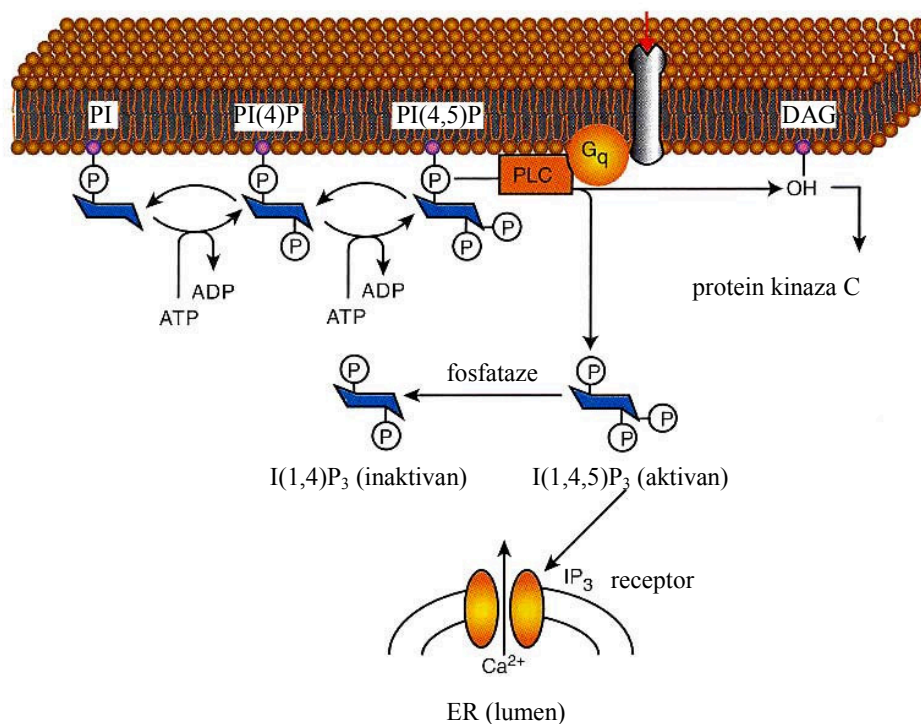
Receptori za koje se vezuju G-proteini prenose signale velikog broja hormona, neurotransmitera, hemokina, autokrinih i parakrinih faktora. Mnogobrojni receptori mogu konvergirati ka jednom G-proteinu, kao što jedan receptor može aktivirati više od jednog G-proteina i sledstveno modulirati više unutarćelijskih signala. Takođe, međudejstvo jednog receptora sa datim G-proteinom može biti regulisano visokim stepenom selektivnosti koja se prenosi preko specifičnih heterotrimeričkih proteina.



Sl. 5. Pregled signalizacije G proteina na proteinske kinaze. Noradrenalin (NA) i acetilholin (ACh) mogu stimulisati određene receptore preko različitih G proteina. To dovodi do povećane sinteze sekundarnih glasnika i aktivacije protein kinaza (PKA i PKC). PLC, fosfolipaza C; PIP₂, fosfatidilinozitol bifosfat; DAG, diacilglicerol; CaM, Ca²⁺-kalmodulin zavisnost; IP₃, inozitol 1,4,5-trifosfat (Schulman, 1999).

Nakon što su metodom biohemijskog pročišćavanja (purifikacijom) identifikovana prva četiri G-proteina (G_s , G_t , G_i i G_o) kloniranjem cDNA identifikovan je veliki broj G-proteina i njihovih frakcija (subjedinica). Do sada je poznato 20 $G-\alpha$, 6 $G-\beta$ i 11 $G-\gamma$ subjedinica. Porodice G_s i G_q imaju vrlo određene efektorne puteve, i to G_s adenilciklazni, a G_q fosfolipazni $C-\beta$ ($PLC-\beta$) (sl. 6). Porodice G_i i G_o su manje definisane i ovde signali teku i kroz $G-\alpha$ i $G-\beta\gamma$ komplekse. Otkriven je i jedan broj nishodnih efektornih puteva i za $G-\alpha$ ($G-\alpha_o$ i $G-\alpha_i$) i za $G-\beta\gamma$ -komplekse. Najbolje proučeni su signalni G_i putevi koji posreduju detekciju svetla u oku. Postoji nekoliko različitih tipova α subjedinica. One imaju različite efekte na isti efektor, ekscitatorni ili inhibitorni, sporog ili brzog dejstva, kraćeg ili dužeg trajanja. G-protein ima veliku fleksibilnost odgovora u subsinaptičkoj ćeliji (Smith, 1997, Neves, 2002).

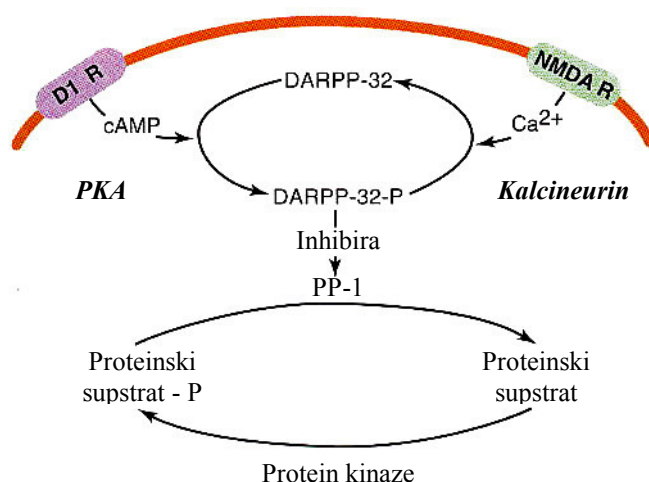
Put G_q (sl. 6) je klasični put provodjenja koji aktiviraju ligandi koji mobilišu kalcijum, a on stimuliše $PLC-\beta$ na produkciju unutarćelijskih glasnika inozitol trifosfata (IP_3) i diacilglicerola (DAG). IP_3 izaziva oslobađanje kalcijuma iz unutarćelijskih depoa, a DAG aktivira protein kinazu C (PKC). U mnogim tipovima ćelija oslobađanje unutarćelijskog kalcijuma aktivira na površini ćelije kalcijumove kanale na pražnjenje depoa, da bi se omogućio dotok vanćelijskog kalcijuma.



Sl. 6. Šematski put sinteze i dejstva IP_3 i DAG. Stimulacija receptora vezanih za G_q aktivira $PLC\beta$, što dovodi do oslobađanja DAG i IP_3 . DAG aktivira PKC, dok IP_3 stimuliše IP_3 receptor u endoplazmatskom retikulumu (ER), što dovodi do mobilizacije unutarćelijskih rezervi Ca^{2+} (Berridge, 1993).

Međudejstvo protein kinaza i fosfataza

Fosforilizacija i defosforilizacija proteina su ključni procesi regulacije funkcije ćelija. Sekundarni glasnici aktiviraju protein kinaze, a one direktno fosforilišu jonske kanale ili proteine koji su u bliskoj vezi sa jonskim kanalima. Defosforilizaciju katalizuju protein fosfataze, enzimi koji su takođe regulisani sekundarnim glasnicima.



Sl. 7. Međudejstvo kinaza i fosfataza (Schulman, 1999).

Stanje fosforilizacije supstrata proteina dinamički je regulisano protein kinazama i fosfatazama. U strijatumu, npr, dopamin stimuliše PKA, koja konvertuje DARPP-32 u efektivni inhibitor proteinske fosfataze 1 (PP-1). Ovo dovodi do povećanja fosforilizacije hipotetičnog supstrata za fosforilizaciju različitih protein kinaza. Ova akcija može biti suprostavljena stimulacijom NMDA receptora drugim stimulusom koji povećava unutarćelijski Ca²⁺ i aktivira kalcineurin. PP-1 je dezinhibisan i defosforiliše fosforilisani supstrat kada kalcineurin deaktivira DARPP-32.

DARPP-32, akronim za dopamin i fosfoprotein regulisan cAMP-om (molekularna težina=32 kD), je neophodan za posredovanje akcije dopamina i njegovih uzajamnih dejstava sa drugim neurotransmiterima, lekovima i supstancama zloupotrebe. Regulisanje ekcitabilnosti neurona koji sadrže DARPP-32 je koristan model za proučavanje mehanizama kojima spora sinaptička transmisija, na primeru dopamina, moduliše brzu sinaptičku transmisiju, na primeru glutamata. PKA ili PKG fosforilišu treonin-34 DARPP-a-32, a proteinska fosfotaza 2B (PP2B) ga defosforiliše. Fosforilacija DARPP-a-32 na treoninu-34 menja njegova biološka svojstva, pretvarajući ga iz neaktivnog molekula u veoma moćni inhibitor proteinske fosfataze 1 (PP1). Pošto je koncentracija DARPP-a-32 u središnjim neuronima sa spinama veća od 10⁻⁵M, mala eksplozija aktivnosti u dopaminergičnim neuronima izazvala bi značajnu fosforilaciju DARPP-a-32 i inhibiciju PP1. Proteinska fosfAtaza 1 ima veoma široku supstratnu specifičnost i kontroliše stanje fosforilacije i dejstvo brojnih fiziološki važnih supstrata, uključujući

receptore neurotransmitera, voltažno zavisne jonske kanale, jonske pumpe i transkriptivne faktore. Kao rezultat toga, neurotransmiteri koji povećavaju ili smanjuju fosfo-treonin-34 DARPPP-a-32 inhibiraju, odnosno aktiviraju, proteinsku fosfatazu 1, i tako povećavaju ili smanjuju stanje fosforilacije i dejstvo velikog spektra narednih fizioloških efektoru (Greengard, 1999).

Fosforilacija cAMP-zavisnog odgovora element vezujućeg proteina (CREB), Ca^{2+} /kalmulin zavisne protein kinaze II (CaMKII), subjedinice GluR1 AMPA receptora, kao i CREB zavisna ekspresija gena korelira sa učenjem. Takođe, inhibicija PP1 indukovana nakon učenja prolongira pamćenje što ukazuje da PP1, kao supresor učenja i pamćenja, negativno reguliše sinaptičku plastičnost i doprinosi procesu zaboravljanju (Silva, 2002, Genoux, 2002).

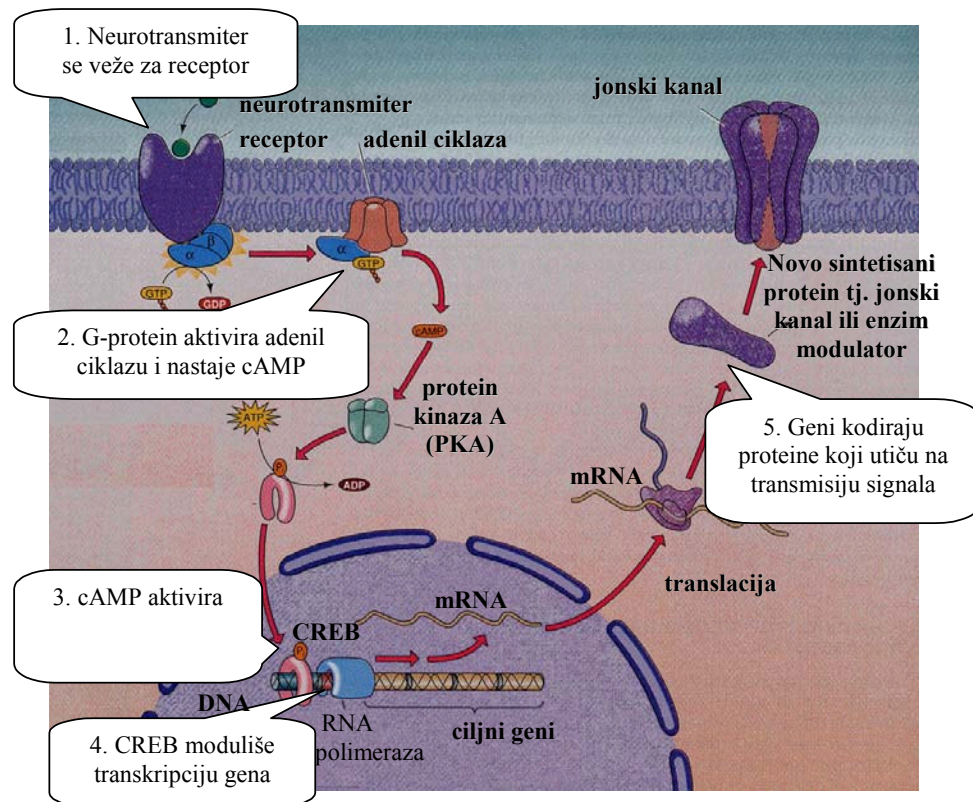
Modulacija ekspresije gena i trajanje postsinaptičkog pražnjenja

Najsporiji i najtrajniji postsinaptički efekti neurotransmitera ne moraju uvek generisati postsinaptičke potencijale, već mogu izmeniti ekspresiju gena i tako indirektno uticati na električnu aktivnost postsinaptičkih ćelija u toku dužeg perioda vremena. Broj receptora membrane nije konstantan. On se dinamično menja, kao rezultat sinteze receptora, transporta do površine membrane, internalizacije i degradacije.

Ligand može uticati na gustinu receptora povećanjem fosforilacije i potom internalizacije. Takođe, utiče na stabilizaciju različitih receptorskih konformacija. Konformacije receptora mogu biti povezane sa prenosom signala i sa senzitivnošću receptora na endogeni agonist. Aktivisani receptor reaguje sa G proteinima srazmerno jačini signala. Pad broja receptora, tj nishodna regulacija receptora može nastati pod uticajem proteolitičke degradacije receptora, destabilizacije mRNK i smanjenja brzine transkripcije gena. Ligand može usloviti povećanu transkripciju gena, a samim tim i regulisati broj receptora. Fosforilacija i aktivacija regulatora, kakav je cAMP-zavisni odgovor element vezujućeg proteina (CREB), omogućava transkripciju specifičnih genskih produkata. Aktivisani geni mogu kodirati proteine uključene u sintezu neurotransmitera, modulatora jonskih kanala ili samih jonskih kanala.

Mnogi vanćelijski faktori kao hormoni (na primer glukagon, luteinizirajući hormon i epinefrin), neurotransmiteri (acetil-holin, dopamin i serotonin), hemokini (IL-8) i lokalni medijatori (LPA) stimulišu G-proteine (četiri porodice). Pokretanjem ćelijskih mehanizama raste mogućnost uticaja na ćelijske funkcije kao što su – promene metabolizma glukoze u jetri i mišićima ili uticaj na aktivnost ćelija srčanog pejsmekera. Ove aktivnosti ćelije doprinose kontrolisanju viših sistema kao što je organska homeostaza, učenje i pamćenje.

G-proteini tokom sprovođenja nadražaja utiču na važne ćelijske elemente, kao što su: metabolički enzimi, jonski kanali i faktori transkripcije. To dovodi do promene ponašanja i funkcije ćelija mnogih sistema, uključujući embrionalni razvoj, učenje, pamćenje i homeostazu. G-proteini koriste različite signalne puteve, pa prema tome i različite ćelijske mehanizme. Izazvani efekti mogu se razlikovati po veličini i trajanju odgovora. U neuronima cAMP može delovati preko PKA i izazvati kratkotrajne efekte na funkcije kanala, a preko Rap i MAPK (mitogen-aktivirane protein kinaze) reguliše ekspresiju gena i regulacijom mehanizma transkripcije daje dugotrajne efekte (Schulman, 1999).



Sl. 8. Neurotransmiteri mogu dovesti do prolongiranih postsinaptičkih pražnjenja modulacijom ekspresije gena (Purves, 1997)

Objašnjenje principa koji stoje u osnovi spore sinaptičke transmisije i otkriće brojnih komponenti unutarćelijskih puteva prenošenja signala doprinosi otkriću novih lekova u terapiji neuroloških i psihijatrijskih oboljenja povezanih sa poremećajima transmisije signala posredovanih dopaminom (Carlsson, 2001). Pošto je princip delovanja raznih sporodelujućih neurotransmitera sličan moguće je naći lekove za oboljenja koja pogađaju delove mozga koji koriste druge, nedopaminske puteve prenošenja signala.

Literatura

1. Berridge, M. J. (1993): Inositol trisphosphate and calcium signaling. *Nature* 361: 315-325.
2. Byrne, J. H. (1999): Postsynaptic potentials and synaptic integration, in (ed) Zigmond J. M, Bloom E. F, Landis, C. S, Roberts, L. J, Squire, R. L: *Fundamental neuroscience*, Academic Press, San Diego, 345-362.
3. Carlsson, A. (2001): A paradigm shift in brain research. *Science* 294: 1021-1024.
4. Genoux, D., Haditssch, U, (2002): Protein phosphatase 1 is a molecular constraint on learning and memory. *Nature*, 418: 970-975.
5. Gether, U. (2000): Uncovering Molecular Mechanisms Involved in Activation of G Protein-Coupled Receptors, *Endocrine Reviews* 21(1): 90-113.
6. Greengard, P. (2001): The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science* 294: 1024-1030.

7. Guyton, A. C. (1996): Medicinska fiziologija, Savremena administracija, Medicinska knjiga, Beograd.
8. Kandel, R. K. (2001): The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 294: 1030-1038.
9. Neves, R. S, Ram, T. P, Iyengar, R. (2002): G protein pathways. *Science* 296: 1636-1639.
10. Pašić, M. (1987): Fiziologija nervnog sistema. Naučna knjiga, Beograd.
11. Purves, D., Augustine, G. J, Fitzpatrick, D, Katz, L. C, LaMantia, A, McNamara, J. O. (1997): Neurotransmitter receptor and their effects, in *Neuroscience*, Sinauer Associates, Sunderland, 121-143.
12. Rockhold, R. W. (1997): The chemical basis for neuronal communication. in (ed) D. E. Haines. *Fundamental neuroscience*. Churchill Livingstone Inc, Singapore, 51-63.
13. Schulman, H., Hyman, E. S. (1999): Intracellular sigaling, in (ed) Zigmond, J. M., Bloom, E. F., Landis, C. S., Roberts, L. J., Squire, R. L.: *Fundamental neuroscience*, Academic Press, San Diego, 269-316.
14. Silva, A. J., Josselyn, S. A. (2002): The molecules of forgetfulness. *Nature*, 418, 929-30.
15. Smith, C.U.M. (1997): *Elements of molecular neurobiology*, John Wiley & Sons, Chichester.
16. Stone, D. K. (1998): Receptors: Structure and function. *Am. J. Med.* 105: 244-250.

Milkica Nešić, Joviša Obrenović, Snežana Cekić

THE VELOCITY OF SIGNAL TRANSMISSION IN NERVOUS SYSTEM

Summary

Synapse, as the place of the neurone communication or the place of neurones and effect cells communication determines the signal transmission velocity. Two main classes of synapse, electrical and chemical significantly differ according to velocity of signal transmission. The gap junctions, connexons, enable fast signal transmission through electrical compared to chemical synapse. The signal transmission through chemical synapse depends of neurotransmitters or neuromodulators effects released from presynaptic neurons on the receptors of postsynaptic neurons. Two different types of receptors, jonotropic and metabotropic, determines the velocity of signal transmission. Fast synaptic transmission is through jonotropic receptors and slow synaptic transmission through metabotropic receptors. The stretch reflex, as the simpler behaviours mediated by the central nervous system is fast through jonotropic postsynaptic potentials. The complex patterns of behaviour, as memory, are the process of interaction of jonotropic and metabotropic receptors. Binding ligand for metabotropic receptor activates complex steps of biochemical reactions by G proteins, second messengers, protein kinases and protein phosphatases. Second messengers cause multiple cell responses, from closing and opening jon channels in the membrane to change of gene expression. These effects are mediated by complex sequence of chemical events and they are relatively slow. The velocity of metabotropic synaptic effects may be about 10 000 times slower compared to jonotropic synaptic effects.

Key words: synapse, receptors, G-protein

