

## ULOGA ACETILKOLINA U SINAPTIČKOJ TRANSMISIJI\*

KRISTA KOSTIAL

*Institut za medicinska istraživanja Jugoslavenske akademije  
znanosti i umjetnosti, Zagreb*

*(Primljeno 15. VII. 1955.)*

Sinapse su područja strukturnog i funkcionalnog diskontinuiteta u nervnom sistemu. Prijenos podražaja kroz sinapse ima nekoliko bitnih karakteristika, po kojima se razlikuje od kondukcije u aksonu i koje ukazuju na sudjelovanje kemijskih medijatora. Od supstancija, koje dolaze u obzir, najbolje je istražen acetilkolin, koji je dokazan kao posrednik prijenosa podražaja u svim perifernim i nekim neuroefektnim sinapsama.

Du Bois Reymond, jedan od pionira elektrofiziologije, prvi je još 1877. g. pomislio na mogućnost humoralne transmisije (1). Međutim, njegove spekulacije nisu imale utjecaja na opće mišljenje, da je mehanizam prijenosa podražaja u sinapsama jednak mehanizmu prijenosa podražaja u aksonima, t. j. da je električne naravi. Treba istaknuti dalekovidnost Dalea, koji je još 1914. g. utvrdio, da acetilkolin ima dva različita djelovanja, koja je on nazvao »muskarinskim« i »nikotinskim« djelovanjem, te je na temelju toga nabacio ideju o »biokemijskoj sličnosti« ganglijskih i neuromuskularnih sinapsa s jedne strane i neuroefektnih s druge strane. Direktni dokaz za humoralnu transmisiju dao je tek Loewy (1921) otkrićem »Vagusstoffa« (2). Eksperimenti Loewyja i njegovih suradnika naskoro su ukazali na veliku sličnost te supstancije i acetilkolina. Aktivnost vagus-supstancije nestajala je u alkaličnom mediju, a vraćala se nakon acetiliranja, kao što se to dešava i s acetilkolinom. Zatim je Loewyju pošlo za rukom da dokaže u srčanom mišiću esterazu, koja hidrolizom inhibira aktivnost njegove vagus-supstancije. Od velike vrijednosti za dalja istraživanja, naročito na sisavcima, bilo je i otkriće Loewyja i Navratila (3), da ezerin inhibira kolinesterazu.

\* Izvadak iz disertacije, Zagreb, 1955.

Tek 1929. uspjeli su Dale i Dudley dokazati, da acetilkolina ima u ljudskom organizmu (4). Malo pomalo gomilali su se dokazi, da se supstancija, koja se luči na završecima vagusa, luči i na završecima ostalih parasimpatičkih živaca i da nema samo inhibitorno nego i stimulatorno djelovanje. Mišljenje, da kemijski medijatori sudjeluju u prijenosu nervnih impulsa u neuroefektnim sinapsama, bilo je razmjerno brzo prihvaćeno, jer ti procesi imaju dugu latenciju, polako se odvijaju i perzistiraju nakon završene stimulacije. Mjesto stare podjele, koja više nije mogla zadovoljiti, predlaže Dale 1933. god. novu nomenklaturu živčanih vlakana (5). Tako su nastali i danas prihvaćeni termini adrenergičnih i kolinergičnih vlakana.

Ideja, da je acetilkolin kemijski posrednik transmisije u perifernim sinapsama (ganglijskim i neuromuskularnim), prodrła je znatno teže. Sam Loewy je 1933 god. izjavio u jednom predavanju u New Yorku (6), da ne vjeruje u humoralnu teoriju neuromuskularne transmisije. To je bilo u vrijeme, kad je teorija humoralne transmisije u neuroefektnim sinapsama već bila prihvaćena. Daleova škola je, međutim, uporno nastavila radom. Transmisija u ganglijskoj i neuromuskulatornoj sinapsi je tako brza, da se čini gotovo nevjerojatnim, da bi bilo koja kemijska supstancija mogla u tako kratko vrijeme difundirati do postsinaptičkog elementa. Taj bi kemijski faktor morao izvanredno brzo djelovati, a zatim nestati u refraktornoj periodi. Otkriće Changa i Gadduma (7), da acetilkolina ima u simpatičkim ganglijima, i Kibiakowljeva metoda perfuzije ganglija (8) otvorili su novu eru direktnih dokaza o lučenju acetilkolina na stimulaciju predganglijskih nervnih završetaka.

Znatno je teže bilo dokazivati lučenje acetilkolina u neuromuskularnoj sinapsi. Te su teškoće pokušali svladati Dale, Feldberg i Vogt (9), ali su konačne uvjerljive dokaze dali Brown, Dale i Feldberg (10) i Brown (11, 12), kad su pokazali, da i vrlo male količine acetilkolina djeluju na neuromuskularnu transmisiju i da czerin izaziva očekivane efekte.

Jasno je, da je u toku razvoja ideje o acetilkolinskoj transmisiji bilo i oprečnih mišljenja, i da takva postoje još i danas. O tim oprečnim teorijama bit će govora kasnije.

*Biokemija i metabolizam acetilkolina.* Acetilkolin je kvaterna amonijeva baza. Supstancije srodne kemijske strukture, kao na pr. kurare, reagiraju s istim kemijskim grupama na receptornoj membrani kao i acetilkolin, pa ga mogu iz takvih veza istisnuti (kompetitivno djelovanje). Efekt kompetitivnog djelovanja zavisi od toga, da li takve supstancije izazivaju depolarizaciju membrane ili ne.

Slobodan acetilkolin je nestabilan u prisutnosti specifične esteraze, koja ga odmah hidrolizira. Taj encim, koji ima oštro ograničen optimum supstrata, bitno se razlikuje od ostalih esteraza, pa većina autora predlaže naziv acetilkolinesteraza (13). Glavna karakteristika acetilko-

linesteraze je velika brzina, kojom hidrolizira acetilkolin. Jedna molekula encima hidrolizira jednu molekulu acetilkolina u 3–4 mikrosekunde. Ta gotovo nevjerojatna brzina, kojom se acetilkolin hidrolizira, dopušta asocijaciju te reakcije s električnim fenomenima. Ako se ima na umu brzina električnih fenomena, jasno je, da se kemijski proces, koji bi bio s tim fenomenima u vezi, mora odigrati u manje od 10 mikrosekunda. Couteaux i Nachmansohn (14) su dokazali, da je acetilkolinesteraza naročito koncentrirana u regijama neuromuskularne veze, a histokemijski su nalazi to i potvrdili (15).

Nachmansohn je prvi pokušao uključiti acetilkolin u metabolički ciklus nervne stanice. On je primijenio Mayerhofovu ideju o korelaciji kemijskih i fizičkih faktora na problematiku nervne funkcije. Najpristupačniji izvor energije za živu stanicu je energija fosforiliranih kompleksa. Mjereći aktivnost električnog organa *Electrophorus electricus* on je utvrdio, da je kemijska energija dobivena raspadom fosfokreatina dovoljna da pokrije ukupan potrošak energije kod električne aktivnosti (16, 17). Nachmansohn i Machado (18), a kasnije i Lipmann (19), uspjeli su dokazati, da adenosin-trifosfat (ATP) daje energiju, koja je potrebna za acetyliranje. Tok acetylacije je vrlo kompleksan i treba niz komponenata, da bi se taj proces odvijao pod optimalnim uvjetima. U nizu encima i koencima, koji pritom sudjeluju, treba spomenuti kolinacetylazu, koja je karakteristična za acetylaciju kolina (20). Pretpostavlja se, da za vrijeme oporavljanja, koje slijedi iza električne aktivnosti, sistem kolinacetylaze resintetizira acetilkolin.

Inhibitori acetilkolinesteraze: ezerin, prostigmin i organofosforni spojevi (DFP i TEPP) danas su u centru pažnje mnogih istraživača. Na njihovo ću se djelovanje osvrnuti kasnije.

*Lokalizacija acetilkolina.* Acetilkolin je dokazan u motornim vlaknima, u predganglijskim autonomnim nervnim vlaknima i nekim postganglijskim vlaknima (kolinergična vlakna). Utvrđeno je također, da simpatički gangliji sadržavaju 1,3–3,9 mikrograma acetilkolina na 1 g tkiva (7,21).

Danas se smatra, da encimski sistem kolinacetylaze sintetizira acetilkolin u kolinergičnim nervnim vlaknima i da on ostaje ovdje deponiran u razmjerno velikim količinama. Očigledno je, da acetilkolin, koji je vrlo aktivna supstanca, mora biti deponiran u neaktivnoj formi. Nije međutim razjašnjeno, kako je acetilkolin vezan u tkivu. Kad nervni impuls dođe do terminalnih ogranaka, naglo se luči acetilkolin. Naše znanje o faktorima, koji ravnaju sintezom acetilkolina *in vivo*, i o načinu deponiranja vrlo je površno. U svakom slučaju ne treba pretpostaviti, da se acetilkolin sintetizira pri dolasku nervnog impulsa na sinapsu, a ni to, da se ta sinteza mora dovršiti za sinaptičkog zastoja, kao što se nekad mislilo.

Nachmansohn je našao acetilkolinesterazu u n. opticusu kao i u dorzalnim korijenima spinalnih živaca, te je na temelju tih i nekih drugih podataka pretpostavio, da je acetilkolin važan faktor u nervnoj kondukciji (22).

*Mjesto lučenja.* Dale i njegova škola dali su uvjerljive dokaze, da se acetilkolin luči na završecima parasimpatičkih nervnih vlakana (23, 24). U novije se vrijeme međutim javio Nachmansohn sa suradnicima, koji smatraju, da je acetilkolin lokaliziran i u postsinaptičkoj membrani (25). Prednost Nachmansohnove teorije sastoji se u tom, što nije potrebno pretpostaviti, da acetilkolin difundira do postsinaptičkog elementa. Protiv te teorije, međutim, postoji niz dokaza. Acetilkolin nalazimo u perfuzatu i onda, kad je transmisija blokirana dodatkom tubokurarina. Isto tako se acetilkolin luči na nervnu stimulaciju i kad su simpatički gangliji blokirani nikotinom ili drugim sredstvima. Antidromna stimulacija nikad nema efekta (9, 24).

*Količina acetilkolina.* Još ne postoje definitivni podaci o količini acetilkolina, koji se luči u toku nervne aktivnosti, kao ni o tome, koja je najmanja količina acetilkolina potrebna da izazove impuls u postsinaptičkom elementu. Čini se, međutim, da je veća količina acetilkolina potrebna za depolarizaciju ganglijske stanice nego za depolarizaciju motorne ploče. Ako se pretpostavi, da se na svaki impuls izluči u neuromuskularnoj sinapsi  $10^{-17}$  mola acetilkolina u volumenu od 1000 kubičnih mikrona (26), razumljivo je, da je za izazivanje reakcije u postsinaptičkom elementu potrebno aplicirati mnogo veće doze acetilkolina, jer je lokalna aplikacija acetilkolina u vrlo malom volumenu tehnički teško provediva, a čini se, da je upravo koncentracija acetilkolina na samom receptoru važnija nego ukupna količina. Količina izlučenog acetilkolina zavisi od broja aktivnih podjedinica, koje luče acetilkolin. O tom će još biti govora u idućem poglavlju. Pri kontinuiranoj stimulaciji izlučivanje acetilkolina pada eksponencijalno u toku stimulacije, dok se ne postigne nivo, na kojem je uspostavljena ravnoteža između sinteze i potrošnje acetilkolina.

*Način lučenja acetilkolina.* Mehanizam lučenja acetilkolina nije još razjašnjen. Postoji mogućnost, da membrana nervnih završetaka, koja normalno nije permeabilna za acetilkolin, postaje permeabilna za vrijeme prolazanja impulsa. Sigurno je, da nervni impuls izaziva lučenje acetilkolina, koji je otprije deponiran u nervnim završecima, i da se ne radi o specijalno razvijenim završecima, koji sintetiziraju i luče acetilkolin u času, kad je potreban.

Fatt i Katz smatraju, da pri lučenju acetilkolina sudjeluje niz podjedinica u završecima predsinaptičkog vlakna (27). Te podjedinice spontano luče male količine acetilkolina i za mirovanja. Električnom registracijom mogu se na receptoru neuromuskularne sinapse otkriti vrlo mali (»minijturni«) potencijali motorne ploče, za koje se smatra da

su izraz spontanog lučenja vrlo malih količina acetilkolina iz presinaptičkih nervnih završetaka. Ti minijaturni sinaptički potencijali odgovaraju po amplitudi jednoj stotnini normalne amplitude sinaptičkog potencijala. Terminalni se aparat svakog nervnog završetka vjerojatno sastoji od barem 100 podjedinica, koje povremeno spontano luče acetilkolin. Kako su građene te podjedinice, još se ne zna, jer takve histološke formacije nisu dokazane u toj regiji.

Količina acetilkolina, koja se izluči na pojedini nervni impuls, zavisi od dva faktora: od broja aktivnih podjedinica i od količine, koju svaka podjedinica izluči. Prvi faktor je vjerojatno značajniji (26). Prethodna aktivacija presinaptičkog vlakna povećava vjerojatnost, da će određena podjedinica izbaciti acetilkolin, kad do nje stigne idući nervni podražaj (28). Činjenica, da prethodna aktivacija presinaptičkih vlakana može izazvati pojačanje sinaptičke reakcije, govori za to, da postoji određeni broj rezervnih terminalnih podjedinica, koje ne reagiraju na svaki nervni impuls.

*Reakcija acetilkolina s receptorom.* Još uvijek je nejasno, kako acetilkolin dopire do receptorne membrane, da li difuzijom ili aktivnim transportom, i koje su koncentracije potrebne za podražavanje postsinaptičkog elementa.

Latentna perioda prije pojave sinaptičkog potencijala, t. zv. sinaptički zasotj (0,6–1,5 m. sec.) nastaje vjerojatno zbog toga, što treba vremena, da acetilkolin dođe do postsinaptičke membrane i da se njegove molekule »uhvate« za receptore na membrani (29, 30). Prije se smatralo, da je udaljenost između presinaptičkog i postsinaptičkog elementa nekoliko mikrona. Po današnjem shvaćanju, međutim, ta je udaljenost manja od 1 mikrona, pa nije nemoguće, da acetilkolin difuzijom dopre do receptorne membrane za vrijeme sinaptičkog zastoja (31).

Djelovanje acetilkolina se sastoji u depolarizaciji postsinaptičke membrane. Do depolarizacije dolazi vjerojatno zato, što acetilkolin izaziva reverzibilne promjene u permeabilnosti membrane. Na površini membrane nalaze se specijalne receptorne grupe, koje reagiraju s acetilkolinom. Neke supstancije (na pr. tubokurarin) mogu istisnuti acetilkolin iz takvih kompleksa, pa blokiraju sinaptičku transmisiju.

Eccles (32) smatra, da na onim dijelovima membrane, koji su izloženi visokoj koncentraciji acetilkolina, nastaju specifične sterične konfiguracije. Ta strogo lokalizirana mjesta oko hiljadu puta su osjetljivija na acetilkolin nego okolna membrana. Ako se acetilkolin mikropipetom direktno aplicira na regiju motorne ploče žabljeg mišića, količina od  $5 \times 10^{-16}$  mola acetilkolina može izazvati kritičku depolarizaciju membrane uz pojavu akcionog potencijala (33). Po mišljenju Fatta (26) reakcija acetilkolina s receptorom slična je encimskoj reakciji, u kojoj acetilkolin vrši ulogu supstrata, a receptor ulogu encima. Karakteristika reakcije između receptora i trasmitora sastoji se u stvaranju

kompleksa, koji izaziva promjenu fizikalnog stanja postsinaptičke membrane. Ta je reakcija vrlo specifična. Različite supstancije mogu inhibirati tu reakciju, i to podsjeća na kompetitivnu inhibiciju enzima. Činjenica, da suvišak acetilkolina koči transmisiju, slaže se s poznatom pojavom, da suvišak supstrata deprimira aktivnost enzima. Župancić (34) smatra, da je receptor na membrani identičan s acetilkolinesterazom.

*Sinaptički potencijal.* Kad je sinaptička aktivnost nedovoljna da izazove propagaciju impulsa, može se na receptornoj membrani registrirati slabiji val negativnosti, t. zv. sinaptički potencijal. Göpfert i Schaeffer (35) otkrili su 1938. potencijal motorne ploče. Faza porasta tog potencijala traje 1–1,5 milisekunda; potencijal pada na polovicu 2 milisekunde kasnije, a zatim se smanjuje znatno polaganije te nestaje za 10 milisekunda (36). Aktivna faza transmisije, dakle faza, u kojoj pretpostavljamo da se stvara kompleks između receptora i transmitera, traje nešto duže nego uzlazna faza sinaptičkog potencijala. Sinaptički potencijal nastaje dakle zbog depolarizacije motorne ploče pod djelovanjem acetilkolina. To je intermedijarni proces, koji izaziva propagaciju impulsa, ako dosegne kritičnu vrijednost.

Pod određenim uvjetima možemo i namjesto ganglijskog akcionog potencijala opaziti lokalni (sinaptički) potencijal, koji nastaje zbog depolarizacije ganglijskih stanica pod djelovanjem acetilkolina (37). Ta prolazna lokalna depolarizacija ganglijske stanice analogna je potencijalu motorne ploče, a opaža se, kad sinaptička aktivnost nije dovoljna da izazove propagaciju impulsa. Direktnih dokaza o depolarizaciji ganglijske stanice nema, jer tehnika intracelularne registracije potencijala još nije razrađena, kao kod registracije potencijala motorne ploče (28, 38).

Poznato je, da tubokurarin kompetitivnim djelovanjem isključuje acetilkolin iz reakcije s receptorom, te se zbog toga membrana ne depolarizira. Ispravnim doziranjem tubokurarina javlja se na stimulaciju sinaptički potencijal, ali bez akcionog potencijala. Ta se metodika mnogo upotrebljava za proučavanje sinaptičkog potencijala uopće. Sličan fenomen je opažen i u nekurariziranom preparatu u refraktornoj fazi transmisije, i kao reakcija na vrlo slabi predganglijski impuls.

Supstancije, koje inhibiraju acetilkolinesterazu, znatno djeluju i na sinaptički potencijal. To se slaže s nalazima Dalea (10, 39) i njegovih suradnika, koji su utvrdili, da te supstancije produžuju i potenciraju djelovanje acetilkolina. Djelovanje inhibitora na sinaptički potencijal sastoji se u produžavanju faze porasta i usporavanju pada potencijala. Djelovanje je izrazitije na potencijal motorne ploče nego na sinaptički potencijal u ganglijskoj sinapsi, jer difuzija acetilkolina ima vjerojatno znatniju ulogu pri uklanjanju acetilkolina u gangliju nego encimatska hidroliza.

Nakon otkrića sinaptičkog potencijala postalo je očigledno, da se sinaptička regija bitno razlikuje od okolne regije ne samo po svojoj farmakološkoj specifičnosti nego i po električnoj aktivnosti. Fatt (26) smatra, da acetilkolin uzrokuje drastičnu promjenu permeabilnosti membrane, tako da ona postaje propusna za sve ione, a ne samo za natrij. Bernstein (40) je nekada smatrao, da do takve promjene dolazi uvijek kod stvaranja akcionog potencijala. Činjenicu, da impuls iz malog nervnog vlakna može izazvati podražaj mnogo većeg mišićnog vlakna, možemo razumjeti mnogo bolje, pretpostavimo li, da kemijski mediator izaziva katastrofalni pad u ionskoj rezistenciji membrane.

*Uklanjanje acetilkolina.* Dosadnja izlaganja pokazuju, da acetilkolin može izazvati sinaptičke potencijale, koji dovode do stvaranja akcionih potencijala i do propagacije podražaja. Prije nego se acetilkolin prihvati kao sinaptički kemijski medijator, ipak treba dokazati, da se ta aktivna supstancija razara i nestaje za refraktorne periode.

Marnay i Nachmansohn (41) su 1938 g. dokazali, da je koncentracija acetilkolinesteraze u motornoj ploči poprečno prugastog mišića dovoljna da hidrolizira acetilkolin u refraktornoj periodi. Kasnije je Nachmansohn (42) utvrdio, da gornji vratni simpatički ganglij mačke također sadržava dovoljnu količinu encima za hidrolizu acetilkolina u refraktornoj periodi transmisije. Histokemijskim metodama je također dokazano, da je acetilkolinesteraza lokalizirana naročito u sinaptičkoj regiji (43). Sigurno je, međutim, da i difuzija igra važnu ulogu u odstranjenju acetilkolina iz lokaliziranih regija. Difuzija ima, čini se, važniju ulogu u ganglijskoj transmisiji, jer inhibitori acetilkolinesteraze slabije djeluju na sinaptički potencijal.

*Električna i Nachmansohnova teorija transmisije.* Suština električne teorije transmisije je u pretpostavci, da se širenje podražaja u stanici i među stanicama ne razlikuje. Kako bi se ta teorija eksperimentalno potvrdila, trebalo je u prvom redu istražiti, kakvu ulogu igraju akcione struje presinaptičkih nervnih završetaka u stvaranju sinaptičkog potencijala i kakvi su uvjeti za širenje električnih manifestacija s presinaptičkog na postsinaptički element. Hodgkin (44) je na pr. našao, da akcione struje mogu prodrijeti nekoliko milimetara kroz blokiranu regiju živca. Isto tako može pod povoljnim uvjetima podražaj iz jednog živca prijeći na drugi, a da pritom nisu u tako uskom kontaktu kao u sinapsi (45). Uvjeti za širenje struje s nervnih završetaka su međutim vrlo nepovoljni, jer su nervni završeci relativno maleni u odnosu na veliku regiju mišićne membrane. Gustoća struje za vrijeme sinaptičkog zastoja premalena je za podraživanje postsinaptičkog elementa. Temperaturni koeficijent neuromuskularnog zastoja iznosi 2,1. Niski temperaturni koeficijent (približno 1) govorio bi za električne fenomene, dok više vrijednosti govore u prilog složenijim fizikalno-kemijskim procesima (28).

Po električnoj teoriji teško bi bilo objasniti djelovanje inhibitora acetilkolinesteraze na sinaptičku transmisiju. Isto tako bi bilo nemoguće razumjeti specifično djelovanje različitih drugih supstancija na sinapsu. Ostali dokazi o acetilkolinskoj transmisiji, o kojima je prije bilo govora, također govore protiv isključivo električne interpretacije transmisije.

Nachmansohn i njegova škola (46, 47, 25) u suštini su predstavnici električne teorije transmisije, ali pritom daju acetilkolinu važnu ulogu u nervnoj kondukciji i transmisiji. Ta se dva procesa, po njihovu mišljenju, među sobom ne razlikuju. Acetilkolin ne izlazi iz terminalnih dijelova presinaptičkog živca, nego se nalazi u postsinaptičkoj membrani. Kad naiđe električni impuls, acetilkolin se oslobađa i depolarizira postsinaptičku membranu. Osim toga oni tvrde, da se acetilkolin nalazi u svim perifernim živcima, i da nijedan električni potencijal bilo u aksonu, u nervnim završetcima ili u postsinaptičkoj membrani ne nastaje bez djelovanja acetilkolina. U svim tim slučajevima acetilkolin mijenja permeabilnost membrane. Za tu tvrdnju, međutim, ne postoje eksperimentalni dokazi. Jednim od glavnih dokaza za svoju teoriju smatraju Nachmansohn i njegovi suradnici činjenicu, da diizopropilfluorofosfat (DFP) blokira nervnu kondukciju proporcionalno s inhibicijom acetilkolinesteraze. Neki autori (48), međutim, tvrde, da se može izazvati kompletna inhibicija acetilkolinesteraze sa DFP-om, a da kondukcija pritom ostane intaktna. Po Davsonu (49) bi inhibitori acetilkolinesteraze morali barem u početku potencirati ili produžiti trajanje akcionog potencijala, prije nego blokiraju kondukciju, što nije primijećeno. On smatra, da DFP, koji je topljiv u lipoidima, ima nespecifično narkotičko djelovanje na permeabilnost membrane poput alkohola ili kloroforma. Činjenica, da DFP navodno blokira kondukciju i u senzornim i u adrenergičnim vlaknima, koja ne sintetiziraju acetilkolin (50), govori u prilog nespecifičnom djelovanju DFP-a. Acetilkolin ne izaziva depolarizaciju živca ni u izotoničnoj koncentraciji, što Rothenberg i Nachmansohn pokušavaju protumačiti nepropusnošću mijelinske ovojnice za acetilkolin (51).

Nachmansohn i njegovi suradnici dali su dragocjene podatke o brzini hidrolize acetilkolina, i njihovo biokemijsko pristupanje problemu nervne kondukcije i transmisije donijet će sigurno još mnogo važnih podataka na tom području. Premda je Nachmansohnova teorija o »biokemijskom jedinstvu života« vrlo privlačiva, još nema dovoljno dokaza ni razloga, da se promijeni osnovna ideja o ulozi acetilkolina u sinaptičkoj transmisiji, koju su postavili Dale i njegovi suradnici.

*Zaključak.* Ulogu acetilkolina u sinaptičkoj transmisiji mogli bismo ovako rezimirati:

Kad val akcionog potencijala dođe do kraja nervnog vlakna, nailazi na protoplazmatski diskontinuitet, koji ga priječi u daljem širenju. Dje-



lovanjem akcionog potencijala, koje je preslabo da električnim putem izazove transmisiju impulsa, luči se acetilkolin, koji je deponiran u nervnim završecima u neaktivnom obliku. Sam proces lučenja još nije potpunò jasan.

Izlučena količna acetilkolina, o kojoj još nema točnih numeričkih podataka, dovoljna je da stimulira postsinaptički element. Kad acetilkolin dopre do receptora (vjerojatno difuzijom), dolazi do aktivnog procesa, koji izaziva depolarizaciju postsinaptičke membrane. Ta se faza transmisije očituje u obliku sinaptičkog potencijala. Amplituda sinaptičkog potencijala je pod normalnim uvjetima iznad praga podražaja postsinaptičkog elementa, pa nastaje akcioni potencijal i postsinaptička propagacija impulsa. Acetilkolinesteraza, koja je koncentrirana u sinaptičkom području, razara acetilkolin u refraktornoj periodi.

Premda u acetilkolinskoj hipotezi nervne transmisije postoje još mnoga nejasna mjesta, ipak su dokazi za kemijsku transmisiju u perifernim sinapsama već jači od dokaza za kemijsku transmisiju u neuroefektnim sinapsama, koja je već prije bila u potpunosti prihvaćena. Rosenblueth (52) opravdano smatra, da nijedan prigovor kemijskoj teoriji transmisije nije tako jak kao zamjerke, koje se mogu postaviti električnoj teoriji transmisije.

#### Literatura

1. Du Bois Reymond, Gesammelte Abhandl. d. allgem. Muskel und Nervenphysiol., 2 (1877) 700.
2. Loewy, O., Pflüger's Arch. 189 (1921) 239.
3. Loewy, O. i Navratil, E.: Pflüger's Arch., 214 (1926) 678.
4. Dale, H. H. i Dudley, H. W.: J. Physiol., 68 (1929) 97.
5. Dale, H. H.: J. Physiol., 80 (1934) 10 P.
6. Loewy, O.: Harvey Lectures Ser. 27, (1933) 218.
7. Chang, H. C. i Gaddum, J. H.: J. Physiol., 79 (1933) 255.
8. Kibiakow, A. W.: Pflüger's Arch., 232 (1933) 432.
9. Dale, H. H., Feldberg, W. i Vogt, M.: J. Physiol., 86 (1936) 353.
10. Brown, G. L., Dale, H. H. i Feldberg, W.: J. Physiol. 87 (1936) 394.
11. Brown, G. L.: J. Physiol., 89 (1937) 220.
12. Brown, G. L.: J. Physiol., 89 (1937) 438.
13. Augustinsson, K. B. i Nachmansohn, D.: Science, 110 (1949) 98.
14. Couteaux, R. i Nachmansohn, D.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 43 (1940) 177.
15. Koelle, G. B. i Friedenwald, I. S.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 70 (1949) 617.
16. Nachmansohn, D., R. T. Cox et al., J. Neurophysiol., 6 (1943) 383.
17. Nachmansohn, D., C. M. Coates et al., J. Biol. Chem., 165 (1946) 223.
18. Nachmansohn, D. i Machado, A. L.: J. Neurophysiol., 6 (1943) 397.
19. Lipmann, F.: J. Biol. Chem., 160 (1945) 173.
20. Korke, S. et al., J. Biol. Chem., 198 (1952) 215.
21. Brown, G. L. i Feldberg, W.: J. Physiol., 88 (1936) 265.
22. Nachmansohn, D.: Trans. Third Conference on Nerve Impulse, New York, 1952, str. 43.
23. Feldberg, W. i Gaddum, J. H.: J. Physiol., 81 (1934) 305.
24. Feldberg, W. i Vartiainen, A.: J. Physiol. 83 (1934) 103.

25. *Nachmansohn, D.*: u Modern Trends in Physiology and Biochemistry, New York, 1952, str. 230.
26. *Fatt, P.*: *Physiol. Rev.*, 34 (1954) 674.
27. *Fatt, P.* i *Katz, B.*: *J. Physiol.*, 117 (1952) 109.
28. *Eccles, J. C., Katz, B.* i *Kuffler, S. W.*: *J. Neurophysiol.*, 4 (1941) 362.
29. *Kuffler, S. W.*: *Fed. Proc.*, 7 (1948) 437.
30. *Kuffler, S. W.*: *Arch. Sci. Physiol.*, 3 (1949) 585.
31. *Young, J. Z.*: *Trans. Third Conference on Nerve Impulse*, New York, 1952, str. 111, 163.
32. *Eccles, J. C.*: *The Neurophysiological Basis of Mind*, Oxford, 1953.
33. *Nastuk, W. L.*: *Fed. Proc.*, 10 (1951) 96.
34. *Župančič, A. O.*: *Acta Physiol. Scand.*, 26 (1953) 63.
35. *Göpfert, H.* i *Schaeffer, H.*: *Pflüger's Arch. ges. Physiol.*, 239 (1938) 597.
36. *Fatt, P.* i *Katz, B.*: *J. Physiol.*, 115 (1951) 320.
37. *Laporte, Y.* i *Lorente de Nó, R.*: *J. Cell. Comp. Physiol.*, 35 (1950) 61.
38. *Eccles, J. C.* i *Kuffler, S. W.*: *J. Neurophysiol.*, 4 (1941) 402.
39. *Bacq, Z. M.* i *Brown, G. L.*: *J. Physiol.*, 89 (1937) 45.
40. *Bernstein, J.*: *Pflüger's Arch. ges. Physiol.*, 92 (1902) 521.
41. *Marnay, A.* i *Nachmansohn, D.*: *J. Physiol.*, 92 (1938) 37.
42. *Nachmansohn, D.* i *Yale, J.*: *Biol. and Med.*, 12 (1940) 565.
43. *Koelle, G. B.*: *J. Pharm. Exp. Therap.*, 103 (1951) 153.
44. *Hodgkin, A. L.*: *J. Physiol.*, 90 (1937) 183.
45. *Arvanitaki, A.*: *J. Neurophysiol.*, 5 (1942) 89.
46. *Nachmansohn, D.* i *Wilson, I. B.*: *Advances in Enzymol.*, 12 (1951) 259.
47. *Nachmansohn, D.*: *Biochim. et Biophys. Acta*, 4 (1950) 78.
48. *Crescitelli, F., Koelle, G. B.* i *Gilman, A.*: *J. Neurophysiol.*, 9 (1946) 241.
49. *Davson, H.*: *A Textbook of Gen. Physiol.*, London, 1951.
50. *Feldberg, W.* i *Mann, T.*: *J. Physiol.*, 104 (1946) 411.
51. *Rothenberg, M. A., Sprinson, D. B.* i *Nachmansohn, D.*: *J. Neurophysiol.*, 11 (1948) 111.
52. *Rosenblueth, A.*: *Transmission of Nerve Impulse at Neuroeffector Junctions and peripheral Synapses*, New York, 1950.

#### Summary

#### ACETYLCHOLINE AND SYNAPTIC TRANSMISSION

The role of acetylcholine as a chemical mediator in synaptic transmission is briefly reviewed. After mentioning some historical data, the author gives a short account of the biochemistry and metabolism of acetylcholine, its localisation, site and mode of release, and its reaction with the receptive substance; the site and origine of synaptic potentials are also discussed. Some other theories of synaptic transmission are summarized.

*Toxicology Department,  
Institute of Industrial Hygiene,  
Zagreb*

*Received for publication  
15 September 1955*