

신경근 연결부의 미세구조와 기능

대구대학교 대학원 재활과학과 물리치료전공

남 기 원

동주대학 물리치료과

황 보 각

대구대학교 대학원 재활과학과 물리치료전공

구 현 모

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과

김 진 상

The Ultrastructure and Function of Neuromuscular Junction

Nam, Ki-Won, P.T., M.S.

Major in Physical Therapy, Graduate School of Daegu University

Hwang-Bo, Gak, P.T., M.S.

Department of Physical Therapy, Dongju College

Koo, Hyun-Mo, P.T., M.S.

Major in Physical Therapy, Graduate School of Daegu University

Kim, Jin-Sang, D.V.M., Ph.D.

Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation Science, Daegu University

<Abstract>

Neuromuscular junction consist of presynaptic membrane, synaptic cleft and postsynaptic membrane. In the neuromuscular junction, presynaptic membrane is the motor nerve terminal, have many synaptic vesicle. Postsynaptic membrane is the motor end plate of muscle fiber and the most striking structural features are the deep infolding of the sarcolemma. Between the nerve and muscle cells, there is a synaptic cleft of some 50-100nm.

This review shows the ultrastructure and function of neuromuscular junction, summarizes the current knowledge.

I. 서론

근육의 수축은 중추에서 시작된 전기적 신호(sign)가 척수의 전각에서 근육으로 가는 원심성 운동 신경을 통해 근육으로 전달 됨으로써 일어난다.

신경근 연결부(neuromuscular junction)는 척수 운동 신경과 골격근 섬유 사이에서 이루어지는 특수한 연결(synapse)의 한 형태이다(Peronius와 Balice-Gordon, 2002). 연결이란 신경계에서 신경과 신경 사이 또는 신경과 근육 사이에서 서로 신호를 전달하는 부위로, 연결의 기능 수행이 정확하게 이루어지기 위해서는 신경전달물질(neurotransmitter)이 연결 이전 신경종말(presynaptic nerve ending)에서 유리되어 연결 이후 세포막(postsynaptic cell membrane)에 위치한 수용체(receptor)와 결합하여야 한다(Salpeter, 1999). 신경근 연결부는 운동 신경의 말단 부위인 신경종말(nerve ending), 신경종말과 접해 있는 근섬유 부위의 운동 종판(motor end plate) 그리고 신경과 근육 세포 사이에 대략 50 - 100nm의 거리가 있는 연결 간격(synaptic cleft)으로 구성되어 있다(Wood와 Slater, 2001).

중추로부터 신경섬유를 따라 전해진 활동전위는 바로 근섬유로 전달될 수 없으며, 신경말단에서는 신경전달물질, 즉 아세틸콜린(acetylcholine; ACh)을 연결 간격에 배출하고 운동 종판에서는 화학적 신호를 탐지할 수 있는 수용체가 있어 그것에 의해 근섬유로 전달하게 된다(Wood와 Slater, 2001).

본 연구에서는 이러한 신호를 전달하는 신경근 연결부의 미세구조를 살펴보고 신호를 전달하는 체계를 알아봄으로써 신경근 연결부의 생리적 작용과 그 기능을 구체적으로 알아보고자 한다.

II. 본론

1. 신경근 연결부의 생성

수정된 세포는 수정 후 약 22~23일 경에 신경관(neural tube)이 형성되고, 뇌와 척수로 발달해 나간다. 신경관이 형성된 후 뇌실막층(ependymal layer)에서 분열된 신경원은 외투층(mantle layer)을 형성하고, 외투층은 점점 커져 날개판(alar lamina)과 기저판(basal lamina)으로 분화된다. 기저판에 있는 세포들이 운동 기능을 하는 운동 신경원으로 분화해 나가게 된다(이원택과 박경아, 1996).

신경근 연결부의 발달은 발생 약 9주 경의 태아에서 처음으로 관찰할 수 있으며 원시적인 운동종판과 일부의 축삭은 12주 경에, 연결 후 구조의 형태적 발달은 10~20주의 태아에서 계속적으로 변형되는 것을 관찰할 수 있다(Goudsouzian와 Standaert, 1986).

신경계의 한 부위에 있는 신경원이 어떻게 축삭을 뻗어 근육 세포와 연결을 형성할까? 세포 증식이나 이주(migration) 과정들, 표적 세포(target cell)로 축삭의 성장이나 확장, 연결의 형성, 축삭의 수초화는 발달 과정 동안 신경계를 광범위하게 재형성하는 과정들을 통해 조절된다. 신경원의 돌기는 세포체에서 빠져나오며, 성장원추(growth cone)는 생체 환경이나 다른 세포들과의 접촉, 화학적 신호를 자극원으로하여 성장한다. 성장원추가 자신의 표적 세포와 만났을 때, 곧바로 연결 소포(synaptic vesicle)들을 형성하고 미세소관(microtubule)은 연결 전 막(presynaptic membrane)으로 투사된다. 또한 기능적으로 신경전달물질의 반복

된 유리로 인해 인접한 연접 후 막에서는 수용체 부위의 신경전달물질 농도가 증가한다 (Laurie, 2002).

신경근 연접의 적절한 형성은 기능적인 연접들을 만들어 내기 위해 복잡한 구조적 변화를 일으킬 수 있는 연접 활동(synaptic activity)을 필요로 한다. 이러한 구조적 변화를 바꾸는 활동에 의한 한가지 기전이 특별한 연접 조절 인자의 발현을 조절하는 것이라 생각된다 (Loeb 등, 2002).

성숙한 신경계에서, 근섬유는 단지 하나의 축삭에 의해 지배된다. 그러나 발생 동안은, 여러 개의 축삭이 단일 근섬유를 지배할 수 있다. 이러한 다신경 지배(polyneuronal innervation)는 발달 과정의 인간에서는 25주에 없어진다(Hesselmans 등, 1993).

또한 신경 연결들은 발달 과정의 근육 조직도 체계화시켜 나간다. 근섬유에 연결된 운동 신경원의 변화에 대한 실험들에서 근섬유 유형(빠르거나 느린 연축)은 신경 지배에 따라 달라질 수 있다는 것을 보여준다. 속근(fast twitch muscle)은 느린 운동 신경원(slow motor neuron)의 지배를 받게되면 느린 연축으로 바뀌게 되고, 서근(slow twitch muscle)은 빠른 운동 신경원의 지배를 받게되면 빠른 연축으로 바뀔 수 있다(Buller 등, 1960).

2. 연접 전 구조와 신경전달물질의 유리

포유류와 고등 척추 동물에서, 각각의 골격근 섬유들은 수초에 싸여있는 단일 운동 축삭에 의해 한 부분을 지배받는다. 신경근연접부에서, 운동 축삭은 수초를 상실하고 근섬유들과 접촉하는 여러 개의 가지를 형성한다. 미세구조에서, 신경은 ACh을 함유하고 있는 크기가 작은 많은 수의 연접 소포(vesicle)와 많은 수의 미토콘드리아를 포함하고 있는 것을 볼 수 있다(Ceccarelli와 Hurlbut, 1980). 일부 연접 소포들은 연접 전 세포막에 작은 점들이 치밀하게 집단을 형성한 것처럼 모여있으며 소위 활성 부위(active zone)라 부른다(Fig. 1). 활성 부위는 세포막내에서 미립자들이 규칙적으로 배열된 구조로 되어 있다(Heuser와 Reese, 1981).

신경전달물질의 유리는 신경 종말 내부에 자유 Ca^{++} 의 농도가 증가함에 따라 시작된다. 이것은 신경 임펄스(nerve impulse)의 탈분극에 의해 막전압-의존성 Ca^{++} 통로(voltage-gated Ca^{++} channel)가 열리면서 일어난다. 이러한 채널들은 활성 부위를 구성하는 일부 막내 미립자에 해당된다(Robitaille 등, 1990, 1993a).

신경 임펄스가 축삭을 따라 신경 종말에 도달하면, 이 부분에 있는 칼슘 통로(Ca^{++} channel)가 열려 칼슘이 신경 종말 내로 들어오게 되며, 세포막 주위에 있는 연접 소포의 막이 세포막과 융합된다. 이 과정은 칼슘 이온이 시냅신(synapsin)이라는 단백질을 인산화시켜 이루어진다고 추측된다. 평소에 시냅신은 세포막과 연접 소포의 융합을 방해하는 작용을 하나 인산화(phosphorylation)되면 이러한 방해작용이 없어져 두 구조물을 융합시킨다(Fiumara 등, 2001). 시냅신의 인산화는 신경 종말로 들어온 칼슘이 연접 소포막에 부착되어 있는 단백질인 칼모듈린(calmodulin)과 결합하여 칼슘/칼모듈린 의존성 인산전달효소(Ca^{++} /calmodulin dependent protein kinase)를 활성화시키는 과정을 통해 일어난다(Jusuf 등, 2002).

이와 같이 칼슘/칼모듈린 의존성 인산전달효소가 활성화되면, 연접 소포는 targeting, docking, priming, fusion의 과정을 거치면서 세포막과 연접 소포의 융합이 일어나고 토세포

작용을 통해 신경전달물질을 연결 간격으로 유리시킨다(Kandel 등, 2000).

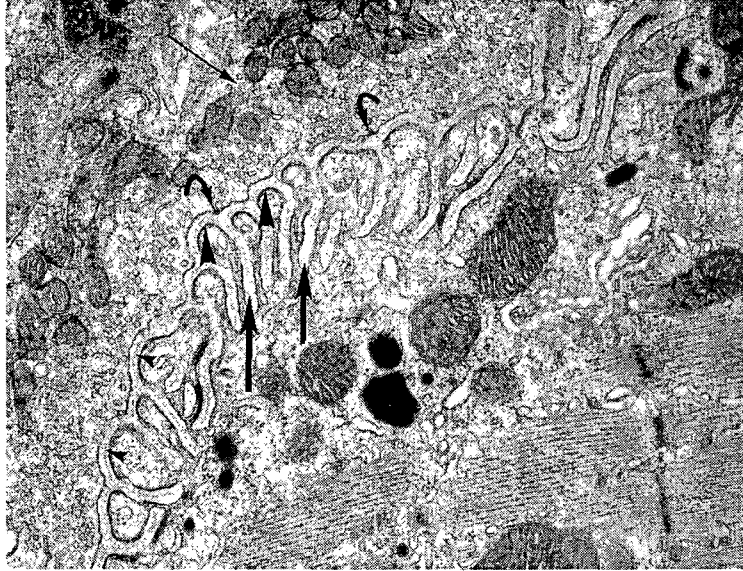


Fig. 1. Ultrastructure of neuromuscular junction($\times 51,000$).

Thin arrow : synaptic vesicle, Thick arrow : postsynaptic fold

Thin arrow head : basal lamina, Thick arrow head : crest

Curved arrow : active zone

이러한 통로를 통한 Ca^{++} 의 흐름은 소량의 소포들이 활성 부위에서 100nm 내의 거리 안에서 결합하도록 빠르게 작용한다(Augustine 등, 1992; Stanley, 1997). 또한 탈분극(depolarization)은 실무울을 결정하는데 중요한 역할을 한다(Parnas 등, 2000). Ca^{++} 통로 뿐만아니라, 막전압-의존성 K^+ 통로(voltage-gated K^+ channel)과 Ca^{++} -의존성 K^+ 통로(Ca^{++} -activated K^+ channel)을 포함하는 여러 형태가 신경 종말에 존재한다(Robitaille 등, 1993a). K^+ 통로는 신경 종말의 탈분극 기간을 제한하고 Ca^{++} 유입과 신경전달물질의 유리를 제한하는 경향이 있다(Robitaille 등, 1993b).

각각의 소포들은 5,000 - 10,000개의 ACh 분자를 함유하며, 단일 신경 충동은 종(species)에 따라 차이가 나지만 1/1000초(millisecond) 안에 약 20 - 200개의 소포를 유리시킨다(Martin, 1965; Kuffler와 Yoshikami, 1975).

연접 전 세포막에서 단위 면적 당 유리되는 신경전달물질의 수는 비교적 일정하다(Wood와 Slater, 1997, 1998). 연접 소포의 용량은 운동 신경 종말의 크기와 관련이 있다. 일반적으로, 큰 운동 신경 종말은 작은 신경 종말 보다 많은 수의 신경전달물질을 유리시킨다(Harris와 Ribchester, 1979; Slater 등, 1992). 이것은 활성 부위 미립자의 밀도와 막전압-의존성 Ca^{++} 통로(voltage-gated Ca^{++} channel)의 밀도와 관련이 있는 것 같으며, 인간에게서 활성 부위의 밀도는 μm^2 당 약 2.5개이다(Fukunaga 등, 1982, 1983).

또한 신경 임펄스가 신경 종말 부위로 전달되기 이전에, 세포체에서 만들어진 신경전달물질은 소포에 실려 진행성 축삭 이동(anterograde axonal transport)을 통해 신경 말단으로 전달되며, 신경전달물질을 유리시킨 소포는 음세포 작용(endocytosis)을 통해 신경 말단에서

다시 분리되어 역행성 축삭 이동(retrograde axonal transport)을 통해 세포체로 돌아가게 된다(Wang과 Brown, 2002). 이때 진행성 축삭 이동에 작용하는 물질이 키네신(kinesin)이고 역행성 축삭 이동에 작용하는 물질이 다이네인(dynein)이다(Karcher 등, 2002).

3. 연접 간격(synaptic cleft)과 신경전달물질 작용의 결과

신경과 근육 세포 사이에 대략 50 - 100nm의 거리가 있는 연접 간격이 있다. 이러한 간격 즉, 신경과 근육 섬유 주위에 기저판(basal lamina)이라는 한 층의 응축된 세포외 기질이 있다(Fig. 1). 기저판의 연접부는 acetylcholinesterase(AChE), laminin-2, agrin과 활동 유도성 아세틸콜린 수용체(acetylcholine receptor inducing activity; ARIA)와 같은 단백질과 당단백질(glycoprotein)들이 있다. 하지만 비 연접부에서는 이러한 물질들이 존재하지 않는다(Sanes과 Lichtman, 1999).

AChE는 신경근 연접부에서 중요한 기능을 하는 단백질 중의 하나로, ACh이 연접 후 수용체와 결합한 이후 ACh을 빠르게 가수분해하여 시간적·공간적으로 신경전달물질의 작용을 제한한다(Gaspersic 등, 1999). 이러한 작용의 능률을 높이기 위해, AChE는 연접부 기저판에 집중되어 있다(McMahan 등, 1978). ACh이 AChR과 결합하기 이전에, 각각의 ACh 분자들은 AChE가 풍부한 기저판을 통과해야만 한다. 토세포 작용을 통한 유리 이후, ACh은 매우 빠르게 기저판을 통과하며 대부분의 ACh 분자들은 가수분해되기 전에 AChR들과 결합하며, AChR과 결합하지 못한 ACh들은 즉시 가수분해된다(Katz와 Miledi, 1973). ACh은 AChE에 의해 acetate와 choline으로 분해된다(Tretyn과 Kendrick, 1991).

Laminin은 기저판의 중요한 구조적 성분으로, laminin-2의 결핍은 사람에서 근이영양(muscle dystrophy)을 초래한다(Hayashi 등, 1993).

Neural agrin은 신경 유래성 인자(nerve-derived factor)로 근육에 위치한 핵의 전사(transcription)를 조절하여 연접 후 분화를 체계화시키는 역할을 한다(Rimer 등, 1997).

4. 연접 후 구조와 신경전달물질의 작용

많은 신경근 연접부에서, 연접 후 영역의 가장 두드러진 구조적 특징은 근초(sarcolemma)에 형성된 깊은 주름(fold)이다. 주름의 능(crest)에는 고밀도의 아세틸콜린 수용체들이 분포해 있으며, 주름이 열려있는 부분은 신경 종말의 활동 부위와 마주보고 있다(Salpeter, 1987). 주름의 심부로 갈수록 아세틸콜린 수용체들은 적은 반면 전압-의존성 Na^+ 통로들이 높은 치밀도를 보인다(Flucher와 Daniels, 1989; Wood와 Slater, 1998).

연접 전 유리 부위의 맞은편 세포막에서 AChR의 밀도는 μm^2 당 약 10,000개 정도이며, 신경 종말에서 유리된 ACh의 효과는 AChR의 수에 의해 영향을 받는다(Salpeter, 1987). 신경근 연접부에 있는 대부분의 AChE는 근섬유에서 기원한다(De La Porte 등, 1986). 신경근 연접부에서 AChE의 축적은 연접 이외의 부위 보다 근섬유의 연접하 부위(subjunctional region)에서 AChE mRNA의 농도가 높아지는 것을 보면 알 수 있다(Jasmin 등, 1993).

연접 후 주름에서 이온 채널들의 배열은 활동전위의 발생에 매우 적합하다. 유리된 ACh은 AChR과 결합하는 장소인 연접 후 세포막으로 확산되며, ACh와 AChR가 결합하게 되면

양이온 선택적 이온 채널(cation-selective ion channel)을 열게 되고 세포 내부로 양전하의 흐름을 허락한다. 이러한 흐름의 효과는 전압-의존성 Na^+ 통로들의 밀도가 높은 주름에서 훨씬 더 많은 막을 탈분극 시킨다(Flucher와 Daniels, 1989).

이러한 통로를 충분히 열었을 때, 활동전위 발생을 위한 역치에 이르게 된다(Wood와 Slater, 1995). 역치의 유용성은 연접 후 주름 자체의 구조와 연접 후 주름 내부에 있는 이온 채널의 분포에 의해 영향을 받는다. 연접 후 장치(apparatus)의 구조와 분자 구성은 신경에서 유리된 신경전달물질을 매우 효과적으로 이용할 수 있도록 만들고, 정상적으로 모든 신경 임펄스는 근육에서 활동전위를 일으키는데 도움을 준다(Martin, 1994; Wood와 Slater, 1997). 그리고 활동전위가 시작되는 결정적인 요인은 그 지점에 적용된 전류가 아니라 세포로 들어온 전체 양전하의 양이다(Rushton, 1937).

세포 내에 역치 이상으로 양전하들이 들어오게 되면 활동전위가 발생하게 되고, 이렇게 발생한 활동전위는 가로소관(T-tubule)을 따라 들어가게 되어 근형질세망(sarcoplasmic reticulum)의 말단수조(terminal cisterna)에서 Ca^{++} 을 유리시킨다. 유리된 Ca^{++} 은 troponin C에 부착되고 이어서 근수축이 발생된다(Marieb, 1998).

III. 결 론

신경근 연접부는 연접 전 세포막(presynaptic membrane), 연접 간격(synaptic cleft), 연접 후 세포막(posynaptic membrane)으로 구성되며, 신경계와 근육을 이어주는 다리 역할을 하고, 전기적 신호를 화학적 신호로 전환하여 근육을 수축시키는 데 중요한 기능을 한다. 축삭 활동전위(axonal action potential)에 의해 운동신경종말이 탈분극됨에 따라 Ca^{++} 은 막전위의 의존성 Ca^{++} 통로를 통해 운동신경종말의 세포막 안쪽으로 유입된다. Ca^{++} 이 유입됨에 따라, 연접 소포막에서 소포와 신경 종말 막 사이의 결합을 방해하고 있던 시냅신(synapsin)은 칼슘/칼모듈린 의존성 인산전달효소에 의해 인산화되며, 시냅신의 인산화는 소포와 신경 종말 막이 서로 결합할 수 있도록 해주고 결과적으로 소포 안쪽에 있던 신경전달물질(ACh)은 연접 간격으로 유리된다. 유리된 ACh은 연접 후 세포막에 있는 아세틸콜린 수용체(receptor)와 결합하여 연접 후 주름의 깊숙한 부위에 위치한 막전압-의존성 Na^+ 통로를 열게 된다. 채널이 열리면서 연접 후 세포막 안쪽으로 Na^+ 이 유입되며 활동전위가 발생하고 근육세포로 전파된다. 이렇게 전파된 활동전위에 의해 근수축이 유발되게 된다. ACh은 기저판(basal lamina)에 위치한 아세틸콜린에스테라제(AChE)에 의해 가수분해되며 연접 전 세포막의 막전위는 막전압-의존성 K^+ 통로가 열리면서 복원된다.

이상으로 간단하게 신경근 연접부의 미세구조와 기능에 대해 살펴보았다. 신경근 연접부의 변화는 연접 활동에 의해 적절하게 이루어지며, 기능적인 연접을 형성하기 위해 복잡한 구조적 변화의 과정을 겪게 된다. 물리치료적 접근, 즉 전기 자극이나 운동치료적 접근을 통해 기능적으로 적절한 연접 구조를 형성시킬 수 있으며 향후 이에 대한 더 많은 연구가 필요할 것이라 생각된다.

< 참 고 문 헌 >

이원택, 박경아 : 의학신경해부학, 서울, 고려의학, 10-19, 1996.

Augustine GJ, Adler EM, Charlton MP et al : Presynaptic calcium signals during neurotransmitter release: detection with fluorescent indicators and other calcium chelators, *J Physiol*, 86, 129-134, 1992.

Buller AJ, Kean CJ, Ranatunga KW : Transformation of contraction speed in muscle following cross-reinnervation; dependence on muscle size, *J Muscle Res Cell Motil*, 8, 504-516, 1987.

Ceccarelli B, Hurlbut WP : Vesicle hypothesis of the release of quanta of acetylcholine, *Physiol*, 60, 396-441, 1980.

De La Porte S, Vallette FM, Grassi J et al : Presynaptic or postsynaptic origin of acetylcholinesterase at neuromuscular junctions? An immunological study in heterologous nerve-muscle cultures, *Dev Biol*, 116, 69-77, 1986).

Fiumara F, Onofri F, Benfenati F et al : Intracellular injection of synapsin I induces neurotransmitter release in C1 neurons of *Helix Pomatia* contacting a wrong target, *Neuroscience*, 104, 271-280, 2001.

Flucher BE, Daniels MP : Distribution of Na⁺ channels and ankyrin in neuromuscular junctions is complementary to that of acetylcholine receptors and 43kd protein, *Neuron*, 3, 163-175, 1989.

Fukunaga H, Engel AG, Lang B et al : Passive transfer of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with IgG from man to mouse depletes the presynaptic membrane active zones, *Proc Natl Acad Sci, USA* 80, 7636-7640, 1983.

Fukunaga H, Engel AG, Osame M et al : Paucity and disorganization of presynaptic membrane active zones in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome, *Muscle and Nerve*, 5, 686-697, 1982.

Gaspersic R, Loritnik B, Crne-Finderle N et al : Acetylcholinesterase in the neuromuscular junction, *Chemico-Biological Interactions*, 119, 301-308, 1999.

Goudsouzian NG, Standaert FG : The infant and the myoneural junction, *Anesthesia and Analgesia*, 65(11), 1208-1217, 1986.

Hayashi YK, Engvall E, Arikawa-Hiraswa E et al : Abnormal localization of laminin subunits in muscular dystrophies, *J Neurol Sci*, 119, 53-64, 1993.

Harris JB, Ribchester RR : The relationship between end plate size and transmitter release in normal and dystrophic muscles of the mouse, *J Physiol*, 296, 245-655, 1979.

Hesselmans LF, Jennekens FG, Van den Oord CJ et al : Development of innervation of skeletal muscle fibres in man: relation to acetylcholine receptors, *Anat Rec*, 236, 553-562, 1993.

Heuser JE, Reese TS : Structural changes after transmitter release at the frog neuromuscular junction, *J Cell Biol*, 88, 564-580, 1981.

Jasmin BJ, Lee RK, Rotundo RL : Compartmentalization of acetylcholinesterase mRNA and enzyme at the vertebrate neuromuscular junction, *Neuron*, 11, 467-477, 1993.

Jusuf AA, Rina-Susilowati, Dakagami H et al : Expression of

Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase(CaMK) Iβ2 in developing rat CNS, *Neuroscience*, 109, 407-420, 2002.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM : Principles of neural science, fourth edition, McGraw-Hill, 253-279, 2000.

Katz B, Milede R : The binding of acetylcholine to receptors and its removal from the synaptic cleft, *J Physiol*, 231, 549-574, 1973.

Karcher RL, Deacon SW, Gelfand VI : Motor-cargo interactions: the key to transport specificity, *TRENDS in Cell Biology*, 12, 21-27, 2002.

Kuffler SW, Yoshikami D : The number of transmitter molecules in a quantum: an estimate from iontophoretic application of acetylcholine at the neurotransmitter synapse, *J Physiol*, 251, 465-482, 1975.

Laurie LE : Neuroscience: Fundamentals for rehabilitation, 2nd edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 81-97, 2002.

Loeb JA, Hmadcha A, Fischbach GD et al : Neuregulin expression at neuromuscular synapses is modulated by synaptic activity and neurotrophic factors, *J Neurosci*, 15:22(6), 2206-2214, 2002.

Martin AR : Quantal nature of synaptic transmission, *Physiol Rev*, 46, 51-66, 1965.

Marieb EN : Human anatomy and physiology, fourth edition, California, Benjamin/Cummings Science Publishing, 269-276, 1998.

Martin AR : Amplification of neuromuscular transmission by postjunctional folds, *Proc Roy Soc Lond B*, 258, 321-326, 1994.

McMahan UJ, Sanes JR, Marshall LM : Cholinesterase is associated with basal lamina at the neuromuscular junction, *Nature*, 271, 172-174, 1978.

Parnas H, Segal L, Dudel J et al : Autoreceptors membrane potential and the regulation of transmitter release, *Trends Neurosci*, 23, 60-68, 2000.

Peronius KE, Balice-Gordon RJ : Activity-dependent synaptic plasticity: insights from neuromuscular junctions, *Neuroscientist*, 8(5), 414-422, 2002.

Rimer M, Mathiesen I, Lomo T et al : Gamma-AChR/epsilon-AChR switch at agrin-induced postsynaptic-like apparatus in skeletal muscle, *Mol Cell Neurosci*, 9, 254-263, 1997.

Robitaille R, Adler EM, Charlton MP : Calcium channel and calcium-gated potassium channel at the frog neuromuscular junction, *J Physiol*, 87, 15-24, 1993a.

Robitaille R, Adler EM, Charlton MP : Strategic location of calcium channels at transmitter release sites of frog neuromuscular junction, *Neuron*, 773-779, 1990.

Robitaille R, Garcia ML, Kaczorowski GJ et al : Functional colocalization of calcium and calcium-gated potassium channel in control of transmitter release, *Neuron*, 11, 645-655, 1993b.

Rushton WAH : Initiation of the propagated disturbance, *Proceedings of the Royal Society Series B*, 124, 210-243, 1937.

Salpeter MM : Neurobiology. The constant junction, *Science*, 286, 424-425, 1999.

Salpeter MM : Vertebrate neuromuscular junction: general morphology, molecular

organization, and functional consequences, New York, Alan Liss, 1-54, 1987.

Sanes JS, Lichtman JW : Development of the vertebrate neuromuscular junction, *Ann Rev Neurosci*, 22, 389-442, 1999.

Slater CR, Lyons PR, Walls TJ et al : Structure and function of neuromuscular junctions in the vastus lateralis of man. A motor point biopsy study of two groups of patients, *Brain*, 115, 451-478, 1992.

Stanley EF : The calcium channel and the organization of the presynaptic transmitter release face, *Trends Neurosci*, 20, 404-409, 1997.

Tretyn A, Kendrick RE : Acetylcholine in plants: presence, metabolism and mechanism of action, *Bot Rev*, 57, 33-73, 1991.

Wang L, Brown A : Rapid movement of microtubules in axons, *Current Biology*, 12, 1496-1501, 2002.

Wood SJ, Slater CR : Action potential generation in rat slow- and fast-twitch muscles, *J Physiol*, 486, 401-410, 1995.

Wood SJ, Slater CR : The contribution of postsynaptic folds to the safety factor for neuromuscular transmission in rat fast and slow-twitch muscles, *J Physiol*, 500, 165-176, 1997.

Wood SJ, Slater CR : β -spectrin is co-localized with both voltage-gated sodium channels and ankyrinG at the rat neuromuscular junction, *J Cell Biol*, 140, 675-684, 1998.

Wood SJ, Slater RS : Safety factor at the neuromuscular junction, *Progress in Neurobiology*, 64, 393-429, 2001.