

# Цикл лекций по физиологии нервной системы 2010-2011 г.г.

Проф. Лев Гиршевич Магазаник

Проф. Николай Петрович Веселкин

Медицинский факультет СПбГУ



## ***Лекция 9***

Сенсорные системы

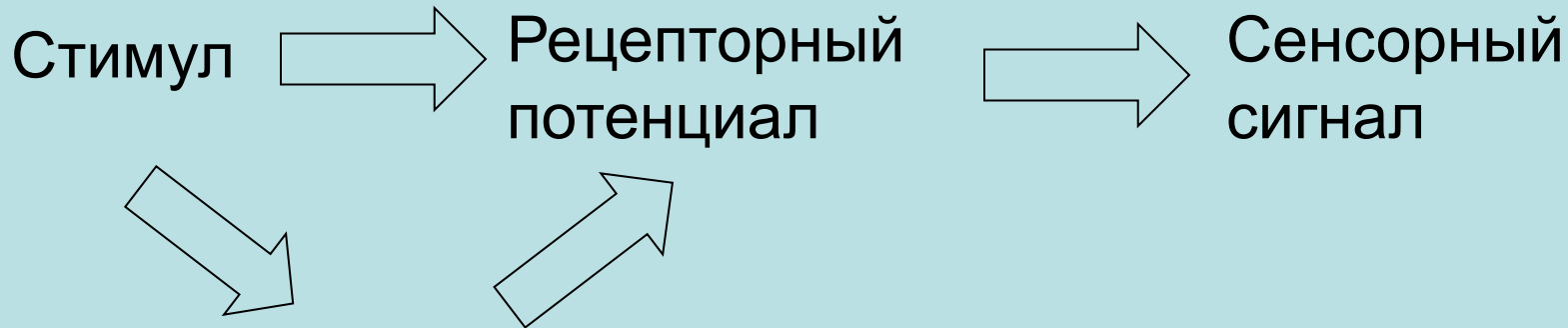
Общая характеристика сенсорных рецепторов

Зрительная система

# Общая характеристика сенсорных рецепторов

# Механизмы преобразования сенсорного стимула

*Первичночувствующие рецепторы*



*Вторичночувствующие рецепторы*

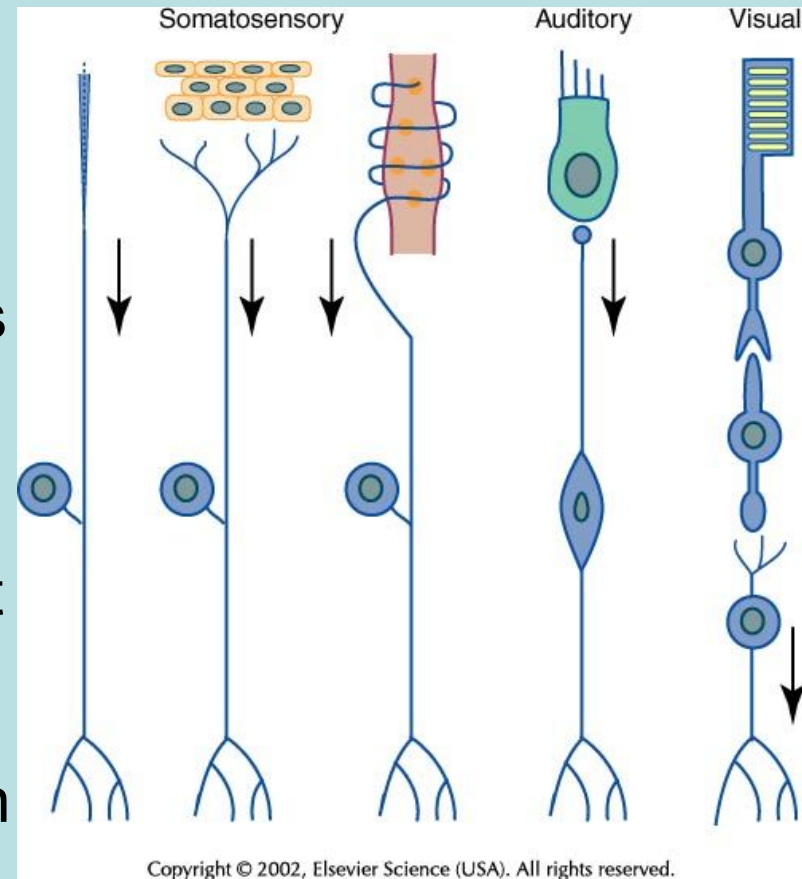
# Разнообразие рецепторных клеток сенсорных органов



Красным обведены первичночувствующие клетки

Синим обведены вторичночувствующие клетки

Receptor morphology and relationship to ganglion cells in the somatosensory, auditory, and visual systems. Receptors are specialized structures that adopt different shapes depending on their function. In the somatosensory system the receptor is a specialized peripheral element that is associated with the peripheral process of a sensory neuron. In the auditory and visual systems, a distinct type of receptor cell is present. In the auditory system, the receptor (hair cell) synapses directly on the ganglion cell, whereas in the visual system, an interneuron receives synapses from the photoreceptor and in turn synapses on the retinal ganglion cell. Adapted from Bodian (1967).



# Классификация рецепторов, основанная на их модальности

|                                                                                               |                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сенсорные рецепторы как компоненты специализированных ( <b>первичночувствующих</b> ) нейронов | Специализированные рецепторные клетки, передающие стимул <b>вторичночувствующим</b> сенсорным нейронам |
| Обонятельные рецепторы                                                                        | Фоторецепторы                                                                                          |
| Терморецепторы                                                                                | Аудиорецепторы                                                                                         |
| Глюкорецепторы                                                                                | Вестибулорецепторы                                                                                     |
| Осмо- и волюморецепторы                                                                       | Рецепторы вкуса                                                                                        |
| Рецепторы pH                                                                                  |                                                                                                        |
| Рецепторы CO <sub>2</sub>                                                                     |                                                                                                        |
| Мышечные проприоцепторы                                                                       |                                                                                                        |
| Тактильные рецепторы                                                                          |                                                                                                        |

## Последовательность восприятия сенсорного стимула

| Этапы                                                               | Механизмы                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Восприятие стимула в специализированном рецепторе                   | Зрительный пигмент<br>Хеморецепторные белки<br>Механочувствительные каналы                                                                                              |
| Трансдукция стимула в рецепторе (у вторично-чувствующих рецепторов) | ГТФ-белки, вторичные посредники, изменения ионной проницаемости и др.<br>Генераторный потенциал.                                                                        |
| Возбуждение сенсорного нейрона                                      | Непосредственно у <i>первично-чувствующих</i> рецепторов (генераторный потенциал).<br>Путем синаптической передачи от рецепторной клетки у <i>вторичночувствующих</i> . |
| Передача сигнала по аксонам сенсорных нейронов                      | Потенциал действия                                                                                                                                                      |
| Переключение в сенсорных ядрах                                      | Синаптическая передача<br>Модуляция<br>Суммация<br>Конвергенция и дивергенция                                                                                           |
| Передача в специфические участки коры больших полушарий             | - “ -                                                                                                                                                                   |
| Ощущение                                                            |                                                                                                                                                                         |

# Этапы генерации сенсорного сигнала

| Transduction step  | Vision                                       | Olfaction<br>amino acids               | Taste                                  |                              | Mechanoreception<br>(hair cells)       |
|--------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------|
|                    |                                              |                                        | Sweet/bitter                           | Salt/sour                    |                                        |
| Energy             | Photons                                      | Molecules                              | Amino acids                            | $\text{Na}^+$ , $\text{H}^+$ | Displacement                           |
| Membrane receptor  | GPCR family: rhodopsin                       | Family: olfactory                      | GPCR family: gustatory                 |                              |                                        |
| G protein          | Transducin                                   | $\text{G}_{\text{olf}}$                | $\text{G}_{\text{gust}}$ , and others  |                              |                                        |
| G-protein target   | Phosphodiesterase                            | Adenylate cyclase III; phospholipase C | AC; PLC                                |                              |                                        |
| Second messenger   | cGMP                                         | cAMP; $\text{IP}_3$                    | cAMP; $\text{IP}_3$                    |                              |                                        |
| Protein kinase     |                                              |                                        | Protein kinase A?<br>Protein kinase C? |                              |                                        |
| Membrane channel   | Cationic: inward                             | Cationic; inward<br>Anionic; inward    | $\text{K}^+$                           | $\text{Na}^+$ ; $\text{K}^+$ | Cationic; inward                       |
| Sensory response   | Close channel                                | Open channel                           | Close channel                          | Open; close channel          | Open channel                           |
| Adaption mechanism | $\text{Ca}^{2+}$ ; phosphorylation; arrestin | $\text{Ca}^{2+}$ ; protein kinases ?   | ?                                      | ?                            | Myosin/actin motor; $\text{Ca}^{2+}$ ? |
| Cell body output   | Synapses                                     | Impulses                               | Synapses                               | Synapses                     | Synapses                               |

# Параметры сенсорных стимулов

- Модальность
- Локализация
- Интенсивность

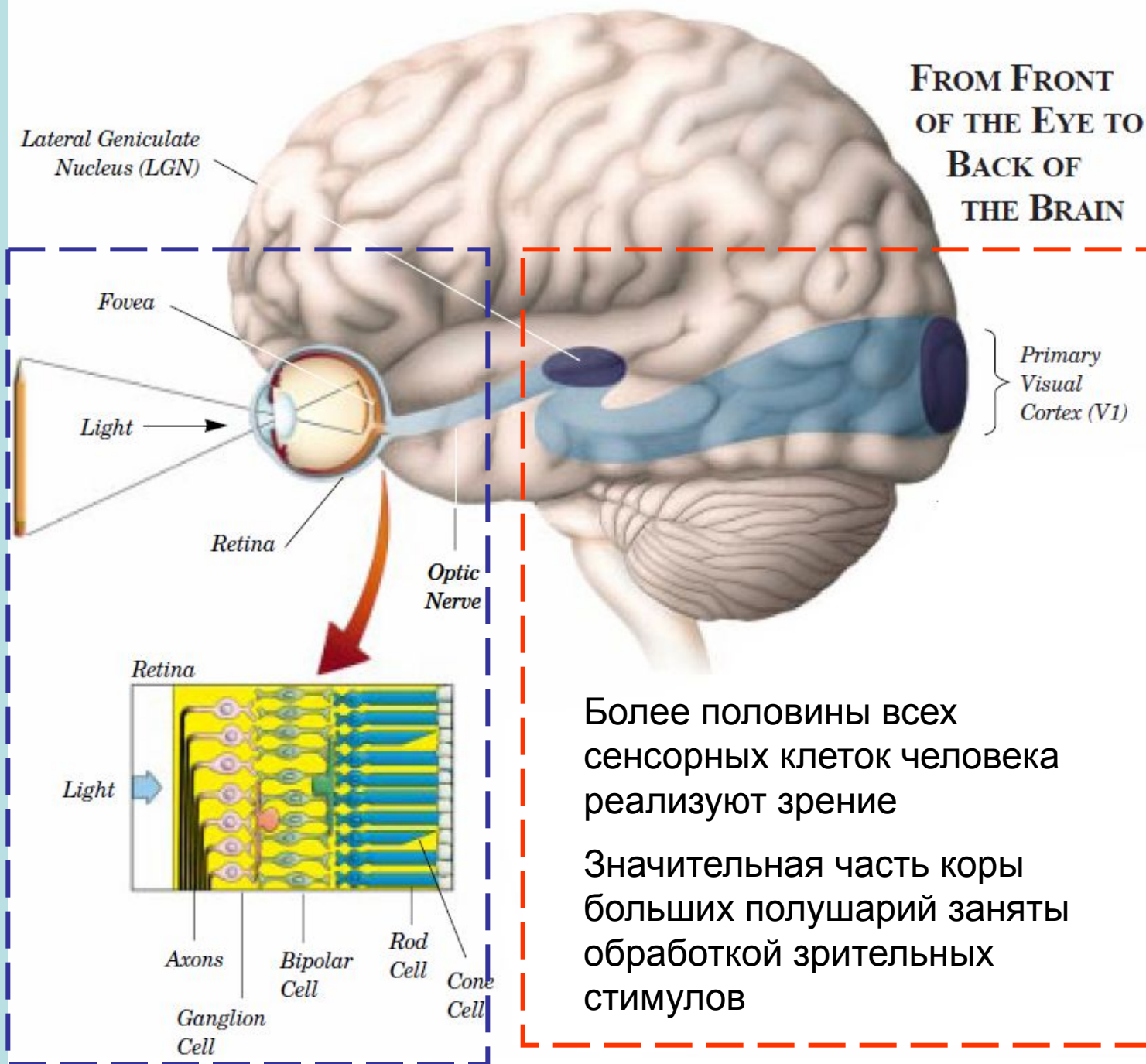
рецепторный потенциал градуален, однако интенсивность не прямо пропорциональна амплитуде

**Закон Вебера-Фехнера**, «основной психофизический закон», по которому сила ощущения пропорциональна логарифму интенсивности раздражителя

**закон Стивенса**  $R=kS^A$ , где R — субъективная величина или ощущение, S — стимул, A — показатель степени функции и k — константа, зависящая от единиц измерения.

- Адаптация
- Пространственная и временная суммация
- Аффект, эмоциональный компонент ощущения

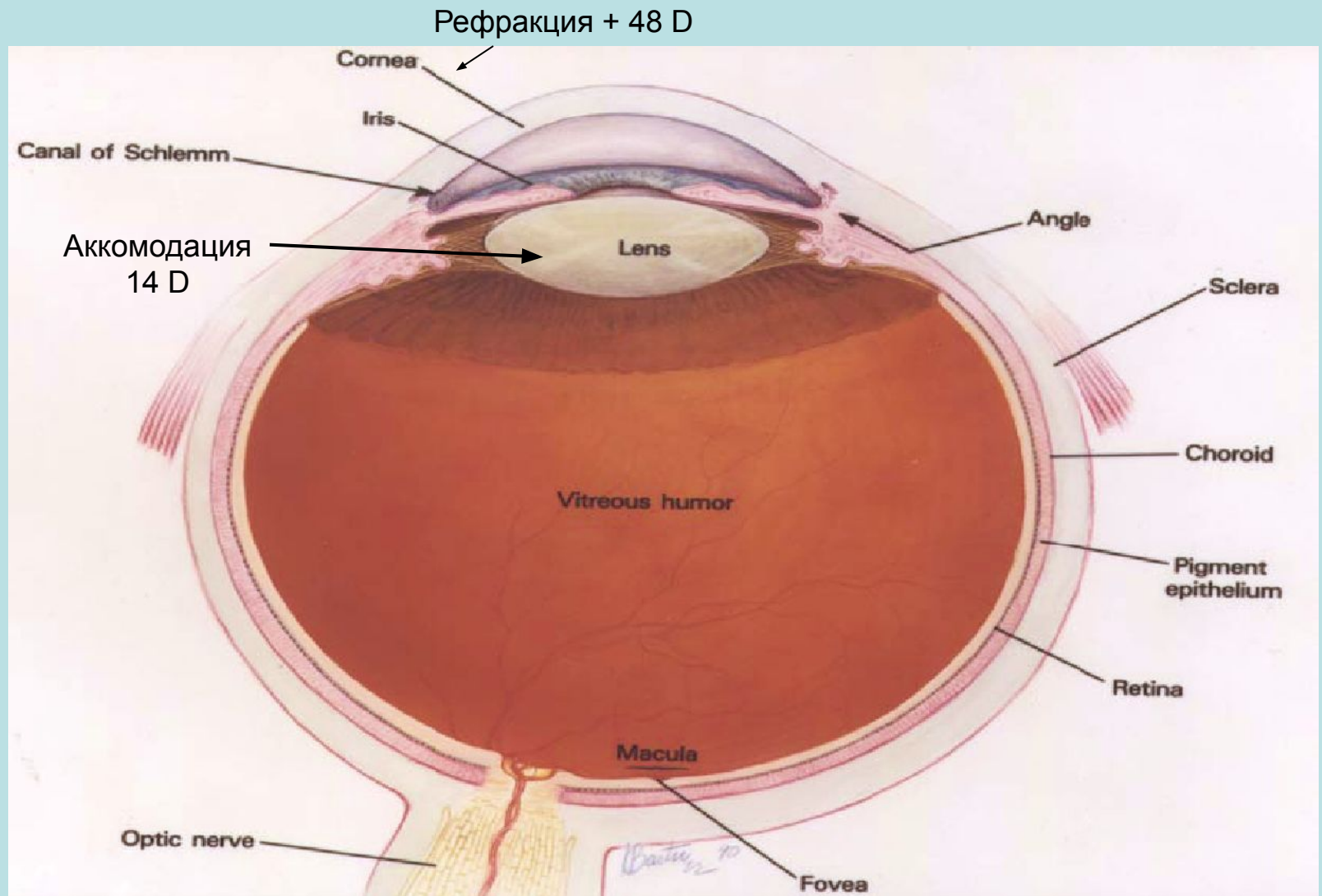
Зрение



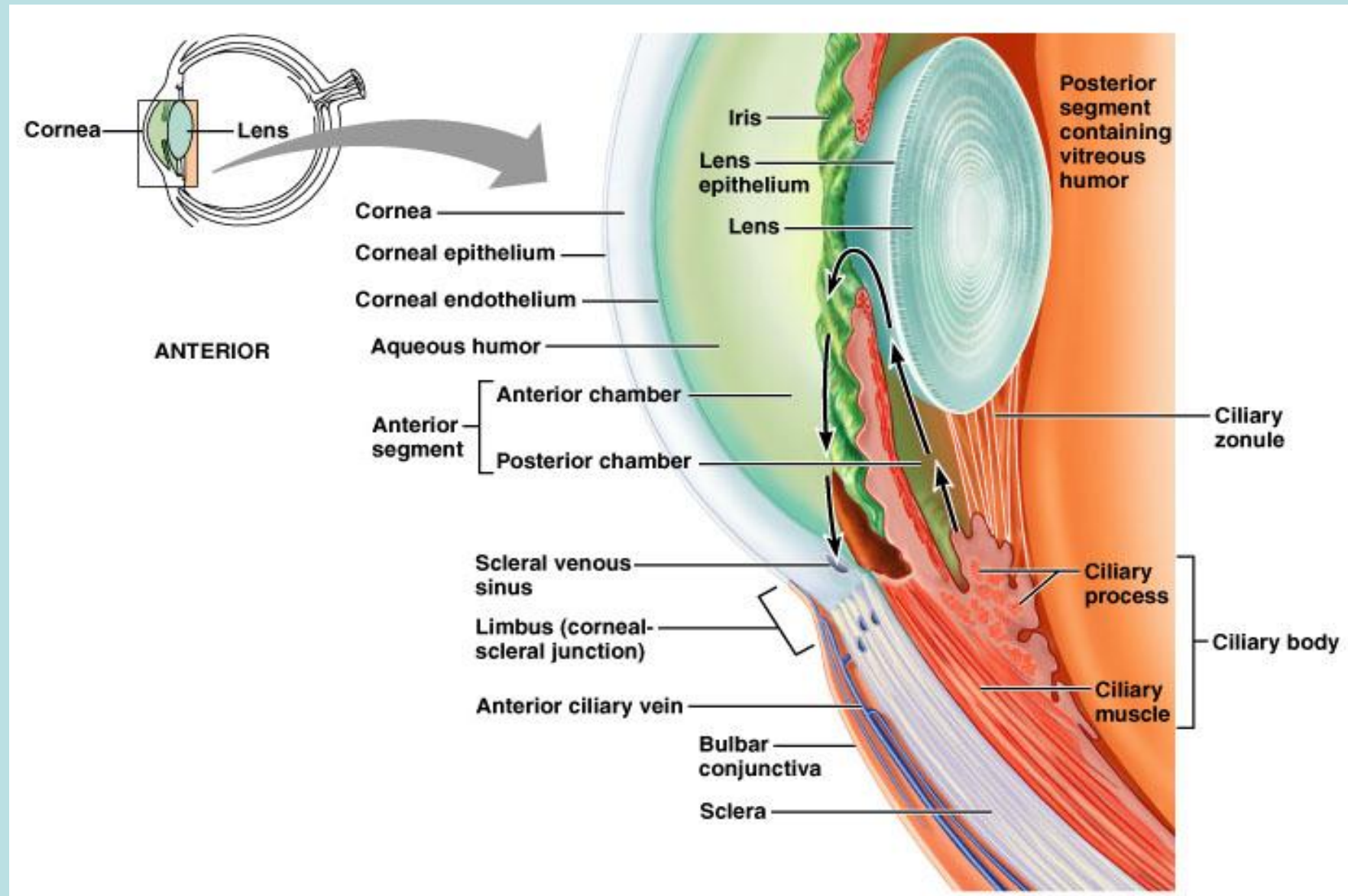
Более половины всех  
сенсорных клеток человека  
реализуют зрение

Значительная часть коры  
больших полушарий занята  
обработкой зрительных  
стимулов

# Глаз и его компоненты

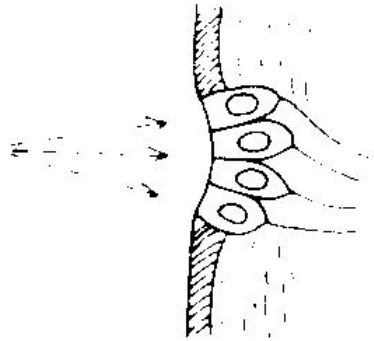


# Структуры глаза, ответственные за адаптацию и аккомодацию

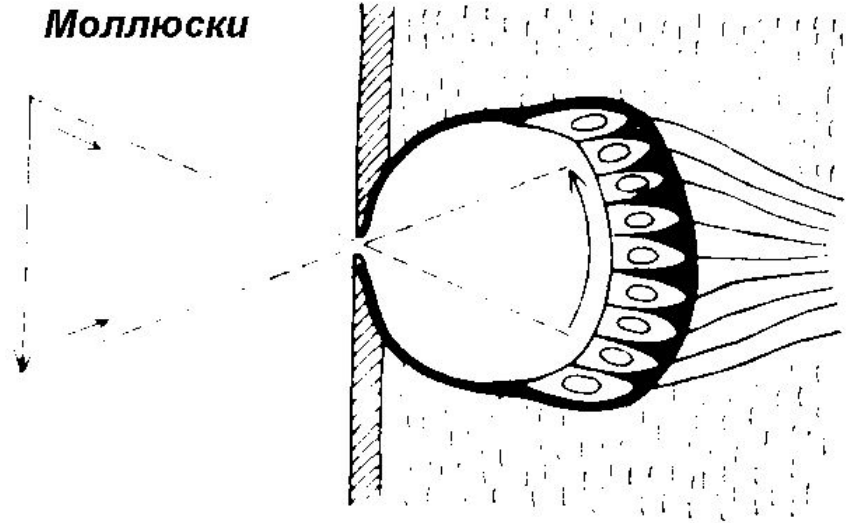


# Эволюция зрительного аппарата

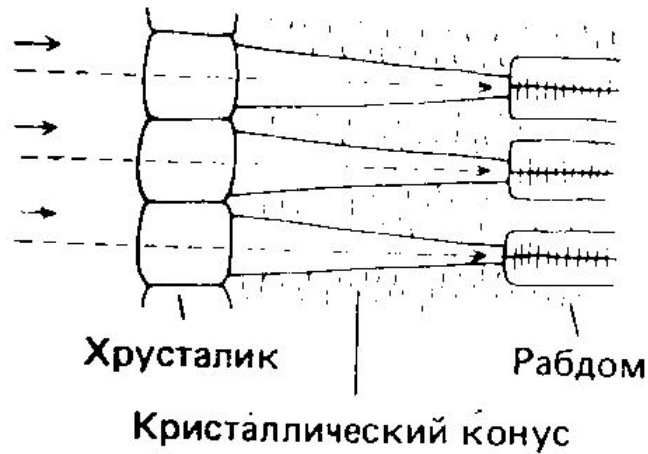
**Кишечнополостные**



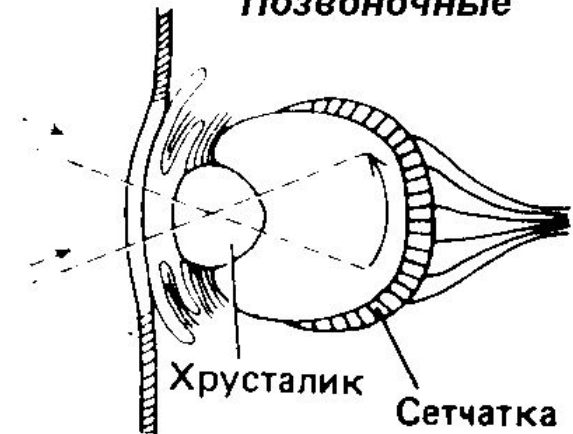
**Моллюски**



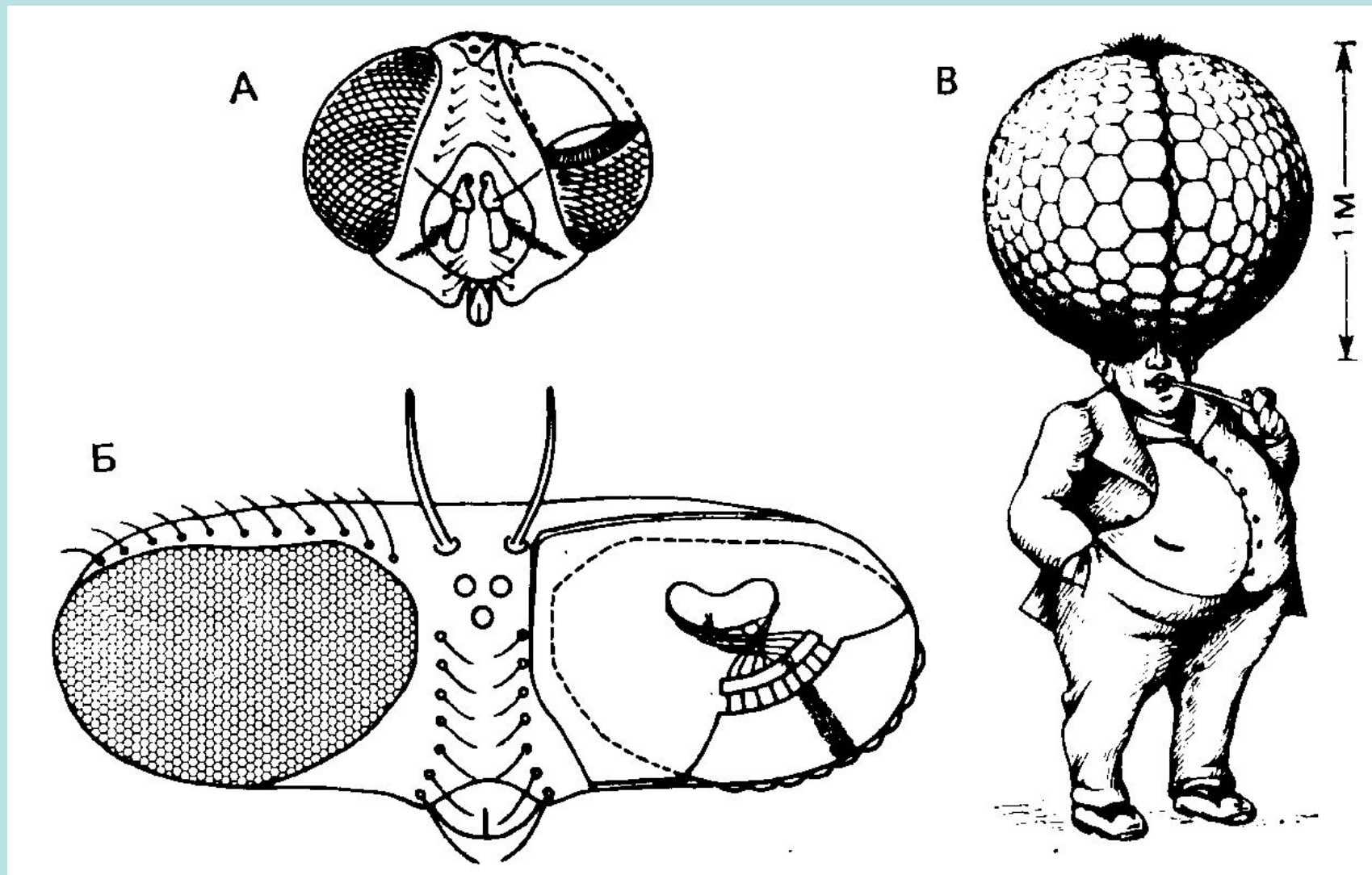
**Насекомые**



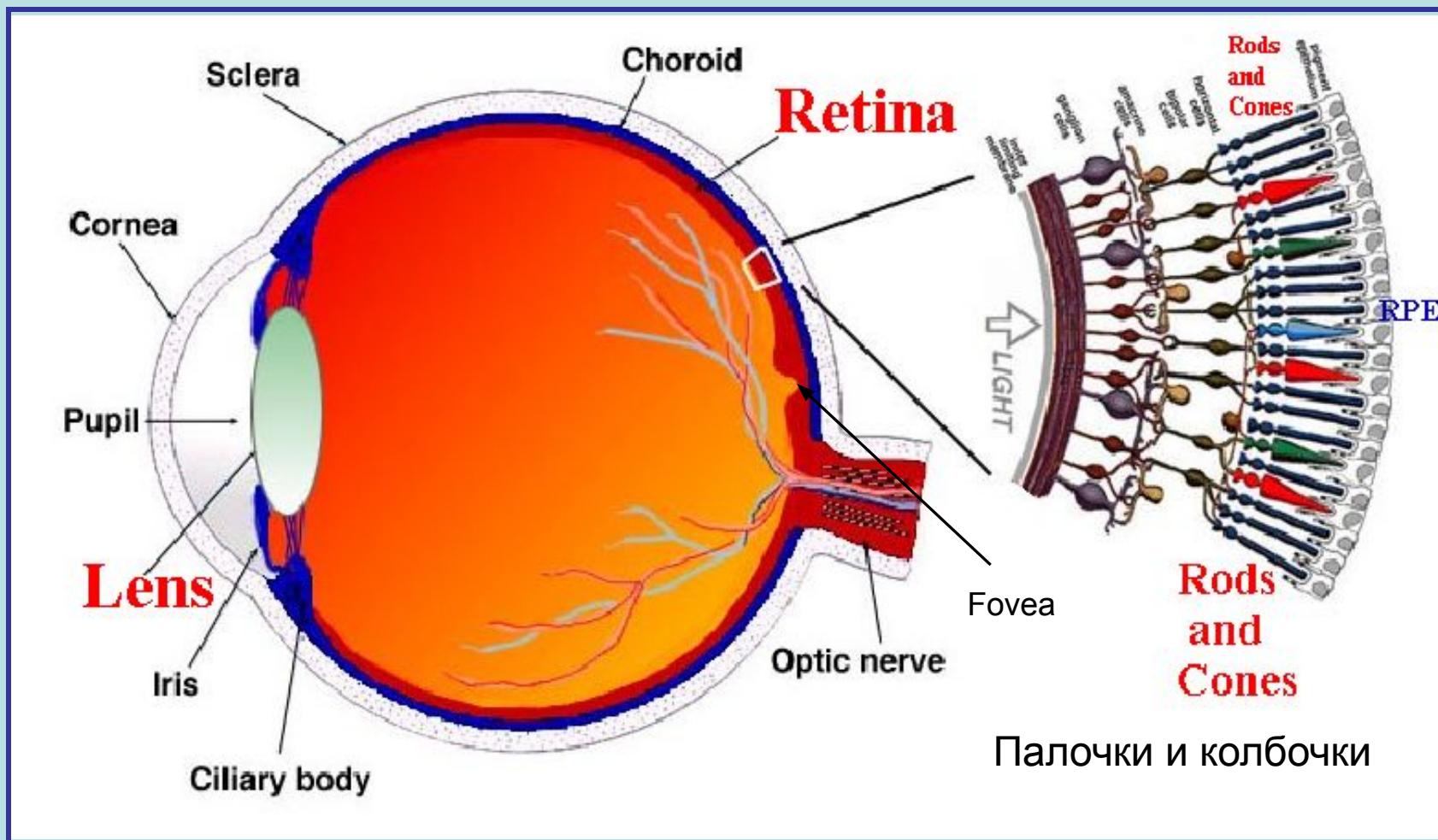
**Позвоночные**



# Фасеточный глаз насекомого



# Глаз и сетчатка



«Сетчатка – это часть мозга, помещенная в глаз»  
/ Рамон-а-Кахал, 1901 г/

# Строение сетчатки и фоторецепторов

Сетчатка осуществляет *фототрансдукцию* – процесс, посредством которого поглощение кванта света фоторецепторными клетками глаза приводит к генерации нервного сигнала. *Фоторецепторы* сетчатки позвоночных представлены *палочками и колбочками*.

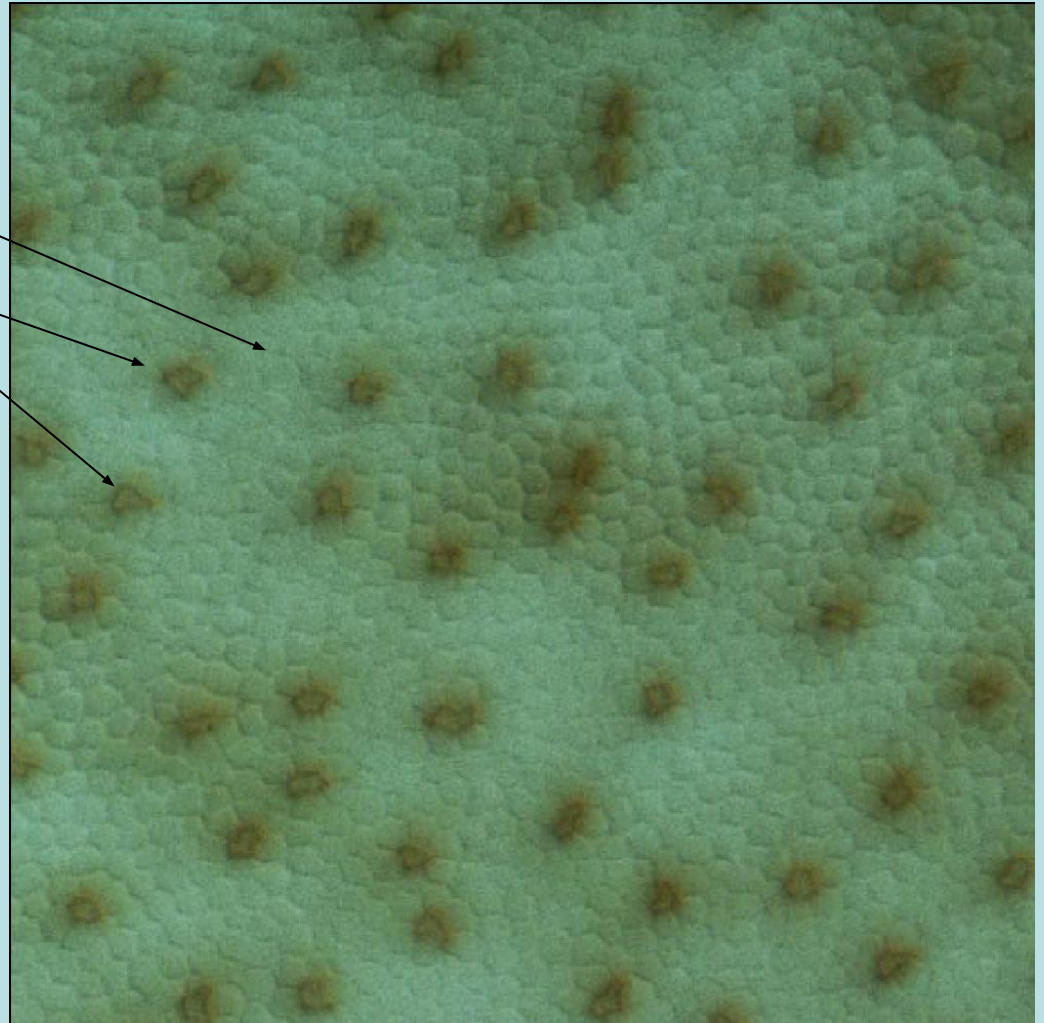
# Поверхность сетчатки (микрофотография)

Светлые клетки - **палочки**

Темные клетки - **колбочки**

В периферических  
отделах сетчатки  
преобладают  
палочки

В области «ямки»  
(fovea) – палочек  
очень мало,  
преобладают  
колбочки



# Клеточная организация сетчатки позвоночных

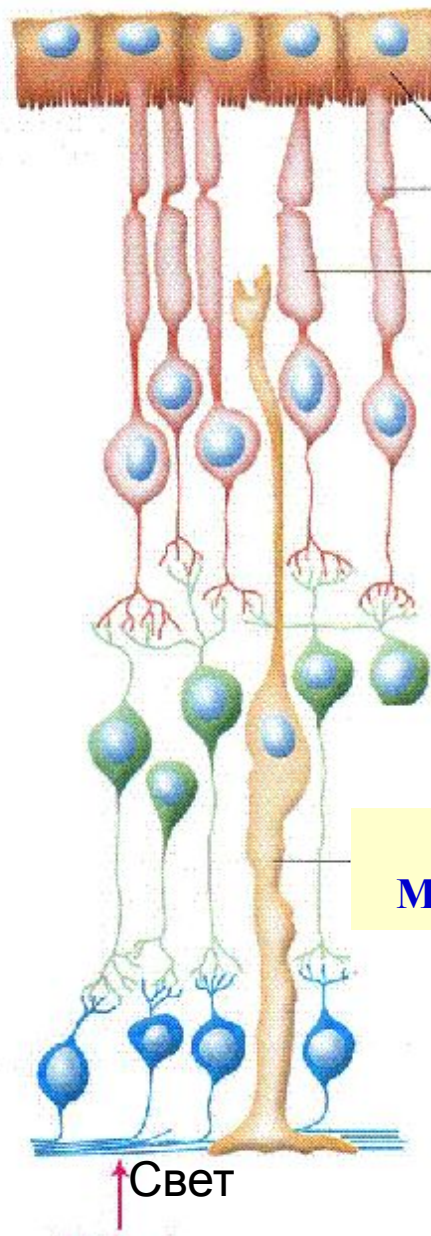
Пигментный эпителий

Слои наружных и внутренних сегментов палочек и колбочек

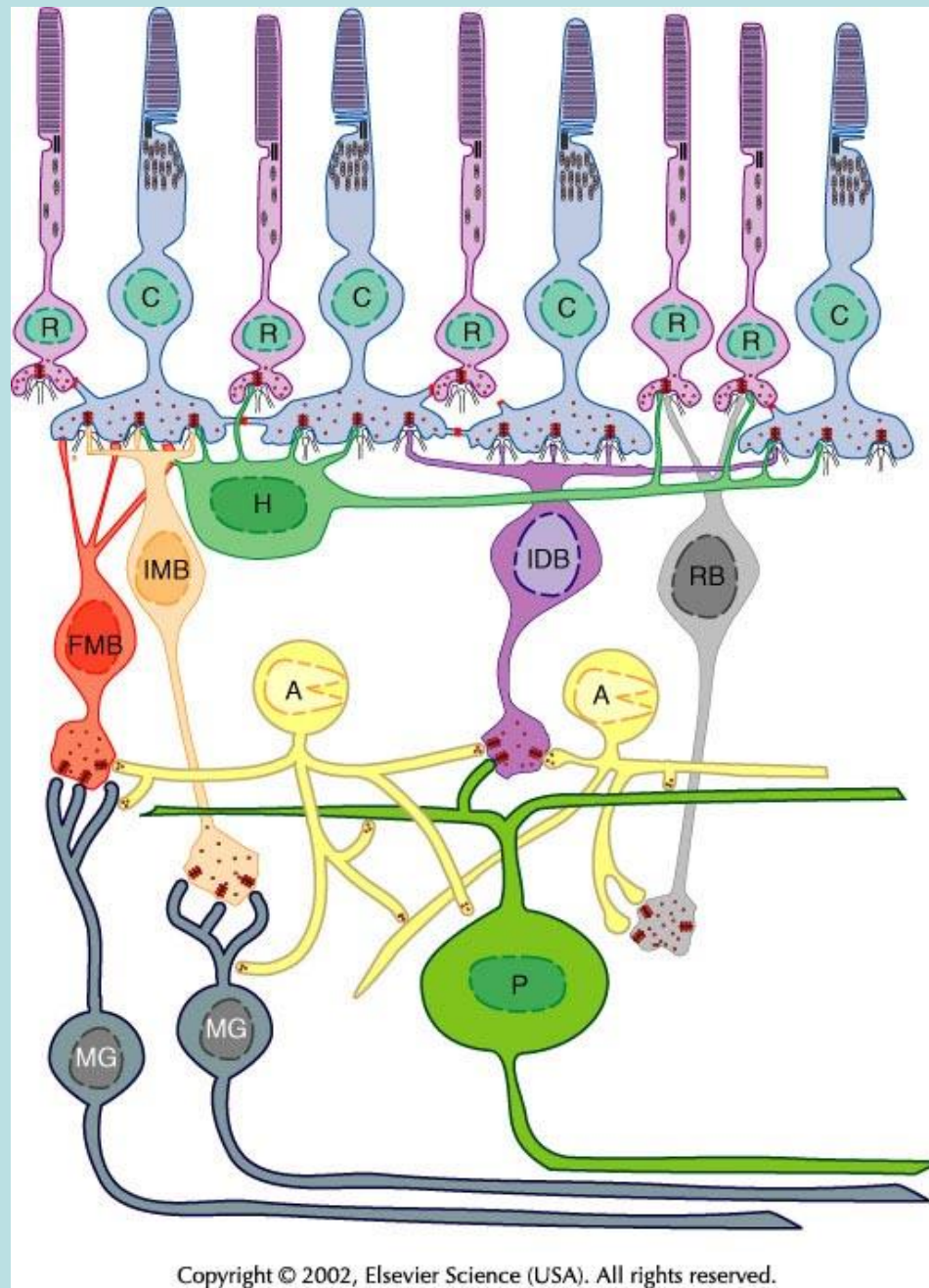
Ядра палочек и колбочек

Ядра биполярных, горизонтальных и амакриновых клеток

Ядра ганглиозных клеток

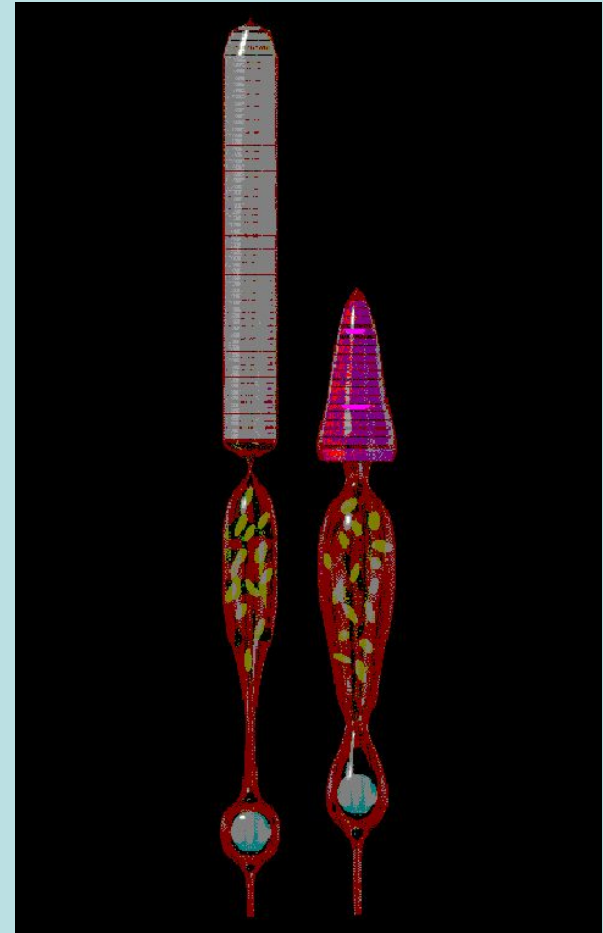
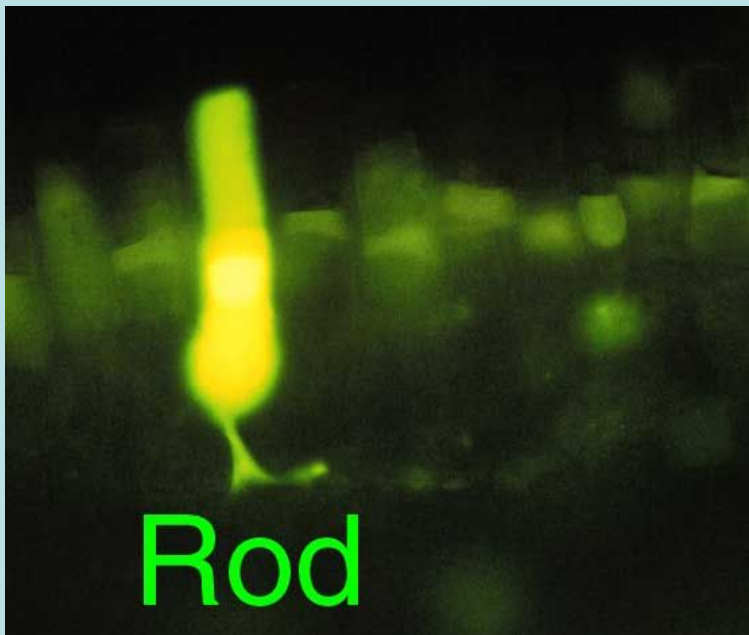


Глиальная  
Мюллеровская клетка

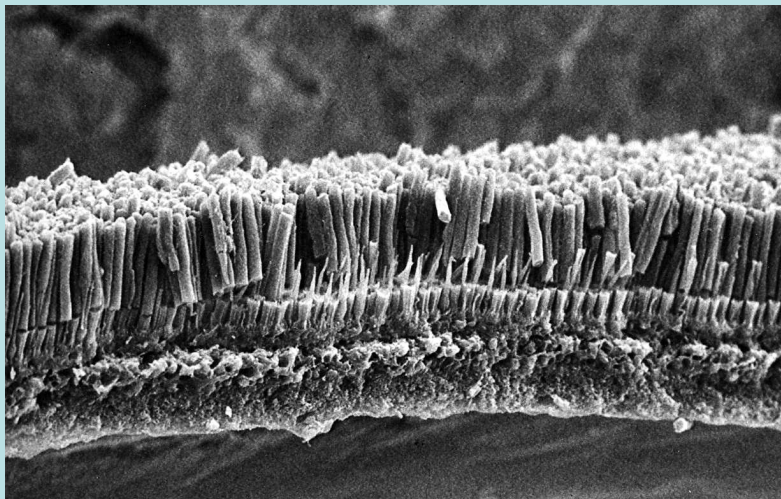


Summary diagram of the cell types and connections in the primate retina. R, rod; C, cone; H, horizontal cell; FMB, flat midget bipolar; IMB, invaginating midget bipolar; IDB, invaginating diffuse bipolar; RB, rod bipolar; A, amacrine cell; MG, midget ganglion cell; P, parasol cell. Adapted from Dowling (1997).

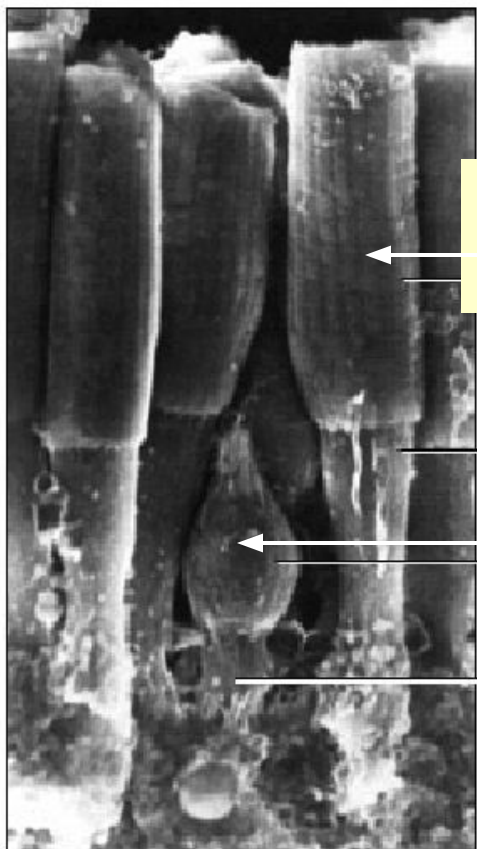
# Палочки и колбочки: световая микроскопия, флуоресцентная краска



Модель палочки и колбочки

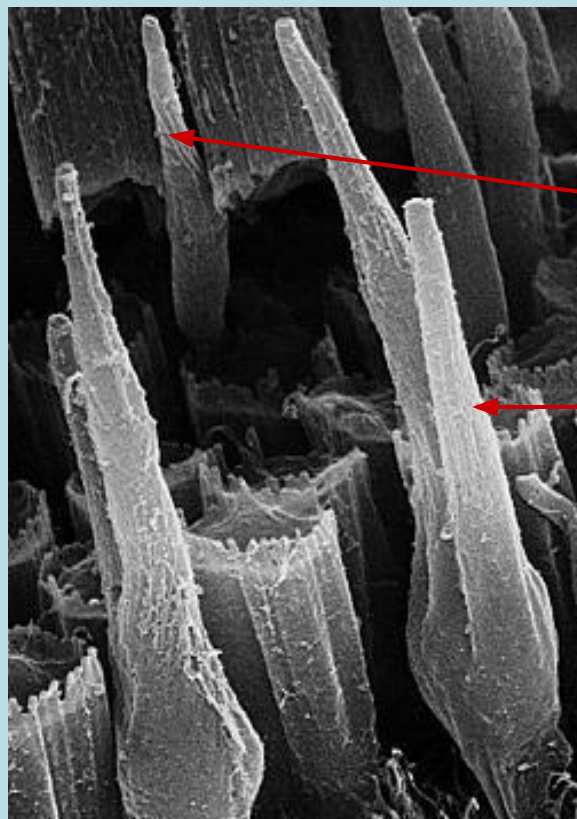


## Фоторецепторы сетчатки: электронная микроскопия



Наружный  
сегмент  
палочки

Колбочка



Одиночная  
колбочка

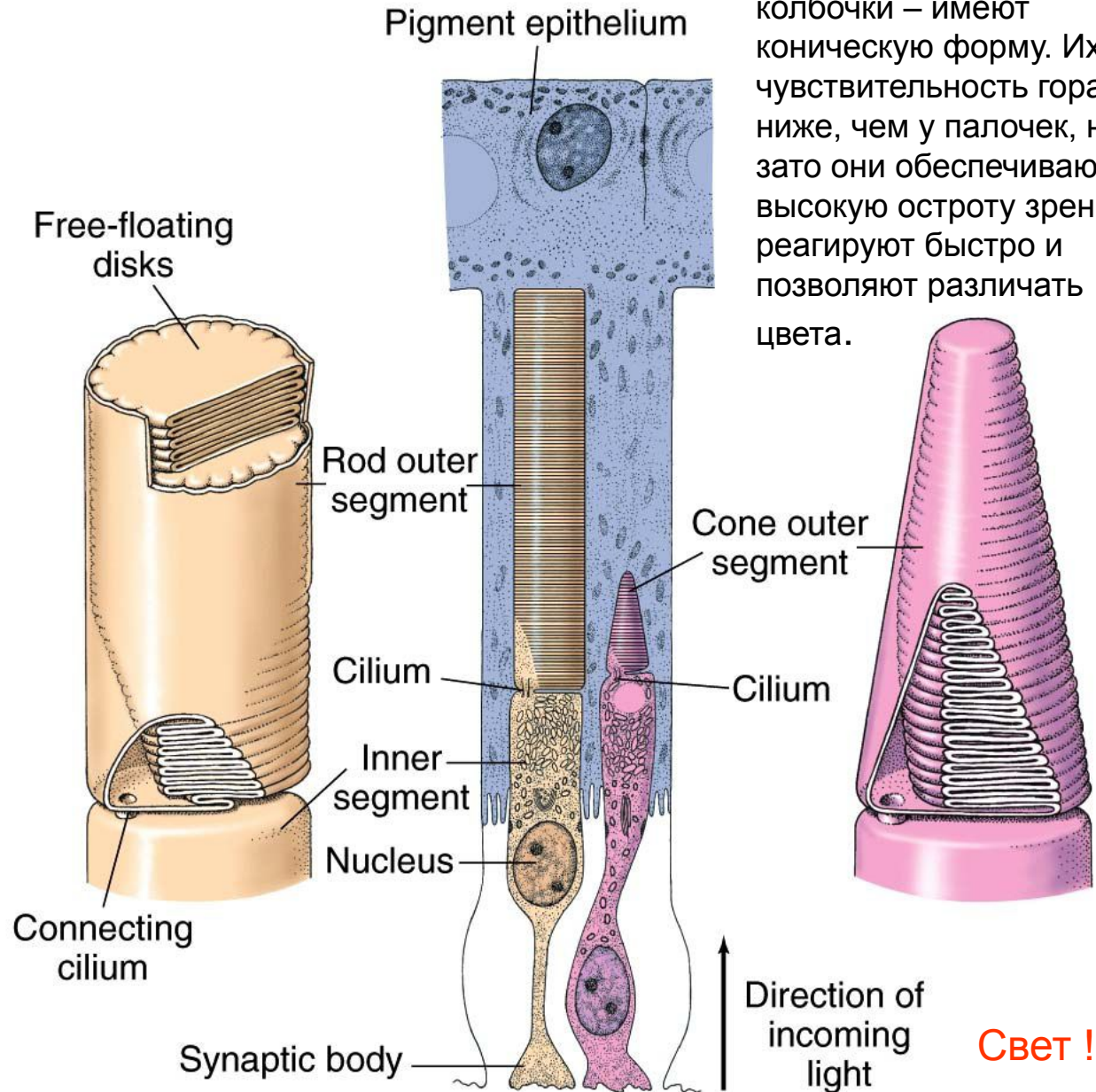
Двойная  
колбочка

# Палочки и колбочки

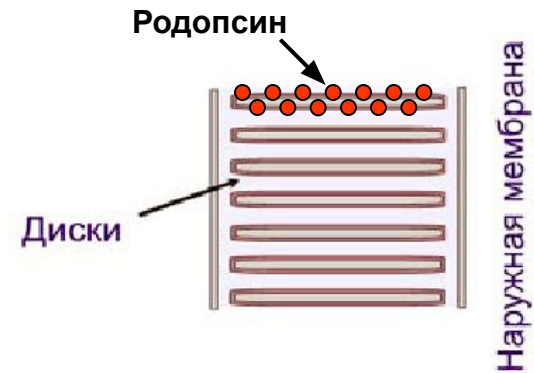
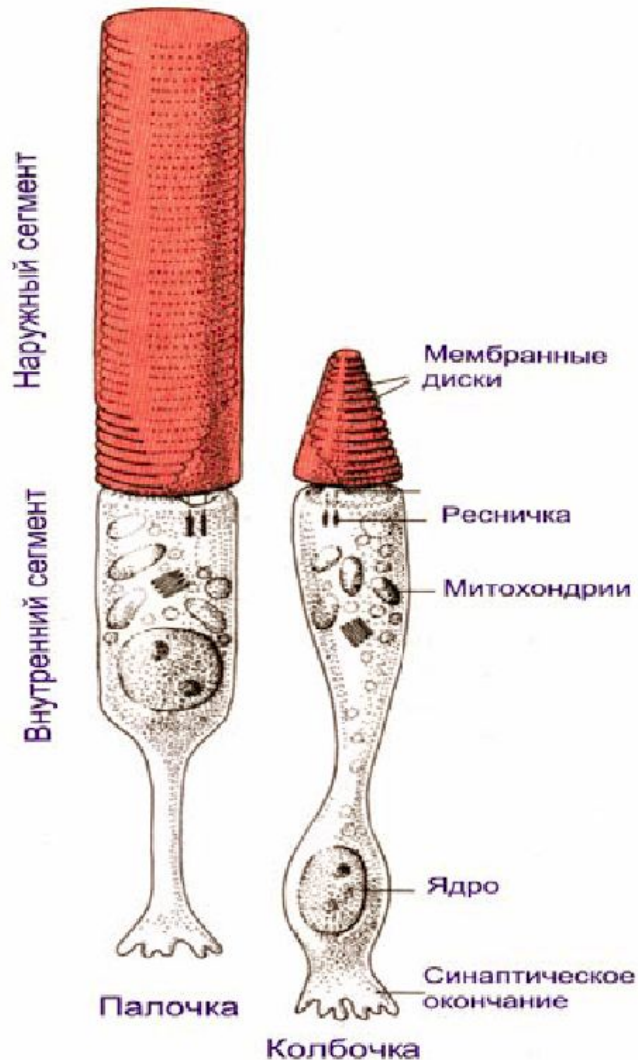
У человека в сетчатке имеется примерно 120 млн палочек и от 4 до 6 млн колбочек.

Палочки имеют цилиндрическую форму. Они являются рецепторами ночного зрения, обладают высокой чувствительностью, но не способны различать цвета, обеспечивают низкую разрешающую способность и реагируют на свет относительно медленно.

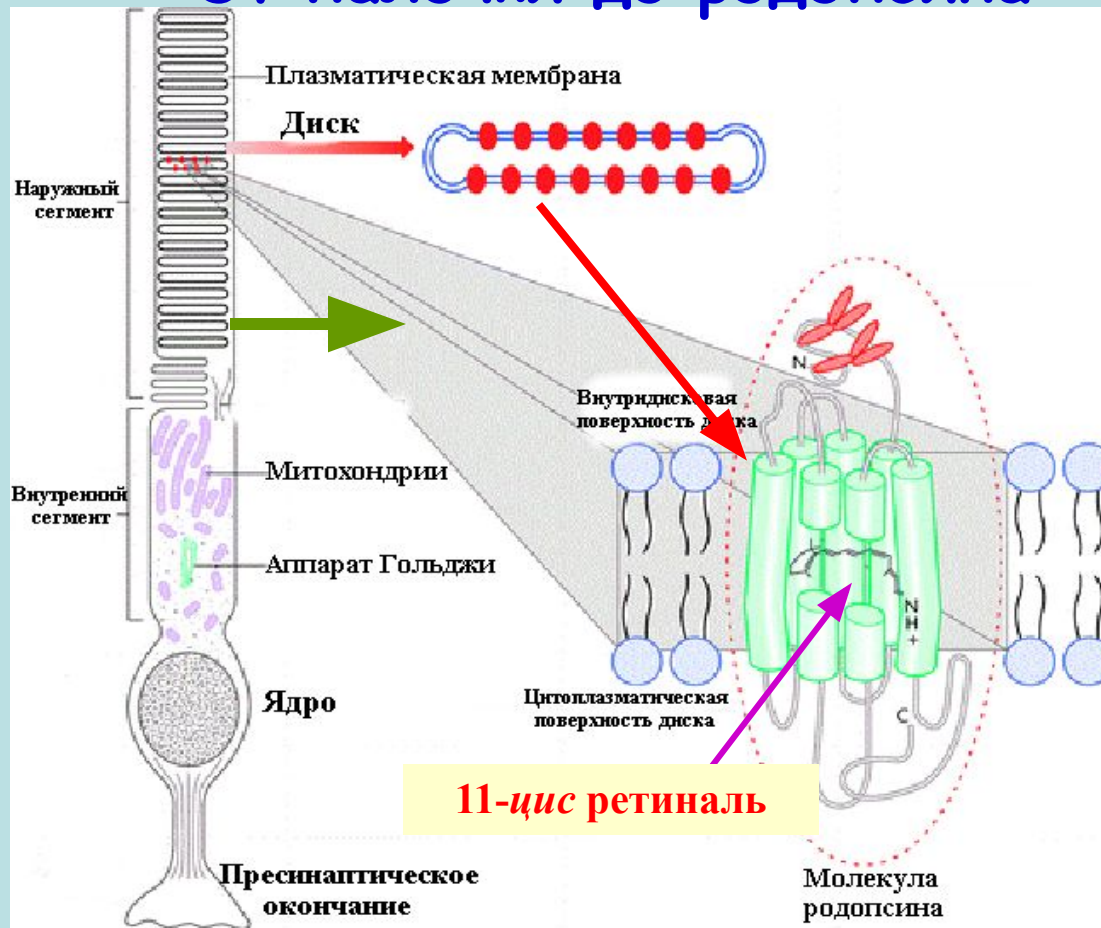
Дневные рецепторы – колбочки – имеют коническую форму. Их чувствительность гораздо ниже, чем у палочек, но зато они обеспечивают высокую остроту зрения, реагируют быстро и позволяют различать цвета.



# Фоторецепторные мембранные диски в наружных сегментах палочек и колбочек



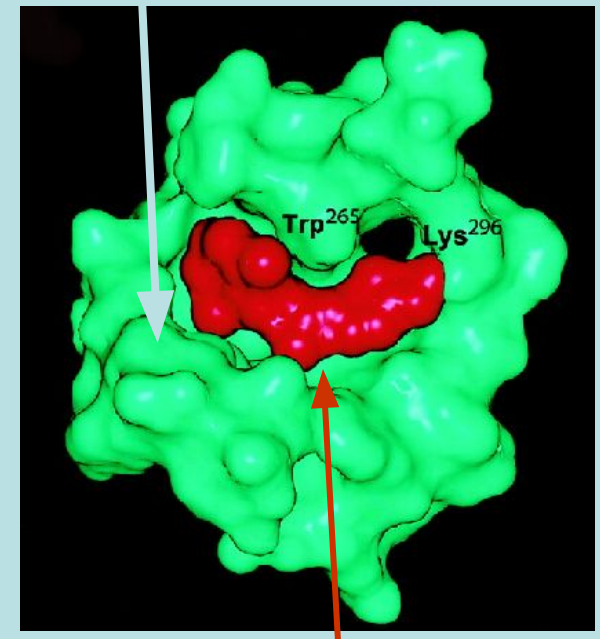
# От палочки до родопсина



Плотность упаковки родопсина – 25 000 молекул на 1 кв. микрон  
У человека в диске 109 молекул

## Родопсин

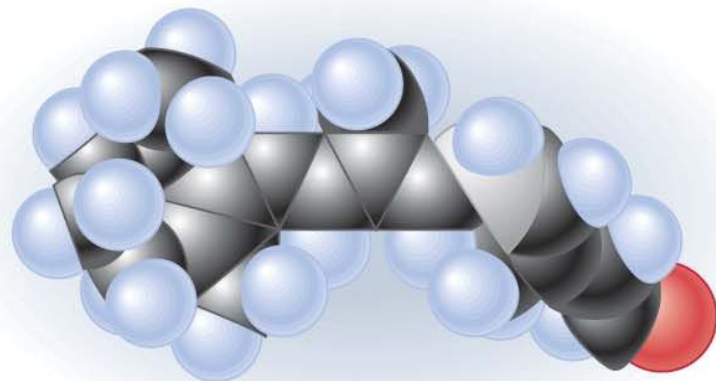
### Белковая часть (опсин)



**11-цис ретиналь –  
хромофорная группа  
родопсина  
(в темноте)**

Поглощает свет с длиной волны 500 нм (сине-зеленная часть спектра), в темноте имеет пурпурную окраску

# Структура ретинали, ее цис- и транс- формы

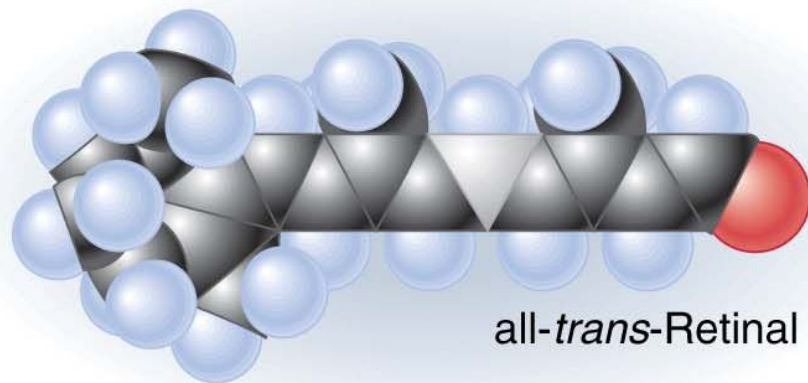


11-*cis*-Retinal

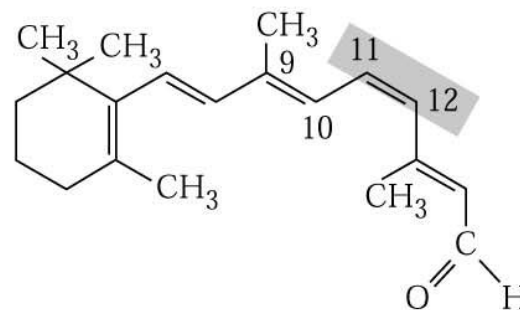
Light



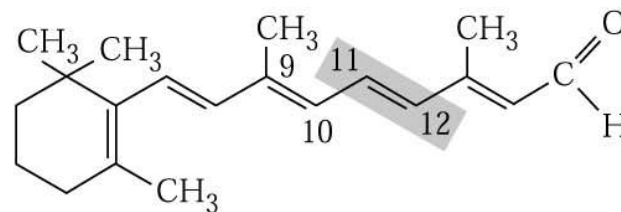
Достаточен 1 фотон



all-*trans*-Retinal

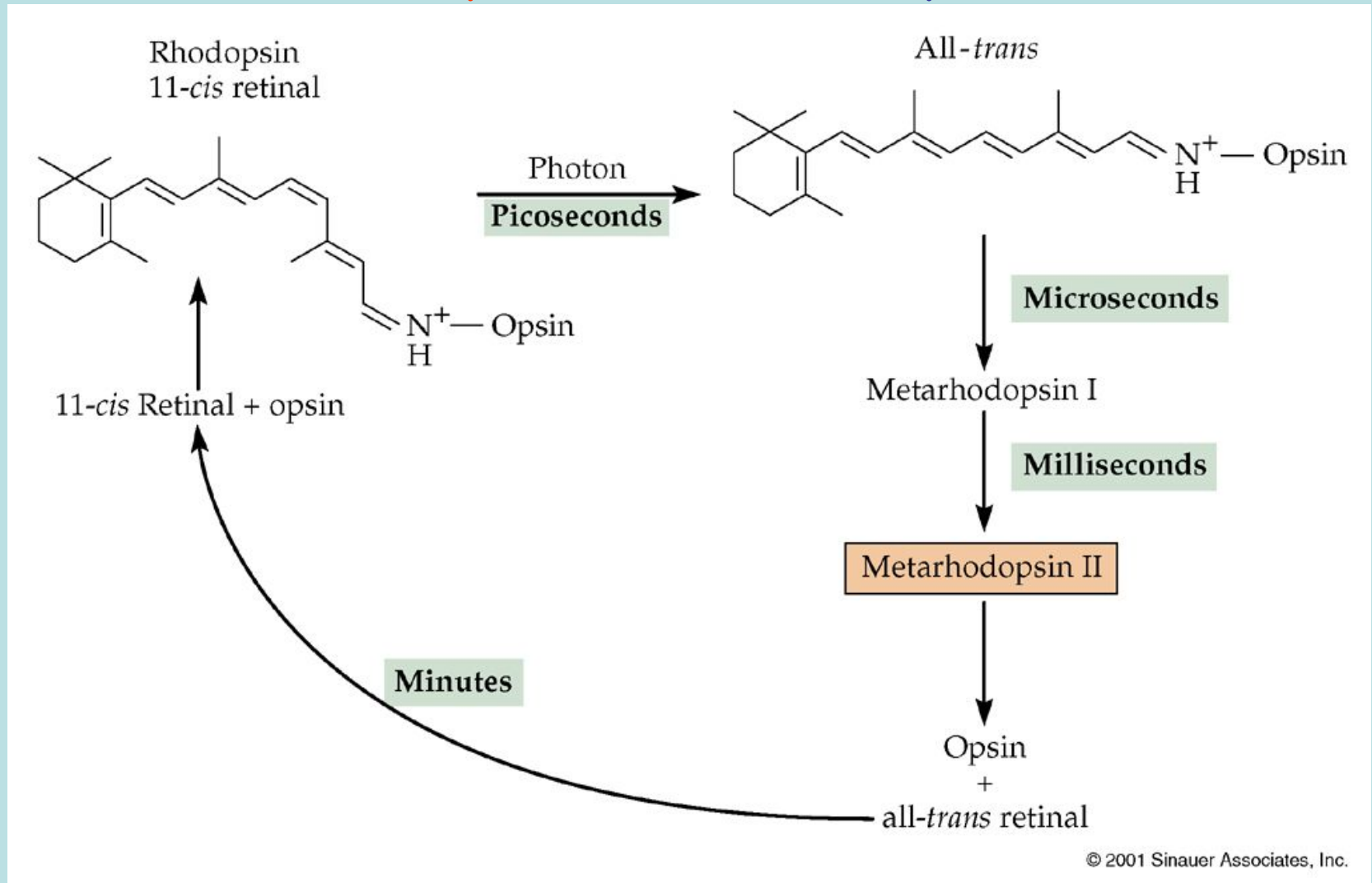


11-*cis*-Retinal

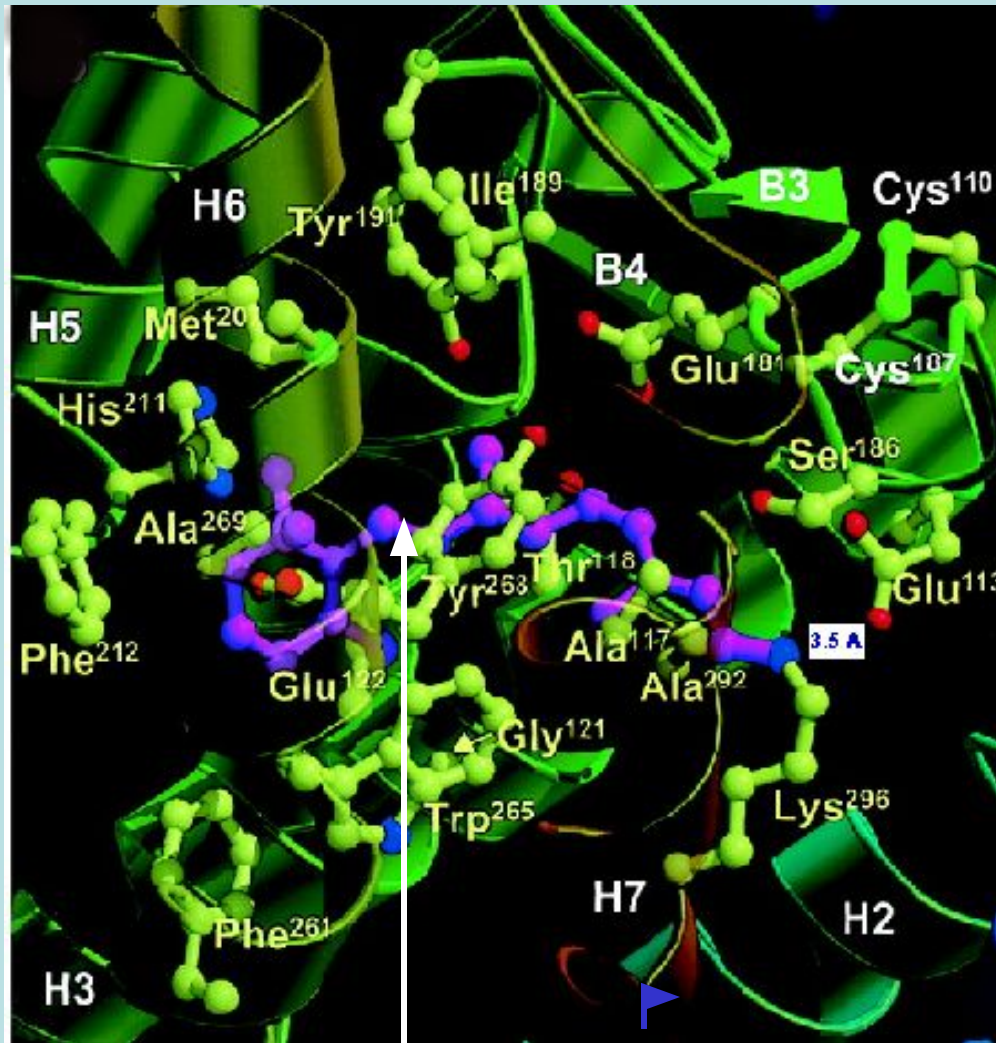


all-*trans*-Retinal

# Превращения родопсина при воздействии фотона света: **первый** этап восприятия света



## Хромофорный центр родопсина



Функции ретиналя как  
хромофорной  
группы:

Спектральная настройка  
зрительных  
пигментов.

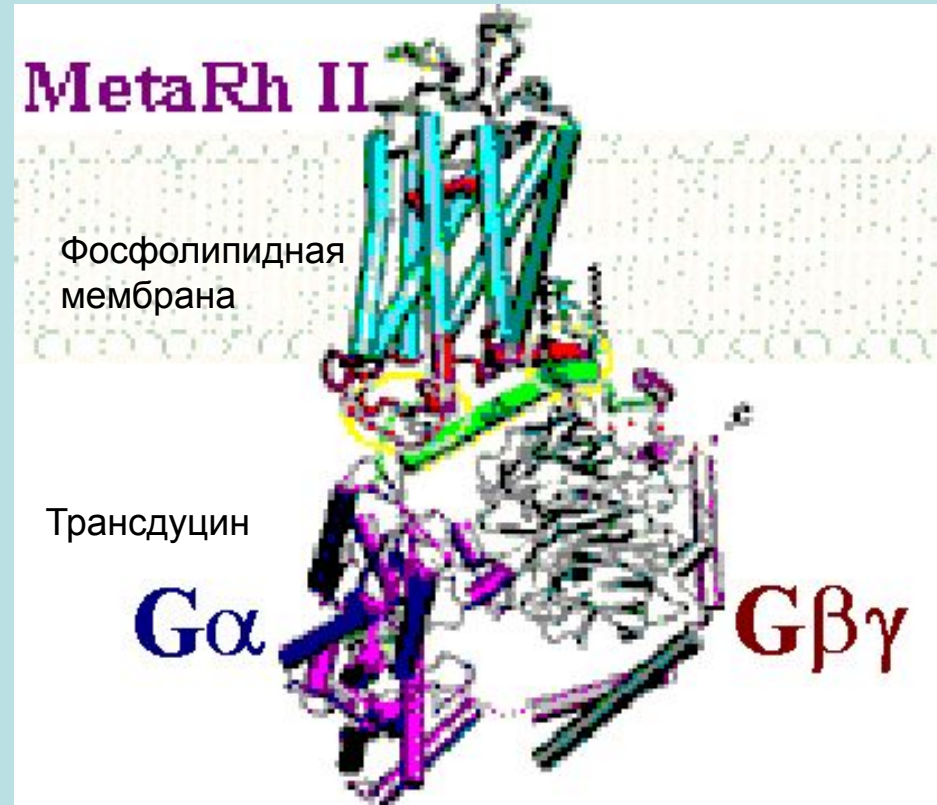
Фотоизомеризация:  
время –  
фемтосекунды,  
квантовый выход –  
0,67.

Лиганд-антагонист в  
темноте

Лиганд– агонист на  
свету

11-цис ретиналь показан фиолетовым цветом

Второй этап: взаимодействие метародопсина II с ГТФ-связывающим белком (трансдуцином), что вызывает его диссоциацию на  $G\alpha$  и  $G\beta\gamma$  субъединицы.

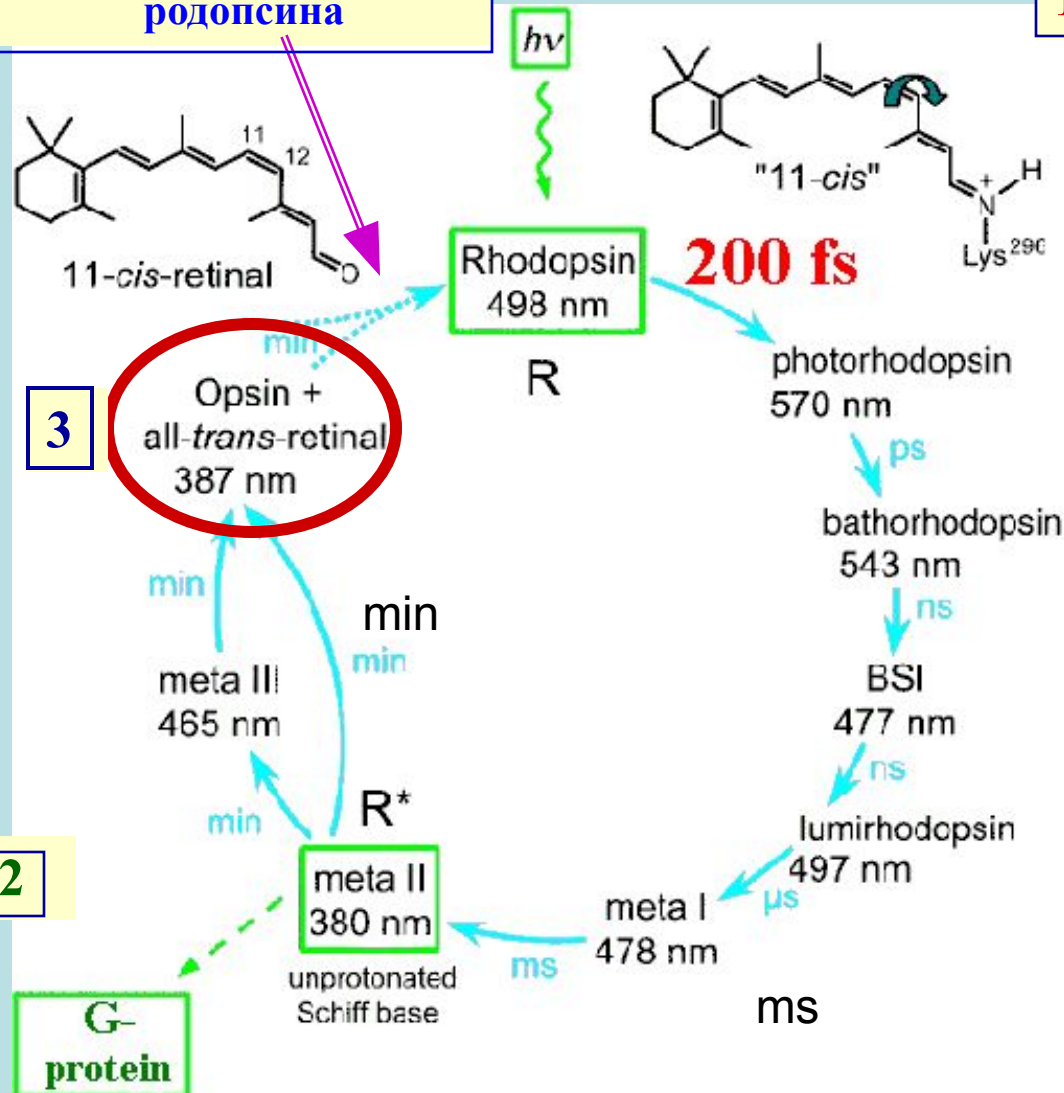


# Фотолиз родопсина: III стадия

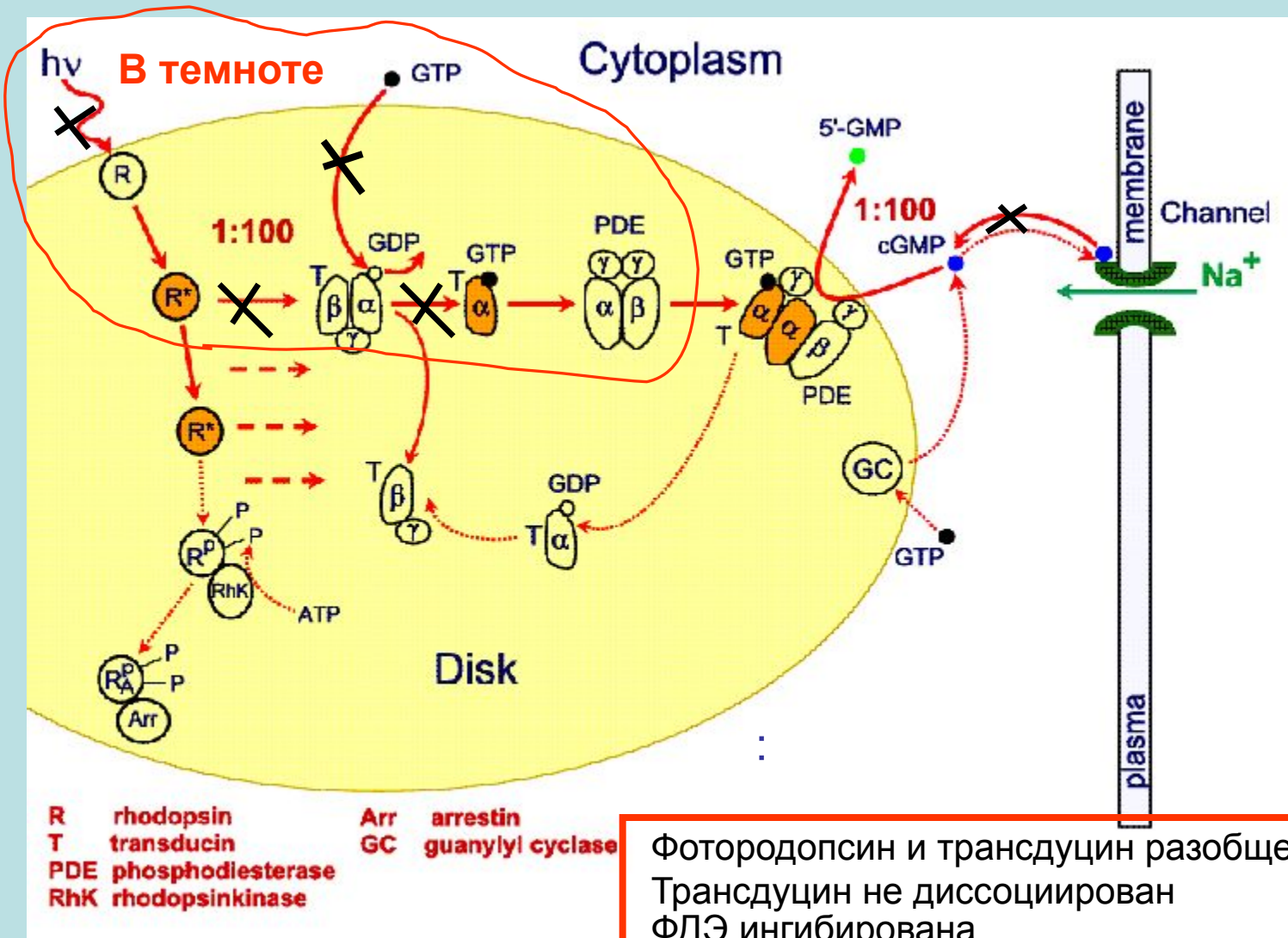
## Три ключевых стадии :

1. фотоизомеризация 11-*цис* ретиналя
2. взаимодействие метародопсина II с G-белком
3. разрыв связи полностью-*транс* ретиналя с белком и высвобождение полностью-*транс* ретиналя из белка

## Темновая регенерация родопсина



# Механизмы трансдукции (состояние темноты)

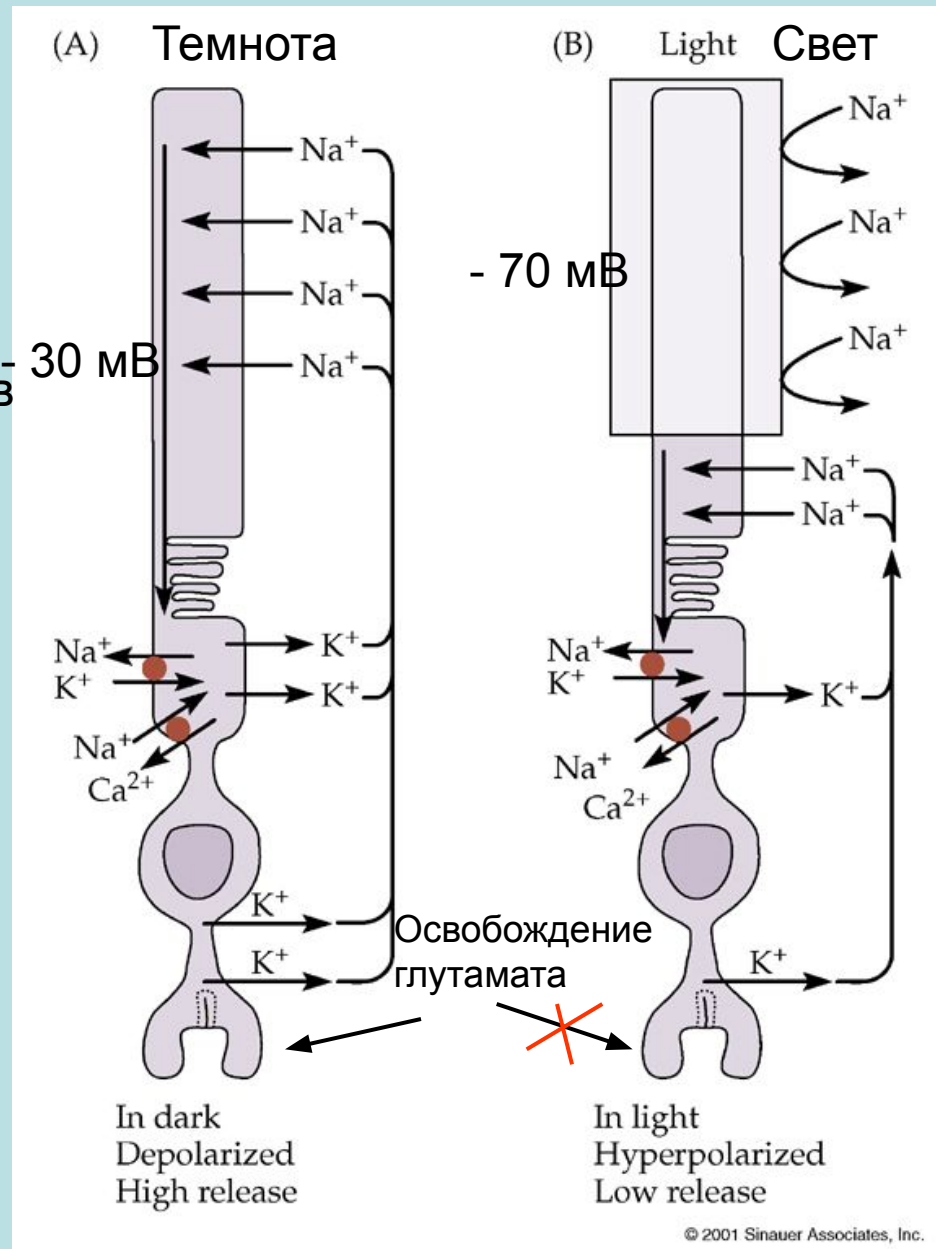


Фотородопсин и трансдуцин разобщены  
Трансдуцин не диссоциирован  
ФДЭ ингибирована  
Концентрация цГМФ высока  
Натриевые каналы открыты  
Фоторецепторная клетка деполяризована

# Ионный механизм генерации сигнала в фоторецепторах позвоночных

**В темноте:** много cGMP  
натриевые каналы в мембране наружных сегментов открыты: ионы натрия (и кальция) входят в НС, а ионы калия выходят из внутреннего сегмента. ФР деполяризован. Глутамат непрерывно секретируется и активирует следующую клетку – биполяр.

**На свету:** натриевые каналы закрываются из-за **снижения cGMP**, фоторецептор гиперполяризован. Секреция глутамата и, соответственно, активация биполяра прекращаются.



Деполяризована

Гиперполяризована

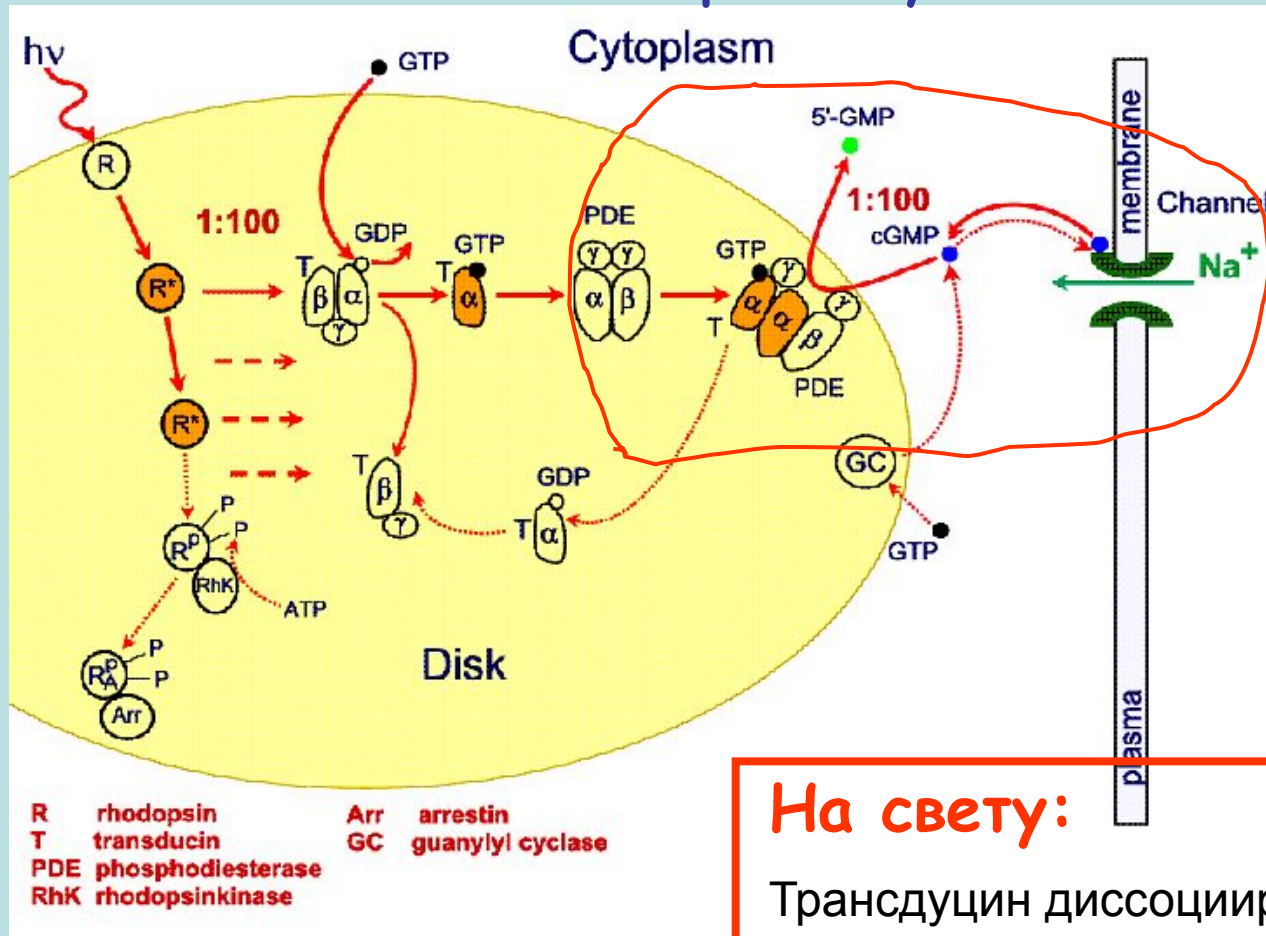
## В темноте

Внутриклеточным посредником возбуждения в палочках и колбочках служит **циклический гуанозинмонофосфат (3', 5'-цГМФ)**. Концентрация цГМФ в цитоплазме наружного сегмента определяется балансом между скоростью его синтеза из ГТФ гуанилатциклазой и гидролиза до ГМФ специфической **фосфодиэстеразой (ФДЭ)**. В темноте активность ФДЭ относительно низка, и концентрация цГМФ соответственно **высока (несколько мкМ)**. При этом катионные каналы плазматической мембраны непосредственно связывают цГМФ и переходят в открытое состояние. Проницаемость плазматической мембраны для катионов (Na) высока, и фоторецептор деполяризован.

## На свету

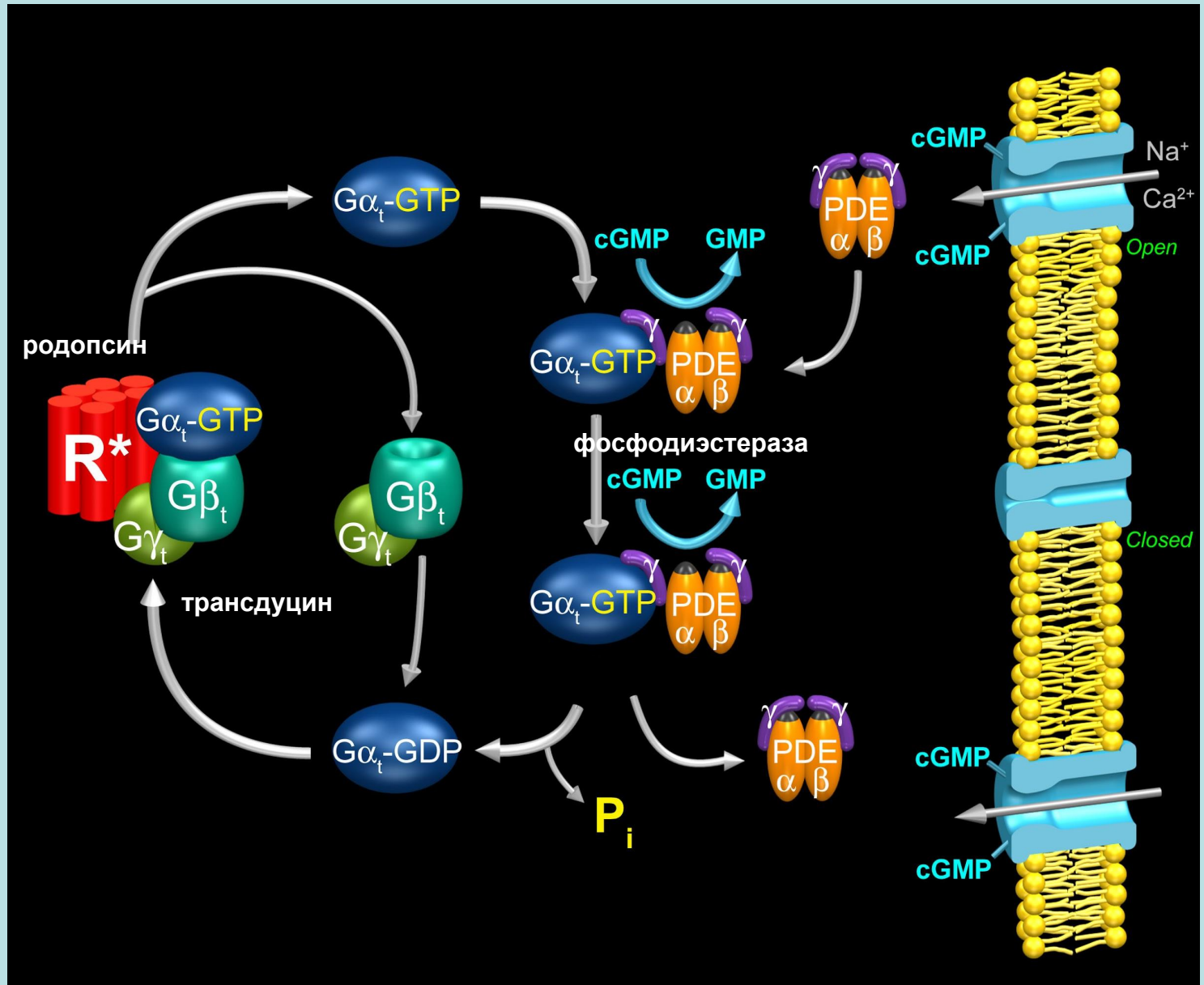
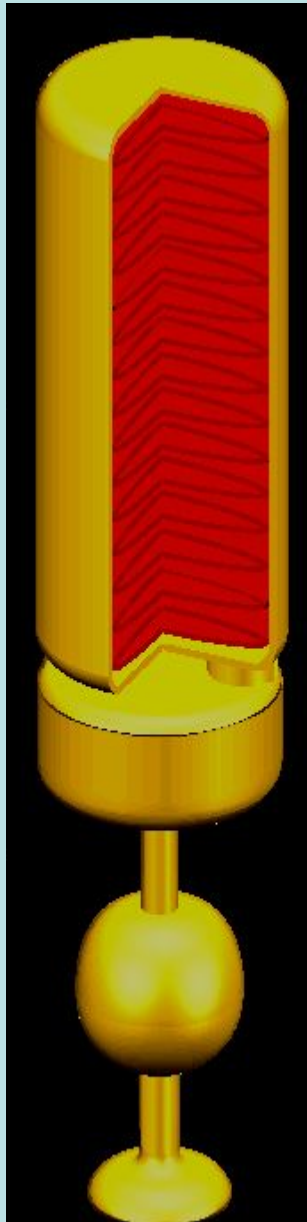
Освещение активирует фосфодиэстеразу, концентрация цГМФ понижается, и **фоторецептор гиперполяризуется**.

# Механизмы трансдукции



## На свету:

Трансдуцин диссоциирован (2-й этап)  
альфа-субед. активирует ФДЭ (3-й этап)  
Уровень цГМФ снижается (4-й этап)  
Натриевые каналы закрываются (5-й этап)  
Фоторецептор гиперполяризован (6-й этап)  
Прекращается секреция глутамата



## На свету

Перевод молекулы родопсина квантом света в активное состояние (метародопсин II, обозначенный на рис. как  $R^*$ ) приводит к (1) к взаимодействию с ГТФ-связывающим белком трансдуцином (на рис. – Т).

(2) замене ГДФ на ГТФ, что приводит к **диссоциации тримера**

**трансдуцина**, освобождению активной  $T\alpha$ -ГТФ субъединицы и неактивного

димера  $T\beta\gamma$  (3) в процессе Броуновского движения в мембране диска  $R^*$

сталкивается со многими молекулами трансдуцина и генерирует от 100 до

200 активных  $T\alpha$ -ГТФ в секунду. (4) В дальнейшем каждая  $T\alpha$ -ГТФ образует

комплекс с одной молекулой **фосфодиэстеразы, приводя ее в активное**

**состояние**. Фосфодиэстераза представляет собой тетрамер, состоящий из

двух каталитических субъединиц,  $\alpha$  и  $\beta$ , и связанных с ними двух

ингибиторных  $\gamma$ -субъединиц. Присоединяясь к ФДЭ,  $T\alpha$ -ГТФ снимает

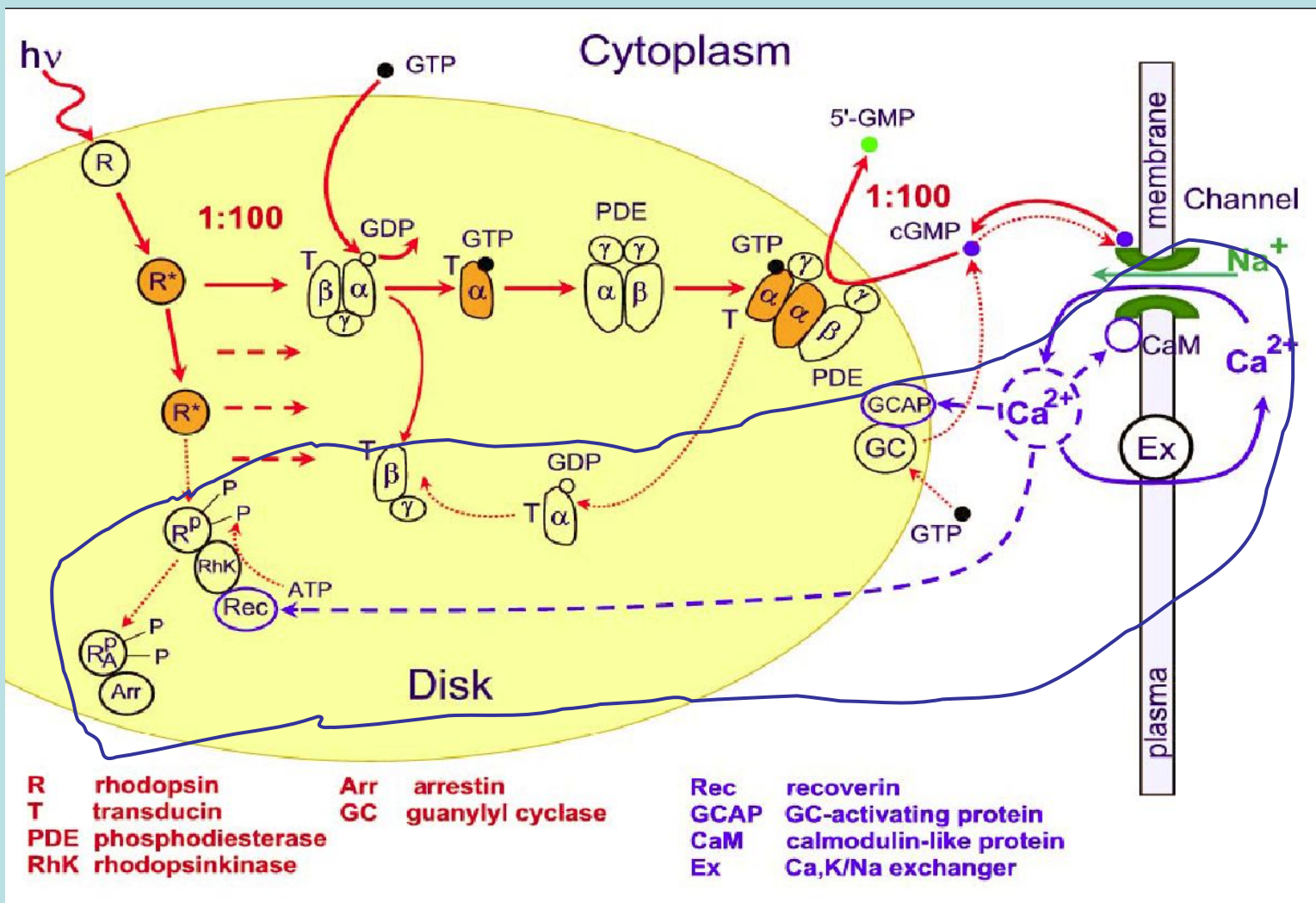
ингибирование, и каталитическая активность фермента увеличивается в

несколько сот раз. (5) Активация гидролиза приводит к **понижению**

цитоплазматической концентрации  $cGMP$  и закрыванию каналов

плазматической мембраны.

# Возврат фоторецептора в темновое состояние (выделено синим)

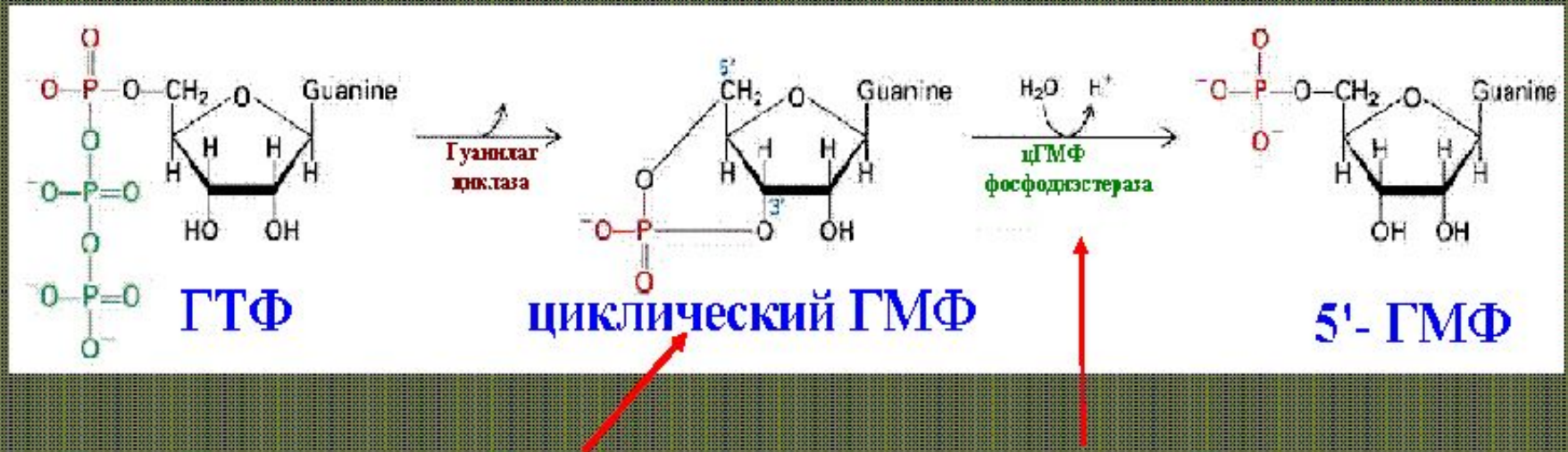


Через открытые каналы входит  $Ca^{2+}$   
 Активируется белок – реCOVERIN, что приводит к восстановлению цис-формы родопсина

## Выключение каскада и возврат его в темновое

**состояние** происходят на всех стадиях. (1) Метародопсин II теряет свою каталитическую активность в результате множественного фосфорилирования родопсинкиназой и последующего связывания со специфическим белком аррестином (RhK и Arr на рис. ). (2) ФДЭ выключается в результате присущей трансдукции ГТФ-азной активности. (3) Превращение ГДФ в ГТФ приводит к освобождению  $T\alpha$ -ГДФ от ФДЭ и восстановлению ингибирующего действия  $\gamma$ -субъединицы. (4)  $T\alpha$ -ГДФ затем рекомбинирует с  $T\beta\gamma$ , восстанавливая «темновой» тример трансдукцина и делая его готовым к следующему циклу активации. (5) После инактивации ФДЭ концентрация цГМФ восстанавливается в результате синтеза его гуанилциклазой, и **ионные каналы вновь открываются, восстанавливая низкий «темновой» мембранный потенциал и секрецию глутамата из фоторецепторной клетки в синапсе с биполярным нейроном.**

## Синтез и гидролиз цГМФ как вторичного посредника



цГМФ "держит" цГМФ-управляемый канал открытым, поэтому в темноте плазматическая мембрана палочки и колбочки находится в деполяризованном состоянии, и из пресинаптического окончания постоянно выделяется нейромедиатор (глутамат)

Вызванное светом падение в цитоплазме наружного сегмента концентрации цГМФ приводит к закрытию цГМФ-управляемого канала, что приводит к гиперполяризации мембраны палочки и колбочки и, как следствие, к замедлению или прекращению выделения из пресинаптического окончания нейромедиатора.

П е р е р ы в

# Схема клеточной организации сетчатки

Пигментный эпителий

Фоторецепторы  
(палочки и колбочки)

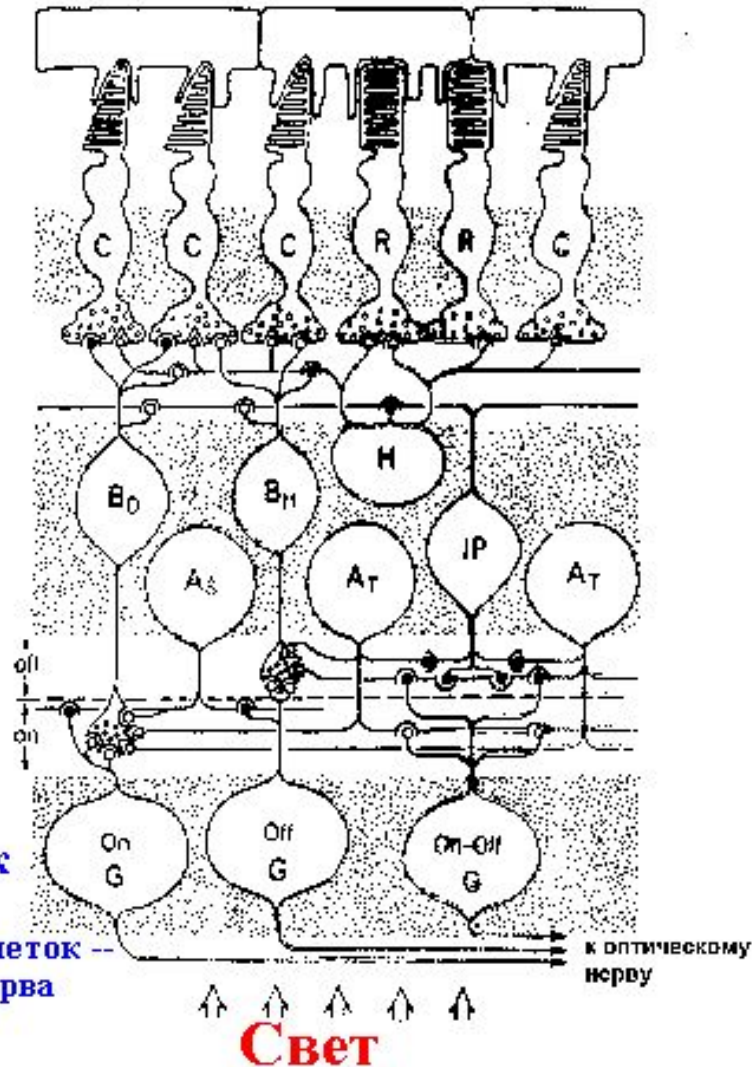
Первый (наружный)  
синаптический слой

Слой горизонтальных,  
биполярных и  
амакриновых клеток

Второй (внутренний)  
синаптический слой

Слой ганглиозных клеток

Аксоны ганглиозных клеток --  
волокна зрительного нерва



Пространственная конвергенция сигналов от нескольких рецепторов на одном биполяре. Хотя общее число фоторецепторов 126 млн, число волокон в оптическом нерве 1.2 млн, т.е. конвергенция 105:1.

# Строение сетчатки

Путь зрительного сигнала от фоторецепторов на биполяры, затем на ганглиозные клетки

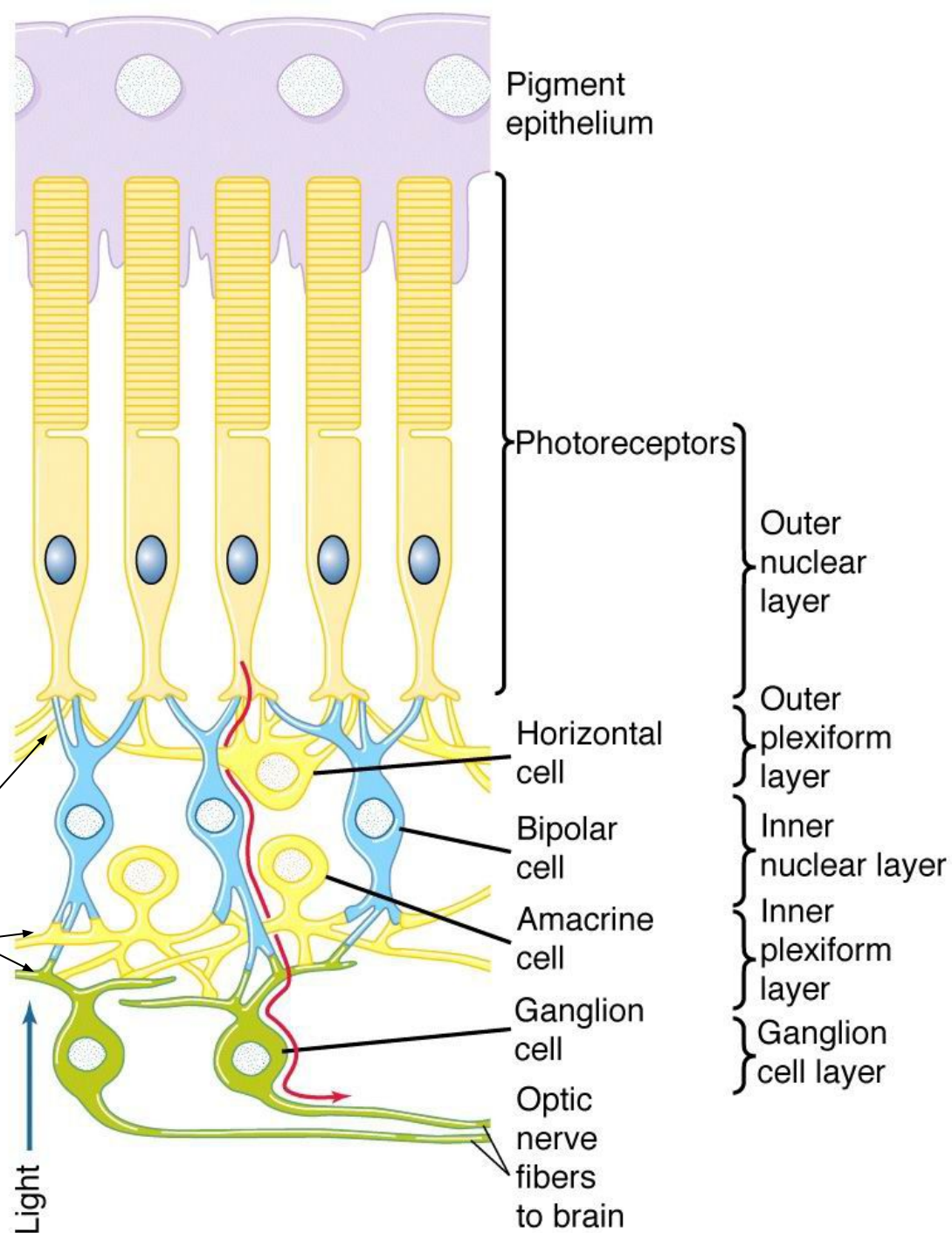
Их аксоны в составе оптического нерва направляются в колленчатое тело

Горизонтальные и амакриновые клетки модулируют этот процесс передачи сигнала

Медиаторы

Глутамат – фоторецепторы и биполяры,

ГАМК (горизонтальные клетки), АХ, дофамин, серотонин, глицин (амакриновые клетки) VIP – (развитие глаза, миопия)



**Палочки** не связаны с ганглиозными клетками непосредственно, существуют два пути передачи сигнала: (i) синапс **биполяра** палочки на пресинапсе биполяра колбочки; (ii) через специальную амакриновую клетку.

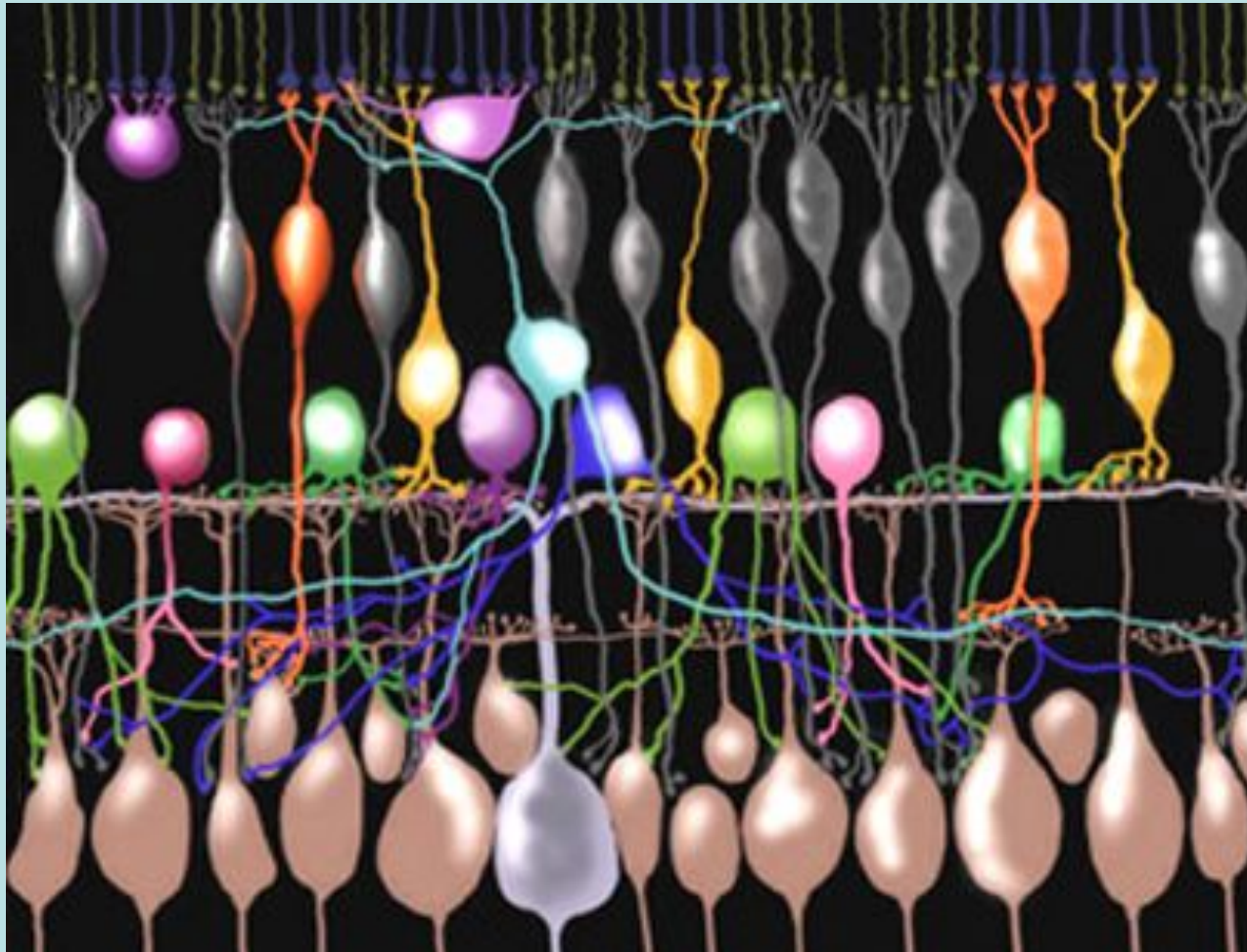
**Горизонтальные клетки** координируют передачу сигнала с фоторецепторов на биполяры.

**Амакриновые клетки**, связь между биполярами палочек и ганглиозными клетками. Гиперполяризация палочки при освещении вызывает деполяризацию части биполяров (за счет уменьшения гиперполяризации через метаботропные рецепторы) - деполяризация амакриновой клетки глутаматом - потенциал действия амакриновой клетки и секрецию глицина - подавление off-ганглиозной клетки - одновременно через электрический синапс активация on- ганглиозной клетки. На самом деле все сложнее – существует 20 типов амакриновых клеток, секретирующих разные медиаторы (допамин, серотонин, ГАМК и АХ и др.) и модуляторы (пептиды, VIP).

**Ганглиозные клетки** делают информацию дискретной - сообщают об изменениях, дают возможность сопоставлять ситуацию в разных рецептивных полях.

Существует относительная корреляция между субъективной светлотой и частотой разряда on-ганглиозных клеток и соответственно темнотой и частотой off-ганглиозных. клеток. Таким образом ганглиозные клетки игнорируют большую часть информации, получаемой фоторецепторами. Скорее они измеряют различия между рецептивными полями, сравнивая степени освещенности в центре и в окружении. Они игнорируют градуальные изменения в общем освещении. Они исключительно приспособлены детектировать контраст на краю изображения или полосы, пересекающей противоположные части рецептивного поля. Три слоя сетчатки экстрагируют и анализируют большую часть информации об окружающем мире, отбирая необходимое и отбрасывая сведения о фоновом освещении.

## Нейронная часть сетчатки (без фоторецепторов)

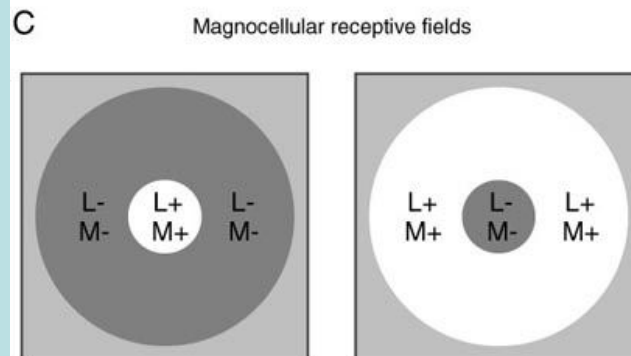
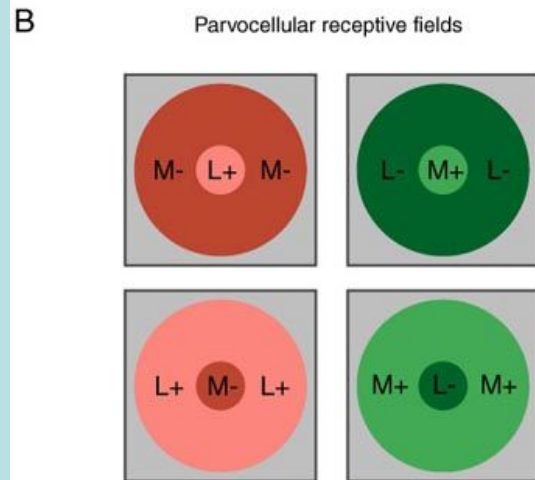
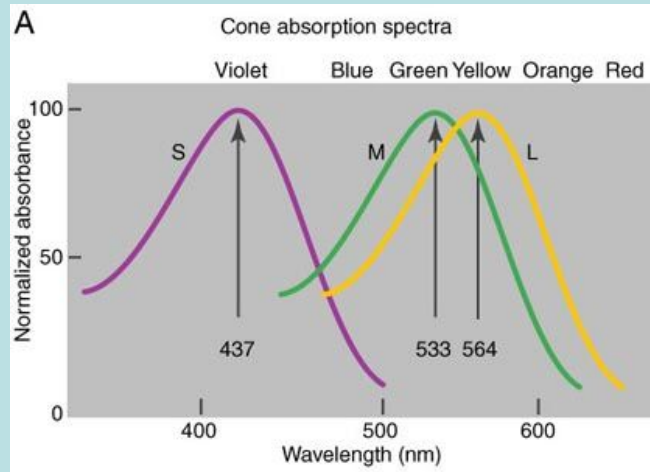


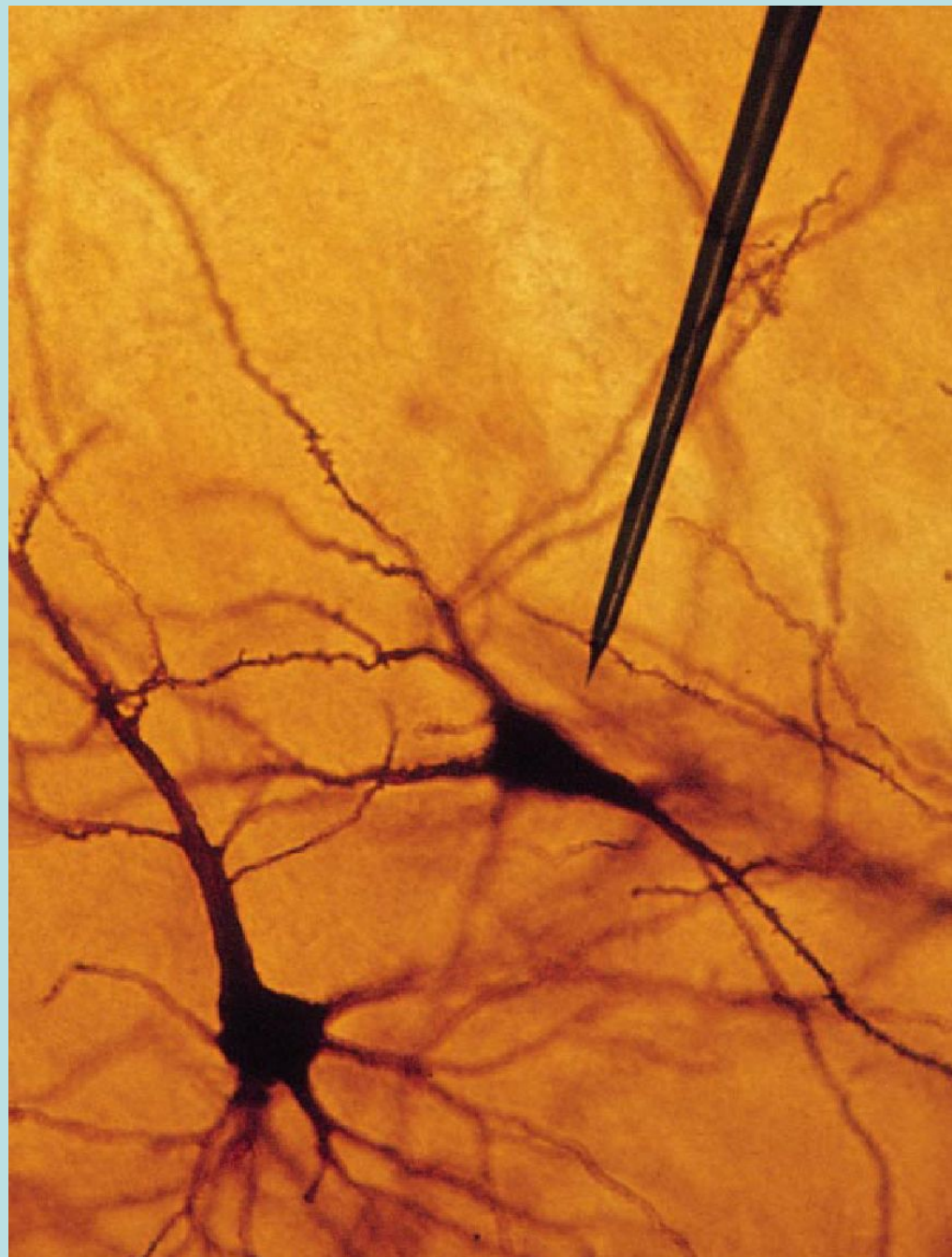
наружный синаптический слой

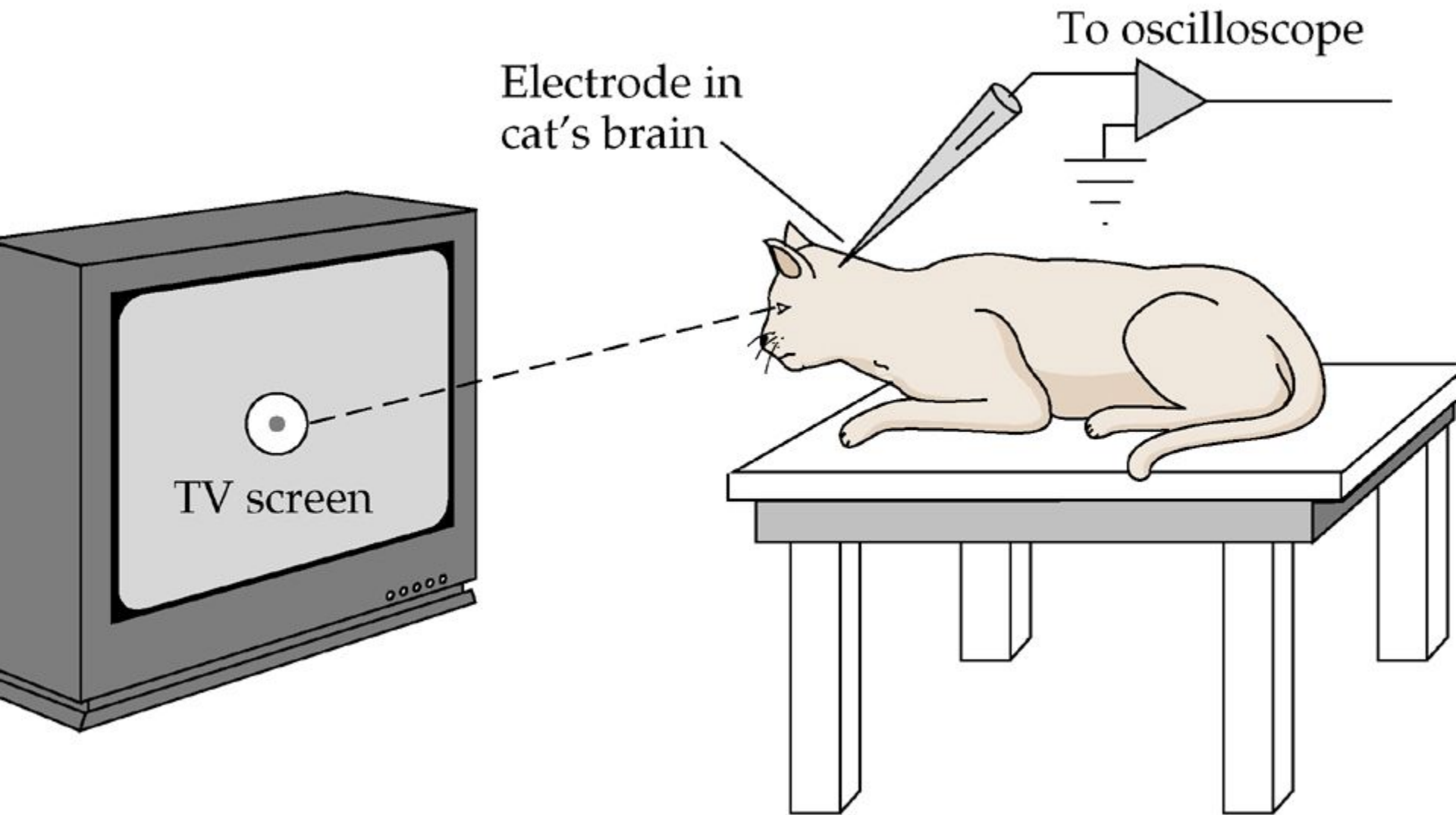
горизонтальные, биполярные  
и амакриновые клетки

внутренний  
синаптический слой

ганглиозные клетки  
с аксонами







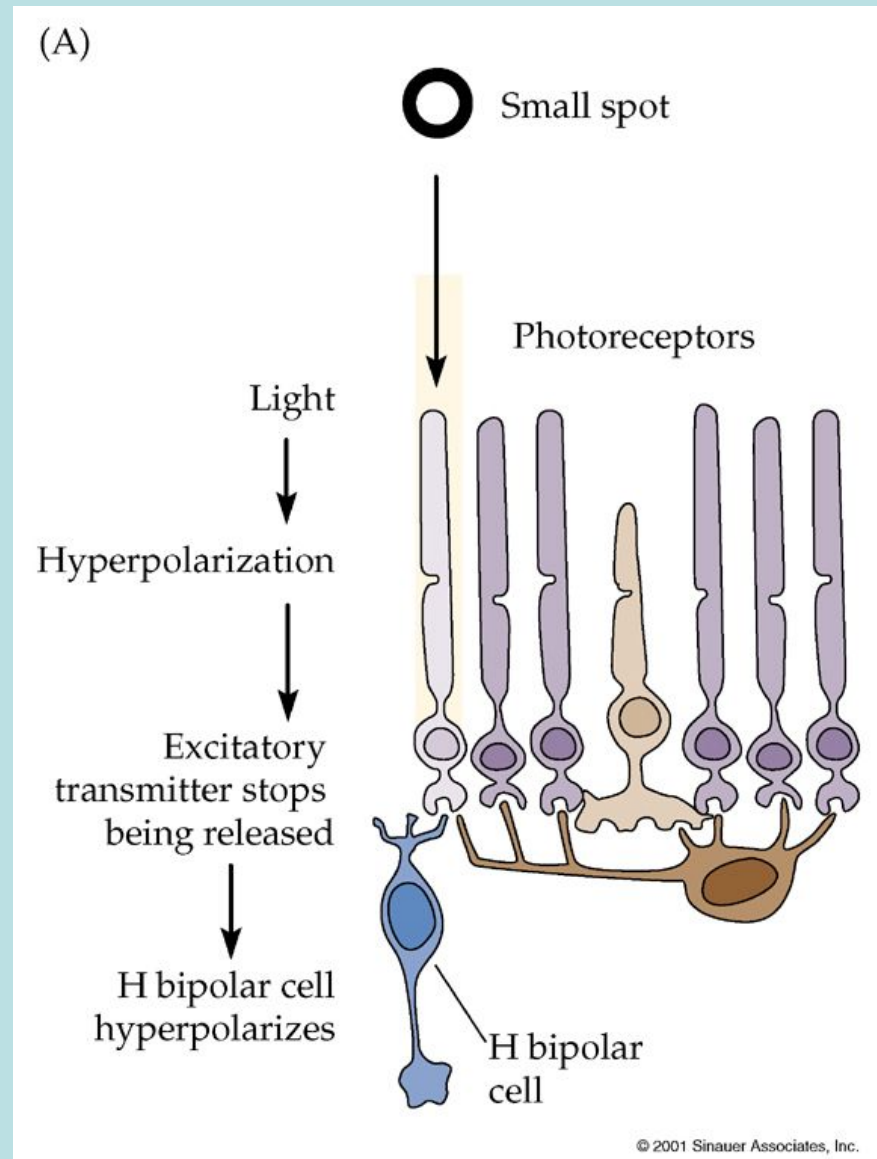
**Рецептивное поле** – зона сетчатки, в которой изменяется активность нейрона при падении на нее пятна света.

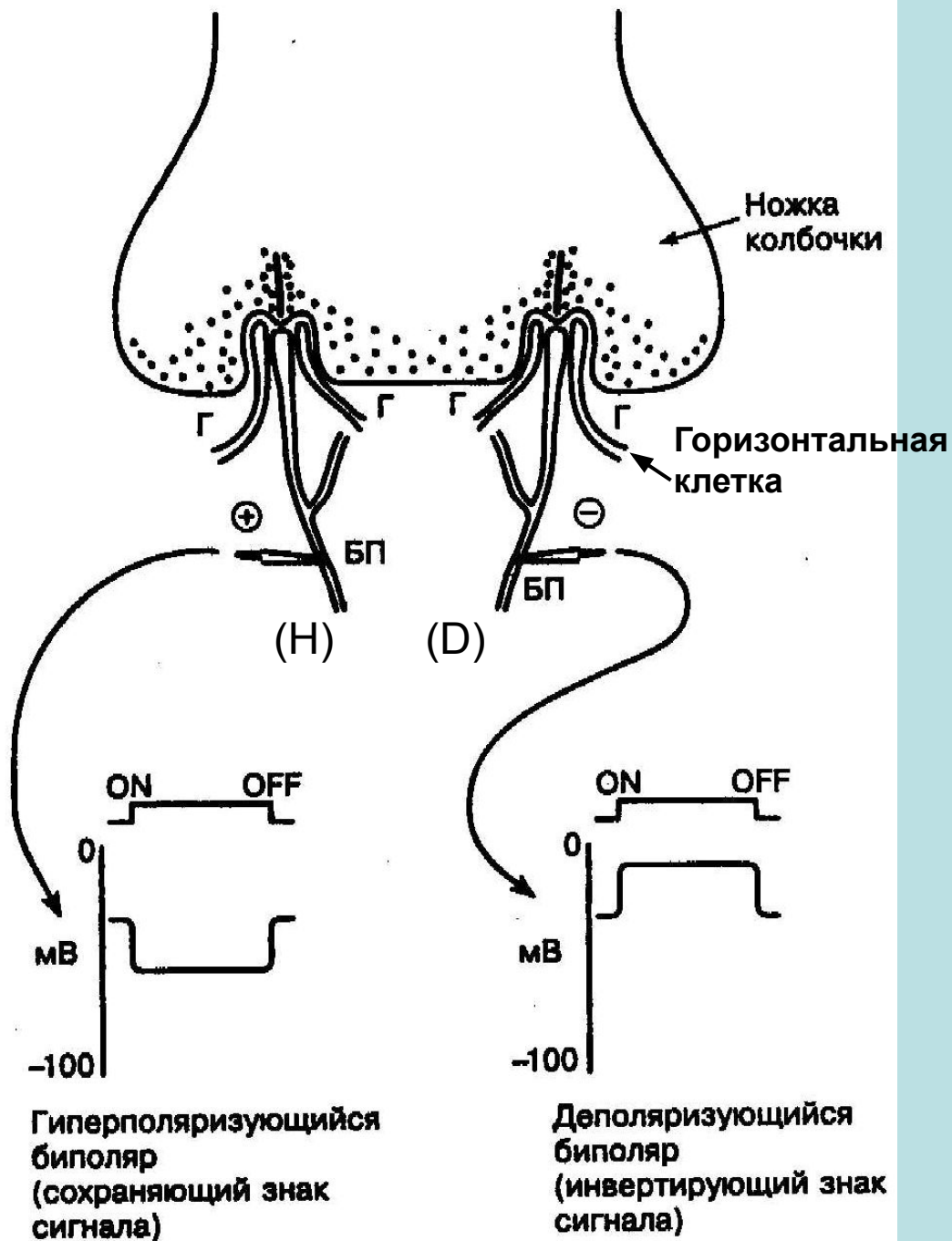
Существуют Н – биполяры (свет приводит к их гиперполяризации) и D – биполяры (деполяризация)

В первом случае обладают глутаматными ионотропными рецепторами, во втором – metabotropic.

Горизонтальные клетки – ГАМКергические тормозят как фоторецепторы, так и биполяры. Все гориз.кл. связаны между собой электрическими синапсами, образуя функциональный синцитий.

**Главный результат** – повышение контраста точечного изображения





Сохраняющие (H) и инвертирующие (D) знак сигнала синапсы колбочек с биполярными клетками.

Ножка колбочки в темноте секретирует в обоих типах синапсов глутамат.

Постсинаптическая мембрана H-биполяра содержит ионотропные рецепторы глутамата, а D-биполяра – metabotropic receptors глутамата.

# WHAT THE FROG'S EYE TELLS THE FROG'S BRAIN \* t

J. Y. LETIVIN, H. R. MATURANA,§  
K. W. S. McCULLOCH,:!: AND W. H. PITTS,:!:

- This paper originally appeared in the Proc. Inst. Ruuio Engr., 1959, vol. 47,
- pages 1940-1951. Reprinted by pennission of Dr. Lettvin and the Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc.

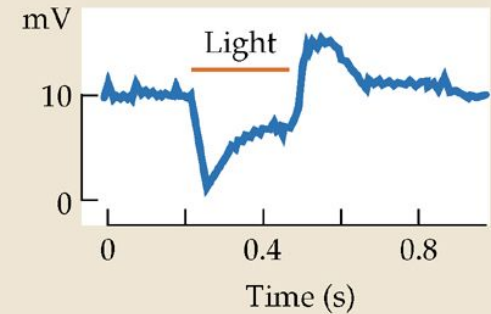
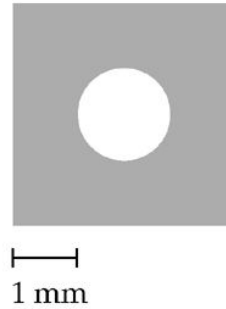
**Н- биполяр** отвечает гиперполяризацией на освещение центра рецептивного поля

Клетка с “on”  
центром

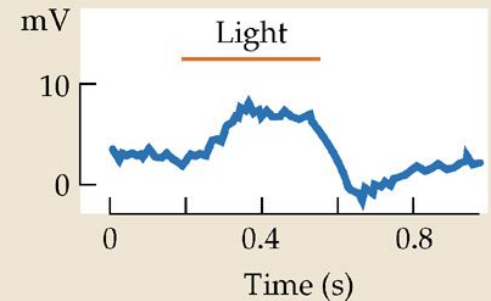
Н- биполяр отвечает  
деполяризацией на  
освещение вокруг  
рецептивного поля

**Д – биполяр** в тех же  
условиях дает ответы  
другого знака и тогда это  
клетка с “off” центром

(A) Central illumination



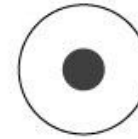
(B) Annular illumination



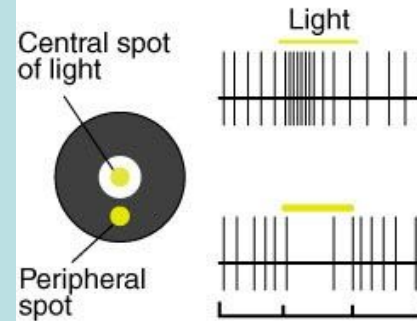
**A** On center field



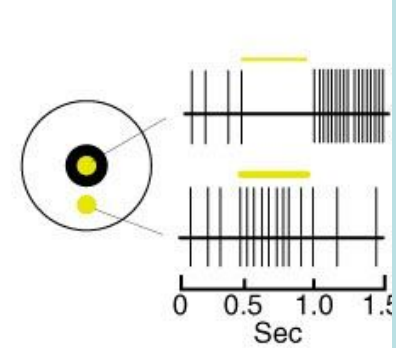
**F** Off center field



**B** On center cell responses



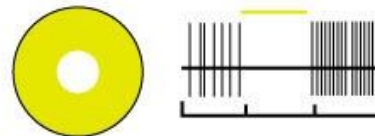
**G** Off center cell responses



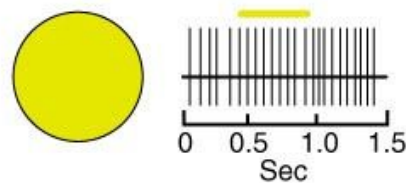
**C** Central illumination



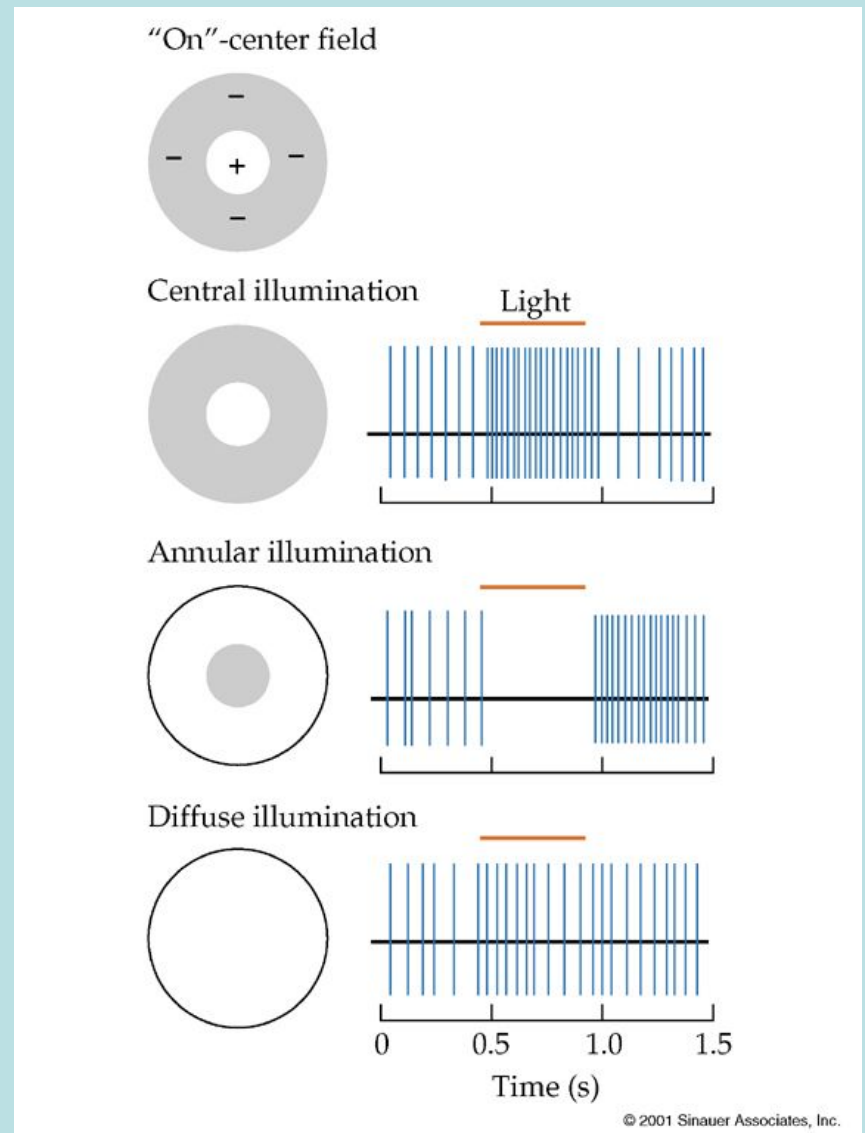
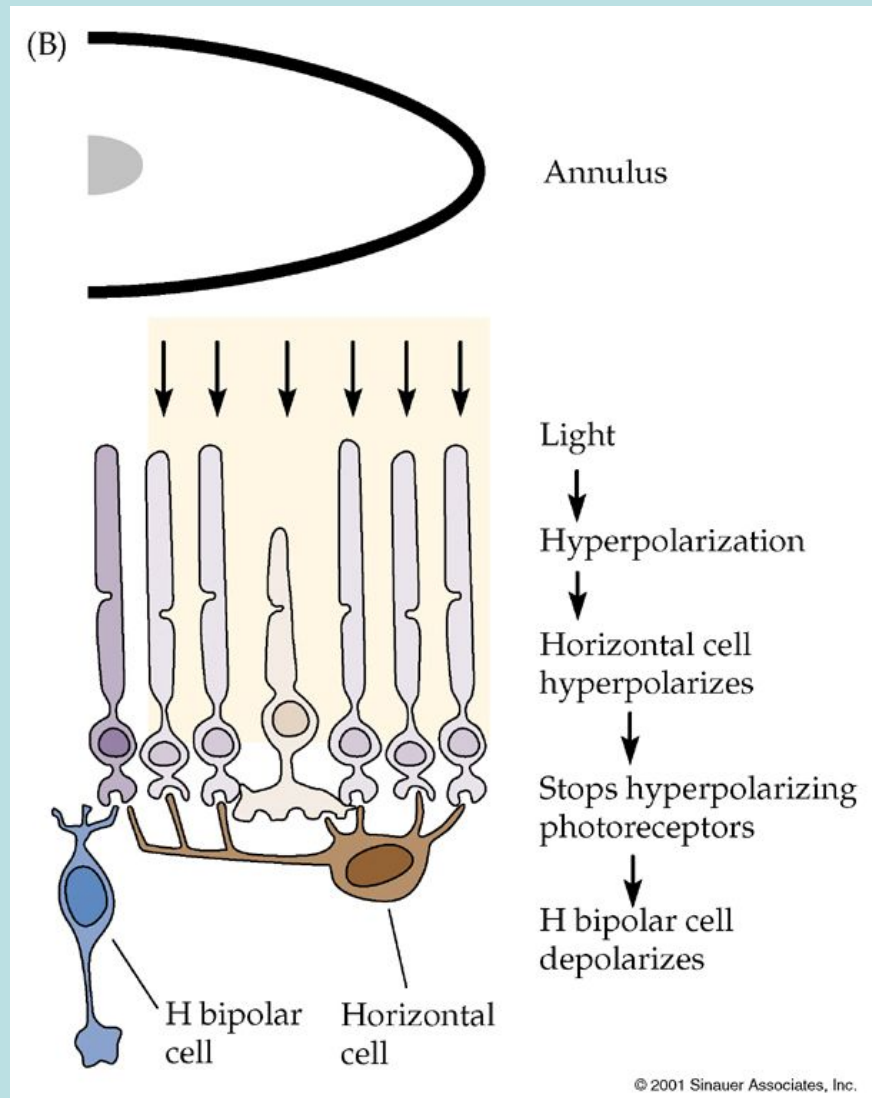
**D** Annular illumination



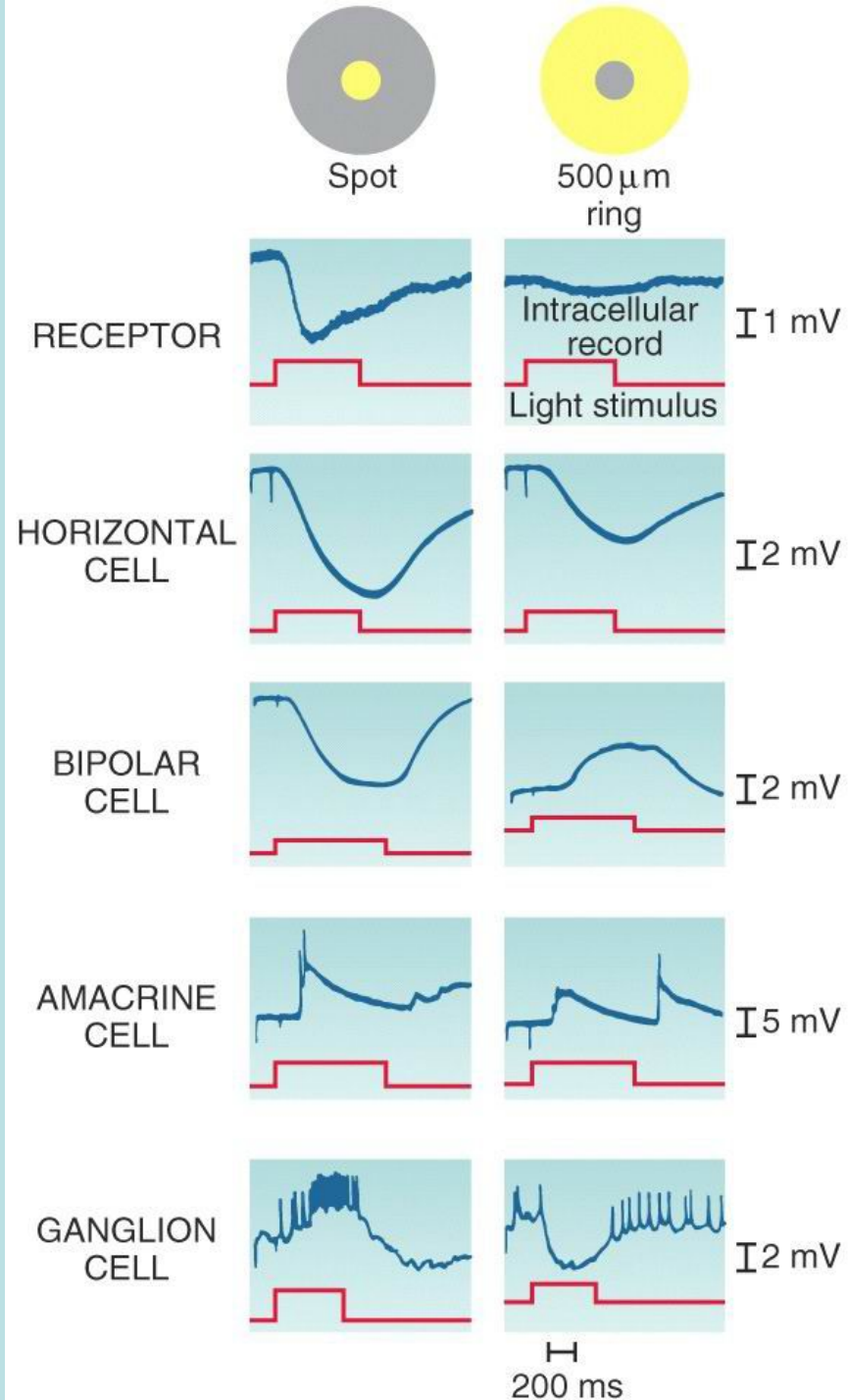
**E** Diffuse illumination



# Реакция сетчатки на пятна и кольца света



# Электрические ответы клеток сетчатки на световые пятна и кольца



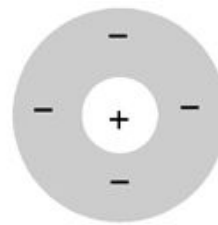
Ганглиозные клетки не передают информацию об абсолютном уровне освещенности.

Их задача измерять различия света в пределах своих рецептивных полей, сравнивая уровни в центре и на периферии.

Они настроены на выявление контрастов на границах контуров изображения.

Они слабо реагируют на изменения рассеянного света

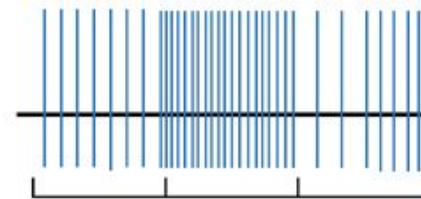
“On”-center field



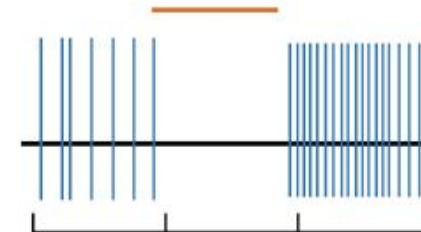
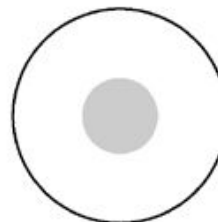
Central illumination



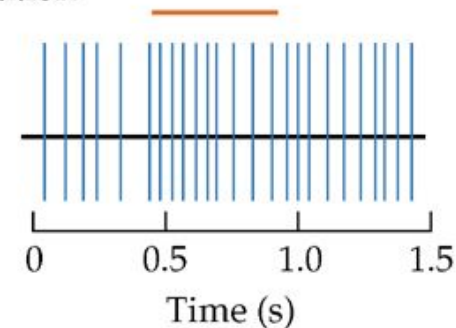
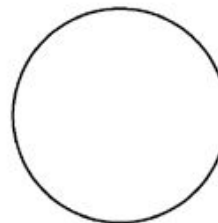
Light



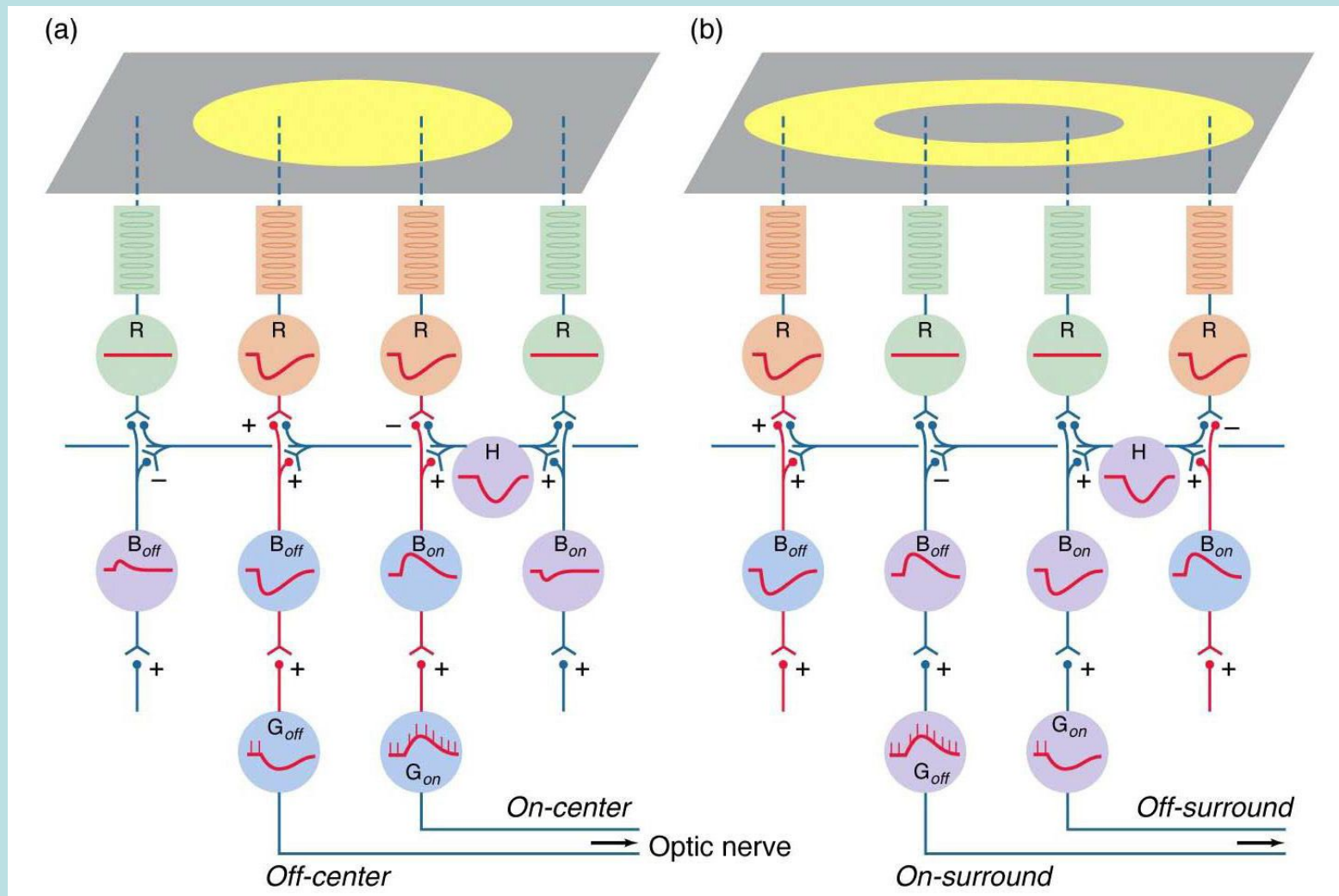
Annular illumination



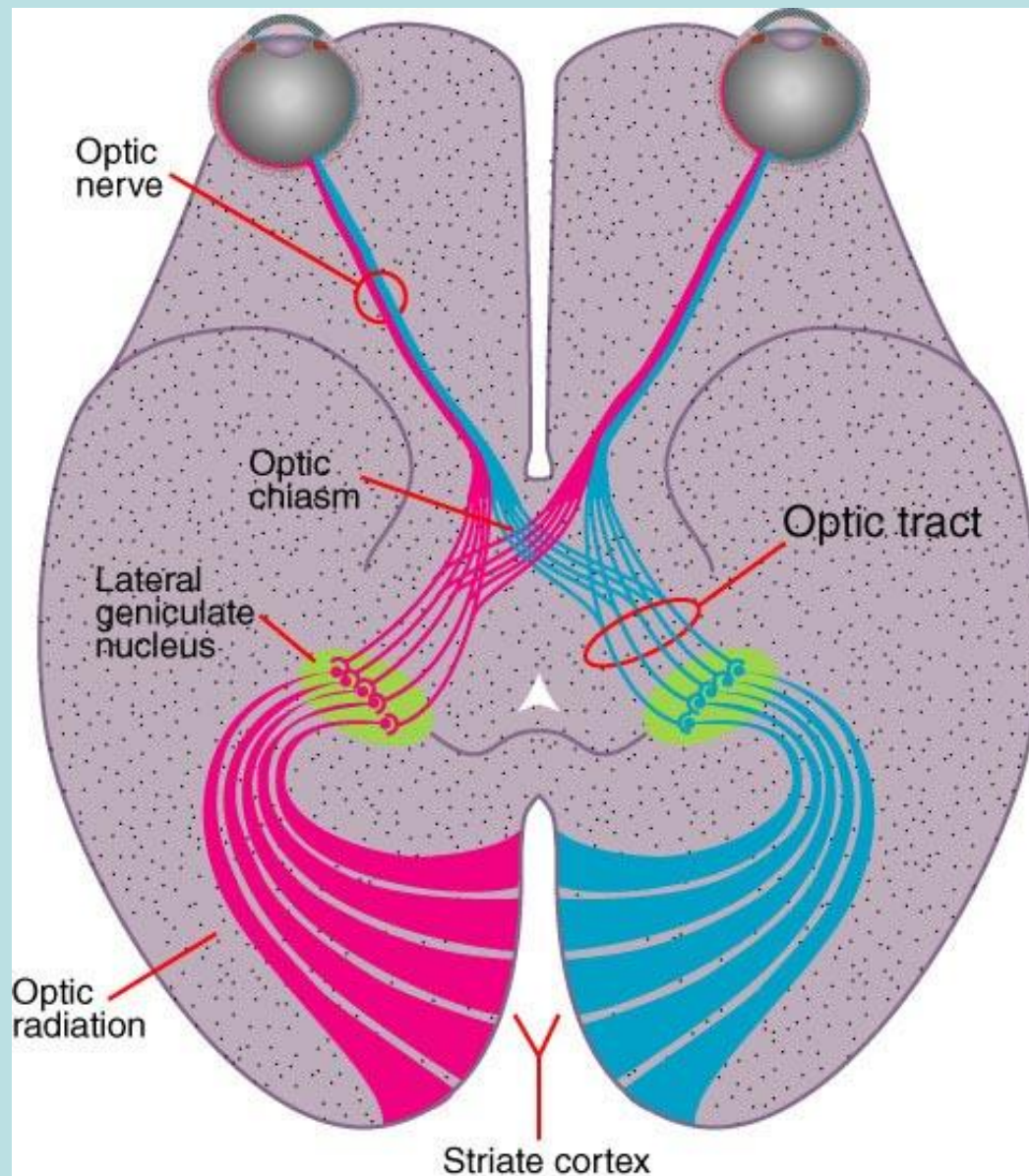
Diffuse illumination



# Электрические ответы клеток сетчатки на световые пятна и кольца



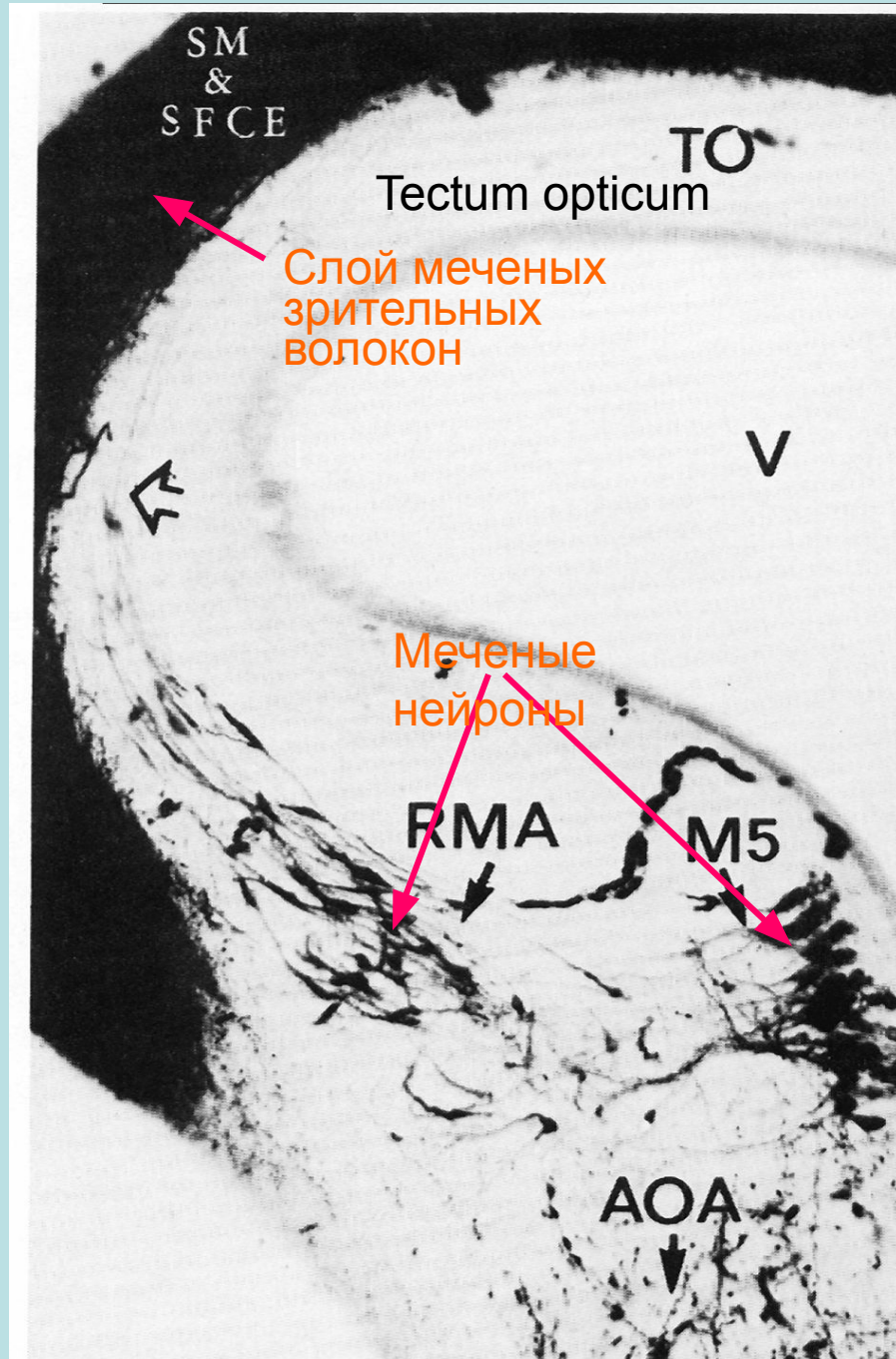
# Зрительные пути



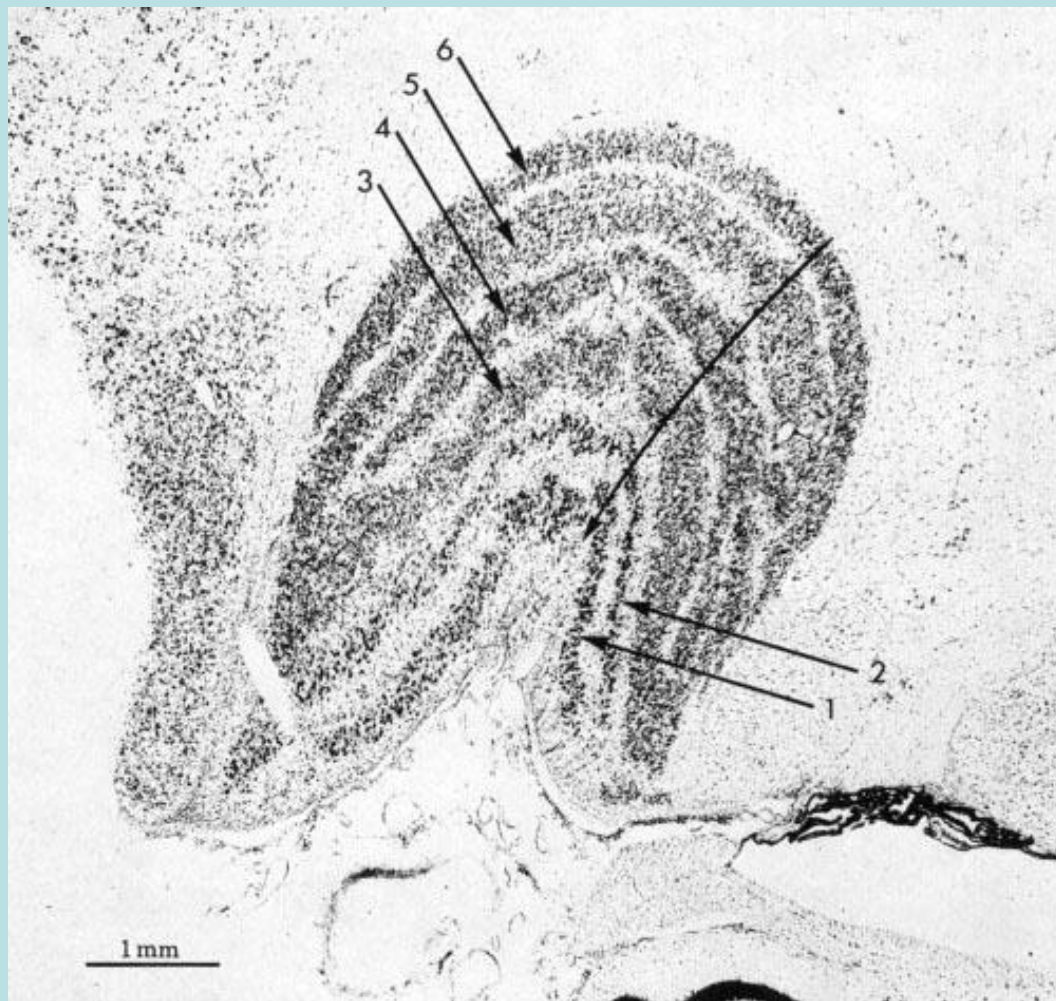
The retino-geniculo-cortical pathway in the human. Optic nerve axons from the nasal retina cross at the optic chiasm and join axons from the temporal retina of the other eye. Together, these contralateral and ipsilateral axons make up the optic tract, which projects to the LGN. Each of the six layers of the LGN receives input from only one eye. Axons from the LGN make up the optic radiations, which project to the striate cortex. Adapted from Polyak (1941).

# Трейсерный метод выявления нервных связей.

Пероксидаза, введенная  
в сетчатку,  
транспортируется по  
аксонам и выявляется в  
нейронах и волокнах  
зрительных центров  
(на фото - черный цвет)

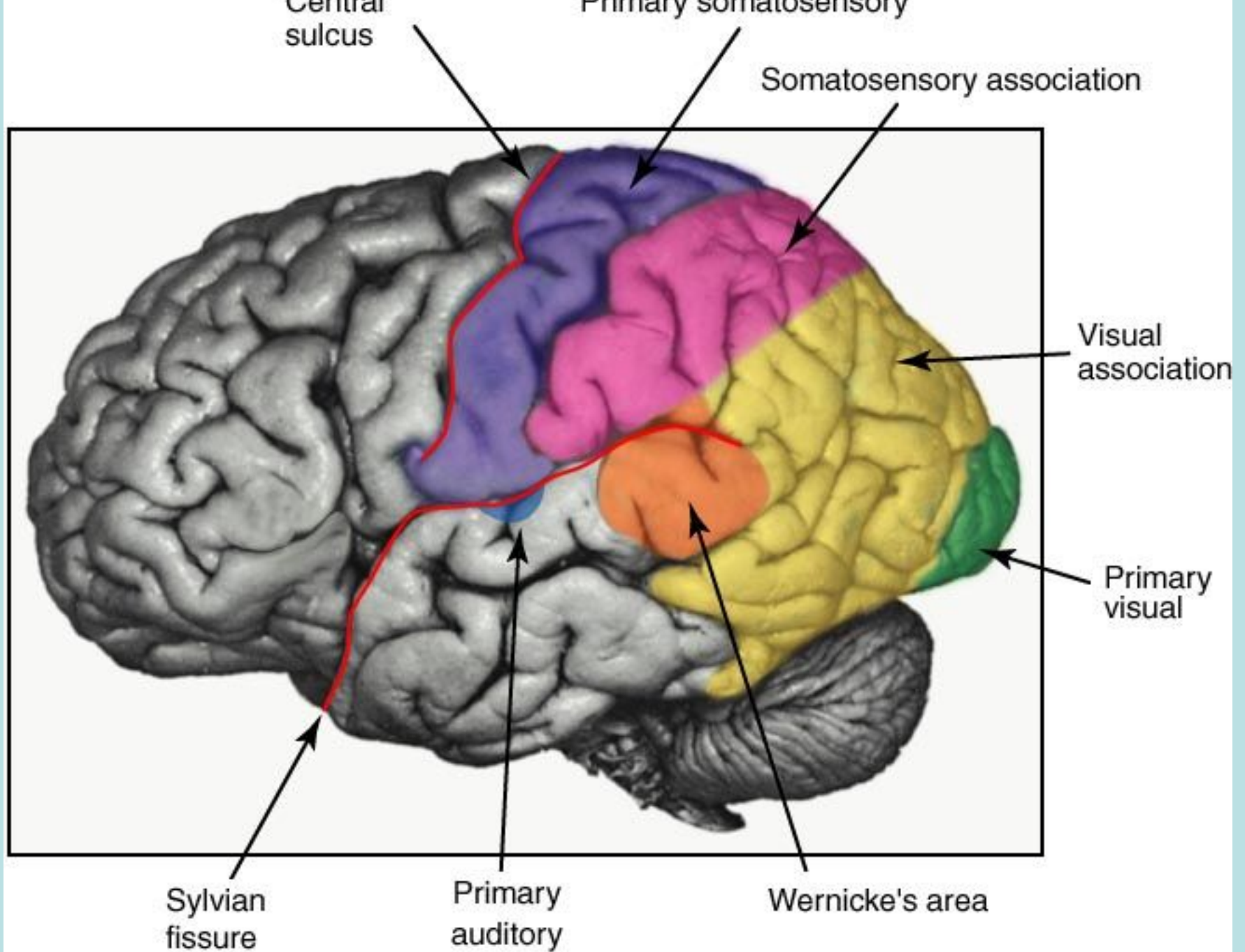


# Наружное коленчатое ядро

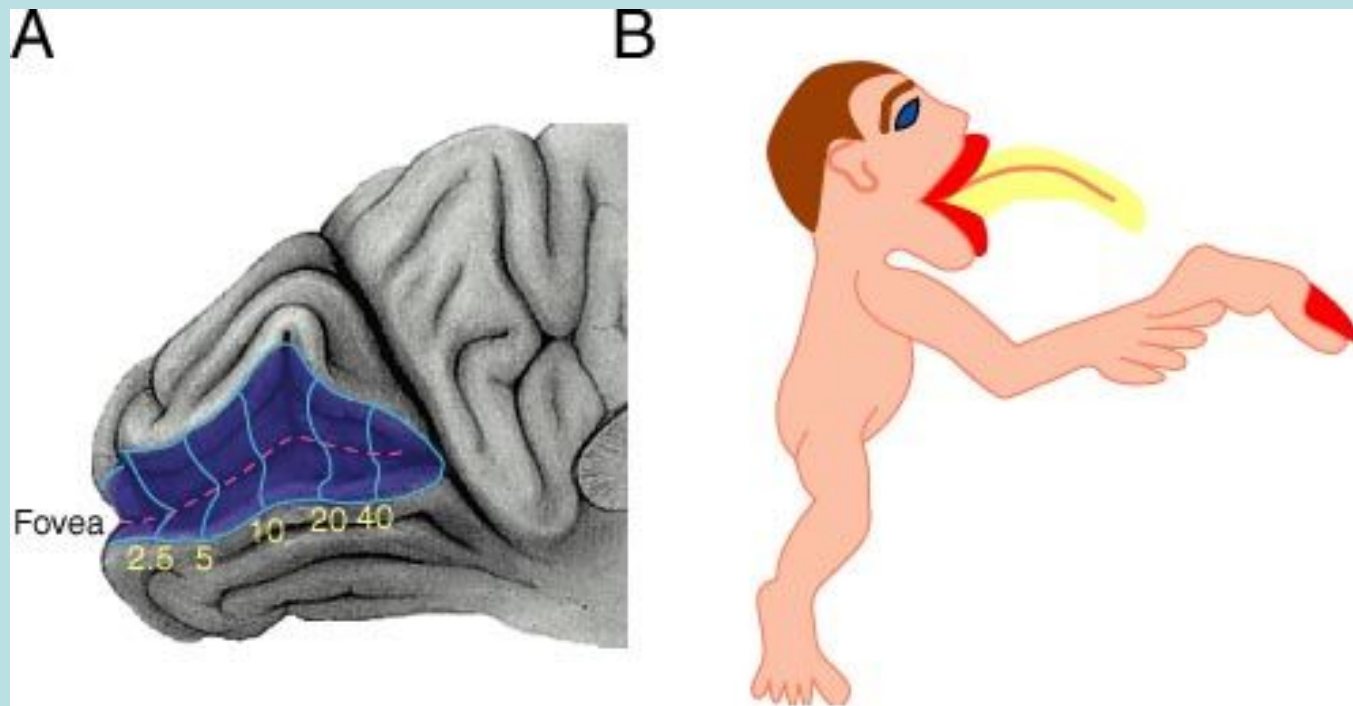


Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

The six-layered LGN of the macaque monkey. The arrow from layer 6 to 1 indicates organization of the precisely aligned retinotopic maps of the six layers. The receptive fields of neurons found along this line are located at the same position in visual space. From Hubel and Wiesel (1977).

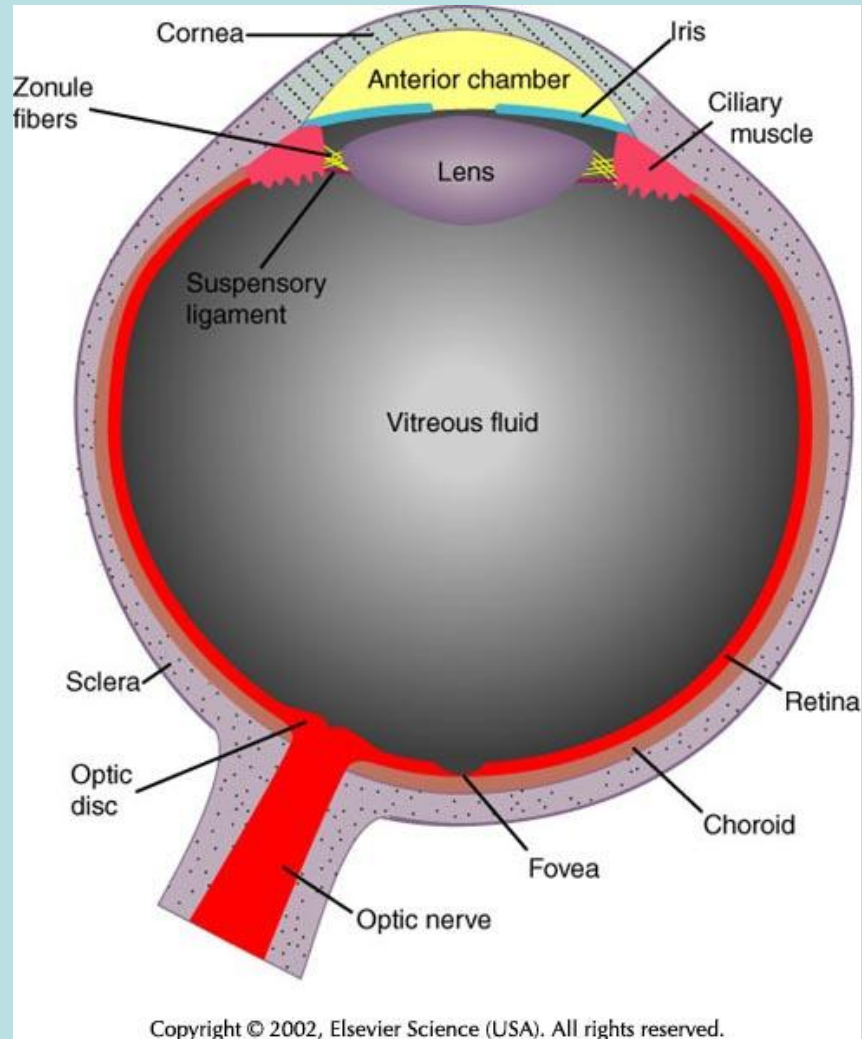


Examples of sensory magnification in the visual and somatosensory systems. (A) Determination of a visual field map in the human primary visual cortex shows that more than half this area is devoted to the central  $10^\circ$  of the visual field. Very little is devoted to the visual periphery beyond  $40^\circ$ . From Horton and Hoyt (1991). (B) Figure of how the human body would appear if the body surface were a perfect reflection of the map in the first somatosensory cortex. The mouth and tongue and the tip of the index finger enjoy a greatly enlarged representation in the thalamus and cortex.



Вопросы ???

# Глаз и его компоненты



# Аккомодация

В норме в пределах 14 D

