

Содержание

Оглавление	5
Предисловие	13
Как появилась эта книга	13
Обзор материала	14
Организация тома 2 “Сенсорные и двигательные системы”	14
Помощь студентам в обучении	14
Благодарности	17
Авторы врезок “Дорогой открытий”	21
Изображения	23
От издательства	23
Глава 8. Химическая чувствительность	27
Введение	28
Вкус	29
Основные вкусы	29
Органы вкуса	30
Клетки вкусовых рецепторов	33
Механизмы преобразования вкуса	36
Центральные вкусовые пути	43
Нейронное кодирование вкуса	45
Обоняние	48
Органы обоняния	48
Обонятельные рецепторные нейроны	51
Центральные обонятельные пути	58
Пространственное и временное представление обонятельной информации	61
Резюме	67
Глава 9. Глаз: строение и функции	71
Введение	72
Характеристики света	73
Свет	73
Оптика	75
Строение глаза	76
Общая анатомия глаза	76

Офтальмоскопическая картина глаза	77
Анатомия срезов глаза	80
Формирование изображения глазом	82
Преломление света на роговице	83
Аккомодация хрусталиком	84
Зрачковый световой рефлекс	87
Поле зрения	88
Острота зрения	88
Микроскопическая анатомия сетчатки	89
Послойная организация сетчатки	91
Строение фоторецепторов	92
Региональные различия структуры сетчатки и их последствия для зрения	96
Преобразование света	100
Преобразование света в палочках	100
Преобразование света в колбочках	104
Темновая и световая адаптация	107
Обработка и вывод информации сетчаткой	112
Рецептивное поле	113
Рецептивные поля биполярных клеток	115
Рецептивные поля ганглионарных клеток	117
Фоторецепторные ганглионарные клетки	123
Параллельная обработка	124
Резюме	125
Глава 10. Центральная зрительная система	129
Введение	130
Ретинофугальная проекция	131
Зрительный нерв и зрительный тракт	132
Правая и левая половины зрительного поля	133
Мишени зрительного тракта	134
Латеральное колленчатое ядро	138
Разделение сигналов	138
Рецептивные поля	140
Неретинальные сигналы к ЛКЯ	141
Анатомия полосатой коры	142
Ретинотопия	143
Послойная организация полосатой коры	145
Входящие и выходящие сигналы полосатой коры	147
Цитохромоксидазные вкрапления	151

Физиология полосатой коры	152
Рецептивные поля	152
Параллельные пути и корковые модули	162
За пределами полосатой коры	165
Дорсальный поток	166
Вентральный поток	169
От нейрона к восприятию	174
Иерархия и восприятие рецептивных полей	174
Параллельная обработка и восприятие	178
Резюме	179
Глава 11. Слуховая и вестибулярная система	183
Введение	184
Природа звука	185
Строение слуховой системы	188
Среднее ухо	190
Элементы среднего уха	190
Усиление звука слуховыми косточками	191
Рефлекс затухания	192
Внутреннее ухо	193
Анатомия улитки	194
Физиология улитки	196
Центральные слуховые процессы	211
Анатомия слуховых путей	211
Реактивные свойства нейронов слухового пути	213
Кодирование интенсивности и частоты звуков	214
Интенсивность стимула	215
Частота, тонотопия и фазовая синхронизация стимула	215
Механизмы локализации звука	218
Локализация звука в горизонтальной плоскости	221
Локализация звука в вертикальной плоскости	226
Слуховая кора	228
Реактивные свойства нейронов	228
Последствия повреждения и удаления слуховой коры	231
Вестибулярная система	232
Вестибулярный лабиринт	232
Отолитовые органы	234
Полукружные каналы	237
Центральные вестибулярные пути и вестибулярные рефлексy	240
Вестибулярная патология	242
Резюме	244

Глава 12. Соматосенсорная система	249
Введение	250
Осязание	251
Механорецепторы кожи	252
Первичные афферентные аксоны	259
Спинальный мозг	262
Заднестолбовой медиальный лемнисковый путь	267
Сенсорный путь тройничного нерва	270
Соматосенсорная кора	271
Боль	282
Ноцицепторы и преобразование болевых раздражителей	284
Зуд	288
Первичные афферентные волокна и механизмы спинного мозга	290
Восходящие болевые пути	292
Регуляция боли	295
Температура	298
Терморецепторы	299
Температурный путь	302
Резюме	302
Глава 13. Спинальный контроль движений	307
Введение	308
Соматическая двигательная система	308
Нижний двигательный нейрон	311
Сегментарное устройство нижних двигательных нейронов	312
Альфа-мотонейроны	314
Типы двигательных единиц	318
Пара возбуждение – сокращение	323
Структура мышечного волокна	325
Молекулярная основа мышечного сокращения	327
Спинальный контроль двигательных единиц	332
Проприоцепция от мышечных веретен	332
Гамма-мотонейроны	338
Проприоцепция от сухожильных органов Гольджи	340
Вставочные нейроны спинного мозга	343
Создание спинальных двигательных программ для ходьбы	347
Резюме	350

Глава 14. Контроль движений со стороны головного мозга	353
Введение	354
Нисходящие спинальные тракты	356
Латеральные пути	356
Переднемедиальные пути	361
Планирование движений корой мозга	364
Двигательная кора	365
Роль задней теменной и префронтальной коры	367
Нейронные корреляты планирования движений	368
Зеркальные нейроны	371
Базальные ганглии	373
Анатомия базальных ганглиев	374
Прямые и не прямые пути через базальные ганглии	375
Инициация движений первичной двигательной корой	384
Входная-выходная организация М1	384
Кодирование движений в М1	385
Мозжечок	391
Анатомия мозжечка	393
Двигательная петля с участием латерального мозжечка	395
Резюме	398
Глоссарий	403

ГЛАВА 8

Химическая чувствительность

В этой главе...

ВВЕДЕНИЕ

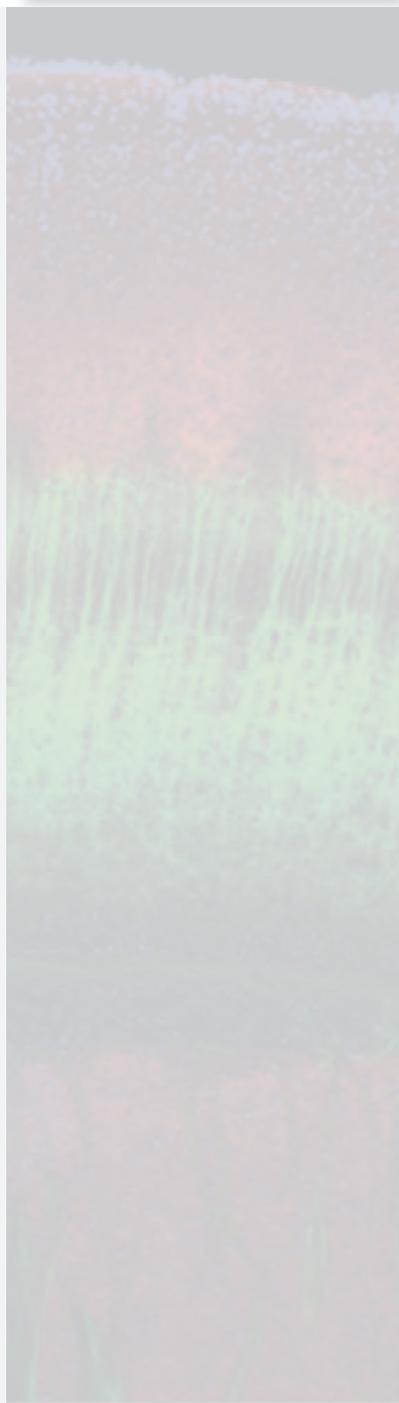
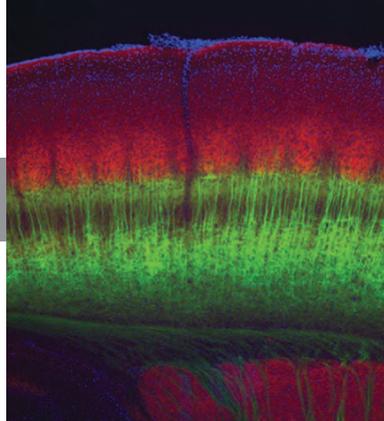
ВКУС

- Основные вкусы
- Органы вкуса
- Клетки вкусовых рецепторов
- Механизмы преобразования вкуса
- Центральные вкусовые пути
- Нейронное кодирование вкуса

ОБОНЯНИЕ

- Органы обоняния
- Обонятельные рецепторные нейроны
- Центральные обонятельные пути
- Пространственное и временное представление обонятельной информации

РЕЗЮМЕ



ВВЕДЕНИЕ

Жизнь эволюционировала в море химических веществ. Изначально живые существа плавали в воде, в которой содержались вещества, сигнализирующие о присутствии пищи, яда и возможности размножения. В этом отношении положение дел за три миллиарда лет не особо изменилось. Животные, в том числе и люди, зависят от химических чувств, которые помогают им определять питательные (сладость меда, аромат пиццы) и опасные (горькие растительные яды) вещества, а также определять совместимость с потенциальным партнером для спаривания. Среди всех чувствительных систем химические чувства являются самыми древними и самыми распространенными среди различных видов. Даже не имеющие мозга бактерии способны определять предпочтительные источники пищи и двигаться в их сторону.

Многоклеточным организмам необходимо определять химические вещества во внутренней и внешней среде. В процессе эволюции разнообразие систем, определяющих химикаты, существенно возросло. Люди живут в воздушном море, полном летучих веществ; нам в рот попадают различные химикаты с разными целями и мы несем в себе сложное море химических веществ в виде крови и прочих жидкостей, омывающих наши клетки. У нас максимально отточены способы определения химических веществ во всех средах. Механизмы химической чувствительности, изначально появившиеся для регистрации химических веществ в окружающей среде, сейчас используются для химического взаимодействия клеток и органов, происходящего при помощи гормонов и нейромедиаторов. Любая клетка любого организма чувствительна ко многим химическим соединениям.

В этой главе рассмотрены хорошо знакомые нам ощущения — **вкус** и **обоняние**. Они основаны на химических связях. Хотя мы очень часто используем вкус и обоняние, химические взаимодействия проявляются не только в них. В нашем теле имеется огромное множество **хеморецепторов** — клеток, чувствительных к различным химическим веществам. Например, некоторые нервные окончания кожи и слизистых оболочек предупреждают нас о воздействии раздражающих веществ. Широкий диапазон хеморецепторов сообщает нам о нашем внутреннем состоянии, сознательно и неосознанно. Нервные окончания пищеварительных органов реагируют на употребляемые нами продукты, рецепторы артерий шеи измеряют содержание в крови кислорода и углекислого газа, а чувствительные нервные окончания в мышцах реагируют на повышение кислотности, вызывая чувство жжения при физической нагрузке и нехватке кислорода.

У вкуса и обоняния сходные задачи. Наша нервная система воспринимает вкус лишь при одновременном использовании обоих чувств. Вкус и обоняние имеют чрезвычайно сильную и непосредственную связь с большинством

наших базовых внутренних потребностей, таких как жажда, голод, эмоции, секс и некоторые формы памяти. Однако системы вкуса и обоняния самостоятельны и во многом различаются — как структурой и механизмами хеморецепторов, так и общим устройством их центральных связей и влияния на поведение. Нейронная информация обеих систем обрабатывается параллельно, а затем объединяется на высших уровнях коры мозга.

ВКУС

Люди эволюционировали как всеядные создания, при необходимости поедая животных и растения, которые они смогли собрать, подобрать или убить. Чтобы различать новые источники пищи и потенциальные токсины, требовалась чувствительная и универсальная система вкуса. Некоторые наши вкусовые предпочтения имеют врожденный характер. Например, у нас врожденная тяга к сладкому, которую удовлетворяет материнское молоко. Мы инстинктивно отвергаем горькие вещества, и неудивительно — многие ядовитые вещества имеют горький вкус. Тем не менее собственный опыт способен существенно модифицировать наши инстинкты, так что мы можем переносить горечь некоторых веществ и даже наслаждаться ею, например таких как кофеин или хинин. Тело также имеет способность распознавать дефицит определенных ключевых питательных веществ и вызывать к ним аппетит. Например, когда организму не хватает соли, нам ужасно хочется чего-то соленого.

Основные вкусы

Хотя количество химических веществ практически бесконечно, а разнообразие возможных вкусов кажется неисчислимым, мы, скорее всего, воспринимаем лишь несколько базовых вкусов. Большинство нейроученых считают, что их пять. К четырем очевидным вкусам относятся соленый, кислый, сладкий и горький. Пятый вкус называется “умами”, что с японского переводится как “вкусный”; он обусловлен пикантным вкусом аминокислоты глутамата; глутамат натрия — распространенная кулинарная приправа. Судя по всему, пять основных категорий вкусовых качеств являются общими для всех человеческих культур, но есть вероятность, что существуют и дополнительные вкусовые характеристики (врезка 8.1).

Взаимосвязь химического состава и вкуса в некоторых случаях очевидна. Большинство кислот имеют кислый вкус, а большинство солей — соленый. Но химическая формула веществ может существенно изменяться, в то время как вкус остается тем же. Сладкий вкус имеют многие вещества, начиная с сахаров (фруктоза во фруктах или меду либо сахароза в обычном сахаре) и заканчивая некоторыми белками (монелин, случайно обнаруженный в

африканской ягоде) и искусственными подсластителями (сахарин и синтезируемый из аминокислоты аспартам). Удивительно, что среди всех них сахара — наименее сладкие; грамм сахарозаменителей и белков в 10 000–100 000 раз слаще грамма сахарозы. Горькие субстанции варьируют от простых ионов, таких как K^+ (КСI на самом деле вызывает одновременно горький и соленый вкусы) и Mg^{2+} до сложных органических молекул, таких как кофеин и хинин. Многие горькие органические соединения ощущаются даже при очень низких концентрациях, вплоть до наномолярных. И в этом есть очевидное преимущество, поскольку ядовитые субстанции часто имеют горький вкус.

Но как же мы воспринимаем бесчисленное количество вкусов, таких как шоколад, земляника и соус барбекю, при помощи всего нескольких основных вкусов? Во-первых, каждая пища активирует разную комбинацию базовых вкусов, что делает ее уникальной. Во-вторых, большинство продуктов имеют свой характерный вкус, который образуется вследствие одновременного восприятия комбинации их вкуса и запаха. Например, если не использовать чувство обоняния (или зрения), то кусочек лука можно с легкостью перепутать с куском яблока. В-третьих, на уникальное восприятие вкуса пищи влияют прочие чувствительные характеристики. Здесь важны температура и текстура блюда, а для ощущения жгучего, острого вкуса блюд, приправленных капсаицином, ключевым компонентом перца чили, необходимо ощущение боли. Таким образом, для восприятия уникального вкуса пищи наш мозг, по сути, комбинирует информацию о ее вкусе, запахе и дополнительных ощущениях.

Органы вкуса

Опыт подсказывает, что мы ощущаем вкус языком; но другие области ротовой полости, такие как нёбо, глотка и надгортанник также принимают в этом участие (рис. 8.1). Аромат пищи, которую мы едим, проходит также через глотку в носовую полость, где расположены обонятельные рецепторы. Кончик языка наиболее чувствителен к сладкому вкусу, корень языка — к горькому, а боковые поверхности воспринимают соленый и кислый вкусы. Но это еще не значит, что сладкий вкус мы ощущаем только лишь кончиком языка. Большая часть языка воспринимает все базовые вкусы.

По поверхности языка разбросаны небольшие возвышения, которые называются **сосочками**. Сосочки могут иметь форму края листа (*листовидные сосочки*), прыщика (*желобоватые сосочки*) или гриба (*грибовидные сосочки*) (рис. 8.2, *a*). Стоя перед зеркалом, высуньте язык и посветите на него фонариком. Вы с легкостью заметите сосочки языка — небольшие и округлые спереди и по бокам, крупные — в задней части. Каждый сосочек имеет от одной до нескольких сотен **вкусовых почек**, видимых только под

микроскопом (рис. 8.2, б). Каждая вкусовая почка имеет от 50 до 150 **вкусовых рецепторных клеток** (или просто вкусовых), расположенных в почке подобно долькам в апельсине. Вкусовые клетки составляют всего около 1% эпителия языка. Во вкусовых почках, кроме того, присутствуют базальные клетки, которые окружают вкусовые клетки, а также группа вкусовых афферентных аксонов (рис. 8.2, в). Обычно в языке человека расположено около 2000–5000 вкусовых луковиц, хотя в исключительных случаях их может быть 500 или 20 000.



Рис. 8.1. Анатомия рта, глотки и носовых ходов. Вкус является в первую очередь функцией языка, но определенные области глотки, нёба и надгортанника также обладают вкусовой чувствительностью. Обратите внимание: носовые ходы расположены таким образом, что воздух в них может проникать через нос или через глотку, это позволяет им принимать участие в восприятии вкуса посредством обоняния

С помощью миниатюрных пипеток можно воздействовать на отдельные сосочки на языке испытуемого, чтобы воздействовать на них очень низкими концентрациями различных базовых вкусовых стимулов (что-то исключительно кислое, как уксус, или сладкое, как раствор сахара). Слишком низкие концентрации не будут ощущаться, но при определенной критической концентрации стимул порождает восприятие вкуса; это *пороговая* концентрация. При концентрациях, превышающих пороговое значение, большинство сосочков будут чувствительны лишь к одному базовому вкусу; Например, существуют сосочки, чувствительные к кислому или к сладкому вкусу. Тем не менее при повышении концентрации вкусовых стимулов большинство сосочков становятся менее избирательными. Хотя сосочек может реагировать лишь на сладкий вкус, если остальные стимулы слабы, при повышении их силы он также может реагировать на кислый или соленый вкус. Теперь мы знаем, что каждый сосочек имеет множество типов вкусовых рецепторных клеток, и что каждый тип рецептора специализируется на определенной категории вкуса.



Врезка 8.1. Это интересно

Странные вкусы: жир, крахмал, углекислота, кальций, вода?

Существуют ли специфические рецепторы, помимо основных пяти вкусов: соленого, кислого, горького, сладкого и умами? Правильный ответ — да, наверное. Новые виды вкусовых рецепторов было весьма трудно определить, но сейчас набирается все больше данных.

Люди любят вкус жирной пищи, и не зря! Жиры являются концентрированным источником энергии и необходимых питательных веществ. Любопытные наблюдатели еще со времен Аристотеля предполагали, что вкус жира является основным. Но жиры стимулируют другие вкусовые системы, и это усложняет вопрос о его отношении к базовым вкусам. Триглицериды, фундаментальные молекулы жиров, придают пище во рту отличительную вкусовую текстуру: они ощущаются как маслянистый, скользкий, сливочный вкус. Они также могут быть раздражителями, воспринимаемыми соматической нервной системой. Но различаем ли мы вкус жиров? Да, наверное. Мыши предпочитают воду, когда им в пищу добавляют некоторые жирные кислоты. Мыши также имеют тип вкусовых клеток, чувствительных к жирным кислотам, а также предположительно экспрессируют рецепторный белок к жирным кислотам. Подобные рецепторы были найдены и во вкусовых клетках людей, что может считаться свидетельством наличия рецепторов к жирам.

Люди также любят пищу с высоким содержанием крахмала, такую как макароны, хлеб и картошку. Крахмал является сложным углеводом, если точнее, то полимером глюкозы, важного для нашего тела сахара. Возможно, мы любим крахмал, потому что ощущаем в нем привкус глюкозы. Эксперименты на грызунах показывают, что дело не в этом. Предпочтения крысы в сахаре и крахмале немного отличаются. В недавнем исследовании мышей тестировали на предмет определения молекул сахаров и крахмала после генетического нокаутирования у них белка T1R3 — ключевой субъединицы рецепторов к сладкому вкусу и умами (см. рис. 8.6). Нокаутированные мыши, как и предполагалось, были равнодушны к сахару, но продолжали искать пищу с крахмалом. Возможно, мыши имеют детекторы, направленные на определение крахмала.

Многие люди также любят газированные напитки, такие как безалкогольные газировки, содовая и пиво. Вода становится газированной, когда в ней растворяется большое количество углекислого газа. Как и в случае с жирами, мы ощущаем углекислый газ как кружащую вибрацию на слизистой рта и на языке. Мыши, а также в гораздо меньшей степени люди, иногда ощущают запах углекислого газа. А еще мы слышим, как лопаются пузырьки газа. Уровень углекислого газа в крови является критическим показателем эффективности функции дыхания, а особые датчики в артериях чувствительны к его повышению. Но ощущаем ли мы вкус углекислоты? Да, наверное. В клетках мышей присутствует фермент *карбоангидраза*, который катализирует реакцию между CO_2 и H_2O с образованием протонов (H^+) и бикарбоната (HCO_3^-). Высокое содержание протонов (т.е. низкий pH) дает кислый вкус, из чего следует, что вкусовые клетки, чувствительные к кислому вкусу, воспринимают также углекислый газ. Это по крайней мере часть ответа. Но как же мы различаем простую кислотность и газированность? Точного

ответа пока нет. Чувствительность к углекислому газу может требовать определенной комбинации уровня кислотности и щипающих соматических ощущений от пузырьков.

Люди могут не любить кальций, но он нужен всем для здоровой работы костей, мозга и всех прочих органов. Многие животные считают соли кальция очень вкусными в условиях дефицита кальция и отказываются от него, если получали кальций в качестве пищевой добавки. Существует предположение, что Ca^{2+} воспринимается как комбинация горького и кислого вкусов. Современные эксперименты позволяют сделать более интересное предположение. Удивительно, но для отвращения к Ca^{2+} мышам нужен белок T1R3, а у людей вкус кальция усиливается веществом, которое связывается с T1R3. Возможно, хотя еще не доказано, что белок T1R3 является частью рецептора кальциевого вкуса.

И, наконец, вода. Вода необходима для жизни, а ее употребление регулируется жаждой. Влажность, подобно жирности и газированности, ощущается соматической нервной системой. Но ощущаем ли мы вкус воды? Люди, выпившие дистиллированной воды, описывали ее как сладкую, соленую или горькую, в зависимости от условий тестирования. Специфический вкусовой рецептор к воде был бы хорошим приспособлением, и существуют серьезные доказательства наличия таких рецепторов у насекомых. Но во вкусовых клетках млекопитающих вкусовые рецепторы к воде пока не были найдены.

Клетки вкусовых рецепторов

Химически чувствительной частью клетки вкусового рецептора является небольшая область мембраны, расположенная возле поверхности языка, называемая *апикальным концом*. Апикальные концы имеют небольшие выросты, называемые *микроворсинками*, которые выступают во *вкусовую пору*, небольшое отверстие на поверхности языка, где содержимое ротовой полости непосредственно взаимодействует с вкусовыми клетками (рис. 8.2, в). Вкусовые рецепторные клетки не являются нейронами, если судить по стандартным гистологическим критериям. Тем не менее они образуют синапсы с окончаниями вкусовых афферентных аксонов, расположенных у основания вкусовых почек. Вкусовые рецепторы также образуют электрические и химические синапсы с некоторыми базальными клетками. Некоторые базальные клетки имеют синапсы с чувствительными аксонами, тем самым образуя простейшие схемы обработки информации в рамках отдельной вкусовой почки. Клетки вкусовых почек переживают постоянный цикл роста, смерти и регенерации; срок жизни одной вкусовой клетки составляет около двух недель. Этот процесс зависит от влияния чувствительного нерва, потому что при пересечении нерва наблюдается дегенерация вкусовой почки.

Когда нужное химическое вещество воздействует на вкусовую клетку, ее потенциал мембраны изменяется, обычно в сторону деполяризации.

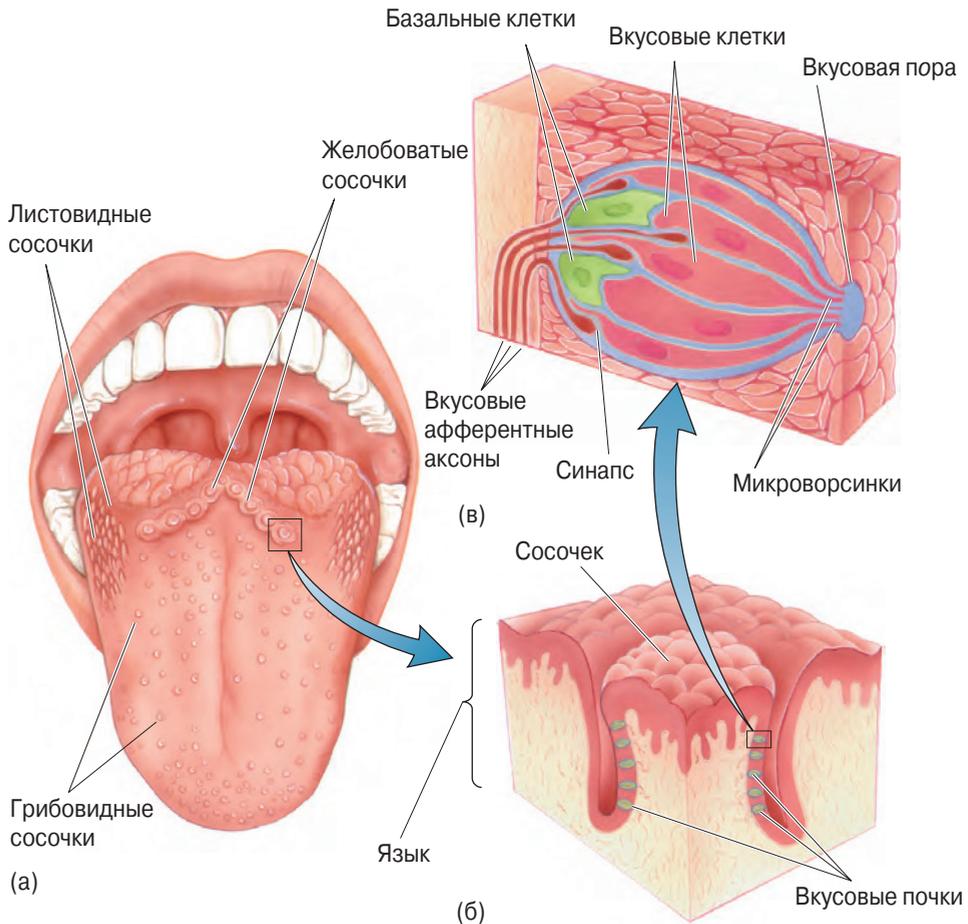


Рис. 8.2. Язык, его сосочки и их вкусовые почки. (а) Сосочки являются структурами, чувствительными к вкусам. В задней части языка расположены самые крупные желобоватые сосочки. Листовидные сосочки имеют продолговатую форму. Относительно много грибовидных сосочков расположено на спинке языка и намного меньше на его боковых поверхностях и кончике. (б) Поперечный разрез желобоватого сосочка, показано расположение вкусовых почек. (в) Вкусовая почка — это совокупность вкусовых клеток (рецепторных клеток), вкусовых афферентных аксонов и их синапсов, вместе со вкусовыми и базальными клетками. Микроворсинки вкусовых клеток выступают во вкусовую пору, место, где химические вещества, растворенные в слюне, непосредственно взаимодействуют с вкусовыми клетками

Такая перемена потенциала называется **рецепторным потенциалом** (рис. 8.3, а). Если рецепторный потенциал является деполяризующим и имеет достаточную силу, некоторые вкусовые рецепторные клетки могут, подобно нейронам, генерировать потенциалы действия. В любом случае деполяризация мембраны рецептора приводит к открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов; Ca^{2+} проникает в цитоплазму, запуская

выделение молекул нейромедиатора. От типа вкусовой рецепторной клетки зависит, какой нейромедиатор будет выделяться. Вкусовые клетки, чувствительные к кислому и соленому вкусу, выделяют серотонин на вкусовые аксоны, тогда как клетки, чувствительные к сладкому, горькому и умами выделяют аденозинтрифосфат (АТФ) в качестве первичного посредника. В обоих случаях нейромедиатор вкусового рецептора возбуждает постсинаптический чувствительный аксон и приводит к возникновению в нем потенциалов действия (рис. 8.3, б), которые передают вкусовой сигнал в ствол мозга. Вкусовые клетки используют и другие нейромедиаторы, в том числе ацетилхолин, ГАМК и глутамат, но их функции пока неизвестны.

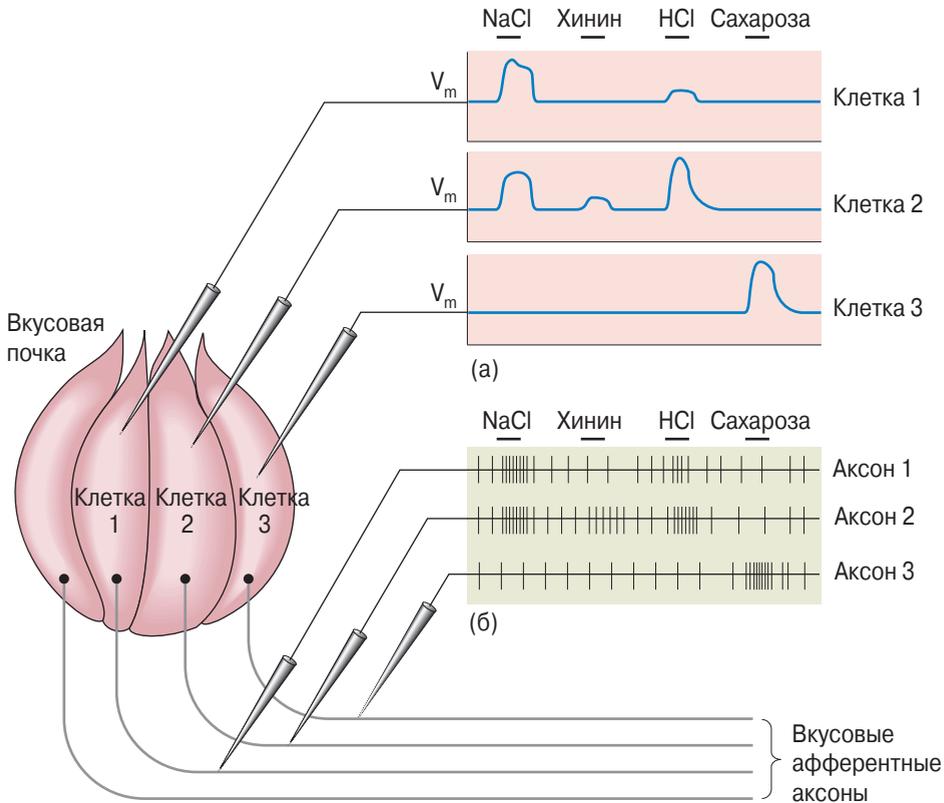


Рис. 8.3. Реактивность вкусовых рецепторных клеток и вкусовых аксонов. (а) Три различных типа клеток были последовательно подвержены воздействию соленого (NaCl), горького (хинин), кислого (HCl) и сладкого (сахароза) стимулов, а их потенциалы мембраны были записаны при помощи микроэлектродов. Обратите внимание на различную чувствительность этих трех клеток. (б) Здесь было записано прохождение потенциала действия по чувствительным аксонам. Это пример внеклеточной записи потенциалов действия. Каждая вертикальная черта на записи соответствует одному потенциалу действия

Данные недавних исследований на мышах позволяют предположить, что большинство вкусовых рецепторов реагируют главным образом (а то и вовсе исключительно) лишь на один из пяти базовых вкусов. Рассмотрим, Например, клетки 1 и 3 на рис. 8.3, *а*, которые дают сильную деполяризирующую реакцию на соленый (NaCl) и сладкий (сахароза) стимул соответственно. Но некоторые вкусовые клетки и многие вкусовые аксоны имеют множественные предпочтения. На каждый вкусовой аксон на рис. 8.3, *б* могут влиять несколько основных вкусов, но каждый из них имеет определенные пристрастия.

На рис. 8.4 показаны результаты схожих измерений от четырех вкусовых аксонов крысы. Один из них активно реагирует на соленый вкус, другой – только на сладкий вкус, а два остальные – на все, кроме сладкого. Почему же тогда одна клетка реагирует лишь на один тип химического раздражителя, а другая – на три из четырех категорий химических веществ? Оказывается, реакция клетки зависит от определенного механизма преобразования в каждой конкретной клетке.

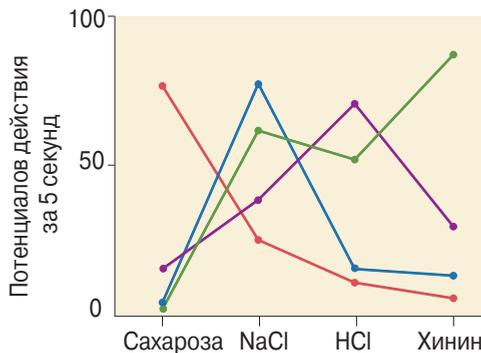


Рис. 8.4. Частота возникновения потенциалов действия в аксонах четырех различных первичных вкусовых нервов у крысы. Вкусовыми раздражителями были сладкий (сахароза), соленый (NaCl), кислый (HCl) и горький (хинин). Каждая цветная линия отображает результаты измерений с одного аксона. Обратите внимание на различную избирательность аксонов. (Источник: [Sato, 1980, с. 23].)

Механизмы преобразования вкуса

Процесс, в ходе которого внешние раздражители вызывают электрическую реакцию в чувствительной рецепторной клетке, называется **преобразованием** (или *трансдукцией*). В нервной системе существует огромное множество механизмов трансдукции, которые делают ее чувствительной к химическим веществам, давлению, звукам и свету. Природа механизма преобразования определяет специфическую чувствительность сенсорной системы. Мы видим, потому что наши глаза имеют

фоторецепторы. Если бы фоторецепторы были на нашем языке, мы могли бы видеть ртом.

Некоторые сенсорные системы имеют один базовый тип рецепторных клеток, использующих один механизм преобразования (например, слуховая система). Однако в преобразовании вкуса принимают участие несколько разных процессов, и для каждого базового вкуса используется один или более этих механизмов. Вкусовые раздражители, или *тастанты*, могут: 1) непосредственно проникать через ионные каналы (соленые и кислые); 2) привязываться к ионным каналам и блокировать их (кислые); 3) связываться с рецепторами, сопряженными с G-белком, которые активируют системы вторичных посредников, открывающих, в свою очередь, ионные каналы (горькие, сладкие и умами). Это весьма распространенные процессы, очень напоминающие основные сигнальные механизмы, свойственные всем нейронам и синапсам, описанные в главах 4, 5 и 6.

Соленый

Стандартное соленое вещество — столовая соль (NaCl) — вместе с водой является важнейшим компонентом крови, океана и куриного бульона. Соль необычна тем, что в относительно низких концентрациях (10–150 мМоль) имеет приятный вкус, а в высоких концентрациях является противной и отвратительной. Вкус соли главным образом состоит из вкуса катионов Na^+ , но вкусовые рецепторы используют очень разные механизмы для определения их низких и высоких концентраций. Для определения низких концентраций вкусовые клетки, чувствительные к соленому вкусу, используют особые Na^+ -избирательные каналы, присущие всем эпителиальным клеткам, которые блокируются препаратом амилоридом (рис. 8.5, а). Амилорид является диуретиком (препаратом, способствующим образованию мочи), используемым для лечения некоторых форм гипертензии и заболеваний сердца. Амилорид-чувствительные натриевые каналы немного отличаются от потенциал-зависимых натриевых каналов, которые генерируют потенциалы действия; вкусовой канал не является потенциал-зависимым и обычно остается открытым. Когда вы пробуете куриный бульон, концентрация Na^+ во внеклеточном пространстве повышается, тем самым делая мембранный градиент Na^+ более выраженным. Затем ионы натрия диффундируют в направлении градиента концентрации, т.е. проникают в клетку, а результирующий ток приводит к деполяризации мембраны. Эта деполяризация — рецепторный потенциал — в свою очередь приводит к открытию потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов возле синаптических пузырьков, вызывая высвобождение молекул нейромедиатора на афферентный вкусовой аксон.

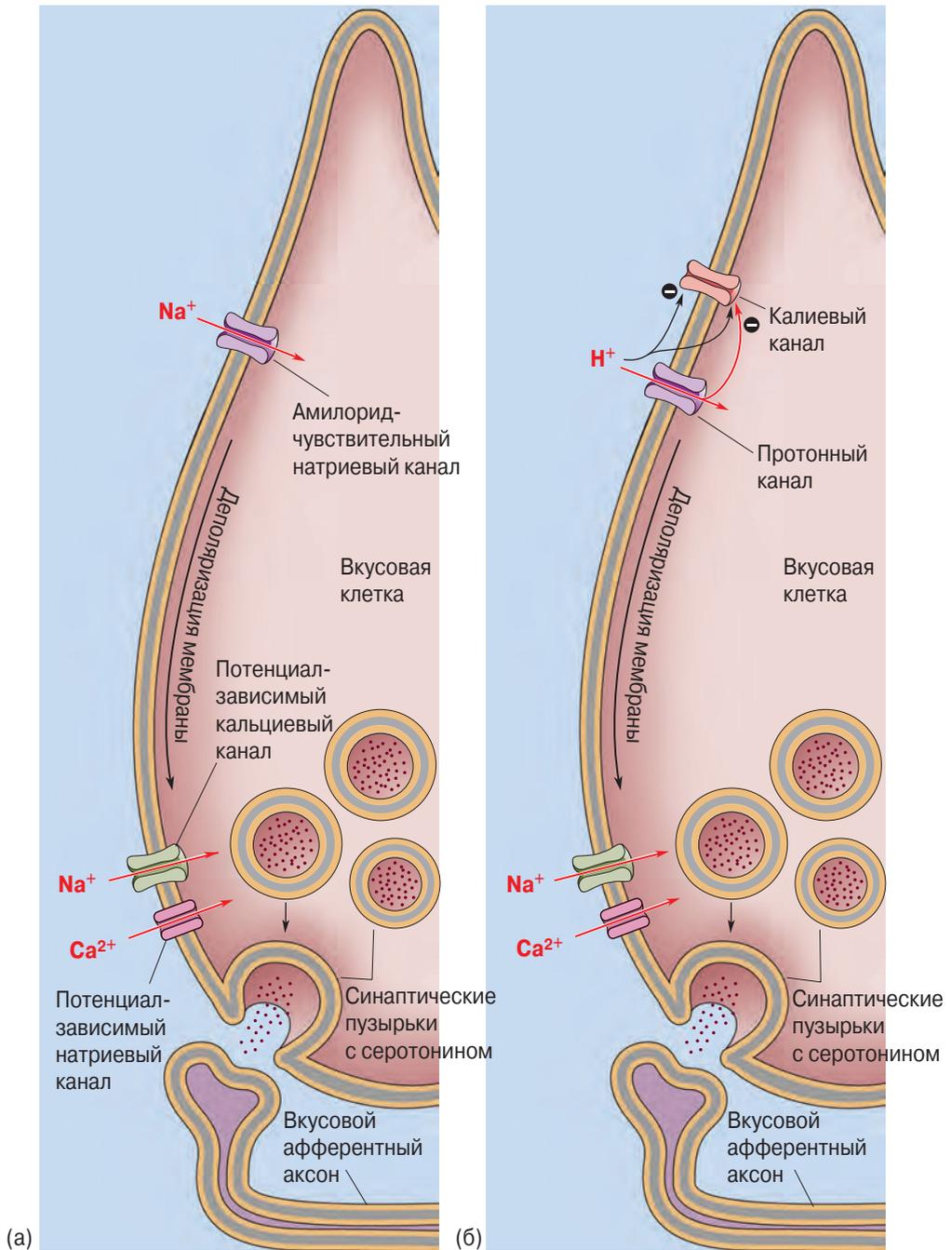


Рис. 8.5. Механизмы преобразования (а) соленых и (б) кислых тастантов. Тастанты способны взаимодействовать с ионными каналами, либо проходя сквозь них (Na^+ и H^+), либо блокируя их (H^+ блокирует калиевые каналы). Потенциал мембраны затем влияет на кальциевые каналы базальной мембраны, которые воздействуют на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} и высвобождение нейромедиаторов

Животные избегают слишком высоких концентраций NaCl и прочих солей, а люди считают, что они имеют неприятный вкус. Похоже, что высокие уровни соли способны активировать горькие и кислые вкусовые клетки, которые обычно приводят к реакциям избегания. Каким образом очень соленые вещества активируют кислые и горькие рецепторы, пока неизвестно.

Анионы солей влияют на вкус их катионов. Например, NaCl более соленый на вкус, чем натрия ацетат, очевидно благодаря тому, что больший анион, ацетат, *подавляет* соленый вкус катиона. Механизмы анионного подавления пока слабо изучены. Другая сложность кроется в том, что по мере увеличения аниона они склонны приобретать свой собственный вкус. Натрия сахарин имеет сладкий вкус, потому что концентрация натрия слишком низкая, а сахарин мощно активирует рецепторы к сладкому вкусу.

Кислый

Пища имеет кислый вкус из-за ее высокой кислотности (другими словами, из-за низкого pH). Кислоты, такие как HCl, растворяясь в воде, образуют ионы водорода (протоны или H^+). Таким образом, именно протоны являются причиной кислотности и кислого вкуса. Протоны способны влиять на чувствительные вкусовые рецепторы несколькими способами либо изнутри, либо снаружи мембраны вкусовой клетки, хотя эти процессы еще недостаточно изучены (рис. 8.5, б). Вполне вероятно, H^+ способен связываться и *блокировать* особые K^+ -избирательные каналы. Когда проницаемость мембраны для калия снижается, она деполяризуется. H^+ также способен активировать или проникать через ионные каналы из надсемейства каналов транзиентных рецепторных потенциалов (transient receptor potential – TRP), которые часто встречаются во многих видах чувствительных рецепторных клеток. Катионный ток через TRP-каналы способен также деполяризовать рецепторные клетки, чувствительные к кислому вкусу. Уровень pH способен влиять практически на все клеточные процессы, но, возможно, существуют и другие механизмы преобразования кислого вкуса. Вероятно, ощущение кислого является следствием сложения эффектов.

Горький

Процесс преобразования в основе вкусов горького, сладкого и умами регулируются двумя семействами связанных вкусовых рецепторных протенинов, названных T1R и T2R. Различные подтипы T1R и T2R все являются вкусовыми рецепторами, сопряженными с G-белками, и весьма похожи на рецепторы, сопряженные с G-белком, в нервных клетках. Существуют серьезные доказательства того, что белковые рецепторы к вкусам сладкого, горького и умами являются *димерами*; димеры — это два белка, соединенные

вместе (рис. 8.6). Тесно связанные белки встречаются в клетках достаточно часто (см. рис. 3.6 в главе 3, том 1); например, большинство ионных каналов (см. рис. 3.7) и медиатор-зависимых каналов (см. рис. 5.14 в главе 5, том 1) состоят из нескольких связанных различных белков.

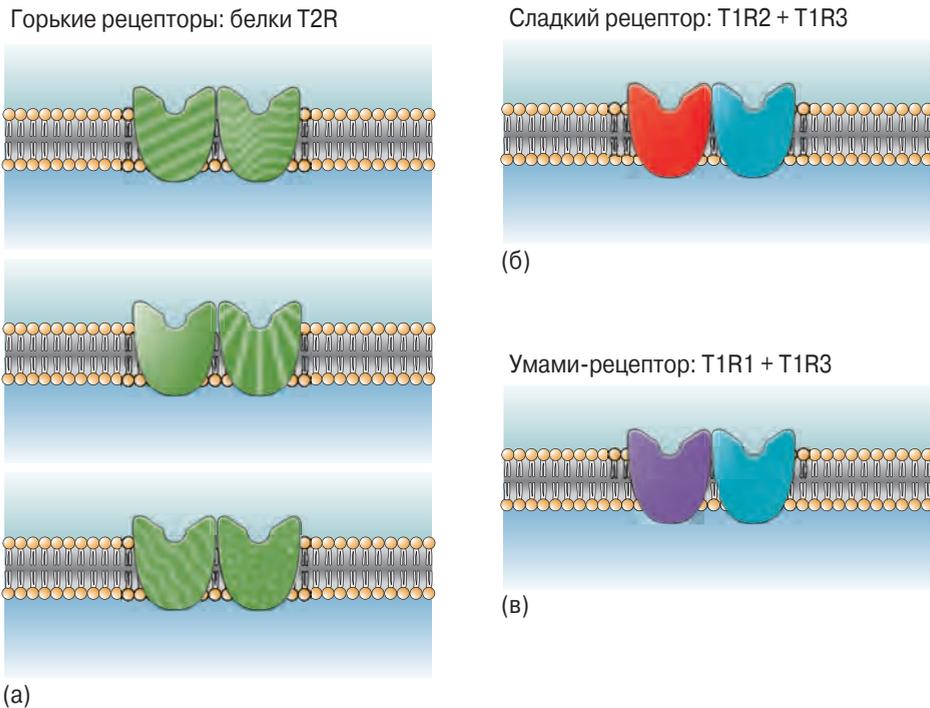


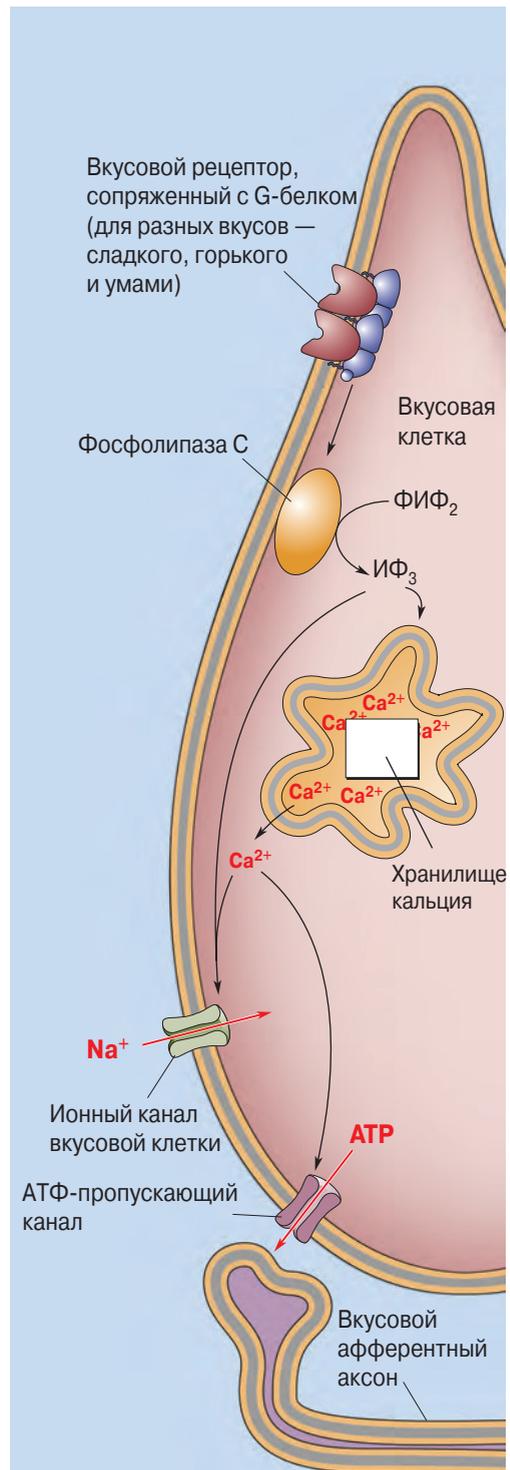
Рис. 8.6. Белки вкусовых рецепторов. (а) Существует около 25 горьких рецепторов, среди которых и белки из семейства T2R. Горькие рецепторы предположительно являются димерами, состоящими из двух различных белков T2R. (б) Существует лишь один тип рецептора к сладкому вкусу, состоящий из одного белка T1R2 и одного T1R3. (в) Существует лишь один тип рецептора к умами, который состоит из комбинации белков T1R1 и T1R3

Горькие вещества у людей определяются 25 или около того различными типами T2R-рецепторов. Горькие рецепторы являются детекторами ядов, а благодаря тому, что у нас их так много, мы способны определять огромное множество ядовитых веществ. Животные не так хорошо умеют разбираться в различных горьких тастантах, несмотря на то что, вероятно, каждая горькая вкусовая клетка экспрессирует несколько, а возможно, и большинство из 25 рецепторных белков к горькому вкусу. Поскольку каждая вкусовая клетка способна передать своему афферентному нерву лишь один тип сигнала, химическое вещество, связанное с одним из 25 рецепторов, вызовет совершенно такую же реакцию, как и вещество, связанное с другим горьким рецептором. Важным сообщением о горьком веществе, которое

мозг получает от вкусовых рецепторов, является то, что оно “плохое и ему нельзя доверять!” А нервная система, очевидно, не отличает один тип горьких веществ от другого.

Чтобы доставить свои сигналы к вкусовым афферентным нейронам, горькие рецепторы используют путь вторичных посредников. На самом деле умами, горькие и сладкие рецепторы используют один и тот же каскад вторичных посредников, чтобы передавать сигналы на афферентные аксоны. Общая схема этого каскада показана на рис. 8.7. Когда тастант связывается с горьким (или сладким или умами) рецептором, он активирует его G-белки, которые стимулируют фермент фосфолипазу C, тем самым повышая синтез внутриклеточного посредника инозитолтрифосфата (ИФ₃). Путь инозитолтрифосфата является распространенной сигнальной системой в клетках всего тела (см. главу 6). Во вкусовых клетках ИФ₃ активирует особый тип ионных каналов, присущий только этим

Рис. 8.7. Механизмы преобразования для умами, сладких и горьких тастантов. Тастанты связываются непосредственно с мембранными рецепторами, сопряженными с G-белками, которые активируют фосфолипазу C, повышающую синтез ИФ₃. Затем ИФ₃ ведет к высвобождению Ca²⁺ из внутриклеточных хранилищ, а Ca²⁺ открывает вкусо-специфичные ионные каналы, вызывая деполяризацию и высвобождение нейромедиатора. Основным нейромедиатором здесь является АТФ, который выделяется из вкусовых клеток через каналы, пропускающие АТФ



клеткам, вызывая их открытие и позволяя Na^+ проникать в цитоплазму, тем самым деполяризуя клетку. ИФ₃ также запускает высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ. Этот Ca^{2+} , в свою очередь, необычным образом запускает высвобождение нейромедиатора. Во вкусовых клетках к умами, сладкому и горькому вкусу отсутствуют привычные пресинаптические пузырьки с нейромедиаторами. Вместо этого повышение внутриклеточного содержания Ca^{2+} активирует особый канал, который позволяет АТФ выходить из клетки. АТФ здесь служит синаптическим нейромедиатором и активирует пуринэргические рецепторы постсинаптических вкусовых аксонов.

Сладкий

Существует много различных сладких тастантов как естественного, так и искусственного происхождения. Поразительно, но все они определяются одним и тем же вкусовым рецепторным белком. Сладкие рецепторы напоминают горькие тем, что все они являются димерами рецепторов, сопряженных с G-белком. Для должного функционирования сладкого рецептора требуется два специфических представителя из семейства T1R-рецепторов (см. рис. 8.6). Если один из них отсутствует или мутирует, животное может вовсе не чувствовать сладкий вкус. На самом деле у всех видов семейства кошачьих и у некоторых других хищников отсутствуют гены, кодирующие T1R2, поэтому они безразличны к вкусу большинства молекул, которые считаются сладкими.

Химические вещества связываются с рецептором T1R2 + T1R3 (т.е. с рецептором к сладким тастантам) и активируют совершенно ту же систему вторичных посредников, что и рецепторы к горькому вкусу (см. рис. 8.7). Тогда почему же мы не путаем горькие вещества со сладкими? Все дело в том, что белки горьких и сладких вкусовых рецепторов экспрессируются в разных вкусовых клетках. Горькие и сладкие вкусовые клетки, в свою очередь, контактируют с разными вкусовыми аксонами. Активность разных вкусовых аксонов отражает химическую чувствительность вкусовых клеток, которые их активируют, поэтому сигналы о сладких и горьких вкусах переносятся в ЦНС по различным линиям передач.

Умами (аминокислоты)

Скорее всего, если вас спросят о ваших любимых вкусах, вряд ли “аминокислоты” окажутся в топе этого списка. Но не стоит забывать, что из аминокислот состоят белки, которые также являются превосходными источниками энергии. Если вкратце, то аминокислоты — это еда, которую ваша мама хотела бы, чтобы вы ели. Большинство аминокислот имеют приятный вкус, но некоторые могут горчить.

Процесс преобразования для вкуса умами полностью идентичен таковому для сладкого вкуса. Умами-рецептор, как и сладкий рецептор, состоит из двух представителей белков семейства T1R-рецепторов, но в данном случае это T1R1 + T1R3 (см. рис. 8.6). У сладких и умами-рецепторов имеется одинаковый белок T1R3, следовательно, другой T1R определяет, будет ли рецептор чувствительным к умами или к сладким тастантам. Если удалить у мышей ген, кодирующий T1R1, они теряют способность различать глутамат и прочие аминокислоты, но сохраняют чувствительность к сладким тастантам и прочим веществам.

Как и с прочими вкусовыми рецепторами, генетическое разнообразие различных видов млекопитающих приводит к интересным вкусовым предпочтениям и дефицитам. Например, у большинства летучих мышей нет функционирующего T1R1-рецептора, и они в принципе не способны чувствовать вкус аминокислот. У кровососущих летучих мышей отсутствуют функциональные гены для умами и для сладкого вкуса. Предки летучих мышей предположительно имели рецепторы к умами и сладкому вкусу; почему они были утеряны, остается неизвестным.

Учитывая то, насколько умами рецептор похож на сладкие и горькие рецепторы, неудивительно, что они используют одинаковые каскады вторичных посредников (см. рис. 8.7). Тогда почему мы не путаем вкус аминокислот со вкусом сладких или горьких веществ? Опять же, вкусовые клетки экспрессируют лишь один класс вкусовых рецепторных белков. Существуют клетки, избирательно чувствительные к умами, ровно так же, как и клетки, чувствительные исключительно к сладким или горьким раздражителям. В свою очередь, аксоны, стимулируемые ими, несут в мозг сигналы об умами, сладком и горьком вкусе соответственно.

Центральные вкусовые пути

Основной поток вкусовой информации проходит от вкусовых почек по первичным вкусовым аксонам в ствол мозга, затем к таламусу и к коре головного мозга (рис. 8.8). Первичные вкусовые аксоны в составе трех черепных нервов несут в мозг информацию о вкусе. Аксоны от передних двух третей языка и нёба проходят в составе ветвей VII черепного нерва, *лицевого нерва*. Задняя треть языка иннервируется ветвями IX черепного нерва, *языкоглоточного нерва*. Участки вокруг горла, включая голосовые складки, надгортанник и глотку, посылают вкусовые аксоны к ветви X черепного нерва, *блуждающего нерва*. Эти нервы задействованы во многих двигательных и чувствительных функциях, но все их вкусовые аксоны входят в ствол мозга, объединяются в один пучок и образуют синапсы с тонким **вкусовым ядром**, которое является частью *ядра одиночного пути* в продолговатом мозге.

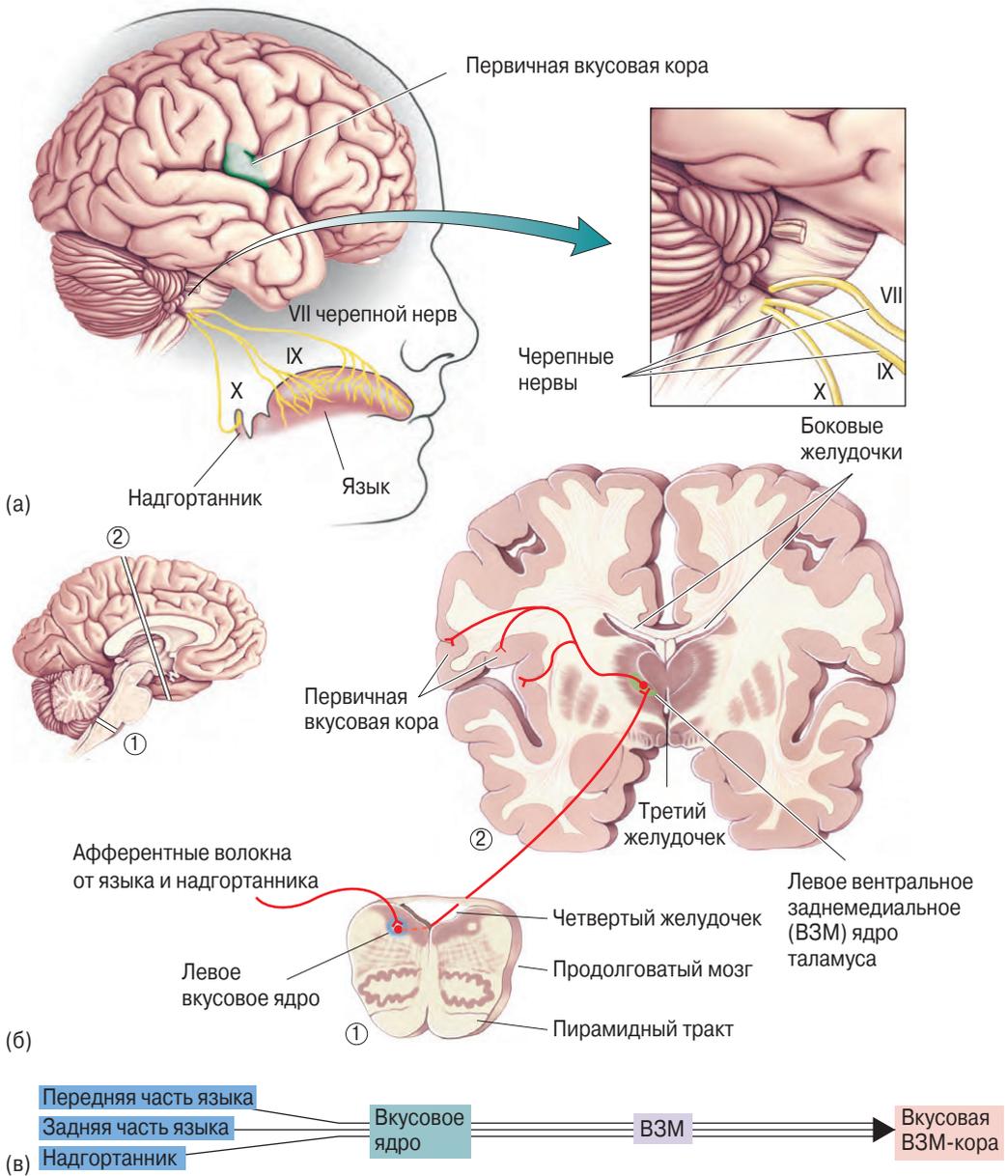


Рис. 8.8. Центральные вкусовые пути. (а) Вкусовая информация от языка и ротовой полости переносится по трем парам черепных нервов (VII, IX и X) к продолговатому мозгу. (б) Вкусовые аксоны достигают вкусового ядра продолговатого мозга. Аксоны нейронов вкусового ядра образуют синапсы с нейронами таламуса, которые проецируют информацию на первичную вкусовую кору в области постцентральной извилины и островковой коры. На сноске показаны плоскости среза через (1) продолговатый мозг и (2) передний мозг. (в) Общая схема центральных вкусовых путей

Во вкусовом ядре вкусовые пути расходятся. Осознанное восприятие вкуса, вероятно, опосредовано корой мозга. Путь в неокортекс через таламус является общим для всей чувствительной информации. Аксоны нейронов таламуса имеют синапсы с подгруппой мелких нейронов **вентрального заднемедиального (ВЗМ)** ядра таламуса, части таламуса, которая занимается чувствительной информацией от головы. Аксоны вкусовых нейронов ВЗМ затем направляются к **первичной вкусовой коре** (расположенной в поле Бродмана 36 и в островково-покрышечной области коры). Вкусовые пути к таламусу и вкусовой коре изначально проходят на той же стороне, что и соответствующие им черепные нервы. Повреждение ВЗМ ядра таламуса или первичной вкусовой коры, Например вследствие инсульта, может привести к *агевзии*, потере восприятия вкуса.

Вкус очень важен для базовых поведенческих реакций, таких как контроль употребления и переваривания пищи, в обоих из которых задействованы дополнительные пути проведения вкуса. Клетки вкусовых ядер проецируются на различные области ствола мозга, задействованные в процессах глотания, саливации, смеха, рвоты, а также в таких базовых физиологических функциях, как питание и дыхание. Кроме того, вкусовая информация переносится к гипоталамусу и к связанным с ним элементам основания конечного мозга. Вероятно, эти структуры влияют на определение съедобности еды и силы, которые мотивируют нас питаться (врезка 8.2). Локальные повреждения гипоталамуса или миндалина, ядра в основании конечного мозга, могут вызвать у животного либо хроническое переедание, либо игнорирование пищи, или же изменения пищевых предпочтений.

Нейронное кодирование вкуса

Если бы вам пришлось разработать систему для кодирования вкусов, вы могли бы начать с множества специфических вкусовых рецепторов ко многим базовым вкусам (сладкий, кислый, соленый, горький, шоколадный, банановый, манго, телятина, шведский сыр и т.д.). Затем вы бы соединили каждый тип рецептора отдельным набором аксонов с нейронами мозга, которые также реагируют лишь на один специфический вкус. В коре мозга вы, конечно же, ожидаете найти специфические нейроны, реагирующие на “сладкий” и “шоколадный” вкусы, а запах шоколадного мороженого должен был бы вызвать быструю активацию этих клеток, практически не влияя на “соленые”, “кислые” и “банановые” клетки.

Этот принцип называется *гипотезой “меченых линий”*, и поначалу он кажется достаточно простым и рациональным. В самом начале вкусовой системы, во вкусовых клетках, используется некое подобие меченых линий. Как мы уже знаем, определенные вкусовые рецепторные клетки часто избирательно чувствительны к определенным классам стимулов: сладким,



Врезка 8.2. Это интересно

Воспоминания об очень плохой пище

Когда одному из авторов было 14 лет, он провел увлекательнейший день в парке развлечений, который закончился ужином, на который подали его любимое блюдо — жареные устрицы. Через час у него появилась тошнота, рвота и он перенес несколько крайне неприятных часов. Вероятно, устрицы были испорченные. Много лет после этого случая у него начиналась тошнота при одной только мысли о жареных устрицах. При этом отвращение к жареным устрицам носило весьма специфический характер: оно не повлияло на его любовь к другим блюдам, но у него появилось предвзятое отношение к паркам развлечений, автобусам и даже к друзьям, с которыми он был в тот злополучный день.

Со временем, когда автору стукнуло тридцать, он снова смог попробовать жареные устрицы. Также он прочитал об исследовании, которое Джон Гарсия из Гарвардской медицинской школы проводил примерно в то же время. Гарсия кормил крыс сладкой жидкостью, но в некоторых случаях добавлял им вещество, после которого они на какое-то время заболели. Даже после одного такого случая мыши, получившие препарат, избегали сладких стимулов навсегда. Отвращение у крыс было специфическим к вкусовому раздражителю; в тех же условиях они не избегали звуковых или световых раздражителей.

Обширные исследования показали, что *обучение методом отвращения ко вкусам и запахам* приводит, в частности, к активной форме ассоциативной памяти. Эффективнее всего оно работает для пищевых стимулов (с одновременным участием вкуса и запаха); для него требуется невероятно малый опыт (как минимум один случай), а эффект может длиться очень долгое время — у некоторых людей более 50 лет! А еще обучение происходит, даже если между приемом пищи (условный стимул) и тошнотой (безусловный стимул) соблюдался длинный промежуток. Совершенно очевидно, что в дикой природе это весьма полезная форма обучения. Животное не может позволить себе обучаться медленно, если новая пища ядовита. Для современных людей этот механизм памяти может давать неприятные последствия — в нашем случае большое количество превосходно приготовленных жареных устриц остались несъеденными. Отвращение к пище может оказаться серьезной проблемой для людей, проходящих лучевую или химиотерапию рака, когда тошнота, вызываемая введением препаратов, приводит к непереносимости многих продуктов. С другой стороны, обучение отвращением к вкусу помогает людям побороть алкогольную и никотиновую зависимость.

горьким или умами. Тем не менее некоторые из них *настроены на широкий диапазон* раздражителей, т.е. их реактивность менее специфическая. Например, они могут в некоторой степени возбуждаться и соленым, и кислым раздражителем (см. рис. 8.3). Первичные вкусовые аксоны еще менее специфичны, чем вкусовые клетки, а большинство центральных вкусовых нейронов по мере приближения к коре продолжают расширять свою реактивность. Другими словами, информация от одной вкусовой клетки часто

неоднозначная в отношении пробуемой еды; метки вкусовых линий скорее неопределенные, чем разделенные.

Клетки вкусовой системы имеют широкую настройку по нескольким причинам. Если бы одна вкусовая рецепторная клетка имела два различных механизма преобразования, она бы реагировала на два типа тастантов (хотя на один из них она могла бы реагировать сильнее, чем на другой). Помимо этого, на афферентных аксонах происходит конвергенция входных сигналов от рецепторных клеток. Каждая рецепторная клетка имеет синапсы с первичным вкусовым аксоном, который, кроме нее, принимает сигналы еще от нескольких других рецепторов в этом и в соседних сосочках. Это значит, что один аксон способен комбинировать вкусовую информацию от нескольких вкусовых клеток. Если одна из этих клеток наиболее чувствительна к кислым раздражителям, а другая — к соленым, то аксон будет наиболее чувствителен к кислым *и* соленым стимулам. Этот принцип действует и в мозгу: нейроны вкусового ядра образуют синапсы с аксонами различных вкусовых специализаций и могут быть менее избирательными к вкусам, чем первичные вкусовые аксоны.

Все эти смешивания вкусовой информации могут показаться неэффективной системой кодирования. Почему бы не использовать больше узкоспециализированных вкусовых клеток? В частности, из-за того, что тогда нам бы понадобилось огромное разнообразие вкусовых рецепторов, и даже тогда мы не смогли бы ощущать новые вкусы. Так как же ваш мозг сортирует явно неоднозначную вкусовую информацию и отличает шоколад от тысячи других возможных вкусов, когда вы едите шоколадное мороженое? Правдоподобным объяснением кажется наличие схемы, которая состоит из меченых линий и **популяционного кодирования**, в которой реакции большого количества широко настроенных нейронов используются для уточнения свойств определенного раздражителя, такого как вкус.

Схемы популяционного кодирования, вероятно, широко используются во всех чувствительных и двигательных системах мозга, как мы увидим в дальнейших главах. Вкусовые рецепторы чувствительны к небольшому количеству типов вкусов, часто лишь к одному; вкусовые аксоны и нейроны мозга, активируемые ими, способны реагировать более широко — например, сильнее на горький вкус, средне на кислый и соленый вкус и вовсе не реагировать на сладкий (см. рис. 8.4). Только с большой популяцией вкусовых клеток с различными паттернами реакций мозг способен различать специфические альтернативные вкусы. Одна еда активирует определенный набор нейронов в мозге, часть из них активируются очень сильно, другие средне, некоторые вообще не реагируют, а иные и вовсе подавляются. Другая еда возбуждает некоторые клетки, активируемые первой едой,

и еще часть других. Общие схемы частоты активаций у них совершенно различаются. Актуальная популяция может даже включать нейроны, активируемые обонятельными, температурными и текстурными свойствами пищи. Вероятно, холодность и маслянистость шоколадного мороженого влияет на нашу способность отличать его от шоколадного кекса.

ОБОНЯНИЕ

Обоняние приносит нам как хорошие, так и плохие вести. Оно в комбинации со вкусом участвует в идентификации пищи и повышает наше наслаждение многими блюдами. Но оно также способно предупреждать нас о потенциально опасных веществах (испорченное мясо) или местах (задымленные помещения). При восприятии обоняния предупреждения о плохих запахах способны перевесить пользу от хороших запахов; по некоторым оценкам, мы способны различать запахи до нескольких сотен тысяч веществ, однако лишь 20% из них пахнут приятно. Обонянию способствует практика, профессиональные парфюмеры и одораторы способны различать тысячи различных ароматов.

Запахи также являются способом общения. Химические вещества тела, называемые **феромонами**, служат важными сигналами для репродуктивного поведения и могут использоваться для мечения территории, определения особей и указывать на агрессию или подчинение. (Термин происходит от греческих слов *pherein* — “нести” и *horman* — “возбуждать”.) Хотя системы феромонов хорошо развиты у многих людей, их роль для людей пока не совсем ясна (врезка 8.3).

Органы обоняния

Мы, люди, обоняем не носом, а скорее тонким слоем клеток в самом верху носовой полости, называемым **обонятельным эпителием** (рис. 8.9). Обонятельный эпителий содержит три основных типа клеток. *Обонятельные рецепторные клетки* являются местом преобразования сигналов. В отличие от вкусовых рецепторов, обонятельные рецепторные клетки являются истинными нейронами с собственными аксонами, проникающими в центральную нервную систему. *Поддерживающие клетки* напоминают глию; помимо прочего, они способствуют производству слизи. *Базальные клетки* являются источником роста новых рецепторных клеток. Обонятельные рецепторы, подобно вкусовым рецепторам, непрерывно растут, умирают и регенерируют в цикле продолжительностью 4–8 недель. По сути, обонятельные рецепторные клетки являются одним из немногих типов нейронов нервной системы, способных замещаться после своей гибели.

**Врезка 8.3. Это интересно****Человеческие феромоны?**

Запахи скорее, нежели звуки или образы, заставляют звучать струны сердца.
— Редьярд Киплинг

Запахи способны порождать эмоции и пробуждать воспоминания, но насколько они важны для поведения человека? Каждый из нас имеет собственный набор запахов, который определяет нашу личность точно так же, как отпечатки пальцев или генетический набор. На самом деле, вероятнее всего, различия телесных запахов установлены генетически. Ищейки превосходно различают запахи двух идентичных близнецов, но не способны различать запахи обычных братьев. Для некоторых животных запаховая идентичность жизненно важна: когда у овцы рождается ягненок, у нее развивается долговременная память о его запахе и формируются сильные узы, основанные главным образом на обонятельных сигналах. У недавно оплодотворенной самки мыши запах чужого самца (не последнего, которого она помнит и с которым спаривалась) вызывает прерывание беременности.

Люди способны распознавать запахи других людей. Новорожденные уже с шестого дня жизни предпочитают запах груди собственной матери, а не других нянечек. Матери, в свою очередь, обычно способны среди нескольких вариантов определять запах своего новорожденного ребенка.

Около 30 лет назад исследователь Марта Мак-Клинток сообщила, что часто у женщин, которые долгое время прожили вместе (например, соседки по комнате), синхронизируются менструальные циклы. Вероятно, этот эффект обусловлен феромонами. В 1998 году Мак-Клинток и Кейтлин Штерн из Университета Чикаго открыли, что непахнущие соединения одной группы женщин (“доноры”) способны влиять на менструальные циклы других женщин (“реципиенты”). Химические вещества тела собирались, поместив хлопковые подушечки в подмышки не менее чем на восемь часов. Затем этими подушечками проводили под носом у реципиентов, которые согласились не умывать лицо минимум шесть часов. Реципиенты не знали о происхождении химических веществ на подушечках и сознательно не ощущали от них никаких запахов, кроме запаха спирта, используемого в качестве основы. Тем не менее в зависимости от периода в цикле донора, цикл реципиента либо удлинялся, либо укорачивался. На данный момент эти результаты являются лучшим доказательством того, что люди способны общаться феромонами.

Многие животные используют *добавочную обонятельную систему* для определения феромонов и регулирования множества социальных поведенческих реакций, среди которых материнство, спаривание, территориальное и пищевое поведение. Добавочная система проходит параллельно первичной обонятельной системе. Она состоит из отдельных химически чувствительных зон носовой полости, в частности из *сошниково-носового органа*, который проецируется на *добавочную обонятельную луковицу*, а оттуда информация направляется к гипоталамусу. Увы, вероятнее всего, у большинства взрослых людей сошниково-носовой орган отсутствует или присутствует в виде рудимента, но даже когда он определяется, у него нет функциональных рецепторных белков или прямых связей с

мозгом. Однако сам этот факт еще не означает, что у людей нет феромонных сигналов, поскольку они могут передаваться по основным обонятельным органам.

Наполеон Бонапарт как-то написал своей возлюбленной Джозефине письмо, в котором просил ее не мыться хотя бы две недели до их следующей встречи, чтобы он мог насладиться ее естественным ароматом. Запах женщины действительно может вызывать возбуждение у сексуально опытных мужчин, главным образом благодаря усвоенным ассоциациям. Но существенных доказательств существования человеческих феромонов, способных влиять на половое влечение (представителей обоих полов) посредством врожденных механизмов, пока нет. Учитывая коммерческие последствия открытия таких веществ, мы уверены, что поиски будут продолжаться.

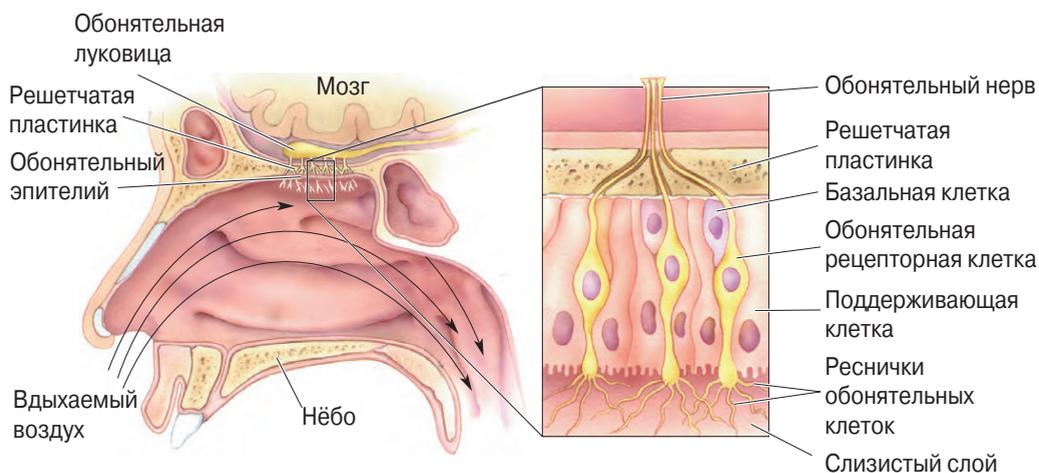


Рис. 8.9. Положение и структура обонятельного эпителия. Обонятельный эпителий состоит из слоя обонятельных рецепторных клеток, поддерживающих клеток и базальных клеток. Одоранты растворяются в слизистом слое и контактируют с ворсинками обонятельных клеток. Аксоны обонятельных клеток на своем пути к ЦНС пронизывают костную решетчатую пластинку

Когда человек принюхивается, воздух проходит через запутанные носовые ходы, но лишь небольшой процент воздуха проходит непосредственно над обонятельным эпителием. Эпителий синтезирует тонкий слой слизи, который непрерывно перемещается и обновляется приблизительно каждые 10 мин. Химические стимулы во вдыхаемом воздухе, называемые *одорантами*, перед тем как достичь рецепторных клеток, растворяются в слое слизи. Слизь состоит из водной основы и растворенных в ней веществ: мукополисахаридов (длинных цепей сахаров), множества белков, включая антитела, ферменты и белки, связывающие одоранты, а также солей. Антитела критически важны, потому что обонятельный эпителий может служить прямым путем к мозгу для некоторых вирусов (например, вируса

бешенства) и бактерий. Немаловажную роль играют и белки, связывающие одоранты, которые являются небольшими растворимыми белками, способными концентрировать одоранты в слизи.

Площадь обонятельного эпителия является одним из индикаторов остроты обоняния у животных. Нюх у людей достаточно слабый (хотя даже мы способны определить некоторые вещества в концентрации, не превышающей нескольких частиц на триллион). Площадь обонятельного эпителия человека составляет всего 10 см². Площадь обонятельного эпителия некоторых собак может достигать более 170 см², а количество рецепторов на каждый квадратный сантиметр у собак может превышать человеческие показатели в сто раз. Обнюхивая ароматный воздух над землей, собаки способны определить несколько молекул, оставленных существом, которое прошло здесь несколько часов назад. Люди тоже способны унюхать собаку, но лишь тогда, когда те облизывают нам лицо.

Обонятельные рецепторные нейроны

Обонятельные рецепторные нейроны имеют один тонкий дендрит, который возле поверхности эпителия заканчивается небольшим утолщением (см. рис. 8.9). От этого утолщения в слизистый слой отходят несколько длинных, тонких ресничек. Одоранты, растворенные в слизи, прикрепляются к поверхности ресничек и запускают процесс преобразования. На другом полюсе обонятельной рецепторной клетки расположен тонкий немиелинизированный аксон. Все вместе обонятельные аксоны образуют *обонятельный нерв* (I черепной нерв). Обонятельные аксоны проходят не в виде одного нерва, как прочие черепные нервы. Вместо этого небольшие скопления аксонов сразу после выхода из эпителия пронзают тонкий слой кости, называемый *решетчатой пластинкой*, и направляются к **обонятельным луковицам** (см. рис. 8.9). Обонятельные аксоны весьма хрупкие, поэтому при травматических повреждениях, таких как удары в голову, силы между решетчатой пластинкой и окружающими тканями способны разрывать обонятельные аксоны. После таких повреждений аксоны не подлежат восстановлению, что приводит к *аносмии*, потере нюха.

Преобразование запахов

Несмотря на то что вкусовые рецепторные клетки для преобразования используют несколько разных молекулярных сигнальных систем, в обонятельных рецепторах, вероятно, используется лишь одна система (рис. 8.10). Все молекулы, необходимые для трансдукции, находятся в тонких ресничках. Вкратце обонятельный путь можно представить следующим образом:

Одоранты →

Связывание с мембранными белковыми рецепторами к одорантам →

Стимуляция G-белка ($G_{обон}$) →

Активация адениланциклазы →

Образование цАМФ →

Связывание цАМФ с катионным каналом, зависимым от циклических нуклеотидов →

Открытие каналов и поступление в клетку Na^+ и Ca^{2+} →

Открытие Ca^{2+} -активируемых хлоридных каналов →

Возникновение заряда и деполяризация мембраны (рецепторный потенциал)

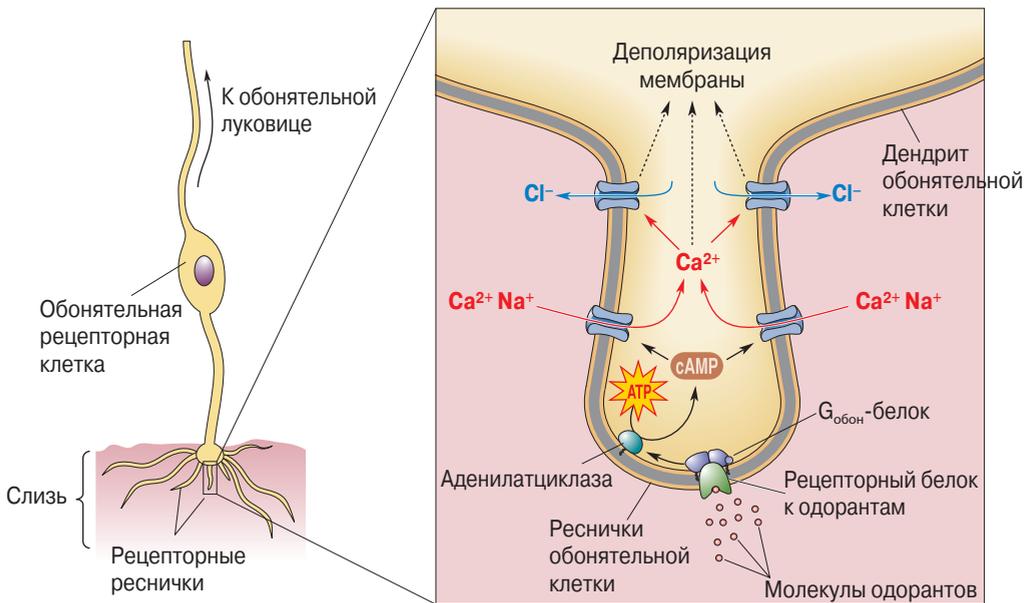


Рис. 8.10. Механизмы преобразования обонятельных рецепторных клеток позвоночных. На рисунке справа показана одна ресничка обонятельной рецепторной клетки и содержащиеся в ней молекулы преобразования запахов. $G_{обон}$ является особой разновидностью G-белков, свойственной лишь обонятельным рецепторным клеткам

После открытия катион-избирательных цАМФ-зависимых каналов заряд поступает внутрь, а мембрана обонятельной рецепторной клетки деполяризуется (см. рис. 8.10 и 8.11). Помимо Na^+ , цАМФ-зависимые каналы пропускают в клетку существенное количество ионов Ca^{2+} . В свою очередь, внутриклеточный кальций запускает Ca^{2+} -активируемый ток Cl^- , что может еще больше усилить потенциал обонятельного рецептора. (В отличие от обычных эффектов хлоридных зарядов, которые ингибируют нейроны, в обонятельных клетках внутренняя концентрация ионов Cl^- должна

поддерживаться на необычно высоком уровне, чтобы хлоридный заряд не гиперполяризовал мембрану, а деполяризовал ее.) Если результирующий рецепторный потенциал будет достаточно сильным, он достигнет порогового значения и начнет передавать импульсы по аксону в центральную нервную систему (ЦНС) (рис. 8.11).

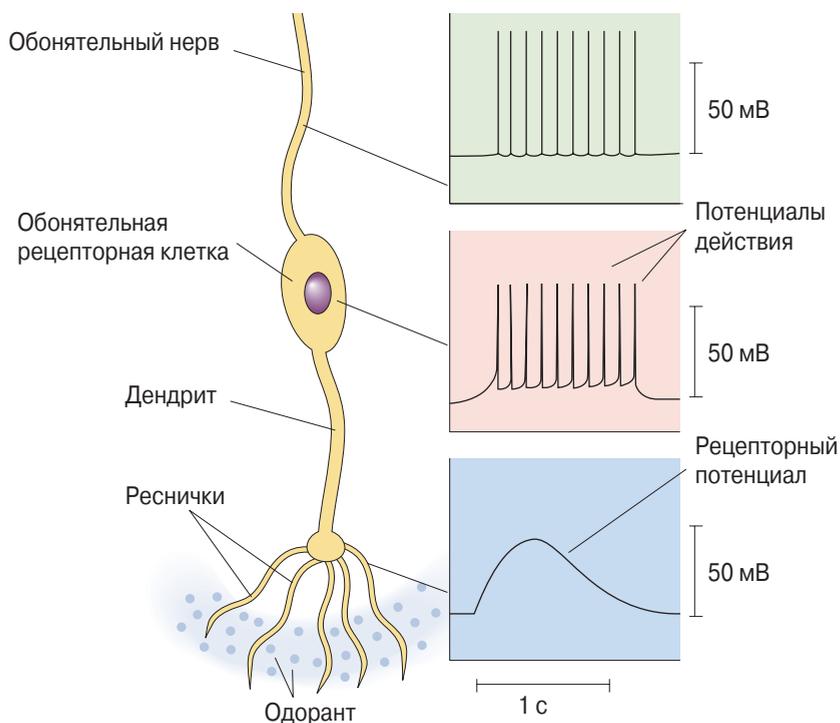


Рис. 8.11. Записи потенциалов обонятельной рецепторной клетки во время стимуляции. Одоранты порождают в ресничке медленный рецепторный потенциал; рецепторный потенциал распространяется по дендриту и запускает череду потенциалов действия в теле обонятельной рецепторной клетки. В итоге потенциалы действия (но не рецепторные потенциалы) распространяются далее по аксону обонятельного нерва

Обонятельная реакция может окончиться по нескольким причинам. Одоранты могут диффундировать, часто они разрушаются ферментами в слое слизи, а цАМФ рецепторных клеток может активировать другие сигнальные пути, что прерывает процесс преобразования запахов. Даже при продолжительном присутствии одоранта интенсивность запаха постепенно снижается, потому что реакция самой рецепторной клетки на одорант адаптируется приблизительно за минуту. Снижение реакции вопреки продолжительному присутствию стимула называется *адаптацией*, и мы еще увидим, что она является общей особенностью рецепторов всех органов чувств.

Данный сигнальный путь имеет две особенности: белки, связывающиеся с рецепторами в самом начале, и цАМФ-зависимые каналы в конце процесса.

Белки обонятельных рецепторов

На внешней поверхности рецепторных белков мембраны имеются места связывания одорантов. Благодаря вашей способности различать тысячи отдельных запахов вам может показаться, что таких рецепторных белков к одорантам существует огромное множество. И вы правы, их на самом деле очень много. В 1991 году исследователи Линда Бак и Ричард Аксель из Колумбийского университета открыли существование более тысячи различных генов одорантных рецепторов у грызунов, делая их самым крупным семейством генов млекопитающих, открытым на данный момент. Это важное и удивительное открытие принесло в 2004 году Бак и Акселю Нобелевскую премию.



Рис. 8.12. Карта экспрессии различных обонятельных рецепторных белков в обонятельном эпителии мыши. В данном случае показаны три различные группы генов, и каждая из них имеет отдельную, строго ограниченную зону распространения. (Источник: адаптировано из [Ressler et al., 1993, с. 602].)

У людей гораздо меньше генов одорантных рецепторов, чем у грызунов, — приблизительно 350 генов кодируют функциональные рецепторные белки — но даже это число огромное. Гены запаховых рецепторов составляют около 3–5% всего генома млекопитающих. Гены рецепторов разбросаны по всему геному и практически в каждой хромосоме можно найти минимум парочку из них. Каждый ген рецептора имеет уникальную структуру, что позволяет рецепторным белкам, кодируемым этими генами, связываться с различными одорантами. Удивительно также то, что каждая обонятельная рецепторная клетка способна экспрессировать лишь очень ограниченное количество генов рецепторов, в большинстве случаев лишь один. Следовательно, у мышей существует более 1000 различных видов рецепторных клеток, каждую из которых определяет ген рецептора, экспрессируемый ею. Обонятельный эпителий разделен на несколько зон, и каждая зона содержит рецепторы, которые экспрессируют свой характерный набор генов рецепторов (рис. 8.12). Конкретные типы рецепторов в каждой отдельной зоне разбросаны случайным образом (рис. 8.13, а).

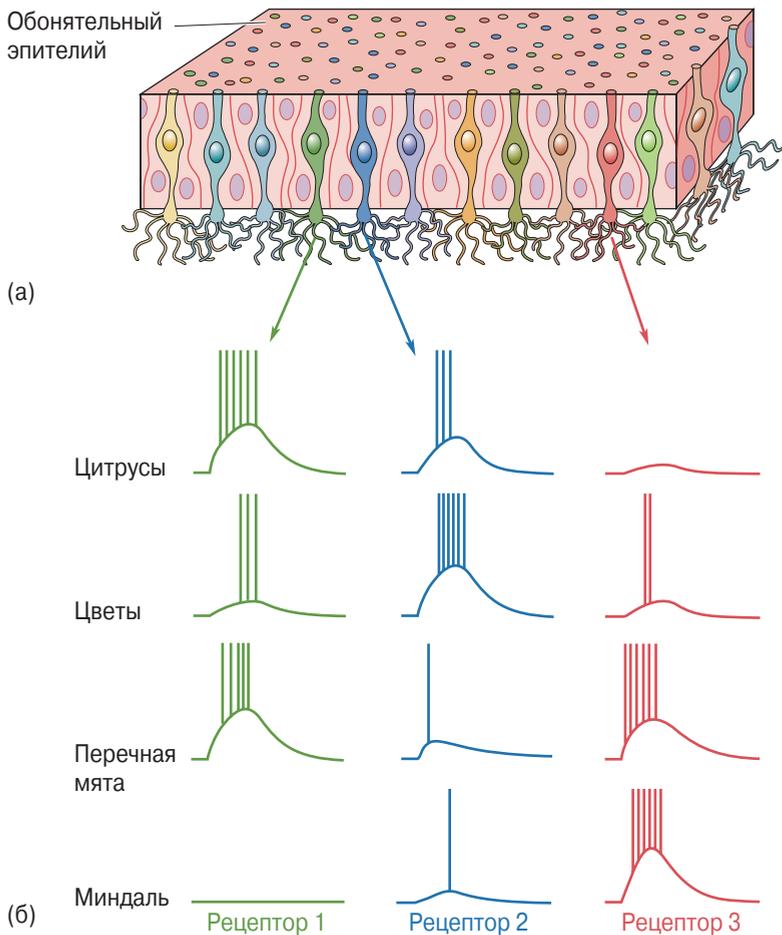


Рис. 8.13. Широкая настройка обонятельных рецепторных клеток. (а) Каждая обонятельная клетка кодирует один обонятельный рецепторный белок (здесь они кодируются цветом клетки), а различные клетки разбросаны случайным образом в определенной зоне эпителия. (б) Записи с микроэлектродов, которые демонстрируют, что каждая клетка реагирует на много различных запахов, но с разными предпочтениями. Изменяя реакции всех трех клеток, можно четко различить четыре запаха

Рецепторные нейроны сошниково-носового органа мышей, собак, кошек и многих других млекопитающих экспрессируют свой собственный набор рецепторных белков. Строения обонятельных и сошниково-носовых рецепторных белков поразительным образом различаются. Функциональных рецепторных белков сошниково-носового органа на самом деле гораздо меньше (около 180 у мышей и предположительно вообще нет у людей), чем обонятельных рецепторных белков. Типы химических веществ, определяемых рецепторами сошниково-носового органа, известны лишь частично, но, вероятно, к ним принадлежат феромоны (см. врезку 8.3).



Врезка 8.4. Дорогой открытий

Каналы зрения и обоняния

Джоффри Голд



Открытие циклических нуклеотид-зависимых ионных каналов в обонятельных рецепторных клетках стало ярким примером того, как научный консерватизм может тормозить прогресс. Ирония в том, что эта история начинается с работы над зрением. Исследование преобразования зрения по-настоящему началось после открытия в 1971 году того факта, что свет приводит к распаду циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в фоторецепторах. Однако до 1985 года в исследованиях не использовался метод влажных заплаток, который смог продемонстрировать непосредственные эффекты цГМФ на ионные каналы из фоторецепторов. Такая задержка была связана не со слабым интересом, потому что существовало как минимум дюжина лабораторий, работающих над механизмом преобразования зрения. Скорее, я так думаю, на широкое признание фосфорилирования белков в качестве механизма действия циклических нуклеотидов в большинстве клеток эффективно подавляла любознательность относительно других (непосредственных) эффектов циклических нуклеотидов на ионные каналы. цГМФ-зависимые каналы фоторецепторов были открыты группой ученых из СССР, возможно, благодаря тому, что они были менее подвержены влиянию догмы, царящей в странах западного мира. Открытие Тадаши Накамуры и мною циклических нуклеотид-зависимых каналов обонятельных рецепторов еще раз подчеркивает, как важно прислушиваться к ритму своего собственного барабана. После открытия одорант-стимулируемой аденилатциклазы в 1985 году, спустя всего несколько месяцев после открытия цГМФ-зависимых каналов фоторецепторов, мы, как и многие другие, задумались над тем, что обонятельные реснички могут содержать циклические нуклеотид-зависимые каналы. Мы так решили, потому что биохимическое сходство между преобразованием зрения и обоняния предполагает эволюционную взаимосвязь между фоторецепторами и обонятельными рецепторными клетками. Поэтому мы предположили, что если биохимические реакции преобразования чувств сохранились в процессе эволюции, то наверняка сохранились и ионные каналы. Тем не менее мы понимали, что процесс преобразования происходит в ресничках, а структуры, столь мелкие, как реснички, которые достигали в диаметре не более 10 мкм, никогда ранее не исследовались техникой влажных заплаток. И в самом деле большинство людей, с которыми я разговаривал, считали невозможным вырезать заплатки из ресничек. Тем не менее мы решили, что это возможно, но лишь в том случае, если нам удастся создать микропипетку с отверстием, меньшим, чем диаметр реснички. Эта задача оказалась легковывполнимой: понадобилось лишь полировать огнем кончик пипеток чуть дольше, чем обычно. Как только нам удалось получить высокоустойчивые отпечатки на ресничках, вырезание заплатки и дальнейшая запись потенциалов выполнялась традиционным способом.

Самым ироничным в этой истории кажется то, что каналы фоторецепторов были открыты группой под руководством Е. Е. Фесенко, который до (и после) этого работал над обонятельными рецепторными белками, тогда как наша работа до открытия обонятельных каналов была сосредоточена на преобразовании света. Этот случай показывает, как порой полезно людям двигаться в новых направлениях. Еще хотелось бы отметить, что наш проект никогда не финансировался традиционными процессами обзора грантов, настолько он был нежелательным для работы.

Обонятельные рецепторные белки принадлежат к большому семейству *рецепторов, сопряженных с G-белками*, каждый из которых имеет в своем составе семь трансмембранных альфа-спиралей. К рецепторам, сопряженным с G-белками, также принадлежат многие рецепторы нейромедиаторов, описанные в главе 6, и рецепторы к вкусам горьким, сладким и умами, описанные ранее в этой главе. Все эти рецепторы сопряжены с G-белками, которые в свою очередь переводят сигнал на системы вторичных посредников клетки (обонятельные рецепторные клетки используют особый вид G-белка, под названием $G_{\text{обон}}$). Существуют убедительные доказательства в пользу того, что единственным вторичным посредником в обонятельной системе млекопитающих является цАМФ. Некоторые из наиболее веских исследований использовали генную инженерию для создания мышей, у которых были нокаутированы критические белки (Например, $G_{\text{обон}}$) обонятельного каскада цАМФ; эти мыши оказывались совершенно нечувствительными к широкому спектру запахов.

цАМФ-зависимые каналы

цАМФ является достаточно распространенным вторичным посредником в нейронах, но его действие в преобразовании запахов немного необычное. Тадаши Накамура и Джоффри Голд из Йельского университета в 1987 году показали, что популяция каналов ресничек обонятельных клеток реагирует непосредственно на цАМФ. Это значит, что каналы являются цАМФ-зависимыми. В главе 9 мы увидим, что аналогичная версия циклических нуклеотид-зависимых каналов участвует в преобразовании зрения. Это очередное свидетельство того, что природа консервативна, а эволюция использует ее хорошие идеи: в процессах нюха и зрения используются некоторые очень похожие молекулярные механизмы (врезка 8.4).

Каким же образом тысяча типов рецепторных клеток, используемых мышами, различает десятки тысяч запахов? Подобно вкусу, в обонянии используются схемы популяционного кодирования. Каждый рецепторный белок более или менее интенсивно связывается с различными одорантами, поэтому эта рецепторная клетка является более или менее чувствительной к этим запахам (см. рис. 8.13, б). Некоторые клетки больше, чем другие, чувствительны к химической структуре одорантов, на которые они реагируют, но в целом каждый рецептор имеет достаточно широкий спектр реактивности. Из этого следует, что каждый одорант активирует несколько из тысячи различных рецепторов. Концентрация одоранта также немало важна, и большинство одорантов склонны генерировать более сильную реакцию при повышении насыщенности. Таким образом, каждая обонятельная клетка получает весьма неоднозначную информацию относительно типа и силы одоранта. Задача центральных обонятельных

путей — реагировать на весь совокупный набор информации, поступающей от обонятельного эпителия (популяционный код), и использовать эту информацию для дальнейшей классификации запахов.

Центральные обонятельные пути

Аксоны обонятельных рецепторных нейронов направляются к двум обонятельным луковицам (рис. 8.14). Луковицы являются для ученых своеобразной страной чудес, полной нервных схем между различными типами нейронов, поразительных расположений дендритов, необычных реципрокных синапсов и с высоким содержанием различных нейромедиаторов. Входной слой каждой луковицы у мышей содержит около 2000 сферических структур, называемых **клубочками**, диаметром 50–200 мкм каждый. Внутри клубочков окончания приблизительно 25 000 первичных обонятельных аксонов (аксонов от обонятельных рецепторных клеток) объединяются и заканчиваются на дендритах 100 обонятельных нейронов второго порядка.

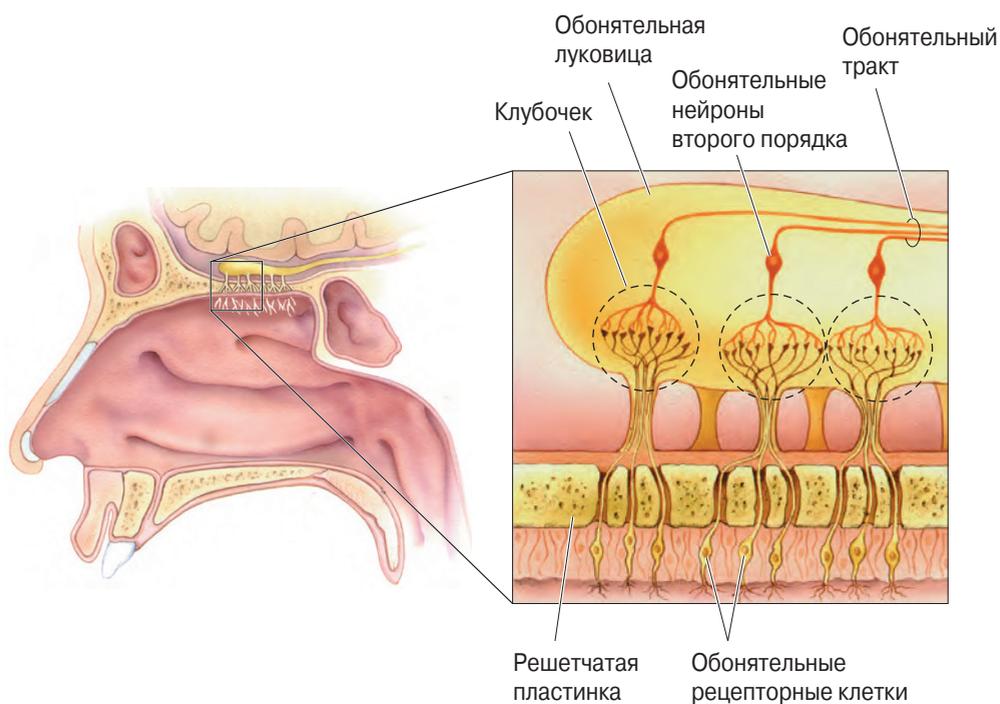


Рис. 8.14. Расположение и структура обонятельной луковицы. Аксоны обонятельных рецепторных клеток пронизывают решетчатую пластинку и входят в обонятельные луковицы. После многократного разветвления каждый обонятельный аксон образует синапсы с нейронами второго порядка в сферическом клубочке. Аксоны нейронов второго порядка следуют в составе обонятельного тракта к мозгу

Недавние исследования показали, что проецирование карт рецепторных клеток на клубочки может быть поразительно точным. Каждый клубочек принимает аксоны от рецепторов с большой площади обонятельного эпителия. При использовании на мышах методов молекулярных меток с целью пометить каждый рецепторный нейрон, экспрессирующий один определенный ген рецептора (в данном случае ген P2), мы видим, что P2-меченные аксоны подходят лишь к двум клубочкам в каждой обонятельной луковице, один из которых показан на рис. 8.15, а. Все аксоны кажутся расположенными на своих местах, но наши знания об аксональном направлении в процессе развития пока не могут объяснить такую точность таргетирования обонятельных аксонов.

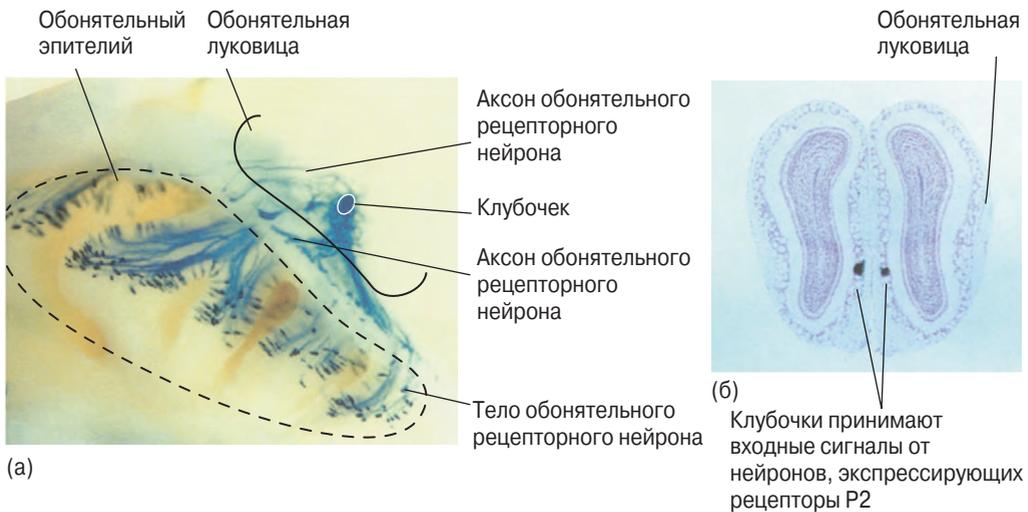


Рис. 8.15. Конвергенция аксонов обонятельных нейронов в обонятельной луковице. Все обонятельные рецепторные нейроны, экспрессирующие определенный рецепторный ген, направляют свои аксоны к одним клубочкам. (а) У мышей рецепторные нейроны, экспрессирующие рецепторный ген P2, были помечены синим цветом, а аксоны всех этих нейронов направляются в одни клубочки обонятельных луковиц. На данном изображении виден лишь один клубочек с аксонами P2. (б) На поперечном разрезе обеих луковиц можно увидеть, что P2-содержащие рецепторные аксоны проецируются на симметрически расположенные клубочки в каждой луковице. (Источник: адаптировано из [Mombaerts et al., 1996, с. 680].)

Такая точность картирования сохраняется в обеих луковицах: каждая луковица имеет всего два P2-меченных клубочка в симметричных положениях (см. рис. 8.15, б). Расположение каждого P2-клубочка в каждой луковице сохраняется у различных мышей. В конце концов, возможно, что каждый клубочек принимает входную информацию лишь от рецепторных клеток одного конкретного типа. Это значит, что все клубочки в составе одной луковицы представляют собой очень точную карту рецепторных генов,

экспрессируемых в обонятельном эпителии (рис. 8.16), и, как следствие, карту запаховой информации.

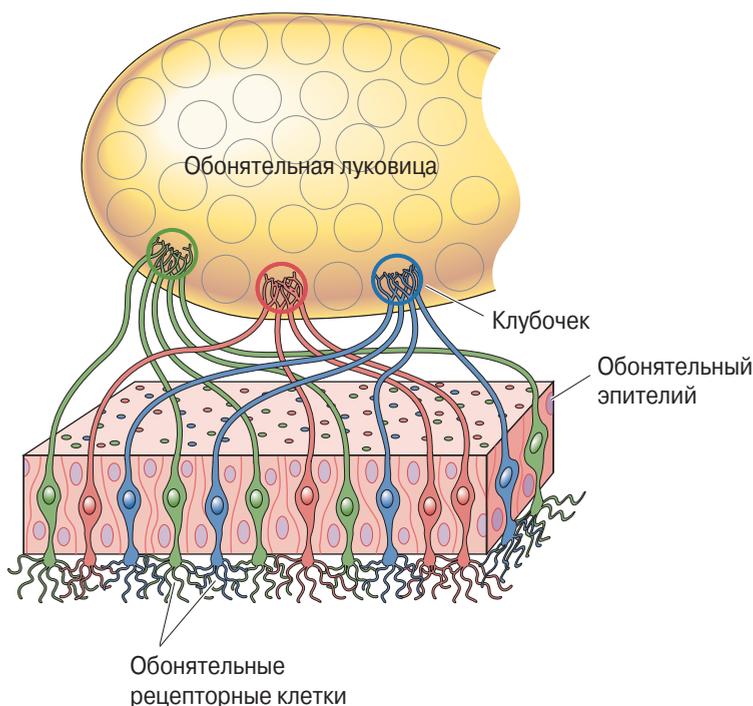


Рис. 8.16. Специфическая карта обонятельных рецепторных нейронов на клубочках. Каждый клубочек принимает информацию лишь от рецепторных клеток, экспрессирующих ген определенного рецепторного белка. Рецепторные клетки, экспрессирующие определенные гены, закодированы цветом

Обонятельная информация модифицируется угнетающими и возбуждающими взаимодействиями внутри клубочков и между ними, а также между двумя луковицами. Нейроны обонятельных луковиц также подвержены модуляции аксонами, нисходящими из высших центров мозга. Хотя нам и очевидно, что утонченные схемы связей в обонятельных луковицах имеют важные функции, еще не совсем понятно, каковы эти функции. Вероятно, они начинают разделять запаховые сигналы на широкие категории, независимо от их силы и возможного влияния других запахов. Точное определение запаха, вероятно, требует дальнейшей обработки информации на последующих уровнях обонятельной системы.

Многие структуры мозга связаны с обонянием. Аксоны из обонятельных луковиц следуют по обонятельным трактам и проецируются непосредственно к нескольким мишеням, некоторые из которых изображены на рис. 8.17. К важнейшим структурам относятся примитивные области коры мозга, названные **обонятельной корой**, и некоторые соседствующие с ней

структуры височной доли. Такая анатомия придает обонянию уникальности. Все прочие сенсорные системы пропускают информацию через таламус *перед* тем, как проецировать ее в кору мозга. Обонятельный механизм выполняет непосредственное и обширное влияние на различные части переднего мозга, которые принимают участие в разграничении запахов, эмоциях, мотивации и в некоторых видах памяти. Сознательное восприятие запахов может быть опосредовано путем от *обонятельного бугорка* к *медиальному дорсальному ядру* таламуса и к *лобно-орбитальной коре* (расположенной между глазами).

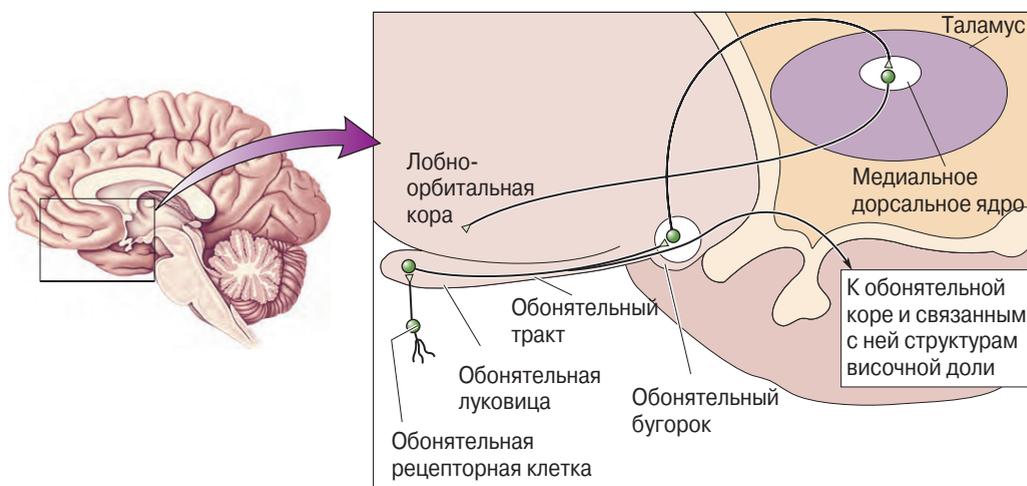


Рис. 8.17. Центральные обонятельные пути. Аксоны обонятельного тракта расходятся и входят в различные зоны переднего мозга, включая обонятельную кору. Новой коры достигает лишь пучок, опосредованный медиальным дорсальным ядром таламуса

Пространственное и временное представление обонятельной информации

Обонянию свойственен такой же явный парадокс, как и в ощущении вкуса. Каждая конкретная клетка широко настроена на различные стимулы, т.е. каждая клетка чувствительна к широкому спектру различных химических веществ. Тем не менее, когда мы нюхаем эти запахи, мы можем их различать. Каким же образом мозг в целом делает то, что не может выполнить одна конкретная клетка? Сейчас мы обсудим три важнейших положения: 1) каждый отдельный запах представляется активностью большой популяции нейронов; 2) нейроны, ответственные за ощущение определенных запахов могут организовываться в пространственные карты; 3) главным кодом некоторых запахов может быть время возникновения потенциалов действия.

Популяционное кодирование обоняния

Как и вкусовая, обонятельная система использует реакции большой популяции рецепторов для кодирования специфического стимула. Упрощенный пример был показан на рис. 8.13, б. В случае с цитрусовым запахом ни один из трех различных типов клеток не способен в одиночку четко отличить его от других запахов. Но, оценивая *комбинацию* реакций всех трех клеток, мозг способен с уверенностью отличить цитрусовый запах от цветочного, мятного и миндального. Используя такое популяционное кодирование, можно представить, как обонятельная система с тысячей различных рецепторов способна распознавать множество разных запахов. На самом деле, по последним приблизительным оценкам, человек способен различать по меньшей мере триллион различных комбинаций запаховых стимулов.

Обонятельные карты

Сенсорная карта — это упорядоченное соотношение нейронов, которое коррелирует с определенными особенностями окружения. Записи микроэлектродами показывают, что на воздействие одиночного одоранта реагируют многие рецепторные нейроны и эти клетки рассеяны на широкой площади обонятельного эпителия (см. рис. 8.13). Это согласуется с широкой распространенностью каждого рецепторного гена. Однако мы уже видели, что аксоны каждого типа рецепторных клеток образуют синапсы с определенными клубочками обонятельных лукович. Такое строение создает сенсорную карту, в которой нейроны в определенных участках лукович реагируют на специфические запахи. Карты зон, активируемых одним химическим стимулом, можно визуализировать с помощью особых методик регистрации. Эксперименты показали, что при активации одним запахом многих нейронов лукович образуются сложные, но воспроизводимые *пространственные* паттерны. Это видно из эксперимента, показанного на рис. 8.18, в котором вещество с мятным запахом активирует один паттерн клубочков, а фруктовый запах активирует немного иной паттерн. Таким образом, запах определенного вещества преобразуется в своеобразную карту, которая зависит от положения активных нейронов в “нейронном пространстве” лукович, а форма карты зависит от природы и концентрации одоранта.

В следующих главах вы увидите, что каждая чувствительная система использует пространственные карты, возможно, с различными целями. Судя по всему, в большинстве случаев карты соотносятся с особенностями сенсорного мира. Например, в зрительной системе существуют карты зрительных пространств; в слуховой системе есть карты частоты звуков; а в соматосенсорной системе есть карта поверхности тела. Карты химических

чувств необычны тем, что стимулы сами по себе не имеют реальных пространственных характеристик. Таким образом, увидев скунса перед собой на улице, вы понимаете, *что это и где это*, тогда как обоняние может дать вам лишь ответ на вопрос “*что это?*” (Поворачивая голову, вы можете лишь приблизительно определить локализацию запаха.) Важнейшей особенностью любого одоранта является его химическая структура, а не его положение в пространстве. Из-за того, что обонятельная система не должна чертить пространственный паттерн запахов, подобно тому, как зрительная система чертит пространственные паттерны света, нейронные карты запахов могут иметь другие функции, помимо разграничения огромного количества различных химических веществ. Последние исследования обонятельной коры показали, что каждый конкретный запах вызывает активность своего собственного набора нейронов. В эксперименте, показанном на рис. 8.19, октанал, имеющий запах апельсина, возбуждает группу нейронов, которые в большинстве своем отличаются от нейронов, возбуждаемых альфа-пиненом с хвойным запахом или гексаналом с запахом травы (см. рис. 8.19).

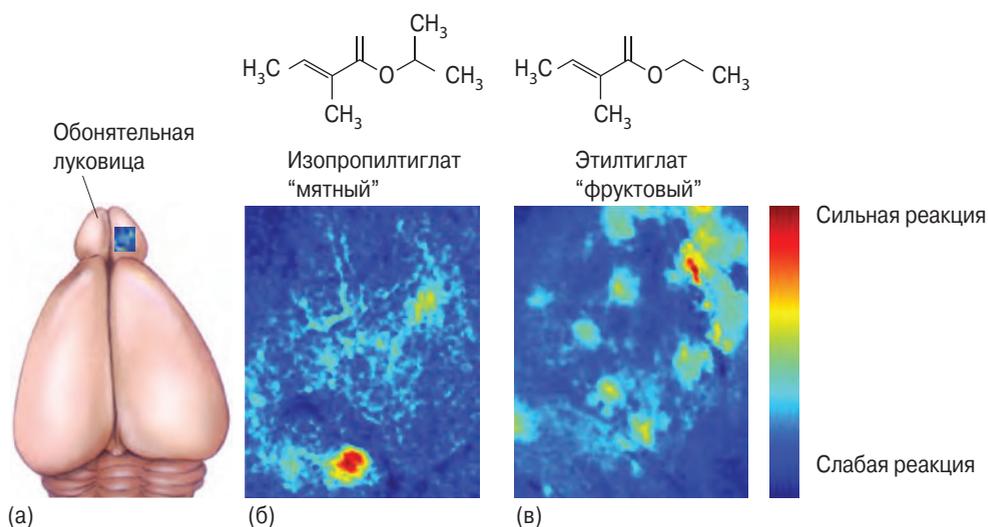


Рис. 8.18. Карты нейронной активности обонятельных луковиц. Активность нейронов обонятельных луковиц мыши записана специальным оптическим методом. Клетки экспрессируют флуоресцентный белок, чувствительный к уровню внутриклеточных ионов Ca^{2+} , а о нейронной активности затем свидетельствует количество света, излучаемого белком. Цвета на карте представляют различные уровни нейронной активности: горячие цвета (красный и оранжевый) свидетельствуют о большей активности. Активные клубочки выглядят, как цветные пятна. (а) Синим квадратом отмечена исследуемая зона обонятельной луковицы. Различные запахи пробуждают различные пространственные паттерны нейронной активности в луковицах: (б) изопропилтиглат, который для людей имеет мятный запах, и (в) этилтиглат с фруктовым запахом активируют совершенно разные паттерны клубочков. (Источник: адаптировано из [Blauvelt et al., 2013, рис. 4].)

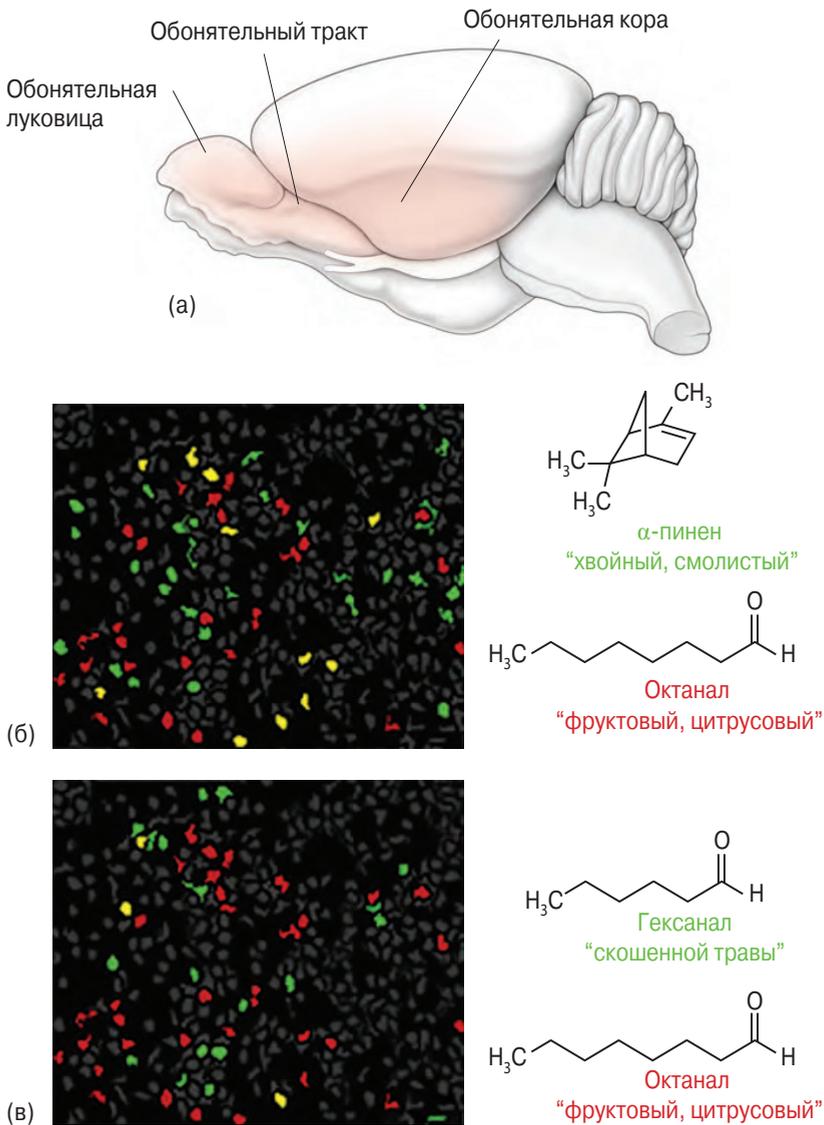


Рис. 8.19. Карты активности нейронов обонятельной коры. Активность многих нейронов обонятельной коры мыши записана специальным оптическим методом. Клетки насыщали Ca^{2+} -чувствительным флуоресцентным красителем, после чего количество излучаемого света свидетельствовало об активности нейронов. (а) Обонятельные зоны имеют оранжевый оттенок. (б) Нейроны, реагирующие на хвойный запах α -пинена закодированы зеленым цветом, нейроны, реагирующие на фруктовый запах октанала имеют красный цвет, а клетки, чувствительные к обоим запахам, имеют желтый цвет. (в) Нейронам, ответственным за травяной запах гексанала, присвоен зеленый цвет, нейронам, чувствительным к фруктовому запаху октанала, дан красный цвет, а нейроны, чувствительные к обоим запахам окрашены желтым цветом. Каждый из этих трех одорантов активирует свой собственный характерный паттерн корковых нейронов. (Источник: адаптировано из [Stettler and Axel, 2009, с. 858].)

Но в самом ли деле мозг использует нейронные карты запахов, чтобы различать запахи? Ответ нам неизвестен. Чтобы карта приносила пользу, должно быть что-то, способное прочесть и понять ее. С практикой и специальными очками мы могли бы глазами считывать “алфавит” запахов, изображенный на поверхности наших обонятельных луковиц. Это может быть грубым предположением того, что делают высшие структуры обонятельной структуры, но на текущий момент нет доказательств того, что обонятельная кора способна на это. Альтернативным является мнение, что пространственные карты и вовсе не кодируют запахи, а лишь являются самым эффективным способом для нервной системы устанавливать необходимые связи между наборами связанных нейронов (например, рецепторных клеток и клеток клубочков). Упорядоченная схема минимизирует длину аксонов и дендритов. Нейроны с одинаковыми функциями способны более легко образовывать взаимные связи, если они расположены по соседству. А получаемая вследствие этого пространственная карта может быть всего лишь побочным эффектом таких потребностей, а не собственно фундаментальным механизмом сенсорного кодирования.

Временное кодирование в обонятельной системе

Существуют правдоподобные данные, свидетельствующие в пользу того, что *временной* паттерн возникновения спайков в обонятельных нейронах является важнейшей особенностью для обонятельного кодирования. В сравнении со многими звуками и образами запахи изначально являются медленными раздражителями, поэтому для кодирования запахов не нужен быстрый темп потенциалов действия. Вместо этого качества запахов могут кодироваться **временным кодированием**, которое зависит от времени возникновения спайков. Подсказки относительно важности точного времени возникновения спайков нетрудно найти. Исследователи на протяжении десятилетий знали, что обонятельные луковицы и обонятельная кора генерируют колебания активности при воздействии запахов на рецепторы, но роль этих ритмов до сих пор остается загадкой. Временные паттерны также присутствуют в пространственных картах запахов, поскольку они иногда изменяются при воздействии одиночного запаха.

Последние исследования на грызунах и насекомых принесли одни из самых убедительных доказательств наличия временных кодов запахов (рис. 8.20). Записи из обонятельных систем показывают, что информация о запахе кодируется детальным временем возникновения спайков в клетках и между группами клеток ровно так же, как и количеством, временным паттерном, ритмичностью и синхронностью спайков между клетками.

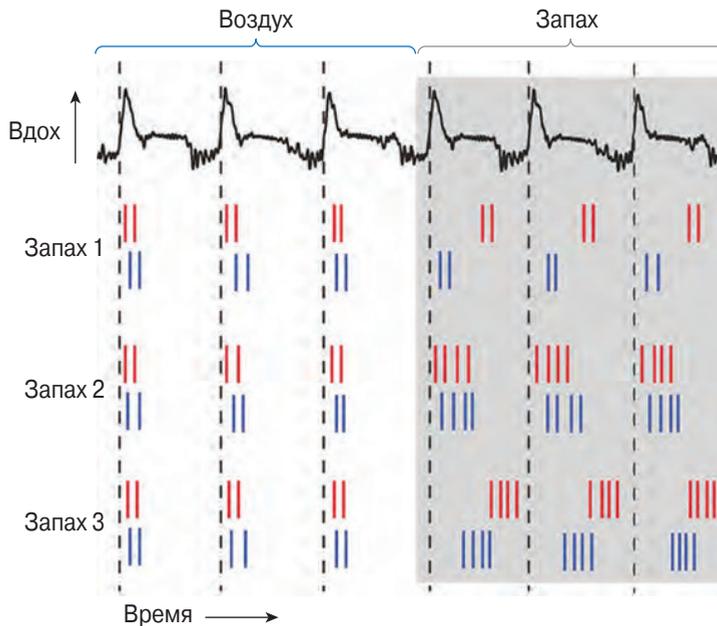


Рис. 8.20. Паттерны спайков могут включать изменения частоты, количества и времени их возникновения. Записана активность двух нейронов обонятельной луковицы мыши, когда она вдыхает (черный график вверху) сначала воздух, а затем воздух с одорантом. Потенциалы действия двух клеток представлены в виде красных и синих черточек. Обе клетки возбуждаются по два раза во время вдыхания чистого воздуха. Запах 1 не изменил количество спайков, но заставил красные клетки возбуждаться значительно позже в дыхательном цикле. Запах 2 увеличил количество спайков без особых изменений времени возникновения. Запах 3 увеличил количество спайков и отсрочил их возникновение. (Источник: [Dhawale et al., 2010, с. 1411].)

Как и в случае с пространственными картами, демонстрация того, что информация передается временем возникновения спайков, является лишь первым шагом; гораздо сложнее доказать, что мозг на самом деле *использует* эту информацию. В невероятном эксперименте с пчелами Жиль Лоуренс и его коллеги из Калифорнийского технологического института смогли нарушить ритмическую синхронность запаховых реакций, не влияя на саму способность возникновения спайков. Такая потеря синхронности спайков была связана с потерей пчелами способности различать похожие запахи, но не запахи из разных категорий. Из этого следует, что пчелы анализируют запахи, не только отслеживая, *какие* обонятельные нейроны активизируются, но еще и *когда* они активизируются. Было бы очень интересно узнать, происходят ли аналогичные процессы в обонятельной системе млекопитающих.

РЕЗЮМЕ

Химические чувства превосходно подходят для начала изучения сенсорных систем, потому что обоняние и вкус принадлежат к базовым чувствам. Для распознавания огромного количества химических веществ, с которыми мы сталкиваемся в окружающем мире, обоняние и вкус используют различные механизмы преобразования. И все же молекулярные механизмы преобразования очень похожи на сигнальные системы, используемые всеми клетками тела для самых разнообразных функций — от нейронной передачи до оплодотворения. Позже мы увидим, что молекулярные механизмы преобразования в других системах также высоко специализированы и происходят от распространенных клеточных процессов. Были открыты существенные параллели, такие как молекулярное сходство чувствительных клеток зрительной и обонятельной системы.

Общие принципы чувствительности распространяются также на уровне нервных систем. Большинство чувствительных клеток имеют широкую чувствительность к раздражителям. Это означает, что нервная система должна использовать популяционные коды для предоставления и анализа чувствительной информации — отсюда и вытекают наши столь точные и детализированные ощущения. Популяции нейронов в коре мозга часто расположены в виде сенсорных карт. А время возникновения потенциалов действия может представлять чувствительную информацию еще неизвестным нам образом. В следующих главах мы рассмотрим схожие направления в анатомии и физиологии систем, ответственных за восприятие света, звука и давления.



Ключевые термины

Введение

вкус

обоняние

хемотрецепторы

Вкус

сосочки

вкусовые луковицы

вкусовые рецепторные клетки

рецепторный потенциал

преобразование

вкусовое ядро

вентральное заднемедиальное
(ВЗМ) ядро

первичная вкусовая кора

популяционное кодирование

Обоняние

феромоны

обонятельный эпителий

обонятельная луковица

клубочки

обонятельная кора

сенсорная карта

временное кодирование



Обзорные вопросы

1. Какие две функции выполняют белки в мембране нейронов для создания и поддержания мембранного потенциала покоя?
2. С какой стороны мембраны нейронов более многочисленны ионы Na^+ ?
3. Если значение потенциала на мембране равно значению равновесного потенциала калия, в каком направлении (наружу или внутрь) происходит суммарное движение ионов калия?
4. Концентрация K^+ значительно выше внутри клетки, чем снаружи. Почему же тогда мембранный потенциал покоя имеет отрицательное значение?
5. Если лишить мозг кислорода, митохондрии в нейронах перестанут синтезировать АТФ. Как это скажется на мембранном потенциале? Почему?



Дополнительная литература

1. Kinnamon SC. 2013. Neurosensory transmission without a synapse: new perspectives on taste signaling. *BMC Biology* 11: 42.
2. Liberles SD. 2014. Mammalian pheromones. *Annual Review of Physiology* 76: 151–175.
3. Liman ER, Zhang YV, Montell C. 2014. Peripheral coding of taste. *Neuron* 81: 984–1000.
4. Murthy VN. 2011. Olfactory maps in the brain. *Annual Review of Neuroscience* 34: 233–258.
5. Stettler DD, Axel R. 2009. Representations of odor in the piriform cortex. *Neuron* 63: 854–864.
6. Zhang X, Firestein S. 2002. The olfactory receptor gene superfamily of the mouse. *Nature Neuroscience* 5: 124–133.