

Obecná fyziologie smyslů



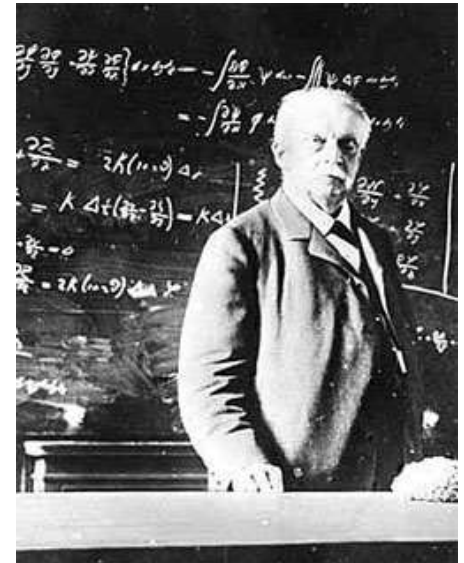
- Přes receptory vstupují informace do NS
- Smysly jsou branami do vědomí.
 - Jak vedou k subjektivní zkušenosti?
 - Jakými fyziologickými pochody?
 - Otcové experimentální psychologie



Ernst Weber
1795-1878

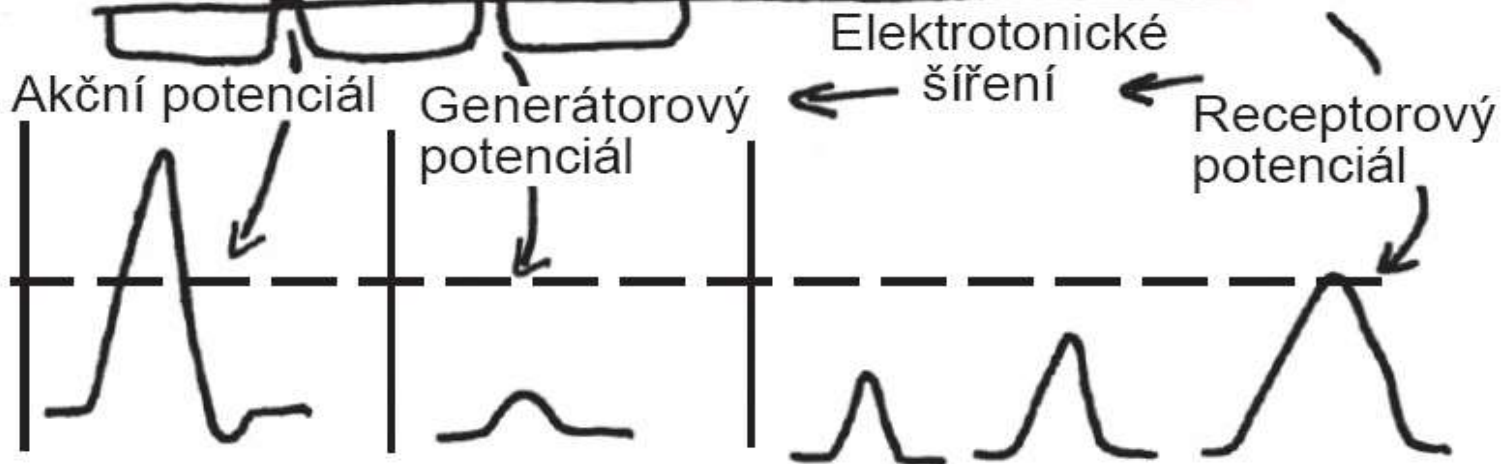
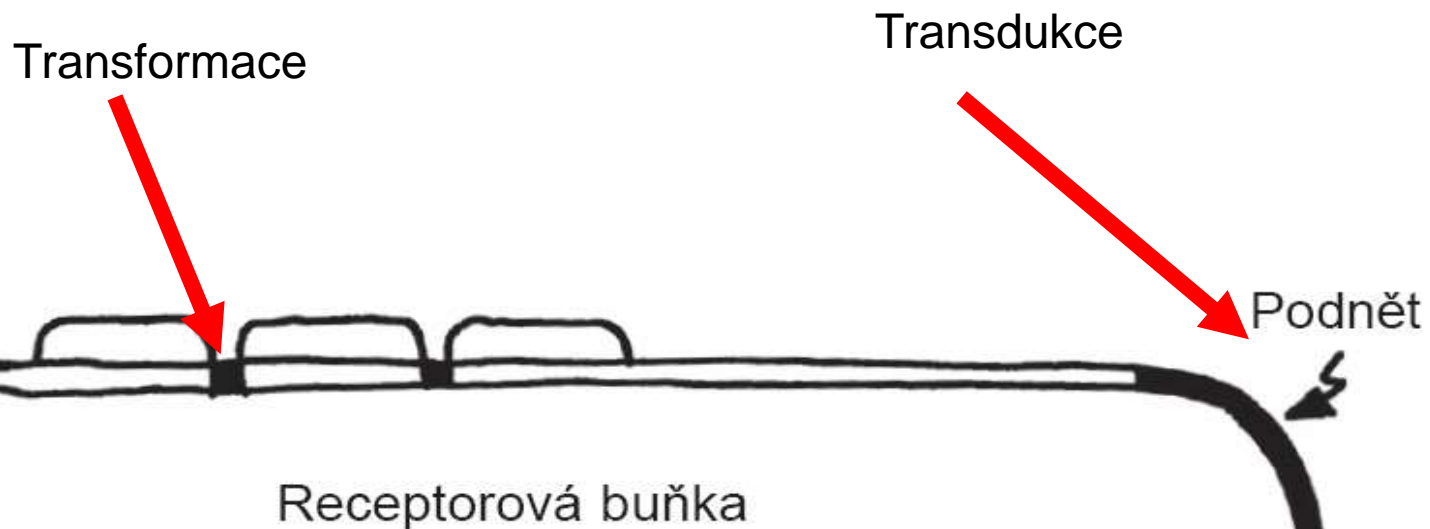


Gustav Fechner
1801-1887



Hermann Helmholtz
(1858 – 1871)

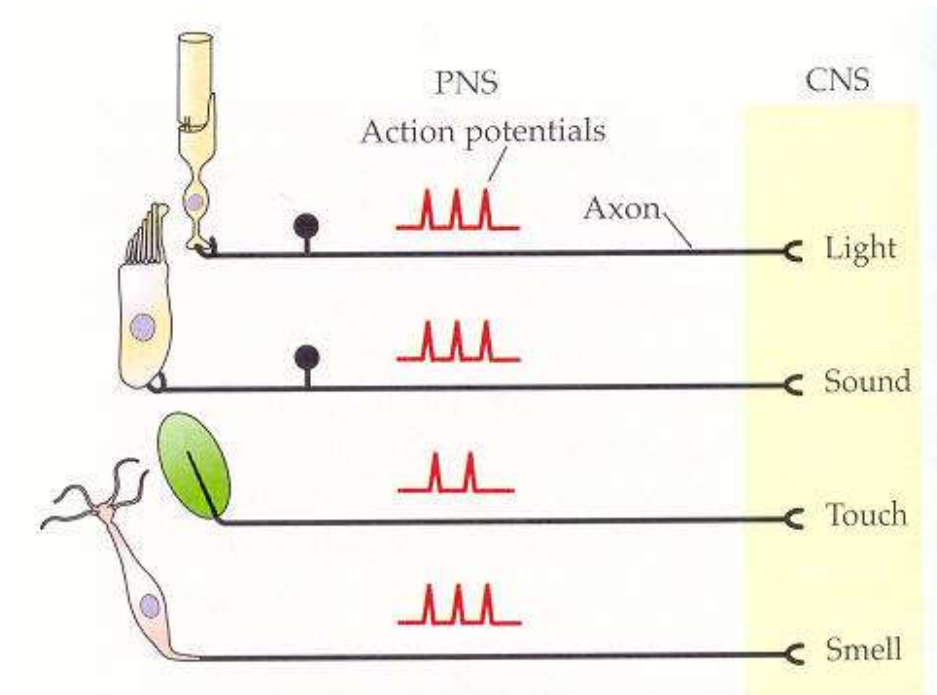
První podmínka vstupů: vznik potenciálu



Amplifikace

- 4 základní vlastnosti podnětu:

- Modalita
- Lokace („adresa“)
- Intenzita
- Trvání

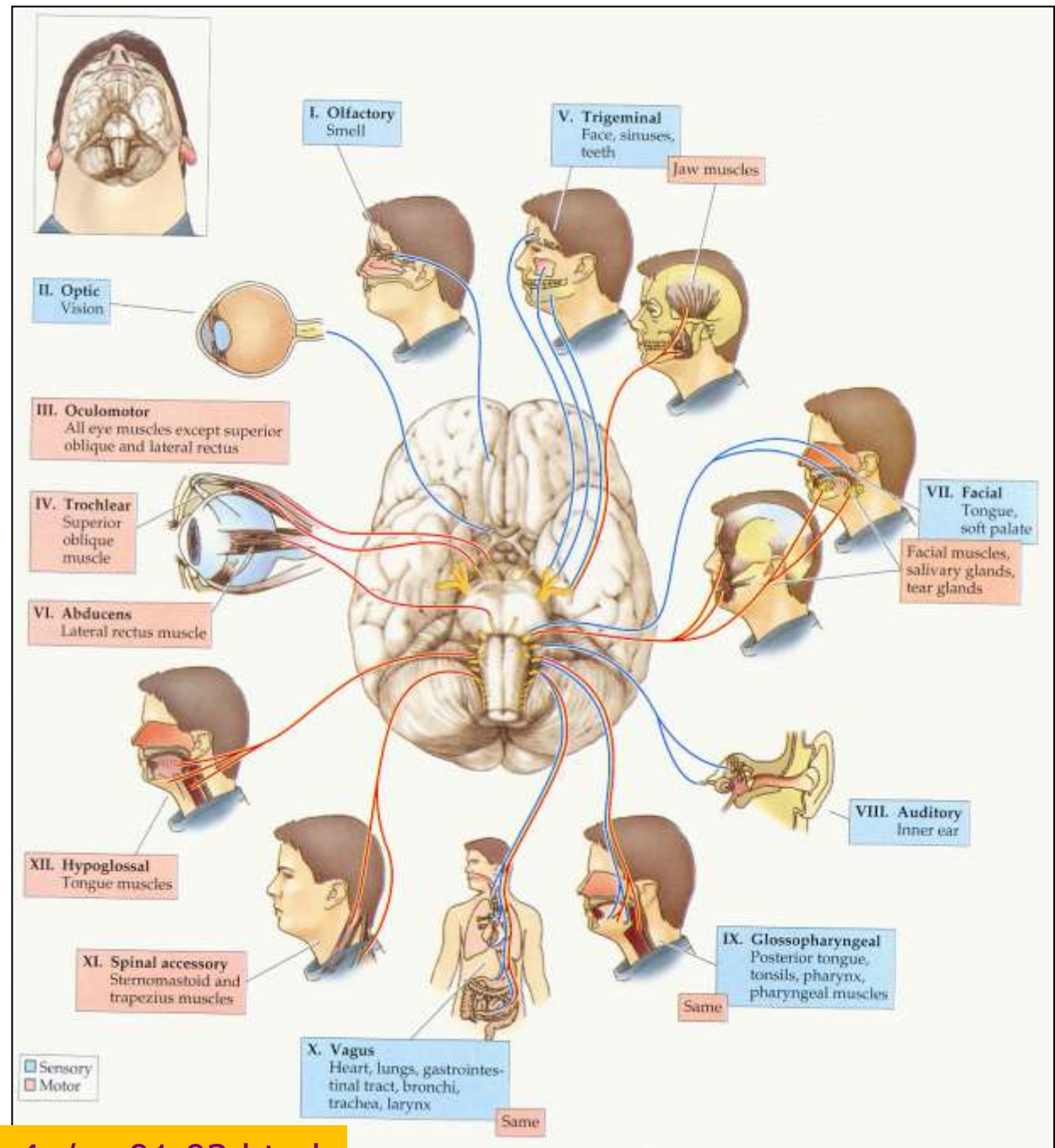


Modality – formy energie: chemická, teplotní, mechanická, světelná, elektrického a magnetického pole

Table 10.1 Main types of sensory modalities

Sensory modality	Form of energy	Receptor organ	Receptor cell
Chemical			
common chemical	molecules	various	free nerve endings
arterial oxygen	O ₂ tension	carotid body	cells and nerve endings
toxins (vomiting)	molecules	medulla	chemoreceptor cells
osmotic pressure	osmotic pressure	hypothalamus	osmoreceptors
glucose	glucose	hypothalamus	glucoreceptors
pH (cerebrospinal fluid)	ions	medulla	ventricle cells
Taste	ions and molecules	tongue and pharynx	taste bud cells
Smell	molecules	nose	olfactory receptors
Somatosensory			
touch	mechanical	skin	nerve terminals
pressure	mechanical	skin and deep tissue	encapsulated nerve endings
heat and cold	temperature	skin, hypothalamus	nerve terminals and central neurons
pain	various	skin and various organs	nerve terminals
Muscle			
vascular pressure	mechanical	blood vessels	nerve terminals
muscle stretch	mechanical	muscle spindle	nerve terminals
muscle tension	mechanical	tendon organs	nerve terminals
joint position	mechanical	joint capsule and ligaments	nerve terminals
Balance			
linear acceleration (gravity)	mechanical	vestibular organ	hair cells
angular acceleration	mechanical	vestibular organ	hair cells
Hearing	mechanical	inner ear (cochlea)	hair cells
Vision	electromagnetic (photons)	eye (retina)	photoreceptors

Adresa vstupu určuje
povahu (kvalitu)
vjemu- Labeled lines



3 úrovně organizace sensorických systémů

A) Receptory

B) Sensorické obvody a dráhy

C) Sensorická percepce

3 úrovně organizace sensorických systémů

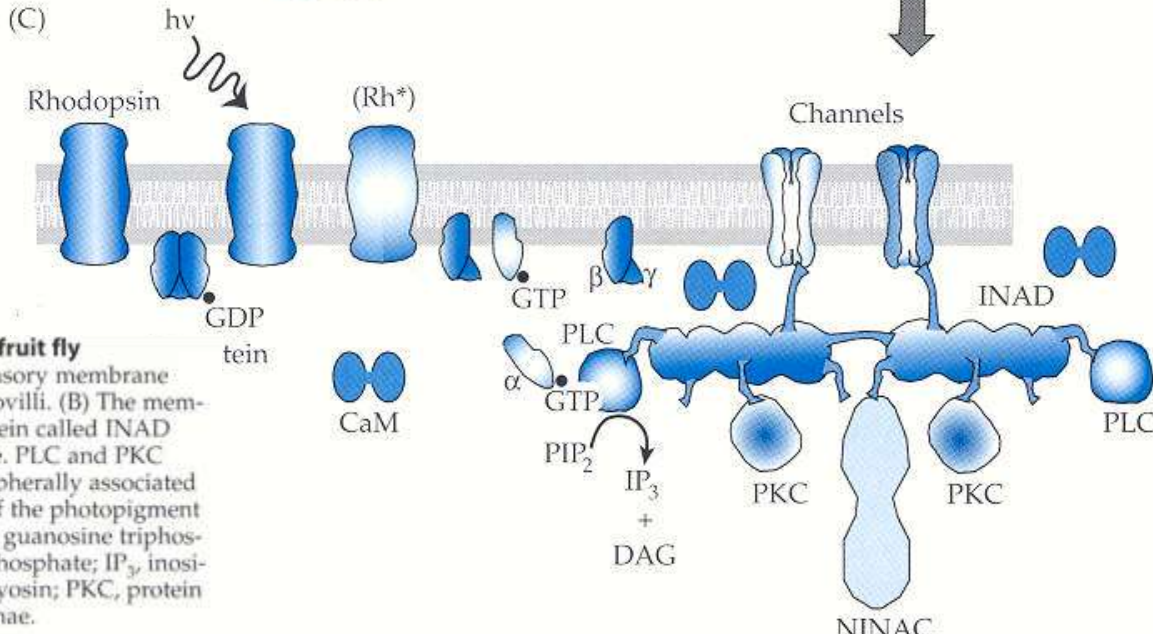
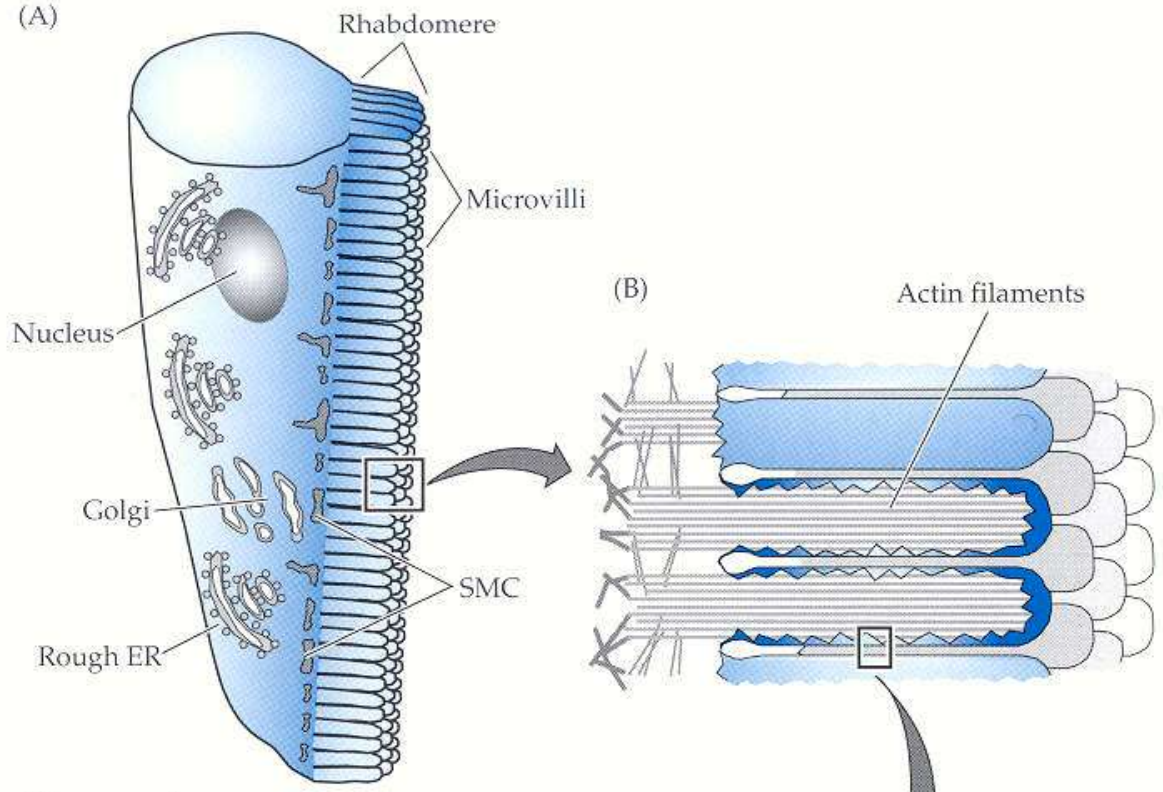
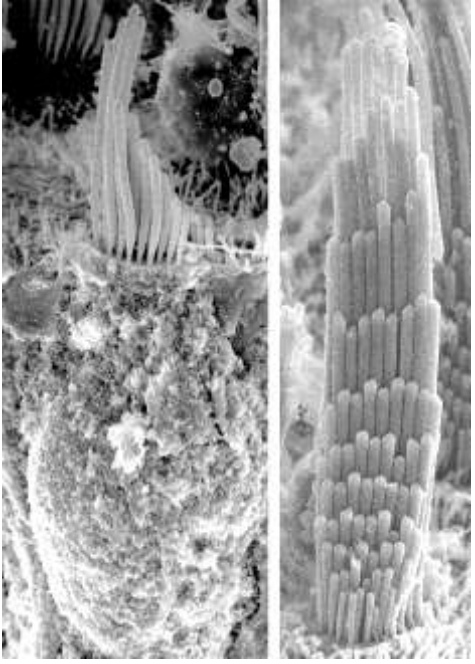
A) Receptory

Sensorická membrána specializovaná pro příjem dané formy energie

a) mikrovili- mikroklky (vláskové buňky, vomeronasální chemorecepce, fotorecepce členovců)

b) cilie – brvy, řasinky (čich v nosní sl., fotorecepce obratlovci)

Mikrovily, mikroklky
 Mikrofilamenta
 vláskové buňky,
 vomer.o., foto. členov.



Organization of sensory membrane of a photoreceptor in the fruit fly *Drosophila* (A) Anatomy of a *Drosophila* photoreceptor. The sensory membrane forms a structure, called a rhabdomere, composed of 50,000 microvilli. (B) The membrane of the microvillus is highly organized by a scaffolding protein called INAD (C), which binds to proteins in the cytosol and plasma membrane. PLC and PKC proteins are shown as if cytosolic but are likely to be at least peripherally associated with the plasma membrane. Abbreviations: Rh^{*}, activated form of the photopigment rhodopsin; GDP, guanosine diphosphate; CaM, calmodulin; GTP, guanosine triphosphate; PLC, phospholipase C; PIP₂, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; IP₃, inositol 1,4,5-triphosphate; DAG, diacylglycerol; NINAC, a form of myosin; PKC, protein kinase C; ER, endoplasmic reticulum; SMC, submicrovillar cisternae.

Poněvadž receptorové proteiny jsou integrální membránové proteiny, proces sensorické transdukce vyžaduje specializovaná místo – tzv. sensorickou membránu (SM). Ta bývá bohatě členěna, aby byl co největší povrch pro co nejvíce receptorů (tyčinky).

SM je u většiny receptorových buněk vyvinuta dvěma způsoby.

- A) Ve vláskových buňkách ucha a vestibulárního systému, čichových receptorech vomeronasálního orgánu a fotoreceptorech členovců je tvořena tzv. mikrovily. Mikrovilus je vysoce strukturovaná membránová vychlípenina (evaginace) zpravidla obsahující asi 40 paralelních vláken aktinu nebo jiného strukturálního proteinu jako je fibrin nebo villin, o kterých se předpokládá, že hrají roli při udržování tuhosti a tvaru mikrovilu. Tyto proteiny mohou ale také sloužit jako přípojná místa pro membránové proteiny a tak se účastnit organizace transdukční mašinerie.
- B) Ve vestibulárních receptorech měkkýšů, mechanoreceptorech hmyzu, čichových receptorech v nosní sliznici, fotoreceptorech obratlovců a některých bezobratlých je sensorická membrána ve spojení s cilií. Cilia jsou také vysoce organizované membránové evaginace ale mají odlišnou vnitřní organizaci. Vnitřek cilia obsahuje mikrotubuly složené z tubulinu, obvykle v charakteristickém uspořádání 9+2. U některých tyto centrální chybí, např. v obratlovčích tyčinkách a čípcích. Kromě mikrotubulů zde nalezneme další proteiny jako nexin, které drží tvar nebo slouží k pohybu.

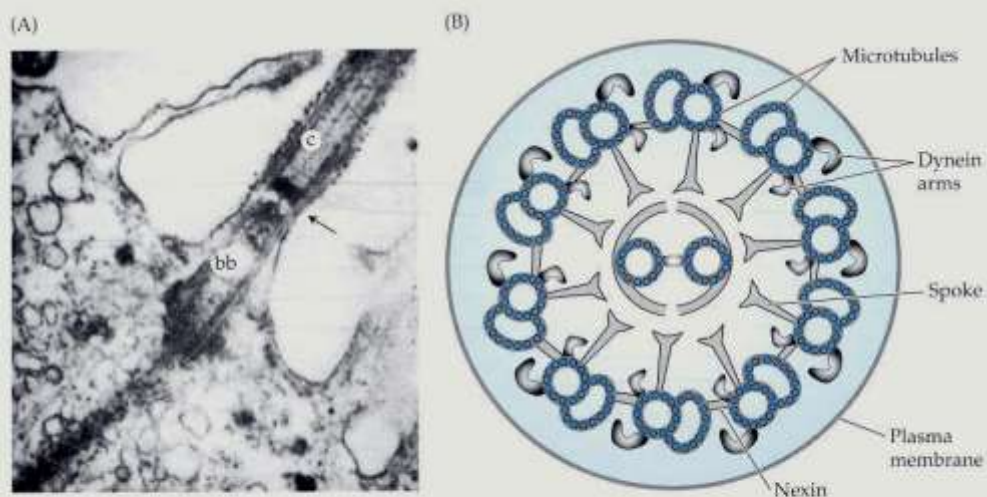


Figure 2.3
Cilium (A) Structure of a cilium from a sea urchin embryo. Note the basal body (bb) at the base of the cilium (c). Magnification 22,000 \times . (B) Schematic drawing of a cross section of cilium. (A from Chakrabarti et. al., 1998.)

Cilie (brvy, řasinky) Mikrotubuly

cilie (čichové r. v nosní
 sliznici, fotoreceptory
 obratlovců)

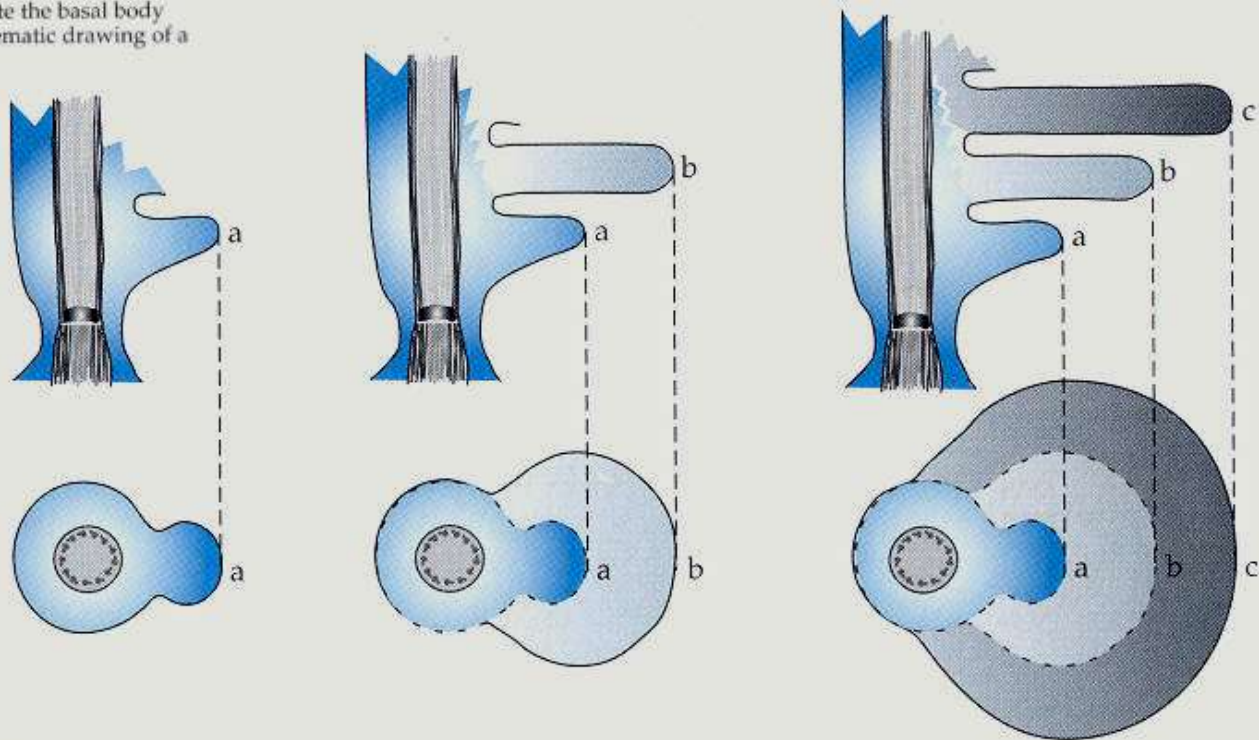
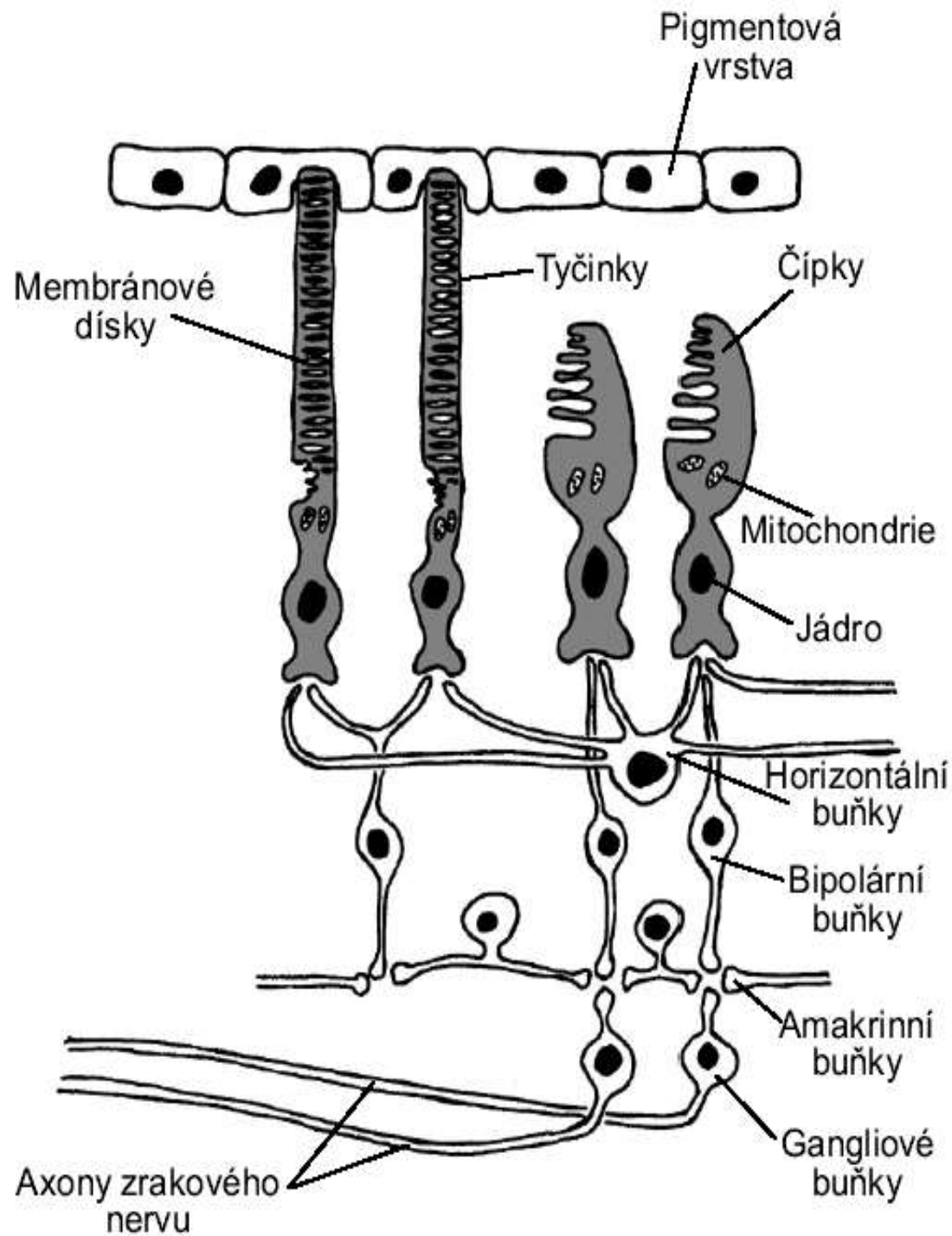


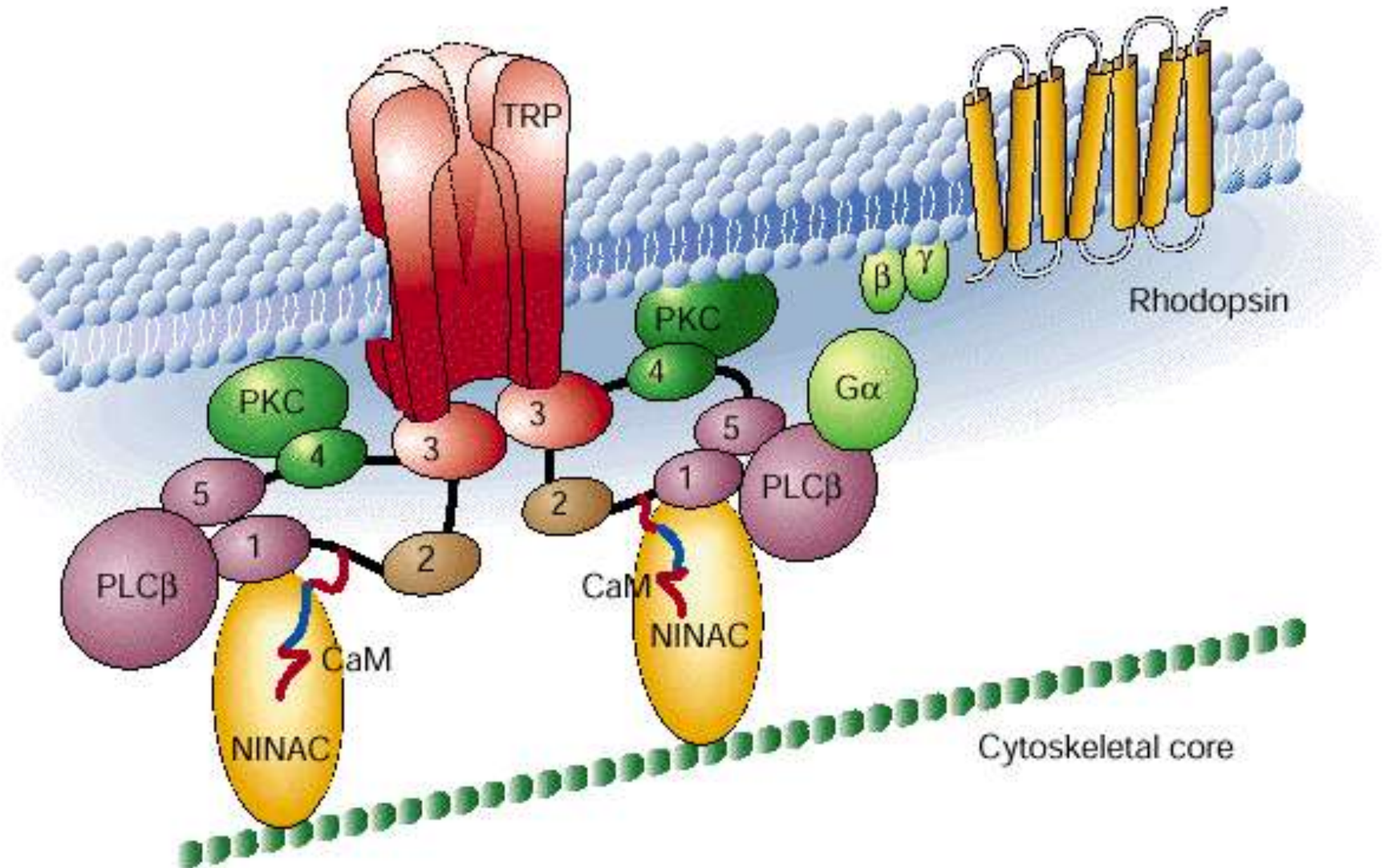
Figure 2.4
Formation of disks of a rod photoreceptor Disks are initiated at the base of the rod outer segment adjacent to a cilium. (After Steinberg, 1980.)

Cilia jsou produkována z bazálních tělísek z centriol, která jsou v dělicích se buňkách nezbytná pro organizaci a separaci chromozómů. U tyčinek se cilium organizuje a dává vznik vychlípeninám membrány. U tyčinek pak fúzuje membrána a měchýřky se odštípnou a tvoří vesikuly v cytoplasmě. U čípků není membránová fúze úplná, takže disky se neuzavřou.



Úloha cytoskeletu v signálních drahách recepčních buněk

Difuzní model signálového přenosu x Signalplex (transducizóm), scaffolding proteins; Multimolekulární signalizační komplex zvyšuje rychlost a specifitu „rozhovorů“



Drosophila jako užitečný model zrakové transdukce:

Organizace proteinů signalplexu
v čase a prostoru – oddělení, zhašení
v odpověď na světlo

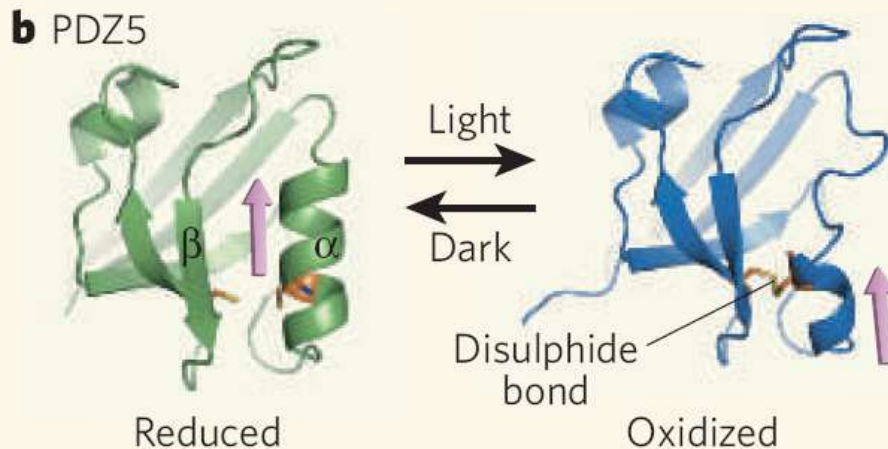
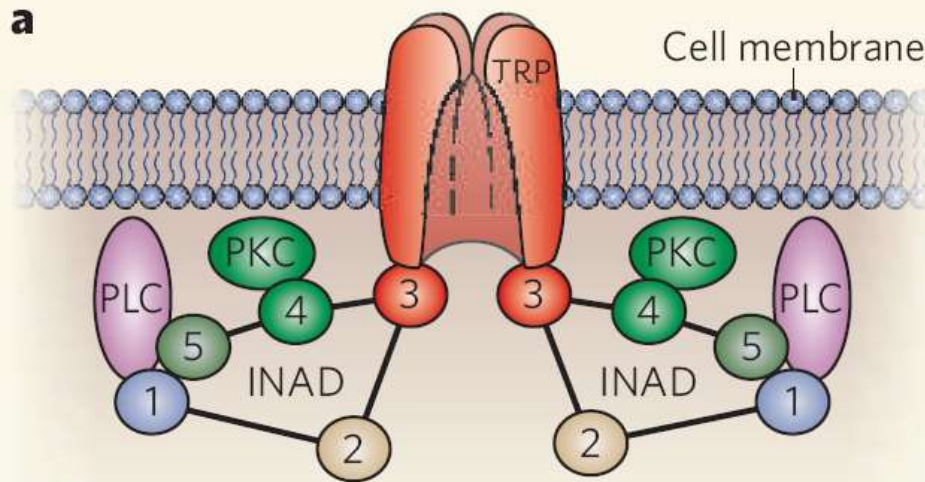
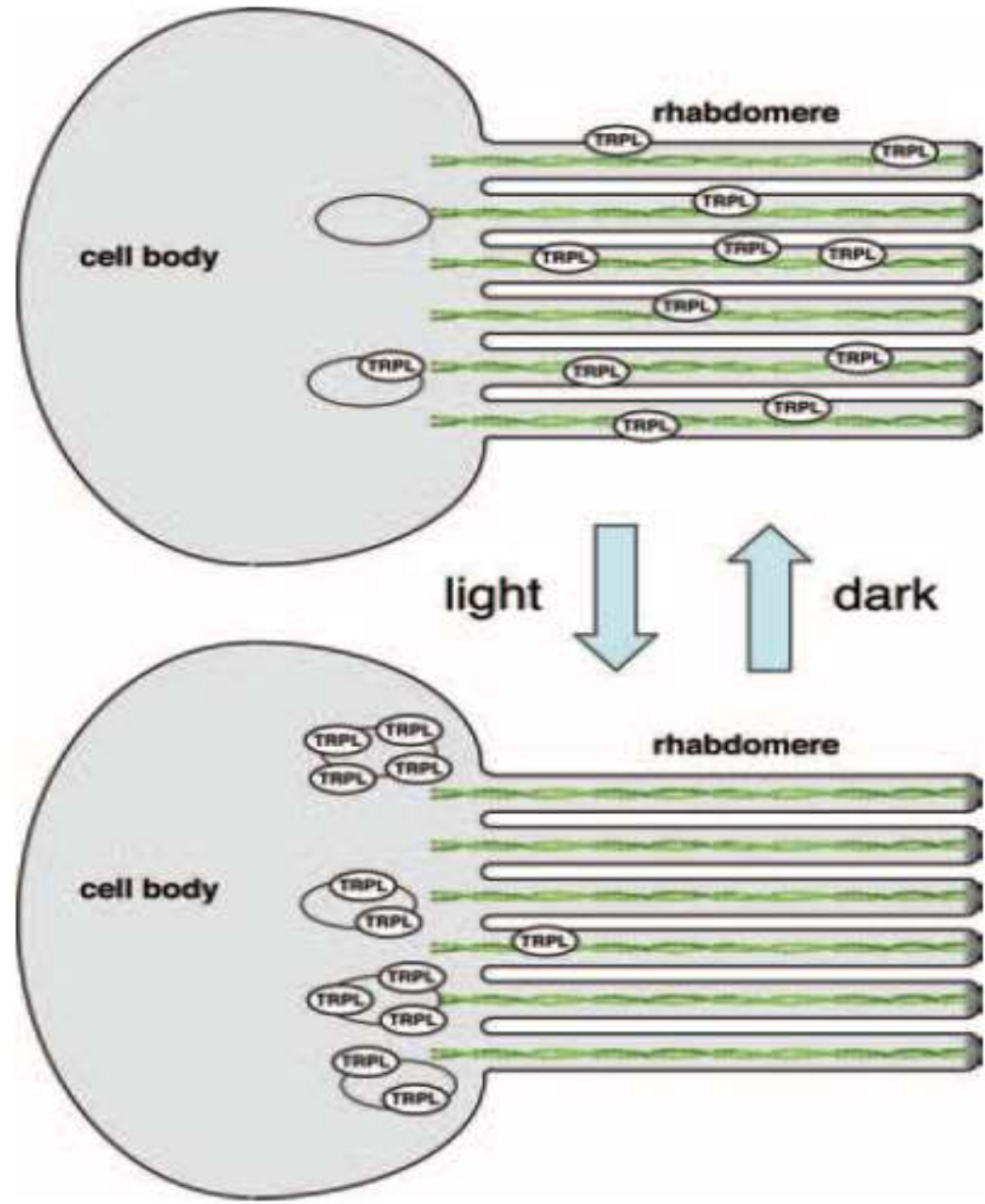
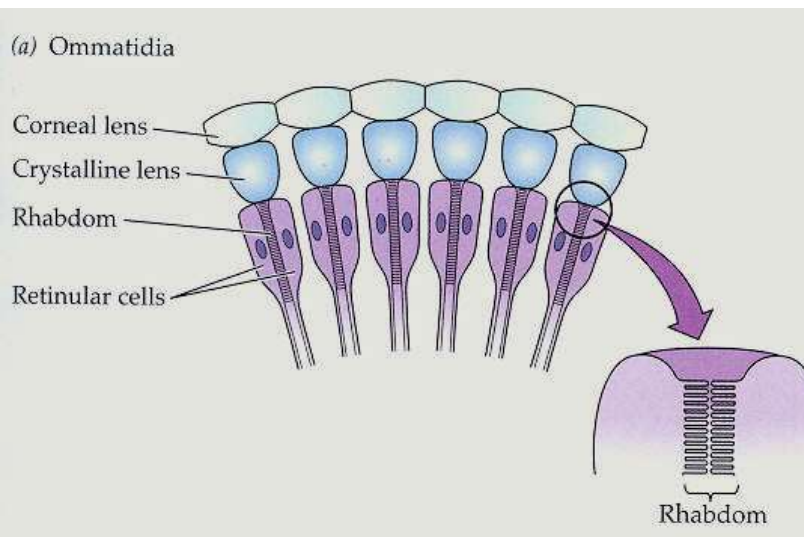


Figure 1 | Phototransduction in *Drosophila* and the INAD complex. **a**, The five PDZ domains of INAD (1–5) assemble components of the phototransduction cascade, including PLC, the TRP channel and PKC, into a signalling complex at the cell membrane. **b**, Mishra *et al.*² report that, in response to light, the PDZ5 domain of INAD undergoes a conformational change. In the dark, PDZ5 is in its canonical, reduced form, in which a groove between an α -helix and a β -sheet serves as a ligand-binding site. After stimulation with light, the PDZ5 domain undergoes a conformational change to an oxidized state, whereby the formation of a disulphide bond between two cysteine residues results in the unravelling of the α -helix and the distortion of the ligand-binding groove. Following this conformational switch, the ligand (arrowed) — putatively part of the PLC enzyme — can no longer bind. (Adapted from ref. 2.)

Úloha cytoskeletu v signálních drahách recepčních buněk

Taková adaptace?
Translokace TRP –
mechanismus adaptace
na tmou a světlo

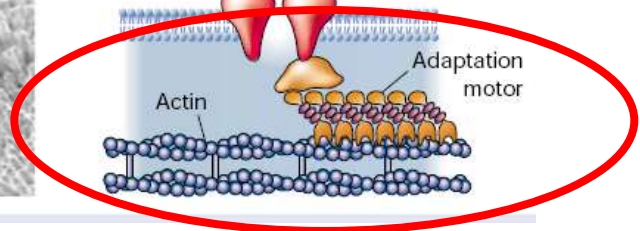
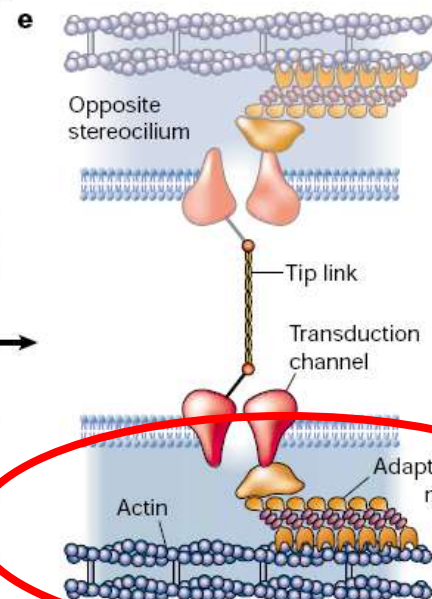
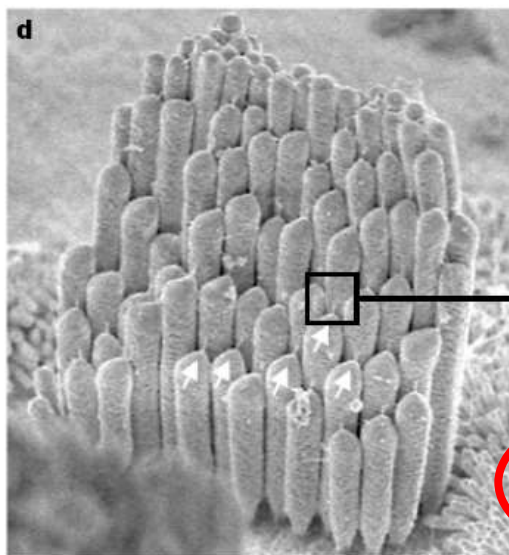
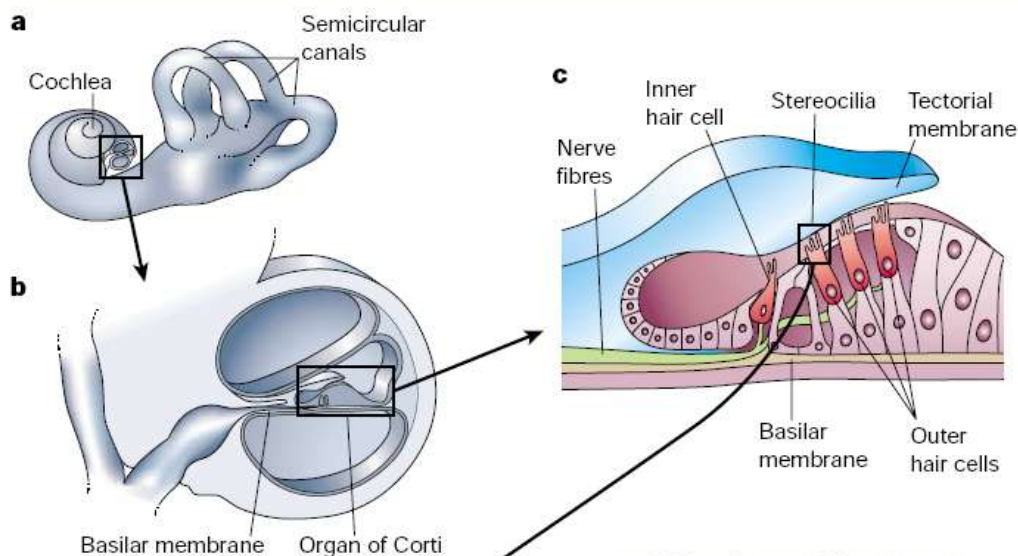


Úloha cytoskeletu v signálních drahách recepčních buněk

Vlásokvé buňky a úloha cytoskeletu

Adaptabilita sluchu na rozsah intenzit

Aktivní rezonanční aparát zesilující zvuky



Obnova smyslové membrány

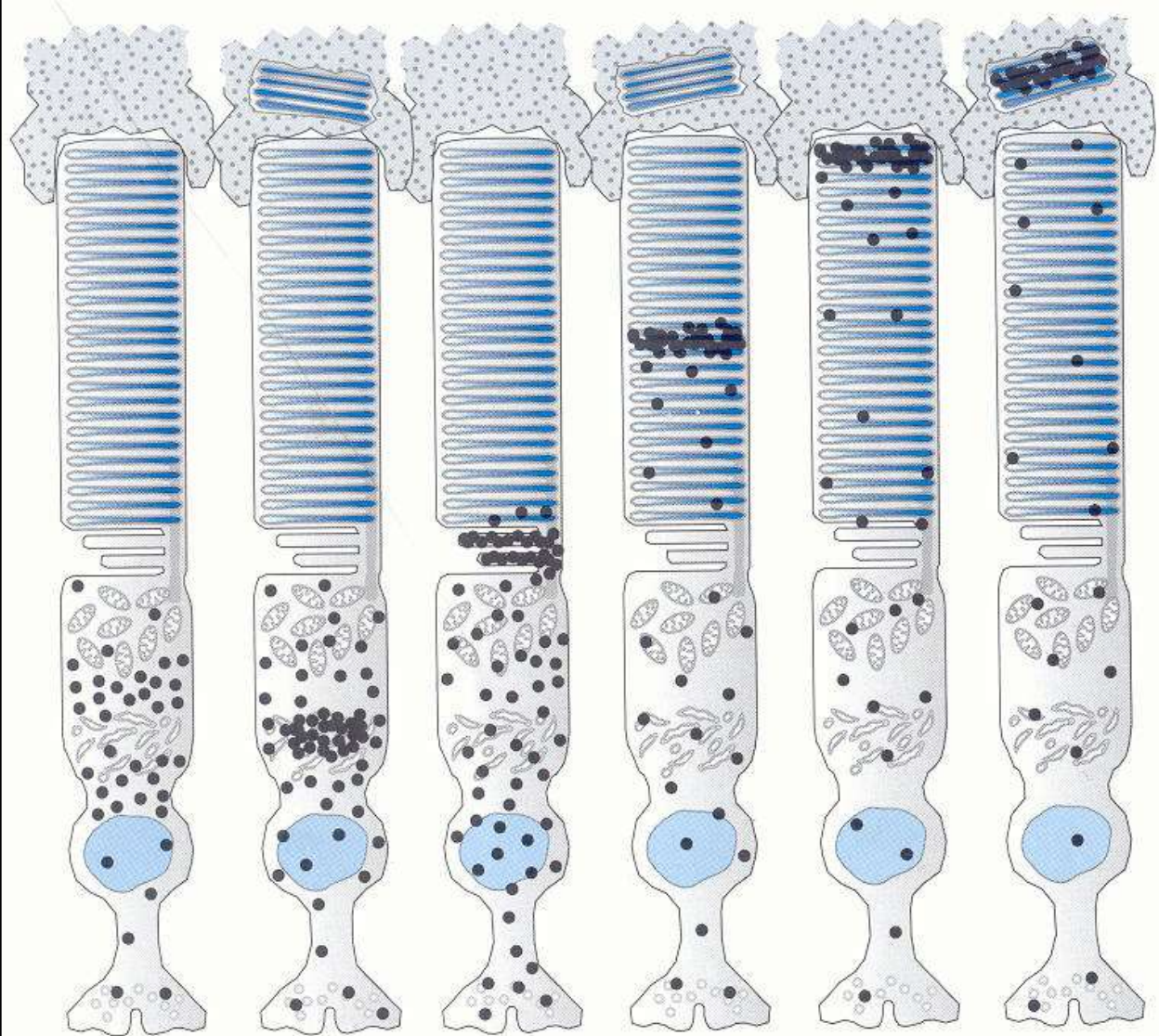
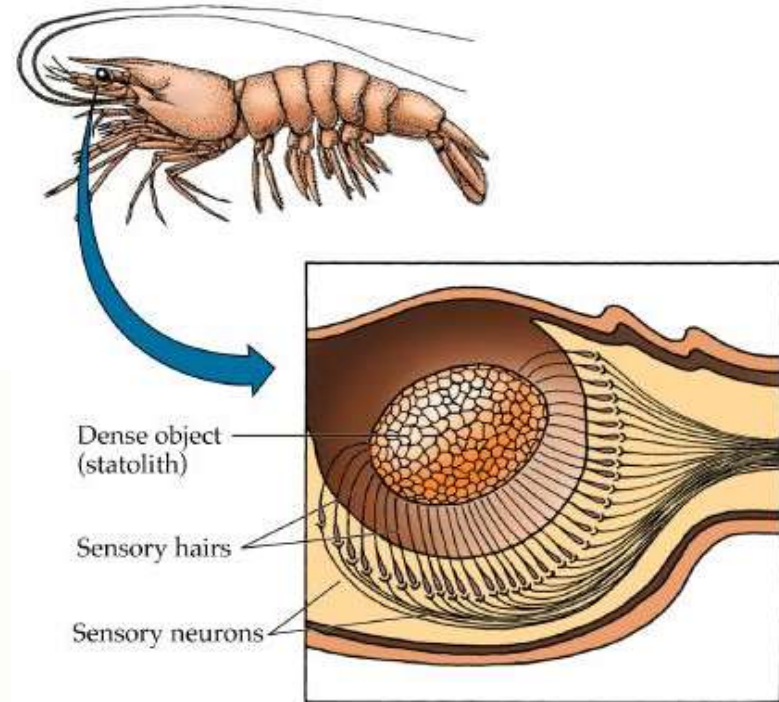


Figure 2.7

Renewal of sensory membrane in a vertebrate photoreceptor Renewal of membrane in the outer segment of rod photoreceptor. Black dots indicate labeled amino acid, first incorporated into protein in the inner segment, then transported to the outer segment as components of the disk (largely as rhodopsin). Synthesis of new disks pushes label upward until, after 10–14 days, it is shed by the outer segment and phagocytosed by the cells of an adjacent cell layer, called the retinal pigment epithelium. (After Young, 1976.)

Externí specializace

Ochrana, podpora, účast na recepci



© 1998 Sinauer

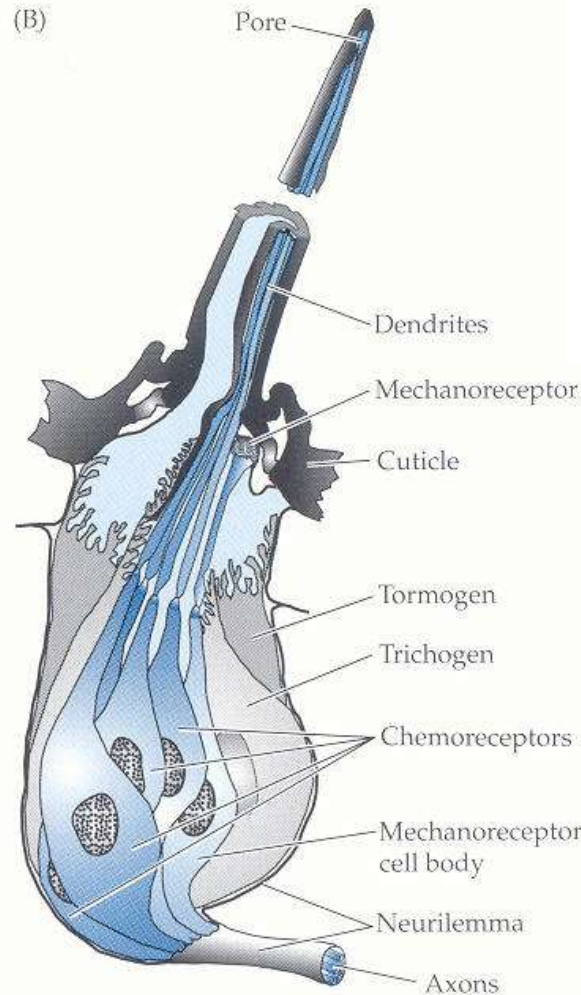
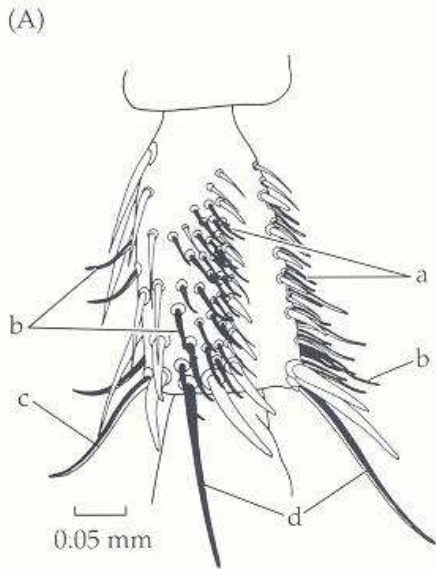
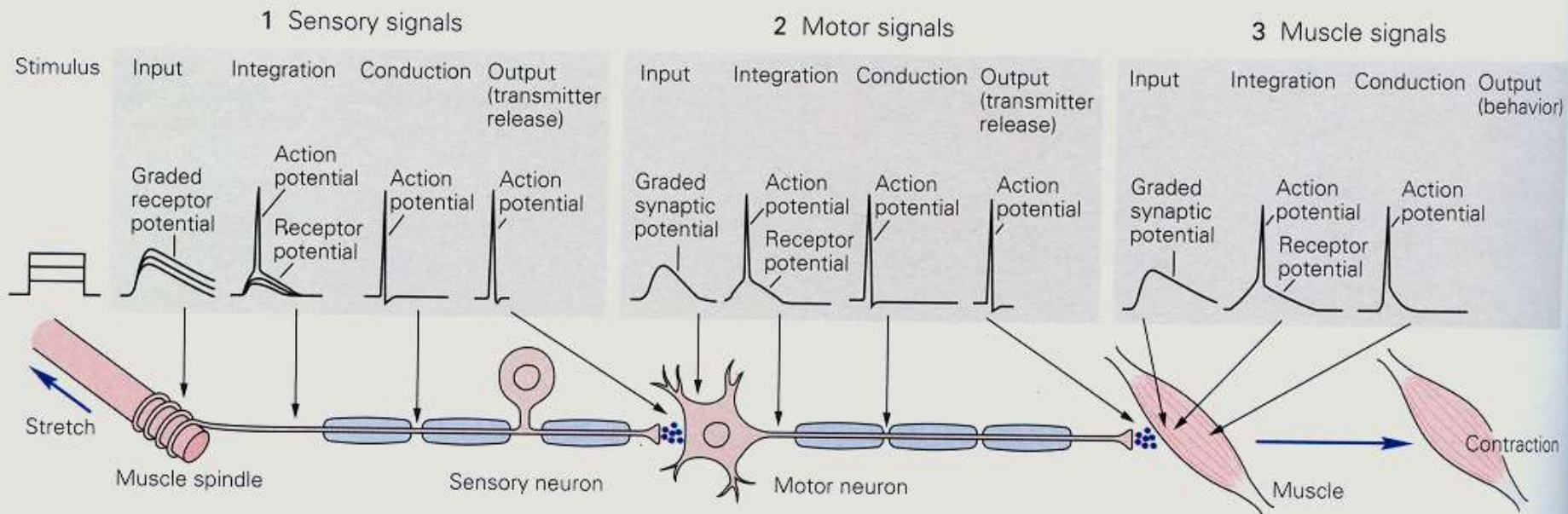
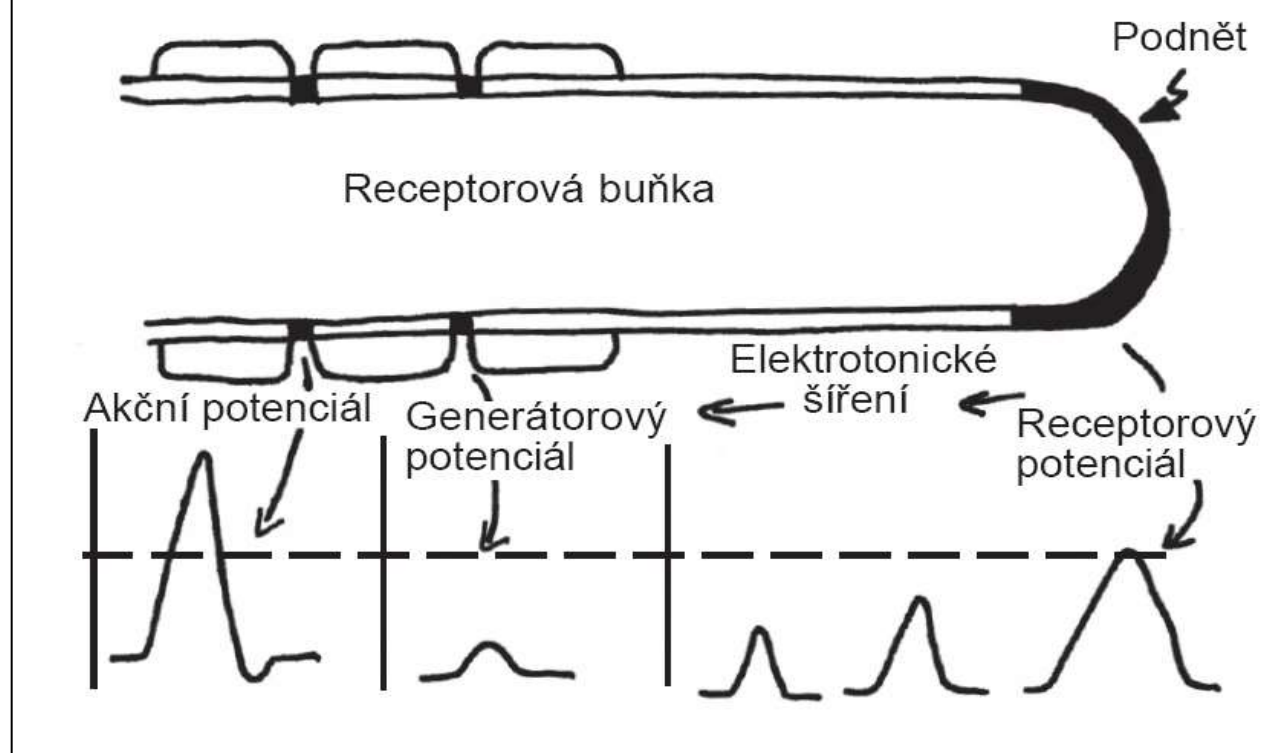


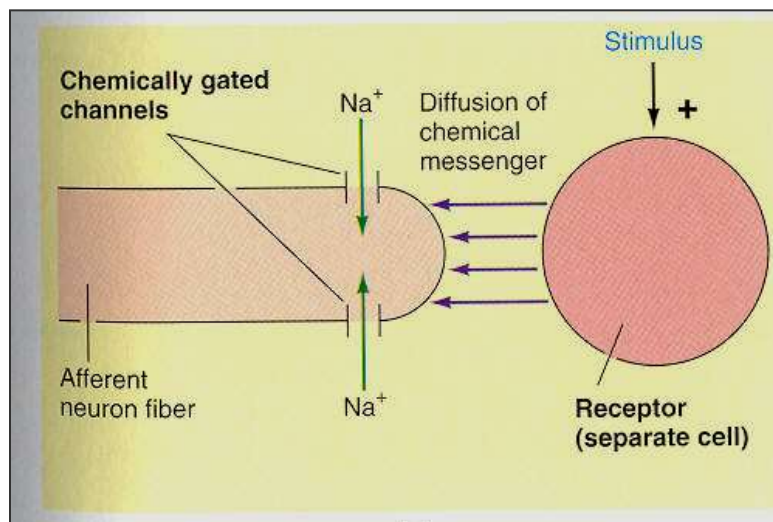
Figure 2.8
Taste receptors of the housefly
 (A) Chemosensory bristles (hairs) on the tarsus of the housefly. Letters indicate different anatomical classes of hairs (type a, type b, etc; see discussion in Chapter 8). (B) Structure of a chemosensory bristle. In addition to two to four chemoreceptors, the bristle also contains a single mechanoreceptor. Trichogen and tormogen cells are accessory cells that secrete the hair and bristle socket.

Kódování signálu



Kódování signálu

Sekundární receptor



Primární receptor

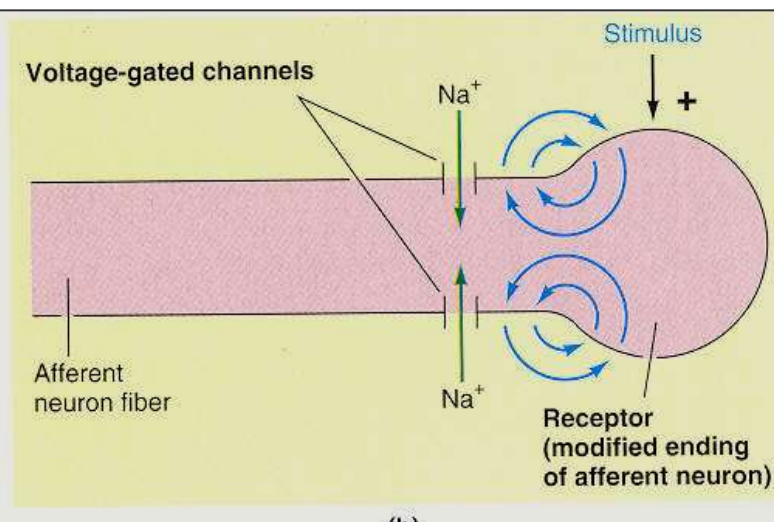


Table 10.1 Main types of sensory modalities

Sensory modality	Form of energy	Receptor organ	Receptor cell
Chemical			
common chemical	molecules	various	free nerve endings
arterial oxygen	O ₂ tension	carotid body	cells and nerve endings
toxins (vomiting)	molecules	medulla	chemoreceptor cells
osmotic pressure	osmotic pressure	hypothalamus	osmoreceptors
glucose	glucose	hypothalamus	glucoreceptors
pH (cerebrospinal fluid)	ions	medulla	ventricle cells
Taste	ions and molecules	tongue and pharynx	taste bud cells
Smell	molecules	nose	olfactory receptors
Somatosensory			
touch	mechanical	skin	nerve terminals
pressure	mechanical	skin and deep tissue	encapsulated nerve endings
heat and cold	temperature	skin, hypothalamus	nerve terminals and central neurons
pain	various	skin and various organs	nerve terminals
Muscle			
vascular pressure	mechanical	blood vessels	nerve terminals
muscle stretch	mechanical	muscle spindle	nerve terminals
muscle tension	mechanical	tendon organs	nerve terminals
joint position	mechanical	joint capsule and ligaments	nerve terminals
Balance			
linear acceleration (gravity)	mechanical	vestibular organ	hair cells
angular acceleration	mechanical	vestibular organ	hair cells
Hearing	mechanical	inner ear (cochlea)	hair cells
Vision	electromagnetic (photons)	eye (retina)	photoreceptors

Kódování signálu – překódování intenzity do frekvence AP

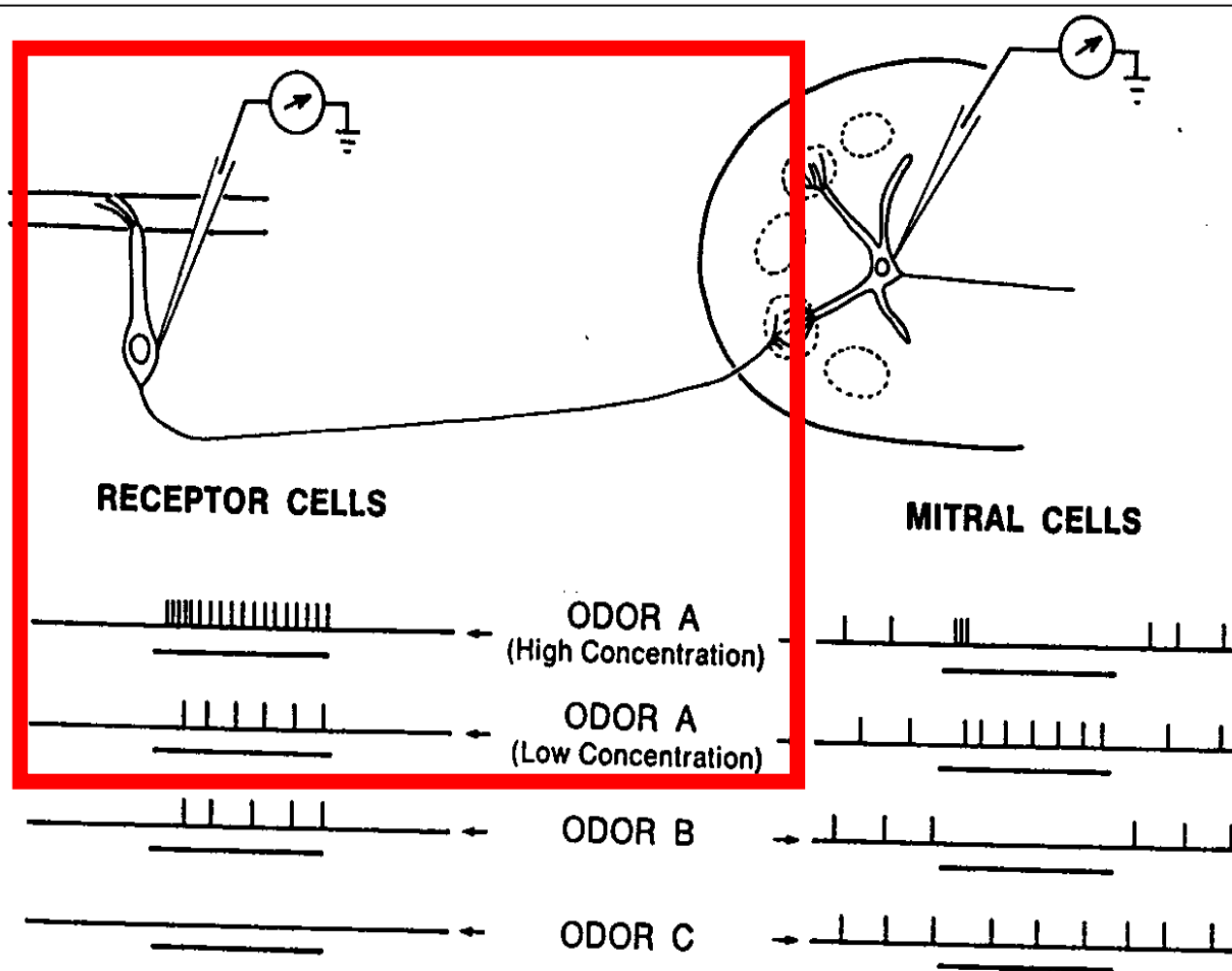


Fig. 11.11 Extracellular single-unit recordings of responses to odors of receptor cells (*left*) and mitral cells (*right*) in the salamander, showing different types of responses and different temporal patterns of activity. (After Kauer, 1974, and Getchell and Shepherd, 1978)

Známe také spontánní aktivitu a sestupné řízení (od centra dolů na periferii)

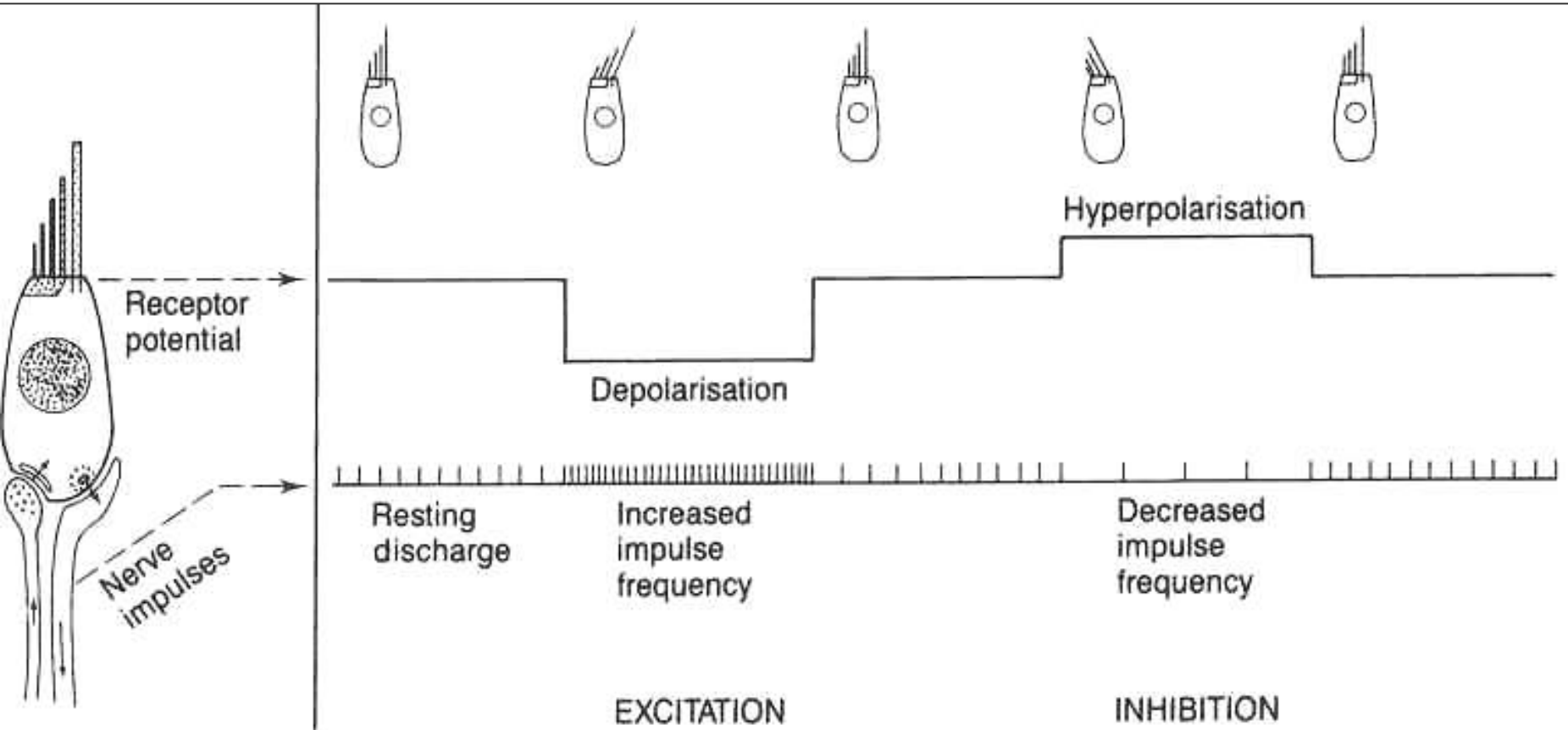


Table 10.3 Common operations in sensory transduction

Transduction operations	Operations in single sensory cells	Operations in cell populations
Detection ↓	Perireceptor mechanisms: filters: carriers: tuning; inactivation Sensitivity Rapidity	Perireceptor mechanisms: filters; carriers; tuning; inactivation Different thresholds
Amplification ↓	Positive feedback Active processes Signal/noise enhancement	Positive feedback Signal/noise enhancement
Encoding/ discrimination ↓	Intensity coding Quality coding Temporal differentiation	Different dynamic ranges Quality independent of intensity Center-surround antagonisms Opponent mechanisms Construction of maps
Adaptation and termination ↓	Desensitization Negative feedback Temporal discrimination Repetitive responses	Temporal discrimination
Sensory channel gating ↓	Open or close conductance gating	
Electrical response ↓	Depolarization or hyperpolarization	
Transmission to brain	Electrotonic spread Active properties Synaptic output or impulse discharges	Spatial patterns: maps and image formation Temporal patterns: directional selectivity, etc.

Receptory většinou výrazně zesilují slabý podnět na silnější stimul. Např. některé fotoreceptory jsou schopny detekovat jediný foton s energií 10^{-19} J. Zachycení tohoto fotonu může vést k otevření 10^3 - 10^4 iontových kanálů a vyvolá elektrický proud o energii 10^{-15} J. Zesílení je tedy řádu 10^4

Jednoduchá receptorová buňka (primární receptor)
 Inervovaná receptorová buňka (sekundární receptor)
 Místa vzniku akčního potenciálu a speciální konstrukce synapsí

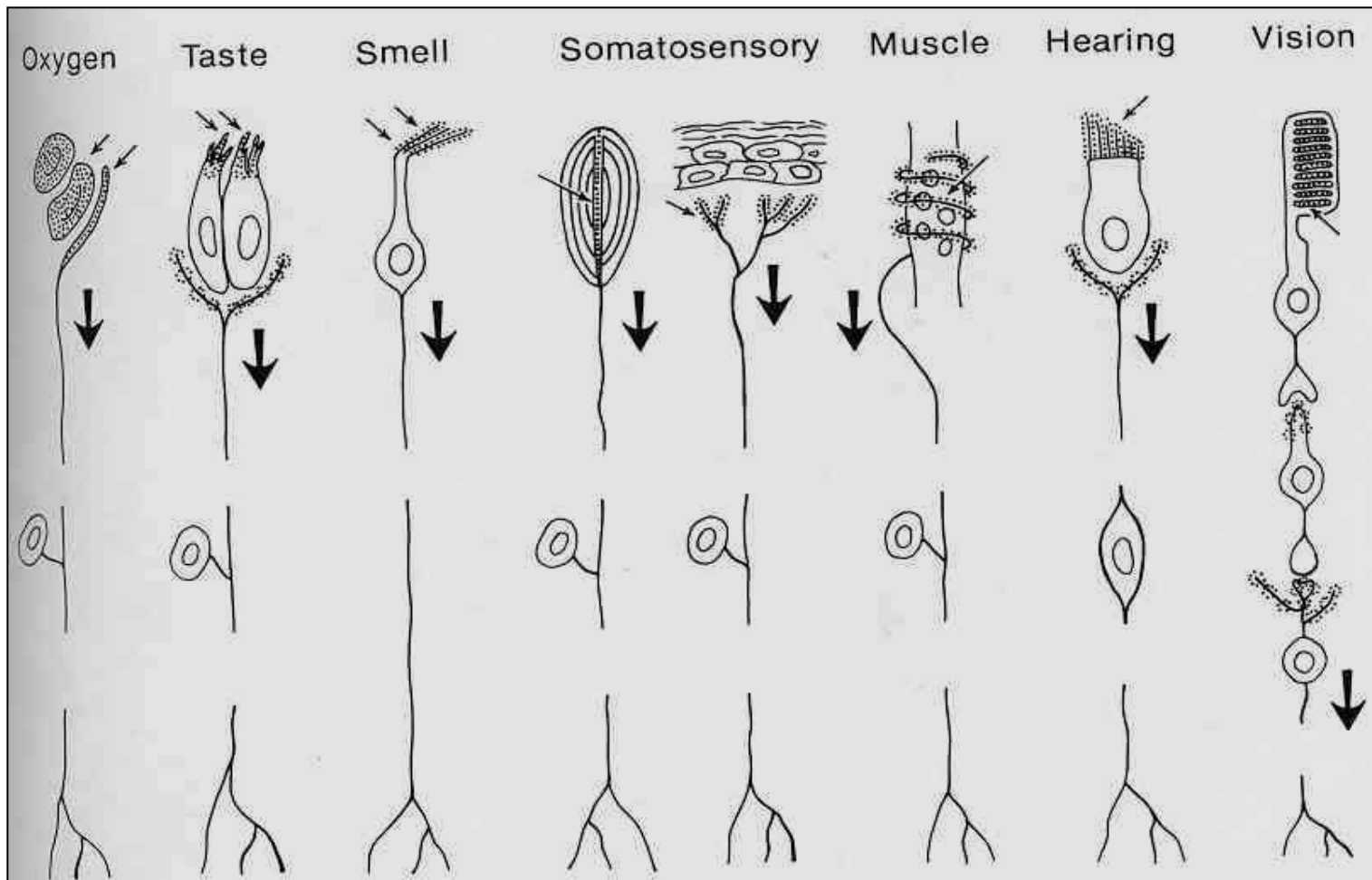
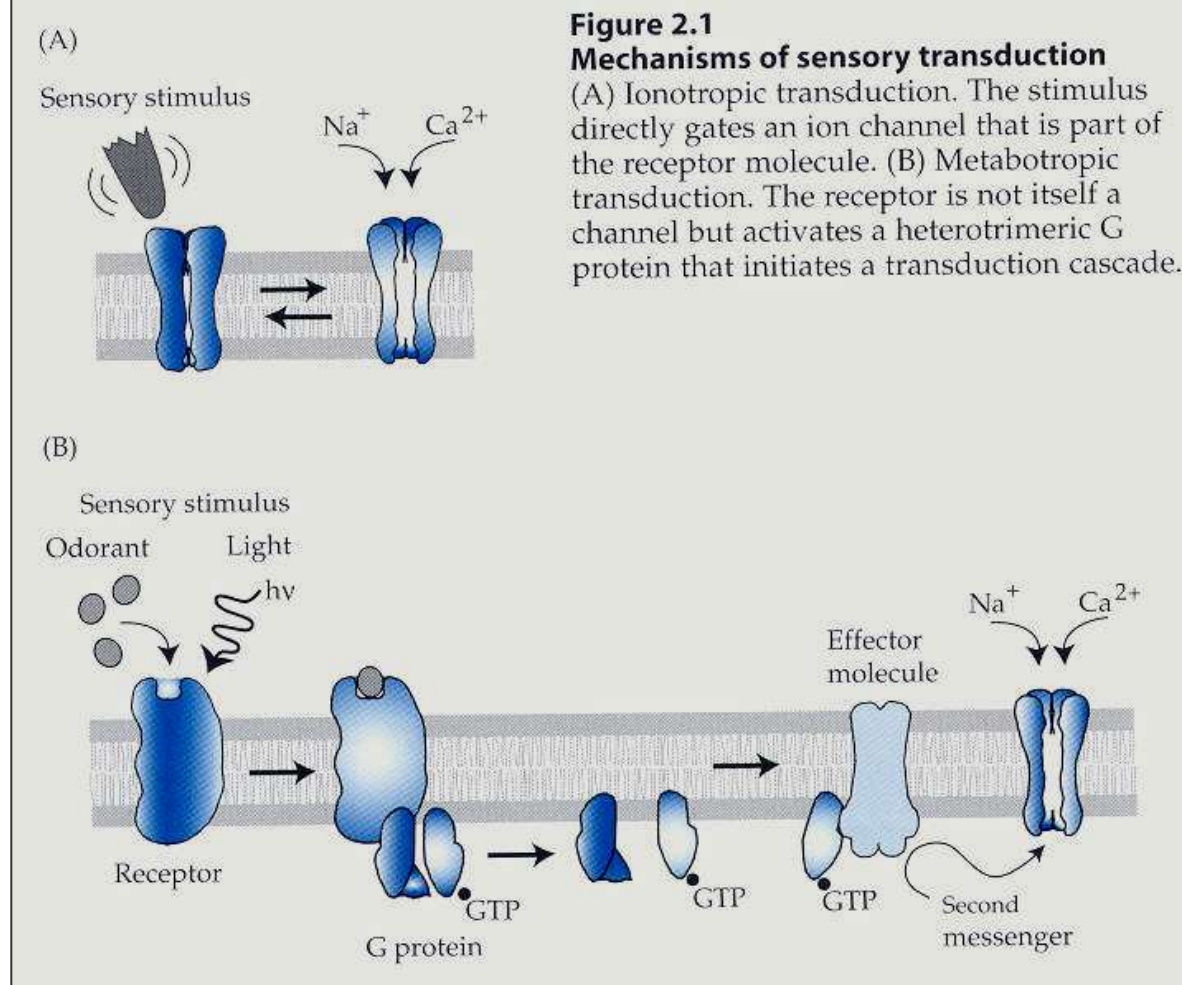


Fig. 10.1 Different types of sensory receptor cells in vertebrates. Small arrows indicate sites where sensory stimuli act. Stippling indicates sites for transduction of the sensory stimuli, and also for synaptic transmission; both of these sites mediate graded signal transmission. Heavy arrows indicate sites of impulse initiation. (Adapted from Bodian, 1967)



Ionotropní – přímá stimulace kanálu

Metabotropní – stejně jako hormony,
transmitery...

Receptor ne vždy nutný – slano, MGP

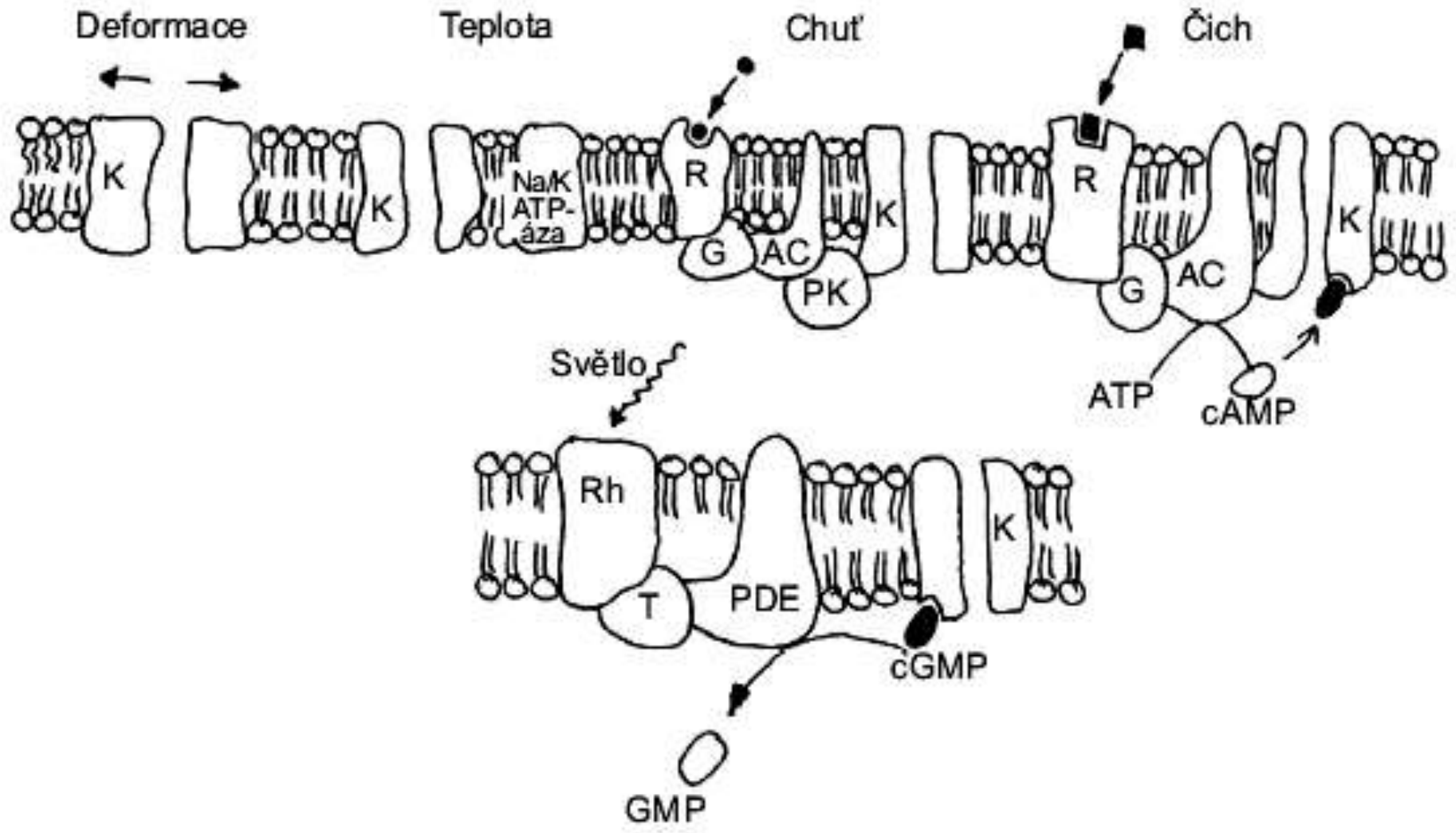


Table 10.2 Steps in sensory transduction

Transduction step	Vision	Olfaction	Taste		
			Sweet/bitter amino acids	Salt/sour	Mechanoreception (hair cells)
Energy	Photons	Molecules	Molecules	Na ⁺ , H ⁺	Displacement
Membrane receptor	7TD family: rhodopsin	7TD family: olfactory	7TD family: gustatory		
G protein	Transducin	G _{olf}	G _{gust}		
G-protein target	Phosphodiesterase	Adenylate cyclase III; phospholipase C	AC; PLC		
Second messenger	cGMP	cAMP; IP ₃	cAMP; IP ₃		
Protein kinase			Protein kinase A?		
Membrane channel	Cationic; inward	Cationic; inward Anionic; inward	K ⁺	Na ⁺ ; K ⁺	Cationic; inward
Sensory response	Close channel	Open channel	Close channel	Open; close	Open channel
Adaptation mechanism	Ca ²⁺ ; phosphorylation?; arrestin	Ca ²⁺ ; protein kinases ?	?	?	Myosin/actin motor; Ca ²⁺ ?
Cell body output	Synapses	Impulses	Synapses	Synapses	Synapses

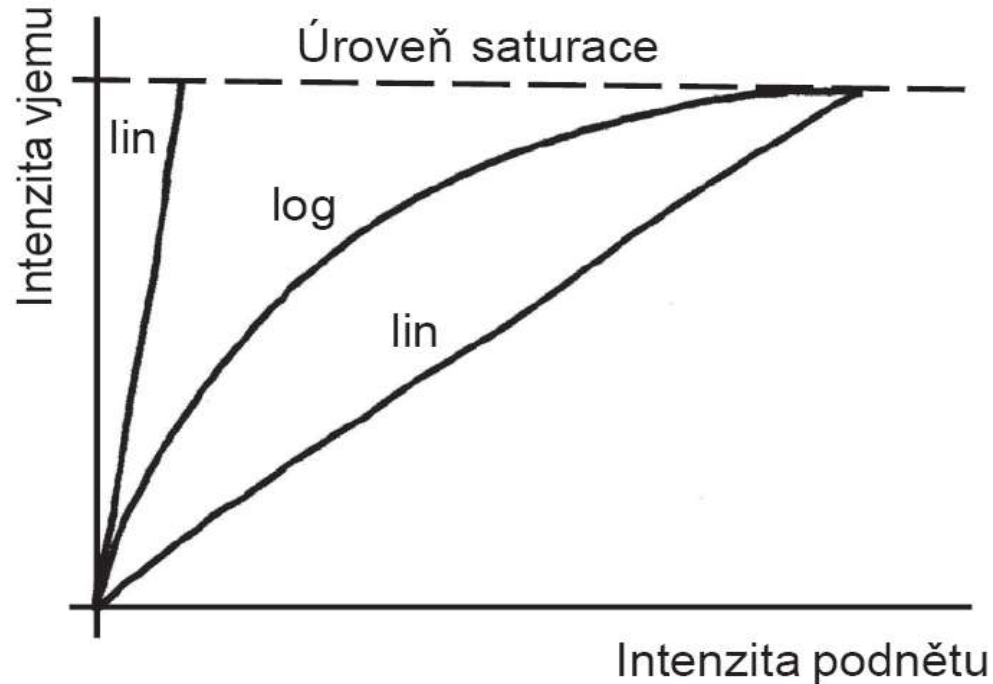
7TD family: 7 transmembrane domain receptor family.

From Shepherd (1991b)

Weber-Fechnerův psychofyzický zákon

$$S = a \log I/I_0 + b$$

Weber gradually increased the weight that a blindfolded man was holding and asked him to respond when he first felt the increase



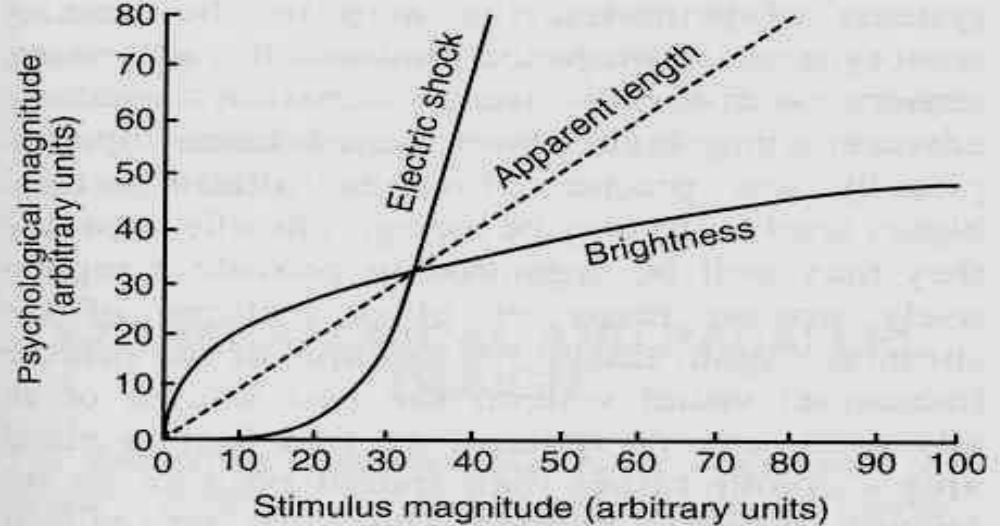
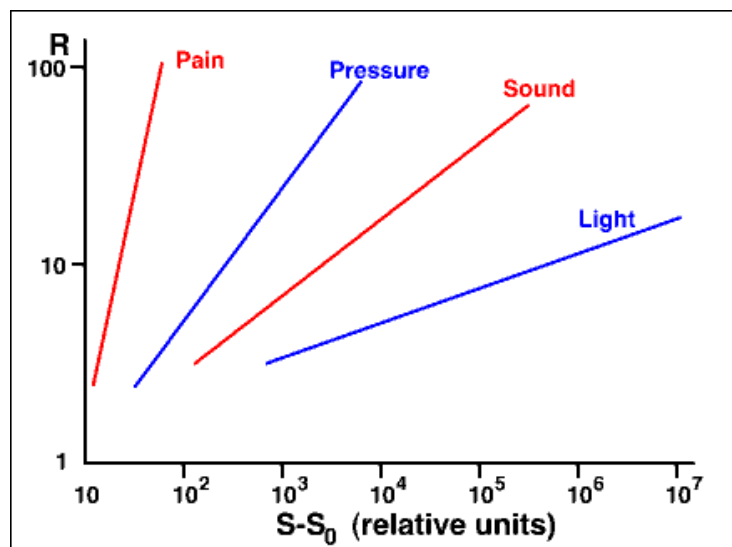
Obr. 4.15. Intenzita vjemu roste s intenzitou podnětu logaritmicky – ne lineárně. Tento kompromis mezi rozlišovací schopností a saturačním prahem (nasyčením) receptorů umožňuje zachovat odstupňovanou reakci na velmi široký rozsah intenzit současně s velkou citlivostí pro slabé podněty.

Neplatí ale pro všechny modality.

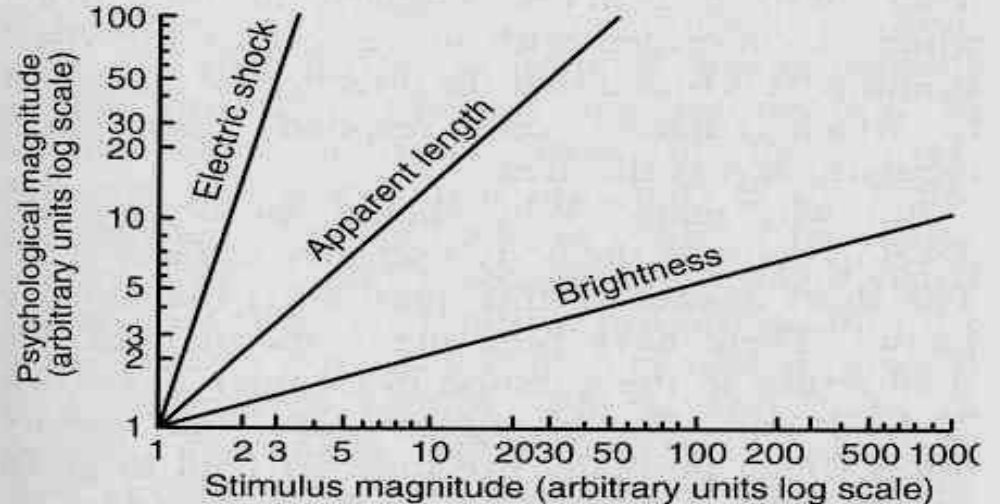
"is this sound twice as strong as that sound?" Stevens found that such results from different sensory modalities varied too much in "steepness" to be fitted by the Webner-Fechner law. Instead he introduced a formula with one more parameter, and therefore more flexible:

$$R = k (S - S_0)^{\alpha}$$

Exponent závisí na typu stimulu

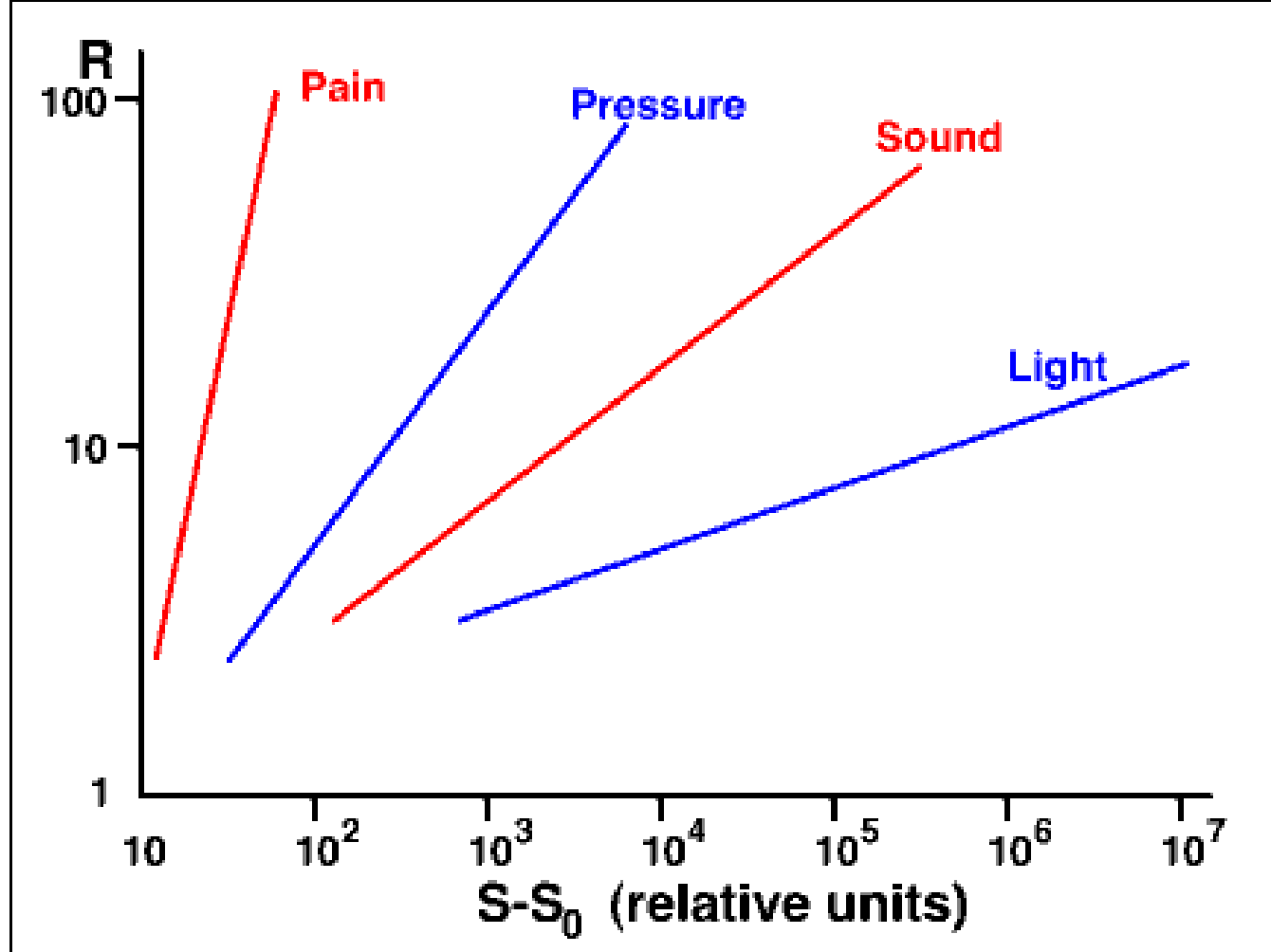


A



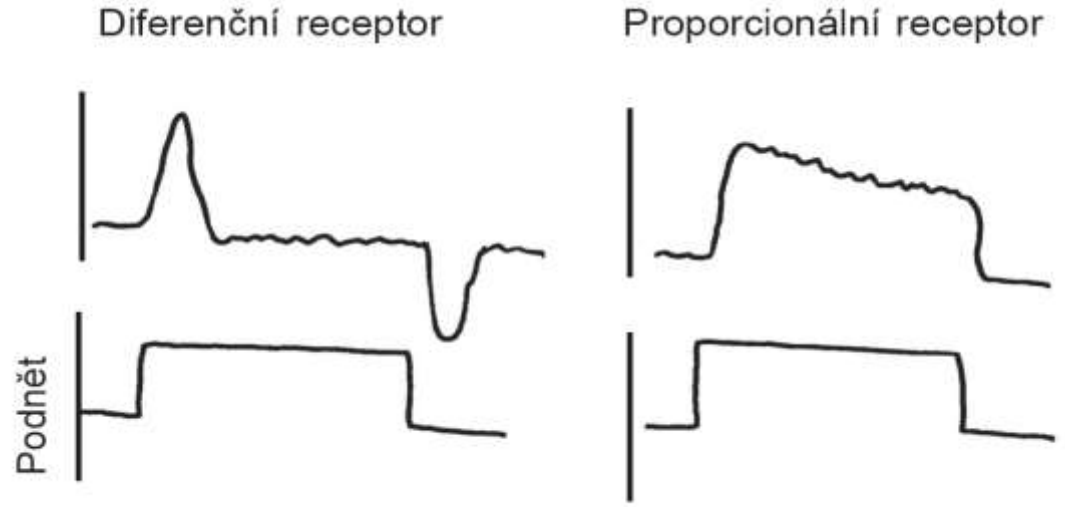
B

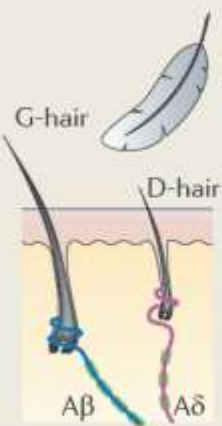
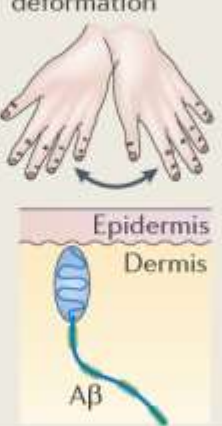
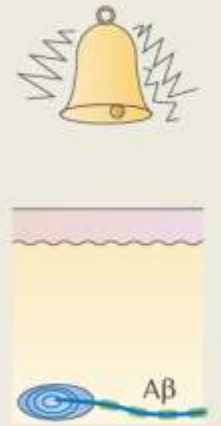
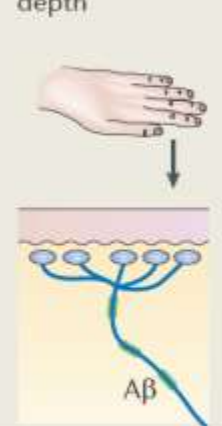










Figure 3.2 Psychophysical correlations. (a) When subjective magnitude is graphed against stimulus magnitude on linear coordinates the lines are frequently curved upwards or downwards. (b) When graphed against log-log coordinates straight lines are obtained whose gradients depend on the value of the exponent, 'n'. From Stevens, 1961



Pain has a high value of a , reflected in a steep curve. In other words, once a stimulus is strong enough to elicit pain, the pain rapidly becomes stronger as the stimulus becomes stronger. The other modalities shown have successively lower a values, which means that they can cover much wider ranges of stimulus intensity.

Sensorická adaptace



	a	b	c	d	e	f	g
Receptor subtype	Hair follicles	Meissner corpuscle	Pacinian corpuscle	Merkel cell-neurite complex	Ruffini corpuscle	C-fibre LTM	Mechano-nociceptor Polymodal nociceptor
Skin stimulus	Light brush	Dynamic deformation	Vibration	Indentation depth	Stretch	Touch	Injurious forces
							
Afferent response	RA, LT	RA, LT	RA, LT	SA, LT	SA, LT	SA, LT	SA, HT
Stimulus							

Adaptace: inaktivace kanálů, často pod vlivem Ca, odstředivé tlumení z CNS
 Vliv přídatných struktur na adaptaci Paciniho tělíska

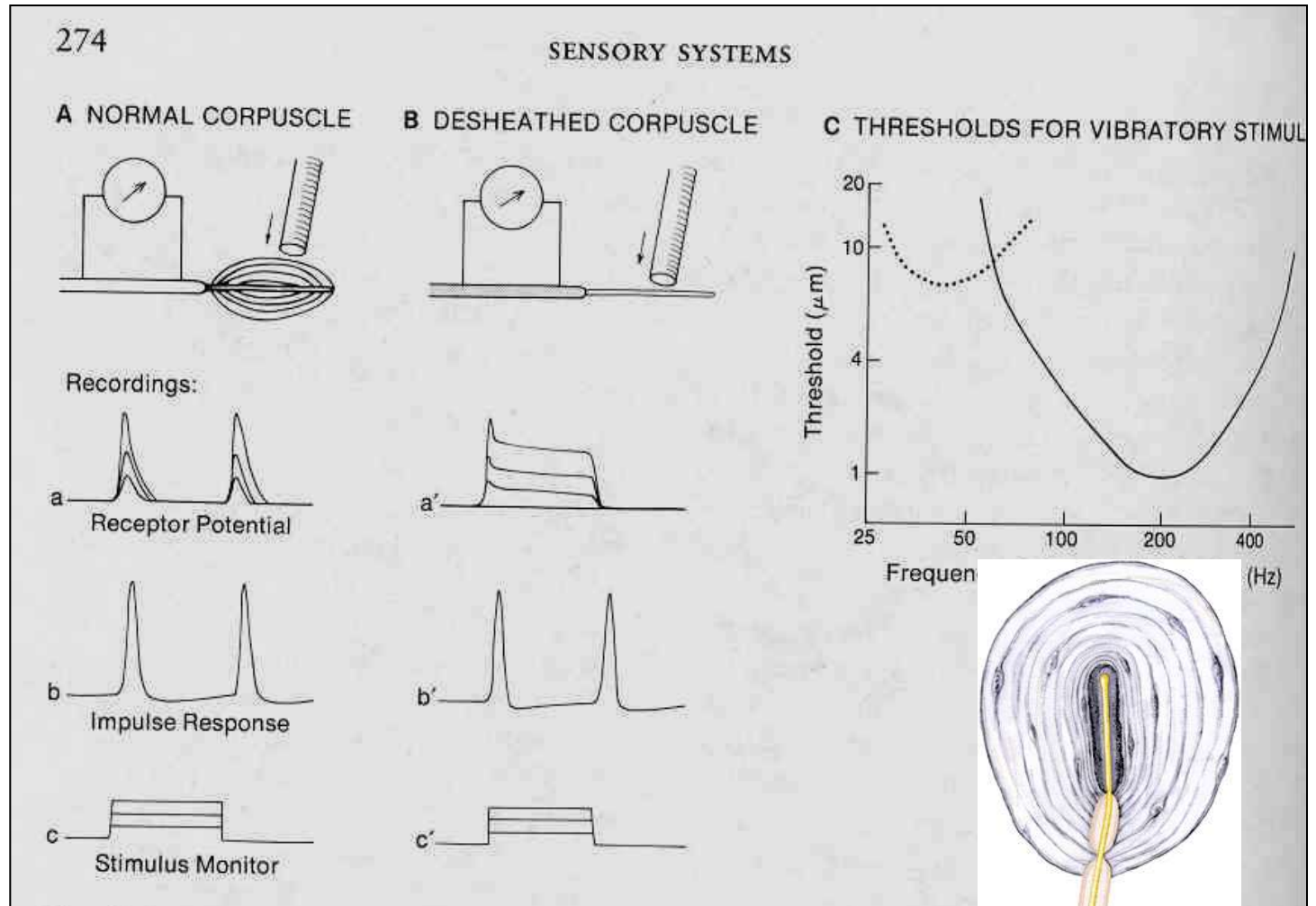


Fig. 12.5 Experimental analysis of transduction in the Pacinian corpuscle. **A.** Diagram showing probe for stimulating the intact corpuscle, and recording from the nerve. (*Below*) recordings of the receptor potential and impulse discharge. **B.** Repeat of experiment after removal of lamellae. **C.** Sensitivity of Pacinian corpuscle to vibratory stimulation at different frequencies. Sensitivity of Meissner's corpuscle is shown by dotted line. (A, B based on Loewenstein, 1971; C modified from Schmidt, 1978)

Smyslový práh

Zesílení, šum

Časová a prostorová sumace sníží práh, ale zhorší rozlišení.

Psychometrická křivka

Práh je definován jako stimul, který je detekován v polovině pokusů. Práh kolísá podle únavy, nácviku, zkušenosti, rušení atd. To svědčí o tom, jak je celá smyslová fyziologie závislá na psychice. Např. bolest nemusí být za určitých okolností vůbec vnímána

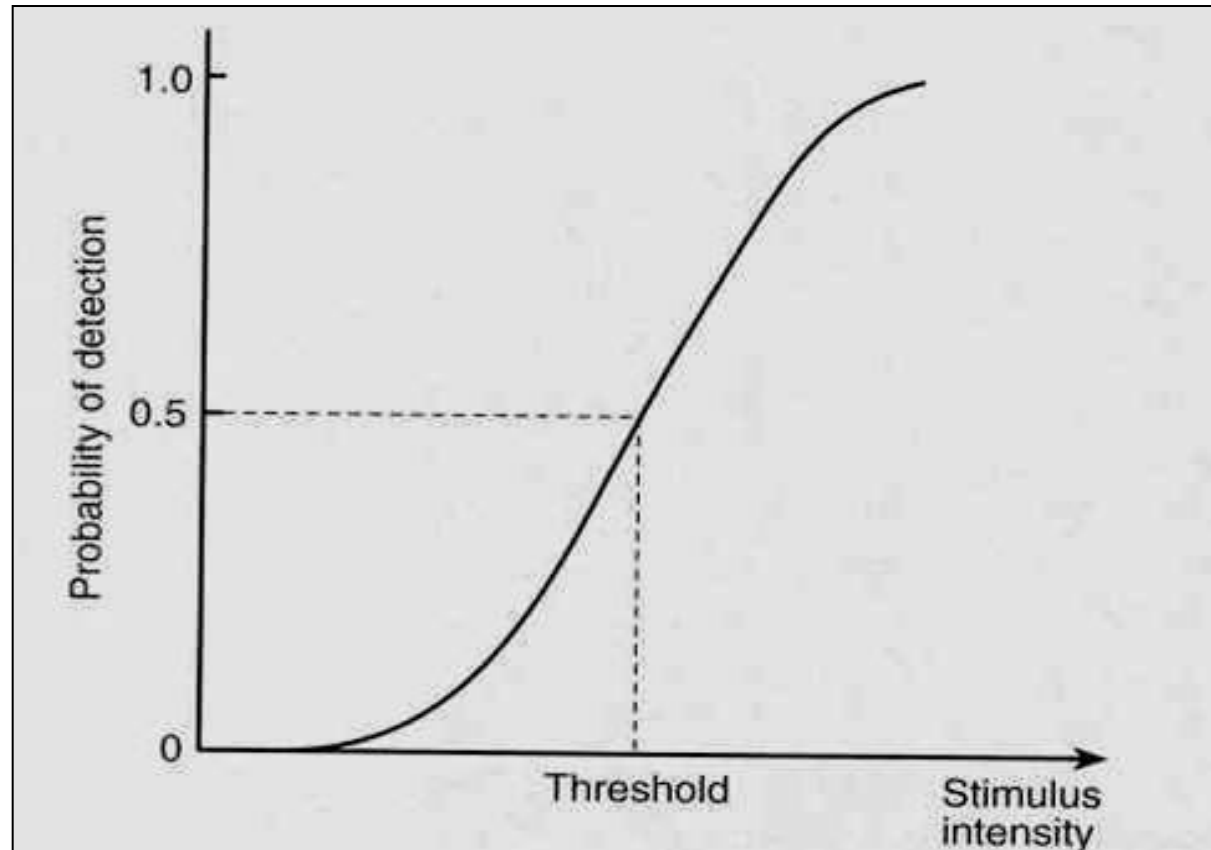
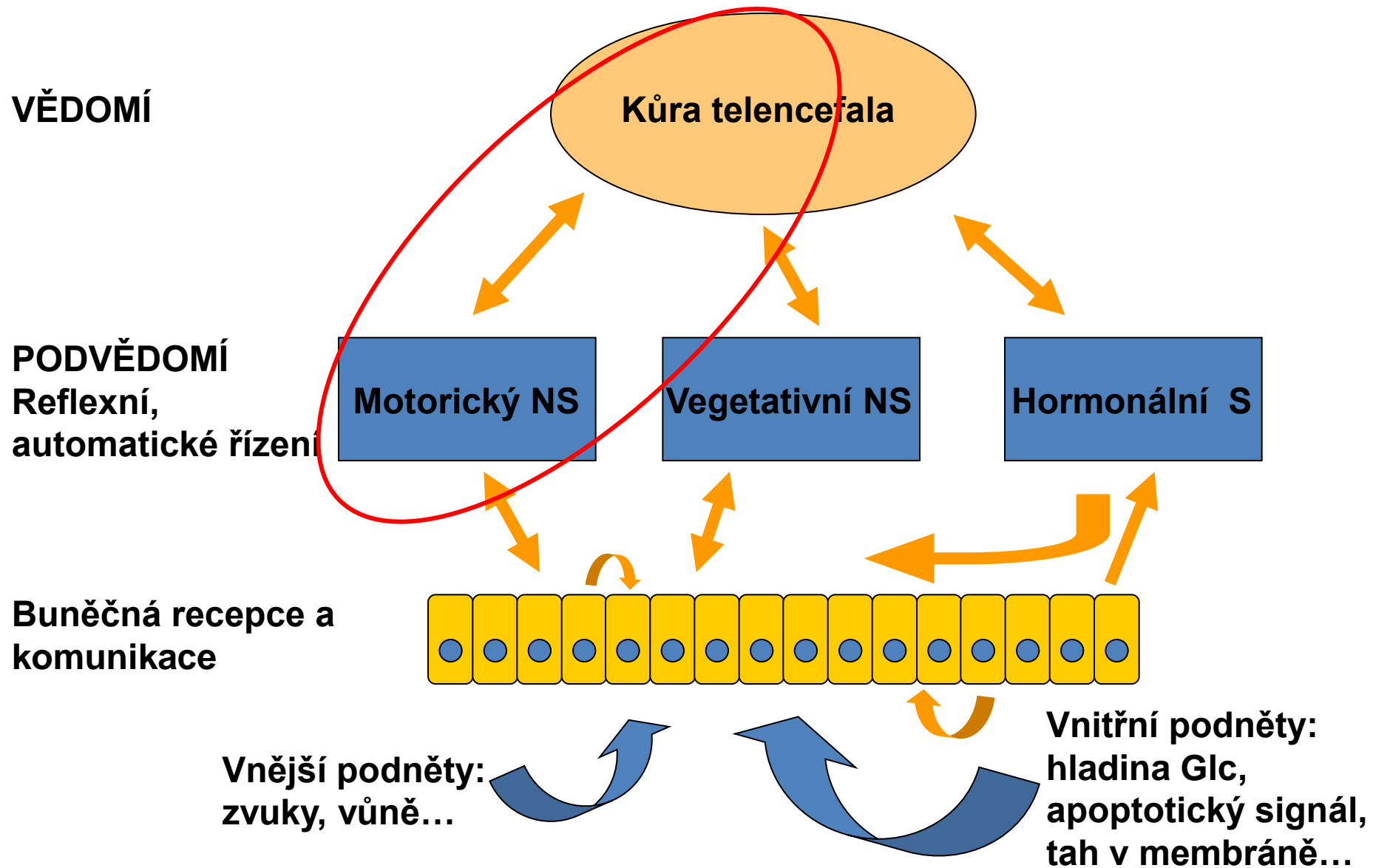


Figure 3.1 Psychometric curve. The threshold is defined as the intensity when half the responses are correct. The position of the curve on the ordinate is arbitrary. It will shift to the right or left according to circumstances

Zlepšení poměru signál/šum je možné dvěma cestami. Jednou je:
průměrování signálů (analogie časové sumace) kdy jsou např. u sluchového receptoru sčítány za sebou jdoucí podněty nebo:
sčítání signálů z více paralelních receptorů (analogie prostorové sumace).
Jednak se tím zvýší pravděpodobnost detekce a sníží se prahový podnět. (Citlivost mouchy k roztoku cukru se odstraněním jedné nohy 5krát sníží).

Vždy se ale něco ztrácí: buď časové nebo prostorové rozlišení.

Smyslové receptory existují i mimo klasické smyslové nervové dráhy:



Smyslové receptory existují i mimo klasické smyslové nervové dráhy:

http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/46831/title/What-Sensory-Receptors-Do-Outside-of-Sense-Organs/&utm_campaign=NEWSLETTER_TS_The-Scientist-Daily_2016&utm_source=hs_email&utm_medium=email&utm_content=34426135&hsenc=p2ANqtz-8Oyf2avL7nTDkuQ9at12H50pc6CQbK5aATJUtkmurAQX5rp13PwBa08AHpftiWa7iKvP5KWOxyN8Ysih0AOgm3lfahGw&hsmi=34426135

http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/46833/title/Odor--Taste-and-Light-Receptors-in-Unusual-Locations/&utm_campaign=NEWSLETTER_TS_The-Scientist-Daily_2016&utm_source=hs_email&utm_medium=email&utm_content=34426135&hsenc=p2ANqtz--Ggqv1IrwQyCm24hvoIwyKwj1v0MSq2HanlCQWBmlb61lLi5JgRVp7YEAtMAzttjMRFyVT6qpGkaAW3vUmdu0RCG89Kg&hsmi=34426135

TASTE IN THE GUT

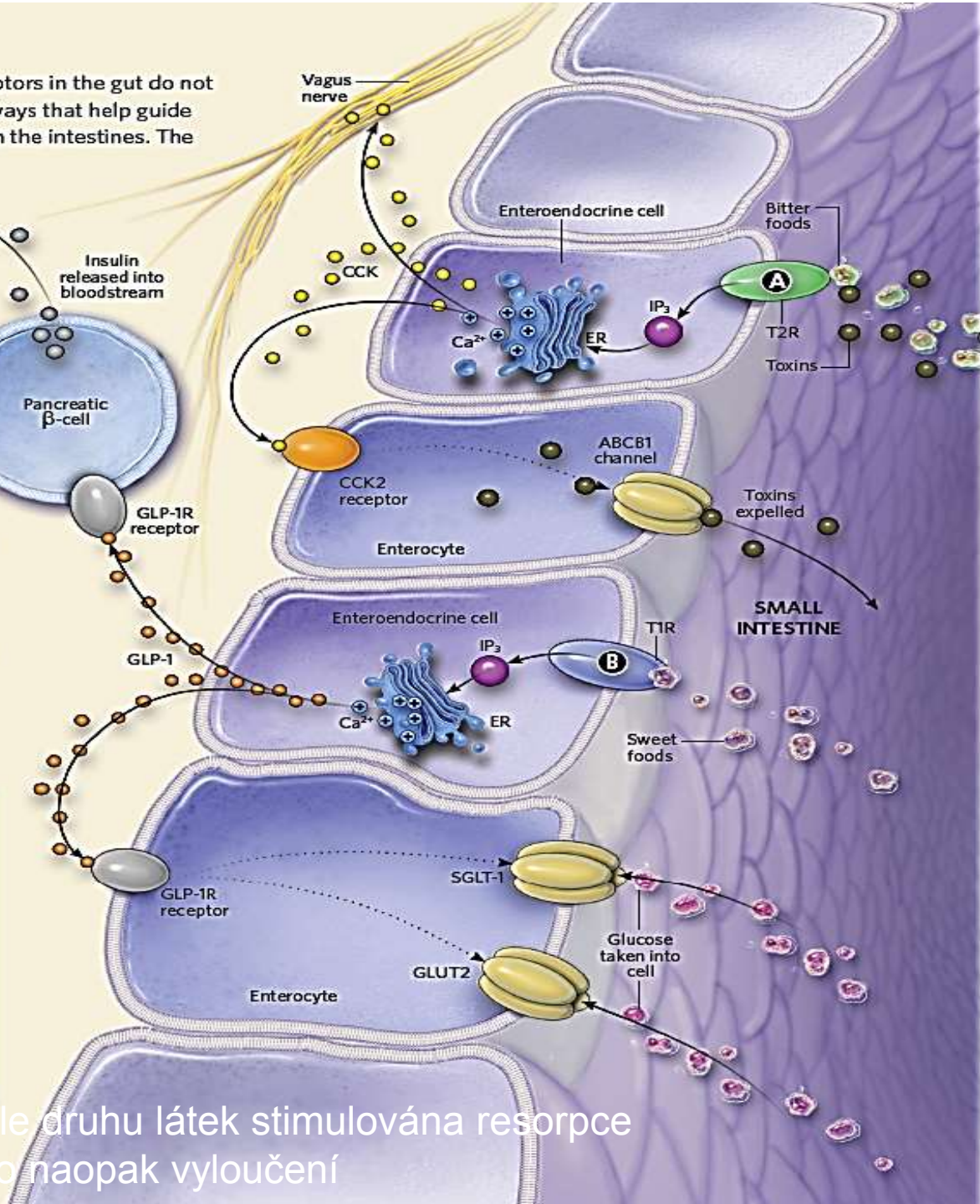
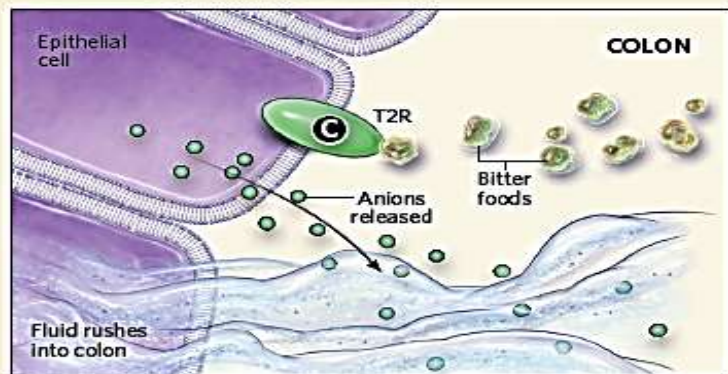
In contrast to taste receptors in the mouth, T1R and T2R receptors in the gut do not induce sensations of taste, but rather initiate molecular pathways that help guide the digestion or rejection of food substances traveling through the intestines. The underlying pathways, however, have many similarities.

FOODS IN THE GUT

A Specialized endocrine cells of the small intestine, known as enteroendocrine cells, display T2R bitter receptors on their cell membranes. When bitter compounds bind to the T2R receptors, the cells release the peptide hormone cholecystikinin (CCK), which acts on CCK2 receptors located on enterocytes, or intestinal absorptive cells. This increases the expression of the transporter ABCB1, which pumps toxins or unwanted substances out of the cell and back into the intestinal lumen. CCK also binds to CCK1 receptors on sensory fibers of the vagus nerve, sending signals to the brain to cease food intake.

B T1R-class receptors on enteroendocrine cells lining the small intestine detect sweet substances and respond by secreting the glucagon-like peptide GLP-1. GLP-1 then travels to the pancreas via the bloodstream, where it boosts the release of insulin from pancreatic β -cells, promoting the uptake of glucose by diverse tissues. Additionally, GLP-1 diffuses to neighboring enterocyte cells in the small intestine, driving the insertion of the glucose transporters SGLT-1 and GLUT2, which facilitates the uptake of glucose from the intestines.

C In the colon, bitter ligands bind to T2R receptors on epithelial cells, where they induce the secretion of anions and water, which leads to fluid rushing into the intestine, resulting in diarrhea that flushes out the colon.

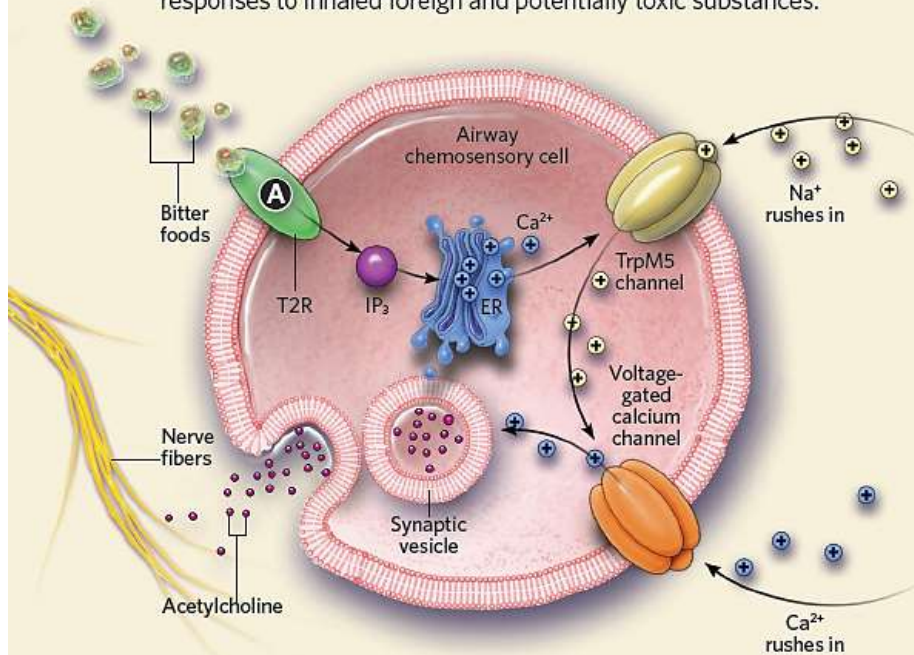


Podle druhu látek stimulována resorpce nebo naopak vyloučení

Hořké látky v dýchacích cestách vyvolají obranné reakce.

TASTE IN THE AIRWAYS

Scientists have also recently identified the existence of taste pathways in human airway cells, where they likely mediate defensive responses to inhaled foreign and potentially toxic substances.



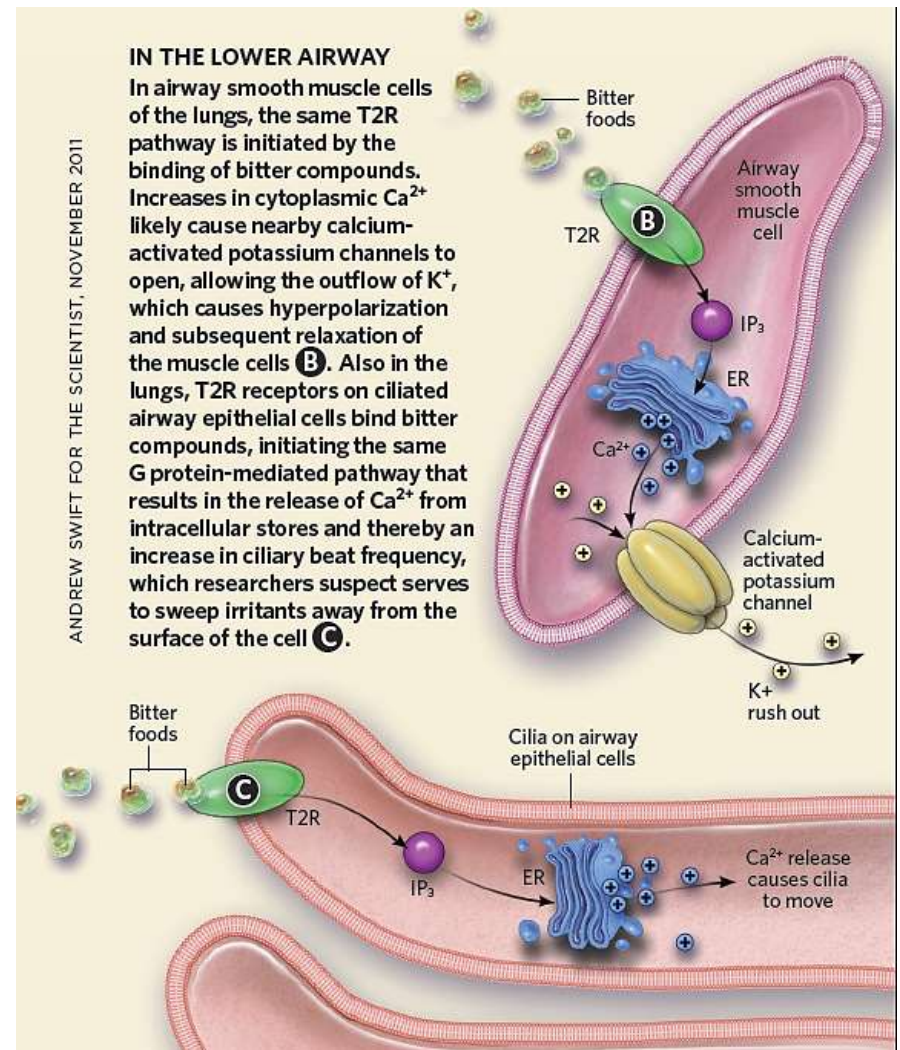
IN THE UPPER AIRWAY

In the upper airways (nasal passages and trachea), T2R receptors on chemosensory cells sense bitter compounds, releasing secondary messengers that spur the release of Ca^{2+} from the ER. The increase in cytoplasmic Ca^{2+} activates the TrpM5 transduction channel, allowing the influx of Na^+ and the depolarization of the cell. This in turn activates voltage-gated Ca^{2+} channels, which permit even more Ca^{2+} to flood into the cell. This initiates the fusion of synaptic vesicles with the plasma membrane, releasing the neurotransmitter acetylcholine to activate nearby nerve fibers and induce protective reflexes such as sneezing **A**.

IN THE LOWER AIRWAY

In airway smooth muscle cells of the lungs, the same T2R pathway is initiated by the binding of bitter compounds. Increases in cytoplasmic Ca^{2+} likely cause nearby calcium-activated potassium channels to open, allowing the outflow of K^+ , which causes hyperpolarization and subsequent relaxation of the muscle cells **B**. Also in the lungs, T2R receptors on ciliated airway epithelial cells bind bitter compounds, initiating the same G protein-mediated pathway that results in the release of Ca^{2+} from intracellular stores and thereby an increase in ciliary beat frequency, which researchers suspect serves to sweep irritants away from the surface of the cell **C**.

ANDREW SWIFT FOR THE SCIENTIST, NOVEMBER 2011



Matters of taste

Mechanorecepce může přímo řídit expresi bez zprostředkování kanálem Např. růst svalů

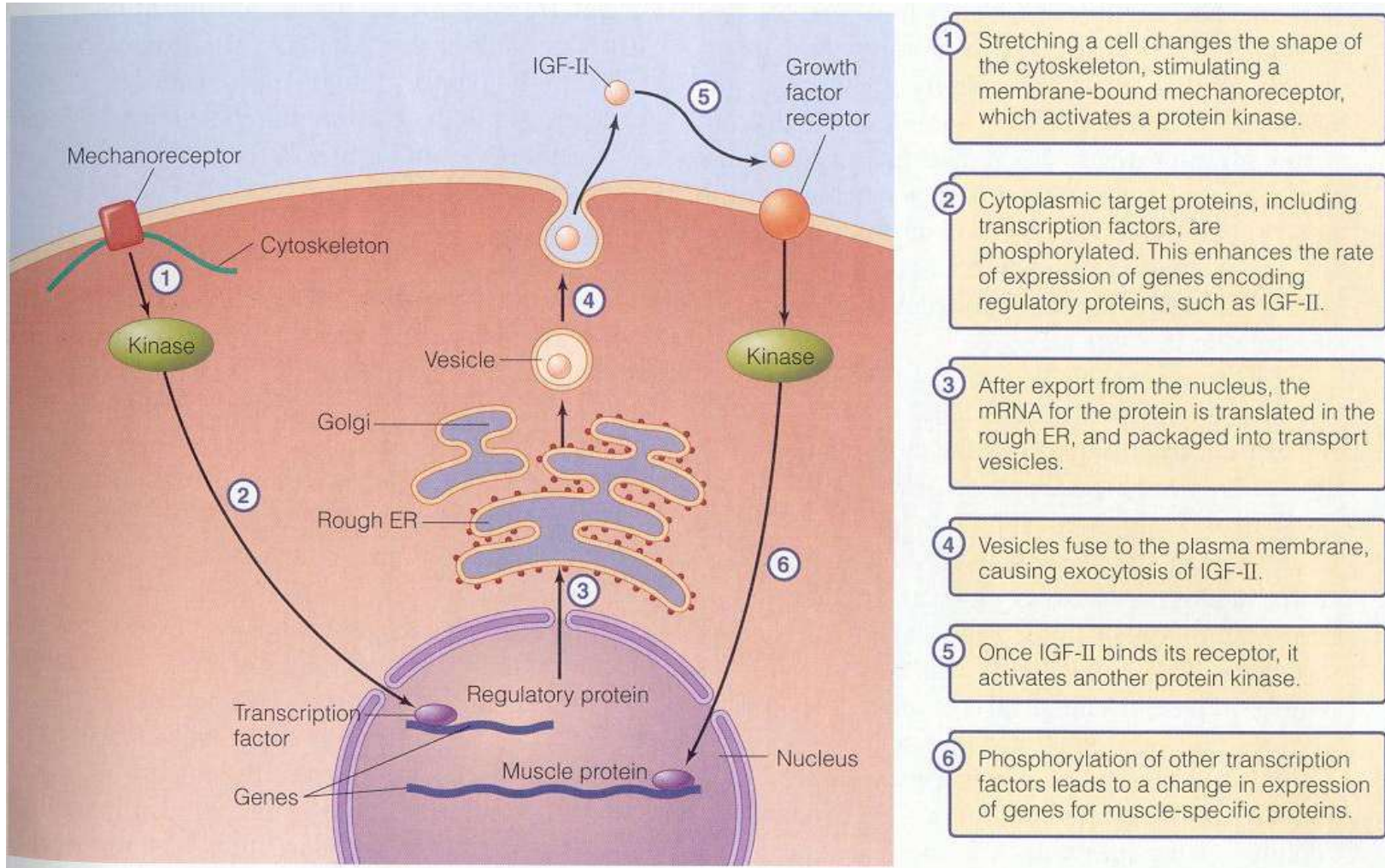
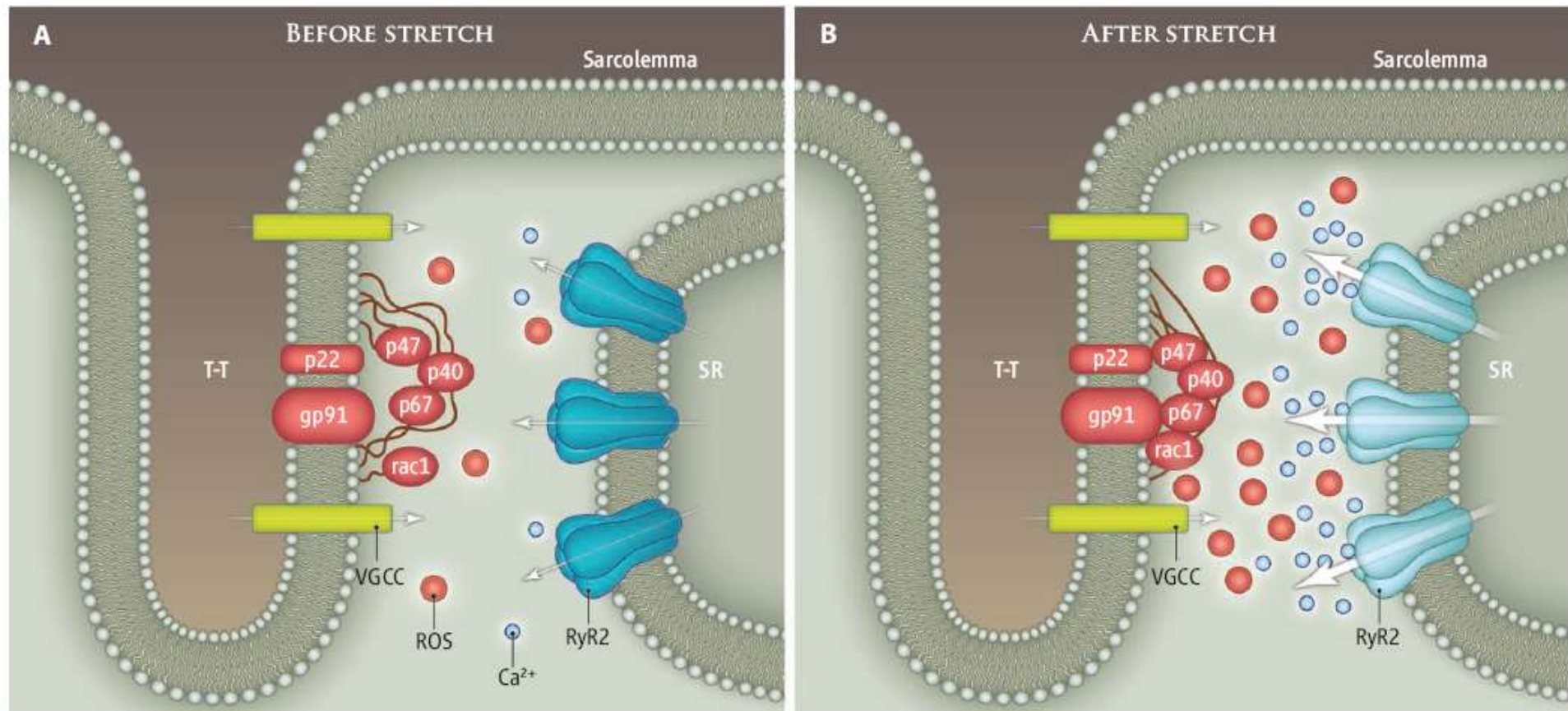


Figure 5.33 Control of gene expression by stretch receptors Some muscle cells sense the degree of stretch and respond by a cascade initiated by stretch receptors and culminating in changes in muscle gene expression.

... nebo uvolňování chemických signálů řídících srdeční činnost. Mechanické napětí přenášeno na cytoskelet a přímo mění enzymatickou aktivitu vázaného signálního komplexu.



X-ROS signaling. In heart muscle cells, transverse tubule (T-T) membranes contain voltage-gated Ca²⁺ channels (VGCC, green). Influx of Ca²⁺ through the channels generates signals that open RyR2 channels (blue) in the neighboring sarcoplasmic reticulum (SR); the ensuing Ca²⁺ release promotes cell contraction. The T-T membrane also contains the NOX2 subunits p22 and gp91 (red). Before stretch (A), NOX2 activity, production of ROS (red dots), and Ca²⁺ sparks (blue

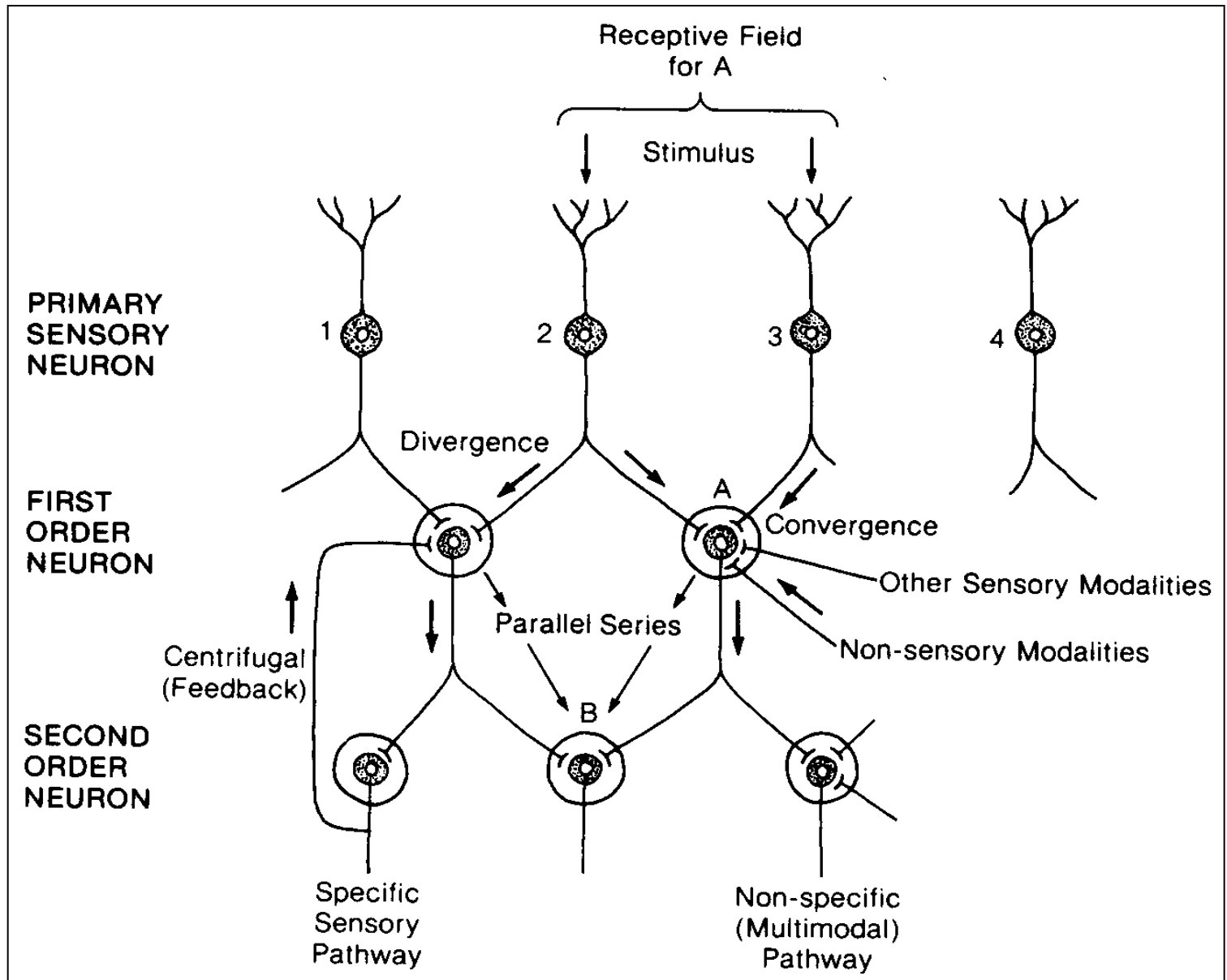
dots) are low. A moderate stretch (B) causes an immediate activation of NOX2 by recruiting its regulatory subunits (p40, p47, p67, and rac1) to the T-T membrane via a mechanism that requires intact microtubules. The resulting increase in ROS production sensitizes RyR2 to activation by Ca²⁺, presumably by changing RyR2 redox state, causing a burst of Ca²⁺ sparks. Returning the cell to its initial length returns X-ROS signaling to its initial state. [Figure adapted from (2)]

3 úrovně organizace sensorických systémů

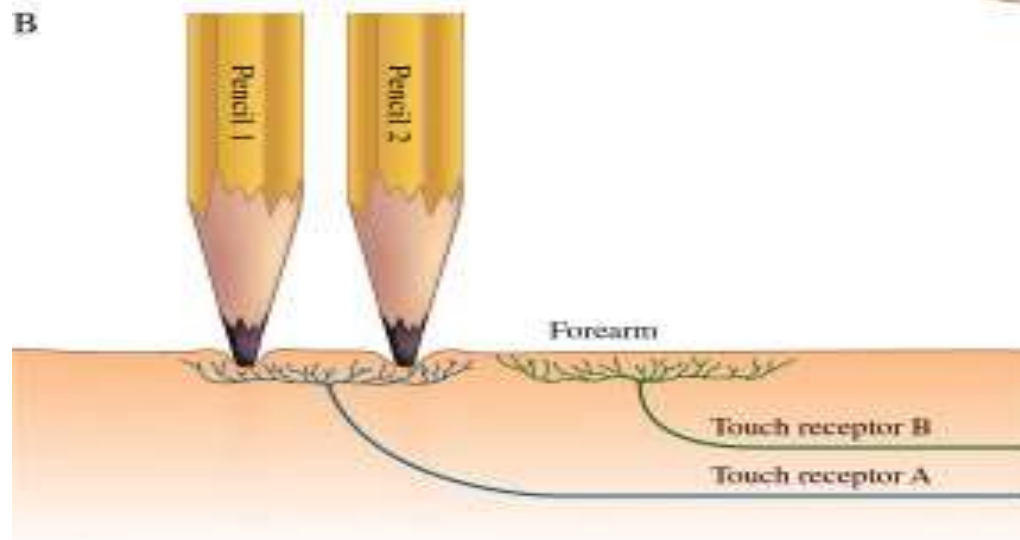
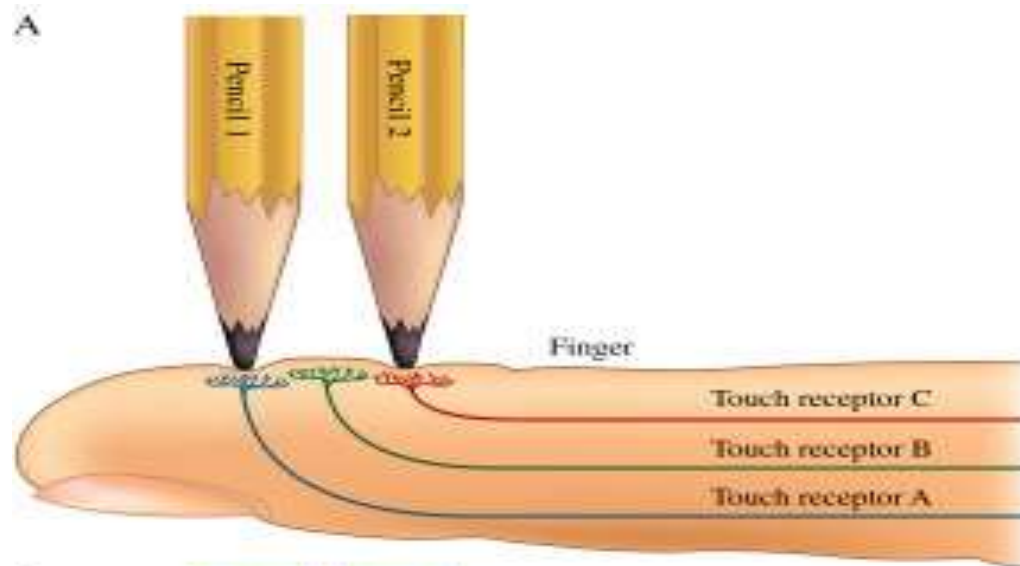
- A) Receptory
- B) Sensorické obvody a dráhy**
- C) Sensorická percepce

Ještě před vznikem digitálního zápisu se informace na periférii zpracovává.

Konvergence, receptivní pole, zpětná vazba, syntéza, centrifugální (odstředivé, sestupné) vedení








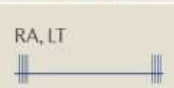
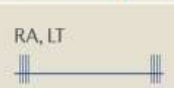













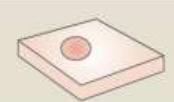
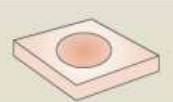


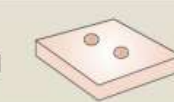
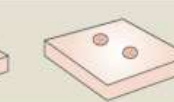


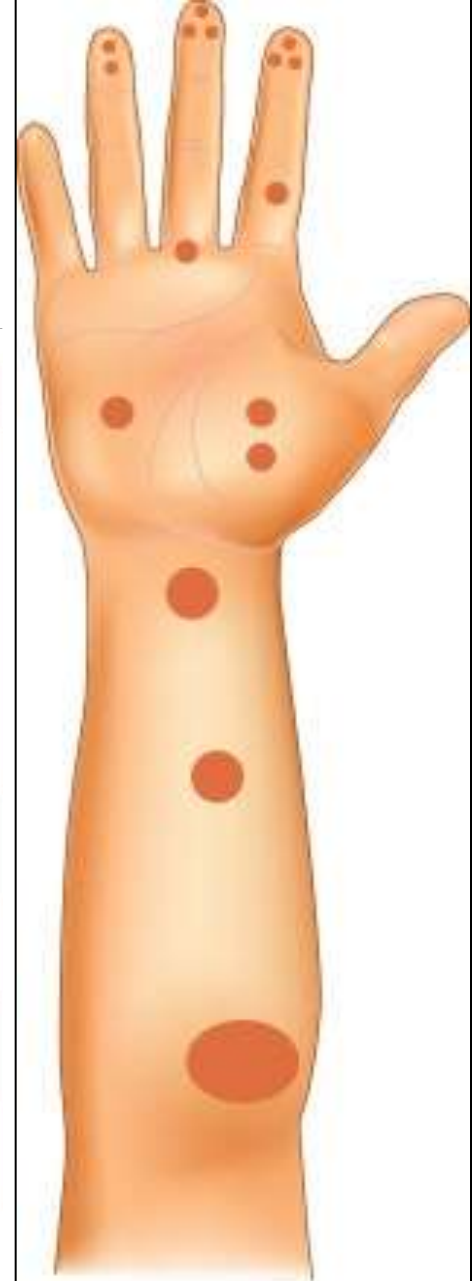
Receptivní pole – různé velikosti



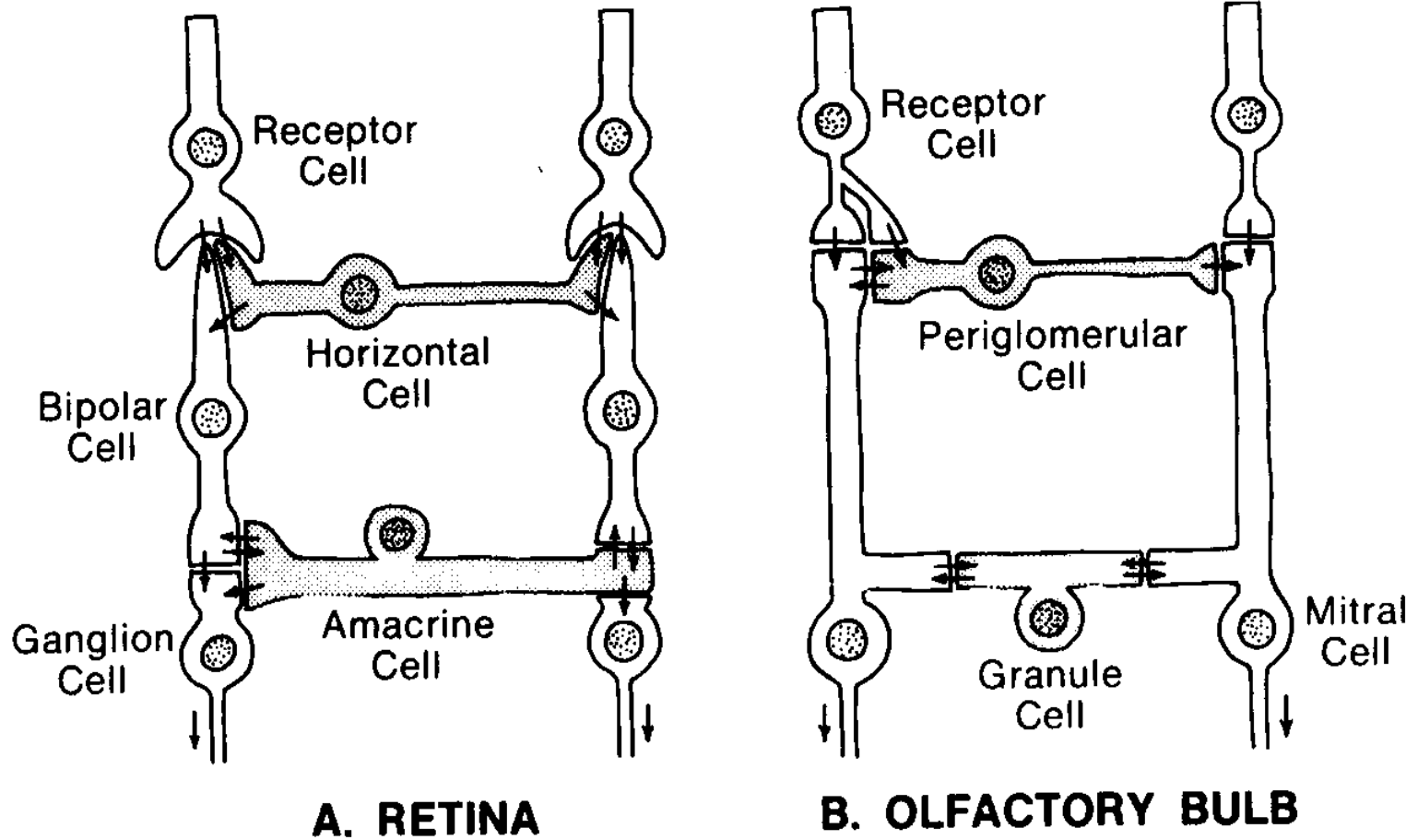
Receptivní pole – různé velikosti

Velikost se může dynamicky měnit-sítnice

	a	b	c	d	e	f	g
Receptor subtype	Hair follicles	Meissner corpuscle	Pacinian corpuscle	Merkel cell-neurite complex	Ruffini corpuscle	C-fibre LTM	Mechano-nociceptor Polymodal nociceptor
Skin stimulus	Light brush 	Dynamic deformation 	Vibration 	Indentation depth 	Stretch 	Touch 	Injurious forces 
Afferent response	RA, LT 	RA, LT 	RA, LT 	SA, LT 	SA, LT 	SA, LT 	SA, HT 
Stimulus							
Receptive field							
Perceptual functions	Skin movement	Skin motion; detecting slipping objects	Vibratory cues transmitted by body contact when grasping an object	Fine tactile discrimination; form and texture perception	Skin stretch; direction of object motion, hand shape and finger position	Pleasant contact; social interaction	Skin injury; pain

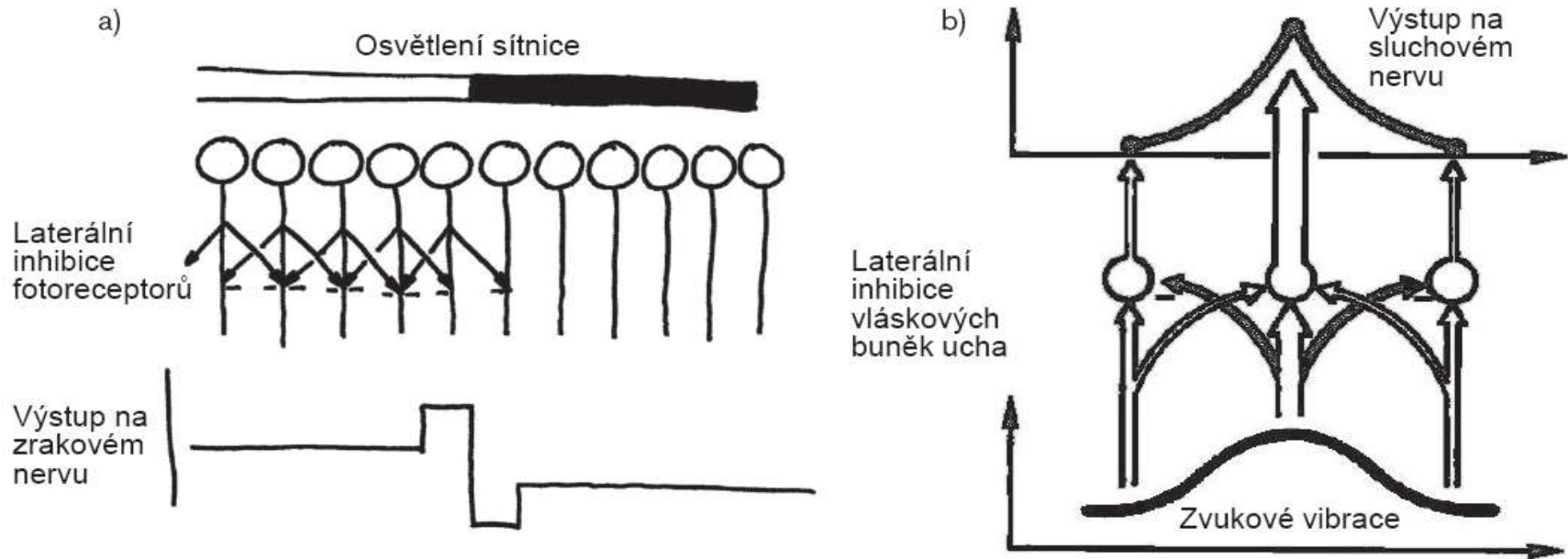


Shodná architektura sensorických drah – shodné požadavky



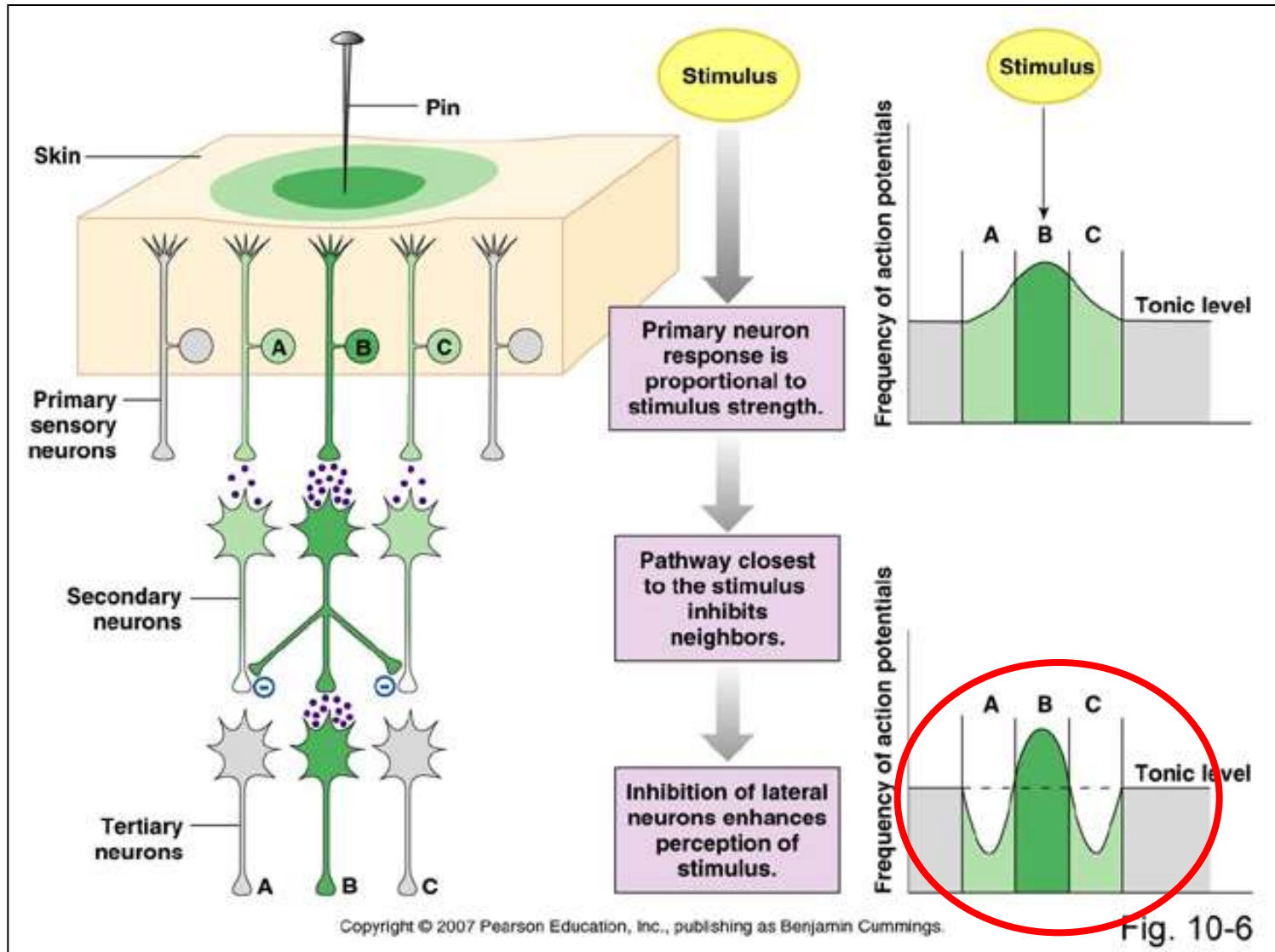
Comparison between simplified basic circuit diagrams of the vertebrate retina and olfactory bulb. (After Shepherd, 1978)

Laterální inhibice

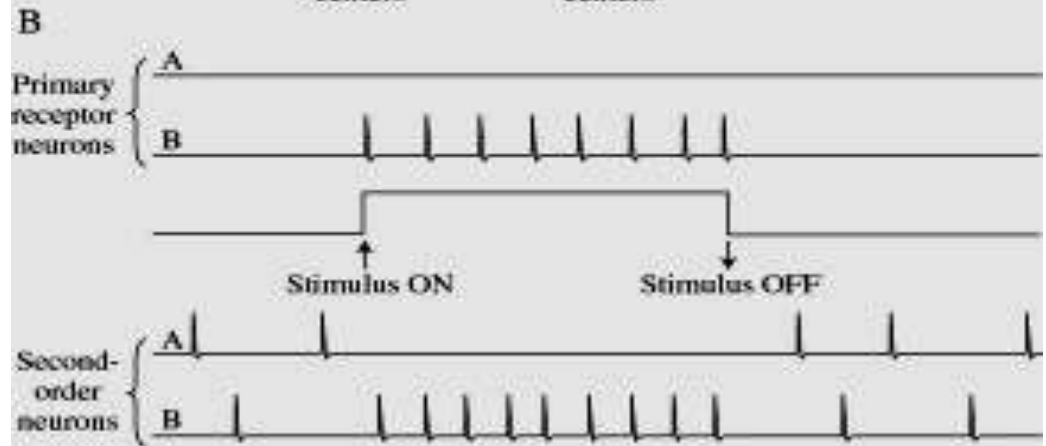
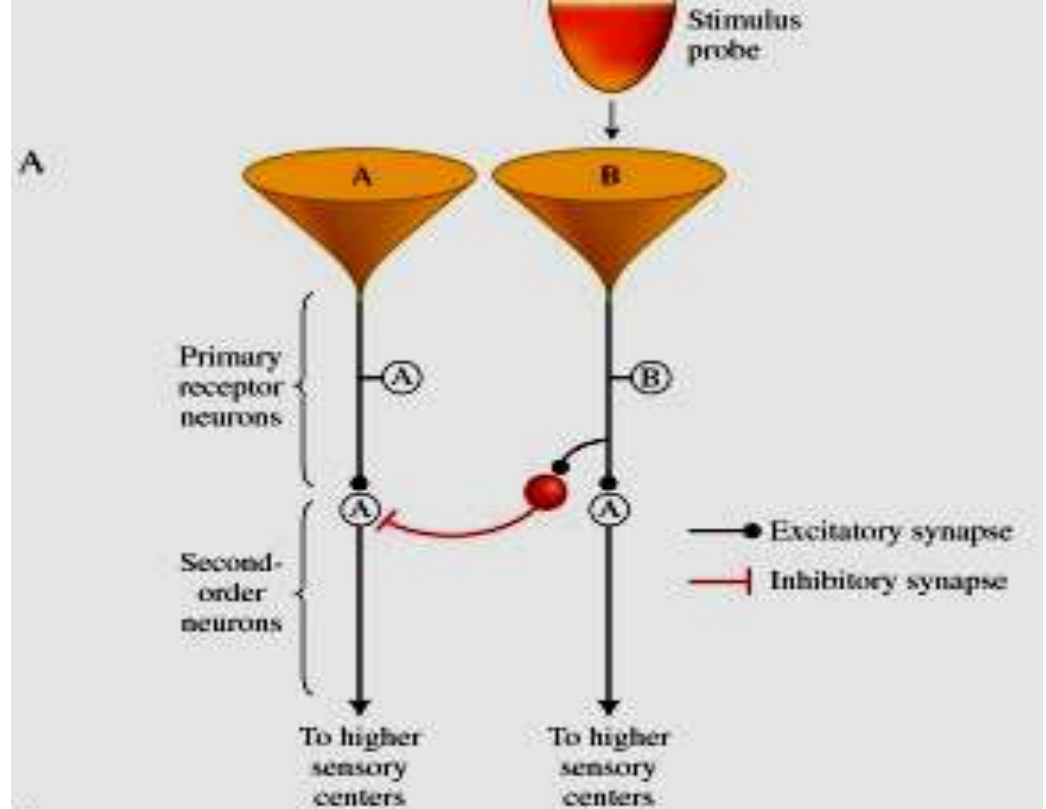


Obr. 4.17. Význam laterální inhibice při zpracování smyslových vstupů. a) Kontrastní přechod mezi osvětlenou a neosvětlenou sítnicí je ještě více zvýrazněn. b) Místo sluchového aparátu (hlemýžďe), kde jsou zvukové vibrace maximální, je zvýrazněno proti méně vibrujícímu okolí – kontrast je ještě ostřejší.

Laterální inhibice



Laterální inhibice



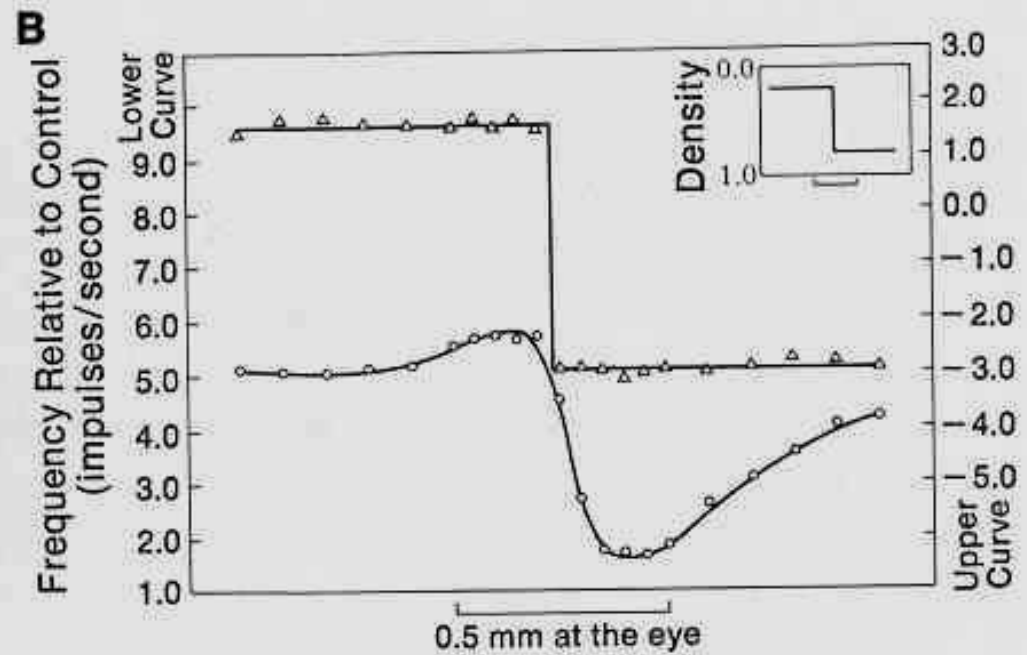
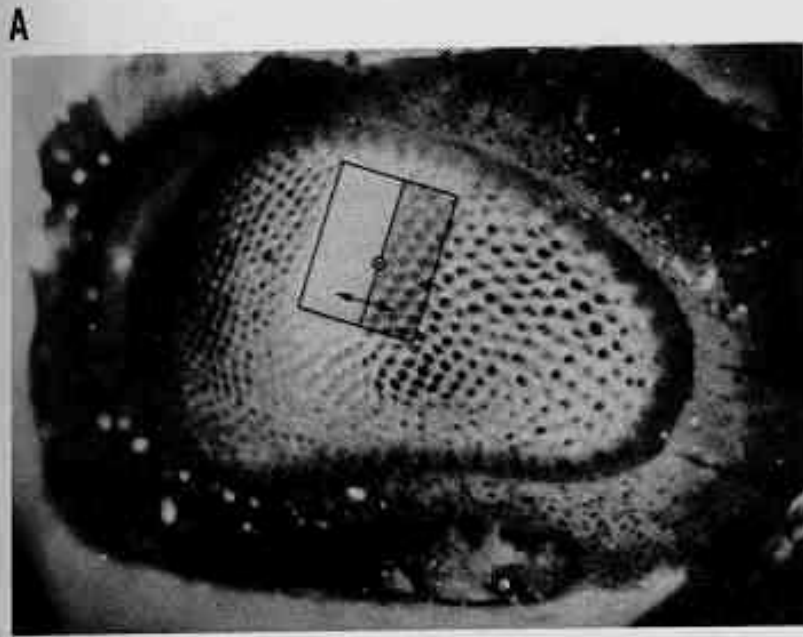
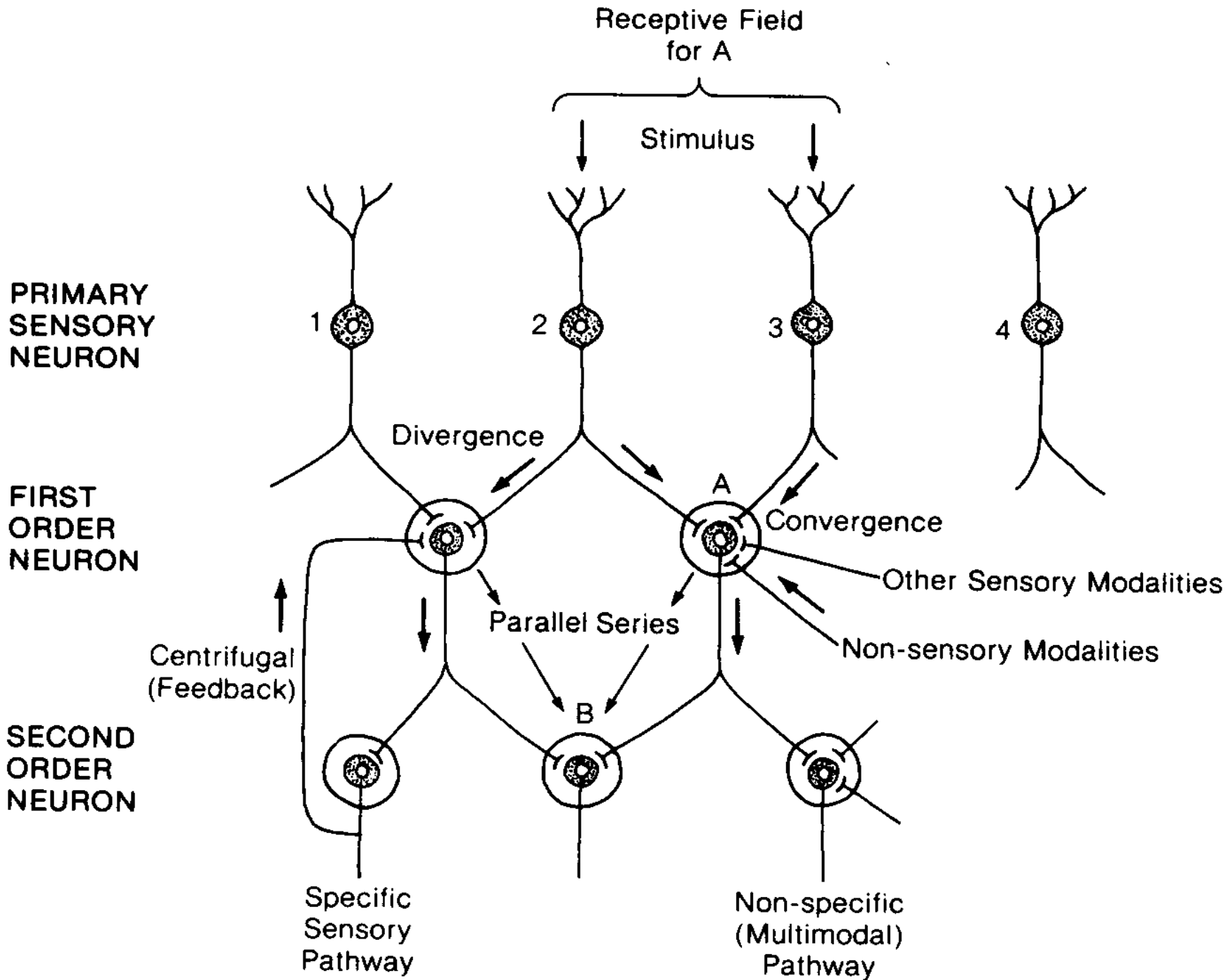


Fig. 10.6 Enhancement of spatial contrast in *Limulus* eye. **A.** Surface of *Limulus* eye, with superimposed rectangular stimulus pattern; pattern is divided into lighter (left) and darker (right) regions. Pattern is centered on test ommatidium (\times). Arrows show directions in which the test pattern was displaced, to produce lower curve in graph in B. **B.** Recordings of spike frequency in axon from test ommatidium in A. *Lower curve:* responses to rectangular test pattern in A. *Upper curve:* responses to small spot of light, at high and low intensities corresponding to those of test pattern (see insert). The differences between the two curves illustrate that lateral inhibition enhances the response on the light side of an edge (because there is less inhibition from the more darkly lit neighbors to the right) and depresses the response on the dark side of an edge (because there is more inhibition from the brightly lit neighbors to the left). (From Ratliff, 1965)

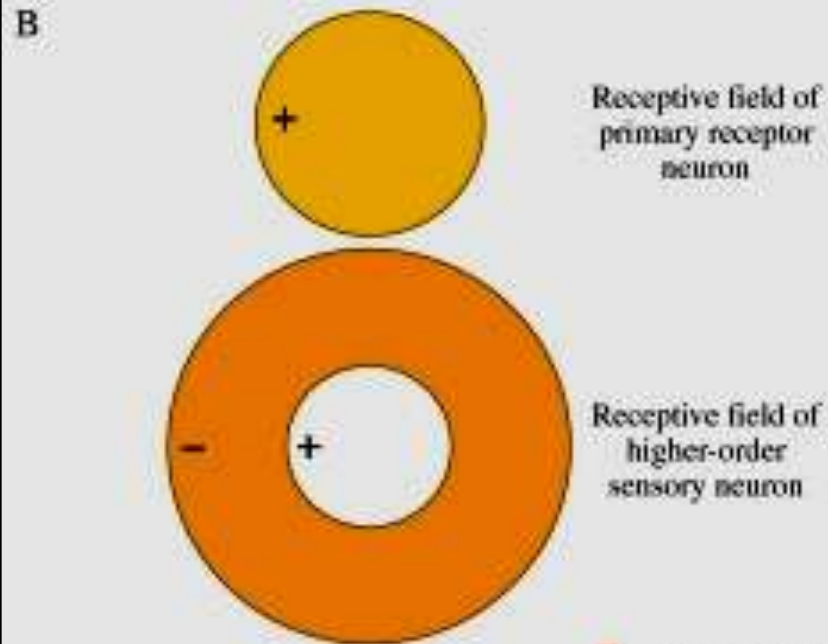
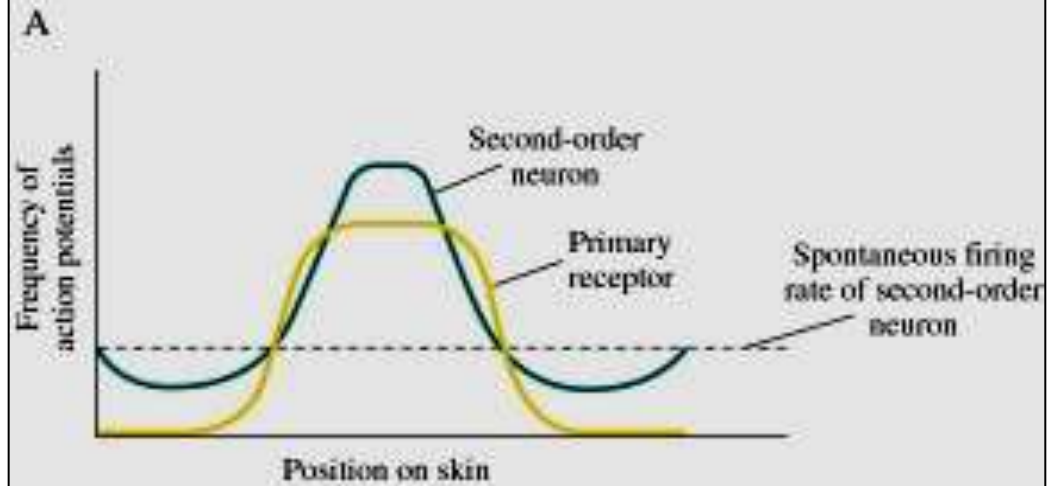
Receptive Field
for A



Laterální inhibice

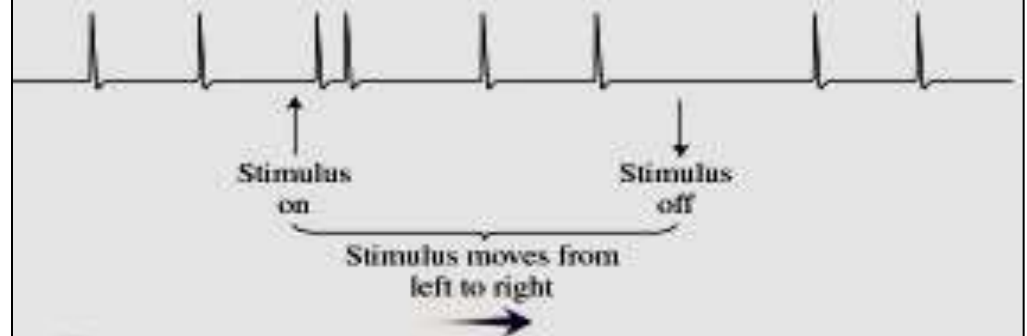
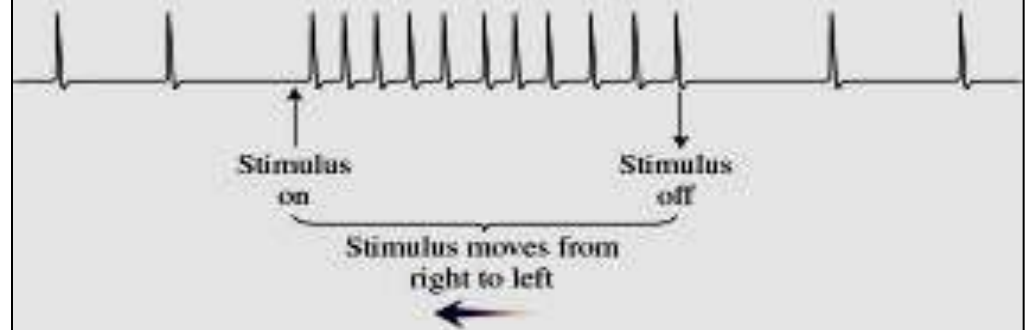
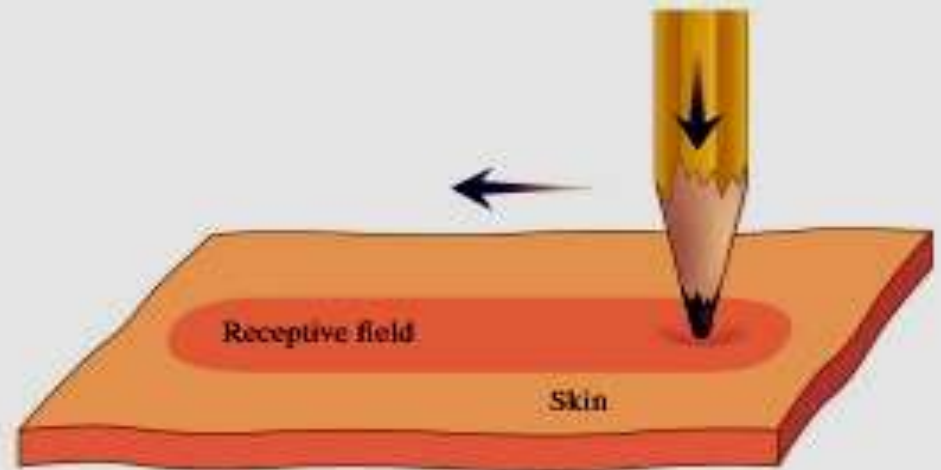
Umožní specializaci na obrazec, který je optimálním Receptivním polem primárního a sekundárního neuronu.

Optimální struktura pole pro maximální podráždění.

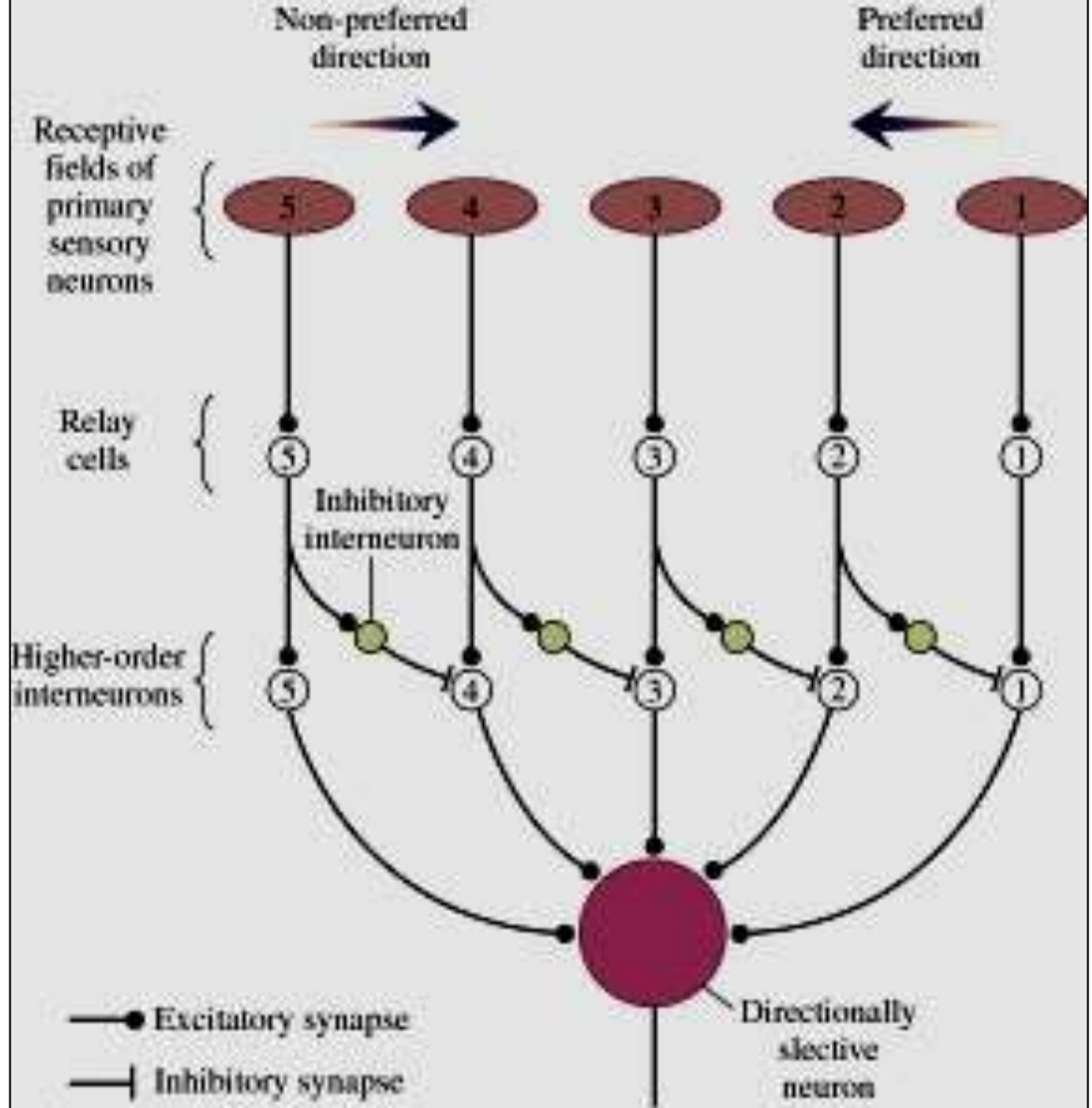


Laterální inhibice

Díky propojení drah vznikne detektor směru stimulu.
Umožní specializaci na určitý směr pohybu stimulu.

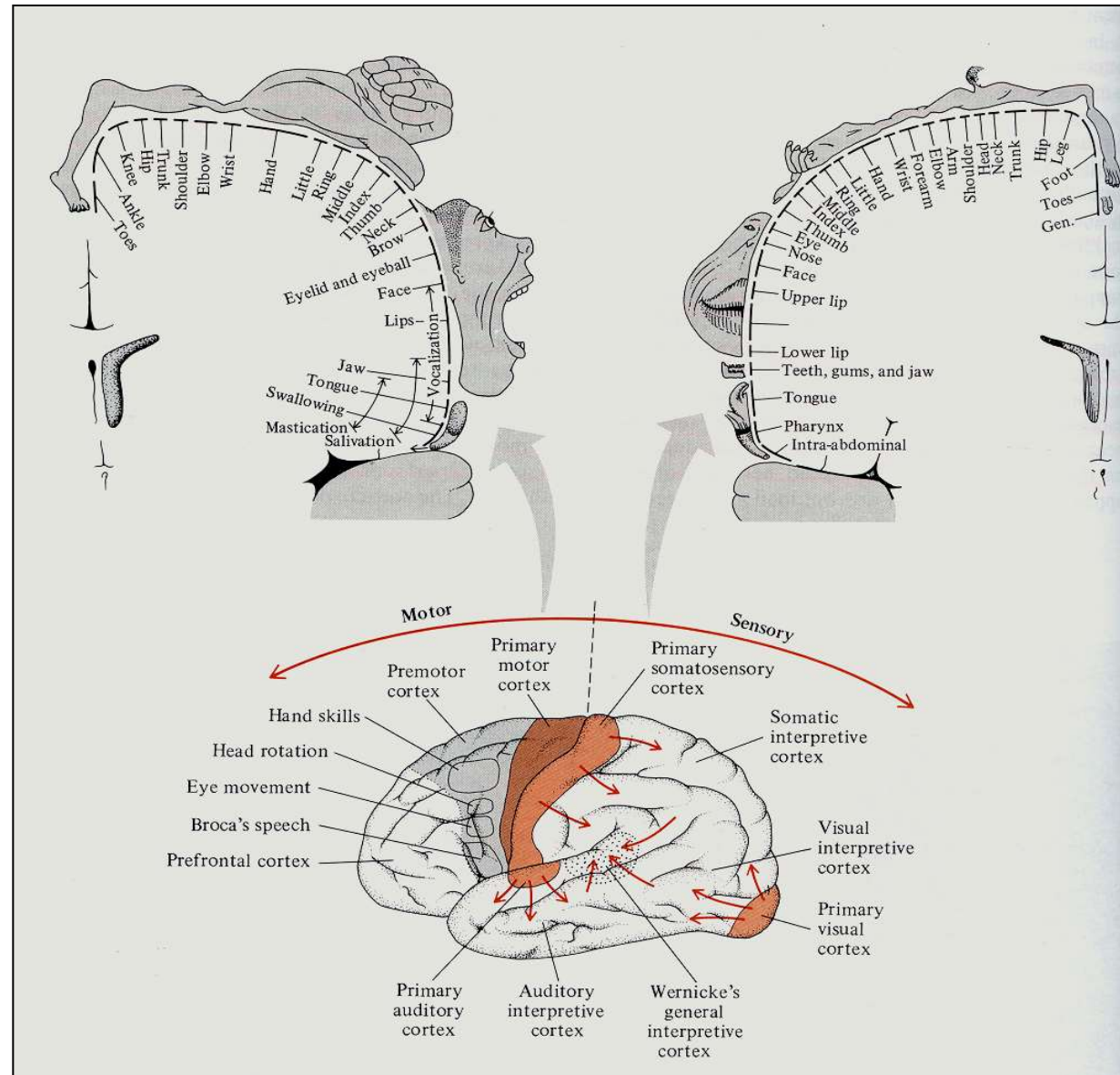


Detektor směru stimulu



Topografie drah a polí - Sensorické mapy

- somatotopie
- retinotopie
- tonotopie
- chemotopie



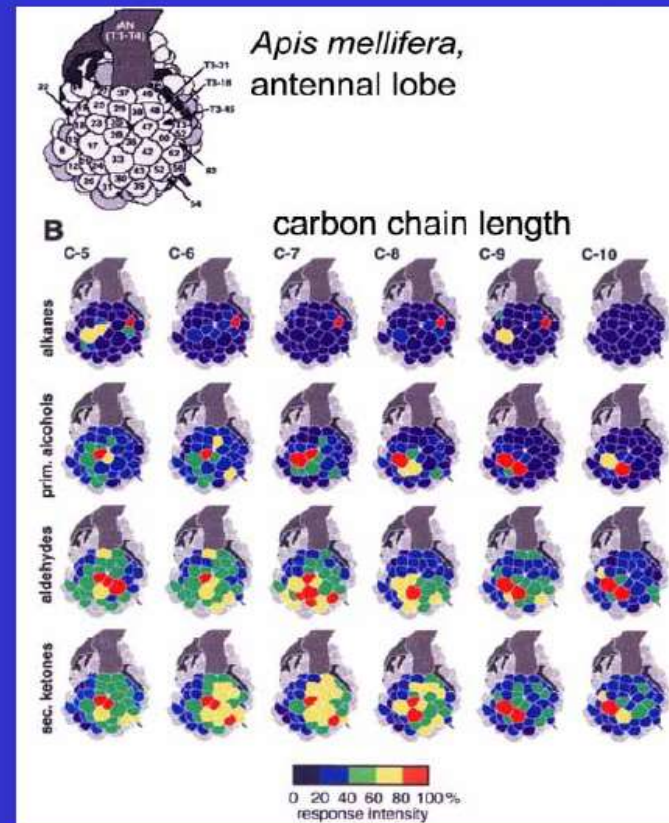
Sensorické mapy

- somatotopie
- retinotopie
- tonotopie
- chemotopie

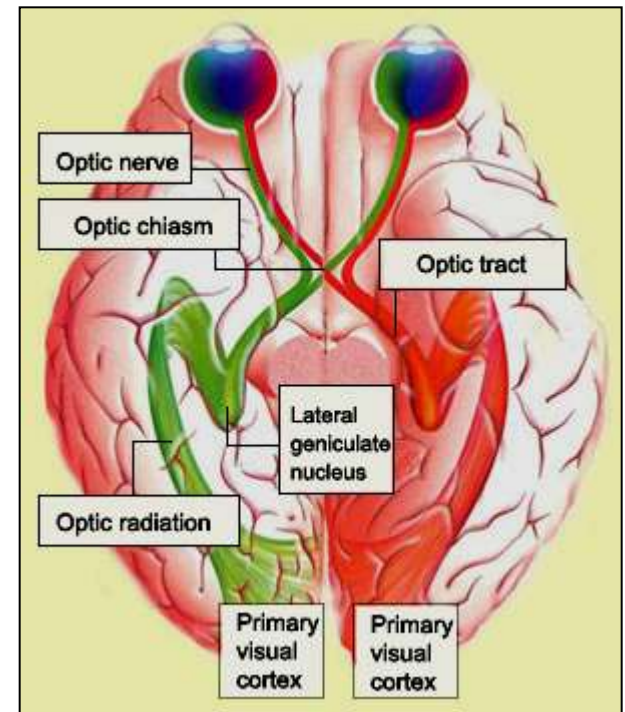
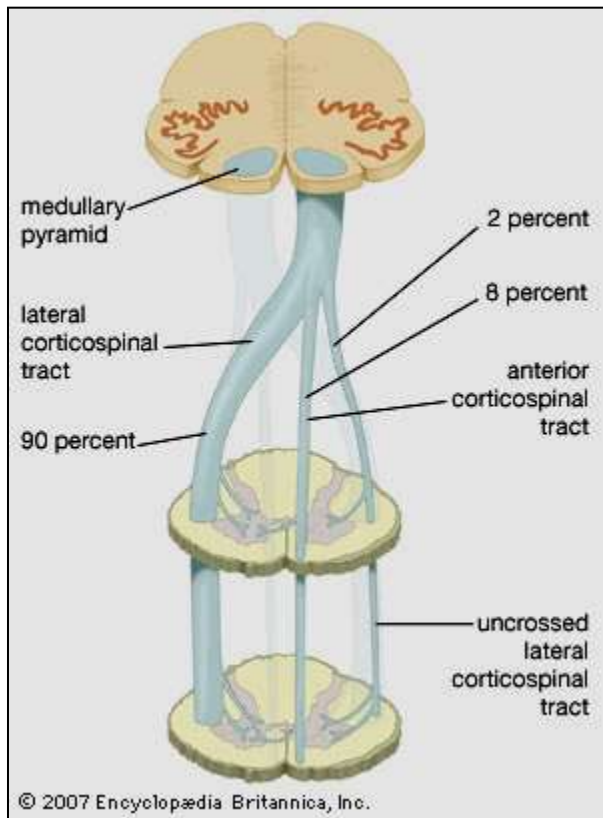
Reprezentace
odpovídajících si plošných,
ale i neprostorových
vlastností.

Rychlost, směr, vůně

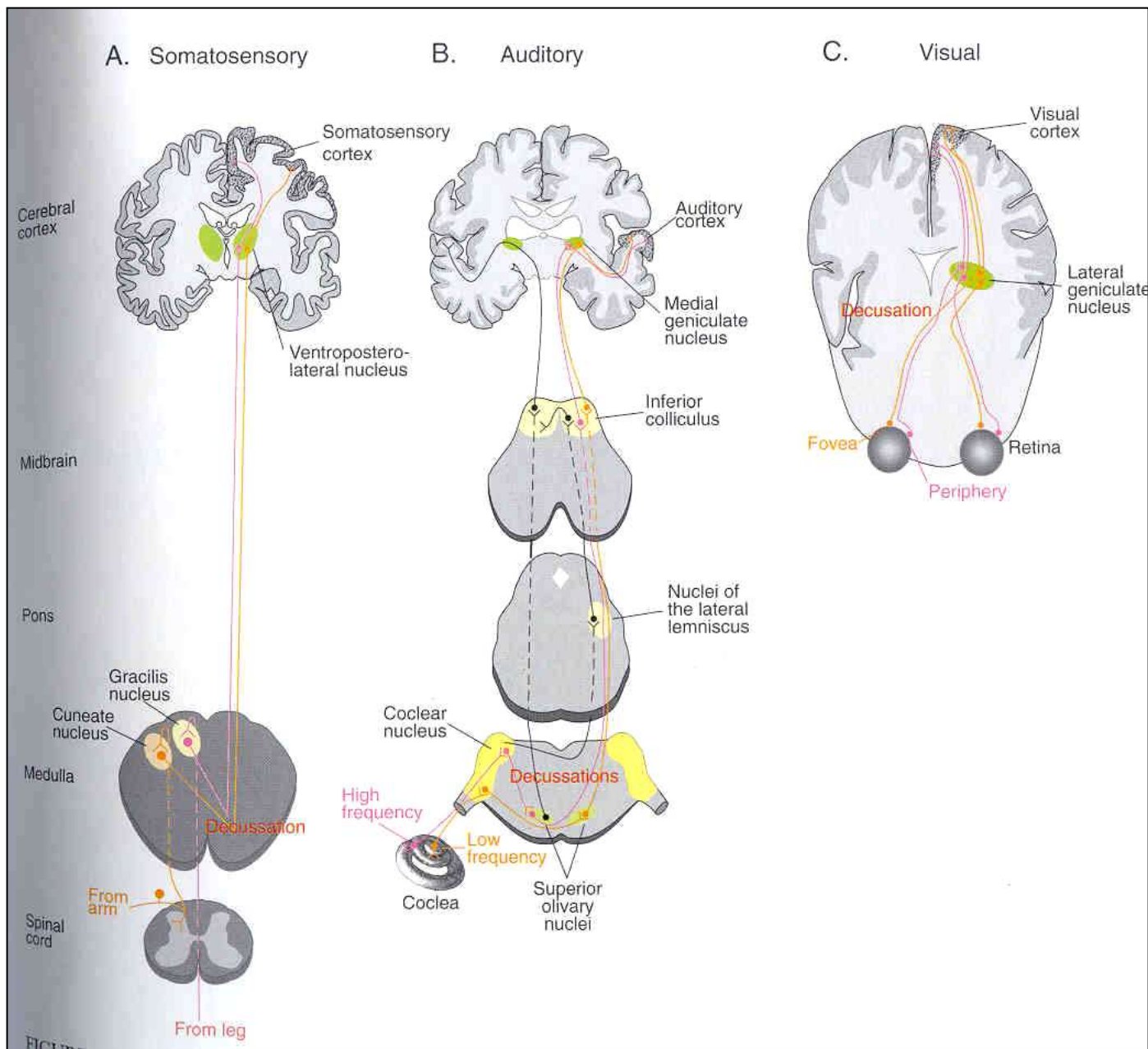
Glomeruli
responses
reflect
odorants'
structural
properties
(chain length,
residues,
polarity etc.):
odor map



- Axony jednotlivých drah se kříží v centrální rovině před vstupem do thalamu.
- Zraková, sluchová i somatosensorická dráha.
- Čichová a chuťová dráha ne.



Každý sensorický systém (kromě čichu) má svá specifická jádra v thalamu.



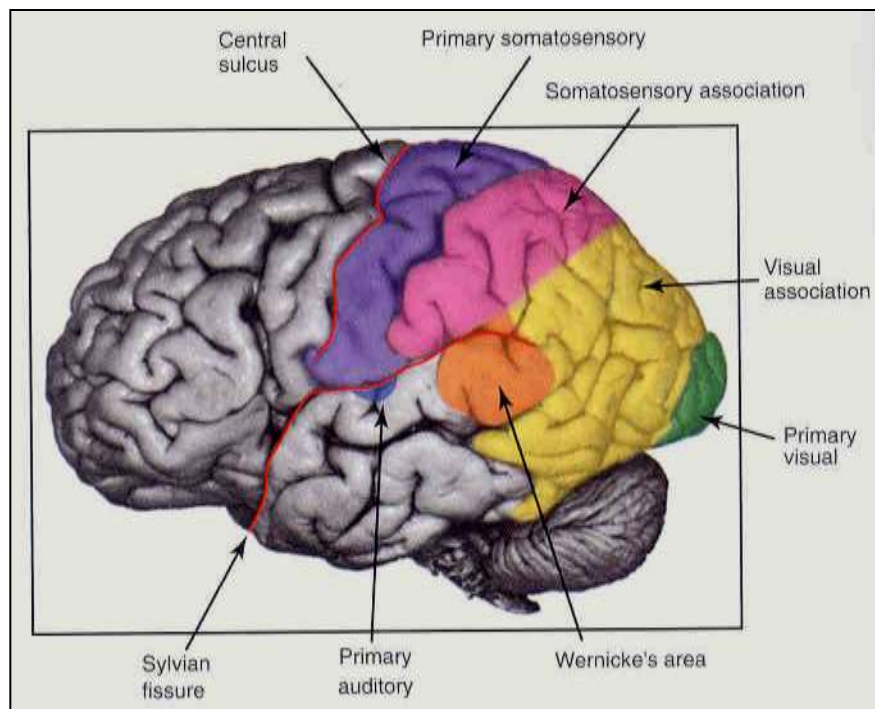
- V rámci jedné modality vedou paralelní dráhy – možná kvůli větší rychlosti zpracování, možná různý původ.
- Sluch: pozice zdroje a parametry zvuku jsou zpracovávány odděleně
- Zrak: odděleně se vyhodnocuje barva, kontury, pohyb, pozice
- Úkol pro CNS zpětně je integrovat do jednoho celku.

3 úrovně organizace sensorických systémů

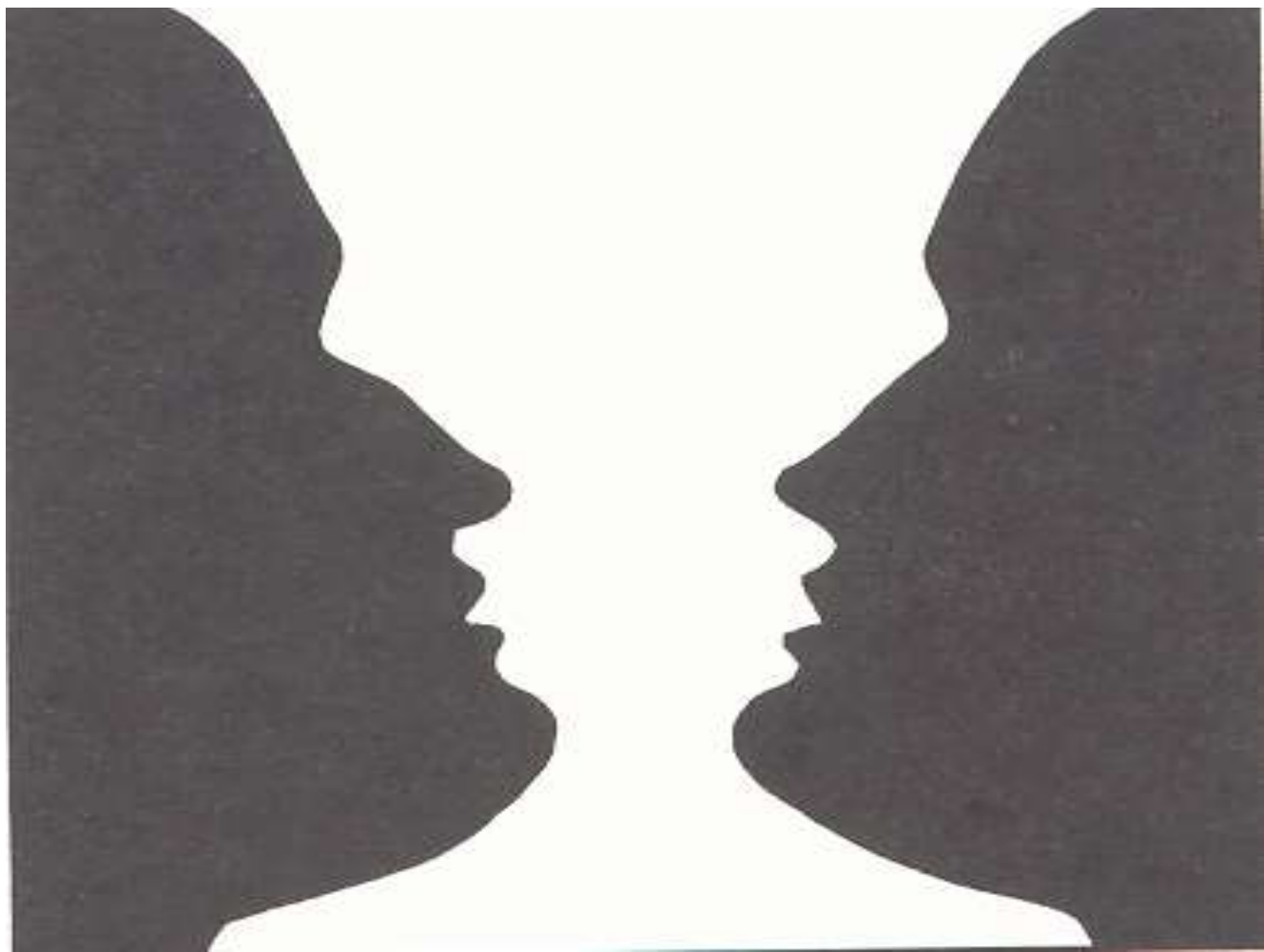
- A) Receptory
- B) Sensorické obvody a dráhy
- C) **Sensorická percepce**

Sensorický kortex

Primární a sekundární (asociační, interpretační) oblasti kůry.
Princip paralelních rysových analyzátorů – specialistů na linie, barvy, tóny, vzdálenosti, směry pohybu atd. Hierarchické skládání do celku



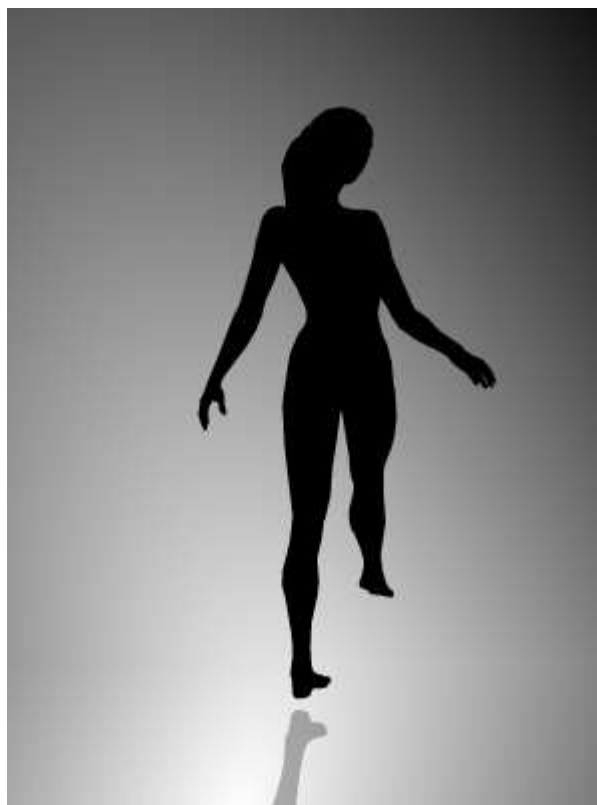
Co vnímáme, když slyšíme a vidíme? Psychofyziologie.
Velká úloha zkušenosti a interpretace.
Vjemy jsou automaticky zařazovány, aktivně interpretovány.
Identifikace, emoce, paměť.



Co vidíme?



Kam se točí?



- Vjemy z různých smyslů se integrují
- Iluze s gumovou rukou – zrak a hmat spolupracují na vnímání polohy těla v prostoru
- <https://wolfe4e.sinauer.com/wa13.04.html>

http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/46824/title/Sensory-Biology-Around-the-Animal-Kingdom/&utm_campaign=NEWSLETTER_TS_The-Scientist-Daily_2016&utm_source=hs_email&utm_medium=email&utm_content=34141120&hsenc=p2ANqtz-8mBugqu_eGCgbjyS03SykEqv2p6JOVioQroZFoKGSy7qyPsnX-CO0Z90Mh2zoyBg7F3EmRQ7_qcfKDV9Owjm1g-PoPA&hsmi=34141120

Mechanoreception



Mechanorecepce

- Vedle chemorecepce nejstarší smysl.
- Odhaluje podstatné vlastnosti prostředí. Sluch, hmat, rovnováha, zrychlení, propriorecepce, osmorecepce, hygromorecepce? magnetorecepce?
- Konzervativní molekulární mechanismus

Mechanorecepce

Molekulární mechanismus

Do detailů molekulární stavby jsou dnes známy jen tři příklady mechanicky vrátkovaných kanálů, a to na bakterii *Escherichia coli*, háďátku *Caenorhabditis elegans* a octomilce *D. melanogaster*.

E. coli jako model pro výzkum molekulárního mechanismu

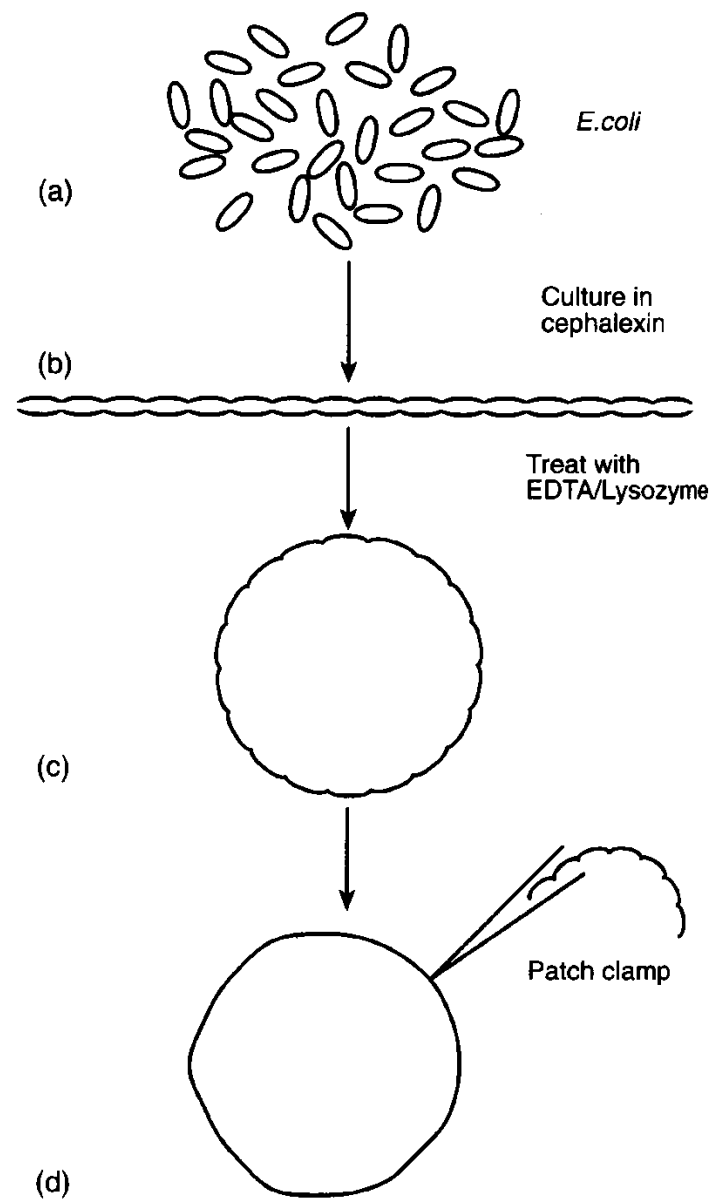
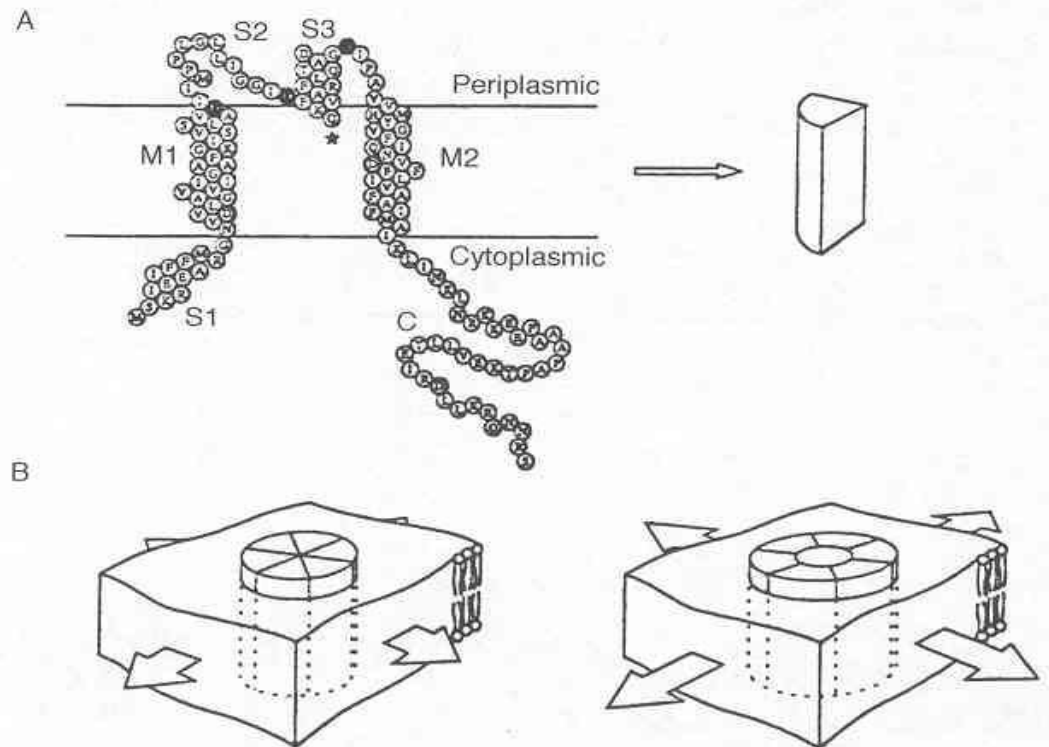


Figure 5.1 Patch-clamping *E. coli*. (a) *E. coli* cell. (b) Cultured in medium containing cephalaxin and forms lengthy filaments. (c) Filament treated with EDTA/lysozyme and rounds-up to form large spheroplast. (d) Microelectrode (tip diameter about 0.5 mm) inserted to form a patch-clamp. Further explanation in text



MscL kanál.
 Největší známý
 kanál 2,5nm.
 Chrání proti nárazům
 osmolarity, signál růstu.



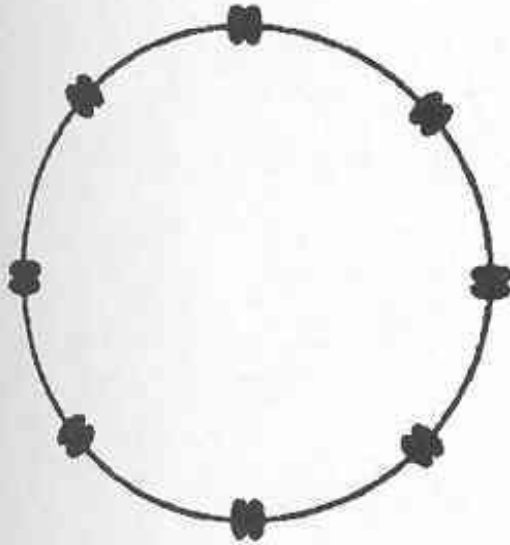
Aby mohla být dokázána schopnost mechanické citlivosti kanálů, je potřeba použít techniku patch-clamp. Baktérie jsou však příliš malé, jen asi 1 mikron v průměru. Byly-li baktérie příliš malá, elektrofyziologové ji museli zvětšit. Naštěstí existují metody, jak pomocí antibiotik vytvořit gigantické baktérie. Na cephaloxinové půdě se replikuje DNA a buňka se prodlužuje, ale bez dělení. Vznikne tak jakési vlákno až 100 mí dlouhé, které ovšem po aplikaci EDTA lysozymu se transformuje do koule 10 mí v průměru. To už je dost pro terčíkový zámek. OBR. Kousičky membrány byly inkorporovány do uměle vytvořených lipozómů a opět testována mechanická citlivost. Nakonec byl vyizolován a sekvenován protein o 17kDa a nalezen gen s odpovídající nukleotidovou sekvencí. Když pak byl gen uměle exprimován vzniklé bílkoviny inkorporované do lipozómů opět vykazaly mechanickou citlivost – schopnost mechanického vrátkování membrány. Dostal název MscL

Vykazují strmou sigmoidní křivku mezi pravděpodobností otevření a tenzí membrány. OBR. Nejsou nijak selektivní a to spolu s jejich velkou vodivostí napovídá, že jde o široké, vodou vyplněné kanály, který patří mezi největší známé vůbec.

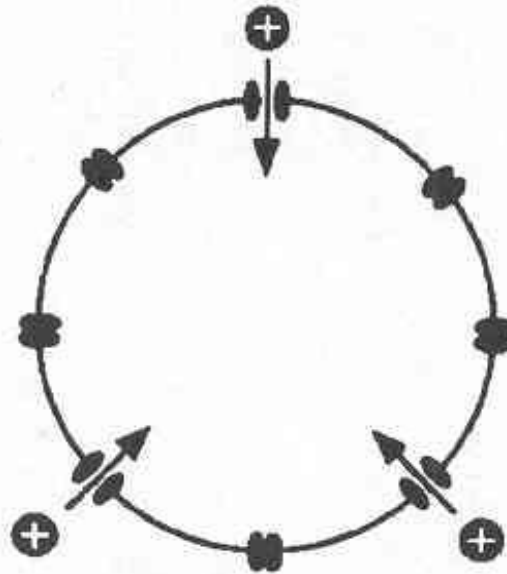
Analýza hydrofilních a hydrofobních skupin pomohla sestavit model, podle kterého kanál sestává ze 6 podjednotek seskupených okolo póru. Při deformaci nebo tlaku v membráně se podjednotky mírně rozestoupí. Umělé substituce částí kanálu vedly k zajímavým změnám aktivity.

Analogie: Savčí osmosensitivní buňka hypotalamu – napojení na hormonální osy vodního hospodaření.

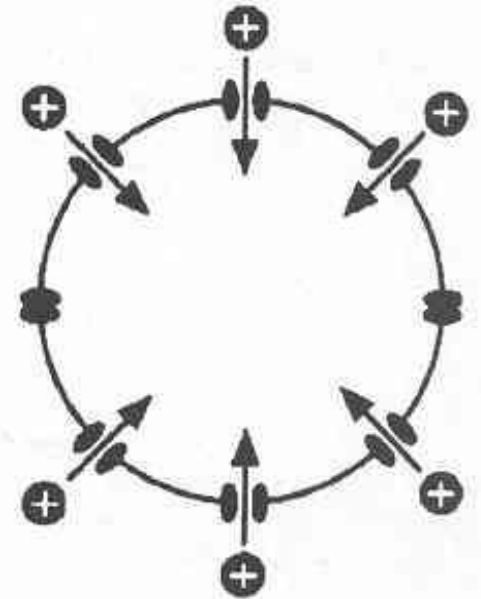
Hypotonicity
(275 mosm)



Set-point
(295 mosm)

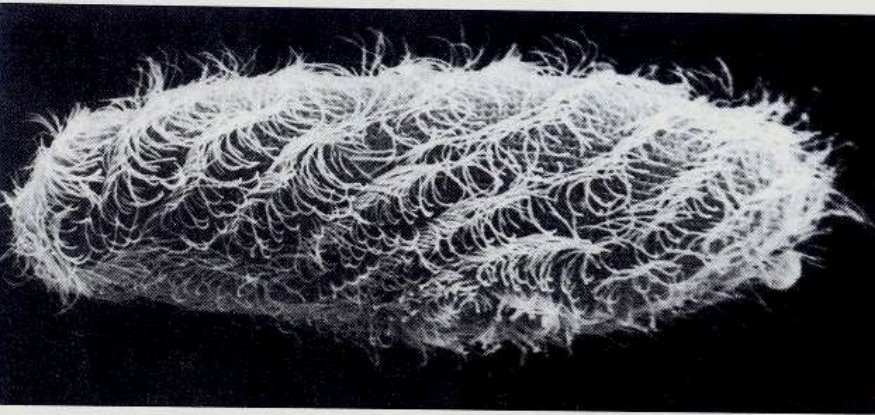


Hypertonicity
(315 mosm)



Pro savce je udržování osmotické homeostázy stejně důležité jako vyrovnávání se s kolísajícím osmotickým sáním pro bakterie. U savců jsou osmosensitivní buňky lokalizovány do hypotalamu do tzv. magnocelulárních neuronů. V jejich membránách byly nalezeny receptory tahu a napnutí. Jejich axony jsou bohatě větvené a plné neurohormonů. Mají tedy vztah k neurosekrecí ovládané hormonální ose oxytocinu a antidiuretického hormonu.

Není zde žádná krevně-mozková bariéra, takže osmotické poměry krve mají přímý vliv. Frekvence otevírání zjištěná patch clampem korelovala s aplikací hypertonického roztoku OBR v němž se buňka zcvrkává a permeabilita kationtového kanálu roste. Také změnami tlaku přímo na skleněné kapiláře bylo zjištěno, že membrána je mechanickým napětím inaktivovaná. Molekulární struktura nebyla v r. 2000 známá.



1906 - vpředu jinak než vzadu
 1969 – potenciály

Ca tok vpředu, K vzadu

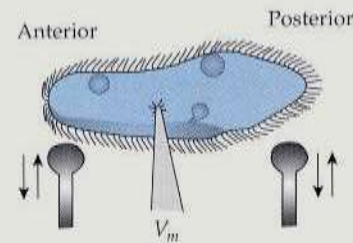
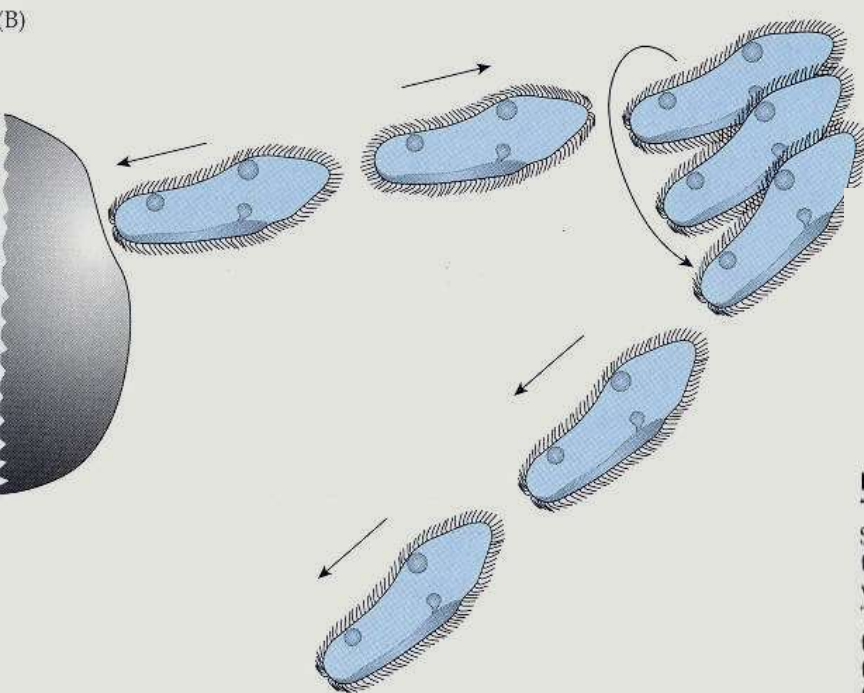
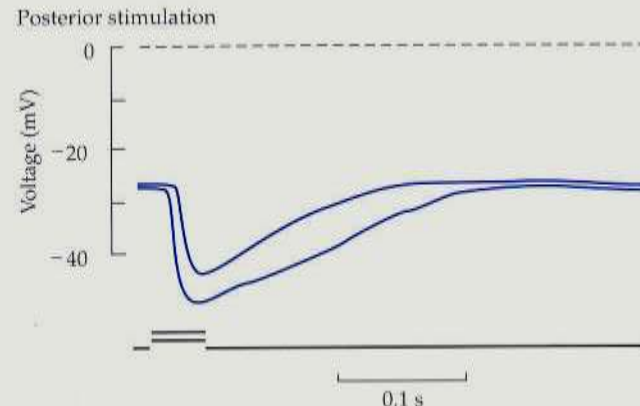
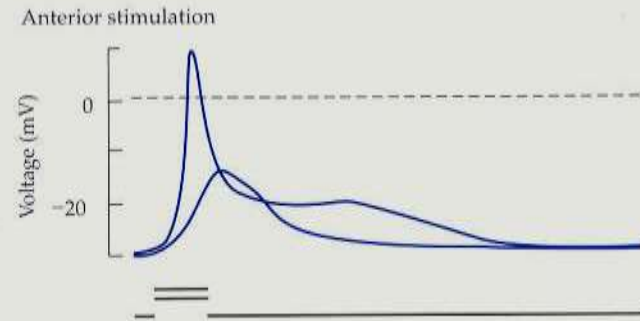


Figure 5.2
Touch responses of *Paramecium*
 Stimuli were produced by an electrically driven microstylus that was pressed up against the cell. The timing and relative amplitude of the stimuli are shown in the traces below each of the electrical recordings. Two amplitudes of pressure were applied at each location. (From Eckert, 1972.)



Paramecium - trepka

A grayscale micrograph showing a single, long, thin, and slightly curved Caenorhabditis elegans worm against a dark background. The worm's body is translucent, and its internal structure is faintly visible.

Caenorhabditis elegans (hád'átko)

960 buněk

302 neuronů

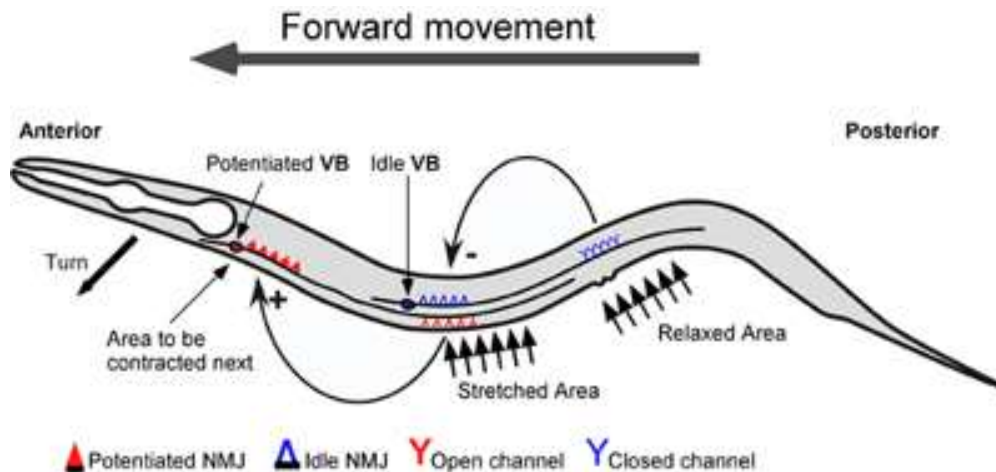
1998 genom



Figure 7.1 *Caenorhabditis elegans*. This worm is about 200mm in length. *C. elegans* consists of 959 somatic cells of which 302 constitute the nervous system. The body is translucent and many of its cells can be distinguished in the living animal. Reprinted from J. G. White, 1985, 'Neuronal connectivity in *Caenorhabditis elegans*', *Trends in Neurosciences* 8, 277 with permission from Elsevier Science

Jemný dotek na hlavu způsobí obrácení pohybu a dotek na zadní část způsobí pohyb vpřed. Byl zkoumán velký počet mutací, které způsobí poruchu tohoto základního chování. Bylo vytipováno 15 genů, které způsobí ztrátu mechanosenzitivity, aniž by byla zasažena schopnost pohybu. Dostaly jméno *mec* geny a proteiny, které kódují MEC proteiny.

Hádátka video



6 hmatových neuronů se svazky mikrotubulů

Po vyřazení kolchicinem, laserem, mutacemi ztráta citlivosti

Figure 2 *C. elegans* touch-receptor structure and transduction model. **a**, View of *C. elegans* showing positions of mechanoreceptors. AVM, anterior ventral microtubule cell; ALML/R, anterior lateral microtubule cell left/right; PVM, posterior ventral microtubule cell; PLML/R, posterior lateral microtubule cell left/right. **b**, Electron micrograph of a touch-receptor neuron process. Mechanotransduction may ensue with a net deflection of the microtubule array relative to the mantle, a deflection detected by the transduction channel. Arrow, 15-protofilament microtubules; arrowhead, mantle. Modified from ref. 3. **c**, Proposed molecular model for touch receptor. Hypothetical locations of *mec* proteins are indicated.

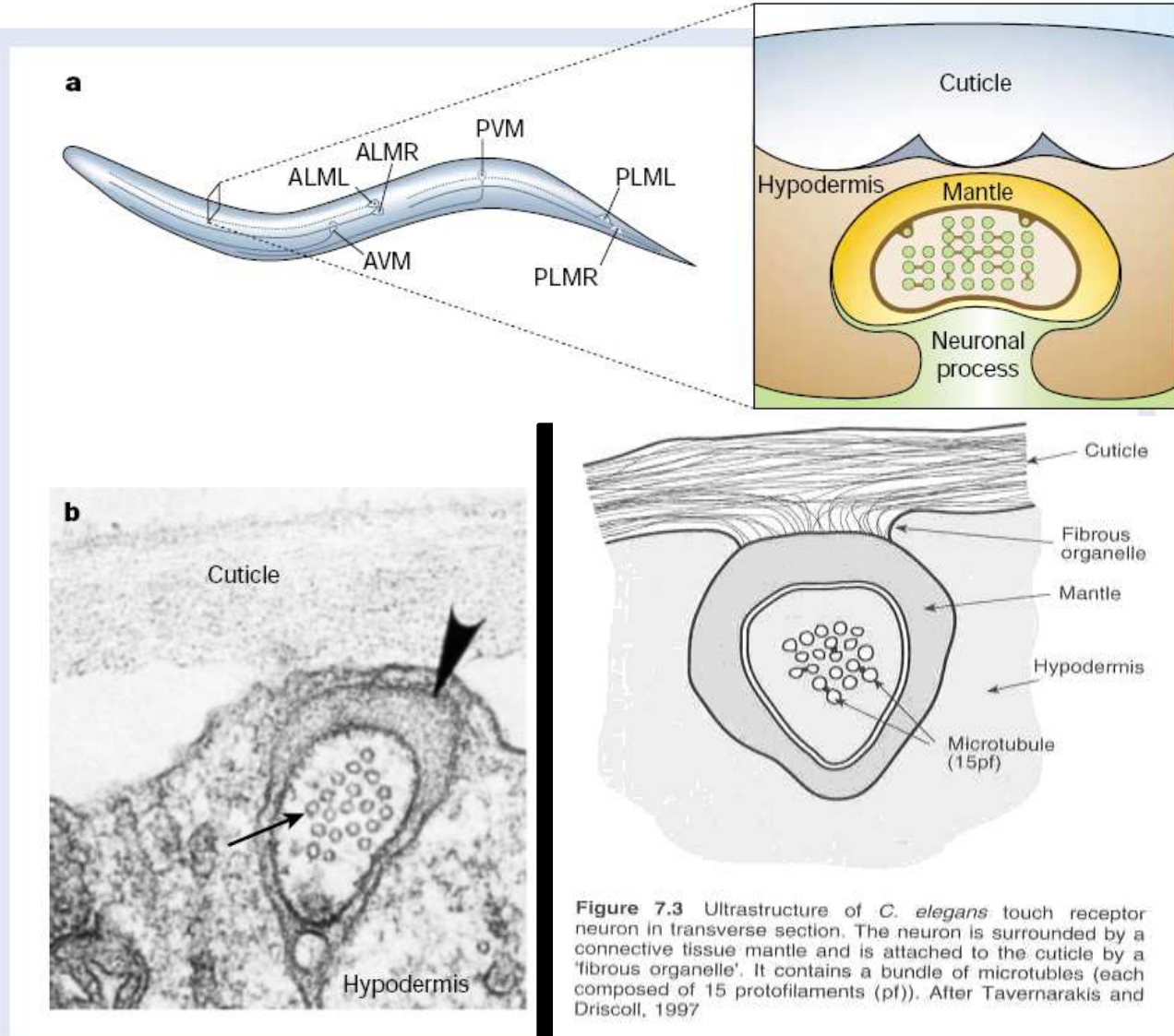
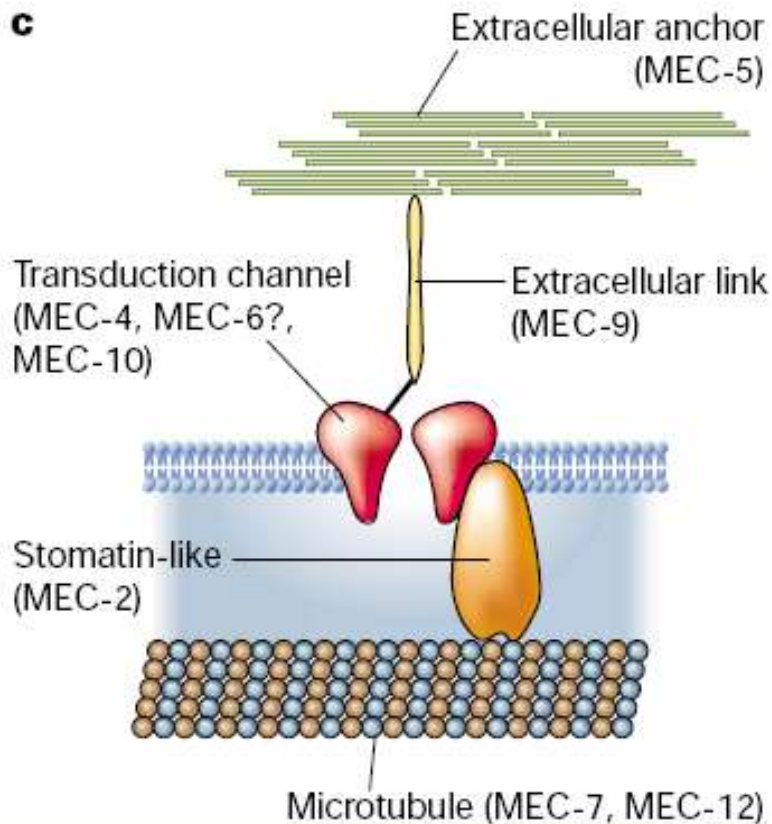


Figure 7.3 Ultrastructure of *C. elegans* touch receptor neuron in transverse section. The neuron is surrounded by a connective tissue mantle and is attached to the cuticle by a 'fibrous organelle'. It contains a bundle of microtubules (each composed of 15 protofilaments (pf)). After Tavernarakis and Driscoll, 1997



Když byla prokázána ztráta citlivosti u některé mutace, zjišťovalo se, který to byl gen a která bílkovina. Bylo definováno několik proteinů tvořících kationtový kanál. Jak MEC-4 tak MEC-10 patří do velkorodiny příbuzné s podjednotkami savčího Na kanálu. Když jsou MEC-4 a MEC-10 exprimovány v oocytu *Xenopus* je možné pomocí voltage clamp měřit jejich otevření – proudy při určitém potenciálu. Žádné napětově sensitive kanály se pak neuplatňují a všechny změny iontových toků jdou na vrub mechanickému podráždění.

- další význam Voltage clamp pro membránovou fyziologii

MEC-4 protein

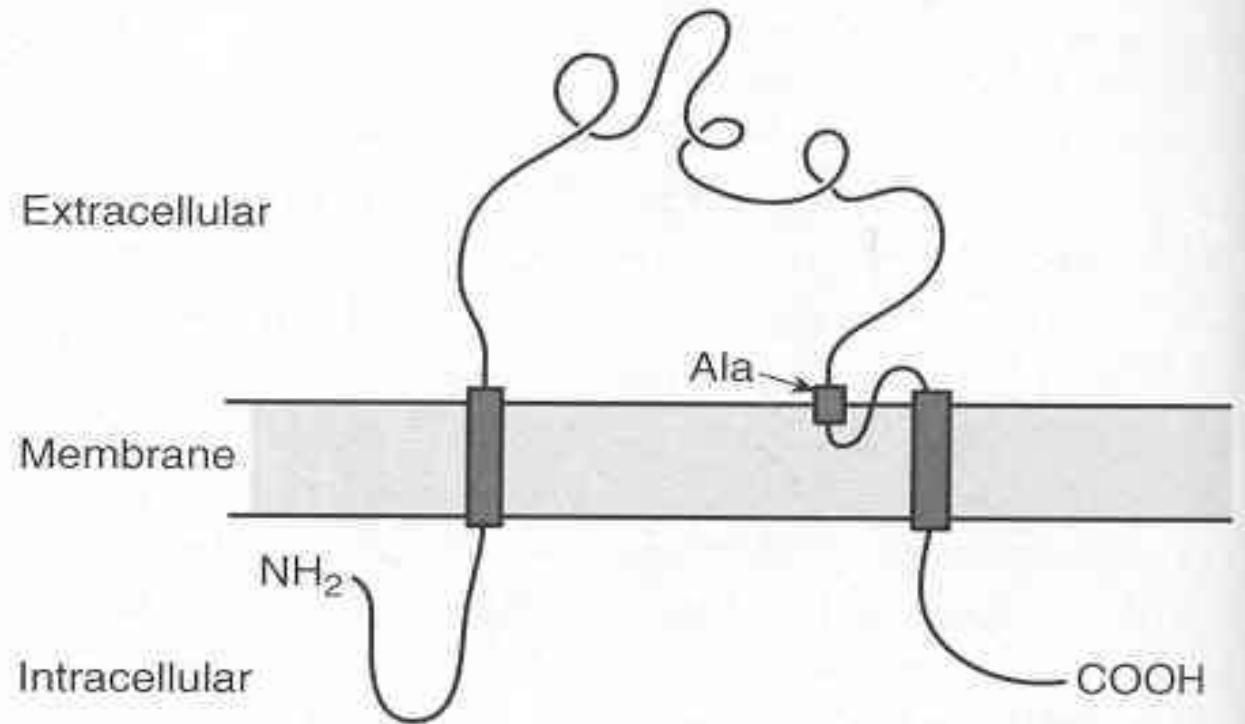


Figure 7.4 Transmembrane topology of the MEC-4 protein. There are two transmembrane domains and a small membrane insertion just before the second transmembrane helix. The bulk of the 768 residue protein is, as indicated, in the extracellular space. When Alanine₇₁₃ (Ala) is replaced by a bulkier amino acid cell death ensues. After Tavernarakis and Driscoll, 1997

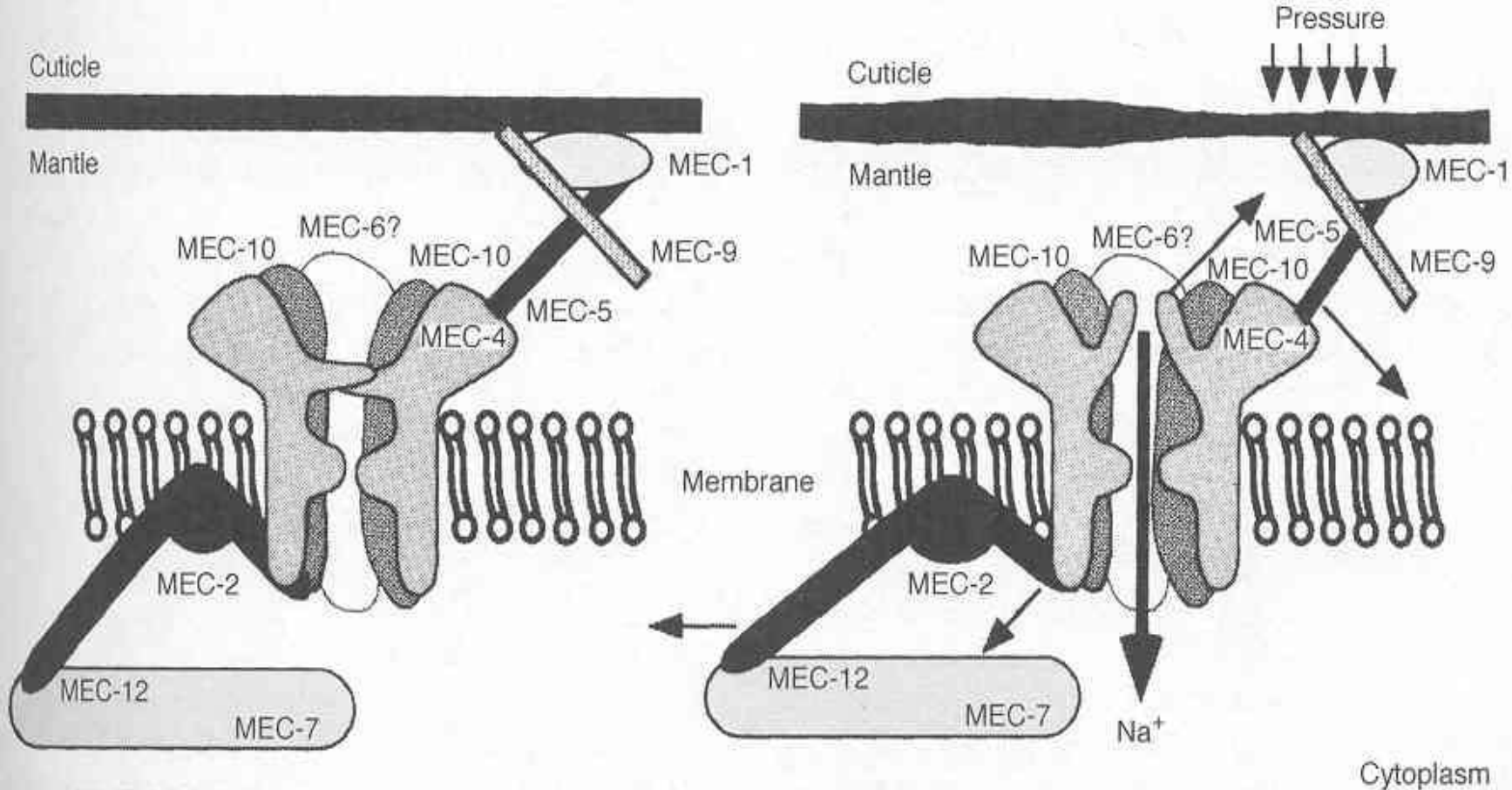


Figure 7.6 Conceptual model of *C. elegans* touch receptor. Explanation and nomenclature in text. From N. Tavernarakis and M. Driscoll, 1997, 'Molecular modelling of mechanotransduction in the nematode *Caenorhabditis elegans*', *Annual Review of Physiology*, 59, 679. With permission, from the *Annual Review of Physiology*, Volume 59, ©1997, by Annual Reviews

Proud výrazně vzroste, když se exprimuje ještě i MEC-2. Podobně je to s MEC 6 kou. Jak je tedy celý komplex pospojován dohromady není dosud zcela jasné, ale pravděpodobně MEC-1, MEC-5 a MEC-9 jsou organizovány tak, že přenášejí tlak z kutikuly na MEC-4 a otevírají Na kanál. Tento mechanický přenos je funkční jen tehdy, když je kanál ukotven z intracelulární strany na mikrotubuly cytoplasmy. Dále se uplatní MEC 7 a 12 což jsou tubuliny, 5,1,9 jsou extracelulární, exkretované do prostoru okolo sensorických výběžků.

Behaviorální skríníng hmyzu - *Drosophila* a elektrický záznam z hmatové brvy

Mutanti NompA a C
Necitliví na dotek, ale i
nekoordinovaní a hluší

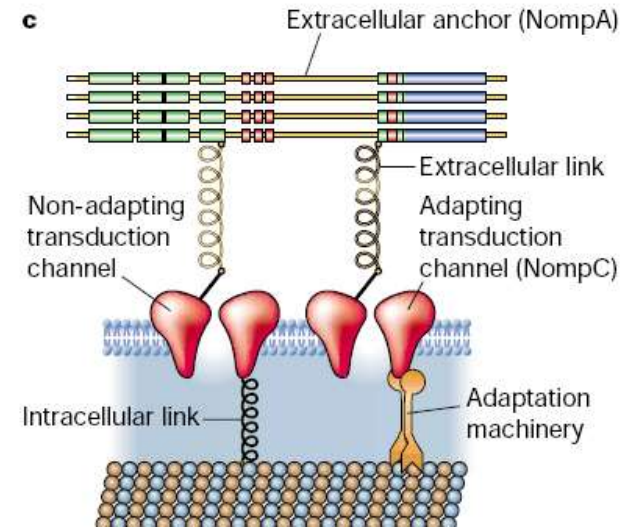
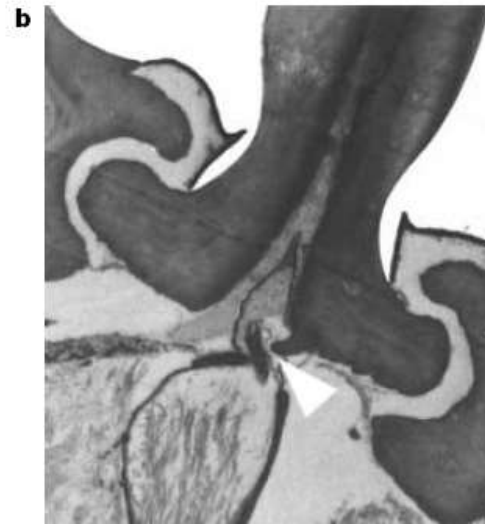
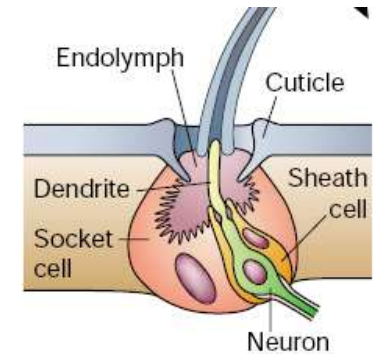
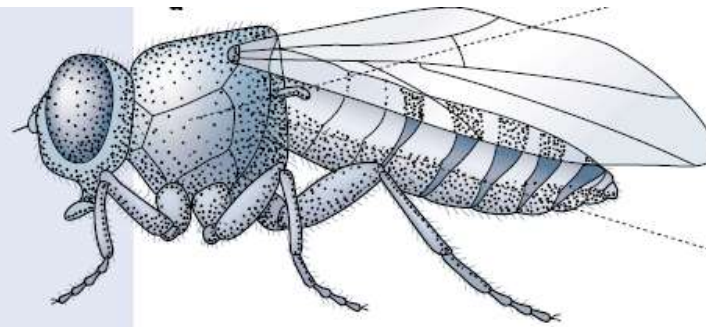
NompA je extracelulární kotva a NompC je TRP kanál

Figure 3 *Drosophila* bristle-receptor model.

a, Lateral view of *D. melanogaster* showing the hundreds of bristles that cover the fly's cuticle. The expanded view of a single bristle indicates the locations of the stereotypical set of cells and structures associated with each mechanosensory organ. Movement of the bristle towards the cuticle of the fly (arrow) displaces the dendrite and elicits an excitatory response in the mechanosensory neuron.

b, Transmission electron micrograph of an insect mechanosensory bristle showing the insertion of the dendrite at the base of the bristle. The bristle contacts the dendrite (arrowhead) so that movement of the shaft of the bristle will be detected by the neuron.

c, Proposed molecular model of transduction for ciliated insect mechanoreceptors, with the locations of NompC and NompA indicated.



Aby se zjistilo, zda jsou behaviorálním skríníngem vybraní mutanti defektní v transdukční dráze, byly měřeny potenciály z brv dospělců a srovnávány s wild-type mouchami.

Dotykově necitliví larvální mutanti se vyvinuli do důkladně nekoordinovaných dospělců, kteří vykazovali žádný mechanorecepční potenciál (nomp mutant). Evoluce patrně zakonzerovavla transdukční mechanismus více mechanosensorických modalit, protože nekoordinovaní mutanti byli také hluchí.

Drosophila:
TRP kanál
Shodný předek s vláskovými buňkami
obratlovců

Obecné schéma mechanorecepce:
Iotropní, ukotvený, adaptabilní

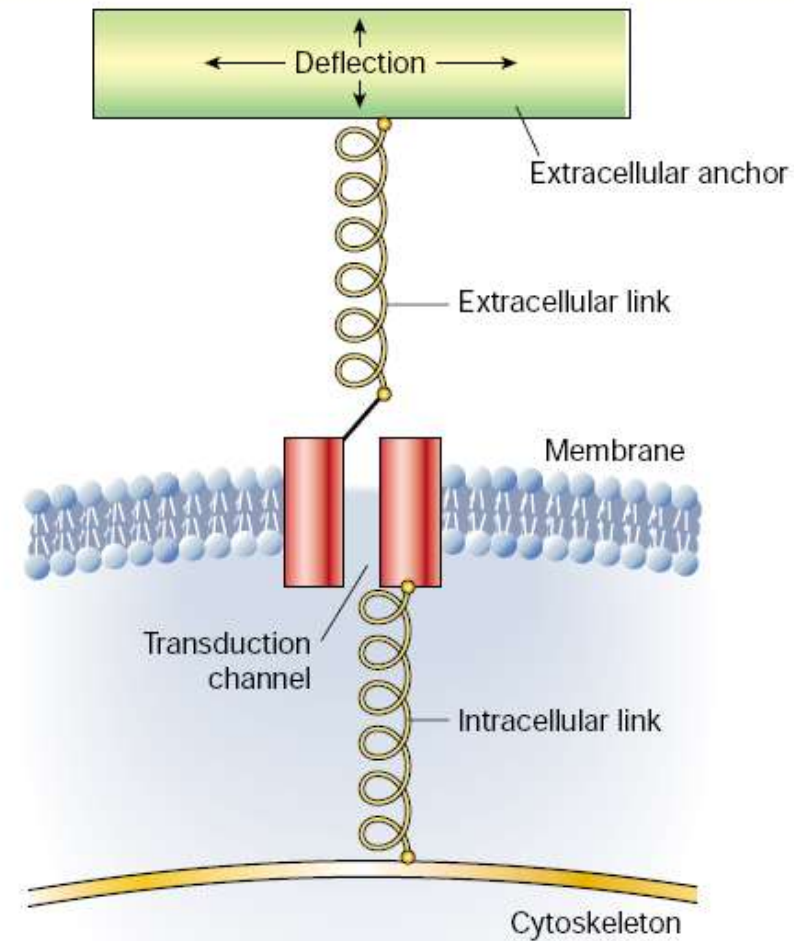


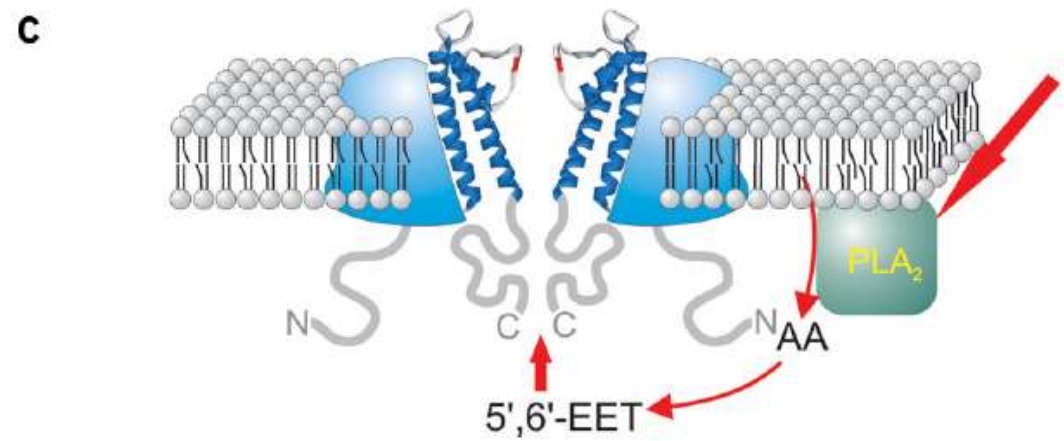
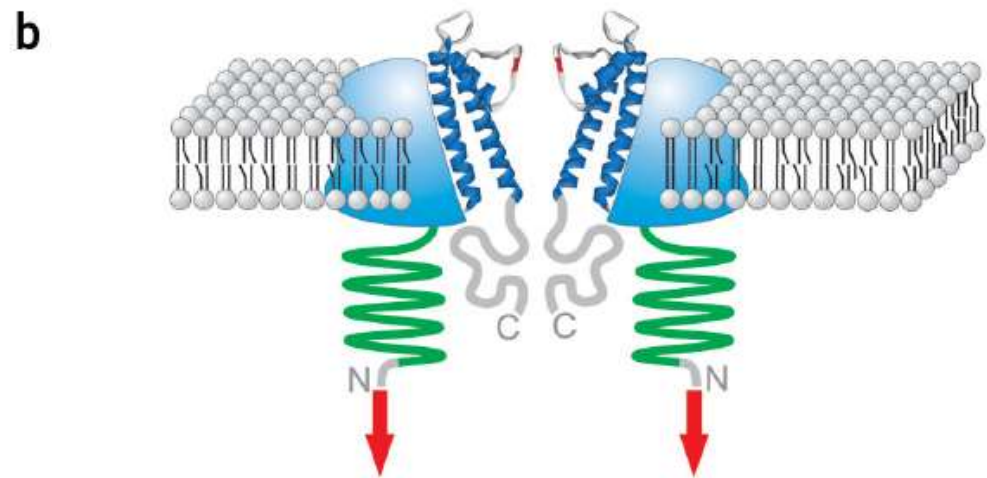
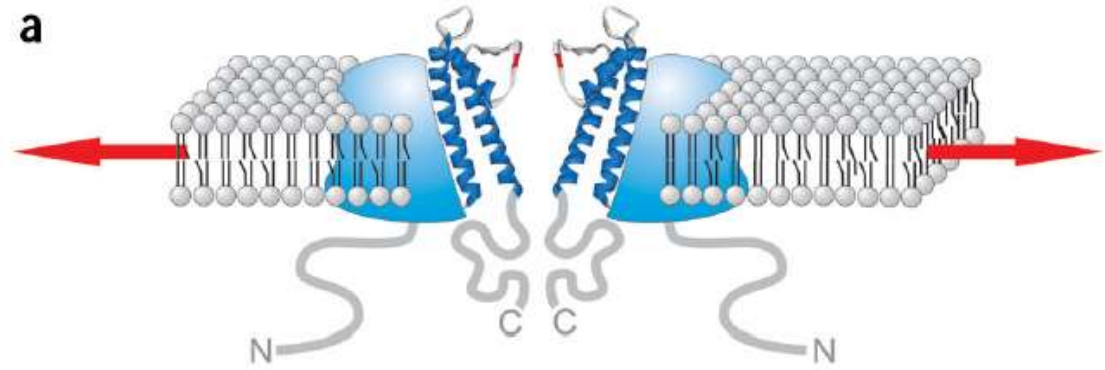
Figure 1 General features of mechanosensory transduction. A transduction channel is anchored by intracellular and extracellular anchors to the cytoskeleton and to an extracellular structure to which forces are applied. The transduction channel responds to tension in the system, which is increased by net displacements between intracellular and extracellular structures.

Mechanosensitivita TRP

Mutantní *Drosophila* hluchá a špatně chodící

3 možné mechanismy:

- a) Tenze membrány
- b) Tenze kotvy cytoskeletu
- c) Změna aktivity enzymu



Díky pokrokům v genetice a mol. Biol. hádátka jsme se dozvěděli něco, co může platit i pro naši vlastní mechanoreceptivitu: Různé kanály mohou být použity – MEC se zásadně liší od osmotického kanálu bakterií nebo NOMPC proteinu drosophily. A za druhé, celý komplex struktur je kromě kanálu zapotřebí jak na intra tak na extracelulární straně membrány

Mechanicky řízený
 Kanál může být
 inaktivovatelný –
 podobně jako napěťově
 řízený Na kanál

Adaptační mechanismus
 Omezuje trvání reakce

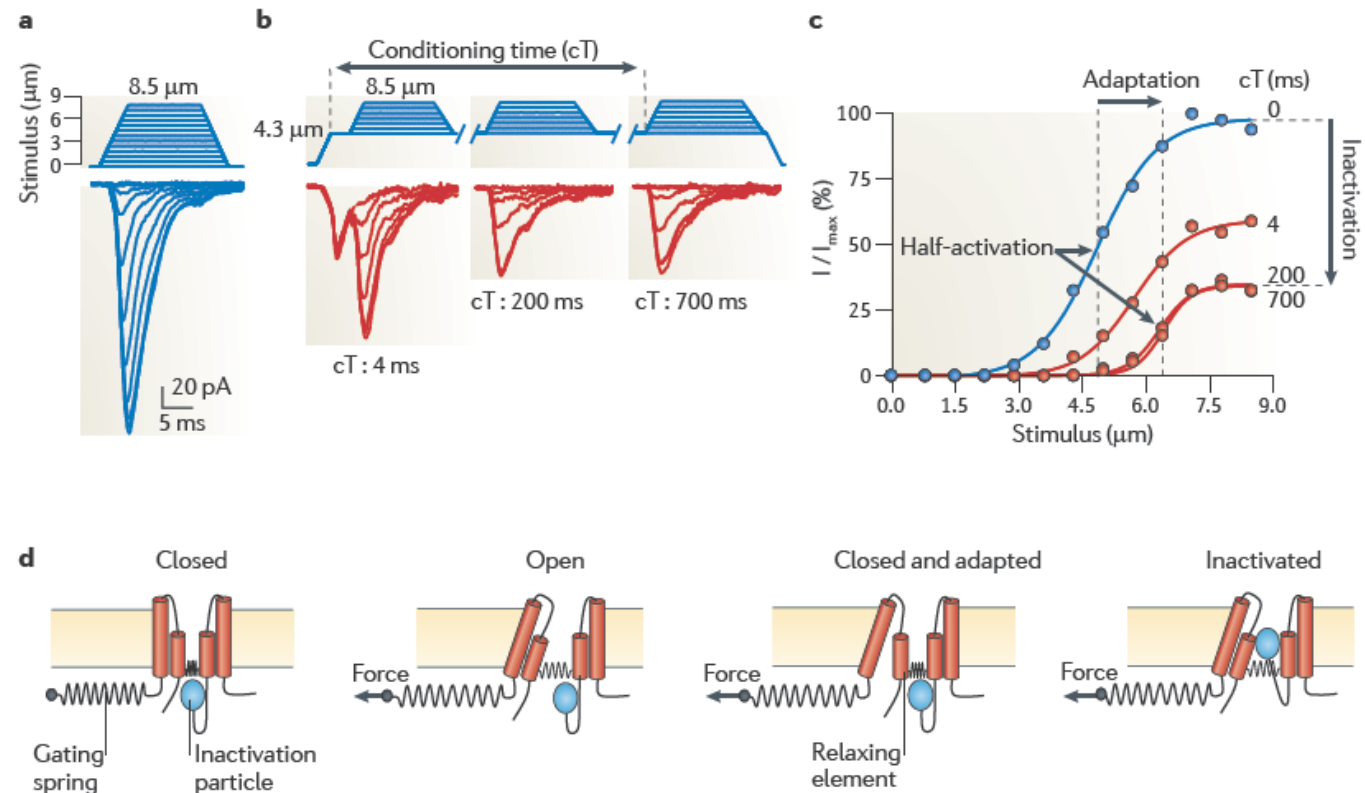
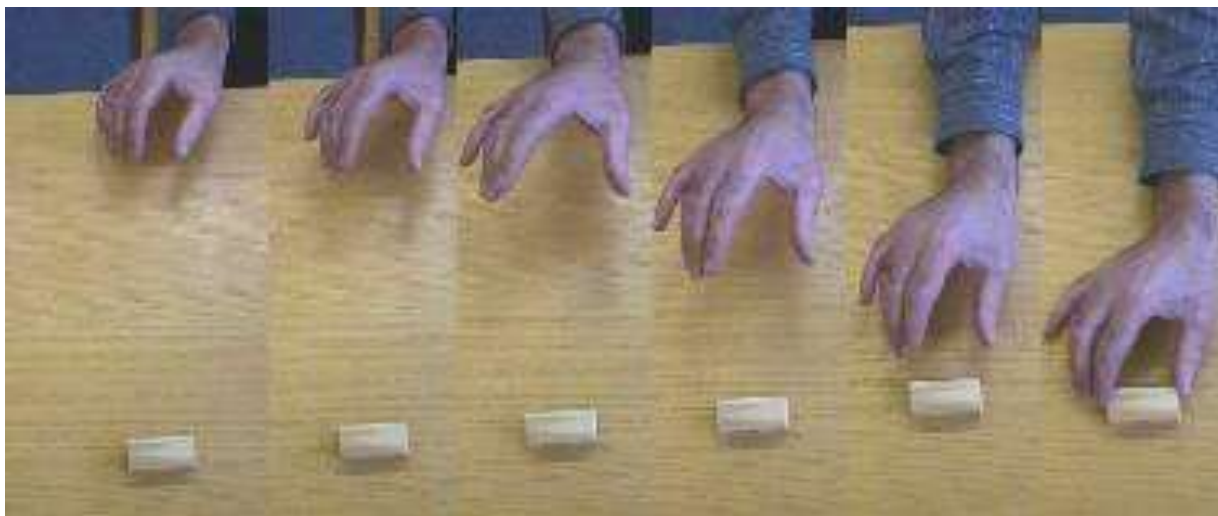


Figure 3 | **Mechanisms of mechanotransducer current desensitization.** Desensitization of mechanosensitive currents manifests as a decline in response to sustained application of the mechanical stimulus. The different desensitization rates of mechanotransducer currents relate to their functions as sensors of phasic and tonic stimuli, and contribute to the extraction of biologically important information from the stimulus. **a** | A series of mechanical stimuli applied in 0.7- μm increments in a rat dorsal root ganglion neuron elicits a family of rapidly adapting mechanosensitive currents. **b** | A conditioning stimulus of increasing duration causes desensitization, manifested as a decrease in the current response to subsequently delivered test steps. **c** | Current-stimulus (I - X) relationships derived from (b) at different times after the onset of the conditioning stimulus illustrate the effect of desensitization. In particular, the conditioning stimulus shifts the activation curve rightward (adaptation) and reduces its amplitude relative to the control relationship (inactivation). **d** | A cartoon representation of the main states of mechanosensitive channels in sensory neurons. Mechanical forces are conveyed to the pore-forming structure through an elastic element or gating spring, which can be a cytoplasmic domain bound to phospholipids and/or cytoskeletal elements or an associated protein. When the gating spring is stretched, channel domains are pulled apart, favouring the open state. As force is maintained, the channel either inactivates, possibly via a ball-and-chain mechanism, or adapts. The inactivating ball could be either a cytoskeletal element or part of the channel protein. During adaptation, the stiffness of the gating spring remains constant but the channel reverts to a closed conformation. cT, conditioning time; I_{max} , maximum current. Figure is modified, with permission, from REF. 51 © (2010) Society for Neuroscience.

Propriorecepce- somatický smysl



S exoskeletem – Hmyz Kloubní spojení a proprioreceptory

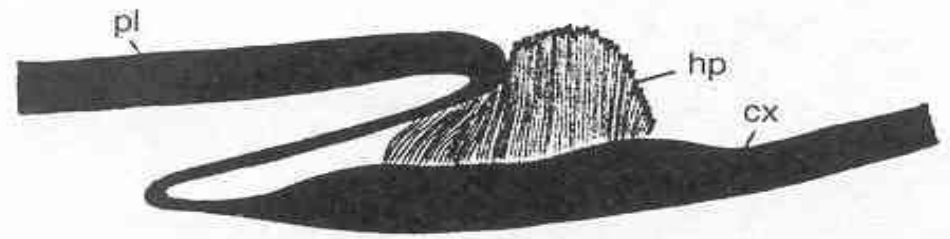
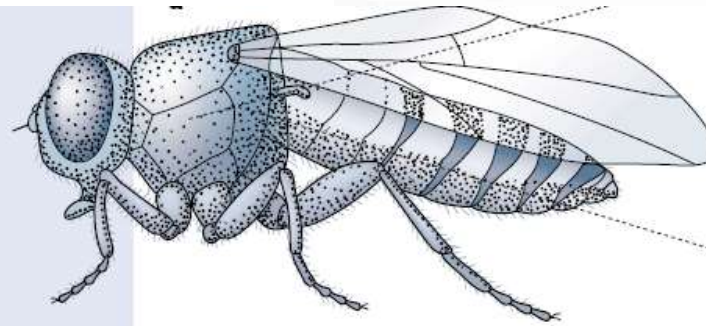


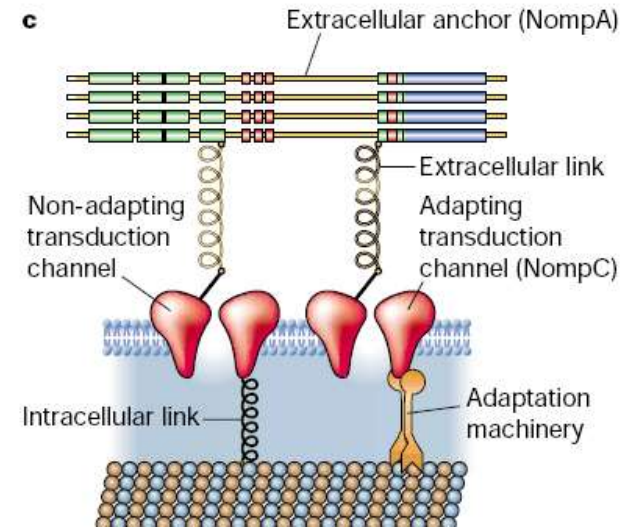
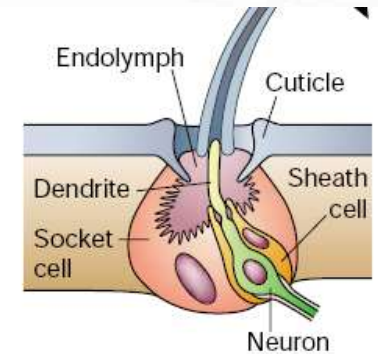
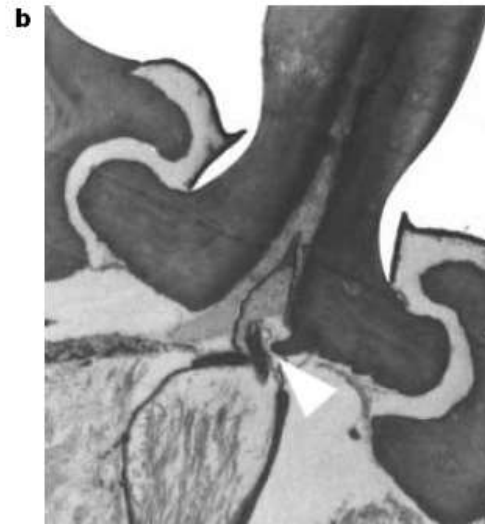
Figure 6.3 (a) The figure shows the brushwork of sensilla at the articulation of the second leg of the cockroach, *Periplaneta americana*. The thick cuticle of the pleuron (pl) thins to a delicate articular membrane and then thickens again to form the cuticle surrounding the coxa (cx), the first segment of the leg. The brush of sensilla forms a hairplate (hp). From Pringle, 1938

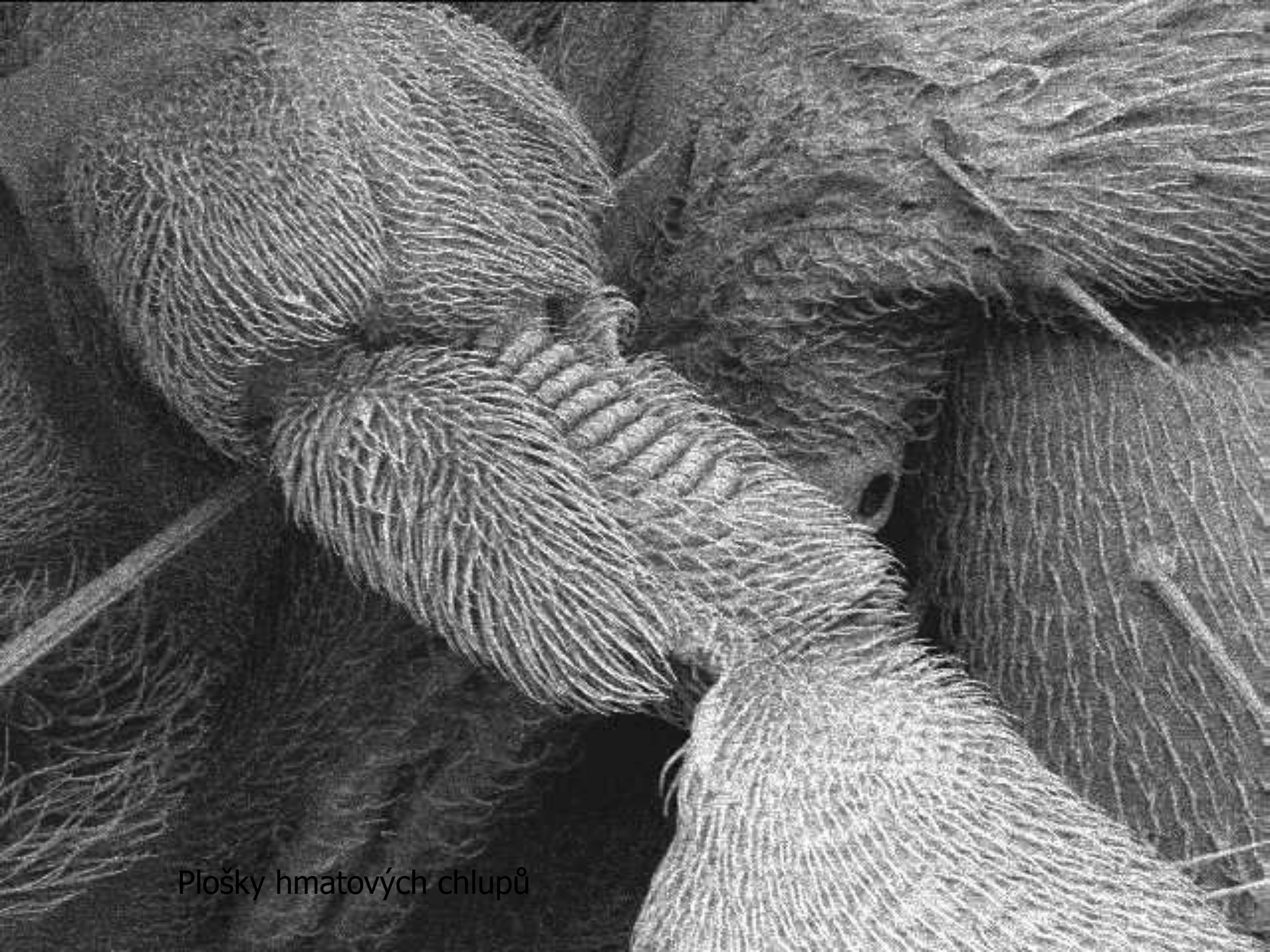
Figure 3 *Drosophila* bristle-receptor model.

a. Lateral view of *D. melanogaster* showing the hundreds of bristles that cover the fly's cuticle. The expanded view of a single bristle indicates the locations of the stereotypical set of cells and structures associated with each mechanosensory organ. Movement of the bristle towards the cuticle of the fly (arrow) displaces the dendrite and elicits an excitatory response in the mechanosensory neuron.



b. Transmission electron micrograph of an insect mechanosensory bristle showing the insertion of the dendrite at the base of the bristle. The bristle contacts the dendrite (arrowhead) so that movement of the shaft of the bristle will be detected by the neuron. **c.** Proposed molecular model of transduction for ciliated insect mechanoreceptors, with the locations of NompC and NompA indicated.





Plošky hmatových chlupů

Aktivní zvířata potřebují informace o poloze těla a končetin
U živočichů s tuhým exoskeletem (členovci) se toho typicky dosahuje vnějšími sensory v podobě plošek hmatových chloupků nebo chordotonální vlákénka uvnitř.

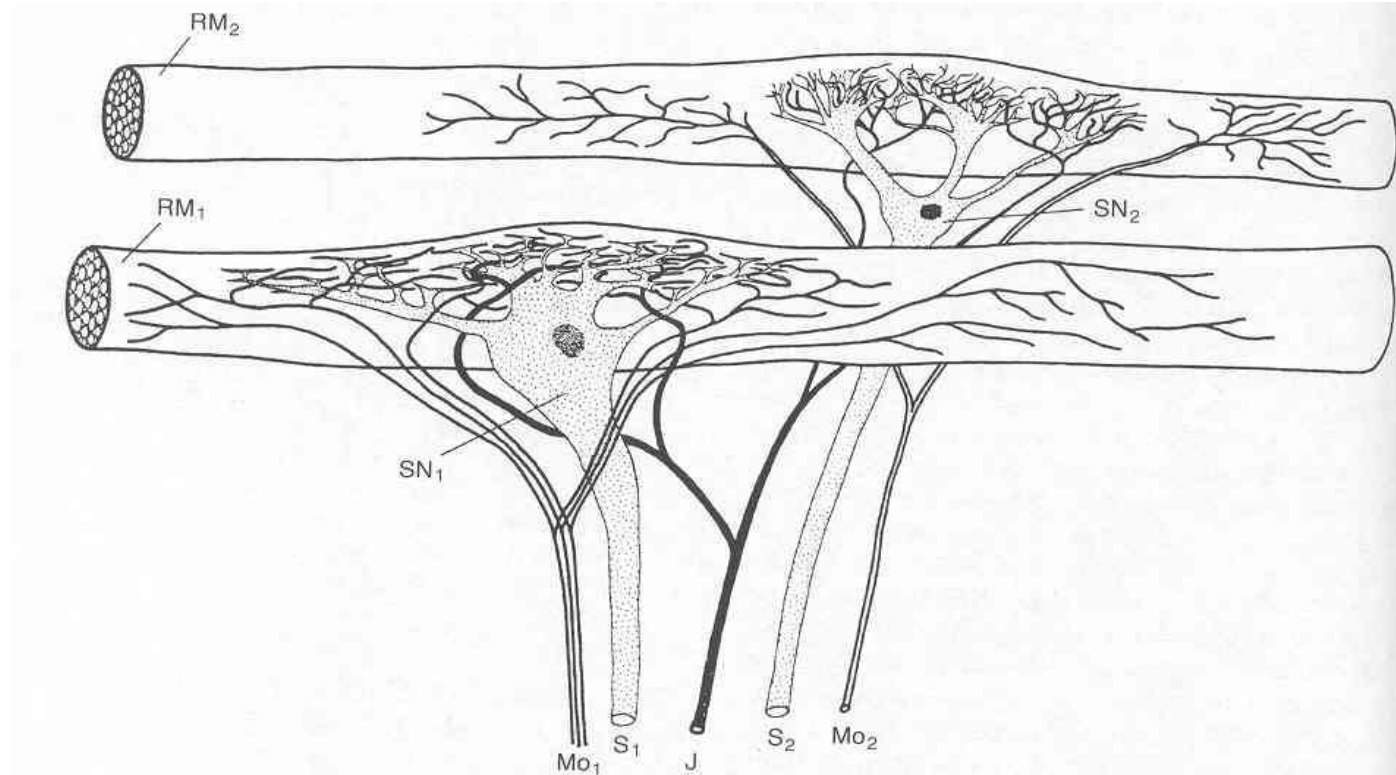


Figure 6.1 Schematic drawing of the stretch receptors in the abdominal segments of the crayfish, *Astacus fluviatilis*. RM1, RM2 = receptor muscles 1 and 2. SN1 = slow adapting sensory neuron; SN = fast adapting sensory neuron; S1, S2 = sensory fibres; Mo1 = three thin motor fibres to RM1; Mo2 = thick motor fibre to RM2; J = inhibitory fibre. From *Handbook of Physiology*, Section 1, Volume 1, *Neurophysiology* (1959), p. 378. Reproduced by permission of The American Physiological Society

Existují ještě jiné mechanoreceptory, multipolární neurony s mnoha dendrity opět bohatými na mikrotubuly. U raka nebo u larev hmyzu těsně pod měkkou kutikulou

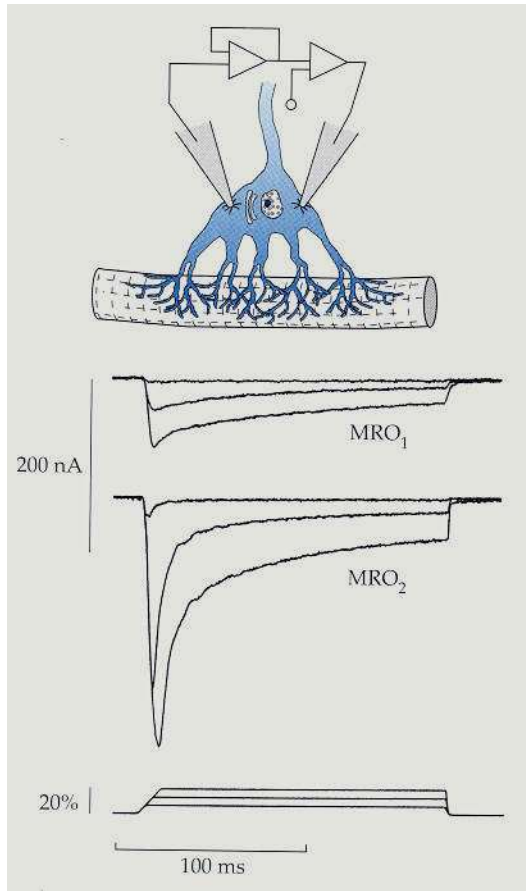
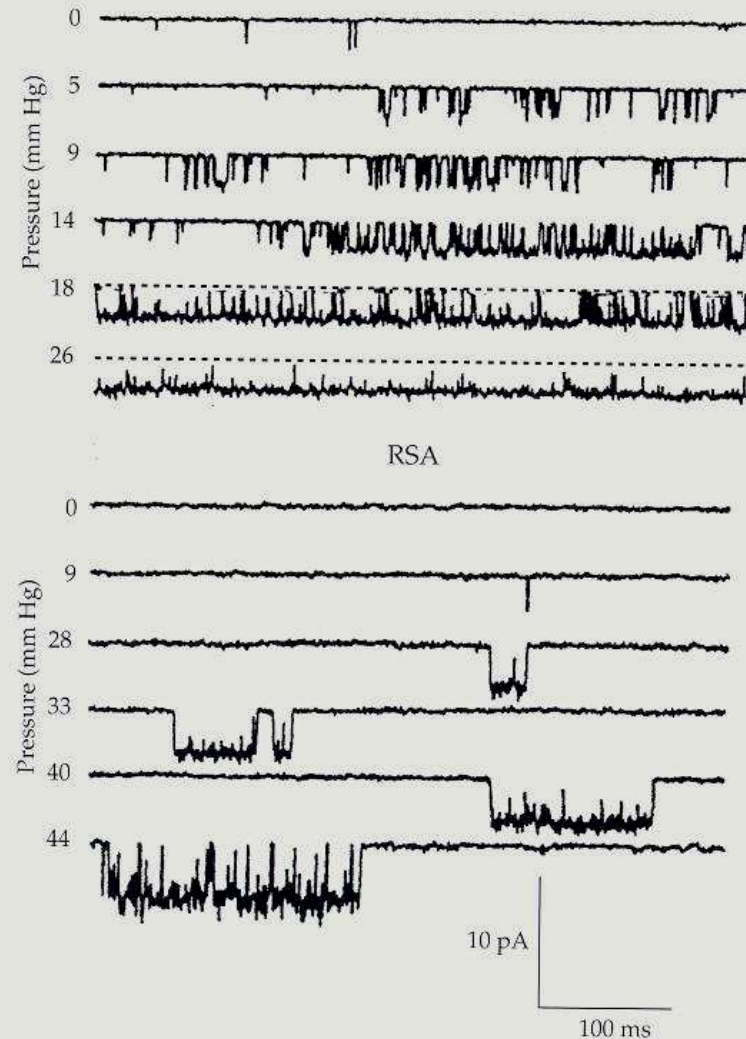
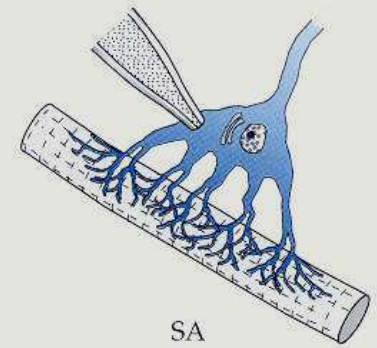


Figure 5.10

Single-channel recordings from crayfish stretch receptors

On-cell patch recordings made from the cell body and main dendrites of stretch receptors. Channel openings were produced as in Figure 3.4 by the direct application to the patch pipette of suction from a calibrated pressure transducer. The amplitude of suction is given to the left in units of millimeters of mercury (Hg). Pressure was applied continuously for the duration of each record. Patches were voltage-clamped at the resting membrane potential (for SA) and 50 mV negative to the resting membrane potential (for RSA). (From Exleben, 1989.)



Patch clamp a řízení tlaku v pipetě

Dost velké pro elektrofyzilogii
V- clamp

Svalová propriorecepce raka

Ačkoli je **hád'átko** ideální pro genetiku a molekulární biologii, je mnohem méně pro detailní výzkum funkce, Malá velikost receptorových buněk znemožňuje rutinní elektrofyziologická měření. Pro svalové proprioreceptory **raka** na druhé straně nemáme žádné klonované geny nebo sekvenované proteiny, ale elektrofyziologie je relativně jednoduchá.

Mezi každými dvěma články zadečku raka jsou dva páry svalových receptorových orgánů, které monitorují pohyby zadečku. Svalová vlákna jsou obklopena jemnými dendritickými terminálami jednoho velkého mechanoreceptoru OBR. Dendrity jsou plné mikrotubulů, podobně jako u hád'átka. Když se zadeček ohýbá, receptory se protahují, depolarizují a generují AP.

Pomocí V clamp je možné sledovat dva typy, jeden se adaptuje rychle a druhý pomalu OBR. Pipetkou je také možné napětově zamknout jediný kanál a řízeným podtlakem v pipetě sledovat mechanickou citlivost kanálu.

Drosophila

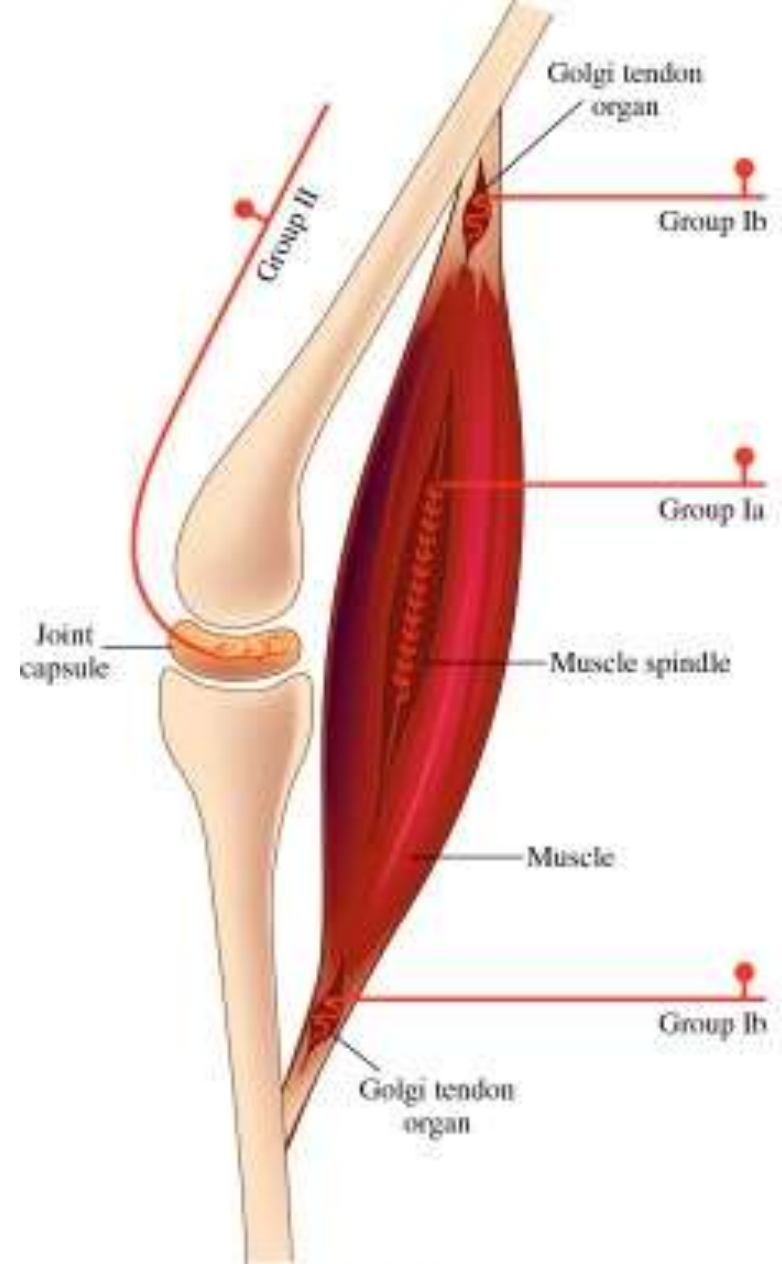
Hledali se mechanosensoričtí mutanti u octomilek adaptací *C. elegans* skríníngu. Zdokonalené genetické metody spolu s možností zaznamenávat mechanosensitivní receptorové potenciály a proudy z hmatových brv, učinily z octomilky dokonalý nástroj pro rozbor mechanorecepce. Smyslové orgány much mají 1-3 smyslové neurony, každý s jedním smyslovým dendritem vybíhajícím do jediného vlásku podepíraným přídatnými buňkami.

Protože velké brvy jsou duté a vyplněné vodivou endolymfou bohatou na K^+ podobně jako endolymfa lidského sluchového a vestibulárního orgánu, endolymfa omývá apikální povrch smyslového epitelu. Elektrický přístup k tenkým sensorickým dendritům je proto možný ustřížením špičky brvy a nasazením zaznamenávací a stimulační elektrody na vrcholek. Je pak možné zamknout potenciál přes membránu a sledovat mechanicky vrátkované transdukční proudy.

Propriorecepce a endoskelet

U živočichů a endoskeletem a měkkým povrchem těla je mnohem větší pozornost soustředěna na tenzi svaloviny. Smysl pro polohu a pohyb těla je často podvědomý, naproti tomu poskytuje nezbytný stav vnímání svého „tělesného obrazu“. Je doplňován informacemi z očí, statokinetického aparátu.

Propriorecepce u endoskeletu
soustředěna na
Svalová vřeténka
Šlachová tělíska
Spolu se zrakem a kožním
čítím a vestibulárním aparátem
dodávají obraz o poloze těla



Život bez „obrazu o vlastním těle“

12.1 Living Without Kinesthesia

Close your eyes. Now cross your legs. Tap your foot. Raise your left hand. Touch your nose with your right index finger. These tasks shouldn't be too difficult (unless you're just back from a night on the town).

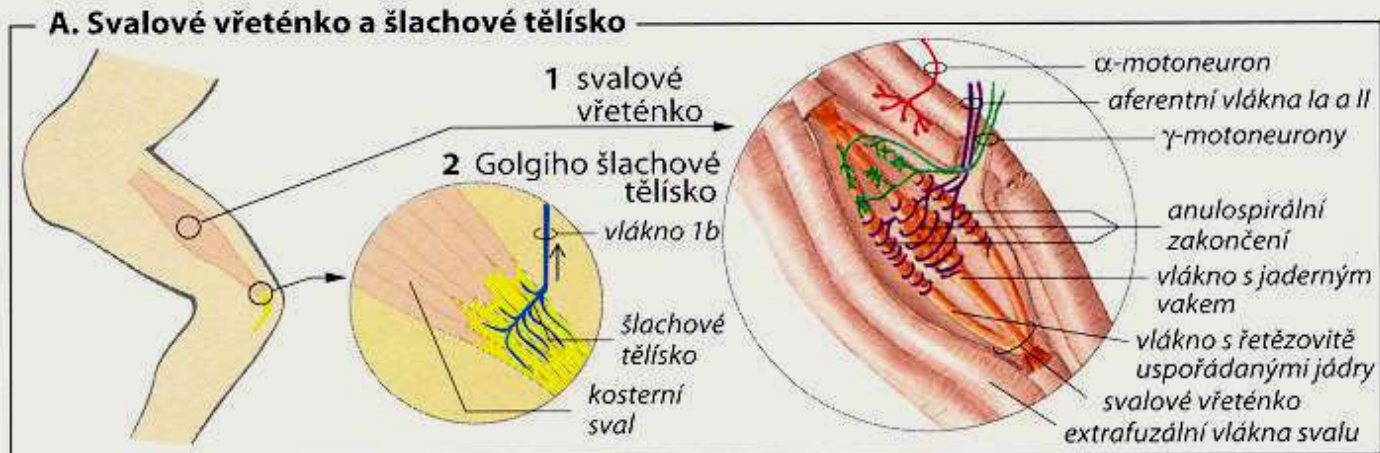
But at the age of 19, Englishman Ian Waterman suffered a viral infection and lost the ability to do these things. Not because he was paralyzed: his muscular control was unaffected by the infection. What was affected was his sense of **proprioception**, a word that literally means "sense of self," but is used by psychologists to describe our perception of where our body parts are. Proprioception, like its sister sense **kinesthesia**, is driven by somatosensory receptors in our muscles and joints, and the nerves connecting Waterman's proprioceptive receptors to his brain had been cut off.

Waterman was initially confined to a wheelchair because of his condition, but over a number of years he eventually learned to use his eyes to tell him what his proprioceptive receptors no longer could. He is able to walk now because he watches his legs move and puts one foot down when it moves in front of the other.

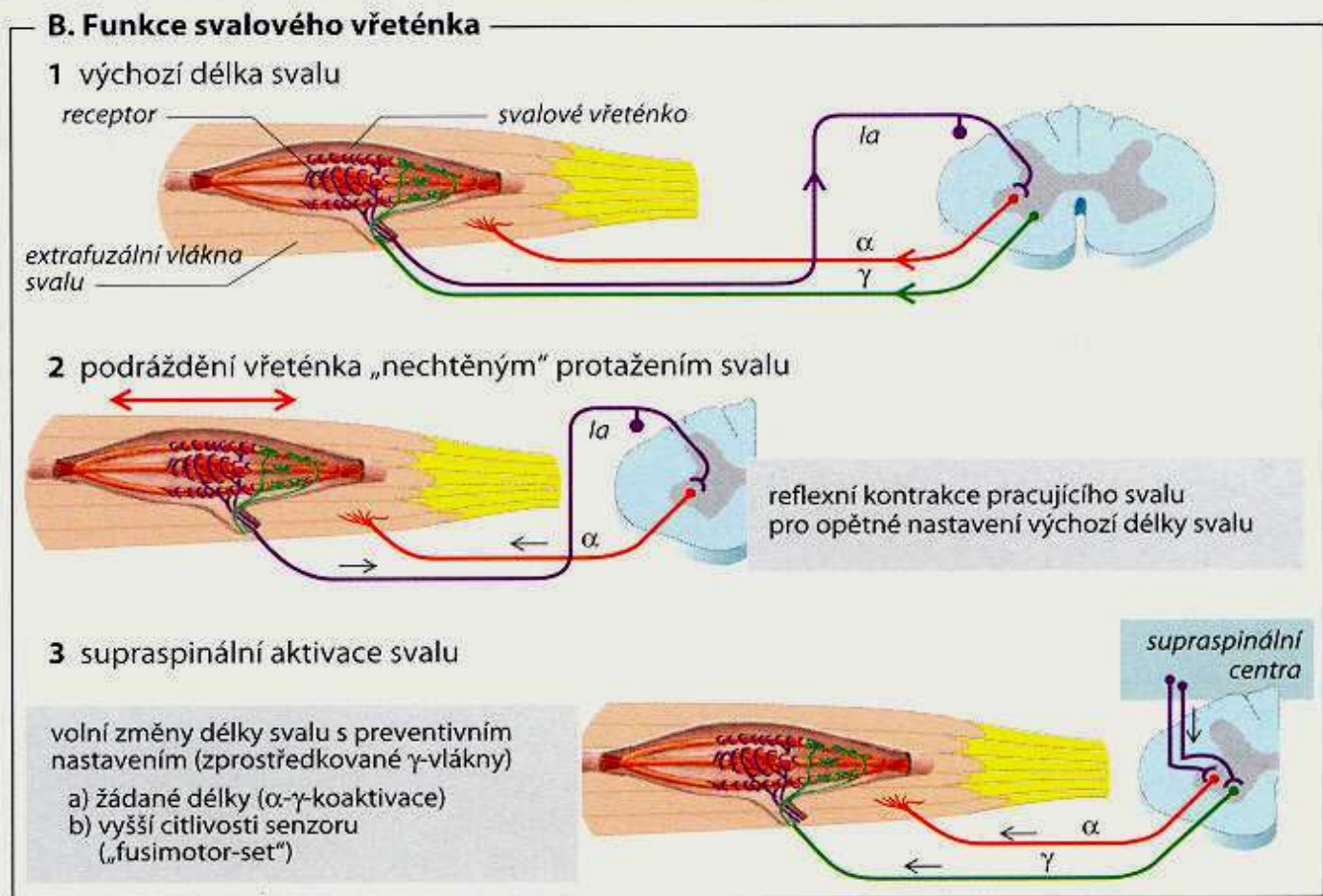
Waterman's case is described in a book called **Pride and a Daily Marathon**, by his physician, neurologist Jonathan Cole. A summary of the case is available in an archived article in the *APA Monitor*, linked below.



Svalová vřeténka
- regulace délky
Svalu
Eferentní inervace

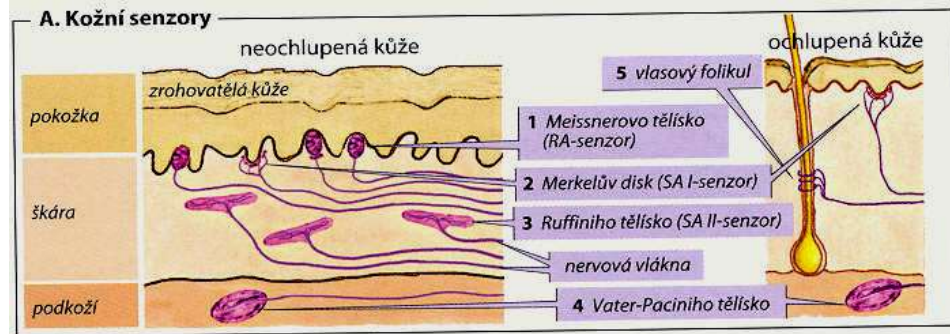


Šlachová .t'. – ochrana
před přepětím

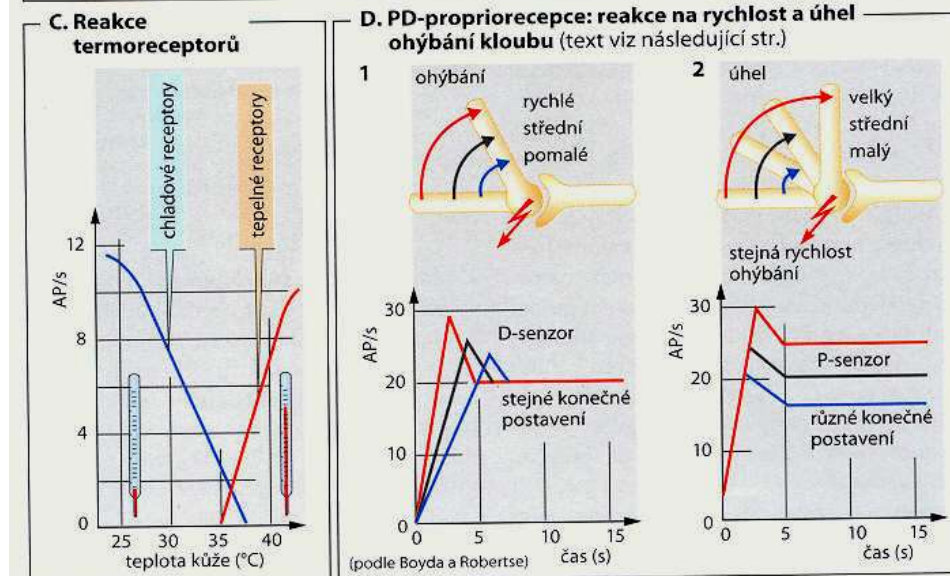
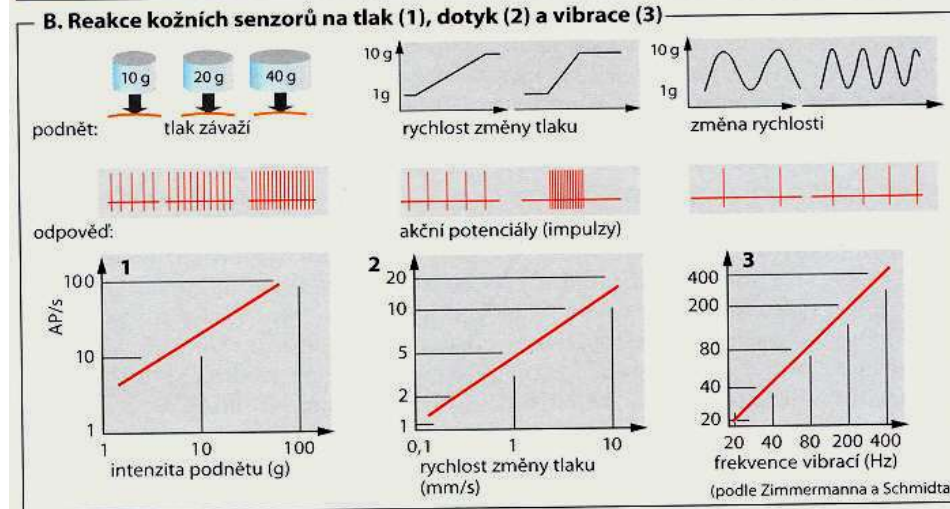


<http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/46796/title/Proprioception--The-Sense-Within/>

Taktilní kožní receptory – smysl pro dotek a hmat, teplotu a bolest



Tlak, dotyk, vibrace. Různá adaptace receptorů



Mechanoreceptors

Pacinian corpuscle
Touch; vibration
Rapid adaptation
Myelinated axon

Meissner corpuscle
Touch; vibration
Rapid adaptation
Myelinated axon

Ruffini corpuscle
Touch; pressure
Slow adaptation
Myelinated axon

Merkel disk
Touch; pressure
Slow adaptation
Myelinated axon

Hair follicle receptor
Hair displacement
Rapid adaptation
Myelinated axon

Thermoreceptors

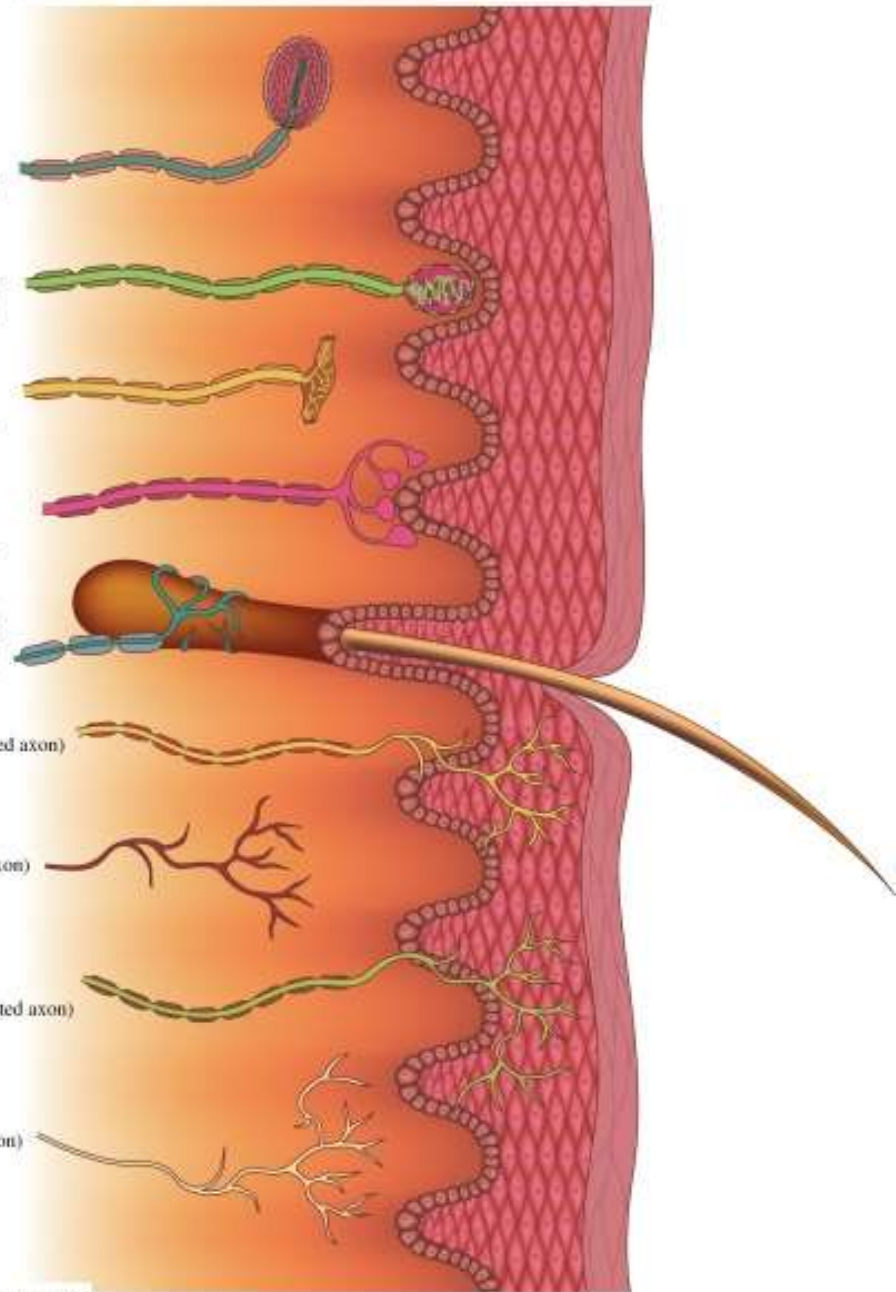
Cold (smaller myelinated axon)

Warm (unmyelinated axon)

Nociceptors

Rapid (smaller myelinated axon)

Slow (unmyelinated axon)



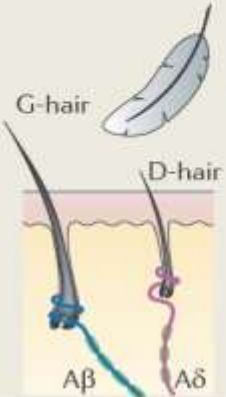
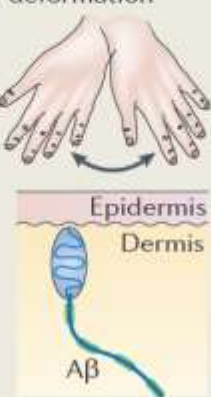
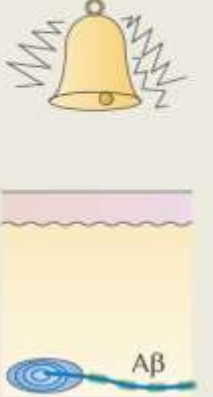
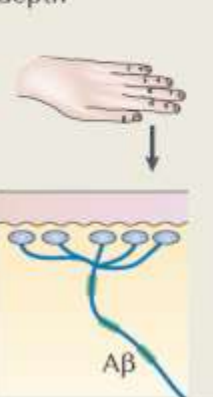

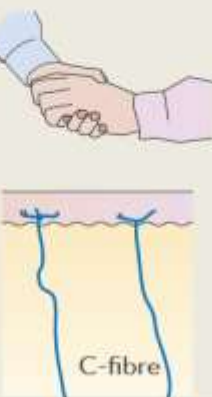
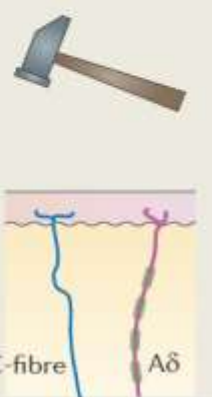
















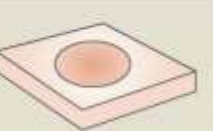


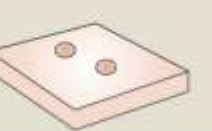

Receptory on-line
<http://sites.sinauer.com/wolfe4e/wa13.02.html#>

Taktilní receptory v kůži obratlovců

Je celá řada způsobů jak klasifikovat receptory doteku v kůži savců. Neurony, které tvoří dotykově citlivá zakončení mají jádra v dorzálním sloupci ganglií segmentálně podél míchy. Jak dosáhnou kůže, ztrácejí myelin a tvoří jemné dendrity, obvykle obalené extracelulární matrix a přídatnými buňkami, tvořící extracelulární specializace.

Některé jsou citlivé na teplotu a na bolest. Rychle se adaptují Paciniho tělíška, Meissnerova tělíška, Krauseho tělíška a nervová zakončení chlupového váčku. Pomalu: Merkelovy disky, Ruffiniho zakončení a C-mechanoreceptory. OBR – tlak, dotyk, vibrace

Pomalá adaptace vhodná na čítí tvaru – co držíme, co čteme Brailleovým písmem. Rychle adaptující – nízkofrekvenční kmity a vibrace – struktura a forma – lépe poznáme předmět a povrch, když s ním v ruce pohybujeme. Paciniho na vysoké frekvence – náhlé podráždění – jemné závany vzduchu.

Receptor subtype	Hair follicles	Meissner corpuscle	Pacinian corpuscle	Merkel cell-neurite complex	Ruffini corpuscle	C-fibre LTM	Mechano-nociceptor Polymodal nociceptor
Skin stimulus	Light brush 	Dynamic deformation 	Vibration 	Indentation depth 	Stretch 	Touch 	Injurious forces 
Afferent response	RA, LT 	RA, LT 	RA, LT 	SA, LT 	SA, LT 	SA, LT 	SA, HT 
Stimulus							
Receptive field							
Perceptual functions	Skin movement	Skin motion; detecting slipping objects	Vibratory cues transmitted by body contact when grasping an object	Fine tactile discrimination; form and texture perception	Skin stretch; direction of object motion, hand shape and finger position	Pleasant contact; social interaction	Skin injury; pain

Velikost receptivních polí
Pomalá adaptace na čití tvaru – co držíme, co čteme Braillovým písmem. Rychle adaptující – nízkofrekvenční kmity a vibrace – struktura a forma – lépe poznáme předmět a povrch, když s ním v ruce pohybujeme. Paciniho na vysoké frekvence – náhlé podráždění – jemné závany vzduchu. <http://sites.sinauer.com/wolfe4e/wa13.06.html>

Paciniho tělísko a vliv přítomnosti kapsule na adaptaci

274

SENSORY SYSTEMS

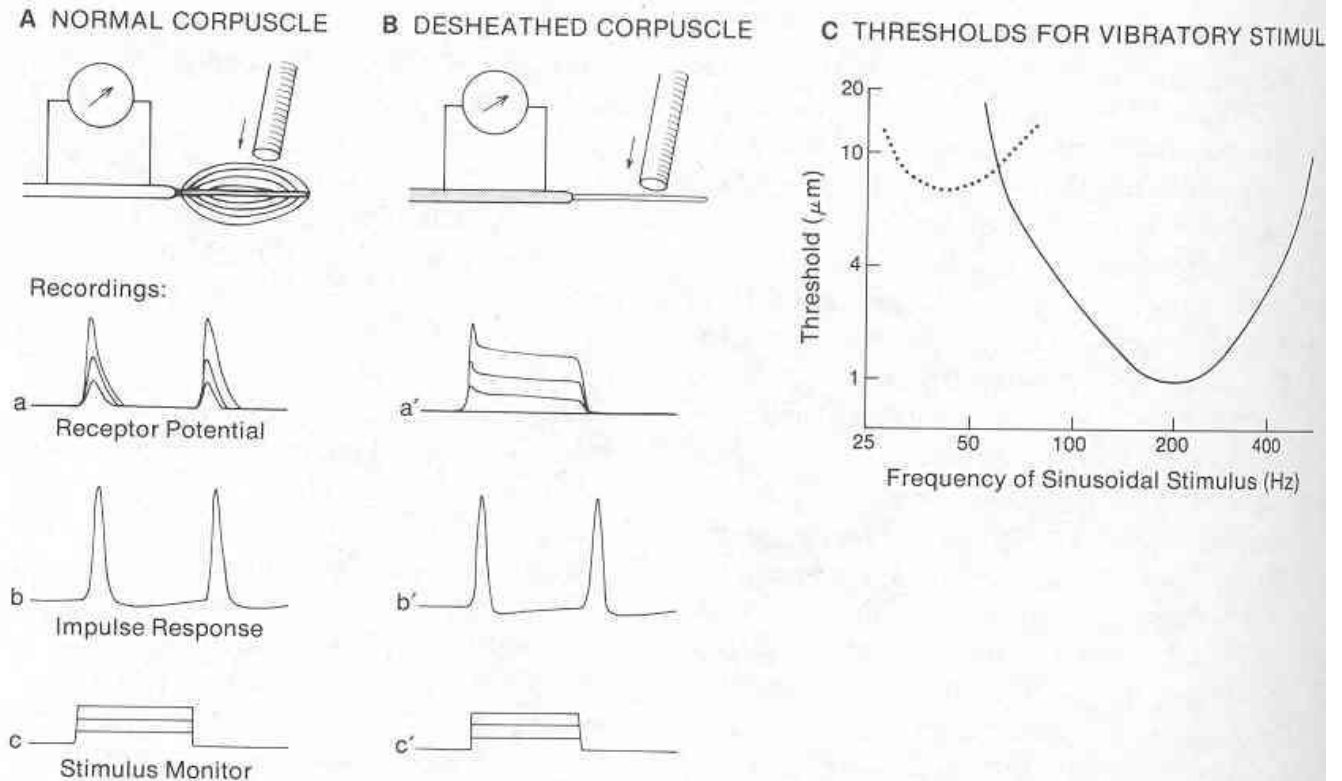
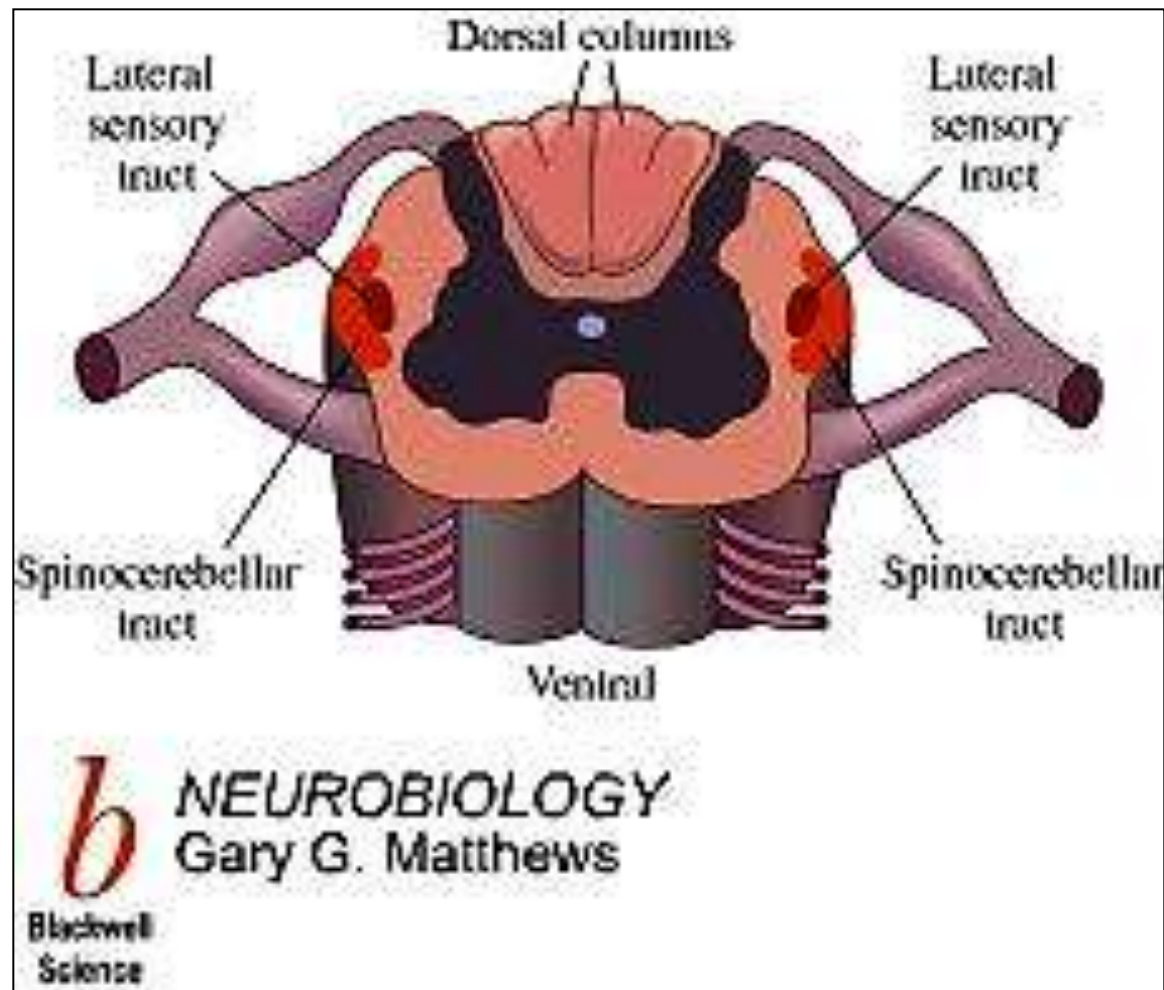
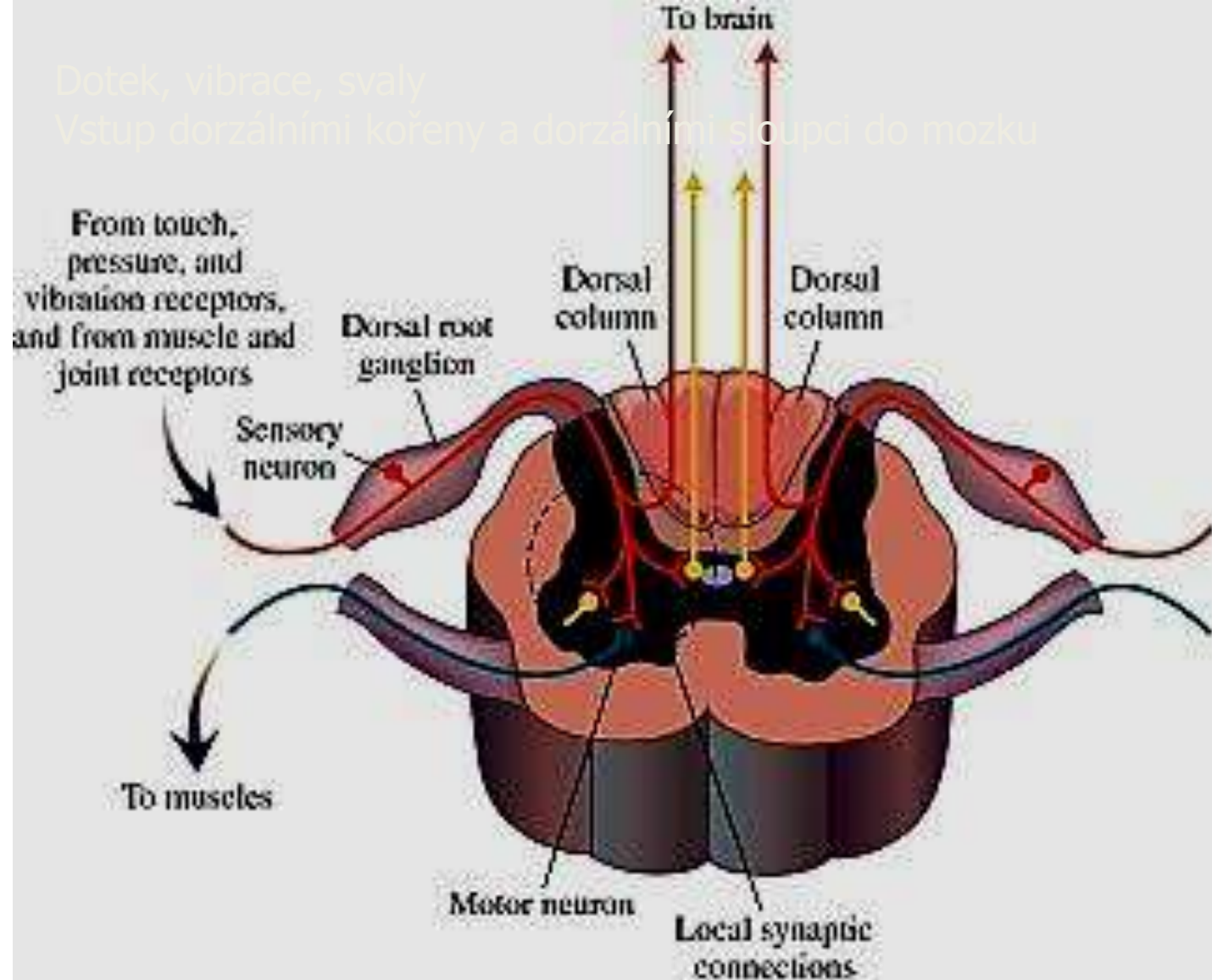


Fig. 12.5 Experimental analysis of transduction in the Pacinian corpuscle. **A.** Diagram showing probe for stimulating the intact corpuscle, and recording from the nerve. (*Below*) recordings of the receptor potential and impulse discharge. **B.** Repeat of experiment after removal of lamellae. **C.** Sensitivity of Pacinian corpuscle to vibratory stimulation at different frequencies. Sensitivity of Meissner's corpuscle is shown by dotted line. (A, B based on Loewenstein, 1971; C modified from Schmidt, 1978)

Různé dráhy do somatosensorické kůry

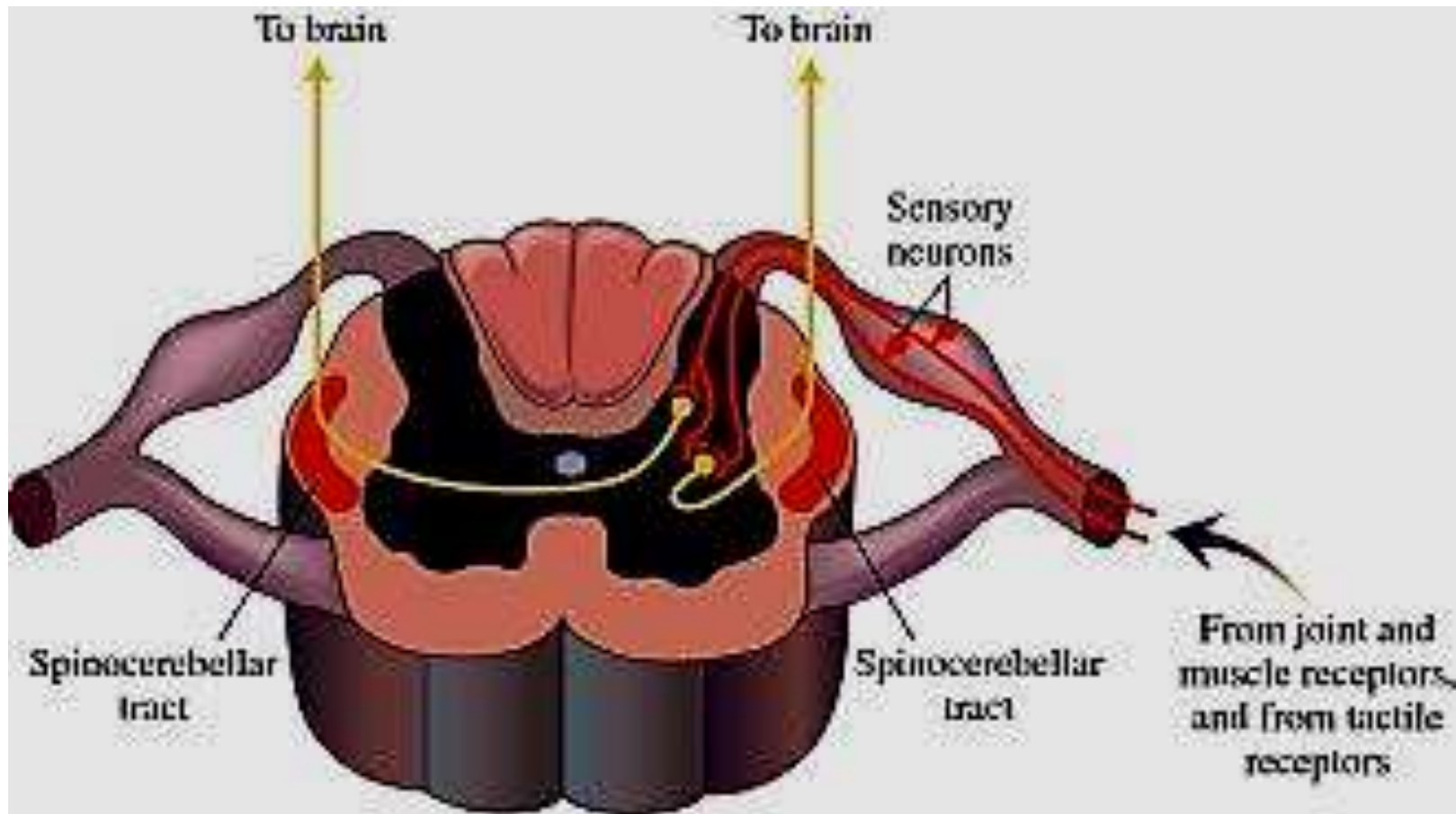


Dotek, vibrace, svaly
Vstup dorzálními kořeny a dorzálními sloupci do mozku

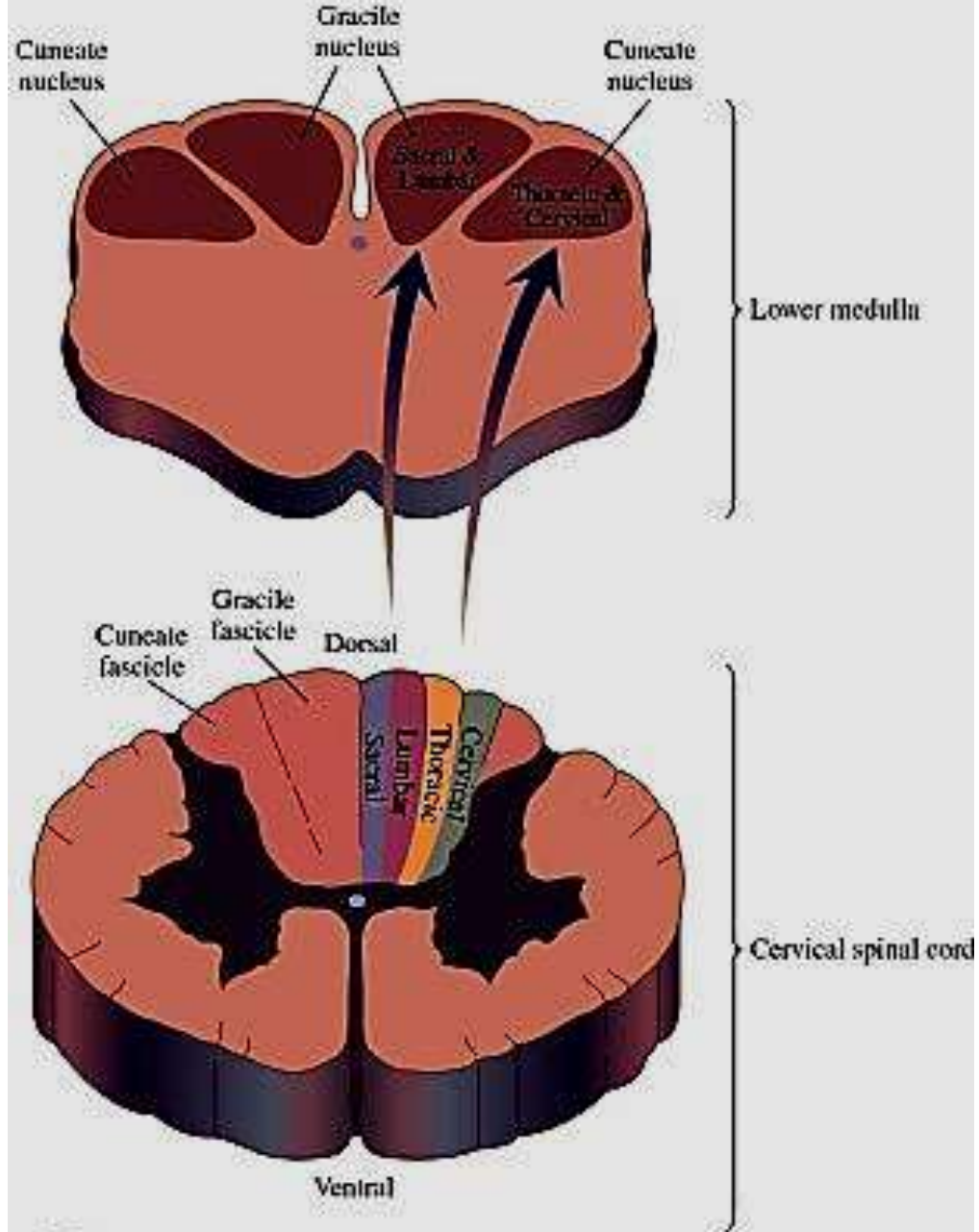


Proprioreceptory

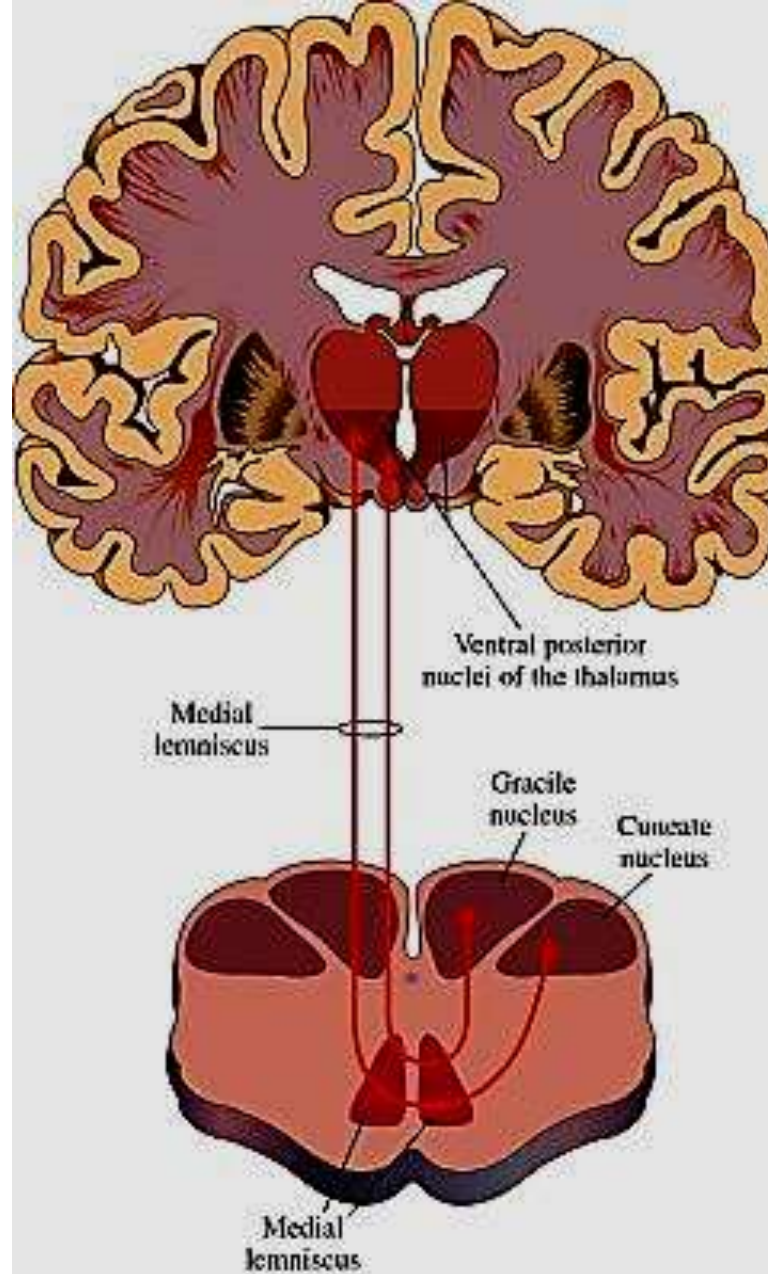
Vstup dorzálními kořeny a spinocerebrálním traktem do mozku



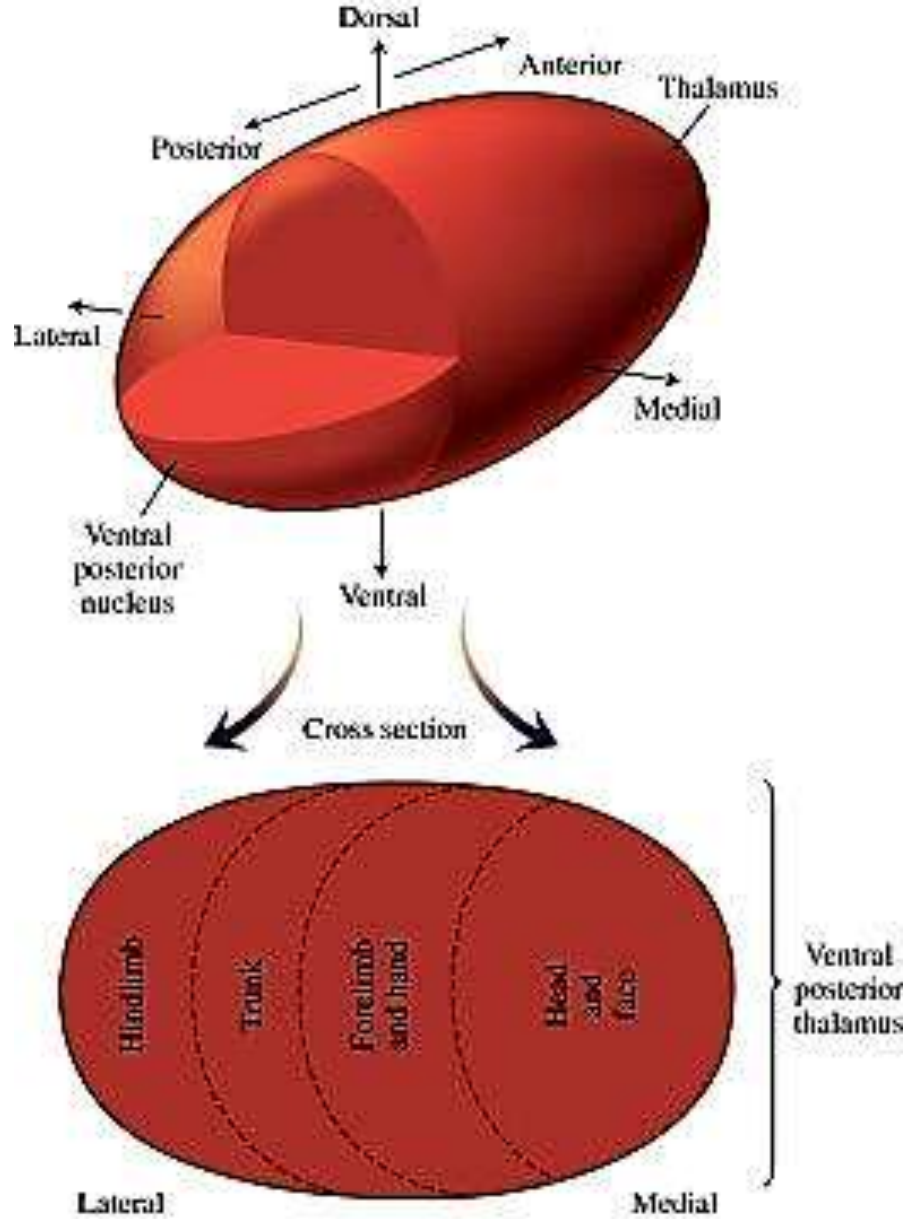
Somatotopie Sensorické dráhy



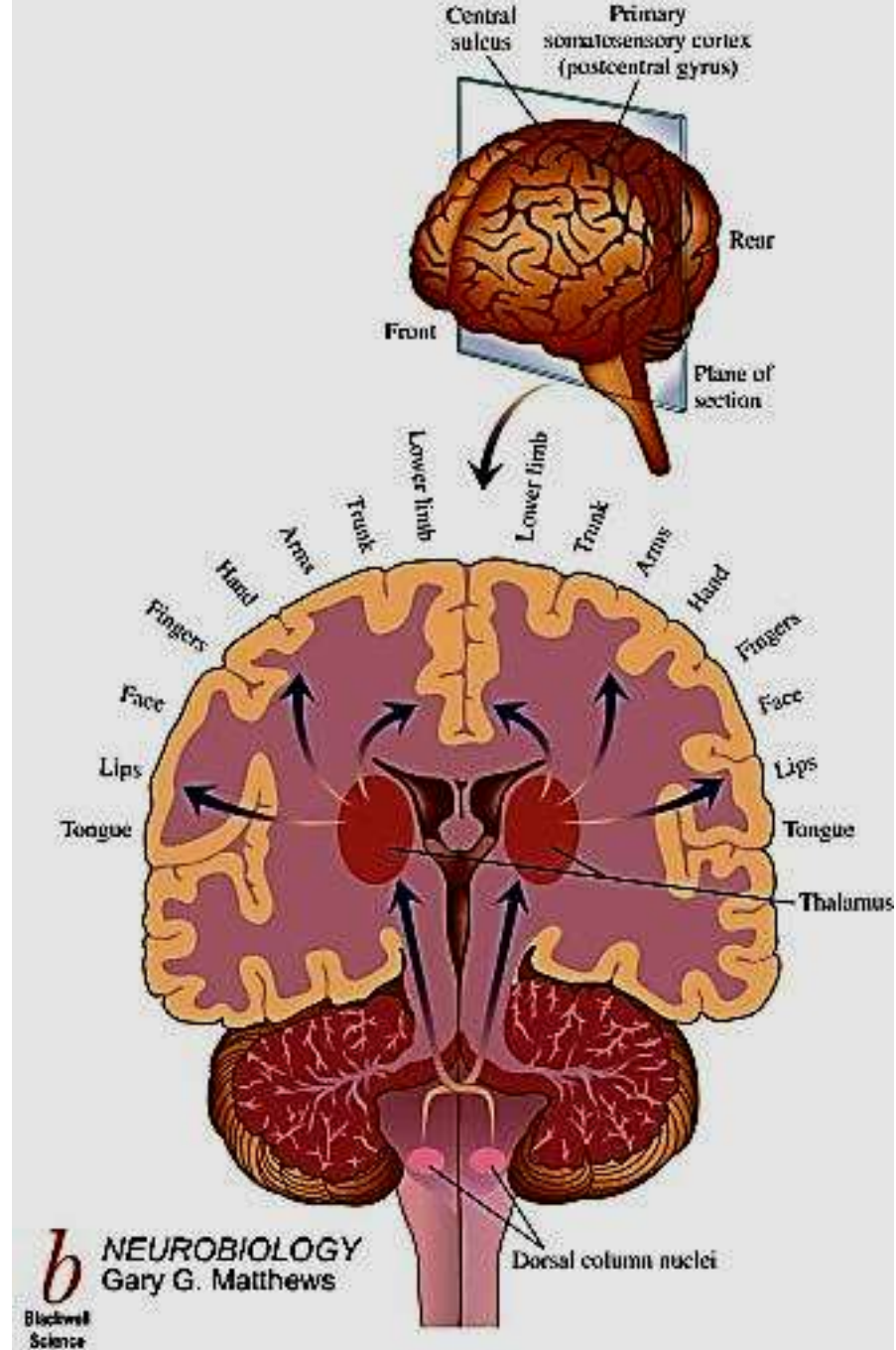
Somatotopie Vstup do talamu



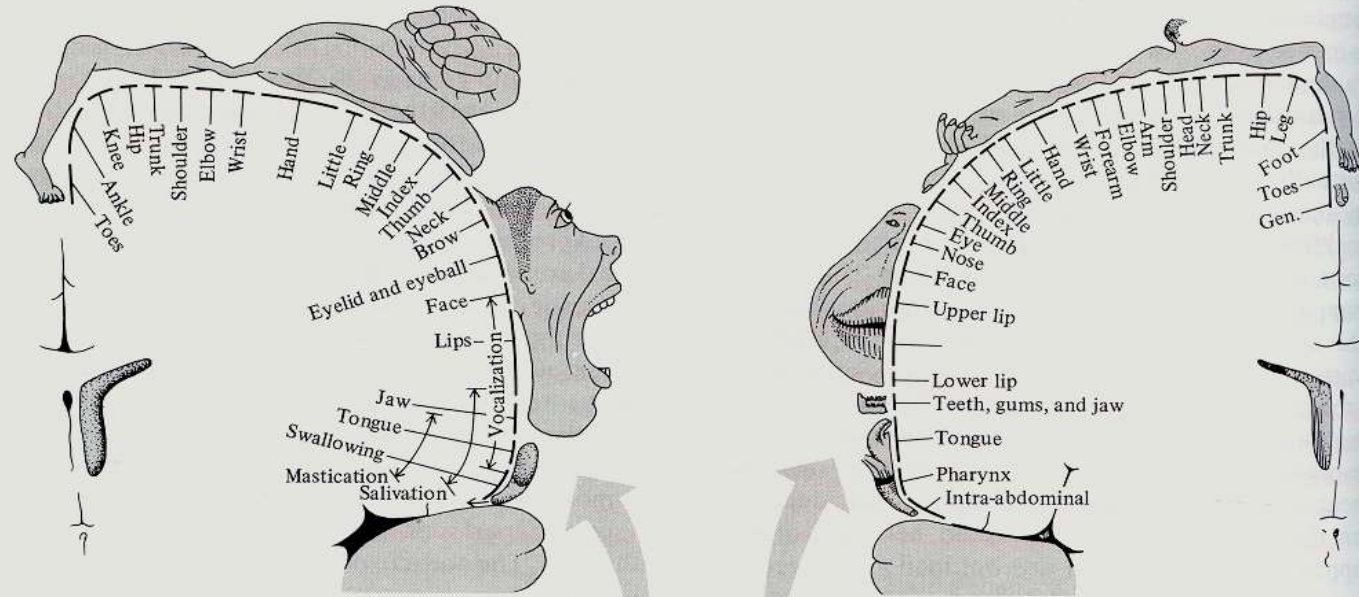
Somatotopie talamu



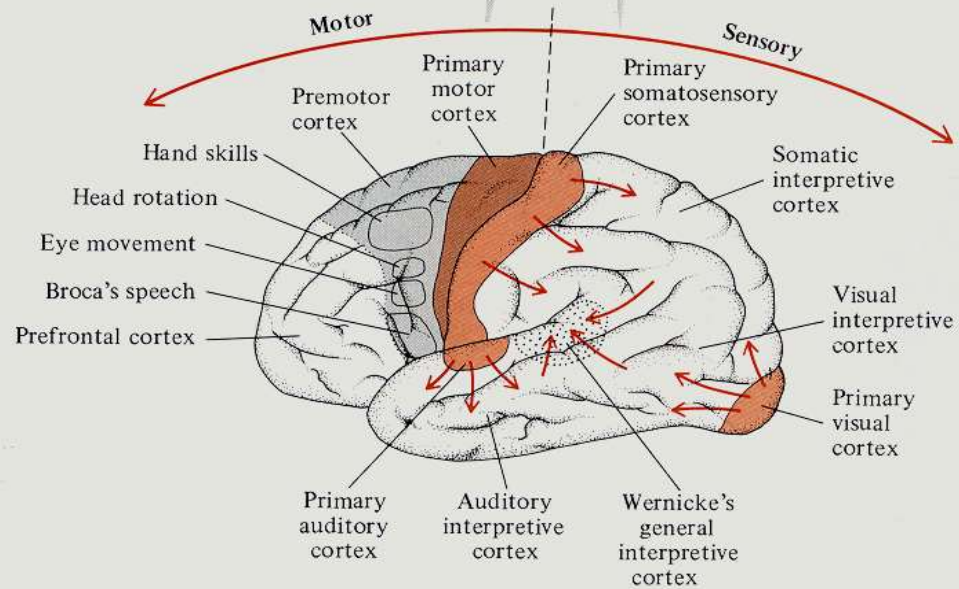
Somatotopie somatosensorické kôry



Somatotopie somatosensorické kůry

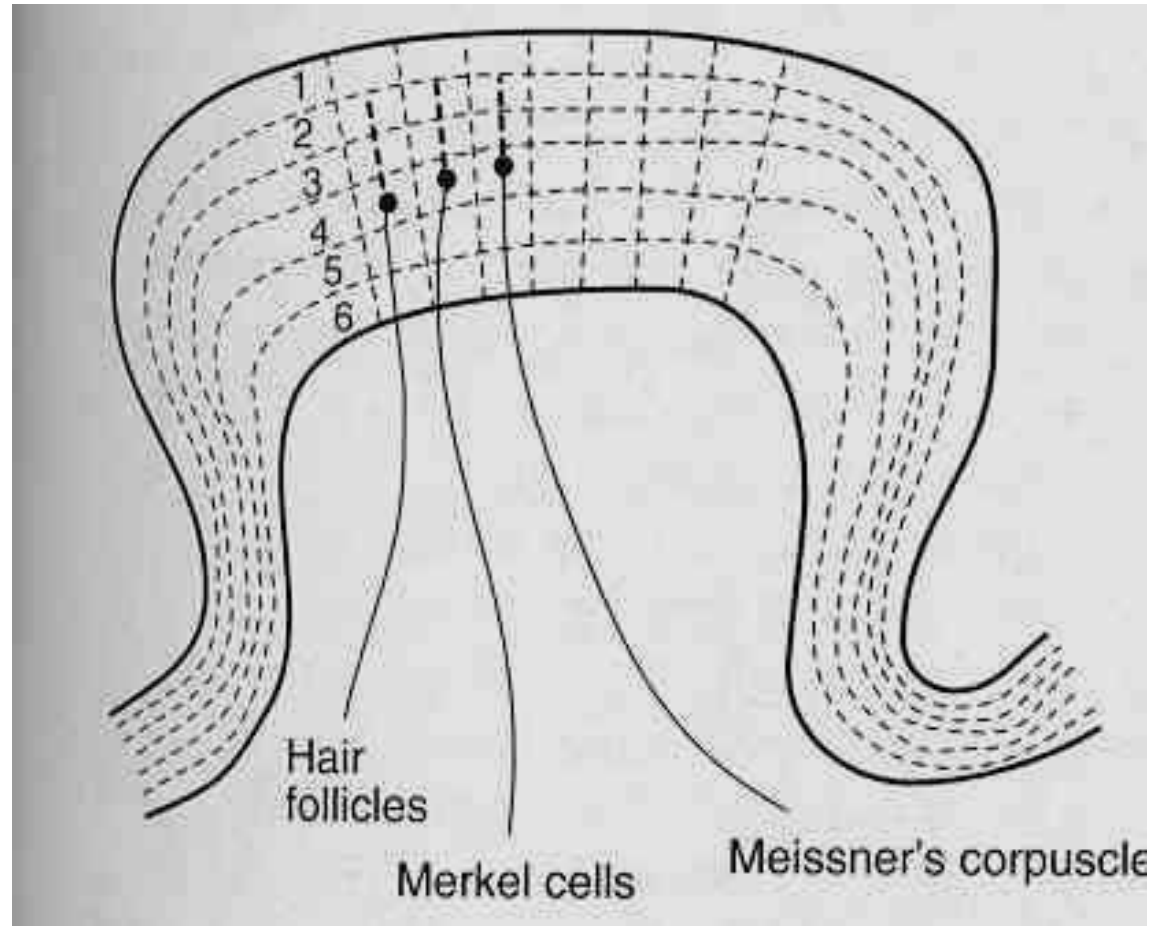


-Fantomová bolest



Vertikální členění kortexu

Sloupečky somatosensorické kůry odpovídající submodalitám



Plasticita
somatosensorické kůry

Reprezentace se mění
podle používání

Houslisté, slepci

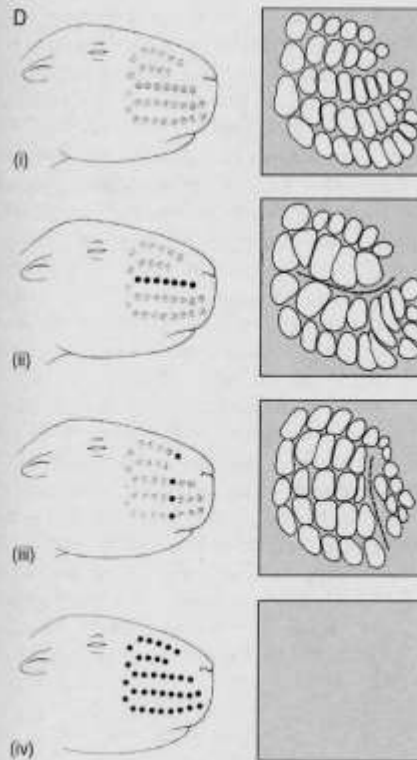
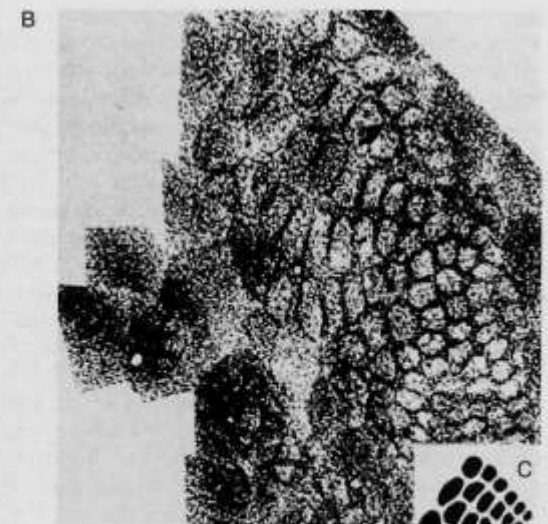


Figure 7.16 Mouse whisker barrels. (a) Head showing five rows of vibrissae. (b) Section of cortex showing 'barrels', each corresponding to one whisker. (c) Diagram to show the organisation of the whisker barrels. (d) Diagrams to show the effect of removing whiskers: (i) Full set of whiskers, full set of barrels; (ii) one row of whiskers removed, unaffected barrels grow into territory of unused barrels; (iii) one column of whiskers removed, again unaffected barrels colonise space left by missing barrels; (iv) total removal of whiskers; loss of all barrels. A, B, and C from Woolsey & van der Loos, 1970: with permission. D from Cowan, 1979: with permission

Podobná zjištění na lidech pomocí fNMR a MEG. Somatosensorické reprezentace prstů levé ruky jsou výrazně větší i houslistů. Nebo u slepých čtoucích Brailleovo písmo jsou oblasti pro dané prsty větší.

Zajímavé také, je, že u těch, kteří oslepli v mládí, jsou tyto oblasti spojeny s kůrou, která u normálních lidí slouží k analýze zraku. Tyto spoje jsou důležité pro přesnost čtení.

Různá velikost recepčních polí – podle požadavků na jemnost prostorového rozlišení:

<http://sites.sinauer.com/wolfe4e/wa13.05.html>

Závěr

Mechanorecepce je ionotropní, méně než 100mikros.
Přinejmenším dva zcela odlišné druhy kanálů: MEC, NOMPC, který patří k TRP rodině. Možná i další typy. Bez ohledu na konformaci, všechny jsou kationtově neselektivní s výjimkou Paramecium. Také téměř univerzální schéma propojení extra – intra, soustředící sílu na kanál.

Mechanorecepce

- Typicky rychlé, ionotropní řízení kanálů, ale:
 - Mechanické podněty mohou zapínat a vypínat geny. V mnohobuněčné tkáni je každá buňka v kontaktu se svými sousedkami i s okolní extracelulární hmotou prostřednictvím mnoha typů přilnavých molekul, které přenášejí mezi buňkami nejen chemické signály, ale i síly mechanické a deformační. Většina buněk není schopna dlouhodobého života, pokud postrádá mechanické kontakty, ať už s okolními buňkami nebo s pevným povrchem.
 - Mezenchymální kmenové buňky nasazené na podložky různé mechanické tuhosti diferencují na různé buněčné typy. Na měkkých podložkách se mění v neurony, na středně tuhých podložkách ve svalové buňky a na nejtvrděších v kostní buňky.
(Vesmír 3, 2010)

Mechanorecepce může přímo řídit expresi Např. růst svalů (IGF –insulin-like growth factor)

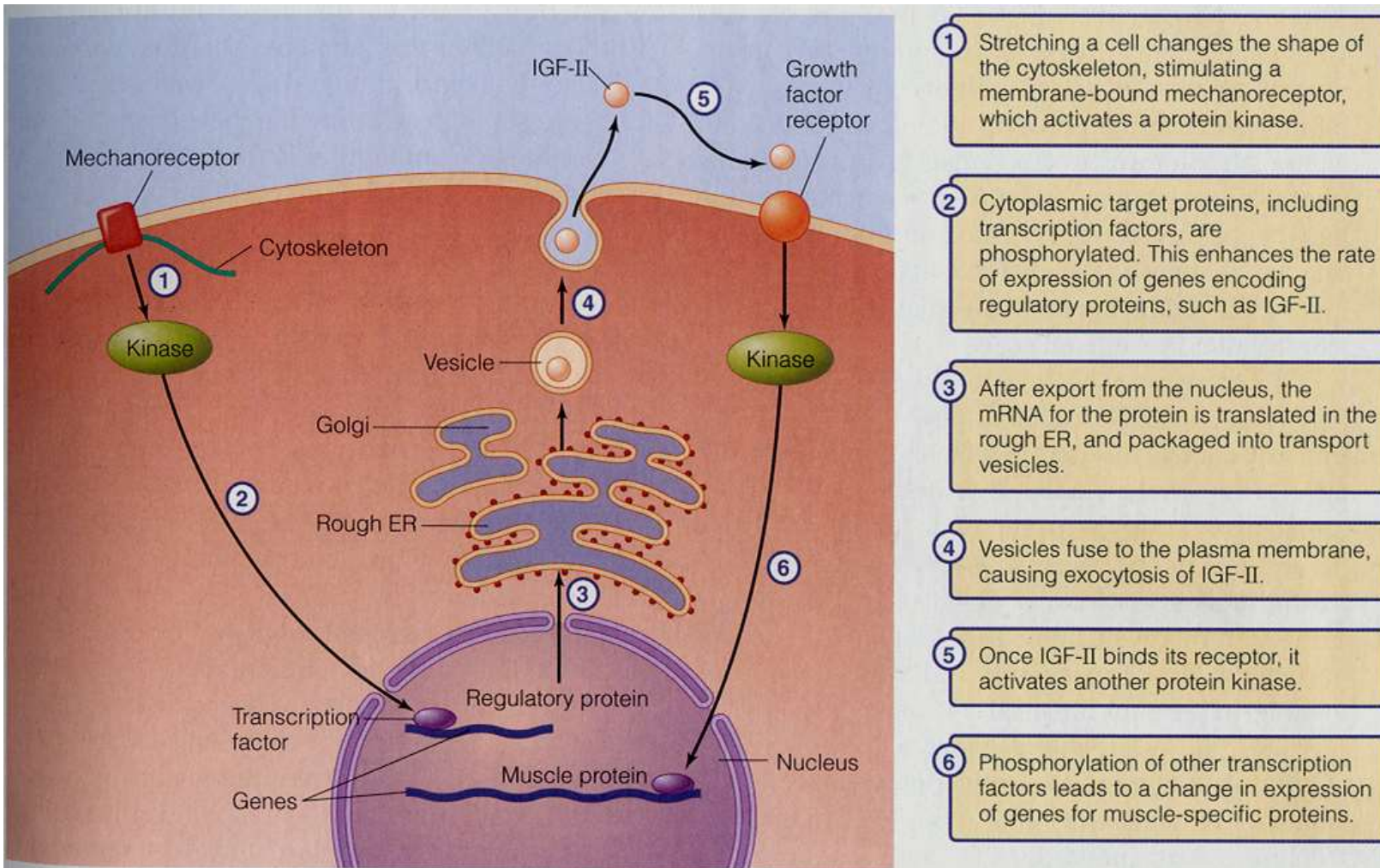
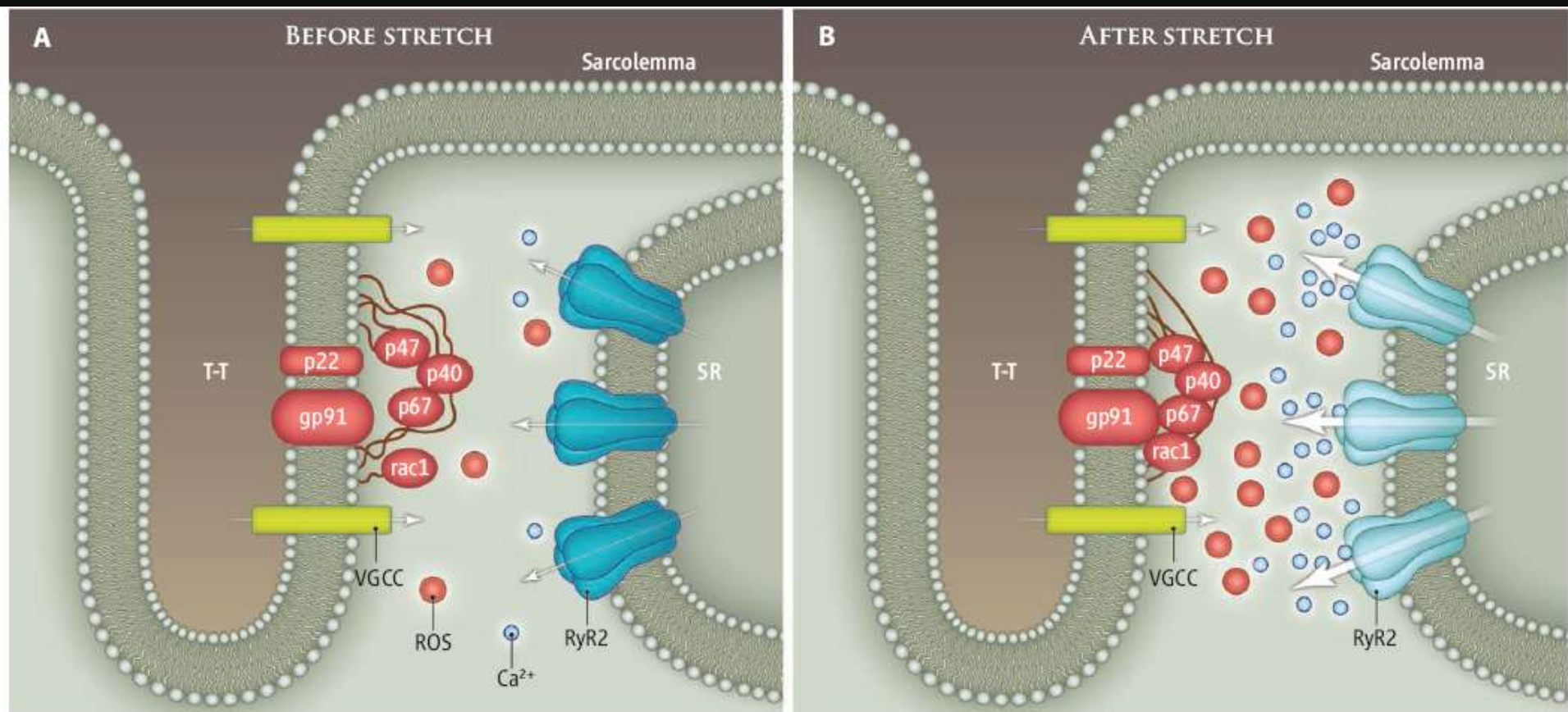


Figure 5.33 Control of gene expression by stretch receptors Some muscle cells sense the degree of stretch and respond by a cascade initiated by stretch receptors and culminating in changes in muscle gene expression.

... nebo uvolňování chemických signálů řídících srdeční činnost. Mechanické napětí přenášeno na cytoskelet a možná přímo mění enzymatickou aktivitu vázaného signálního komplexu.



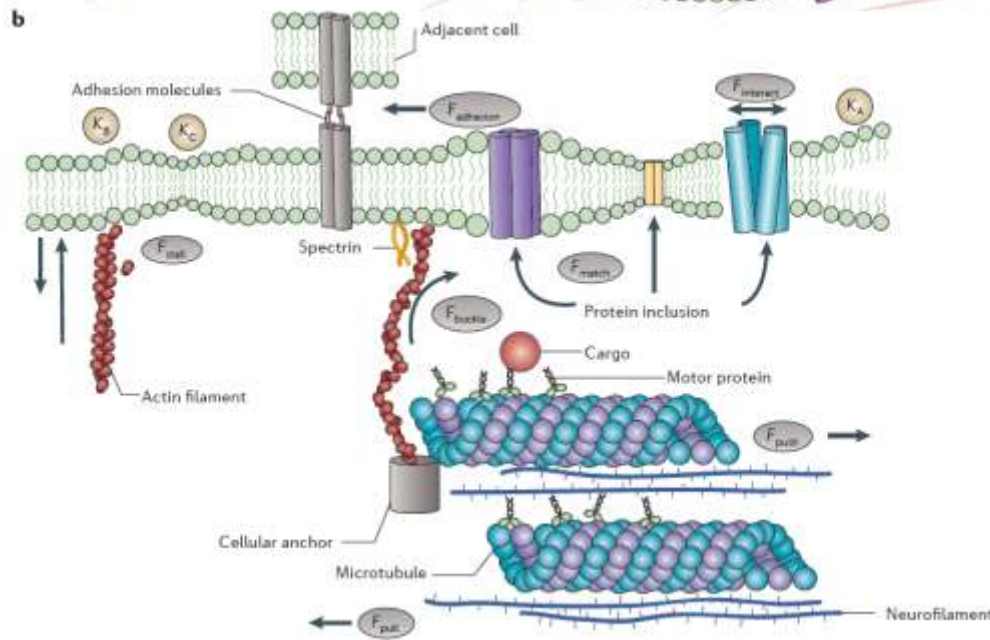
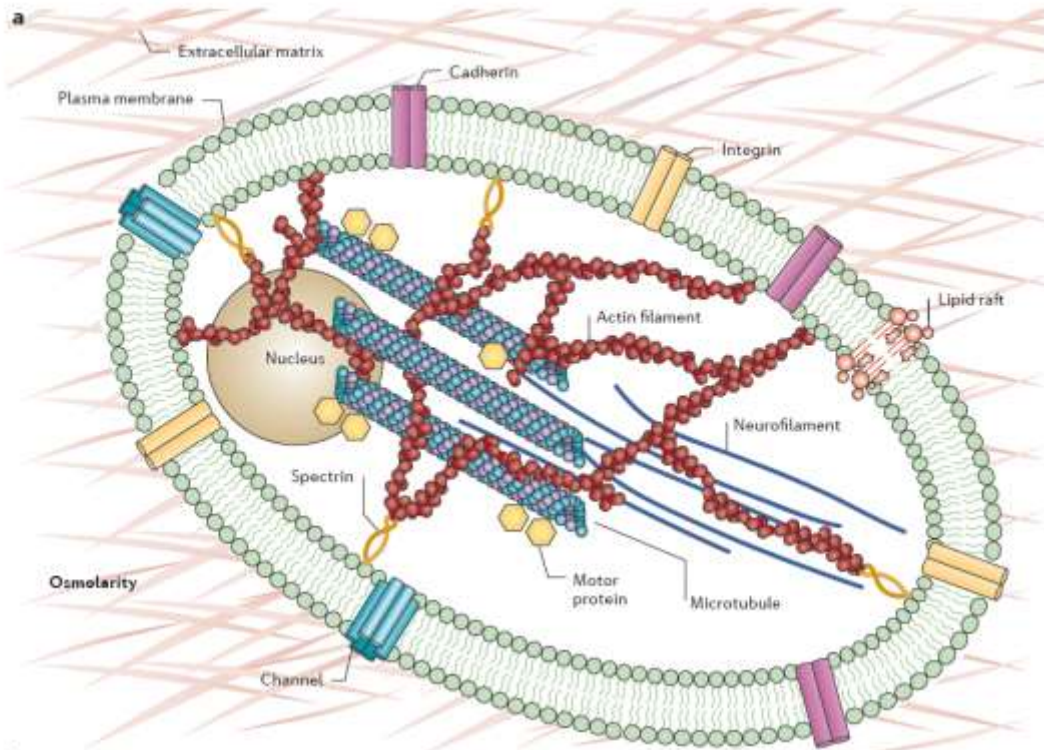
X-ROS signaling. In heart muscle cells, transverse tubule (T-T) membranes contain voltage-gated Ca^{2+} channels (VGCC, green). Influx of Ca^{2+} through the channels generates signals that open RyR2 channels (blue) in the neighboring sarcoplasmic reticulum (SR); the ensuing Ca^{2+} release promotes cell contraction. The T-T membrane also contains the NOX2 subunits p22 and gp91 (red). Before stretch (A), NOX2 activity, production of ROS (red dots), and Ca^{2+} sparks (blue

dots) are low. A moderate stretch (B) causes an immediate activation of NOX2 by recruiting its regulatory subunits (p40, p47, p67, and rac1) to the T-T membrane via a mechanism that requires intact microtubules. The resulting increase in ROS production sensitizes RyR2 to activation by Ca^{2+} , presumably by changing RyR2 redox state, causing a burst of Ca^{2+} sparks. Returning the cell to its initial length returns X-ROS signaling to its initial state. [Figure adapted from (2)]

Cells are continuously subjected to mechanical forces that influence cell division, gene expression, cell migration, morphogenesis, cell adhesion, fluid homeostasis, ion channel gating and vesicular transport. The rapidly growing field of mechanobiology is focused on investigating the influence of mechanical forces on cellular and molecular processes.

The primary motivations of mechanobiological investigations are to uncover the mechanisms that enable cells to sense, transduce and respond to mechanical stimuli, as well as to characterize the mechanical properties of molecules and cells.

Nanoscale changes in plasma membrane stress and tension can influence ion channel activity, synaptic vesicle clustering, neurotransmitter release and axonal growth cone dynamics.



Mechanical forces are generated and transduced in neurons. a | The cell body of a neuron, showing cellular and molecular components that transduce or sense micromechanical forces. The components illustrated, such as the plasma membrane, ion channels, actin filaments, microtubules, neurofilaments, motor proteins, spectrins, integrins, extracellular matrix, lipid rafts and osmolarity, have key roles in neuronal and glial function.

b | A neuron or glial cell showing several properties of plasma membranes, including the bending (K_B), compression (K_C) and area expansion (K_A) moduli. Stalling (F_{stall}) and buckling (F_{buckle}) forces act on actin filaments, and microtubules and neurofilaments interact and exert pushing (F_{push}) and pulling (F_{pull}) forces. Adhesion forces ($F_{adhesion}$) generated by cell adhesion molecules, such as integrins and cadherins, couple cells together. In addition, interaction ($F_{interact}$) and hydrophobic matching (F_{match}) forces are generated by the inclusion of a protein, such as an ion

The development of various techniques for studying mechanotransduction has opened up new pathways for the investigation of molecular mechanisms of mechanosensation. These techniques can be used to bridge the gap between the properties of mechanotransducer currents *in vitro* and the characteristics of mechanoreceptors *in vivo*.

Cell-based assays

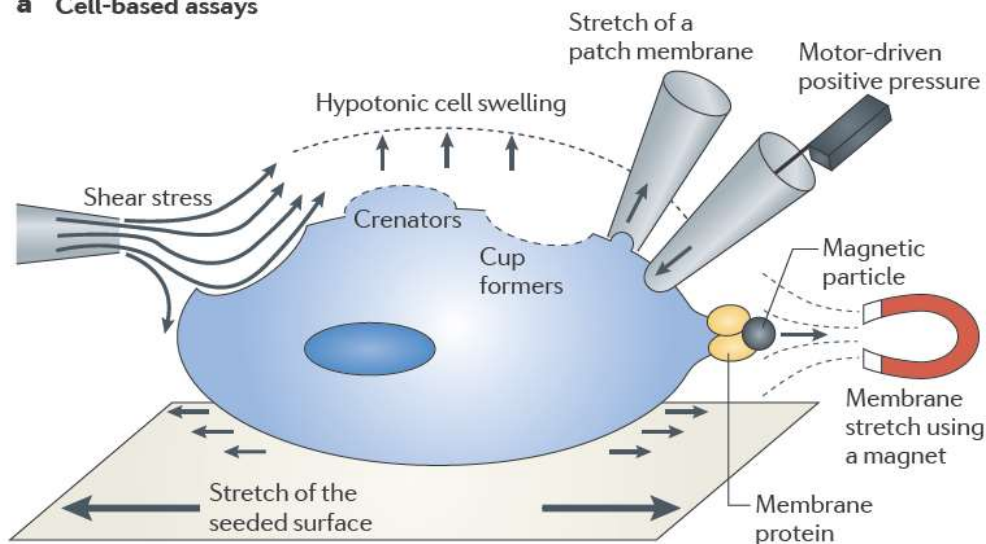
Several types of mechanical challenges can be used to activate mechanosensitive channels (see the figure, part a). These strategies are based on membrane deformation, yet each has the potential to recruit different populations of mechanosensitive channels.

Motor-driven pressure. Focal deformation of the plasma membrane uses an electrically driven mechanical probe. This technique can be applied to cell bodies and neurites of sensory neurons *in vitro*^{43,48}.

Cell stretch. Two methods are commonly used — surface elongation of a flexible silicone elastomer substrate on which cells have been seeded⁵⁷ and application of positive or negative pressures to a patch membrane through a patch pipette^{86,138,159}.

A recently developed, related technique consists of stimulating neurites of cultured dorsal root ganglion (DRG) neurons through indentation of an elastomeric substrate adjacent to the neurite with a mechanical probe¹⁶⁰.

a Cell-based assays



b Whole-cell mechano-clamp

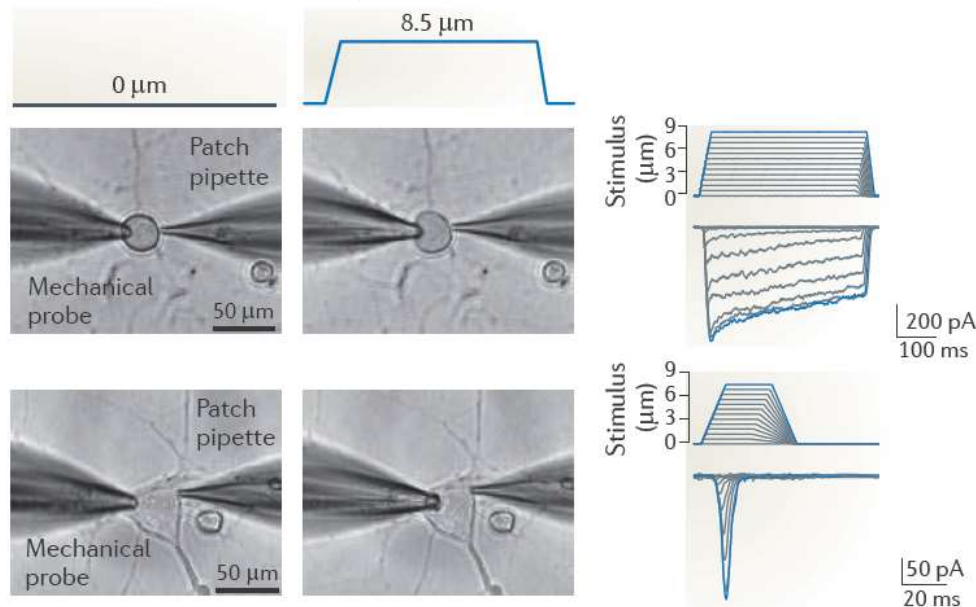
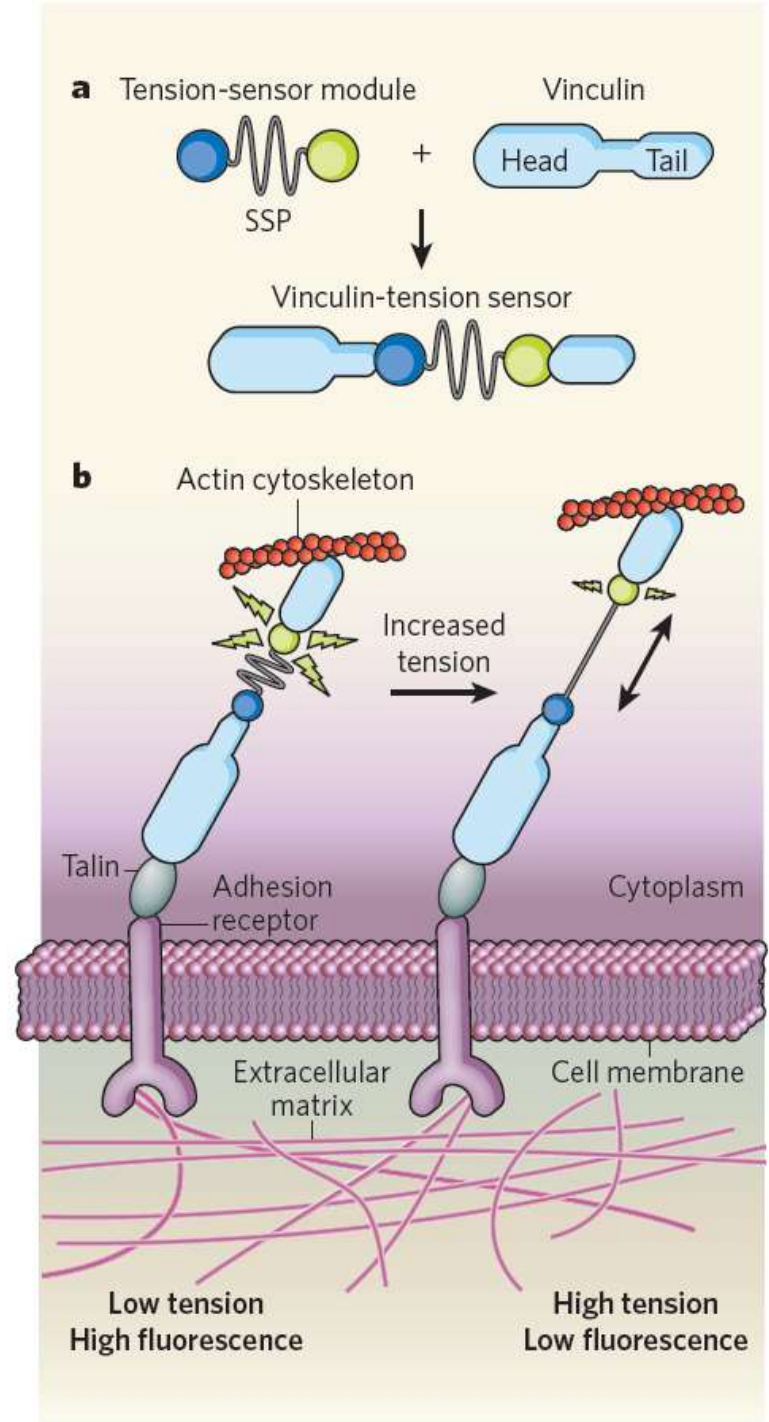


Figure 1 | Tension biosensor. **a**, To measure localized cellular forces, Grashoff *et al.*⁵ designed a tension-sensor module by using an elastic protein segment — 40 amino acids long and derived from the sequence of flagelliform, a spider silk protein (SSP) — flanked by two fluorescent proteins (blue and green). They inserted this sensor module between the head and tail domains of vinculin, a protein component of cell-adhesion structures. **b**, Increased cellular tension across the vinculin-tension sensor stretches the SSP region, resulting in decreased fluorescence as the two fluorescent proteins are pulled apart (as measured by fluorescence resonance energy transfer). In this way, tension is quantified by measuring changes in fluorescence. (Figure not to scale.)



Sensing tension