

## ЛОКАЛЬНА СИГНАЛІЗАЦІЯ В ДЕНДРИТАХ ТА МЕХАНІЗМИ КОРОТКОСТРОКОВОЇ ПАМ'ЯТІ

Надійшла 19.10.12

Традиційно основною функцією дендритів вважають збір інформації від синаптичних входів, розміщених на них, і передачу цієї інформації до соми нейрона. Протягом останніх років таку точку зору було істотно мірою переглянуто у зв'язку з новими результатами, згідно з якими дендрити можуть виконувати роль структурно-функціональних одиниць або навіть комплексів, що реалізують незалежну обробку та сигналізацію, проводячи локальні обчислювальні операції. Результати останніх потім транслюються до інших частин нейрона або до інших нейронів через викид трансмітерів і нейромоделюляторів з дендрита. Існує також гіпотеза, що дендритний сегмент завдяки тимчасовим змінам збудливості його мембрани (процесу постполяризації після генерації потенціалу дії та пластичності цього процесу) може відігравати роль структурної одиниці (юніта) пам'яті, а саме запам'ятовувати, розпізнавати та “прогнозувати” послідовності вхідних сигналів. У даній статті обговорюється гіпотеза, згідно з якою поодинокий дендритний сегмент може являти собою відносно незалежну фундаментальну одиницю сигналізації в нервовій системі. У такому контексті дендритний сегмент є базисною організаційною одиницею пам'яті, інтеграції дії синаптичних входів, реалізації синаптичної і гомеостатичної пластичності та контролю місцевих клітинних процесів (наприклад, таких, як трансляція при синтезі протеїнів).

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** дендритна сигналізація, дендритний сегмент, короткострокова пам'ять, постгіперполяризація.

### ВСТУП

У своїй класичній праці “Гістологія нервової системи” Рамон і Кахаль дійшов фундаментального висновку: “дендрити існують виключно для того, щоб клітина могла отримувати і передавати через аксон найрізноманітнішу інформацію з найрізноманітніших джерел” [1]. Останнім же часом стає все очевиднішим, що окрім прийняття сигналів від сусідніх клітин дендрити організовують низку інших відносно самостійних процесів – електричних, біохімічних та клітинних – визначальних щодо фізіології нейрона і функцій нейронних мереж. Крім того, багато з цих процесів є компартменталізованими на рівні окремих дендритних гілок, а “різноманіття інформації”, що згадується в Кахалю, може локально оброблятися у межах одного дендрита

або навіть його сегмента [2]. Протягом останніх років досить велику увагу привертало до себе саме дендритні гілки. З'явилися ціла низка робіт, в яких досліджувалися локальні процеси в дендритах, їх компартменталізація та можливості впливати на сусідні дендрити, синапси тощо. Наша ідея полягає в тому, що завдяки своїм властивостям окрема дендритна гілка може працювати як одиниця пам'яті, використовуючи в якості одного з механізмів пластичності процесу постгіперполяризації мембрани і на основі цього запам'ятовувати, розпізнавати і “передбачати” послідовності вхідних сигналів.

### ЛОКАЛЬНА ЕЛЕКТРИЧНА ТА ХІМІЧНА ІНТЕГРАЦІЯ В ДЕНДРИТАХ

Загальновідомо, що дендрити надсилають певні електричні сигнали до соми, але дані структури не є просто провідниками інформації. Пасивні властивості дендритного дерева можуть ділити його на відносно відокремлені електричні компарт-

<sup>1</sup> Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ (Україна).  
Ел. пошта: lebedeva\_s@ukr.net (С. О. Лебедева).

менти [1] – дендритні сегменти – завдяки сильному електротонічному згасанню на дендритних розгалуженнях. Активні ж властивості дендритів можуть посилювати або послаблювати локальні електричні сигнали в межах сегмента. Результатом подібної локальної обробки є дендритні потенціали дії (ПД) – регенеративні високоамплітудні зміни мембранного потенціалу, ініційовані локально в дендритних сегментах та супроводжувані локальним вивільненням медіаторів і модуляторів (детальніше даний аспект розглянуто Сйостромом та співавт. [2]). Такі ПД можуть бути виявлені в клітинах багатьох типів. Вони можуть або залишатись у межах дендритного сегмента, або поширюватися регенеративно (відновно) до соми і впливати на інтегральний вихідний сигнал нейрона.

Активация синаптичного входу може ініціювати складні клітинні явища і бути ефективно перетворена та інтегрована в біохімічний сигнал. Класичним корелятом даного процесу є збільшення локальної концентрації вільного кальцію в дендриті через безпосереднє входження цих іонів через лігандкеровані канали активованих синапсів або завдяки активації потенціалкерованих кальцієвих каналів, а також через низку інших можливих сигнальних шляхів [1]. Одним із основних механізмів входу кальцію і його розповсюдження в дендриті є дендритні ПД, ініціація котрих опосередковується потенціалкерованими кальцієвими каналами та глутаматними NMDA-рецепторами [3]. Дендритні ПД через їх істотне послаблення на розгалуженнях дендрита забезпечують формування окремих дендритних сегментів як функціональних одиниць кальцієвої сигналізації. Надходження  $Ca^{2+}$  з інших джерел може призводити до формування ще істотніше просторово локалізованих сигналів. Такі сигнали не поширюються по всьому дендритному сегменту, тому що виникають із локальних джерел і їх поширення активно обмежується. У нейронах різних типів вільний кальцій зазвичай дифундує у відчутних кількостях лише на 5–15 мкм від місця вивільнення, що зумовлює формування елементів локальної сигналізації в межах сегмента [1]. У нещодавно проведених дослідженнях було також продемонстровано, що й інші біологічні сигнали в дендритах також підлягають компартменталізації [4, 5]. Кальцієві та інші біохімічні сигнали в принципі здатні передаватися від місця їх походження і впливати на найближчі синапси, але зона їх розповсюдження, як правило, обмежується активованим дендритним сегментом.

## ЛОКАЛЬНА ПЛАСТИЧНІСТЬ – ЗБЕРЕЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛОКАЛЬНИХ ОБЧИСЛЮВАЛЬНИХ ОПЕРАЦІЙ

Враховуючи відносну ізолюваність біохімічних сигналів у дендритних сегментах та зв'язок такої сигналізації зі синаптичною пластичністю, слід очікувати, що поодинокі сегменти дендритів функціонуватимуть також як одиниці пластичності [1]. Це означає, що дендрити можуть бути здатні не тільки виконувати окремі “обчислювальні операції”, але й зберігати їх результати локально. Під обчислювальними операціями ми маємо на увазі інтегрування сигналів, які надходять до даного дендритного сегмента, та формування вихідного сигналу. Спочатку вважалося, що відповідною формою пластичності можуть бути модифікації збудливості мембрани дендрита – явище, вперше безпосередньо продемонстроване Фріком та співавт. на пірамідних нейронах зони *CA1* гіпокампа, де спостерігалися одночасно індукція довготривалої потенціації (ДТП) і NMDA-залежне збільшення дендритної збудливості [6]. В описаних експериментах пластичні модифікації були обмежені стимульованою областю, що вказує на локальність зв'язку між реалізацією змін збудливості і пластичністю [2]. Результати нещодавніх робіт у лабораторії Мегі [3] підтвердили наявність такого взаємозв'язку. У подальших дослідженнях Макара та співавт. [7] було показано, що компартменталізоване підвищення збудливості дендритного сегмента є пов'язаним з перебуванням тварини в інформаційно насиченому середовищі; отже, слід було думати, що даний феномен може відігравати певну роль у процесах навчання і формування пам'яті. Ремі і співавт. [8] також встановили, що рефрактерність після локальних дендритних натрієвих ПД може впливати на збудливість окремих сегментів дендритів, забезпечуючи залежність цього параметра від активності в минулому. Вважалося, що необхідною умовою індукції ДТП синаптичної передачі є процес зворотного поширення ПД, але Харді і Спрустон [9] показали, що локальна синаптична деполаризація і локальні дендритні ПД є факторами, більш ефективними щодо ініціювання ДТП у просторово близьких синаптичних входах. Подібний сценарій був запропонований Бранко і співавт. [10] і для гомеостатичної пластичності. У відповідних дослідках було виявлено, що імовірність викиду нейротрансмітера з дендритного сегмента ретроградно контролюється процесом локальної дендритної деполаризації,

специфічної щодо конкретного сегмента. Одночасні прояви хеббівської пластичності і гомеостатичних змін на рівні окремих дендритних сегментів дали можливість припустити, що один дендритний сегмент може виконувати весь набір операцій, необхідних для того, щоб бути незалежною і стабільною одиницею пластичності [1].

## **МЕХАНІЗМИ КОРОТКОСТРОКОВОГО ТА ДОВГОТРИВАЛОГО ЗАПАМ'ЯТОВУВАННЯ ПОСЛІДОВНОСТЕЙ СИГНАЛІВ: МОЖЛИВІСТЬ ЛОКАЛІЗАЦІЇ В ОКРЕМОМУ ДЕНДРИТНОМУ СЕГМЕНТІ**

Наша гіпотеза щодо функцій локальної дендритної пластичності полягає в тому, що саме короткочасні зміни збудливості сегментів дендритів та довготривалі пластичні зміни такої збудливості можуть бути основою для певних різновидів короткострокового (маються на увазі часові інтервали тривалістю 100 мс – 10 с) та довготривалого (>10 с) запам'ятовування послідовностей сигналів.

Підставою для такої гіпотези можуть бути наступні обставини.

По-перше, досліджені потенційні молекулярні механізми короткострокової та довготривалої пам'яті спираються, головним чином на феномени біохімічної сигналізації, для яких характерною є локалізованість у межах від десятих часток до десятків мікрметрів (див. “Локальна пластичність – збереження результатів локальних обчислень”).

По-друге, швидка (100 мс – 10 с) передача більшості видів хімічних внутрішньоклітинних та мембранних сигналів та їх інтеграція можливі лише в межах невеликих дендритних сегментів. Фактично тільки зміни мембранного потенціалу можуть швидко розповсюджуватися від більшості компартментів дендритів до соми.

По-третє, беручи до уваги низьку частоту (звичайно менше  $1 \text{ с}^{-1}$ ) та високу стохастичність роботи окремих синапсів [11], можна припустити, що розрізнення та “передбачення” багатьох важливих короткострокових послідовностей сигналів на клітинному рівні здійснюються досить складно, оскільки це потребує інтеграції синаптичних потенціалів від десятків або більше синапсів. Отже, такі процеси є імовірнішими на рівні окремих сегментів, ніж на рівні цілої клітини. Під “передбаченням”, або “прогнозуванням”, ми маємо на увазі наступне. Якщо до певного дендритного сегмента достатньо часто

або достатньо довго надходила певна послідовність сигналів, то при черговому надходженні початку цієї послідовності мембрана дендритного сегмента здатна інтенсивніше деполяризуватися, істотно збільшуючи ймовірність ПД у відповідь на вказану послідовність сигналів.

На даний момент існує кілька основних гіпотез щодо можливих механізмів короткострокової пам'яті. Найбільш поширеними є наступні.

Формування згаданого виду пам'яті базується на *короткостроковій пресинаптичній пластичності*. Ця пластичність у принципі може дійсно забезпечувати короткострокову пам'ять, але вона вважається недостатньо селективною, оскільки формується одразу в усіх синапсах даного нейрона, а не в конкретному контакті з потрібним постсинаптичним нейроном. Згідно з деякими моделями, такий механізм може лише доповнювати інші механізми пам'яті [12, 13], сприяючи більшій надійності та локальності формування останньої.

*Швидка синаптична асоціативна пластичність типу ДТП та довготривалої депресії (ДТД)*. На сьогодні невідомі форми подібної пластичності, які б формувалися швидше, ніж за десятки секунд (найшвидше реалізується виникнення ДТП [14, 15]). Отже, слід вважати, що такий варіант пластичних змін не може лежати в основі короткострокової пам'яті.

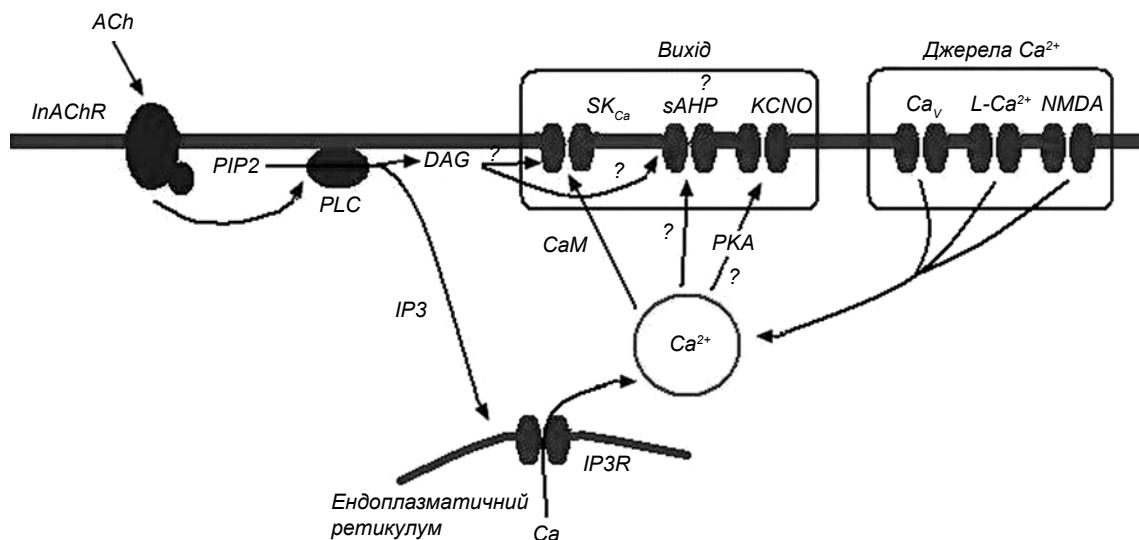
*Реверберація ПД у мережах нейронів*. У рамках цієї гіпотези вважається, що при надходженні до групи нейронів деякого сигналу останній ще протягом певного часу продовжує курсувати в межах даної групи (мережі), таким чином залишаючись у пам'яті. Отже, протягом зазначеного часу подібний сигнал може бути впізнаний певною групою нейронів. Валідність цієї гіпотези досліджувалася головним чином на моделях нейронних мереж, і на сьогоднішній день їй бракує надійних експериментальних підтверджень. Крім того, очевидно, що така організація пам'яті є дуже ресурсоемною. Результати нещодавніх теоретичних досліджень показали, що для запам'ятовування одного біта інформації на час, рівний  $N \cdot \tau_{\text{мембрани}}$ , необхідно близько  $N^2$  нейронів. Отже, елементарні розрахунки, якщо взяти до уваги звичайні значення  $\tau$ , свідчать, що для запам'ятовування одного біта інформації на 1 с потрібно порядку мільйона нейронів [16].

*Короткочасні зміни мембранної збудливості після активації*, так звані процеси постполяризації, які на певний час змінюють потенціал на мембрані (зменшують або збільшують його). Це, відповідно,

полегшує або ускладнює генерацію наступних ПД у певному часовому інтервалі [17]. До вказаних механізмів короткострокової пам'яті відносяться постгіпер- і постдеполяризація (afterhyperpolarization та afterdepolarization – АНР і АДР відповідно). У російсько/україномовній літературі дані феномени іменують *слідовими* процесами, але, на нашу думку, з метою уникнення двозначності в нашому випадку краще вживати нейтральний префікс “пост-”. Дані процеси відрізняються напрямком зміни потенціалу мембрани, причому для кожного з них відомо декілька різних форм. За тривалістю постгіперполяризацій розрізняють їх “швидку” (fast), “середню” (medium) і “повільну” (slow) форми; такі процеси можуть спостерігатись як окремо, так і в різних поєднаннях. Цікаво, що розвиток постполяризацій в основному опосередковується саме локальними змінами концентрації  $Ca^{2+}$ , описаними вище.

У таблиці наведені основні характеристики різних форм постгіперполяризацій. Видно, що останні мають істотно відмінні часові характеристики, забезпечуються неідентичними механізмами реалізації та відрізняються неоднаковими розмірами областей, з яких збираються сигнали, ініціюючі постполяризацію.

“Швидку” фазу постгіперполяризації “вмикає” активація високопровідних кальційактивованих калієвих каналів ( $BK_{Ca}$ ), кожний з котрих є асоційованим у комплексах із чотирма кальцієвими потенціалкерованими каналами. Невелика відстань між такими каналними структурами (десятки нанометрів) дозволяє  $BK_{Ca}$  одразу реагувати на вхід  $Ca^{2+}$  через кальцієві потенціалкеровані канали генерацією “швидкої” постгіперполяризації через запуск виходу  $K^+$  із клітини. “Середню” за тривалістю і “повільну” фази гіперполяризації опосередковують кальційзалежні канали інших типів, серед яких дуже важливими є  $SK_{Ca}$ . Активація останніх каналів залежить від змін концентрації  $Ca^{2+}$  у більших за розмірами частинах дендритного дерева (1–10 мкм) і потребує кальційзалежної активації певних посередників. Постполяризації цих типів часто опосередковуються активацією кальційзалежних білків, таких як кальмодулін (CaM) або гіпокальцин. Деякі з каналів потребують додаткового “дозвольного” сигналу, наприклад впливів діацилгліцеролу (DAG) або фосфатиділінозитол-4,5-бісфосфату ( $PIP_2$ ) (рис. 1). Одним із основних видів каналів, що беруть участь у формуванні “середньої” фази постгіперполяризації, є  $SK_{Ca}$ -канали (див. таблицю). “По-



**Рис. 1.** Схема шляхів реалізації постгіперполяризацій середньої та великої тривалості (*mAHP* і *sAHP* відповідно). Схематичне зображення каналів, які беруть участь у формуванні *mAHP* і *sAHP*, їх функціональна приналежність (обведено прямокутними рамочками), та механізми, за якими це відбувається (показані стрілками). Найбільш дослідженими шляхами є вхід іонів  $Ca^{2+}$  у клітину через потенціалзалежні кальцієві канали P/Q- та L-типів і NMDA-канали, вивільнення кальцію із внутрішньоклітинних депо (переважно ендоплазматичного ретикулу), а також відкриття цим кальцієм кальційзалежних калієвих каналів  $SK_{Ca}$ ,  $KCNQ$  та ще певних каналів, досі не ідентифікованих однозначно, безпосередньо або через кальмодулін (*CaM*) та протеїнкіназу А (*PKA*). Крім того, можливий вплив ацетилхоліну (*ACh*) через мускаринові ацетилхолінові рецептори (*mAChR*), фосфатиділінозитол 4,5-бісфосфат ( $PIP_2$ ), фосфоліпазу С (*PLC*), діацилгліцерол (*DAG*) та інозитолтрифосфат ( $IP_3$ ).

**Основні характеристики форм постгіперполяризації**

Форми постгіперполяризації	Час наростання	Час спаду	Канали, що беруть участь у формуванні	Область збирання сигналів
Швидка постгіперполяризація (fАНР)	частки мілісекунди [17]	<20 мс [17]	$ВК_{Ca}$ [18]	десятки нанометрів від каналу
Постгіперполяризація проміжної тривалості (mАНР)	20–50 мс [18]	150–900 мс [18]	$SK_{Ca}$ [17-20] $KCNQ$ [21-23] ?	мікрметри
Повільна постгіперполяризація (sАНР)	50–500 мс [24]	секунди [24]	$SK_{Ca}$ [17-20] $KCNQ$ [21-23] $K_{Na}$ [25]	десятки мікрметрів

Примітка. Знак питання означає, що існують досить точно не встановлені канали, які також беруть участь у генерації повільної постгіперполяризації.

вільна” фаза постгіперполяризації має складніші та досі недостатньо досліджені механізми реалізації.

Постдеполяризація може призводити до виникнення стійкої імпульсної активності, яка на сьогодні є найбільш імовірним кандидатом на роль механізму певних різновидів короткострокової робочої пам’яті [17, 18] у префронтальній [19] та енторинальній [20] корі, а також у спинному мозку та низці супраспінальних структур [21, 22]. Показано, що при дії на нейрони V шару енторинальної кори [20] серії однакових деполяризуючих стимулів з однаковими міжстимульними інтервалами в таких клітинах з’являлася стійка імпульсна активність із частотою, зростаючою з кожним наступним стимулом. Навпаки, у разі дії серії гіперполяризуючих стимулів частота з кожним стимулом спадала, аж до повного зникнення відповідей. Стійка нейронна імпульсна активність, імовірно, є необхідною і для поведінкових (контроль положення певних частин тіла, зокрема керування рухами очей), і для когнітивних (робоча пам’ять) процесів [18]. У фізіологічному аспекті стійка імпульсація розглядається в ряді робіт як імовірний субстрат для короткострокової або робочої пам’яті в різних системах [20, 23–26]. Дана активність може бути також залучена в кодування при формуванні нової довготривалої пам’яті [19].

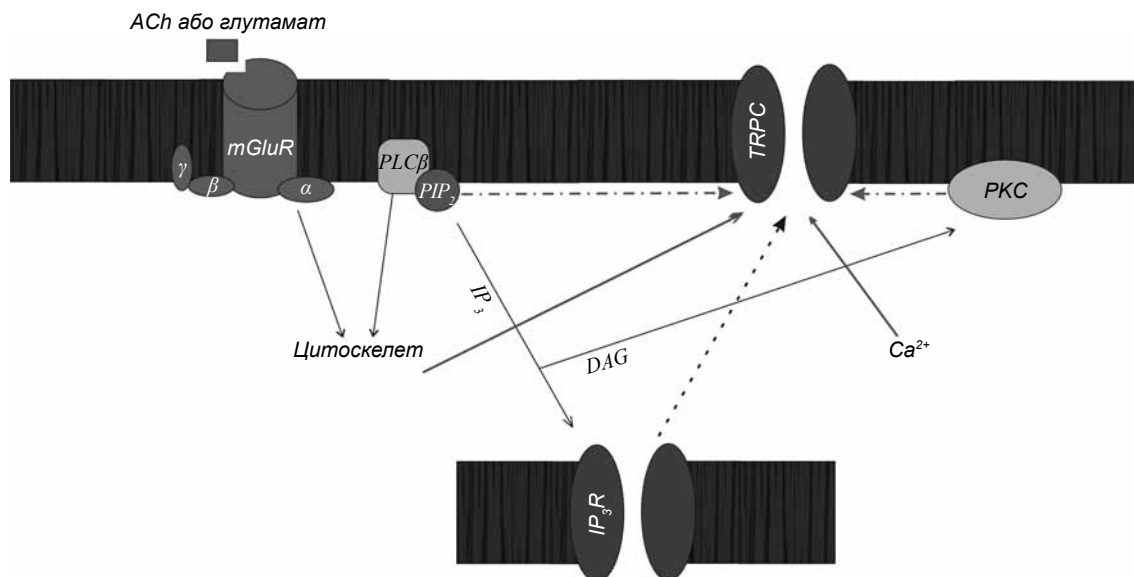
Стійка деполяризація, яка зумовлює розвиток цієї форми пластичності нейронної збудливості, може виникати внаслідок активації неселективних катіонних каналів – TRPC (transient receptor potential cation channels) [27]. Відомо, що подібна активація залежить від входу кальцію (головним чином через потенціалкервані кальцієві канали), а також від активації фосфоліпази C (PLC) та зменшення концентрації DAG у мембрані. Можливі молекулярні механізми розвитку постдеполяризації зображені на рис. 2. Основні шляхи активації (відкрит-

тя) TRPC-каналів пов’язані з білками цитоскелету (за участю G-білка та  $PLC_{\beta}$ ) та з дією іонів  $Ca^{2+}$ , що надходять у клітину через кальцієві канали. Закриття ж відбувається здебільшого за участю  $PIP_2$  та РКС (протеїнкінази C) за посередництвом DAG та інозитолтрифосфату ( $IP_3$ ).

Якщо тимчасові зміни збудливості дійсно важливі для короткострокового запам’ятовування послідовностей сигналів, має існувати певна форма тривалої пластичності таких короткочасних змін. Вона має створювати можливість для довготривалої пам’яті щодо найбільш важливих та часто повторюваних послідовностей сигналів. Наша ідея полягає в тому, що така пластичність може реалізовуватися за допомогою різноманітних змін властивостей (конформації, елементного складу тощо) молекулярних комплексів, пов’язаних із генерацією постполяризацій.

Окрім іонних каналів, які беруть участь у формуванні постполяризацій, важливу роль можуть також відігравати інші складові елементи відповідних молекулярних комплексів – протеїнкінази, фосфоліпази, різні інші модулюючі та структурні одиниці [27]. Канальні комплекси, задіяні у формуванні постполяризацій, по суті є ”молекулярним конструктором”, з якого під впливом різноманітних контролюючих хімічних сигналів збираються певні сполучення залежно від потреб [28]. Як і у випадку із синаптичними ДТП та ДТД, сигналізація в цих комплексах може бути основою для довготривалих пластичних модифікацій постполяризацій.

Більше того, ми припускаємо, що той або інший канальний комплекс може пристосуватися до ”вимог” клітини стосовно запам’ятовування та розпізнавання конкретних послідовностей сигналів завдяки змінам своєї конформації, включенню або від’єднанню відповідних функціональних одиниць. Для цього необхідно, щоб пластичність постполя-



**Рис. 2.** Схема основних механізмів виникнення стійкої активності за участю TRPC-каналів [27].

Суцільними жирними стрілками показана позитивна модуляція (відкриття) TRPC-каналів (під впливом цитоскелету та вільного кальцію, що надходить у клітину), штрихпунктирними – негативна модуляція (закриття за участю  $PIP_2$  та PKC), простим пунктиром – недостатня встановленість даного механізму. *mGluR* – метаботропний глутаматний рецептор, *IP<sub>3</sub>R* – інозитолтрифосфатний рецептор. Решта позначень такі ж самі, що й на рис. 1.

ризації підпорядковувалася певним правилам селекції, подібним до правила Хебба [29]. Згідно з останнім, коли потенціація у пресинаптичній терміналі досить часто співпадає в часі з ПД у постсинаптичній структурі, відбувається підвищення ефективності даного синаптичного контакту. У нашому ж випадку повинно мати місце співпадання в часі певного стану каналного комплексу з надходженням сигналу, який підтверджує важливість інформації, одержаної в даному стані. Це можуть бути такі сигнали, як ПД, що надійшов від соми, або зовнішній нейромоделюючий сигнал, який символізує задоволення (дофамін), увагу (ацетилхолін) або інше і викликає каскад подальших молекулярних сигналів. Останні призводять до збільшення імовірності формування зазначеного стану каналного комплексу в подібній ситуації. На молекулярному рівні така ситуація визначається набором активуючих або модулюючих вказаний комплекс молекулярних сигналів.

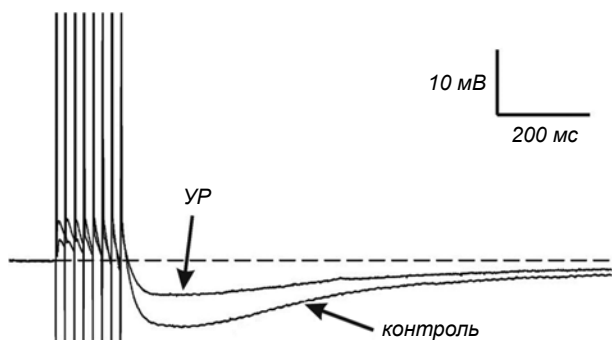
У низці досліджень було підтверджено, що тривалі зміни постполяризації (та взагалі зрушень мембранної збудливості) дійсно пов'язані з механізмами довготривалої пам'яті [30, 31]. Особливу увагу привертають певні результати поведінкових дослідів. Одним із найтипівіших поведінкових фе-

номенів є вироблення у тварини умовного рефлексу, після чого в клітинах різних областей головного мозку (пірамідні нейрони гіпокампа, пірамідні нейрони V шару медіальної префронтальної кори тощо [19, 20]) *in vitro* спостерігається істотно змінена збудливість, зумовлена змінами характеристик постполяризації [20] (рис. 3).

### ДОВГОСТРОКОВІ ЗМІНИ ПОСТ-ГІПЕРПОЛЯРИЗАЦІЇ В ДЕНДРИТНИХ СЕГМЕНТАХ ЯК МОЖЛИВИЙ МЕХАНІЗМ АСОЦІАТИВНОЇ ПАМ'ЯТІ

Довгострокові зміни характеристик постгіперполяризації в сегментах дендритів можуть бути основою для запам'ятовування і розпізнавання сигналів, що мають певну часову організацію, – таких як послідовність синаптичних потенціалів, дендритних ПД і ПД зворотного поширення.

Згідно зі згаданими вище літературними даними ми можемо припустити, що для ефективного (інформаційно ємного) виконання дендритним сегментом функції елемента пам'яті (що запам'ятовує розподілені в часі сигнали) необхідна реалізація в ньому довготривалих змін (пластич-



**Р и с. 3.** Приклад зміни збудливості мембрани нейронів при навчанні шурів.

Зменшення амплітуди постгіперполяризації після серії потенціалів дії спостерігається після вироблення умовного рефлексу (УР) порівняно з контролем. Для вироблення УР моргання шури протягом трьох днів підлягали п'ятьом сесіям навчання, у кожній сесії по 30 повторень з інтервалом 20–40 с. Першим (індиферентним) подразником був звуковий сигнал, а другим (безумовним) – підув повітря на рогівку ока шура. Слайси гіпокампа готувалися наступного дня після п'ятої сесії навчання. Відводили активність пірамідних нейронів зони CA1 гіпокампа з використанням петч-клемп у режимі цілої клітини з фіксацією струму [30].

них модифікацій) постгіперполяризації. Така пластичність повинна мати низку властивостей.

По-перше, асоціативність. Пластичність постгіперполяризації має бути селективною щодо субпопуляції каналів, котрі забезпечують постгіперполяризацію і є активними під час генерації ПД або надходження зворотних ПД у сегмент дендрита.

По-друге, інформаційна ємність. Популяція каналів, відповідальна за постгіперполяризацію в окремому дендритному сегменті, має бути неоднорідною за патернами їх активації. Це має дозволити одному дендритному сегменту запам'ятовувати і розпізнавати декілька різних патернів активності.

По-третє, глибина регулювання. Динамічний діапазон пластичних змін має бути достатньо широким, щоб істотно впливати на збудливість даного дендритного сегмента та нейрона в цілому.

Друга і третя умови певною мірою знаходяться у відповідності з даними експериментальних досліджень. Асоціативність пластичності постгіперполяризації, наскільки нам відомо, не має прямих експериментальних підтверджень. У той же час її існування видається досить вірогідним. Можливий сценарій виникнення асоціативної пластич-

ності виглядає наступним чином. Відомо, що ініціація постгіперполяризації та її пластичність є кальційзалежними. Часовий перебіг та амплітуда постгіперполяризації визначаються головним чином величиною  $[Ca^{2+}]$ , що створюється в результаті сигналів поблизу іонних каналів, задіяних у забезпечення постгіперполяризації в даному дендритному сегменті. Як легко припустити, кальційзалежні молекулярні комплекси, котрі опосередковують довготривалі зміни характеристик постгіперполяризації, колокалізовані з цими каналами. Активність даних молекулярних комплексів може потенціюватися завдяки комбінації кальцієвих сигналів, пов'язаних із майже одночасним надходженням синаптичних вхідних сигналів та дендритних ПД або ПД зворотного поширення. Таким чином, канали, відповідальні за постгіперполяризацію та найсильніше активовані певною послідовністю синаптичних вхідних сигналів, повинні також піддаватися найбільшому впливу з боку молекулярних комплексів, котрі опосередковують довготривалі зміни постгіперполяризації. Якщо зазначений вплив призводить до довготривалого пригнічення постгіперполяризації в даному сегменті дендрита, то та ж сама послідовність синаптичних вхідних сигналів може викликати дендритний ПД у вказаному сегменті. Це, у свою чергу, може викликати генерацію "інтегрального" ПД нейроном. Таким чином, певна комбінація вхідних синаптичних сигналів буде запам'ятована та розпізнана. У будь-якому разі, при теперішньому стані розуміння механізмів постгіперполяризації та її модуляції питання можливості існування асоціативності є відкритим, оскільки досі не відомі напевне канали, задіяні у формування деяких форм постгіперполяризації, а також механізми їх модуляції та кальційзалежної пластичності.

Запропоновану гіпотезу можна перевірити в наступному експерименті. Спершу реалізується етап навчання: необхідно локально синаптично стимулювати сегмент дендрита (так, щоб викликати постгіперполяризацію), зачекати деякий час (інтервал від десятків до тисяч мілісекунд, фіксований для навчання та довільний для контролю), а після цього викликати серію дендритних ПД (у даному дендриті) або ПД, що поширюються зворотно (від соми у дендрит). На другому етапі тестування слід застосувати таку ж саму синаптичну стимуляцію і перевірити збудливість дендрита в межах короткого проміжку часу після стимуляції (приблизно до моменту генерації викликаного ПД у перебігу «навчального» етапу). Навчальний етап треба органі-

зувати таким чином, щоб після декількох повторень протоколу навчання дендритний сегмент зміг змінити свою збудливість на час від моменту синаптичної стимуляції до надходження ПД або навіть генерувати дендритні ПД близько до моменту очікуваних ПД (тобто певною мірою їх передбачити). Контролем специфічності подібного навчання може бути експеримент, в якому на дендрит потрібно подавати послідовності сигналів із приблизно такою ж самою кількістю синаптичних стимулів та ПД, але інакше (наприклад, випадково) організованих у часі. У цьому разі зміни збудливості протягом контрольного часу не повинні виникати так само, як запам'ятовування і розпізнавання послідовності синаптичних стимулів.

Якщо запропонована нами вище форма навчання існує, вона є аналогічною синаптичній пластичності Хебба – у ній також відбувається асоціація корельованих у часі сигналів, які виникають із затримкою від кількох десятків до тисяч мілісекунд. Ми припускаємо, що невеликі дендритні сегменти чудово пристосовані до таких форм навчання.

Зараз продовжує зростати кількість доказів на підтримку ідеї, що дендритні сегменти можуть виступати в ролі основних одиниць, забезпечуючих нейронну сигналізацію. Ця точка зору підкріплюється фактами компартменталізації різних форм сигналізації в дендритах на рівні поодиноких сегментів останніх. Така організація зумовлює істотне збільшення обчислювальної потужності поодинокого нейрона (потужність має бути пропорційною числу незалежних обробляючих одиниць у складі даного нейрона) [32]. Дендрити можуть виступати як вихідні структури і самостійно впливати на сигналізацію та обчислення в сусідніх дендритах. Дендрити можуть проводити сигнали у напрямках як від соми, так і до неї. Іншими словами, потік інформації в межах одного нейрона може бути двоспрямованим. Здатність поодиноких сегментів дендритів генерувати вихідні сигнали за допомогою вивільнення медіаторів і модуляторів означає, що один нейрон, маючи в своєму складі велику кількість дендритних сегментів, може виконувати функції досить великої мережі простих одиниць, забезпечуючи функціонування кількох паралельних компартментів входу-виходу замість проведення всіх обчислень тільки через один інтегральний аксонний вихід. Така ситуація розмиває чіткі межі між класичними уявленнями про дендрити і аксони як лише елементи для простих функцій отримання і передачі сигналів. Дана ситуація підкрес-

лює важливість ідентифікації різних молекулярних одиниць у складі мембрани дендритів і визначників цих структур. Завдяки тимчасовим змінам збудливості мембрани (процесам постполяризацій та пластичності останніх) дендритний сегмент може відігравати роль одиниці пам'яті, яка потенційно може розпізнавати, запам'ятовувати та передбачати послідовності вхідних сигналів.

Автори представленої роботи – С. О. Лебедева, А. Р. Степанюк і П. В. Білан – підтверджують, що у них не існує конфлікту інтересів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. T. Branco and M. Häusser, "The single dendritic branch as a fundamental functional unit in the nervous system," *Current Opin. Neurobiol.*, **20**, No. 4, 494-502 (2010).
2. P. J. Sjöström, E. A. Rancz, A. Roth, and M. Häusser, "Dendritic excitability and synaptic plasticity," *Physiol. Rev.*, **88**, 769-840 (2008).
3. A. Losonczy, J. K. Makara, and J. C. Magee, "Compartmentalized dendritic plasticity and input feature storage in neurons," *Nature*, **452**, No. 7186, 436-441 (2008).
4. C. D. Harvey, R. Yasuda, H. Zhong, and K. Svoboda, "The spread of Ras activity triggered by activation of a single dendritic spine," *Science*, **321**, No. 5885, 136-140 (2008).
5. J. Rose, S.-X. Jin, and A. M. Craig, "Heterosynaptic molecular dynamics: locally induced propagating synaptic accumulation of CaM kinase II," *Neuron*, **61**, No. 3, 351-358 (2009).
6. A. Frick, J. Magee, and D. Johnston, "LTP is accompanied by an enhanced local excitability of pyramidal neuron dendrites," *Nat. Neurosci.*, **7**, No. 2, 126-135 (2004).
7. J. K. Makara, A. Losonczy, Q. Wen, and J. C. Magee, "Experience-dependent compartmentalized dendritic plasticity in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons," *Nat. Neurosci.*, **12**, No. 12, 1485-1487 (2009).
8. S. Remy, J. Csicsvari, and H. Beck, "Activity-dependent control of neuronal output by local and global dendritic spike attention," *Neuron*, **61**, No. 6, 906-916 (2009).
9. J. Hardie and N. Spruston, "Synaptic depolarization is more effective than back-propagating action potentials during induction of associative long-term potentiation in hippocampal pyramidal neurons," *J. Neurosci.*, **29**, No. 10, 3233-3241 (2009).
10. T. Branco, B. A. Clark, and M. Häusser, "Dendritic discrimination of temporal input sequences in cortical neurons," *Science*, **329**, No. 5999, 1671-1675 (2010).
11. W. Maass and A. M. Zador, "Dynamic stochastic synapses as computational units," *Neural Comput.*, **11**, No. 4, 903-917 (1999).
12. G. Mongillo, O. Barak, and M. Tsodyks, "Synaptic theory of working memory," *Science*, **319**, No. 5869, 1543-1546 (2008).
13. S. Verduzco-Flores, B. Ermentrout, and M. Bodner, "Modeling neuropathologies as disruption of normal sequence generation in working memory networks," *Neural Networks*, **27**, 21-31 (2012).
14. M. A. Erickson, L. A. Maramba, and J. Lisman, "A single



- brief burst induces GluR1-dependent associative short-term potentiation: a potential mechanism for short-term memory,” *J. Cognit. Neurosci.*, **22**, No. 11, 2530-2540 (2010).
15. B. Gustafsson, F. Asztely, E. Hanse, and H. Wigstrum, “Onset characteristics of long-term potentiation in the guinea-pig hippocampal *CA1* region *in vitro*,” *Eur. J. Neurosci.*, **1**, No. 4, 382-394 (1989).
16. S. Ganguli, D. Huh, and H. Sompolinsky, “Memory traces in dynamical systems,” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, No. 48, 18970-18975 (2008).
17. P. K. Dash, A. N. Moore, N. Kobori, and J. D. Runyan, “Molecular activity underlying working memory,” *Learning Memory*, **14**, No. 8, 554-563 (2007).
18. J. M. Power and P. Sah, “Competition between calcium-activated  $K^+$  channels determines cholinergic action on firing properties of basolateral amygdala projection neurons,” *J. Neurosci.*, **28**, No. 12, 3209-3220 (2008).
19. J. M. Fuster, “Network memory,” *Trends Neurosci.*, **20**, No. 10, 451-459 (1997).
20. A. V. Egorov, B. N. Hamam, E. Fransén, and M. E. Hasselmo, “Graded persistent activity in entorhinal cortex neurons,” *Nature*, **420**, Nov., 173-178 (2002).
21. D. Derjean, S. Bertrand, G. Le Masson, et al., “Dynamic balance of metabotropic inputs causes dorsal horn neurons to switch functional states,” *Nat. Neurosci.*, **6**, No. 3, 274-281 (2003).
22. Z. Zhang and P. Séguéla, “Metabotropic induction of persistent activity in layers II/III of anterior cingulate cortex,” *Cerebr. Cortex*, **20**, No. 12, 2948-2957 (2010).
23. G. Major and D. Tank, “Persistent neural activity: prevalence and mechanisms,” *Current Opin. Neurobiol.*, **14**, No. 6, 675-684 (2004).
24. W. A. Suzuki, E. K. Miller, and R. Desimone, “Object and place memory in the macaque entorhinal cortex,” *J. Neurophysiol.*, **78**, No. 2, 1062-1081 (1997).
25. M. E. Hasselmo and M. P. Brandon, “Linking cellular mechanisms to behavior: entorhinal persistent spiking and membrane potential oscillations may underlie path integration, grid cell firing, and episodic memory,” *Neural Plasticity*, **2008** (2008).
26. D. D. Fraser and B. A. MacVicar, “Cholinergic-dependent plateau potential in hippocampal *CA1* pyramidal neurons,” *J. Neurosci.*, **16**, No. 13, 4113-4128 (1996).
27. A. Reboreda, L. Jiménez-Díaz, and J. D. Navarro-López, “Transient receptor potential channels,” *Springer*, **704**, 595-613 (2011).
28. S. Dai, D. D. Hall, and J. W. Hell, “Supramolecular assemblies and localized regulation of voltage-gated ion channels,” *Physiol. Rev.*, **89**, 411-452 (2009).
29. R. G. Morris, “D. O. Hebb: The organization of behavior, Wiley: New York; 1949,” *Brain Res. Bull.*, **50**, Nos. 5/6, 437 (1999).
30. M. M. Oh, B. M. McKay, J. M. Power, and J. F. Disterhoft, “Learning-related postburst afterhyperpolarization reduction in *CA1* pyramidal neurons is mediated by protein kinase A,” *PNAS*, **106**, No. 5, 1620-1626 (2009).
31. S. J. Hayton, M. C. Olmstead, and É. C. Dumont, “Shift in the intrinsic excitability of medial prefrontal cortex neurons following training in impulse control and cued-responding tasks,” *PloS One*, **6**, No. 8, 1-9 (2011).
32. M. W. H. Remme, M. Lengyel, and B. S. Gutkin, “Democracy-independence trade-off in oscillating dendrites and its implications for grid cells,” *Neuron*, **66**, No. 3, 429-437 (2010).