

## ОРГАНИЗАЦИЯ АКТИВНОСТИ ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА В УСЛОВИЯХ КОАКТИВАЦИИ ДЕНДРИТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ, ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ К ГЛУТАМАТУ И ГАМК: МОДЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Поступила 05.05.13

На модели пирамидного нейрона гиппокампа с реконструированным деревом дендритов, обладающих активными электрическими свойствами мембраны, исследовали влияния тонической активации дендритных рецепторных каналов, чувствительных к глутамату и ГАМК, на паттерны импульсной активности в аксоне и соответствующие им электрические процессы в дендритах. Активацию рецепторов указанных типов представляли введением однородно распределенных по мембране проводимостей  $G_{se}$  и  $G_{si}$ , характеризуемых потенциалами инверсии тока 0 и  $-60$  мВ соответственно. Установлено, что дендритная мембрана с потенциалзависимыми ионными каналами, свойственными нейронам данного типа, под действием сверхпороговой активации глутаматных рецепторов становится источником автоколебаний мембранного потенциала или стойкой деполяризации мембраны с характерными различиями электрических процессов в метрически асимметричных частях дендритного разветвления. На выходе нейрона при этом генерируются регулярные периодические или стохастические последовательности потенциалов действия (ПД), средняя частота следования которых  $f$  находится в логарифмической зависимости от  $G_{se}$ . Коактивация ГАМК-рецепторов ( $G_{si} > 0$ ) приводит к повышению порога и снижению частоты автоколебаний в дендритах (в данном случае в ветвях, где развивалась стойкая деполяризация, автоколебания возобновляются), а также к снижению средней частоты разрядов ПД, причем логарифмический характер зависимости  $f$  от  $G_{se}$  сохраняется. Обнаружен ранее не описанный эффект – трансформация разрядных паттернов (нерегулярного, стохастического, и регулярного, периодического) при определенных соотношениях проводимостей  $G_{se}$  и  $G_{si}$ . Предполагается, что описанные особенности формирования разрядных паттернов у пирамидных нейронов гиппокампа обусловлены динамическим пространственным сопряжением локальных автоколебательных процессов. Это сопряжение зависит от геометрии и мембранных проводимостей дендритов, модулируется коактивацией рецепторов разных типов и определяется параметрической чувствительностью дендритных передаточных функций.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гиппокамп, дендриты, асимметрия, рецепторные и потенциалзависимые ионные каналы, передаточные характеристики, электрическая активность нейронов.

### ВВЕДЕНИЕ

Механизмы формирования паттернов импульсной активности нейронов и нейронных популяций представляют собой фундаментальную и до настоящего времени не решенную проблему биологии и физиологии ЦНС, актуальную также для медицины, психологии и информатики. В частно-

сти, остаются нераскрытыми или противоречивыми многие аспекты ритмогенеза в такой структуре, как гиппокамп. Интерпретация процессов генерации церебральных ритмов, включая гиппокампальные ритмы, базируется в основном на сопоставлении колебаний внеклеточных потенциалов поля (в том числе ЭЭГ-осцилляций) с характеристиками импульсной активности пирамидных нейронов и тормозных интернейронов [1–3]. Результаты теоретических [4] и экспериментальных [5] исследований, однако, показали, что из-за пространственной фильтрации высокочастотных составляющих элек-

<sup>1</sup> Международное отделение центра молекулярной физиологии (Днепропетровское отделение) НАН Украины (Украина).

<sup>2</sup> Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины (Украина).  
Эл. почта: kulagina\_igyna@yahoo.com (И. Б. Кулагина).

трических сигналов дендритами основной вклад в потенциалы поля обеспечивают не быстрые процессы (потенциалы действия – ПД), генерируемые на выходе нейрона, а на порядок более медленные токи, генерируемые в области синаптических входов, свыше 90 % которых расположены на дендритах. К такому же классу событий относятся токи, связанные с длительным пребыванием дендритов в состоянии высокой деполяризации, известном как гигантские деполяризационные потенциалы [6], или пароксизмальные деполяризационные сдвиги. Такие феномены возникают, например, в результате действия данного трансмиттера, высвобождаемого астроцитарной глией на дендритные внесинаптические рецепторы, чувствительные к глутамату [7]. Привлекают внимание также ритмогенные эффекты тонической активации внесинаптических рецепторов, чувствительных к возбуждающим и тормозным нейромедиаторам. Последние накапливаются в межклеточном пространстве вследствие «перелива» из синаптических щелей или высвобождения из глиальных клеток [8, 9]. Ритмогенные эффекты тонической активации рецепторных каналов заслуживают внимания также с учетом результатов наших недавних теоретических исследований [10]. Было продемонстрировано, что в зависимости от интенсивности однородной тонической активации возбуждающих синапсов, расположенных на дендритах, пирамидные нейроны неокортекса способны генерировать весьма разнообразные эндогенные периодические или стохастические импульсные паттерны. Эти паттерны связаны с синхронными или асинхронными переходами между состояниями низкой и высокой деполяризации мембраны в асимметричных частях активного разветвления дендрита. Подобные эффекты, коррелирующие с зависимыми от изменений проводимости дендритной мембраны изменениями передаточных свойств асимметричных ветвей и поддереьев [10–13], были обнаружены также в нейронах Пуркинье мозжечка [12, 14] и стволовых мотонейронах [15]. Однако неизвестно, присущи ли аналогичные феномены и зависимости гиппокампальным пирамидным нейронам и существуют ли специфические особенности формирования эндогенных паттернов у нейронов данного типа (в частности, связанные с характерными для таких клеток влияниями со стороны ГАМК-эргических интернейронов, что приводит к так называемому шунтирующему торможению).

Вышеупомянутые обстоятельства мотивировали

выполнение данного исследования, целью которого было выяснение влияний тонической коактивации дендритных хеморецепторных каналов, чувствительных к глутамату и ГАМК, на изменения мембранного потенциала в дендритах и паттерны импульсации, генерируемые на выходе пирамидных нейронов гиппокампа.

## МЕТОДИКА

Исследования были выполнены на разработанных в программной среде «NEURON» многокомпарментных моделях пирамидных нейронов гиппокампа. Модели включали в себя сому, проксимальный немиелинизированный участок аксона и дендритное разветвление, которое имело либо упрощенную, либо сложную геометрию, основанную на результатах реконструкции. Информация относительно последней была получена из баз данных открытого доступа ModelDB и NeuroMorpho.org. Подобно модели Хеммонда и соавт. [16] (номер доступа 101629 в базе данных ModelDB), в дендритной мембране исследуемых нейронов присутствовали потенциалзависимые каналы – инактивирующиеся натриевые, кальциевые (N-, L- и T-типов), калиевые (задержанного выпрямления, мускариновые M-типа, быстро инактивирующиеся A-типа и медленно инактивирующиеся D-типа), неспецифические катионные, активирующиеся гиперполяризацией (каналы h-типа), а также кальцийзависимые калиевые (типов KC и KANP). В дендритах имелся простой механизм удаления  $Ca^{2+}$ , обеспечивавший релаксацию всплеска концентрации последнего до базального уровня 50 нМ с постоянной времени 100 мс [12, 16, 17]. Кроме того, в дендритную мембрану нами были включены хеморецепторные каналы, чувствительные к глутамату и ГАМК. Их однородную тоническую синаптическую активацию моделировали путем внесения постоянной проводимости, связанной с равновесным потенциалом синаптического тока 0 или –60 мВ соответственно [12, 18].

Пассивные электрические передаточные свойства дендритов характеризовали функцией относительной эффективности соматопетальной передачи тока  $T(x)$  и сопряженной с ней функцией параметрической чувствительности, определяемой изменением  $T(x)$  на единицу изменения удельной мембранной проводимости  $G_m$  (или сопротивления  $R_m = G_m^{-1}$ ), как это было подробно описано в пред-

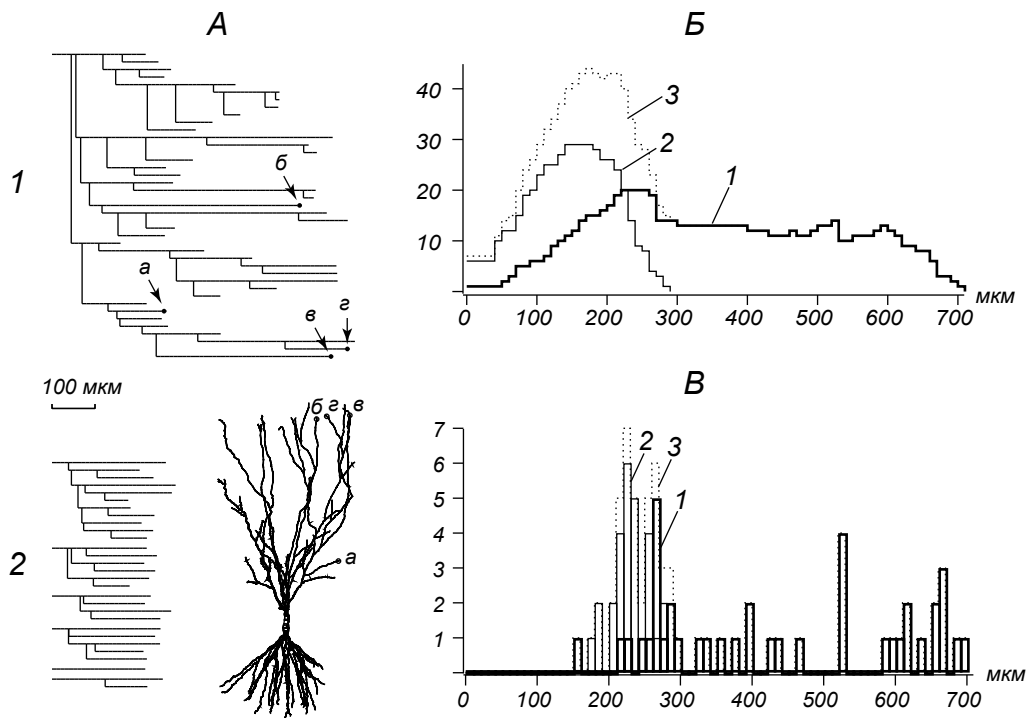
вдущих работах [13, 19, 20].

Вызванную отдельной или совместной активацией глутамат- и ГАМК-эргических синаптических проводимостей импульсную активность на выходе нейронов характеризовали зависимостями «синаптическая интенсивность – средняя частота импульсации». Для количественного описания таких зависимостей, как и в предыдущих работах [14, 15, 21], строили аппроксимирующие функции, в частности логарифмическую  $f(G_{se}) = K_0 + K_1 \cdot \ln(G_{se} + K_2)$ . Для определения коэффициентов  $K_0$ ,  $K_1$  и  $K_2$ , обеспечивающих лучшее приближение, использовали метод наименьших квадратов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

*Морфометрические и пассивные передаточные характеристики дендритов.* Исследуемый реконструированный нейрон обладал семью первичны-

ми (отходящими от сомы) дендритами, один из которых интенсивно ветвился и образовывал апикальное дерево, а шесть остальных – противоположно ориентированное базальное (рис. 1, А). Апикальный дендрит начинал ветвиться на расстоянии 50 мкм от сомы и образовывал протяженные (600–700 мкм) поддерева, в проксимальных частях которых имелись более короткие (200–300 мкм) ответвления, подобные косым (oblique) дендритам у пирамидных нейронов новой коры. Сложность апикального дерева достигала максимума (20 ветвей) на расстояниях 220–260 мкм от сомы и после некоторого спада оставалась практически на одном уровне на большом протяжении (300–600 мкм), варьируя в относительно узком диапазоне (от девяти до 12 ветвей) (Б, 1). Базальные дендриты имели протяженность 200–300 мкм; начиная с расстояний 40 мкм от сомы все они, кроме одного, имели ветвления нескольких порядков (А). Базальное дерево в целом имело максимальную сложность (29 ветвей)



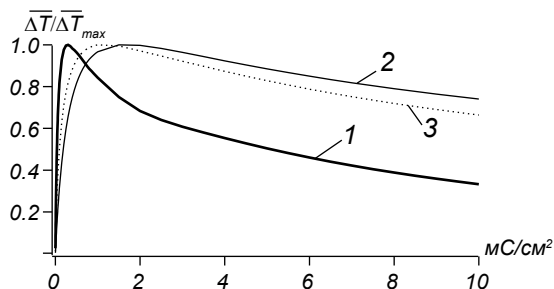
**Р и с. 1.** Сложность и метрическая асимметрия реконструированного дендритного разветвления пирамидного нейрона зоны СА3 гиппокампа.

А – дендрограмма (1) и трехмерное изображение исследуемого нейрона (2): а–г – точки регистрации значений мембранного потенциала, представленных на рис. 5. Б – функция сложности, представленная числом ветвей (ось ординат) на разных маршрутных расстояниях от сомы (ось абсцисс, мкм), для апикального и базального дендритных деревьев (1 и 2 соответственно) и разветвления в целом (3). В – гистограмма распределения длин дендритных маршрутов как характеристика метрической асимметрии. По оси абсцисс – маршрутное расстояние от сомы до конца данного дендрита, мкм; по оси ординат – количество концов на данном маршрутном расстоянии (бин 10 мкм). 1–3 – то же, что и на Б.

**Р и с. 1.** Складність та метрична асиметрія реконструйованого дендритного розгалуження пірамідного нейрона зони СА3 гіпокампа.

на маршрутных расстояниях 140–180 мкм от сомы (Б, 2), что также определяло максимальную сложность всего разветвления данного нейрона (Б, 3). Морфометрические характеристики указывают на выраженную метрическую асимметрию, связанную, в частности, с существенными различиями протяженности как у апикального и базального деревьев, так и у разных маршрутов (поддеревьев) в пределах разветвлений апикального дендрита (В).

Описанные выше морфометрические параметры дендритного разветвления отражались в особенностях пассивной передачи тока вдоль ветвей и чувствительности такой передачи к изменениям однородной удельной проводимости мембраны (рис. 2). Метрическая асимметрия ветвлений обуславливала электрическую асимметрию, которая выражалась в различии эффективности передачи тока  $T(x)$  вдоль асимметричных ветвей и количественно характеризовалась средней разностью  $T(x)$  между эквидистантными точками сестринских ветвей, полученной с помощью усреднения по всем парам таких ветвей в целом разветвлении, а также в его апикальном и базальном деревьях (рис. 2, 1–3 соответственно). Подобно тому, что наблюдалось на моделях нейронов других типов [14, 21, 22], с ростом мембранной проводимости эффективность пассив-



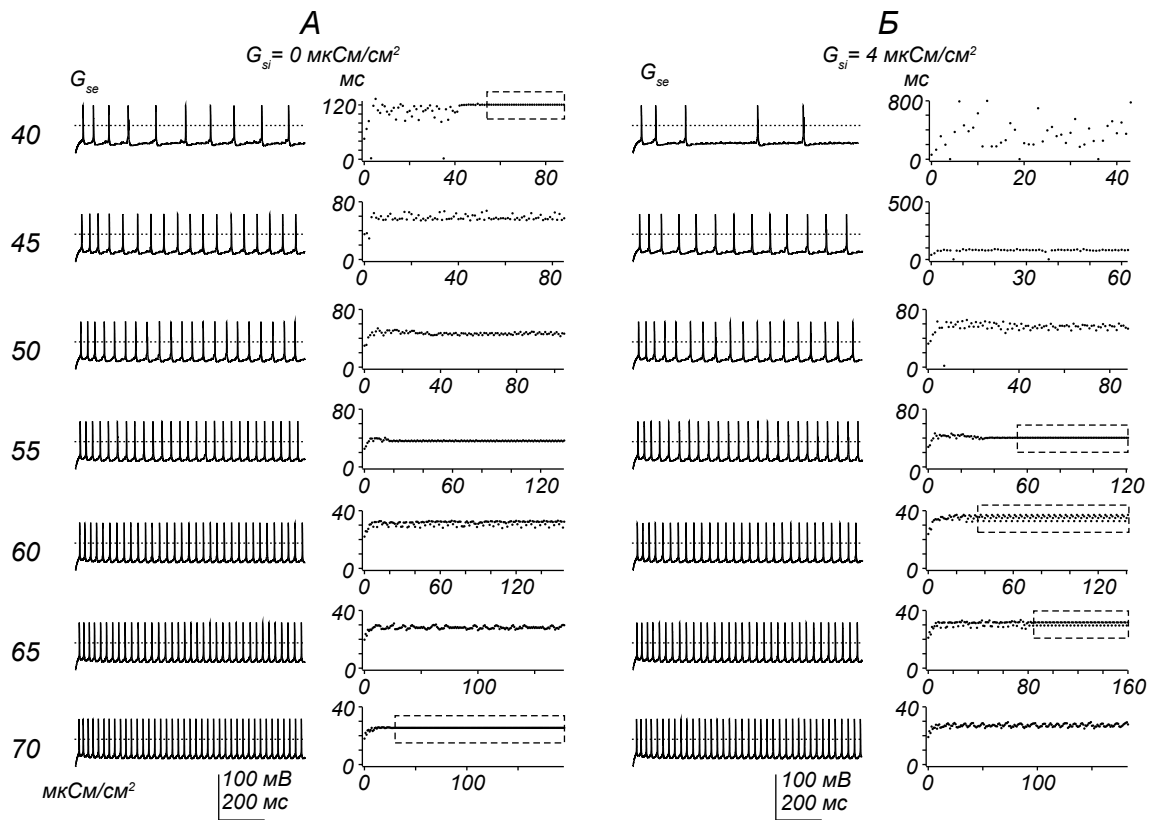
**Р и с. 2.** Зависимость электрической асимметрии реконструированного дендритного разветвления в целом (3), а также его апикального и базального поддеревьев (1 и 2 соответственно) от пассивной удельной проводимости дендритной мембраны  $G_m$  (мСм/см<sup>2</sup>).

Показателем электрической асимметрии является нормированная величина  $DT/DT_{max}$  — средняя разность эффективности передачи тока  $DT$  в точках сестринских ветвей, равноудаленных от сомы и общего узла ветвления на расстояние, которое соответствует концу короткой ветви, отнесенная к максимальному значению  $DT_{max}$ . Усреднение по всем парам сестринских ветвей разветвления в целом ( $n = 63$ ) или его апикального и базального деревьев ( $n = 40$  и  $n = 23$  соответственно).

**Р и с. 2.** Залежність електричної асиметрії реконструйованого дендритного розгалуження в цілому (3), а також його апікального і базального піддерев (1 і 2 відповідно) від пасивної питомої провідності дендритної мембрани  $G_m$  (мСм/см<sup>2</sup>).

ной передачи тока вдоль всех дендритных маршрутов падала в асимметричных ветвях с разной крутизной, в результате чего электрическая асимметрия вначале увеличивалась, достигала максимума и затем уменьшалась. Размер (протяженность) дендритов определял уровни мембранной проводимости, при которых достигалась наибольшая электрическая асимметрия у метрически асимметричных областей разветвления. Так, средняя электрическая асимметрия у более протяженного апикального дерева имела место при  $G_m = 0.3$  мСм/см<sup>2</sup>, у почти втрое более короткого базального — при  $G_m = 1.5$  мСм/см<sup>2</sup>, а у всего разветвления в целом — при  $G_m = 1.0$  мСм/см<sup>2</sup>.

*Паттерны разряда в условиях тонической активации рецепторных каналов дендритной мембраны.* Импульсная активность модельного пирамидного нейрона гиппокампа с реконструированным активным дендритным разветвлением имела следующие особенности. В отсутствие ГАМК-эргической коактивации тоническая активация глутаматергических синапсов приводила к генерации длительных последовательностей ПД при значениях удельной проводимости  $G_{se}$ , превышавших 36 мСм/см<sup>2</sup>. Как показывают типичные примеры (рис. 3, А), с увеличением  $G_{se}$  ПД следовали с более короткими межимпульсными интервалами (МИИ) и, соответственно, с более высокой частотой. Примечательным было то, что в широком диапазоне значений глутаматергической проводимости  $G_{se}$  (от порогового — 37 мСм/см<sup>2</sup> — до приблизительно 70 мСм/см<sup>2</sup>) в пределах всего 10-секундного периода регистрации (или на ее длительных начальных этапах, как, например, при  $G_{se} = 40$  мСм/см<sup>2</sup>) паттерны импульсной активности были стохастическими, т. е. ПД следовали со случайными МИИ (интервалограммы в правой колонке на А). При  $G_{se} = 70$  мСм/см<sup>2</sup> и выше паттерны становились регулярными (периодическими); ПД следовали с постоянными МИИ, тем более короткими, чем большей была возбуждающая проводимость. Следует также отметить, что величина  $G_{se}$ , которая была пороговой для возникновения непрерывного разряда ПД на выходе нейрона (37 мСм/см<sup>2</sup>), значительно превышала пороговую проводимость (около 17 мСм/см<sup>2</sup>) для возникновения непрерывных автоколебаний мембранного потенциала в изолированных фрагментах (компартаментах) дендритной мембраны со свойствами, идентичными свойствам мембраны апикальных и базальных дендритов клеток данного типа (не иллюстрируется).



**Р и с. 3.** Разряды потенциалов действия (ПД) на выходе пирамидного нейрона гиппокампа, генерируемые при разной интенсивности тонической активации глутаматергических рецепторных каналов в условиях отсутствия (*А*) и наличия (*Б*) коактивации ГАМК-эргических рецепторных каналов, однородно распределенных на дендритах.

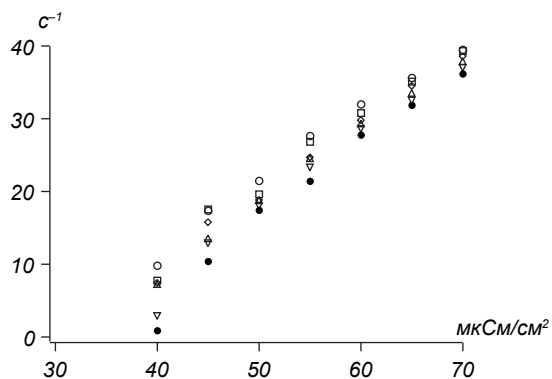
Синаптическую активацию моделировали путем внесения в дендритную мембрану соответствующих постоянных проводимостей – глутаматергической  $G_{se}$  и ГАМК-эргической  $G_{si}$ . Горизонтальные ряды соответствуют одинаковым значениям  $G_{se}$ , указанным слева ( $\text{мкСм}/\text{см}^2$ ). На *А* и *Б* – полученные соответственно при  $G_{si} = 0$  и  $G_{si} = 4 \text{ мкСм}/\text{см}^2$  последовательности ПД (левая колонка; пунктиром показан уровень 0 мВ) и интервалограммы (правая колонка; по оси абсцисс – порядковый номер ПД; по оси ординат – межимпульсный интервал – МИИ, мс). Прямоугольники охватывают участки с периодически повторяющимися последовательностями МИИ.

**Р и с. 3.** Розряди потенціалів дії на виході пірамідного нейрона гіпокампа, які генеруються при різній інтенсивності тонічної активації глутаматергічних рецепторних каналів в умовах відсутності (*А*) та наявності (*Б*) коактивації ГАМК-ергічних рецепторних каналів, однорідно розподілених на дендритах.

Тоническая коактивация ГАМК-эргических рецепторных каналов дендритной мембраны той же клетки приводила к характерным количественным и качественным изменениям разрядных паттернов (напр., *А* и *Б* на рис. 3). Часть таких изменений была вполне прогнозируемой. В число их входили возникновение непрерывного разряда при более высоких пороговых значениях возбуждающей проводимости  $G_{se}$ , блокирование такого разряда, вызванного достаточно интенсивным синаптическим возбуждением, при соответствующем увеличении ГАМК-эргической проводимости  $G_{si}$ , увеличение МИИ (снижение частоты следования ПД), тем более выраженное, чем большей была интенсивность ГАМК-эргической синаптической коактивации. На

наш взгляд, новыми являлись количественные характеристики этих эффектов. Однако едва ли не самыми интересными, трудно прогнозируемыми и ранее не описанными феноменами были переключения типов разрядного паттерна (качественные трансформации импульсных последовательностей) при определенных соотношениях коактивированных проводимостей  $G_{se}$  и  $G_{si}$ . Типичным примером является регуляризация стохастических паттернов. В этом случае стохастический паттерн, генерировавшийся в условиях изолированной активации глутаматергических рецепторных каналов, превращался в регулярный паттерн, который характеризовался периодически повторяющимися последовательностями МИИ, разделяющих ПД. Такие повторяющи-

еся последовательности МИИ на интервалограммах отображаются точками, расположенными на одном или нескольких параллельных горизонтальных уровнях (см. ограниченные прямоугольниками фрагменты на *Б*). Некоторые периодически повторяющиеся последовательности, возникающие в результате регуляризации, могут быть довольно сложными. Примером могут служить таковые при ГАМК-эргической коактивации интенсивностью  $G_{si} = 4$  мкСм/см<sup>2</sup> на фоне глутаматергической активации интенсивностью  $G_{se} = 60$  мкСм/см<sup>2</sup>. В этом случае стохастический паттерн, генерировавшийся в отсутствие ГАМК-эргической коактивации (*А*), превращался в регулярный. В нем периодически повторялись одни и те же группы из пяти ПД, разделенных внутри группы интервалами 37.1, 36.1, 32.8 и 34.9 мс. Та же коактивация ГАМК-эргических каналов вызывала противоположный эффект, приводя к рандомизации регулярных паттернов, если она осуществлялась на фоне низко- ( $G_{se} = 40$  мкСм/см<sup>2</sup>) или высокоинтенсивной ( $G_{se} = 70$  мкСм/см<sup>2</sup>) глутаматергической активации (*А* и *Б*, верхний и нижний ряды интервалограмм).



**Р и с. 4.** Зависимость средней частоты разряда на выходе пирамидного нейрона гиппокампа от интенсивности тонической активации глутаматергических рецепторных каналов при отсутствии и наличии коактивации ГАМК-эргических рецепторных каналов, равномерно распределенных по дендритной мембране.

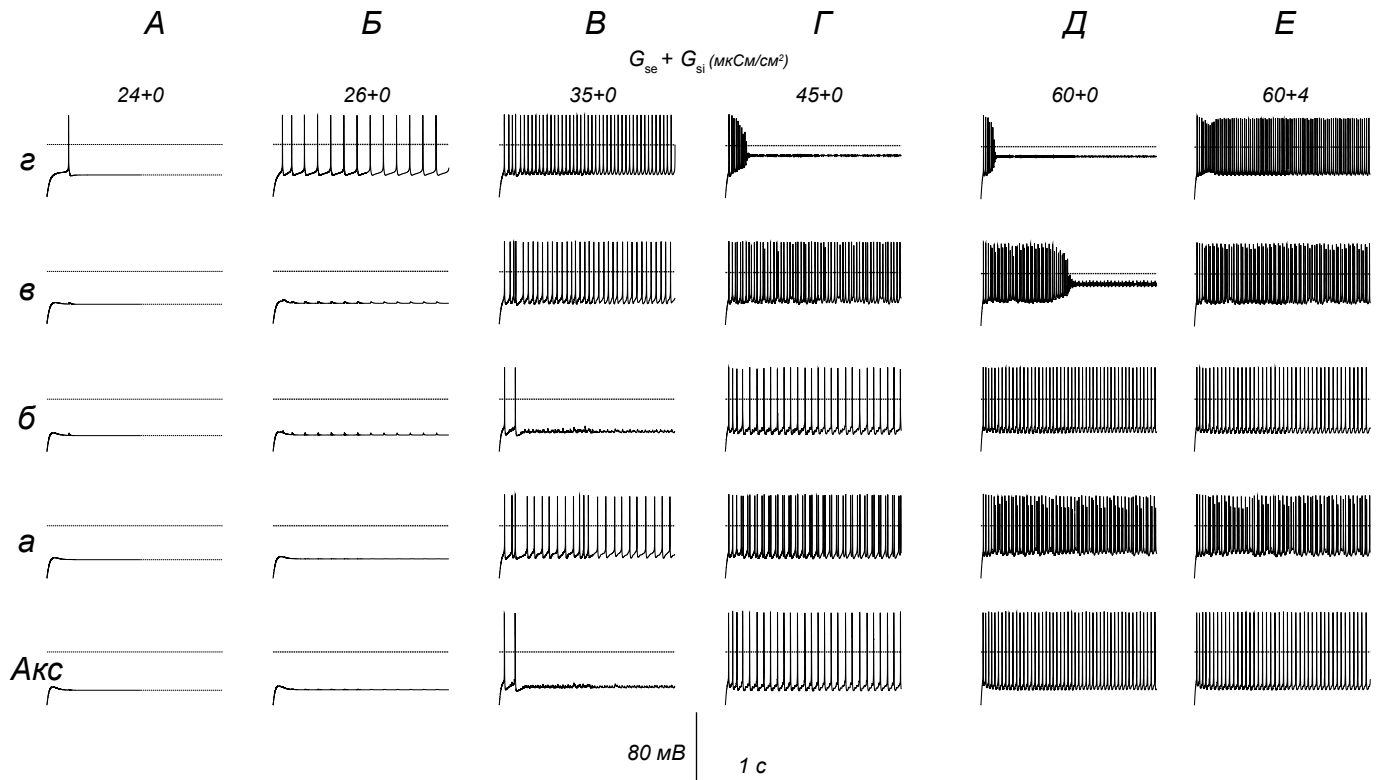
График построен по данным, часть которых представлена на рис. 3. По оси абсцисс – удельная проводимость глутаматергических каналов  $G_{se}$  (мкСм/см<sup>2</sup>) как мера интенсивности тонического синаптического возбуждения; по оси ординат – средняя частота разряда (с<sup>-1</sup>). Маркеры 0–5 соответствуют разным значениям удельной проводимости ГАМК-эргических рецепторных каналов  $G_{si}$  (мкСм/см<sup>2</sup>).

**Р и с. 4.** Залежність середньої частоти розряду на виході пірамідного нейрона гіпокампа від інтенсивності тонічної активації глутаматергічних рецепторних каналів при відсутності та наявності коактивації ГАМК-ергічних рецепторних каналів, рівномірно розподілених по дендритній мембрані.

При этом рандомизировались простые периодические паттерны, в которых ПД следовали с постоянными МИИ, равными в первом и втором случаях низко- и высокочастотного паттернов соответственно 120.75 и 25.5 мс (верхняя и нижняя интервалограммы на *А*).

Количественные показатели описанных выше импульсных паттернов подытожены в графиках соотношений «интенсивность синаптической активации – средняя частота выходной импульсации» (рис. 4), которые мы, в частности, исследовали на предмет соответствия логарифмическому закону (см. Методику). Аппроксимация зависимостей логарифмическими функциями приводила к схождению во всех рассмотренных случаях. Так, например, результат аппроксимации графика, соответствовавшего  $G_{si} = 0$  мкСм/см<sup>2</sup> (белые кружки), был таким:  $K_0 = -122.78 \pm 41.4$ ;  $K_1 = 40.01 \pm 8.82$ ;  $K_2 = -12.4 \pm 8.6$  ( $n = 7$ , значение критерия хи-квадрат 1.46).

Важная информация о дендритном происхождении исследуемых паттернов выходной импульсной активности пирамидного нейрона была почерпнута из так называемых дендритных пространственных автографов (spatial signatures). Для их получения на реконструированное дендритное разветвление и его дендрограммы (рис. 1, *А*) наносили динамические (изменяющиеся во времени) пространственные карты потенциалов на дендритной мембране, зарегистрированных одновременно с разрядами ПД, которые генерировались на выходе нейрона. Данные карты указали на существование существенных различий мембранных электрических процессов, протекающих в асимметричных поддеревах. Это, в конечном счете, является иллюстрацией биофизических механизмов, задействованных в формировании выходных паттернов при активации дендритных рецепторных каналов. Основные особенности упомянутых пространственных карт-автографов иллюстрируются представленными на рис. 5 одновременными записями изменений мембранного потенциала в аксоне и четырех точках асимметричных поддереьев апикального дендрита (локализацию см. на рис. 1, *А*). Из выбранных четырех дендритных точек три принадлежали ветвям наиболее протяженного поддерева – самой длинной ( $\varepsilon$ , расстояние от сомы 704 мкм), несколько более короткой ( $\delta$ , расстояние 653 мкм) и почти втрое более короткой ( $a$ , расстояние 266 мкм). Четвертая точка ( $\beta$ ) располагалась на асимметричном менее протяженном поддереже, на дистальном конце одной из его длиннейших ветвей (расстояние



**Р и с. 5.** Дендритные пространственные автографы паттернов электрической активности, генерируемой пирамидным нейроном гиппокампа в условиях тонической активации дендритных рецепторных каналов.

Горизонтальные ряды – мембранные потенциалы, зарегистрированные в показанных на рис. 1, А точках дендритного разветвления (а–з) и в аксоне (Акс) при разных значениях глутаматергической ( $G_{se}$ ) и ГАМК-эргической ( $G_{si}$ ) синаптических проводимостей дендритной мембраны (указаны над соответствующими колонками А–Е, мкСм/см<sup>2</sup>). Калибровка общая для всех записей. Штриховой линией указан уровень 0 мВ.

**Р и с. 5.** Дендритні просторові автографи патернів електричної активності, яка генерується пірамідним нейроном гіпокампа в умовах тонічної активації дендритних рецепторних каналів.

от сомы 581 мкм). Глутаматергическая активация при значении  $G_{se} = 24$  мкСм/см<sup>2</sup> была недостаточной для генерации разрядов на выходе нейрона и вызывала лишь подпороговые сдвиги мембранного потенциала до определенного стационарного уровня деполяризации; последняя была наибольшей на дистальных концах апикальных поддеревьев (рис. 5, А) и снижалась в соматопетальном направлении. При этом в наиболее протяженном поддереве в начале синаптической активации возникал одиночный ПД (з). Повышение интенсивности глутаматергической активации до  $G_{se} = 26$  мкСм/см<sup>2</sup> (Б) вызывало несколько большие стационарные деполяризационные сдвиги мембранного потенциала (а–в), а в дистальной части вышеупомянутого наиболее протяженного поддеревя – высокоамплитудные колебания мембранного потенциала, т. е. пики (з). Уровень пиковой деполяризации составлял порядка 40 мВ, а ширина пика на полумакс-

симальном уровне – около 1.5 мс. Данные колебания по сути представляли собой дендритные ПД; они бездекрементно распространялись в направлении сомы и сопряженных поддеревьев, но затухали в бифуркациях первого-второго порядков. Поэтому на выходе нейрона ПД не возникали. При дальнейшем повышении интенсивности активации глутаматергических рецепторных каналов до значения  $G_{se} = 35$  мкСм/см<sup>2</sup> (В) в самой длинной ветви наиболее протяженного дендритного поддеревя частота колебаний увеличивалась (з); в соседнем, несколько более коротком, дендрите возникали колебания меньшей частоты (в) и осцилляции еще меньшей частоты – в короткой ветви этого же поддеревя (а). В асимметричном и менее протяженном поддереве наблюдалось дальнейшее повышение уровня стационарной деполяризации, которой предшествовали два ПД, но колебания не возникали (в). Одновременно в аксоне в начале активации так-

же генерировались лишь два ПД, после которых наблюдались стохастические подпороговые изменения мембранного потенциала (*Акс*). Таким образом, при подпороговых (для генерации непрерывного разряда на выходе нейрона) интенсивностях высокоамплитудные электрические колебания разной частоты охватывали более или менее крупные дистальные области дендритного разветвления. С повышением интенсивности синаптической активации до уровня, заметно превышавшего порог генерации непрерывного разряда ПД на выходе нейрона ( $G_{se} = 45$  мкСм/см<sup>2</sup>; *Г*), происходили характерные изменения сценариев электрической активности в асимметричных поддеревьях. А именно, на участках, где незатухающие колебания возникали при наименьшей интенсивности, в данных условиях колебания быстро затухали, и мембранный потенциал переходил в режим стойкой деполяризации (*з*). На участках, где до такого повышения наблюдались низкочастотные колебания, частота последних повышалась (*в, а*), а там, где колебаний не было, они возникали (*б*). С дальнейшим повышением интенсивности глутаматергической активации ( $G_{se} = 60$  мкСм/см<sup>2</sup>; *Д*) дендритные участки, где до этого отмечался режим незатухающих колебаний, переходили в режим «затухающие колебания – стойкая деполяризация» (*в*). Там же, где такой режим устанавливался ранее, сокращалось время затухания колебаний, и, соответственно, скорее устанавливалась стойкая деполяризация (*з*). На остальных дендритных участках с колебательными режимами частота колебаний повышалась (*а, б*), а на выходе нейрона (*Акс*) возрастала частота следования ПД.

Заслуживают внимания особенности эффекта тонической ГАМК-эргической коактивации (рис. 5, *Е*). Демонстративным является пример с таким соотношением проводимостей глутаматергических и ГАМК-эргических рецепторных каналов ( $G_{se} = 60$  и  $G_{si} = 4$  мкСм/см<sup>2</sup>), при котором ГАМК-эргическая коактивация приводила к смене стохастического паттерна выходной импульсации регулярным периодическим (см. также рис. 3). Сравнение пространственных автографов этих двух паттернов (рис. 5, *Д, Е*) показывает следующее. Вызванное ГАМК-эргической коактивацией снижение частоты и регуляризация выходного разряда (*Акс*; см. также рис. 3) сопровождалась возвратом к режиму незатухающих (теперь, однако, высокочастотных) колебаний на участках, где реализовался режим «затухающие колебания – стойкая деполя-

ризация» (*Е, в, з*), и разнонаправленными изменениями частоты незатухающих колебаний на других участках (*Е, а, б*). Особенностью таких изменений на дендритных участках, относительно близких к соме (*а*), было усложнение колебательного процесса; деполяризационные пики группировались в периодически повторяющиеся последовательности с разными межпиковыми интервалами внутри такой последовательности. Характерно, что соответствующий периодический паттерн разряда на выходе нейрона в данном случае (см. рис. 3) также формировался повторяющимися группами из пяти ПД с разными внутригрупповыми МИИ.

Очевидно, что в условиях пространственной однородности как биофизических свойств мембраны, так и тонической глутаматергической активации единственной биофизической причиной различий электрических процессов в разных частях дендритного разветвления является неодинаковость латеральных токов сопряжения между участками асимметричных частей дендритов, т. е. обусловленная метрической асимметрией электрическая асимметрия дендритного ветвления. Что же касается эффектов тонической коактивации ГАМК-эргических рецепторных каналов, то, как и в случае активации глутаматергических каналов, эти эффекты являются дуальными, резистивно-вольтаическими. Вольтаический эффект связан с потенциалом равновесия (инверсии) синаптического тока. У рассматривавшихся модельных нейронов потенциал равновесия ГАМК-эргического тока близок к потенциалу покоя. Поэтому, хотя потенциал равновесия для этого тока и не является гиперполяризационным, ГАМК-ток все же противодействует сдвигу мембранного потенциала к деполяризационному потенциалу равновесия для глутаматергического тока в результате шунтирования мембраны. Именно данный эффект является основной причиной возврата от стойкой деполяризации к незатухающим колебаниям на одних участках и снижению частоты таких колебаний – на других. Резистивный эффект связан со снижением мембранного сопротивления (ростом мембранной проводимости), что при неизменном омическом (пассивном) сопротивлении дендритного сердечника ведет к перераспределению общего локального тока между его составляющими – трансмембранным током и осевым током, т. е. током сопряжения. С учетом характерной параметрической чувствительности электрической передачи в дендритах к изменениям мембранной проводимости и, соот-



ветственно, мембранного сопротивления [13, 20] именно резистивный эффект ГАМК-эргической коактивации, т. е. повышение общей проводимости мембраны, является вероятной биофизической причиной синхронизации (согласования) колебательных процессов в асимметричных поддеревьях и, соответственно, регуляризации паттернов выходного разряда в условиях определенных соотношений проводимостей глутамат- и ГАМК-эргических рецепторных каналов дендритной мембраны в условиях их тонической коактивации.

В дальнейших исследованиях еще предстоит выяснить возможные причины того, что стохастические паттерны возникали в пирамидном нейроне гиппокампа уже при низких интенсивностях тонического синаптического возбуждения, тогда как в нейронах других типов они приходили на смену периодическим после существенного повышения интенсивности активации [10, 14, 15]. Возможно, данная особенность связана с тем, что присутствующие в дендритной мембране гиппокампальных пирамидных нейронов потенциалзависимые каналы обладают кинетическими свойствами, существенно отличными от таковых у нейронов иных типов.

Авторы настоящей работы – И. Б. Кулагина, А. В. Каспиржний и С. М. Корогод – подтверждают, что у них отсутствует конфликт интересов.

*И. Б. Кулагина<sup>1,2</sup>, А. В. Каспиржний<sup>2</sup>, С. М. Корогод<sup>1</sup>*

ОРГАНІЗАЦІЯ АКТИВНОСТІ ПІРАМІДНИХ НЕЙРОНІВ ГІППОКАМПА В УМОВАХ КОАКТИВАЦІЇ ДЕНДРИТНИХ РЕЦЕПТОРІВ, ЧУТЛИВИХ ДО ГЛУТАМАТУ ТА ГАМК: МОДЕЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

<sup>1</sup>Міжнародний центр молекулярної фізіології (Дніпропетровське відділення) НАН України (Україна).

<sup>2</sup>Дніпропетровська медична академія МОЗ України (Україна).

## Резюме

На моделі пірамідного нейрона гіпокампа з реконструйованим деревом дендритів, які мають активні електричні властивості мембрани, досліджували впливи тонічної активації дендритних рецепторних каналів, чутливих до глутамату та ГАМК, на патерни імпульсної активності в аксоні та відповідні їм електричні процеси в дендритах. Активацію рецепторів вказаних типів представляли введенням однорідно розподілених по мембрані провідностей  $G_{sc}$  та  $G_{si}$ , що характеризуються потенціалами інверсії струму 0 та  $-60$  мВ

відповідно. Встановлено, що дендритна мембрана з потенціалзалежними іонними каналами, характерними для нейронів даного типу, під дією надпорогової активації глутаматних рецепторів стає джерелом автоколивань мембранного потенціалу або стійкої деполяризації мембрани з характерними відмінностями електричних процесів у метрично асиметричних частинах дендритного розгалуження. На виході нейрона при цьому генеруються регулярні періодичні або стохастичні послідовності потенціалів (ПД), середня частота слідування яких  $f$  знаходиться в логарифмічній залежності від  $G_{sc}$ . Коактивація ГАМК-рецепторів ( $G_{si} > 0$ ) призводила до підвищення порога та зниження частоти автоколивань у дендритах (у даному випадку в гілках, де розвивалася стійка деполяризація, автоколивання відновлюються), а також до зниження середньої частоти розрядів ПД, причому логарифмічний характер залежності  $f$  від  $G_{sc}$  зберігається. Виявлено раніше не описаний ефект – трансформацію розрядних патернів (нерегулярного, стохастичного, та регулярного, періодичного) при певних співвідношеннях провідностей  $G_{sc}$  та  $G_{si}$ . Робиться припущення, що описані особливості формування розрядних патернів у пірамідних нейронах гіпокампа зумовлені динамічним просторовим спряженням локальних автоколивальних процесів. Це спряження залежить від геометрії та мембранних провідностей дендритів, що модулюється рецепторною коактивацією і визначається параметричною чутливістю дендритних передавальних функцій.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. P. Fries, D. Nikolić, and W. Singer, "The gamma cycle," *Trends Neurosci.*, **30**, 309-316 (2007).
2. E. O. Mann, C. A. Radcliffe, and O. Paulsen, "Hippocampal gamma-frequency oscillations: from interneurons to pyramidal cells, and back," *J. Physiol.*, **562**, 55-63 (2005).
3. E. O. Mann and O. Paulsen, "Role of GABAergic inhibition in hippocampal network oscillations," *Trends Neurosci.*, **30**, 343-349 (2007).
4. К. Ю. Богданов, В. Б. Головчинский, "Физические основы регистрации быстрых и медленных электрических колебаний в коре больших полушарий", *Биофизика*, **14**, 530-536 (1969).
5. U. Mitzdorf and W. Singer, "Excitatory synaptic ensemble properties in the visual cortex of the macaque monkey: a current source density analysis of electrically evoked potentials," *J. Comp. Neurol.*, **187**, 71-83 (1979).
6. M. H. Mohajerani and E. Cherubini, "Role of giant depolarizing potentials in shaping synaptic currents in the developing hippocampus," *Crit. Rev. Neurobiol.*, **18**, 13-23 (2006).
7. G. F. Tian, H. Azmi, T. Takano, et al., "An astrocytic basis of epilepsy," *Nat. Med.*, **11**, 973-981 (2005).
8. J. G. Tasker, S. H. Oliet, J. S. Bains, et al., "Glial regulation of neuronal function: from synapse to systems physiology," *J. Neuroendocrinol.*, **24**, 566-576 (2012).
9. M. Rodriguez, M. Sabate, C. Rodriguez-Sabate, et al., "The role of non-synaptic extracellular glutamate," *Brain Res. Bull.*, **93**, 17-26 (2013).
10. S. M. Korogod and S. Tyc-Dumont, *Electrical Dynamics of the Dendritic Space*, Cambridge Univ. Press, Cambridge, New

- York, Melbourne, et al. (2009).
11. S. M. Korogod, I. B. Kulagina, V. I. Kukushka, et al., "Spatial reconfiguration of charge transfer effectiveness in active bistable dendritic arborizations," *Eur. J. Neurosci.*, **16**, 2260-2270 (2002).
  12. I. B. Kulagina, S. M. Korogod, G. Horscholle-Bossavit, et al., "The electro-dynamics of the dendritic space in Purkinje cells of the cerebellum," *Arch. Ital. Biol.*, **145**, 211-233 (2007).
  13. S. M. Korogod and A. V. Kaspirzhny, "Parameter sensitivity of distributed transfer properties of neuronal dendrites: a passive cable approximation," *Biol. Cybern.*, **98**, No. 2, 87-100 (2008).
  14. I. B. Kulagina, T. Launey, V. I. Kukushka, and S. M. Korogod, "Conversion of electrical and synaptic actions into impulse discharge patterns in Purkinje neurons with active dendrites: a simulation study," *Neurophysiology*, **44**, 187-200 (2012).
  15. S. M. Korogod, I. B. Kulagina, and V. I. Kukushka, "Impulse coding of electrical and synaptic input actions by *nucl. abducens* motoneurons with active dendrites: a simulation study," *Neurophysiology*, **44**, No. 2, 89-97 (2012).
  16. P. Hemond, D. Epstein, A. Boley, et al., "Distinct classes of pyramidal cells exhibit mutually exclusive firing patterns in hippocampal area CA3b," *Hippocampus*, **18**, 411-424 (2008).
  17. T. Miyasho, H. Takagi, H. Suzuki, et al., "Low-threshold potassium channels and a low-threshold calcium channel regulate Ca<sup>2+</sup> spike firing in the dendrites of cerebellar Purkinje neurons: a modeling study," *Brain Res.*, **891**, 106-115 (2001).
  18. С. М. Корогод, Т. С. Новородовська, "Вплив геометричних характеристик органельного депо та безорганельного цитозолу на динаміку рівнів внутрішньоклітинного кальцію в дендриті: модельне дослідження", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **41**, № 1, 19-31 (2009).
  19. S. M. Korogod, I. B. Kulagina, G. Horscholle-Bossavit, et al., "Activity-dependent reconfiguration of the effective dendritic field of motoneurons," *J. Comp. Neurol.*, **422**, No. 1, 18-34 (2000).
  20. S. M. Korogod and A. V. Kaspirzhny, "Spatial heterogeneity of passive electrical transfer properties of neuronal dendrites due to their metrical asymmetry," *Biol. Cybern.*, **105**, Nos. 5/6, 305-317 (2011).
  21. И. Б. Кулагина, "Паттерны импульсной активности нейронов ядра отводящего нерва с активными реконструированными дендритами: модельное исследование", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **43**, № 5, 389-398 (2011).
  22. И. Б. Кулагина, В. И. Кукушка, С. М. Корогод, "Структурозависимые электрические и концентрационные процессы в дендритах пирамидных нейронов поверхностных слоев новой коры: модельное исследование", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **43**, № 2, 95-108 (2011).