

ЗАВИСИМАЯ ОТ АКТИВНОСТИ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АСИММЕТРИЯ ДЕНДРИТОВ КАК ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ РЕПЕРТУАР СОБСТВЕННЫХ РАЗРЯДНЫХ ПАТТЕРНОВ НЕЙРОНОВ

Получена 27.05.14

Метрическая асимметрия, порожденная неравенством длин и/или диаметров сестринских ветвей дендритов, является общей характерной чертой сложных дендритных разветвлений нейронов разных типов. Следствием этой структурной особенности является электрическая асимметрия – неравенство пассивной электрической передачи вдоль метрически асимметричных ветвей и, соответственно, различные электрические состояния указанных ветвей. В наших предыдущих исследованиях было показано, что для любой пары ветвей дендритов с данной метрической асимметрией асимметрия их пассивных передаточных функций характерным образом изменяется с изменением удельной проводимости мембраны, зависимой от интенсивности активации дендритных синапсов. Мы детально исследовали соотношения метрической асимметрии и зависимых от синаптической активности передаточных свойств, характерных для дендритных разветвлений нейронов разных типов (таких, как пирамидные нейроны неокортекса и гиппокампа, мозжечковые нейроны Пуркинью, стволовые и спинальные мотонейроны), с одной стороны, и паттернов выходного разряда, генерируемых нейроном при получении его дендритами разных по интенсивности синаптических входных сигналов, – с другой. У всех исследованных нейронов репертуар паттернов выходного разряда критически зависел от синаптически индуцированных динамических изменений электрической асимметрии дендритного разветвления. Это указывает на важную роль параметрической чувствительности динамических передаточных функций сложного дендритного разветвления с активными мембранными свойствами в формировании выходных разрядных паттернов. Последние могут определяться множественными метастабильными электрическими состояниями метрически асимметричных ветвей и поддереьев данного разветвления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейрон, активные дендриты, собственные разрядные паттерны, метрическая асимметрия, электрическая метастабильность.

ВВЕДЕНИЕ

Активные электрические свойства дендритной мембраны, обнаруженные в нейронах практически всех изученных к настоящему времени типов [1, 2], наделяют эти клетки способностью генерировать богатый репертуар собственных разрядных паттернов – от простых (периодически повторяющихся одинаковых пачек или отдельных потенциалов дей-

ствия – ПД) до весьма сложных (стохастических последовательностей, состоящих из комбинаций различных пачек и ПД). Генерация того или иного паттерна зависит от интенсивности тонической синаптической активации [3]. Мы анализировали в данном аспекте ранее описанные модели пирамидных нейронов неокортекса [4–6] и гиппокампа [7, 8], нейронов Пуркинью мозжечка [9], мотонейронов отводящего ядра ствола мозга [10] и неонатальных спинальных мотонейронов [11] с подобно реконструированной геометрией. Для всех этих клеток характерны активные мембранные свойства дендритных разветвлений.

¹ГУ “Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины” (Украина).

²Международный центр молекулярной физиологии (Днепропетровское отделение), НАН Украины (Украина).

Эл. почта: dnipro@biph.kiev.ua (С. М. Корогод).

МЕТОДИКА

Для каждого разветвления дендрита мы сравнивали морфометрические (метрическая асимметрия, размер, сложность) и электрические (функции относительной эффективности передачи тока $T(x)$ [12], сопряженные функции параметрической $T(x)$ -чувствительности к изменениям проводимости мембраны G [13–15]) характеристики, а также динамические электрические состояния. Последние представляли как дендритные карты мембранных потенциалов $E(x)$, динамически изменяющихся в ходе генерации выходного разрядного паттерна при данном значении возбуждающей синаптической проводимости G_s , однородно распределенной по дендритам. Разности $\Delta T(x)$ и $\Delta E(x)$ между равноудаленными от общего начала участками сестринских ветвей, как правило, асимметричны. Причиной этого являются различия длин и/или диаметров ветвей. С учетом данного обстоятельства мы характеризовали электрическую асимметрию соответствующей пары [3, 15]. Усредненные по всем парам сестринских ветвей разности $\Delta T(x)$ и ΔE характеризовали гетерогенность электрических состояний и, следовательно, электрическую асимметрию всего разветвления [9, 15]. Метрическую асимметрию и размер (протяженность) всего разветвления определяли по дендрограмме на основе геометрической реконструкции путем измерения маршрутного расстояния x_e до дендритных концов от сомы [6, 8, 11]; измеряли значения $x_e = x_p$ и $x_e = x_d$ для наиболее проксимальных и дистальных концов, определяли диапазон вариации маршрутной длины вследствие метрической асимметрии сестринских ветвей. Значение x_{d^*} , соответствующее самому длинному маршруту, определяло максимальную протяженность (размер) ветви.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выяснения общих и специфичных для нейронов различных типов (клеточноспецифичных) черт разрядных репертуаров нейронов мы анализировали описанные в наших предыдущих работах пассивные передаточные характеристики, активные электрические состояния и морфометрические характеристики дендритных разветвлений всех вышеупомянутых клеток ЦНС [5, 6, 8–11]. Общей характерной чертой нейронов всех типов было сходное разрядное поведение в условиях низких, средних

и высоких значений возбуждающей синаптической проводимости (G_s), однородно распределенной по дендритам. Клетки генерировали простые периодические высоко- и низкочастотные паттерны (последовательности повторяющихся идентичных пачек или отдельных ПД) при соответственно низких и высоких G_s . В случае промежуточных G_s генерировались сложные периодические или стохастические паттерны (разнообразные комбинации разных пачек и ПД). Диапазон промежуточных значений G_s , соответствующих наиболее сложным паттернам, был специфичен для клеток каждого из типов. Как правило, чем большей была протяженность дендритного разветвления, тем ниже оказывалась характеристическая проводимость $G_s = G_s^*$, при которой генерировался наиболее сложный разрядный паттерн. Метрическая асимметрия была общей характерной структурной чертой реконструированных дендритных разветвлений. Клеточноспецифичными особенностями были диапазон вариации маршрутной протяженности в целом (от x_p до x_d), определявший асимметрию, и, в частности, верхний предел (x_d), определявший размер/протяженность разветвления.

Анализ электрической асимметрии, оцениваемой по средней разности величин $T(x)$ сестринских ветвей, показал, что она достигала максимума при определенном характеристическом значении пространственно однородной мембранной проводимости $G_m = G_m^*$. Это значение было специфичным для размера конкретного дендрита. Определение точных связей между такими структурными и функциональными особенностями требует дальнейшего строгого количественного анализа. Тем не менее представляется возможным предварительно отметить некоторые тенденции, рассматривая приведенные в сравнительной таблице клеточноспецифичные свойства, такие как характеристическая проводимость G_m^* , морфометрические параметры разветвления (x_p , x_d), определяющие его асимметрию и размер, а также удельное сопротивление цитоплазмы R_i . Следует указать, что в случаях пирамидных нейронов коры головного мозга и гиппокампа данные приведены для всего дендритного разветвления и его базального и апикального поддереьев.

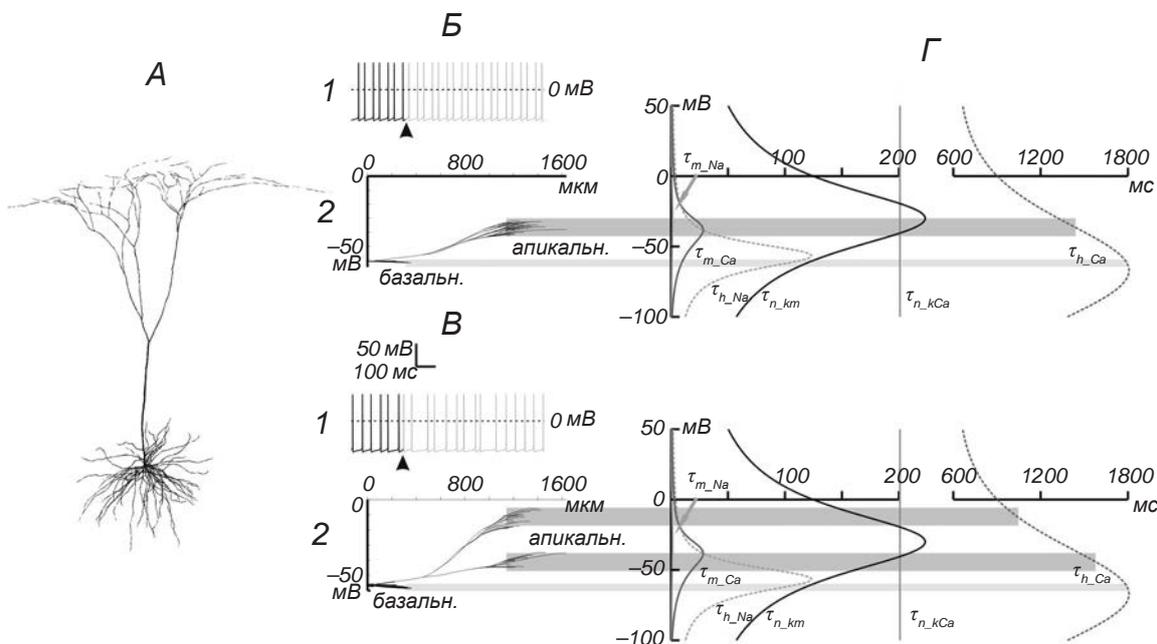
Общие тенденции оказались следующими. Характеристическая проводимость G_m^* была меньшей в случае большего R_i для дендритных деревьев сравнимой протяженности (например, $x_d = 260, 280$ и 300 мкм у нейрона Пуркинье), базальных поддере-

Параметры дендритных деревьев исследованных реконструированных нейронов

Параметри дендритних дерев досліджених реконструйованих нейронів

Тип нейрона	Вид дендритов	x_p (мкм)	x_d (мкм)	G_m^* (мкСм/см ²)	R_i (Ом · см)
Нейрон Пуркинье [9]	общий	60	260	1.0	250
	общий	20	530	0.93	150
Пирамидный нейрон слоя 3 новой коры [4, 6]	базальный	20	300	1.2	150
	апикальный	200	530	0.57	150
Неонатальный спинальный мотонейрон [11]	общий	20	590	0.9	80
	общий	150	700	1.0	150
Пирамидный нейрон гиппокампа [7, 8]	базальный	170	280	1.5	150
	апикальный	150	700	0.3	150
Мотонейрон отводящего ядра [10]	общий	160	780	0.62	100
	общий	90	1630	3.0	150
Пирамидный нейрон слоя 5 новой коры [4, 5]	базальный	90	360	5.0	150
	апикальный	1150	1630	1.4	150

Примечания. G_m^* – характеристическая проводимость; x_p, x_d – морфометрические параметры разветвления; R_i – удельное сопротивление цитоплазмы.



Зависимость паттернов импульсной активности модельного неокортикального пирамидного нейрона с реконструированным дендритным разветвлением, включающим в себя метрически асимметричные апикальные поддеревья, от электрических состояний этих поддеревьев.

А – реконструкция дендритных разветвлений исследуемого нейрона. На Б и В: 1 – паттерны выходных разрядов, генерируемые при высокой и промежуточной интенсивностях тонической активации возбуждающей синаптической проводимости G_s , которая однородно распределена по дендритам (15 и 13 мкСм/см²; калибровки 50 мВ и 100 мс общие), 2 – сделанные в моменты времени, указанные стрелками, снимки распределения мембранного потенциала (ось ординат, мВ) в зависимости от маршрутного расстояния от сомы (ось абсцисс, мкм). Г – постоянные времени (мс) кинетических переменных активации/инактивации парциальных токов через дендритные каналы (см. текст) в зависимости от стационарного мембранного потенциала (мВ); одни и те же графики дублированы и приведены в соответствие с графиками профилей, представленными на Б и В. Горизонтальными серыми полосами указаны диапазоны напряжений, соответствующие электрическим состояниям двух апикальных поддеревьев и всего базального поддерева.

Залежність патернів імпульсної активності модельного неокортикального пірамідного нейрона з реконструйованим дендритним розгалуженням, яке включає в себе метрично асиметричні апікальні піддерева, від електричних станів цих піддерев.

вьез пирамидных нейронов гиппокампа и слоя 3 новой коры соответственно. В случае же одинаковых значений R_i величина G_m^* была меньшей для более протяженных деревьев (можно сравнить, например, значения для апикального и базального поддеревьев любого из пирамидных нейронов). Для более глубокого анализа этих тенденций требуется важная дополнительная информация, а именно сведения о диаметрах сестринских ветвей. Для определения метрической асимметрии и индуцированной ею чувствительности электрической передачи в дендритных разветвлениях диаметры столь же важны, сколь и длины [14, 15]. Еще одна общая черта была обнаружена в результате сравнительного анализа пространственных распределений мембранного потенциала вдоль асимметричных поддеревьев в случаях простых периодических и сложных периодических или аperiodических (стохастических) паттернов, которые генерировались данным нейроном. В одних и тех же поддеревьях мембранные потенциалы были подобны в первом случае и отличны – в последнем (например, фрагменты *B* и *B* на рисунке). Индуцированная асимметрией неодинаковость мембранных потенциалов определяла различия между асимметричными поддеревьями по характерным потенциалзависимым постоянным времени активации/инактивации ионных каналов, «населяющих» дендриты (ср. фрагменты *B* и *B* с *Г*). Эти наблюдения объясняют асинхронность или синхронность изменений электрических состояний асимметричных поддеревьев во время генерации соответственно простых и сложных разрядных паттернов. Ведь упомянутые выше постоянные времени определяют конечные времена жизни (метастабильность) точек нулевого тока у динамической вольт-амперной характеристики дендритной мембраны.

Таким образом, осуществленный сравнительный анализ выявил определенные тенденции, которые могут быть ориентиром для дальнейшего поиска конкретных количественных отношений между структурными и электрическими характеристиками дендритных разветвлений, имеющих электрически активную мембрану. Это определяет существенную роль дендритов как структурной части нейронов разных типов, которая в значительной степени формирует выходной паттерн их импульсной активности.

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

А. В. Каспиржний¹, И. Б. Кулагина^{1,2}, С. М. Корогод²

ЗАЛЕЖНА ВІД АКТИВНОСТІ ЕЛЕКТРИЧНА АСИМЕТРИЯ ДЕНДРИТІВ ЯК ФАКТОР, ЩО ВИЗНАЧАЄ РЕПЕРТУАР ВЛАСНИХ РОЗРЯДНИХ ПАТЕРНІВ НЕЙРОНІВ

¹ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (Україна).

²Міжнародний центр молекулярної фізіології (Дніпропетровське відділення) НАН України (Україна).

Резюме

Метрична асиметрія, спричинена нерівністю довжин і/або діаметрів сестринських гілок дендритів, є загальною характерною рисою складних дендритних розгалужень нейронів різних типів. Наслідком цієї структурної особливості є електрична асиметрія – нерівність пасивної електричної передачі уздовж метрично асиметричних гілок та, відповідно, різні електричні стани зазначених гілок. У наших попередніх дослідженнях було показано, що для будь-якої пари гілок дендритів із даною метричною асиметрією асиметрія їх пасивних передавальних функцій характерним чином змінюється зі змінами питомої провідності мембрани, що залежить від інтенсивності активації дендритних синапсів. Ми докладно дослідили співвідношення метричної асиметрії та залежних від синаптичної активності передавальних властивостей, характерних для дендритних розгалужень нейронів різних типів (таких, як пірамідні нейрони неокортексту і гіпокампа, мозочкові нейрони Пуркін'є, стовбурові та спінальні мотонейрони), з одного боку, і патернів вихідного розряду, що генеруються нейроном при отриманні його дендритами різних за інтенсивністю вхідних сигналів, – з іншого. У всіх досліджених нейронів репертуар вихідного розряду критично залежав від синаптично індукованих динамічних змін електричної асиметрії дендритного розгалуження. Це вказує на важливу роль параметричної чутливості динамічних передавальних функцій складного дендритного розгалуження з активними мембранними властивостями у формуванні вихідних розрядних патернів. Останні можуть визначатися множинними метастабільними електричними станами метрично асиметричних гілок і піддерев даного розгалуження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. J. C. Magee, "Voltage-gated channels in dendrites," in: *Dendrites*, G. Stuart, N. Spruston, and M. Häusser (eds.), Oxford Univ. Press, Oxford (1999), pp. 139-160.
2. M. Migliore and G. M. Shepherd, "Emerging rules for the distributions of active dendritic conductances," *Nat. Rev. Neurosci.*, **3**, No. 5, 362-370 (2002).
3. S. M. Korogod and S. Tyč-Dumont, *Electrical Dynamics of the Dendritic Space*, Cambridge Univ. Press, Cambridge, New York, Melbourne (2009).
4. Z. F. Mainen and T. J. Sejnowski, "Influence of dendritic

- structure on firing pattern in model neocortical neurons,” *Nature*, **382**, 363-366 (1996).
5. I. B. Kulagina and S. M. Korogod, “Dependence of transformation of intrinsic rhythmic impulse activity of neurons on spatio-temporal organization of synaptic actions on dendrites: a simulation study,” *Neurophysiology*, **43**, No. 6, 425-431 (2012).
 6. I. B. Kulagina, V. I. Kukushka, and S. M. Korogod, “Structure-dependent electrical and concentration processes in the dendrites of pyramidal neurons of superficial neocortical layers: model study,” *Neurophysiology*, **43**, No. 2, 95-108 (2011).
 7. 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).
 8. I. B. Kulagina, A. V. Kaspirzhny, and S. M. Korogod, “Organization of activity of pyramidal neurons of hippocampus under co-activation of dendritic glutamate- and GABA-sensitive receptors: a simulation study,” *Neurophysiology*, **45**, No. 2, 99-105 (2014).
 9. 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).
 10. 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).
 11. I. B. Kulagina and J. Durand, “Comparative analysis of geometry and electrical properties of simulated normal and genetically modified motoneurons,” *Neurophysiology*, **43**, No. 3, 217-222 (2011).
 12. J. N. Barrett and W. E. Crill, “Influence of dendritic location and membrane properties on the effectiveness of synapses on cat motoneurons,” *J. Physiol.*, **239**, 325-345 (1974).
 13. 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).
 14. 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).
 15. 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).