

ДИСТАНТНАЯ МОДУЛЯЦИЯ ПЕРЕДАЧИ ТОКА ОТ ДЕНДРИТНЫХ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСОВ, ОСУЩЕСТВЛЯЕМАЯ ГАМК-ЭРГИЧЕСКИМИ СИНАПСАМИ СОМАТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ МОТОНЕЙРОНОВ: МОДЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Поступила 20.04.10

До настоящего времени сведения о пространственном взаимодействии процессов постсинаптического возбуждения и торможения в дендритах нейронов остаются ограниченными. Мы изучали в модельных экспериментах пространственные эффекты тонической коактивации ГАМК-эргических синапсов, расположенных на соме и аксонном холмике мотонейрона, и дендритных глутаматергических синапсов с рецепторами, чувствительными и нечувствительными к N-метил-D-аспартату. Анализировали карты распределения трансмембранных потенциалов и возбуждающих токов, передаваемых к соме по реконструированному дендритному разветвлению мотонейрона ядра отводящего нерва крысы (трехмерная реконструкция). Изолированное тоническое возбуждение глутаматергических синапсов индуцировало в мотонейроне два устойчивых состояния – низкой (*n*-состояние, downstate) или высокой (*u*-состояние, upstate) пространственно неоднородной дендритной деполяризации, затухающей с неодинаковой крутизной вдоль разных дендритных маршрутов. Локальная стационарная вольт-амперная характеристика дендритной мембраны при этом становилась N-образной за счет наличия участка с отрицательным наклоном в определенном диапазоне напряжений. Подробному анализу было подвергнуто состояние высокой деполяризации, которое соответствовало плато-потенциалам, ассоциируемым со стереотипными видами моторной активности. В этом состоянии наиболее проксимальные дендритные участки представляли собой основные источники возбуждающего тока, достигающего сомы, тогда как вкладом дистальных участков можно было пренебречь. Коактивация ГАМК-синапсов, расположенных на соме и аксонном холмике, уменьшала данную деполяризацию и сдвигала основной источник возбуждающего тока от участков вблизи сомы в срединную структурно более сложную область дендритного разветвления. Более отдаленная дендритная область, характеризующаяся большей площадью мембранной поверхности и большим количеством синаптических контактов, непосредственно вовлекалась в «снабжение» триггерной зоны возбуждающим током. Мы полагаем, что в этих пространственных эффектах активации стратегически расположенных тормозных синапсов проявляется особый, ранее не описанный механизм постсинаптического торможения и что перечень известных принципиальных тормозных механизмов (гиперполяризация и шунтирование постсинаптической мембраны) требует определенного дополнения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синаптические токи, сома-аксонная зона, дендриты, глутаматергические синапсы, ГАМК-эргические синапсы, дистантная модуляция (*remote control*), мотонейроны, модулирование.

¹ Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара (Украина).

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

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

ВВЕДЕНИЕ

Пространственные аспекты взаимодействия постсинаптического возбуждения и торможения в нейронных дендритах пока остаются во многом неизученными. Известно, что, в частности, мотонейроны ядра отводящего нерва, отвечающие за управление горизонтальными движениями глаз, получают от ряда источников синаптические возбуждающие и тормозные влияния, опосредованные соответственно глутаматом и ГАМК или глицином. Тоническая активация глутаматных рецепторов N-метил-D-аспарататного (НМДА-) типа обуславливает электрическую бистабильность мембраны этих мотонейронов. Данные клетки могут находиться в стабильных состояниях либо высокой, либо низкой деполяризации (*n*- или *v*-состояния, downstate или upstate соответственно), генерировать плато-потенциалы, осцилляционные пачки потенциалов действия (ПД) или переключаться в режим самоподдерживающегося разряда [1]. Генерация разрядов мотонейроном (как и иными нервными клетками) определяется чистым током, который доставляется к соме от множественных синаптических входов, локализованных преимущественно на дендритах (см. [2]). Переход из состояния высокой в состояние низкой деполяризации (что приводит, например, к окончанию непрерывного разряда) требует действия определенных внутренних или внешних “прекращающих” факторов [3]. Последние могут основываться на постсинаптической гиперполяризации. Результаты электронномикроскопических исследований [4, 5] показали, что на мембране мотонейронов ядра отводящего нерва присутствуют ГАМК-эргические синапсы, плотно покрывающие сому и аксонный холмик этих клеток. Такая “стратегическая” локализация тормозных входов вблизи триггерной зоны нейрона, как полагают, является функционально наиболее эффективной в аспекте противодействия регенеративному возбуждению мембраны [6]. Механизмы снижения возбудимости постсинаптической нервной клетки при активации тормозных синаптических входов к ней, как известно, двояки. Это шунтирование возбуждающих постсинаптических токов (ВПСТ) в результате появления дополнительной проводимости, вносимой в области расположения тормозных синаптических входов, и/или гиперполяризация мембраны, возникновение которой затрудняет достижение порога генерации ПД при развитии возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП). Для развития

гиперполяризационных тормозных постсинаптических потенциалов (ТПСП) обязательным условием является существование заметной разницы между текущим значением мембранного потенциала в данной нервной клетке и потенциалом равновесия для ТПСП.

В настоящем исследовании мы, используя модельный подход, изучали, каким образом ГАМК-эргические синапсы, локализованные вблизи аксонного холмика мотонейрона, могут управлять пространственным паттерном соматопетальной передачи возбуждающего тока от тонически активированных глутаматергических входов НМДА- и неНМДА-типов, распределенных на реконструированном дендритном разветвлении мотонейрона ядра отводящего нерва крысы. В нашем случае внимание было сосредоточено на устойчивом состоянии высокой деполяризации, которое соответствует плато-потенциалам, регистрируемым в мотонейронах и ассоциируемым с некоторыми видами стереотипной двигательной активности позвоночных животных. Мы обнаружили новый пространственный аспект эффектов тонической коактивации ГАМК-эргических синапсов, локализованных в соматической области мотонейрона. Основным источником возбуждающего соматопетального тока при этом смещался из внутренней в срединную дендритную область, что вызывало реконфигурацию всей дендритной карты передачи тока; величина таких сдвигов зависела от интенсивности коактивации упомянутых синапсов. Подобное “дистанционное управление” пространственным паттерном дендритного возбуждения, видимо, представляет собой ранее не описанный специфический вид влияния активации тормозных синапсов, расположенных вблизи триггерной зоны мотонейрона, на функционирование последнего.

ОПИСАНИЕ МОДЕЛЕЙ

Изучались две нейронных модели. Одна из них (упрощенная) включала в себя цилиндрические сому (диаметр $d = 22.5$ мкм, длина $l = 20$ мкм), аксон ($d = 3$ мкм, $l = 185$ мкм), аксонный холмик ($d = 5$ мкм, $l = 15$ мкм) и дендрит ($d = 4.7$ мкм, $l = 650$ мкм). Вторая модель отличалась характеристиками аксонного холмика и более сложной геометрией дендритов. В эту модель было встроено полностью реконструированное дендритное разветвление реального мотонейрона ядра отводящего нерва

крысы [7, 8]. Диаметр аксонного холмика длиной 15 мкм линейно уменьшался от 5.86 до 3.0 мкм, что соответствовало данным реконструкции упомянутой клетки [5]. Модель учитывала опубликованные оценки распределения ГАМК-иммунореактивных аксонных окончаний на мембране мотонейрона (согласно данным электронномикроскопических исследований) [4, 5]. Покрытие ГАМК-эргическими окончаниями поверхности аксонного холмика приблизительно вдвое превышало соответствующий параметр у сомы [4].

Удельные мембранная емкость $C_m = 1$ мкФ/см² и сопротивление цитоплазмы $R_i = 100$ Ом·см были однородными по всей клетке. Пассивная внесинаптическая проводимость (C_p), связанная с потенциалом покоя $E_p = -65$ мВ, в аксосоматической и дендритной частях была разной. Соответствующие значения составляли 0.677 (проводимость, равная проводимости покоя “стандартной” мембраны Ходжкина – Хаксли) и 0.0677 мС/см².

Чтобы смоделировать тоническую активацию синапсов, в мембрану контактирующих с ними областей включали постоянную проводимость, которая, как полагают, пропорциональна частоте поступающей пресинаптической импульсации [9] и связана с соответствующими потенциалами реверсии – деполяризационным $E_{GLU} = 0$ мВ для глутаматергических возбуждающих синапсов и гиперполяризационным $E_{GABA} = -80$ мВ для ГАМК-эргических тормозных соединений. Каждая постоянная проводимость интерпретировалась как средняя синаптическая проводимость, усредненная в пределах интервала времени тонической активации. Она была пропорциональна плотности синаптического покрытия (B) и трем изменяющимся во времени множителям: проводимости одиночного канала γ , числу рецепторных каналов r , активируемых одиночным ПД в одиночном синапсе, и длительности T постсинаптического тока (времени открытого состояния каналов).

Глутаматергическая проводимость была однородно распределена по всей дендритной мембране. Она включала в себя два компонента – потенциал-зависимый (НМДА-типа) и не зависящий от потенциала (неНМДА-типа) – $G_{NMDA}(E)$ и $G_{nonNMDA}$. Чувствительность к трансмембранному напряжению E определялась активационной переменной $p(E)$: $G_{NMDA}(E) = \bar{G}_{NMDA} p(E)$, где \bar{G}_{NMDA} – максимальная величина, зависящая от интенсивности трансмиссионной активации, как было описано ранее [10]. Для обеих моделей использовали одинаковые

значения $G_{nonNMDA} = 0.3$ мС/см² и $\bar{G}_{NMDA} = 3$ мС/см², взятые в пропорции 1:10. Это соотношение было обосновано следующими соображениями. Плотность синаптического покрытия B является общей для рецепторов обоих типов, поскольку они совместно локализованы в одних и тех же синапсах. Оценки, взятые из работ, которые были выполнены на спинальных мотонейронах крысы [11, 12], крупных мозжечковых нейронах [13], нейронах зрительной коры [14] и гиппокампальных нейронах [15, 16], давали приблизительные величины 1:10 для отношения $\gamma_{nonNMDA}/\gamma_{NMDA}$, 10:1 для $r_{nonNMDA}/r_{NMDA}$ и 1:10 для $T_{nonNMDA}/T_{NMDA}$. Произведение этих отношений $(\gamma \cdot r \cdot T)_{nonNMDA}/(\gamma \cdot r \cdot T)_{NMDA}$ и дает значение выбранной пропорции.

Проводимость ГАМК-типа была включена в мембрану аксонного холмика ($G_{GABA, AH}$) и сомы ($G_{GABA, S}$). Как предполагалось, свойства синапсов и интенсивности их активации в обеих частях одинаковы, что давало равные произведения $(\gamma \cdot r \cdot T)_{GABA, AH}$ и $(\gamma \cdot r \cdot T)_{GABA, S}$. Исходя из таких предположений, указанные проводимости $G_{GABA, AH}$ и $G_{GABA, S}$ включали в модель в пропорции 2:1. Это соответствовало соотношению плотностей синаптического покрытия $B_{GABA, AH}/B_{GABA, S}$ вычисленному для аксонного холмика и сомы указанного мотонейрона с использованием морфометрических данных, которые были опубликованы в предыдущих работах [4, 5]. Удельные значения были следующими: $G_{GABA, AH} = 2.6$ мС/см² и $G_{GABA, S} = 1.3$ мС/см² в первой модели или соответственно 20.0 и 10.0 мС/см² – во второй. Такая разница позволяла получить сопоставимые пространственные эффекты в моделируемых нейронах, у которых поверхность дендритной мембраны различалась приблизительно в пять раз.

«Быстрые» механизмы генерации разрядов в этих моделях отсутствовали, поскольку внимание фокусировалось на стационарных пространственных электрических паттернах.

Указанная выше глутаматергическая тоническая активация обуславливала N-образность стационарной локальной вольт-амперной характеристики (ВАХ) дендритной мембраны. Эта характеристика имела участок отрицательного наклона в диапазоне мембранных потенциалов $-40 \dots -17.6$ мВ (рис. 1, А, 2). Трансмембранное напряжение $E(t, x)$ вычисляли как функцию времени t и маршрутного расстояния (path distance) x от сомы ($x < 0$ для аксона и аксонного холмика) с использованием программной среды моделирования «NEURON» [17]. Затем вычисляли маршрутные профили мембранного тока,

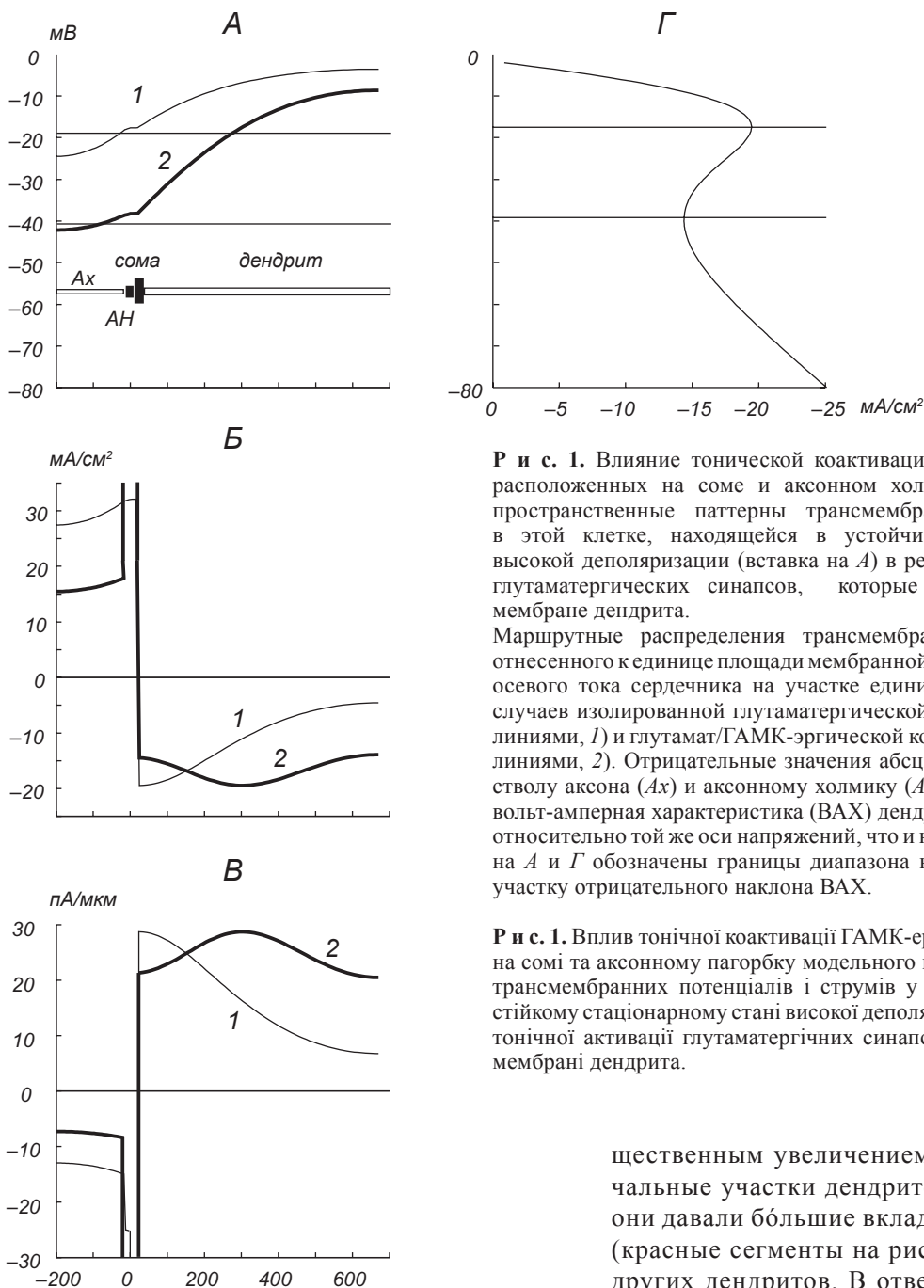
отнесенного к единице площади мембраны и к единице длины отростка $J_m(x)$ и $i(x) = \pi d(x)J_m(x)$, где $d(x)$ – диаметр (как это было описано ранее) [10]. Благодаря связи $i(x)$ и осевого тока сердечника, нормированного относительно единицы маршрутной длины $i(x) = -\partial i_{core}(x)/\partial x$, элементарный вклад в осевой ток $\partial i_{core}(x) = -\pi d(x)J_m(x)\partial x = -i(x)\partial x$, обеспечиваемый элементарным отрезком маршрута ∂x , характеризовал эффективность передачи тока от участка, локализованного на расстоянии x [18]. Для каждой модели после установления начального состояния, соответствующего однородному потенциалу покоя $E(x) = E_p = -65$ мВ (все синапсы – «молчащие»), имитировали активацию глутаматергических входов в отсутствие или при наличии коактивации ГАМК-эргических входов, а также определяли стационарные состояния, достигаемые по окончании начального переходного процесса. Для этих состояний величины $J_m(x)$ и $\partial i_{core}(x)/\partial x$ наносили в виде карты на трехмерное изображение и дендрограмму реконструированного разветвления [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В модели мотонейрона с упрощенной структурой дендрита изолированная однородная тоническая активация глутаматергических входов продуцировала стойкую деполяризацию, амплитуда которой нарастала вдоль дендрита в направлении от сомы (рис. 1, *A, I*, отмечено тонкой линией). Благодаря наличию НМДА-чувствительного входящего тока локальная стационарная ВАХ дендритной мембраны становилась N-образной с участком отрицательного наклона в диапазоне напряжений $-40 \dots -17.6$ мВ. В пределах более низкого (ниже -40 мВ) и более высокого (свыше -17.6 мВ) диапазонов наклон ВАХ был положительным. По всему дендриту деполяризация находилась в пределах одного и того же (верхнего) диапазона, соответствующего участку положительного наклона ВАХ (ср. *A*, отмечено тонкой линией и *I*). Соответственно, менее деполяризованные проксимальные дендритные участки генерировали входящий ток большей интенсивности $J_m(x)$, чем более деполяризованные дистальные участки (*B*, отмечено тонкой линией). Чем ближе к соме, тем большим было приращение осевого тока дендритного сердечника на единицу длины $\partial i_{core}/\partial x$ (вклад в общий соматопетальный ток) данного участка рассматриваемого однородного дендрита (*B*, отмечено тонкой линией). Тоническая ко-

активация ГАМК-входов, расположенных на соме и аксонном холмике, уменьшала деполяризацию приблизительно с -17.3 до -37.7 мВ в начале дендрита и с -3.55 до -8.6 мВ на его кончике (*A, 2*). Деполяризация внутренней и внешней частей дендрита оказывалась в таких диапазонах напряжений, которые соответствовали участкам отрицательного и положительного наклонов локальной ВАХ (ср. *I*). Плотность входящего тока $J_m(x)$ и вклад в общий соматопетальный ток $\partial i_{core}/\partial x$ (*B* и *I* соответственно, отмечено толстыми линиями) с увеличением расстояния от сомы возрастали во внутренней и уменьшались во внешней части дендрита. Граница, разделяющая эти части, располагалась в месте, где напряжение достигало величины -17.6 мВ. Данная точка разделяла участки отрицательного и положительного наклонов ВАХ (~ 300 мкм от сомы). В этой точке $J_m(x)$ и $\partial i_{core}/\partial x$ достигали своих максимальных абсолютных значений. В ответ на коактивацию ГАМК-входов, расположенных на аксонном холмике и соме, основной источник возбуждающего глутаматуправляемого тока сдвигался вдоль дендрита из наиболее проксимальной области данного отростка в его срединную область. Этот сдвиг нарастал с увеличением интенсивности ГАМК-коактивации, пока не достигалось критическое значение указанной интенсивности – такое, при котором дендрит «переключался» из состояния высокой деполяризации в состояние с мембранным потенциалом, близким к потенциалу покоя.

В реконструированном реальном дендритном разветвлении наблюдали сходные эффекты, но в них обнаруживались определенные особенности, связанные с геометрией. Как и в упрощенном дендрите, деполяризация, вызванная изолированной тонической активацией глутаматергических входов, в пределах всего разветвления находилась в верхнем диапазоне, соответствующем участку положительного наклона локальной ВАХ (рис. 2, *A, B*). Деполяризация нарастала вдоль разных дендритных сегментов и маршрутов с неодинаковой крутизной – от -5.9 мВ в общем прилежащем к соме начале до почти 0 мВ на кончиках (за пределами разрешения на этом рисунке). Плотность входящего тока $J_m(x)$ была наибольшей в наиболее проксимальных частях дендрита. Она круто затухала с увеличением расстояния, и ток практически исчезал в большой внешней области дендритного разветвления (на расстояниях более 250–350 мкм от сомы) (рис. 3, *A, B*). Вклад в полный соматопетальный ток с ростом расстояния от сомы в целом



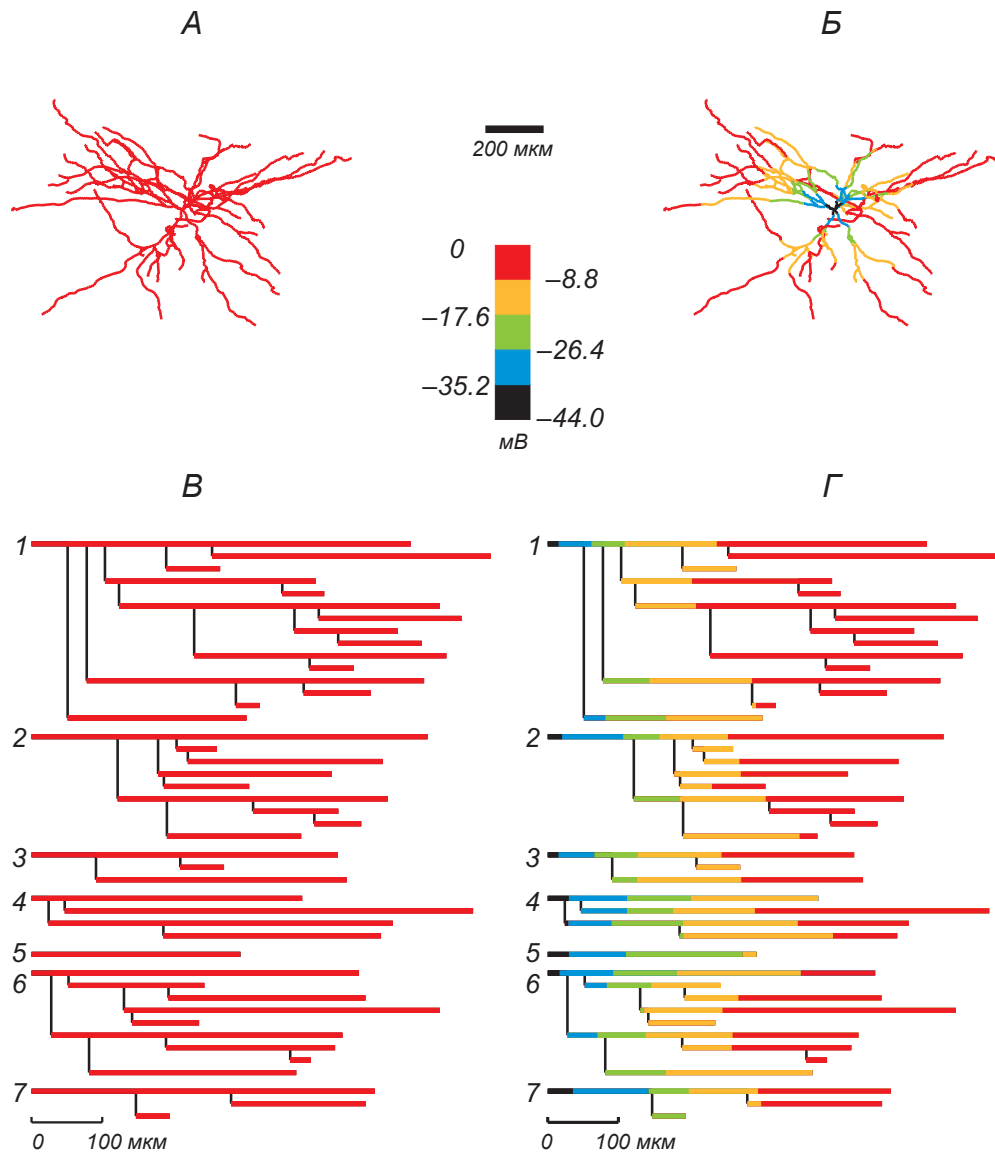
Р и с. 1. Влияние тонической коактивации ГАМК-эргических синапсов, расположенных на соме и аксонном холмике модельного нейрона, на пространственные паттерны трансмембранных потенциалов и токов в этой клетке, находящейся в устойчивом стационарном состоянии высокой деполяризации (вставка на *A*) в результате тонической активации глутаматергических синапсов, которые однородно распределены по мембране дендрита.

Маршрутные распределения трансмембранного потенциала (*A*), тока, отнесенного к единице площади мембранной поверхности (*B*), и приращения осевого тока сердечника на участке единичной длины (*B*) показаны для случаев изолированной глутаматергической активации (отмечено тонкими линиями, 1) и глутамат/ГАМК-эргической коактивации (отмечено толстыми линиями, 2). Отрицательные значения абсциссы соответствуют основному стволу аксона (*Ax*) и аксонному холмику (*AH*). *Г* – локальная стационарная вольт-амперная характеристика (*VAX*) дендритной мембраны, построенная относительно той же оси напряжений, что и на *A*. Горизонтальными линиями на *A* и *Г* обозначены границы диапазона напряжений, соответствующего участку отрицательного наклона *VAX*.

Р и с. 1. Вплив тонічної коактивації ГАМК-ергічних синапсів, розташованих на сомі та аксонному пагорбку модельного нейрона, на просторові патерни трансмембранных потенціалів і струмів у цій клітині, що знаходиться в стійкому стаціонарному стані високої деполяризації (вставка на *A*) внаслідок тонічної активации глутаматергічних синапсів, однорідно розподілених по мембрані дендрита.

уменьшался даже более круто, чем $J_m(x)$. Всюду на расстояниях, превышающих 200 мкм, этот ток практически исчезал (рис. 3, *Д*, *Ж*). Однако в противоположность тому, что наблюдалось в однородном дендрите, в данном случае монотонное затухание отмечалось далеко не всюду. В нескольких местах, несмотря на малую плотность тока, более отдаленный сегмент обеспечивал больший вклад, чем в предыдущем случае. Это были локусы с су-

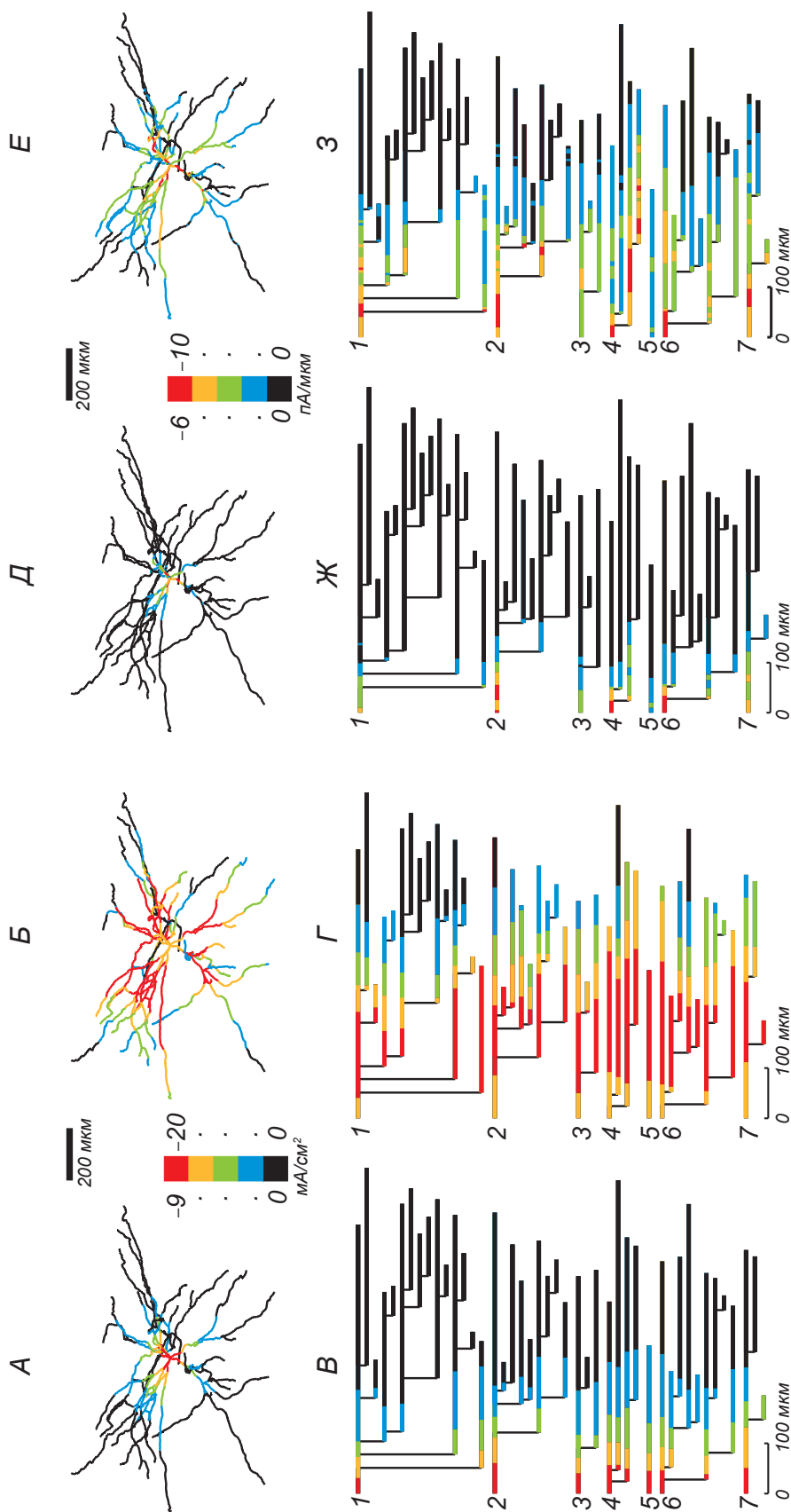
щественным увеличением диаметра дендрита. Начальные участки дендритов 2, 4 и 6 были толще, и они давали большие вклады в соматопетальный ток (красные сегменты на рис. 3, *Д*, *Ж*), чем таковые у других дендритов. В ответ на тоническую коактивацию ГАМК-входов деполяризация уменьшалась приблизительно от -5.9 до -43.6 мВ на начальных участках и от $-2.2 \dots -1.7$ до $-11.3 \dots -1.9$ мВ на кончиках дендритов (рис. 2, *Б*, *Г*). Диапазоны мембранного напряжения во внутренних и внешних частях разветвления становились существенно разными. Во внешней части деполяризация хотя и становилась меньше, но оставалась в пределах верхнего диапазона, соответствующего участку положительного наклона локальной *VAX* (свыше



Р и с. 2. Влияние тонической коактивации ГАМК-эргических синапсов, расположенных на соме и аксонном холмике модельного мотонейрона, на дендритные паттерны трансмембранных потенциалов в устойчивом стационарном состоянии высокой деполяризации при тонической активации глутаматергических синапсов, однородно распределенных по мембране дендритного разветвления.

Кодированные цветом потенциалы (мВ) картированы на трехмерных изображениях (А, Б) и дендрограммах семи дендритов (1–7 на В, Г) реконструированного реального дендритного разветвления в условиях изолированной глутаматергической активации (А, В) или глутамат- и ГАМК-эргической коактивации (Б, Г). На вставке показана палитра кодирования. Значения потенциалов соответствуют значениям, указанным на стыке цветов.

Р и с. 2. Вплив тонічної коактивації ГАМК-ергічних синапсів, розташованих на сомі та аксонному пагорбку модельного мотонейрона, на дендритні патерни трансмембранных потенциалів у стійкому стаціонарному стані високої деполяризації при тонічній активації глутаматергічних синапсів, однорідно розподілених по мембрані дендритного розгалуження.



Р и с. 3. То же, что и на рис. 2, но для дендритных паттернов плотности трансмембранного тока (*A–Г*) и эффективности передачи тока, представленной как приращение осевого тока сердца на единицу маршрутной длины дендрита (*Д–З*). Кодированные цветом значения картированы для условий изолированной глутаматергической активации (*A* и *B*, *Д* и *Ж*) или глутамат- и ГАМК-эргической коактивации (*Б* и *Г*, *Е* и *З*). Палитры кодирования показаны на вставках. Значения соответствуют границам диапазонов.

Р и с. 3. Те же самое, что и на рис. 2, але для дендритних пагернів щільності трансмембранного струму (*A–Г*) та ефективності передачі струму, представленної як приріст осевого струму серцевини на одиницю маршрутної довжини дендрита (*Д–З*).

–17.6 мВ, красные и оранжевые сегменты на рис. 2, Б, Г). В то же время во внутренней части деполяризация «падала» в диапазон отрицательного наклона ВАХ (ниже –17.6 мВ, зеленые, синие и черные сегменты). Граница, разделяющая эти части (стык между оранжевыми и зелеными сегментами), располагалась в срединной части разветвления, причем расстояния от сомы вдоль разных маршрутов не были одинаковыми. Плотность входящего тока $J_m(x)$ достигала наибольших значений на указанной границе. С ростом маршрутного расстояния она возрастала во внутренней части разветвления и уменьшалась во внешней (рис. 3, Б, Г). Данное обстоятельство указывало на то, что источник возбуждающего тока наибольшей интенсивности сдвигался из самой внутренней части дендритного разветвления в срединную часть, более сложную по структуре. Эта же срединная дендритная область начинала обеспечивать наибольшие вклады в полный соматопетальный ток (хотя в упомянутой области карта вкладов была весьма неоднородной; рис. 3, Е, З). Удаленность от сомы дендритных сегментов, дающих наибольшие вклады (окрашены в оранжевый или красный цвет), варьировала случайным образом между значениями 30 и 350 мкм. Эти сегменты часто отличались увеличенными диаметрами. Соотношение поверхностной плотности тока и приращения осевого тока сердечника, наблюдаемое на данных картах, соответствовало известной связи между указанными электрическими величинами. Произведение плотности тока через мембрану $J_m(x)$ на периметр $\pi d(x)$ в каждой точке x определяло приращение осевого тока сердечника и, соответственно, вклад дендритного элемента в полный соматопетальный ток $\partial i_{\text{core}}/\partial x = -i_m(x) = -J_m(x)\pi d(x)$. Заслуживает внимания то обстоятельство, что область наибольшей интенсивности входящего дендритного тока была заметно отделена от областей наибольшей и наименьшей мембранной деполяризации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты, очевидно, имеют как фундаментальный, так и прикладной аспекты. Фундаментальная концепция нейронаук – концепция механизмов постсинаптического торможения, вероятно, должна быть в определенной степени дополнена. На основании результатов настоящей работы мы предсказываем возможность ранее не известно-

го аспекта пространственного действия этих постсинаптических механизмов и пытаемся объяснить, как организовано такое действие.

Дистантная модуляция дендритного возбуждения, реализуемая соматическими ГАМК-эргическими входами. Результаты наших модельных исследований позволяют предсказывать новые, ранее не описанные особенности постсинаптического торможения в нейронах с дендритной мембраной, имеющей N-образную ВАХ. Эта особенность – специфический пространственный режим функционирования, основывающийся на ранее не известном принципе. Последний, видимо, является комплементарным (дополняющим) по отношению к общепризнанным механизмам функционирования тормозных синаптических связей, таким, как шунтирование постсинаптических участков мембраны и их гиперполяризация [6]. Данный режим позволяет осуществлять «селекцию» дендритных областей в качестве основных источников («поставщиков») деполяризующего тока для триггерной зоны. Тормозные ГАМК-эргические синапсы, «стратегически» локализованные на соме и аксонном холмике мотонейрона, могут дистанционно управлять паттерном эффективности передачи тока по всему дендритному разветвлению, получающему тоническое возбуждение через НМДА-чувствительные глутаматергические входы. Этот паттерн определяется размером и локализацией области, которая является основным источником деполяризующего тока, передаваемого к триггерной зоне соматической области. Мы наблюдали обратимые изменения упомянутых размера и локализации при изменении интенсивности тонической коактивации ГАМК-эргических входов, расположенных на соме и аксонном холмике. С увеличением интенсивности ГАМК-эргической коактивации размер источника увеличивался, а область его расположения смещалась в направлении от сомы к срединной части разветвления дендрита. На срединную часть разветвлений дендритов приходится большая часть общей мембранной поверхности данных мотонейронов [8]; естественно, большим будет и пространство для размещения многочисленных синаптических контактов. Как мы предполагаем, в случаях, когда эта область становится наиболее эффективной в отношении соматопетальной передачи тока, пресинаптические нейроны, контактирующие с ней, начинают оказывать большее влияние на выход указанного нейрона, и большее количество возбуждающих входов начинают обеспечивать не-

посредственный вклад своих токов в генерацию выходного сигнала таким мотонейронам.

Биофизические и морфологические аспекты. Наши данные позволяют объяснить биофизические и морфологические основы описываемого феномена – дистанционного управления паттернами дендритного возбуждения. Эта интерпретация основывается на сравнительно небольшом количестве понятий. Морфологическая гетерогенность нейрона (наличие крупной сомы и тонких дистальных разветвлений дендритов) порождает электрическую асимметрию. В любом месте дендрита входное сопротивление, встречаемое синаптическим током в соматофугальном направлении, будет больше, чем встречаемое в обратном направлении – соматопетальном. Большой ток, естественно, течет в направлении меньшего входного сопротивления, а противоположно направленные осевые токи дендритного сердечника, обуславливаемые активацией от соседних синапсов, вычитаются. Как следствие чистый (нетто-) ток направлен к соме, и интенсивность трансмембранной деполяризации убывает в этом же направлении. Такая картина имеет место в условиях тонической активации распределенных по дендриту синапсов при любом типе ВАХ дендритной мембраны [10, 18]. Это представляет собой наглядный пример морфологически детерминированной функциональной поляризации нейронов. Пространственно однородное синаптическое возбуждение придает всем участкам дендрита одинаковую локальную ВАХ. Следовательно, для сравнения плотностей тока, отнесенного к единице мембранной поверхности, на разных участках неоднородно деполяризованного дендрита необходимо просто знать напряжения на этих участках и соотнести их с общей ВАХ. На каждом дендритном участке ток через единицу мембранной поверхности, умноженный на периметр дендрита, определяет приращение осевого тока в дендритном сердечнике. Данное приращение и является количественной мерой вклада в общий ток, передаваемый к соме (или мерой эффективности передачи тока указанного участка) [18]. Основываясь на вышеизложенных понятиях, мы предлагаем следующую интерпретацию нашего предположения о возможности дистанционного управления паттерном возбуждения в дендритах с N-образной локальной ВАХ мембраны. Такое управление осуществляется посредством вариации соматопеталь-

ного затухания (градиента) неоднородной дендритной деполяризации; на определенных маршрутных расстояниях от сомы эта деполяризация падает ниже предела, разделяющего диапазоны положительного и отрицательного наклонов ВАХ. Данные расстояния варьируют в зависимости от интенсивности коактивации ГАМК-эргических входов. Таким образом каждый дендритный маршрут и все разветвление в целом оказываются разделенными на две области – внутреннюю и внешнюю. Плотность входящего тока и вклад дендрита в суммарный соматопетальный ток достигают своих максимумов именно на границе между этими областями. Протяженность внутренней области может увеличиваться за счет сокращения внешней. Такое дистанционное управление осуществляется до тех пор, пока интенсивность ГАМК-эргической коактивации не превысит определенного критического уровня; превышение же данного уровня влечет за собой потерю бистабильности и «переключение» клетки в устойчивое состояние низкой деполяризации.

Где можно ожидать наличия подобных механизмов? В нашем примере (мотонейроны ядра отводящего нерва) наблюдаемое дистанционное управление осуществлялось благодаря коактивации синаптической проводимости НМДА-типа, распределенной по дендритам, и проводимости ГАМК-типа. Участки, обладающие последней проводимостью, локализованы вблизи общего начала – в соматическом компартменте (соме и аксонном холмике). Существование подобных эффектов можно ожидать и в нейронах других типов, у которых имеются гиперполяризующий вход, локализованный вблизи триггерной зоны, и возбуждающие входы, распределенные относительно дистально на дендритах с N-образной локальной ВАХ. Подобные электрические свойства дендритов могут быть обеспечены за счет наличия неинактивирующихся входящих токов через кальциевые каналы L-типа и натриевые каналы стойкого (persistent) типа во внесинаптической мембране. В других нейронах в зависимости от конкретных «коктейлей» их дендритных проводимостей описанный нами пространственный режим может действовать в иных диапазонах трансмембранного напряжения и при иных интенсивностях коактивации упомянутых выше входов, но принцип действия, видимо, останется таким же.

І. Б. Кулагіна^{1,2}, В. А. М'якушко¹, С. М. Корогод^{1,2}

ДИСТАНТНА МОДУЛЯЦІЯ ПЕРЕДАЧІ СТРУМУ ВІД ДЕНДРИТНИХ ГЛУТАМАТЕРГІЧНИХ СИНАПСІВ, ЗДІЙСНЮВАНА ГАМК-ЕРГІЧНИМИ СИНАПСАМИ СОМАТИЧНОЇ ЗОНИ МОТОНЕЙРОНІВ: МОДЕЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

¹Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара (Україна).

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

Резюме

До теперішнього часу відомості про просторову взаємодію процесів постсинаптичного збудження та гальмування в дендритах нейронів залишаються обмеженими. Ми вивчали в модельних експериментах просторові ефекти тонічної коактивації ГАМК-ергічних синапсів, розташованих на сомі та аксонному пагорбку мотонейрона, і дендритних глутаматергічних синапсів з рецепторами, чутливими та нечутливими до N-метил-D-аспартату. Аналізували карти розподілу трансмембранних потенціалів і збуджуючих струмів, які передаються до соми по реконструйованому дендритному розгалуженню мотонейрона ядра відвідного нерва шура (тривимірні реконструкції). Ізольоване тонічне збудження глутаматергічних синапсів індукувало в мотонейроні два сталих стани – низької (*n*-стан, downstate) або високої (*v*-стан, upstate) просторово неоднорідної дендритної деполяризації, загасаючої з неоднаковою крутістю уздовж різних дендритних маршрутів. Локальна стаціонарна вольтамперна характеристика дендритної мембрани при цьому ставала N-подібною за рахунок наявності ділянки з негативним нахилом у певному діапазоні напруг. Докладному аналізу було піддано стан високої деполяризації, який відповідав плато-потенціалам, асоційованим зі стереотипними видами моторної активності. У цьому стані найбільш проксимальні дендритні ділянки являли собою основні джерела збуджуючого струму, які досягали соми, у той час як внеском дистальних ділянок можна було знехтувати. Коактивація ГАМК-синапсів, розташованих на сомі та аксонному пагорбку мотонейрона, зменшувала дану деполяризацію та зміщувала основне джерело збуджуючого струму від ділянок поблизу соми в серединну структурно складнішу ділянку дендритного розгалуження. Більш віддалена дендритна ділянка, яка характеризувалася більшою площею мембранної поверхні та більшою кількістю синаптичних контактів, безпосередньо залучалась у «постачання» тригерної зони збуджуючим струмом. Ми вважаємо, що в цих просторових ефектах активується особливий, раніше не описаний механізм постсинаптичного гальмування і що перелік відомих принципів гальмівних механізмів (гіперполяризація та шунтування постсинаптичної мембрани) вимагає певного доповнення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. J. Durand, "Synaptic excitation triggers oscillations during NMDA receptor activation in rat abducens motoneurons," *Eur. J. Neurosci.*, **5**, 1389-1397 (1991).
2. M. D. Binder, C. J. Heckman, and R. K. Powers, "The physiological control of motoneuron activity," in: *Handbook of Physiology*, L. B. Rowell and J. T. Shepherd (eds.), Sect. 12, Oxford Univ. Press, New York, Oxford (1996), pp. 1-53.
3. B. J. Schmidt, S. Hochman, and J. N. MacLean, "NMDA receptor-mediated oscillatory properties: potential role in rhythm generation in the mammalian spinal cord," in: *Neuronal Mechanisms for Generating Locomotor Activity*, O. Kiehn, R. Harris-Warrick, L. M. Jordan, et al., (eds.), New York Acad. Sci., New York (1998), pp. 189-202.
4. F. Lahjouji, H. Bras, A. Barbe, and G. Chazal, "GABAergic innervation of rat abducens motoneurons retrogradely labeled with HRP: quantitative ultrastructural analysis of cell bodies and proximal dendrites," *J. Neurocytol.*, **24**, 29-44 (1995).
5. F. Lahjouji, H. Bras, A. Barbe, et al., "Electron microscopic serial analysis of GABA presynaptic terminals on the axon hillock and initial segment of labeled abducens motoneurons in the rat," *Neurosci. Res.*, **27**, 143-153 (1997).
6. J. C. Eccles, *The Inhibitory Pathways of the Central Nervous System*, Thomas, Springfield (1969).
7. H. Bras, S. Korogod, Y. Driencourt, et al., "Stochastic geometry and electrotonic architecture of dendritic arborization of brain stem motoneuron," *Eur. J. Neurosci.*, **5**, 1485-1493 (1993).
8. S. M. Korogod, H. Bras, V. N. Sarana, et al., "Electrotonic clusters in the dendritic arborization of abducens motoneurons of the rat," *Eur. J. Neurosci.*, **6**, 1517-1527 (1994).
9. L. F. Abbott, "Realistic synaptic inputs for model neural networks," *Network*, **2**, 245-258 (1991).
10. 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).
11. J. I. Palecek, G. Abdrachmanova, V. Vlachova, and L. Vyklicky Jr., "Properties of NMDA receptors in rat spinal cord motoneurons," *Eur. J. Neurosci.*, **11**, 827-836 (1999).
12. G. Abdrachmanova, J. Teisinger, and L. Vyklicky Jr., "Axotomy-induced changes in the properties of NMDA receptor channels in rat spinal cord motoneurons," *J. Physiol.*, **538**, Part 1, 53-63 (2002).
13. S. G. Cull-Candy and M. M. Usowicz, "Multiple-conductance channels activated by excitatory amino acids in cerebellar neurons," *Nature*, **325**, 525-528 (1987).
14. P. Stern, F. A. Edwards, and B. Sakmann, "Fast and slow components of unitary EPSCs on stellate cells elicited by focal stimulation in slices of rat visual cortex," *J. Physiol.*, **449**, 247-278 (1992).
15. C. E. Jahr and C. F. Stevens, "Glutamate activates multiple single channel conductances in hippocampal neurons," *Nature*, **325**, 522-523 (1987).
16. P. Jonas and B. Sakmann, "Glutamate receptor channels in isolated patches from CA1 and CA3 pyramidal cells of rat hippocampal slices," *J. Physiol.*, **455**, 143-171 (1992).
17. M. L. Hines and N. T. Carnevale, "Neuron – a tool for neuroscientists," *Neuroscientist*, **7**, 123-135 (2001).
18. S. M. Korogod and I. B. Kulagina, "Geometry-induced features of current transfer in neuronal dendrites with tonically activated conductances," *Biol. Cybern.*, **79**, 231-240 (1998).