

## ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ БИСТАБИЛЬНОСТЬ ДЕНДРИТНОЙ МЕМБРАНЫ МОТОНЕЙРОНОВ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НЕИНАКТИВИРУЮЩИМИСЯ ВХОДЯЩИМИ ТОКАМИ: МОДЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Поступила 30.10.10

На компьютерной модели мотонейрона ядра отводящего нерва с детально реконструированными дендритными разветвлениями исследовали особенности пространственной картины бистабильных электрических состояний дендритов, мембрана которых обладала N-образной вольт-амперной характеристикой (ВАХ), определяемой в основном наличием кальциевых каналов L-типа. Такие каналы, согласно косвенным данным натуральных экспериментов, присутствуют в дендритах указанных клеток наряду с глутаматергическими каналами NMDA-типа, также способными обуславливать электрическую бистабильность мембраны и соответствующие ей специфические паттерны электрической активности упомянутых нейронов. Для исследуемой модели были получены стационарные локальные ВАХ, а также перенесенные на трехмерные изображения реконструированных разветвлений дендритов пространственные карты распределений мембранной разности потенциалов, поверхностной плотности трансмембранного тока и приращений осевого дендритного тока, которые определяют вклад того или иного дендритного участка в общий осевой ток, доставляющий заряд к триггерной зоне нейрона. Результаты моделирования показали, что включение неинактивирующихся кальциевых каналов в дендритную мембрану приводит к возникновению ранее не описанных особенностей картины пространственного распределения бистабильных электрических состояний дендритов. Такие особенности наиболее существенны в условиях стабильного состояния высокой деполяризации соответствующих участков дендритов. В указанном случае подобной особенностью являлось наличие зоны максимальной плотности входящего трансмембранного тока, охватывавшей участки ветвлений первых порядков у всех дендритов. Поскольку в суммарном токе наибольший относительный вклад принадлежал входящему кальциевому току, упомянутая зона первых ветвлений может рассматриваться как своего рода зона «горячих точек» (hot spots), характеризующаяся увеличенным входом  $Ca^{2+}$ . Данная ситуация может иметь важные функциональные последствия для местной внутриклеточной кальцийзависимой сигнализации.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** стволовые и спинальные мотонейроны, неинактивирующийся входящий ток, бистабильность мембраны, тоническая активация, пространственный паттерн электрической активности.

### ВВЕДЕНИЕ

Электрическая бистабильность мембраны, обладающей ионными каналами неинактивирующегося или медленно инактивирующегося входящего тока, обуславливает возможность генерации соответствующими нейронами ряда специфических стереотипных паттернов электрической активности (в

частности, периодических плато-потенциалов, сопровождаемых возникновением пачек потенциалов действия – ПД). Мембрана с такими каналами имеет N-образную вольт-амперную характеристику (ВАХ), которая получила свое название благодаря чередованию участков положительного, отрицательного и вновь положительного наклонов, соответствующих определенным последовательным диапазонам значений мембранного потенциала. К числу каналов, обеспечивающих электрическую бистабильность мембраны и связанные с ней электрофизиологические феномены, относятся присутствующие во внесинаптических участках

<sup>1</sup> Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара (Украина).

<sup>2</sup> Международный центр молекулярной физиологии (Днепропетровское отделение) НАН Украины (Украина).

Эл. почта: kulagina\_iryana@yahoo.com (И. Б. Кулагина).

мембраны потенциалуправляемые кальциевые каналы L-типа и нечувствительные к тетродотоксину (ТТХ) натриевые каналы стойкого (persistent) тока, а также сосредоточенные в мембранных зонах глутаматергических возбуждающих синапсов лигандуправляемые каналы, чувствительные к N-метил-D-аспартату (НМДА). Указанные плато-потенциалы были обнаружены в спинальных мотонейронах черепахи, кошки [1] и мыши [2], а также в кортикальных пирамидных нейронах [3]. Было показано, что такие потенциалы обусловлены наличием кальциевого тока L-типа, а аналогичные потенциалы в мотонейронах ядра подъязычного нерва [4], пирамидных нейронах зоны CA1 гиппокампа [5] и V слоя новой коры [6] – наличием стойкого натриевого тока. Особый интерес вызывают упомянутые выше феномены в мотонейронах спинного и ствола головного мозга, поскольку именно для этих клеток характерна генерация периодических пачечных разрядов, в значительной мере обеспечивающих управление стереотипными периодическими моторными паттернами (в ходе наземной локомоции, плавания, чесания, саккадических движений глаз и т. п.). Следует подчеркнуть, что мотонейроны, будучи нервными клетками, наиболее подробно изученными в функциональном аспекте, остаются одними из наиболее труднодоступных объектов для прямого исследования биофизических свойств значительной части их мембраны, прежде всего дендритной. Одной из причин такой ситуации является то, что наиболее распространенный в исследованиях такого рода метод переживающих срезов оказался в отношении мотонейронов малопригодным: данные клетки сильно травмируются, прежде всего из-за большого размера их дендритных деревьев. Это замечание в полной мере относится к стволовым мотонейронам, в частности к моторным клеткам, расположенным в ядрах отводящего и глазодвигательного нервов. Композиция и свойства ионных каналов в дендритной мембране таких нейронов пока однозначно не выяснены. Результаты исследований *in vivo* на мотонейронах ядра отводящего нерва с использованием ионофореза НМДА и стимуляции синаптических входов, поступающих от ядра тройничного нерва, продемонстрировали возможность индуцировать состояние электрической бистабильности мембраны в этих клетках путем активации НМДА-чувствительных рецепторов предположительно дендритной локализации [7, 8]. В других экспериментах стволовые нейроны подобного типа отвечали на приложение пилообразных

(ramp) токов характерным образом; полученные данные авторы интерпретировали как косвенное свидетельство участия кальциевого тока L-типа в обеспечении бистабильности [8]. Результаты этих, все еще крайне редких, работ на указанных объектах ставят вопрос: что же может быть общего и особенного в феномене электрической бистабильности клеточной мембраны, если такое свойство порождено действием токов, идущих через столь разные по своей природе и характеру потенциалзависимости каналы. Полученные ранее данные исследований на моделях мотонейронов ядра отводящего нерва с реконструированными дендритными разветвлениями свидетельствовали о том, что электрическая бистабильность, связанная с активацией дендритных НМДА-каналов неинактивирующегося входящего тока, проявляется в существовании двух устойчивых электрических состояний дендритной мембраны – низкой и высокой деполяризации. Указанная особенность тесно связана со спецификой геометрии дендритного разветвления [9].

Целью настоящей работы было выяснение возможности наличия бистабильных электрических состояний мембраны дендритных разветвлений тех же мотонейронов, что и упомянутые выше, но в условиях, когда подобные состояния обусловлены токами через дендритные каналы кальциевого тока L-типа. Часть предварительных данных, полученных в нашем исследовании, были опубликованы ранее в форме тезисов [10].

## МЕТОДИКА

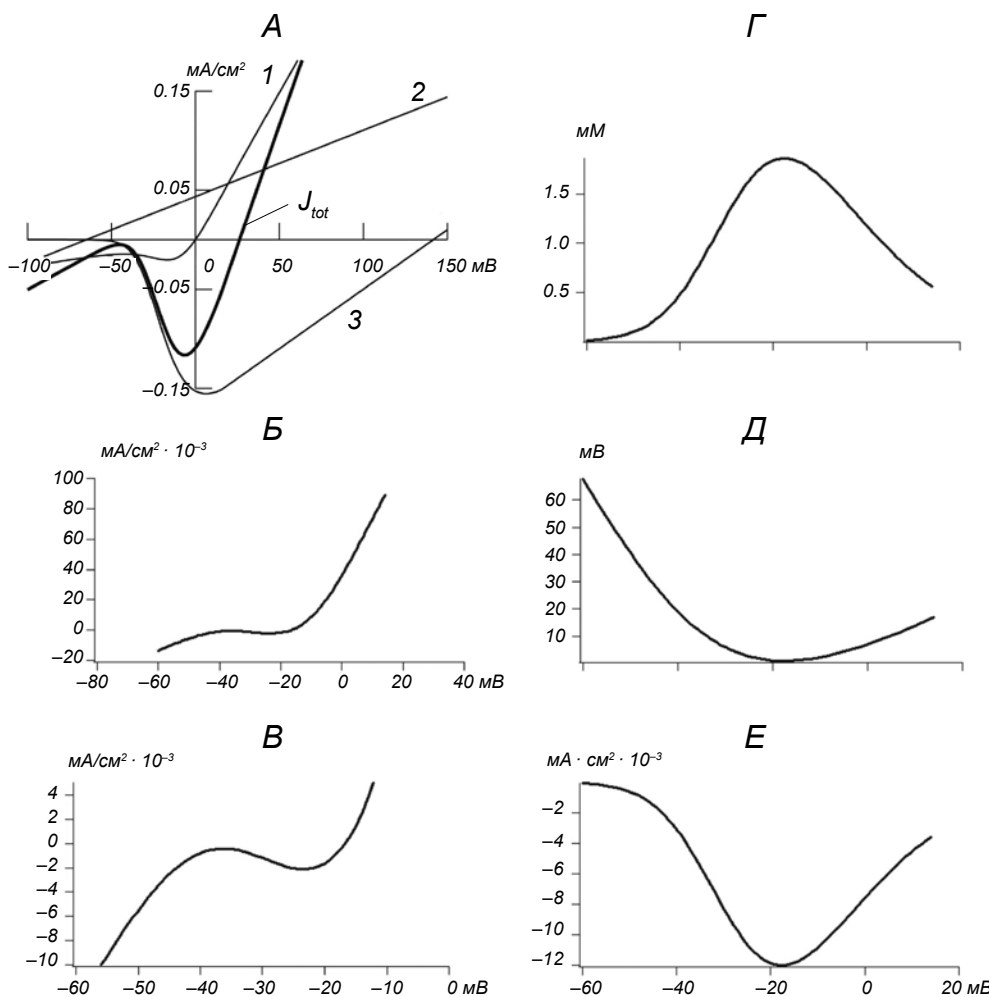
Для построения модели мотонейрона ядра отводящего нерва мы использовали цифровые данные о дендритном разветвлении, которое было реконструировано с высоким пространственным разрешением в Отделении клеточной нейрокибернетики Национального центра научных исследований Франции (Марсель). Детали соответствующих натуральных экспериментов, включая процедуры идентификации, окраски и реконструкции, были приведены в совместной публикации [11]. Удельная мембранная емкость  $C_m$  составляла  $1 \text{ мкФ/см}^2$ , а удельное сопротивление цитоплазмы  $R_i = 100 \text{ Ом} \cdot \text{см}$  (по всей клетке). Мембрана сомы и аксона модельного мотонейрона считалась пассивной. Мембрана дендритного разветвления модельного нейрона обладала внесинаптическими ионными каналами пассивной проводимости ( $E_p = -65 \text{ мВ}$ ) и кальциевого тока L-типа

( $E_{Ca} = +132$  мВ), а также каналами возбуждающей глутаматергической проводимости. Глутаматергическая проводимость была однородно распределена по всей дендритной мембране. Она включала в себя, согласно ранее опубликованным данным [12], два компонента – потенциалзависимый (НМДА-типа) и не зависящий от потенциала (АМПА-типа). В соответствии с наличием таких ионных каналов мембрана изолированного дендритного компартмента имела N-образную стационарную локальную ВАХ (рис. 1). Для построения модели и исследования пространственных карт распределения мембранного потенциала  $V$ , плотности тока на единицу площади поверхности  $J_m$  и плотности на единицу длины  $i = J_m \cdot \pi D$  ( $\pi D$  – периметр сечения компартмента) использовали программное средство моделирования «NEURON» [13]. Специальные программные модули, разработанные нами, обеспечивали перенесение карты данных на трехмерное изображение реконструированного реального дендритного раз-

ветвления. Мембранный ток на единицу длины дендрита, который равнялся приросту  $\Delta I_{core}/\Delta x$  осевого тока на единицу длины маршрута  $x$ , использовался для оценки вкладов каждого дендритного участка в общий ток, доставляемый к соме вдоль дендритов (т. е. для оценки эффективности передачи тока), как было впервые предложено и подробно описано в нашей предыдущей работе [14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

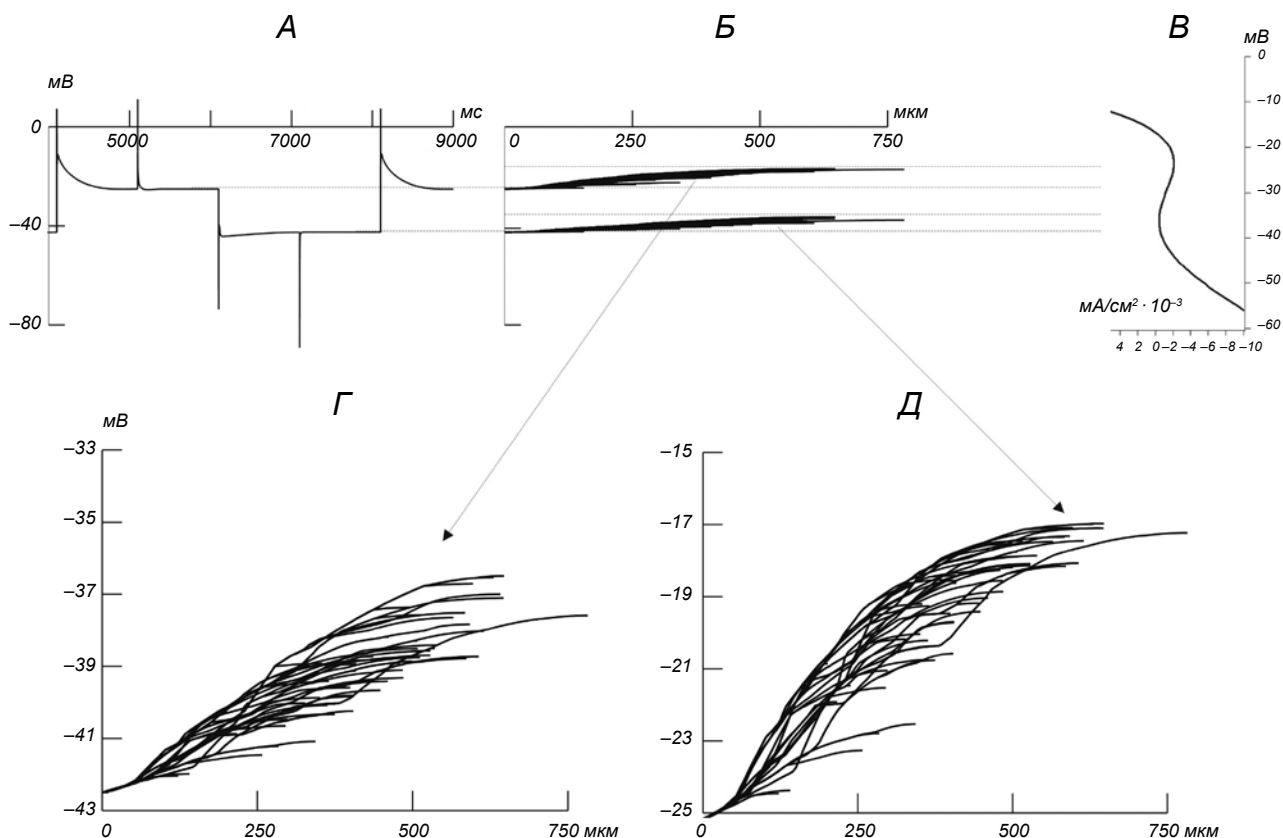
Задачей первой части данной работы было выяснение того, как наличие кальциевой проводимости L-типа влияет на локальные электрические свойства дендритной мембраны, характеризуемые стационарными ВАХ суммарного и парциальных токов, на концентрацию цитозольного  $Ca^{2+}$  и равновесный потенциал кальциевого тока (рис. 1). Мы также старались выяснить возможность возникно-



**Р и с. 1.** Локальные стационарные вольт-амперные характеристики (ВАХ) дендритной мембраны (А–В) и зависимости локальных значений внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  (Г, мМ), потенциала равновесия (Д, мВ) и поверхностной плотности ( $E$ ,  $mA/cm^2$ ) кальциевого тока от мембранного потенциала.

А – парциальные ВАХ глутаматергического синаптического тока, пассивного тока утечки и кальциевого тока L-типа (1–3 соответственно), а также их сумма ( $J_{tot}$ ). Б и В – ВАХ кальциевого тока, которые были рассчитаны соответственно без учета и с учетом изменений стационарной концентрации  $Ca^{2+}$ , обусловленных процессами выкачивания, связывания и диффузии. По оси абсцисс – потенциал, мВ; по оси ординат – поверхностная плотность тока,  $mA/cm^2$ .

**Р и с. 1.** Локальні стаціонарні вольт-амперні характеристики дендритної мембрани (А–В) та залежності локальних значень внутрішньоклітинної концентрації  $Ca^{2+}$  (Г, мМ), потенціалу рівноваги (Д, мВ) та поверхневої щільності ( $E$ ,  $mA/cm^2$ ) кальцієвого струму від мембранного потенціалу.



**Р и с. 2.** Устойчивые состояния низкой и высокой деполаризации мембраны сомы (*A*) и реконструированного дендритного разветвления (*Б, Г, Д*) мотонейрона ядра отводящего нерва, соотнесенные со стационарной вольт-амперной характеристикой (*ВАХ*) дендритной мембраны (*В*).

*A* – временной ход изменений мембранного потенциала сомы при приложении коротких толчков деполаризующего или гиперполаризующего тока на этапах установления низкой или высокой устойчивой деполаризации в условиях тонической активации глутаматергических синапсов. *Б* – распределения мембранного потенциала вдоль реконструированного дендритного разветвления, соответствующие устойчивым состояниям высокой и низкой деполаризации (верхнее и нижнее семейства кривых, соответствующие моментам наблюдения 5000 и 8000 мс на *A*). *В* – та же локальная ВАХ, что и на рис. 1, *В*, но развернутая таким образом, чтобы соотнести дендритные напряжения с участками положительного и отрицательного наклонов этой характеристики. *Г* и *Д* – соответственно представленные в увеличенном масштабе нижнее и верхнее семейства кривых, показанных на *Б*.

**Р и с. 2.** Стійкі стани низької та високої деполаризації мембрани соми (*A*) і реконструйованого дендритного розгалуження (*Б, Г, Д*) мотонейрона ядра відвідного нерва, співвіднесені зі стаціонарною вольт-амперною характеристикою дендритної мембрани (*В*).

вения глобальной электрической бистабильности мембраны в целом дендритном разветвлении под действием распределенной тонической активации глутаматергических синапсов. Локальные свойства бистабильности определяли по наличию устойчивых стационарных неоднородных распределений мембранного потенциала (рис. 2). Обнаруженные эффекты наиболее наглядно иллюстрируются в условиях интенсивности активации глутаматергических синапсов  $0.67 \text{ мС/см}^2$ ; в этом случае обеспечивалась электрическая бистабильность реконструированного дендритного разветвления модельного нейрона в целом.

Соответствующие данному уровню синаптиче-

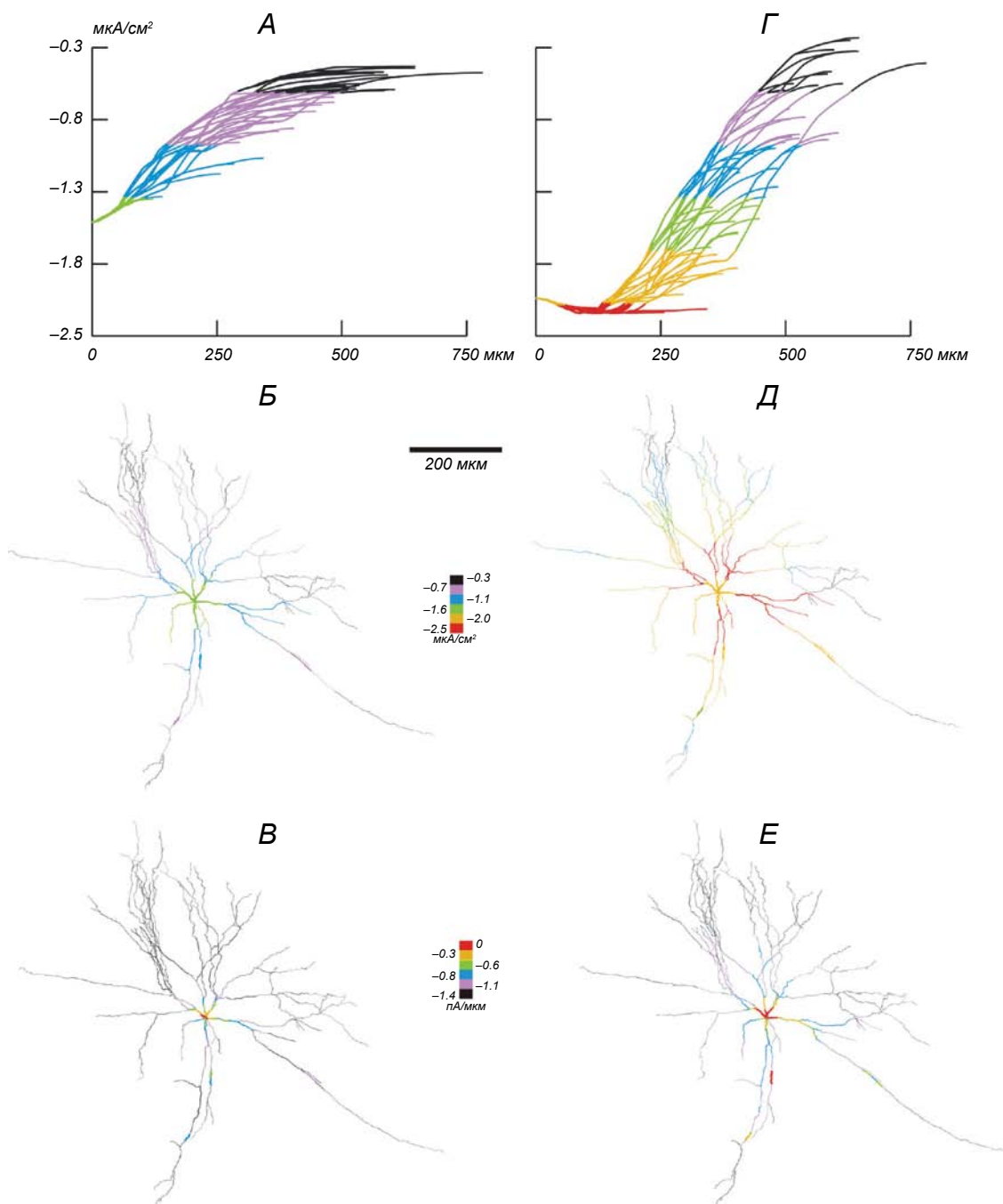
ской активации локальные стационарные ВАХ были рассчитаны при двух условиях – без учета изменений концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ , обусловленных действием ионных насосов и процессами связывания и диффузии, и с учетом таких изменений. В обоих случаях ВАХ суммарного тока были N-образными, что и является предпосылкой существования электрической бистабильности. При этом, однако, диапазоны мембранных напряжений, соответствующие участкам положительного и отрицательного наклонов ВАХ, а также точки нулевого тока (стационарные точки) существенно различались. В первом случае (без учета изменений  $[\text{Ca}^{2+}]$ ) ВАХ имела участок отрицательного наклона в ди-

апазоне  $-45 \dots -6$  мВ с единственной точкой нулевого тока при  $E = +26$  мВ (рис. 1, *A, B*). Во втором же случае диапазон был более узким ( $-36 \dots -23$  мВ) с точкой нулевого тока при  $E = -17$  мВ (*B*). Такие различия ВАХ определялись характерной колоколообразной зависимостью стационарной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  от уровня стационарного напряжения на мембране (*Г*). Эта зависимость обуславливала характерные изменения уровня равновесного потенциала кальциевого тока (*Д*), что в свою очередь сказывалось на движущем потенциале (т. е. отклонении мембранного потенциала от равновесного потенциала кальциевого тока  $-E - E_{\text{Ca}}$ ) и величине парциального кальциевого тока через каналы L-типа (*Е*). Характерно, что в обоих случаях локальные ВАХ были моностабильными, с устойчивым состоянием высокой деполяризации. Это означает, что глобальная бистабильность мембраны разветвления может возникать только благодаря оказываемому на локальные мембранные механизмы каждого данного участка дендрита действию латерального тока его соседних участков [15]. Возникновение глобальной электрической бистабильности в дендритном разветвлении с такими локальными свойствами мембраны иллюстрируется рис. 2. Как видно из данного рисунка, в нейроне с пассивной мембраной сомы и аксона в условиях тонической активации глутаматергических синапсов, распределенных на дендритах, которые обладают каналами кальциевого тока L-типа, мембранный потенциал стабилизируется на одном из двух уровней — либо низкой, либо высокой деполяризации. В соматическом компартменте это потенциалы  $-41$  или  $-20$  мВ соответственно (*A*). Бистабильность указанных глобальных состояний подтверждается характером реакции клетки на приложение к соме коротких (1 мс) толчков деполяризующего или гиперполяризующего тока. Так, толчок деполяризующего тока, приложенный во время пребывания нейрона в состоянии низкой деполяризации, вызывал «перескок» в состояние высокой деполяризации, и это состояние не изменялось при повторном приложении такого же толчка (см. область интервалов наблюдения 4000–6000 мс). И наоборот, приложение толчка гиперполяризующего тока во время нахождения клетки в устойчивом состоянии высокой деполяризации вызывало «перескок» в состояние низкой деполяризации, и такое состояние также не изменялось в случае повторного приложения толчка такой же полярности (интервалы наблюдения 6000–8000 мс). Позже оно, однако, сменялось состоянием высо-

кой деполяризации под действием деполяризационного толчка (интервалы наблюдения свыше 8000 мс). Каждое из двух указанных состояний характеризовалось неоднородным распределением деполяризационного мембранного потенциала вдоль дендритов. Как высокая, так и низкая деполяризация была наибольшей на дистальных участках и убывала по направлению к соме с неодинаковой крутизной вдоль разных дендритных маршрутов (рис. 2, *Б, Г, Д*). Напряжения составляли  $-43$  мВ на соме и  $-36$  мВ на дистальных дендритах в случае состояния низкой деполяризации (*Б*, нижнее семейство кривых, и *Г*) и соответственно  $-25$  мВ на соме и  $-17$  мВ на дистальных дендритах в состоянии высокой деполяризации (*Б*, верхнее семейство кривых, и *Д*). Следует отметить, что в состоянии низкой деполяризации диапазон дендритных напряжений соответствовал одному и тому же участку положительного наклона локальной ВАХ (*Б*), рассчитанной с учетом изменений концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ . В состоянии же высокой деполяризации напряжения в дистальных и наиболее проксимальных частях разветвления соответствовали разным участкам данной ВАХ, имеющим положительный и отрицательный наклоны.

Во второй части работы мы исследовали пространственную структуру бистабильных состояний мембраны. Для этого рассчитывали пространственные распределения стационарных значений мембранного потенциала (рис. 2, *Г, Д*), поверхностной плотности полного трансмембранного тока (рис. 3, *A, Б, Г, Д*), а также приращения осевого тока на единицу длины дендрита (рис. 3, *В, Е*). Кодированные цветом значения данных величин наносили на трехмерное изображение реконструированного реального дендритного разветвления исследуемого мотонейрона ядра отводящего нерва (рис. 3, *Б, В, Д, Е*). Таким образом мы получали карту, наглядно отображающую сходство (участки одинакового цвета) или различия (участки разного цвета) частей дендритного разветвления по основным количественным параметрам электрического состояния.

Основные результаты, представленные на рис. 3, можно описать следующим образом. Пространственные распределения плотности полного трансмембранного тока в устойчивых состояниях низкой и высокой деполяризации, наряду с общими чертами, проявляли и существенные различия. Последние были особенно выражены в проксимальных частях дендритного разветвления, расположенных на расстояниях менее 200–250 мкм от сомы (*A, Б, Г, Д*). Общими чертами были следующие. Полный



**Р и с. 3.** Пространственная картина распределения поверхностной плотности полного трансмембранного тока (*A, B, Г, Д*) и приращения осевого тока на единицу длины маршрута (*B, E*) вдоль реконструированного дендритного разветвления модельного нейрона, находящегося в устойчивых состояниях низкой (*A–B*) или высокой (*Г–E*) деполаризации (показаны на рис. 2, *Г* и *Д* соответственно).

*A, Г* – зависимость поверхностной плотности суммарного трансмембранного тока (ось ординат, мкА·см<sup>2</sup>) от маршрутного расстояния от сомы (ось абсцисс, мкм) вдоль всех ветвей. *B* и *Д* – те же величины, что и на *A* и *Г*, кодированные цветом с использованием показанной на вставке шестичетной палитры и нанесенные на трехмерное изображение реконструированного дендритного разветвления. *B* и *E* – такие же карты, что и на *B* и *Д*, но картируемой величиной (см. вставку) является приращение осевого тока на единицу длины дендритного маршрута.

**Р и с. 3.** Просторова картина розподілу поверхневої щільності повного трансмембранного струму (*A, B, Г, Д*) та приросту осьового струму на одиницю довжини маршруту (*B, E*) уздовж реконструйованого дендритного розгалуження модельного нейрона, що знаходиться в стійких станах низької (*A–B*) або високої (*Г–E*) деполаризації (показані на рис. 2, *Г* і *Д* відповідно).

трансмембранный ток имел входящее направление (отрицательные значения). Абсолютное значение этого тока увеличивалось по мере приближения к соме. Маршрутные профили образовывали более или менее выраженные группы. Это свидетельствовало о наличии в дендритном разветвлении групп ветвей и маршрутов с внутригрупповым сходством и межгрупповым различием протекающих в них электрических процессов, причем как в одном, так и в другом глобальном стабильном состоянии. Существенные различия сводились в основном к характеру маршрутных профилей плотности тока на проксимальных (удаление от сомы до 250 мкм) участках дендритного разветвления. На этих участках с приближением к соме поверхностная плотность входящего тока в устойчивом состоянии низкой деполяризации монотонно увеличивалась. В состоянии же высокой деполяризации приближение до расстояний порядка 200–100 мкм обуславливало монотонное увеличение тока, а со смещением на более близкие расстояния абсолютная величина плотности входящего тока уменьшалась. На картах распределения данного параметра, нанесенных на трехмерное изображение нейрона, видно, что отмеченные особенности характерны для всех дендритов. При этом участки с наибольшей плотностью входящего тока (показаны красным цветом на *Г*) локализовались в области одного-двух начальных порядков ветвления, т. е. в области, где, собственно, начинается усложнение дендритной структуры.

Отмеченные выше отличительные особенности распределений плотности тока, обнаруживаемые в ходе сравнения двух разных устойчивых электрических состояний (рис. 3, *А, Б, Г, Д*), объясняются особенностями распределений мембранного потенциала, соотношенных с диапазонами напряжений, которые соответствуют участкам положительного и отрицательного наклонов локальной ВАХ дендритной мембраны (рис. 2, *Б, В*). Так, в состоянии высокой деполяризации именно на маршрутных расстояниях 200–250 мкм от сомы постепенно спадающая мембранная деполяризация переходила уровень  $-23$  мВ, который разделяет диапазоны напряжений, соответствующие участкам положительного и отрицательного наклонов локальной ВАХ (рис. 1, *Б; 2, В*).

Пространственная карта приращений осевого дендритного тока, которая позволяет оценивать и сравнивать вклады разных участков дендрита в общий ток, текущий по этому дендриту к триггерной

зоне нейрона в области сомы/аксона, представлена на рис. 3, *В* и *Е*. В устойчивых состояниях как низкой (*В*), так и высокой (*Е*) деполяризации характерной общей тенденцией было прогрессивное увеличение данного показателя (приращения тока) по мере приближения к соме, причем крутизна изменения в разных дендритных маршрутах была неодинаковой. Наблюдаемая тенденция соответствовала пространственным изменениям поверхностной плотности трансмембранного тока (ср. с *Б* и *Д*). В соответствии с характером соотношения поверхностной плотности мембранного тока и приращения осевого тока на единицу длины дендрита (второй из этих показателей является произведением первого на периметр сечения дендрита) в области локальных утолщений дендритных ветвей (участков значительного увеличения диаметра и, соответственно, периметра) наблюдались менее или более существенно увеличенные значения приращений по сравнению с таковыми в соседних более тонких участках (см. вкрапления красного и зеленого цветов на *В* и *Е*).

Таким образом, полученные нами результаты указывают на то, что пространственная картина бистабильных электрических состояний мембраны реконструированного дендритного разветвления модельного мотонейрона ядра отводящего нерва может обладать весьма важными, на наш взгляд, особенностями. Эти особенности реализуются, если дендритная мембрана «населена» потенциалзависимыми каналами неинактивирующегося кальциевого тока. Результаты экспериментальных исследований [8] свидетельствуют о том, что присутствие таких каналов в дендритах нейронов данного типа вполне возможно. В этом плане заслуживает внимания сравнение результатов упомянутого исследования с результатами опубликованных ранее модельных исследований электрической бистабильности мембраны тех же клеток с реконструированными дендритами [9]. У таких дендритов локальная стационарная ВАХ мембраны также была N-образной, но током, который определял подобное свойство ВАХ, был ток через лигандуправляемые каналы глутаматергических синапсов НМДА-типа, а не через кальциевые каналы. Результаты сравнения показали, что основные различия, связанные с вкладом каналов неинактивирующегося кальциевого тока L-типа, заключаются в следующем. Во-первых, в состояниях и низкой, и высокой деполяризации перепад напряжений между наиболее дистальными участками дендритов и сомой в случае наличия кальциевых ка-

налов несколько меньше (от  $-36$  до  $-43$  мВ). Такой перепад равняется приблизительно  $-50 \dots -60$  мВ в случае дендритов без таких каналов [9] при низкой деполяризации. В условиях же высокой деполяризации соответствующие значения составляют от  $-17$  до  $-25$  мВ в случае присутствия кальциевых каналов и от  $0$  до  $-12$  мВ без них [9]. Во-вторых, диапазон напряжений на участке отрицательного наклона локальной стационарной ВАХ был существенно более узким при наличии кальциевых каналов (от  $-36$  до  $-23$  мВ; рис. 1, *Б*) по сравнению с аналогичным участком ВАХ дендритной мембраны, содержащей в себе только НМДА-каналы (от  $-60$  до  $-15$  мВ [9]). В-третьих, соотношения диапазонов дендритных напряжений и диапазонов участков положительного и отрицательного наклонов ВАХ существенно различались. Так, в состоянии низкой деполяризации напряжения вдоль дендритов с кальциевыми каналами всегда находились в пределах участка положительного наклона локальной ВАХ (рис. 2, *Б, В*), а в дендритах только с НМДА-каналами – всегда в пределах участка отрицательного наклона [9]. В состоянии высокой деполяризации напряжения в дендритах с кальциевыми каналами находились в диапазонах участков либо положительного (дистальные ветви), либо отрицательного (проксимальные ветви) наклона (рис. 2, *Б, В*). Значения же напряжений вдоль дендритов, имевших только НМДА-каналы, всегда оставались в диапазоне, соответствующем участку положительного наклона ВАХ (см., напр., рис. 2, *Д* и рис. 3 сообщения Дюрана и соавт. [9]). В-четвертых, соответственно этому существенно различались пространственные профили плотности мембранного тока. В состоянии низкой деполяризации по мере приближения от дистальных участков к соме плотность входящего мембранного тока в дендритах, обладающих кальциевыми каналами, везде увеличивалась (рис. 3, *А, Б*), тогда как в дендритах исключительно с НМДА-каналами эта величина с приближением к соме уменьшалась на всем протяжении дендритных маршрутов (рис. 4, *А, С* в цитируемой выше работе [9]). В состоянии высокой деполяризации по мере приближения от дистальных участков к соме плотность входящего мембранного тока в дендритах с кальциевыми каналами вначале увеличивалась (до расстояний порядка  $100$  мкм), а затем уменьшалась (рис. 3, *Г, Д*). В дендритах же только с НМДА-каналами эта плотность была практически нулевой в наиболее дистальных ветвях и везде увеличивалась по мере приближения к соме (рис. 4, *Б, Д* в цитируемой работе [9]). В-пятых,

приращению осевого тока (вклад в общий соматопетальный ток) в дистальных областях дендритов с наличием кальциевых каналов был довольно существенным в состоянии как низкой, так и высокой деполяризации (рис. 3, *В* и *Е*). В то же время дистальные дендриты с НМДА-каналами в состоянии высокой деполяризации практически не обеспечивали никакого вклада в соматопетальный ток из-за практического совпадения значения мембранной деполяризации с потенциалом равновесия тока (нулевой движущий потенциал для трансмембранного тока), как показано Дюраном и соавт. (рис. 5, *В, Д* [9]). Отмеченная существенная специфика явлений электрической бистабильности мембраны в дендритах с кальциевыми каналами и без них может иметь важные функциональные последствия, особенно если такие дендриты находятся в состоянии высокой деполяризации. Поскольку в данном состоянии максимальные значения плотности полного входящего тока наблюдались в области первых порядков ветвления дендритов (рис. 3, *Г, Д*), а наибольший вклад в полный ток давал ток через кальциевые каналы (рис. 1, *А, Е*), именно эта область должна обеспечивать поступление наибольшего количества  $Ca^{2+}$  в цитозоль и, стало быть, может отличаться наибольшей интенсивностью внутриклеточных кальцийзависимых сигнальных процессов. Благодаря указанному обстоятельству упомянутая область первых ветвлений дендритов может рассматриваться как область своего рода «горячих точек» (hot spots), через которые происходит максимальный вход  $Ca^{2+}$ .

Как необходимо отметить, использованная нами модель нейрона является ограниченной в том смысле, что из-за отсутствия («отключения» в результате принятых исходных условий) «быстрых» разрядных механизмов сомы и аксона устойчивые состояния без наличия переключающих воздействий длятся бесконечно долго (это полностью соответствует классическому определению стабильных состояний). Однако следует признать, что именно благодаря данному ограничению можно детально изучать особенности пространственной картины разных электрических состояний и осуществлять их сравнительный анализ. Что же касается динамических состояний, то на основании полученных статических карт подобные состояния, видимо, можно достаточно обоснованно прогнозировать. При включении активных механизмов в мембрану сомы и аксона бесконечно длящиеся состояния станут конечными [16, 17]. Устойчивым и бесконечно



длящимся состояниям высокой и низкой деполяризации будут соответствовать так называемые плато-потенциалы (plateau potentials) и «долины» (valley potentials), пространственная картина распределения которых неизбежно будет иметь общие черты с картиной стационарных устойчивых состояний.

І. Б. Кулагіна<sup>1,2</sup>

ЕЛЕКТРИЧНА БИСТАБИЛЬНОСТІ ДЕНДРИТНОЇ МЕМБРАНИ МОТОНЕЙРОНІВ, ЗУМОВЛЕНА ВХІДНИМИ СТРУМАМИ, ЩО НЕ ІНАКТИВУЮТЬСЯ: МОДЕЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

<sup>1</sup> Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара (Україна).

<sup>2</sup> Міжнародний центр молекулярної фізіології (Дніпропетровське відділення) НАН України (Україна).

Резюме

На комп'ютерній моделі мотонейрона ядра відвідного нерва з детально реконструйованими дендритними розгалуженнями досліджували особливості просторової картини бістабільних електричних станів дендритів, мембрана котрих мала N-подібну вольт-амперну характеристику (ВАХ), зумовлену в основному наявністю кальцієвих каналів L-типу. Такі канали, згідно з непрямыми даними натурних експериментів, є присутніми в дендритах вказаних клітин поряд із глутаматергічними каналами NMDA-типу, також здатними зумовлювати електричну бістабільність мембрани і відповідні до неї специфічні патерни електричної активності згаданих нейронів. Для досліджуваної моделі були отримані стаціонарні локальні ВАХ, а також перенесені на тривимірні зображення реконструйованих розгалужень дендритів просторові карти розподілів мембранної різниці потенціалів, поверхневої щільності трансмембранного струму та приростів осьового дендритного струму, котрі визначають внесок тієї чи іншої дендритної ділянки в загальний осьовий струм (цей струм доставляє заряд до тригерної зони нейрона). Як показали результати моделювання, включення кальцієвих каналів, що не інактивуються, в дендритну мембрану призводить до виникнення раніше не описаних особливостей картини просторового розподілу бістабільних електричних станів дендритів. Такі особливості є найбільш істотними в умовах стабільного стану високої деполяризації відповідних ділянок дендритів. У вказаному випадку подібною особливістю була наявність зони максимальної щільності вхідного трансмембранного струму, що охоплювала ділянки галузень перших порядків у всіх дендритів. Оскільки в сумарному струмі найбільший відносний внесок належить вхідному кальцієвому струму, згадана зона перших галузень може розглядатись як свого роду зона «гарячих точок» (hot spots), котра характеризується збільшенням входженням Ca<sup>2+</sup>. Дана ситуація може мати важливі функціональні наслідки для місцевої внутрішньоклітинної кальційзалежної сигналізації.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. O. Kiehn and T. Eken, "Functional role of plateau potentials in vertebrate motor neurons," *Current Opin. Neurobiol.*, **8**, 746-752 (1998).
2. M. Mynlieff and K. G. Beam, "Characterization of voltage-dependent calcium currents in mouse motoneurons," *J. Neurophysiol.*, **68**, 85-92 (1992).
3. O. Bernander, C. Koch, and M. Usher, "The effects of synchronized inputs at the single neuron level," *Neural Comput.*, **6**, 622-641 (1994).
4. O. Kiehn, "Plateau potentials and active integration in the final common pathway for motor behavior," *TINS*, **14**, 68-73 (1991).
5. R. Lipowsky, T. Gillissen, and C. Alzheimer, "Dendritic Na<sup>+</sup> channels amplify EPSPs in hippocampal CA1 pyramidal cells," *J. Neurophysiol.*, **76**, 2181-2191 (1996).
6. P. C. Schwindt and W. E. Crill, "Amplification of synaptic current by persistent sodium conductance in apical dendrite of neocortical neurons," *J. Neurophysiol.*, **74**, 2220-2224 (1995).
7. J. Durand, "NMDA actions on rat abducens motoneurons," *Eur. J. Neurosci.*, **3**, 621-633 (1991).
8. J. Durand, J. P. Geritaud, and M. Ourdouz, "Excitatory amino acid receptors and synaptic transmission in rat extraocular motoneurons," in: *Information Processing Underlying Gaze Control*, J. M. Delgado-García, E. Godaux, and P.-P. Vidal (eds.), Pergamon, New York (1994), pp. 13-20.
9. 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).
10. I. B. Kulagina, S. M. Korogod, and J. Durand, "Comparative simulation study of the electrical bistability induced in abducens motoneurons by different non-inactivating inward currents of the dendritic membrane," *FENS Abstr.*, **1**, A 058. 10 (2002).
11. 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).
12. І. Б. Кулагіна, В. А. Мякушко, С. М. Когород, "Дистантная модуляция передачи тока от дендритных глутаматергических синапсов, осуществляемая ГАМК-эргическими синапсами соматической зоны мотонейронов: модельное исследование", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **42**, № 2, 182-191 (2010).
13. M. L. Hines and N. T. Carnevale, "Neuron – a tool for neuroscientists," *Neuroscientist*, **7**, 123-135 (2001).
14. 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).
15. S. M. Korogod and I. B. Kulagina, "Electrical bistability in a neuron model with monostable dendritic and axosomatic membranes", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **32**, № 2, 98-101 (2000).
16. J. Hounsgaard and O. Kiehn, "Serotonin-induced bistability of turtle motoneurons caused by a nifedipine-sensitive calcium plateau potential," *J. Physiol.*, **414**, 265-282 (1989).
17. R. H. Lee and C. J. Heckman, "Bistability in spinal motoneurons in vivo: systematic variations in persistent inward currents," *J. Neurophysiol.*, **80**, 583-593 (1998).