



Академіку Ігорю Сильвестровичу Магурі, видатному вченому, що працює в Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця Національної Академії України, виповнилося 85 років. Його друзі, колеги та вся наукова спільнота сердечно вітають ювіляра з днем народження та бажають йому подальших наукових досягнень, плідотворних ідей та творчої активності, непереможної енергії, міцного здоров'я та щастя. Редакція журналу “Neurophysiology” приєднується до вітань і бажає всього найкращого члену нашої Редакційної Ради і нашому постійному автору.

И. С. МАГУРА<sup>1</sup>, Н. А. БОГДАНОВА<sup>1</sup>, Е. В. ДОЛГАЯ<sup>1</sup>

### ПРОБЛЕМА ДИНАМИКИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПОТЕНЦИАЛУПРАВЛЯЕМЫХ ИОННЫХ КАНАЛОВ ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ ДЕНДРИТОВ

Поступила 03.02.13

Дендриты обеспечивают интеграцию, анализ и передачу многочисленных и разнородных синаптических сигналов к телу нервной клетки и начальному сегменту аксона. Согласно общепринятым представлениям, именно здесь в случае достижения порога распространяющегося возбуждения инициируется генерация потенциалов действия (ПД). Проблема динамики функционирования исключительно разнообразных по своим свойствам потенциалуправляемых ионных каналов неразрывно связана с интегративной функцией дендритов. Эти каналы вовлекаются в трансформацию и трансляцию информации в другие домены нейрона. Биофизические свойства дендритных ионных каналов и плотность их распределения часто существенно отличаются от аналогичных показателей в других компартментах нейронов. Более того, экспрессия ионных каналов и их свойства в разных разветвлениях дендритного дерева одного и того же нейрона могут значительно различаться. Такие феномены, как обратное распространение ПД по дендритам и возможность возникновения в отдельных ветвях дендритного дерева локальных ПД, существенно вовлечены в обеспечение феномена синаптической пластичности; эти процессы могут приводить как к амплификации синаптических потенциалов, так и к их подавлению. В дендритах осуществляется также локальный синтез определенных белков, который в значительной степени регулируется активностью синаптических входов и постсинаптической активностью. В настоящее время интенсивно обсуждается возможность того, что дендриты отдельного нейрона могут выполнять интегративные функции, ранее считавшиеся исключительно функциями сложных нейронных сетей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дендриты, ионные каналы, синапсы, локальный синтез белков, интегративная функция нейронов.

<sup>1</sup>Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины, Киев (Украина).

Эл. почта: magura@biph.kiev.ua (И. С. Магура).

## ИНТЕГРАТИВНАЯ ФУНКЦИЯ НЕЙРОНОВ И ПРОБЛЕМЫ ПЛАСТИЧНОСТИ ИОННЫХ КАНАЛОВ

Интеграция фактически является основной функцией нервной системы. Этот процесс обеспечивает оценку и сопоставление различных потоков информации, поступающей в нервную систему, и формирование соответствующих решений [1]. Элементарные события интегративной деятельности мозга реализуются в отдельных нейронах. Эти элементы ЦНС рассматриваются как клетки, достигшие вершины специализации. Соотношение площади клеточной поверхности и объема цитоплазмы нейронов мозга млекопитающих приблизительно в 10000 раз превышает такой показатель у большинства иных эукариотических клеток [2].

Для нейронов характерно достаточно четкое разделение на дискретные функциональные домены – дендриты и шипики, тело нервной клетки, аксонный холмик, аксон и пресинаптические разветвления и терминалы последнего. Дендриты могут быть крайне неоднородными; в частности, например, у пирамидных нейронов различают апикальные и базальные дендриты с весьма различными морфометрическими характеристиками. Более того, индивидуальные сегменты дендритов могут отличаться собственной специфической молекулярной композицией [3].

Для каждого домена нейрона характерно наличие в его плазматической мембране определенных мембранных белков – рецепторов, ионных каналов, транспортеров, молекул адгезии. Механизмы такой поляризации и специализации обеспечивают барьеры для диффузии мембранных белков, стабилизацию белковых комплексов в мембране и адресную доставку белков, опосредованную аппаратом Гольджи [2–4].

Нейроны конвертируют большое количество стимулов от рецепторов и электрических сигналов в кратковременные и длительные внутриклеточные ответы [3]. В ряде случаев осуществляется обратимая дислокация сигнальных белков из цитозоля в плазматическую мембрану в ответ на активацию рецепторов и действие электрических стимулов [3].

Липидный бислой мембраны представляет собой не только среду для функционирования ионных каналов; он активно участвует в преобразовании сигналов [3]. В плазматической мембране возбудимых и невозбудимых клеток существуют липидные микродомены. Это динамические структуры, получив-

шие название рафтов («плотов»). Они состоят из сфинголипидов и холестерина и являются местом локализации многих сигнальных молекул, в частности калиевых каналов. Рафты резистентны к солиubilизации детергентами при низких температурах. Они вовлечены в функционирование многих ассоциированных с мембраной сигнальных путей [4].

Важная роль потенциалзависимых ионных каналов в формировании электрических сигналов в мозгу хорошо известна. Нейронная сигнализация, осуществляемая этими каналами, находится под постоянными контролирующими воздействиями [5–8]. Функционируя в составе нервных сетей, нейроны как интегральные единицы могут жить много десятилетий, в то время как продолжительность жизни ионных каналов и рецепторов исчисляется минутами, часами, днями, неделями. Существуют ряд механизмов, которые управляют количеством и распределением этих молекулярных структур. На протяжении всей жизни организма нервные клетки сохраняют свои характерные функциональные особенности в значительной мере благодаря механизмам адаптации [5–7]. Механизмы адаптации, например к гипоксии и гипотермии, имеют некоторые общие компоненты [9].

В нервных клетках существуют определенные сенсоры, контролирующие их электрическую активность и обеспечивающие регуляцию синтеза, встраивания и деградации ионных каналов. Это обуславливает стабилизацию характера нейронной активности [5, 6].

Интегративная активность нейронов в значительной степени связана с механизмами их электрической возбудимости, которая обеспечивается потенциалуправляемыми натриевыми, калиевыми и кальциевыми каналами различных типов. Электрофизиологические и молекулярно-биологические исследования последних лет способствовали идентификации большого количества типов каналов. Особым разнообразием и полифункциональностью отличаются калиевые каналы. Они представляют собой макромолекулярные комплексы, которые способны интегрировать ряд клеточных сигналов, регулирующих их активность [10, 11].

Порообразующие субъединицы потенциалуправляемых ионных каналов кодируются значительным количеством генов. Как, в частности, стало известно, в определенных нейронах имеются 52 гена, кодирующих структуру потенциалуправляемых ионных каналов – четырех типов натриевых, 36 типов калиевых, восьми типов кальциевых и че-

тырех типов ионных каналов, которые активируются гиперполяризацией (HCN-каналов). HCN-каналы обладают весьма необычными биофизическими свойствами; они проницаемы для ионов натрия и калия и активируются при потенциалах, более отрицательных, чем  $-50$  мВ [12]. Кроме того, необходимо учитывать, что существуют сплайс-варианты ионных каналов. Альтернативный сплайсинг реализуется почти у всех многоклеточных организмов, и этот феномен обеспечивает продуцирование одним геном различных полипептидов [13]. Ионные каналы связаны со вспомогательными субъединицами, которые способны существенно влиять на свойства таких каналов [14]. Все это приводит к впечатляющему разнообразию потенциалуправляемых ионных каналов. Реально существующие многочисленные комбинации ионных каналов в значительной степени обуславливают исключительное разнообразие типов нейронов ЦНС млекопитающих. Предполагают, что их количество может достигать 1000 [15]. В значительной мере тип нервной клетки определяется характеристиками дендритов [16].

Для каждого типа нейронов характерен определенный тип механизмов генерации потенциалов действия (ПД). Он в значительной мере обусловлен имеющейся разновидностью ионных каналов и плотностью их распределения в различных компартментах нейрона [17]. Специфичность информации, передаваемой нейроном, может кодироваться параметрами ПД, их частотой, продолжительностью разрядов, наличием или отсутствием организации ПД в пачки. В случае необходимости тип генерируемых нейроном ПД может изменяться в результате модификации свойств воротных механизмов функционирующих каналов [17].

## РАЗНООБРАЗИЕ И ДИНАМИКА СИГНАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ДЕНДРИТОВ

Коммуникация между нейронами в мозгу осуществляется в основном через синапсы, локализованные на дендритах. Количество дендритных синапсов у отдельного нейрона может достигать десятков тысяч (например, у нейронов Пуркинье). У многих нейронов млекопитающих площадь плазматической мембраны дендритов составляет более 90 % общей поверхности плазматической мембраны этих клеток. Основной функцией дендритов являются анализ синаптических сигналов и их передача к телу нервной клетки и начальному сегменту

аксона. Согласно существующим представлениям, именно здесь (в триггерной зоне) в случае достижения порога инициируется возникновение распространяющихся ПД.

Используя новую технику для визуализации дендритов нейронов в живых срезах мозга, Стюарт и Сакман в 1994 г. [18] осуществили двойное отведение ПД от сомы и дендрита пирамидных нейронов 5-го слоя неокортекса и показали, что местом первичного возникновения ПД действительно является аксосоматический регион, но в последующем происходит обратное распространение этих ПД в дендриты (backpropagating action potentials). Применение новой техники при изучении деятельности дендритов позволило установить возможность не только обратного распространения ПД, но и *первичного* возникновения локальных ПД в отдельных ветвях дендритного дерева. Это значительно расширило представления об особенностях электрической возбудимости дендритов. Экспрессия в дендритах ионных каналов может динамично модифицировать их ответы на синаптическую активность и приводить как к амплификации синаптических потенциалов, так и к их подавлению [19–22]. Синаптическая пластичность изменяет экспрессию и функцию дендритных ионных каналов, существенно влияя на поляризацию мембраны [21, 22].

В дендритах осуществляется также локальный синтез белков. Кодирующая ионные каналы мРНК может переноситься в дендриты и локально транслироваться. Этот процесс опосредует возникновение длительных депрессии (LTD) и потенциации (LTP) синаптического действия, а также обеспечивает длительную пластичность дендритной возбудимости [23].

В мембране дендритов сосредоточены разнообразные типы потенциалуправляемых ионных каналов, которые вовлекаются в трансформацию и трансляцию информации в другие домены нейрона. Биофизические свойства дендритных ионных каналов и плотность их распределения часто значительно отличаются от этих показателей в других компартментах нейронов [21, 22]. Более того, экспрессия ионных каналов и их свойства могут различаться в разных разветвлениях дендритов. В частности, HCN-каналы экспрессируются в апикальных, но не базальных дендритах кортикальных пирамидных нейронов [21, 22]. Плотность же большинства потенциалуправляемых каналов у многих центральных нейронов либо равномерна, либо более низка в дистальных дендритах.

Практически все ионные каналы могут фосфорилироваться протеинкиназами, что приводит к изменению их функций. Могут изменяться их потенциалзависимость, постоянные времени активации и инактивации, проводимость одиночного канала. Фосфорилирование осуществляется в течение десятков миллисекунд. Его эффект зависит от множества факторов и может быть прослежен на протяжении длительного времени. Фосфорилирование связано с присутствием соответствующих киназ, фосфатаз и вторичных посредников. Натриевые каналы распределены в дендритах относительно равномерно; именно они обеспечивают обратное распространение ПД (backpropagating action potentials). Однако их свойства в различных областях нейрона (аксоне, соме, дендритах) заметно варьируют, главным образом в связи с изменениями уровня фосфорилирования и кинетики инактивации [24]. В отличие от натриевых каналов, различные типы кальциевых каналов в дендритах нейронов зоны CA1 гиппокампа и пирамидных нейронов неокортекса распределены чрезвычайно неравномерно [24]. Многочисленные разновидности калиевых каналов, несомненно, играют ключевую роль в возбудимости дендритов, однако их распределение и функция пока мало изучены [11, 21, 22]. Тип же калиевых каналов определяет продолжительность и амплитуду ПД, обратно распространяющихся по дендриту. Фосфорилирование каналов Kv4.2, осуществляемое протеинкиназой A (ПКА), обеспечивает интернализацию этих каналов, зависящую от их активности [22].

Экспрессия дендритных ионных каналов может динамически регулироваться, в частности на основе изменений синаптической активности [22]. Существует мнение, что пластичность дендритных ионных каналов кардинально влияет на все аспекты функции нейрона. Наряду с синаптической пластичностью этот феномен вовлечен в механизмы обучения и памяти в разнообразных структурах мозга. Активные свойства дендритов в значительной мере зависят не только от типа нейронов, но и от вида животного [21, 22].

Сложные проявления взаимодействий потенциалуправляемых ионных каналов различных типов и их пластичность были продемонстрированы при изучении механизмов электрической возбудимости соматической мембраны разнообразных типов униполярных гигантских нейронов моллюсков. Они находились при физиологической температуре и в составе нервных сетей [25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Со времен Рамон-и-Кахаля существовало мнение, что дендриты выполняют важную роль в обработке и интеграции сигналов, поступающих к нейронам. Однако только в начале 90-х годов усовершенствование техники patch-clamp-регистрации на срезах мозга и использование двухфотонной микроскопии, наряду с применением компьютерных моделей, привели к новому пониманию роли дендритов в интегративной функции нейронов. Коммуникации между нейронами в мозгу осуществляются в основном через синапсы, сосредоточенные на дендритах. Сигнальная функция дендритов чрезвычайно сложна и динамична. Обнаружено множество форм их возбудимости. Они позволяют дендритам генерировать определенные ответы в зависимости от характера поступающей информации. Сигнальная функция дендритов характеризуется высшей формой пластичности, а именно метапластичностью [21, 22]. Пластичность ионных каналов дендритов влияет на все аспекты функции нейрона и наряду с пластичностью синаптической передачи играет важную роль в механизмах обучения и памяти в различных структурах мозга. В настоящее время интенсивно обсуждается возможность того, что дендриты отдельного нейрона могут выполнять ряд интегративных функций, ранее считавшихся исключительно функциями сложных нейронных сетей.

Авторы настоящей статьи – И. С. Магура, Н. А. Богданова и Е. В. Долгая – подтверждают, что у них отсутствует конфликт интересов.

*И. С. Магура<sup>1</sup>, Н. О. Богданова<sup>1</sup>, О. В. Долгая<sup>1</sup>*

ПРОБЛЕМА ДИНАМІКИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ПОТЕНЦІАЛКЕРОВАНИХ ІОННИХ КАНАЛІВ ПЛАЗМАТИЧНОЇ МЕМБРАНИ ДЕНДРИТІВ

<sup>1</sup>Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ (Україна).

## Резюме

Дендрити забезпечують інтеграцію, аналіз і передачу багаточисленних і різномірних синаптичних сигналів до тіла нервової клітини та початкового сегмента аксона. Згідно із загальноприйнятими уявленнями, саме тут у разі досягнення порога розповсюдженого збудження ініціюється виникнення потенціалів дії (ПД). Проблема динаміки функці-

онування виключно різноманітних за своїми властивостями потенціалкерованих іонних каналів нерозривно пов'язана з інтегративною функцією дендритів. Ці канали залучаються в трансформацію і трансляцію інформації в інші домени нейрона. Біофізичні властивості дендритних іонних каналів і щільність їх розподілу часто істотно відрізняються від аналогічних показників в інших компартментах нейронів. Більш того, експресія іонних каналів та їх властивості у різних розгалуженнях дендритного дерева одного й того ж самого нейрона можуть значно розрізнятися. Такі феномени, як зворотне розповсюдження ПД по дендритах і можливість виникнення в окремих гілках дендритного дерева локальних ПД, істотно залучені в забезпечення феномену синаптичної пластичності; ці процеси можуть призводити як до ампліфікації синаптичних потенціалів, так і до їх пригнічення. У дендритах здійснюється також локальний синтез певних білків, який в значній мірі регулюється активністю синаптичних входів і постсинаптичною активністю. Зараз інтенсивно обговорюється вірогідність того, що дендрити окремого нейрона можуть виконувати низку інтегративних функцій; раніше вважалося, що вони є виключно функціями складних нейронних мереж.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. C. S. Sherrington, *The Integrative Action of the Nervous System*, Yale Univ. Press, New Haven (1906).
2. A. C. Horton and M. D. Ehlers, "Neuronal polarity and trafficking," *Neuron*, **40**, No. 2, 277-295 (2003).
3. M. Fivaz and T. Meyer, "Specific localization and timing in neuronal signal transduction mediated by protein-lipid interactions," *Neuron*, **40**, No. 2, 319-330 (2003).
4. J. R. Martens, K. O'Connell, and M. Tamkun, "Targeting of ion channels to membrane microdomains: localization of K<sub>v</sub> channels to lipid rafts," *Trends Pharmacol. Sci.*, **25**, No. 1, 16-21 (2004).
5. E. Marder and A. A. Prinz, "Current compensation in neuronal homeostasis," *Neuron*, **37**, No. 1, 2-4 (2003).
6. W. Davis, "Homeostatic control of neural activity from phenomenology to molecular design," *Annu. Rev. Neurosci.*, **29**, 307-323 (2006).
7. T. O'Leary, M. W. van Rossum, and D. J. Wyllie, "Homeostasis of intrinsic excitability in hippocampal neurons: dynamics and mechanism of response to chronic depolarization," *J. Physiol.*, **588**, No. 1, 157-170 (2010).
8. N. C. Spitzer, "New dimensions of neuronal plasticity," *Nat. Neurosci.*, **2**, No. 6, 489-491 (1999).
9. P. W. Hochachka, "Defense strategies against hypoxia and hypothermia," *Science*, **231**, No. 4735, 234-241 (1986).
10. I. С. Магура, О. В. Долга, Н. О. Богданова, "Інтегративна функція нервових клітин: роль калієвих каналів", *Фізіол. журн.*, **54**, № 5, 16-22 (2008).
11. D. Johnston, D. A. Hoffman, and I. C. Magel, "Dendritic potassium channels in hippocampal pyramidal neurons," *J. Physiol.*, **525**, No. 1, 75-81 (2000).
12. R. Narayanan and D. Johnston, "The ascent of channels with memory," *Neuron*, **60**, No. 11, 735-738 (2008).
13. D. L. Black, "Protein diversity from alternative splicing: a challenge for bioinformatics and post-genome biology," *Cell*, **103**, 367-370 (2000).
14. L. L. Isom, K. S. De Jongh, and W. A. Catterall, "Auxiliary subunits of voltage-gated ion channels," *Neuron*, **12**, No. 3, 1183-1194 (1994).
15. S. B. Nelson, K. Sugino, and Ch. M. Hempel, "The problem of neuronal cell types: a physiological genomics approach," *Trends Neurosci.*, **29**, No. 6, 339-345 (2006).
16. И. Б. Кулагина, С. М. Корогод, "Перестройка ауторитмической импульсной активности нейронов", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **43**, № 6, 498-505 (2011).
17. P. Tiesinga, J. M. Fellous, and T. J. Sejnowski, "Regulation of spike timing in visual cortical circuits," *Neuroscience*, **9**, No. 1, 97-109 (2008).
18. G. J. Stuart and B. Sakmann, "Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites," *Nature*, **367**, No. 6458, 69-72 (1994).
19. M. Hausser, N. Spruston, and G. J. Stuart, "Diversity and dynamics of dendritic signaling," *Science*, **290**, No. 5492, 739-744 (2000).
20. J. C. Magee and D. Johnson, "Plasticity of dendritic function," *Current Opin. Neurobiol.*, **15**, 334-342 (2005).
21. D. Johnston and R. Narayanan, "Active dendrites: colorful wings of the mysterious butterflies," *Trends Neurosci.*, **31**, No. 6, 309-316 (2008).
22. M. M. Shah, R. S. Hammond, and D. A. Hoffman, "Dendritic ion channel trafficking and plasticity," *Trends Neurosci.*, **33**, No. 6, 307-316 (2010).
23. C. R. Bramham and D. G. Wells, "Dendritic mRNA: transport, translation and function," *Nat. Rev. Neurosci.*, **8**, No. 10, 776-786 (2007).
24. S. Gasparini and J. S. Magee, "Phosphorylation-dependent differences in the activation properties of distal and proximal dendritic Na<sup>+</sup> channels in rat CA1 hippocampal neurons," *J. Physiol.*, **541**, No. 3, 665-672 (2002).
25. I. S. Magura and I. Z. Zamekhovsky, "Repetitive firing in molluscan giant neurons," *J. Exp. Biol.*, **59**, No. 3, 767-780 (1973).