

УДК 612.822.3:577.352.5

РОЛЬ АКТИВНЫХ И ПАССИВНЫХ СВОЙСТВ ДЕНДРИТНОГО ДЕРЕВА НЕЙРОНА В МНОГОПЛАНОВОЙ ИНТЕГРАЦИИ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИХ ПОТЕНЦИАЛОВ

© 2020 г. А. В. Гришаев^{а,*}, В. Ф. Сазонов^{а,**}

^аФГБОУ ВО Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина, Рязань, 390000 Россия

*e-mail: ecology.ag@yandex.ru

**e-mail: kineziolog@mail.ru

Поступила в редакцию 17.12.2018 г.

После доработки 04.10.2019 г.

Принята к публикации 08.11.2019 г.

Обзор посвящен обсуждению роли дендритного дерева в интеграции постсинаптических потенциалов. Впервые в русскоязычной литературе в одной статье совместно рассматриваются пассивные и активные свойства дендритов. Показана зависимость электротонического распространения и характера дендритной интеграции от пассивных (“кабельных”) свойств дендритов. Раскрывается сущность активных свойств дендритов. Демонстрируется широкий спектр мембранных явлений на дендритах, ответственных за интеграцию входных сигналов. Предлагаются возможные механизмы взаимовлияний пассивных и активных свойств друг на друга в том числе при участии нейромоделей.

Ключевые слова: пассивные свойства, активные свойства, дендритный спайк, электротоническая длина, мембранное сопротивление, пространственная постоянная, ВПСП, суммация, проводимость, протеинкиназа С

DOI: 10.31857/S0301179820030054

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных задач нейрофизиологии является формирование как можно более полного понимания того, как нейрон преобразует входную информацию в выходящие сигналы в виде потенциалов действия (ПД). Входящую информацию нейрон получает через синапсы, расположенные в большинстве своем на дендритном дереве [82]. Важнейшую роль в этом процессе, иначе называемом *дендритной интеграцией*, играют свойства мембранных сайтов дендритного дерева.

Однако значение дендритных процессов в формировании нервного возбуждения долгое время игнорировалось. Дендритному дереву отводилась роль простого электротонического сумматора входящих постсинаптических потенциалов. Представление о дендритах как о пассивных сумматорах входящих постсинаптических возбуждающих и тормозных потенциалов в значительной мере опиралось на теоретические работы

W. Rall, проведенные им в 50–70-е годы прошлого столетия [66–70]. В этих работах для описания свойств пассивного дендритного дерева он применил так называемые “кабельные” или “телеграфные” уравнения и добился значительного успеха в понимании процессов дендритной интеграции. Однако в последующие десятилетия выяснилось, что представление о пассивных дендритах оказалось явно неполным и подверглось существенному пересмотру. Появилось огромное число доказательств в пользу того, что дендриты обладают не только *пассивными*, но и *активными* свойствами в проведении сигналов от дендритных синапсов до начального сегмента аксона [6, 24, 25, 34, 37–41, 45–49, 58, 77–80, 90, 92], порождающего нервный импульс. Тем не менее, кабельная теория W. Rall [66–70] является базисом в понимании процессов дендритной интеграции, а активные свойства дендритов являются своего рода надстройкой над этим базисом [14].

Наиболее убедительные из доказательств активных свойств дендритов появились во многом благодаря развитию экспериментальных методов в нейробиологии. Так, особенно сильный толчок к изучению активных дендритных свойств дало использование метода patch-clamp, а также двух-

Сокращения: ПД — потенциал действия, ВПСП — возбуждающий постсинаптический потенциал, NMDAN — Метил-D-аспартат, LTS — низкопороговый Ca^{2+} спайк, HTS — высокопороговый Ca^{2+} спайк, ОбрПД — обратнораспространяющийся (обратнопроводящийся) потенциал действия, РКС — протеинкиназа С.

фотонной и флуоресцентной микроскопии, применение новых красителей, иммунохимических, вычислительных и некоторых других методов [74, 88, 91]. И с той поры уже более 25 лет исследование активных свойств дендритного дерева остается одной из наиболее динамично развивающихся отраслей нейронаук.

В настоящее время активные дендритные свойства изучаются в научных лабораториях B. Sakmann, G. Stuart, M. Larkum, J. Schiller, N. Spruston, S. Antic [6, 37–41, 45–49, 74, 77, 78, 88, 91], а также многими биофизиками и физиологами по всему миру.

В общепринятом понимании “пассивные свойства” — это те аспекты электрохимических процессов возбудимых структур, которые не зависят от изменений в состоянии и деятельности ионных каналов, а зависят лишь от формы, емкости мембраны, сопротивления мембраны и “пассивных токов утечки” [94]. Иначе говоря, когда мы говорим о пассивном распространении сигналов в дендритах, то имеется в виду распространение электротонических потенциалов.

В противоположность этому, “активные свойства” — это динамичная и изменчивая “игра возбуждения”, которую ведут между собой ионные каналы на разных участках мембраны дендрита, начиная от так называемых “ионных токов” разного рода (I_h , K^+ и некоторых других) [94], и заканчивая “дендритными спайками” (локальными Na^+ , *NMDA* и Ca^{2+} спайками) [1].

Пассивные свойства дендритов изучены уже достаточно хорошо и достаточно давно. В понимании активных свойств дендритов также достигнуто значительное продвижение. Но, тем не менее, в русскоязычной литературе еще не проводилось обобщенного рассмотрения данных по пассивным и активным свойствам дендритов в одной статье.

Новизна данной статьи определяется тем, что в ней впервые в русскоязычной литературе сопоставляются пассивные и активные свойства дендритного дерева по отношению к дендритной деполяризации и на основании анализа литературных данных предлагаются возможные механизмы взаимовлияний друг на друга пассивных и активных свойств, в том числе и при участии нейромодуляторов.

Целями данной работы являются:

- обобщение опубликованных за последние десятилетия данных по пассивным и активным свойствам дендритного дерева,
- демонстрация широкого спектра сложных мембранных явлений на дендритах, ответственных за интеграцию входных сигналов на нейроне,
- демонстрация зависимости электротонического распространения и характера дендритной

интеграции от пассивных (“кабельных”) свойств дендритов,

- раскрытие сущности активных свойств дендритов,
- выдвижение гипотез о возможных механизмах взаимовлияний пассивных и активных свойств друг на друга, в том числе при участии нейромодуляторов, и рассмотрение последствий этих взаимовлияний на процессы дендритной интеграции.

Для того чтобы не возникло путаницы, дендриты и дендритное дерево, обладающие только пассивными свойствами, мы в нашей статье будем называть *пассивными дендритами* и *пассивным дендритным деревом*. А дендриты и дендритное дерево, обладающие как пассивными свойствами, так и активными свойствами, мы в нашей статье будем называть *активными дендритами* и *активным дендритным деревом*. Пассивные свойства выступают в роли базиса для интеграции, а активные свойства — в роли своего рода надстройки над ним. Кроме того, для того чтобы подчеркнуть разницу между пассивными и активными свойствами нейрона, мы будем различать *пассивное распространение* и *активное проведение* сигналов. Пассивное распространение мы относим к электротоническим потенциалам, а активное проведение — к кальциевым спайкам, потенциалу действия (ПД) и т.д. (термин “распространение” употребляется в значении распределения потенциала над областью или вдоль объекта, а термин “проведение” — для активных самовоспроизводящихся процессов [82]).

Как при описании и анализе пассивных свойств дендритов, так и при описании и анализе их активных свойств, мы использовали один и тот же доминирующий подход — электрофизиологический. Это связано с тем, что в литературе, посвященной пассивным свойствам, они описываются и анализируются почти исключительно в рамках электрофизиологии, поэтому для более единообразного изложения активные свойства мы также будем описывать и анализировать, насколько это возможно, в рамках электрофизиологического подхода.

ПАССИВНЫЕ СВОЙСТВА ДЕНДРИТОВ

Существенный прогресс в электрофизиологии и биофизике нейрона был достигнут путем применения так называемых кабельных (“телеграфных”) уравнений для описания электрических явлений, происходящих на нем. В этом случае отрезок нейрона уподобляется цилиндру, а внутриклеточное и внеклеточное пространство уподобляется обкладкам конденсатора, разделенным диэлектриком — мембраной [20]. Через пассивные каналы на мембране, как предполагается,

проходит ток “утечки”. Также предполагается, что дендриты не имеют активных проводимостей на мембране и возбуждение к соме нейрона распространяется электротонически [2]. Электротоническое распространение означает распространение электрического тока путем перемещения ионов (главным образом, калия), но без генерации потенциалов действия. В общем случае для отростка нейрона кабельное уравнение будет выглядеть следующим образом:

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{a}{2R_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - i_m,$$

где C_m – удельная емкость мембраны, V – потенциал, a – радиус цилиндра, t – время, R_i – удельное осевое сопротивление, x – длина цилиндра, i_m – мембранный ток.

В случае пассивного кабеля мембранный ток (i_m) равен:

$$i_m = g_L(V - E_L) = \frac{V - E_L}{R_m},$$

где g_L – проводимость “утечки”, R_m – удельное сопротивление мембраны, E_L – потенциал покоя. Тогда кабельное уравнение принимает форму:

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{a}{2R_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{V - E_L}{R_m}.$$

Это уравнение будем называть *пассивным кабельным уравнением*. Если умножить обе части уравнения на R_m и заменить в этом уравнении произведения C_m и R_m на τ_m (т.е. $\tau_m = C_m R_m$) и $aR_m/2R_i$ на λ^2 (т.е. $\lambda^2 = aR_m/2R_i$), то в результате получаем:

$$\tau_m \frac{\partial V}{\partial t} = \lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - V + E_L.$$

Константа τ_m , называемая *постоянной времени мембраны* и константа λ , называемая *характеристической длиной* или *пространственной постоянной*, являются одними из наиболее важных факторов, определяющих пассивные свойства мембраны [20, 81, 82]. Ниже мы покажем, с какими электрическими явлениями, происходящими на нейроне, связаны эти константы.

Помимо этого, для описания пассивных свойств часто используется такой параметр, как *электротоническая длина* L , которая выражается частным от длины отростка x и пространственной постоянной λ , т.е. $L = x/\lambda$. Электротоническая длина разных компарментов нейрона определяет *электротоническую структуру* нейрона [20, 81, 82]. В наших рассуждениях мы будем широко использовать понятия *электротонической длины* и *электротонической структуры*.

Важным биофизическим, и, что ценно, *непосредственно измеряемым*, параметром является

входное сопротивление мембраны R_{IN} . Этот параметр обеспечивает своего рода “меру реагирования” конкретной области нейрона на входной потенциал [81]. R_{IN} равен отношению стационарного (steady) потенциала V_0 , в данной точке нейрона и постоянного тока I_0 , поданного в данную точку, т.е. $R_{IN} = V_0/I_0$ [81]. Соответственно $V_0 = R_{IN}I_0$. Из последнего уравнения видно, что при высоком R_{IN} для генерации значительного потенциала V_0 , на заданном участке нейрона требуется лишь небольшой ток I_0 , а в случае низкого R_{IN} для генерации значительного потенциала V_0 , на заданном участке нейрона требуется значительный ток I_0 [81]. В случае бесконечного цилиндра R_{IN} определяется следующей формулой:

$$R_{IN} = \frac{\sqrt{R_m R_i}}{\pi d^{3/2}} = \frac{\sqrt{0.125 R_m R_i}}{\pi r^{3/2}},$$

где d – диаметр цилиндра и r – радиус цилиндра. Тогда V_0 равен

$$V_0 = I_0 \frac{\sqrt{0.125 R_m R_i}}{\pi r^{3/2}}.$$

Как нетрудно заметить, чем больше радиус (диаметр) цилиндра, тем меньше R_{IN} и, соответственно, тем больший ток I_0 должен быть приложен к конкретному участку мембраны, чтобы вызвать больший потенциал V_0 , и наоборот [81].

Для аксона решение соответствующего кабельного уравнения сводится к случаю бесконечного цилиндра [20, 81, 82]. Для ветвящихся дендритов, однако, решение принимает гораздо более сложную форму. В дендритах электротоническое распространение зависит от так называемых граничных условий, а граничные условия определяются, во-первых, характером ветвления дендритного дерева, а во-вторых, тем, что дендритные ветви ветвятся не бесконечно, а имеют окончания [20, 81, 82]. В сильно разветвленных дендритных деревьях эти граничные условия трудно аналитически анализировать, но последние легко представить в компартментальных моделях [81].

Непосредственный анализ пассивного кабельного уравнения, проведенный разными авторами [20, 66–70, 81, 82], а также анализ решений для бесконечного цилиндра (infinite cylinder), цилиндров с запечатанными концами (finite cylinder) и цилиндров, потенциал на концах которых зафиксирован при потенциале покоя (clamped to the resting potential), показывает следующее:

1. Затухание стационарных (steady) потенциалов в бесконечно длинном отростке нейрона определяется исключительно пространственной постоянной λ . В отростке конечной длины это затухание, помимо λ , зависит еще и от L и граничных условий на конце отростка [20, 66–70, 81, 82].

2. Когда ток течет в направлении конца, зафиксированного при потенциале покоя (т.е. когда к отростку подсоединено большое пассивное дендритное дерево), потенциал сильно ослабляется вдоль этого отростка. Когда ток течет в направлении запечатанного конца (т.е. отросток соединен с малым поддеревом), то затухание очень небольшое [20, 66–70, 81, 82].

3. Чем больше R_m и меньше R_i , тем больше λ и наоборот, чем меньше R_m и больше R_i , тем меньше λ . Однако λ изменяется с квадратным корнем, что является своего рода сдерживающим фактором. Соответственно, высокие значения R_m и низкие R_i препятствуют затуханию потенциалов, а низкие значения R_m и высокие R_i — способствуют [20, 66–70, 81, 82, 88].

4. τ_m определяет временной ход сигналов и временное окно, в пределах которого суммируются постсинаптические потенциалы. Чем выше значения C_m и R_m , тем медленнее распространяются сигналы и больше временное окно для суммации постсинаптических потенциалов, чем ниже значения C_m и R_m , тем быстрее распространяются сигналы и меньше временное окно для суммации постсинаптических потенциалов [20, 81, 82].

Экспериментальные и модельные исследования подтверждают эти выводы [66–70, 81, 82]. Помимо этого, если суммировать все те данные, которые были получены к настоящему времени на основе экспериментальных и модельных исследований пассивных дендритов, то можно сделать следующие выводы:

1. При локальной синаптической активации в пассивном дендритном дереве создается градиент потенциала, т.е. пассивное дендритное дерево *в общем случае* не является изопотенциальным [68, 81, 82].

2. В пассивном дендритном дереве затухание постсинаптических потенциалов асимметрично, т.е. при их распространении в направлении от дендритов к соме, это затухание гораздо более сильное, чем в противоположном направлении. Это явление обусловлено несколькими обстоятельствами. Во-первых, пассивные дендритные деревья имеют несимметричные граничные условия. А во-вторых, затухание определяет несоответствие импеданса (полного сопротивления) между тонкой ветвью с высоким импедансом и толстой ветвью с низким импедансом. Это несоответствие препятствует любому изменению мембранного потенциала. Следствием этой асимметрии является то, что электротоническая структура нейрона зависит от того, в каком направлении распространяется сигнал [68, 81, 82]. Так например, при моделировании пассивных дендритных деревьев гиппокампальных пирамидных нейронов CA1 и CA3, гранулярных нейронов зубчатой фас-

ции Carnevale и соавторы [14] показали, что при распространении сигналов от дистальных дендритов к соме, апикальные и базальные дендритные деревья имеют электротоническую длину приблизительно равную 3 и 2 соответственно. В то время как при распространении сигнала от сомы к дендритам (например, в случае обратнораспространяющегося потенциала действия), электротоническая длина базальных дендритов этих нейронов сокращается почти до нуля, что указывает на то, что они почти изопотенциальны, а апикальный дендрит уменьшается до электротонической длины приблизительно равной 1 [14].

3. Постсинаптические потенциалы в пассивных тонких дендритах характеризуются большой амплитудой (из-за высоких R_{IN} тонких дистальных дендритов) и быстрым временным ходом (из-за малой емкости мембраны) [68, 81, 82].

4. Большая амплитуда локальной деполяризации в дистальных тонких дендритах и сильное ослабление этой деполяризации при пассивном распространении по дендритному дереву в сторону сомы предполагает, что уже пассивное дендритное дерево может быть функционально разделено на отдельные интеграционные блоки [68, 81, 82].

5. Из-за сильного затухания постсинаптических потенциалов при их пассивном распространении от дендритов до сомы и аксонного холмика, необходимо чтобы значительное число входов были активированы в пределах определенного временного окна интеграции, зависящего от τ_m , чтобы был достигнут порог для инициации потенциала действия в аксонном холмике [68, 81, 82].

6. Постсинаптические потенциалы распространяются от входного сайта их инициации до сомы с задержкой. Время задержки постсинаптических потенциалов определяется τ_m [68, 81, 82].

7. Из-за дендритной задержки постсинаптических потенциалов амплитуда соматической деполяризации изменяется в зависимости от того, в какой последовательности активировались проксимальные и дистальные синапсы. Если сначала активируются более дистальные входы, а затем по цепочке все более проксимальные, то хотя соматическая деполяризация и достигает пика позднее, но ее амплитуда гораздо больше, чем в случае если активация тех же синапсов происходит в обратном порядке [68, 81, 82].

8. При пространственной суммации постсинаптических потенциалов необходимо учитывать, насколько сайты инициации этих потенциалов в дендритном дереве удалены друг от друга. Дело в том, что при суммации постсинаптических потенциалов из двух соседних компарментов, величина этого суммированного потенциала гораздо меньшая, чем в случае суммации постсинаптических потенциалов отдельно. Это явление называется *окклюзией*. Таким образом, уже в пассивных

дендритных деревьях постсинаптические потенциалы имеют тенденцию суммироваться нелинейно (сублинейно), и чем более пространственно удалены места инициации постсинаптических потенциалов друг от друга, тем более эта суммация приближается к линейному виду [68, 82].

9. Тормозные синапсы гораздо более эффективно ослабляют дендритные возбуждающие входы, если эти синапсы расположены на пути между местами дендритного возбуждающего входа и сомой, чем в случае, когда возбуждающие и тормозные входы расположены на разных, удаленных друг от друга, ветвях [68, 81].

10. Синаптический вход вызывает сдвиг в мембранном потенциале, соответственно изменяется проводимость мембраны, а также другие кабельные свойства, такие как постоянная времени мембраны, общее сопротивление мембраны в участке дендрита, прилегающего к этому входу, электротоническая длина, входное сопротивление постсинаптической клетки. Таким образом, уже сам синаптический вход изменяет электротоническую структуру нейрона и, соответственно, изменяются интеграционные свойства нейрона. Это изменение интеграционных свойств в свою очередь влияет на суммуцию последующих синаптических входов [68, 81].

11. Электротоническая структура нейрона зависит от того, с какой частотой на него подаются импульсы. Zador и соавторы [105] показали, что при введении в сому пирамидного нейрона синусоидального тока с частотой в 100 Гц базальные дендриты становятся изопотенциальными, а электротоническая длина апикальных дендритов становится примерно равна 1.5. В свою очередь, при введении в сому пирамидного нейрона синусоидального тока с частотой в 500 Гц электротоническая длина базальных дендритов становится приблизительно равной 1, а электротонические длины апикальных дендритов приблизительно становятся равны 4–5. Это явление связано с тем, что мембранная емкость делает дендриты низкочастотным фильтром, т.е. фильтром, эффективно пропускающим сигнал ниже определенной частоты и подавляющим более высокочастотные сигналы. К тому же с ростом частоты величина пространственной постоянной уменьшается, а граничные эффекты становятся менее важными [105].

Эти выводы, помимо прочего, свидетельствуют еще и о том, что уже на уровне пассивных свойств, без привлечения активных проводимостей, дендритное дерево может обладать нелинейностями и неоднородностями в интеграции постсинаптических потенциалов.

Таким образом, при электротоническом пространстве возбуждения от дендрита к соме значительная часть электрического тока теряется [2]. Иначе говоря, при электротоническом рас-

пространении мембранный потенциал распространяется с *декрементом*, т.е. затухает. Так, например, чем дальше место возникновения дендритного постсинаптического потенциала от сомы, тем значительнее величина затухания этого потенциала при его пассивном распространении в сторону сомы, на многих нейронах достигающая кратных величин [88]. Иначе говоря, исходя из представлений о пассивном дендритном дереве, удаленные дендритные синаптические сайты не должны оказывать практически никакого влияния на генерацию ПД на аксонном холмике, а синапсы, которые лежат близко к соме, должны оказывать преимущественное влияние на генерацию ПД. С точки зрения пассивной интеграции, очень важным для возбуждения нейрона является местоположение синапса по отношению к аксонному холмику [65]. Однако, последние исследования *in vivo* [16, 32, 96] убедительно показывают, что постсинаптические потенциалы распространяются по дендритному дереву без значительного предпочтения для близких к аксонному холмику синапсов по отношению к отдаленным, и что общий потенциал от всех синаптических входов равномерно распределяется по всему дендритному дереву [57]. К тому же, как мы сказали выше, появилось огромное число исследований, в которых показано, что дендриты обладают активными свойствами [6, 24, 25, 34, 37–41, 45–49, 58, 77–80, 90, 92]. Если бы нейрон обладал только пассивными свойствами и не имел активных, то генерация потенциала действия на нем, и уж тем более надежное проведение импульсов по нервной цепи, были бы сильно затруднены.

АКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ДЕНДРИТОВ

Дендритные потенциалы, подобные тем, что сейчас называют “дендритными спайками”, наблюдались разными исследователями и на разных нейронах еще с 60-х годов XX века [21, 46, 65, 85]. Эти исследования породили в умах многих авторов сомнения, что дендритная функция определяется только пассивными свойствами, и в последующих работах эти сомнения начали подтверждаться. Так, в исследованиях Llinas и соавторов [45–47] впервые были убедительно продемонстрированы дендритные кальциевые спайки на нейронах Пуркинью мозжечка, а позднее другими авторами – на гиппокампальных [78], таламокортикальных релейных [26], неокортикальных пирамидных [38, 79, 92] и других типах нейронов. Затем в 2000 году были открыты дендритные *NMDA* спайки на базальных дендритах [78], а в 2009 году на апикальных дендритах неокортикальных пирамидных нейронов [41]. Кроме того, на неокортикальных и гиппокампальных пирамидных нейронах было убедительно продемонстрировано такое явление, как обратнораспро-

страняющийся (обратнопроводящийся) ПД [90, 92]. Иначе говоря, нейрон имеет активные дендриты и активное дендритное дерево, а дендритные спайки являются одними из главных игроков, определяющих активные свойства дендритов.

Golding и соавторы [25] называют “*дендритными спайками*” локально генерируемые и пространственно ограниченные регенеративные (самоусиливающиеся) потенциалы в дендритах. Мы, в свою очередь, называем дендритные спайки “особыми локальными мембранными потенциалами на дендритах, дополняющими обычные возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП) и обуславливающими их нелинейную подпороговую суммацию” [1].

К дендритным спайкам относятся: 1) локальный дендритный Na^+ спайк, 2) *NMDA* спайк, 3) Ca^{2+} спайк.

Локальный дендритный натриевый спайк. Локальные дендритные натриевые спайки (dendritic sodium spikes) наблюдаются на базальных дендритах пирамидных нейронов неокортекса [52], гиппокампа [23, 51]. В отношении их присутствия на апикальных дендритах тех же нейронов однозначной информации нет [39, 51, 94]. При достижении дендритной деполяризации порога для открытия потенциал-управляемых натриевых каналов, на тех нейронах, где есть эти каналы, на дендрите генерируется локальный дендритный натриевый спайк, который быстро затухает. В отношении амплитуды локального дендритного Na^+ спайка однозначной информации нет. Одни авторы оценивают его амплитуду примерно в ~40 мВ [52], а другие в ~50–60 мВ [23]. В отношении его продолжительности также нет однозначной информации, ясно только, что она очень короткая [23, 51, 52]. Стоит также сказать, что дендритные спайки в записях чаще всего фиксируются в составе интегрированных плато-потенциалов. Поэтому проявление локального дендритного натриевого спайка на фоне интегрального дендритного плато-потенциала фиксируют как очень небольшой пик (spikelet) перед фазой плато [6]. Однако при соответствующих фармакологических манипуляциях дендритные спайки возможно отделить друг от друга. Функция локальных дендритных Na^+ спайков на данный момент остается не совсем ясной, тем не менее, представление о том, что они способствуют генерации *дендритных спайков* и усиливают ВПСП, поддерживается многими авторами [6, 51, 74, 88]. Кроме того, так как пассивные свойства дендритного дерева способствуют затуханию ВПСП, а локальный дендритный Na^+ спайк является дополнительным источником деполяризации мембраны, то не исключено, что одна из функций этого спайка заключается в противодей-

ствии этому затуханию, по крайней мере, на коротких расстояниях.

Как мы отмечали в предыдущем разделе, тонкие дендриты имеют высокое входное сопротивление R_{IN} , благодаря чему амплитуда ВПСП в них является высокой. Однако для генерации локальных Na^+ спайков, как раз требуются постсинаптические потенциалы с высокой амплитудой для открытия потенциал-управляемых Na^+ каналов. Это говорит о том, что *пассивные свойства нейрона* (в данном случае R_{IN}) *могут влиять на активные свойства* (в данном случае локальный дендритный Na^+ спайк). Кроме того, *не исключено и обратное влияние, когда активные свойства нейрона влияют на пассивные*. Эти мысли являются одними из ключевых в нашей статье и в дальнейших разделах будут поддерживаться.

***NMDA* спайк.** *NMDA* спайк – это дендритный регенеративный потенциал, производимый *NMDA* рецепторным канальным комплексом [8, 49].

По состоянию на сегодняшний день *NMDA* спайки регистрировались на тонких базальных [78] и апикальных [41] дендритах пирамидных нейронов V слоя, в дендритах области пучка пирамидных нейронов II/II слоя [58, 76], а также в шипиковых звездчатых нейронах IV слоя неокортекса [42, 76], средних шипиковых нейронах стриатума [55], шипиковых нейронах миндалины [55], в гиппокампальных пирамидных нейронах [100] и в таламокортикальных нейронах [7].

Как известно, приток кальция является обязательным условием инициации долговременных пластических изменений на нейроне. В то же время в гиппокампальных и неокортикальных пирамидных нейронах *NMDA* рецепторные каналы обеспечивают наибольший, по сравнению с другими ионными каналами, синаптической индуцированный приток кальция в клетку [12]. В связи с этим логично предположить, что функциональное значение подобного расположения *NMDA* рецепторных каналов и, соответственно, образуемых ими *NMDA* спайков, состоит в обеспечении этого Ca^{2+} притока.

NMDA спайки характеризуются резким начальным подъемом с амплитудой в 40–50 мВ, фазой плато и резким спадом в конце фазы плато. Как мы уже сказали выше, на записях дендритных потенциалов непосредственно перед фазой плато часто наблюдается очень небольшой резкий подъем значения потенциала с таким же резким спадом (“spikelet”) [6], обусловленный вкладом потенциал-управляемых натриевых каналов, однако, это регистрируется не всегда. *NMDA* спайки имеют продолжительность 20–100 мс и распространяются на расстояние до нескольких десятков микрометров [8, 77]. В условиях эксперимента *in vitro* они вызываются чаще всего сильной и продолжительной деполяризацией тонких

базальных и апикальных дендритов [78] и воздействием глутамата. Помимо этого, генерация *NMDA* спайков облегчается глутаматом, оставшимся от предыдущих синаптических выбросов, совпадением по времени базальных ВПСП с обратнораспространяющимся ПД и вторичными мессенджерами [49, 77].

Poleg-Polsky [62] делит *NMDA* спайки на *фокальные* (focal) и *глобальные* (global). Согласно экспериментальным данным, для инициации *фокальных NMDA* спайков на неокортикальных пирамидных нейронах достаточен синхронный кластерный синаптический вход на одну дендритную ветвь, состоящий из 10–50 глутаматергических синапсов [49, 63]. С этими данными согласуются и модельные данные [62] – для инициации *фокальных NMDA* спайков на пирамидных нейронах слоев II/III и V необходимо примерно от 30 до 40 (для апикальных дендритов) и примерно от 40 до 70 (для базальных дендритов) кластерных входов, подаваемых на одну ветвь. Для инициации *глобальных NMDA* спайков на тех же нейронах, согласно моделированию требуется примерно от 70 до 200 (для апикальных дендритов) и примерно от 160 до 460 (для базальных дендритов) синхронных входов, случайно распределенных по разным ветвям базальных или апикальных дендритов [62]. Для звездчатых нейронов слоя IV, по данным того же автора [62], для генерации *фокальных NMDA* спайков необходим кластерный вход примерно на 60 синапсов, а для генерации *глобальных NMDA* спайков необходим распределенный вход примерно на 210 синапсов.

Согласно Poleg-Polsky [62], принципиальное отличие *глобального NMDA* спайка от *фокального* в том, что *глобальный* – единственный, а *фокальных* может быть одновременно несколько.

NMDA спайки активно участвуют в дендритной синаптической интеграции, особенно на удаленных синаптических сайтах нейрона, взаимодействуя с локальными дендритными синаптическими потенциалами [74] и способствуют индукции долговременной синаптической пластичности [37, 40, 77]. Дело в том, что *NMDA* спайки имеют длительное временное окно интеграции (до сотен миллисекунд) [62, 63], что способствует как пространственной, так и временной суммации ВПСП. А для индукции долговременных пластических изменений, как мы отметили выше, необходим приток ионов Ca^{2+} , обеспечиваемый *NMDA* спайками [12].

На иницирование дендритных Ca^{2+} спайков *NMDA* спайки влияют на разных нейронах по-разному. Так, на неокортикальных пирамидных нейронах *NMDA* спайки облегчают иницирование дендритных Ca^{2+} спайков [37, 77], что в свою очередь переключает эти нейроны в пачечный режим импульсации. В то время как на таламокор-

тикальных нейронах деполяризация, вызванная *NMDA* спайком, приводит к инактивации Ca^{2+} канала Т-типа, и, соответственно, низкопорогового кальциевого спайка (*LTS*), что переключает режим импульсации этих нейронов с пачечного на тонический [7].

На неокортикальных пирамидных нейронах *NMDA* рецепторы сосредоточены, в основном, в базальных дендритах и в области пучка, поэтому сами по себе *NMDA* спайки распространяться на сому не могут. Однако индуцированная ими деполяризация может распространяться на сому, но уже требуется привлечение других активных дендритных проводимостей. К тому же дендритным потенциалам, порожденным *NMDA* спайками, вероятно, ничто не мешает пассивно (электротонически) распространяться с декрементом к аксо-соматической области. Что, в свою очередь, может вызывать подпороговые колебания потенциалов в соме и на аксонном холмике и способствовать генерации ПД. Причем деполяризация, вызванная *NMDA* спайками, из-за ее большей амплитуды и продолжительности, более эффективно распространяется на сому нейрона, чем подпороговые ВПСП [37]. Последний тезис усиливает еще и то обстоятельство, что генерация *глобального NMDA* спайка, согласно Poleg-Polsky [62], всегда должна сопровождаться инициацией ПД на аксонном холмике.

Кроме того, суммация ВПСП с участием *NMDA* спайков принимает супралинейный характер [40, 41, 62]. Причем это характерно как для *фокальных*, так и для *глобальных NMDA* спайков. Однако, учитывая то обстоятельство, что на дендритах могут одновременно присутствовать несколько *фокальных NMDA* спайков, эта суммация может принимать многоуровневый характер и тоже может быть нелинейна. И действительно, по данным Poleg-Polsky [62], в случае суммации потенциалов, произведенных глутаматными рецепторами из 2 ветвей базальных дендритов пирамидных нейронов V слоя, степень нелинейности составляет $9 \pm 2\%$, а в случае суммации потенциалов из 10 ветвей – $20 \pm 9\%$. Такой прирост, не столь бурный, каким он мог бы быть, обусловлен, по нашему мнению, в первую очередь противодействием процессу супралинейной суммации со стороны пассивных свойств мембраны.

Стоит заметить, что электротонические свойства дендритного дерева уже сами по себе способствуют генерации *фокальных NMDA* спайков на дистальных дендритах. Данное обстоятельство связано с тем, что амплитуда синаптических потенциалов, из-за высокого входного сопротивления R_{IN} , имеет наибольшее значение в самых тонких дендритах, многие из которых как раз и являются наиболее удаленными от сомы. А для генерации *NMDA* спайков как раз необходима значительная

деполяризация для снятия Mg^{2+} блока [49, 62, 63]. Учитывая эту зависимость *NMDA* спайков от R_{IN} и то, что R_{IN} изменяется в зависимости от диаметра дендрита, можно предположить, что вероятность генерации *NMDA* спайка зависит от диаметра дендрита, и действительно, работа Poleg-Polsky от 2015 года это подтверждает [62].

Вышесказанное в очередной раз является демонстрацией влияния пассивных свойств на активные.

Ca²⁺ спайки. Ca²⁺ спайк — это тип дендритного спайка с продолжительностью более 10 мс, опосредуемый потенциал-управляемыми кальциевыми каналами и обычно вызываемый достаточно продолжительной дендритной деполяризацией [91]. Ca²⁺ спайки делят на низкопороговые и высокопороговые [89], хотя существуют дендритные кальциевые спайки и *смешанного* типа [59]. Ca²⁺ спайки широко распространены на нейронах ЦНС.

Низкопороговые Ca²⁺ спайки (*LTS*), в основе которых лежат низкопороговые (Т-типа) Ca²⁺ токи [29, 31, 89, 99], регистрировались на нейронах нижней оливы [89], таламокортикальных нейронах [56, 106], нейронах медиального септума [84], интернейронах коры [24]. Для *LTS* спайков пороговое значение генерации составляет около $-65...-50$ мВ [60], а кинетика инактивации, определяющая их продолжительность, соответствует кинетике инактивации Т-каналов и составляет от 20 до 60 мс [60].

Высокопороговые Ca²⁺ спайки (*HTS*), в основе которых лежат высокопороговые (*L*- и *N*-типов) Ca²⁺ токи [29, 31, 89, 99], были обнаружены на дофаминергических нейронах черной субстанции [56], нейронах латеральной миндалины [31] и нейронах ствола мозга [93]. Для *HTS* спайков пороговое значение генерации составляет около $-30...-20$ мВ [34, 99], а их кинетика инактивации более продолжительна, чем у *LTS* спайков [102].

На неокортикальных пирамидных нейронах регистрируются кальциевые спайки *смешанной* природы, с преобладающим вкладом высокопороговых кальциевых проводимостей [59].

Иначе говоря, кальциевые спайки могут быть подпороговыми (*LTS* кальциевые спайки), сверхпороговыми (*HTS* кальциевые спайки) и со смешанными свойствами.

К генерации дендритных Ca²⁺ спайков может привести продолжительная деполяризация дистальных апикальных дендритов [38, 63] или пачка обратнораспространяющихся ПД (о которых будет написано ниже) с частотой ≥ 100 Гц, как, например, для пирамидных нейронов слоя V [38, 74]. Кроме того, индукции Ca²⁺ спайков способствуют *NMDA* спайки [77], на что мы уже обращали внимание выше.

Помимо вышеперечисленных способов генерации Ca²⁺ спайков, для нас представляет интерес также *ацетилхолин-зависимый способ*. Ca²⁺ спайк может быть вызван применением агонистов мускариновых ацетилхолиновых рецепторов [50, 72]. Причем Ca²⁺ спайк, вызванный таким способом, не имеет выраженного декремента при проведении к соме [50, 72], часто приводя к серии ПД [72, 103]. Данный способ генерации Ca²⁺ спайков связан с тем, что активация мускариновых ацетилхолиновых рецепторов приводит к блокированию потенциал-управляемых калиевых каналов М-типа (KCNQ/Kv7 каналы), производящих I_M ток [2]. Каналы М-типа могут с большой вероятностью быть открыты при мембранных потенциалах близких к потенциалу покоя, внося некоторый вклад в “утечку” и частично в пассивные свойства мембраны [2, 87], а блокирование этих каналов уменьшает калиевую проводимость при потенциалах, близких к потенциалу покоя, и мембрана деполяризуется [2]. Однако источник этой деполяризации еще до конца не понят, так как закрытие каналов М-типа само по себе деполяризации вызывать не может. Тем не менее, есть определенный прогресс в понимании источника этой деполяризации. Yamada-Hanff и Bean [103] изучали спонтанную импульсацию на гиппокампальных CA1 пирамидных нейронах, вызванную применением агонистов мускариновых рецепторов, и связывают эту деполяризацию с неспецифическим катионным током на ранней стадии развития этой деполяризации и с persistent (персистирующим) натриевым током ($I_{Na, p}$) на поздней стадии ближе к порогу генерации потенциала действия. Однако это вовсе не означает, что те же самые ионные токи являются источником индуцированной блокадой М-тока деполяризации, например, на неокортикальных пирамидных нейронах. В качестве наиболее вероятного источника деполяризации здесь, помимо неспецифического катионного тока и $I_{Na, p}$ тока, выступает также I_h ток, который также изучался Yamada-Hanff и Bean [103]. *Ацетилхолин-зависимый способ* генерации Ca²⁺ спайков является демонстрацией того, как одни активные свойства (I_M ток, неспецифический катионный ток, $I_{Na, p}$) могут влиять на другие (Ca²⁺ спайки).

Кальциевые спайки играют важную роль в дендритной интеграции, взаимодействуя, как и *NMDA* спайки, с локальными дендритными постсинаптическими потенциалами [74], а также в индукции долговременной синаптической пластичности [37, 41]. Последнее связано с тем, что, во-первых, вход ионов кальция в клетку сам по себе является обязательным условием для индукции долговременных пластических изменений [33, 49, 86], а во-вторых, Ca²⁺ спайки участвуют в генерации пачечной активности нейрона [38, 39].

Стоит сказать, что Ca^{2+} спайки, в отличие от *NMDA* спайков, могут *проводиться* от мест своего возникновения по дендритному дереву в сторону сомы благодаря открытию соответствующих Ca^{2+} каналов. Это связано с тем, что Ca^{2+} каналы, например, на пирамидных нейронах слоя V [71], примерно равномерно распределены по мембране в отличие от *NMDA* рецепторных каналов. Однако нельзя сказать, что на всех нейронах, которые генерируют дендритные кальциевые спайки, последние гарантированно инициируют ПД на аксонном холмике. Одной из причин такой ненадежности проведения Ca^{2+} спайков является то, что их проведению до аксонного холмика (зоны генерации ПД) препятствуют трансмембранные K^+ токи, а также пассивные свойства мембраны. Весьма вероятно также, что потенциалы, индуцированные дендритными Ca^{2+} спайками, могут распространяться электротонически, точно так же, как и в случае с *NMDA* спайками. Учитывая эти обстоятельства, а также влияние изменения пассивных свойств мембраны на распространение потенциалов в дендритном дереве, можно предположить, что надежность проведения Ca^{2+} спайков увеличивается при уменьшении калиевых токов и токов “утечки” (например, блокады I_M тока) и увеличении R_m и, соответственно, увеличении λ и уменьшении L и наоборот.

Эти соображения вновь показывают возможность влияния пассивных свойств на активные, а также демонстрируют пример влияния одной группы активных свойств (K^+ токи) на другие активные свойства (Ca^{2+} спайки). Кроме того, подытоживая вышесказанное, можно сказать, что важным общим свойством разных типов дендритных спайков является усиление с их помощью действия ВПСР на аксонный холмик нейрона, порождающий ПД.

Обратнораспространяющийся ПД (Back-propagating action potential). Немаловажным явлением, связанным с активными свойствами мембраны дендритного дерева, является “обратнораспространяющийся (обратнопроводящийся) ПД” (ОбрПД). Он опосредуется, главным образом, потенциал-управляемыми натриевыми каналами. ОбрПД в сущности тот же самый ПД, который генерируется на аксонном холмике, но обратно, ретроградно проводится (распространяется) в дендритное дерево. В отличие от аксонального ПД проведение (распространение) ОбрПД по дендритному дереву гораздо менее надежно – ОбрПД затухает. Величина этого затухания различается у разных нейронов [88]. На неокортикальных пирамидных нейронах ОбрПД являются кратковременными, и величина их декрементов является хотя и значительной, но гораздо меньше, чем, например, на нейронах Пуркинью мозжечка [40, 86]. Однако, однозначно говорить только исключи-

тельно о *проведении* ОбрПД (т.е. активном процессе) нельзя. Для разных нейронов существует своего рода баланс между активным процессом (т.е. *проведением*) и пассивным процессом (т.е. *распространением*). Причем на одних нейронах этот баланс смещен в одну сторону, а в других в другую. Так, для нейронов Пуркинью более точно говорить скорее о *распространении* ОбрПД, а для дофаминергических нейронов скорее о *проведении* ОбрПД [97]. Учитывая это обстоятельство и исходя из пассивных свойств мембраны, описанных в предыдущем разделе, логично предположить, что на тех нейронах, на которых ОбрПД скорее *распространяется*, чем *проводится*, это *распространение особенно чувствительно к изменению пассивных свойств мембраны*, т.е. наблюдается явление аналогичное проведению Ca^{2+} спайков. Так, чем меньше токи “утечки” и чем больше R_m и, соответственно, больше λ и меньше L , тем меньший декремент испытывает ОбрПД при проведении (распространении) и тем это проведение (распространение) более надежно. И наоборот, чем больше токи “утечки” и чем меньше R_m и, соответственно, меньше λ и больше L , тем больший декремент испытывает ОбрПД при проведении (распространении) и тем это проведение (распространение) менее надежно.

Важнейшими функциями ОбрПД являются следующие:

1. Критическая роль в индукции долговременной потенциации и долговременной депрессии, что было продемонстрировано многими авторами на неокортикальных пирамидных нейронах [40].

2. Роль функционального “ретроградного мессенджера”, информирующего вход нейрона об активности его выхода, что создает предпосылки для детекции совпадающих сигналов (coincidence detection), поступающих на дистальные и проксимальные дендриты данного нейрона [74].

Одиночный ОбрПД сам по себе не вызывает дендритные спайки в неокортикальных пирамидных нейронах, но существенно понижает порог для их возникновения [38, 41]. Так, сопряжение в пределах определенного временного окна подпорогового потенциала, образуемого с помощью ВПСР в дистальных дендритах, с одной стороны, и ОбрПД, с другой стороны, может вызывать дендритный Ca^{2+} спайк. Последний в итоге приводит к генерации пачки из 2–3 ПД на аксонном холмике [38, 41]. К тому же, высокочастотная (≥ 100 Гц) пачка ОбрПД приводит к генерации Ca^{2+} спайка на дистальной области апикальных дендритов пирамидных нейронов слоя V [38, 74], который, в свою очередь, может снова вызывать повторную пачку из 2–3 ПД, генерируемых на аксонном холмике. Механизм, при котором ОбрПД вызывает сильный Ca^{2+} спайк, а уже тот, в свою очередь, вызывает ПД на аксоне, называется ВАС

firing (backpropagating AP activated Ca^{2+} spike firing) [38, 41, 74].

Таким образом, влияя на величину декремента ОбрПД как с помощью пассивных, так и с помощью активных свойств, можно потенциально повлиять на вероятность генерации Ca^{2+} спайка. Это еще один пример возможного взаимовлияния пассивных и активных свойств дендритов.

Потенциал-управляемые и кальций-управляемые калиевые (K^+) токи. Как у потенциал-управляемых, так и у кальций-управляемых калиевых токов имеется общая функция по отношению к дендритной деполяризации — ее ослабление [9, 28]. Тем не менее, это ослабляющее влияние на дендритные спайки и ОбрПД обеспечивается, главным образом, I_A и I_M токами. Данное обстоятельство связано с тем, что среди потенциал-управляемых K^+ токов имеются токи как с быстрой кинетикой активации и инактивации — I_A ток [9], так и с очень медленной — I_D ток [10]. Поэтому, при деполяризации в дендритном дереве из всех калиевых токов сначала активируются такие токи как I_A , а затем более медленные, такие как I_D и в последнюю очередь — кальций-управляемые калиевые токи. Благодаря этому обстоятельству более медленные I_D и кальций-управляемые калиевые токи могут не успеть сработать во время *одиночного* дендритного спайка. Тем не менее, во время серии ОбрПД, вклад более поздно открывающихся калиевых каналов (и в том числе кальций-управляемых) становится более ощутимым. И действительно, например, пачечный паттерн неокортикальных пирамидных нейронов часто зависит от дендритных спайков [37–41], и во время серии ПД и соответствующих им ОбрПД эффект кальций-управляемых и других медленно-активирующихся калиевых токов ярко проявляется — последние ОбрПД в серии затухают сильнее [35, 95]. Одним из возможных механизмов этого явления может быть влияние этих медленно-активирующихся калиевых проводимостей на дендритные спайки. Тем не менее, даже в случае блокирования всех потенциал-управляемых калиевых токов, та дендритная деполяризация, которой способствуют дендритные спайки, не увеличивает количество ПД, генерируемых нейроном. Даже наоборот, их количество падает, но ПД становятся более широкими, чем в случае, если бы потенциал-управляемые калиевые токи не были заблокированы [35, 95, 98]. А в связи с тем, что разные нейроны имеют разный состав и расположение на мембране калиевых каналов, вклад калиевых токов в ослабление дендритных деполяризующих потенциалов будет различаться для разных нейронов [48, 88].

О роли I_M калиевого тока мы уже сказали, когда говорили о *ацетилхолин-зависимом способе* ге-

нерации Ca^{2+} спайков. Здесь же мы добавим, что по данным Yue и Yaari [104], применение блокаторов KCNQ/Kv7 каналов Linopirdine и XE-991 изменяло мембранный потенциал (приводило к деполяризации) гиппокампальных CA1 пирамидных нейронов (похоже, за счет вышеописанного механизма, предложенного Yamada-Hanff и Bean [103]) и увеличивало входное сопротивление R_{IN} , в то время как применение активатора KCNQ/Kv7 каналов Retigabine уменьшало R_{IN} . Это еще раз демонстрирует влияние активных свойств (I_M тока) на пассивные (R_{IN}).

Кроме того, по данным Wilson [101] активация потенциал-управляемых калиевых токов, происходящая при значениях мембранного потенциала примерно в -60 мВ, увеличивает электротоническую длину дендритов шипиковых стриатальных нейронов (striatal spiny neurons), что опять-таки является проявлением взаимодействия активных и пассивных свойств мембраны. Это дополнительно подтверждает правило, которое мы обозначили в разделе, посвященном пассивным свойствам, а именно, что синаптический вход изменяет электротоническую структуру нейрона.

Таким образом, мы можем заключить, что потенциал- и кальций-управляемые калиевые каналы оказывают угнетающее действие на дендритную деполяризацию, и оно проявляется тем сильнее, чем длиннее серия генерируемых нейроном ПД. Это означают, что с помощью потенциал- и кальций-управляемых калиевых каналов поддерживается отрицательная обратная связь по отношению к дендритной деполяризации. Это явление выступает в роли внутреннего ограничителя, который не позволяет дендритной деполяризации перевести нейрон в режим гипервозбудимости. Дендритная система этих каналов играет роль своеобразного противовеса перевозбуждению нейрона. Важно отметить, что, как мы видим, активные свойства дендритной мембраны влияют на деполяризацию не только усиливающим образом в виде дендритных спайков, но и ослабляющим в виде калиевых токов. Иначе говоря, активные свойства дендритной мембраны имеют разную направленность по отношению к возбуждению.

I_h ток. I_h ток производится каналами *HCN* (*hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated*), активируемыми гиперполяризацией, зависящими от циклических нуклеотидов. Эти каналы имеют несколько подтипов с различающейся кинетикой [11]. На разных нейронах этот ток играет совершенно разные, во многом даже противоположные, функции. Так, на таламокортикальных релейных нейронах этот ток является пейсмекерным, действуя в паре с низкороговым кальциевым (I_T) током, производящим *LTS* дендритные кальциевые спайки [11]. Иначе говоря, на этих нейронах

I_h ток способствует генерации дендритных спайков. На неокортикальных пирамидных нейронах действие этого тока совершенно иное. Даже в пределах разных компартментов пирамидного нейрона оно различается. Так, на дистальных апикальных дендритах I_h ток ослабляет дендритные спайки и ВПСП [27]. В то же время на проксимальных дендритах он оказывает возбуждающее действие, уменьшая порог для генерации ПД [27].

I_h ток, как и некоторые другие потенциал-управляемые проводимости, также взаимодействует с пассивными свойствами для управления интегративными свойствами нейрона. При блокаде HCN каналов значительно увеличивается R_{IN} [3, 64]. По данным Wilson [101] в шипиковых стриатальных нейронах электротоническая длина дендритов относительно велика из-за действия I_h тока. Функция этого тока в данном случае, аналогична токам утечки (напомним, что пассивные токи утечки являются одним из проявлений кабельных свойств мембраны). Этот ток удерживает мембранный потенциал этих нейронов на относительно гиперполяризованных значениях (-90 мВ). Когда синаптическое возбуждение изменяет мембранный потенциал примерно до -75 мВ, I_h ток деактивируется, проводимость мембраны уменьшается и увеличивается входное сопротивление клетки. Соответственно, электротонические длины дендритов уменьшаются, и дендритное дерево электротонически становится более компактным. Как мы уже отмечали выше, синаптические входы в один момент времени изменяют ответ нейронов в другой. Однако, в отличие от потенциал-управляемых калиевых токов, в данном случае при деактивации I_h тока синаптическими входами в один момент времени последующие синаптические входы более эффективны для деполяризации клетки [101]. Как нетрудно догадаться, это уменьшение электротонической длины дендритов этих нейронов и усиление эффективности синаптических входов наблюдается только до тех пор, пока мембранный потенциал не достигнет значения примерно в -60 мВ. Иначе говоря, благодаря I_h току, репертуар возможностей дендритной интеграции, который имеет нейрон, становится еще более разнообразным.

Таким образом, такое проявление активных свойств дендритной мембраны, как I_h ток, сочетает в себе разнонаправленные свойства: как усиление, так и ослабление дендритной деполяризации. А то, какое из двух этих свойств проявит данный ток, определяется расположением HCN каналов на дендритном дереве нейрона.

Обобщая все сказанное нами выше в отношении активных свойств дендритов, можно сказать, что в противоположность их пассивным интегрирующим свойствам, для активных свойств важно не только положение и кластеризация синапти-

ческих входов на дендритном дереве [57], но и расположение на дендритах ионных каналов, обеспечивающих собственные активные свойства дендритов. Кроме того, активные свойства дендритов динамичны сами по себе и подвержены влиянию изменения значений пассивных параметров дендритов, а пассивные свойства подвержены влиянию со стороны активных свойств, а также характеристик синаптического входа.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОМОДУЛЯТОРОВ НА ПАССИВНЫЕ И АКТИВНЫЕ СВОЙСТВА И НЕКОТОРЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЕНДРИТНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Как мы упомянули в разделе, посвященном пассивным свойствам, ток “утечки” течет через пассивные каналы на мембране. Пассивными они, согласно кабельной теории, называются потому, что они все время открыты, на них не влияет изменение мембранного потенциала и на них нельзя как-то подействовать. Каналы, удовлетворяющие всем 3 условиям, можно было бы назвать “истинно пассивными”. Однако, могут возникнуть вполне резонные вопросы: существуют ли эти каналы в реальности? К какому семейству относятся? А действительно ли они так уж пассивны?

Одними из главных претендентов на роль пассивных каналов, насколько мы знаем, являются представители two-pore domain калиевых каналов [22, 54]. Эти каналы удовлетворяют двум перечисленным условиям, но, как недавно выяснилось, на эти каналы можно повлиять с помощью нейромодуляторов. Так, эти каналы блокируются при активации протеинкиназы C (PKC) [22, 54]. Иначе говоря, в случае блокады two-pore domain калиевых каналов мембранный ток i_m может стать либо очень малым, либо его значение становится равным нулю. В этом случае, при распространении потенциала по дендриту ток должен практически не тратиться на “утечку” и электротоническое распространение должно стать гораздо более эффективным, приводя к уменьшению электротонической длины L и делая дендритное дерево электротонически более компактным, а сумму ВПСП не сублинейной, а линейной.

Кроме того, по данным Spruston и Johnston [87] при потенциале покоя могут быть активны медленноинактивирующийся K^+ ток (I_D), калиевый ток I_M , persistent натриевый ток ($I_{Na, p}$), низкопороговый кальциевый ток T-типа ($I_{Ca, T}$) и активируемый гиперполяризацией, зависящий от циклических нуклеотидов I_h ток. Согласно Spruston и Johnston [87] эти токи хотя и являются потенциал-управляемыми, но так же, как и пассивные каналы, могут вносить вклад в “утечку”, определяя, хотя и частично, пассивные свойства мембраны.

Иначе говоря, такая пассивная характеристика, как удельное сопротивление мембраны (R_m), определяется плотностью и распределением проводимостей, открытых при потенциале покоя [85]. Кроме того, соответствующие каналы, которые продуцируют эти токи, за исключением $I_{Na, p}$, могут быть сильно ослаблены и заблокированы при активации *PKC* [18, 43, 60, 73, 98], в то время как, $I_{Na, p}$ усиливается при активации *PKC* [19]. Поэтому модуляция этих токов с помощью *PKC*, как нетрудно догадаться, должна изменять величину “утечки”. Соответственно, в том случае, если мембрана не содержит других “истинно пассивных” каналов и R_m детерминируется вышеназванными токами, тогда R_m , считающееся согласно кабельной теории *постоянной величиной*, таковой, на самом деле, *не является*. А учитывая зависимость постоянной времени мембраны τ_m и характеристической длины λ от R_m , следует признать, что *переменными величинами являются τ_m и λ* . Таким образом, исходя из вышесказанного, весьма вероятно, что пассивные свойства мембраны не являются постоянными величинами и изменяются в зависимости от изменения мембранного потенциала и нейромодулирующих влияний. К подобным выводам пришли и другие авторы [44, 61, 87].

Нейромодуляторы действуют и на другие активные проводимости. Так, например, *PKC* путем фосфорилирования *NMDA*-рецепторного канала увеличивает скорость его открытия [36] и способствует, как мы считаем, генерации *NMDA* спайков [1]. Учитывая то, что несколько фокальных *NMDA* спайков могут присутствовать на разных дендритных ветвях одновременно [62] (например, по одному фокальному *NMDA* спайку на одной ветви), возможна ситуация, когда в один и тот же момент времени, в случае одновременного синаптического входа на разные части дендритного дерева, на какой-то из его частей (например, на апикальных дендритах) суммация ВПСП будет супралинейная, благодаря активности *PKC* и активации *фокальных NMDA* спайков. Но в то же самое время в остальных частях дендритного дерева (например, на базальных дендритах), где активность *PKC* низкая, суммация будет носить линейный или, благодаря пассивным свойствам, сублинейный характер. Эта возможная ситуация еще раз демонстрирует возможные неоднородности и нелинейности в суммеции ВПСП.

Как мы описывали в предыдущем разделе, дендритные спайки могут взаимодействовать между собой, например, *NMDA* и кальциевые спайки. А кроме того, как мы предполагали в одной из наших работ, могут взаимодействовать между собой и другие активные проводимости, взаимно усиливая или ослабляя друг друга, в том числе под действием нейромодуляторов [1]. Все

это делает еще более разнообразным характер суммации постсинаптических потенциалов.

В контексте всего вышеизложенного, хотелось бы еще обратить внимание на некоторые проблемы, связанные с компьютерным моделированием пассивных и активных свойств. При моделировании пассивных и активных мембранных свойств, например, с помощью программы NEURON [15], такой базовый параметр пассивной мембраны как R_m считается постоянной величиной. Однако, как мы показали выше, весьма вероятно, что R_m не является константой. А уже это, в свою очередь, отразится на других биофизических параметрах, зависящих от R_m (λ , τ , L , R_{IN} и др.), и на описанных выше активных свойствах дендритов, вероятно, зависящих от этих параметров. В связи с этим встает вопрос, насколько релевантно использовать в качестве базиса для моделирования модель мембраны с постоянным значением R_m ? Ответ на этот вопрос может, на наш взгляд, быть получен при сравнении моделей с переменным и постоянным значением R_m .

Помимо этого, если в кабельном уравнении мембранный ток i_m заменить не на $g_L(V - E_L)$, как это делается в случае пассивной мембраны, а на

$$i_m = g_{Na}m^3h(V - E_{Na}) + g_Kn^4h(V - E_K) - g_L(V - E_L),$$

где g_{Na} — максимальная проводимость транзиторного Na^+ тока, g_K — максимальная проводимость потенциал-управляемого K^+ тока, m , h , n — переменные, определяющие скорость открытия и закрытия соответствующих ионных токов, E_{Na} — потенциал реверсии транзиторного натриевого тока, E_K — потенциал реверсии потенциал-управляемого K^+ тока, то, в таком случае, мембрана имеет активные свойства и получается следующее уравнение:

$$c_m \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{a}{2R_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - g_{Na}m^3h(V - E_{Na}) + g_Kn^4h(V - E_K) - g_L(V - E_L).$$

Как нетрудно заметить, это кабельная версия одномерного уравнения Ходжкина—Хаксли [30], учитывающая некоторые из активных проводимостей. Однако, если транзиторный Na^+ и потенциал-управляемый K^+ токи (в этой кабельной версии уравнения Ходжкина—Хаксли могут быть и другие проводимости, например, кальциевые, опосредованные *NMDA* рецепторами и т.д.) подавить с помощью *PKC* [13, 17, 18, 53], то эта кабельная версия уравнения Ходжкина—Хаксли, по сути, вновь сводится к обычному пассивному кабельному уравнению, где мембранный ток i_m равен $g_L(V - E_L)$, что, как нетрудно догадаться, должно оказывать значительное влияние на инте-

гративные свойства нейрона. Нейромодуляторы в данном случае, по сути, уменьшают значения проводимостей g_{Na} и g_K в этом уравнении для активных свойств. Однако обычно при моделировании подобные динамические процессы не учитываются, хотя значительное влияние нейромодуляторов как *in vitro*, так и *in vivo* на возбудимость нейрона бесспорно. При моделировании каждый сегмент дендритного дерева, вне зависимости от того, какие процессы на нем происходят, описывается единообразными уравнениями [15, 30]. На наш взгляд, стоит учитывать подобные динамические процессы, так как это может помочь предсказать с помощью модельных экспериментов новые, до этого скрывавшиеся от взора исследователя, явления.

Несмотря на то, что метод подгонки (fitting) биофизических параметров под экспериментальные данные уже давно и широко используется, в целом отвечая требованиям, предъявляемым к нему большинством исследований [5], по нашему мнению, большее соответствие моделей как можно более широкому набору экспериментальных данных может позволить биофизическим моделям показывать гораздо большую предсказательную силу в отношении новых явлений, чем биофизическим моделям, симулирующим ограниченный круг этих данных. Заметим, что некоторые биофизические параметры, такие, например, как проводимость, очень часто не соответствуют экспериментальным данным или значительно им противоречат [5]. Показательными в этом отношении являются 2 следующие модели неокортикальных нейронов слоя V.

В модели Almog и Korngreen [4] содержится более реалистичный набор ионных токов [71], чем в модели Schaefer и соавторов [75]. К тому же, модель Almog и Korngreen [4] способна воспроизводить гораздо больше экспериментально наблюдаемых явлений, таких как ОбрПД, Ca^{2+} спайк в апикальном пучке, *NMDA* спайк в дистальном апикальном пучке, *BAC firing* и др., в то время как модель Schaefer и соавторов [75] способна воспроизводить только ОбрПД, дендритный Ca^{2+} спайк и *BAC firing*. Благодаря этой большей реалистичности, по сравнению с моделью Schaefer и соавторов, модель Almog и Korngreen [4] предсказала следующее явление: если потенциал-управляемые Na^+ каналы блокировать на начальном сегменте аксона, то дендритный Ca^{2+} спайк в апикальном пучке должен генерироваться, даже когда ток вводится в проксимальных дендритах. И действительно, в своей работе в 2016 году Almog и Korngreen [5] подтвердили это предположение на натурном эксперименте. Модель Schaefer и соавторов [75] оказалась совершенно неспособной предсказать подобное явление, и в ней при блокаде аксональных потенциал-управляемых Na^+ то-

ков наблюдался не Ca^{2+} спайк, а, согласно Almog и Korngreen [5], лишь небольшое изменение мембранного потенциала, в то время как модель Almog и Korngreen [4] показывала реалистичный ОбрПД и реалистичный Ca^{2+} спайк.

Стоит также отметить, что при симуляции компартментальных моделей нейронов биофизические параметры, в том числе состав трансмембранных ионных токов на конкретном компартменте нейрона, величины проводимостей этих токов, параметры, определяющие скорость открытия и закрытия ионных каналов, фиксированы и не меняются в процессе выполнения программы (прогона модели) [5]. В некоторых моделях имеется возможность менять эти предустановленные биофизические параметры, однако делать это можно только перед запуском программы, а не во время прогона модели [5, 41]. В связи с обстоятельствами, изложенными выше, встает вопрос об изменении параметров, ассоциированных с пассивными и активными свойствами, в процессе выполнения программы, моделирующей эти свойства. Однако ни в одной из имеющихся на данный момент моделей нейрона этот подход не был использован [5]. Хотя использовать модель с активными свойствами и переменными значениями пассивных свойств мембраны, зависящих от активных проводимостей, было бы очень интересно.

Вышеизложенное дает наглядную демонстрацию важности соответствия биофизических моделей как можно более широкому кругу экспериментальных данных и показывает, что благодаря моделированию можно делать предсказания дендритных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе мы обобщили опубликованные за несколько десятилетий данные по пассивным и активным свойствам дендритного дерева и продемонстрировали широкий спектр сложных мембранных явлений на дендритах, ответственных за интеграцию входных сигналов на нейроне.

Пассивное дендритное дерево в общем случае не является изопотенциальным. Затухание дендритных потенциалов в пассивном дендритном дереве асимметрично и зависит от направления их распространения. В самых удаленных и тонких дендритах амплитуда ВПСП максимальна. Для инициации ПД на аксонном холмике нейрона с пассивным дендритным деревом требуется значительное число входов. Потенциалы в пассивном дендритном дереве распространяются с задержкой. Величина деполяризации на some нейрона с пассивным дендритным деревом зависит от того порядка, в каком активируются проксимальные и дистальные дендриты. Сдвиг в мем-

бранном потенциале изменяет кабельные свойства дендритов. Иначе говоря, электротоническое распространение и характер дендритной интеграции зависят от пассивных свойств дендритов.

Обобщая все то, что нами было изложено в отношении пассивных свойств и активных свойств дендритов, мы приходим к следующему основному выводу: *изменение значений пассивных параметров дендритов приводит к изменению величин затухания дендритных потенциалов, а также оказывает влияние на активные свойства дендритов и суммацию этих потенциалов. А активные свойства дендритов потенциально могут изменять значения их пассивных свойств.* Эти возможные механизмы взаимовлияния пассивных и активных свойств проявляются, по-нашему мнению, в следующем:

1. Супралинейной суммации ВПСП, обеспечиваемой дендритными спайками, противостоят калиевые токи, I_h ток и пассивные свойства дендритов.

2. Дендритные спайки взаимодействуют друг с другом и обратнораспространяющимся потенциалом действия, взаимно усиливая друг друга.

3. Электротоническому распространению и уменьшению затухания потенциалов, индуцированных дендритными спайками, надежности проведения Ca^{2+} спайка и надежности распространения (проведения) обратнораспространяющегося ПД (ОбрПД) способствует, как мы предполагаем, уменьшение токов “утечки”, увеличение R_m , увеличение λ , уменьшение L . И наоборот, затухание электротонических потенциалов, индуцированных дендритными спайками, ненадежность проведения Ca^{2+} спайка и ненадежность распространения (проведения) ОбрПД увеличиваются, как мы предполагаем, при увеличении токов “утечки”, уменьшении R_m , уменьшении λ , увеличении L .

4. Пассивные параметры, вероятно, не являются постоянными величинами, а некоторые из них, такие, например, как ток “утечки”, R_m и, соответственно, λ , L и τ_m , определяются несколькими потенциал-управляемыми токами и токами, считающимися согласно кабельной теории пассивными, но таковыми в полной мере не являющимися. На эти токи можно воздействовать с помощью нейромодуляторов и изменять значения этих, так называемых пассивных, параметров мембраны дендритов. А уже это, в свою очередь, отражается на затухании электротонических потенциалов и пространственной и временной суммации постсинаптических потенциалов.

Учитывая эти выводы, можно заключить, что термин “пассивный” является не вполне правильным, так как пассивные свойства модулируются “активными” проводимостями. К подобному выводу пришел в своей работе и Poolos [64].

При моделировании дендритных явлений важно, чтобы биофизические модели соответствовали как можно более широкому кругу экспериментальных данных, и у подобных моделей, в таком случае, будет гораздо большая предсказательная сила, чем у моделей, симулирующих ограниченный круг этих данных.

Таким образом, дендритное дерево является активным регулятором функционирования нейрона с широким набором инструментов для этого. Более того, мы можем утверждать, что дендритное дерево представляет собой не простое “приемное суммирующее устройство” с кабельными свойствами, а *сложный многоуровневый пластичный адаптивный управляющий аппарат*, регулирующей состояние нейрона и режим его импульсации в зависимости от его активности. В целом, дендритное дерево можно образно представить себе как сложную систему балансиров, рычагов и противовесов, включающую в себя как прямые, так и обратные связи и напоминающую некое гомеостатическое устройство. В роли таких рычагов и противовесов выступают ионные каналы разных видов, расположенные на мембране дендритов и работающие в разных режимах. И проявлением работы именно этой системы является характер суммации ВПСП, что детерминирует выходной паттерн разрядки нейрона. В соответствии с вышесказанным, мы рекомендуем принять в качестве важного атрибутивного свойства нейрона то, что он обладает определенной “самостоятельностью” и собственными механизмами саморегуляции, адаптации и пластичности на уровне активного дендритного дерева, которое использует для модификации своей деятельности разнообразные дендритные явления, в частности, дендритные спайки. Нельзя низводить нейрон до уровня простого пассивного исполнителя команд, приходящих к нему по синаптическим входам.

В заключение стоит сказать, что пассивные свойства дендритов за последние более полувека исследованы очень подробно и всесторонне, в то же время активные свойства дендритов исследованы менее тщательно. Многие вопросы, касающиеся активных свойств, остаются на данный момент дискуссионными [1, 4, 5, 37, 75], а явления, предполагаемые авторами на основе модельных экспериментов [4, 62, 63, 75], часто не были подтверждены на натуральных экспериментах. Иначе говоря, полное описание активных свойств дендритов, в отличие от пассивных, еще очень далеко от завершения. В связи с этими обстоятельствами, на наш взгляд, не представляется возможным изложить в одинаковой степени полно обе эти темы. Тем не менее, в последние десятилетия в понимании активных свойств дендритов уже достигнуты серьезные успехи, что вселяет уверенность в то, что активные свойства будут поняты также хорошо, как пассивные.

Мы надеемся, что наша работа послужит лучшему пониманию тех сложных процессов, которые лежат в основе дендритной интеграции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гришаев А.В., Сазонов В.Ф. Дендритные механизмы регуляции активности и пластичности пирамидных нейронов неокортекса // Усп. физиол. наук. 2018. Т. 49. № 3. С. 104.
2. Николлс Д., Мартин Р., Валлас Б., Фукс П. От нейрона к мозгу. М.: Едиториал УРСС, 2003. 672 с.
3. Albertson A.J., Bohannon A.S., Hablitz J.J. HCN channel modulation of synaptic integration in GABAergic interneurons in malformed rat neocortex // Front. Cell. Neurosci. 2017. V. 11. P. 109.
4. Almog M., Korngreen A. A quantitative description of dendritic conductances and its application to dendritic excitation in layer 5 pyramidal neurons // J. Neurosci. 2014. V. 34. № 1. P. 182.
5. Almog M., Korngreen A. Is realistic neuronal modeling realistic? // J. Neurophysiol. 2016. V. 116. № 5. P. 2180.
6. Antic S.D., Zhou W.-L., Moore A.R., Short S.M., Ikonomu K.D. The decade of the dendritic NMDA spike // J. Neurosci. Res. 2010. V. 88. № 14. P. 2991.
7. Augustinaite S., Kuhn B., Helm P.J., Heggelund P. NMDA spike/plateau potentials in dendrites of thalamocortical neurons // J. Neurosci. 2014. V. 34. № 33. P. 10892.
8. Bean B.P. The action potential in mammalian central neurons // Nat. Rev. Neurosci. 2007. V. 8. № 6. P. 451.
9. Bekkers J.M. Properties of voltage-gated potassium currents in nucleated patches from large layer 5 cortical pyramidal neurons of the rat // J. Physiol. 2000. V. 525. Pt 3. P. 593.
10. Bekkers J.M., Delaney A. J. Modulation of excitability by α -dendrotoxin-sensitive potassium channels in neocortical pyramidal neurons // J. Neurosci. 2001. V. 21. № 17. P. 6553.
11. Biel M., Wahl-Schott C., Michalakis S., Zong X. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function // Physiol. Rev. 2009. V. 89. № 3. P. 847.
12. Bloodgood B.L., Sabatini B.L. NMDA Receptor-mediated calcium transients in dendritic spines // Biology of the NMDA Receptor (A.M. Van Dongen, ed.). Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2009. P. 201.
13. Cantrell A.R., Ma J.Y., Scheuer T., Catterall W.A. Muscarinic modulation of sodium current by activation of protein kinase C in rat hippocampal neurons // Neuron. 1996. V. 16. № 5. P. 1019.
14. Carnevale N.T., Tsai K.Y., Claiborne B.J., Brown T.H. Comparative electrotonic analysis of 3 classes of rat hippocampal neurons // J. Neurophysiol. 1997. V. 78. № 2. P. 703.
15. Carnevale N.T., Hines M.L. The NEURON Book. Cambridge University Press: Cambridge, 2005. 457 p.
16. Chen X., Leischner U., Rochefort N.L., Nelken I., Konnerth A. Functional mapping of single spines in cortical neurons in vivo // Nature. 2011. V. 475. № 7357. P. 501.
17. Chen Y., Cantrell A.R., Messing R.O., Scheuer T., Catterall W.A. Specific modulation of Na⁺ channels in hippocampal neurons by protein kinase C ϵ // J. Neurosci. 2005. V. 25. № 2. P. 507.
18. Cogolludo A., Moreno L., Lodi F., Frazziano G., Cobeno L., Tamargo J., Perez-Vizcaino F. Serotonin inhibits voltage-gated K⁺ currents in pulmonary artery smooth muscle cells: role of 5-HT_{2A} receptors, caveolin-1, and KV1.5 channel internalization // Circ. Res. 2006. V. 98. № 7. P. 931.
19. Crill W.E. Persistent sodium current in mammalian central neurons // Annu. Rev. Physiol. 1996. V. 58. P. 349.
20. Dayan P., Abbott L.F. Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems. Cambridge, MA: MIT Press, 2001. 460p.
21. Eccles J.C., Libet B., Young R.R. The behaviour of chromatolysed motoneurons studied by intracellular recording // J. Physiol. 1958. V. 143. № 1. P. 11.
22. Enyedi P., Czirjak G. Molecular background of leak K⁺ currents: two-pore domain potassium channels // Physiol Rev. 2010. V. 90. № 2. P. 559.
23. Golding N.L., Spruston N. Dendritic sodium spikes are variable triggers of axonal action potentials in hippocampal CA1 pyramidal neurons // Neuron. 1998. V. 21. № 5. P. 1189.
24. Goldberg J.H., Lacefield C.O., Yuste R. Global dendritic calcium spikes in mouse layer 5 low threshold spiking interneurons: implications for control of pyramidal cell bursting // J. Physiol. 2004. V. 558. Pt 2. P. 465.
25. Golding N.L., Staff N.P., Spruston N. Dendritic spikes as a mechanism for cooperative long-term potentiation // Nature. 2002. V. 418. № 6895. P. 326.
26. Gutnick M. J., Yarom Y. Low threshold calcium spikes, intrinsic neuronal oscillation and rhythm generation in the CNS // J. Neurosci. Methods. 1989. V. 28. № 1–2. P. 93.
27. Harnett M.T., Magee J.C., Williams S.R. Distribution and function of HCN channels in the apical dendritic tuft of neocortical pyramidal neurons // J. Neurosci. 2015. V. 35. № 3. P. 1024.
28. Harnett M.T., Xu N.L., Magee J.C., Williams S.R. Potassium channels control the interaction between active dendritic integration compartments in layer 5 cortical pyramidal neurons // Neuron. 2013. V. 79. № 3. P. 516.
29. He J., Zhou W., Zeng S., Luo Q. L-type calcium channels mediate synchronized spontaneous Ca²⁺-spikes in cultured cortical networks // Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2005. V. 2. P. 1783.
30. Hines M. Efficient computation of branched nerve equations // Int. J. Biomed. Comput. 1984. V. 15. № 1. P. 69.
31. Humeau Y., Luthi A. Dendritic calcium spikes induce bidirectional synaptic plasticity in the lateral amygdala // Neuropharmacology. 2007. V. 52. № 1. P. 234.
32. Jia H., Rochefort N.L., Chen X., Konnerth A. Dendritic organization of sensory input to cortical neurons in vivo // Nature. 2010. V. 464. № 7293. P. 1307.

33. *Kampa B.M., Letzkus J.J., Stuart G.J.* Requirement of dendritic calcium spikes for induction of spike-timing-dependent synaptic plasticity // *J. Physiol.* 2006. V. 574. Pt 1. P. 283.
34. *Kang Y., Kitai S.T.* Calcium spike underlying rhythmic firing in dopaminergic neurons of the rat substantia nigra // *Neurosci. Res.* 1993. V. 18. № 3. P. 195.
35. *Kepecs A., Wang X.J., Lisman J.* Bursting neurons signal input slope // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. № 20. P. 9055.
36. *Lan J.K., Skeberdis V.A., Jover T., Grooms S.Y., Lin Y., Araneda R.C., Zheng X., Bennett M.V., Zukin R.S.* Protein kinase C modules NMDA receptor trafficking and gating // *Nat. Neurosci.* 2001. V. 4. № 4. P. 382.
37. *Larkum M.* A cellular mechanism for cortical associations: an organizing principle for the cerebral cortex // *Trends Neurosci.* 2013. V. 36. № 3. P. 141.
38. *Larkum M., Zhu J.J., Sakmann B.* A new cellular mechanism for coupling inputs arriving at different cortical layers // *Nature.* 1999. V. 398. № 6725. P. 338.
39. *Larkum M.E., Zhu J.J.* Signaling of layer 1 and whisker-evoked Na^{2+} and Na^{+} action potentials in distal and terminal dendrites of rat neocortical pyramidal neurons in vitro and in vivo // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. № 16. P. 6991.
40. *Larkum M.E., Nevian T.* Synaptic clustering by dendritic signaling mechanisms // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2008. V. 18. № 3. P. 321.
41. *Larkum M.E., Nevian T., Sandler M., Polsky A., Schiller J.* Synaptic integration in tuft dendrites of layer 5 pyramidal neurons: a new unifying principle // *Science.* 2009. V. 325. P. 756.
42. *Lavzin M., Rapoport S., Polsky A., Garion L., Schiller J.* Nonlinear dendritic processing determines angular tuning of barrel cortex neurons in vivo // *Nature.* 2012. V. 490. № 7420. P. 397.
43. *Li B., Chen F., Ye J., Chen X., Yan J., Li Y., Xiong Y., Zhou Z., Xia J., Hu Z.* The modulation of orexin A on HCN currents of pyramidal neurons in mouse prelimbic cortex // *Cereb. Cortex.* 2010. V. 20. № 7. P. 1756.
44. *Lindsay K.A., Rosenberg J.R.* Estimating space and time constants for active neuronal models from measurements of conduction speed // *J. Integr. Neurosci.* 2008. V. 7. № 2. P. 199.
45. *Llinas R., Nicholson C.* Electrophysiological properties of dendrites and somata in alligator Purkinje cells // *J. Neurophysiol.* 1971. V. 34. № 4. P. 532.
46. *Llinás R., Nicholson C., Freeman J.A., Hillman D.E.* Dendritic spikes and their inhibition in alligator Purkinje cells // *Science.* 1968. V. 160. № 3832. P. 1132.
47. *Llinas R., Sugimori M.* Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell dendrites in mammalian cerebellar slices // *J. Physiol.* 1980. V. 305. P. 197.
48. *Magee J.C.* Dendritic voltage-gated ion channels // *Dendrites (G. Stuart, N. Spruston, M. Häusser, eds.)*. Oxford: Oxford Press, 2016. P. 259.
49. *Major G., Larkum M., Schiller J.* Active properties of neocortical pyramidal neuron dendrites // *Annu. Rev. Neurosci.* 2013. V. 36. P. 1.
50. *Mednikova Y.S., Karnup S.V., Loseva E.V.* Cholinergic excitation of dendrites in neocortical neurons // *Neuroscience.* 1998. V. 87. № 4. P. 783.
51. *Müller C., Beck H., Coulter D., Remy S.* Inhibitory control of linear and supralinear dendritic excitation in CA1 pyramidal neurons // *Neuron.* 2012. V. 75. № 5. P. 851.
52. *Nevian T., Larkum M.E., Polsky A., Schiller J.* Properties of basal dendrites of layer 5 pyramidal neurons: a direct patch-clamp recording study // *Nat. Neurosci.* 2007. V. 10. № 2. P. 206.
53. *Numann R., Catterall W.A., Scheuer T.* Functional modulation of brain sodium channels by protein kinase C phosphorylation // *Science.* 1991. V. 254. № 5028. P. 115.
54. *O'Connell A.D., Morton M.J., Hunter M.* Two-pore domain K^{+} channels-molecular sensors // *Biochim. Biophys. Acta.* 2002. V. 1566. № 1–2. P. 152.
55. *Oikonomou K.D., Singh M.B., Sterjanaj E.V., Antic S.D.* Spiny neurons of amygdala, striatum, and cortex use dendritic plateau potentials to detect network UP states // *Front. Cell. Neurosci.* 2014. V. 8. № 292.
56. *Overton P.G., Clark D.* Burst firing in midbrain dopaminergic neurons // *Brain Res. Rev.* 1997. V. 25. № 3. P. 312.
57. *Palmer L., Murayama M., Larkum M.* Dendritic integration in vivo // *Dendrites (G. Stuart, N. Spruston, M. Häusser, eds.)*. Oxford: Oxford Press, 2016. P. 399.
58. *Palmer L.M., Shai A.S., Reeve J.E., Anderson H.L., Paulsen O., Larkum M.E.* NMDA spikes enhance action potential generation during sensory input // *Nat. Neurosci.* 2014. V. 17. № 3. P. 383.
59. *Pérez-Garci E., Larkum M.E., Nevian T.* Inhibition of dendritic Ca^{2+} spikes by GABAB receptors in cortical pyramidal neurons is mediated by a direct Gi/o- β -subunit interaction with Cav1 channels // *J. Physiol.* 2013. V. 591. № 7. P. 1599.
60. *Perez-Reyes E.* Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels // *Physiol. Rev.* 2003. V. 83. № 1. P. 117.
61. *Pettersen K.H., Einevoll G.T.* Neurophysics: What the telegrapher's equation has taught us about the brain // *An anthology of developments in clinical engineering and bioimpedance: a Festschrift for Sverre Grimnes (O. Martinsen, O. Jensen, eds.)*. Oslo: Unipub Forlag, 2009.
62. *Poleg-Polsky A.* Effects of neural morphology and input distribution on synaptic processing by global and focal NMDA-spikes // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 10. e0140254.
63. *Polsky A., Mel B., Schiller J.* Encoding and decoding bursts by NMDA spikes in basal dendrites of layer 5 pyramidal neurons // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 38. P. 11891.
64. *Poolos N.P.* Hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated (HCN) ion channelopathy in epilepsy // *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies (J.L. Noebels, M. Avoli, M.A. Rogawski, R.W. Olsen, A.V. Delgado-Escueta, eds.)*, Oxford University Press, 2012.
65. *Purpura D.P.* Comparative physiology of dendrites // *The Neurosciences: a Study Program (G. C. Quarton,*

- T. Melnechuk, T. Schmitt*, eds.). New York: Rockefeller University Press, 1967. P. 372.
66. *Rall W., Rinzel J.* Branch input resistance and steady attenuation for input to one branch of a dendritic neuron model // *Biophys. J.* 1973. V. 13. № 7. P. 648.
 67. *Rall W.* Electrophysiology of a dendritic neuron model // *Biophys. J.* 1962. V. 2. Pt 2. V. 145.
 68. *Rall W.* Theoretical significance of dendritic trees for neuronal input-output relations // *The Theoretical Foundation of Dendritic Function: Selected Papers of Wilfrid Rall with Commentaries (I. Segev, J. Rinzel, G.M. Shephard, eds.)*. Cambridge: MIT Press, 1995. P. 122.
 69. *Rall W.* Theory of physiological properties of dendrites // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1962. V. 96. P. 1071.
 70. *Rall W.* Branching dendritic trees and motoneuron membrane resistivity // *Exp. Neurol.* 1959. V. 1. № 5. P. 491.
 71. *Ramaswamy S., Markram H.* Anatomy and physiology of the thick-tufted layer 5 pyramidal neuron // *Front. Cell. Neurosci.* 2015. V. 9. Article 233.
 72. *Rathouz M.M., Vijayaraghavan S., Berg D.K.* Acetylcholine differentially affects intracellular calcium via nicotinic and muscarinic receptors on the same population of neurons // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. № 24. P. 14366.
 73. *Reetz O., Stadler K., Strauss U.* Protein kinase C activation mediates interferon- β -induced neuronal excitability changes in neocortical pyramidal neurons // *J. Neuroinflammation.* 2014. V. 11. P. 185.
 74. *Sakmann B.* From single cells and single columns to cortical networks: dendritic excitability, coincidence detection and synaptic transmission in brain slices and brains // *Exp. Physiol.* 2017. V. 102. № 5. P. 489.
 75. *Schaefer A.T., Larkum M.E., Sakmann B., Roth A.* Coincidence detection in pyramidal neurons is tuned by their dendritic branching pattern // *J. Neurophysiol.* 2003. V. 89. № 6. 3143.
 76. *Scheppach C.* High- and low-conductance NMDA receptors are present in layer 4 spiny stellate and layer 2/3 pyramidal neurons of mouse barrel cortex // *Physiol. Rep.* 2016. V. 4. № 24. P. e13051.
 77. *Schiller J., Schiller Y.* NMDA receptor-mediated dendritic spines and coincident signal amplification // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2001. V. 11. № 3. P. 343.
 78. *Schiller J., Major G., Koester H.J., Schiller Y.* NMDA spikes in basal dendrites of cortical pyramidal neurons // *Nature.* 2000. V. 404. P. 285.
 79. *Schiller J., Schiller Y., Stuart G., Sakmann B.* Calcium action potentials restricted to distal apical dendrites of rat neocortical pyramidal neurons // *J. Physiol.* 1997. V. 505. Pt 3. P. 605.
 80. *Schwartzkroin P.A., Slawsky M.* Probable calcium spikes in hippocampal neurons // *Brain. Res.* 1977. V. 135. № 1. P. 157.
 81. *Segev I.* Cable and compartmental models of dendritic trees // *The Book of GENESIS: exploring realistic neural models with the General NEural SIMulation System (J.M. Bower, D. Beeman, eds.)*. 2nd ed. NY: Springer-Verlag, 1998. P. 51.
 82. *Shepherd G.M.* Electrotonic properties of axons and dendrites // *Fundamental Neuroscience (L.R. Squire, D. Berg, F.E. Bloom, S. du Lac, A. Ghosh, N.C. Spitzer, eds.)*. 3rd ed. Amsterdam: Academic Press, 2008. P. 87.
 83. *Shepherd G.M.* Complex information processing in dendrites // *Fundamental Neuroscience (L.R. Squire, D. Berg, F.E. Bloom, S. du Lac, A. Ghosh, N.C. Spitzer, eds.)*. 3rd ed. Amsterdam: Academic Press, 2008. P. 247.
 84. *Sotty F., Danik M., Manseau F., Laplante F., Quirion R., Williams S.* Distinct electrophysiological properties of glutamatergic and GABAergic rat septohippocampal neurons: novel implications for hippocampal rhythmicity // *J. Physiol.* 2003. V. 551. Pt. 3. P. 927.
 85. *Spencer W.A., Kandel E.R.* Electrophysiology of hippocampal neurons. IV. Fast prepotentials // *J. Neurophysiol.* 1961. V. 24. № 3. P. 272.
 86. *Spruston N.* Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration // *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. V. 9. № 3. P. 206.
 87. *Spruston N., Johnston D.* Perforated patch-clamp analysis of the passive membrane properties of three classes of hippocampal neurons // *J. Neurophysiol.* 1992. V. 67. № 3. P. 508.
 88. *Spruston N., Stuart G., Häusser M.* Principles of dendritic integration // *Dendrites (G. Stuart, N. Spruston, M. Häusser, eds.)*. Oxford: Oxford Press, 2016. P. 351.
 89. *Steriade M., McCarley R.W.* Brainstem control of wakefulness and sleep. N. Y.: Plenum. 2003. 499 p.
 90. *Stuart G.J., Sakmann B.* Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites // *Nature.* 1994. V. 367. № 6458. P. 69.
 91. *Stuart G.J., Spruston N.* Dendritic integration: 60 years of progress // *Nat. Neurosci.* 2015. V. 18. № 12. P. 1713.
 92. *Stuart G., Spruston N., Sakmann B., Häusser M.* Action potential initiation and backpropagation in neurons of the mammalian CNS // *Trends in Neurosci.* 1997. V. 20. № 3. P. 125.
 93. *Tennigkeit F., Schwartz W. F., Puik E.* Modulation of bursts and high-threshold calcium spikes // *Neuroscience.* 1998. V. 83. № 4. P. 1063.
 94. *Traub R., Whittington M.* Cortical oscillations in health and disease. New York, Oxford: Oxford University Press, 2010. 431 p.
 95. *Traub R., Buhl E., Gloveli T., Whittington M.A.* Fast rhythmic bursting can be induced in layer 2/3 cortical neurons by enhancing persistent Na⁺ conductance or by blocking BK channels // *J. Neurophysiol.* 2003. V. 89. № 2. P. 909.
 96. *Varga Z., Jia H., Sakmann B., Konnerth A.* Dendritic coding of multiple sensory inputs in single cortical neurons in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011. V. 108. № 37. P. 15420.
 97. *Vetter P., Roth A., Häusser M.* Propagation of action potentials in dendrites depends on dendritic morphology // *J. Neurophysiol.* 2001. V. 85. № 2. P. 926.
 98. *Wang X.J.* Fast burst firing and short-term synaptic plasticity: A model of neocortical chattering neurons // *Neuroscience.* 1999. V. 89. № 2. P. 347.
 99. *Wanke E., Becchetti A., Biella G., Del Bo R., Ferroni A.* A quantitative description of low- and high-threshold

- Ca²⁺ spikes in rat sensory neurons: A performed-patch study // *Eur. J. Neurosci.* 1992. V. 4. № 8. P. 723.
100. *Wei D.S., Mei Y.A., Bagal A., Kao J.P., Thompson S.M., Tang C.M.* Compartmentalized and binary behavior of terminal dendrites in hippocampal pyramidal neurons // *Science.* 2001. V. 293. № 5538. P. 2272.
101. *Wilson C.J.* Basal ganglia // *The Synaptic Organization of the Brain (G. M. Shepherd, ed.)*. 5th ed. Oxford : Oxford Univ. Press, 1998. P. 361.
102. *Yamakage M., Namiki A.* Calcium channels – basic aspects of their structure, function and gene encoding, anesthetic action on the channels – a review // *Can. J. Anesth.* 2002. V. 49. № 2. P. 151.
103. *Yamada-Hanff J., Bean B.P.* Persistent sodium current drives conditional pacemaking in CA1 pyramidal neurons under muscarinic stimulation // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 38. P. 15011.
104. *Yue C., Yaari Y.* Axo-somatic and apical dendritic Kv7/M channels differentially regulate the intrinsic excitability of adult rat CA1 pyramidal cells // *J. Neurophysiol.* 2006. V. 95. № 6. P. 3480.
105. *Zador A.M., Agmon-Snir H., Segev I.* The morphoelectrotonic transform, A graphical approach to dendritic function // *J. Neurosci.* 1995. V. 15. P. 1169.
106. *Zhan X.J., Cox C.L., Sherman S.M.* Dendritic depolarization efficiently attenuates low-threshold calcium spikes in thalamic relay cells // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. № 10. P. 3909.

The Role of Active and Passive Properties of Dendritic Tree in Multidimensional Postsynaptic Potentials Integration

A. V. Grishaev^{1,*} and V. F. Sazonov^{1,**}

¹Ryazan State University, Ryazan, 390000 Russia

*e-mail: ecology.ag@yandex.ru

**e-mail: kinezjolog@mail.ru

The role of the dendritic tree in the integration of postsynaptic potentials is discussed in this review. For the first time in one article in Russian the passive and active properties of dendrites are considered together. The dependence of the electrotonic spread and dendritic integration on the passive (“cable”) properties of the dendrites is showed. The nature of active properties of dendrites is revealed. A wide range of membrane mechanisms on dendrites responsible for the integration of input signals is demonstrated. Possible mechanisms of interactions of passive and active properties, including with the participation of neuromodulators are proposed.

Keywords: active properties, passive properties, dendritic spike, electrotonic length, membrane resistance, space constant, EPSP, summation, conductance, protein kinase C