

**УДК 577.35:611.817.1:612.822.3 577.38**

## **БИОФИЗИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТРУКТУРОЗАВИСИМОСТИ ВЫХОДНЫХ СИГНАЛОВ НЕЙРОНОВ ПУРКИНЬЕ. МОДЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

*Кулагина И.Б., Корогод С.М.*

*Международный центр молекулярной физиологии (Днепропетровское отделение) НАН  
Украины, Днепропетровск, Украина  
E-mail: kulagina\_irynd@yahoo.com*

На компьютерных моделях изучена связь паттернов выходного разряда нейронов Пуркинье с морфологической и электротонической структурой их реконструированных дендритных разветвлений в условиях тонической активации возбуждающих синапсов. Обнаружено, что простым периодическим паттернам (повторяющимся потенциалам действия или их пачкам), генерируемым при высокой и низкой интенсивностях синаптической активации, соответствовали синхронные, сдвинутые по фазе колебания мембранной деполяризации в метрически асимметричных дендритных поддеревьях, отличающихся электрическими передаточными характеристиками. Асинхронные деполяризационные процессы в асимметричных поддеревьях соответствовали сложным периодическим и аperiodическим паттернам (множественным пачкам разной структуры), генерируемым при промежуточных интенсивностях активации.

**Ключевые слова:** дендриты, метрическая асимметрия, потенциалзависимые ионные проводимости, синаптическая активация, временные и пространственные электрические паттерны.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Важная роль дендритов в функционировании нервных клеток известна и общепризнана давно [1]. Со временем, однако, существенно менялись представления о механизмах, обеспечивающих выполнение этой роли дендритами, принимающими сигналы от более чем 90% многотысячных синаптических входов, поступающих к центральному нейрону. Ранее доминировавшие представления об исключительно пассивной передаче электрических сигналов от дендритных синапсов к соме, в области которой расположена, так называемая, триггерная зона – источник выходного сигнала нейрона [2], в последние десятилетия уступили место представлениям об активной передаче, обеспечиваемой потенциалзависимыми ионными каналами, обнаруженными в дендритной мембране практически всех исследованных типов центральных нейронов [3]. Исследования на моделях нейронов, построенных с использованием компьютерной реконструкции прижизненно окрашенных дендритных разветвлений, показали, что дендритная геометрия существенно влияет как на передачу синаптических сигналов к соме [4–6], так и на паттерны выходного разряда потенциалов действия [7–9]. Известно, что дендриты нейронов разных типов отличаются по таким морфометрическим признакам, как сложность ветвления,

определяемая общим количеством ветвей, размер (протяженность) и метрическая асимметрия, обусловленная различием длин и/или диаметров сестринских ветвей и поддеревьев [9]. Модельные исследования на отличающихся по этим показателям реконструированных пирамидных нейронах глубинных и поверхностных слоев новой коры показали возможность генерации зависимых от дендритной геометрии выходных паттернов разной сложности при разной интенсивности пространственно однородной тонической активации возбуждающих синапсов, распределенных на дендритах [9, 10]. При этом обнаруживался соответствующий каждому временному паттерну своеобразный пространственный «автограф» в виде характерной комбинации электрических состояний асимметричных ветвей и поддеревьев. По сравнению с неокортикальными пирамидными нейронами, нейроны Пуркинье мозжечка имеют дендритное разветвление существенно меньшего размера, хотя и весьма сложное, с большим количеством разных типов ионных каналов, населяющих дендритную мембрану [7, 11–13]. В связи с этим возникают вопросы о возможных функциональных последствиях указанных морфологических и биофизических особенностей дендритных разветвлений нейронов Пуркинье. Это касается, в частности, структуро-зависимых электрических передаточных характеристик дендритов, временных паттернов выходного разряда и их электрических «пространственных автографов», а также отличий названных функциональных проявлений у нейронов Пуркинье от ранее описанных у неокортикальных пирамидных нейронов в аналогичных условиях распределенного тонического возбуждения разной интенсивности. Выяснение этого вопроса и было задачей данного исследования.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Модели нейронов Пуркинье включали в себя морфологически сложные дендритные разветвления, структура которых была получена в результате компьютерной реконструкции физиологически идентифицированных и прижизненно окрашенных клеток, а также стандартизованные сому и миелинизированных аксон. Структурные характеристики моделируемых клеток были получены и подробно описаны в наших предыдущих работах [9, 14]. В данной работе использованы модели двух типов, которые отличались пассивными (линейными) или активными (нелинейными) мембранными свойствами.

Модели с пассивной мембраной имели следующие параметры. Удельное сопротивление цитоплазмы  $R_a = 250 \text{ Ом}\cdot\text{см}$  было однородным по всей клетке [11–13]. Емкость единицы поверхности мембраны была  $C_m = 0.8 \text{ мкФ}/\text{см}^2$  в соме и дендритных ветвях без шипиков или  $C_m = 1.5 \text{ мкФ}/\text{см}^2$  в дендритных ветвях с шипиками [11–13]. В аксонном холмике, начальном сегменте аксона и перехватах Ранвье удельные емкость и проводимость мембраны были  $C_m = 0.75 \text{ мкФ}/\text{см}^2$  и  $G_m = 0.033 \text{ мС}/\text{см}^2$ , соответственно, а на миелинизированных участках аксона эти параметры были  $C_m = 0.04 \text{ мкФ}/\text{см}^2$  и  $G_m = 20 \text{ мС}/\text{см}^2$ , соответственно. Изменяя однородную удельную электропроводность дендритной мембраны  $G_m = 1/R_m$ , имитировали разные уровни интенсивности тонической синаптической активации, однородно распределенной по дендритному разветвлению.

В мембране моделей с активными (нелинейными) свойствами присутствовали потенциалзависимые ионные каналы, которые ранее использовались в моделях нейронов Пуркинье как характерные для данного типа клеток [11–13]. Электрические свойства дендритов модельных нейронов, использованных в данной работе, подробно описаны нами ранее [14–16]. В дополнение к набору каналов, использовавшемуся в наших предыдущих работах [14, 15], в рассматриваемую здесь модель были дополнительно включены каналы, обеспечивающие генерацию быстрых электрических процессов, в частности потенциалов действия и их пачек [9, 13]. Вкратце, полный перечень каналов плазмолеммы дендритов включал: каналы входящего  $Ca^{2+}$  тока Р-, Е- и Т-типов, выходящего калиевого тока задержанного выпрямления, А-, D-, и М-типов, низкопорогового и высокопорогового  $Ca^{2+}$ -зависимых токов, неспецифического тока утечки [11–13]. Мембранные свойства стандартизованных сомы, аксонного холмика, начального сегмента аксона и миелинизированного аксона подробно описаны нами ранее в работах [10]. Сомы, аксонный холмик и начальный сегмент аксона наряду с перечисленными выше проводимостями, характерными для дендритов, содержали также калиевую неинактивирующуюся проводимость задержанного выпрямления с кинетикой типа Ходжкина-Хаксли [17, 18]. Миелинизированные сегменты аксона включали в себя пассивную проводимость утечки с очень низким значением, а перехваты Ранвье - быструю инактивирующуюся натриевую проводимость [17, 18] и пассивную проводимость утечки. Сомы и дендриты также включали в себя механизм регуляции внутриклеточной кальциевой динамики, который учитывал поступление  $Ca^{2+}$  в примембранный слой цитоплазмы через кальциевые каналы и удаление его (суммарным действием насосов и диффузии вглубь цитозоля) с определенной постоянной времени [13–15].

Пассивные передаточные свойства реконструированных разветвлений характеризовали функцией относительной эффективности соматопетальной передачи тока  $T(x)$  [19], дающей сравнительную передаточную характеристику дендритных участков, расположенных на разных расстояниях  $x$  от сомы (триггерной зоны). Эту функцию, определяющую относительное количество заряда, достигающего сомы при инъекции одинакового тока (например, синаптического) в указанные участки, рассчитывали при разных значениях пассивной проводимости дендритной мембраны.

Протокол вычислительных экспериментов на моделях с активными мембранными свойствами включал в себя тоническую активацию распределенных на дендритном разветвлении возбуждающих синапсов. Различным уровням интенсивности такой синаптической активации соответствовали определенные значения удельной синаптической проводимости  $G_s$ , (отнесенные к единице площади мембранной поверхности мС/см<sup>2</sup>), которые были постоянными во времени и однородными по пространству дендритов. Варьированием  $G_s$  получали паттерны выходного разряда различной сложности как периодические, так и аperiodические, стохастические (см. ниже - Результаты).

Все описанные выше модели были нами построены и исследованы с помощью программной среды NEURON [20].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Динамическая электрическая структура нейронов

В первой серии вычислительных экспериментов анализировали пассивную электрическую структуру реконструированных дендритных разветвлений нейронов Пуркинье, представленную графиками функции относительной эффективности соматопетальной передачи тока  $T(x)$ . Как известно, эта функция тождественна функции соматодугальной передачи напряжения для пассивных дендритных разветвлений любой структуры [21, 22], а потому является также передаточной характеристикой дендритов по напряжению. Такой анализ позволил определить в составе дендритных разветвлений те поддеревья, которые, благодаря своим морфометрическим особенностям, существенно отличались своими передаточными электрическими характеристиками, а, значит, могли находиться в разных электрических состояниях при генерации сложных выходных паттернов [9]. Рис. 1 иллюстрирует типичный результат на примере реконструированного разветвления одного из нейронов (изображен на А). Представленные здесь (рис. 1-Б) функции  $T(x)$  были рассчитаны при разных значениях пассивной проводимости мембраны: 0.1, 0.3 и 1 мС/см<sup>2</sup>. Характерными были наблюдаемые группировки электрических профилей  $T(x)$  (охвачены эллипсами 1, 2 и 3 на Б), что свидетельствовало о наличии в дендритном разветвлении групп ветвей и маршрутов (охвачены соответствующими эллипсами на А), которые отличались внутригрупповым сходством и межгрупповым различием передаточных свойств [9]. Наиболее и наименее протяженные поддеревья 1 и 3 имели, соответственно, наименьшую и наибольшую эффективности соматопетальной передачи тока (ср. группы электрических профилей 1 и 3), тогда как поддерево промежуточной протяженности 2 характеризовалось, соответственно, промежуточным уровнем передаточной эффективности (группа 2 профилей  $T(x)$ ). Тем самым, и у данного типа нейронов обнаруживалась общая закономерность: метрически асимметричные поддеревья существенно отличались друг от друга по эффективности электрической передачи. Именно на таких, выделенных с помощью отмеченных выше различий функции  $T(x)$  асимметричных поддеревьях было сосредоточено внимание в дальнейших исследованиях электрических пространственных коррелятов различных временных паттернов, генерируемых на выходе нейрона. Еще одним характерным результатом была различная степень расхождения групп электрических профилей при разных значениях электропроводности мембраны.

Это расхождение было наибольшим при определенном промежуточном значении данного параметра (в иллюстрируемом примере – среднее семейство профилей при 0.3 мС/см<sup>2</sup>). При меньшем значении мембранной проводимости (0.1 мС/см<sup>2</sup>) профили  $T(x)$  становились более компактными (верхнее семейство на рис. 1-Б), указывая на большее сходство электрических передаточных свойств. При значении, на порядок большем (1 мС/см<sup>2</sup>), 1-я и 2-я группы профилей были также более компактны, чем в случае проводимости 0.3 мС/см<sup>2</sup>, а 3-я группа, соответствовавшая наиболее короткому поддереву, существенно отдалялась от первых двух групп, соответствовавших в целом более длинным, но все же разновеликим поддеревьям (см. А).

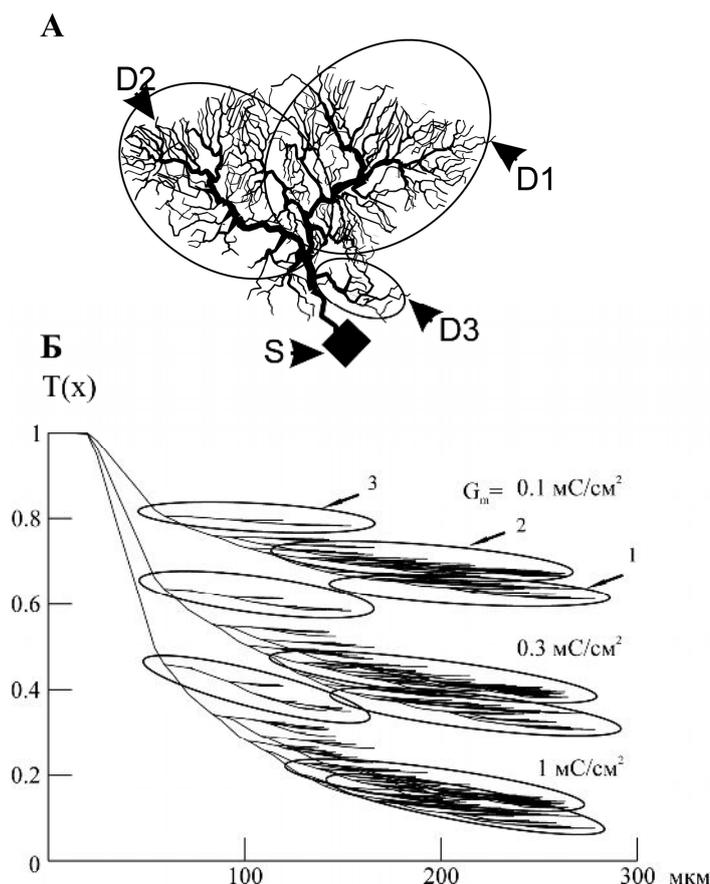


Рис.1. Вызванное метрической асимметрией расхождение передаточных электрических характеристик асимметричных поддеревьев реконструированного дендритного разветвления нейрона Пуркинье мозжечка.

Вверху – реконструированное разветвление с указанием основных асимметричных поддеревьев (охвачены эллипсами) и расположенных на них точек отведения мембранного потенциала на рис. 3 (указаны стрелками D1, D2 и D3). Внизу: ордината – функция относительной эффективности соматопетальной передачи тока  $T(x)$  (безразмерная), абсцисса – маршрутное расстояние от сомы (мкм). Охваченные эллипсами группы профилей 1-3 соответствуют поддеревьям 1-3, указанным на вставке вверху. Три семейства профилей соответствуют значениям однородной мембранной проводимости  $G_m = 0.1, 0.3$  и  $1 \text{ мС/см}^2$ , указанным рядом с графиками.

Таким образом, обусловленные метрической асимметрией электрические различия поддеревьев есть общим и «робустным» феноменом, а то, насколько он является выраженным, зависит как от асимметрии и общего размера разветвления, так и от диапазона значений мембранной проводимости. Эти обстоятельство следует учитывать при анализе структурозависимых особенностей динамических электрическую паттернов, поскольку проводимость мембраны, особенно при

наличии потенциал-зависимых каналов, может варьировать в широком диапазоне при активности нейронов.

## 2. Паттерны при различной интенсивности синаптической активации

В последующих сериях вычислительных экспериментов исследовали репертуар электрической активности модельных нейронов Пуркинье мозжечка с реконструированной геометрией и активными свойствами мембраны дендритного разветвления при разных интенсивностях тонической активации возбуждающих синапсов, однородно распределенных на дендритах. При синаптической активации допороговой интенсивности в дендритах развивалась пространственно неоднородная стационарная деполяризация, которая была наибольшей в самых дистальных участках и спадала в направлении сомы с различной крутизной вдоль равновеликих дендритных маршрутов (не иллюстрируется). Эта деполяризация была недостаточна для генерации распространяющихся потенциалов действия, и поэтому такой тип электрической активности не относится к выходным паттернам, т.е. таких, которые передаются другим клеткам.

Типичный репертуар паттернов разряда потенциалов действия, генерируемых на выходе реконструированных модельных нейронов Пуркинье, представлен на Рис. 2 на примере той же клетки, морфологическая и пассивная электрическая структуры которой изображены Рис. 1.

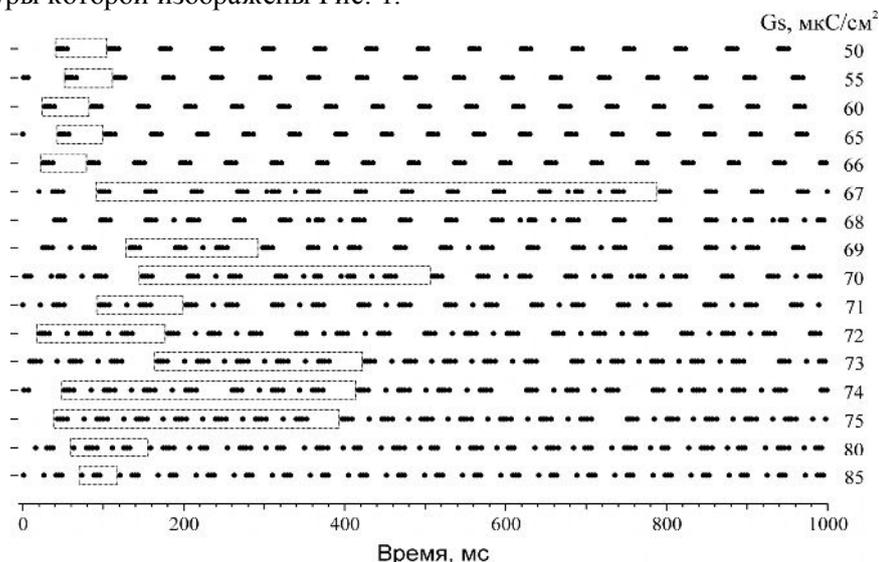


Рис.2. Растровые диаграммы временных последовательностей (паттернов) импульсной активности, генерируемой на выходе нейрона Пуркинье при разных интенсивностях однородно распределенной по дендритному разветвлению тонической активации возбуждающих синапсов. Каждая точка диаграммы соответствует моменту пика потенциала действия. Активацию синапсов моделировали внесением однородной синаптической электропроводности (указана в  $\mu\text{S}/\text{cm}^2$  около соответствующих записей). Прямоугольники охватывают повторяющиеся последовательности потенциалов действия и/или их пачек.

У данной клетки порог генерации выходного разряда потенциалов действия достигался при синаптической проводимости  $47 \text{ мкС/см}^2$ . При значениях синаптической проводимости (интенсивности синаптической активации) от пороговой до  $66 \text{ мкС/см}^2$  паттерн представлял собой последовательность пачек из четырех потенциалов действия - квадруплетов. Чем больше была синаптическая интенсивность в указанном диапазоне, тем больше были частоты пачек и импульсов в пачке (короче были межпачечные и внутripачечные межимпульсные интервалы). Эти паттерны рассматривались как относящиеся к одному и тому же типу, но отличающиеся временными параметрами. При дальнейшем увеличении синаптической интенсивности в очень узком диапазоне от  $66$  до  $67 \text{ мкС/см}^2$  происходило резкое усложнение паттерна: увеличивалось количество элементарных событий (пачек потенциалов действия) в повторяющейся последовательности и продолжительность такой последовательности. Так, например, при интенсивности  $67 \text{ мкС/см}^2$  повторяющаяся последовательность включала 13 событий: события 1-5 – пять квадруплетов; 6 - комплекс спайк-квадруплет; 7-11 – вновь последовательно пять квадруплетов; 12 - спайк-триплет и 13 - спайк-квадруплет. Продолжительность этой повторяющейся последовательности (соответственно и длительность периода повторения) составляла около 700 мс. При  $68 \text{ мкС/см}^2$  повторяющаяся последовательность вообще не выявлялась из-за значительной изменчивости последовательных элементарных событий, так что наблюдаемую активность в этом случае можно было квалифицировать как квазистохастическую (возможный пример детерминистического хаоса). При увеличении синаптической проводимости более  $68 \text{ мкС/см}^2$  снова можно было выявить определенные повторяющиеся последовательности элементарных событий, которые составляли более или менее сложные композиции. Так, при  $69 \text{ мкС/см}^2$  повторяющаяся последовательность состояла из трех пачек: двух квадруплетов и одного комплекса спайк-квадруплет. При  $70 \text{ мкС/см}^2$  повторялась последовательность из 7 пачек: 1-2 - квадруплеты, 3 - комплекс спайк-квадруплет; 4 - квадруплет; 5-6 - два комплекса спайк-триплет с несколько различными межимпульсными интервалами, и, наконец, 7 - комплекс спайк-квадруплет. При  $71 \text{ мкС/см}^2$  повторялись квадруплет и следующий за ним комплекс спайк-квадруплет. При дальнейшем увеличении синаптической интенсивности, повторяющаяся последовательность вновь усложнялась от 5 до 7 событий. Так, при  $75 \text{ мкС/см}^2$  повторяющаяся последовательность включала 5 7 элементарных событий: 1 - квадруплет и шесть (события 2-7) следующих комплексов спайк-квадруплет (длительность последовательности около 380 мс, а интервал от последнего спайку предыдущей последовательности до первого спайка следующей - около 40 мс). Начиная с интенсивности  $78 \text{ мкС/см}^2$ , повторяющаяся последовательность существенно упрощалась до двух повторяющихся комплексов: спайк-квадруплет и спайк-триплет (см. например – при  $80 \text{ мкС/см}^2$ ). Дальнейшее увеличение синаптической интенсивности сопровождалось дальнейшим упрощением повторяющейся последовательности, которая в широком диапазоне значений включала только одно элементарное событие. Так, при значениях синаптической проводимости от 85 (последняя растровая диаграмма на рис. 2) до  $700 \text{ мкС/см}^2$  этим повторяющимся событием был комплекс спайк-триплет. При

2 мС/см<sup>2</sup> - спайк-дублет. При 5 мС/см<sup>2</sup> наблюдалась непрерывная импульсная активность с периодом, модулированным синусоидальными колебаниями с частотой такой же, как частота колебаний мембранного потенциала дендритов. При 7 мС/см<sup>2</sup> в такой непрерывной активности период (т. е. межимпульсный интервал) уже оставался неизменным, а в дендритах в это время наблюдалась стойкая деполяризация высокого уровня.

Таким образом, условно можно было выделить три диапазона интенсивности распределенной тонической синаптической активации, в которых наблюдались различные по сложности паттерны выходной активности. (1) Нижний диапазон (или состояние низкой мембранной проводимости), которых характеризовался относительно простыми паттернами, образованными низкочастотным периодическим повтором лишь одного определенного элементарного события. В иллюстрируемом случае это был диапазон от 47 до 65 мкС/см<sup>2</sup>, а повторяющейся элементарной событием был квадруплет потенциалов действия с большей частотой следования при соответственно большей синаптической интенсивности. (2) Средний диапазон (или состояние промежуточной мембранной проводимости), для которого характерными были сложные паттерны, образованные периодическим повтором неединичных и различных по композиции элементарных событий. В иллюстрируемом примере это был диапазон от 66 до 80 мкС/см<sup>2</sup>, в котором число повторяющихся элементарных событий сначала увеличивалось от 2 до 7-13, а далее уменьшалось до 2 при увеличении интенсивности в указанном выше диапазоне. Более разнообразными были и типы элементарных событий, которые встречались в повторяющихся последовательностях: это были и квадруплеты, и триплеты, и комплексы спайк-квадруплет или спайк-триплет. (3) Верхний диапазон (или состояние высокой мембранной проводимости), для которого были характерны также простые паттерны с однотипным повторяющимся элементарным событием, но более высокочастотные, в отличие от первого (нижнего) диапазона. В иллюстрированном здесь примере верхний диапазон соответствовал синаптической проводимости, превышавшей 80 мкС/см<sup>2</sup>. Повторяющимся элементарным событием был комплекс спайк-триплет (поддиапазон от 80 до 700 мкС/см<sup>2</sup>), или, при большей интенсивности, спайк-дублет, или простой дублет, или наконец спайк (т.е. паттерн представлял собой непрерывную активность).

### **3. Пространственные автографы**

Как показывает Рис. 3, во время генерации на выходе нейрона разных по сложности временных паттернов, существенно по-разному изменялись характеризующие уровень мембранной деполяризации электрические состояния асимметричных поддереьев.

Во время генерации на выходе простых периодических паттернов в виде повторяющегося с постоянными интервалами времени квадруплета (при низкой синаптической интенсивности 50 мкС/см<sup>2</sup> – рис. 3-А) или комплекса «спайк-триплет» (при высокой интенсивности 85 мкС/см<sup>2</sup> – рис. 3-В), деполяризация в точках асимметричных поддереьев развивалась синхронно (с тем же периодом повторения), достигая близкой по величине амплитуды, однако с определенным

фазовым сдвигом. Так, при низкой интенсивности ( $50 \text{ мкС/см}^2$ ) предшествующая генерации квадруплета фаза медленного нарастания деполяризации в точке D1, принадлежащей поддереву 1, характеризующемуся наименьшей эффективностью соматопетальной передачи тока, опережала медленную деполяризацию в точке D2 и еще более ту, которая развивалась в точке D3. Иными словами, медленные деполяризационные процессы в точках поддереьев 2 и 1, которые характеризовались промежуточной и наибольшей эффективностями отставали от подобного процесса в точке D3 (ср. рис. 1). Что касается фаз быстрого нарастания и спада высокоамплитудной деполяризации, то они развивались наиболее рано в точке D3 и наиболее поздно - в D1. При высокой интенсивности ( $85 \text{ мкС/см}^2$ ) процессы медленного нарастания деполяризации в межпачечный интервал времени в рассматриваемых трех точках отличались мало, а при генерации как низкоамплитудного всплеска деполяризации (соответствовавшего первому импульсу в комплексе «спайк-триплет»), так и высокоамплитудной деполяризационной волны (соответствовавшей триплету), фазовые соотношения процессов в указанных точках были аналогичны описанным выше для интенсивности  $50 \text{ мкС/см}^2$ , то есть события в D3 опережали таковые в D2 и D1.

Совершенно по-иному складывались соотношения электрических состояний в асимметричных поддереьях при генерации сложных, многопачечных паттернов как периодических (рис. 3-Б), так и аperiodических, стохастических (рис. 3-Г). В рассматриваемых точках асимметричных поддереьев волны деполяризации развивались асинхронно, а их амплитуды и фазы существенно отличались. При этом в каждой данной точке существенно варьировали амплитуды деполяризационных волн, соответствовавших разным пачкам в многопачечной повторяющейся последовательности. Рассматривая фрагмент сложного периодического паттерна, показанный на рис. 3-Б (синаптическая интенсивность  $70 \text{ мкС/см}^2$ ), можно видеть, что при генерации третьей пачки (квадруплета) все сравниваемые точки D1, D2 и D3 находились в одинаковом состоянии высокой деполяризации, а при генерации последующего комплекса «спайк-триплет» точки D1 и D2 были в противоположных состояниях: начальная высокая деполяризация в D1 и низкая – в D2 инвертировались в конце комплекса (низкая деполяризация в D1 и высокая – в D2). В случае стохастического паттерна (Г, интенсивность  $68 \text{ мкС/см}^2$ ) одинаковые и разные состояния асимметричных поддереьев возникали в случайной последовательности.

Описанные выше закономерности изменений сложности выходного паттерна, генерируемого модельным нейроном Пуркинье мозжечка, в целом оказались аналогичными наблюдавшимся в аналогичных условиях у пирамидных нейронов слоя 5 новой коры [9]. Основное отличие заключалось в том, что характерное усложнение выходного электрического паттерна, вплоть до генерации аperiodического (стохастического) разряда потенциалов действия, имело место при значениях внесенной удельной синаптической проводимости примерно на порядок больших, чем в случае модельных пирамидных нейронов. Следует отметить, что этот факт хорошо согласуется с результатами сравнительного анализа пассивной электрической структуры указанных нейронов: различия пассивных передаточных

характеристик асимметричных поддереьев у нейронов Пуркинье (рис. 1) и у пирамидных нейронов [9] имели сходную величину при существенно разных (отличающихся приблизительно на порядок) значениях пассивной мембранной проводимости.

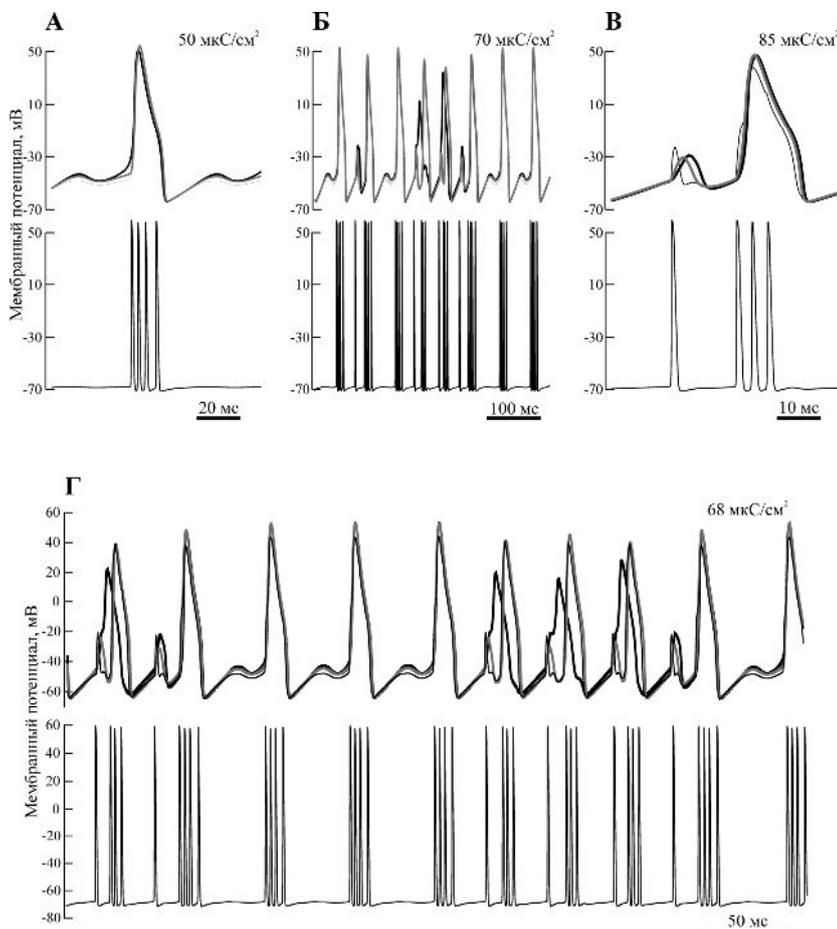


Рис.3. Изменения мембранного потенциала в точках, расположенных на трех асимметричных дендритных поддереьях (верхние записи), в процессе генерации разных паттернов импульсации на выходе нейрона (нижние записи). Толстые черная и серая, тонкая черная линии соответствуют отведениям от точек D1, D2 и D3, показанных на вставке рис.1. А-В – фрагменты периодических паттернов при низкой, промежуточной и высокой интенсивностях синаптической активации (50, 70 и 85  $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ , соответственно); Г – фрагмент аperiodического, стохастического паттерна при промежуточной интенсивности активации 68  $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ . Абсцисса – время, мс. Ордината – мембранный потенциал, мВ.

Сопоставление приведенных выше (рис. 2 и 3) результатов с описанными ранее пространственно-временными электрическими паттернами у неокортикальных пирамидных нейронов [9], позволяет отметить общие и особенные черты. Общими чертами являются синхронность и фазовые сдвиги переходов между состояниями высокой и низкой деполяризации в асимметричных поддеревьях при генерации простых периодических паттернов на выходе нейронов как одного, так и другого типа в условиях низкой и высокой интенсивности пространственно однородной тонической активации возбуждающих дендритных синапсов. Также общими чертами являются асинхронные переходы между состояниями высокой и низкой деполяризации в асимметричных поддеревьях при генерации на выходе сложных паттернов в условиях промежуточной интенсивности тонической синаптической активации. Присущие разным типам нейронам особенностями являются на порядок отличающиеся (меньшие у пирамидных нейронов, по сравнению с нейронами Пуркинье) уровни синаптической интенсивности, при которых наблюдались простые и сложные паттерны и соответствующие им синхронно или асинхронно изменяющиеся электрические состояния асимметричных дендритных поддеревьев.

### **ВЫВОДЫ**

1. Существуют общие закономерности формирования паттернов разряда на выходе нейронов с морфологически сложными дендритными разветвлениями, мембрана которых обладает нелинейными (активными) электрическими свойствами.
2. Общим является существование трех специфических диапазонов интенсивности распределенной тонической синаптической активации, которым соответствуют высокая, промежуточная или низкая синаптическая мембранная проводимость. Высокая и низкая интенсивности (проводимости) определяют генерацию относительно простых периодических паттернов – повторяющегося с высокой или низкой частотой одного элементарного события в виде потенциала действия или группы (пачки) из нескольких потенциалов действия. Интенсивности (проводимости) в промежуточном диапазоне значений определяют генерацию сложных паттернов, образованных периодическим или аperiodическим возникновением нескольких различных по композиции элементарных событий (одиночных потенциалов действия, их дублетов, триплетов, квадруплетов).
3. Общим является также характер пространственных электрических состояний метрически асимметричных частей дендритного разветвления, сопровождающих генерацию выходных паттернов разной сложности. А именно, простым временным паттернам соответствуют более однородные пространственные электрические паттерны, обусловленные синхронными деполяризационными процессами в асимметричных поддеревьях. Сложным временным паттернам (с большим числом элементарных событий в повторяющейся последовательности) соответствуют неоднородные пространственные паттерны, возникновение которых обусловлено десинхронизацией переходов асимметричных поддеревьев между состояниями высокой и низкой деполяризации.

Список литературы

1. Ramon y Cajal S. Histologie du Systeme Nerveux du l'Homme et des Vertebres / Ramon y Cajal S. – Paris, 1911. – 79 p.
2. Rall W. Theoretical significance of dendritic trees for neuronal input-output relations. In: Neural Theory and Modelling / Rall W. – Stanford, 1964. – 73-97 pp.
3. Stuart G. Dendrites / Stuart G., Spruston N., Häusser M. – Oxford, 1999. – 376 p.
4. Bras H. Stochastic geometry and electrotonic architecture of dendritic arborization of a brainstem motoneuron / Bras H., Korogod S., Driencourt Y., et al. // Eur. J. Neurosci. – 1993. – V. 5. – P. 1405-1493.
5. Korogod S. Electrotonic clusters in the dendritic arborisation of abducens motoneurons in the rat / Korogod S., Bras H., Gogan P. et al. // Eur. J. Neurosci. – 1994. – V. 6. – P. 1517-1527.
6. Korogod S.M. Activity-dependent reconfiguration of the effective dendritic field of motoneurons / Korogod S.M., Kulagina I.B., Horcholle-Bossavit G. [et al.] // J. Comp. Neurol. – 2000. – V. 422, No 1. – P. 18-34.
7. Mainen Z.F. Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons / Mainen Z.F., Sejnowski T.J. // Nature. – 1996. – V. 382. – P. 363-366.
8. Fohlmeister J.F. Mechanisms by which cell geometry controls repetitive impulse firing in retinal ganglion cells / Fohlmeister J.F., Miller R.F. // J. Neurophysiol. – 1997. – V. 78, No. 4. – P. 1948-1964.
9. Korogod S.M. Electrical Dynamics of the Dendritic Space / Korogod S.M., Тyc-Dumont S. – Cambridge, 2009. – 224 p.
10. Кулагина И.Б. Структурозависимые электрические и концентрационные процессы в дендритах пирамидных нейронов поверхностных слоев новой коры: модельное исследование / Кулагина И.Б., Кукушка В.И., Корогод С.М. // Нейрофизиология/Neurophysiology. – 2011. – Т. 43, № 2. – 95-108 с.
11. De Schutter E. An active membrane model of the cerebellar Purkinje cell. 1. Simulation of current-clamps in slice / De Schutter E., Bower J.J. // Neurophysiol. – 1994a. – V. 71. – P. 375-400.
12. De Schutter E. An active membrane model of the cerebellar Purkinje cell. 2. Simulation of synaptic responses / De Schutter E., Bower J. // J. Neurophysiol. – 1994b. – V. 71. – P. 401-419.
13. Miyasho T. Low-threshold potassium channels and a low-threshold calcium channel regulate Ca<sup>2+</sup> spike firing in the dendrites of cerebellar Purkinje neurons: a modeling study / Miyasho T., Takagi H., Suzuki H., et al. // Brain Res. – 2001. – V. 891. – P. 106-115.
14. Kulagina I.B. The electro-dynamics of the dendritic space in Purkinje cells of the cerebellum / Kulagina I.B., Korogod S.M., Horcholle-Bossavit G., et al. // Arch. Ital. Biol. – 2007. – V. 145, Nos. 3/4. – P. 211-233.
15. Kulagina I.B. Phase relationship between calcium and voltage oscillations in different dendrites of Purkinje neuron / Kulagina I.B. // Neurophysiology (Kiev). – 2008. V. 40, Nos. 5/6. – P. 477-485.
16. Новородовская Т.С. Структурная зависимость кальциевой динамики в дендритах нейрона Пуркиньи при генерации пачечных разрядов: Модельное исследование / Новородовская Т.С., Кулагина И.Б. // Нейрофизиология/Neurophysiology. – 2010. – Т. 42, № 1. – С. 67-80.
17. ModelDB: making models publicly accessible to support computational neuroscience / Migliore M., Morse T.M., Davison A.P. [et al.] // Neuroinformatics. – 2003. – V. 1, No 1. – P. 135-139.
18. A model of spike initiation in neocortical pyramidal neurons / Mainen Z.F., Joerges J., Huguenard J.R. [et al.] // Neuron. – 1995. – Vol. 15, No 6. – P. 1427-1439.
19. Barrett J.N. Influence of dendritic location and membrane properties on the effectiveness of synapses on cat motoneurons / Barrett J.N., Crill W.E. // J. Physiol. (Lond.). – 1974. – V. 239. – P. 325-345.
20. Carnevale N.T. The NEURON Book / Carnevale N.T., Hines M.L. – Cambridge, 2005. – 457 p.
21. Carnevale N.T. Electrophysiological characterization for remote chemical synapses / N.T. Carnevale, D. Johnston // J. Neurophysiol. – 1982. – Vol. 47. – P. 606-621.
22. Korogod S.M. Electro-geometrical coupling in non-uniform branching dendrites / S.M. Korogod // Biol. Cybern. – 1996. – V. 74. – P. 85-93.

**Кулагина І.Б. Біофізичні механізми структурозалежності вихідних сигналів нейронів Пуркін'є. Модельне дослідження / І.Б. Кулагина, С.М. Корогод // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2011. – Т. 24 (63), № 4. – С. 138-150.**

На комп'ютерних моделях вивчений зв'язок патернів вихідного розряду нейронів Пуркін'є з морфологічною і електротонічною структурою їх реконструйованих дендритних розгалужень в умовах тонічної активації збуджуючих синапсів. Виявлено, що простим періодичним паттернам (повторюваним потенціалом дії або їх пачками), що генерується при високій і низькій інтенсивності синаптичної активації, відповідали синхронні, зсунуті по фазі коливання мембранної деполяризації в метрично асиметричних дендритних піддеревах, що відрізняються електричними передавальними характеристиками. Асинхронні деполяризаційні процеси в асиметричних піддеревах відповідали складним періодичним і аперіодичним паттернам (множинним пачкам різної структури), що генеруються при проміжних інтенсивностях активації.

**Ключові слова:** дендрити, метрична асиметрія, потенціалозалежні іонні провідності, синаптична активація, часові та просторові електричні патерни.

**Kulagina I.B. Biophysical mechanisms of dependence structure of Purkinje neuron discharge. Simulation study / I.B. Kulagina, S.M. Korogod // Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2011. – Vol. 24 (63), No 4. – P. 138-150.**

On computer models studied communication patterns of the output discharge of Purkinje cells with the morphological and electrotonic structure of dendritic arborizations reconstructed under tonic activation of excitatory synapses. It was found that the simple periodic patterns (repetitive action potentials or bursts), generated at high and low intensity of synaptic activation, are consistent with synchronous, phase-shifted oscillations of membrane depolarization in metrically asymmetric dendritic sub-trees with different electrical transfer characteristics. Asynchronous depolarization processes in asymmetric sub-trees correspond to complex periodic and aperiodic patterns (multiple bursts of different structures) that are generated at intermediate intensities of activation.

**Keywords:** dendrites, metrical asymmetry, voltage-dependent ion conductivities, synaptic activation, the temporal and spatial electrical patterns.

*Поступила в редакцію 12.11.2011 г.*