

ANTAL KÁROLY*

AZ AKTIVÁLT SZINAPSZISOK ELOSZLÁSÁNAK HATÁSA A TALAMOKORTIKÁLIS SEJTEK KÉRGI ÉS SZENZOROS AKTIVÁCIÓJÁNAK HATÉKONYSÁGÁRA

I. Abstract

Corticothalamic and sensory activation of thalamocortical cells was investigated using different distributions of coactivated synapses among and within dendrites at membrane potentials associated with sleep and active brain states. Efficiency of sensory input is independent of the distribution of active synapses among and within dendrites. To evoke an action potential via a minimal number of corticothalamic synapses in active brain states active synapses had to be distributed both within and among dendrites, while from hyperpolarized membrane potentials typical during sleep distributing the synapses within a single dendrite was sufficient.

II. Kivonat

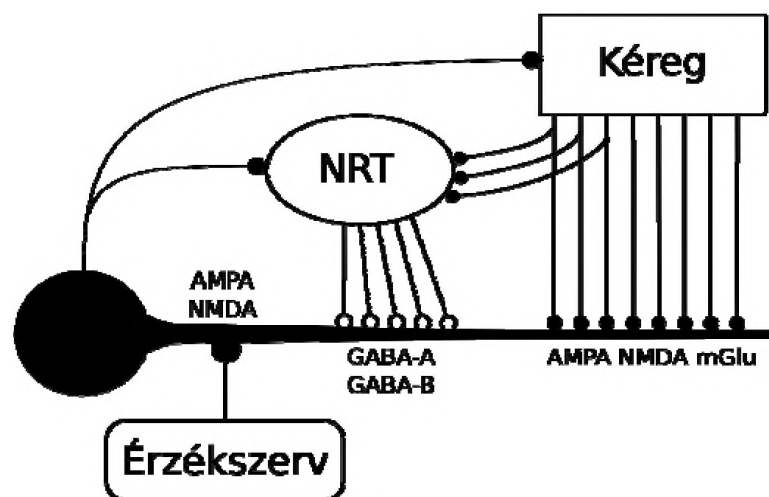
A talamokortikális sejtekre különböző dendritikus eloszlásban egyidejűleg érkező kérgi és szenzoros aktiváció hatékonyságát vizsgáltuk az alvásra illetve az ébrenlétre jellemző membránpotenciál-tartományokban. A szenzoros bemenet hatékonysága ébrenlét és alvás alatt is független az aktivált szinapszisok dendritek közötti és dendriteken belüli eloszlásától. Kortikotalamikus szinapszisokkal ébrenlét alatt akkor váltható ki legkönnyebben akciós potenciál, ha az aktív szinapszisokat dendritek között és a dendriteken belül is elosztjuk, míg az alvásra jellemző hiperpolarizált membránpotenciál-tartományban az aktivált kérgi szinapszisok egyetlen dendriten belüli elosztása elegendő.

III. Bevezetés

A dorzális talamusz specifikus magjai elsősorban az érzékszervi pályák átkapcsoló állomásaiként ismertek. Az érzékszervek felől érkező jelek továbbítása mellett azonban azok feldolgozásában, valamint az EEG-ben is megjelenő oszcillációs mintázatok kialakulásában is részt vesznek. Az érzékszervektől érkező jeleket a kéreg felé továbbító talamokortikális neuronok proximális dendritjei

* Eszterházy Károly Főiskola, TTK, Eger, Leányka u. 6.

AMPA és NMDA glutamát-receptorokkal fogadják a szenzoros jeleket (1. ábra) (Turner és mtsai 1994).



1. ábra

A megfelelő szenzoros kéreg VI. rétegéből érkező visszacsatolás a szenzorosnál lényegesen nagyobb számú, az AMPA és NMDA receptorok mellett metabotróp glutaminsav (mGlu) receptorokat is (McCormick és von Krosigk, 1992; Eaton és Salt, 1996; Vidnyánszky és mtsai, 1996; Turner és Salt, 1998) tartalmazó szinapszison keresztül, elsősorban a sejtek disztális dendritjeire érkezik (Sherman és Guillery, 1996). Mind a talamokortikális sejtek, mind a kérgi visszacsatolás axonjai beidegzik a talamusz retikuláris magjának (NRT) megfelelő területét is, így hozzájárulnak a talamokortikális sejtek dendritjeinek középső részére innen érkező, GABA_A és GABA_B receptorokkal közvetített gátláshoz.

A talamokortikális sejtek két módon generálnak akciós potenciálokat (AP-kat): az ébrenlétre jellemző depolarizáltabb állapotban érkező további depolarizációkor AP-k hosszú sorozatával (tónusos tüzelés) válaszolnak, míg az alvás alatt jellemző hiperpolarizált állapotban érkező depolarizációra a T típusú Ca-csatornák aktiválódása egy ún. alacsony-küszöbű Ca-potenciált (LTCP-t) vált ki melynek csúcsán egy rövid AP-sorozat (burst) figyelhető meg. A T csatornák depolarizáció hatására inaktiválódnak: ez egyrészt korlátozza az LTCP és a burst hosszát, másrészt tartós depolarizációkor (ébrenlét alatt) jelentősen csökkenti az LTCP hatását.

IV. Módszerek

A dorzális talamikus magvak talamokortikális sejtjeinek korábban leírt (Antal és mtsai, 2001; Emri és mtsai, 2003) multikompartmentális modelljét használ-

tuk: a modell geometriája a macska dorzális CGL (corpus geniculatum laterale) X típusú talamokortikális sejtjeinek anatómiai jellemzőit (dendritek és elágazások számát, az egyes szakaszok hosszait és átmérőjét, valamint a sejttest és a dendritfa teljes felületét) (Bloomfield és mtsai, 1987) tükrözi, egy axondombból, iniciális szegmensből, mielinhüvelyes szakaszokból és Ranvier befűződésekkel álló axonnal (Mainen és mtsai, 1995). A vizsgált modellek szimulációjához az axon és a dendritek elágazás nélküli szakaszainak rövidebb szakaszokra (kompartimentekre) tagolása után az egydimenziós kábelegyenlet diszkrét formáját (Rall, 1977) alkalmaztuk. A dendritfa felülete $32192 \mu\text{m}^2$, a sejttesté $1000 \mu\text{m}^2$. A modell tartalmazta az akciós potenciál és delta oszcilláció reprodukálásához szükséges csatornákat: I_T az alacsony-küszöbű, tranziens Ca^{2+} áram; I_h a hiperpolarizációra aktiválódó Na^+/K^+ vegyes áram; I_{Na} a gyorsan inaktiválódó, tranziens Na^+ áram; I_K az akciós potenciál repolarizáló K^+ árama; I_A a membrán -60 mV feletti depolarizációjakor aktiválódó tranziens K^+ áram; I_L magas küszöbű Ca^{2+} áram; I_{leak} szivárgási áram és az I_{AMPA} , I_{NMDA} , I_{mGlu} , $I_{\text{GABA-A}}$ and $I_{\text{GABA-B}}$ szinaptikus áramok.

Az akciós potenciál kiváltásához minimálisan szükséges egy időben aktív kortikális szinapszisok számának vizsgálatához a kortikális szinapszisok Golshani és mtsai (2001) által a ventrális poszterior talamikus magban feszültségzár-módszerrel mért átlagos konduktanciájával (103 pS) számoltunk. Wilson és mtsai (1984) a CGL talamokortikális sejteken a kérgi szinapszisok számát 1900 és 2600 közöttire becsülték, Liu és mtsai (2001) a ventrális poszterior talamikus magban 2800 és 4400 közöttire. Vizsgálatunkban az egyszerre aktív kérgi szinapszisok számát maximum 4000 szinapszissig követtük. Paulsen és Heggelund (1994) tengerimalac CGL sejtjein a retinális szinapszisok átlagos konduktanciáját 1700 pS -re becsülték.

V. Eredmények

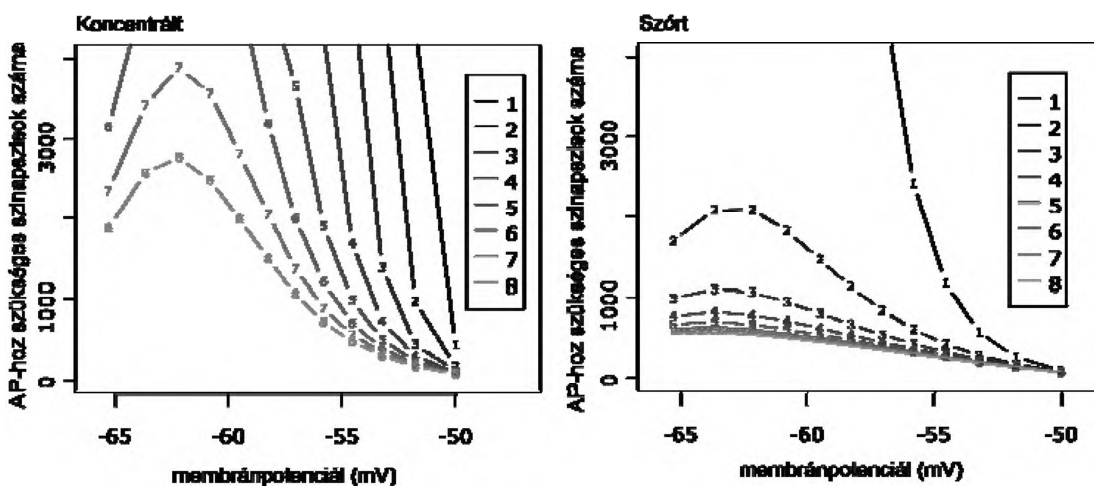
Akciós potenciál kiváltása a kéregből leszálló axonokon keresztül

Az AP kiváltásához minimálisan szükséges egyszerre aktivált kortikális szinapszisok számát vizsgáltuk. Az aktivált szinapszisok $1-8$ dendrit között egyenletesen elosztva helyezkedtek el, egy-egy dendriten belül pedig vagy egyetlen pontban (koncentrált) vagy a dendritágak között elosztva (szétszórt).

Ébrenlét alatt

-50 mV membránpotenciál felett a sejt tónusos tüzelést mutat. Innen a negatívabb membránpotenciálok felé haladva az AP kiváltásához szükséges aktív szinapszisok száma kezdetben növekedett, majd -62 és -63 mV között, abban a membránpotenciál tartományban ahol a T csatornák fokozatosan deinak-

tiválódnak ismét csökkent (2. ábra). AP kiváltásához a delta oszcilláció felső határán még mindig jelentős, több mint 1800 szinapszis szinkron aktiválása szükséges. Ez összhangban áll azzal, hogy depolarizált sejten kialakuló delta oszcilláció küszöb alatti, nem vált ki AP-kat.



2. ábra

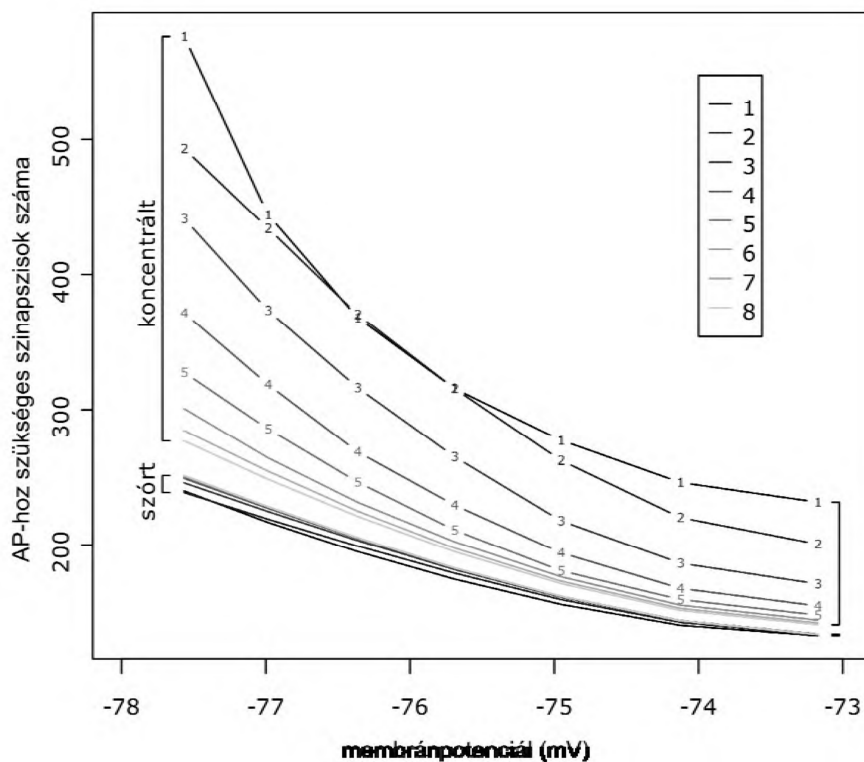
Ebben a membránpotenciál-tartományban mind a koncentrált, mind a szétszórt szinapszisok könnyebben váltottak ki AP-t, ha több dendrit között oszlottak el. Hasonlóan, azonos számú dendrit aktiválásakor a dendriteken belül szétszórt szinapszisok könnyebben váltottak ki AP-t.

Egyetlen dendriten szórt szinapszisokkal $-54,5$ mV (koncentrált szinapszisokkal $-50,3$ mV) membránpotenciál alatt több mint 1000 (az egy dendritre átlagosan jutó szinapszis-szám kétszerese) szinapszis egyidejű aktiválása kellene egy AP kiváltásához, így -65 és $-54,5$ mV közötti membránpotenciálon egyetlen dendritről nem váltható ki AP. Az aktivált dendritek számának növekedésével az AP kiváltása egyre hiperpolarizáltabb membránpotenciálokról lehetséges. -62 mV membránpotenciálon koncentrált szinapszisokkal legalább 7 dendrit együttes aktiválása volt szükséges egy AP kiváltásához, szórt szinapszisokkal két dendriten 2086 szinapszis (ez több mint a két dendritre átlagosan jutó 1000 szinapszis), vagy három dendriten 1100 szinapszis. Három vagy több dendriten szétszórt kérgi szinapszisok a teljes membránpotenciál-tartományban kiválthatnak AP-t. Hat aktív dendrit felett további dendritek aktiválása már csak csekély (66 szinapszisnyi) előnyt jelentett az AP kiváltása szempontjából.

Alvás alatt

Az alvásra jellemző hiperpolarizált membránpotenciálokon (-78 és -73 mV között, 3. ábra) a dendriteken belül szétszórt szinapszisok könnyen váltottak ki

AP-t: a szükséges szinapszisok száma a hiperpolarizációval növekedett, azonban -78 mV-on is 260 alatt maradt; az aktivált dendritek számának hatása kicsi (-78 mV-on kevesebb mint 13, -73 mV-on kevesebb mint 2 szinapszisnyi), a többi helyzettől eltérően azonban itt általában a kevesebb dendrit között szétszort szinapszisok esetén volt alacsonyabb az AP kiváltásához szükséges szinapszisok száma.



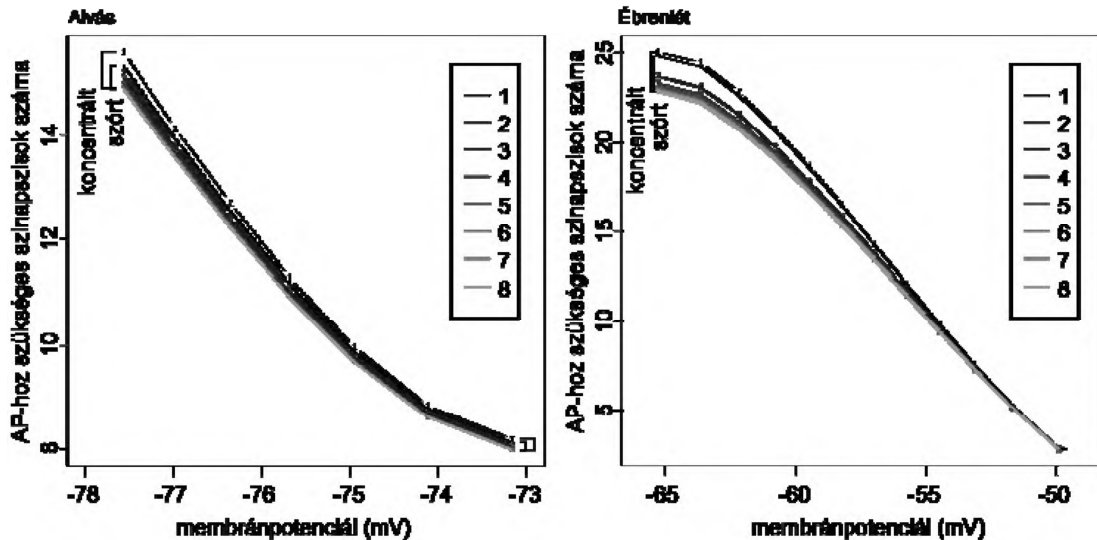
3. ábra

Dendriteken belül koncentrált aktív szinapszisok esetén általában a több dendrit között elosztott szinapszisokra volt alacsonyabb a küszöb, azonban még mind a nyolc dendrit aktiválásakor is több (-73 mV-on 140) szinapszis aktiválása szükséges az AP kiváltásához mint szórt szinapszisokkal aktivált dendrit(ek) esetén (-73 mV-on kevesebb mint 134 szinapszis).

Akciós potenciál kiváltása szenzoros bemenettel

A talamokortikális sejtek szenzoros bemenetei a proximális dendritekre, így a sejttesthez és egymáshoz közel érkezők, és az AP-ok kiváltásában a kérgi bemeneteknél közvetlenebbül vesznek részt. Ennek megfelelően az AP kiváltásához szükséges szinapszisok száma mind a szinapszisok dendriten belüli eloszlásától mind az aktivált dendritek számától viszonylag független volt (4. ábra). A

kérgi szinapszisoktól eltérően a küszöb nem csökkent a delta oszcilláció tartománya közelében. Az ébrenléti tartomány felső kétharmadában (-60 mV felett) a küszöb a membránpotenciál közel lineáris függvénye.



4. ábra

Összefoglalás: általában a több dendriten, a dendriteken belül is elosztott kérgi szinapszisok váltottak ki könnyebben AP-t. Az ébrenléti (delta oszcilláció feletti) membránpotenciál-tartomány felső (-55 mV feletti) harmadától eltekintve legalább 2-3 (koncentrált szinapszisokkal legalább 4-5) dendrit aktiválása váltott csak ki AP-t, az aktív dendritek számának hatása itt jelentős volt. Az alvás alatt jellemző membránpotenciálok (-78 mV-tól -73 mV-ig) a dendriteken belül elosztott aktív szinapszisok esetén az aktív dendritek számának nem volt jelentős hatása: egyetlen dendritről ugyanúgy kiváltható volt AP, mint nyolcra. A dendriteken belül koncentrált szinapszisok itt is kevésbé hatékonyak, ezeknél az aktív dendritek száma is befolyásolta az AP-hoz szükséges aktív szinapszisok számát. Így ahhoz, hogy a kérgi aktiválás AP-t váltson ki ébrenlét alatt a dendriteken belüli és dendritek közötti összhang is szükséges, az alvási jellemző hiperpolarizált membránpotenciál-tartományban azonban egyetlen dendriten belüli összhang elegendő. A hiperpolarizált tartományban a dendritek közötti összhang csak másodlagosan, a dendriteken belüli összhang hiányakor jutott szerephez. A szenzoros szinapszisok hatékonysága viszonylag független volt mind a dendriteken belüli, mind a dendritek közötti eloszlástól.

VI. Diskusszió

A talamokortikális sejtek a szenzoros bemenetről topografikus elrendezésben érkező ingereket továbbítják a kéreg felé. A kéregből a szenzoros bemenet topo-

gráfiáját megőrző visszacsatolás érkezik a talamokortikális sejtekre, amelyek a disztális dendrit régióban létesítenek szinapszisokat (Sherman és Guillery, 1996). Míg a szenzoros szinapszisok feladata jól ismert, a külvilági ingereket továbbítják a kéreg felé, addig a kortikális szinapszisok funkciója kevésbé tisztázott, a legújabb kísérleti eredmények alapján úgy gondolják, hogy modulálják a szenzoros ingerek továbbítását (Sherman és Koch, 1986, Bourassa és Deschênes, 1995; Budd, 2004), a receptív mező térbeli és időbeli szerkezetét (Murphy és mtsai, 2000; Temereanca és Simons, 2004) és a talamokortikális sejtek tüzelési módját (Guillery és Sherman 2002).

Ezzel a funkcionális különbséggel összhangban ébrenlét alatt az akciós potenciálok kialakításához szükséges aktivált szinapszisok száma a szenzoros bemenet esetén mindegyik vizsgált membránpotenciálon alacsony (25 alatti) volt, ezzel szemben a kortikális szinapszisok még a számukra legkedvezőbb elrendezésben is csak nagyszámú szinapszis együttes aktiválásakor és a tónusos tüzelési küszöbhez közeli membránpotenciálokról váltottak ki akciós potenciált, míg az aktivált kérgi szinapszisok kedvezőtlenebb elrendeződése egyáltalán nem vezetett akciós potenciál kialakulásához. Alvás alatt, amikor a talamikus sejtek aktiválásra burst-ökkel válaszolnak, a két bemenet közötti különbség kisebb: noha az akciós potenciál kiváltásához ekkor is nagyobb számú kortikális szinapszis aktiválása szükséges, ebben az állapotban az összes kérgi szinapszis kisebb százalékanak egyidejű aktiválása elegendő az akciós potenciál kialakításához, mint a szenzorosénak. Így míg tónusos válaszmódban a talamokortikális sejtek elsősorban a szenzoros bemenetre adhatnak akciós potenciál választ, addig burst módban a kérgi bemenet hatása kerül előtérbe.

Míg a talamokortikális sejtekkel viszonylag kevés sejtől származó szenzoros axonok általában többszörös kontaktust létesítenek, a kéregből érkező visszacsatolást sok piramis sejt csak egy-egy szinapszissal kapcsolódó axonjai adják (Sherman, 2007). A leszálló rostok jelentős konvergenciája miatt így valószínű, hogy egy-egy talamokortikális sejt kérgi beidegzése számos különböző kérgi receptív mezőnek megfelelő aktivitásból ered. Ezen receptív mezők és a talamokortikális sejt beidegzett dendritje közötti kapcsolat részletei jórészt ismeretlenek. Amennyiben a kortikotalamikus rostok az egyes kérgi receptív mezőkben pozitív súllyal megjelenő bemeneti TC sejtekre adnak pozitív visszacsatolást, az a megfigyelésünk, hogy ébrenlét alatt a kérgi bemenet hatékonyságához mind a dendriteken belüli, mind a dendritek közötti összhang szükséges, úgy értelmezhető, hogy a kérgi visszacsatolás a szenzoros bemenet kérgi "értelmezésének" legmegfelelőbb részleteket emeli ki. Ez összhangban áll azokkal a kísérletekkel, melyek a kérgi visszacsatolás kiiktatásakor a talamokortikális receptív mezők kiszélesedését tapasztalták (Alitto és Usrey, 2003).

Irodalom

- Alitto, H. J., Usrey, W. M. (2003): Corticothalamic feedback and sensory processing. *Current Opinion in Neurobiology* 13:440–445.
- Antal, K., Emri, Z., Crunelli, V. (2001) On the invasion of distal dendrites of thalamocortical neurones by action potentials and sensory EPSPs. *Thalamus & Related Systems* 1:105–116.
- Bloomfield, S. A., Hamos, J. E., Sherman, S.M. (1987): Passive cable properties and morphological correlates of neurones in the lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Physiol.* 383:653–692.
- Bourassa, J., Deschênes, M. (1995): Corticothalamic projections from the primary visual cortex in rats: a single fiber study using biocytin as an anterograde tracer. *Neuroscience* 66(2):253–263.
- Budd, J. M. L. (2004): How much feedback from visual cortex to lateral geniculate nucleus in cat: A perspective. *Visual Neuroscience* 21(4):487–500
- Eaton, S. A., Salt, T. E. (1996): Role of N-methyl-D-aspartate and metabotropic glutamate receptors in corticothalamic excitatory postsynaptic potentials in vivo. *Neuroscience* 73(1):1–5.
- Emri, Z., Antal, K., Crunelli, V. (2003): The impact of corticothalamic feedback on the output dynamics of a thalamocortical neurone model: the role of synapse location and metabotropic glutamate receptors. *Neuroscience* 117(1):229–239.
- Golshani, P., Liu, X. B., Jones, E. G. (2001): Differences in quantal amplitude reflect GluR4- subunit number at corticothalamic synapses on two populations of thalamic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98(7):4172–4177.
- Guillery, R. W., Sherman, S. M. (2002): Thalamic relay functions and their role in corticocortical communication: generalizations from the visual system. *Neuron* 33(2):163–175.
- Liu, X. B., Bolea S., Golshani P., Jones, E. G. (2001): Differentiation of corticothalamic and collateral thalamocortical synapses on mouse reticular nucleus neurons by EPSC amplitude and AMPA receptor subunit composition. *Thalamus & Related Systems* 1(1):15–29.
- Mainen, Z. F., Joerges, J., Huguenard, J. R., Sejnowski, T. J. (1995): A model of spike initiation in neocortical pyramidal neurons. *Neuron* 15(6):1427–1439.
- McCormick, D. A., von Krosigk, M. (1992): Corticothalamic activation modulates thalamic firing through glutamate "metabotropic" receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89(7):2774–2778.
- Paulsen, O., Heggelund, P. (1994): The quantal size at retinogeniculate synapses determined from spontaneous and evoked EPSCs in guinea-pig thalamic slices. *J. Physiol.* 480:505–511
- Murphy P. C., Duckett, S. G., Sillito, A.M. (2000): Comparison of the laminar distribution of input from areas 17 and 18 of the visual cortex to the lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Neurosci.* 20(2):845–853.
- Rall, W. (1977): Core conductor theory and cable properties of neurons. In: *Handbook of Physiology. The Nervous System. Cellular Biology of Neurons*. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1977, sect. 1, vol. I, p. 39–97.
- Sherman, S. M. (2007): The thalamus is more than just a relay. *Current Opinion in Neurobiology* 17:417–422.

- Sherman, S. M., Koch, C. (1986) The control of retinogeniculate transmission in the mammalian lateral geniculate nucleus. *Exp. Brain. Res.* 63(1):1–20.
- Sherman, S. M., Guillery, R.W. (1996): Functional organization of thalamocortical relays. *J. Neurophysiol.* 76(3):1367–1395.
- Temereanca, S., Simons, D. J. (2004): Functional topography of corticothalamic feedback enhances thalamic spatial response tuning in the somatosensory whisker/barrel system. *Neuron* 41(4):639–651.
- Turner, J. P., Leresche, N., Guyon, A., Soltesz, I., Crunelli, V. (1994): Sensory input and burst firing output of rat and cat thalamocortical cells: the role of NMDA and non-NMDA receptors. *J. Physiol.* 480(Pt2):281–295.
- Turner, J. P., Salt, T. E. (1998) Characterization of sensory and corticothalamic excitatory inputs to rat thalamocortical neurones in vitro. *J. Physiol.* 510(Pt3):829–843.
- Vidnyánszky, Z., Görcs, T.J., Négyessy, L., Borostyánkői, Z., Knopfel, T., Hátori, J. (1996): Immunocytochemical visualization of the mGluR1a metabotropic glutamate receptor at synapses of corticothalamic terminals originating from area 17 of the rat. *Eur. J. Neurosci.* 8(6):1061–1071.
- Wilson, J. R., Friedlander, M. J., Sherman, S. M. (1984): Fine structural morphology of identified X- and Y-cells in the cat's lateral geniculate nucleus. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 221(1225):411–436.