

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623273>

Роль гетеросинаптической пластичности в модификации сенсорных ответов нейронов зрительной коры мыши

И.В. Смирнов, А.А. Осипова, Н.А. Симонова, М.П. Смирнова, А.А. Бородинова, А.Ю. Малышев*

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Синаптическая пластичность играет важную роль в функционировании нейронных сетей в процессах развития, перцепции, обучении и памяти. Однако, поскольку клеточные и молекулярные механизмы синаптической пластичности исследуются главным образом на упрощенных препаратах, представления о роли синаптической пластичности в механизмах работы корковых сетей являются в значительной степени коррелятивными. В настоящее время подавляющее большинство работ по синаптической пластичности посвящено исследованию гомосинаптической (ассоциативной, хеббовской) пластичности, при которой модификации подвергаются те же синапсы, которые непосредственно участвовали в процессе индукции пластичности. Однако помимо гомосинаптической пластичности, в работе нейронных сетей играет важную роль гораздо менее изученная гетеросинаптическая пластичность, возникающая в синапсах, которые не были активны во время индукции [1, 2]. В ходе нашей работы мы исследовали роль гетеросинаптической пластичности, вызванной внутриклеточной тетанизацией пирамидных нейронов зрительной коры мыши, в модификации ответов этих клеток на зрительную стимуляцию *in vivo*.

В первой серии экспериментов нейроны зрительной коры наркотизированной мыши регистрировались внутриклеточно методом whole-cell patch clamp. Для исследования влияния гетеросинаптической пластичности на зрительные ответы в нашей работе использовался протокол внутриклеточной тетанизации. Во время тетанизации в регистрируемом нейроне вызывались серии из 10 пачек по 5 потенциалов действия с частотой 100 Гц каждую секунду; всего было 5 таких серий с интервалом 60 секунд. В многочисленных экспериментах на срезах мозга ранее было показано, что подобный протокол вызывает массивные пластические перестройки синаптических входов на данный нейрон: часть входов потенцируется, часть депрессируется, часть остается без изменений (см. обзор [3]). В качестве зрительных стимулов мы использовали вертикальные и горизонтальные полосы, движущиеся в двух противоположных направлениях. Для предотвращения генерации потенциалов действия в клетку постоянно подавался небольшой гиперполяризующий ток и, таким образом, ответы на зрительные стимулы представляли собой изменения мембранного потенциала клеток. Было выявлено, что внутриклеточная тетанизация вызывает достоверное увеличение амплитуды и площади ответа на оптимальный стимул (по ориентации и направлению движения), притом, что ответы на другие стимулы значимо не меняются. Следствием этого явилось увеличение упрощенного индекса дирекциональной селективности нейронов в группе с тетанизацией, который мы рассчитывали как отношение амплитуды ответа на стимул, движущийся в оптимальном направлении к амплитуде ответа на стимул, движущийся в противоположном направлении.

Для исключения эффекта перфузии внутриклеточной среды клетки, неминуемо происходящей при регистрации методом whole-cell patch clamp, а также для возможности записывать ответы клеток в течение более длительного времени после тетанизации, мы провели отдельную серию экспериментов с экстраклеточной регистрацией активности клеток и их оптогенетической стимуляцией с помощью оптического волокна, заведенного внутрь регистрирующего микроэлектрода. За две недели до эксперимента быстрый канальный родопсин oChIEF был экспрессирован методом вирусной трансдукции в пирамидных нейронах 2/3 слоя зрительной коры мышей. В ходе эксперимента в течение 15–40 минут производилась регистрация зрительных ответов, после чего производилась оптогенетическая тетанизация, вызывающая в исследуемом нейроне пачки потенциалов действия с частотой от 75 до 100 Гц, после чего мы продолжали регистрировать зрительные ответы исследуемых нейронов, по крайней мере, в течение 40 минут и более. В этой серии экспериментов мы регистрировали потенциалы действия, возникающие в нейронах в ответ на зрительную стимуляцию, которая была аналогичной той, которая использовалась в экспериментах с внутриклеточной регистрацией. Затем по ответам строились суммарные постстимульные гистограммы. Было выявлено, что после внутриклеточной тетанизации происходит достоверное снижение амплитуды ответа на оптимальный стимул при отсутствии значимых изменений ответов на другие ориентации и направления движения стимула. Таким образом, в этой серии экспериментов внутриклеточная тетанизация приводила к снижению индекса дирекционной селективности клеток,

Рукопись получена: 15.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

то есть был получен результат прямо противоположный тому, который был получен в экспериментах с внутриклеточной регистрацией. Для объяснения данного противоречия мы провели теоретические эксперименты на модельном нейроне Leaky Integrate and Fire (LIF). Для воспроизведения дирекциональной селективности нейронов мы использовали модель, в которой дирекциональная селективность возникает в результате того, что пики тормозных и возбуждающих компонент зрительного ответа имеют несколько разное положение при движении стимула в оптимальном и неоптимальном направлении [4]. Мы провели моделирование при двух разных потенциалах покоя: -90 мВ, что имитировало эксперименты с внутриклеточной регистрацией и инъекцией гиперполяризующего тока, и при -65 мВ, что моделировало эксперименты с экстраклеточной регистрацией спайкового ответа клетки в режиме UP-state. Оказалось, что наблюдаемая нами ситуация может быть описана моделью, если предположить, что тетанизация вызывает потенциацию как возбуждающего, так и тормозного компонента ответов.

В экспериментах на переживающих срезах зрительной коры нами было выявлено, что внутриклеточная тетанизация пирамидного нейрона 2/3 слоя зрительной коры приводит к сбалансированным гетеросинаптическим изменениям возбуждающих входов, приходящих на удалённые от сомы участки дендритов (сумма изменений всех входов после тетанизации равна нулю, то есть потенциация уравнивает депрессию), при этом вызывая несбалансированную потенциацию возбуждающих перисоматических входов. Кроме того, ранее было найдено, что генерация высокочастотных пачек потенциалов действия в пирамидных нейронах 5-го слоя неокортекса вызывает потенциацию их тормозных перисоматических входов, приходящих от близлежащих парвальбуминовых интернейронов [5]. По аналогии с вышецитированной работой мы предполагаем, что внутриклеточная тетанизация пирамидного нейрона 2/3 слоя зрительной коры в наших экспериментах также могла приводить к потенциации перисоматических тормозных входов и одновременной потенциации перисоматических возбуждающих входов, развивающихся по механизму гетеросинаптической пластичности. При общей сбалансированности изменений возбуждающих и тормозных входов это, как показывают наши модельные эксперименты, могло приводить к наблюдаемым нами изменениям дирекциональной селективности клеток.

Таким образом, можно предположить, что высокочастотная спайковая активность, возникающая в зрительном корковом нейроне в отсутствие специфической сенсорной активации, например, во время сна, может приводить к снижению дирекциональной селективности клеток, что обеспечивает нейронам возможность более тонкой подстройки характеристик их зрительных ответов к новым зрительным сценам во время бодрствования. Возможно, что механизмом, лежащим в основе такой подстройки, является потенциация перисоматических возбуждающих и тормозных синаптических входов, развивающаяся по механизму гетеросинаптической пластичности.

Ключевые слова: синаптическая пластичность; гетеросинаптическая пластичность; зрительная кора; зрительная стимуляция; оптогенетика; внутриклеточная регистрация; patch-clamp; экстраклеточная регистрация; *in vivo*.

Как цитировать:

Смирнов И.В., Осипова А.А., Симонова Н.А., Смирнова М.П., Бородинова А.А., Малышев А.Ю. Роль гетеросинаптической пластичности в модификации сенсорных ответов нейронов зрительной коры мыши // *Гены и клетки*. 2023. Т. 18, № 4. С. 723–726. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623273>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Данное исследование было поддержано Российским научным фондом (грант № 20-15-00398).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chen J.-Y., Lonjers P., Lee C., et al. Heterosynaptic plasticity prevents runaway synaptic dynamics // *Journal of Neuroscience*. 2013. Vol. 33, N 40. P. 15915–15929. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5088-12.2013
2. Chistiakova M., Bannon N.M., Chen J.-Y., et al. Homeostatic role of heterosynaptic plasticity: models and experiments // *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2015. Vol. 9. P. 89. doi: 10.3389/fncom.2015.00089
3. Chistiakova M., Volgushev M. Heterosynaptic plasticity in the neocortex // *Experimental Brain Research*. 2009. Vol. 199, N 3-4. P. 377–390. doi: 10.1007/s00221-009-1859-5
4. Rossi L.F., Harris K.D., Carandini M. Spatial connectivity matches direction selectivity in visual cortex // *Nature*. 2020. Vol. 588, N 7839. P. 648–652. doi: 10.1038/s41586-020-2894-4
5. Lourenço J., Pacioni S., Rebola N., et al. Non-associative potentiation of perisomatic inhibition alters the temporal coding of neocortical layer 5 pyramidal neurons // *PLoS Biology*. 2014. Vol. 12, N 7. P. e1001903. doi: 10.1371/journal.pbio.1001903

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* А.Ю. Малышев; адрес: Российская Федерация, 117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5А; e-mail: malyshev@ihna.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623273>

Role of heterosynaptic plasticity in the modification of sensory responses of mouse visual cortex neurons

I.V. Smirnov, A.A. Osipova, N.A. Simonova, M.P. Smirnova, A.A. Borodinova, A.Yu. Malyshev*

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Synaptic plasticity is a critical factor in neural network function during development, perception, learning, and memory. However, current ideas on the role of synaptic plasticity in cortical network mechanisms are mainly correlative because cellular and molecular mechanisms are predominantly studied in reduced preparations. Currently, the majority of research on synaptic plasticity mechanisms is focused on studying homosynaptic (associative, Hebbian) plasticity. This type of plasticity involves modifying the same synapses that are directly involved in the induction process. However, heterosynaptic plasticity, which occurs in synapses that were inactive during induction, plays a crucial role in the function of neural networks, in addition to the more extensively researched homosynaptic plasticity [1, 2]. In this study, we examined how heterosynaptic plasticity, triggered by intracellular tetanization of pyramidal neurons in the visual cortex of mice, affects their response to visual stimulation *in vivo*.

In the initial stage of the experiment, we recorded intracellularly the visual cortex neurons of anesthetized mice by means of the whole-cell patch clamp approach. We employed an intracellular tetanization procedure to assess the effect of heterosynaptic plasticity on visual responses. Specifically, we applied ten bursts of 5 action potentials each second at a frequency of 100 Hz during the tetanization process in the recorded neuron, repeating the procedure five times at 60-second intervals. Previous studies in brain slices have shown that this protocol leads to substantial plastic changes in the synaptic inputs of a given neuron, including potentiation, depression, and no change (see review [3]). As visual stimuli, we used vertical and horizontal bars moving in opposite directions on the computer screen. A small hyperpolarizing current was continuously applied to the cell to prevent the generation of action potentials. As a result, the changes in the cell membrane potential represented the responses to the visual stimuli. Intracellular tetanization led to a noteworthy amplification in the amplitude and area of the response to the optimal stimulus, which was based on the orientation and movement direction. The reaction to other stimuli, on the other hand, did not encounter any substantial change. A consequence of this was an elevation in the simplified index of directional selectivity of tetanized neurons, computed as the ratio of the optimal stimulus response amplitude to the response amplitude in the opposite direction (null direction).

To minimize the influence of intracellular perfusion, which unavoidably arises during whole-cell patch clamp recordings, and to extend the duration of cell response recording after tetanization, we conducted additional experiments involving extracellular recording of cell activity and optogenetic stimulation through an optical fiber inserted into the recording microelectrode. Two weeks prior to the experiment, the pyramidal neurons in the 2/3 layer of the mouse visual cortex underwent viral transduction to express the fast channel rhodopsin oChIEF. During the experiment, visual responses of neurons were recorded for 15–40 minutes. Subsequently, we induced bursts of action potentials with a frequency of 75 to 100 Hz in the recorded neuron using optogenetic tetanization and continued to record the visual responses for at least 40 minutes. In this series of experiments, we recorded action potentials induced in neurons by visual stimulation, which was similar to that used in experiments with intracellular recording. Finally, we calculated total post-stimulus histograms from the responses. Intracellular tetanization was found to cause a significant reduction in response amplitude to the optimal stimulus, while responses to stimuli with other orientations and directions of movement remained unaffected. As a result, the index of cell directional selectivity decreased in this series of experiments, indicating a direct opposition to the results obtained through intracellular recording experiments. To clarify this discrepancy, we conducted theoretical simulations using the Leaky Integrate and Fire (LIF) model neuron. We used a model in which orientation is determined by different peak positions of inhibitory and excitatory components of visual responses when moving in optimal and opposite orientations [4]. Simulations were carried out at two different resting potentials: -90 mV, which simulated experiments involving intracellular recordings and injections of hyperpolarizing currents, and -65 mV, which simulated experiments involving extracellular registrations of spiking cell responses in the UP-state mode. Our findings suggest that tetanization causes potentiation of both excitatory and inhibitory components of the responses, leading to the observed situation.

Received: 15.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

During our experiments on visual cortex slices, we discovered that intracellular tetanization of pyramidal neurons in layer 2/3 of the visual cortex causes balanced heterosynaptic changes in excitatory inputs to dendritic regions distant from the soma. This means the net change in all inputs after tetanization equals zero, balancing potentiation and depression. Conversely, it causes unbalanced potentiation of excitatory perisomatic inputs. Furthermore, previous research has demonstrated that the occurrence of high-frequency action potentials in layer 5 pyramidal neurons within the neocortex results in the strengthening of their inhibitory perisomatic inputs originating from adjacent parvalbumin interneurons [5]. Based on the above-cited work, our experiment suggests that intracellular tetanization of the pyramidal neuron in the 2/3 layer of the visual cortex may result in the potentiation of perisomatic inhibitory inputs and the development of simultaneous perisomatic excitatory inputs through heterosynaptic plasticity mechanisms. If the changes in excitatory and inhibitory inputs are balanced, our model experiments show that this can lead to changes in the directional selectivity of the observed cells. Thus, high-frequency spike activity in the absence of specific sensory activation, such as during sleep, may decrease the directional selectivity of visual cortical neurons. This prepares the neurons to adjust their visual responses more finely to new scenes during wakefulness. The potentiation of perisomatic excitatory and inhibitory synaptic inputs, through heterosynaptic plasticity, may be the mechanism responsible for such tuning.

Keywords: synaptic plasticity; heterosynaptic plasticity; visual cortex; visual stimulation; optogenetics; intracellular recording; patch-clamp; extracellular recording; *in vivo*.

To cite this article:

Smirnov IV, Osipova AA, Simonova NA, Smirnova MP, Borodinova AA, Malyshev AYu. Role of heterosynaptic plasticity in the modification of sensory responses of mouse visual cortex neurons. *Genes & Cells*. 2023;18(4):723–726. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623273>

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. This study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 20-15-00398).

REFERENCES

1. Chen JY, Lonjers P, Lee C, et al. Heterosynaptic plasticity prevents runaway synaptic dynamics. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(40):15915–15929. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5088-12.2013
2. Chistiakova M, Bannon NM, Chen JY, et al. Homeostatic role of heterosynaptic plasticity: models and experiments. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2015;9:89. doi: 10.3389/fncom.2015.00089
3. Chistiakova M, Volgushev M. Heterosynaptic plasticity in the neocortex. *Experimental Brain Research*. 2009;199(3–4):377–390. doi: 10.1007/s00221-009-1859-5
4. Rossi LF, Harris KD, Carandini M. Spatial connectivity matches direction selectivity in visual cortex. *Nature*. 2020;588(7839):648–652. doi: 10.1038/s41586-020-2894-4
5. Lourenço J, Pacioni S, Rebola N, et al. Non-associative potentiation of perisomatic inhibition alters the temporal coding of neocortical layer 5 pyramidal neurons. *PLoS Biology*. 2014;12(7):e1001903. doi: 10.1371/journal.pbio.1001903.

AUTHORS' CONTACT INFO

* A.Yu. Malyshev; address: 5A Butlerov street, 117485 Moscow, Russian Federation; e-mail: malyshev@ihna.ru