

* 专题评述 *

树突的信号整合

罗冬根^{1,2} 杨雄里¹

1. 复旦大学神经生物学研究所, 上海 200433; 2. 中国科学院上海生命科学研究院, 上海 200031

摘要 在神经系统的信息处理过程中, 神经元的基本功能是将突触输入的信息编码为特殊类型的动作电位输出至下一神经元. 在此过程中, 由数千突触输入引起的突触电位整合为单一的膜电位变化. 随着电学记录和成像技术的日臻完善, 树突在神经元信号整合中的功能日益突现出来. 树突的膜电学特性及其形态结构决定了神经元的输入-输出关系, 并决定了突触可塑性诱导的方式. 因此, 树突的信号编码赋予了单个神经元在特定网络中的计算功能.

关键词 树突 主动膜特性 被动膜特性 信号整合

1 树突的研究背景

无论简单的或是复杂的神经系统, 传导和处理信号的结构都是以神经元为单位相互连接成的神经网络. 通过对神经元的解剖学观察, Cajal 于 1891 年提出了神经元的“功能分极理论”, 即神经元可分为 3

个功能部位: 接受区(胞体和树突)、传导区(轴突)、和输出区(轴突末梢). 进一步的研究表明, 轴丘, 即轴突从胞体的发出部位, 可作为另一重要的功能区-整合区, 在此可产生全或无的动作电位(图 1(a)). 这种关于神经元信号的单向流动, 即突触→树突→胞体→轴突→突触, 现仍为大多数教科书中所采用.

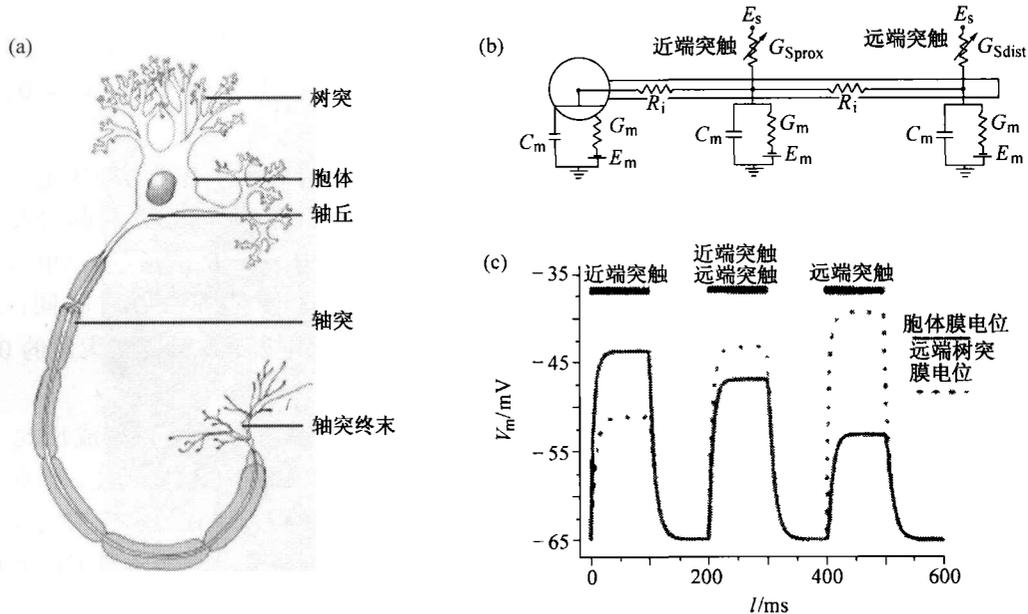


图 1 树突信号整合的位置依赖性

(a) 神经元的结构模式图. (b) 神经元细胞体及树突结构的等效电路. 其中 G_m 为膜电导, C_m 为膜电容, E_m 为膜电位, R_i 为轴浆电导, G_{Sprox} 为近端突触的电导, G_{Sdist} 为远端突触的电导, E_s 为突触电位. (c) 应用计算机模拟神经元胞体和远端树突对持续 100 ms, 电导为 1 nS 的突触输入产生的膜电位变化. 3 种输入模式分别为: 单独的远、近端树突上的电导为 1 nS 的突触输入, 或远、近端树突同时有电导为 0.5 nS 的突触输入. 引自文献 [11]

2002-11-25 收稿, 2003-01-15 收修改稿

E-mail: donggenluo@yahoo.com

树突在神经元信号整合中的作用一直是神经科学研究者探索的主题。然而,由于技术和方法学的限制,对树突的形态学观察一直在该领域中占主导地位,而Cajal的观察,无疑奠定了树突研究的基础。然而,拘囿于树突作为一个被动的接受单元的观念,又阻碍了树突研究的进一步进展。随着以下两项技术的革新,这种观点受到了冲击,随之而进入了树突信号整合功能研究的新纪元。

首先是电学记录技术的革新。随着细胞内记录技术的完善,Spencer等于1961年记录到了海马神经元的快速前电位(fast prepotentials, FPPs)^[1]。FPPs是在大的锋电位之前,复极化快于膜的时间常数的一种电变化,有全或无特性,因此是一种锋电位。从此,在树突的功能研究中引入了树突动作电位的概念。Llinas等,通过一系列的研究指出,Purkinje细胞的树突产生平台电位和钙锋电位,而胞体产生钠锋电位;且树突树上存在有不同的锋电位产生区“热点”(hot spots)^[2, 3]。随后,脑片上的膜片钳记录和红外视频显微术的结合使用,使对特定神经元或神经元某一部位的树突进行记录,或树突和胞体的双电极同时记录成为可能。这些技术有力地推进了树突功能的研究。

其次是钙成像技术的发展。钙离子光敏指示剂的合成,使人们能定量测定树突或树突棘的胞内游离钙浓度^[4]。高速成像技术的发展使对树突上钠、钙离子浓度变化的时间分辨率可达10 ms^[5]。此外,共聚焦显微镜(利用针孔隔离杂散的非聚焦光)和双光子显微镜(只激活焦点处的荧光)技术,大大提高了成像的质量,以高的空间分辨力对脑片上的树突进行分析。

近10年来,利用这两项技术对树突的功能进行了极富成效的研究。其中,神经元特定部位的电学记录、树突离子通道的密度、树突电信号的传递及在活体情况对树突的化学信号(钙离子等)的研究,成为树突功能研究中的前沿。实验表明,树突不仅能以被动的电学特性接受突触的信号输入,而且能以其主动特性作为一个独立的整合元件,来完成某种精确的、关键性的信息处理。

2 树突信号整合的类型

2.1 树突的被动特性及其整合作用

神经元的被动电学特性,即神经细胞膜的电阻

和电容及胞浆电阻,在神经电信号的传递中有着重要的作用:突触电位能传播至产生动作电位的轴突整合区,从而触发动作电位的产生,使信号跨神经元传递。关于树突被动特性(滤波作用)的研究,已进行了数十年。Rall曾把线性电缆理论应用于树突功能的研究中^[6-10],把树突等效为欧姆电导和电容并联的导电实芯电缆。当突触输入时,树突作为低通滤波器而工作,把突触反应中的高频成分滤去。电缆理论表明,树突在电学上是相对独立的,树突上产生的突触后电位传导至轴突的动作电位始发区时,电压衰减和时程延长。根据树突树膜的物理特性,Rall定义了3个基本的电缆参数: R_i 为轴浆电阻; C_m 为膜电容; G_m 为膜电导。图1(b)显示一具有远端和近端树突的等效电路。突触电流产生的局部膜电位的变化,取决于神经元的几何形态和3个电缆参数。轴突电阻使突触输入处至胞体有一连续的电位降。这样,传至胞体的突触反应将随与胞体距离的增加而减小。进而,由于 C_m 对突触电荷的瞬时储存,导致了膜电位动力学特性的延缓,神经元可用分布的RC电路来表示,也即神经元的被动特性可用海底电缆来模拟。通常用于描述电缆性质的电缆方程为

$$\lambda_m^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \tau_m \frac{\partial V}{\partial t} - V = 0.$$

由电缆特性的3个基本参数决定了神经元上信号传递的方式,即神经元膜的时间常数(τ_m)和空间常数(λ_m)。其中 $\tau_m = R_m C_m$,表示电压变化达到其最大值的0.63倍时所经历的时间; $\lambda_m = (R_m / R_i)^{1/2}$,表示膜电压衰减到其最大值的0.37倍时经过的距离。

轴浆电阻(R_i)与树突直径成反比,而膜电容(C_m)与树突的膜面积(S)成正比。因此,传播至胞体的远端树突电位,比在近端树突处经受更多的树突滤波作用。其结果是,远端树突的兴奋性突触后电位(EPSP)到达胞体时,其幅值比近端的EPSP要小;而远端树突的EPSP到达胞体时,其动力学过程则因高频滤波较多,而比近端树突更慢。对于快速的突触反应来说,幅值的衰减十分严重(10^2 倍数量级),且从远端树突传至胞体时,峰值延迟。实际上,远端突触反应的峰值到达胞体要经历一个 τ_m (5~50 ms)之久。与峰值的显著衰减不同,突触电荷的50%经过几个 τ_m 后,将到达胞体。这是因为树

突的轴浆电阻比膜电阻小得多,因而只有一小部分突触电荷通过树突的膜电阻而失去。

大多数哺乳动物中枢神经系统的神经元,接受数千的兴奋性和抑制性的突触输入,且这些输入分散在神经元的众多树突树上,即突触输入的空间分布是离散的,而动作电位的产生常常始于轴突的近端(始段)。理论上,突触输入距离的不同,加上树突的电缆滤波特性,使具有相同幅度和时序特性的突触输入到达胞体附近的整合部位时,呈现高度的变异。这就意味着,任何突触对神经元发放的影响将主要取决于其输入的位置。图1(c)示当有电导为1 nS的突触输入(突触后膜电导的增加)施加于远端或近端树突,或远、近端树突上同时施加电导0.5 nS的突触输入时,分别在胞体引起的反应。由图可见,远端树突对胞体的影响要小于近端树突,即树突的被动膜特性使树突的信号整合产生位置依赖性。

由于树突滤波效应可延长慢的远端输入与其他突触电位变化相重叠的时间窗口,所以远端突触总和的时程延长^[12, 13]。根据 Rall 的理论推测,远端 EPSP 只引起胞体膜电位的阈下变化,而大且快速的近端突触将使胞体产生能诱发锋电位的去极化,即神经元对远端输入以时序检测方式,而对近端输入以同步检测方式进行信号的整合。

虽然锥体细胞和 Purkinje 细胞有主动特性的树突,但由3个基本电缆参数决定的树突的被动电缆特性对树突的功能仍是必要的。神经网络模型的研究表明,由树突被动电学特性引起的突触位置依赖性大大提高了单个神经元的计算能力,如视皮层细胞的某些方向敏感性^[14]。

在有 10^{12} 个神经元组成的神经系统中,约有 10^4 种以上树突形态各异的神经元。树突分支的大小及其复杂程度随发育而增加,尤其是饲养于复杂的感觉环境中的动物^[15, 16]。此外,对神经元的形态特性的分析表明,神经元的形态特性能影响局部 EPSP 的幅值和形状^[17]。随着树突的分支,其直径越来越细小。因此,随着与胞体距离的增加,远端树突的局部输入阻抗增加,局部膜电容则减小。形态上的变异性对突触输入产生两种显著的效应。首先,远端树突的膜阻抗和膜电容的变化使突触输入处产生的 EPSP 幅值随着与胞体距离的增加而增大。其次,由于大量细小树突分支的存在,形成电流穴(轴向电流损失)。从胞体至远端树突方向上,电流

从大分支扩布至小分支,并传至具有封闭边界的远端终末。而从树突至胞体方向,众多的直径更大的分支和其他的树突均对来自远端树突的电流扩布形成电流穴。因而,电流从远端树突至胞体的扩布衰减比相反方向的电流扩布衰减更大。其后果是,树突上的 EPSP 不易引起胞体的动作电位发放;而胞体动作电位则易于回馈至远端树突,进一步影响树突的整合功能。

2.2 树突的主动特性及其整合作用

从同一神经元多个部位同时记录突触活动的膜片钳记录技术的进展,使人们能对树突在突触的信号整合中的作用进行直接的观察。令人意外的是,在海马 CA1 区、新皮层的锥体细胞和脊髓运动神经元进行的研究,得到了与 Rall 电缆理论推测相反的实验结果:大多数突触的整合作用与突触输入的位置无关。Andersen 首次发现, Schaffer 侧支的近端和远端输入能诱发同样模式的动作电位,且兴奋性突触电位的形状不随突触输入位置而改变^[18]。Magee 等^[19-21],使用双电极全细胞膜片钳记录与局部的微刺激技术(只引起几个或1个突触的递质释放)相结合,发现 CA1 锥体细胞胞体的单元 EPSP 在整个侧支输入范围内均不变;且突触输入处记录的 EPSP 幅度随着突触与胞体距离的增加可增加3至4倍。换言之,如果突触输入产生的 EPSP 在扩布至胞体衰减20%(从1.0 mV 衰减为0.8 mV),则突触输入位点处的 EPSP 将有25%的增加(从1.0 mV 增加至1.25 mV)。在 CA1 锥体细胞上类似的实验则表明,虽然胞体的 EPSP 上升相随着突触与胞体的距离而增加,EPSP 的宽度却相对较恒定。由于各个 EPSP 持续相同的时间,所以胞体对多个 EPSP 的时间总和不随突触输入位置而改变。进一步的研究表明,树突上局部 EPSP 半波宽和衰减时间常数随突触与胞体距离的增加而减小。这种局部 EPSP 形状的修饰,抵消了树突的滤波效应,从而使胞体时间总合不随突触输入位置而变。

以上描述的这些结果提示,神经元上必定存在有某些对抗树突被动滤波效应的机制。从20世纪50年代开始,即有实验表明树突上存在主动膜特性参与信号的整合。早在1951年,我国科学家张香桐(H. T. Chang)进行了先驱性工作。他利用大脑皮层浅层有大量树突的解剖学特点,用电刺激大脑皮层表面的方法研究树突的特性,发现刺激大脑皮层表面时,在电极周围可以记录到电位,他认为这是树

突的兴奋性所产生的,因此树突是能够传导冲动的^[22]. Fatt 在 1957 年发现,运动神经元上的逆行动作电位能传至胞体,并能扩布至树突^[23, 24]. 随后, Eccles 在 1958 年发现,染色质溶解(横断轴突)的运动神经元也能在树突上产生动作电位^[25]. Cragg 及其同事对海马场电位的分析表明,突触刺激能诱发树突产生动作电位^[26]. 随着树突内细胞内记录技术的完善,在小脑 Purkinje 细胞、皮层神经元和海马神经元的树突均记录到了动作电位^[27, 28]. 这些结果表明,神经元树突的主动电学特性或电压依赖性通道参与了神经元信号的整合.

1980 年, Llinas 和 Sugimori 用微电极记录发现, Purkinje 细胞的树突上存在钙锋电位,而胞体上则存在钠锋电位^[20]. 这些结果提示, Purkinje 树突上可能有钙通道存在,而钠通道只存在于胞体处. 与此相符,利用钙成像技术发现,当钙锋电位发生时,整个树突上似有钙的累积. 钙锋电位后,有钙的瞬时累积,胞内钙扩散缓慢,这些事实提示,引起钙锋电位的钙通道一定位于树突上. 荧光钙成像和单通道的记录均表明,胞体膜上存在有 L, N, P, Q, R 和 T 型钙通道,而树突上则存在较少类型的钙通道^[21, 29~33]. 此外,从胞体至 350 μm 的树突主干上的钙通道密度则相当恒定.

钠通道在不同的树突上有不同的分布,且这种分布对多数神经元的树突功能起着关键性的作用^[21, 34]. 在 CA1 区和新皮层的锥体细胞上,钠通道在整个树突范围内密度高且恒定. 在动作电位能扩布至次级树突的僧帽细胞的顶树突干上也发现有高密度的钠通道存在. 钠通道在远端树突上的存在为动作电位回馈至树突提供了物质基础. 小脑 Purkinje 细胞的树突膜上的钠通道则几乎阙如,而这将使胞体动作电位的回馈只依赖于其被动特性. 另一个极端是,黑质中的多巴胺能神经元树突上存在高密度的钠通道,从而允许胞体动作电位的有效回馈. 大多数的神经元则处于这两种极端之间,即胞体动作电位回馈至 400 μm 远的树突时,其幅值可达 60%~70%. 实验表明,这种电位的产生可能对树突的局部整合功能产生显著的影响. 它可使突触后产生去极化,从而解除镁离子对 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受体的阻遏,而诱导长时程增强的产生.

在树突动作电位的形成中,钾通道则对其形状进行修饰,并改变其幅值和潜伏期. 其中 A 型钾通

道在新皮层锥体细胞树突上均匀分布,而在 CA1 区锥体细胞和僧帽细胞的树突上其密度随与胞体距离的增加而增大^[35]. 钙激活的钾通道在离胞体大于 150 μm 的树突几乎没有分布,从而使回馈至树突上的动作电位宽度增加,即复极化减慢^[14]. 由树突膜钾通道激活产生的外向电流与树突膜上钙通道和钠通道产生的内向电流的比值决定了胞体动作电位回馈的程度. 此外,超极化激活的非选择性阳离子通道(I_h 通道)在 CA1 神经元上,从胞体至树突膜的密度逐渐增加^[36]. 实验表明,该通道调节了 EPSP 的时间总和方式,使 EPSP 的时程在传至胞体时不随树突的位置而改变. 所以, I_h 通道可在新皮层神经元的同步发放中起着重要的作用. 图 2 显示 I_h 通道可使 EPSP 的时程不随树突输入的位置而改变. 顶树突主干处电流注入产生模拟 EPSP (sEPSP). 在树突产生部位和传至胞体处所记录的 sEPSP 虽有显著的不同,在其衰减相则有很大的重叠. 在胞体上记录的胞体或树突产生的 sEPSP 的半波宽相同(图 2 (b), (c)). 与之相对照,在远端树突上产生的 sEPSP 的上升时间比胞体上产生的 sEPSP 增加了 20%~80%. 然而,在纯粹的被动单元中,对上升相和衰减相的影响是一致的. 当用 ZD7288 阻断 I_h 通道后,这种 sEPSP 时程对产生部位的非依赖性被破坏了. 显然, I_h 通道确保了产生动作电位的轴丘对远端和近端的突触输入产生相同的时间整合作用.

3 主动树突信号整合的功能意义

电压门控通道在树突上的存在部分抵消了树突的被动滤波作用,从而使神经元的信号整合不依赖于突触输入的位置. 这种突触整合的归一化,使神经元能用 Hebb 突触(当细胞 A 重复或持续的使细胞 B 发放,两者中的一个或两个均发生生长过程或代谢的变化. 从而使细胞 A 发放细胞 B 的效率提高)来存储信息,并用神经网络发放的时序特性来编码信息,而且可赋予神经元多种(线性、非线性)的信号整合方式^[37~47].

首先,树突上电压门控通道的存在,提供了一条从胞体至树突方向的有效电信息交流途径. 实验表明,树突上的钠通道能使在轴丘处产生的锋电位回馈至远端树突,从而给突触输入处反馈了信息:轴突上已产生了可输出的动作电位. 来自胞体的动作电位回馈,参与了联合型突触可塑性的诱

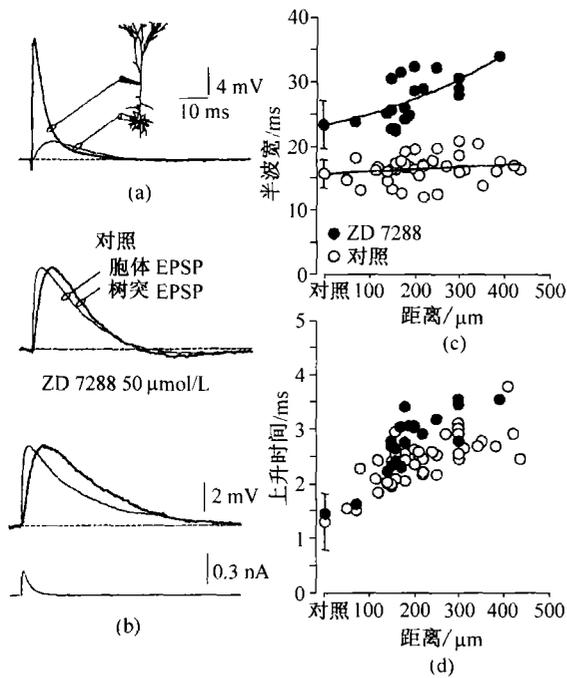


图2 I_h 通道在树突信号整合中的作用

(a) 顶树突产生处及传至胞体后的 sEPSP 的衰减相有较大的重叠. 树突记录位于离胞体 300 μm 处. (b) 在对照实验中, 胞体处记录的树突产生的 sEPSP 的半波宽与胞体上电流注入直接产生的 sEPSP 相同. 而 ZD7288 使这种现象不复存在. (c) 在施加 ZD7288 前后 EPSP 的半波宽的比较. (d) 在施加 ZD7288 前后 EPSP 的上升时间的比较. 引自文献[36]

导^[43]. 在对具有兴奋性连接的神经元上, 通过控制突触前和突触后动作电位的相对时程关系, 可测量两个兴奋性连接间的突触强度. 这一测量表明, 若突触前锋电位先于突触后锋电位 10 s 之内产生, 突触强度将增加(长时程增强, LTP); 若突触后锋电位先于突触前锋电位 10 s 之内产生, 突触强度将减弱(长时程压抑, LTD)^[48]. 胞体锋电位的回馈(引起膜的去极化)解除了镁离子对 NMDA 受体通道的阻遏作用, 或对局部的 EPSP 放大而引起超线性的钙内流, 参与了这种 Hebb 突触过程^[49].

单个 CA3 区锥体细胞的轴突既能与某一 CA1 区细胞的远端树突, 又能与另一细胞的近端树突形成突触连接. 所以, CA1 区锥体细胞从 CA3 锥体细胞的输入模式变异很大. 若 CA1 区锥体细胞的动作电位输出时间模式与输入的空间模式相关(突触位置依赖性), 那么一群 CA1 锥体细胞则因接受不同空间模式的输入而很难产生同步发放. 若减小突触整合的位置依赖性, 则一群接受相同时间模式、不同空间模式输入的 CA1 锥体细胞能产生同步发放. 这种同步发放可参与海马的许多重要的生理功能.

此外, 树突的电压门控通道赋予了神经元一种非线性方式的突触整合机制. 虽然去除了突触位置依赖性后, 所有输入都同等地决定着神经元的输出, 但实际情况并非如此. A 型钾通道、 I_h 通道及 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 受体对突触权重的影响, 树突局部区的神经调质对阈电位的调节, 输入模式的多样性等多种因素使突触整合并非固定不变. 合适的时空模式输入易于产生非线性的整合作用, 甚至能产生局部的树突锋电位的发放. 所以, 随着所接受的刺激类型不同, 同一神经元能以线性方式, 或非线性方式来整合突触输入.

4 展望

随着电学记录和光学成像技术的发展, 树突在神经元整合中的重要性得到了确认. 在神经网络中, 单个神经元的树突机制是怎样直接参与信息处理的还有待进一步的探索. 首先, 树突特性的多样性如何引起不同神经元突触可塑性和输入-输出关系的多样性. 这种研究将有赖于能把特定细胞类型的特定树突加以改变的分子和药理学技术的应用. 其次, 树突特性如何影响整体功能. 这有赖于在清醒动物神经元上进行电学记录和光学成像的研究, 来确定特定的树突计算最终如何影响行为的. 最后, 需要应用神经元模型来阐明树突是怎样提高它们的计算能力的.

参 考 文 献

- 1 Spencer W A, et al. Electrophysiology of hippocampal neurons: IV. Fast prepotentials. *J Neurophysiol*, 1961, 24: 272
- 2 Llinas R, Electrophysiological properties of dendrites and somata in alligator Purkinje cells. *J Neurophysiol*, 1971, 34: 532
- 3 Llinas R, et al. Electrophysiological properties of *in vitro* Purkinje cell dendrites in mammalian cerebellar slices. *J Physiol*, 1980, 305: 197
- 4 Tsien R. Fluorescent probes of cell signaling. *Annu Rev Neurosci*, 1989, 12: 227
- 5 Lasser-Ross N, et al. High time resolution fluorescence imaging with a CCD camera. *J Neurosci Methods*, 1991, 36: 253
- 6 Rall W. Distinguishing theoretical synaptic potentials computed for different soma-dendritic distributions of synaptic input. *J Neurophysiol*, 1967, 30: 1138
- 7 Rall W. *Handbook of Physiology, The Nervous System, Cellular Biology of Neurons*. Section 1, Vol. 1, (Kandel E R, et al. eds) Bethesda: American Physiological Society, 1977
- 8 Rall W. *Neural Theory and Modeling*. (Reiss R F. ed.) Palo Alto:

- Stanford University Press, 1964
- 9 Rall W, et al. Dendritic location of synapse and possible mechanisms for the monosynaptic EPSP in motoneurons. *J Neurophysiol*, 1967, 30: 1169
 - 10 Segev I, et al. Excitable dendrites and spines: Earlier theoretical insights elucidate recent direct observations. *Trends in Neuroscience*, 1998, 21: 453
 - 11 Cook E P, et al. Voltage-dependent properties of dendrites that eliminate location-dependent variability of synaptic input. *J Neurophysiol*, 1999, 81, 535
 - 12 Stuart G, et al. Determinants of voltage attenuation in neocortical pyramidal neuron dendrites. *J Neurosci*, 1998, 18: 3501
 - 13 Williams S R, et al. Dependence of EPSP efficacy on synapse location in neocortical pyramidal neurons. *Science*, 2002, 295: 1907
 - 14 Koch C, et al. The role of single neurons in information processing. *Nature Neuroscience*, 2000, 3: 1171
 - 15 Greenough W. Experimental modification of the developing brain. *Am Sci*, 1975, 63: 37
 - 16 Rihn L L, et al. Dendritic growth and regression in rat dentate granule cells during late postnatal development. *Dev Brain Res*, 1990, 54: 115
 - 17 Jaffe D B, et al. Passive normalization of synaptic integration influenced by dendritic architecture. *J Neurophysiol*, 1999, 82: 3268
 - 18 Andersen P, et al. Excitatory synapses on hippocampal apical dendrites activated by entorhinal stimulation. *Acta Physiol Scand*, 1966, 66: 461
 - 19 Magee J C. Dendritic I_h normalizes temporal summation in hippocampal CA1 neurons. *Nature Neuroscience*, 1999, 2: 508
 - 20 Magee J C. Dendritic integration of excitatory synaptic input. *Nature Review of Neuroscience*, 2000, 1: 181
 - 21 Magee J C, et al. Characterization of single voltage-gated Na^+ and Ca^{2+} channels in apical dendrites of rat CA1 pyramidal neurons. *J Physiol*, 1995, 481: 67
 - 22 Chang H T. Dendritic potential of cortical neurons produced by direct electrical stimulation of the cerebral cortex. *J Neurophysiol*, 1951, 14: 1
 - 23 Fatt P. Electric potentials occurring around a neuron during its antidromic activation. *J Neurophysiol*, 1957, 20: 27
 - 24 Fatt P. Sequence of events in synaptic activation of a motoneurone. *J Neurophysiol*, 1957, 20: 61
 - 25 Eccles J C, et al. The behavior of chromatolysed motoneurons studied by intracellular recording. *J Physiol*, 1958, 143: 11
 - 26 Cragg B G, et al. Action potentials of the pyramidal neurons in the hippocampus of the rabbit. *J Physiol*, 1995, 130: 291
 - 27 Houchin J. Procion yellow electrodes for intracellular recording and staining of neurons in the somatosensory cortex of the rat. *J Physiol*, 1973, 232: 67
 - 28 Wong R S, et al. Intradendritic recordings from hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979, 76: 986
 - 29 Christie B R, et al. Different Ca^{2+} channels in soma and dendrites of hippocampal pyramidal neurons mediate spike-induced Ca^{2+} influx. *J Neurophysiol*, 1995, 73: 2553
 - 30 Eliot L S, et al. Multiple components of calcium current in acutely dissociated dentate gyrus granule neurons. *J Neurophysiol*, 1994, 72: 762
 - 31 Fisher R E, et al. Properties and distribution of single voltage-gated calcium channels in adult hippocampal neurons. *J Neurophysiol*, 1990, 64: 91
 - 32 Mintz I M, et al. P-type calcium channels in rat central and peripheral neurons. *Neuron*, 1992, 9: 85
 - 33 Mogul D J, et al. Differential activation of adenosine receptors decreases N-type but potentiates P-type Ca^{2+} current in hippocampal CA3 neurons. *Neuron*, 1993, 10: 327
 - 34 Golding N L, et al. Dendritic sodium spikes are variable triggers of axonal action potentials in Hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Neuron*, 1998, 21: 1189
 - 35 Johnston D, et al. Dendritic potassium channels in hippocampal pyramidal neurons. *J Physiol* 2000, 525: 75
 - 36 Williams S R, et al. Site independence of EPSP time course is mediated by dendritic I_h in neocortical pyramidal neurons. *J Neurophysiol*, 2000, 83: 3177
 - 37 Eilers J, et al. Dendritic signal integration. *Current Opinion in Neurobiology*, 1997, 7: 385
 - 38 Hausser M, et al. Diversity and dynamics of dendritic signaling. *Science*, 2000, 290: 739
 - 39 Oviedo H, et al. Boosting of neuronal firing evolved with asynchronous and synchronous inputs to the dendrite. *Nature Neuroscience*, 2002, 5: 261
 - 40 Purpura D. Comparative physiology of dendrites. In: *The Neurosciences*. (Quarion G C, et al. eds) New York: Rockefeller University Press, 1967
 - 41 Segev I, et al. Untangling dendrites with quantitative models. *Science*, 2000, 290: 744
 - 42 Stuart G. Action potential initiation and backpropagation in neurons of the mammalian CNS. *Trends in Neurosci*, 1997, 20: 125
 - 43 Stuart G J. Action potential initiation and propagation in rat neocortical pyramidal neurons. *J Physiol*, 1997, 505: 617
 - 44 Stuart G J. Dendritic coincidence detection of EPSP and action potentials. *Nature Neuroscience*, 2001, 4: 63
 - 45 Chen W R, et al. Forward and backward propagation of dendritic impulses and their synaptic control in mitral cells. *Science*, 1997, 278: 463
 - 46 Yuste R, et al. Dendritic integration in mammalian neurons, a century after Cajal. *Neuron*, 1996, 16: 701
 - 47 Reyes A. Influence of dendritic conductance on the input-output properties of neurons. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 653
 - 48 Linden D J. The return of the spike: Postsynaptic action potentials and the induction of LTP and LTD. *Neuron*, 1999, 22: 661
 - 49 Koester H J, et al. Calcium dynamics in single spines during coincident pre- and postsynaptic activity depend on relative timing of backpropagating action potentials and subthreshold excitatory postsynaptic potentials. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 9596