

Г.В. Думанська, О.В. Рихальський, М.С. Веселовський

Характеристики квантового вивільнення глутамату та ГАМК у синапсах між кокультивованими гангліозними клітинами сітківки та нейронами superior colliculus

Були досліджені особливості вивільнення глутамату та ГАМК у синапсах кокультивованих гангліозних клітин сітківки (ГКС) і нейронів superior colliculus (SC) за допомогою методу парної patch-clamp-реєстрації. Використовуючи незалежні методи базового квантового аналізу були визначені квантові параметри вивільнення медіаторів та доведено, що розподіл кількості вивільнених квантів обох медіаторів відповідає біноміальному закону. Показано, що постсинаптичні струми (ПСС), які реєстрували в нейронах SC у відповідь на генерацію потенціалу дії в сомі ГКС, були опосередковані одночасним вивільненням щонайменше 2–14 квантів глутамату та 2 квантів ГАМК, що гарантує високу надійність передачі аферентних сигналів. Припускається, що багатоквантовий характер вивільнення медіаторів може бути пов'язаний зі збудженням декількох терміналей пресинаптичного аксона з однією активною зоною або однієї терміналі з декількома.

Ключові слова: гангліозні клітини сітківки, нейрони superior colliculus, синаптична передача, протий біноміальний розподіл, квантовий аналіз.

ВСТУП

Аксоны гангліозних клітин сітківки (ГКС) формують зоровий тракт і забезпечують передачу інтегрованого в ній сигналу в субкортикальні зорові центри. Проекції ГКС до superior colliculus (SC) відповідають першому рівню передачі та обробки аферентних сигналів. Синаптична передача на цьому рівні є ключовим елементом в інтеграції та модуляції сенсорної інформації [4, 12, 16]. Однією з властивостей нейропередачі є флуктуація амплітуд постсинаптичних відповідей одного синаптичного входу, яка відображає квантовий характер вивільнення відповідного нейротрансмітера. Попередні дослідження характеристик квантового вивільнення глутамату та ГАМК у синапсах між ГКС і нейронами SC проводилися *in vitro* на парасагітальних зрізах SC [5, 8, 15, 19]. При цьому викликані постсинаптичні струми (ПСС)

реєструвалися в “наосліп” вибраних клітинах у відповідь на електричну стимуляцію stratum opticum, оптичного пласту SC, який складається в основному з аксонів зорового тракту. Однак у зв'язку з необхідністю отримати детальніші дані щодо функціональних характеристик специфічних синаптичних контактів між ГКС і нейронами SC виникло питання розробки зручнішого об'єкту досліджень. У цій роботі ми використовували кокультуру дисоційованих клітин сітківки та нейронів SC, як адекватну *in vitro* модель для вивчення синаптичної передачі сигналів зорового тракту в підкірковий зоровий центр [1]. Клітини вищезгаданих популяцій були просторово розділені завдяки їх вихідному розміщенню в суміжних компартментах культуральної камери. В процесі кокультування аксоны ГКС вільно утворювали синаптичні контакти з нейронами SC долаючи межу

© Г.В. Думанська, О.В. Рихальський, М.С.Веселовський

розподілу. В такій системі значно полегшується ідентифікація клітин та стає можливим простежування проєкції ГКС на нейрони SC.

Метою нашої роботи було охарактеризувати особливості квантового вивільнення глутамату та ГАМК у синапсах кокультурованих ГКС і нейронів SC.

МЕТОДИКА

Приготування кокультури та розчини. Кокультування дисоційованих клітин сітківки та нейронів SC проводили згідно з розробленою нами методикою, яка була описана раніше [1]. Однодобових шурів лінії Вістар (обох статей) декапітували і виділяли та дисоціювали сітківку та верхні пласти SC (stratum griseum superficiale та stratum opticum). Суспензії нейронів обох типів, щільністю близько 10^4 клітин/см², кокультували на покривному скельці в чашці Петрі в атмосфері повітряно-газової суміші з підвищеним вмістом двоокису вуглецю ($5 \pm 0,5$ % CO₂) при температурі $37 \pm 0,5$ °C та вологості не менше ніж 80 %.

В експеримент відбирали пари синаптичних зв'язаних ГКС і нейронів SC, які візуально ідентифікували за морфологічними особливостями цих популяцій клітин. Покривне скельце з кокультурованими нейронами розміщали в робочій камері, заповненій стандартним зовнішньоклітинним розчином такого складу (ммоль/л): NaCl – 140, KCl – 3, CaCl₂ – 2, MgCl₂ – 2, HEPES – 20, глюкоза – 10 (всі реактиви фірми “Sigma”, США); рН 7,4. Неможливим виявилось з використанням стандартного розчину з зовнішньоклітинною концентрацією Mg²⁺ 2 ммоль/л виявити ПСС, опосередкований активацією тільки НМДА-рецепторів при підтримуваному потенціалі -70 мВ. Цей ефект пояснюється потенціалзалежним блокуванням НМДА-рецептор-каналних комплексів Mg²⁺ [10]. НМДА-рецепторопосередковані викликані та спонтанні збуджувальні ПСС реєстрували в безмагнієвому зовнішньоклітинному середовищі при -70 мВ. Мініатюрні

ПСС різної ергічності реєстрували в нейронах SC в зовнішньоклітинному розчині, що містив 0,5 ммоль/л Ca²⁺, 0 ммоль/л Mg²⁺ та 1 мкмоль/л тетродотоксина, при наявності блокаторів НМДА- чи не-НМДА-ергічної нейротрансмісії D_L-APV (20 мкмоль/л) або DNQX (20 мкмоль/л) відповідно.

Patch-піпетки з внутрішнім діаметром кінчика 1–1,5 мкм були виготовленні з боросилікатних скляних капілярів (“World Precision Instruments”, США). Внутрішньоклітинний розчин мав такий склад (ммоль/л): глюконат калію – 155, EGTA – 0,5, MgCl₂ – 1, HEPES – 20 (всі реактиви фірми “Sigma”, США), рН 7,4. Заповненні цим розчином піпетки мали опір 4–7 МОм.

В усіх експериментах концентрації іонів хлору для зовнішньо- та внутрішньоклітинного розчинів становили 151–144 та 2 ммоль/л відповідно. За цих концентрацій при підтримуваному потенціалі хлорні постсинаптичні струми через канали ГАМК_A-рецепторів мали вихідний напрямок та гіперполяризували мембрану нейронів, а струми через канали іонотропних глутаматних рецепторів – вхідний напрямок і депольаризували. Таким чином, під час реєстрації ставало можливим візуально розрізняти збуджувальні та гальмівні постсинаптичні струми, що значно полегшувало аналіз експериментальних результатів.

Реєстрація та аналіз результатів. Відводили трансмембранні струми та потенціали у парах ГКС і нейронів SC методом patch-clamp у конфігурації «ціла клітина» в режимах фіксації напруги/струму одночасно на прета постсинаптичній клітині. Пресинаптичну клітину – ГКС – утримували в режимі фіксації струму. ПД викликали депольаризувальними поштовхами струму тривалістю 5 мс, амплітудою 100–300 пА з частотою 0,5 Гц. Постсинаптичний нейрон SC утримували в режимі фіксації потенціалу на рівні -70 мВ та реєстрували викликані ПСС у відповідь на кожний пресинаптичний ПД. Метод парного patch-clamp дає змогу одночасно контролювати виникнення ПД на сомі ГКС і реєструвати

ПСС на сомі нейрона SC. Контроль якості фіксації потенціалу протягом експерименту здійснювали за допомогою моніторингу варіацій значень амплітуди струму витoku ($I_{\text{вит}}$) та сталої часу ємнісного струму ($\tau_{\text{емн}}$) у відповідь на короткий (10 мс) гіперполяризувальний прямокутний стимул невеликої амплітуди (-10 мВ). Отримані результати аналізували лише в тому разі, якщо варіації значень $\tau_{\text{емн}}$ та $I_{\text{вит}}$ не перевищували 20 %. Експерименти проводили при 19–24 °С.

Викликані ПСС мали синаптичну затримку в діапазоні 2,1–5,1 мс. Такі значення синаптичної затримки та температурний режим протягом експерименту дали змогу визначити викликані ПСС як моносинаптичні [7, 14]. Автоматичний пошук спонтанних і мініатюрних ПСС, вимірювання амплітуди, часу наростання та постійної часу спаду моноекспоненційної апроксимації проводили за допомогою програмного пакету Clamfit 9.0 (“Axon Instruments”, США). Час наростання та постійна часу спаду струмів були розраховані в проміжку від 10 до 90 % висхідної та спадаючої частини кривої струму відповідно. Гістограми розподілів та їх апроксимацію будували за допомогою автоматичних функцій програмного пакету Origin 8.5 Pro (“OriginLab Corporation”, США).

Квантовий аналіз ПСС. Основними параметрами базової квантової теорії вивільнення нейромедіатора [6, 9, 13] є: q – значення ПСС, що еквівалентне одиничній квантовій події (вивільненню одного кванта медіатора); m – середній квантовий вміст (середня кількість квантів медіатора, що вивільняються у відповідь на поодинокий пресинаптичний імпульс). Ми застосували два незалежних методи базового квантового аналізу: метод “мініатюр” і гістограмний [17]. Перший метод, який часто називають “прямим”, базується на припущенні про те, що амплітуда мініатюрного спонтанного ПСС ідентична постсинаптичній відповіді на одиничну квантову подію: $A_{\text{мін}} \equiv q$. Середній квантовий вміст розраховується за формулою: $m = \frac{I_{\text{сеп}}}{q}$,

де $I_{\text{сеп}}$ – середня амплітуда викликаних ПСС. Гістограмний метод базується на припущенні про те, що амплітуда ПСС квантована, тобто пропорційна кількості квантів вивільненого нейромедіатора. За умов суттєвої кількості реєстрацій, гістограми амплітудного розподілу мають полімодальний вид з чітко вираженими рівновіддаленими піками. Середній інтервал між ними приймали тототним постсинаптичній відповіді на одиничну квантову подію. У синапсах ЦНС імовірність вивільнення медіатора досить висока, тому для адекватного квантового аналізу ми використовували просту біноміальну статистику. Ймовірність спостереження певної кількості квантовий одиниць (x) в одній реєстрації ПСС є постійною:

$$P(x) = \frac{n!}{(n-x)!x!} p^x (1-p)^{n-x},$$

де n – загальна кількість квантів, що можуть вивільнитися на пресинаптичній ПД, p – ймовірність вивільнення окремих квантів. Згідно з простою біноміальною моделлю середній квантовий вміст розраховується за формулою: $m = n \cdot p$.

Критерієм придатності біноміальної статистики для аналізу експериментальних результатів є відповідність значень квантового вмісту, розрахованих за допомогою першого та другого методів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами було досліджено 33 синаптичнозв'язані пари ГКС і нейронів SC в інтервалі від 10 до 28 діб кокультування. Збуджувальна синаптична передача була опосередкована пресинаптичним вивільненням глутамату з наступною активацією тільки НМДА-рецепторів (13 пар нейронів) і неНМДА-рецепторів (14 пар нейронів) на постсинаптичній мембрані. Гальмівна синаптична передача була асоційована з пресинаптичним вивільненням ГАМК та активацією постсинаптичних ГАМК_A-рецепторів (6 пар нейронів). Кінетичні характеристики та фармакологічні власти-

вості викликаних ПСС між ГКС і нейронами SC були описані нами раніше [1]. Критерієм відбору НМДА-, неНМДА- та ГАМК_A-рецепторопосередкованих ПСС для подальшого квантового аналізу була ідентичність кінетичних характеристик наростання та спаду даним, наведеним у попередній публікації.

Квантові характеристики збуджувальних і гальмівних ПСС. Розподіли амплітуд НМДА-рецепторопосередкованих мініатюрних ПСС були унімодальними, добре описувалися кривою розподілу Гауса з модою в $A_{\min} = -7,6 \pm 1,8$ пА (n=4; рис. 1,а). Це значення середньої амплітуди мініатюрних ПСС відображає постсинаптичний ефект на вивільнення одного кванта глутамату. Гістограми амплітудних розподілів НМДА-рецепторопосередкованих спонтанних ПСС були полімодальними та характеризувалися наявністю 2–5 піків, кожний з яких добре апроксимувався кривою розподілу Гауса (див. рис. 1,б). Відстань

між модами відображає амплітуду реакції постсинаптичних НМДА-рецепторів на вивільнення одного кванта глутамату. В усіх отриманих розподілах відстань між модами була $-9,9 \pm 1,3$ пА (n=5). Амплітуди НМДА-рецепторопосередкованих викликаних ПСС, які були відведені від нейронів SC у відповідь на генерацію ПД у ГКС, варіювали від -14 до -70 пА. Гістограми розподілу амплітуд цих викликаних ПСС були полімодальними з чітко вираженими рівновіддаленими піками і добре апроксимувалися суперпозицією кривих розподілу Гауса відносно кожного піку (див. рис. 1,в). Кількість явних мод у полімодальних розподілах варіювалася від 2 до 5 для різних нейронів SC. Відстань між модами в середньому становила $-9,6 \pm 1,0$ пА (n=12) при -70 мВ.

Аналогічний аналіз неНМДА-рецепторопосередкованих ПСС дав такі результати: середня амплітуда мініатюрного ПСС стано-

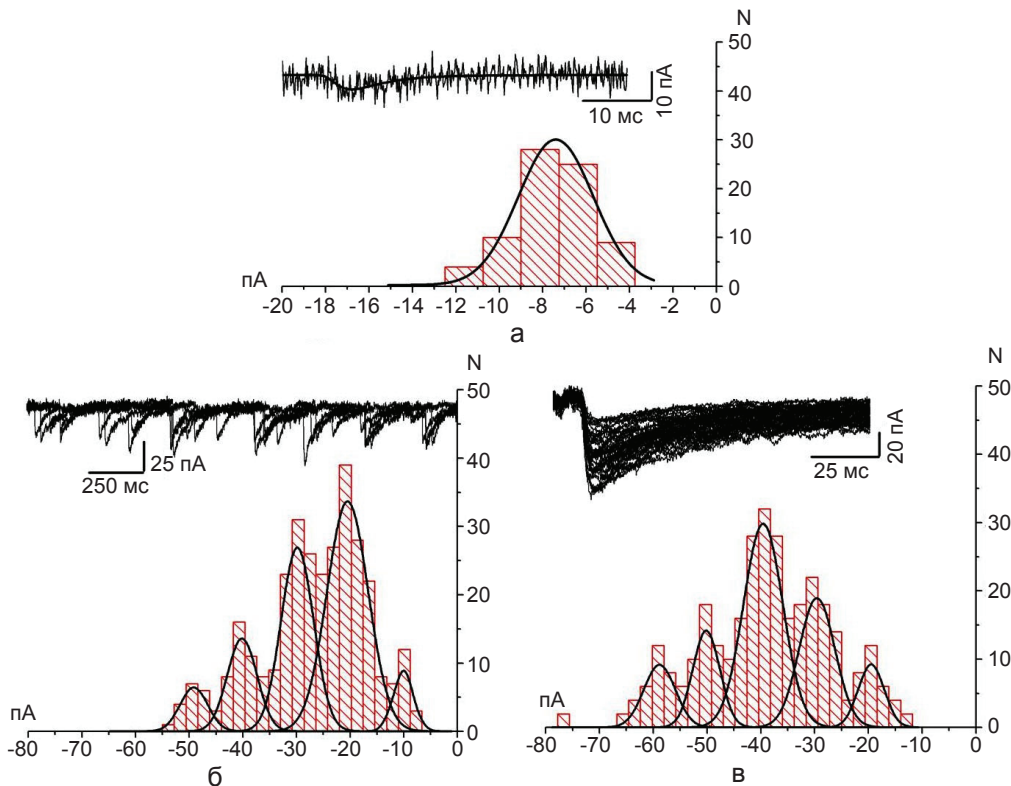


Рис. 1. Амплітудний розподіл НМДА-рецепторопосередкованих збуджувальних постсинаптичних струмів (ПСС): а, б, в – гістограми розподілу амплітуд мініатюрних, спонтанних та викликаних ПСС відповідно, які апроксимовані різною кількістю кривих розподілу Гауса. Зверху наведені записи реєстрацій відповідних струмів

вила $A_{\min} = -9,5 \pm 1,7$ пА ($n=4$; рис. 2,а), а відстань між модами в амплітудних розподілах спонтанних і викликаних ПСС була $-10,2 \pm 1,1$ пА ($n=4$) та $-10,2 \pm 1,8$ пА ($n=13$) відповідно (див. рис. 2,б,в).

Аналіз ГАМК_A-рецепторопосередкованих ПСС показав, що середня амплітуда мініатюрного ПСС становила $A_{\min} = 11,7 \pm 1,7$ пА ($n=3$; рис. 3,а), а відстань між модами в амплітудних розподілах спонтанних і викликаних ПСС була $12,0 \pm 2,4$ пА ($n=4$) та $12,0 \pm 1,7$ пА ($n=6$) відповідно (див. рис. 3,б,в).

Використовуючи Т-тест рівності (нерівності) середніх у разі нерівних дисперсій, ми виявили, що середні значення НМДА-, неНМДА-, ГАМК_A-рецепторопосередкованих ПСС на вивільнення одного кванта відповідного медіатора, розраховані за допомогою двох незалежних методів, при $P = 0,05$ достовірно не відрізнялися.

Квантовий аналіз збуджувальних і гальмівних ПСС. Значення кожної окремої кван-

тової події були описані розподілом Гауса. Кількість синаптичних подій, що відповідає вивільненню будь-якої певної кількості квантів, визначали як кількість подій у діапазоні амплітуд, охоплених описаною кривою розподілу Гауса. Зіставлення експериментально визначених кількостей синаптичних подій з величинами, отриманими при описанні результатів (див. рис. 1,в, 2,в, 3,в) простим біноміальним законом представлено на рис 4,а,І; а,ІІ; а,ІІІ відповідно. Слід звернути увагу на те, що в умовах пресинаптичної генерації ПД не спостерігалось вивільнення одного кванта нейромедіатора. Таким чином, можна припустити, що амплітуда викликаних ПСС у збуджувальних і гальмівних синапсах нейронів SC зумовлюється вивільненням, як мінімум, одночасно від 2 до 14 квантів нейромедіатора у всіх загалом активних зонах (АЗ) однієї чи декількох пресинаптичних терміналей ГКС. Результати деяких досліджень показали, що

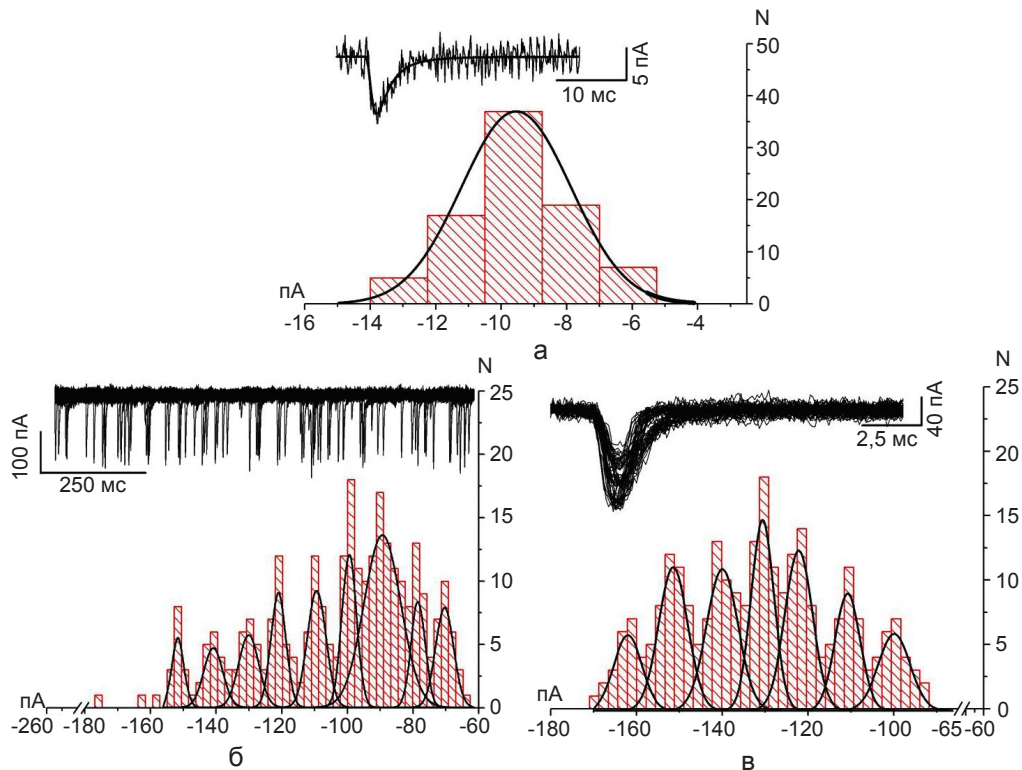


Рис. 2. Амплітудний розподіл неНМДА-рецепторопосередкованих збуджувальних постсинаптичних струмів (ПСС): а, б, в – гістограми розподілу амплітуд мініатюрних, спонтанних та викликаних ПСС відповідно, які апроксимовані різною кількістю кривих розподілу Гауса. Зверху наведені записи реєстрацій відповідних струмів

одиначна синаптична терміналь не завжди має тільки одну АЗ в окремій терміналі [2]. Також іншими авторами була проведена статистична оцінка кількості АЗ за даними електронної мікроскопії, яка підтверджує наявність декількох сайтів вивільнення нейромедіатора в синапсах [3]. Не виключено, що в нашому випадку, могли брати участь декілька, близько розташованих, терміналей з однією АЗ у кожній чи одна терміналь з декількома. Обидва припущення підтверджуються ультраструктурними даними про наявність двох типів синаптичних терміналей між ГКС і нейронами SC [11, 18]. Терміналі першого типу або “синаптичні острівки” являють собою згрупованість великої кількості малих за розмірами синапсів і спостерігаються в верхніх пластах stratum griseum superficiale та stratum opticum SC. Терміналі другого типу характеризуються значними розмірами та наявністю декількох активних зон і спосте-

рігаються в нижніх пластах stratum griseum superficiale та stratum opticum SC.

Квантовий вміст для досліджуваних пар ГКС і нейронів SC був розрахований незалежно за допомогою методу “мініатюр” та гістограмного, які були описані вище. Графічно представлена залежність отриманих значень для НМДА-, неНМДА- та ГАМК_A-рецептор-опосередкованих ПСС добре апроксимувалася лінійною функцією з нахилом 45° та коефіцієнтом кореляції 0,99, 0,99 і 0,98 відповідно (див. рис. 4,б,І; 6,ІІ; 6,ІІІ). Висока ступінь кореляції підтверджує придатність початкового припущення про значення квантової події та біноміального закону розподілу для опису експериментальних результатів.

Таким чином, за допомогою методу парної patch-clamp-реєстрації, нами були досліджені особливості вивільнення глутамату та ГАМК у синапсах кокультивованих ГКС і нейронів SC. Використовуючи незалежні методи

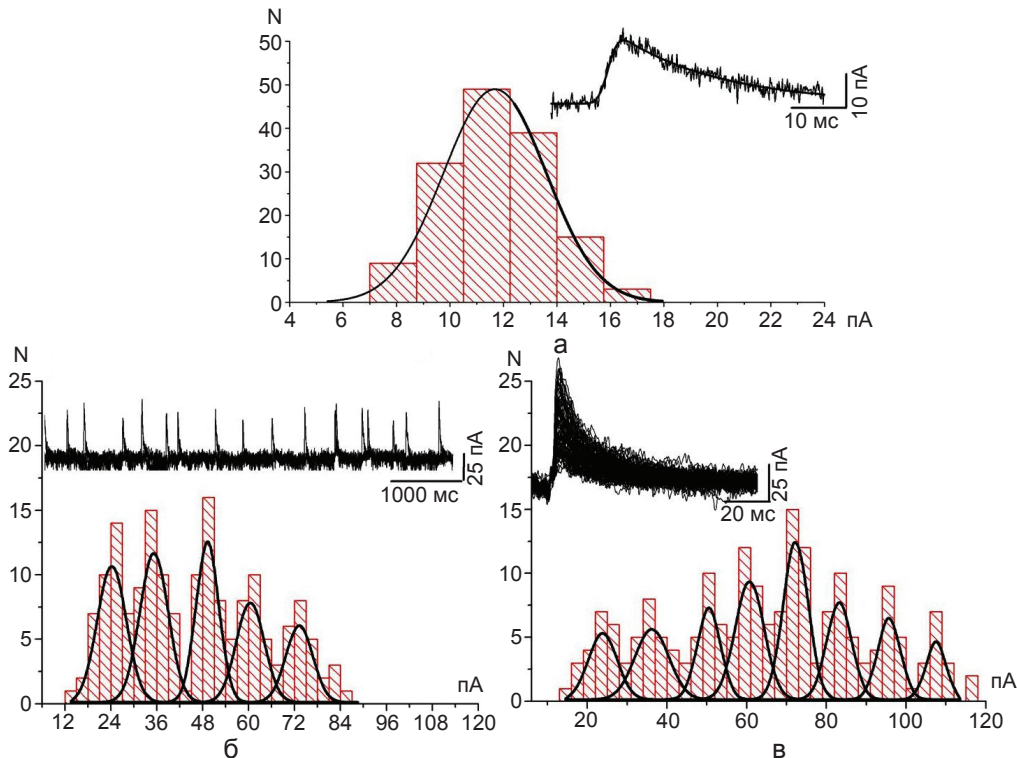


Рис. 3. Амплітудний розподіл ГАМК_A-рецепторопосередкованих гальмівних постсинаптичних струмів (ПСС): а, б, в – гістограми розподілу амплітуд ПСС мініатюрних, спонтанних та викликаних ПСС відповідно, які апроксимовані різною кількістю кривих розподілу Гауса. Зверху наведені записи реєстрацій відповідних струмів

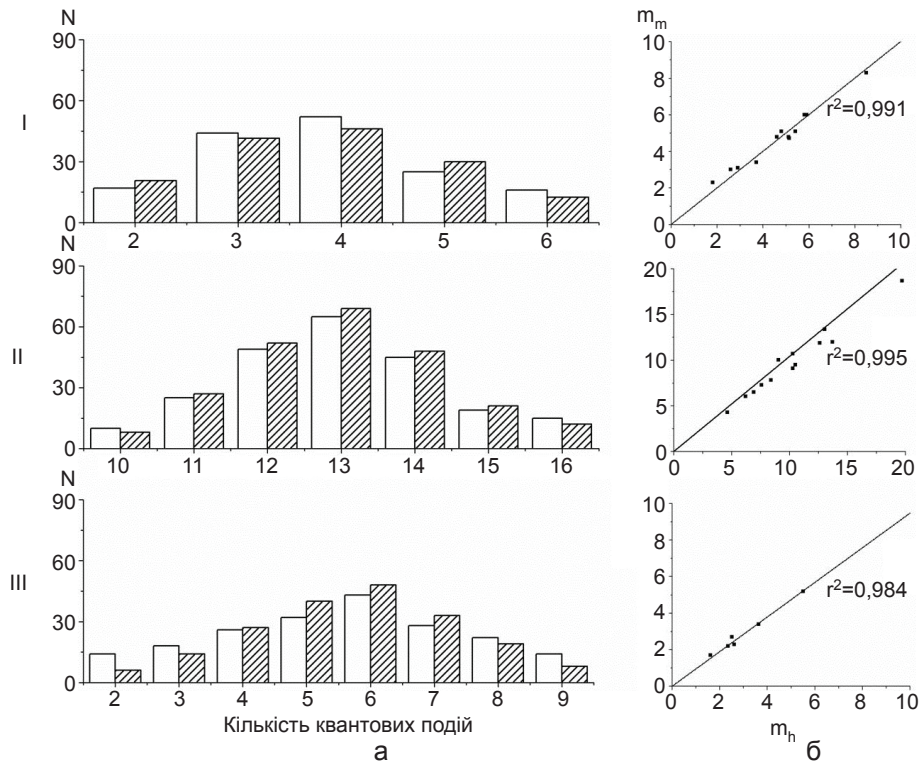


Рис. 4. Застосування простої біноміальної статистики для описання та перевірки ймовірності вивільнення глутамату та ГАМК у синапсах кокультивованих ГКС і нейронів SC. а – розподіли кількості синаптичних подій, які відповідають вивільненню різного числа квантів: I, II, III – розподіли, побудовані на основі гістограм, представлених на рис. 1,в; 2,в; 3,в відповідно. Білі стовпчики відповідають експериментальним результатам, заштриховані – значенням, отриманим при їх описанні біноміальним розподілом. б: 1, 2, 3 – графіки лінійної кореляції, які відображають відповідність значень квантового вмісту m_m та m_h для НМДА ($n=12$), неНМДА ($n=13$) та ГАМК_A- ($n=6$) рецепторопосередкованої синаптичної передачі відповідно, де m_m – середній квантовий вміст, розрахований за допомогою методу “мініатюр”, m_h – середній квантовий вміст, розрахований за допомогою гістограмного методу

базового квантового аналізу були визначені квантові параметри вивільнення медіаторів та доведено, що розподіл кількості вивільнених квантів обох медіаторів відповідає біноміальному закону. Показано, що ПСС, які виникали в нейронів SC у відповідь на генерацію ПД у сомі ГКС, були опосередковані одночасним вивільненням щонайменше 2-14 квантів глутамату та 2 квантів ГАМК, що гарантує високу надійність передачі аферентних сигналів. Припускається, що багатоквантовий характер вивільнення медіаторів може бути пов'язаний зі збудженням декількох терміналей пресинаптичного аксона з однією активною зоною або однієї терміналі з декількома. Обидва припущення підтверджуються ультраструктурними результатами про наявність двох

типів синаптичних терміналей між ГКС і нейронами SC.

**А.В. Думанская, О.В. Рихальский,
Н.С.Веселовский**

ХАРАКТЕРИСТИКИ КВАНТОВОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ГЛУТАМАТА И ГАМК В СИНАПСАХ МЕЖДУ КОКУЛЬТИВИРОВАННЫМИ ГАНГЛИОЗНЫМИ КЛЕТКАМИ СЕТЧАТКИ И НЕЙРОНАМИ SUPERIOR COLLICULUS

Нами были исследованы особенности квантового высвобождения глутамата и ГАМК в синапсах культивируемых ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и нейронов superior colliculus (SC) с помощью метода парной patch-clamp-регистрации. С использованием независимых методов базового квантового анализа доказано, что распределение количества высвобождаемых квантов обоих медиаторов

соответствует биномиальному закону. Показано, что постсинаптические токи (ПСТ), возникающие в нейронах SC в ответ на генерацию потенциала действия в соме ГКС были опосредованы одновременным выбросом как минимум от 2 до 14 квантов глутамата и 2 квантов ГАМК, что гарантирует высокую надежность передачи афферентных сигналов. Предполагается, что многоквантовый характер высвобождения медиаторов может быть связан с одновременным возбуждением нескольких терминалей пресинаптического аксона с одной активной зоной или одной терминали с несколькими.

Ключевые слова: ганглиозные клетки сетчатки, нейроны superior colliculus, синаптическая передача, простое биномиальное распределение, квантовый анализ.

G. V. Dumanska, O. V. Rikhalsky, N. S. Veselovsky

CHARACTERISTICS OF QUANTAL RELEASE OF GLUTAMATE AND GABA IN SYNAPSES BETWEEN RETINAL GANGLION CELLS AND SUPERIOR COLLICULUS NEURONS IN COCULTURE

We investigated features of quantal release of glutamate and GABA in synapses between retinal ganglion cells (RGC) and superior colliculus (SC) neurons in coculture using dual patch-clamp technique. The main quantal characteristics of neurotransmitters release were defined on the basis of quantal analysis. Number of released quanta distributions for both neurotransmitters were corresponded to the binomial law. It was shown that evoked postsynaptic currents (PSC) in SC neurons as response to generation of action potential (AP) in RGC were mediated by simultaneous release at least from 2 to 14 quanta of glutamate and 2 quanta of GABA. Thereby high efficacy of excitatory and inhibitory signals transmission is guaranteed in retinocollicular projections. It is supposed that multiquantal character of the neurotransmitters release can be related to simultaneous involvement of several closely adjacent excited terminals, each of which possesses one active zone, or by one terminal with several.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Science of Ukraine, Kyiv

REFERENCES

1. Dumanska GV, Kosheleva SO, Veselovsky MS. Chemical transmission between cocultivated retinal ganglion cells and superior colliculus neurons. *Neurophysiology* 2011;**43**(4):369-371.
2. Veselovsky NS, Fedulova SA, Kostyuk PG. Biophysics of a single synapse. Kiev: Naukova Dumka; 2004. P. 7-14.
3. Rusakov DA. Statistical estimation of the membrane area

- and numbers of active sites at presynaptic terminals. *Neurophysiology* 1990;**22**(1):29-36.
4. Chandrasekaran HR, Plas DT, Gonzales E, Crair MC. Evidence for an instructive role of retinal activity in retinotopic map refinement in the superior colliculus of the mouse. *J. Neurosci.* 2005;**25**:6929-6938.
5. Chandrasekaran AR, Shah RD, Crair MC. Developmental homeostasis of mouse retinocollicular synapses. *J. of Neurosci.* 2007;**27**(7):1746-1755.
6. Del Castillo J, Katz B. Quantal components of the end plate potential. *J. Physiol.* 1954;**124**:560-573.
7. Jonas P, Bischofberger J, Sandkuhler J. Corelease of two fast neurotransmitters at central synapse. *Science* 1998;**281**(5375):419-424.
8. Jüttner R, Henneberger C, Grantyn R, Rothe T. Early onset of glutamatergic and GABAergic synaptic activity in the visual layers of the rodent superior colliculus. 2001;**19**:255-261.
9. Katz B. Quantal mechanism of neural transmitter release. *Science* 1971;**173**:123-126.
10. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurons. *Nature* 1984;**309**:261-263.
11. Mize RR. Variations in the retinal synapses of the cat superior colliculus revealed using quantitative electron microscope autoradiography. *Brain Research.* 1983;**269**:211-221.
12. Mrcsic-Flogel TD, Hofer SB, Creutzfeldt C, Cloez-Tayarani I, Changeux JP, Bonhoeffer T, Hubener M. Altered map of visual space in the superior colliculus of mice lacking early retinal waves. *J. Neurosci* 2005; **25**(29):6921-6928.
13. Redman, S. Quantal analysis of synaptic potentials in neurons of the central nervous system. *Physiol. Rev.* 1990;**70**:165-198.
14. Sabatini BL, Regehr WG. Timing of neurotransmission at fast synapses in the mammalian brain. *Nature* 1996;**384**(14):170-172.
15. Shah RD, Crair MC. Retinocollicular synapse maturation and plasticity are regulated by correlated retinal waves. 2008;**28**(1):292-303.
16. Simon DK, O'Leary DD. Development of topographic order in the mammalian retinocollicular projection. *J. Neurosci.* 1992;**12**:1212-1232.
17. Voronin LL. Quantal analysis of thippocampal long-term potentiation. *Rev. Neurosci.* 1994;**5**:141-170.
18. Vidal-Sanz M, Bray GM, Aguayo AJ. Regenerated synapses persist in the superior colliculus after the regrowth of retinal ganglion cell axons. *J. of Neurocytol.* 1991;**20**:940-952.
19. Zhao J-P, Phillis MA, Constantine-Paton M. Long-term potentiation in the juvenile superior colliculus requires simultaneous activation of NMDA receptors and L-type Ca²⁺ channels and reflects addition of newly functional synapses. 2006;**26**(49):12647-12655.

Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
*E-mail: Doomanya@mail.ru**

Матеріал надійшов до редакції 19.08.2013