

人脑皮层 2/3 层神经元树突状动作电位及其计算

Dendritic action potentials and computation in human layer 2/3 cortical neurons

Albert Gidon¹、Timothy Adam Zolnik¹、Pawel Fidzinski^{2,3}、Felix Bolduan⁴、Athanasia Paputsi⁵、

Panayiota Poirazi⁵、Martin Holtkamp²、Imre Vida^{3,4}、Matthew Evan Larkum^{1,3*}

树突的活性电特性决定了神经元的输入和输出，是大脑功能的基础。然而，我们对活跃树突的了解几乎完全是从啮齿动物的研究中获得的。在这项工作中，我们研究了人大脑皮层第 2 层和第 3 层 (L2/3) 锥体神经元的树突。在这些神经元中，我们发现了一类钙介导的树突状动作电位 (dCaAPs)，其波形和对神经元输出的影响尚未被描述。与典型的全或无动作电位相比，dCaAPs 是分级的；它们的振幅在阈值水平的刺激下是最大的，但在更强的刺激下则减弱。这些 dCaAPs 使单个人类新皮质锥体神经元的树突能够对线性不可分离的输入进行分类，这种计算通常被认为需要多层网络。

人类大脑在进化过程中的扩张导致了一个非常厚的皮层 (约 3 毫米)，在第 2 层和第 3 层 (L2/3) 中不成比例地增厚[1]。因此，人类大脑皮层 L2/3 神经元构成了巨大而精细的树突树[2,3]，由大量的突触输入装饰[1]。这些树突的活性电特性(active electrical properties)在很大程度上决定了突触输入在输出端向轴突动作电位 (axonal action potentials, APs) 转化的全过程。因此，它们构成了神经元计算能力的关键元素。

我们使用双体感膜片钳记录(dual somatodendritic patch clamp recordings)和双光子成像技术(two-photon imaging)直接研究了癫痫和肿瘤患者手术切除的大脑皮层急性切片中 L2/3 树突的活动特性。阈下 (稳态) 电位从树突到胞体逐渐衰减，长度常数 (λ_{steady}) 为 195 μm (图 S1; n=23 个细胞)。在相反的方向，反向传播动作电位 (back-propagating action potentials, bAPs) 从胞体到树突衰减， λ_{bAP} 为 290 μm (图 1, a-c; n=31 个细胞)。 λ_{bAP} 和 λ_{steady} 均短于顶端树突的长度 (这些细胞的细胞体平均位于软脑膜下方约 850 μm 处，顶端树突延伸至第 1 层)，这意味着位于顶端树突上的大多数突触的电活动受到强烈的衰减控制。

我们用钙指示剂 Oregon-green BAPTA-1 (100 μm) 填充细胞，并在双光子显微镜下测量在体部触发 APs 时荧光 ($\Delta F/F$) 的变化。细胞体 APs 序列 (10 个 APs) 在 50Hz 时未能引起远端根尖树突的 Ca^{2+} 内流 (图 S2)。频率更高的 AP 序列 (10 个 APs, 200Hz) 确实侵入了顶叶树突的大部分，类似于先前在啮齿动物 L2/3 锥体神经元中的表现[4]。然而，这些高频信号在远端簇状树突处明显减弱 (图 S2)。此外，无论细胞体 AP 频率如何，棘内 Ca^{2+} 内流与邻近树突分支相似 (图 S2D)。

接下来我们研究了人类 L2/3 树突是否具有补偿大的树突衰减的内在机制。我们在树突 (I_{dend}) 中注入电流阶跃 (current step)，记录了树突和胞体的膜电位。在胞体和近端树突部位 (平均距胞体 170 μm)，阈上电流容易诱发细胞体 APs，并回传到树突中 (图 1, a 和 b 以及图 S5, h)。然而，当树突状电极的位置较远时，阈上刺激通常会诱发一系列只在树突中启动的重复 APs 序列 (图 1, d; 对于瞬态刺激，见图 S10)。这些结果表明，人皮质锥体神经元的 L2/3 树突明显比啮齿动物的同系物树突更易兴奋，在电压反应开始时，类似的稳定电流最多只能诱发一个树突 AP[5]。与 L2/3 锥体神经元相比，人类新皮质的第 5 层锥体神经元与啮齿类动物的同源神经元相比，树突兴奋性降低[6]。

在活体啮齿动物树突中观察到与细胞体放电不耦合的高频树突 APs (>20Hz)。这些研究的作者将这些峰值归因于树突电压门控钠通道和/或 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体。钠通道阻滞剂河豚毒素 (1 μ m; n=4 个细胞; 图 S3) 未阻断人 L2/3 神经元的树突状 APs, 但被 Ca²⁺通道阻滞剂 Cd²⁺阻断 (200 μ m; n=5 个细胞; 图 S3)。我们在人类 L2/3 神经元中观察到的树突状 Ca²⁺ APs 在其他哺乳动物的皮层神经元中还没有被描述。在啮齿动物神经元中, 由钠电流介导 (或假设是介导) 的树突状 APs 被称为树突状棘波[9]、前置电位[10]、Na-dSpikes[11]和树突动作电位 (dendritic action potentials, DAPs) [8]。为了区分我们在人类树突中发现的树突状 APs 与先前描述的树突 APs, 我们称之为树突 Ca²⁺ APs (dCaAPs)。

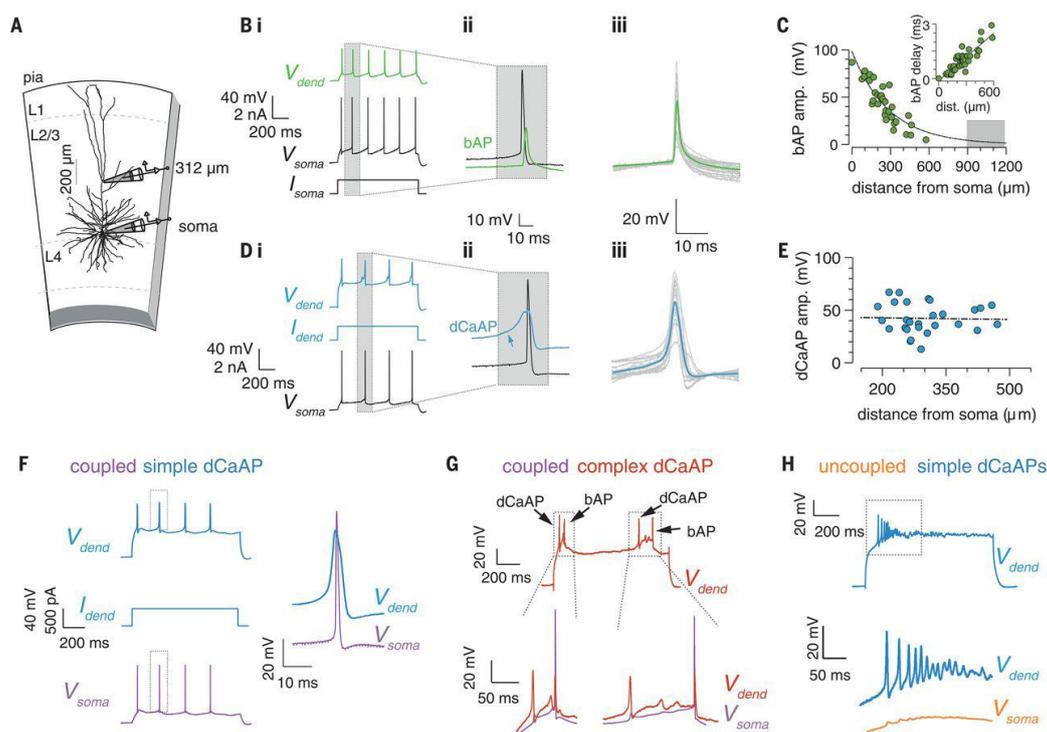


图 1 人 L2/3 神经元树突中的 bAPs 和 dCaAPs。(A) 实验环境: L2/3 神经元位于软脑膜表面以下 1130 μ m 处, 细胞体电极和树突电极分别置于离体腔 312 μ m 处。(B) (i) 在 (A) 中的单元录音。显示了体电流注入 (I_{soma}) 触发的绿色 bAPs (V_{dend}) 和相应的细胞体 APs (V_{soma})。(ii) 细胞体 AP 位于 bAP 之前[从 (i) 中的框架放大]。(iii) 16 个树突中的 bAPs (灰色) 及其平均值 (绿色) 与峰值对齐。(C) bAP 波幅 (绿点) 和指数拟合 (长度常数 $l_{bAP}=290\mu$ m; n=31 个细胞; 虚线) 与距胞体距离的关系。灰色区域表示第 1 层中最长枝晶的假定簇状区域。(插入) bAP 峰值相对于与胞体距离的线性拟合延迟 ($r^2=0.78$, 其中 r^2 是确定系数)。振幅; 距离。(D) (i) dCaAPs (V_{dend} ; 蓝色) 由注入树突 (I_{dend}) 的方形电流触发, 并从 (a) 细胞产生细胞体 AP (黑色)。(ii) 细胞体 AP (黑色) 和 dCaAP (蓝色), 由 (i) 放大。缓慢上升的 dCaAP (蓝色箭头) 在躯体 AP 之前。(iii) 在 (B) 的 (iii) 中相同的 16 个树突 (灰色) 中, 每个记录的初始 dCaAP 与其峰值对齐。(E) dCaAP 的振幅与离胞体的距离无关 (n=28 个细胞)。0009.0 为虚线 (用虚线表示)。(F) (左) 由 I_{dend} 触发的耦合简单 dCaAPs (蓝色轨迹) 和细胞体 APs (紫色轨迹)。(右) 放大的 dCaAP (蓝色) 和细胞体 AP (紫色) 框在左侧的轨迹中。(G) (顶部) 两个耦合复杂的 dCaAPs (红色) 触发延迟细胞体 AP [紫色, 放大 (底部)]。(H) 蓝色 (顶部) 和细胞体 AP (底部) 的简单和非耦合 dCaAPs 的突发。

dCaAPs 不仅存在于癫痫患者颞叶的神经元中, 而且存在于肿瘤患者其他新皮质区域的神经元中 (n=4 个来自 3 个患者的细胞; 图 S4)。这表明 dCaAPs 既不局限于区域, 也不与病理学相关。dCaAPs 的波形具有典型性, 易于与 bAPs 相区分。dCaAPs 通常比 bAPs 宽 (宽度为 4.4 ± 1.4 ms, 范围在 2.6-8.0 ms 之间; n=32 个细胞), 它们缓慢上升, 并且在发病时没有扭结(kink)[7] (图 1D)。大多数细胞 (39 个细胞中的 27 个) 显示一系列 (两个或更

多个) dCaAPs, 平均放电频率为 $4.6 \pm 1.7 \text{ Hz}$ (dCaAPs/s)。在剩下的 12 个树突中, 一个 dCaAP 在刺激开始后立即被触发。在剩下的 12 个树突中, 一个单一的 dCaAP 在刺激开始后立即被触发。不同于 bAP(图 1C), dCaAP 的幅值(图 1E)及其上行行程(图 S5)不依赖于与细胞体的距离(平均 dCaAP 幅值 $43.8 \pm 13.8 \text{ mV}$, 范围在 $13.0 \sim 67.0 \text{ mV}$ 之间; $n = 32$ 个细胞, 按阈值测量)。在啮齿动物 L5 神经元顶端树突中, 我们从未检测到高振幅、长持续时间的 Ca^{2+} 介导的平台电位。

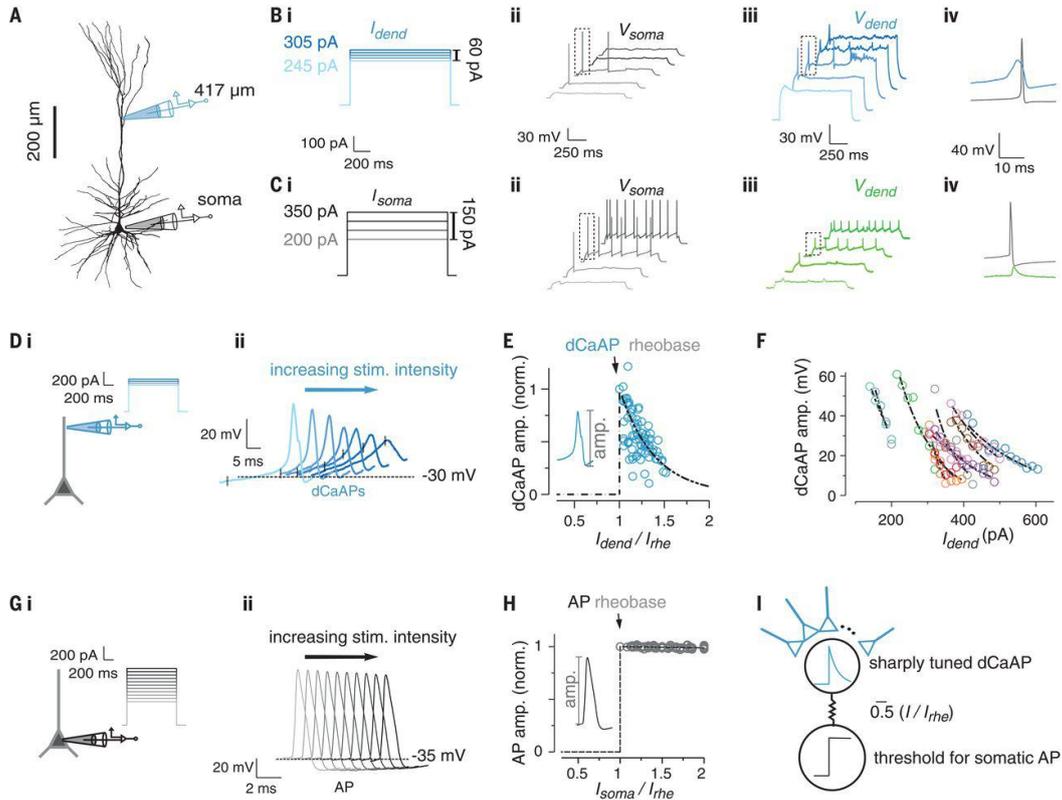


图 2 dCaAPs 可以根据刺激强度进行调整。(A) L2/3 锥体神经元, 胞体位于 pia 下方 $886 \mu\text{m}$ 处。体电极和树枝状电极分别以黑色和蓝色显示。该单元的录音显示在 (B) 和 (C) 中。(B) 树突电流 (I_{dend}) 从胞体注入 $417 \mu\text{m}$ (i) 和相应的细胞体 (ii) 和树突迹线 (iii)。(ii) 在 260 和 275 pA, 但既不小也不大的电流, 导致细胞体 APs。(iii) 在 260 和 275 pA 时, dCaAP 振幅最大, 而 $I_{\text{dend}} > 275 \text{ pA}$ 则抑制了它们。(iv) dCaAPs (蓝色) 位于细胞体 APs (灰色) 之前; 轨迹从 (ii) 和 (iii) 中的框状 APs 放大。(C) 体电流注入、 I_{soma} (i)、细胞体 AP 序列 (ii) 和 bAP (iii), 其电流强度范围与 (B) 中的 (i) 相似。(iv) 细胞体 AP (灰色) 先于树枝状 bAP (绿色); 痕迹从 (ii) 和 (iii) 中的框状 AP 放大。(D) I_{dend} 的增加 (i) 减弱了 dCaAPs 的振幅 (ii); 每个记录道上的垂直勾号在 I_{dend} 开始后 50 ms 后标记。刺激; 正常, 正常。(E) 对于未耦合的 dCaAP (12 个树突) 和指数拟合 (虚线), 每个记录道中第一个 dCaAPs 相对于 I_{dend} 标准化的振幅, 衰减常数 (τ_{dCaAPs}) 为 0.39 (中值 0.38), 以 rheobase 为单位。(F) dCaAPs 振幅如 (E) 所示, 但未通过 I_{rhe} 标准化。不同颜色的点用指数拟合 (虚线) 表示不同细胞 (12 个树突) 的 dCaAPs 振幅。(G) 与 (D) 相同, 但对于细胞体性 APs。 I_{soma} , (i) 和由此产生的细胞体 APs (ii)。(H) 根据标准化细胞体输入电流强度 ($I_{\text{soma}}/I_{\text{rhe}}$) 绘制的 AP 振幅。细胞体 AP 的振幅是固定的, 在一系列刺激强度下不依赖于 I_{soma} (G) (与 tAP 的指数拟合 = 82, 细胞体 I_{rhe} 单位)。(I) 树突状细胞和细胞体的激活函数 (蓝曲线) 和细胞体 APs (黑色曲线)。

dCaAPs 对细胞体的影响是可变的。在一些细胞 (37 个细胞中的 17 个) 中, dCaAPs 与细胞体 AP 偶联 (偶联的 dCaAPs; 例如, 图 1F)。与其他锥体神经元中正向传播的树突状 APs [12-14] 不同, 偶联 dCaAPs 立即和/或延迟在 21.6 到 116.9 ms 之间 (17 个耦合细胞中有 11 个细胞平均 $53.8 \pm 26.8 \text{ ms}$; 图 1F 和 G 以及图 S6)。偶联的 dCaAPs 可延迟触发细胞体

APs 被归类为复合物。无一例外，每个偶联的 dCaAP 都会触发一个单独的细胞体 AP，这意味着，与其他神经元[15,16]树突中的钙 AP 不同，dCaAP 不会诱发细胞体 AP 的迸发。在另外 20 个细胞中，dCaAPs 被解偶联。局限于树突顶端，不能诱发细胞体 APs。通常，在远侧树突记录点(距胞体 $335 \pm 113 \mu\text{m}$)观察到的未耦合 dCaAPs 比触发细胞体 APs 的耦合 dCaAPs (距胞体 $265 \pm 71 \mu\text{m}$) 多，但距离差异无统计学意义 (Wilcoxon 秩和检验, $P=0.077$)。另外，一个耦合的和三个不耦合的细胞在刺激开始时[28 到 73Hz) 发放三个或更多个 dCaAPs。在图 S7 中，我们根据 dCaAPs 在细胞体处触发 APs 的能力 (即耦合与非耦合) 及其复杂性 (即复杂和/或简单) 总结 dCaAPs 的分类。具有复杂 dCaAPs 的大多数树突也触发简单的 dCaAPs，这表明它们的行为可能与活性或输入相关和/或由其他因素调节[17]。

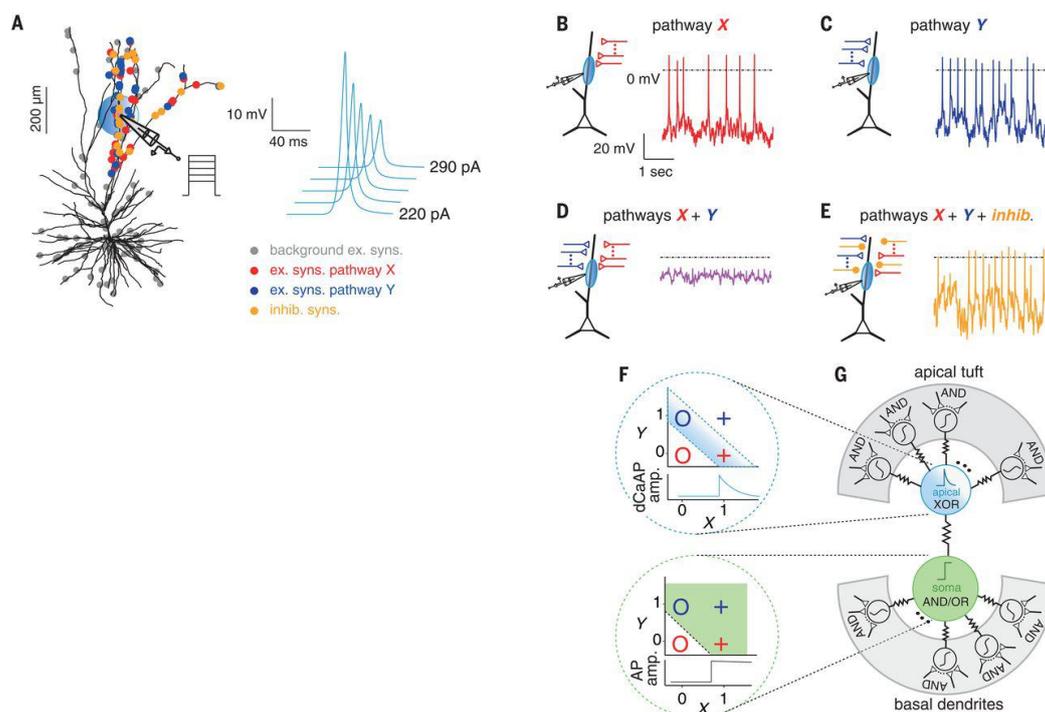


图3 人类大脑皮层 L2/3 的反符合现象。(A) (左) L2/3 神经元在树突顶端用被动膜和 dCaAP 机制建模，以蓝圈 (距胞体 $550 \mu\text{m}$) 为界。100 个由灰点表示的背景兴奋性突触 (AMPA) 随机分布在整棵树突上，并在模拟 (B) 到 (E) 中被激活。由 AMPA 和 NMDA 传导 (33) 模拟的 X 和 Y 通路 (每个通路有 25 个兴奋性突触 (红点和蓝点)，除了 20 个 GABA 能抑制 (inhib.) 突触 (黄点) 外，还针对顶端树突的一个亚区。有关模型的详细信息，请参见“材质和方法”。(右) 模拟的 dCaAP 振幅取决于刺激电流强度 (I_{dend})，衰减常数 (τ_{dCaAP}) 为 0.3。dCaAP 阈值设置为 36 mV，电流阶跃为 220 pA。(B 到 C) 在途径 X (B) 或途径 Y (C) 的活动期间在枝晶上的 dCaAP。(D 到 E) 当 X 和 Y 通路同时激活时，dCaAPs 减少，但随着抑制 (E) 的增加而恢复。(F) (上) 使用 dCaAP 的激活函数 (横坐标上方) 解决异或分类问题。对 (1, 0) 和 (0, 1) 的 (X, Y) 输入对，用蓝圈和红叉标记，而不是 (0, 0) 和 (1, 1) 的高振幅的 X 和 Y 输入触发 dCaAPs，用红圈和蓝十字标记。(底部) 或分类的解决方案。体细胞 AP 是针对 (1, 1)，(0, 1) 和 (1, 0) 的 (X, Y) 输入对触发的，而不是 (0, 0)。(G) L2/3 锥体神经元的示意模型，其体细胞室 (绿色) 显示为逻辑 AND/OR 门，激活功能为体细胞 AP，顶端树突室为逻辑异或门，基底和簇状树突分支在灰色背景下作为逻辑门，由于 NMDA 峰值[33]。

dCaAPs 影响细胞的输入输出转换。通常，细胞体 APs 的放电随着注入到胞体的电流强度而增加。相反，在 4 个细胞中 (在 12 个具有重复和耦合 dCaAPs 的细胞中)，我们的记录显示了一种相反的行为，即增加树突状 (而不是细胞体) 电流注入的强度会导致细胞体放电减少。例如，在图 2, A 和 B 中，树突状电极在接近阈值的电流下诱发一个或两个细胞体

APs, 但是对于更高的电流强度却未能激发 APs。相反, 在相同细胞的胞体上, APs 的输出随输入强度的增加而增加 (图 2C)。这些结果是由 dCaAPs 异常的活性性质解释的。树突状电极诱发的 dCaAPs 在阈值附近触发细胞体 APs, 但随着刺激强度的进一步增加而被抑制 (图 2B)。

树突激活函数 (即 dCaAPs 的振幅作为树突中电流注入强度的函数, I_{dend}) 在基强度 (rheobase, 指足以引起刺激的最小电流强度) 处达到最大值 (即 $I_{dend}=I_{rhe}$, I_{rhe} 是触发 dCaAP 的阈值电流), 并在更强的 I_{dend} 下衰减 (图 2, D 到 F; 12 个未耦合的 dCaAP)。树枝状激活函数 (此处定义为单指数拟合的衰减常数) 的平均宽度为 0.39 (中值为 0.38; 单位为 I_{rhe}), 这表明 dCaAPs 对特定的输入强度进行了急剧调整 (高度选择性)。此外, L2/3 树突在其激活函数阈值和宽度方面是不均匀的 (图 2F)。相反, 在相似的输入强度范围内, 细胞体 AP (图 2, G 到 H) 表现出典型的阈值激活函数; 一旦细胞体 AP 被触发, 其振幅实际上与输入强度无关 (图 2H)。与哺乳动物新皮层中的其他树突状 APs, 即 NMDA 峰值 [18] 和第 5 层锥体神经元 (15、19 和 22) 中的树突 Ca^{2+} APs (先前被证明随刺激强度的增加而增加) 不同, L2/3 神经元中 dCaAPs 的激活功能急剧调整为特定的输入强度 (图 2I)。

我们使用 L2/3 锥体神经元的房室模型来研究 dCaAPs 激活功能的功能结果 (dCaAPs 的生物物理模型, 见图 S12)。在神经元 [23] 模拟环境 (图 3A) 中, 对 L2/3 锥体神经元形态进行了数字重建和建模。模拟了电流源的宽度和宽度, 如图 3 所示。为了模拟两种不同类型的输入, 路径 X 和 Y, 我们对每个路径使用了 25 个兴奋性突触 (图 3A), 针对顶端树突的一个亚区 (图 3A 中的蓝色和红色点)。这些途径中的每一条都能自行触发 dCaAPs (图 3, B 和 C)。在我们的模拟中, 由于 dCaAP 的激活功能, 两条突触输入通路的同时激活降低了 dCaAP 的振幅 (图 3D), 而其他树突状 AP 放大了重合的树突输入 [24] (例如, 在啮齿类动物新皮质的第 5 层锥体神经元 [25] 或啮齿类海马 CA1 神经元中 [26])。因此, 我们的模拟是对人类 L2/3 锥体神经元中观察到的树突状机制如何计算多个输入通路的反事件函数, 限制整合在树突中的输入的数量和/或强度 (有关对细胞体的影响, 请参见图 S9)。在同一个树突亚区 [20 个 GABA 能突触) 的抑制 [27, 28] 除了两个兴奋途径外, 使膜复极, 并恢复 dCaAPs 的振幅 (图 3E; [29])。这些结果表明, 激发和抑制之间的精确平衡对于 dCaAPs 的生成至关重要, 并表明抑制作用在增强树突的兴奋性方面起到了反直觉的作用 (另请参见图 S9、C 和 D)。

长期以来人们一直认为, 树突兴奋性突触输入和轴突输出的总和只能例示逻辑运算, 如 AND 和 OR [30]。传统上, XOR 操作被认为需要网络解决方案 [31, 32]。我们发现, 当输入高于最佳强度时, dCaAP 激活函数可以通过抑制 dCaAP 的振幅来有效地计算枝晶中的异或运算 (图 2)。因此, 基于我们的结果和之前的研究 [30, 33], 我们考虑一个模型, 该模型将 L2/3 神经元的细胞体和树突隔室描绘为一个耦合逻辑运算符和相应激活函数的网络 (图 3, F 和 G)。在这个模型中, 异或运算是在含有 dCaAPs 的树突中进行的, 而 AND/OR 运算分别在胞体、簇状和基底树突上进行, 分别带有钠和 NMDA 峰 [20、25、34、35]。我们的发现提供了对构成细胞功能算法的生理构造块的见解, 这些功能最终导致了皮层网络行为。

REFERENCES AND NOTES

1. J. DeFelipe, L. Alonso-Nanclares, J. I. Arellano, *J. Neurocytol.* 31, 299–316 (2002).
2. H. Mohan et al., *Cereb. Cortex* 25, 4839–4853 (2015).
3. Y. Deitcher et al., *Cereb. Cortex* 27, 5398–5414 (2017).
4. J. Waters, M. Larkum, B. Sakmann, F. Helmchen, *J. Neurosci.* 23, 8558–8567 (2003).
5. M. E. Larkum, J. Waters, B. Sakmann, F. Helmchen, *J. Neurosci.* 27, 8999–9008 (2007).
6. L. Beaulieu-Laroche et al., *Cell* 175, 643–651.e14 (2018).
7. S. L. Smith, I. T. Smith, T. Branco, M. Häusser, *Nature* 503, 115–120 (2013).
8. J. J. Moore et al., *Science* 355, eaaj1497 (2017).
9. B. Sivyier, S. R. Williams, *Nat. Neurosci.* 16, 1848–1856 (2013).
10. S. Crochet, P. Fuentealba, I. Timofeev, M. Steriade, *Cereb. Cortex* 14, 1110–1121 (2004).
11. Y. Kim, C.-L. Hsu, M. S. Cembrowski, B. D. Mensh, N. Spruston, *eLife* 4, e06414 (2015).
12. M. E. Larkum, J. J. Zhu, B. Sakmann, *J. Physiol.* 533, 447–466 (2001).
13. N. L. Golding, N. Spruston, *Neuron* 21, 1189–1200 (1998).
14. L. M. Palmer et al., *Nat. Neurosci.* 17, 383–390 (2014).
15. M. E. Larkum, J. J. Zhu, B. Sakmann, *Nature* 398, 338–341 (1999).
16. N. L. Golding, H. Y. Jung, T. Mickus, N. Spruston, *J. Neurosci.* 19, 8789–8798 (1999).
17. C. Labarrera et al., *Cell Rep.* 23, 1034–1044 (2018).
18. J. Schiller, G. Major, H. J. Koester, Y. Schiller, *Nature* 404, 285–289 (2000).
19. M. E. Larkum, K. M. M. Kaiser, B. Sakmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96, 14600–14604 (1999).
20. M. E. Larkum, T. Nevian, M. Sandler, A. Polsky, J. Schiller, *Science* 325, 756–760 (2009).
21. J. J. Zhu, *J. Physiol.* 526, 571–587 (2000).
22. J. Schiller, Y. Schiller, G. Stuart, B. Sakmann, *J. Physiol.* 505, 605–616 (1997).
23. M. L. Hines, N. T. Carnevale, *Neural Comput.* 9, 1179–1209 (1997).
24. M. London, M. Häusser, *Annu. Rev. Neurosci.* 28, 503–532 (2005).
25. A. Polsky, B. W. Mel, J. Schiller, *Nat. Neurosci.* 7, 621–627 (2004).
26. A. Losonczy, J. C. Magee, *Neuron* 50, 291–307 (2006).
27. E. Boldog et al., *Nat. Neurosci.* 21, 1185–1195 (2018).
28. A. Gidon, I. Segev, *Neuron* 75, 330–341 (2012).
29. A. T. Gullledge, G. J. Stuart, *Neuron* 37, 299–309 (2003).
30. G. M. Shepherd, R. K. Brayton, *Neuroscience* 21, 151–165 (1987).
31. M. Minsky, S. A. Papert, *Perceptrons: An Introduction to Computational Geometry* (MIT Press, 1969).
32. F. Rosenblatt, *The Perceptron, a Perceiving and Recognizing Automaton: (Project Para)* (Cornell Aeronautical Laboratory, 1957).
33. G. Eyal et al., *Front. Cell. Neurosci.* 12, 181 (2018).
34. P. Poirazi, T. Brannon, B. W. Mel, *Neuron* 37, 989–999 (2003).
35. G. Testa-Silva, S. Honnuraiah, C. French, J. King, K. Drummond, L. M. Palmer, G. J. Stuart, “NMDA spikes in human neocortex,” program no. 463.12, 2018 Neuroscience Meeting Planner, Society for Neuroscience, San Diego, CA, 3 to 7 November 2018.
36. A. Gidon et al., Dendritic action potentials and computation in human layer 2/3 cortical neurons. *Zenodo* (2020); <https://doi.org/10.5281/zenodo.3530043>.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank U. Schneider for providing the human tissue; L. Kraus, A. Ragot, O. Kruchik, and I. Wolter for assisting with human tissue processing; and S. Grosser and F. J. Barreda Tomás for assisting with confocal imaging.

Funding: This work was supported by Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG: 2112280105 (to T.A.Z.), EXC 257 (to I.V., P.P., and M.E.L.), FOR 2143 (to I.V.), EXC 2049 (to P.F.), LA 3442/3-1 (to M.E.L.), SPP1665 (to M.E.L.), and SFB1078 B2 (to M.E.L.); 7FP Health-F2-602531-2013 DESIRE (to M.H.); Hellenic Foundation for Research and Innovation HFRI and the General Secretariat for Research and Technology GSRT 1357 (to A.P.); Humboldt Foundation Friedrich Wilhelm Bessel Research

Award (to P.P.); H2020 European Research Council ERC STG 311435 (to P.P.); H2020 Research and Innovation Programme 720270/HBP SGA1, 785907/HBP SGA2, and 670118/ERC ActiveCortex (to M.E.L.); and EMBO ALTF 1193–2015 (to A.G.).

Author contributions: M.E.L. and A.G. conceptualized and performed the experiments and analysis and wrote the original draft. T.A.Z. performed the 2-p experiments. P.F. and M.H. managed human tissue ethical aspects, delivery, and quality optimization. A.G., A.P., and P.P. conceptualized and created the models. F.B. and I.V. performed visualization, imaging, and morphological reconstruction of recorded neurons. All the authors participated in writing, reviewing, and editing the manuscript.

Competing interests: The authors declare no competing interests.

Data and materials availability: NEURON simulation files are available at <https://modeldb.yale.edu/254217> for Fig. 3 and fig. S9 and at <https://modeldb.yale.edu/260178> for fig. S12. Reconstructed neurons and all summary graphs with corresponding data are stored at Zenodo (36).

SUPPLEMENTARY MATERIALS

science.sciencemag.org/content/367/6473/83/suppl/DC1 Materials and Methods

Figs. S1 to S12

Tables S1 and S2

References (37–51)

[View/request a protocol for this paper from Bio-protocol.](#)

30 April 2019; accepted 22 November 2019

10.1126/science.aax6239