

Кодирование пространства и объектов в гиппокампе: роль новизны и значимости объектов в формировании когнитивной специализации нейронов

В. В. Плюснин¹, К. А. Торопова², О. И. Ивашкина³, К. В. Анохин⁴

Изучение нейрональных основ кодирования пространства и объектов относится к числу актуальных направлений нейрофизиологии. Данная работа была направлена на изучение вклада значимости и новизны объектов в формирование когнитивной специализации нейронов гиппокампа мышей. Кроме того, с помощью прижизненного кальциевого имиджинга проводилось исследование соотношения между клеточными репрезентациями индивидуально и социально приобретенной памяти.

Ключевые слова: нейрональное кодирование, кальциевый имиджинг, распознавание объектов, социальная передача вкусового предпочтения, CA1, гиппокамп.

Кодирование информации об окружающей среде традиционно находится в центре внимания когнитивных наук. Нейрофизиологические исследования показывают, что при знакомстве животного с окружающим пространством и объектами активность нейронов изменяется как на сетевом уровне, так и на уровне отдельных нейронов, что проявляется в

¹ *Плюснин Виктор Владимирович* — лаб.-исследователь, НИЦ «Курчатовский Институт», Институт перспективных исследований мозга МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: witkax@gmail.com.

Plusnin Viktor Vladimirovich — Research Assistant, NRC «Kurchatov Institute, Institute of Advanced Brain Studies of Lomonosov MSU

² *Торопова Ксения Александровна* — м.н.с., НИЦ «Курчатовский Институт», Институт перспективных исследований мозга МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: xen.alexander@gmail.com.

Toropova Ksenia Aleksandrovna — Junior Researcher, NRC «Kurchatov Institute, Institute of Advanced Brain Studies of Lomonosov MSU

³ *Ивашкина Ольга Игоревна* — м.н.с., НИЦ «Курчатовский Институт», Институт перспективных исследований мозга МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: oivashkina@gmail.com.

Ivashkina Olga Igorevna — Junior Researcher, NRC «Kurchatov Institute, Institute of Advanced Brain Studies of Lomonosov MSU

⁴ *Анохин Константин Владимирович* — дир., акад. РАН, проф., д.м.н., Институт перспективных исследований мозга МГУ им. М.В. Ломоносов, e-mail: k.anokhin@gmail.com.

Anokhin Konstantin Vladimirovich — Director of Institute of Advanced Brain Studies of Lomonosov MSU, Academician of Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Sciences in Medicine

специализации нейронов относительно этих аспектов среды [1, 2]. Значительный объем научных исследований посвящен изучению нейрональных основ кодирования пространства, а также положения и типов объектов [3, 4]. Однако остается неясным как влияет степень новизны и значимость объектов на когнитивную специализацию нейронов относительно пространства и объектов. Целью данной работы является сравнительное исследование кодирования объектов и пространства нейронами гиппокампа мыши, а также изучение влияния новизны объектов, значимости объектов и способа приобретения памяти об объектах на формирование когнитивных специализаций нейронов гиппокампа.

В работе был применен подход, сочетающий оптическую кальциевую визуализацию нейрональной активности и оценку поведения животных при выполнении ими задачи распознавания новых объектов. Задача распознавания новых объектов состояла из двух сессий: в первой сессии животному предъявляли два одинаковых новых объекта, во второй – один из двух знакомых объектов заменяли на новый объект, расположенный в том же месте, но не знакомый прежде животному. Для изучения влияния значимости объектов на формировании когнитивных специализаций нейронов мыши были разделены на 2 группы: в первой группе мышам предъявляли нейтральные объекты, куб и пирамиду, различавшиеся по цвету и тактильным свойствам, во второй группе мышам предъявляли значимые объекты – банки с молотым кормом, ароматизированным запахами корицы или какао. Кроме того, в случае значимых объектов животные последовательно учились распознавать кормушки с разными запахами индивидуально, а затем были обучены в задаче социальной передачи вкусового предпочтения. В этой модели сессия обучения состояла из взаимодействия наивной мыши-наблюдателя с мышью-демонстратором, которой непосредственно перед взаимодействием предъявляли две кормушки с ароматизированным кормом. В ходе сессии обучения мышь-наблюдатель могла свободно взаимодействовать с мышью-демонстратором, получая информацию о том, каким кормом питалось животное-демонстратор.

Для регистрации активности нейронов гиппокампа был применен метод кальциевого имиджинга с использованием миниатюрного микроскопа NVista HD [5]. В экспериментах использовали взрослых самок и самцов мышей линии C57Bl/6 в возрасте 2-5 месяцев. Флуоресцентный кальциевый сенсор GCaMP6s доставляли в мозг мышей посредством микроинъекций частиц аденоассоциированного вируса, кодирующих GCaMP6s под промотором CAG, в поле CA1 гиппокампа. Регистрацию кальциевых ответов нейронов гиппокампа проводили во всех сессиях распознавания новых объектов. Этапы обработки включали коррекцию движений, нормализацию сигнала, выделение клеточных компонент методом

главных/независимых компонент (PCA/ICA) и их очистку от артефактов, выделение сигнала с коррекцией на засветки и детекцию значимых кальциевых событий. Одновременно с прижизненным имиджингом проводили видеорегистрацию поведения мышей. Для регистрации и анализа поведения животных был разработан алгоритм в среде визуального программирования Bonsai, позволяющий определить траекторию передвижения животного.

Был отработан протокол регистрации кальциевой активности нейронов гиппокампа мышей в свободном поведении с помощью микроскопа NVista HD, а также разработаны методы обработки кальциевой активности, которые позволяют идентифицировать конкретные местоположения нейронов и временные ряды их активности. Также был разработан алгоритм видеотрекинга животных в визуальной среде программирования Bonsai, позволяющий достоверно определять положение животных в экспериментальной клетке. Дополнительно был разработан комплекс программных инструментов в среде MATLAB и Python для обеспечения синхронизации, анализа и визуализации полученных данных. Успешно проведена долгосрочная (до 2 недель) регистрация кальциевой активности нейронов поля CA1 гиппокампа методом минимикроскопии при выполнении мышами различных поведенческих задач.

Кальциевый сигнал был извлечен у 8 мышей (4 мыши в группе нейтральных объектов и 4 мыши в группе значимых объектов), однако одна мышь из каждой группы была исключена из дальнейшего анализа ввиду слабого сигнала. Суммарно было выделено более 900 нейронов (с не менее $n = 3$ кальциевыми событиями), более 700 нейронов имели поля, удовлетворяющие критериям пространственной информативности, для этих полей были определены специализации по отношению к пространству и объектам. Для каждой мыши были построены распределения полей места и объектов в пространстве (когнитивные карты).

Во время сессии обучения мыши исследовали два незнакомых одинаковых объекта и не показали различий в предпочтении к одному из объектов по времени обследования в обеих группах. Во время сессии тестирования в группе распознавания значимых объектов мыши проявляли предпочтение в обследовании к новому объекту, в то время как в группе распознавания нейтральных объектов предпочтений в обследовании к новому объекту не было обнаружено. Таким образом, наши результаты показывают, что значимость объектов играет важную роль в формировании памяти распознавания.

Было показано, что во время сессии обучения когнитивные карты равномерно распределены по пространству клетки, за исключением областей, в которых находились объекты. В данных областях была обнаружена повышенная концентрация полей места как в случае предъявления

нейтральных объектов, так и при предъявлении объектов значимых. Мы показали, что характер распределения плотности полей места сохраняется в сессии тестирования и не зависит от степени новизны значимых объектов, при этом плотность полей места оказалась выше вблизи значимых объектов, в сравнении с объектами нейтральными.

В модели социальной передачи вкусового предпочтения было показано, что необходимые для формирования социальной памяти акты взаимодействия с демонстратором отражаются в нейрональной активности гиппокампа животного-наблюдателя. Специализации нейронов относительно вкуса и запаха пищи как нового контрольного, так и знакомого целевого, проявляются в сессиях извлечения социально и индивидуально приобретенной памяти. Однако непосредственно предпочтение в выборе знакомого или незнакомого корма различается от типа опыта, что говорит о включении других структур мозга в принятие решений о выборе корма.

Было показано, что плотность полей места выше вблизи как значимых, так и вблизи нейтральных объектов, при этом плотность полей места оказалась выше вблизи значимых объектов, в сравнении с объектами нейтральными. Было обнаружено, что характер распределения плотности полей места сохраняется в сессии тестирования и не зависит от степени новизны объектов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 20-15-00283 (изучение активности нейронов при распознавании значимых объектов), а также при поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект» (изучение активности нейронов при распознавании нейтральных объектов).

Список литературы

- [1] O'Keefe J., "Place units in the hippocampus of the freely moving rat", *Experimental neurology*, **51**:1 (1976), 78–109.
- [2] Швырков В.Б., *Введение в объективную психологию. Нейрональные основы психики.*, Институт психологии РАН, М., 1995, 162 с.
- [3] Dumont J.R., Taube J.S., "The neural correlates of navigation beyond the hippocampus", *Progress in brain research*, **219** (2015), 83–102
- [4] Høydalm Ø.A., Skytøen E.R., Andersson S.O., Moser M.B., Moser E.I., "Object-vector coding in the medial entorhinal cortex", *Nature*, **568**:7752 (2019), 400–404

- [5] Ghosh K.K., Burns L.D., Cocker E.D., Nimmerjahn A., Ziv Y., El Gamal A., Schnitzer M.J., “Miniaturized integration of a fluorescence microscope”, *Nature methods*, **8:10** (2011), 871–878

Encoding of objects and space in hippocampus: the role of novelty and value of objects for cognitive specialization
Plusnin V.V., Toropova K.A., Ivashkina O.I., Anokhin K.V.

Cellular mechanisms of neural code for information about the environment are one of the topical areas of neurophysiology. The work is aimed at studying the influence of the value and novelty of objects to the cognitive specialization of neurons in the hippocampus of mice. In this work, a comparative study of the relationship between cellular representations of individually and socially acquired memories was investigated using the methods of optical calcium imaging.

Keywords: neuronal encoding, calcium imaging, object recognition, social memory, CA1, hippocampus.

References

- [1] O’Keefe J., “Place units in the hippocampus of the freely moving rat”, *Experimental neurology*, **51:1** (1976), 78–109
- [2] Shvyrkov V.B., *Introduction to objective psychology. Neuronal foundations of the psyche*, Institute of Psychology of Russian Academy of Sciences, Moscow, 1995 (In Russian), 162 pp.
- [3] Dumont J.R., Taube J.S., “The neural correlates of navigation beyond the hippocampus”, *Progress in brain research*, **219** (2015), 83–102
- [4] Hydalm Ø.A., Skytøen E.R., Andersson S.O., Moser M.B., Moser E.I., “Object-vector coding in the medial entorhinal cortex”, *Nature*, **568:7752** (2019), 400–404
- [5] Ghosh K.K., Burns L.D., Cocker E.D., Nimmerjahn A., Ziv Y., El Gamal A., Schnitzer M.J., “Miniaturized integration of a fluorescence microscope”, *Nature methods*, **8:10** (2011), 871–878