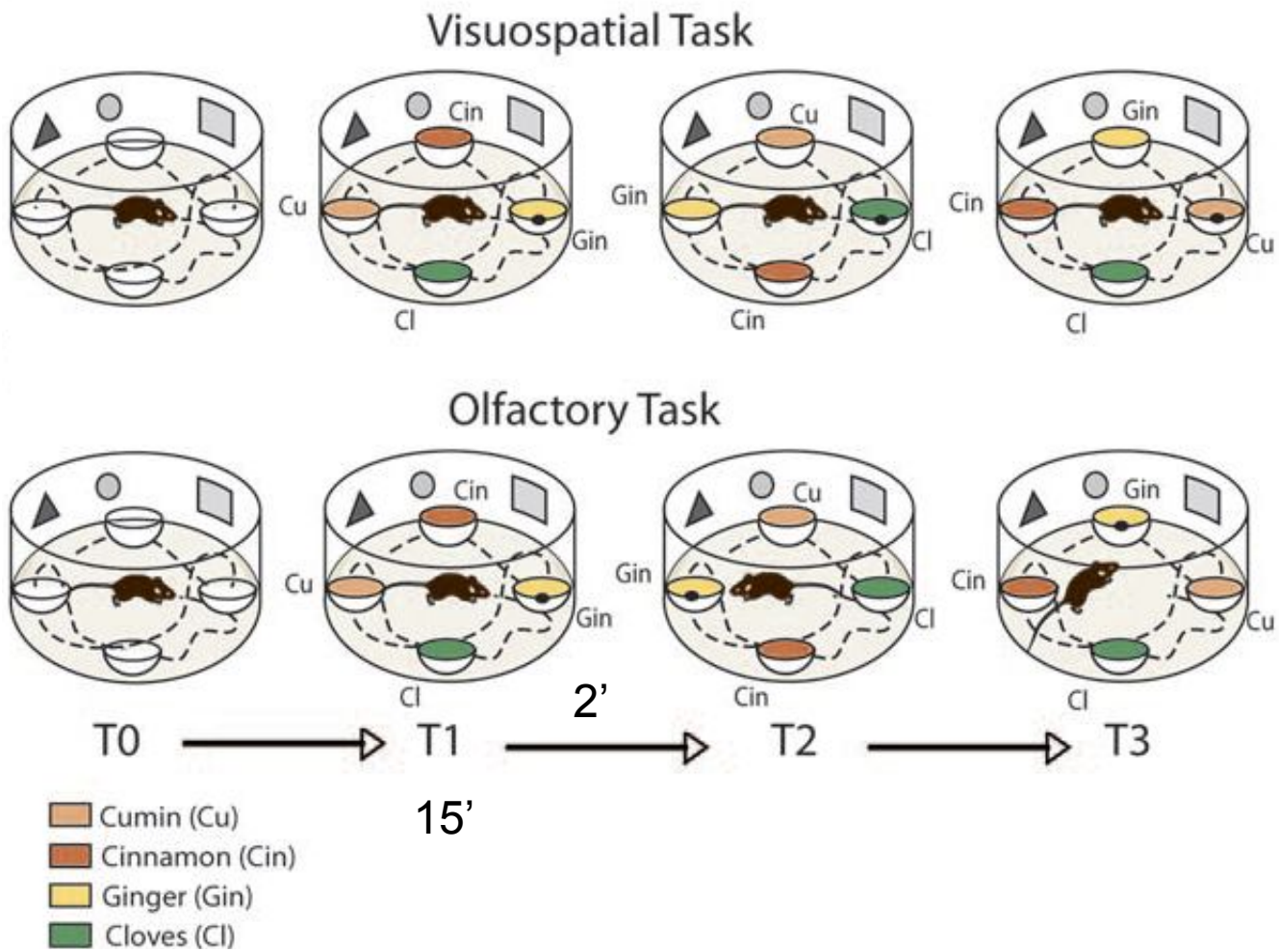
Клетки места (продолжение). Клетки направления головы (head direction system)

Лекция 3

Плескачева М.Г.

2015

Обучение в условиях конфликта зрительной и обонятельной информации



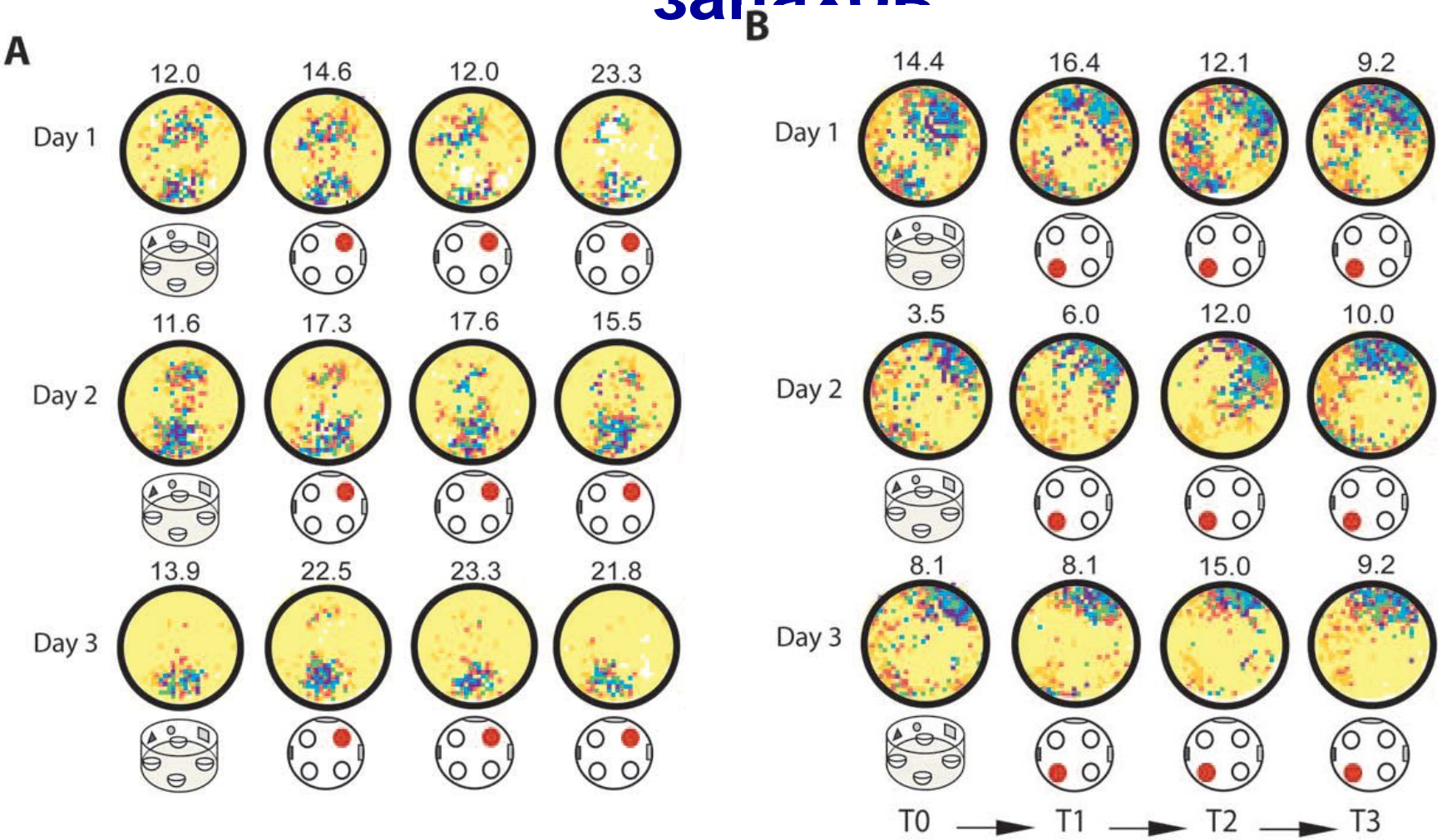
Целевая кормушка определяется по зрительным ориентирам на стенке

Целевая кормушка определяется по запаху

Muzzio et al. (2009). PLoS Biol 7(6): e1000140.

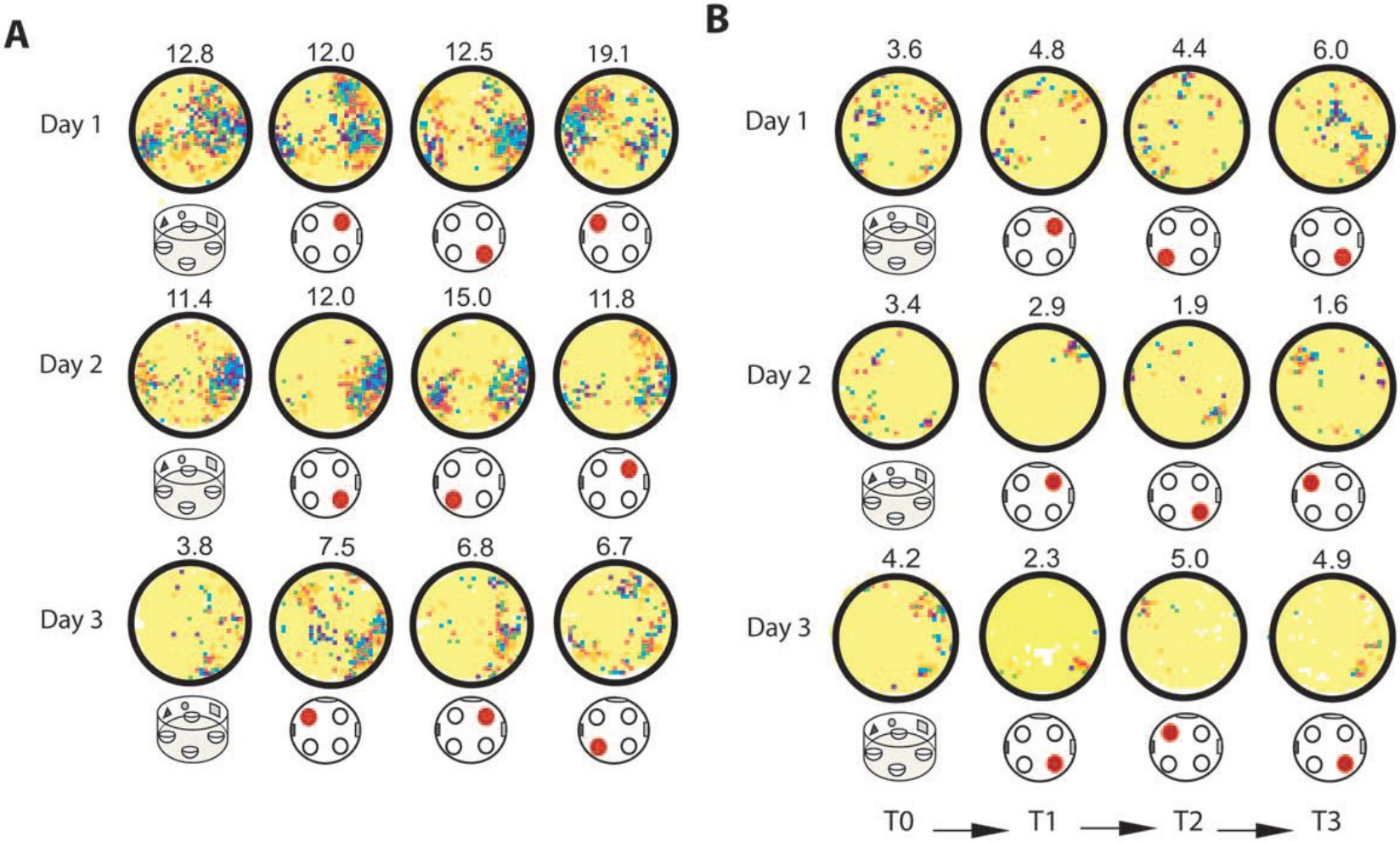
Мыши C57BL/6

Обучение по стабильным зрительным ориентирам, стабильные поля разряда РС, несмотря на изменение положения запахов



Нейрон А и нейрон В (поле СА1)

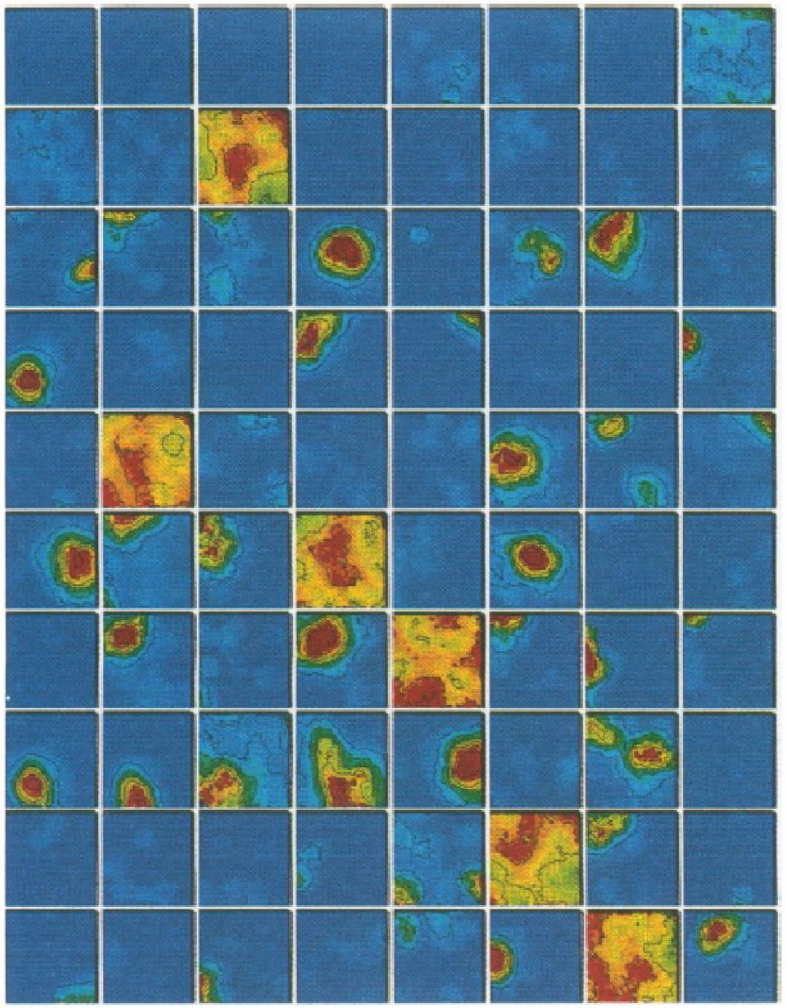
Дезорганизация полей разряда РС, появление дополнительных полей в области кормушки с целевым запахом



Феномен “replay” и память

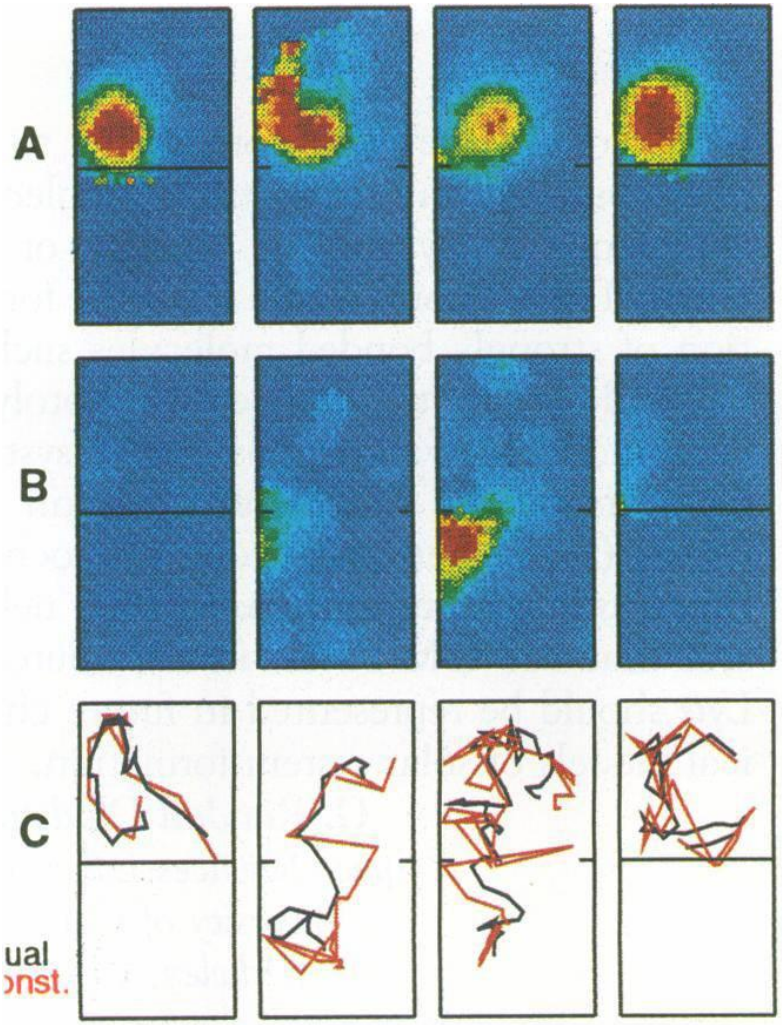
Что показывает одновременная регистрация активности многих клеток места

Ансамбли клеток поля CA1 гиппокампа, реконструкция траектории передвижения крысы



SCIENCE • VOL. 261 • 20 AUGUST 1993

Поля разрядов ансамбля клеток места



Dynamics of the Hippocampal Ensemble Code for Space

Matthew A. Wilson and Bruce L. McNaughton

- Так как клетки места гиппокампа активируются в определенных местах и в определенном порядке, то можно реконструировать местоположение и передвижение животного.
- Эти «траектории» могут быть обнаружены в виде быстрых последовательностей активации тех же клеток, когда животное не двигается в состоянии спокойного бодрствования или спит (феномен replay)
- Replay события синхронизированы с особой формой изменения ЭЭГ, появлением острых волн (sharp waves, “ripples” высокой частоты).

Wilson MA, McNaughton BL. 1994 Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* **265**, 676–679. (doi:10.1126/science.8036517)

Skaggs WE, McNaughton BL. 1996 Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science* **271**, 1870–1873. (doi:10.1126/science.271.5257.1870)

Nadasdy Z, Hirase H, Czurko A, Csicsvari J, Buzsaki G. 1999 Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J. Neurosci.* **19**, 9497–9507.

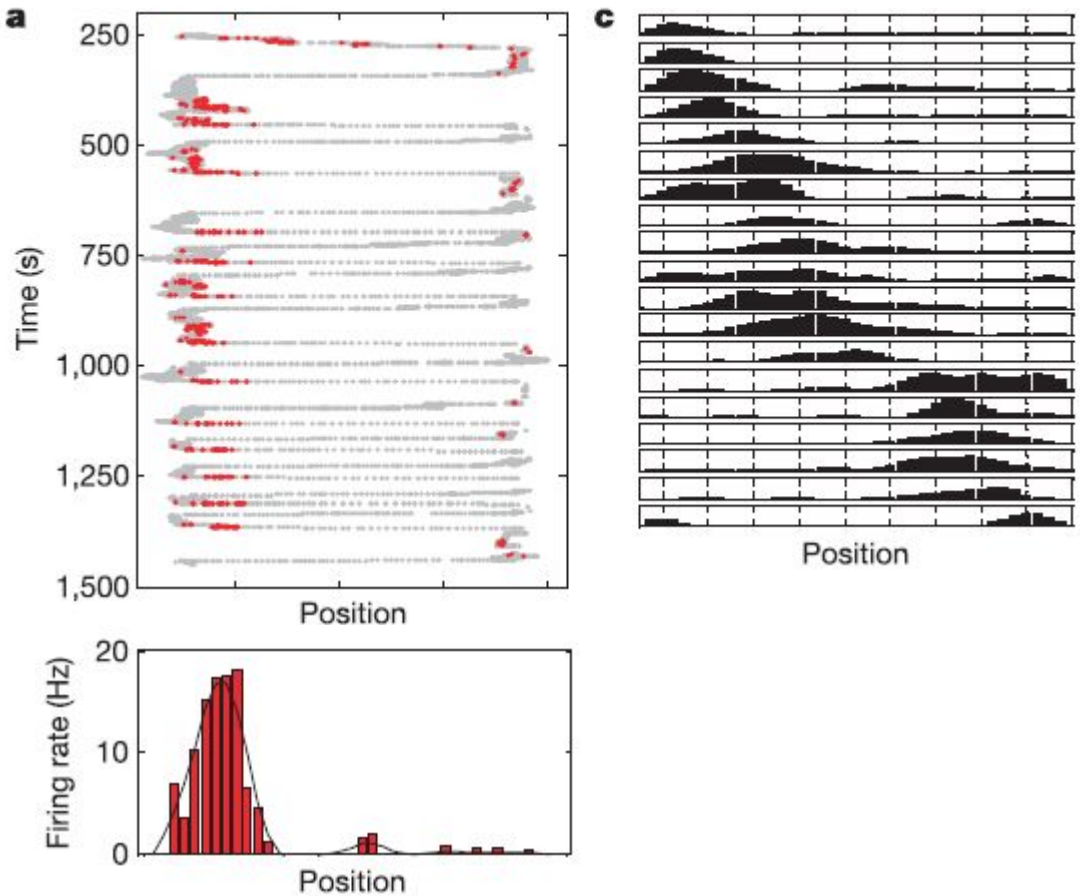
Lee AK, Wilson MA. 2002 Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron* **36**, 1183–1194. (doi:10.1016/S0896-6273(02)01096-6)

Foster DJ, Wilson MA. 2006 Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature* **440**, 680–683. (doi:10.1038/nature04587)

- “Replay” – последовательное, организованное по времени повторное «проигрывание» активности группы нейронов гиппокампа в период низкой активности или сна животного.

- Последовательность активации нейронов при replay соответствует прямой или обратной последовательности активации этих же клеток как клеток места при реальном передвижении животного.

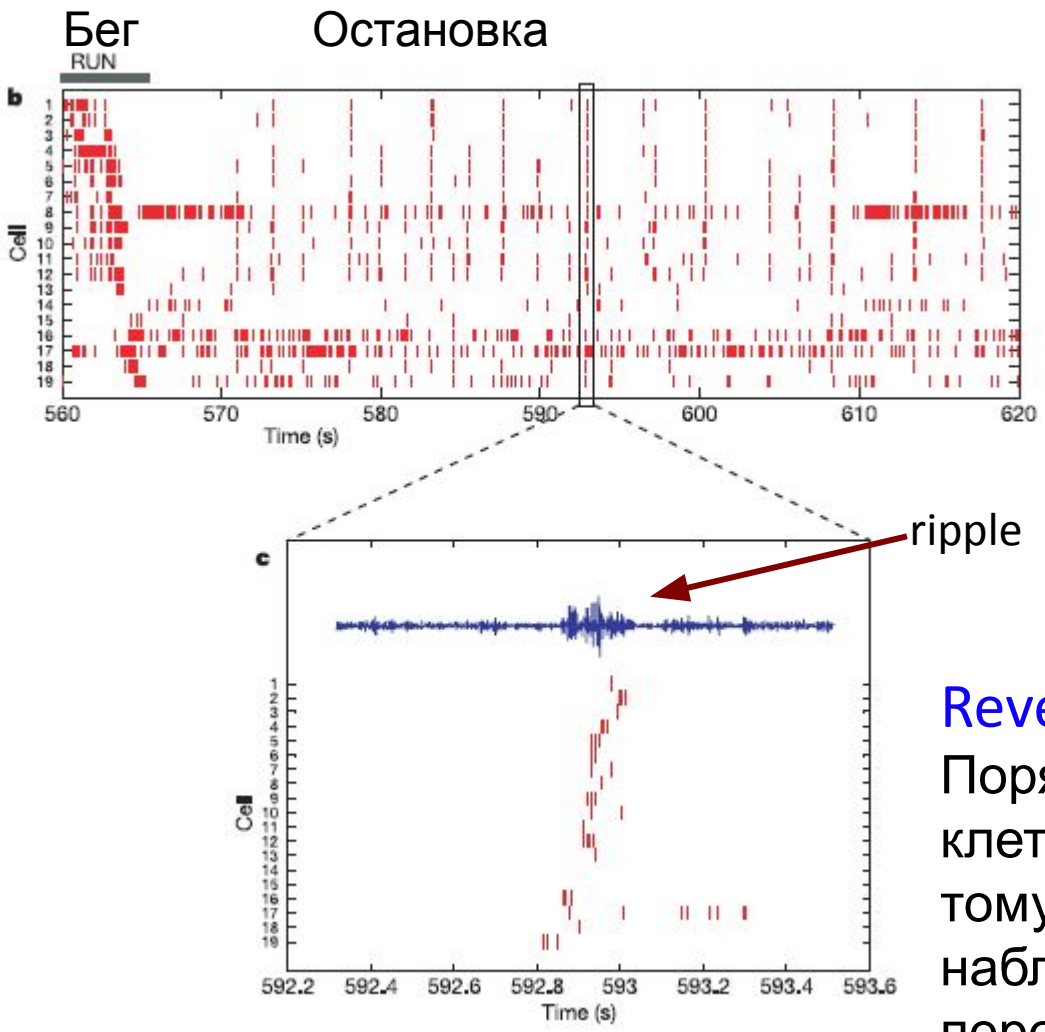
- При этом replay разворачивается намного быстрее, чем последовательная активация нейронов при реальном событии



Поля 19 клеток места, активирующихся на разных участках пути

Трек крысы (развертка по времени), красным отмечено поле разряда одной клетки места

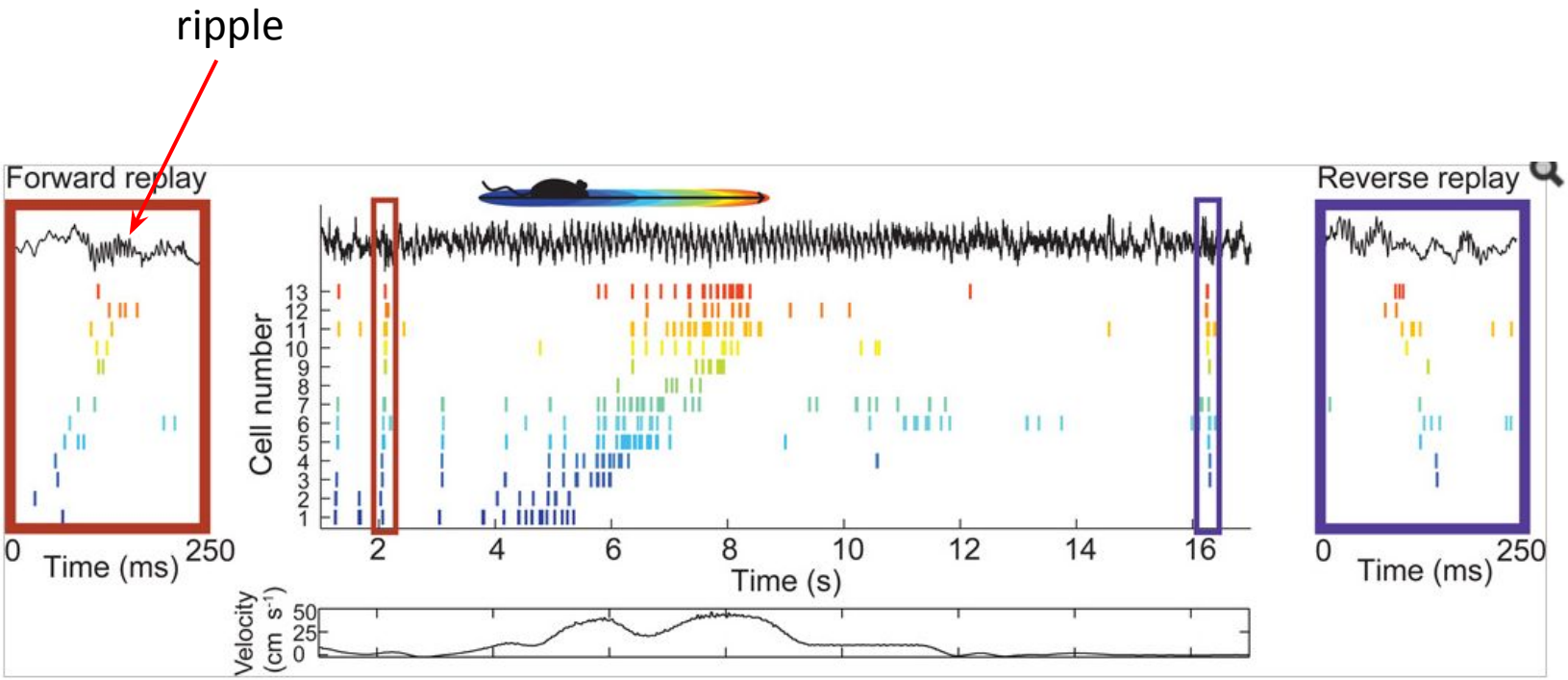
Foster, Wilson, 2006



Reverse replay

Порядок разряда клеток обратный тому, что наблюдался при передвижении животного

Foster, Wilson, 2006



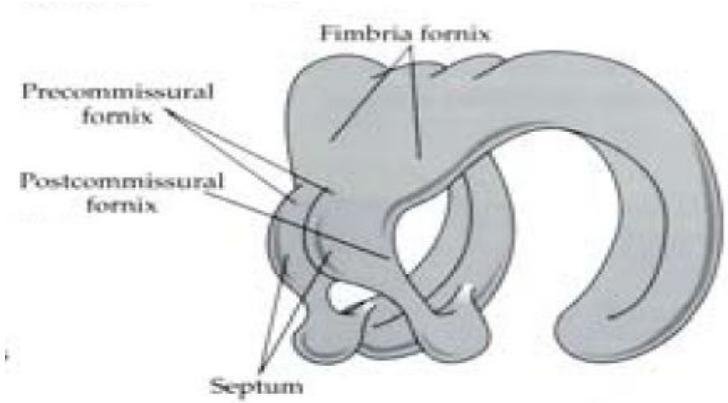
Place cell sequences experienced during behavior are replayed in both the forward and reverse direction during awake SWRs

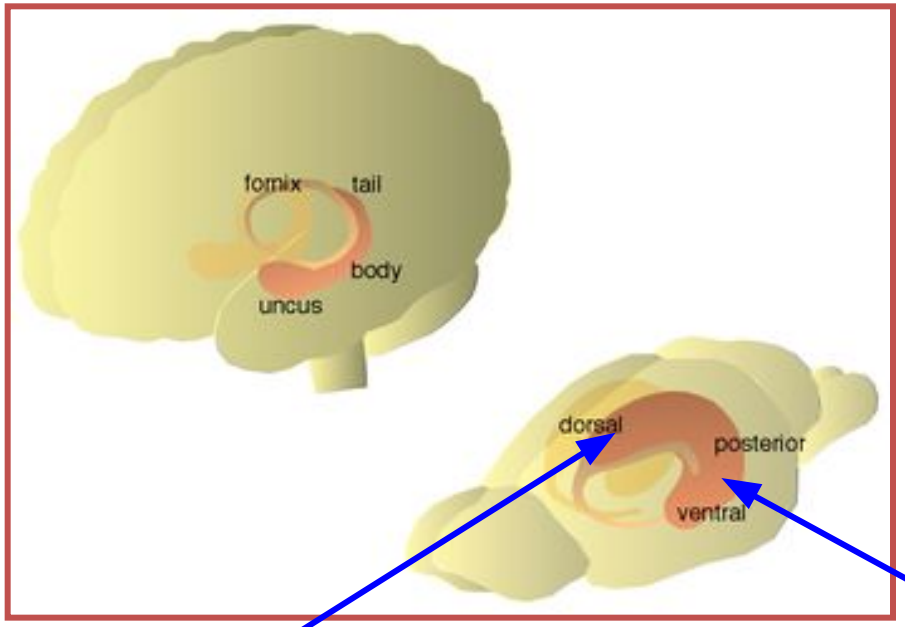
Spike trains for 13 neurons with place fields on the track are shown before, during, and after a single traversal. Sequences that occur during running (center) are reactivated during awake SWRs. Forward replay (left inset, red box) occurs before traversal of the environment and reverse replay (right inset, blue box) afterwards. The CA1 local field potential is shown on top and the animal's velocity is shown below. Adapted with permission from Diba and Buzsaki, 2007[47].

Животное передвигается по линейному треку, 13 клеток места последовательно активизируются. Replay (в течение 250 мс) наблюдали в двух вариантах : forward replay – в направлении будущего движения, и в обратном направлении reverse replay

Предполагается, что replay гиппокампальных клеток места – фундаментальный механизм обучения и памяти, который может быть в основе навигации и планирования.

Функциональная неоднородность гиппокампа вдоль септотемпоральной (ростроокаудальной для грызунов) оси



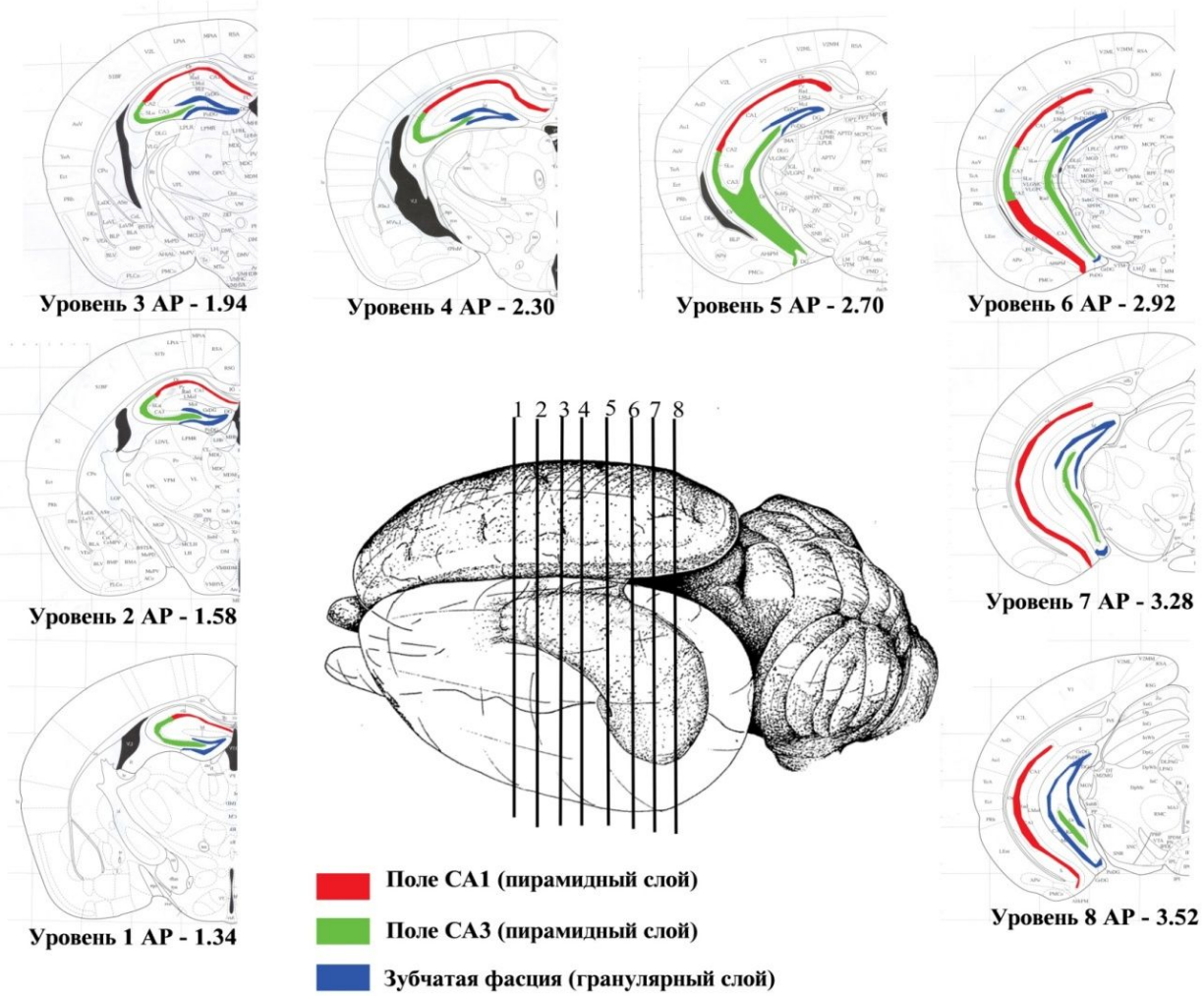


Гиппокамп вдоль ростроканудальной оси неоднороден по своим функциям

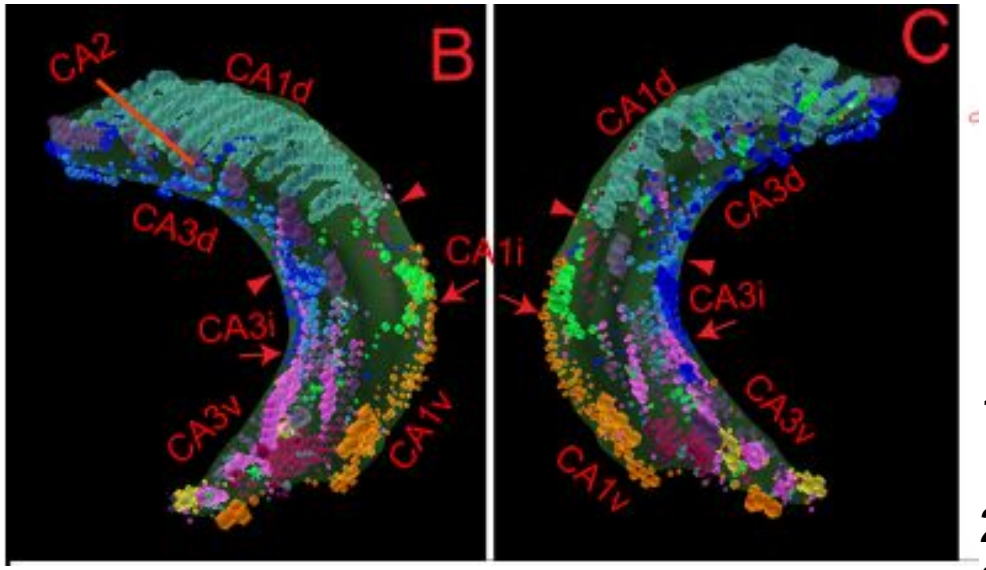
Септальный полюс (ростральный =дорзальный гиппокамп)

Височный полюс (каудальный=вентральный гипокамп)

Поля гиппокампа (CA1, CA3 и зубчатая фасция), расположение на разных уровнях ростроокаудальной оси



Молекулярные домены гиппокампа



Вид с латеральной стороны

Вид с медиальной стороны

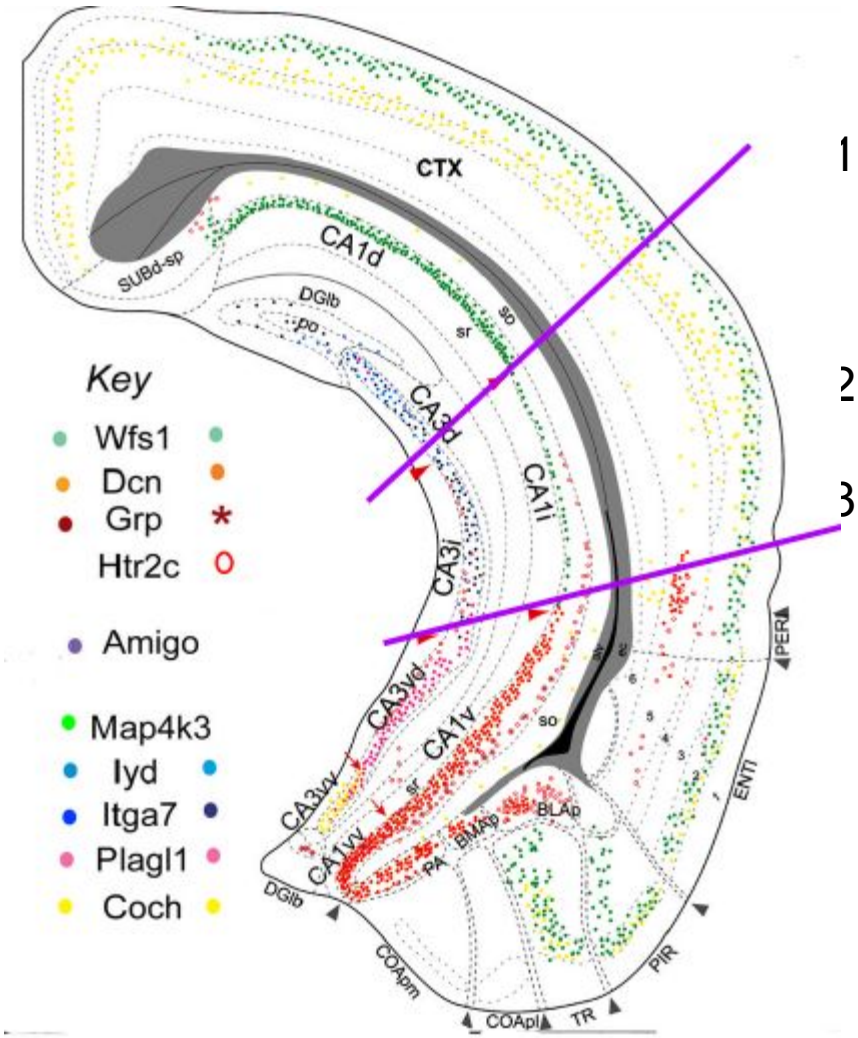
С помощью набора генетических маркеров выявлены 3 домена:

1. Дорзальный (включает CA1d и CA3d)
2. Промежуточный (CA1i и CA3i)
3. Вентральный (CA1v и CA3v)

По маркерам различаются и поля CA1 и CA3

Fanselow, Dong, 2010

Молекулярные домены гиппокампа



С помощью набора генетических маркеров выявлены 3 функциональных домена:

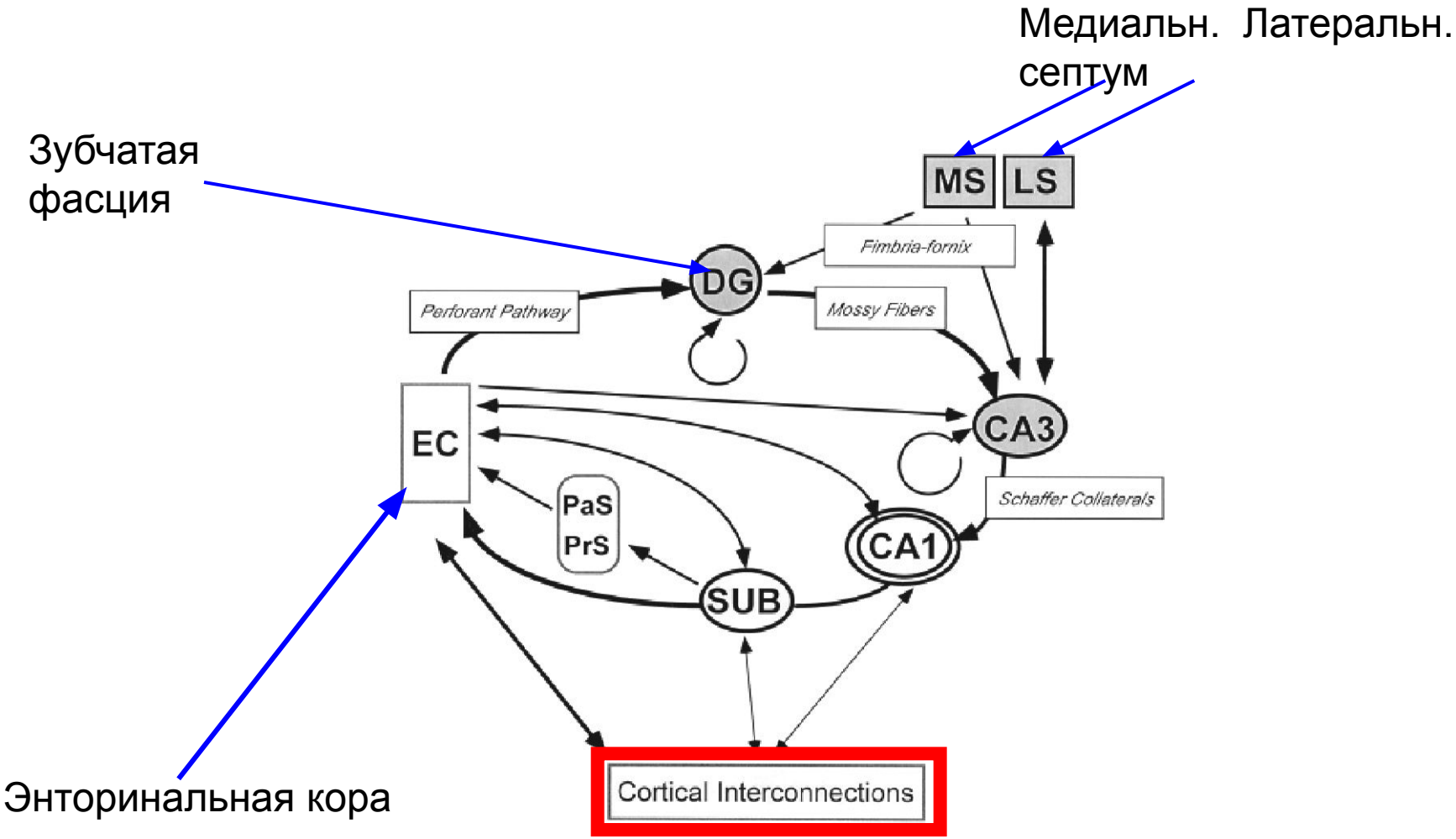
1. Дорзальный (включает CA1d и CA3d) – больше связан с когнитивными функциями, обучением и памятью

2. Промежуточный (CA1i и CA3i) ????

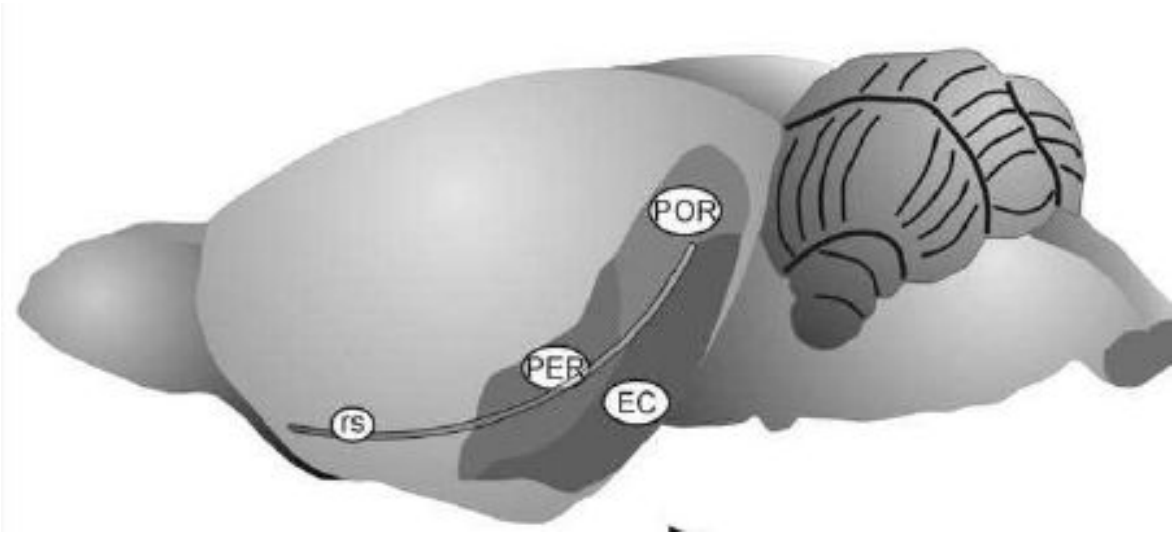
3. Вентральный (CA1v и CA3v) – с эмоциями, мотивационным контролем

Fanselow, Dong, 2010

Основные связи в гиппокампальной формации



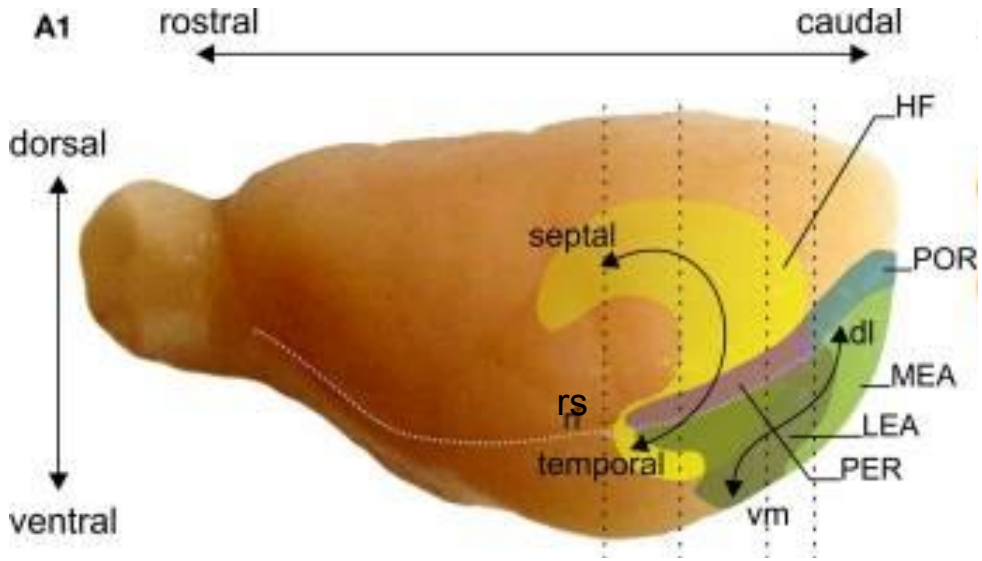
Парагиппокампальная область

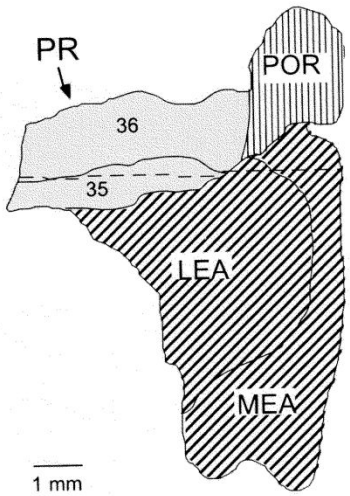


PER – периринальная кора, POR – постринальная кора, EC – энторинальная кора
rs – rhinal sulcus, ринальная борозда

Witter, Amaral, 2004

Отделы коры, непосредственно связанные с гиппокампом





Rat

LEA – латеральная энторинальная кора, MEA – медиальная энторинальная кора, PR=PER – периринальная кора, POR – постринальная кора, rs – ринальная борозда

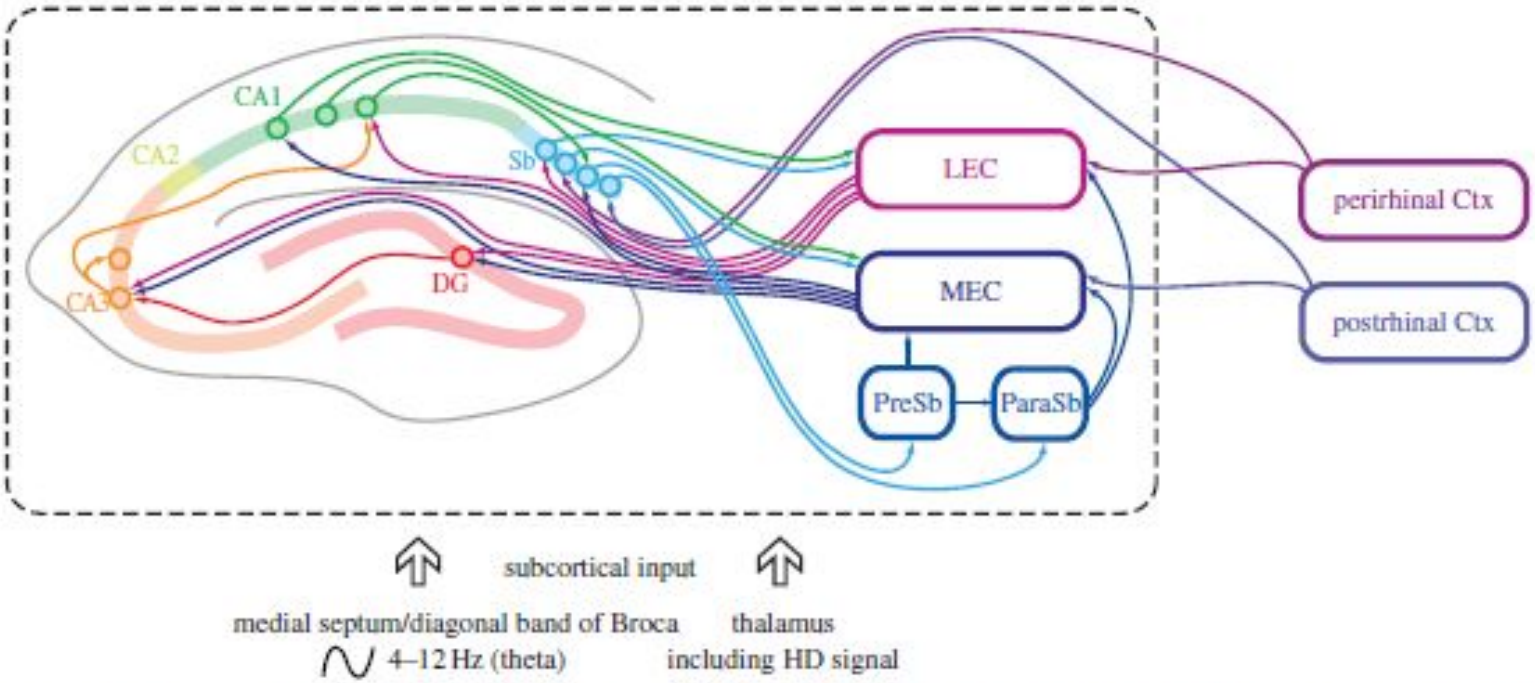
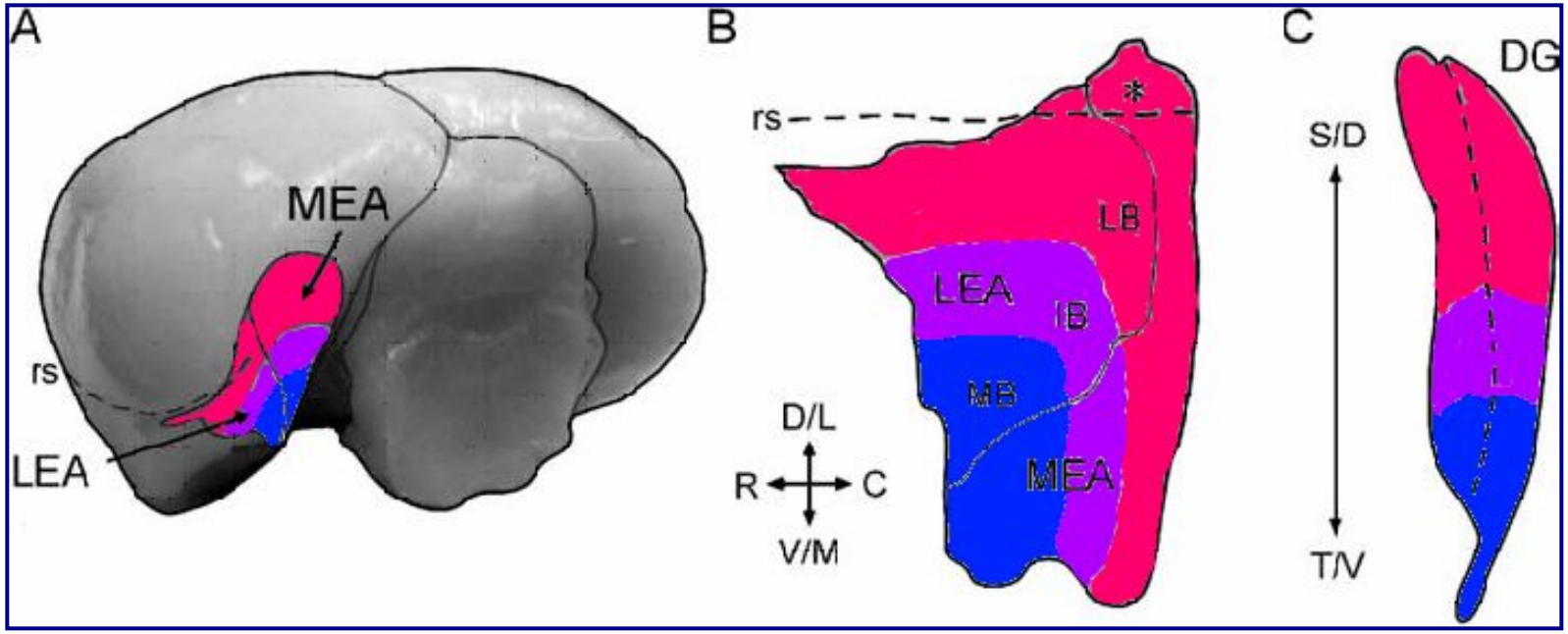


Figure 1. Schematic overview of major anatomical pathways in the hippocampal formation of the rat. Left-hand side of figure emphasizes gross morphology (rat brain) of cell layers in hippocampus and dentate gyrus and long-established unidirectional projections. Classic trisynaptic pathway consists of projection from entorhinal cortex (LEC: lateral entorhinal cortex; MEC: medial entorhinal cortex) to dentate gyrus (DG), from DG to CA3, and from CA3 to CA1. Entorhinal input also consists of direct monosynaptic LEC and MEC projections to CA3, to CA1, and to subiculum (Sb). CA1 projection to Sb and to LEC/MEC, and Sb projections to LEC/MEC, complete the circuit. Other circuits involve projections from subiculum to presubiculum (PreSb) and to parasubiculum (ParaSb), and projections from PreSb to MEC, and ParaSb to both LEC and MEC. Arrows indicate the direction of projection, and circles indicate cell bodies. For simplicity in this highly schematic figure, omissions include the following: dendrites and dendritic location of axonal termination zones; commissural projections connecting left and right hemispheres; CA2-involving projections. *Additional guidance*. The term 'hippocampal formation' applies to regions contained within dashed box. Entorhinal pathways to DG, CA3, CA1 and Sb known as perforant pathway, DG to CA3 pathway as mossy fibre projection, CA3 to CA1 pathway as Schaffer collaterals. As well as projecting in feed-forward manner to CA1, the CA3 pyramidal cells project to other CA3 pyramidal cells; these recurrent collaterals were proposed by Marr to underlie pattern completion (the 'collaterals effect' [14]). Postrhinal cortex is rat analogue of primate parahippocampal cortex (PHC), strongly implicated in visuospatial processing. In rodents, term 'postsubiculum' (containing many HD cells) refers to dorsal portion of presubiculum. Two parallel pathways formed by projections from postrhinal cortex and presubiculum to MEC, and perirhinal cortex to LEC, are not fully illustrated. Inspired by [15].

Hartman, Lever, Burgess, O'Keefe, 2014

Топология проекций энторинальной коры (ЭК) в зубчатую извилину

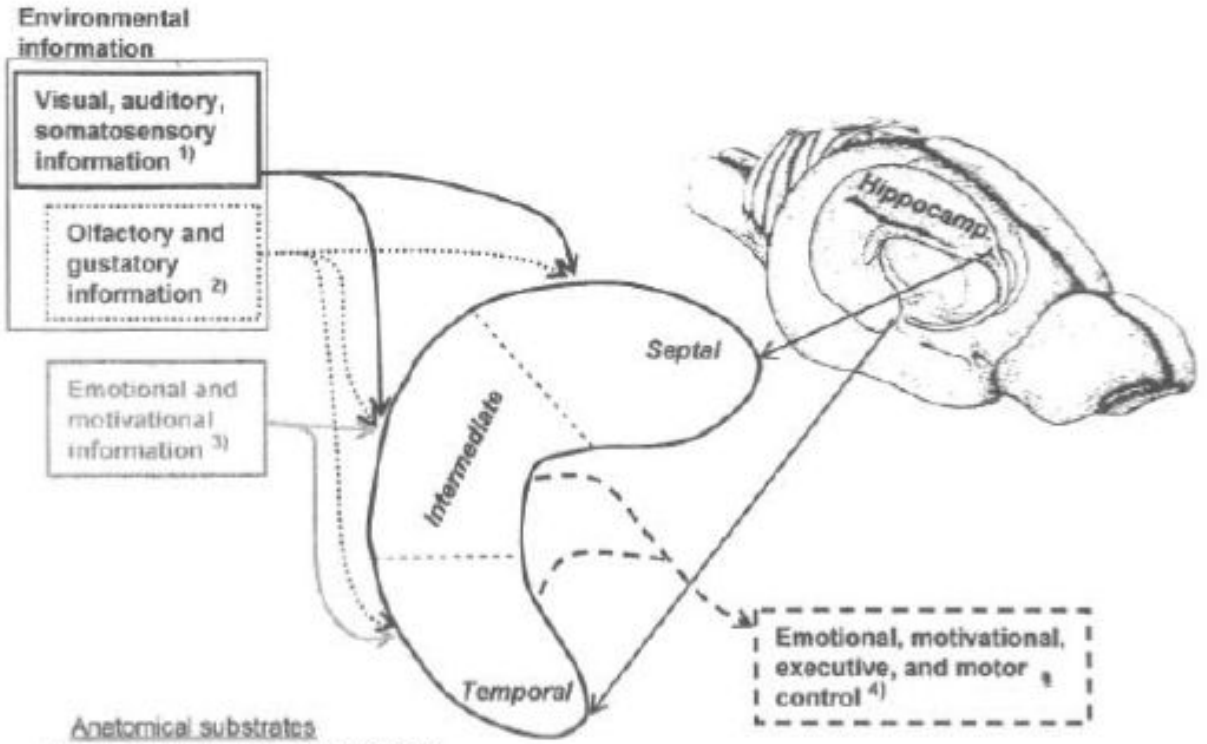


A – полушария (мозжечок снят), MEA – медиальная ЭК, LEA – латеральная ЭК.
B – схема ЭК, латеральная (LB), промежуточная (IB) и медиальная полоски (MB).
C – схема зубчатой извилины (DG), s/d – септальный полюс, t/v – темпоральный полюс

Корковые входы в ЭК организованны по «полоскам». Ростральные 2/3 DG получают проекции из латеральной полоски ЭК, а более каудальные темпоральные области DG - от медиальной полоски ЭК

Kerr et al., 2007

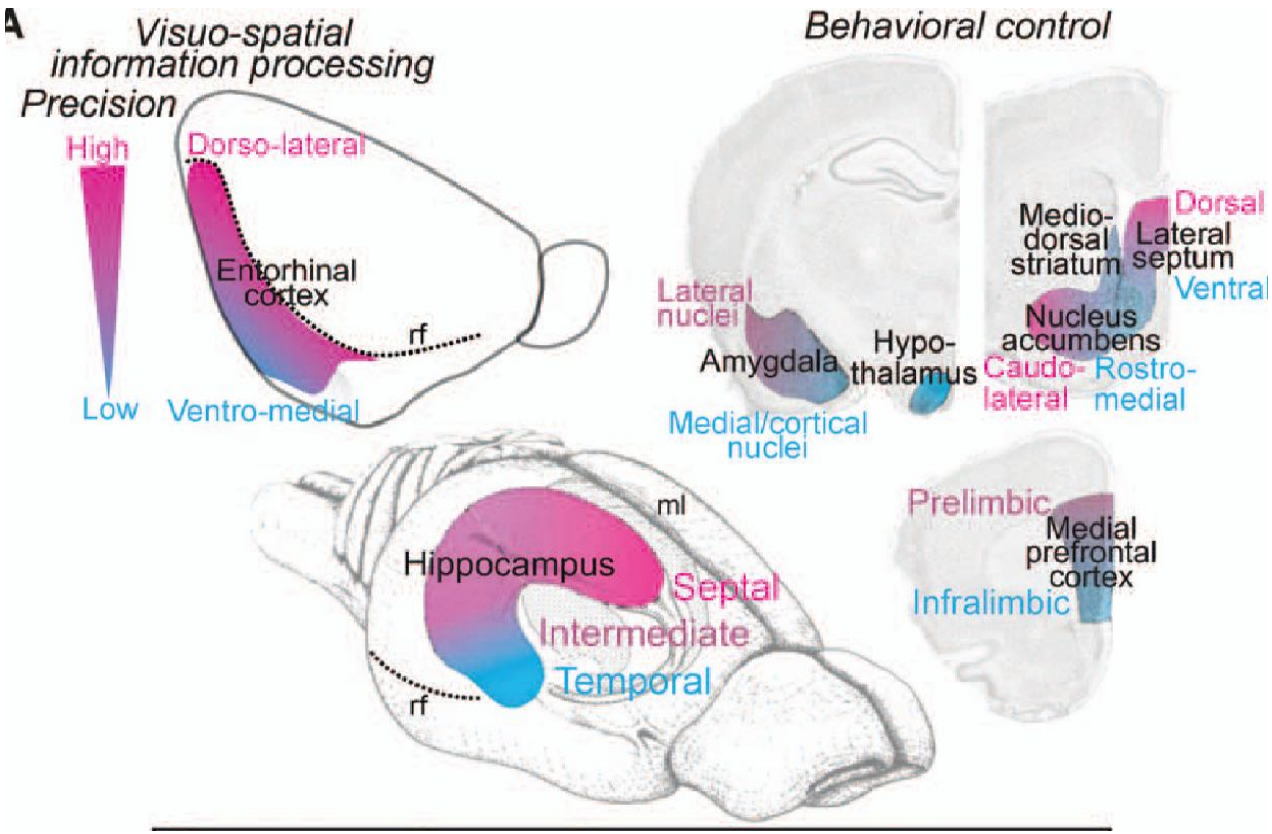
Функциональная неоднородность гиппокампа



Anatomical substrates
1) via dorso-lateral entorhinal cortex
2) via entorhinal cortex and amygdala
3) from amygdala, hypothalamus and brainstem neuromodulatory systems
4) prefrontal cortex, amygdala, nucleus accumbens, hypothalamus, meso-corticolimbic dopamine system

Bast, 2007

Функциональная неоднородность гиппокампа



Области септальной и промежуточной части гиппокампа больше связаны с обработкой зрительной и пространственной информации

(Bast et al., 2009)

Свойства клеток места в разных субрегионах гиппокампа вдоль септотемпоральной оси

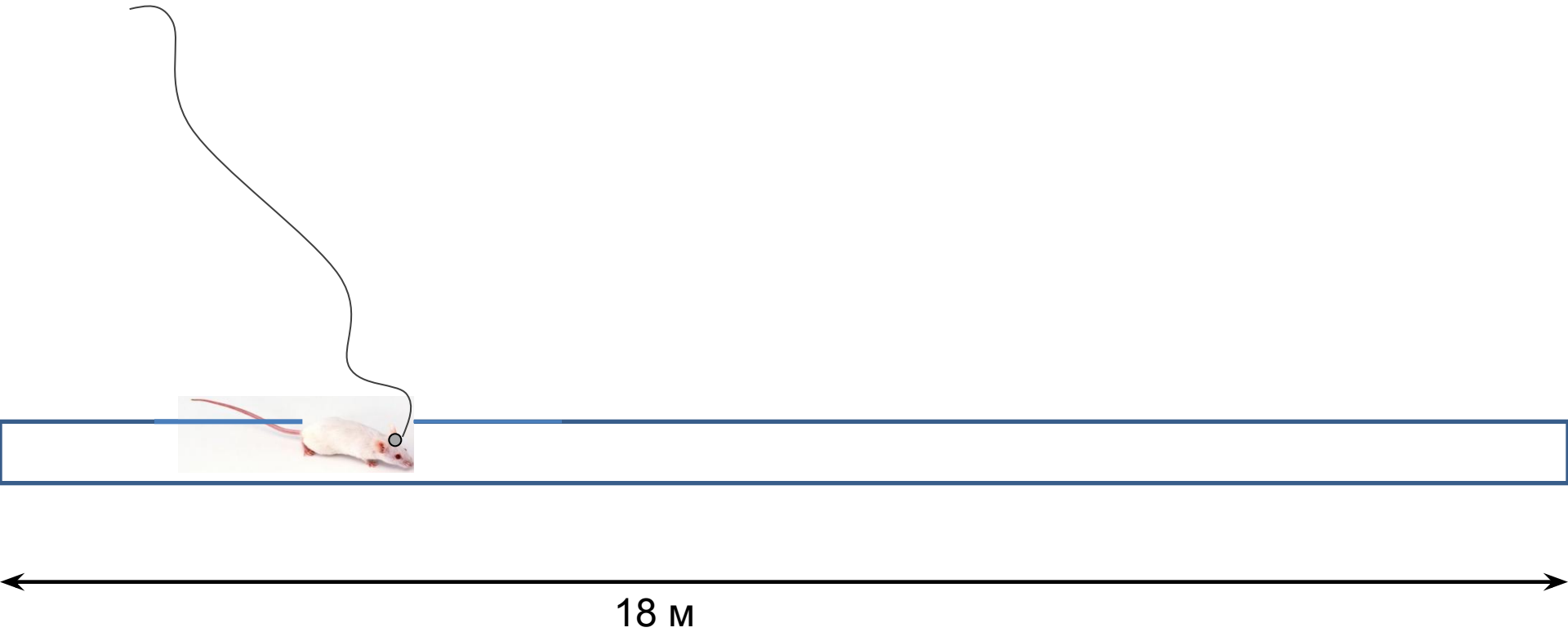
Пространственно-специфичные нейроны обнаружены в промежуточной и вентральной части гиппокампа.

Характеристики клеток места отличаются в разных субрегионах

Пространственная избирательность снижается вдоль септотемпоральной оси, от ростральной до каудальной области гиппокампа грызунов.

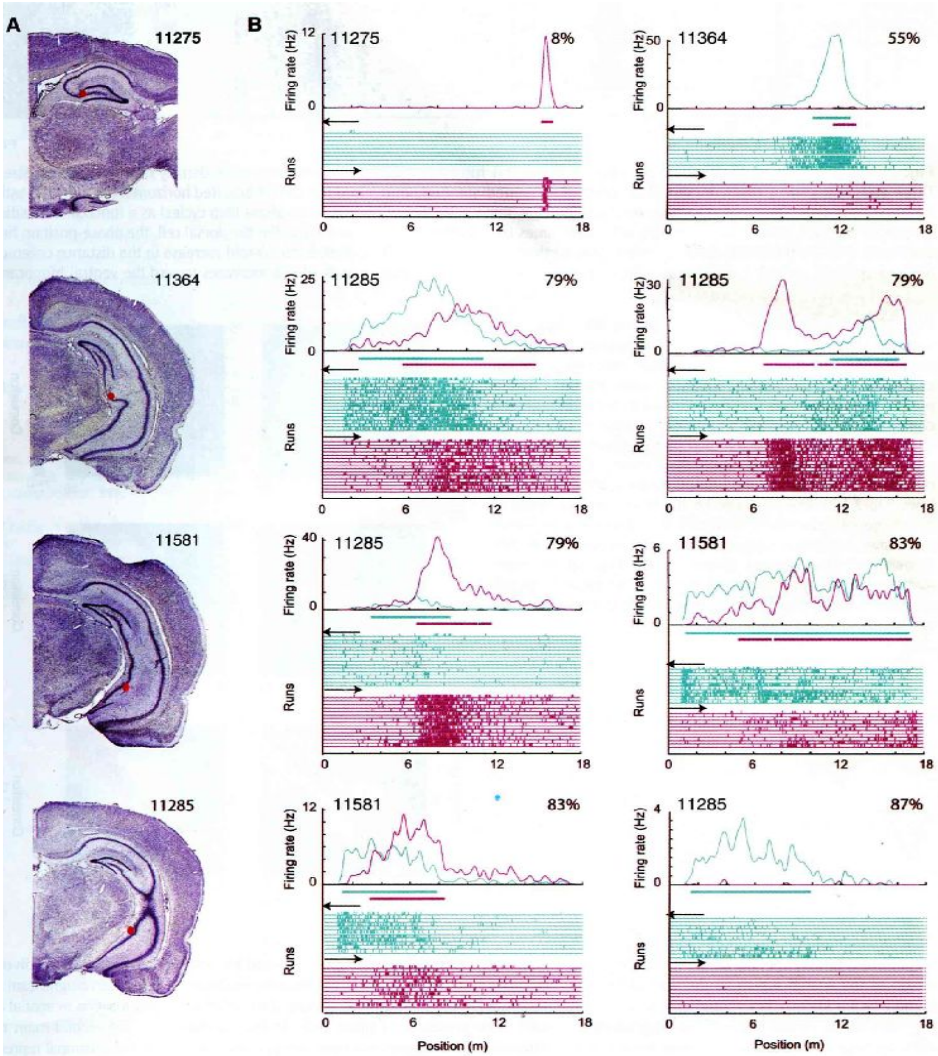
Предполагается, что эти области гиппокампа по-разному контролируют пространственное поведение

Клетки места при передвижении по дорожке на большие расстояния



Kjelstrup et al., 2008

Характеристики клеток места вдоль септо-темпоральной оси гиппокампа



www.sciencemag.org SCIENCE VOL 321 4 JULY 2008

Kirsten Brun Kjelstrup,[1] Trygve Solstad,[1] Vegard Heimly Brun,[1] Torkel Hafting,[1] Stefan Leutgeb,[1] Menno P. Witter,[1,2] Edvard I. Moser,[1*] May-Britt Moser[1]

8 клеток места поля CA3 крысы, бежавшей по дорожке длиной 18 м.

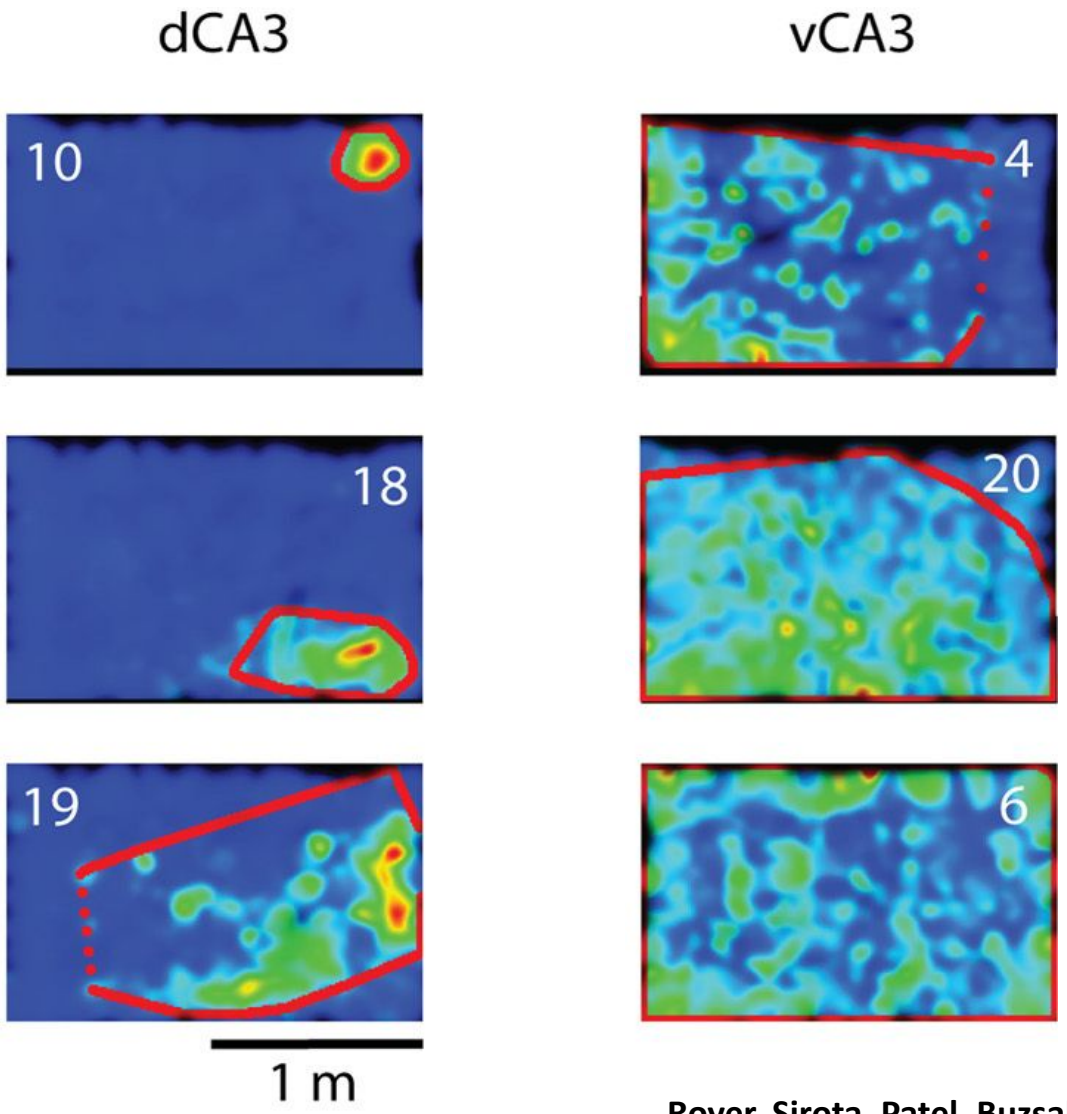
Размеры поля разряда минимальны в септальной (ростральной) части и увеличиваются в средней и каудальной части.

Размеры поля разряда в ростральной части на дорожке больше, чем обычно наблюдали в стандартных аренах

Характеристики полей зависели от направления движения крысы.

Авторы предположили, что в гиппокампе пространственная информация кодируется с разной степенью разрешения.

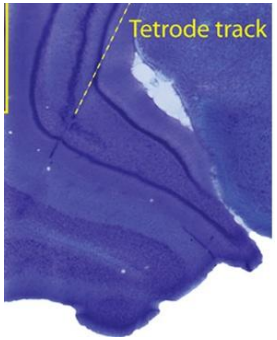
Поля дорзального и вентрального гиппокампа различаются по пространственной специфичности

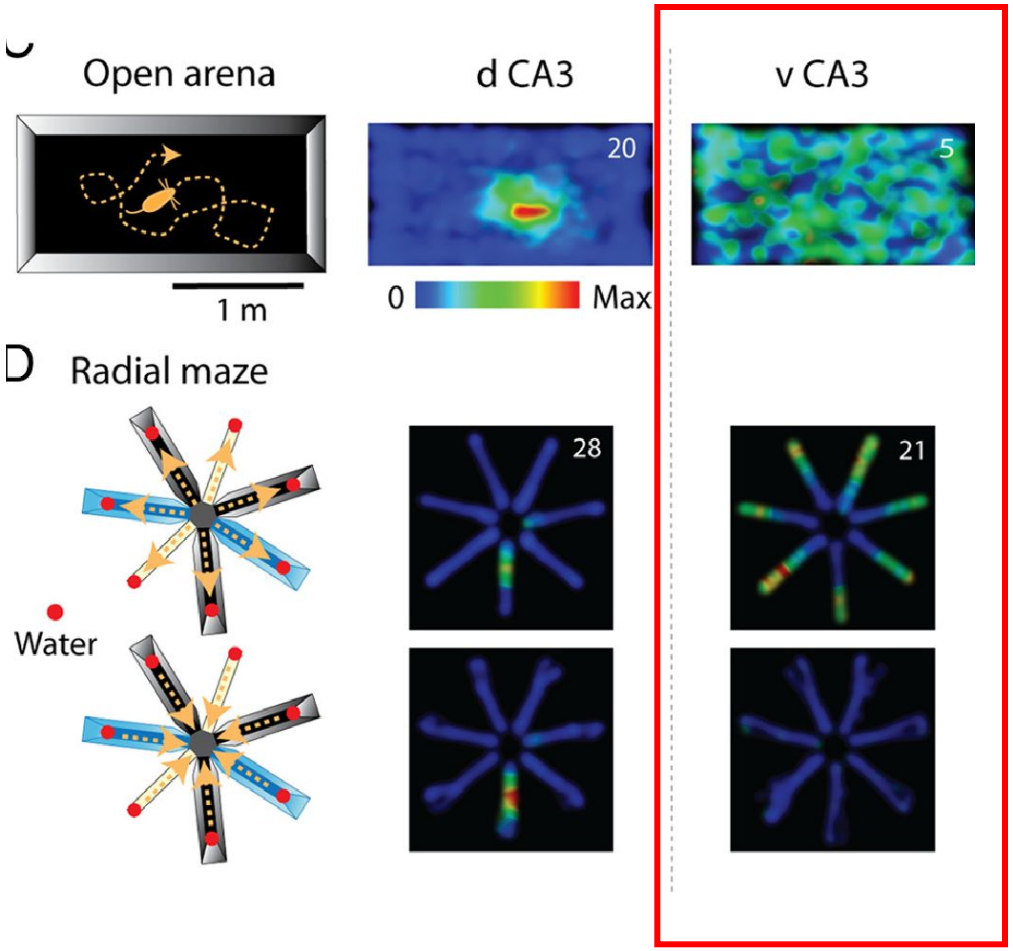


Royer, Sirota, Patel, Buzsaki

The Journal of Neuroscience, 2010 • 30(5):1777–1787

Особенности клеток места каудального (вентрального) гиппокампа





Клетки места каудального (вентрального) гиппокампа имеют более широкие поля разрядов (меньшую пространственную специфичность).

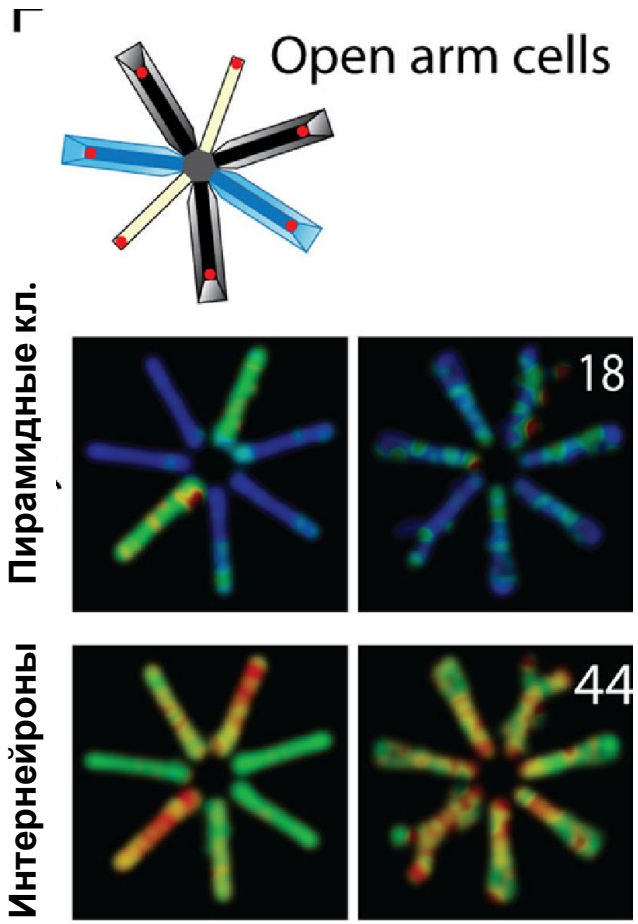
В радиальном лабиринте одна клетка избирательно разряжалась в концах радиального лабиринта, и только в том случае, когда крыса шла в направлении из центра

Клетка места рострального гиппокампа картировала место в одном из лучей лабиринта

Royer, Sirota, Patel, Buzsaki

The Journal of Neuroscience, 2010 • 30(5):1777–1787

Особенности клеток места каудального гиппокампа



От центра К центру

Кодирование мотивационных и эмоциональных характеристик экспериментального пространства

Пирамидные клетки и, в меньшей степени, интернейроны специфически разряжались в рукавах без стенок. Такая специфичность проявлялась только при движении крысы от центра лабиринта.

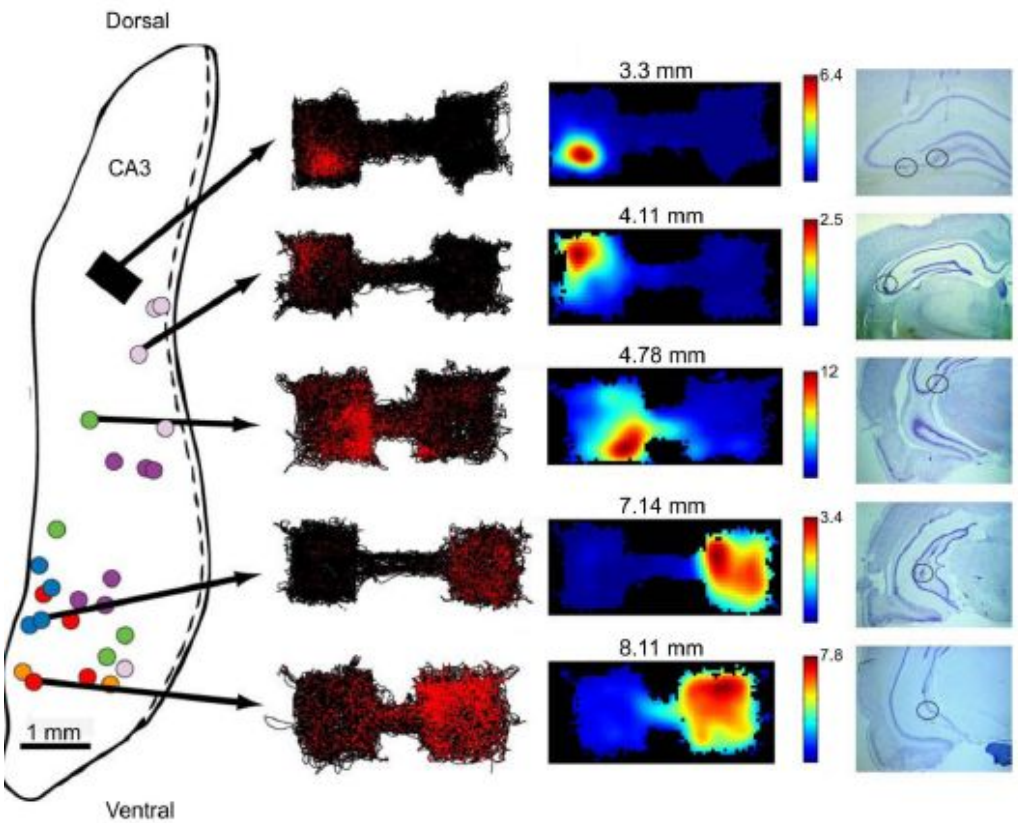
Royer, Sirota, Patel, Buzsaki

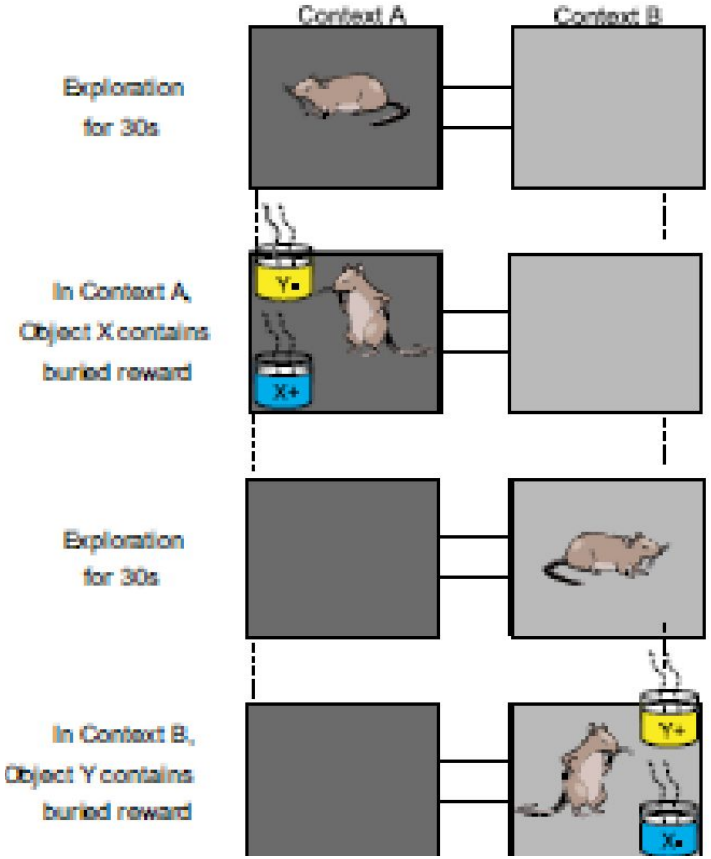
The Journal of Neuroscience, 2010 • 30(5):1777–1787

Published in final edited form as:
J Neurosci. 2013 May 1; 33(18): 8079–8087. doi:10.1523/JNEUROSCI.5458-12.2013.

Ventral hippocampal neurons are shaped by experience to represent behaviorally relevant contexts

RW Komorowski, **CG Garcia**, **A Wilson**, **S Hattori**, **MW Howard**, and **H Eichenbaum**
Center for Memory and Brain, Boston University, Boston MA 02215

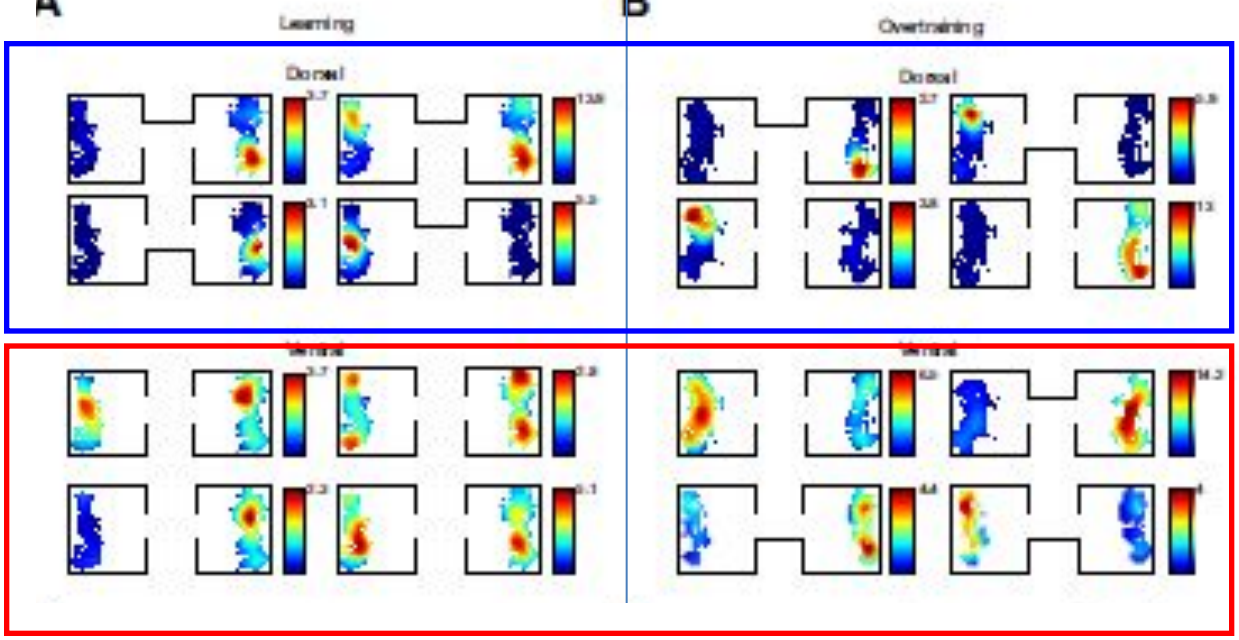




Более каудально расположенные CA3 нейроны гиппокампа имеют большие поля, чем ростральные. Обнаружено участие нейронов средней и каудальной области в контроле контекстных характеристик среды

Начало обучения

Последний этап обучения



dCA3

vCA3

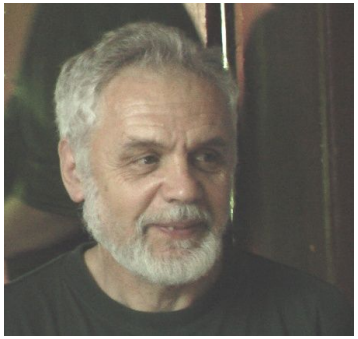
Клетки дорзального гиппокампа сразу начинают избирательно активироваться в одном из контекстов

Клетки промежуточной и вентральной области гиппокампа обучаются точно кодировать контекст, но обладают меньшей пространственной избирательностью

Исследование функциональной гетерогенности гиппокампа

P. A. Kuptsov, **лаборатория физиологии и генетики поведения каф. ВНД**

K.V. Anokhin

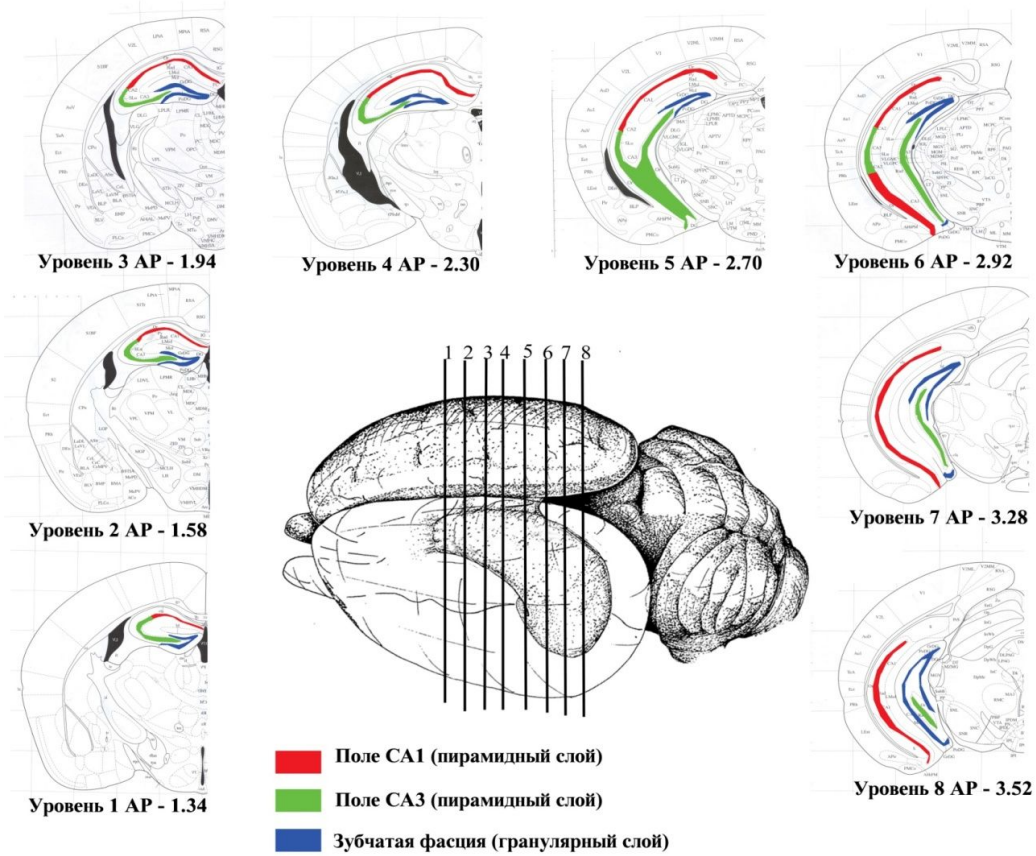


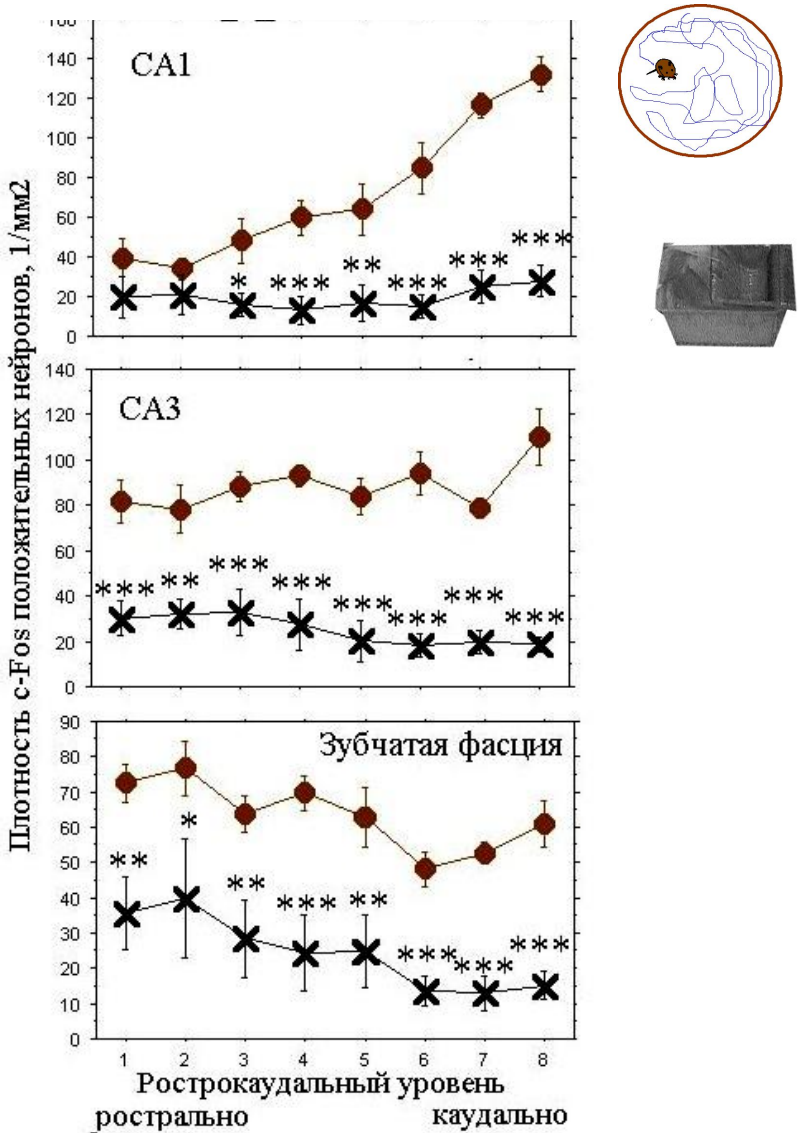
V.M. Malygin

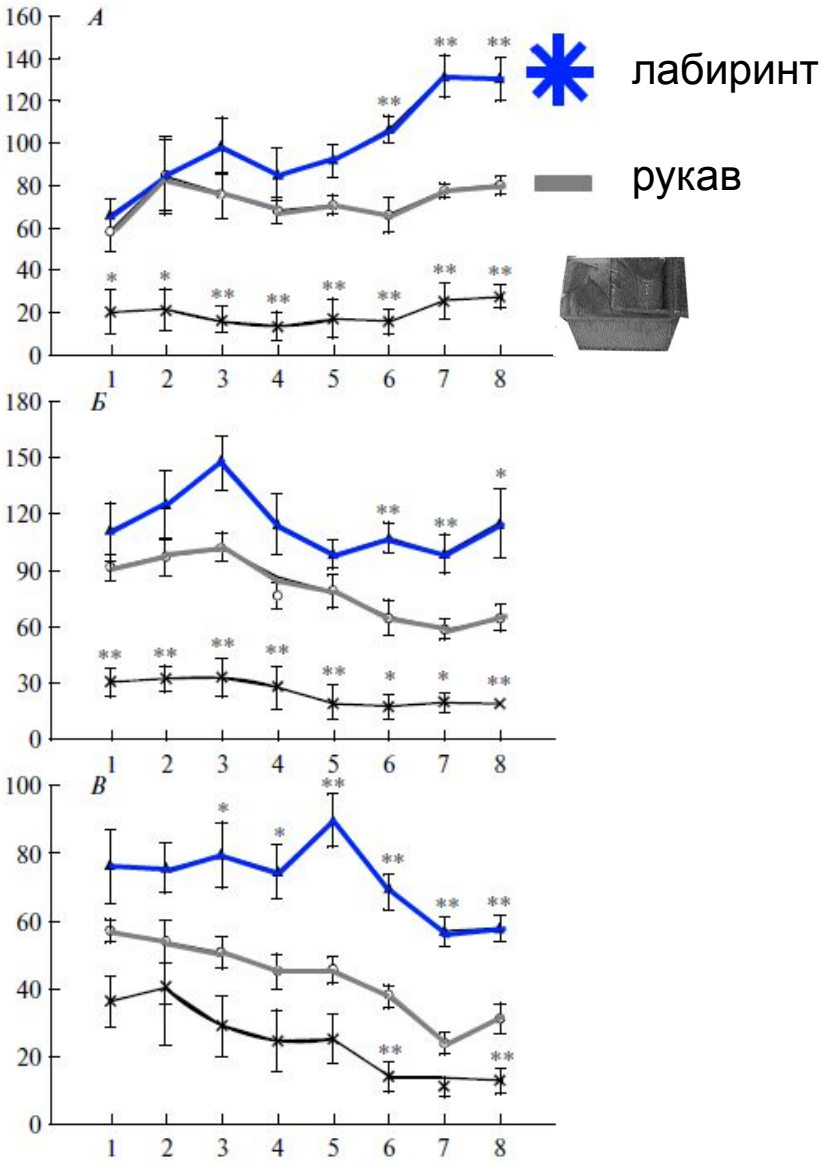
R. Deacon (Oxford, UK)

Функциональные особенности каудальных областей гиппокампа грызунов (наши данные)

Картирование иммуногистохимическим методом (по уровню экспрессии c-Fos) активации разных областей гиппокампа вдоль септотемпоральной (ростроказудальной) оси после обследования мышами и полевками нового радиального лабиринта или арены «открытого поля».







Области каудального гиппокампа значительно активировались у мышей и полевок, исследовавших арену или лабиринт *(Купцов и др. 2005; Купцов, 2006, Купцов, Плескачева, Анохин, 2012)*

C57BL/6 Рыжая полевка

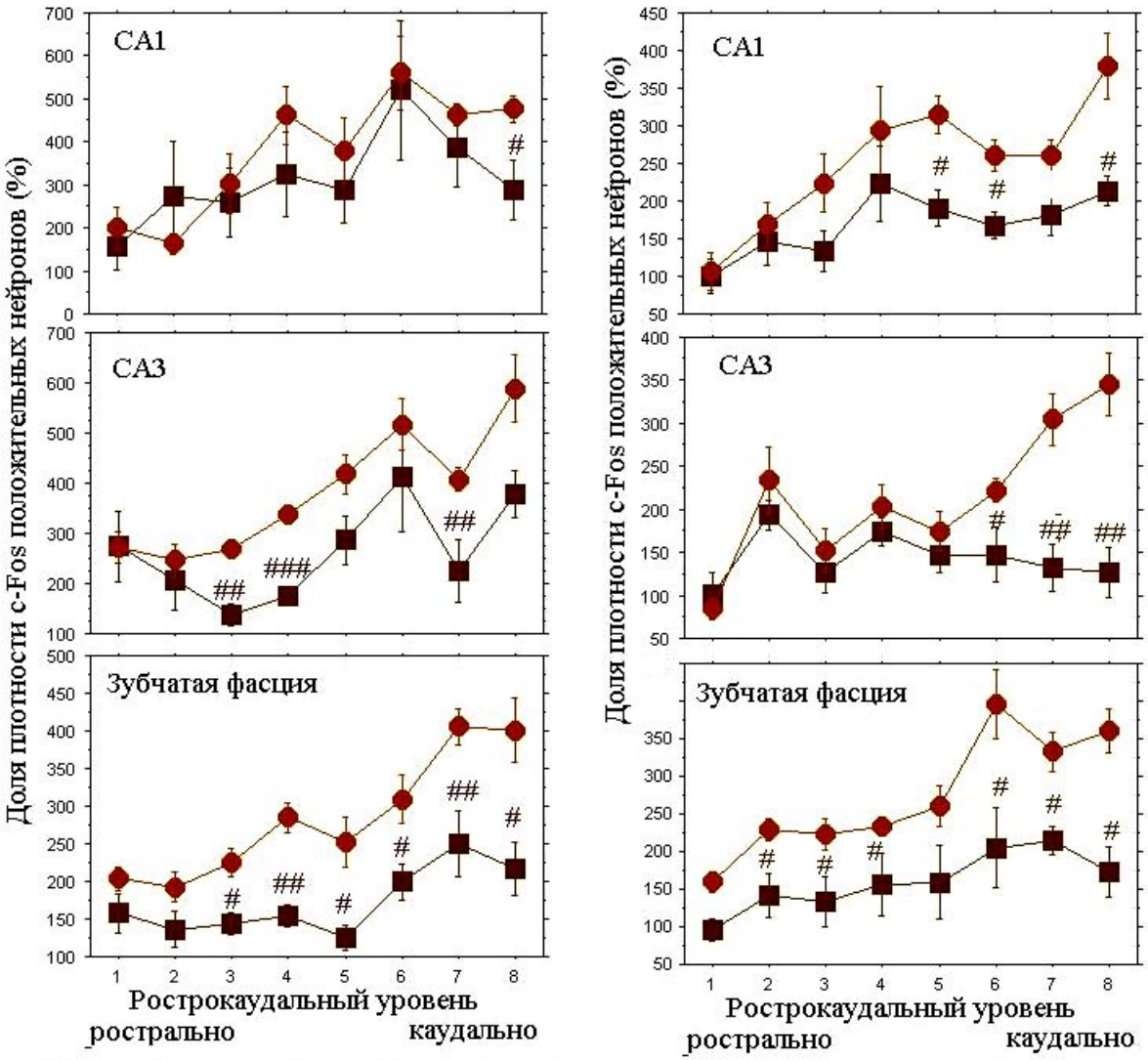
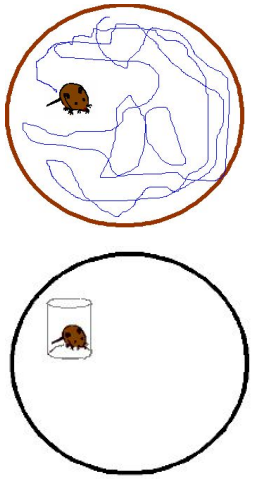


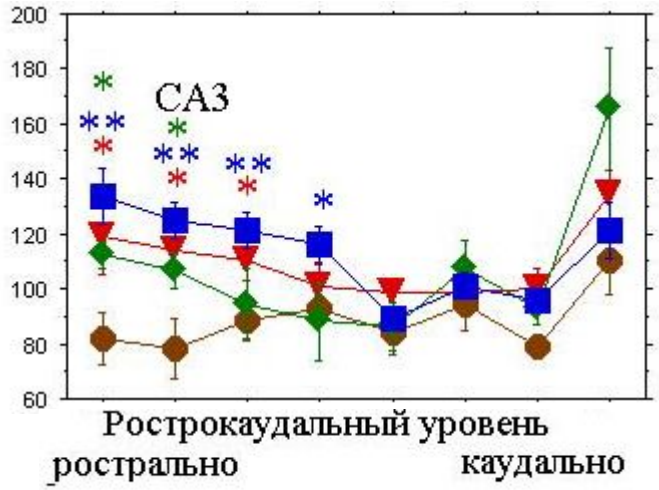
Рис. 4. Средние (±ошибка средней) значения доли плотности c-Fos положительных нейронов относительно пассивного контроля. Отличия от показателей перемещающихся животных достоверны при # - p<0.05, ## - p<0.01, ### - p<0.001.



Активное передвижение животных по арене «открытого поля» увеличивает активацию средних и задних отделов гиппокампа лабораторных мышей и рыжих полевок

Купцов, 2006

Плотность
c-Fos
положит.
клеток



Введение новых зрительных ориентиров (синяя, красная и зеленая линия) усиливает активацию только в ростральных отделах поля CA3 мышей.

Области рострального и каудального гиппокампа по-разному участвуют в контроле пространственного поведения.
Область каудального гиппокампа особенно активируется при исследовательской активности животных

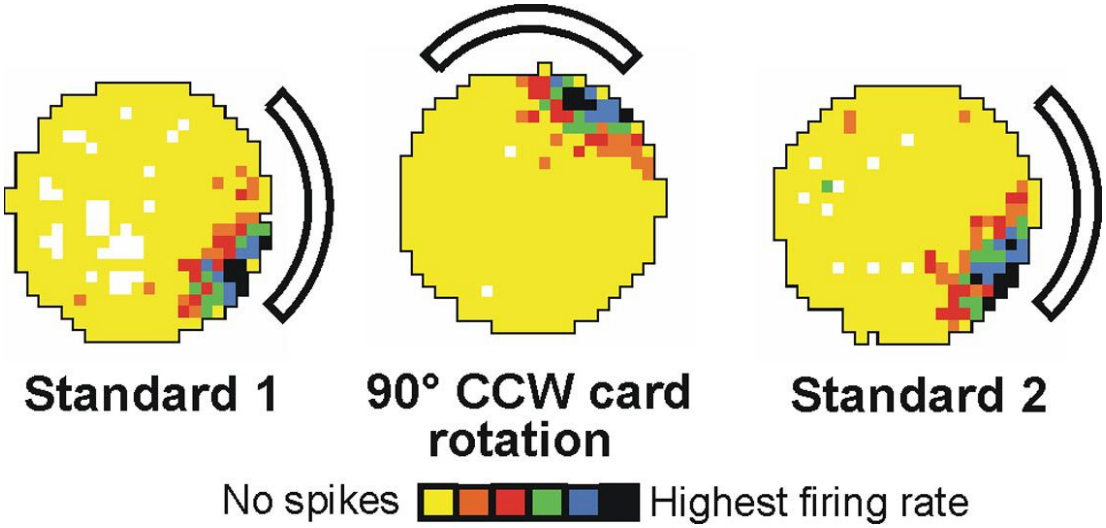
Купцов, 2006

Клетки места у представителей других видов

FIG. 3. Current position of many experimental psychologists.

Клетки места дорзального гиппокампа шиншиллы

Отр. Грызуны, сем. Шиншилловые



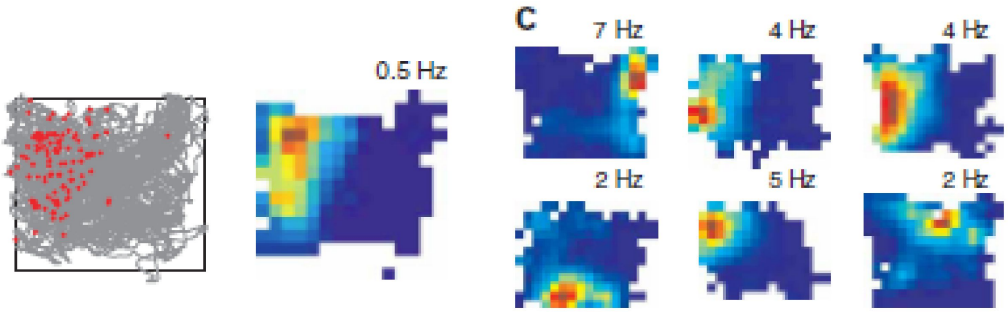
Диам. 76 см

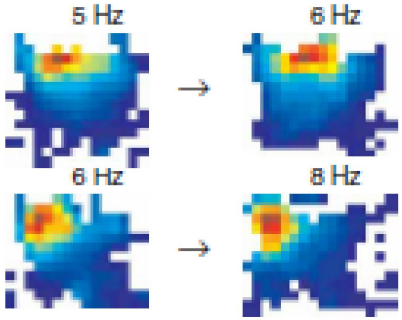
Также как и у крыс, клетки места шиншиллы реагируют на изменение положения зрительного ориентиров

Muir et al., 2009

Клетки места у летучей мыши

Образцы клеток места



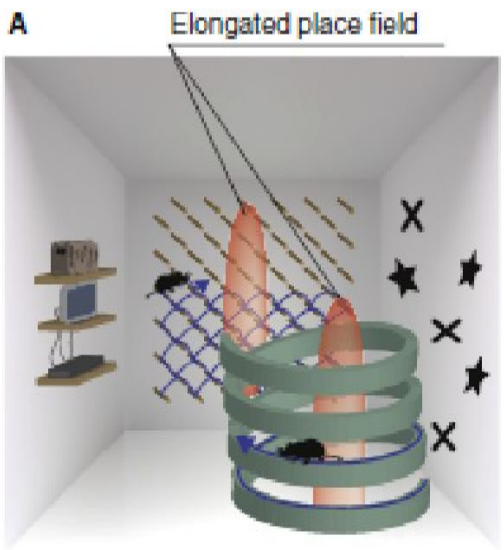


Клетки регистрировали в септальной части поля CA1 у летучей мыши (Бурый кожан, *Eptesicus fuscus, вес 15-17г*) в камере 70x70 см. Мышь ползала по арене, наклоненной под углом 70 градусов, и собирала мучных червей.

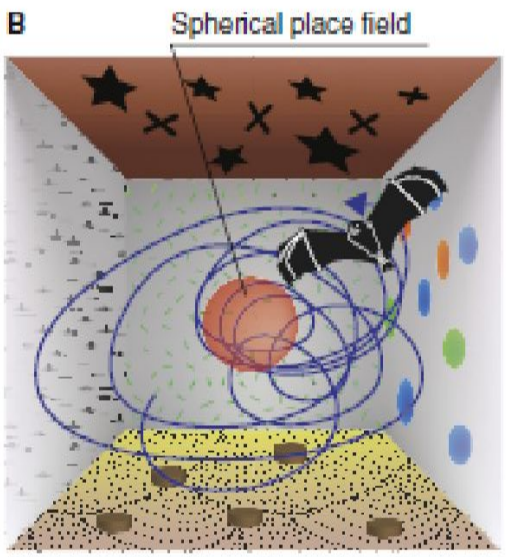
Также как и у грызунов, при неизменности среды, сохраняется стабильность разряда клеток места

Ulanovsky, Moss, 2007, 2011

Форма поля разряда клетки места и биология вида



Hayman et al., 2011



???

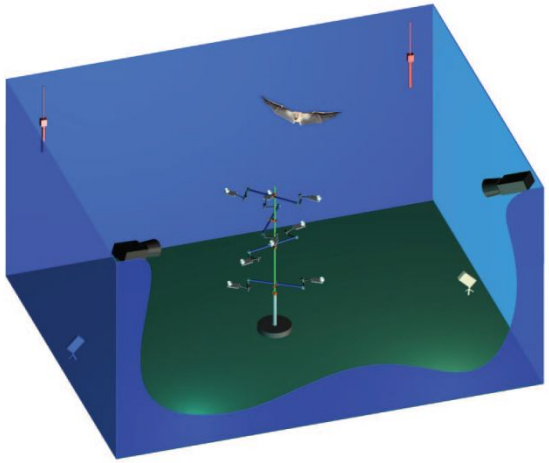
Ulanovsky 2011

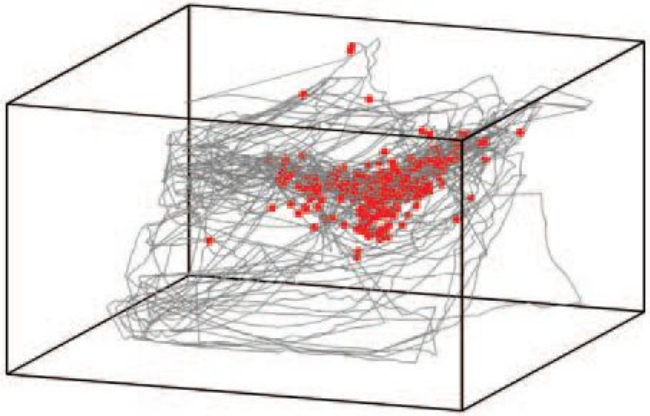
Nachum Ulanovsky, Depart. of Neurobiology, Weizmann Institute of Science, Israel

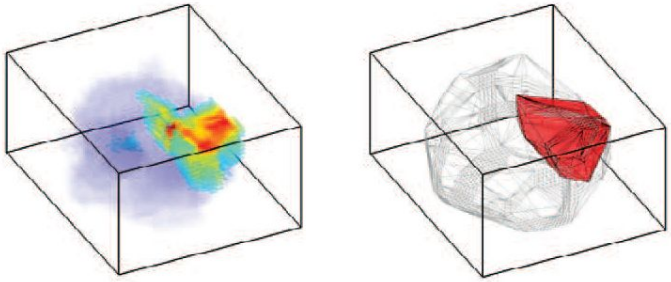
http://www.youtube.com/watch?v=jwPrn2Pa-Q0

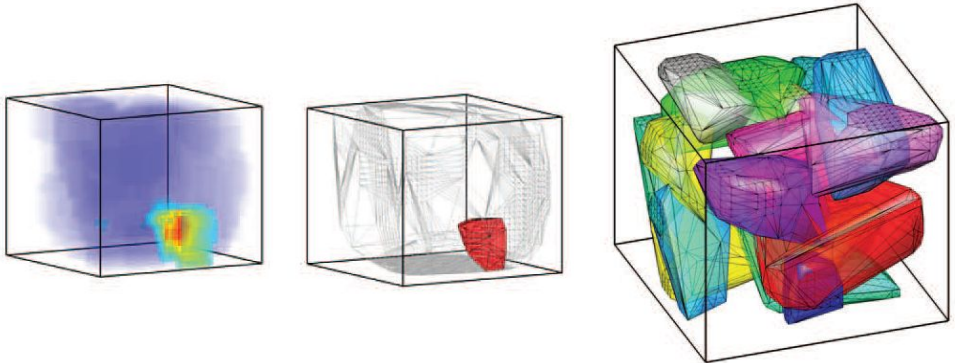
Будет ли сферическим поле разряда клетки места у летучей мыши в полете?

Объемные поля клеток места в гиппокампе крыланов в полете









Клетки места (CA1) были активны в ограниченном 3D пространстве. Размер поля 0.5-2 м.

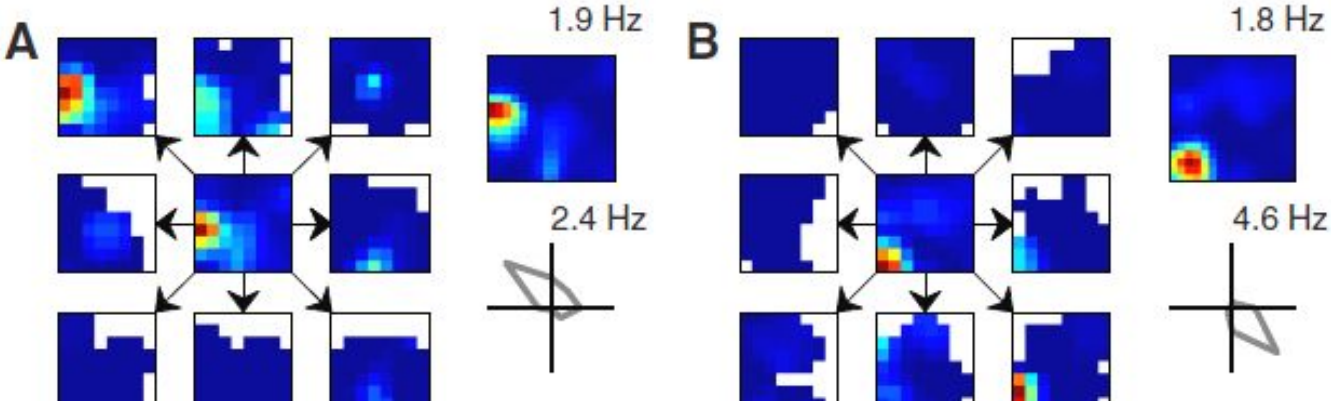
Все три оси кодировались со сходным разрешением.

Yartsev, Ulanovsky, 2013

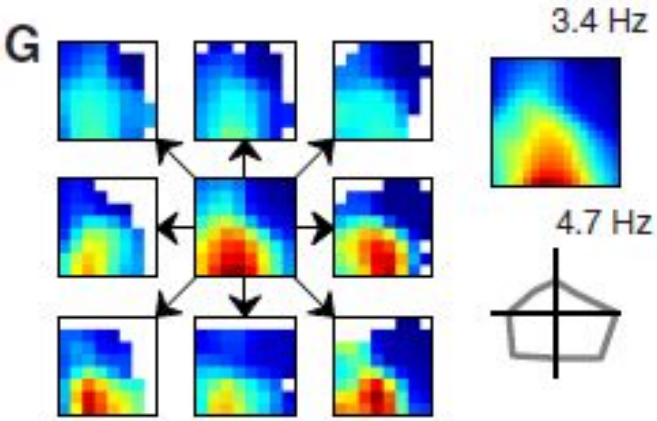
Клетки места, зависимость от направления головы (направления движения)

Бурый кожан,
Eptesicus fuscus

Египетская летучая собака,
Rousettus aegyptiacu



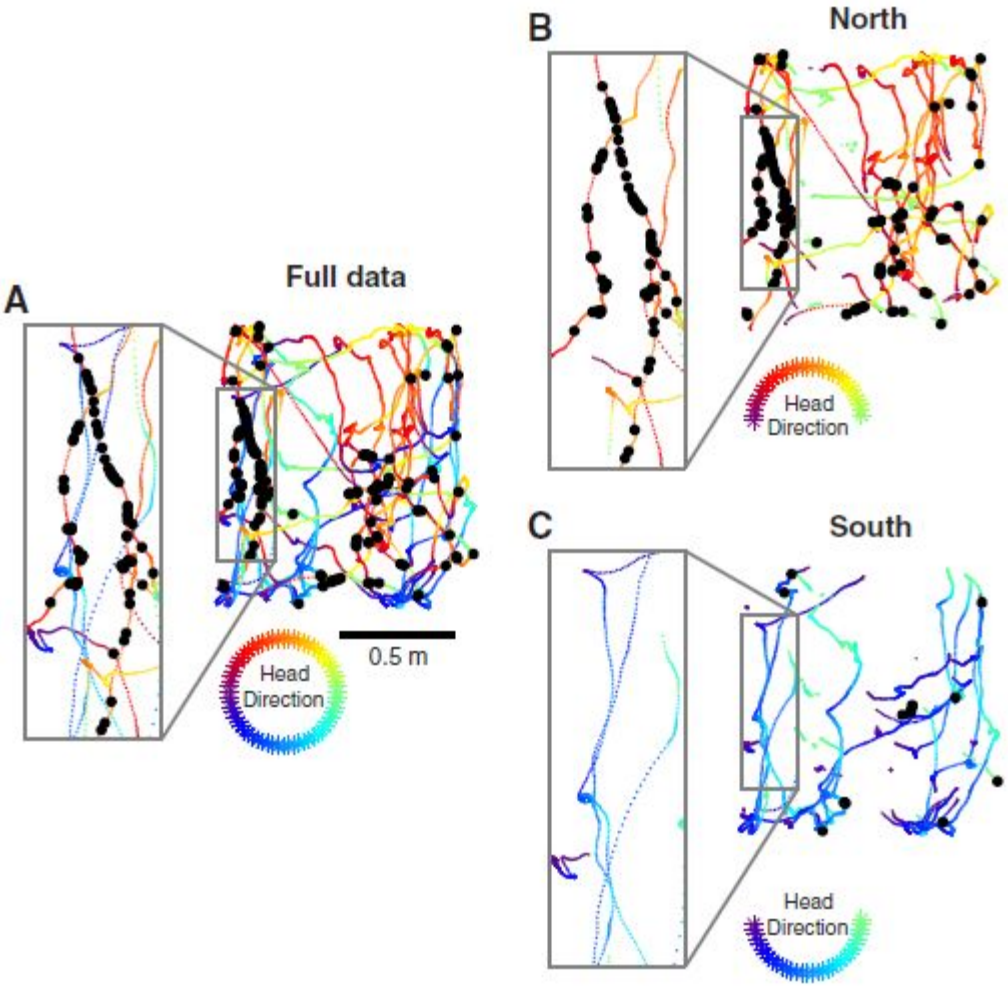
A, B - Клетки места, активность которых сильно зависит от направления головы



G - Клетка места с низкой зависимостью от направления головы

Rubin, Yartsev, Ulanovsky, 2014

Клетки места, зависимость от направления головы (направления движения)

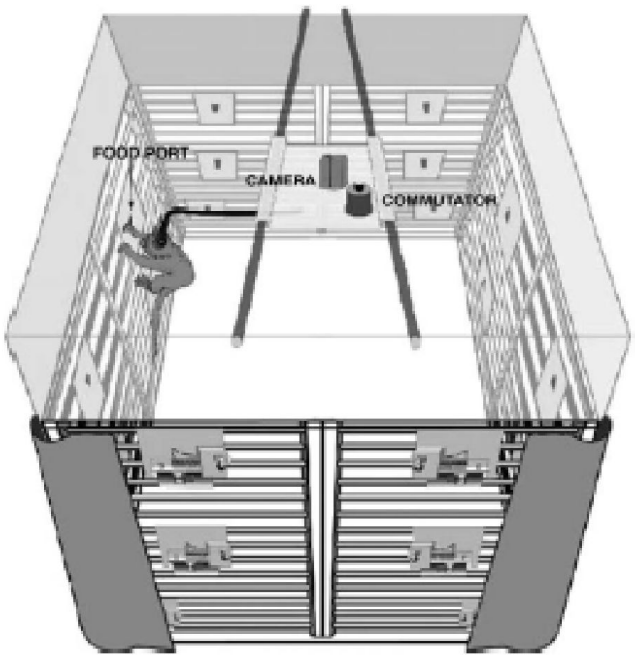


Клетка поля CA1 летучей мыши.

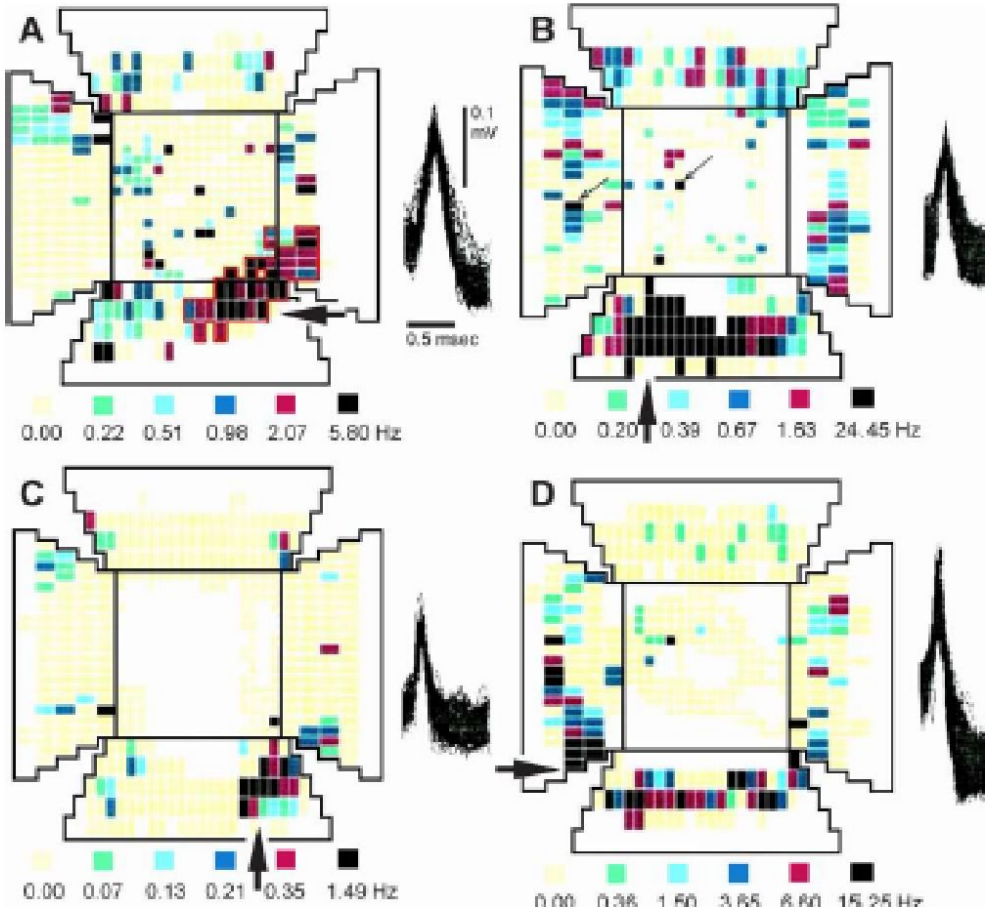
Клетка активна, когда мышь ползет (голова направлена) в Северном направлении

Rubin, Yartsev, Ulanovsky, 2014

Кодирование пространства у обезьян



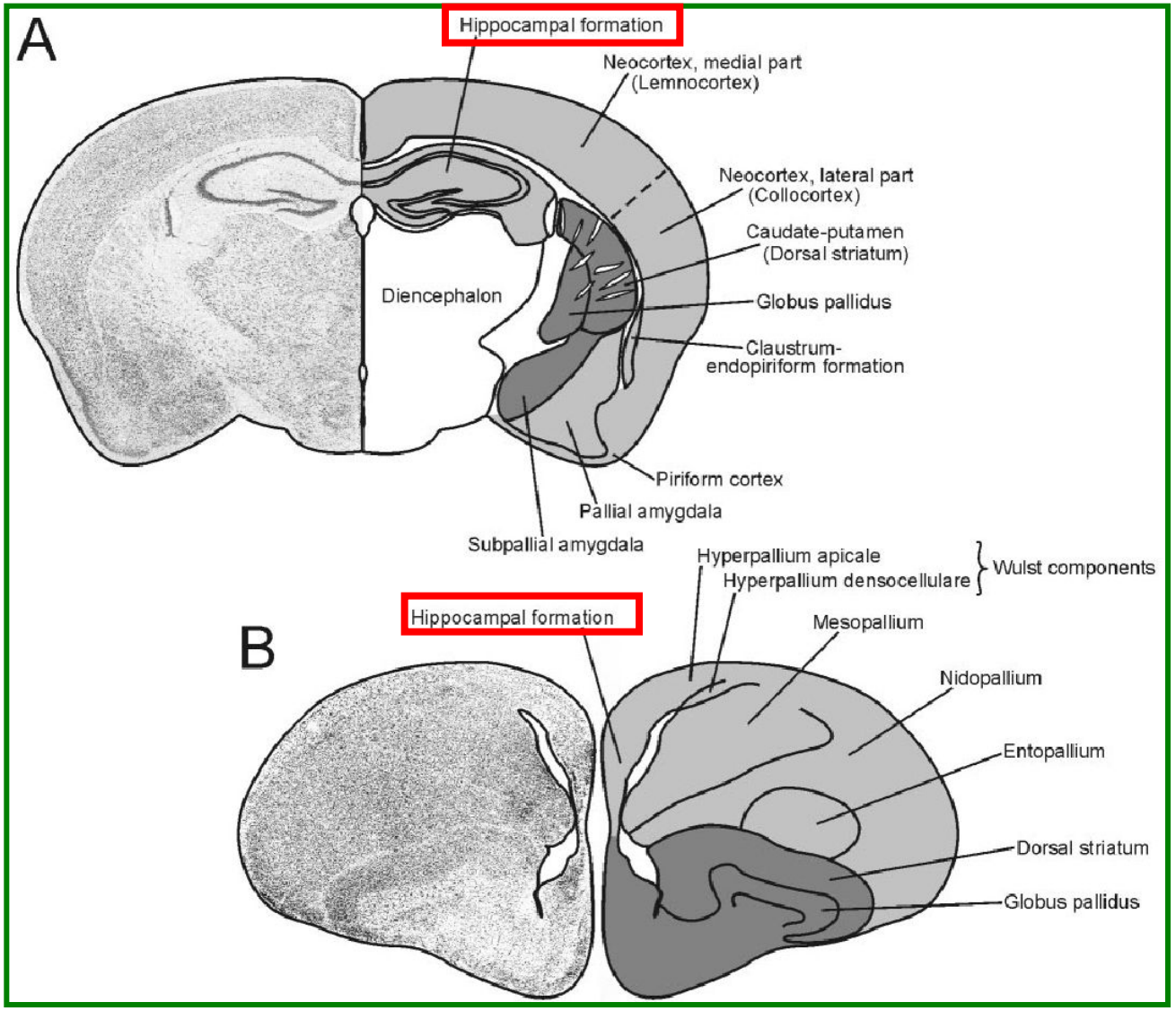
Саймири свободно передвигались по камере (1.5 x 1.5 x 1.2), собирали фрукты, прикрепленные на стенах камеры



В поле CA1 обнаружены пространственно специфичные клетки

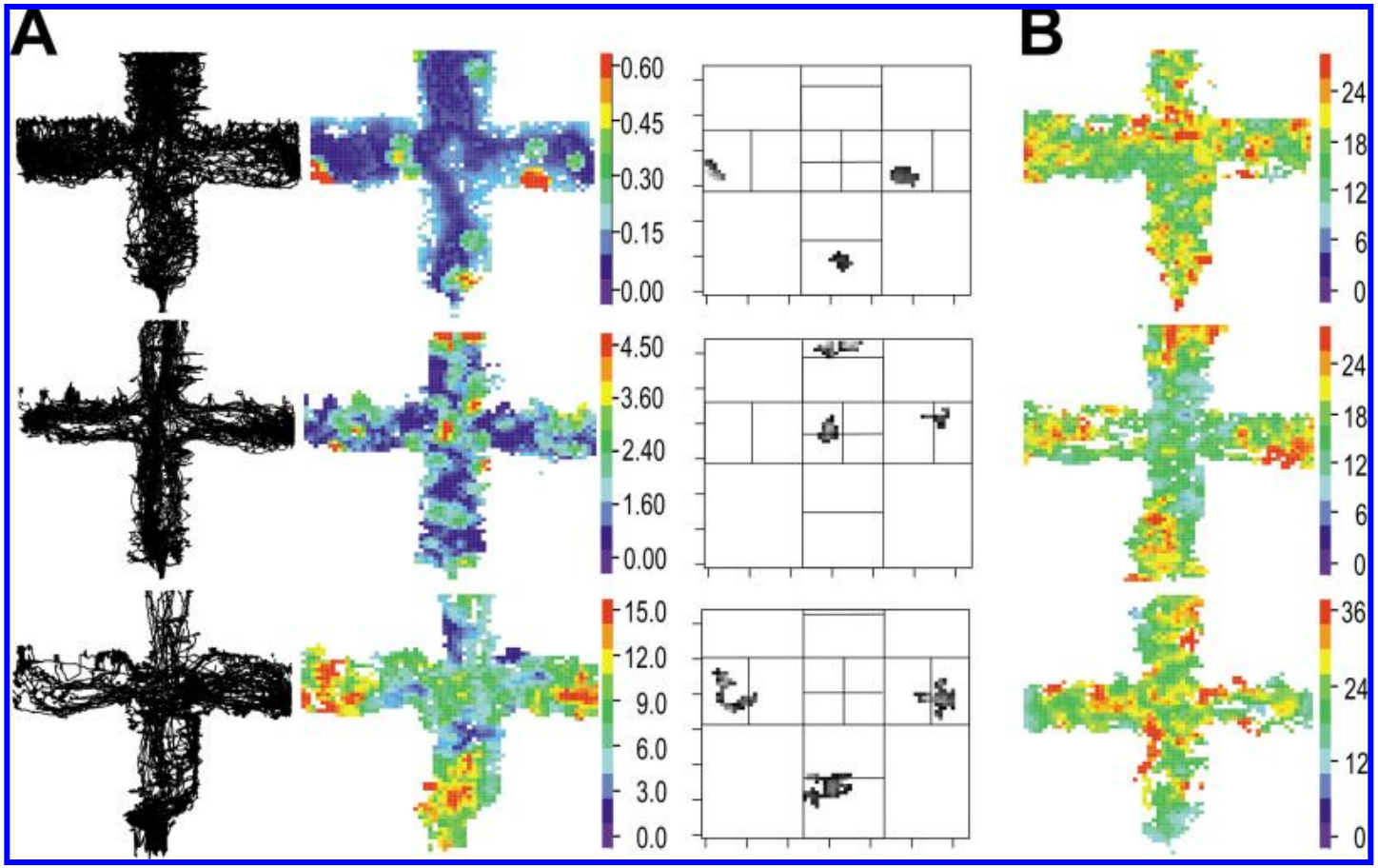
Ludvig et al., 2004

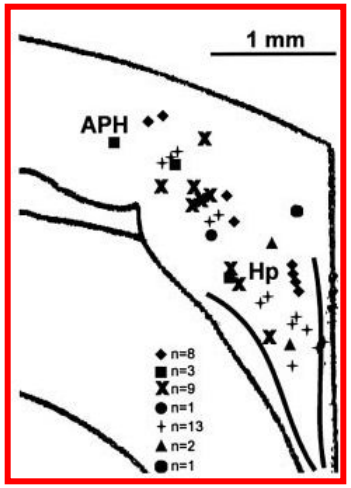
Гиппокамп у мыши и голубя



Butler et al., 2006

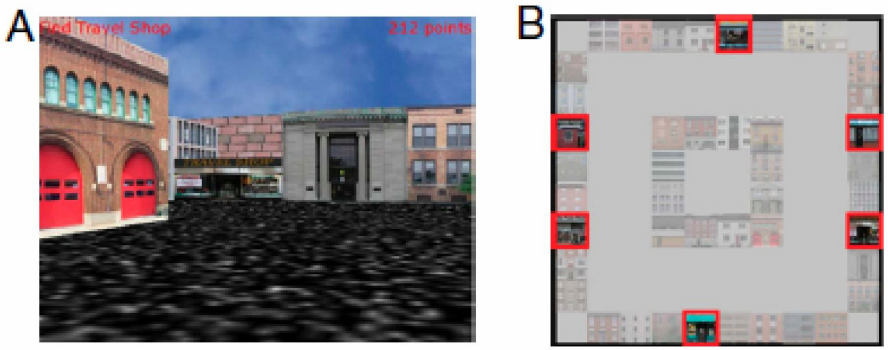
Пространственно-специфичные клетки гиппокампа почтового голубя



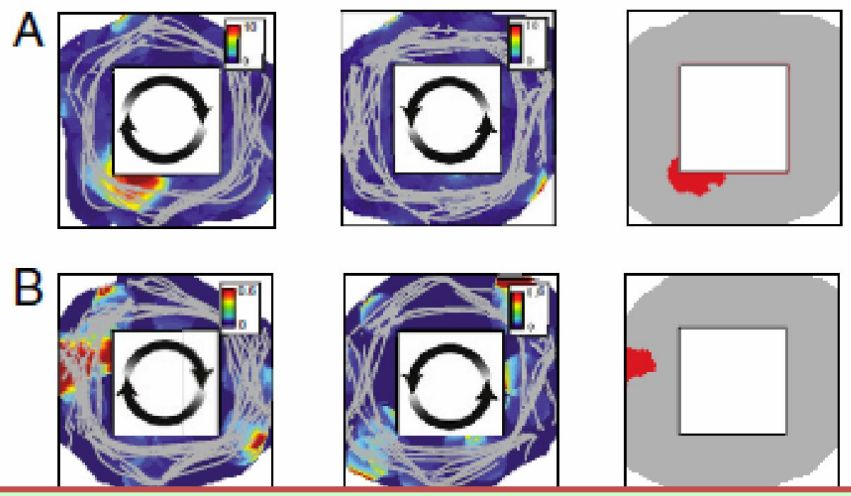


Siegel, J. J., Nitz, D., & Bingman, V. P. (2005). Spatial specificity of single-units in the hippocampal formation of freely moving homing pigeons. *Hippocampus*, *15*, 26-40.

Человек
(пациенты с вживленными по медицинским показаниям электродами в область эпилептического очага)



Путешествие по виртуальному городу (игра *Yellow Cab*). Справа - вид сверху, красным выделены целевые объекты



Поля клеток места гиппокампа при передвижении по виртуальному городу.

Jacobs et al., 2010

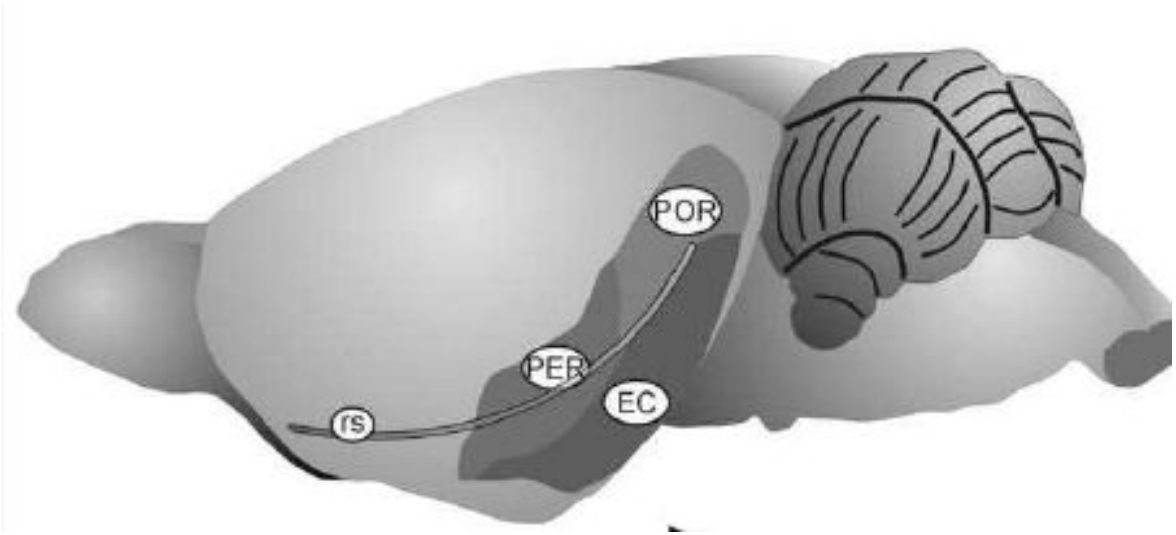
Области мозга, где обнаружены пространственно специфичные клетки

- Гиппокамп (Аммонов рог, зубчатая фасция)
- Субикулюм
- Энторинальная кора

Для успешной навигации в пространстве необходимо не только определение своего местоположения, но и контроль направления передвижения

Клетки направления головы (head direction cells, HD cells)

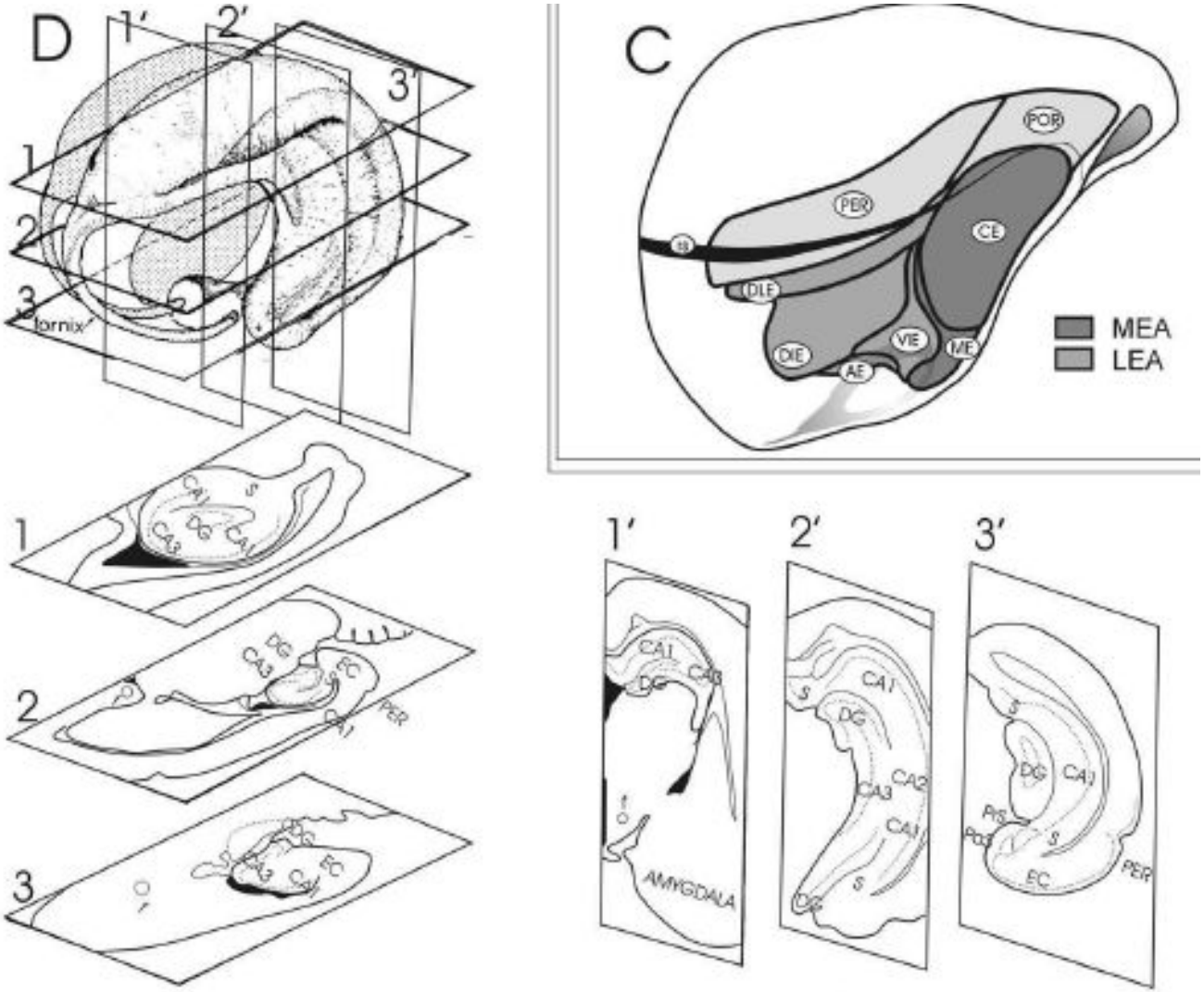
Парагиппокампальная область



PER – периринальная кора, POR – постринальная кора, EC – энторинальная кора
rs – rhinal sulcus, ринальная борозда

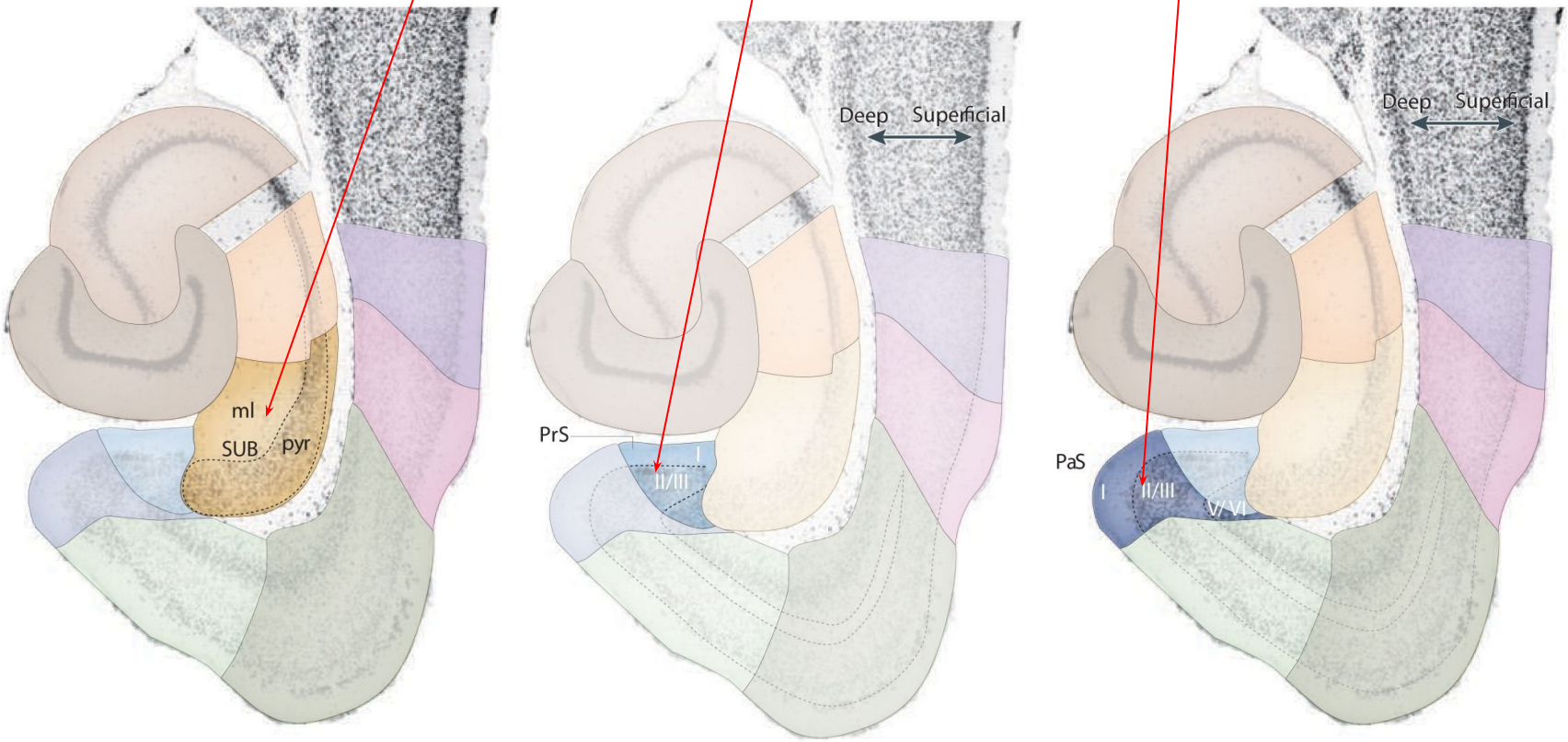
Witter, Amaral, 2004

Гиппокамп и соседние области



Witter, Amaral, 2004

Subiculum, pre- и parasubiculum

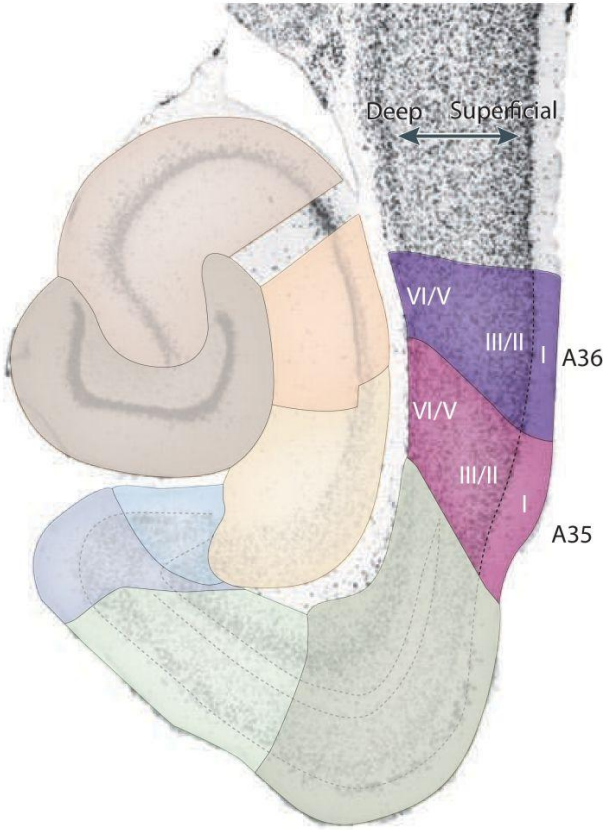


Дорзальная часть пресубикулюма часто выделяют как постсубикулюм

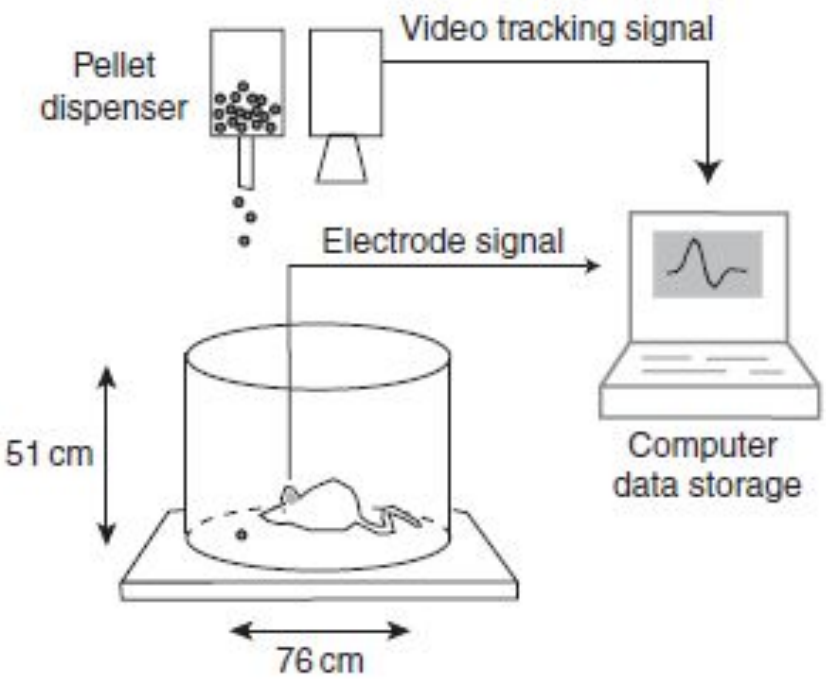
Крыса, горизонтальный срез переднего мозга, правое полушарие

Энторинальная кора (медиальная, MEA и латеральная, LEA)

Периринальная кора (A35 и A36)



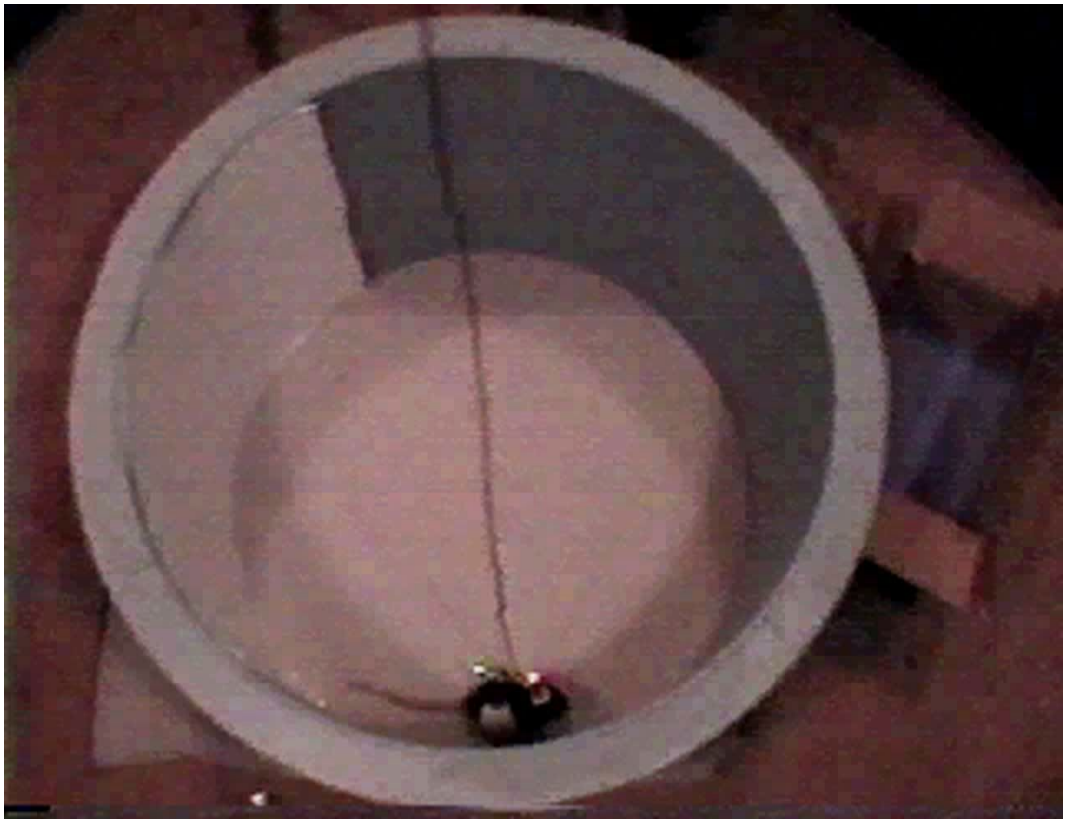
Клетки направления головы (HD, head direction cells)



Частота генерации спайков зависит от направления головы животных в горизонтальной плоскости. Первоначально обнаружены в постсубикулуме (James Ranck, 1984), позднее такие клетки найдены в других структурах. Часто рассматривают комплекс таких структур как особую систему HEAD DIRECTION SYSTEM.

Sharp, 2010

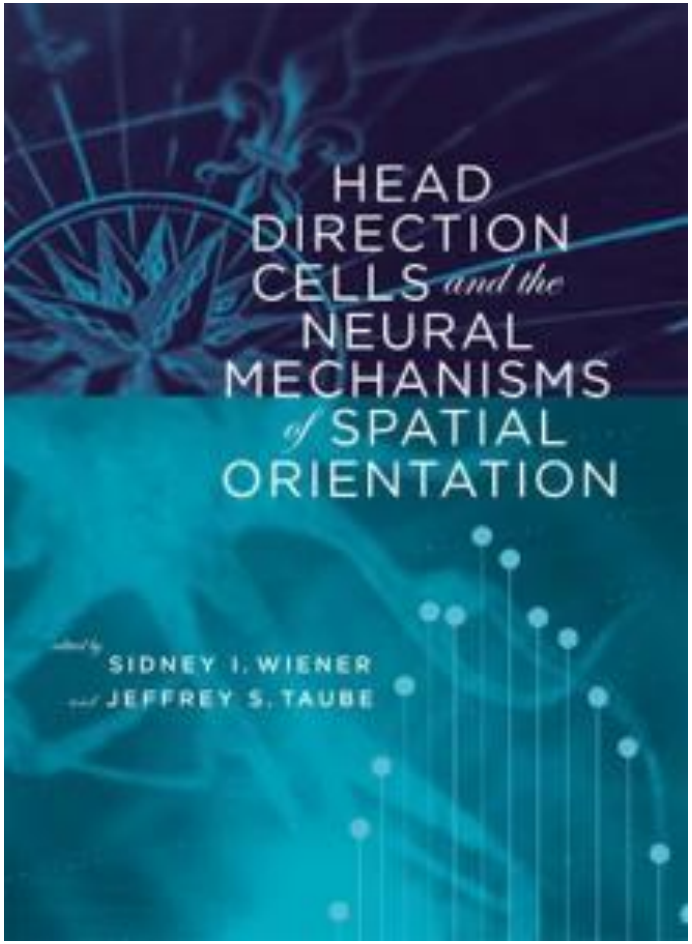
HD клетки, активность. Видео



Taube, 2007

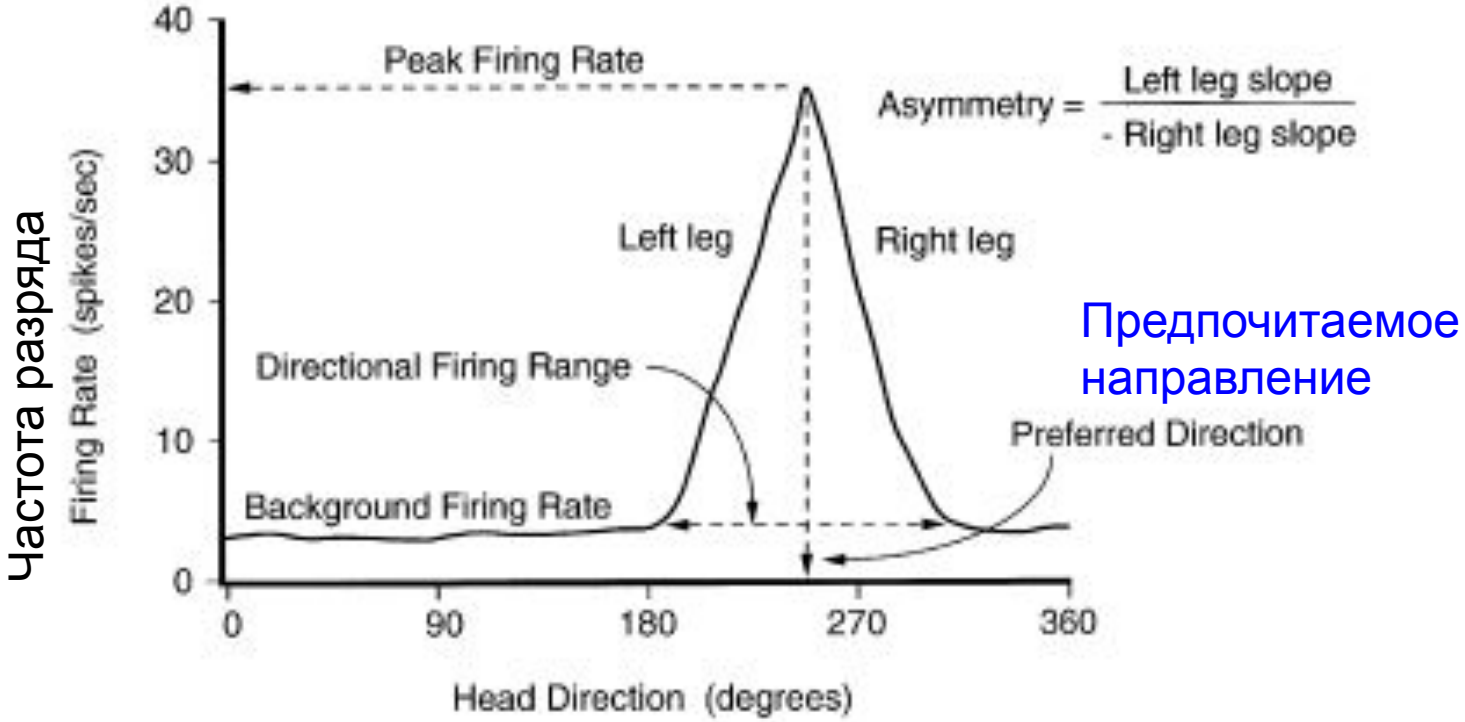
Jeffrey Taube

Department of Psychological and Brain Sciences at Dartmouth



2005

Характеристики HD сигнала

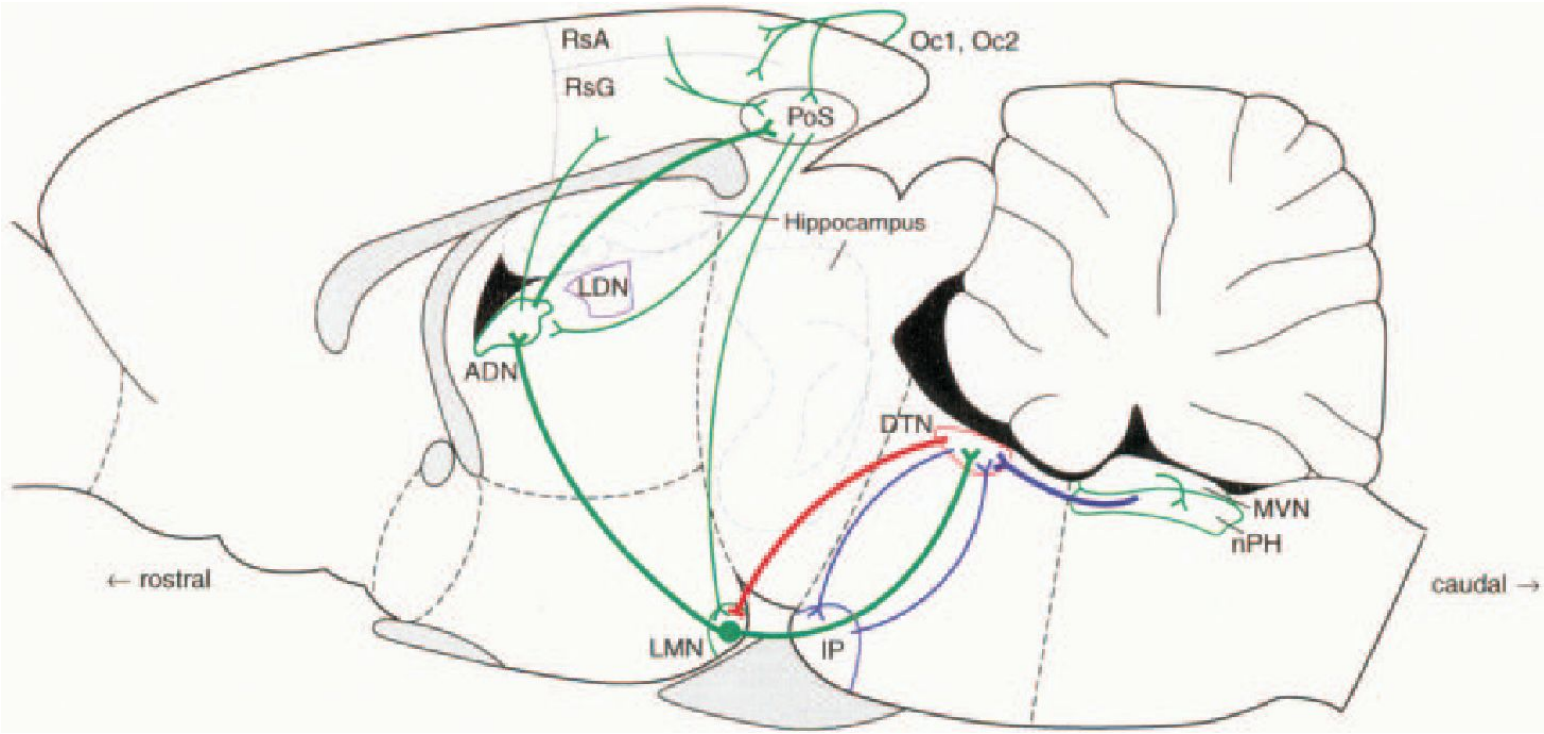


Направление головы, град

HD клетка реагирует только на направление головы, независимо от местоположения животного и текущего поведения

HD клетки сначала были обнаружены в постсубикулуме, позже найдены в переднем дорзальном ядре таламуса (AND), каудальном латеральном дорзальном ядре таламуса, агранулярной и гранулярной области ретросплениальной коры (цингулярная кора), латеральных мамиллярных ядрах, дорзальном стриатуме, энторинальной коре и др.

Пути, связывающие структуры, где обнаружены HD клетки



Вестибулярные сигналы из MVN (мед. вестиб.ядро) поступают в n.prepositus, далее в дорз.тегменальное ядро (DTN), которое проецируется в латеральное мамилл.ядро (LMN), которое связано с передним дорзальным таламическим ядром (ADN). Оно дает проекции в постсубикулюм (PoS). Oc1 и Oc2 – зрительная кора,RsA и RsG – ретроспленциальная кора.

Taube, Basset, 2003

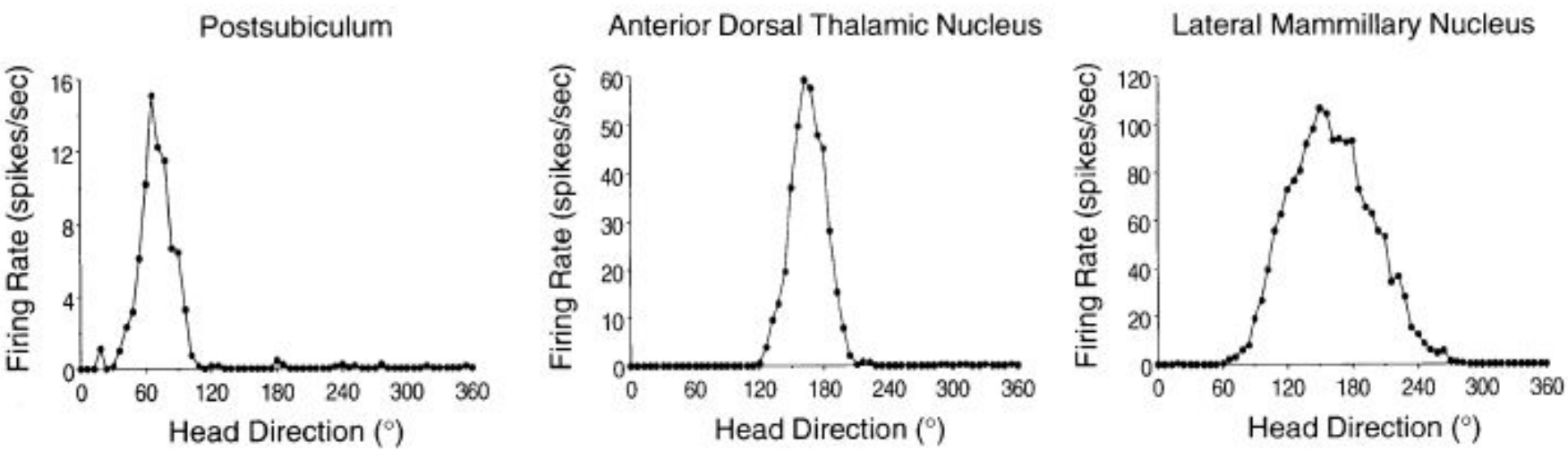
Доля клеток, демонстрирующих HD свойста, в разных структурах мозга

Brain area	Percentage of cells (%)	Peak firing rate (spikes/sec)
PoS	25[a]	36
ADN	55	41
Lateral MN	23	63
Lateral Dorsal Thalamus	30	22
Retrosplenial Cortex		
Agranular	8	18[c]
Granular	8	24[c]
Medial Prestriate Cortex	3	10[c]
Striatum	10	

Наиболее HD клетки представлены в переднем дорзальном ядре таламуса

Taube, 1998

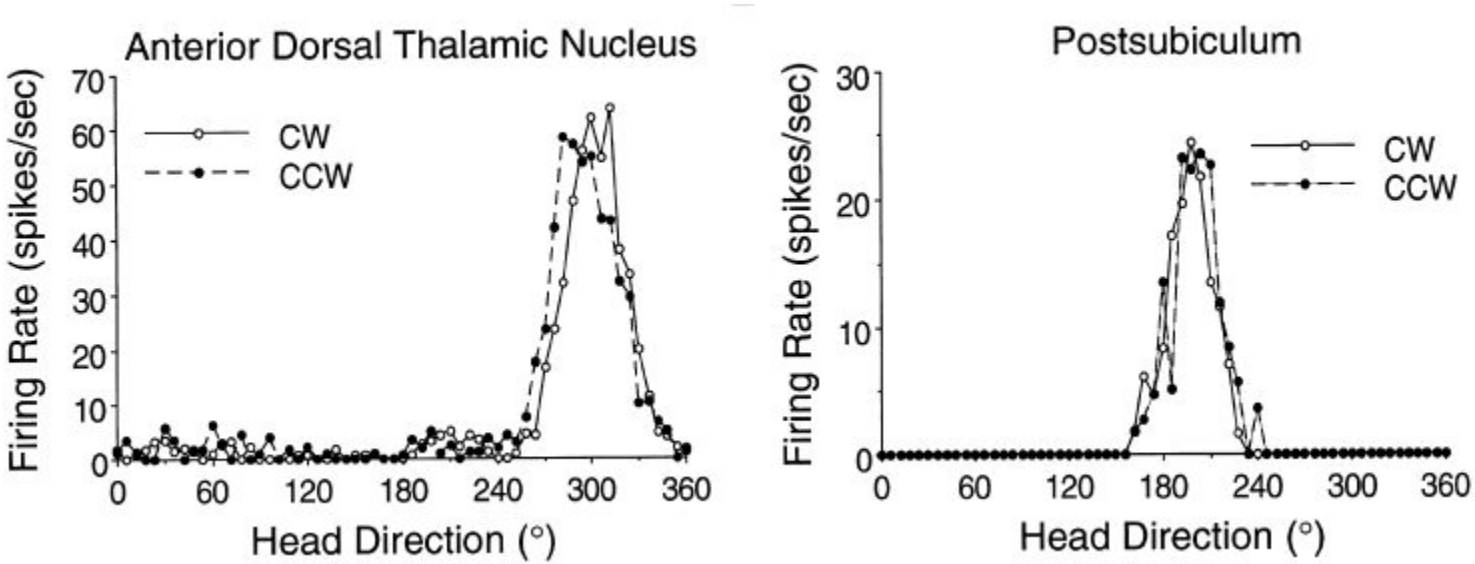
Характеристики клеток направления головы в разных структурах мозга



Характеристики HD клеток могут различаться по частоте разряда, избирательности предпочитаемого направления.
Для клеток ADN показано, что их активность предшествует будущему направлению головы (на 25 мс), тогда как в субикулуме активность наиболее выражена при текущем направлении головы

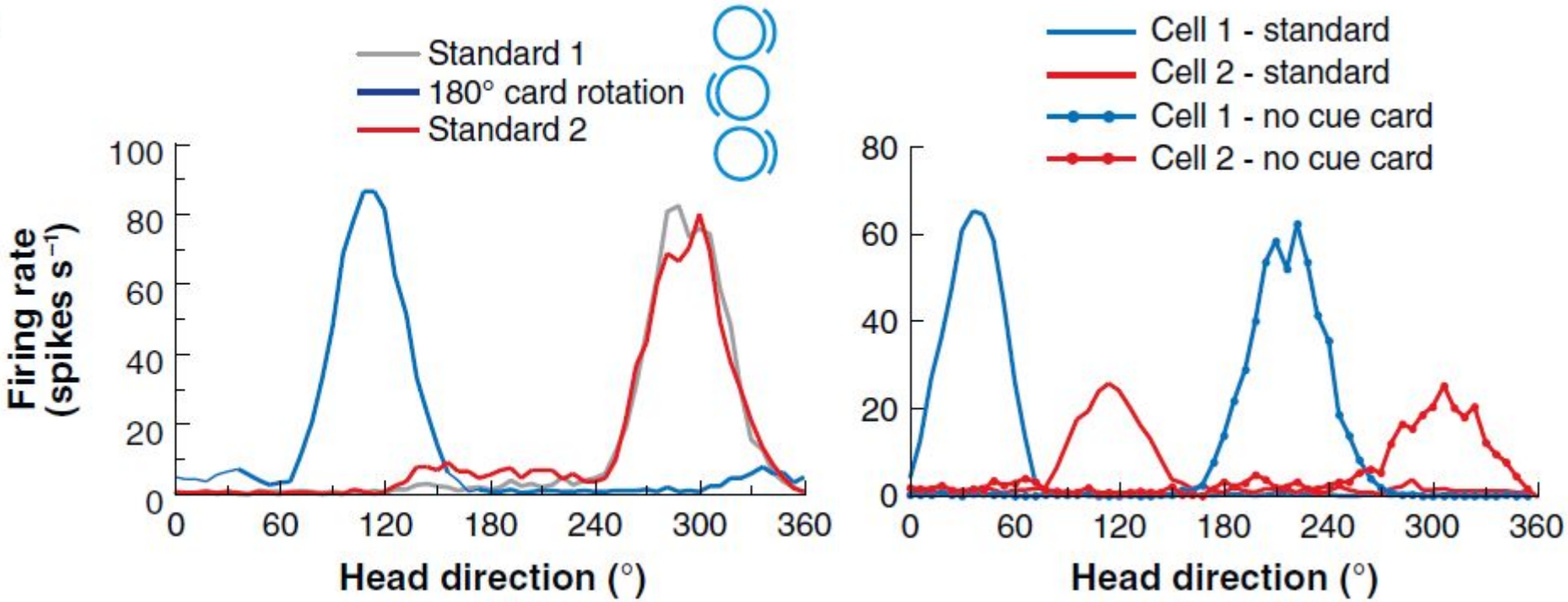
Taube, Basset, 2003

Различия HD клеток в разных структурах мозга



В таламусе, в отличие от постсубикулума, «предпочитаемое» направление головы (максимальная частота разряда) изменялось в зависимости от того, в каком направлении (по- или против часовой стрелки) поворачивалась голова.

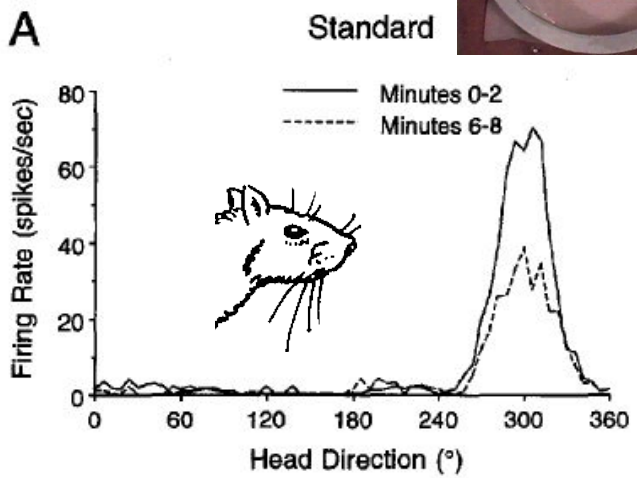
Зрительная информация и HD клетки

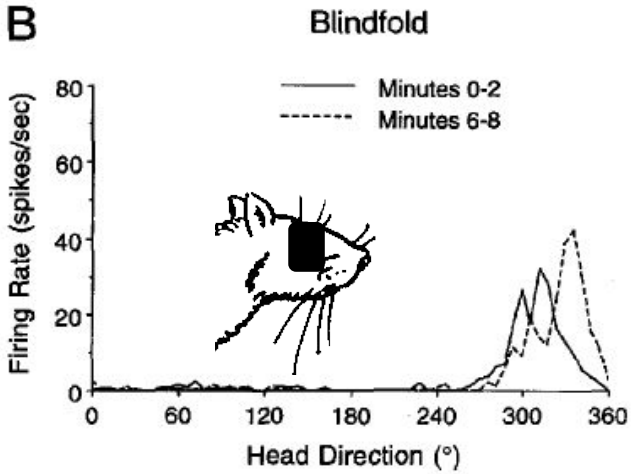


Изменение положения или исчезновение зрительного ориентира вызывает изменение предпочитаемого направления HD клетки

Taube, 2007

Влияние ограничения зрительной информации на предпочитаемое направление HD клетки





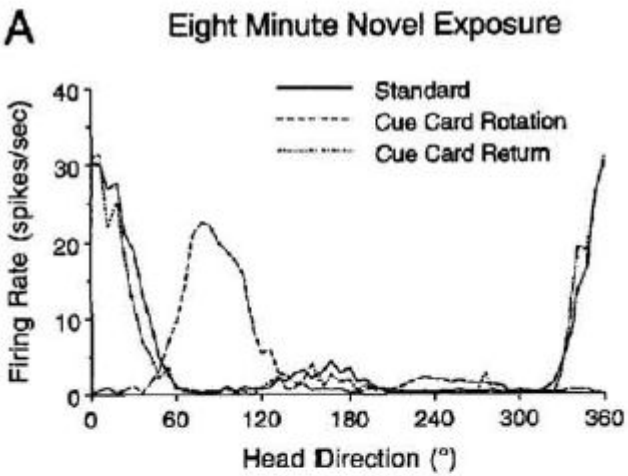
Крысам, предварительно ознакомленных с ареной, закрывали глаза маской и оценивали изменение HD сигнала (клетки постсубикулюма и ADN).

Предпочитаемое направление разряда сохранялось, но снижалась стабильность предпочитаемого направления.

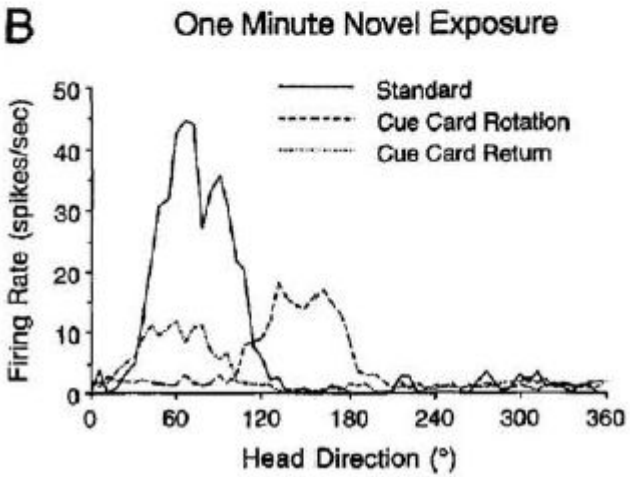
2 возможные причины сохранения сигнала : внутренние стимулы, или внешние не зрительные стимулы

Goodridge et al., 1998

Влияние длительности экспозиции нового зрительного ориентира



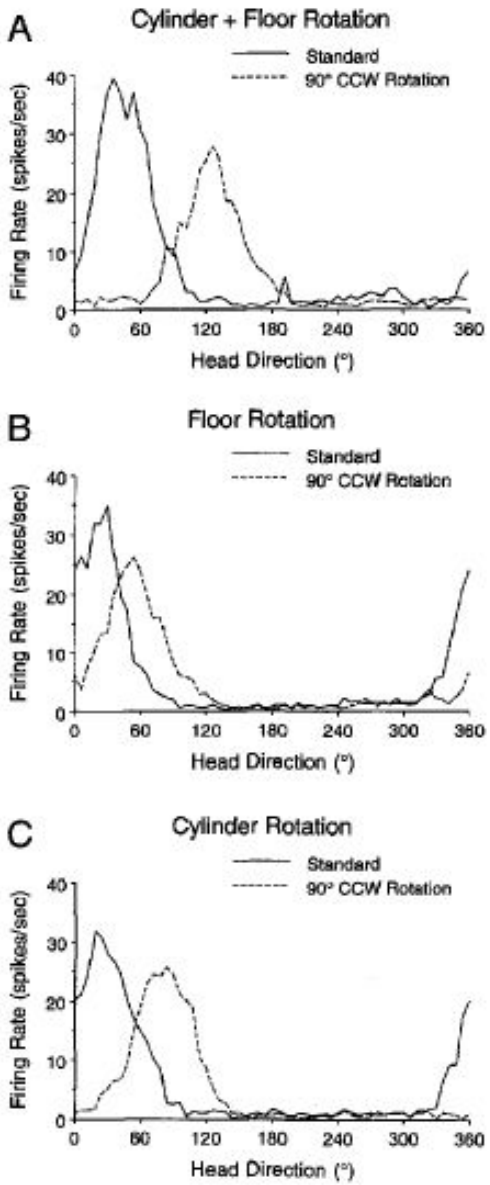
Корректное переключение предпочитаемого направления HD клетки в соответствии с изменением на 90° положения зрительного ориентира возможно только после 8 минутной экспозиции среды.



1-3 мин было недостаточно для стабильного переключения по ориентиру. Предполагается возможность быстрого обучения, ассоциации с ориентиром

Goodridge et al., 1998

Влияние «незрительной» формации

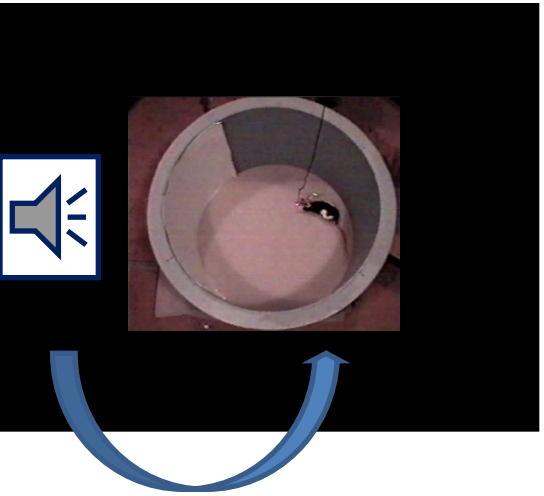


Вращение цилиндра(стенок) и пола арены на 90° вызывало соответствующее смещение предпочитаемого направления.

Возможное использование животными тактильной и обонятельной информации

Goodridge et al., 1998

Влияние звука



Эксперименты проводили в темноте, через колонку подавали звуковой сигнал (щелчок или белый шум).

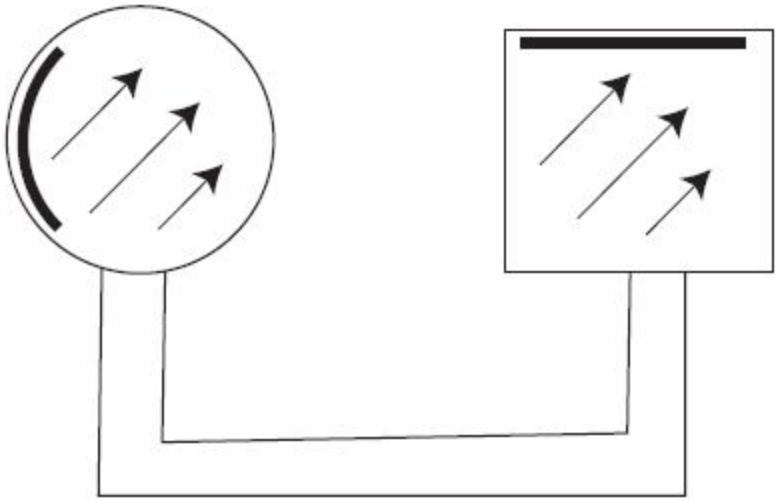
Крысу вынимали, «раскручивали» в коробке, чтобы предотвратить использование внутренних стимулов.

Положение колонки меняли на 90 градусов и определяли предпочитаемое направление HD клетки

Перестановка звукового ориентира вызывала значительные изменения предпочитаемого направления разряда HD клетки, но это переключение не соответствовало измененному направлению звукового сигнала

Goodridge et al., 1998

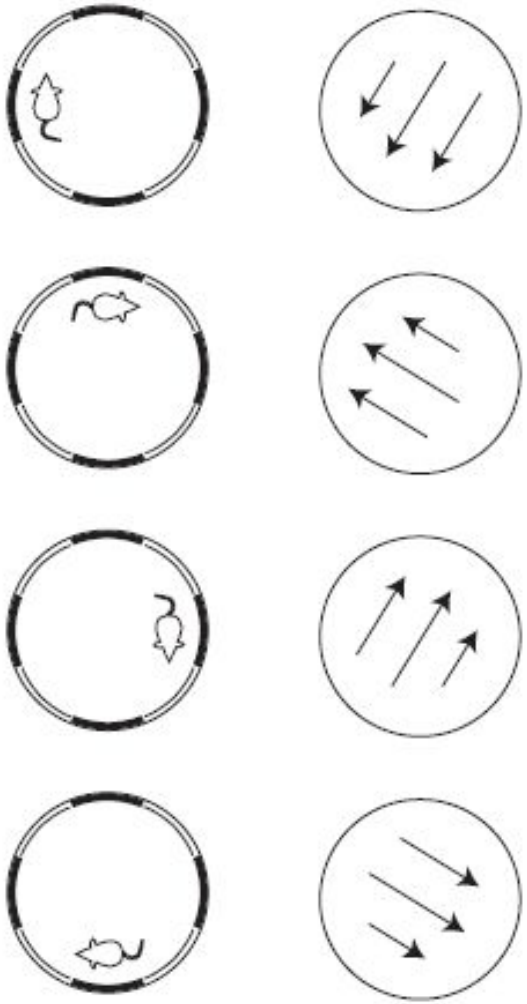
Предпочитаемое направление HD контролируется не только внешними, но и внутренними стимулами (от самого животного)



При переходе крысы из знакомого цилиндрического отсека в новый (с иным расположением зрительного ориентира) сохраняется исходное предпочитаемое направление

Taube, Burton, 1995;
Sharp, 2010

Предпочитаемое направление HD контролируется не только внешними, но и внутренними стимулами (от самого животного)



Крыс высаживали в арену с симметричными полосками на стенке.
Место выпуска каждый раз меняли. Предпочитаемое направление разряда оставалось стабильным относительно тела крысы

Taube, Burton, 1995; Sharp, 2010

Характеристики HD клеток

Разнообразные сенсорные сигналы могут определять предпочитаемое направление и изменять характеристики HD ответа

Также как и другие «пространственные» клетки, в ответ на изменение положения зрительного ориентира, HD могут изменить предпочитаемое направление в соответствии с новым местоположением ориентира

Формирование HD активности в отсутствии зрительной информации предполагает участие в этом процессе внутренних сигналов (вестибулярных, проприоцептивных, моторных)

Поддерживают стабильное направление, если среда неизменна

Мало зависят от местоположения животного

При движении животного разряжаются немного чаще, чем при неподвижности

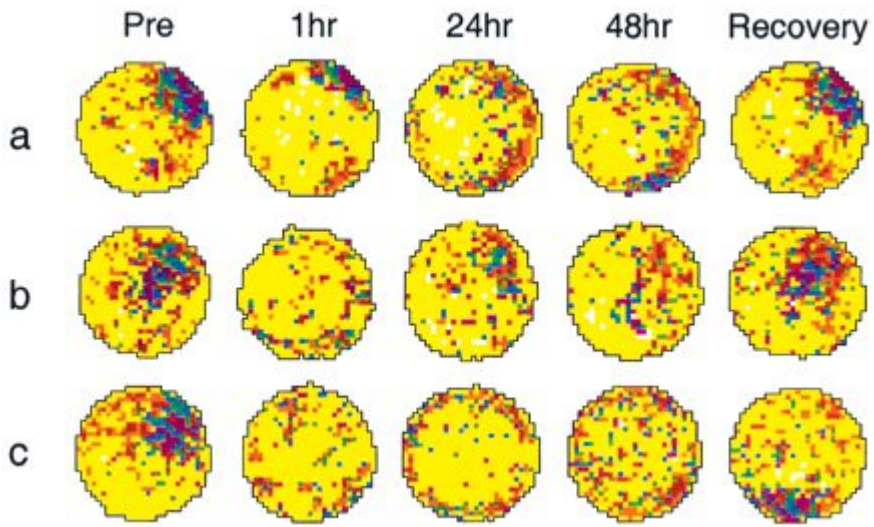
Taube, 1998

Эффекты повреждений вестибулярной системы на HD клетки

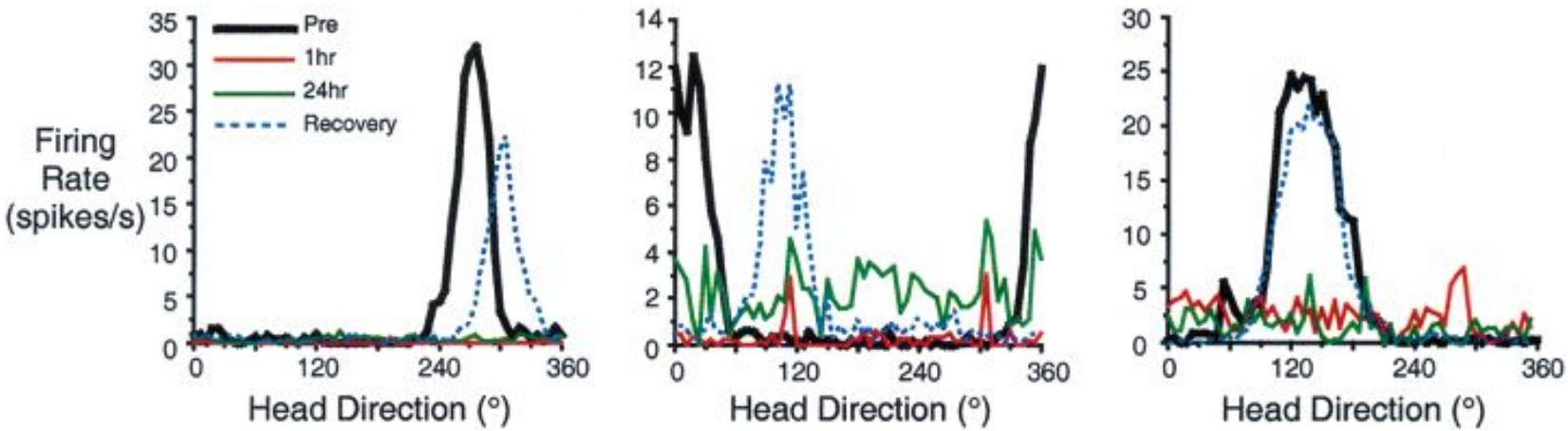
Sodium arsanilate	Eliminated HD signal (Stackman and Taube 1997)
Tetrodotoxin	Eliminated HD (Stackman et al. 2002)
Inverted orientation in microgravity	Eliminated HD signal (Taube et al. 2004)
Inverted navigation	Disrupted HD signal (Calton and Taube 2005)
Otolith dysfunction	Degraded HD signal (Yoder and Taube 2009)
Passive rotation	Post-rotational activation of HD cell Taube (2004)
Plugged semicircular canal	Eliminated directional tuning of HD cells (Muir et al. (2009)
Absence of horizontal canals	Absence of HD cells (Taube and Valerio 2012)

Yoder, Taube, 2014

Эффекты временной вестибулярной инактивации (тетродотоксином) на клетки места dCA1 и HD клетки (постсубикулум)

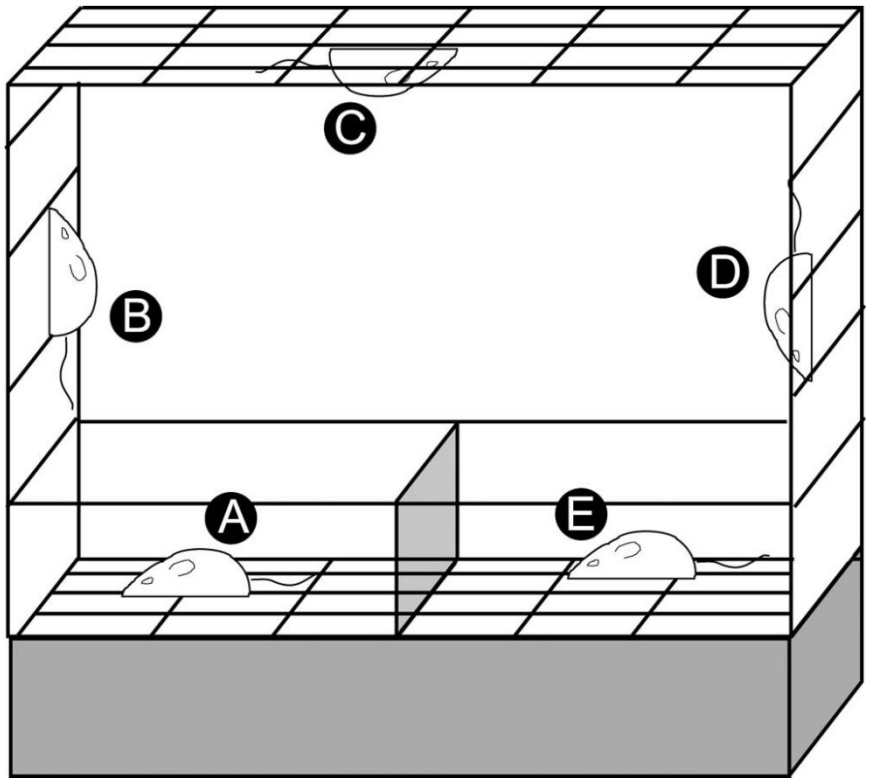


Отсутствие вестибулярной информации значительно нарушает функционирование **клеток места гиппокампа** и **клеток направления головы**



Stackman, Clark, Taube, 2002

HD клетки и передвижение вверх ногами

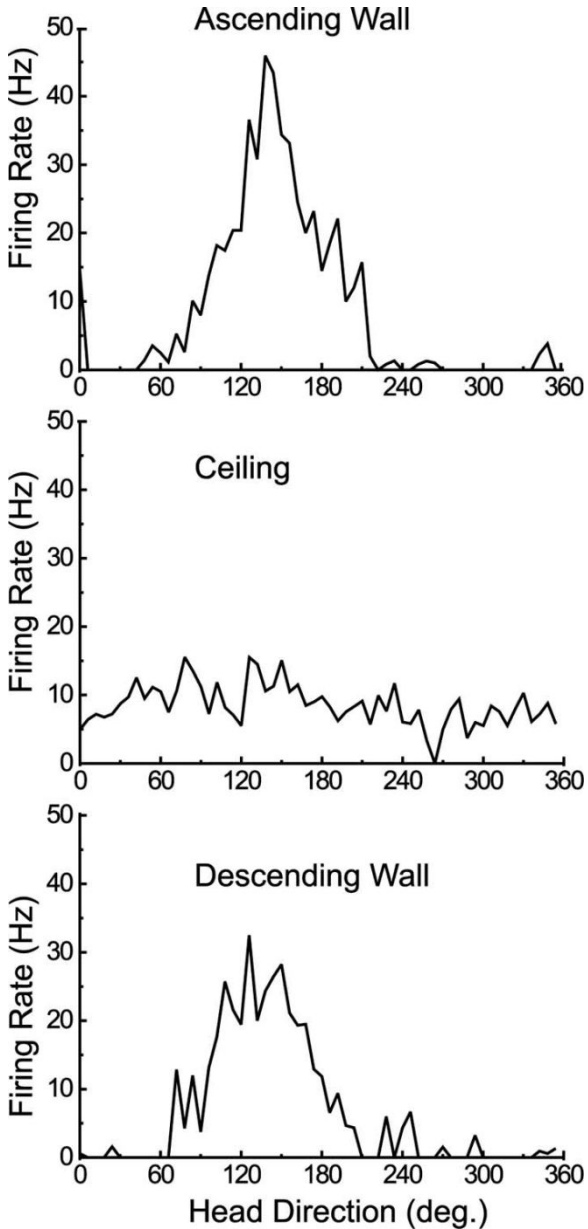


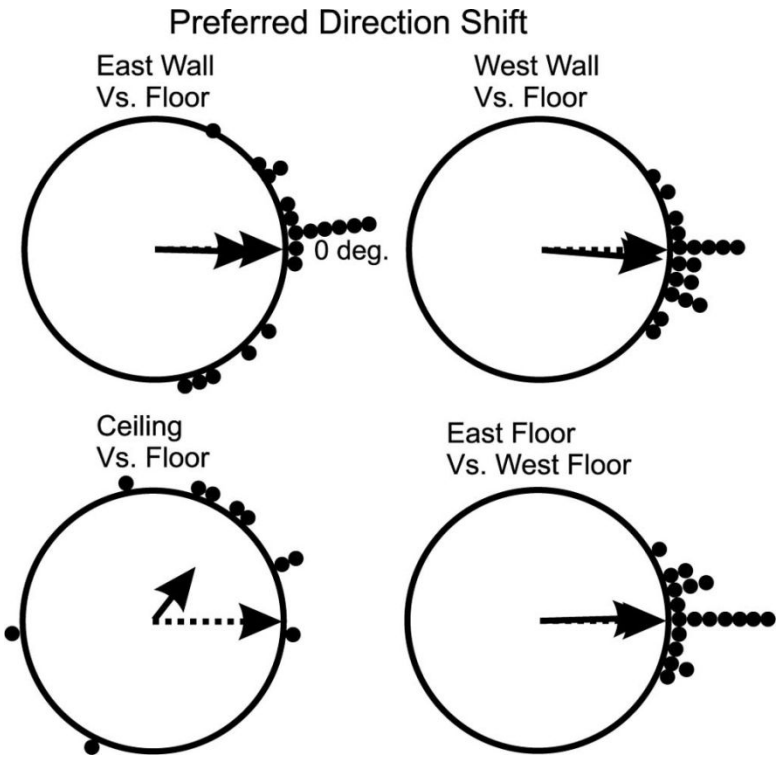
Чтобы получить корм в отсеке на полу, крыса должна перебежать туда по стене вверх, по потолку, по стене вниз (ABCDE или EDCBA)

Calton and Taube 2005

При передвижении крысы по потолку HD сигнал (**anterodorsal thalamic nucleus)** пропадал у половины зарегистрированных клеток, у оставшихся – искажался.

HD system использует вестибулярные сигналы об угловой скорости поворота головы





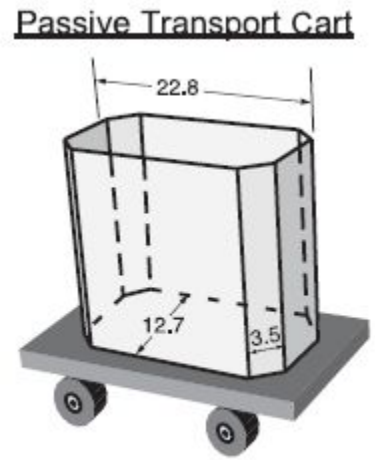
Calton and Taube 2005

Клетки направления головы и вестибулярная система

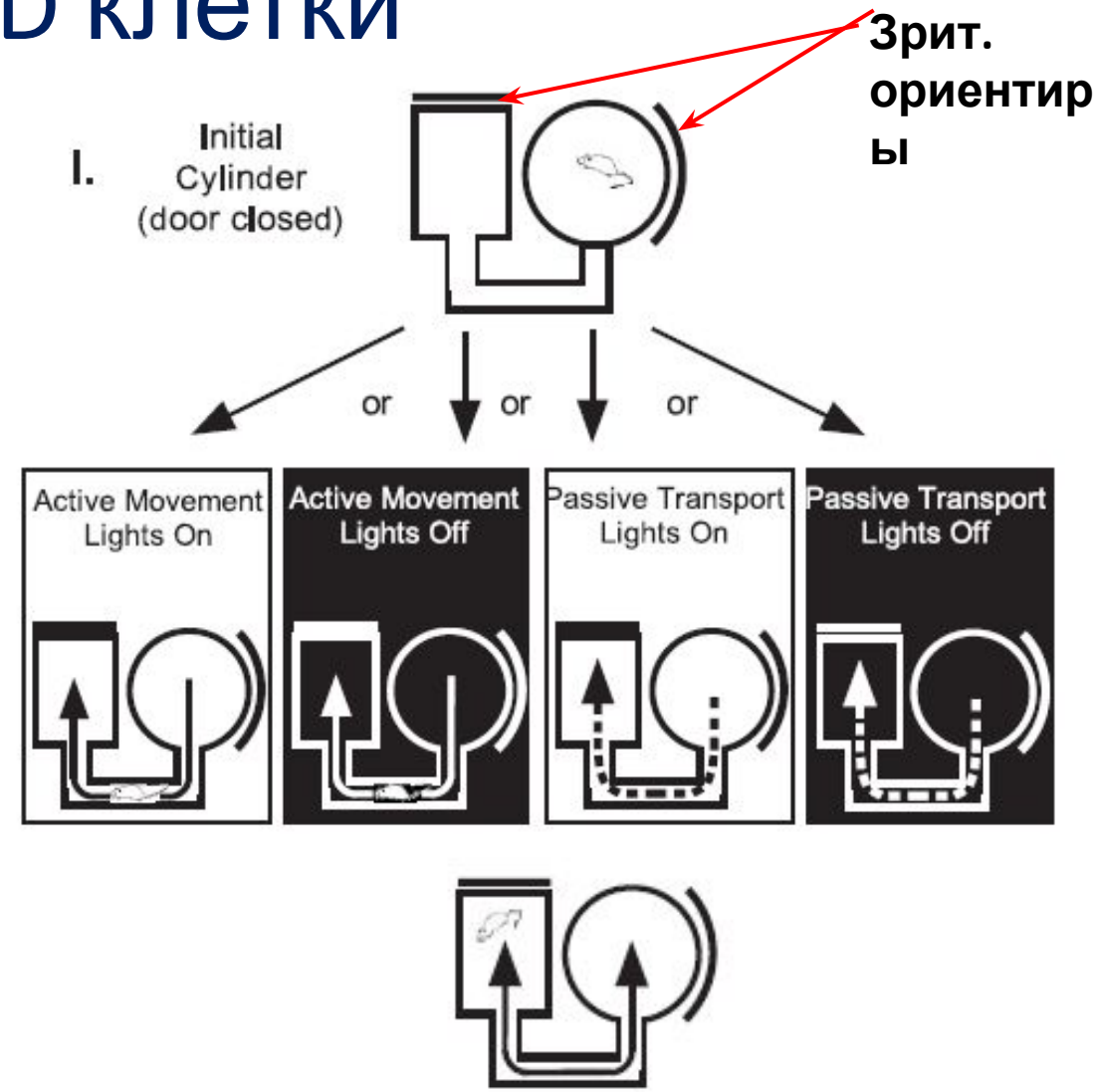
Клетки направления головы обнаружены в разных структурах мозга, куда приходит вестибулярная информация

Yoder, Taube, 2014

Интеграция пути (path integration) и HD клетки

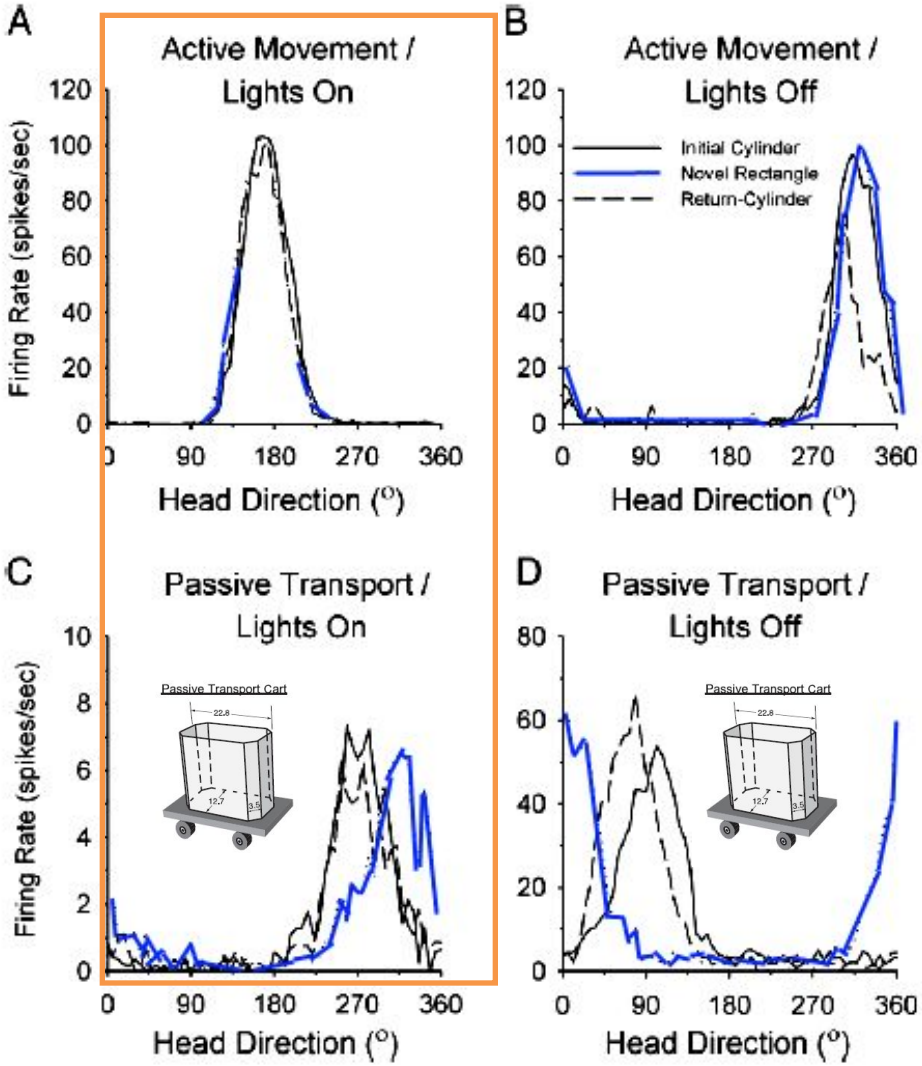


Крыс или выпускали из знакомого цилиндра в прямоугольный новый отсек, или перевозили на тележке



Stackman,…..Taube, 2003

Предпочитаемое направление HD клеток у крыс, свободно передвигающихся или перевозимых на тележке в новый отсек

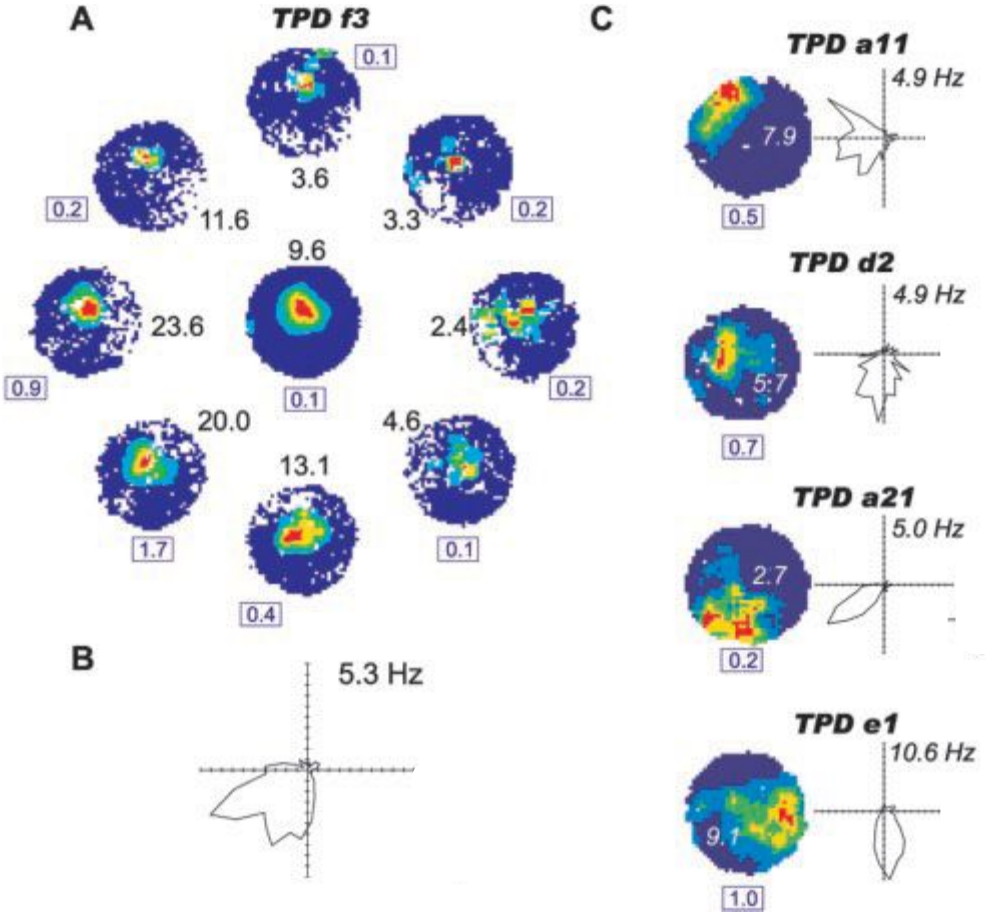


HD клетки не сохраняют направление при пассивной транспортировке животного в новый отсек. Отсутствие света (не виден зрительный ориентир) затрудняет воспроизведение предпочитаемого сигнала в знакомом цилиндре.

Оба фактора (зрительный ориентир и внутренние сигналы передвигающегося животного) определяют стабильность воспроизведения HD сигнала

Stackman,…..Taube, 2003

Клетки, сочетающие признаки клеток места и HD (Theta-Modulated Place-by-Direction Cells)



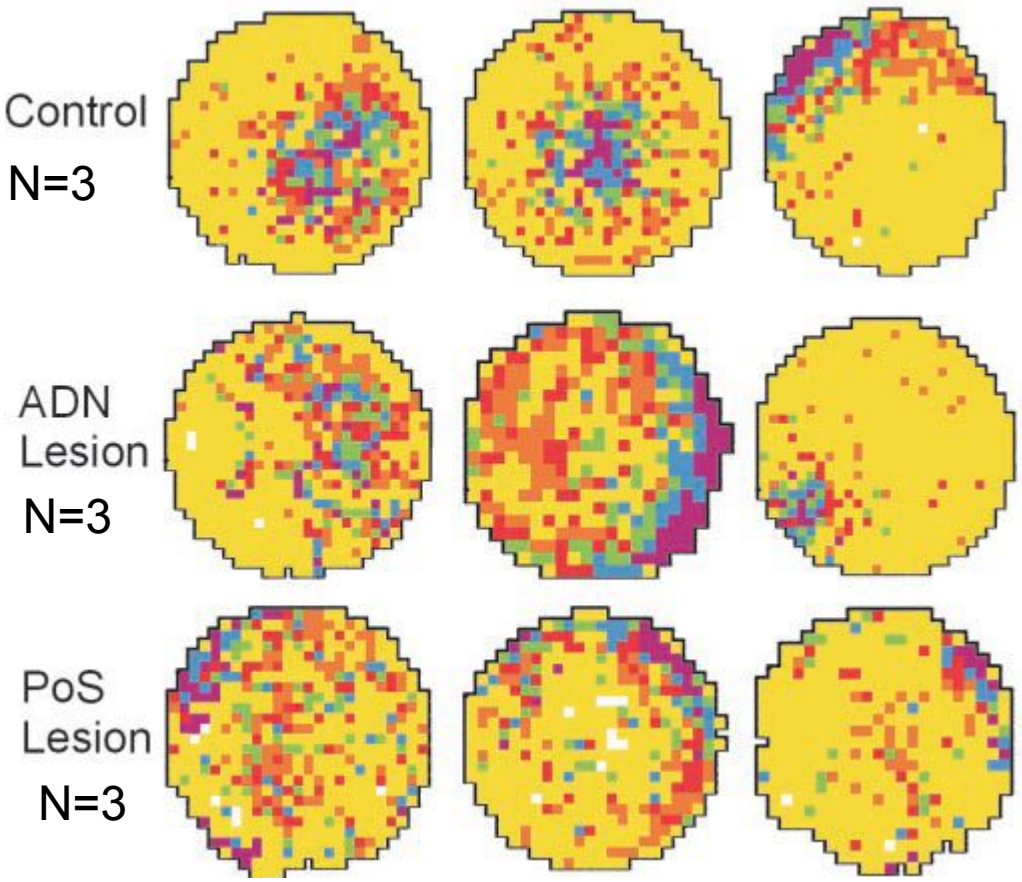
Обнаружены в пре- и парасубикулюме крыс

Поле разряда в ключевом месте выражено наилучшим образом тогда, когда голова направлена в предпочитаемом направлении.

Интеграция «места» и направления движения

F. Cacucci, C. Lever, T. J. Wills, N. Burgess, and J. O'Keefe, 2004

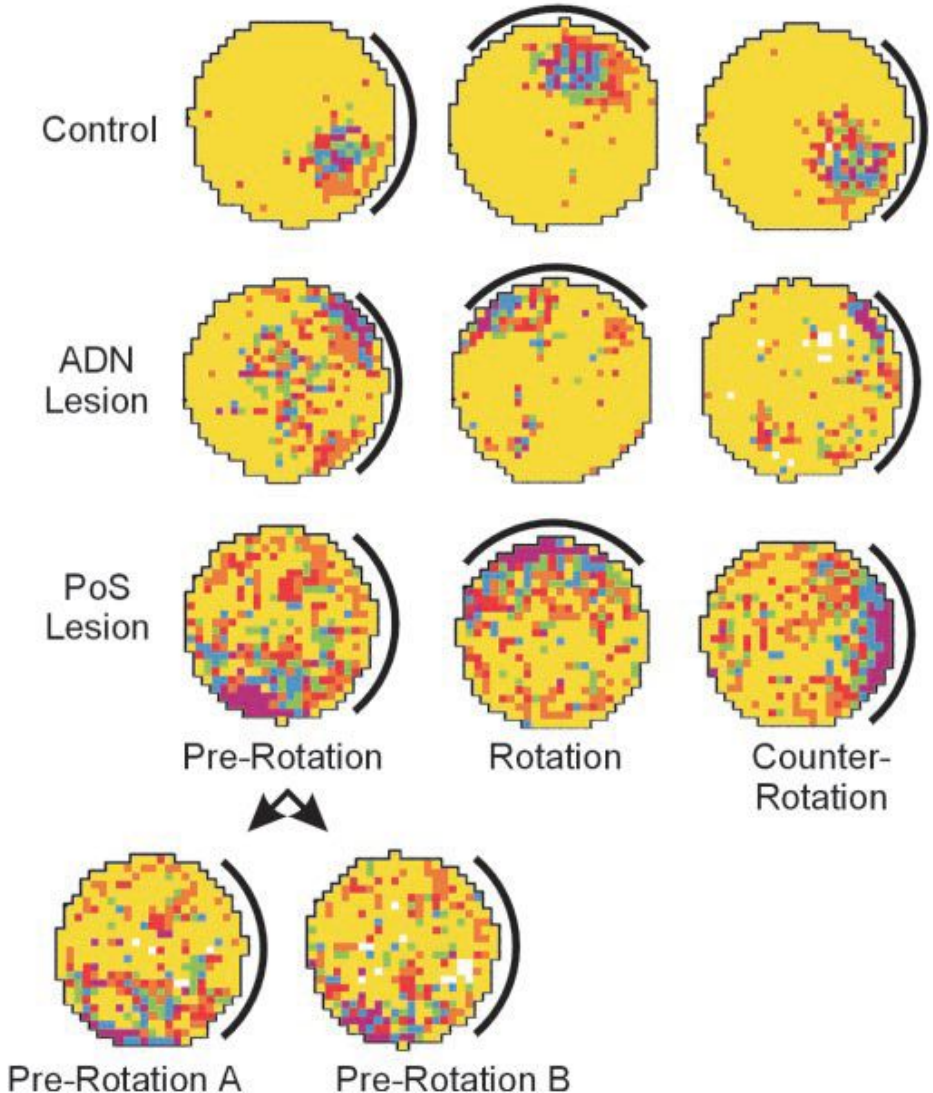
Влияние разрушений HD структур мозга на клетки места гиппокампа (dCA1)



Уменьшение пространственной специфичности и стабильности разряда PC .
Увеличивается дирекциональность PC

Calton et al., 2003

Влияние разрушений HD структур мозга на клетки места гиппокампа (dCA1)



Удаление postsubiculum (PoS) :

Нарушение точности переключения поля PC при передвижении зрительного ориентира. Потеря контроля, ассоциации с ориентиром

Calton et al., 2003

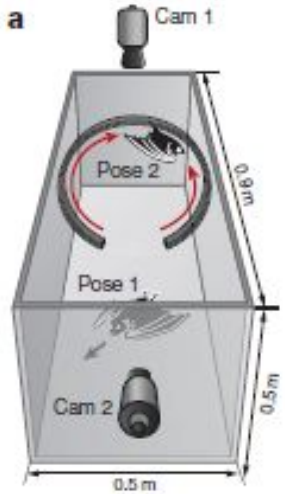
Three-dimensional head-direction coding in the bat brain

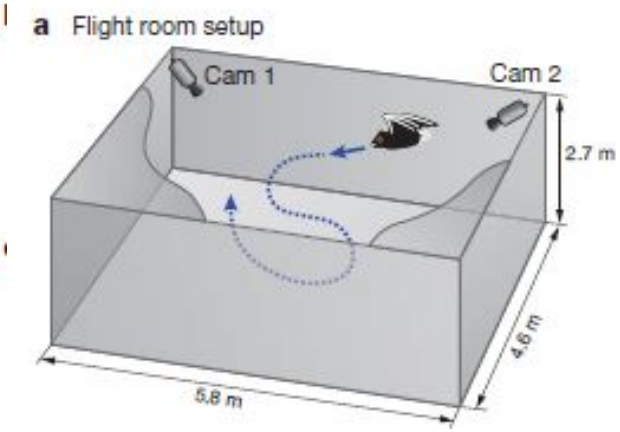
2015 | VOL 517 | NATURE | 159

Arseny Finkelstein[1]*, Dori Derdikman[1,2]*, Alon Rubin[1], Jakob N. Foerster[1]†, Liora Las[1] & Nachum Ulanovsky[1]

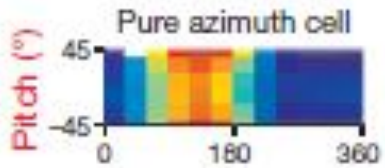
Трехмерное HD кодирование в мозге летучей мыши (*Rousettus aegyptiacus*)

Направление на горизонтальной плоскости – Azimuth
Угол между продольной осью субъекта и горизонтальной поверхностью – Pitch
Вращение - Roll

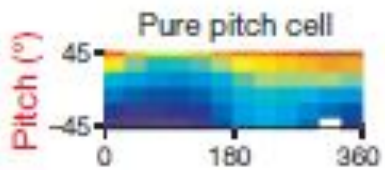




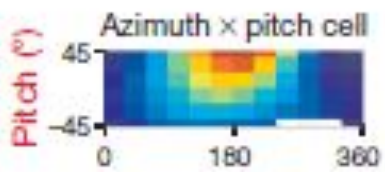
Типы HD клеток у летучих мышей

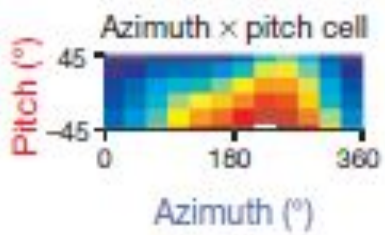


Активность зависит только от азимута

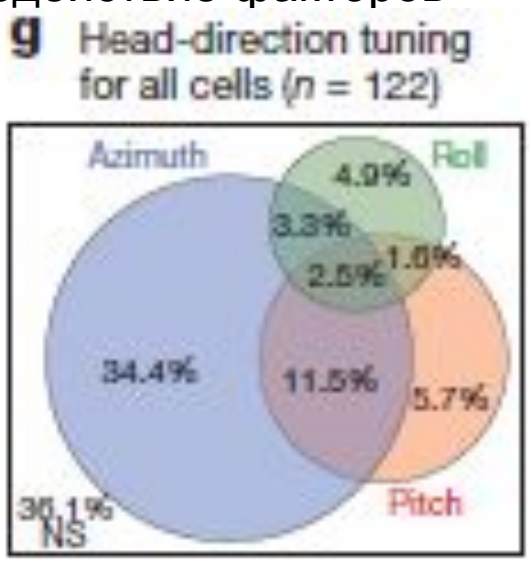


Активность зависит только от наклона над горизонтальной плоскостью





Взаимодействие факторов



«HD cells are similar to a compass in that their discharge is always tuned to a particular direction and can fire at any location provided the animal's head is facing the correct direction. However, unlike a compass, HD cells are not dependent on the Earth's geomagnetic field.» **Taube, 2007**

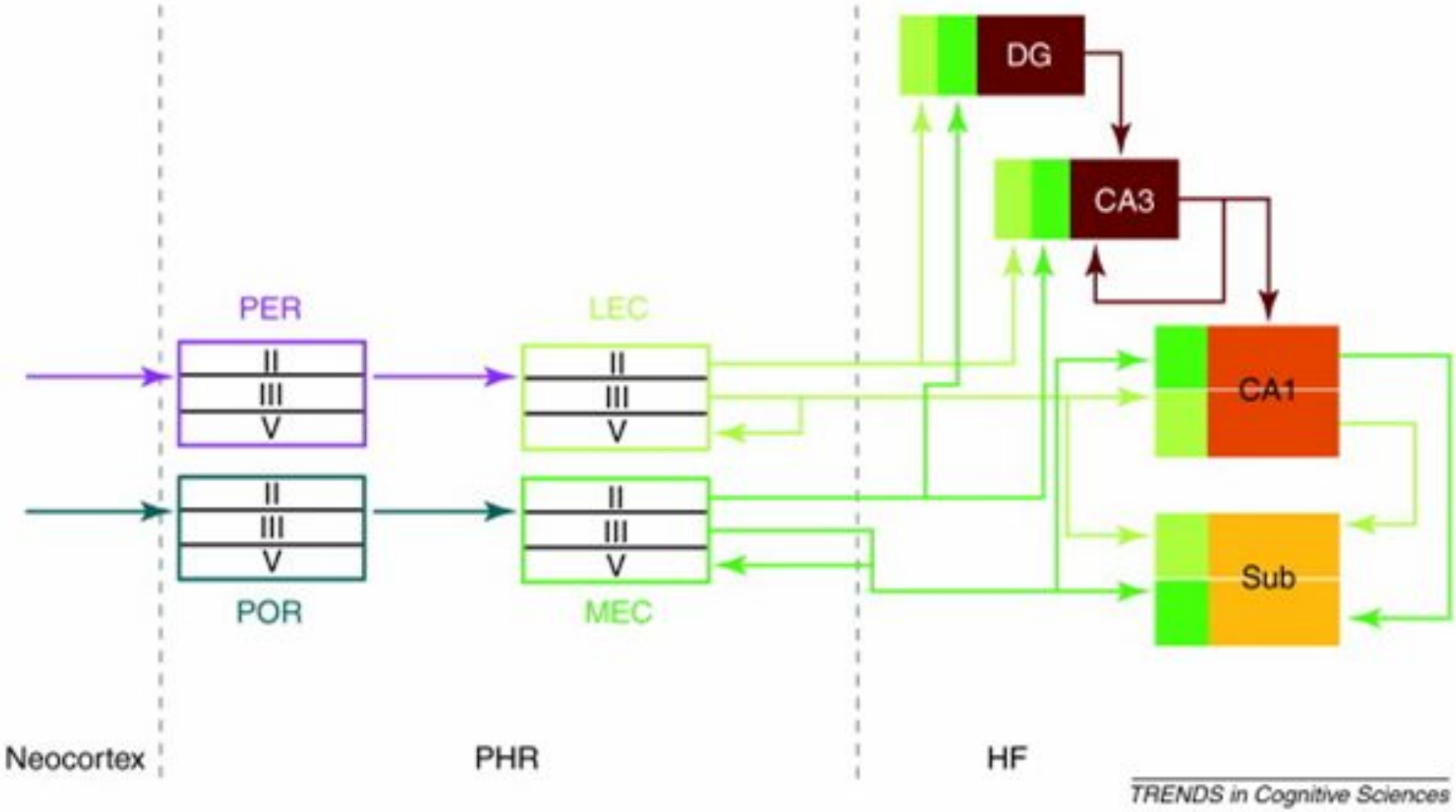
HD клетки похожи на компас тем, что их разряд всегда настраивается на определенное направление…

Однако в отличие от компаса HD клетки не зависят от магнитного поля земли.

Для всех ли животных???

Спасибо за внимание

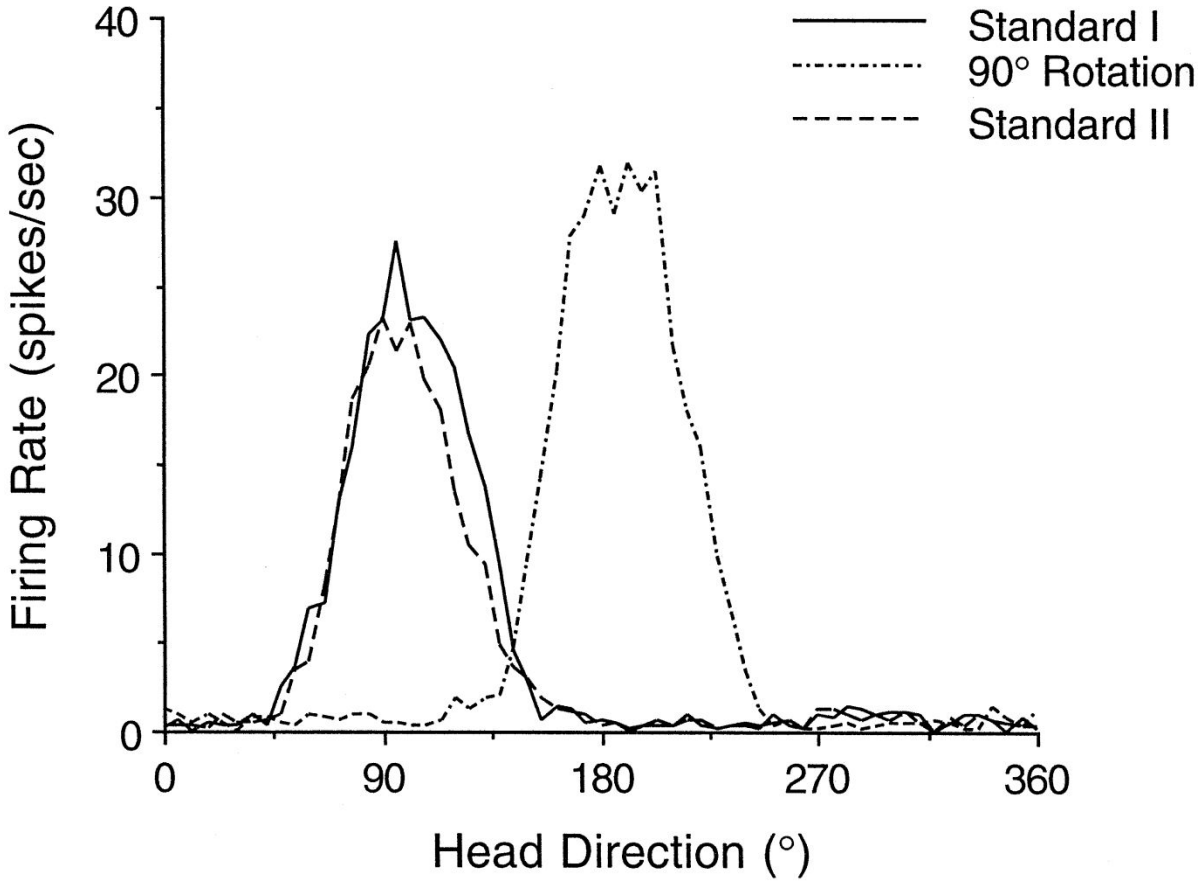
Основные анатомические связи гиппокампа и парагиппокампальной области



PER и POR – перирнальная и постринальная кора, LEC и MEC – латеральная и медиальная энторинальная кора

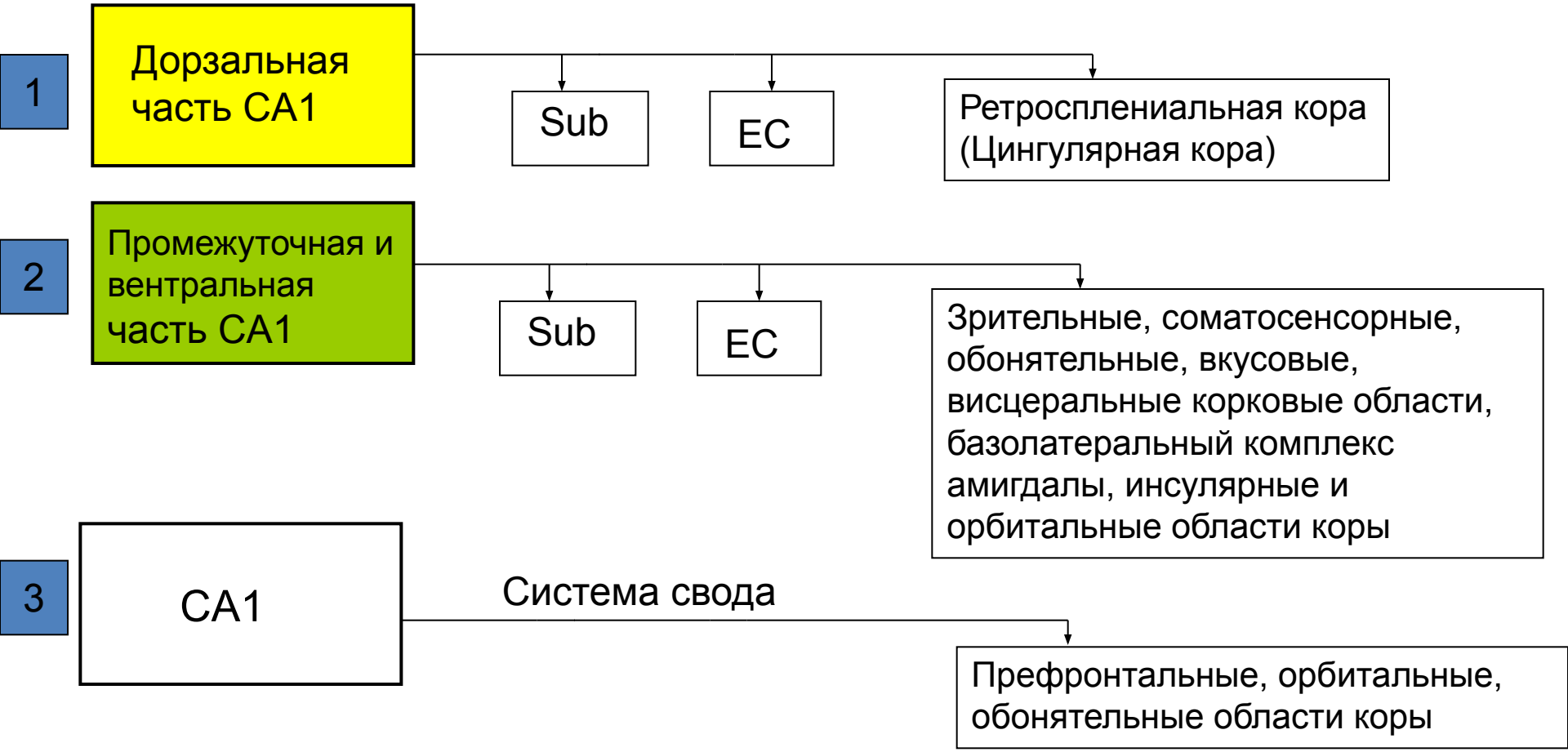
Witter, 2010

Изменение предпочитаемого направления HD постсубикулума на 90 градусов при повороте зрительного ориентира на 90 градусов

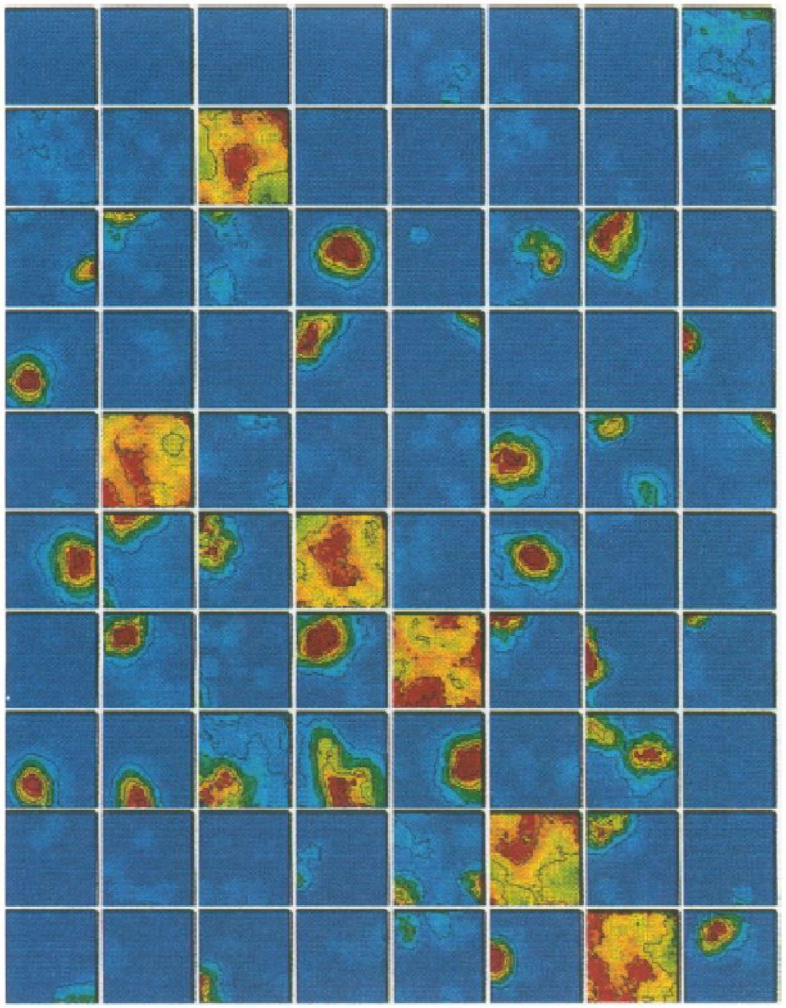


Golob, Wolk, Taube, 1998

Три проекции поля CA1

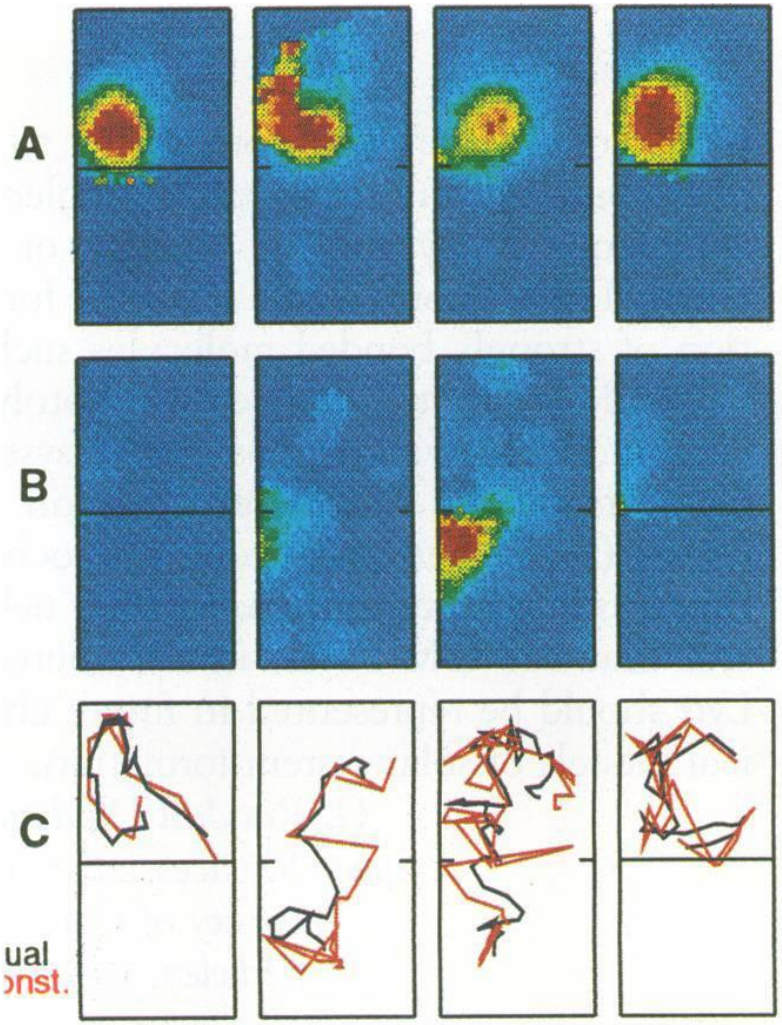


Ансамбли клеток поля CA1 гиппокампа, реконструкция траектории передвижения крысы



SCIENCE • VOL. 261 • 20 AUGUST 1993

Поля разрядов ансамбля клеток места



Dynamics of the Hippocampal Ensemble Code for Space

Matthew A. Wilson and Bruce L. McNaughton

Краткое содержание предыдущей серии…. Ч.1

1. Эдвард Толмен: идея когнитивной карты

1.1 Ментальное представление среды

1.2 Интегрирование информации о среде

1.3 В мозге существует «интегратор»

1.4 «Широкая» карта «..Эта карта, указывая маршруты, пути и взаимосвязи элементов окружающей среды, окончательно определяет, какие ответные реакции …будут выполняться животным»

1.5 «Широкая» карта дает возможность выбирать оптимальный путь с любых стартовых позиций , «узкая» карта при изменении условий среды становиться непригодной

2. O'Keefe, Nadel «Гиппокамп как когнитивная карта»

2.1 В гиппокампе функционирует система, создающая ментальное представление (когнитивную карту) среды. Гиппокамп как интегратор

2.2 Карты (представление набора связанных мест, части среды, гибкие, устойчивы к помехам) и маршруты (привязанность к специфическому сигналу или элементу среды, ригидны)

Когнитивные карты. Представления Толмена

В процессе обучения в мозге крысы образуется нечто подобное карте окружающей среды. …Крыса в процессе пробежки по лабиринту подвергается воздействию стимулов и в результате этого воздействия появляются ответные реакции. **Однако вмешивающиеся мозговые процессы являются более сложными, более структурированными и часто, …более автономными, чем об этом говорят психологи, придерживающиеся теории «стимул-реакция»…**

Поступающие стимулы перерабатываются в центральной диспетчерской в предполагаемую когнитивную карту окружающей среды. ..Эта карта, указывая маршруты, пути и взаимосвязи элементов окружающей среды, окончательно определяет, какие ответные реакции …будут выполняться животным.

Карты могут быть «узкие» (простой одиночный путь от данной позиции животного до цели и «широкие» (обширная область среды). Если стартовая позиция животного изменится, широкая карта позволит ему достаточно корректно перемещаться и выбрать оптимальный новый путь. …При изменении условий окружающей среды узкая карта окажется непригодной

Краткое содержание предыдущей серии…. Ч.2

2.3 Исследовательская активность – необходимый компонент построения и контроля карты

2.4 Клетки места – функциональные элементы карты

3. Клетки места (PC). Свойства

3.1 Пространство контролируется ансамблем клеток места (КМ

3.2 Картирование (Mapping) – формирование стабильных по положению в пространстве и частоте разряда полей PC в новой среде

3.4 Перекартирование (remapping) – изменение характеристик PC при изменениях в знакомой среде

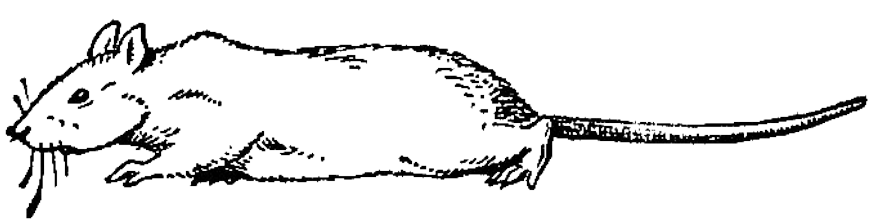
3.5 Факторы внешней среды и внутренние сигналы (вестибулярные и кинестетические) могут влиять на характеристики PC

Place representation как часть когнитивной карты

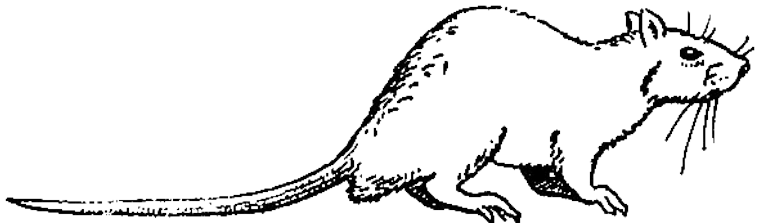
Строятся с использованием двух типов стимулов :

На основе набора внешних стимулов среды

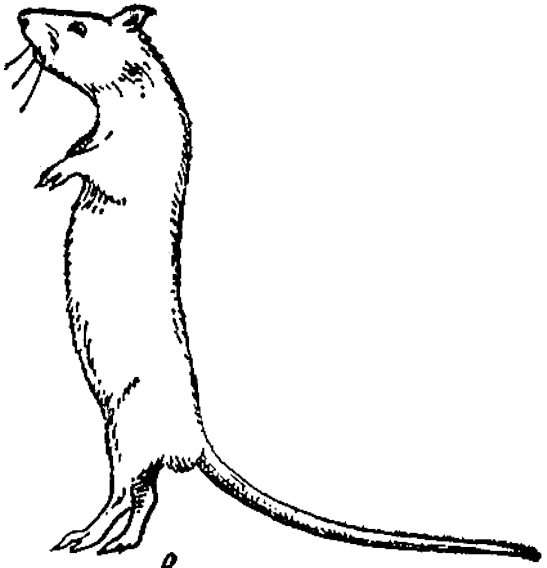
На основе внутренних стимулов от организма (dead reckoning=path integration), дополняющих информацию от набора внешних стимулов. Взаимодействие систем важно при движении организма.



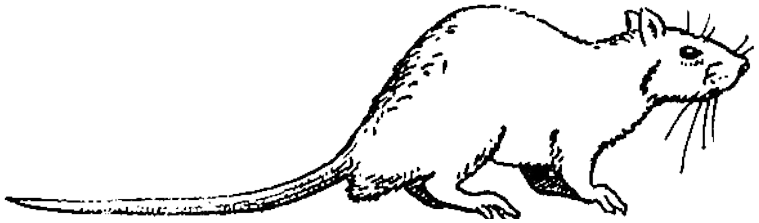
а



б



в



Определение понятия «карты» по O'Keefe, Nadel,1978

The simplest definition of a map is that it is the representation (usually two dimensional) of a part of space. The constituents of space are places, and thus an alternative definition of a map is the representation of a set of connected places which are systematically related to each other by a group of spatial transformation rules.

Простейшее определение карты: это представление (обычно двухмерное) части пространства. Места – это компоненты пространства и, следовательно, альтернативное определение карты - это представление набора связанных мест

The location of an object in this space is … a function (although only indirectly) of the organism's movements in space relative to that object.

Местоположение объекта в локальном пространстве есть функция (хотя и не напрямую) передвижений организма в пространстве относительно этого объекта

КАРТИРОВАНИЕ ПРОИСХОДИТ ЧЕРЕЗ ПЕРЕДВИЖЕНИЕ

Когнитивные карты (O’Keefe, Nadel, 1978)

«Когда животное двигается, «внутренняя навигационная» система будет переключать фокус возбуждения внутри карты к другим представлениям места, соответствующим другим местоположениям. Это предположительно происходит на основе информации о дистанциях, сгенерированной от сенсорных и моторных входов.»

История экспериментального изучения функций мозга

В 1825 г. Предложил экспериментальный метод удаления частей мозга у животных (кролики и голуби) для исследования локализации функций.

Разные части мозга (полушария, мозжечок, ствол ….) отвечают за разные функции.

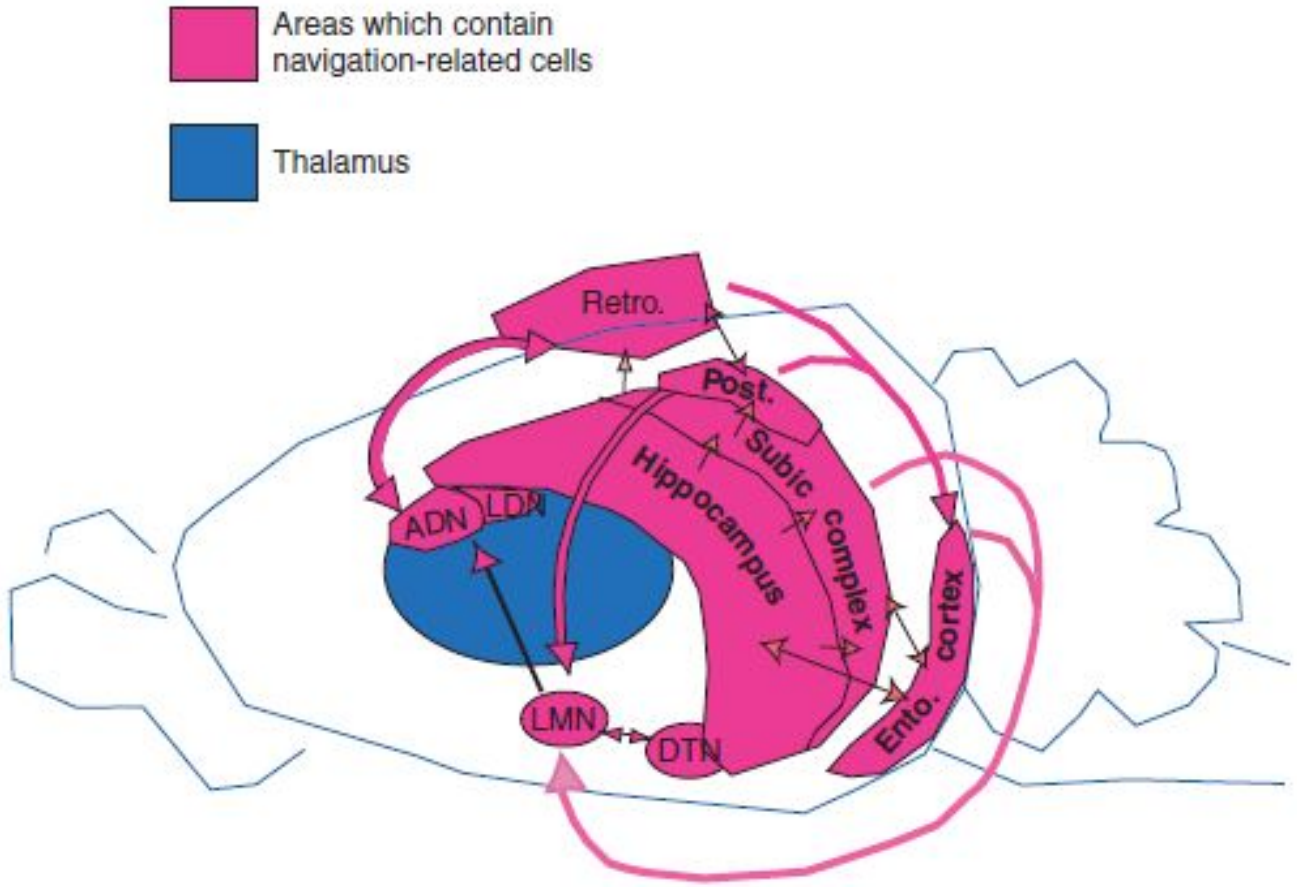
Исследовал последствия повреждения полукружных каналов

Jean Pierre Flourens (1794-1867)

Франция

Обнаружил анестезирующий эффект хлороформа

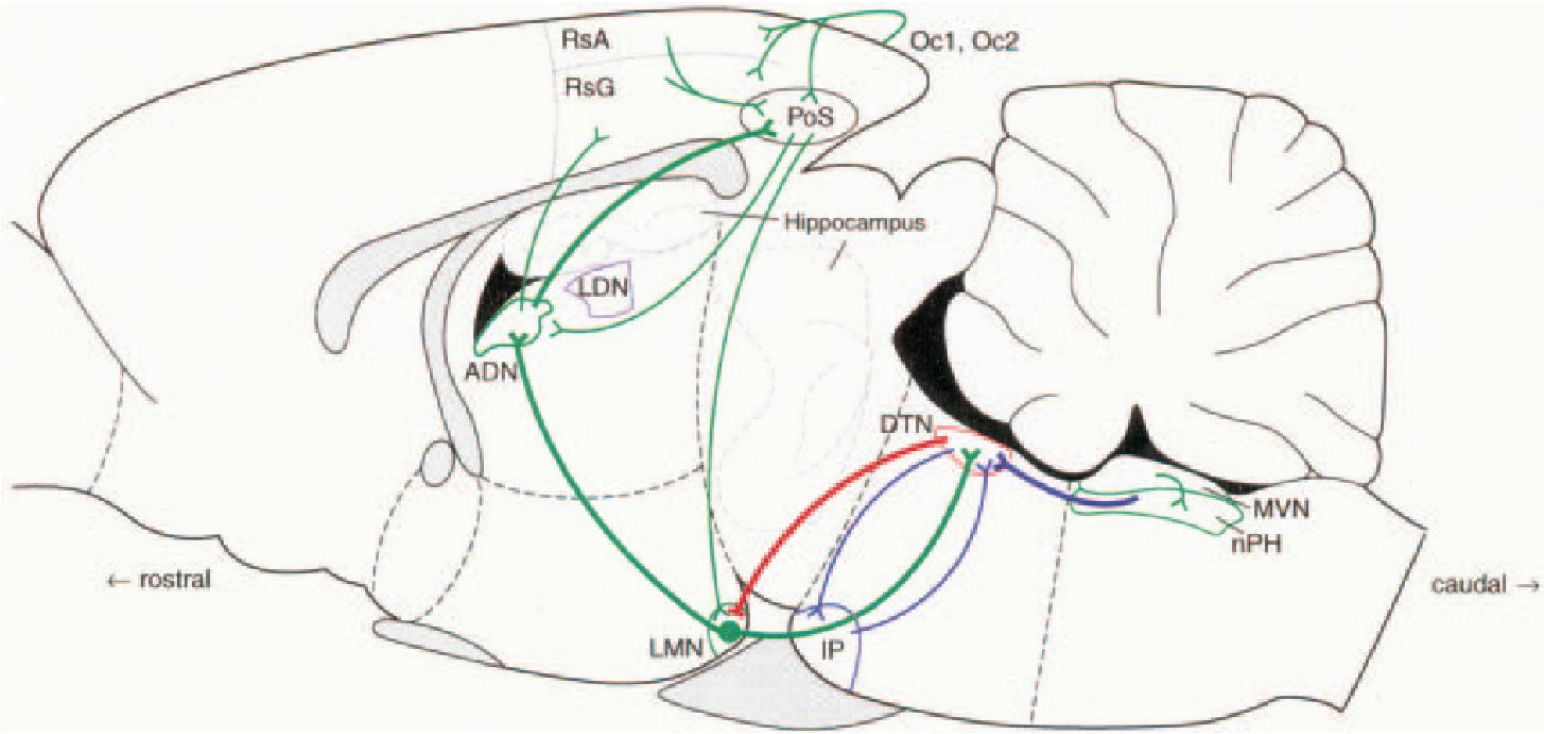
Схема областей мозга, содержащих клетки, связанные с контролем навигации животного



ADN- передне-дорзальное ядро переднего таламуса, DTN – дорзальное тегментальное ядро, Ento.cortex – энторинальная кора, LDN –латеральное дорзальное ядро таламуса, LMN – латеральное маммилярное ядро, Post – постсубикулюм, Retro – ретроспленциальная кора

Sharp, 2010

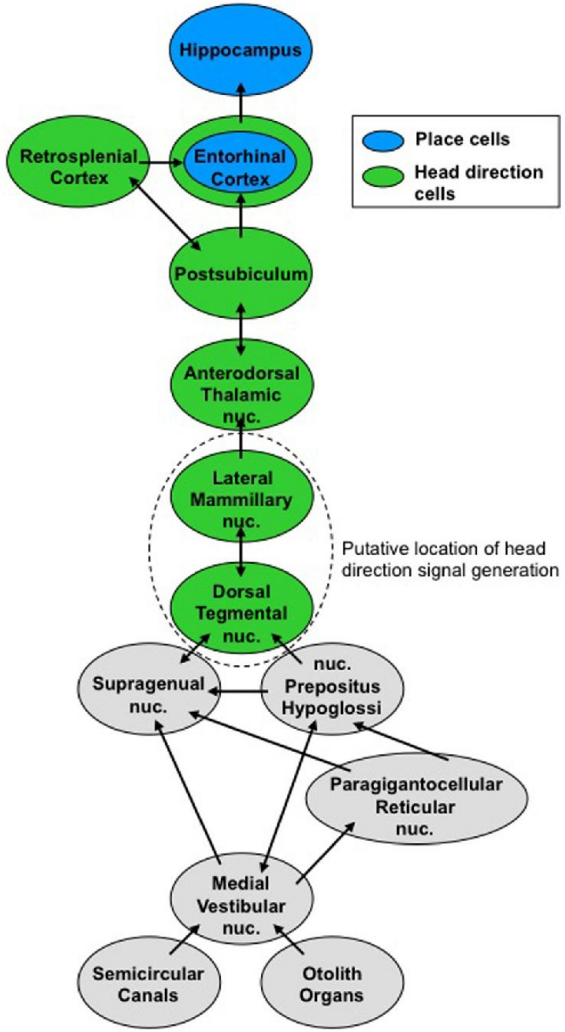
Пути, связывающие структуры, где обнаружены HD клетки



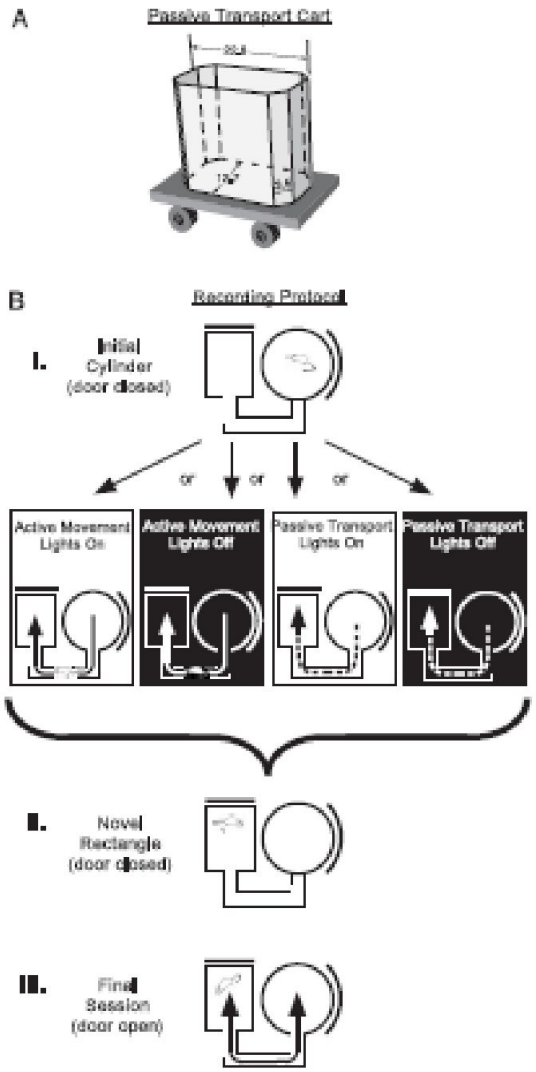
Вестибулярные сигналы из MVN (мед. вестиб.ядро) поступают в n.prepositus, далее в дорз.тегменальное ядро (DTN), которое проецируется в латеральное мамилл. ядро (LMN), которое связано с передним дорзальным таламическим ядром (ADN). Оно дает проекции в постсубикулюм (PoS). Oc1 и Oc2 – зрительная кора,RsA и RsG – ретросплениальная кора.

Taube, Basset, 2003

Навигация и вестибулярная система



Yoder, Taube, 2014



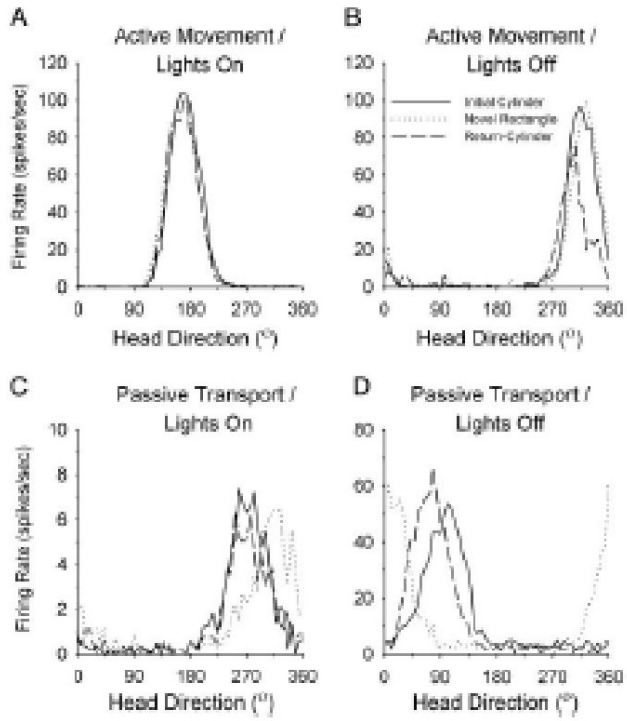


FIG. 2. Representative HD cell responses during the three phases of the recording protocol. Each graph depicts the cell's firing rate as a function of head direction during the Initial Cylinder session (solid line), during the Novel Rectangle session (dotted line), and during the segment of the final session in which the rat first returned to the cylinder (dashed line). *A* and *B*: HD cell tuning functions for rats that actively walked into the novel environment with the room lights on (*A*) or in the dark (*B*). *C* and *D*: tuning functions for rats that were passively transported into the novel rectangle either with the room lights on (*C*) or in darkness (*D*). Respective shifts in HD cell preferred firing direction between the Initial Cylinder and Novel Rectangle session were 0° (*A*, Active Movement/Lights On), 6° (*B*, Active Movement/Lights Off), 42° (*C*, Passive Transport/Lights On), and −84° (*D*, Passive Transport/Lights Off).

J Neurophysiol 90: 2862–2874, 2003.
First published July 30, 2003; 10.1152/jn.00346.2003.

Passive Transport Disrupts Directional Path Integration by Rat Head Direction Cells

Robert W. Stackman, Edward J. Golob, Joshua P. Bassett, and Jeffrey S. Taube

thereby exert control over, place and HD cells[2–7]. In normal gravity, HD cells are sensitive to only the horizontal component of head direction; although changes in pitch and roll attitude are not signaled directly by these cells[8,9], calculation of head direction in the horizontal plane may involve compensation for such changes.

8. Taube, J. S., Muller, R. U. & Ranck, J. B. Jr. *J. Neurosci.* **10**, 420–435 (1990).
9. Taube, J. S. *Prog. Neurobiol.* **55**, 225–256 (1998).

Отличия hd в разных структурах

Постсубикулуюм – есть реакция на место

- When the shape of the animal's environment is
- changed, for example, from a cylinder to a rec-
- tangle, a cell's preferred direction frequently shifts
- to a new direction without e€ecting its peak ®ring
- rate or directional ®ring range (Taube et al., 1990b).
- Sometimes a cell's preferred direction will be unaf-
- fected by a change in the shape of one enclosure
- (e.g., going from a cylinder to a square), but will be
- a€ected when going to another shaped enclosure
- (e.g., rectangle).

Taube, 1998

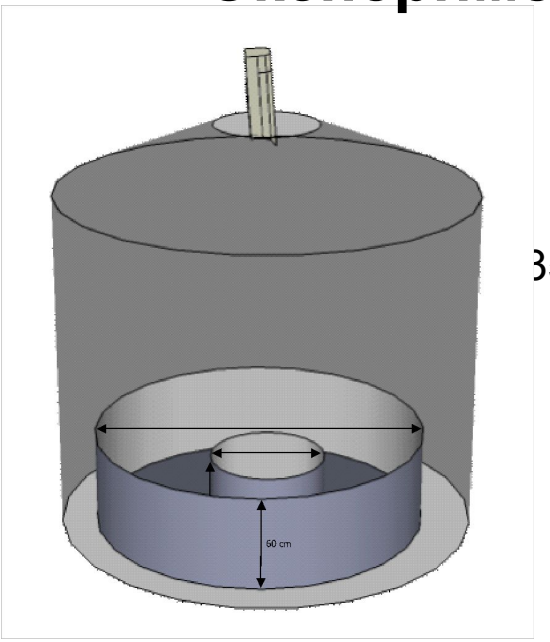
Система когнитивного картирования содержит карту для каждой среды, которая известна организму.

Гиппокамп действует как когнитивная картирующая система (называемая local system), которая генерирует представление о месте и исследовательскую активность

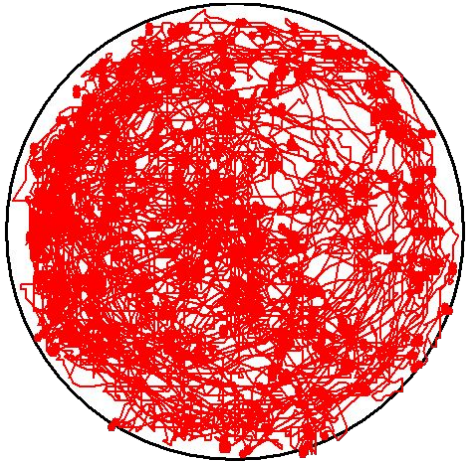
Потеря этой системы ведет к использованию животным оставшейся экстра-гиппокампальной системы

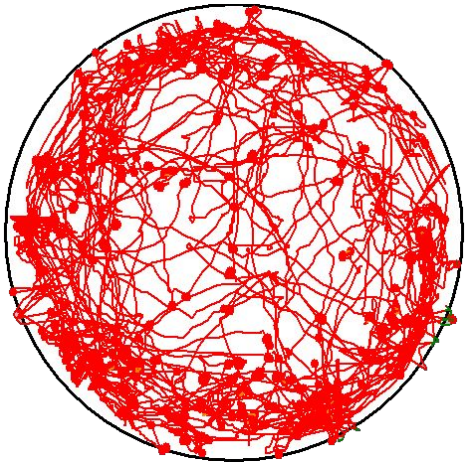
the hippocampus acts as a cognitive mapping system, which we shall call the *locale system and which generates place hypotheses and exploration.* Loss of this system forces an animal to rely on the remaining extra-hippocampal systems.

Эксперименты с аренами разных размеров

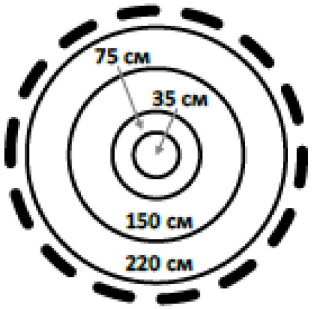


35см

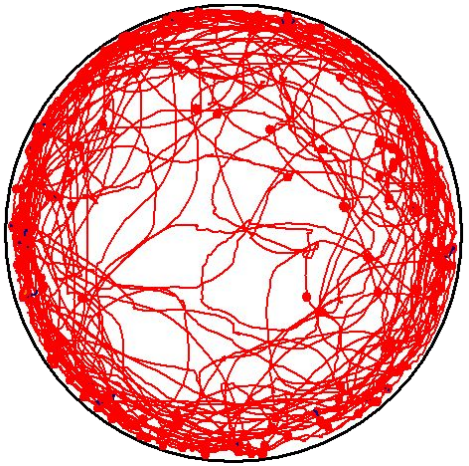


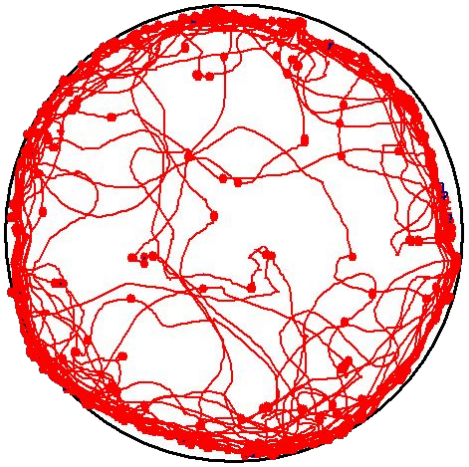


Ø 75см



Ø 150см



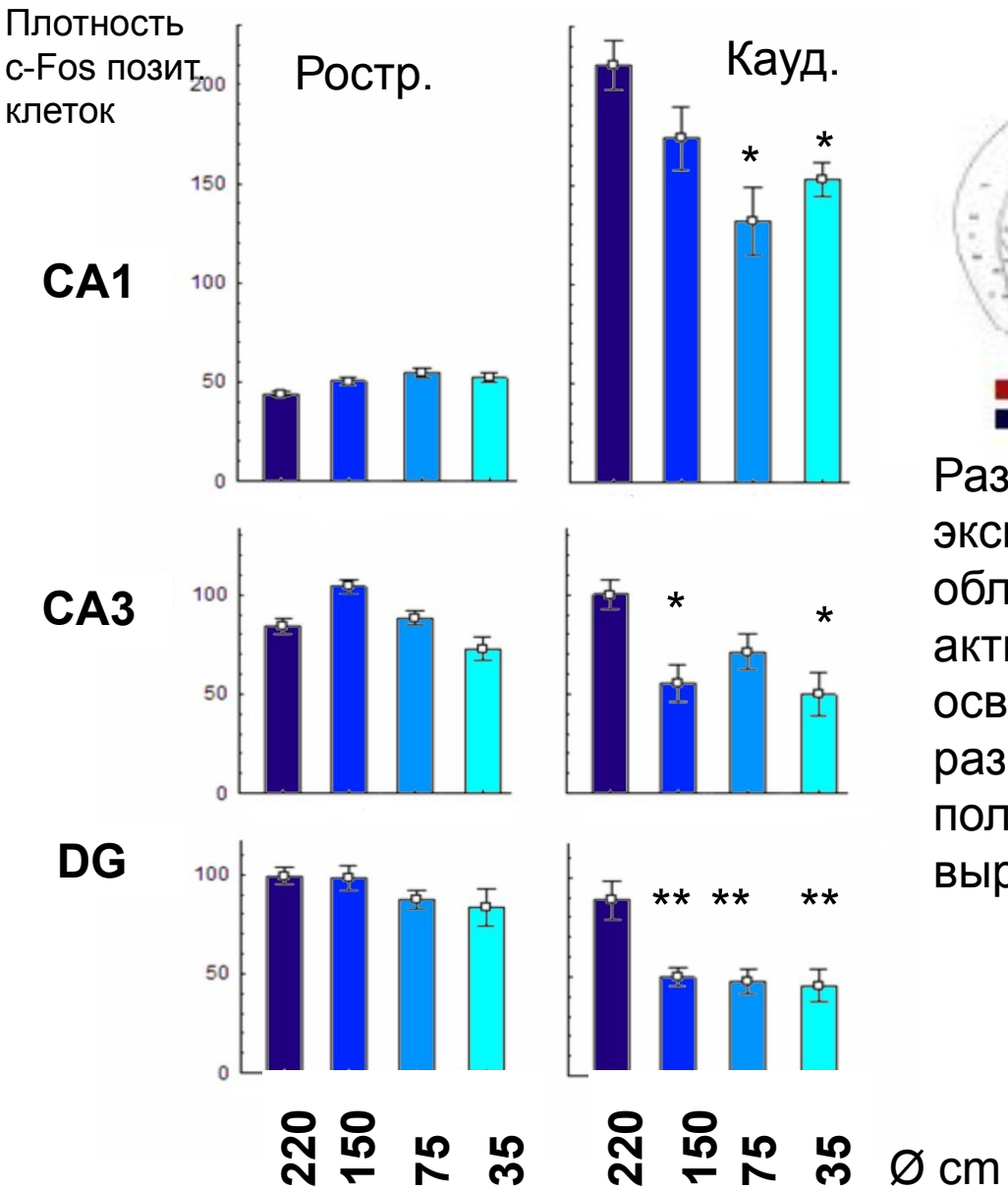


Ø 220см

Размер арены влияет на характер передвижения мышей C57BL/6, увеличивается длина пути, вертикальная исследовательская активность, изменяется характер использования пространства и структура траектории

Лебедев, Плескачева, Анохин, ЖВНД, 2012

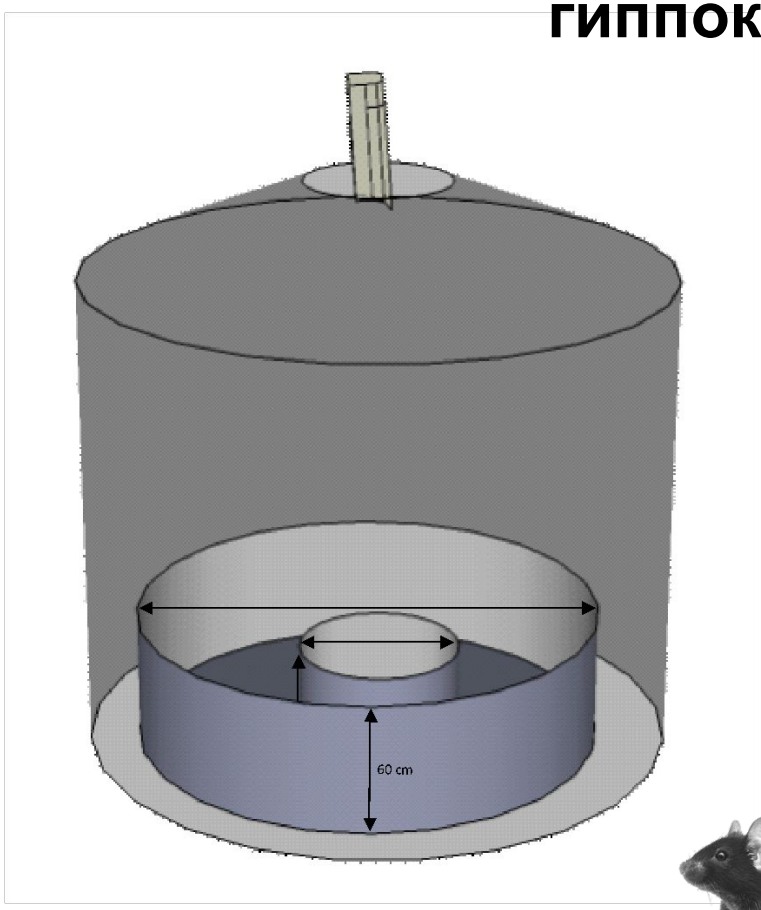
Размер арены влиял на интенсивность экспрессии c-Fos в каудальной области гиппокампа

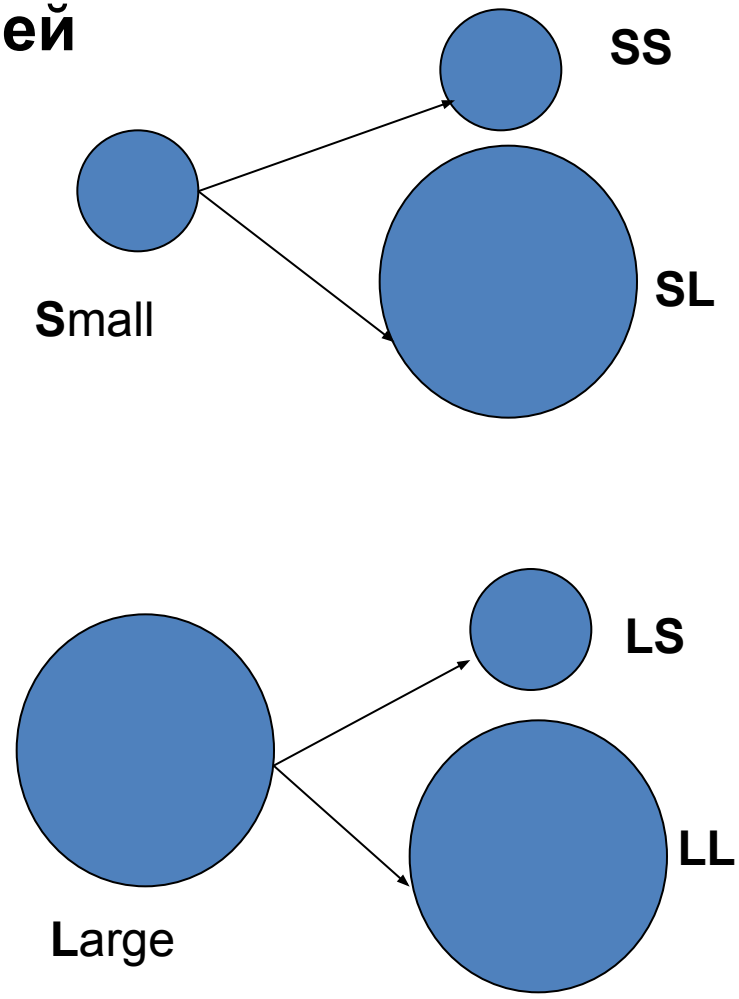


Размер арены повлиял на интенсивность экспрессии c-Fos только в каудальной области гиппокампа. Наиболее высокая активность обнаружена у мышей, осваивавших пространства большого размера. Этот эффект отмечен во всех полях, однако оказался наиболее выражен в зубчатой фасции.

Лебедев, 2012, Лебедев и др.

Эксперименты с повреждением каудального гиппокампа мышей



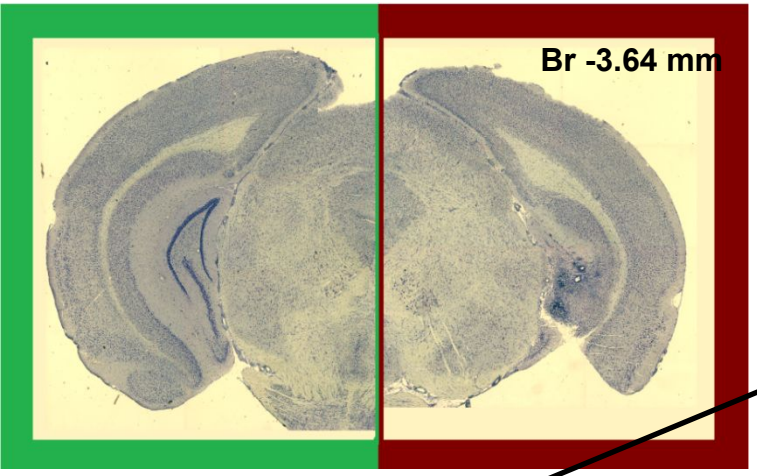


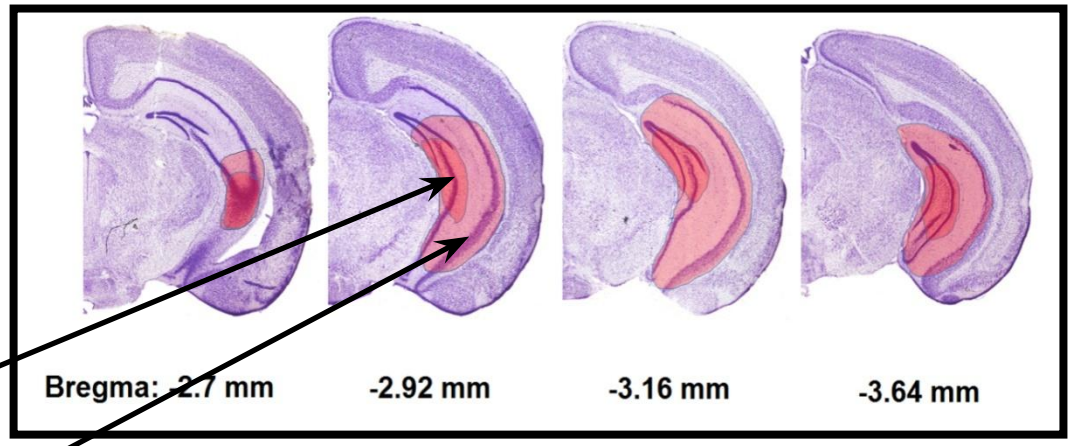
Apparatus: mice were tested in two open field arenas:
75 cm diameter (N(controls)=10, N(lesions)=10)
220 cm diameter (N(controls)=11, N(lesions)=12)

1st trial, 20 min

2nd trial, 20 min (ITI=24 h)

Эксперименты с повреждением каудального гиппокампа мышей

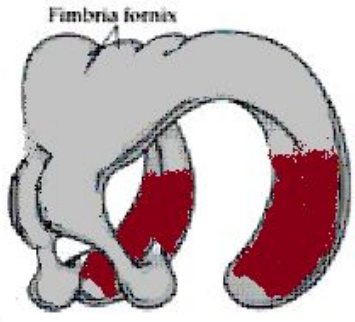




Control
Lesion

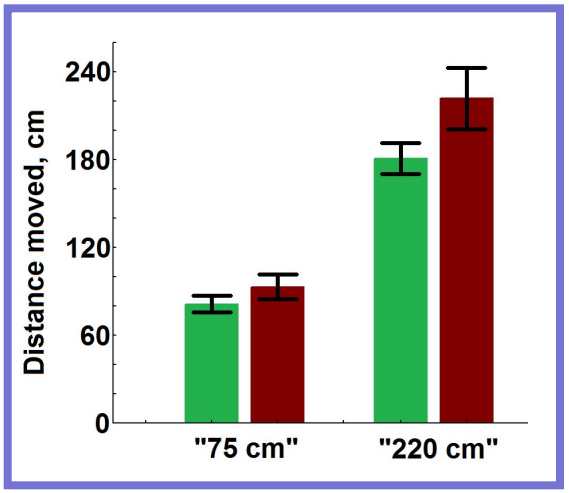
Maximum and minimum lesion area

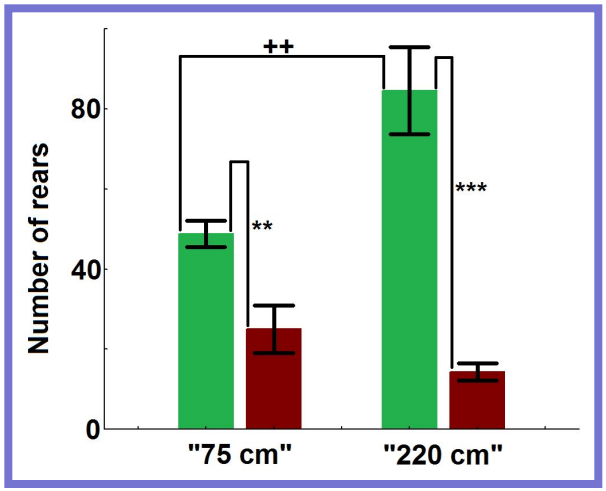
Coordinates from Paxinos, Franklin, 2001

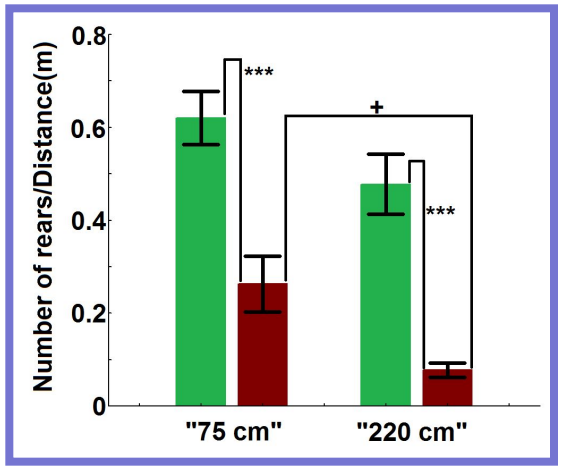


Частичное цитотоксическое билатеральное повреждение гиппокампа мышей с помощью введения NMDA было проведено до экспериментов

Частичное повреждение гиппокампа повлияло на интенсивность вертикальной активности при слабом воздействии на горизонтальную активность





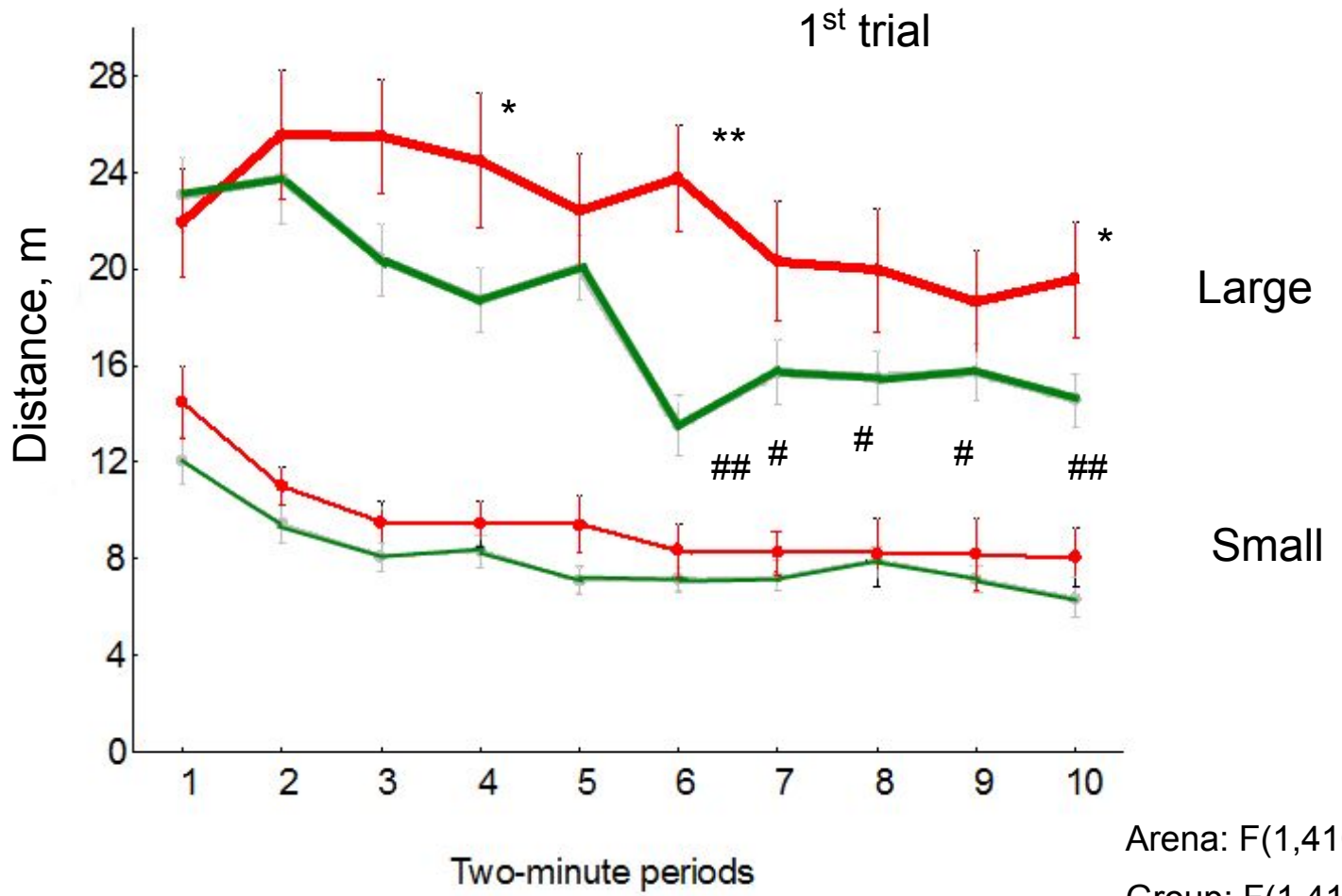


Снижение числа вертикальных стоек в малом «открытом поле» ранее отмечено Р. Диконом при полном удалении гиппокампа мышей (Deacon et al., 2002).

Control (sham lesion)

Lesion

В большой арене частичное повреждение гиппокампа вызвало нарушение динамики угашения горизонтальной активности

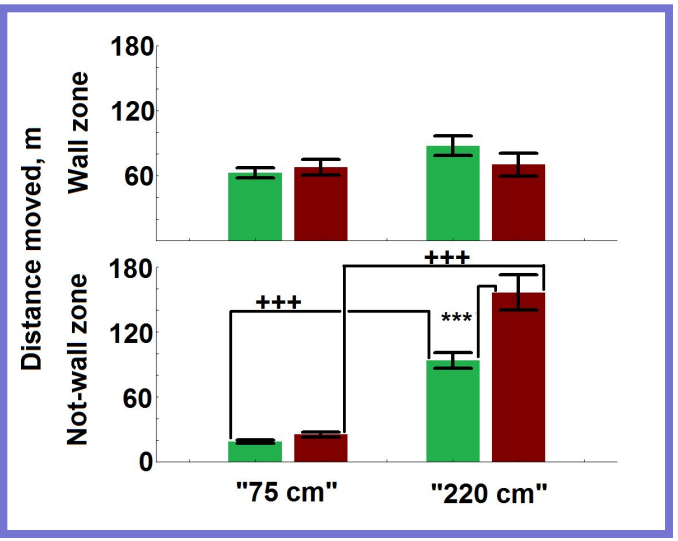


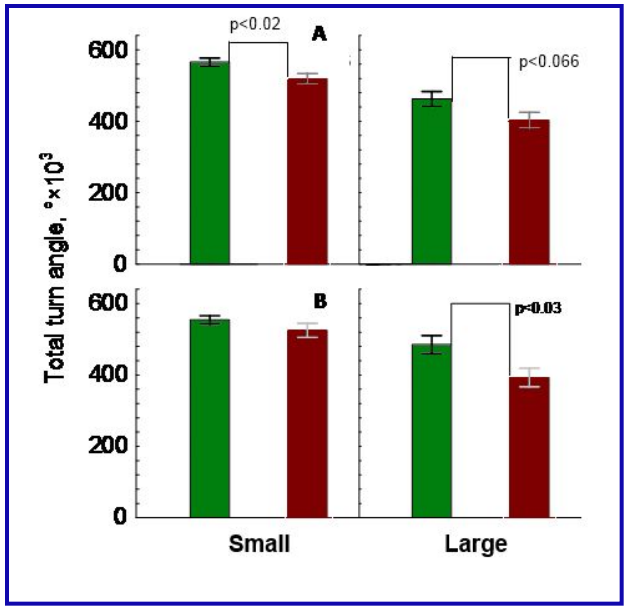
Arena: F(1,410)=406, p<.001

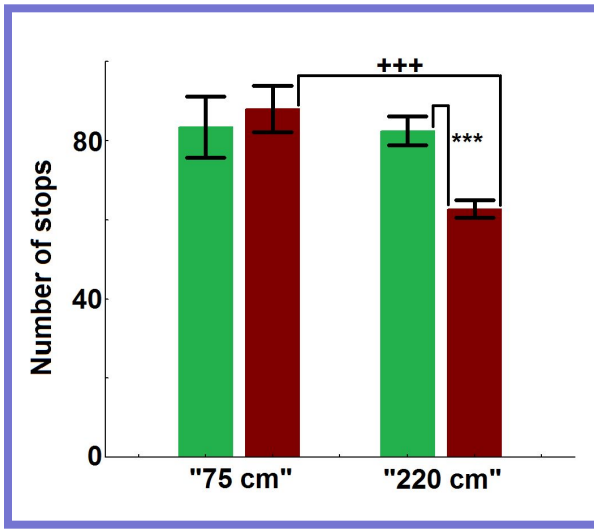
Group: F(1,410)=23.9, p<.001

ArenaXGroup: F(1,410)=5.7, p<.02

Повреждение гиппокампа изменило характеристики передвижения, особенно в большой арене





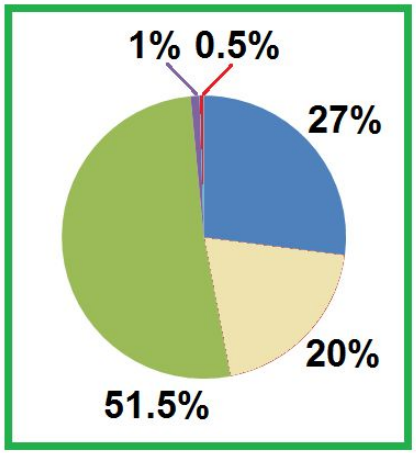


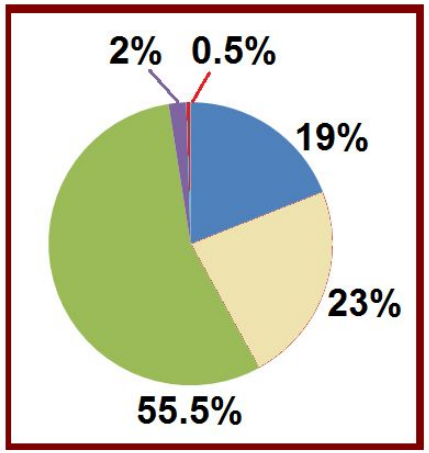
Мыши с поврежденным гиппокампом в большой арене больше передвигались вне зоны стенки арены, чем контрольные животные

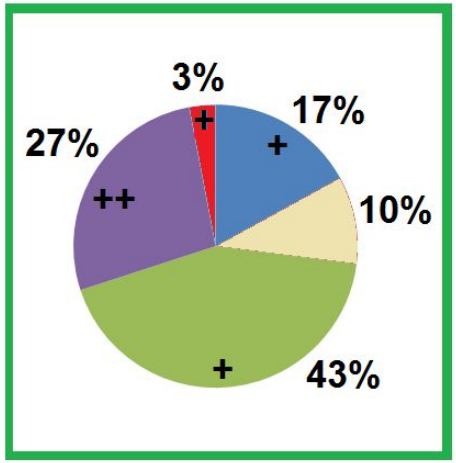
Повреждение гиппокампа снижало извилистость траектории

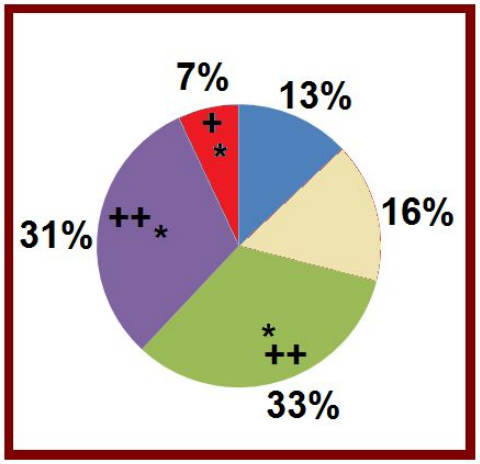
Траектория передвижения оперированных мышей в большой арене была менее сегментирована

Удаление гиппокампа увеличило число скоростных протяженных сегментов у животных, передвигающихся в большой арене







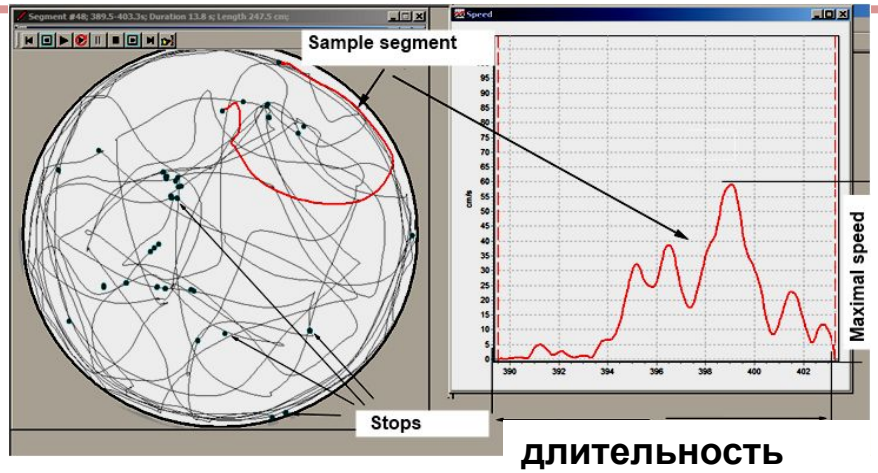


"75 cm"

Class	Maximum speed
1	V<5 cm/sec
2	5≤V<10 cm/sec
3	10≤V<40 cm/sec
4	40≤V<70 cm/sec
5	V≥70 cm/sec

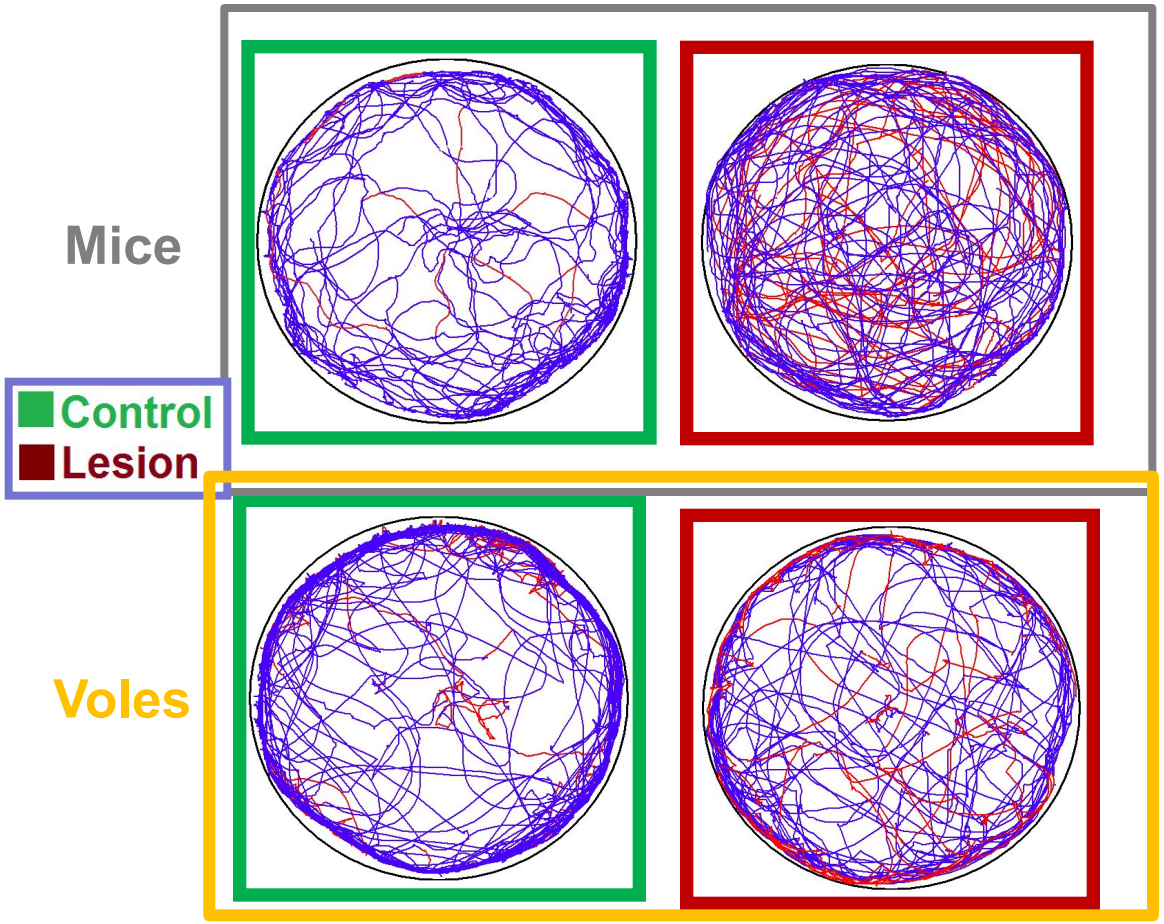
+ - comparison with another arena
* - comparison with another group

"220 cm"



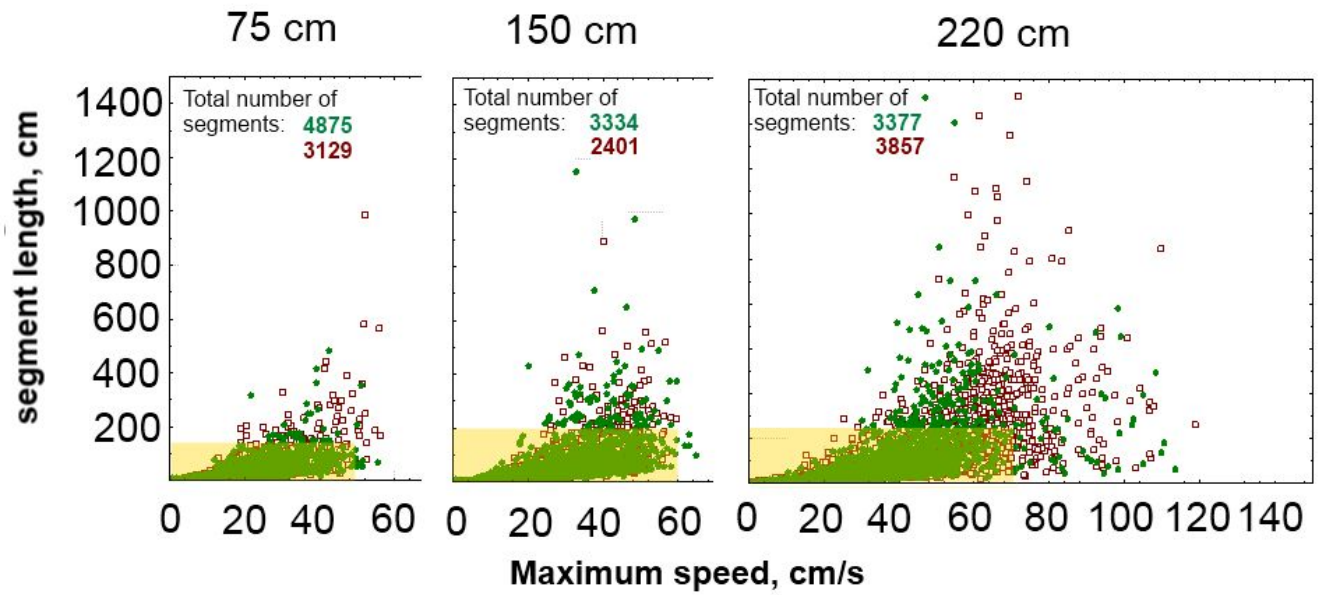
Segment Analyzer (Anokhin, Mukhina, 2005)

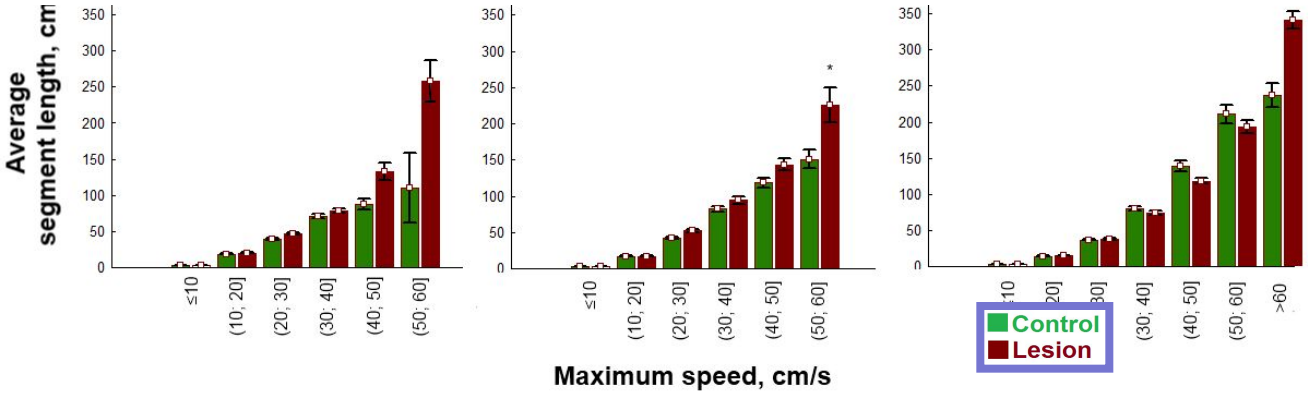
Изменение сегментной структуры траектории при удалении каудального гиппокампа у мышей и рыжих полевок



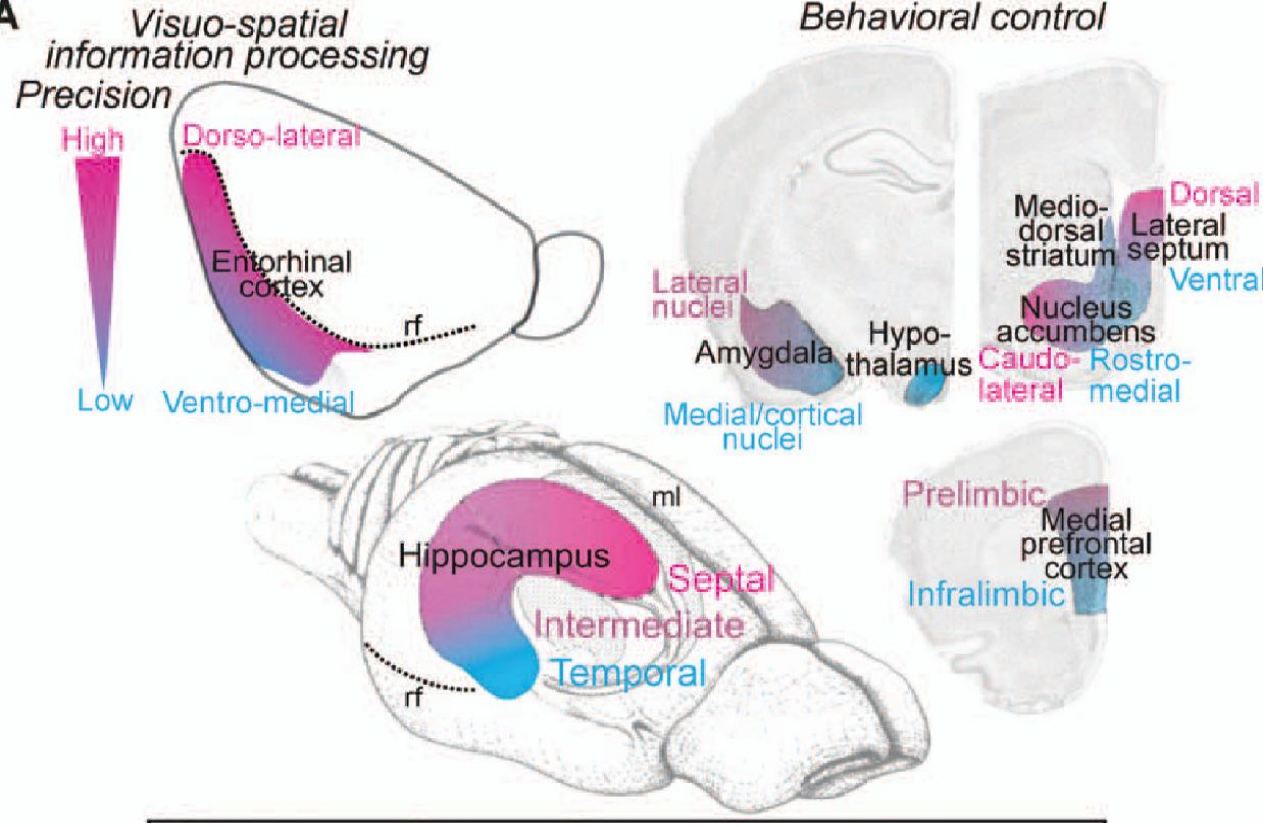
Samples of animal tracks in large arena (diam. 220 cm), Segment Analyzer software (Anokhin, Mukhina). Red lines mark high-speed segments

Изменение характеристик сегментов пути после повреждения каудальной части гиппокампа у мышей: увеличивается доля протяженных высокоскоростных сегментов





Yellow area marks 95%-percentile for control group. The portion of segments located out of that area is higher in lesioned mice:
150 cm: $p<0.05$
220 cm: $p<0.01$
(Mann–Whitney U-test)
Portion of segments out of yellow area in arena 220 cm:
5,8 % in controls
9,3 % in lesions



Although rats with only the septal pole of the hippocampus were markedly impaired on the behavioral tests requiring rapid place learning, their residual hippocampal circuitry exhibited intact entorhinal-hippocampal plasticity and could rapidly, within one exposure to a novel environment, form accurate and stable place-related firing in CA1 pyramidal cells.

Выводы (Bast et al., 2009)

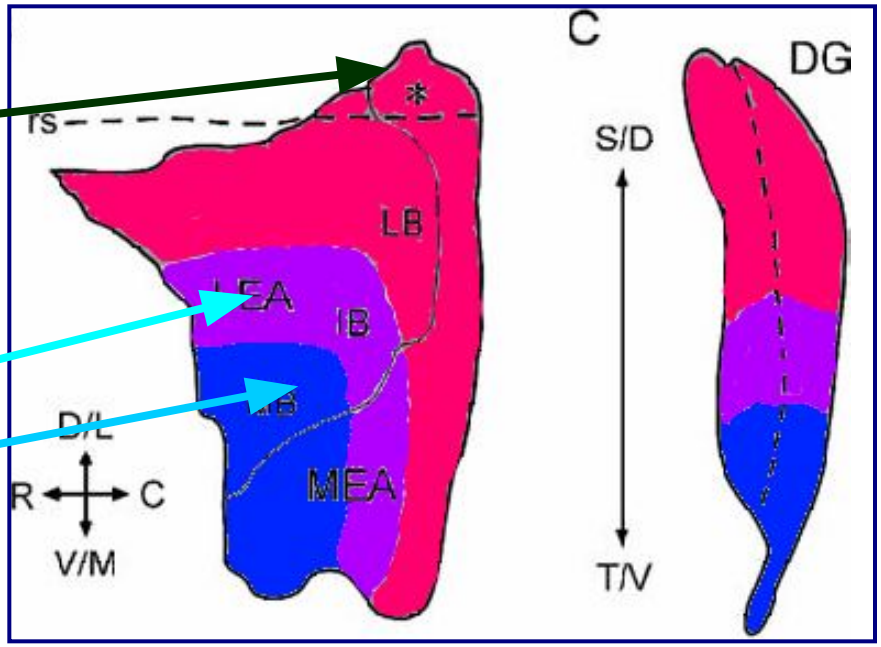
Thus, residual circuitry at the septal pole can “learn”rapidly, but cannot alone translate a rapidly acquired place representation into appropriate behavior. Such translation…,requires the intermediate hippocampus, where substrates of rapid place learning converge with links to behavioral control functions.

Особенности входов в разные области энторинальной коры

Корковые входы в ЭК организованны по «полоскам», особенно в медиальной энторинальной коре.

Латеральная полоска, которая иннервирует септальную область DG, получает полимодальную информацию зрительной и пространственной природы.

Средние и медиальные полоски, иннервирующие более темпоральные уровни DG получают входы от обонятельных областей



Начало обучения

Последний этап обучения

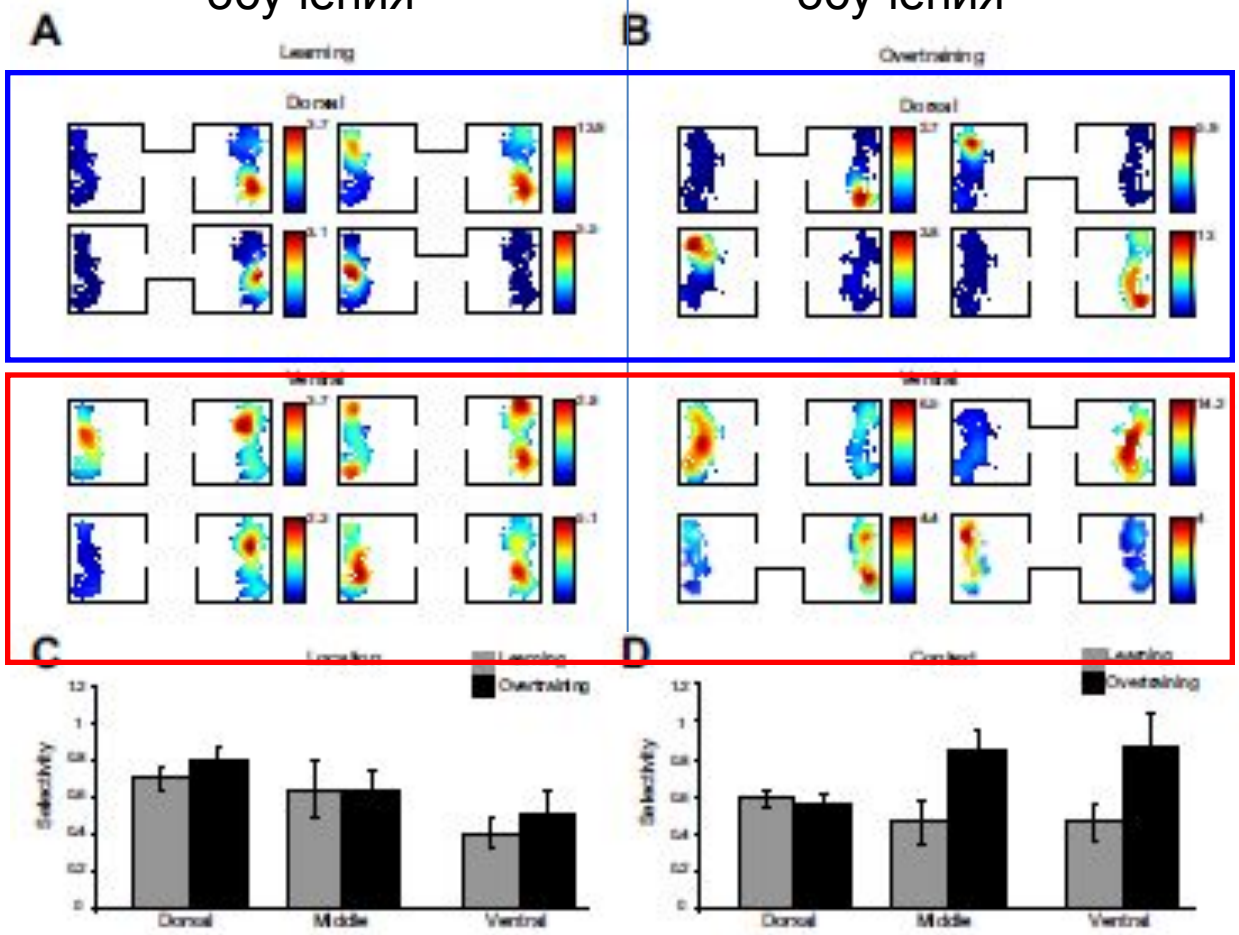


Figure 6. Location and context selectivity during object sampling. Normalized spatial firing rate maps for the object sampling period in the learning session (*A*) and in overtraining sessions (*B*). Each set of plots represents the spatial firing patterns of four example neurons. *C*, Average (±SE) single cell location selectivity during object sampling in learning and overtraining sessions. Location selectivity was measured as the difference in *z*-score normalized firing rate between a cell's preferred object location (location with the maximum firing rate) and the other location, within the same context. *D*, Average (±SE) single cell context selectivity measured as the difference in *z*-score normalized firing rate between a cell's preferred object context (context with the maximum firing rate across both locations) and the other context.

dCA3

vCA3

Клетки дорзального гиппокампа сразу начинают избирательно активироваться в одном из контекстов

Клетки промежуточной и вентральной области гиппокампа обучаются точно кодировать контекст, но обладают меньшей пространственной избирательностью