

УДК 612.825

## ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ В ПОЛЕ CA1

© 2024 г. И. Е. Мысин<sup>1</sup>\*, А. О. Васильев<sup>1</sup>, С. В. Дубровин<sup>2</sup>, С. Н. Скороход<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория системной организации нейронов, Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия  
\*e-mail: imysin@mail.ru

Поступила в редакцию 29.03.2024 г.

После доработки: 22.07.2024 г.

Принята к публикации: 22.07.2024 г.

Информация в мозге кодируется большими популяциями нейронов – нейронными ансамблями. Клетки места в поле CA1 гиппокампа стали экспериментальной моделью изучения нейронных ансамблей мозга в силу удобства исследования. Этот обзор посвящен последним исследованиям клеток места в поле CA1. Мы рассматриваем принципы кодирования пространства клетками места, механизмы контроля активности клеток места, анатомические и физиологические особенности клеток места в разных частях поля CA1. Ключевые выводы: 1) Существует частотное и фазовое кодирование; 2) Плотные локальные связи между пирамидными нейронами могут обеспечивать обработку информации; 3) Интернейроны участвуют в формировании как частотного, так и фазового кода клеток места; 4) Пирамидные нейроны анатомически и функционально подразделяются на глубокие и поверхностные; 5) Вдоль дорсовентральной оси происходит обобщение пространственного и непространственного компонента информации. Поле CA1 имеет широкие возможности для обработки сигналов и может реализовать вычислительно сложную операцию в когнитивных процессах мозга.

*Ключевые слова:* клетки места, нейронные ансамбли, фазовая прецессия, интернейроны, пространственная память, тета-ритм

DOI: 10.31857/S0044467724050019

### ВВЕДЕНИЕ

Клетки места – это принципиальные нейроны гиппокампа, кодирующие пространство у млекопитающих (Burgess, O’Keefe, 2011; Buzsáki, Moser, 2013; Jeffery, 2011; Kazanovich, Mysyn, 2018; Казанович, Мысин, 2015). Клетки места, кодирующие близкие места, объединяются в нейронные ансамбли (Sugar, Moser, 2019; Wilson, McNaughton, 1993). Хотя нейроны гиппокампа могут кодировать время, запахи, новизну или образы людей (Eichenbaum, 2014; Quiroga et al., 2005; Vinogradova, 2001), именно пространственная память изучается активнее других. Клетки места удобно исследовать по нескольким причинам. Во-первых, они хорошо регистрируются у грызунов. Во-вторых, легко одновременно наблюдать активность нейронов и положение животного в пространстве. В-третьих, около 50% принципиальных нейронов гиппокампа проявляют свойство клеток места в одном лабиринте

(Malvache et al., 2016; Wilson, McNaughton, 1993), использование даже небольшого числа электродов позволяет зарегистрировать клетки места.

Клетки места обнаружены в поле CA3 гиппокампа, в зубчатой фасции, субикулуме и медиальной энторинальной коре (МЭК) (Diehl et al., 2017; Leutgeb et al., 2007; Mizuseki et al., 2012). Однако большинство исследований посвящено полю CA1 в силу удобства его анатомического положения. Значительная часть поля CA1 находится параллельно поверхности черепа сверху относительно других частей гиппокампа (Witter et al., 2006). Это позволяет легче получить доступ в мозге живого животного.

Поле CA1 является выходным звеном в гиппокампальной сети (хотя часть сигналов переключается в субикулуме) (O’Mara, 2005). Из поля CA1 информация идет в префронтальную и энторинальную кору (ЭК), базолатеральную миндалину, латеральный септум, ядра таламуса, гипоталамуса

и другие области (Senquizca, Swanson, 2007). Таким образом, информация, закодированная в нейронной активности поля CA1, используется другими отделами мозга.

Сочетание фундаментальной важности и удобства исследования сделало клетки места в поле CA1 модельным объектом в нейронауке, подобно дрозофиле в генетике или кишечной палочке в микробиологии. Мы рассмотрим последние данные о формировании и свойствах кодирования пространства в поле CA1.

## ПРОСТРАНСТВЕННАЯ И НЕПРОСТРАНСТВЕННАЯ ПАМЯТЬ

Наша статья будет преимущественно посвящена обзору последних исследований о тонких механизмах формирования нейронных ансамблей в поле CA1, кодирующих пространство. В этом разделе мы хотим кратко пояснить роль этого направления исследований в понимании работы мозга в целом.

Почти все передовые методы исследования нейрофизиологических процессов, такие как оптогенетика, кальциевый имиджинг, пэтч-кламп *in vivo*, доступны только на грызунах. Исследование непространственных аспектов памяти у грызунов сложно. Поэтому пространственная память наиболее доступна для изучения относительно других видов памяти. Как пространственная память соотносится с другими видами памяти? Как исследование тонких механизмов пространственной памяти приближает нас к пониманию работы мозга в целом?

Однозначного ответа на эти вопросы нет. С одной стороны, общепризнанным является факт, что нейроны гиппокампа кодируют последовательности во времени, например эпизоды поведенческих актов (Eichenbaum, 2014). Этот эффект получил название клеток времени. Клетки времени и клетки места – это одни и те же нейроны, их проявление зависит от когнитивных задач (Eichenbaum, 2014). Нейроны гиппокампа могут кодировать подкрепление, особенно клетки вентрального гиппокампа (Jarzowski et al., 2022). Новые и неожиданные стимулы всех модальностей вызывают реакцию нейронов гиппокампа (Vinogradova, 2001). У людей обнаружены гиппокампальные нейроны, реагирующие на образы популярного политика или любимой актрисы (Quiroga et al., 2005).

С другой стороны, многочисленные исследования на грызунах показывают, что нейроны поля CA3, латеральной и медиальной энторинальной коры кодируют разные аспекты информации (рис. 1). Нейроны поля CA3 и медиальной энторинальной коры имеют сильную привязку к положению животного в пространстве и слабо модулируются другими факторами, например получением награды (Duvell et al., 2019; Issa et al. 2024). Нейроны латеральной энторинальной коры, напротив,

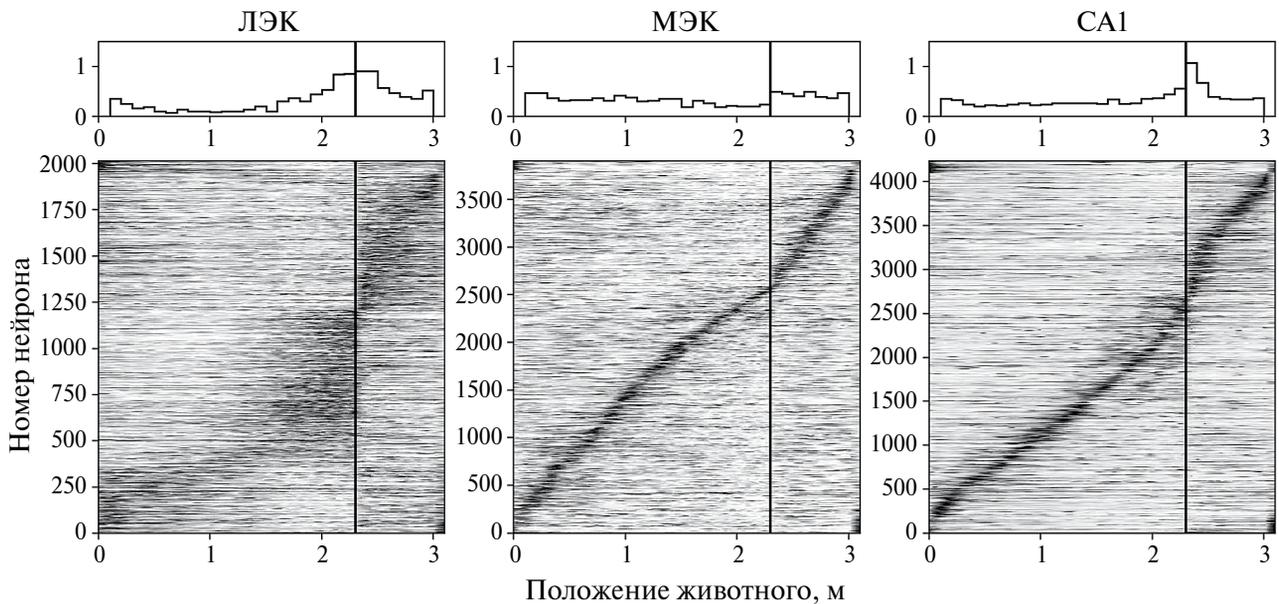
имеют слабую корреляцию с положением животного в пространстве и кодируют непространственные аспекты информации: получение награды (Issa et al., 2024), предметы (вне зависимости от расположения) (Tsao et al., 2013), запахи (Sugar, Moser, 2019). Таким образом, пространственная и непространственная память имеют частично различные механизмы, однако в некоторых областях мозга пространственные и непространственные аспекты памяти смешиваются.

Интересная гипотеза высказана в работе Э. Мозера и Бужаки. Авторы предполагают, что пространственная память – эволюционно первая форма памяти. Семантическая и эпизодическая формы памяти возникли на основе пространственной памяти, используя механизмы и нейронные сети последней (Buzsáki, Moser, 2013). В частности, Мозер и Бужаки опираются на данные на людях, полученные с помощью фМРТ и ПЭТ. Размышления о будущем, воспоминание о прошлом, понимание точки зрения других и навигация часто отражают работу одной и той же сети мозга. Эти способности проявляются в примерно одинаковом возрасте и имеют общую функциональную анатомию, включающую лобную и срединно-височную системы, которые традиционно связаны с планированием, эпизодической памятью и стандартными (пассивными) когнитивными состояниями (Buckner, Carroll, 2007). Если эта гипотеза верна, то результаты по механизмам пространственной памяти возможно будет обобщить и понять другие аспекты работы мозга.

В заключение данного раздела отметим, что пространственная память представляется в мозге в аллостерических и эгоцентрических координатах. Кодирование пространства в эгоцентрических координатах показано в вентромедиальном стриатуме (Hinman et al., 2019), париетальной (Wilber et al., 2014), постриальной (LaChance et al., 2019) и ретросплицеарной коре (Alexander et al., 2020).

Нейроны гиппокампа и медиальной энторинальной коры кодируют пространство в преимущественно аллостерических координатах, т.е. активность нейронов в большей степени связана с точным положением животного в лабиринте (Buzsáki, Moser, 2013; Wang et al., 2018).

В недавней работе была представлена оценка для поля CA1 у мышей. Было показано, что около 13% пирамидных клеток проявляют свойства эгоцентрического кодирования. При этом 43% нейронов проявляли свойства классических клеток места, т.е. кодировали пространство в аллостерических координатах (Zhang et al., 2024). Вероятно, что пирамидные нейроны поля CA1 наследовали эгоцентрические представления от нейронов латеральной энторинальной коры. Нейроны ЛЭК могут кодировать направление головы животного на объект в лабиринте (Wang et al., 2018).



**Рис. 1.** Активность нейронов латеральной (ЛЭК), медиальной (МЭК) энторинальной коры и поля CA1 при предъявлении награды. Мыши с фиксированной головой перемещаются по линейной дорожке в виртуальной реальности для получения награды за воду. Пространственно модулированные нейроны отсортированы по тому, где их активность достигла максимума. Каждая строка нижней серии графиков представляет собой возбуждение одного нейрона, нормализованное до его максимального значения. Верхняя серия графиков – гистограммы мест, где нейроны достигали максимального возбуждения. Черная полоса на всех графиках – место, в котором мышь получала награду. Данные из статьи (Issa et al., 2024).  
**Fig. 1.** Activity of neurons of the lateral (LEC), medial (MEC) entorhinal cortex and the CA1 field upon presentation of a reward. Mice with a fixed head move along a linear track in virtual reality to receive a reward for water. Spatially modulated neurons are sorted by where their activity has reached its maximum. Each row of the lower series of graphs represents the excitation of one neuron, normalized to its maximum value. The upper series of graphs are histograms of the places where the neurons reached maximum excitation. The black bar on all charts is the place where the mouse received the reward. Data from the article (Issa et al., 2024).

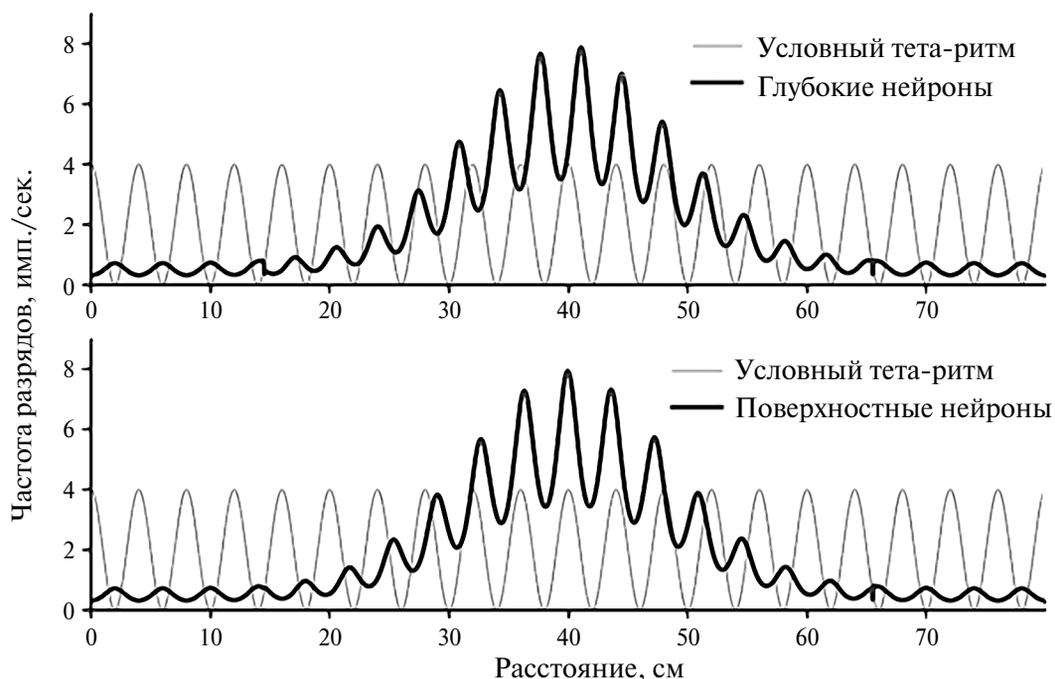
Многие авторы подчеркивают, что карты пространства, представленные в гиппокампальной формации, кодируются в аллоцентрической системе, однако моторные действия представлены в эгоцентрической системе. При передаче сигнала из гиппокампа происходит изменение форматов представления информации.

### ЧАСТОТНОЕ И ФАЗОВОЕ КОДИРОВАНИЕ

Средняя частота разрядов пирамидных нейронов составляет около 0.5 импульсов в секунду. При забегании животного в поле места нейрона частота его разрядов увеличивается в среднем до 5 импульсов в секунду (рис. 2) (Mizuseki et al., 2012; Oliva et al., 2016). Поле места чаще всего имеет форму гауссианы со стандартным отклонением около 8 см, полный размер полей места составляет около 50 см (Mizuseki et al., 2012; Oliva et al., 2016). В нескольких исследованиях сообщалось, что форма полей места несимметрична и имеет тенденцию к вытягиванию в ту сторону, с которой животное забегает в поле места (Mehta et al., 2000, 1997). Однако большинство авторов пишут о симметричной форме

полей места (Frank et al., 2004; Mizuseki et al., 2012; Oliva et al., 2016). Эффект увеличения частоты разрядов нейронов в поле места называют частотным кодированием.

При нахождении животного в поле места не только увеличивается частота разрядов клеток места, но и меняется характер привязки их активности к фазе тета-ритма. Пирамидные нейроны поля CA1 вне их поля места разряжаются редкими импульсами преимущественно на минимуме тета-волны (Mizuseki et al., 2009; Somogyi et al., 2014). Во время пробегания животным поля места фаза разрядов клеток места смещается с восходящей фазы тета-ритма через минимум на нисходящую фазу, т.е. межимпульсный интервал немного меньше периода тета-цикла (рис. 2). Это явление получило название фазовой прецессии (Burgess, O’Keefe, 2011; O’Keefe, Recce, 1993). Эффект фазовой прецессии проявляется у 30–50% клеток места (Guardamagna et al., 2023; Zutshi et al., 2022). Фаза тета-ритма, в которой происходит разряд клетки места, точнее предсказывает положение животного, чем средняя частота разрядов нейрона (Huxter et al., 2003). Этот эффект получил название фазового кодирования.



**Рис. 2.** Пример идеализированной активности клеток места с эффектом фазовой прецессии. Показана зависимость средней частоты разрядов глубоких и поверхностных пирамидных нейронов от положения животного в пространстве. Показана привязка пирамидных нейронов к фазе тета-ритма вне поля места. На представленных графиках для глубоких и поверхностных нейронов отличаются наклон и начальная фаза прецессии: для глубоких нейронов наклон  $15^\circ/\text{см}$ , начальная фаза  $270^\circ$ , для поверхностных нейронов наклон  $8^\circ/\text{см}$ , начальная фаза  $210^\circ$ . Аппроксимация активности клеток места произведена на основе экспериментальных данных (Sharif et al., 2021) и (Oliva et al., 2016). Отметим, что параметры фазовой прецессии сильно варьируют при выполнении разных когнитивных тестов, приведенные параметры следует рассматривать лишь как пример одного из возможных вариантов.

**Fig. 2.** An example of the idealized activity of place cells with the effect of phase precession. The dependence of the mean firing rate of deep and superficial pyramidal neurons on the position of the animal in space is shown. The binding of pyramidal neurons to the theta rhythm phase outside the field of location is shown. In the presented plots, the slope and the initial phase of precession differ for deep and surface neurons: for deep neurons, the slope is  $15^\circ/\text{cm}$ , the initial phase is  $270^\circ$ , for surface neurons, the slope is  $8^\circ/\text{cm}$ , the initial phase is  $210^\circ$ . The approximation of the activity of the place cells was made on the basis of experimental data (Sharif et al., 2021) and (Oliva et al., 2016). Note that the parameters of phase precession vary greatly when performing different cognitive tests, these parameters should be considered only as an example of one of the possible options.

Частотный и фазовый код могут существовать отдельно. Известны несколько примеров фазового кодирования без частотного вне гиппокампа — в вентральном стриатуме и латеральной септальной области. Нейроны этих областей разряжались с постоянной частотой во время навигации животного в лабиринте, однако в каждом месте разряды приходились на свою фазу тета-ритма, регистрируемого в поле CA1 (Meer, Redish, 2011; Tingley, Buzsáki, 2018).

В последующих разделах мы обсудим последние данные о возникновении, особенностях и роли этих видов кодирования.

#### *Роль возбуждающих входов в кодировании информации в поле CA1*

Поле CA1 получает пространственную информацию из поля CA3 и МЭК. Проведено множество исследований того, как происходит объединение

этих потоков информации. Доминирующее представление состоит в том, что возбуждение клетки места при забегании животного в поле места обеспечивается входом от ЭК, а при выбегании главная роль в поддержании импульсной активности переходит к входу от поля СА3 (Fernández-Ruiz et al., 2017; Lasztóczy, Klausberger, 2016). Эта гипотеза поддерживается несколькими категориями данных.

Первая категория данных заключается во временной динамике гамма-ритмов. В поле СА1 выделяют три гамма-ритма: медленный (25–45 Гц), средний (55–80 Гц) и быстрый (90–120 Гц) (Belluscio et al., 2012; Colgin, 2016a; Csicsvari et al., 2003). Каждый гамма-ритм имеет свои механизмы и поведенческие корреляты (Buzsáki, Wang, 2012; Colgin, 2015; Mysyn, Shubina, 2022). В частности, медленный гамма-ритм генерируется в поле СА1 благодаря входу из поля СА3, а источником среднего гамма-ритма является вход из МЭК (Colgin, 2016b, 2015; Schomburg et al., 2014). При беге животного в лабиринте часто наблюдают сначала серию всплесков среднего гамма-ритма, а затем медленного гамма-ритма (Fernández-Ruiz et al., 2017; Lasztóczy, Klausberger, 2016). Более того, клетки места демонстрируют динамику привязки к фазе гамма-ритмов. При забегании животного в поле места пирамидные нейроны сильнее привязаны к фазе среднего гамма-ритма, а при выбегании из поля места разряды клеток места демонстрируют привязку к фазе медленного гамма-ритма (Fernández-Ruiz et al., 2017; Lasztóczy, Klausberger, 2016; Schomburg et al., 2014). Дополнительные доказательства получены с помощью анализа источников тока в радиальном направлении. При забегании животного в поле места доминируют токи в *stratum lacunosum moleculare*, а при выбегании – в *stratum radiatum*, т.е. в слоях, куда приходят входы от МЭК и поля СА3 соответственно (Fernández-Ruiz et al., 2017; Lasztóczy, Klausberger, 2016; Schomburg et al., 2014).

Вторая категория данных, поддерживающих гипотезу о попеременном возбуждении клеток места, – это фазовые отношения входов относительно тета-ритма. Пирамидные нейроны поля СА3 преимущественно разряжаются на нисходящей волне тета-ритма в пирамидном слое поля СА1. Нейроны 3-го слоя МЭК разряжаются на восходящей фазе тета-ритма (Mizuseki et al., 2009). Такая структура возбуждения хорошо объясняет эффект фазовой прецессии за счет муарового эффекта от наложения двух осцилляторных входов, сдвинутых по фазе, в результате получают осцилляции большей частоты, нежели входящие сигналы. Возможность формирования фазовой прецессии за счет такого механизма продемонстрирована во множестве вычислительных моделей (Burgess, O’Keefe, 2011; Grienberger et al., 2017; Kamondi et al., 1998; Magee, 2001; Vandyshev, Mysyn, 2023).

Интересная интерпретация смены доминирующего входа приведена в обзоре из группы Лисмана (Sanders et al., 2015). Авторы полагают, что первая половина каждого тета-цикла посвящена вычислению текущего местоположения животного, а вторая – построению карты внутри гиппокампа.

В прямых экспериментах не удалось подтвердить двойной контроль клеток места. В исследовании (Middleton, McHugh, 2016) блокировали передачу сигнала по коллатералям Шаффера с помощью контролируемой экспрессии токсина столбняка в пирамидных нейронах поля СА3. Эта модификация полностью выключала все связи от пирамидных нейронов поля СА3 на все другие типы клеток. Авторы обнаружили снижение пространственной модуляции у клеток места в поле СА1, однако небольшая часть нейронов сохраняла фазовую прецессию. В работе Зутши с коллегами (Zutshi et al., 2022) с помощью фармакогенетических методов блокировали нейронную активность в поле СА3 и МЭК. Авторы обнаружили, что число клеток места с фазовой прецессией снижалось с 30% в контроле до 15–21% при блокаде одного из входов. Даже при одновременной блокаде ипсилатеральной блокаде МЭК и СА3, у 13% клеток места сохранялась фазовая прецессия. Эти данные опровергают гипотезу о попеременном возбуждении клеток места. Для формирования фазовой прецессии путем интерференции необходимы оба входа, блокада каждого полностью разрушает эффект фазовой прецессии (Vandyshev, Mysyn, 2023). Работа Зутши с коллегами ставит новые вопросы об источнике информации для клеток места в условиях блокады основных входов. Сами авторы предполагают, что сеть поля СА1 самостоятельно может поддерживать активность клеток места. Однако, вероятно, блокада входов была неполной. В еще одной серии экспериментов авторы блокировали нейронную активность пирамидных нейронов в поле СА1. Несмотря на блокаду, у части клеток места активность сохранялась, хотя и значительно снижалась (Zutshi et al., 2022). Поскольку для блокады нейронной активности в МЭК и поле СА3 использовали те же экспериментальные техники, то, вероятнее всего, и в этих областях пространственно модулированная активность не подавлялась полностью.

В работе (Guan et al., 2021) показано, что в формировании клеток места участвуют входы не только из ипсилатерального поля СА3, но и из поля СА3 контралатерального полушария. Это еще одно возможное решение проблемы источников информации для пространственной модуляции в работе Зутши.

Возможность существования клеток места без входа со стороны МЭК находит доказательства в исследованиях развития мозга. В онтогенезе клетки места обнаруживаются до созревания

клеток решеток. Однако после созревания клеток решеток пространственная специфичность клеток места возрастает (Wills, Sacucci, 2014).

Несмотря на споры о вкладе прямого входа по перфорирующему пути в контроле клеток места, факт передачи информации по перфорирующему пути в зрелом мозге хорошо доказан. Блокада нейронной активности в МЭК или разрушение паттернов клеток решеток вызывает перестройку карт клеток места (Brandon et al., 2011; Newman et al., 2014; Schlesiger et al., 2018; Zutshi et al., 2022). Однако, вероятно, значительная часть этого эффекта связана не с прямыми проекциями в поле CA1, а с переключениями через зубчатую фасцию и поле CA3. Основной путь в поле CA1 из МЭК идет от нейронов 3-го слоя, в то время как клетки решетки в основном находятся во 2-м слое (Diehl et al., 2017; Kazanovich, Mysyn, 2018; Witter et al., 2017; Казанович, Мысин, 2015).

#### *Роль торможения в формировании кодирования*

Увеличение частоты разрядов пирамидного нейрона в поле места говорит о повышенном возбуждении и/или сниженном торможении пирамидного нейрона в этот момент времени. Усиление возбуждения хорошо доказано (Grienberger et al., 2017; Harvey et al., 2009; Zutshi et al., 2022). Исследования о вкладе возбуждающих входов в поле CA1 мы обсудили выше. В исследованиях вклада торможения получены противоречивые результаты. Часть работ демонстрируют доказательства одинакового уровня торможения клеток места внутри и вне поля места. Другие работы показывают снижение торможения в центре поля места.

Гипотеза о равномерном торможении пирамидных нейронов подтверждается в работе Гринберга с коллегами (Grienberger et al., 2017). Авторы внутриклеточно регистрировали пирамидные нейроны поля CA1. Гринберг с коллегами экспериментировали с неселективным оптогенетическим торможением интернейронов всех типов, растормаживая пирамидные клетки. Выводы основаны на трех экспериментальных эффектах. Растормаживание пирамидных клеток внутри поля увеличивает частоту их разрядов больше, чем вне поля места. Если бы торможение в центре поля места было бы снижено, то активация пирамидных нейронов была бы незначительна. Соматическое входное сопротивление пирамидных клеток было однородным внутри и вне поля места в контроле и в экспериментах с растормаживанием. Характерное время автокорреляции соматического потенциала пирамидного нейрона незначительно увеличивалось (примерно на 10%) внутри и вне поля места при растормаживании пирамидных клеток (Grienberger et al., 2017).

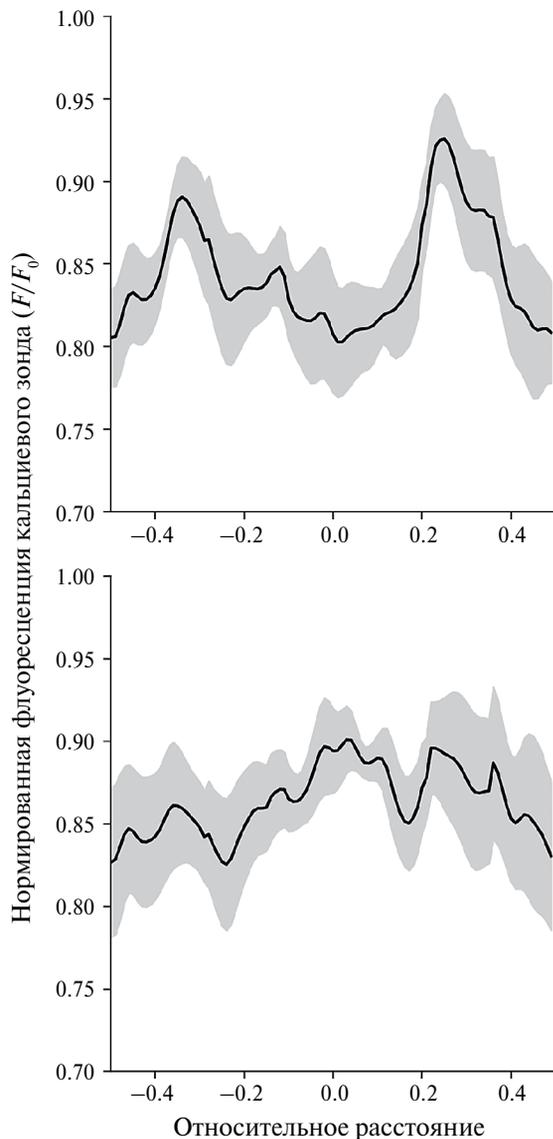
К аналогичным выводам пришли авторы теоретического исследования (Vandyshev, Mysyn, 2023). В этом исследовании авторы искали оптимальную структуру входов на пирамидный нейрон, которая бы позволяла воспроизвести увеличение частоты разрядов в поле места и фазовую прецессию. Равномерное торможение наилучшим образом позволяло воспроизвести поведение клеток места (Vandyshev, Mysyn, 2023).

Каждая популяция интернейронов модулируется тета-ритмом (Somogyi et al., 2014). Это выражается в том, что каждая популяция имеет фазу тета-ритма, в которой вероятность разрядов ее нейронов максимальна. Несмотря на отсутствие пространственной модуляции, входы от разных популяций интернейронов могут осуществлять торможение пирамидных клеток в разных фазах тета-ритма. Это может вносить вклад в стабилизацию фазовой прецессии. Это показано в моделях (Grienberger et al., 2017; Vandyshev, Mysyn, 2023) и в экспериментах. Неселективное подавление интернейронов снижало силу фазовой прецессии (Grienberger et al., 2017).

Результаты в пользу гипотезы о снижении торможения в центре поля места получены в нескольких статьях. Валеро с соавт. сделали эксперименты, аналогичные экспериментам Гринберга, но не с торможением, а с неселективным оптогенетическим возбуждением интернейронов поля CA1 (Valero et al., 2022). Они обнаружили снижение пространственной модуляции активности клеток места. В другой серии экспериментов авторы возбуждали пирамидные клетки внутри и вне поля места. Результаты показали, что частота разрядов пирамидных нейронов сильнее увеличивается в поле места, чем вне его. Авторы объяснили эти результаты снижением торможения в центре поля места (Valero et al., 2022).

Прямые доказательства снижения торможения в центре поля места показали Гейллер с соавт. (рис. 3) (Geiller et al., 2022). Авторы использовали вирусы бешенства для доставки флуоресцентных меток в пресинаптические клетки через синапсы. Исследователи метили несколько пирамидных клеток и их пресинаптические нейроны разными флуоресцентными белками. Также во все нейроны в поле CA1 (либо в тормозные, либо в пирамидные) доставлялся вектор кальциевого зонда для измерения активности нейронов. Эксперименты показали, что в центре поля места пирамидного нейрона его пресинаптические интернейроны снижают свою активность в среднем на 10% (Geiller et al., 2022).

Результаты о неравномерном торможении частично поддерживаются данными об активности VIP-экспрессирующих интернейронов. Эти клетки тормозят другие популяции интернейронов. Часть VIP-клеток активируется при нахождении



**Рис. 3.** Активность интернейронов во время бега мыши по линейному треку (среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего), выровненная относительно центра поля места. Размер поля места каждой клетки места ( $n = 8$ ) отнормирован к интервалу от  $-0.5$  до  $0.5$ , абсолютные значения полей места составляли  $33.2 \pm 3.8$  см (среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего). Верхний график показывает зависимость активности пресинаптических интернейронов для клетки места. Нижний график показывает активность случайных интернейронов в это же время. Данные из статьи (Geiller et al., 2022).

**Fig. 3.** The activity of interneurons while the mouse is running along a linear track (mean  $\pm$  standard error of mean), aligned relative to the center of the field of the place. The size of the place field of each place cell ( $n = 8$ ) was adjusted to the range from  $-0.5$  to  $0.5$ , the absolute values of the place fields were  $33.2 \pm 3.8$  cm (average  $\pm$  standard error of mean). The upper plot shows the dependence of the activity of presynaptic interneurons for the place cell. The lower plot shows the activity of random interneurons at the same time. Data from the article (Geller et al., 2022).

животного в месте, где оно получает награду. Это приводит к подавлению разрядов интернейронов, и происходит растормаживание пирамидных клеток (Turi et al., 2019). Прямые эксперименты с оптогенетическим подавлением VIP-интернейронов показывают снижение числа клеток места, кодирующих места получения подкрепления (Turi et al., 2019).

Облегчение формирования клеток места в новой среде, вероятно, также обеспечивается снижением торможения. PV-корзинчатые и OLM-нейроны значительно снижают частоту разрядов при попадании животного в неизвестный лабиринт (Arriaga, Han, 2019).

Работы о вкладе отдельных групп интернейронов в формирование активности клеток места и фазовую прецессию малочисленны. Исследование аксо-аксональных клеток показывает, что эти нейроны играют важную роль в контроле активности пирамидных нейронов вне поля места. Оптогенетическое торможение аксо-аксональных нейронов приводит к активации пирамидных клеток вне своих мест и перестройке представления карты (Dudok et al., 2021), хотя это исследование не раскрывает вклада аксо-аксональных нейронов в фазовую прецессию.

Ройер с соавт. показали: оптогенетическое подавление PV-нейронов увеличивает частоту разрядов клеток места в центре поля места и ослабляет фазовую прецессию, сдвигая активность пирамид на нисходящую фазу тета-ритма при забегании в поле места (Royer et al., 2012). В другой работе показано, что оптогенетическое подавление PV-нейронов вызывает нарушение пространственной памяти (Murray et al., 2011). Можно предполагать, что эффекты, полученные в работах (Murray et al., 2011; Royer et al., 2012), частично обусловлены подавлением аксо-аксональных нейронов. Аксо-аксональные интернейроны также экспрессируют парвальбумин (Klausberger et al., 2003), поэтому оптогенетическое торможение действовало и на эти клетки. Эксперименты на мышах с отсутствием NMDA-рецепторов на PV-нейронах также показывают снижение пространственной модуляции клеток места (Korotkova et al., 2010).

Оптогенетическое подавление OLM-клеток вызывает увеличение частоты разрядов клеток места в поле места, но не оказывает влияния на фазовую прецессию (Royer et al., 2012).

Имеются косвенные данные о вовлечении перисоматического торможения от ССК-экспрессирующих корзинчатых нейронов в формирование клеток места. У мышей с нокаутом гена ErbB4, отвечающим за формирование связей от ССК-нейронов на пирамидные клетки, нарушено формирование клеток места и пространственная память (del Pino et al., 2017).

Вопрос о роли торможения в обработке информации в поле CA1 остается открытым. Множество

косвенных данных указывают на ключевую роль торможения. Источниками 90% всех локальных связей пирамидного нейрона являются тормозные клетки (Geiller et al., 2022) (если учесть внешние афференты, то число возбуждающих связей будет доминировать и составлять около 96% (Bezair, Soltész, 2013)). Поле CA1 имеет самую сложную сеть тормозных нейронов в гиппокампальной формации. Согласно базе данных Hippocampome в поле CA1 выделяют 38 типов тормозных нейронов. В других областях гиппокампальной формации число классов тормозных нейронов намного меньше. Например, в поле CA3 21 класс, в зубчатой фасции 13, в субикулуме всего 1 класс (Attili et al., 2022).

С другой стороны, интернейроны составляют всего от 9 до 12% от нейронов в поле CA1 (Bezair, Soltész, 2013; Mizuseki et al., 2014). При этом интернейроны разных типов имеют сильно отличающуюся численность. Например, аксо-аксональные клетки составляют всего 3.8% от интернейронов, или 0.035% от всех нейронов поля CA1 (Bezair, Soltész, 2013).

Активность интернейронов имеет более низкую, чем у пирамидных нейронов, привязку к положению животного в пространстве (Ego-Stengel, Wilson, 2007; Geiller et al., 2020; Hangya et al., 2010). Причем метрики корреляции активности клеток и координат животного в лабиринте одинаковы у всех популярных интернейронов (Geiller et al., 2020).

Все эти косвенные факты свидетельствуют в пользу гипотезы равномерного торможения. Можно предположить, что интернейроны не кодируют информацию, а лишь модулируют активность пирамидных клеток за счет балансирования торможения на разных фазах тета-ритма. В этом контексте распределение активности интернейронов по фазам тета-ритма является важной частью кодирования информации в поле CA1. Однако и гипотеза о снижении торможения в центре поля места имеет существенные экспериментальные основания. Решения этого противоречия в современной литературе не предложено.

### **Микроорганизация кодирования в поле CA1**

Микроорганизация – это объединение нейронов в один ансамбль по признаку анатомической близости. Иными словами, это явление означает, что нейроны, расположенные близко, имеют тенденцию проявлять близкие ответы на внешние стимулы и демонстрировать похожую активность при кодировании информации. Наиболее известным примером микроорганизации являются ориентационные колонки в первичной зрительной коре: нейроны, кодирующие близкие углы наклона зрительного стимула, находятся анатомически близко (Ibbotson, Jung, 2020).

В гиппокампальной формации микроорганизация показана для клеток решетки в медиальной

энторинальной коре (Heys et al., 2014). Вероятность кодирования клетками решетки одного места трека изменяется с расстоянием между клетками по гауссиане, а сами нейроны кластеризованы в соответствии с картой места. Предполагается, что это результат организации связей клеток решеток через тормозные интернейроны по типу сети с непрерывным аттрактором (Burak, 2014; Hasselmo, Brandon, 2012; Si et al., 2014).

При этом, несмотря на большое количество данных об активности клеток места поля CA1 гиппокампа, до последнего времени эти данные либо не указывали на такую микроорганизацию, либо показывали ее отсутствие.

В большинстве работ записи локальных полевых потенциалов показывали, что одно поле места кодируется нейронами, регистрируемыми с разных электродов и находящимися на расстоянии в несколько сотен микрон, при этом нейроны, записываемые с одного электрода, часто принадлежат разным полям места (Harris et al., 2003).

Получить прямые данные о микроорганизации позволили методы двухфотонной микроскопии и оптогенетики. Например, при помощи кальциевого имиджинга была показана значительная корреляция активности близко расположенных (< 35 микрон) нейронов (Dombeck et al., 2010).

В статье (Pavlidis et al., 2019) показано, что пирамидные нейроны поля CA1 и CA3 при кодировании новых полей места группируются в кластеры соответственно этим полям места. В работе для визуализации функциональной организации использовался флуоресцирующий белок, под промотором зависящего от активности нейрона раннего гена *Zif268*. Грызуны исследовали новое для них место, что приводило к формированию новых карт места. Клетки места, кодирующие эти места, более активны, чем не кодирующие, что провоцировало в них экспрессию гена. Из анализа срезов активных областей было видно, что флуоресцирующие клетки разбиваются на кластеры. При повторном исследовании крысами тех же арен электрофизиологическими методами было подтверждено, что клетки разных кластеров разряжаются преимущественно в разных, соответствующих местах лабиринта. При этом явной кластеризация становится только при определенных условиях – при экспериментах в ручкавных лабиринтах или при ограничении передвижения животного по лабиринту. При свободном исследовании всего лабиринта распределение активности пирамидных нейронов в анатомическом пространстве существенно более равномерное (Pavlidis et al., 2019).

В статье (Chen et al., 2023) также показано, что кластеризация изменяется со временем и при изменении деталей полей места. Методом кальциевого имиджинга *in vivo* отслеживалась активность 277 пирамидных нейронов поля CA1. При свободном

исследовании животным лабиринта выделялись группы нейронов, активных в один промежуток времени. Далее при визуализации было показано, что 4 выделенные группы коррелированных по времени нейронов соответствуют 4 кластерам в анатомическом пространстве. Характерный размер кластера составляет около 100 мкм. При этом коррелированность по времени нейронов на границе из разных кластеров примерно на 60% ниже коррелированности нейронов на границе, но в пределах одного кластера. Также исследовалась стабильность кластеризации – при разных пробежках в одном и том же лабиринте и при разных его конфигурациях. Показано, что кластеризация меняется динамически и 35–40% нейронов остаются в тех же кластерах. Как предполагают авторы, влияние на формирование кластеров оказывают особенности траекторий пробежек животным в лабиринте и направлений головы во время пробежек (Chen et al., 2023).

Данные о микроорганизации очень хорошо соотносятся с другими результатами, представленными в работе (рис. 4) (Geiller et al., 2022). Мы уже

упоминали работу Гейлера с коллегами в разделе о роли тормозных входов. Авторы определяли структуру входов на клетки места с помощью векторов на основе вирусов бешенства. Работа показала наличие существенной локальной связности между пирамидными клетками – плотность связей приблизительно 10%. При этом в среднем связаны нейроны, находящиеся на удалении около 100 мкм, что совпадает с размером кластеров клеток места (Chen et al., 2023). Таким образом, микроорганизация может поддерживаться плотными возбуждающими локальными связями между пирамидными нейронами.

**Кодирование информации глубокими и поверхностными пирамидными нейронами**

Главная структурная особенность пирамидальных нейронов – это тело конической формы, напоминающей пирамиду. Другими структурными особенностями пирамидальной клетки являются множество коротких базальных дендритов,



**Рис. 4.** Вероятность установления связи между пирамидными нейронами в поле CA1 в зависимости от расстояния между телами клеток. Штриховой линией отмечена медиана распределения 110 мкм. Данные из статьи (Geiller et al., 2022).  
**Fig. 4.** The probability of establishing a connection between pyramidal neurons in the CA1 field depends on the distance between the cells. The dashed line marks the median of distribution 110 microns. Data from the article (Geller et al., 2022).

выходящих из основания «пирамиды», и большой апикальный дендрит, выходящий из верхушки «пирамиды» (Spruston, 2008). В соответствии с расположением частей пирамидных нейронов поле CA1 традиционно подразделяется на 4 слоя: *stratum oriens*, *stratum pyramidale*, *stratum radiatum*, *stratum lacunosum moleculare* (рис. 5). В *stratum pyramidale* находятся тела пирамидных нейронов, в *stratum oriens* базальные дендриты. В *stratum radiatum* находятся проксимальные неветвящиеся части апикального дендрита. В *stratum lacunosum moleculare* апикальные дендриты активно ветвятся и формируют множество мелких веточек (Spruston, 2008). В поле CA1 слои располагаются вдоль радиальной оси, т.е. оси, проходящей из центра мозга к его поверхности.

Долгое время считалось, что пирамидные нейроны анатомически и функционально однородны. Однако большой набор экспериментальных данных показывает, что пирамидные нейроны подразделяются на два подслоя (Mizuseki et al., 2011; Valero, de la Prida, 2018). Нейроны, тела которых располагаются ближе к *stratum radiatum*, называются поверхностными. В свою очередь нейроны, тела которых располагаются ближе к *stratum lacunosum moleculare*, называются глубокими (рис. 5).

Такая номенклатура возникла в силу развития гиппокампа в онтогенезе. Пирамидные клетки гиппокампа рождаются в перивентрикулярной зоне и далее мигрируют радиально (в сторону поверхности мозга), при этом более старые клетки остаются ближе к желудочку со стороны *stratum oriens*, а молодые мигрируют к границе *stratum radiatum*. Поэтому поверхностные нейроны в действительности находятся ниже по радиальной оси. В дальнейшем мы будем придерживаться терминологии, в соответствии с которой поверхностные нейроны находятся в *stratum pyramidale*, а глубокие – в *stratum oriens* (Geiller et al., 2017b).

Разделение популяции пирамидных нейронов относительно радиальной оси осмысленно не только для уточнения местоположения клетки. Целый ряд исследований показывает, что между поверхностными нейронами и глубокими нейронами существуют значимые отличия. Мы адресуем читателя к обзорам (Geiller et al., 2017b; Valero, de la Prida, 2018), которые рассматривают исследования в этой области.

В этом обзоре мы фокусируемся на исследованиях, не попавших в вышеуказанные обзоры. Но для введения в контекст мы будем прибегать и к более ранним исследованиям. Поверхностные и глубокие нейроны различаются генетическими маркерами, небольшими морфологическими признаками, афферентными связями и функциональными показателями в поведенческих тестах (Geiller et al., 2017b; Valero, de la Prida, 2018)

Связи, идущие от интернейронов на пирамидные клетки, отличаются в зависимости от слоя,

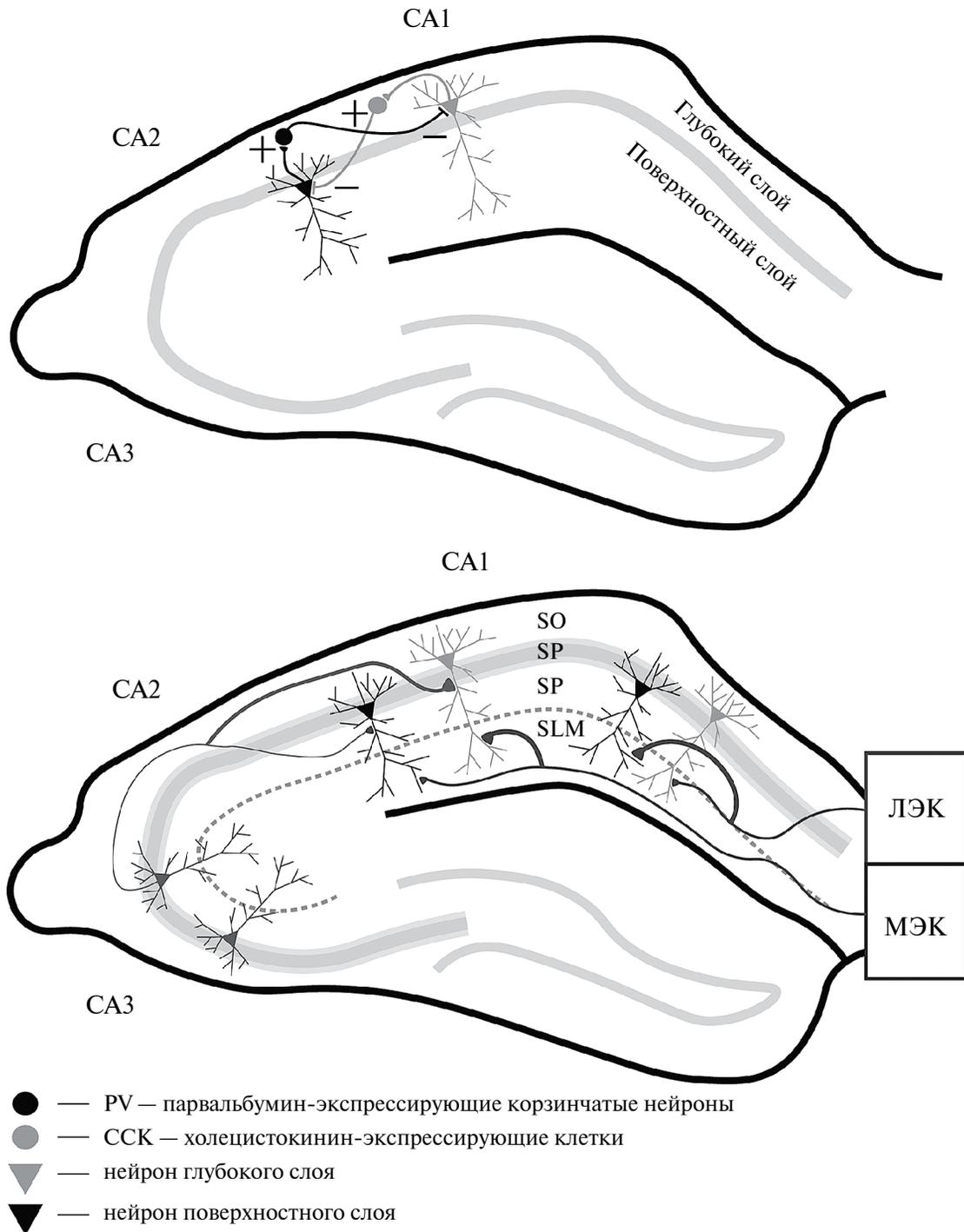
в котором находятся пирамидные клетки. В исследовании (Lee et al., 2014) были показаны свойства связей между PV-интернейронами и пирамидными клетками. Пирамидные нейроны поверхностного слоя получают больше синаптических связей от PV-нейронов, чем глубокие (рис. 5). Этот результат подтверждается в другом исследовании (English et al., 2017). Глубокие нейроны, в свою очередь, имели больше возбуждающих связей на PV-клетки (Lee et al., 2014). Авторы также обнаружили, что постсинаптический ответ на торможение был почти в три раза выше у глубоких пирамидных нейронов. В отличие от аналогичных сетей коры (связь «пирамидный нейрон – интернейрон»), не было обнаружено зависимости между силой связи от интернейронов на пирамидную клетку и наличием обратной связи от пирамидной клетки на интернейрон (Soltesz, Losonczy, 2018).

Для ССК ГАМКергических нейронов не было показано различия в плотности связей с пирамидными нейронами (Lee et al., 2014). Однако последнее утверждение противоречит данным, полученным в работе (Valero et al., 2015). Авторы обнаружили, что во время риппл-осцилляций ССК-нейроны сильнее тормозят поверхностные, чем глубокие пирамидные нейроны. Если следовать интерпретации авторов, различная сила торможения и различные фазы активности PV-нейронов и ССК-нейронов приводят к различной активности поверхностных и глубоких пирамидных клеток во время риппл-осцилляций.

Возможная важность различий в торможении PV-нейронами и ССК-нейронами подтверждается результатами биофизически реалистичного моделирования (Navas-Olive et al., 2020). Перисоматическое торможение двумя видами интернейронов в симуляциях было основным фактором, который определял фазу импульсов пирамидных нейронов.

Глубокие и поверхностные пирамидные нейроны отличаются по плотности афферентных связей от поля CA3, латеральной (ЛЭК) и медиальной энторинальной коры (рис. 5). В работе (Kwon et al., 2018) авторы показали большую плотность синапсов коллатералей Шаффера на дендритах поверхностных пирамидальных клеток. Однако в другой статье имеются данные об отсутствии различий в амплитуде постсинаптических потенциалов глубоких и поверхностных нейронов при стимуляции коллатералей Шаффера на срезах гиппокампа (Masurkar et al., 2017).

Авторы работ (Li et al., 2017; Masurkar et al., 2017) установили, что нейроны ЛЭК чаще формировали возбуждающие связи с поверхностными нейронами CA1, в то время как нейроны медиальной энторинальной коры активировали глубокие пирамидные нейроны. В работе (Masurkar et al., 2017) авторы приводят результаты экспериментов с оптогенетическим возбуждением ЛЭК и МЭК.



**Рис. 5.** Схема расположения пирамидных нейронов в поверхностном и глубоком слое. На верхней схеме показаны антагонистические отношения между глубокими и поверхностными нейронами на основе данных из статьи (Berndt et al., 2023). На нижней схеме показана сила возбуждающих входов на глубокие и поверхностные нейроны на основе данных статей (Li et al., 2017; Masurkar et al., 2017; Sharif et al., 2021). Обозначения слоев: SO – stratum oriens, SP – stratum pyramidale, SR – stratum radiatum, SLM – stratum lacunosum moleculare.

**Fig. 5.** A schemes of the arrangement of pyramidal neurons in the superficial and deep layer. The upper scheme shows the antagonistic relationship between deep and superficial neurons based on data from the article (Berndt et al., 2023). The lower scheme shows the strength of excitatory inputs to deep and superficial neurons based on these articles (Li et al., 2017; Masurkar et al., 2017; Sharif et al., 2021). Layer designations: SO – stratum oriens, SP – stratum pyramidale, SR – stratum radiatum, SLM – stratum lacunosum moleculare.

Амплитуда постсинаптических потенциалов при стимуляции ЛЭК в поверхностных клетках больше в 3 раза, чем в глубоких. При стимуляции медиальной энторинальной коры наблюдается аналогичный эффект: ответы в глубоких нейронах сильнее.

В исследовании (Kohara et al., 2014) было показано, что вероятность связей из СА2 на пирамидные нейроны СА1 одинакова, вне зависимости от того, поверхностные клетки или глубокие. Однако ответ на единичный сигнал пресинаптического нейрона был более сильным в глубоких клетках. На силу ответа не влияли блокаторы ГАМК, что позволило авторам предположить, что разница в активации обусловлена исключительно возбуждающими синаптическими связями. В другой работе показали схожие результаты. Амплитуда постсинаптического ответа пирамидных клеток на возбуждение, приходящее из зоны СА2, одинакова в поверхностных и глубоких клетках. Однако в глубоких пирамидных нейронах время затухания было значительно короче. Блокада тормозных синапсов замедляла затухание постсинаптического ответа в глубоких пирамидных клетках и увеличивала их амплитуду, но не влияла на постсинаптические ответы в поверхностных клетках (Nasrallah et al., 2019).

Существуют данные об отличиях между биофизическими свойствами поверхностных и глубоких пирамидных нейронов. Ответ единичных клеток на постоянный ток отличался: частота импульсов глубоких нейронов была больше частоты ответа поверхностных нейронов (Masurkar et al., 2020). Однако в другой работе показаны одинаковые свойства этих популяций при подаче на них постоянного тока (Li et al., 2017).

Различия в афферентных входах определяют функциональные различия и особенности кодирования пространства глубокими и поверхностными нейронами. В работе (Sharif et al., 2021) авторы изучали частотное и фазовое кодирование при разном количестве пространственных ориентиров. Оказалось, что среды с большим и малым количеством ориентиров по-разному представлены поверхностными и глубокими пирамидными нейронами. 74% всех клеток места с полями места в зоне с большим количеством ориентиров были глубокими пирамидными клетками, в то время как 72% клеток места с малым количеством ориентиров были поверхностными пирамидными клетками. Авторы предполагают, что активация из поля СА3 преимущественно управляет клетками места в зоне с малым количеством ориентиров, в то время как энторинальная кора осуществляет более сильный контроль над пирамидными клетками в зоне с большим количеством ориентиров. Авторы обнаружили также, что различные популяции интернейронов по-разному участвуют в переходе между частотным и фазовым кодированием. Нейроны с более высокой частотой пачек импульсов и более высокой частотой разрядов

во время риппл-событий вероятнее тормозили пирамидные нейроны с активностью в зоне с большим количеством ориентиров.

В статье (Valero et al., 2015) авторы утверждают, что во время риппл-события активирующий сигнал из поля СА3 активирует оба типа пирамидных нейронов и оба типа интернейронов (PV-нейроны и ССК-нейроны). Торможение от PV-нейронов гиперполяризует глубокие нейроны. ССК-нейроны, однако, менее активны и поэтому тормозят поверхностные нейроны меньше. Это отличие приводит к различию в динамике потенциала нейронов: глубокие нейроны тормозятся, а поверхностные возбуждаются во время риппл-события (Valero et al., 2015). Эти данные указывают на наличие антагонизма между глубокими и поверхностными нейронами.

Существуют различия в тенденции синаптической пластичности в поверхностных и глубоких пирамидах. Активирующиеся глубокие пирамидные нейроны демонстрируют уменьшение силы синаптической связи из поля СА3, в то время как поверхностные нейроны ее увеличивают. Эти изменения отражаются в их активности при риппл-событиях (Berndt et al., 2023). При помощи кальциевого имиджинга авторы регистрировали поверхностные и глубокие пирамидные нейроны у грызунов. Животные осуществляли случайный поиск корма (random foraging, далее – RF) и обучение, ориентированное на цель (goal-oriented learning, далее – GOL). В одной и той же среде глубокие клетки меняли свое поле места чаще, чем поверхностные. Поля места глубоких пирамидных нейронов, с другой стороны, были более стабильными во время GOL. Также авторы показали, что выполнение задач GOL можно предсказывать по активности глубоких пирамидных нейронов. Авторы показывают существование зависимости между качеством репрезентации пространства в глубоком слое и результатом GOL (Berndt et al., 2023).

К похожему выводу приходят авторы (Geiller et al., 2017a). Результаты исследования показывают, что клетки в глубоком слое обеспечивают репрезентацию собственного положения и местоположения объектов, в то время как клетки с более слабыми ассоциациями с объектами представляют пространственное положение животного более глобально, используя как сенсорную информацию, так и информацию из памяти. Последние также могут использовать пространственную информацию. Объяснение может заключаться в различии афферентных связей: глубокий слой получает больше входных данных от поля СА2 и медиальной энторинальной коры, в то время как поверхностный слой активируется сигналами из поля СА3.

В статье (Li et al., 2017) инактивация связей между латеральной корой и глубокими пирамидными нейронами препятствовала ассоциативному обучению в задаче, основанной на обонянии.

При этом разница проявлялась только на третий день обучения. Инактивация не влияла на выполнение задания животными, которые приобрели навык до инактивации.

В заключение данного раздела отметим, что подавляющее большинство исследований глубоких и поверхностных пирамидных нейронов проведено на дорсальном гиппокампе. Неизвестно, существуют ли различия нейронов по радиальной оси в вентральном гиппокампе.

### *Кодирование информации по дорсовентральной оси*

Нейронная сеть гиппокампа функционально и структурно неоднородна вдоль дорсовентральной оси. Структурные отличия выражаются в различии экспрессии генов, плотности рецепторов и плотности связей с другими отделами мозга (Long et al., 2015; Strange et al., 2014; Yang et al., 2023). Детальное обсуждение вопроса отличий вентрального и дорсального гиппокампа выходит за пределы темы нашей статьи, мы можем лишь отослать читателя к обзорам по этой проблеме (Fanselow, Dong, 2010; Long et al., 2015; Malhotra et al., 2012; Strange et al., 2014). В контексте нашего обзора наиболее важен факт различия в плотности связей с другими структурами мозга. Дорсальный гиппокамп получает в основном зрительную, проприоцептивную и пространственную информацию через медиальную энторинальную кору от передней поясной извилины и ретроспленальной коры (Jones, Witter, 2007). Вентральный гиппокамп сильнее связан со структурами мозга, которые участвуют в регуляции эмоций и других аспектов непространственной информации: миндалиной, инфралимбической, прелимбической и ЛЭК, гипоталамусом (Fanselow, Dong, 2010; Jones, Witter, 2007; Strange et al., 2014). Изменения плотности связей происходят плавно по всей дорсовентральной оси гиппокампа.

Функциональные особенности дорсального и вентрального гиппокампа заключаются в свойствах клеток места и распространении тета-ритма. Фаза тета-ритма, регистрируемого в пирамидном слое, линейно увеличивается с расстоянием от дорсального полюса (Lubenov, Siapas, 2009; Patel et al., 2012; Zhang, Jacobs, 2015). Иными словами, тета-ритм — это бегущая волна. Активность как пирамидных клеток, так и интернейронов привязана преимущественно к локальному тета-ритму, т.е. эффект бегущей волны наблюдается и для нейронной активности (Forgo et al., 2015; Lubenov, Siapas, 2009; Patel et al., 2012; Zhang, Jacobs, 2015).

Существует несколько гипотез о механизмах возникновения бегущей волны: задержка распространения сигнала от медиальной септальной области, наведение из поля CA3 или ЭК и распространение по нейронной сети поля CA1.

Мы опустим детальное обсуждение каждой гипотезы, а отошлем читателей к оригинальным исследованиям и обзорам на эту тему (Forgo et al., 2015; Lubenov, Siapas, 2009; Patel et al., 2012; Zhang, Jacobs, 2015; Мысин, 2020). Отметим, что для поля CA1 прямых исследований для выявления механизмов распространения тета-ритма не проводилось. Бегущая волна тета-ритма показана в медиальной энторинальной коре (Hernández-Pérez, Cooper, Newman, 2020). Авторы этой работы пришли к выводу, что в медиальной энторинальной коре наиболее вероятен механизм распространения тета-ритма за счет локальных связей между возбуждающими нейронами. Последние исследования показывают, что в поле CA1 близко расположенные пирамидные нейроны имеют высокую вероятность образования связи (около 10%) (Geiller et al., 2022). Поэтому распространение тета-ритма по локальным связям между пирамидными нейронами возможно и в поле CA1. В этом контексте распространение тета-ритма — это отображение обработки информации нейронами, которую они передают от дорсального полюса к вентральному.

Измерения параметров клеток места показывают, что по направлению к вентральному полюсу происходит увеличение размера полей места и снижение эффекта фазовой прецессии (Jarzeowski et al., 2022; Kjelstrup et al., 2008; Maurer et al., 2005; Poucet, Thinus-Blanc, Muller, 1994; Royer et al., 2010). Аналогичный эффект наблюдается для клеток места в поле CA3 (Kjelstrup et al., 2008) и для клеток решеток в МЭК. В вентральной части медиальной энторинальной коры располагаются нейроны, обладающие наибольшим масштабом решетки (Brun et al., 2008). Большинство авторов связывают два этих эффекта, предполагая, что больший размер полей места в вентральном гиппокампе связан с тем, что сигнал приходит от больших по масштабу решеток из вентральной энторинальной коры (Moser, Rowland, Moser, 2015; Poulter, Hartley, Lever, 2018). Однако с помощью математического моделирования продемонстрировано, что больший размер полей места лучше объясняется большим непространственным компонентом входов на клетки места вентрального поля CA1, чем большим масштабом клеток решетки (Lyttle et al., 2013).

Существует несколько интерпретаций значения эффекта большего размера полей места в вентральном гиппокампе. Многие авторы предполагают, что нейроны вентрального поля CA1 кодируют преимущественно непространственную информацию, а наличие у них полей места — это неосновная функция (Fanselow, Dong, 2010; Strange et al., 2014). Множество исследований показывают более сильную вовлеченность вентрального гиппокампа в кодирование эмоционально окрашенных событий, тревожности и другой непространственной

информации. Нейроны вентрального гиппокампа сильнее реагируют на запахи (Keinath et al., 2014). При предъявлении подкрепления клетки места вентрального гиппокампа меняют свои поля места для кодирования локации, где произошло подкрепление (Jin, Lee, 2021). В другой работе показали, что в промежуточном гиппокампе есть нейроны, кодирующие только предсказание награды, вне зависимости от локации. В дорсальном гиппокампе также есть нейроны, предсказывающие награду, но только в конкретной локации (Jarzeowski et al., 2022). Еще в одной работе показано наличие в вентральном гиппокампе группы нейронов, кодирующих аппетит или отвращение к еде (Shpokayte et al., 2022).

Другие авторы считают, что наличие широкого диапазона размеров клеток места более оптимально для кодирования пространства в контексте запоминания и планирования маршрута, т.е., имея разный масштаб представления пространства, мозг может решать задачи навигации на разном уровне абстракции (Keinath et al., 2014; Sclaidorovich et al., 2020). Экспериментальные исследования подтверждают этот тезис. Доля нейронов, которые можно классифицировать как клетки места, остается постоянной по дорсовентральной оси и составляет около 45% (Jarzeowski et al., 2022). Блокада лидокаином вентрального гиппокампа нарушает вспоминание знакомого лабиринта, хотя и не нарушает запоминания нового лабиринта (Loureiro et al., 2012). Это говорит о том, что клетки места вентрального гиппокампа необходимы для извлечения памяти. Еще в одном исследовании авторы показали, что блокада и дорсального, и вентрального гиппокампа вызывала нарушения пространственной памяти в сложном лабиринте с перегородками. При этом авторы не наблюдали ухудшения пространственной памяти в лабиринте без перегородок (Contreras et al., 2018).

#### *Когнитивные процессы в дельта-состоянии гиппокампа*

В предыдущих частях статьи мы обсуждали эффекты, наблюдаемые у животных в активном поведении. Однако во время отдыха, когда внимание не сосредоточено на внешних раздражителях, нейронная активность не останавливается. В этом разделе мы кратко обсудим данные о клетках места во время риппл-осцилляций.

Существует два основных функциональных состояния, или режима активности, гиппокампа: тета- и дельта-состояние (non-theta state) (Mysin, Shubina, 2023). Они имеют разные поведенческие корреляты и различающееся спектральное содержание локальных полевых потенциалов (ЛПП). Тета-состояние гиппокампа проявляется во время активного исследовательского поведения, передвижения, когнитивных ситуаций, требующих

внимания, и быстрого сна. Во время медленного сна и спокойного бодрствования (неподвижность, прием пищи, уход за собой) наблюдают дельта-состояние гиппокампа (Buzsáki, 2002; Colgin, 2013; Vanderwolf, 1969; Young, McNaughton, 2009). В тета-состоянии ЛПП гиппокампа доминирует тета-ритм (4–12 Гц) с периодически возникающими всплесками гамма-ритмов (30–120 Гц). В дельта-состоянии в активности гиппокампа преобладают более медленные и нерегулярные колебания в дельта-диапазоне частот (0.5–4 Гц), прерываемые комплексами острых волн и риппл-осцилляций (Buzsáki, 2015). Тета- и дельта-состояние гиппокампа традиционно характеризуются как два противоположных и взаимоисключающих состояния (Buzsáki, 2015).

Когнитивные функции дельта-ритма вне риппл-осцилляций не установлены (Mysin, Shubina, 2023). Современные исследования сконцентрированы на риппл-осцилляциях. Риппл-события происходят периодически, 0.5–2 раза в секунду, и длятся 30–120 мс (Buzsáki, 2015, 1986). Представления о механизмах и функциях риппл-осцилляций уже были хорошо систематизированы в нескольких обзорах (Buzsáki, 2015; Colgin, 2016a; Todorova, Zugaro, 2020). Чтобы предоставить более полное описание когнитивных процессов, происходящих в поле CA1, мы кратко рассмотрим функции риппл-осцилляций.

Существует три гипотезы о когнитивных функциях риппл-осцилляций. Эти гипотезы основаны на феномене реактивации последовательностей клеток места в одном и том же нейронном ансамбле в порядке, в котором животное пересекло поля места (Both et al., 2008; Buzsáki, 2015). Иными словами, во время риппл-событий пирамидные нейроны активируются в том же порядке, что и при пробежках в лабиринте. Отметим, что наблюдается и обратный порядок реактиваций клеток места. Это происходит примерно в два раза реже, чем в прямом порядке (Malvache et al., 2016).

Гипотеза о роли риппл-осцилляций в консолидации памяти основана на том факте, что реактивация последовательностей клеток места, связанная с риппл-событиями, ускоряется по сравнению с реактивацией в тета-состоянии. Активация клеток места в «правильном» порядке с интервалом в несколько миллисекунд должна усилить связь между нейронами в соответствии с правилом STDP (Bi, Poo, 1998). Эта гипотеза получила прямое экспериментальное подтверждение. Блокада генерации риппл-событий путем стимуляции медиального септума ухудшает консолидацию памяти (Girardeau et al., 2009). Есть также много косвенных свидетельств. Например, было показано, что стабильность реактиваций пирамидальных клеток положительно коррелирует с качеством консолидации памяти (Carr et al., 2012).

Гипотеза о функции риппл-осцилляций в планировании маршрута основана на наблюдениях, что клетки места активируются в том же порядке, в котором животные позже будут проходить лабиринт (Pfeiffer, 2020; Pfeiffer, Foster, 2015; Wu et al., 2017).

В 1971 году Д. Марр предложил идею гиппокампа как временного хранилища информации (Marr, 1971; Willshaw, Buckingham, 1990). Эта гипотеза получила множество косвенных подтверждений. Риппл-осцилляции сегодня рассматриваются как отражение передачи информации из гиппокампа в неокортекс (Buzsáki, 2015; Willshaw, Buckingham, 1990). Основными аргументами в пользу этой гипотезы являются данные об индукции нейрональной и полевой активности в неокортексе после риппл-событий в гиппокампе во время медленного сна. Было показано, что риппл-события гиппокампа индуцируют дельта-колебания и веретена сна в префронтальной коре (Maingret et al., 2016; Sirota et al., 2003; Skelin et al., 2021; Todorova, Zugaro, 2020). Другие исследования демонстрируют реактивацию нейронных ансамблей в префронтальной коре после риппл-событий гиппокампа (Peugache et al., 2009), а также важную роль гиппокампа в стабилизации нейронных паттернов в префронтальной коре после сна (Euston et al., 2007).

Неизвестно, «сосуществуют» ли все описанные функции в одном риппл-событии. Возможно, риппл-осцилляции неоднородны и некоторые когнитивные операции выполняются в одних риппл-событиях, а другие – в других (Buzsáki, 2015).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует большое число гипотез о роли поля CA1 в когнитивных функциях мозга. Они основываются на нескольких фактах. Поле CA1 получает несколько потоков информации: из поля CA3, медиальной и латеральной энторинальной коры. С другой стороны, поле CA1 – главная выходная структура гиппокампа.

Самая распространенная точка зрения заключается в том, что поле CA1 выполняет операцию «дополнения паттернов» (Barrientos, Tiznado, 2016; Kesner, Rolls, 2015; Rolls, 2013). Согласно этой гипотезе функция хранения информации в гиппокампе отводится полю CA3. Вход из энторинальной коры кодирует текущий поток сенсорной информации. Поле CA1 объединяет два потока информации и посылает в другие отделы мозга результаты извлечения памяти, обогащенные текущим контекстом (Barrientos, Tiznado, 2016).

Согласно другой интерпретации поле CA1 сравнивает два потока информации и выполняет функцию обнаружения новизны. В случае выявления

несоответствия информации, извлеченной из памяти, и текущей сенсорной информации поле CA1 посылает в другие отделы мозга сигнал о необходимости запомнить новую информацию (Numan, 2015; Vinogradova, 2001). Данная гипотеза отводит гиппокампу и полю CA1 в частности центральную роль в процессе внимания.

Существует точка зрения, согласно которой поле CA1 само хранит часть памяти. Авторы этой гипотезы рассматривают вход из энторинальной коры как стимул для извлечения следов памяти в поле CA1 (Cutsuridis, Hasselmo, 2012; Manns et al., 2007).

Каждая точка зрения основана на экспериментальных данных об активности нейронов гиппокампа и энторинальной коры. Тем не менее в литературе нет консенсуса о функциях поля CA1. Вместе с тем поле CA1 – это небольшая область мозга. У крыс в поле CA1 около 500 тыс. нейронов (Attili et al., 2022). Поле CA1 не может выполнять все перечисленные функции одновременно. Можно предполагать, что поле CA1 выполняет одну вычислительно простую функцию с потоками информации. В зависимости от типа эксперимента реализация этой функции наблюдается как дополнение паттернов или обнаружение новизны.

В нашем обзоре мы показали, что вычислительные возможности поля CA1 богаты: два подслоя пирамидных нейронов, плотные локальные связи между пирамидными клетками, большое разнообразие тормозных нейронов, анатомические и функциональные градиенты вдоль дорсовентральной оси. Понимание функций поля CA1 в когнитивных процессах мозга и ее реализации с помощью перечисленных вычислительных возможностей – важнейшая задача будущих исследований.

## ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛАДЕ КАЖДОГО АВТОРА

И.Е. Мысин: Общее руководство работой. Написание разделов: «Введение», «Пространственная и непространственная память», «Частотное и фазовое кодирование», «Роль торможения в формировании кода», «Кодирование информации вдоль дорсо-вентральной оси», «Когнитивные процессы в дельта-состоянии гиппокампа», «Заключение». Рисунки: 1, 2, 3, 4.

А.О. Васильев: Написание раздела «Кодирование информации глубокими и поверхностными нейронами».

С.В. Дубровин: Написание раздела «Роль возбуждающих входов в кодировании информации в поле CA1». Рисунок 5.

С.Н. Скороход: Написание раздела «Микроорганизация кодирования в поле CA1».

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания № 075-00224-24-03.

## УКАЗАНИЕ НА ОТСУТСТВИЕ ИЛИ НАЛИЧИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Казанович Я.Б., Мысин И.Е. Как животные ориентируются в пространстве? Клетки места и клетки решетки. Математическая биология и биоинформатика. 2015. 10(1): 88–115.
- Мысин И.Е. Механизмы типпокампального тета-ритма. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2020. 70 (3): 291–313.
- Alexander A.S., Carstensen L.C., Hinman J.R., Raudies F., Chapman G.W., Hasselmo M.E. Egocentric boundary vector tuning of the retrosplenial cortex. Sci. Adv. 2020. 6 (8).
- Arriaga M., Han E.B. Structured inhibitory activity dynamics in new virtual environments. eLife / ed. Scharfman H., Colgin L.L., Fenton A.A. eLife. 2019. 8.
- Attili S.M., Moradi K., Wheeler D.W., Ascoli G.A. Quantification of neuron types in the rodent hippocampal formation by data mining and numerical optimization. Eur. J. Neurosci. 2022. 55 (7): 1724–1741.
- Barrientos S.A., Tiznado V. Hippocampal CA1 Subregion as a Context Decoder. J. Neurosci. 2016. 36(25): 6602–6604.
- Belluscio M.A., Mizuseki K., Schmidt R., Kempter R., Buzsáki G. Cross-Frequency Phase–Phase Coupling between Theta and Gamma Oscillations in the Hippocampus. J. Neurosci. 2012. 32 (2): 423–435.
- Berndt M., Trusel M., Roberts T.F., Pfeiffer B.E., Volk L.J. Bidirectional synaptic changes in deep and superficial hippocampal neurons following in vivo activity. Neuron. 2023. 111 (19): 2984–2994.e4.
- Bezaire M.J., Soltesz I. Quantitative assessment of CA1 local circuits: Knowledge base for interneuron-pyramidal cell connectivity. Hippocampus. 2013. 23 (9): 751–785.
- Bi G., Poo M. Synaptic Modifications in Cultured Hippocampal Neurons: Dependence on Spike Timing, Synaptic Strength, and Postsynaptic Cell Type. J. Neurosci. 1998. 18 (24): 10464–10472.
- Both M., Böhner F., von Bohlen und Halbach O., Draguhn A. Propagation of specific network patterns through the mouse hippocampus. Hippocampus. 2008. 18 (9): 899–908.
- Brandon M.P., Bogaard A.R., Libby C.P., Connerney M.A., Gupta K., Hasselmo M.E. Reduction of Theta Rhythm Dissociates Grid Cell Spatial Periodicity from Directional Tuning. Science. 2011. 332 (6029): 595–599.
- Brun V.H., Solstad T., Kjelstrup K.B., Fyhn M., Witter M.P., Moser E.I., Moser M.B. Progressive increase in grid scale from dorsal to ventral medial entorhinal cortex. Hippocampus. 2008. 18 (12): 1200–1212.
- Buckner R.L., Carroll D.C. Self-projection and the brain. Trends Cogn. Sci. 2007. 11 (2): 49–57.
- Burak Y. Spatial coding and attractor dynamics of grid cells in the entorhinal cortex. Curr. Opin. Neurobiol. 2014. 25: 169–175.
- Burgess N., O’Keefe J. Models of place and grid cell firing and theta rhythmicity. Curr. Opin. Neurobiol. 2011. 21 (5): 734–744.
- Buzsáki G. Hippocampal sharp waves: their origin and significance. Brain Res. 1986. 398 (2): 242–252.
- Buzsáki G. Theta Oscillations in the Hippocampus. Neuron. 2002. 33 (3): 325–340.
- Buzsáki G. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning: hippocampal sharp wave-ripple. Hippocampus. 2015. 25 (10): 1073–1188.
- Buzsáki G., Moser E.I. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. Nat. Neurosci. 2013. 16 (2): 130–138.
- Buzsáki G., Wang X.J. Mechanisms of Gamma Oscillations. Annu. Rev. Neurosci. 2012. 35 (1): 203–225.
- Carr M.F., Karlsson M.P., Frank L.M. Transient Slow Gamma Synchrony Underlies Hippocampal Memory Replay. Neuron. 2012. 75 (4): 700–713.
- Cenquizca L.A., Swanson L.W. Spatial Organization of Direct Hippocampal Field CA1 Axonal Projections To the Rest of the Cerebral Cortex. Brain Res. Rev. 2007. 56 (1): 1–26.
- Chen L., Lin X., Ye Q., Nenadic Z., Holmes T.C., Nitz D.A., Xu X. Anatomical organization of temporally correlated neural calcium activity in the hippocampal CA1 region. iScience. 2023. 26 (5): 106703.
- Colgin L.L. Mechanisms and Functions of Theta Rhythms. Annu. Rev. Neurosci. 2013. 36 (1): 295–312.
- Colgin L.L. Theta–gamma coupling in the entorhinal–hippocampal system. Curr. Opin. Neurobiol. 2015. 31: 45–50.
- Colgin L.L. Rhythms of the hippocampal network. Nat. Rev. Neurosci. 2016. 17(4): 239–249.
- Contreras M., Pelc T., Llofriu M., Weitzenfeld A., Fellous J.M. The ventral hippocampus is involved in multi-goal obstacle-rich spatial navigation. Hippocampus. 2018. 28 (12): 853–866.
- Csicsvari J., Jamieson B., Wise K.D., Buzsáki G. Mechanisms of Gamma Oscillations in the Hippocampus of the Behaving Rat. Neuron. 2003. 37(2): 311–322.

- Cutsuridis V., Hasselmo M.* GABAergic contributions to gating, timing, and phase precession of hippocampal neuronal activity during theta oscillations. *Hippocampus*. 2012. 22 (7): 1597–1621.
- Diehl G.W., Hon O.J., Leutgeb S., Leutgeb J.K.* Grid and Nongrid Cells in Medial Entorhinal Cortex Represent Spatial Location and Environmental Features with Complementary Coding Schemes. *Neuron*. 2017. 94 (1): 83–92.e6.
- Dombeck D.A., Harvey C.D., Tian L., Looger L.L., Tank D.W.* Functional imaging of hippocampal place cells at cellular resolution during virtual navigation. *Nat. Neurosci*. 2010. 13 (11): 1433–1440.
- Dudok B., Szoboszlay M., Paul A., Klein P.M., Liao Z., Hwaun E., Szabo G.G., Geiller T., Vancura B., Wang B.S., McKenzie S., Homidan J., Klaver L.M.F., English D.F., Huang Z.J., Buzsáki G., Losonczy A., Soltesz I.* Recruitment and inhibitory action of hippocampal axo-axonic cells during behavior. *Neuron*. 2021. 109 (23): 3838–3850.
- Duvellé É., Grieves R.M., Hok V., Poucet B., Arleo A., Jeffery K.J., Save E.* Insensitivity of Place Cells to the Value of Spatial Goals in a Two-Choice Flexible Navigation Task. *J. Neurosci*. 2019. 39 (13): 2522–2541.
- Ego-Stengel V., Wilson M.A.* Spatial selectivity and theta phase precession in CA1 interneurons. *Hippocampus*. 2007. 17 (2): 161–174.
- Eichenbaum H.* Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories. *Nat. Rev. Neurosci*. 2014. 15 (11): 732–744.
- English D.F., McKenzie S., Evans T., Kim K., Yoon E., Buzsáki G.* Pyramidal cell-interneuron circuit architecture and dynamics in hippocampal networks. *Neuron*. 2017. 96 (2): 505–520.
- Euston D.R., Tatsuno M., McNaughton B.L.* Fast-Forward Playback of Recent Memory Sequences in Prefrontal Cortex During Sleep. *Science*. 2007. 318 (5853): 1147–1150.
- Fanselow M.S., Dong H.W.* Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures?. *Neuron*. 2010. 65 (1): 7–19.
- Fernández-Ruiz A., Oliva A., Nagy G.A., Maurer A.P., Bérényi A., Buzsáki G.* Entorhinal-CA3 Dual-Input Control of Spike Timing in the Hippocampus by Theta-Gamma Coupling. *Neuron*. 2017. 93 (5): 1213–1226.e5.
- Forro T., Valenti O., Lasztozci B., Klausberger T.* Temporal Organization of GABAergic Interneurons in the Intermediate CA1 Hippocampus During Network Oscillations. *Cereb. Cortex*. 2015. 25 (5): 1228–1240.
- Frank L.M., Stanley G.B., Brown E.N.* Hippocampal Plasticity across Multiple Days of Exposure to Novel Environments. *J. Neurosci*. 2004. 24 (35): 7681–7689.
- Geiller T., Fattahi M., Choi J.S., Royer S.* Place cells are more strongly tied to landmarks in deep than in superficial CA1. *Nat. Commun*. 2017. 8: 14531.
- Geiller T., Royer S., Choi J.S.* Segregated Cell Populations Enable Distinct Parallel Encoding within the Radial Axis of the CA1 Pyramidal Layer. *Exp. Neurobiol*. 2017. 26 (1): 1–10.
- Geiller T., Sadeh S., Rolotti S.V., Blockus H., Vancura B., Negrean A., Murray A.J., Rózsa B., Polleux F., Clopath C., Losonczy A.* Local circuit amplification of spatial selectivity in the hippocampus. *Nature*. 2022. 601 (7891): 105–109.
- Geiller T., Vancura B., Terada S., Troullinou E., Chavlis S., Tsagakatakis G., Tsakalides P., Ócsai K., Poirazi P., Rózsa B.J., Losonczy A.* Large-Scale 3D Two-Photon Imaging of Molecularly Identified CA1 Interneuron Dynamics in Behaving Mice. *Neuron*. 2020. 108 (5): 968–983.e9.
- Girardeau G., Benchenane K., Wiener S.I., Buzsáki G., Zugaro M.B.* Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat. Neurosci*. 2009. 12 (10): 1222–1223.
- Grienberger C., Milstein A.D., Bittner K.C., Romani S., Magee J.C.* Inhibitory suppression of heterogeneously tuned excitation enhances spatial coding in CA1 place cells. *Nat. Neurosci*. 2017. 20 (33): 417–426.
- Guan H., Middleton S.J., Inoue T., McHugh T.J.* Lateralization of CA1 assemblies in the absence of CA3 input. *Nat. Commun*. 2021. 12 (1): 6114.
- Guardamagna M., Stella F., Battaglia F.P.* Heterogeneity of network and coding states in mouse CA1 place cells. *Cell Rep*. 2023. 42(2).
- Hangya B., Li Y., Muller R.U., Czurkó A.* Complementary spatial firing in place cell–interneuron pairs. *J. Physiol*. 2010. 588(Pt 21): 4165–4175.
- Harris K.D., Csicsvari J., Hirase H., Dragoi G., Buzsáki G.* Organization of cell assemblies in the hippocampus. *Nature*. 2003. 424 (6948): 552–556.
- Harvey C.D., Collman F., Dombeck D.A., Tank D.W.* Intracellular dynamics of hippocampal place cells during virtual navigation. *Nature*. 2009. 461 (7266): 941–946.
- Hasselmo M.E., Brandon M.P.* A Model Combining Oscillations and Attractor Dynamics for Generation of Grid Cell Firing. *Front. Neural Circuits*. 2012. 6.
- Hernández-Pérez J.J., Cooper K.W., Newman E.L.* Medial entorhinal cortex activates in a traveling wave in the rat. *eLife*. 2020. 9: e52289.
- Heys J.G., Rangarajan K.V., Dombeck D.A.* The Functional Micro-organization of Grid Cells Revealed by Cellular-Resolution Imaging. *Neuron*. 2014. 84(5): 1079–1090.
- Hinman J.R., Chapman G.W., Hasselmo M.E.* Neuronal representation of environmental boundaries in ego-centric coordinates. *Nat. Commun*. 2019. 10: 2772.
- Huxter J., Burgess N., O'Keefe J.* Independent rate and temporal coding in hippocampal pyramidal cells. *Nature*. 2003. 425(69606960): 828–832.
- Ibbotson M., Jung Y.J.* Origins of Functional Organization in the Visual Cortex. *Front. Syst. Neurosci*. 2020. 14: 10.
- Issa J.B., Radvansky B.A., Xuan F., Dombeck D.A.* Lateral entorhinal cortex subpopulations represent experiential epochs surrounding reward. *Nat. Neurosci*. 2024. 27(3): 536–546.
- Jarzebowski P., Hay Y.A., Grewe B.F., Paulsen O.* Different encoding of reward location in dorsal and intermediate hippocampus. *Curr. Biol*. 2022. 32(4): 834–841.e5.

- Jeffery K.J.* Place cells, grid cells, attractors, and remapping. *Neural Plast.* 2011. 2011: 182602.
- Jin S.W., Lee I.* Differential encoding of place value between the dorsal and intermediate hippocampus. *Curr. Biol.* 2021. 31(14): 3053–3072.e5.
- Jones B.F., Witter M.P.* Cingulate cortex projections to the parahippocampal region and hippocampal formation in the rat. *Hippocampus.* 2007. 17(10): 957–976.
- Kamondi A., Acsády L., Wang X.J., Buzsáki G.* Theta oscillations in somata and dendrites of hippocampal pyramidal cells in vivo: Activity-dependent phase-precession of action potentials. *Hippocampus.* 1998. 8(3): 244–261.
- Kazanovich Y., Mysyn I.E.* How Animals Find Their Way in Space. *Experiments and Modeling. Math. Biol. Bioinforma.* 2018. 13: 29.
- Keinath A.T., Wang M.E., Wann E.G., Yuan R.K., Dudman J.T., Muzzio I.A.* Precise spatial coding is preserved along the longitudinal hippocampal axis. *Hippocampus.* 2014. 24(12): 1533–1548.
- Kesner R.P., Rolls E.T.* A computational theory of hippocampal function, and tests of the theory: New developments. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. 48: 92–147.
- Kjelstrup K.B., Solstad T., Brun V.H., Hafting T., Leutgeb S., Witter M.P., Moser E.I., Moser M.B.* Finite Scale of Spatial Representation in the Hippocampus. *Science.* 2008. 321(5885): 140–143.
- Klausberger T., Magill P.J., Márton L.F., Roberts J.D.B., Cobden P.M., Buzsáki G., Somogyi P.* Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. *Nature.* 2003. 421(6925): 844–848.
- Kohara K., Pignatelli M., Rivest A.J., Jung H.Y., Kitamura T., Suh J., Frank D., Kajikawa K., Mise N., Obata Y., Wickersham I.R., Tonegawa S.* Cell type-specific genetic and optogenetic tools reveal hippocampal CA2 circuits. *Nat. Neurosci.* 2014. 17(2): 269–279.
- Korotkova T., Fuchs E.C., Ponomarenko A., von Engelhardt J., Monyer H.* NMDA Receptor Ablation on Parvalbumin-positive Interneurons Impairs Hippocampal Synchrony, Spatial Representations, and Working Memory. *Neuron.* 2010. 68(3): 557–569.
- Kwon O., Feng L., Druckmann S., Kim J.* Schaffer Collateral Inputs to CA1 Excitatory and Inhibitory Neurons Follow Different Connectivity Rules. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2018. 38 (22): 5140–5152.
- LaChance P.A., Todd T.P., Taube J.S.* A Sense of Space in Postrhinal Cortex. *Nat. Science.* 2019. 365 (6449).
- Lasztóczy B., Klausberger T.* Hippocampal Place Cells Couple to Three Different Gamma Oscillations during Place Field Traversal. *Neuron.* 2016. 91 (1): 34–40.
- Lee S.H., Marchionni I., Bezaire M., Varga C., Danielson N., Lovett-Barron M., Losonczy A., Soltesz I.* Parvalbumin-positive basket cells differentiate among hippocampal pyramidal cells. *Neuron.* 2014. 82 (5): 1129–1144.
- Leutgeb J.K., Leutgeb S., Moser M.B., Moser E.I.* Pattern Separation in the Dentate Gyrus and CA3 of the Hippocampus. *Science.* 2007. 315 (5814): 961–966.
- Li Y., Xu J., Liu Y., Zhu J., Liu N., Zeng W., Huang N., Rasch M.J., Jiang H., Gu X., Li X., Luo M., Li C., Teng J., Chen J., Zeng S., Lin L., Zhang X.* A distinct entorhinal cortex to hippocampal CA1 direct circuit for olfactory associative learning. *Nat. Neurosci.* 2017. 20 (4): 559–570.
- Long L.L., Bunce J.G., Chrobak J.J.* Theta variation and spatiotemporal scaling along the septotemporal axis of the hippocampus. *Front. Syst. Neurosci.* 2015. 9.
- Loureiro M., Lecourtier L., Engeln M., Lopez J., Cosquer B., Geiger K., Kelche C., Cassel J.C., Pereira de Vasconcelos A.* The ventral hippocampus is necessary for expressing a spatial memory. *Brain Struct. Funct.* 2012. 217 (1): 93–106.
- Lubenov E.V., Siapas A.G.* Hippocampal theta oscillations are travelling waves. *Nature.* 2009. 459(7246): 534–539.
- Lyttle D., Gereke B., Lin K.K., Fellous J.M.* Spatial scale and place field stability in a grid-to-place cell model of the dorsoventral axis of the hippocampus. *Hippocampus.* 2013. 23 (8): 729–744.
- Magee J.C.* Dendritic Mechanisms of Phase Precession in Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons. *J. Neurophysiol. American Physiological Society.* 2001. 86(1): 528–532.
- Maingret N., Girardeau G., Todorova R., Goutier M., Zugaro M.* Hippocampo-cortical coupling mediates memory consolidation during sleep. *Nat. Neurosci.* 2016. 19 (77): 959–964.
- Malhotra S., Cross R.W.A., Van Der Meer M.A.A.* Theta phase precession beyond the hippocampus. *Rev. Neurosci.* 2012. 23(1).
- Malvache A., Reichinnek S., Villette V., Haimerl C., Cosart R.* Awake hippocampal reactivations project onto orthogonal neuronal assemblies. *Science.* 2016. 353 (6305): 1280–1283.
- Manns J.R., Zilli E.A., Ong K.C., Hasselmo M.E., Eichenbaum H.* Hippocampal CA1 spiking during encoding and retrieval: Relation to theta phase. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2007. 87 (1): 9–20.
- Marr D.* Simple memory: a theory for archicortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1971. 262 (841): 23–81.
- Masurkar A.V., Srinivas K.V., Brann D.H., Warren R., Lowes D.C., Siegelbaum S.A.* Medial and Lateral Entorhinal Cortex Differentially Excite Deep versus Superficial CA1 Pyramidal Neurons. *Cell Rep.* 2017. 18 (1): 148–160.
- Masurkar A.V., Tian C., Warren R., Reyes I., Lowes D.C., Brann D.H., Siegelbaum S.A.* Postsynaptic integrative properties of dorsal CA1 pyramidal neuron subpopulations. *J. Neurophysiol.* 2020. 123(3): 980–992.
- Maurer A.P., Vanrhoads S.R., Sutherland G.R., Lipa P., McNaughton B.L.* Self-motion and the origin of differential spatial scaling along the septo-temporal axis of the hippocampus. *Hippocampus.* 2005. 15 (7): 841–852.
- Meer M.A.A., Redish A.D.* Theta Phase Precession in Rat Ventral Striatum Links Place and Reward Information. *J. Neurosci.* 2011. 31 (8): 2843–2854.
- Mehta M.R., Barnes C.A., McNaughton B.L.* Experience-dependent, asymmetric expansion of hippocampal place fields. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1997. 94 (16): 8918–8921.

- Mehta M.R., Quirk M.C., Wilson M.A.* Experience-Dependent Asymmetric Shape of Hippocampal Receptive Fields. *Neuron*. 2000. 25 (3): 707–715.
- Middleton S.J., McHugh T.J.* Silencing CA3 disrupts temporal coding in the CA1 ensemble. *Nat. Neurosci.* 2016. 19 (7): 945–951.
- Mizuseki K., Diba K., Pastalkova E., Buzsáki G.* Hippocampal CA1 pyramidal cells form functionally distinct sublayers. *Nat. Neurosci.* 2011. 14 (9): 1174–1181.
- Mizuseki K., Diba K., Pastalkova E., Teeters J., Sirota A., Buzsáki G.* Neurosharing: large-scale data sets (spike, LFP) recorded from the hippocampal-entorhinal system in behaving rats. 2014. 3.
- Mizuseki K., Royer S., Diba K., Buzsáki G.* Activity Dynamics and Behavioral Correlates of CA3 and CA1 Hippocampal Pyramidal Neurons. *Hippocampus*. 2012. 22 (8): 1659–1680.
- Mizuseki K., Sirota A., Pastalkova E., Buzsáki G.* Theta Oscillations Provide Temporal Windows for Local Circuit Computation in the Entorhinal-Hippocampal Loop. *Neuron*. 2009. 64 (2): 267–280.
- Moser M.B., Rowland D.C., Moser E.I.* Place Cells, Grid Cells, and Memory. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015. 7(2).
- Murray A.J., Sauer J.F., Riedel G., McClure C., Ansel L., Cheyne L., Bartos M., Wisden W., Wulff P.* Parvalbumin-positive CA1 interneurons are required for spatial working but not for reference memory. *Nat. Neurosci.* 2011. 14 (3): 297–299.
- Mysin I., Shubina L.* From mechanisms to functions: The role of theta and gamma coherence in the intrahippocampal circuits. *Hippocampus*. 2022. 32 (5): 342–358.
- Mysin I., Shubina L.* Hippocampal non-theta state: The “Janus face” of information processing. *Front. Neural Circuits*. 2023. 17.
- Nasrallah K., Therreau L., Robert V., Huang A.J.Y., McHugh T.J., Piskorowski R.A., Chevaleyre V.* Routing Hippocampal Information Flow through Parvalbumin Interneuron Plasticity in Area CA2. *Cell Rep*. 2019. 27 (1): 86–98.
- Navas-Olive A., Valero M., Jurado-Parras T., de Salas-Quiroga A., Averkin R.G., Gambino G., Cid E., de la Prida L.M.* Multimodal determinants of phase-locked dynamics across deep-superficial hippocampal sublayers during theta oscillations. *Nat. Commun.* 2020. 11.
- Newman E.L., Climer J.R., Hasselmo M.E.* Grid cell spatial tuning reduced following systemic muscarinic receptor blockade. *Hippocampus*. 2014. 24 (6): 643–655.
- Numan R.* A Prefrontal-Hippocampal Comparator for Goal-Directed Behavior: The Intentional Self and Episodic Memory. *Front. Behav. Neurosci.* 2015. 9.
- O’Keefe J., Recce M.L.* Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus*. 1993. 3 (3): 317–330.
- Oliva A., Fernández-Ruiz A., Buzsáki G., Berényi A.* Spatial coding and physiological properties of hippocampal neurons in the Cornu Ammonis subregions. *Hippocampus*. 2016. 26 (12): 1593–1607.
- O’Mara S.* The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. *J. Anat.* 2005. 207 (3): 271–282.
- Patel J., Fujisawa S., Berényi A., Royer S., Buzsáki G.* Traveling Theta Waves along the Entire Septotemporal Axis of the Hippocampus. *Neuron*. 2012. 75 (3): 410–417.
- Pavlidis C., Donishi T., Ribeiro S., Mello C.V., Blanco W., Ogawa S.* Hippocampal functional organization: A microstructure of the place cell network encoding space. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2019. 161: 122–134.
- Peyrache A., Khamassi M., Benchenane K., Wiener S.I., Battaglia F.P.* Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep. *Nat. Neurosci.* 2009. 12 (7): 919–926.
- Pfeiffer B.E.* The content of hippocampal “replay”. *Hippocampus*. 2020. 30(1): 6–18.
- Pfeiffer B.E., Foster D.J.* Autoassociative dynamics in the generation of sequences of hippocampal place cells. *Science*. 2015. 349 (6244): 180–183.
- del Pino I., Brotons-Mas J.R., Marques-Smith A., Marighetto A., Frick A., Marín O., Rico B.* Abnormal wiring of CCK+ basket cells disrupts spatial information coding. *Nat. Neurosci.* 2017. 20(66): 784–792.
- Poucet B., Thinus-Blanc C., Muller R.U.* Place cells in the ventral hippocampus of rats. *Neuroreport*. 1994. 5(16): 2045–2048.
- Poulter S., Hartley T., Lever C.* The Neurobiology of Mammalian Navigation. *Curr. Biol.* 2018. 28(17): R1023–R1042.
- Quiroga R.Q., Reddy L., Kreiman G., Koch C., Fried I.* Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature*. 2005. 435(7045): 1102–1107.
- Rolls E.* The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front. Syst. Neurosci.* 2013. 7.
- Royer S., Sirota A., Patel J., Buzsáki G.* Distinct Representations and Theta Dynamics in Dorsal and Ventral Hippocampus. *J. Neurosci. Society for Neuroscience*. 2010. 30 (5): 1777–1787.
- Royer S., Zemelman B.V., Losonczy A., Kim J., Chance F., Magee J.C., Buzsáki G.* Control of timing, rate and bursts of hippocampal place cells by dendritic and somatic inhibition. *Nat. Neurosci.* 2012. 15(5): 769–775.
- Sanders H., Rennó-Costa C., Idiart M., Lisman J.* Grid Cells and Place Cells: An Integrated View of their Navigational and Memory Function. *Trends Neurosci.* 2015. 38 (12): 763–775.
- Schlesiger M.I., Boubilil B.L., Hales J.B., Leutgeb J.K., Leutgeb S.* Hippocampal Global Remapping Can Occur without Input from the Medial Entorhinal Cortex. *Cell Rep*. 2018. 22 (12): 3152–3159.
- Schomburg E.W., Fernández-Ruiz A., Mizuseki K., Berényi A., Anastassiou C.A., Koch C., Buzsáki G.* Theta Phase Segregation of Input-Specific Gamma Patterns in Entorhinal-Hippocampal Networks. *Neuron*. 2014. 84 (2): 470–485.
- Scleidorovich P., Llofriu M., Fellous J.M., Weitzenfeld A.* A computational model for spatial cognition combining dorsal and ventral hippocampal place field maps:

- multiscale navigation. *Biol. Cybern.* 2020. 114 (2): 187–207.
- Sharif F., Tayebi B., Buzsáki G., Royer S., Fernandez-Ruiz A. Subcircuits of Deep and Superficial CA1 Place Cells Support Efficient Spatial Coding across Heterogeneous Environments. *Neuron*. 2021. 109 (2): 363–376.
- Shpokayte M., McKissick O., Guan X., Yuan B., Rahsepar B., Fernandez F.R., Ruesch E., Grella S.L., White J.A., Liu X.S., Ramirez S. Hippocampal cells segregate positive and negative engrams. *Commun. Biol.* 2022. 5 (1): 1–15.
- Si B., Romani S., Tsodyks M. Continuous Attractor Network Model for Conjunctive Position-by-Velocity Tuning of Grid Cells. *PLoS Comput. Biol.* 2014. 10 (4).
- Sirota A., Csicsvari J., Buhl D., Buzsáki G. Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003. 100 (4): 2065–2069.
- Skelin I., Zhang H., Zheng J., Ma S., Mander B.A., Kim McManus O., Vadera S., Knight R.T., McNaughton B.L., Lin J.J. Coupling between slow waves and sharp-wave ripples engages distributed neural activity during sleep in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2021. 118 (21): e2012075118.
- Soltesz I., Losonczy A. CA1 pyramidal cell diversity enabling parallel information processing in the hippocampus. *Nat. Neurosci.* 2018. 21 (4): 484–493.
- Somogyi P., Katona L., Klausberger T., Lasztóczy B., Viney T.J. Temporal redistribution of inhibition over neuronal subcellular domains underlies state-dependent rhythmic change of excitability in the hippocampus. *Phil Trans R Soc B.* 2014. 369 (1635): 20120518.
- Spruston N. Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. 9 (3): 206–221.
- Strange B.A., Witter M.P., Lein E.S., Moser E.I. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. 15 (10): 655–669.
- Sugar J., Moser M.B. Episodic memory: Neuronal codes for what, where, and when. *Hippocampus*. 2019. 29 (12): 1190–1205.
- Tingley D., Buzsáki G. Transformation of a Spatial Map across the Hippocampal-Lateral Septal Circuit. *Neuron*. 2018. 98 (6): 1229–1242.e5.
- Todorova R., Zugaro M. Hippocampal ripples as a mode of communication with cortical and subcortical areas. *Hippocampus*. 2020. 30 (1): 39–49.
- Tsao A., Moser M.B., Moser E.I. Traces of Experience in the Lateral Entorhinal Cortex. *Curr. Biol. Elsevier*. 2013. 23(5): 399–405.
- Turi G.F., Li W.K., Chavlis S., Pandi I., O'Hare J., Priestley J.B., Grosmark A.D., Liao Z., Ladow M., Zhang J.F., Zemelman B.V., Poirazi P., Losonczy A. Vasoactive Intestinal Polypeptide-Expressing Interneurons in the Hippocampus Support Goal-Oriented Spatial Learning. *Neuron*. 2019. 101 (6): 1150–1165.
- Valero M., Cid E., Averkin R.G., Aguilar J., Sanchez-Aguilera A., Viney T.J., Gomez-Dominguez D., Bellistri E., de la Prida L.M. Determinants of different deep and superficial CA1 pyramidal cell dynamics during sharp-wave ripples. *Nat. Neurosci.* 2015. 18 (9): 1281–1290.
- Valero M., de la Prida L.M. The hippocampus in depth: a sublayer-specific perspective of entorhinal-hippocampal function. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018. 52: 107–114.
- Valero M., Zutshi I., Yoon E., Buzsáki G. Probing sub-threshold dynamics of hippocampal neurons by pulsed optogenetics. *Science*. 2022. 375 (6580): 570–574.
- Vanderwolf C.H. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1969. 26 (4): 407–418.
- Vandyshev G., Mysyn I. Homogeneous inhibition is optimal for the phase precession of place cells in the CA1 field. *J. Comput. Neurosci.* 2023. 51: 389–403.
- Vinogradova O. Hippocampus as comparator: Role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information. *Hippocampus*. 2001. 11 (5): 578–598.
- Wang C., Chen X., Lee H., Deshmukh S.S., Yoganarasimha D., Savelli F., Knierim J.J. Egocentric Coding of External Items in the Lateral Entorhinal Cortex. *Science*. 2018. 362 (6417): 945–949.
- Wilber A.A., Clark B.J., Forster T.C., Tatsuno M., McNaughton B.L. Interaction of Egocentric and World-Centered Reference Frames in the Rat Posterior Parietal Cortex. *J. Neurosci.* 2014. 34 (16): 5431–5446.
- Wills T.J., Cacucci F. The development of the hippocampal neural representation of space. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014. 24: 111–119.
- Willshaw D.J., Buckingham J.T. An assessment of Marr's theory of the hippocampus as a temporary memory store. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1990. 329(1253): 205–215.
- Wilson M., McNaughton B. Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science*. 1993. 261 (5124): 1055–1058.
- Witter M.P., Doan T.P., Jacobsen B., Nilssen E.S., Ohara S. Architecture of the Entorhinal Cortex A Review of Entorhinal Anatomy in Rodents with Some Comparative Notes. *Front. Syst. Neurosci.* 2017. 11.
- Witter M.P., Wouterlood F.G., Naber P.A., Van Haeften T. Anatomical Organization of the Parahippocampal-Hippocampal Network. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006. 911 (1): 1–24.
- Wu C.T., Haggerty D., Kemere C., Ji D. Hippocampal awake replay in fear memory retrieval. *Nat. Neurosci.* 2017. 20 (4): 571–580.
- Yang X., Wan R., Liu Z., Feng S., Yang J., Jing N., Tang K. The differentiation and integration of the hippocampal dorsoventral axis are controlled by two nuclear receptor genes. *eLife*. 2023. 12: RP86940.
- Young C.K., McNaughton N. Coupling of theta oscillations between anterior and posterior midline cortex and with the hippocampus in freely behaving rats. *Cereb. Cortex N. Y.* 2009. 19 (1): 24–40.
- Zhang H., Jacobs J. Traveling Theta Waves in the Human Hippocampus. *J. Neurosci.* 2015. 35 (36): 12477–12487.

- Zhang X., Cao Q., Gao K., Chen C., Cheng S., Li A., Zhou Y., Liu R., Hao J., Kropff E., Miao C. Multiplexed representation of others in the hippocampal CA1 subfield of female mice. *Nat. Commun.* 2024. 15: 3702.
- Zutshi I., Valero M., Fernández-Ruiz A., Buzsáki G. Extrinsic control and intrinsic computation in the hippocampal CA1 circuit. *Neuron.* 2022. 110 (4): 658–673.e5.

## REPRESENTATION OF SPATIAL INFORMATION IN THE CA1 FIELD

I. E. Mysin<sup>a, #</sup>, A. O. Vasilev<sup>a</sup>, S. V. Dubrovin<sup>b</sup>, S. N. Skorokhod<sup>c</sup>

<sup>a</sup>*Laboratory of the Systemic Organization of Neurons, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia*

<sup>b</sup>*Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia*

<sup>c</sup>*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University University, St. Petersburg, Russia*

<sup>#</sup>*e-mail: imysin@mail.ru*

Information in the brain is encoded by large populations of neurons – neural ensembles. The place cells in the hippocampal CA1 field have become an experimental model for the study of neural ensembles of the brain due to the convenience of research. This review is devoted to the latest studies of place cells in the CA1 field. We consider the principles of encoding space by place cells, mechanisms for controlling the activity of place cells, anatomical and physiological features of place cells in different parts of the CA1 field. Key points: 1. There are rate and phase coding; 2. Dense local connections between pyramidal neurons can provide information processing; 3. Interneurons are involved in the formation of both the rate and phase code of place cells; 4. Pyramidal neurons are anatomically and functionally divided into deep and superficial; 5. Along the dorsoventral axis, the spatial and non-spatial component of information is generalized. The CA1 field has extensive capabilities for signal processing and can implement a computationally complex operation in the cognitive processes of the brain.

*Keywords:* place cells, neural ensembles, phase precession, interneurons, spatial memory, theta rhythm