

Исследование кальциевой активности нейронов ретроспленальной коры при обследовании нового пространства и объектов у мышей

О. С. Рогожникова¹, О. И. Ивашкина², К. А. Торопова³,
М. А. Солотёнков⁴, И. В. Федотов⁵, А. М. Желтиков⁶,
К. В. Анохин⁷

Ретроспленальная кора (РСК) играет ключевую роль в процессах пространственной навигации и кодировании пространственной информации. Однако участие РСК в кодировании информации об объектах изучено мало. В этой работе мы использовали оптоволоконную фотометрию для исследования кальциевой активности

¹*Рогожникова Ольга Сергеевна* — лаб.-исследователь, Институт перспективных исследований мозга МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: osrogozhnikova@gmail.com.

Rogozhnikova Olga Sergeevna — Research Assistant, Institute of Advanced Brain Studies of Lomonosov MSU

²*Ивашкина Ольга Игоревна* — м.н.с., НИЦ «Курчатовский Институт», Институт перспективных исследований мозга МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: oivashkina@gmail.com.

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

³*Торопова Ксения Александровна* — м.н.с., НИЦ «Курчатовский Институт», Институт перспективных исследований мозга МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: xen.alexander@gmail.com.

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

⁴*Солотёнков Максим Андреевич* — аспирант, Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: maksolo@list.ru.

Solotyunkov Maxim Andreevich — postgraduate student, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University

⁵*Федотов Илья Валерьевич* — старший преподаватель, Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: fedotovilyaeg@mail.ru.

Fedotov Ilya Valeryevich — senior lecturer, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University

⁶*Желтиков Алексей Михайлович* — профессор, Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносов, e-mail: zheltikov@physics.msu.ru.

Zheltikov Alexei Mikhailovich — professor, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University

⁷*Анохин Константин Владимирович* — дир., акад. РАН, проф., д.м.н., Институт перспективных исследований мозга МГУ им. М.В. Ломоносов, e-mail: k.anokhin@gmail.com.

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

РСК в задачах распознавания типа и положения объектов у мышей. Мы показали, что в момент контакта животного с объектом наблюдается снижение кальциевой активности РСК независимо от поведенческой задачи. При этом выполнение другой формы исследовательского поведения — стойки — не сопровождалось подобным снижением активности РСК. Таким образом, мы показали специфическое изменение активности РСК во время исследования объектов у мышей.

Ключевые слова: ретроспленальная кора, распознавание объектов, кальциевая активность, исследовательское поведение, оптоволоконная фотометрия.

Оказываясь в новой среде, животные ориентируются в нём по пространственным ключам, которые в данный момент отвечают определённым целям и потребностям. Известно, что при этом происходит формирование эпизодической памяти и построение когнитивной карты, отражающей характеристики среды через активность специализированных клеток, например, клеток места. Одной из структур мозга, участвующих в процессах формирования эпизодической памяти, является ретроспленальная кора (РСК). Нарушение функциональной целостности РСК ассоциировано с нарушением механизмов построения новых маршрутов в незнакомой среде [1]. Также известно, что РСК специфически активируется при обследовании животным новых объектов в знакомой среде [2]. Однако если животных с удалённой РСК поместить в знакомую среду, в которой переместили знакомый объект или заменили его новым, то наблюдается нарушение распознавания перемещённого, но не нового объекта [3]. Несмотря на большой объём накопленных данных, всё ещё остаётся не ясным характер специфичной активности РСК: когда она ассоциирована с обследованием пространства, а когда — объекта. В данной работе мы провели анализ кальциевой активности нейронов РСК во время исследовательского поведения мышей в двух типах задач: распознавание объекта нового типа и распознавание положения перемещённого объекта.

Регистрацию активности нейронов РСК проводили методом оптоволоконной фотометрии флуоресцентного сигнала кальциевого сенсора Yt₂S₃ [4]. Экспрессированный на мембране нейронов РСК кальциевый сенсор флуоресцирует в случае изменения внутриклеточной концентрации кальция в участке коры, облучаемом лазерным излучением с длиной волны в 473 нм через закреплённое на голове животного оптоволоконно. В эксперименте участвовало 7 взрослых мышей линии C57BL/6 (4-6 месяцев) обоих полов. Спустя 2 недели после операции мышам приучали к подключению оптоволоконка в течение трёх дней. Затем животное помещали на 20 мин в пустую арену с нанесёнными на стенки зрительными

ориентирами для ознакомления с обстановкой. На следующий день, при обучении, животным предъявляли два одинаковых объекта в знакомой арене. Через 24 часа, в тестовой сессии, мышам предъявляли два типа объектов в двух вариантах задачи: один из объектов заменяли на незнакомый (распознавание типа объектов) или один из знакомых объектов перемещали в новое положение (распознавание положения объектов). Для оценки памяти об объектах использовали длительность контакта с объектами (нюхает; прикасается; сидит рядом). В каждый день эксперимента осуществляли одновременную видеорегистрацию поведения животных и регистрацию кальциевой активности нейронов РСК. Кальциевыми событиями считали все значения зарегистрированного сигнала, превышающие более чем на 10% фоновое значение.

В ходе анализа кальциевой активности РСК в сессиях обучения и теста нами было показано снижение числа пиков ($p < 0.05$) кальциевой активности нейронов РСК при контакте с объектами по сравнению с обследованием обстановки в обоих типах задач. При этом не было обнаружено изменения активности РСК в зависимости от того, какой именно объект животное обследовало: знакомый, объект нового типа или перемещённый объект. Также мы не обнаружили специфических изменений активности нейронов РСК при другом типе исследовательского поведения — стойках. Таким образом, мы предполагаем, что снижение суммарной активности РСК происходило не в связи с исследовательским поведением как таковым, а в связи с обследованием любых объектов, находящихся в среде. Поскольку волоконно-оптическая фотометрия позволяет регистрировать только популяционные кальциевые ответы, наши данные не дают однозначного вывода о паттернах активности отдельных клеток РСК. Возможно, именно поэтому несмотря на снижение числа пиков кальциевой активности при контакте животного с объектами, мы наблюдали рост средней величины кальциевого сигнала РСК при обследовании животным знакомого объекта в задаче распознавания объектов нового типа. Таким образом, в РСК могут существовать нейроны, специфически активирующиеся при контакте животного как со знакомым, так и с новым объектом. Чтобы проверить это предположение, необходимы дальнейшие исследования популяционной активности нейронов РСК с возможностью регистрировать активность отдельных клеток.

Работа поддержана грантом РФФИ №20-15-00283 и междисциплинарной научно-образовательной школой Московского университета «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект».

Список литературы

- [1] Maguire E., “The retrosplenial contribution to human navigation: a review of lesion and neuroimaging findings”, *Scandinavian journal of psychology*, **42**:3 (2001), 225–238.
- [2] de Landeta A., Pereyra M., Medina J., Katche C., “Anterior retrosplenial cortex is required for long-term object recognition memory”, *Scientific reports*, **10**:1 (2020), 1–13.
- [3] Vann S.D., Aggleton J.P., “Extensive cytotoxic lesions of the rat retrosplenial cortex reveal consistent deficits on tasks that tax allocentric spatial memory”, *Behavioral neuroscience*, **116**:1 (2002), 85–94.
- [4] Barykina N.V., Doronin D.A., Subach O.M., et al., “NTnC-like genetically encoded calcium indicator with a positive and enhanced response and fast kinetics”, *Scientific reports*, **8**:1 (2018), 1–19.

Calcium activity of the retrosplenial cortex neurons during object and place recognition in mice

Rogozhnikova O.S., Ivashkina O.I., Toropova K.A., Solotnikov M.A., Fedotov I.V., Zheltikov A.M., Anokhin K.V.

The retrosplenial cortex (RSC) plays a key role in the processes of spatial navigation and coding of spatial information. However, the participation of the RSC in encoding information about objects has been studied little. In this work, we used fiber-optic photometry to record RSC calcium activity in novel object and novel place recognition tasks. We have shown that at the moment of animal contact with the object, there is a decrease in the calcium activity of the RSC, regardless of the behavioral task. At the same time, the performance of another form of exploration behavior — rearing, was not accompanied by a similar decrease in the activity of the RSC. Thus, we have shown a specific change in the activity of RSC during the object exploration in mice.

Keywords: retrosplenial cortex, object recognition, calcium imaging, exploratory behavior.

References

- [1] Maguire E., “The retrosplenial contribution to human navigation: a review of lesion and neuroimaging findings”, *Scandinavian journal of psychology*, **42**:3 (2001), 225–238.
- [2] de Landeta A., Pereyra M., Medina J., Katche C., “Anterior retrosplenial cortex is required for long-term object recognition memory”, *Scientific reports*, **10**:1 (2020), 1–13.
- [3] Vann S.D., Aggleton J.P., “Extensive cytotoxic lesions of the rat retrosplenial cortex reveal consistent deficits on tasks that tax allocentric spatial memory”, *Behavioral neuroscience*, **116**:1 (2002), 85–94.

- [4] Barykina N.V., Doronin D.A., Subach O.M., et al., “NTnC-like genetically encoded calcium indicator with a positive and enhanced response and fast kinetics”, *Scientific reports*, **8:1** (2018), 1–19.