

УДК 57.026+612.822.3+612.82



ШИПШИНА

Марія Сергіївна –

кандидат біологічних наук,
науковий співробітник Інституту
фізіології ім. О.О. Богомольця
НАН України



ВЕСЕЛОВСЬКИЙ

Микола Сергійович –

академік НАН України, завідувач
відділу фізіології нейронних
мереж Інституту фізіології
ім. О.О. Богомольця НАН України

НЕЙРОННІ СИСТЕМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ, ЩО ЗДІЙСНЮЮТЬ НАВІГАЦІЮ У ССАВЦІВ

Нобелівську премію з фізіології та медицини 2014 року було присуджено Джону М. О'Кіфу (John M. O'Keefe), Мей-Бритт Мозер (May-Britt Moser) і Едварду Мозеру (Edvard Moser) за відкриття в головному мозку нервових клітин, відповідальних за навігацію. Результати новаторських досліджень лауреатів розширюють наші уявлення про здійснення психічних функцій у мозку, а також дозволяють глибше зрозуміти механізми обробки мозком складних когнітивних функцій і поведінки.

Ключові слова: просторові клітини, координатні нейрони, Нобелівська премія, Дж. О'Кіф, М.-Б. Мозер, Е. Мозер.

Вступ

Орієнтація в просторі є однією з найскладніших функцій мозку, яка потребує інтеграції мультимодальної сенсорної інформації, виконання рухів і задіяння значних потужностей пам'яті. Досліджуючи механізми навігації щурів, Джон О'Кіф виявив у гіпокампі тварин так звані просторові клітини (place cells) – нейрони, що сигналізують про положення організму в просторі і беруть участь у запам'ятовуванні довкілля, використовуючи механізми просторової пам'яті. Мей-Бритт і Едвард Мозери знайшли у медіальній енторинальній корі клітини, названі grid-нейронами, або координатними нейронами (grid cells), що задіяні у створенні в мозку внутрішньої системи координат, важливої для навігації. Разом просторові клітини гіпокампа та координатні нейрони енторинальної кори утворюють взаємозв'язані нейронні мережі, які відіграють ключову роль у обчисленні просторових карт і вирішенні навігаційних завдань. Відкриття вчених-лауреатів демонструють, як нейронні ланцюги мозку залучено до виконання однієї з фундаментальних когнітивних функцій – навігації вищих тварин та людини [1].

Передісторія

Навігаційна здатність залежить від відчуття місцезнаходження, тобто визначення позиції тіла в просторі та відносно навколишніх об'єктів, а також від відчуття дистанції і напрямку руху. Ми використовуємо ці просторові функції під час визначення або згадування середовища для пошуку потрібного шляху.

Питання про такі фундаментальні функції мозку, як орієнтація в просторі, давно цікавили вчених. Уже в XVIII ст. німецький філософ Іммануїл Кант (1724–1804) стверджував, що деякі психічні властивості існують незалежно від досвіду. Він визначав сприйняття місцезнаходження як одну з уроджених здатностей, через які сприймається і структурується зовнішній світ.

Уперше ідею подібного до карти відображення в мозку місцезнаходження організму висловив у 1948 р. американський експериментальний психолог Едвард Толмен (E. Tolman), досліджуючи, як тварини набувають навігаційної здатності [2]. Він припустив, що тварини можуть відчувати зв'язок між місцем знаходження і подіями, які при цьому відбуваються. Освоєння довкілля поступово приводить до утворення в мозку когнітивної карти, що дає змогу особині орієнтуватися і знаходити оптимальний шлях, тобто когнітивні карти відтворюють навколишнє середовище як «гештальт», що й дозволяє суб'єкту орієнтуватися у просторі. Теорія Толмена була альтернативою домінуючому в той час серед біхевіористів погляду, відповідно до якого складна поведінка досягається завдяки взаємодії в ланцюгах сенсорно-моторного реагування. Проте ця концепція не враховувала можливість репрезентації цих функцій у мозку і не розглядала механізми здійснення мозком складних моделей поведінки. Поява методів реєстрації клітинних сигналів у мозку тварин, які вільно рухаються у середовищі, з використанням хронічно імплантованих мікроелектродів [3] дала можливість підійти до вирішення цих питань.

Джон О'Кіф: просторові клітини гіпокампа

Джон О'Кіф здобув освіту в галузі фізіологічної психології. Спочатку він працював з Рональдом Мелзаком (R. Melzack) в Університеті Макгілла у Монреалі, потім перейшов до лабораторії дослідника ноцицепції Патрика Уолла (P. Wall) з Університетського коледжу в Лондоні, де наприкінці 1960-х років розпочав роботи з дослідження поведінки тварин. Під час реєстрації сигналів від нейронів дорсальної ділянки (CA1) гіпокампа у щурів, що вільно рухалися в обмеженому просторі, у 1971 р. він разом із Джонатаном Достровським (J. Dostrovsky) виявив так звані просторові клітини [4].

Імпульсна активність цих клітин була абсолютно несподіваною. Окремі просторові клітини виявляли активність тільки тоді, коли тварина знаходилася в певному місці навколишнього простору, в полі місцезнаходження. Систематично змінюючи формати середовища для піддослідних тварин, О'Кіф показав, що імпульсація просторової клітини не лише відображує активність сенсорних нейронів, а й також є складним «гештальтом» довкілля. Різні просторові клітини можуть бути активними в різних місцях знаходження об'єкта, і поєднання активності багатьох просторових клітин створює внутрішню нейронну карту, що представляє конкретне середовище [5, 6]. О'Кіф установив, що гіпокамп може містити складні карти як комбінації активності різних просторових клітин у різний час та в різних середовищах. Тому специфічна послідовна комбінація активних просторових клітин відповідає певному унікальному середовищу. Отже, завдяки відкриттю О'Кіфа теорія когнітивних карт у мозку отримала наукове обґрунтування.

У подальшому О'Кіф показав, що просторові клітини можуть виконувати функції пам'яті [6, 7]. Якщо тварина потрапляє в інше середовище, відбувається процес «перекартування» — одночасне перегрупування багатьох просторових клітин із залученням механізмів навчання. Після завершення цього процесу визначена карта залишається стабільною впродовж тривалого

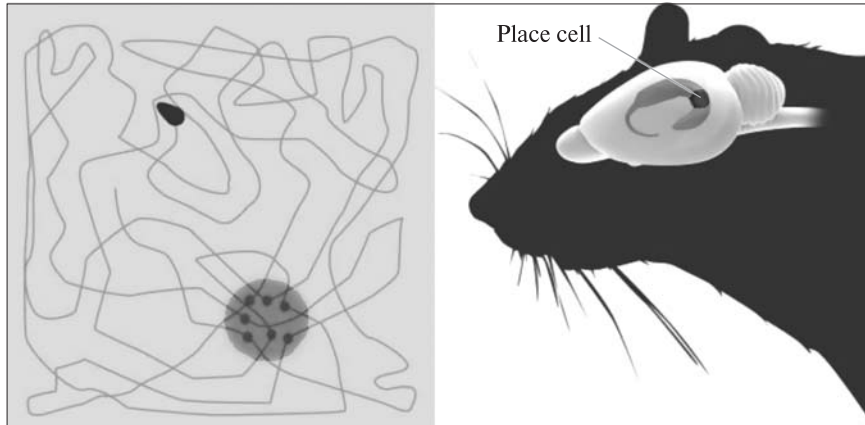


Рис. 1. Просторові клітини (place cells). Праворуч — схематичне зображення щура. Гіпокамп, відділ мозку, де розташовані просторові клітини. Сірий квадрат зображує відкрите поле (арену), де вільно пересувається щур. Просторові клітини активуються, коли тварина займає певне місцезнаходження у доквіллі. Точки вказують на розташування щура на арені під час активності певних просторових клітин. Різні просторові клітини гіпокампа активуються при потраплянні тварини у різні місця на арені

часу [8]. Отже, просторові клітини можуть забезпечувати клітинний субстрат для процесів пам'яті: пам'ять про доквілля зберігається як специфічні комбінації ансамблів активованих просторових клітин.

Спочатку концепцію про участь гіпокампа в просторовій навігації наукове товариство сприйняло з деяким скептицизмом. Однак ідея щодо здатності гіпокампа містити внутрішню карту, що зберігає інформацію про доквілля, вплинула на подальші дослідження. Відкриття О'Кіфа стимулювало проведення великої кількості експериментальних і теоретичних робіт з визначення участі просторових клітин у генерації просторової інформації та процесах просторової пам'яті.

Мей-Брітт і Едвард Мозери: координатні нейрони енторинальної кори

Мей-Брітт і Едвард Мозери вивчали гіпокамп під час роботи над своїми кандидатськими дисертаціями у лабораторії Пера Андерсена (P. Andersen) в Університеті Осло. Ці дослідження вони продовжили й надалі, працюючи з Річардом Моррісом (R. Morris) в Единбурзькому університеті та в лабораторії Джона

О'Кіфа в Університетському коледжі Лондона. Учених цікавило питання, чи може імпульсція просторових клітин бути спричинена активністю клітин за межами гіпокампа. Їм було відомо, що відділ гіпокампа, в якому О'Кіф уперше виявив просторові клітини, перебуває під впливом медіальної енторинальної кори мозку. Дослідники шукали в цій зоні кори клітини, що беруть участь у навігації, і згодом знайшли новий тип клітин, які назвали координатними нейронами (grid cells) [9]. Ці клітини демонстрували незвичайний патерн (схему) імпульсної активності — вони виявляли активність у разі потрапляння тварини в певні місця середовища. Розташування таких позицій на поверхні нагадувало вузли розширеної гексагональної ґратки, подібної до шестикутних отворів у бджолиних стільниках. Координатні нейрони тієї самої зони медіальної енторинальної кори виявляли аналогічну імпульсну активність, але відмінну за фазою. Отже, разом вони охоплювали кожну точку навколишнього середовища. Мозери дійшли висновку, що координатні нейрони є частиною координатної системи мозку, що додає метрику до просторових карт у гіпокампі. Дослідники показали, що координатні нейрони взаємодіють з деякими іншими клітинами кори, зокрема кліти-

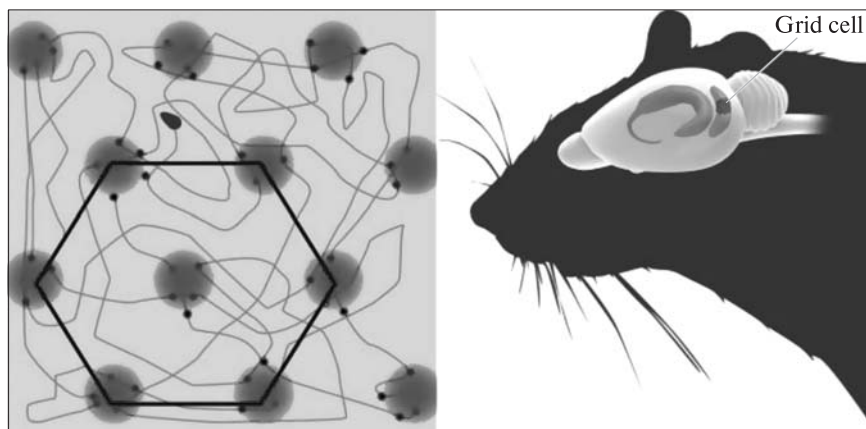


Рис. 2. Координатні нейрони (grid cells). Координатні нейрони розташовані в енторинальній корі. Поодинокий координатний нейрон активується, коли тварина потрапляє у певні місця на арені. Розташування цих місць на поверхні арени має гексагональну структуру

нами, які реагують на положення голови, та нейронами-детекторами кордонів [10].

Далі Мозери у спільних дослідженнях з О'Кіфом виявили взаємозв'язок між координатними нейронами в медіальній енторинальній корі та просторовими клітинами в гіпокампі [11–14]. Ці та інші роботи нобелівських лауреатів показали, що існують й інші просторово налаштовані клітини в енторинальній корі, зокрема нейрони-детектори кордонів також відіграють певну роль у генерації патерну імпульсної активності просторових клітин [15–17]. Відкриття Мозерами координатних нейронів у медіальній енторинальній корі як нейронального субстрату просторової метрики системи навігації підносить на новий рівень наше розуміння нервових механізмів, що лежать в основі просторових когнітивних функцій.

Значення відкриттів нобелівських лауреатів для нейронауки та медицини

Після перших повідомлень про наявність координатних і просторових нейронів у щурів і мишей такі типи клітин було знайдено також і в інших ссавців [18–21]. У гіпокампі та ен-

торинальній корі людини подібні клітини було виявлено при реєстрації сигналів у мозку пацієнтів з епілепсією перед хірургічним втручанням [22–24].

Розлади мозку є найчастішою причиною інвалідизації людини. На сьогодні практично не існує ефективних способів лікування або запобігання виникненню захворювань, що супроводжуються порушенням епізодичної пам'яті, таких як деменція і хвороба Альцгеймера. Гіпокамп є структурою мозку, яка однією з перших зазнає уражень при хворобі Альцгеймера, тому відкриття просторових і координатних нейронів сприяє глибшому розумінню нервових механізмів просторової пам'яті і має допомогти вирішенню проблем когнітивних розладів.

Результати досліджень Джона О'Кіфа, Мей-Брітт та Едварда Мозерів привели до зміни парадигм у розумінні того, як ансамблі спеціалізованих клітин узгоджено працюють над виконанням вищих когнітивних функцій. Їх відкриття сприяли появі чималого кількості нових публікацій з питань функціонування просторових і координатних клітин у ссавців. Дослідження навігаційної системи відкрили нові можливості для вивчення того, як когнітивні процеси реалізуються у мозку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Прес-реліз Нобелівського комітету при Каролінському медичному інституті. — http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2014/press.html.
2. *Tolman E.C.* Cognitive maps in rats and men // *Psychol. Rev.* — 1948. — V. 55. — P. 189–208.
3. *Strumwasser F.* Long-term recording from single neurons in brain of unrestrained mammals // *Science.* — 1958. — V. 127. — P. 469–670.
4. *O'Keefe J., Dostrovsky J.* The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat // *Brain Res.* — 1971. — V. 34. — P. 171–175.
5. *O'Keefe J.* Place units in the hippocampus of the freely moving rat // *Exp. Neurology.* — 1976. — V. 51. — P. 78–109.
6. *O'Keefe J., Conway D.H.* Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire // *Exp. Brain Res.* — 1978. — V. 31. — P. 573–590.
7. *O'Keefe J., Speakman A.* Single unit activity in the rat hippocampus during a spatial memory task // *Exp. Brain Res.* — 1987. — V. 68. — P. 1–27.
8. *Lever C., Wills T., Cacucci F. et al.* Long-term plasticity in hippocampal place-cell representation of environmental geometry // *Nature.* — 2002. — V. 416. — P. 90–94.
9. *Hafting T., Fyhn M., Molden S. et al.* Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex // *Nature.* — 2005. — V. 436. — P. 801–806.
10. *Solstad T., Boccara C.N., Kropff E. et al.* Representation of geometric borders in the entorhinal cortex // *Science.* — 2008. — V. 322. — P. 1865–1868.
11. *Solstad T., Moser E.I., Einevoll G.T.* From grid cells to place cells: a mathematical model // *Hippocampus.* — 2006. — V. 16. — P. 1026–1031.
12. *Bonnevie T., Dunn B., Fyhn M. et al.* Grid cells require excitatory drive from the hippocampus // *Nat. Neurosci.* — 2013. — V. 16. — P. 309–317.
13. *Hafting T., Fyhn M., Bonnevie T. et al.* Hippocampus-independent phase precession in entorhinal grid cells // *Nature.* — 2008. — V. 453. — P. 1248–1252.
14. *Fyhn M., Hafting T., Treves A. et al.* Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex // *Nature.* — 2007. — V. 446. — P. 190–194.
15. *Brandon M.P., Bogaard A.R., Libby C.P. et al.* Reduction of theta rhythm dissociates grid cell spatial periodicity from directional tuning // *Science.* — 2011. — V. 332. — P. 595–599.
16. *Bush D., Barry C., Burgess N.* What do grid cells contribute to place cell firing? // *Trends in Neuroscience.* — 2014. — V. 37, N 3. — P. 136–145.
17. *Bjerknes T.L., Moser E.I., Moser M.B.* Representation of geometric borders in the developing rat // *Neuron.* — 2014. — V. 82, N 1. — P. 71–78.
18. *Killian N.J., Jutras M.J., Buffalo E.A.* A map of visual space in the primate entorhinal cortex // *Nature.* — 2012. — V. 491. — P. 761–764.
19. *Ulanovsky N., Moss C.F.* Hippocampal cellular and network activity in freely moving echolocating bats // *Nat. Neurosci.* — 2007. — V. 10. — P. 224–233.
20. *Yartsev M.M., Witter M.P., Ulanovsky N.* Grid cells without theta oscillations in the entorhinal cortex of bats // *Nature.* — 2011. — V. 479. — P. 103–107.
21. *Yartsev M.M., Ulanovsky N.* Representation of three-dimensional space in the hippocampus of flying bats // *Science.* — 2013. — V. 340. — P. 367–372.
22. *Ekstrom A.D., Kahana M.J., Caplan J.B. et al.* Cellular networks underlying human spatial navigation // *Nature.* — 2003. — V. 425. — P. 184–188.
23. *Jacobs J., Kahana M.J., Ekstrom A.D.* A sense of direction in human entorhinal cortex // *PNAS.* — 2010. — V. 107. — P. 6487–6492.
24. *Jacobs J., Weidemann C.T., Miller J.F. et al.* Direct recordings of grid-like neuronal activity in human spatial navigation // *Nat. Neurosci.* — 2013. — V. 6. — P. 1188–1190.

Стаття надійшла 08.12.2014.

М.С. Шипшина, Н.С. Веселовский

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины
ул. Богомольца, 4, Киев, 01021, Украина

НЕЙРОННЫЕ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА,
ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИЕ НАВИГАЦИЮ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Нобелевская премия по физиологии и медицине 2014 года была присуждена Джону М. О'Кифу (John O'Keefe), Мэй-Бритт Мозер (May-Britt Moser) и Эдварду Мозеру (Edvard Moser) за открытие в головном мозге нервных клеток, ответственных за навигацию. Результаты новаторских исследований нобелевских лауреатов расширяют наши представления об осуществлении психических функций в мозге, а также позволяют глубже понять механизмы обработки мозгом сложных когнитивных функций и поведения.

Ключевые слова: пространственные клетки, координатные нейроны, Нобелевская премия, Дж. О'Киф, М.-Б. Мозер, Э. Мозер.

M.S. Shypshyna, N.S. Veselovsky

Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine
4 Bogomoletz St., Kyiv, 01021, Ukraine

BRAIN NEURAL CIRCUITS INVOLVED IN MAMMALIAN NAVIGATION

The 2014 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to Dr. John M. O'Keefe, Dr. May-Britt Moser and Dr. Edvard I. Moser for their discoveries of the brain nerve cells responsible for navigation. The results of innovative researches of the 2014 laureates expanded our understanding of the implementation of mental functions in the brain, as well as provided insight into the mechanisms of processing complex cognitive functions and behavior in the brain.

Keywords: place cells, grid cells, Nobel Prize, J. O'Keefe, M.-B. Moser, E. Moser.