

УДК: 001(06) + 004.032.26(06)

Как животные ориентируются в пространстве? Клетки места и клетки решетки

Казанович Я.Б.¹, Мысин И.Е.²

¹Институт математических проблем биологии, Российская академия наук,
Пушино, Московская область, 142290, Россия

²Институт теоретической и экспериментальной биофизики,
Российская академия наук,
Пушино, Московская область, 142290, Россия

Аннотация. Нобелевская премия по физиологии и медицине за 2014 год была присуждена Джону О'Кифу, Мэй-Бритт Мозер и Эдварду Мозеру за открытие клеток места и клеток решетки, являющихся важными компонентами нейронной системы ориентации млекопитающих в пространстве. Данный обзор посвящен объяснению сущности сделанных открытий и описанию основных свойств клеток места и клеток решетки. Будут также приведены примеры математических моделей ориентации, основанные на экспериментальных результатах, полученных нобелевскими лауреатами.

Ключевые слова: система пространственной ориентации, гиппокамп, энторинальная кора, тета-ритм, фазовая прецессия, клетки места, клетки решетки.

1. ВВЕДЕНИЕ. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЙ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ

Нобелевская премия по биологии и медицине за 2014 год была присуждена англо-американскому исследователю Джону О'Кифу и семейной паре норвежских ученых Эдварду и Мэй-Бритт Мозерам (биографические справки см. в Приложении) за решение проблемы, которая, как сказано в резолюции Нобелевского комитета, «волновала умы философов и учёных на протяжении веков: как мозг создаёт карту места и как мы можем прокладывать путь через окружающее пространство. Чувство места и способность навигации – неотъемлемые части нашего существования. Чувство места дает представление о нашей позиции в пространстве. В процессе ориентирования оно переключается с чувством дистанции, основанном на знании о предыдущих позициях». Из этой формулировки вряд ли можно понять, в чем суть сделанных открытий и насколько они продвигают нас в понимании работы мозга. Действительно ли уже известно, каковы нейронные механизмы, позволяющие животным ориентироваться и передвигаться в пространстве, или на этом пути сделаны лишь первые шаги? Почему О'Кифу пришлось ждать Нобелевскую премию 43 года и почему его открытия и сейчас вызывают неоднозначную оценку в нейробиологическом сообществе? Какую роль играют клетки места и клетки решетки, каковы их свойства? Как экспериментальные данные о нейронной системе ориентации используются в математическом моделировании? На эти вопросы мы постараемся дать ответ в данной статье.

Суть открытий, сделанных нобелевскими лауреатами, проста. В 1971 году О'Киф и его сотрудник Джонатан Достровски зарегистрировали в гиппокампе (одной из структур старой коры) крыс нейроны, которые становились активными при попадании свободно передвигающейся крысы в определенное место экспериментальной

платформы и при определенном направлении оси тела крысы [1]. Несколько позднее О'Киф обнаружил в гиппокампе нейроны, активирующиеся в определенном месте экспериментального пространства вне зависимости от ориентации животного и не реагирующие на простые сенсорные стимулы или моторное поведение [2]. Эти нейроны были названы клетками места (place cells). У каждой клетки места «свое» место, при попадании в которое она начинает разряжаться высокочастотными импульсами. Область физического пространства, где клетка места является активной, называется полем места (place field). Фактически, поле места – это рецептивное поле клетки места. Теоретический анализ результатов привел О'Кифа к предположению, что с помощью клеток места животное строит внутреннюю (не связанную с сенсорными сигналами) пространственную «карту местности» (spatial map) [3], которая позволяет ориентироваться в пространстве в процессе навигации и существование которой предсказал в 1948 году Эдвард Толмен [4].

Открытие клеток места вызвало энтузиазм одних исследователей и критические отзывы других. Критика фактологического характера постепенно утихла по мере того, как последующие эксперименты (в том числе проведенные в других лабораториях такими ведущими исследователями мозга как Юрий Бужаки, Хоуард Эйхенбаум, Ларри Сквайр и др.) не только подтвердили существование клеток места, но и выявили их неожиданные свойства. Что же касается интерпретации и значимости результатов О'Кифа, то она остается в какой-то мере дискуссионной до настоящего времени. Вряд ли исследования О'Кифа удостоились бы Нобелевской премии, если бы не сильная поддержка, которую они получили в 2005 году, когда супругами Мозерами и их сотрудниками были открыты так называемые клетки (нейроны) решетки (grid cells) [5–7]. Эти клетки расположены в энторинальной коре, которая примыкает к гиппокампу и связана с ним прямыми и обратными связями. Таким образом, стало ясно, что исследователям удалось обнаружить не какие-то второстепенные эффекты, а существенные компоненты нейронной системы ориентации.

В отличие от клеток места клетки решетки реагируют не на пребывание животного в определенном месте плоского физического пространства, а на любое из множества положений, образующих гексагональную решетку. Каждая клетка решетки имеет свою решетку положений, в которых эта клетка становится активной и генерирует высокочастотные импульсы. Благодаря этому животное как бы имеет целый набор гексагональных координатных систем, позволяющих ему надежно устанавливать свое положение в физическом пространстве.

Позднее было показано, что помимо клеток места и клеток решетки в работе систем ориентации и навигации участвуют и другие типы нейронов. Это нейроны поворота головы, активирующиеся при определенном направлении головы животного [8, 9], нейроны границы, активирующиеся на границе предлагаемого к обследованию пространства [10], нейроны пространственного зрения, активирующиеся, когда животное смотрит на определенную часть пространственной среды [11], и нейроны времени, активирующиеся в определенной временной последовательности [12]. Совсем недавно были описаны нейроны, маркирующие трехмерное пространство у летучих мышей [13]. Пока преждевременно судить о том, все ли нейронные компоненты, необходимые для навигации животных, известны.

Надо заметить, что клетки места и клетки решетки удалось обнаружить только у млекопитающих, таких как мыши, крысы, обезьяны и люди. Как устроены системы навигации у рыб или птиц на нейронном уровне, изучено намного меньше (про систему навигации у птиц см., например, [14]). В связи с этим все дальнейшее изложение относится только к млекопитающим.

Почему теория пространственной ориентации О'Кифа и Мозеров получила такой резонанс в научной среде и вызвала столь неоднозначную реакцию? Дело в том, что она не укладывается в традиционные представления о том, какую роль играют

отдельные нейроны в реализации когнитивных функций мозга. Требуется, как минимум, модификация этих представлений в свете новых данных. Традиционно считается, что работа отдельных нейронов не имеет когнитивного содержания, носителем информации являются не отдельные нейроны, а большие нейронные ансамбли. Не случайно, что нейронную память часто метафорически описывают как голограмму, а в качестве математической модели наибольшую популярность получила ассоциативная память Джона Хопфилда, представляющая собой однослойную рекуррентную нейронную сеть, в которой память реализуется в виде набора устойчивых состояний всего нейронного ансамбля, составляющего сеть [15].

В эту концепцию пришлось вносить уточнения по мере того, как появлялось все больше данных о нейронах, которые могут кодировать достаточно сложные фрагменты информации. Например, Дэвид Хьюбел и Торстен Визел еще в 60-е годы XX века обнаружили в первичных зонах зрительной коры нейроны, которые кодируют комбинации признаков на изображении. Как показали эти исследователи, «в переработке зрительной информации участвует целая иерархия простых, сложных и очень сложных нервных клеток, которые функционируют согласно принципу возрастающей или прогрессивной конвергенции. Принцип прогрессивной конвергенции объясняет, как в зрительной области коры головного мозга могут создаваться законченные образы из многочисленных отдельных битов информации, поступающих от нейронов сетчатки» [16]. Все же долгое время считалось, что такое кодирование является атрибутом первичных зон обработки сенсорной информации, а сложные объекты и события представлены в более высоких зонах коры распределенными нейронными сетями.

Результаты О'Кифа и Мозеров разрушают эти представления, поскольку информация о положении в пространстве является финальным результатом сложного кодирования и проявляется в структурах мозга (энторинальной коре и гиппокампе), которые находятся на самом высоком уровне в иерархии структур мозга относительно хода процесса обработки информации. Конечно, не нужно думать, что конкретная клетка места является хранилищем памяти об этом месте. Во-первых, поля места многих клеток места могут сильно пересекаться. Так что одно место в физическом пространстве соответствует множеству клеток места в разных частях гиппокампа. Во-вторых, клетки места - это лишь вершины пирамиды представления пространственных событий в мозге. Все элементы этой пирамиды важны, причем, по всей видимости, клетки места имеют отношение лишь к рабочей памяти, а все элементы для хранения долговременной памяти, в том числе и те, что связаны с пространственными событиями, расположены в новой коре.

Еще одна причина внимания к клеткам места имеет медицинский характер. Клетки места и клетки решетки находятся в структурах мозга, которые в первую очередь страдают при болезни Альцгеймера [17, 18]. Поэтому у больных болезнью Альцгеймера нарушаются не только процессы запоминания и вспоминания, но и пространственное ориентирование. Предполагается, что исследования О'Кифа и Мозеров могут оказаться полезными как для ранней диагностики болезни Альцгеймера, так и для понимания патологических процессов, происходящих при этой болезни в нейронах гиппокампа и энторинальной коры.

Перед Нобелевским комитетом в 2014 году стояла непростая задача. По-видимому, было с самого начала решено, что в этом году премия должна быть дана за работы по клеточной нейробиологии, поскольку в этой области премии не присуждались с 1981 года, когда лауреатами стали Хьюбел и Визел. Таким образом, сразу были отложены в сторону работы по молекулярной нейробиологии (за которые уже были выданы Нобелевские премии) и по инструментальным методикам (премии за которые, вероятно, будут выданы в дальнейшем). Но даже при сделанном ограничении оставалось несколько очевидных претендентов.

Во-первых, Терье Лёмо, открывший в 1966 году долговременную потенциацию (long-term potentiation) – усиление синаптической передачи между двумя нейронами, сохраняющееся на протяжении длительного времени после воздействия на синаптический проводящий путь [19]. Предполагается, что долговременная потенциация совместно с долговременной депрессией лежат в основе клеточных механизмов памяти и обучения. Однако эта гипотеза наталкивается на многочисленные противоречия с теоретическими представлениями и экспериментальными данными и до сих пор не может считаться общепризнанной.

Во-вторых, Джакомо Риццолатти, открывший со своими сотрудниками так называемые зеркальные нейроны, которые возбуждаются как при выполнении определённого действия, так и при наблюдении за выполнением этого действия другим животным [20, 21]. Такие нейроны обнаружены у приматов и у людей, а также у некоторых птиц. Предполагается, что зеркальные нейроны дают животным возможность понимать друг друга (в том числе понимать эмоции) и обучаться на примере других. Однако и здесь много неясного, в частности, неизвестен механизм формирования активности зеркальных нейронов, не имеет явного подтверждения их роль в формировании речи у людей и при аутизме.

В-третьих, Эдмунд Роллс, исследовавший в 80-е годы у обезьян нейроны распознавания лиц (face neurons) [22, 23]. Позднее аналогичные нейроны были обнаружены у людей. Нейроны распознавания лиц избирательно реагируют на лица или даже на определенное лицо и стимулы, ассоциативно с этим лицом связанные. Помимо этого Роллс внес большой вклад и в другие исследования зрительной системы, как экспериментальные, так и путем математического моделирования, являясь одним из самых плодотворных ученых в этой области.

Из сказанного видно, что работы по нейронным системам ориентации выдержали острую конкуренцию. Поскольку Нобелевский комитет с многолетней задержкой публикует материалы о дискуссиях, которые происходят при определении лауреатов, причины сделанного выбора не скоро станут известны. Можно только утверждать, что присуждение Нобелевской премии вызовет усиление исследований в данной области и привлечет к этим исследованиям новых участников.

Интересная дискуссия по поводу решения Нобелевского комитета была проведена на сайте ResearchGate: http://www.researchgate.net/post/Place_cells_What_does_it_prove. Приведем несколько фрагментов этой дискуссии.

«По отношению к работам О'Кифа и Мозеров хочется сказать «ну и что?». Наш мозг кодирует окружение, в котором мы живем (звуки, зрительные образы, ощущения), с помощью импульсной активности нейронов. Так что не удивительно, что есть нейроны, которые кодируют наше положение в пространстве. Да, О'Киф и Мозеры подтвердили, что такие нейроны действительно есть. Но что в этом революционного? Клиническая роль этих результатов минимальна» (Оливер Тиболт, Университет Кентукки, США).

«Мозг интегрирует информацию от многих нейронов, каждый из которых кодирует лишь малые фрагменты этой информации. Клетки места и клетки решетки кодируют лишь фрагменты информации о «месте». Нет никакого смысла хранить всю информацию о месте в единственной клетке. Предполагаю, что клетка места может стать, например, зеркальным нейроном после нескольких дней соответствующего обучения"» (Дориан Аур, Стэнфордский университет, США).

«Клетки места и клетки решетки не просто кодируют звуки или зрительные образы. Они участвуют в кодировании места, что не связано непосредственно с какой-либо сенсорной модальностью. Это абстрактная концепция, а не просто форма или цвет. Нетрудно сказать что-то на уровне поведения. Нетрудно также сказать что-то на уровне единичного нейрона. Но соединить эти два уровня, сказать что-то в терминах нейронных сетей о поведении – это очень трудно. Богатство открытых феноменов

(связь с тета-ритмом, фазовая прецессия, прямое и обратное проигрывание информации, перенастраивание пространственной карты, принципы организации нейронной сети, кодирующей положение в пространстве) позволяет продвинуться в исследованиях мозга млекопитающих до уровня, не мыслимого прежде» (Дори Дердикман, Технион, Израиль).

К этим суждениям можно добавить мнение отечественного нейро- и психофизиолога Ольги Сварник: «Присужденная Нобелевская премия важна тем, что отмечает достижения науки в области понимания того, что лежит в основе «высших», когнитивных функций. Это демонстрирует связь активности нейронов с субъективными абстрактными «концепциями», такими как «место», и в очередной раз показывает, что мы можем иметь доступ к «внутреннему» миру организма. Существенно и то, что акцент изучения «высших» функций мозга смещается от поиска структур, осуществляющих те или иные функции, к поиску распределенных по мозгу нейронных групп, активирующихся в соответствии с той или иной решаемой организмом задачей» [24].

Данный обзор предлагает материал, на основе которого, как мы надеемся, читатель сможет составить самостоятельное представление о работах О'Кифа и Мозеров, а также об их влиянии на математическое моделирование когнитивных функций мозга. В разделе 2 будут приведены экспериментальные данные, полученные в данной области, а в разделе 3 будут рассмотрены примеры математических моделей, опирающихся на эти результаты и в той или иной мере их объясняющие. В заключение мы попытаемся описать условия, при которых работа может быть признана достойной Нобелевской премии.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

2.1. Гиппокамп и энторинальная кора. Строение и функции

Гиппокамп – это парная структура, расположенная в медиальных височных отделах полушарий в глубине по отношению к височным долям новой коры. По форме гиппокамп немного напоминает морского конька (*hippocampus*), за что и получил свое название (рис. 1).

В поперечном сечении в гиппокампе выделяют несколько полей. Основными полями являются поля СА1 и СА3. На рис. 2 приведена схема взаимодействия полей гиппокампа с другими структурами мозга [25].

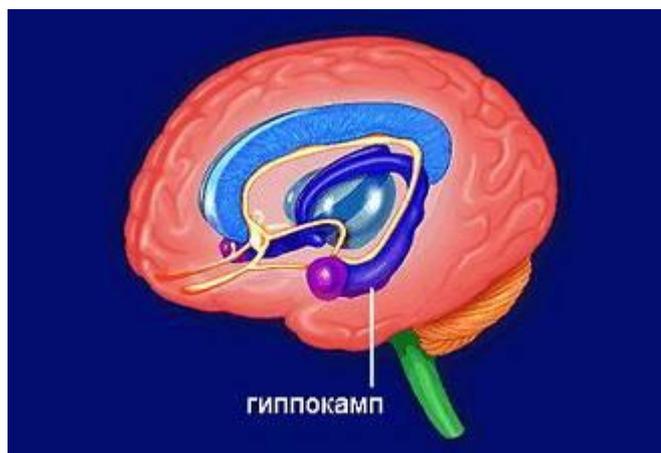


Рис. 1. Расположение гиппокампа в мозге. Гиппокамп показан темно-синим цветом, зеленым цветом показан ствол мозга, сиреневым цветом – миндалины (миндалевидные тела), расположенные на передних концах гиппокампа.

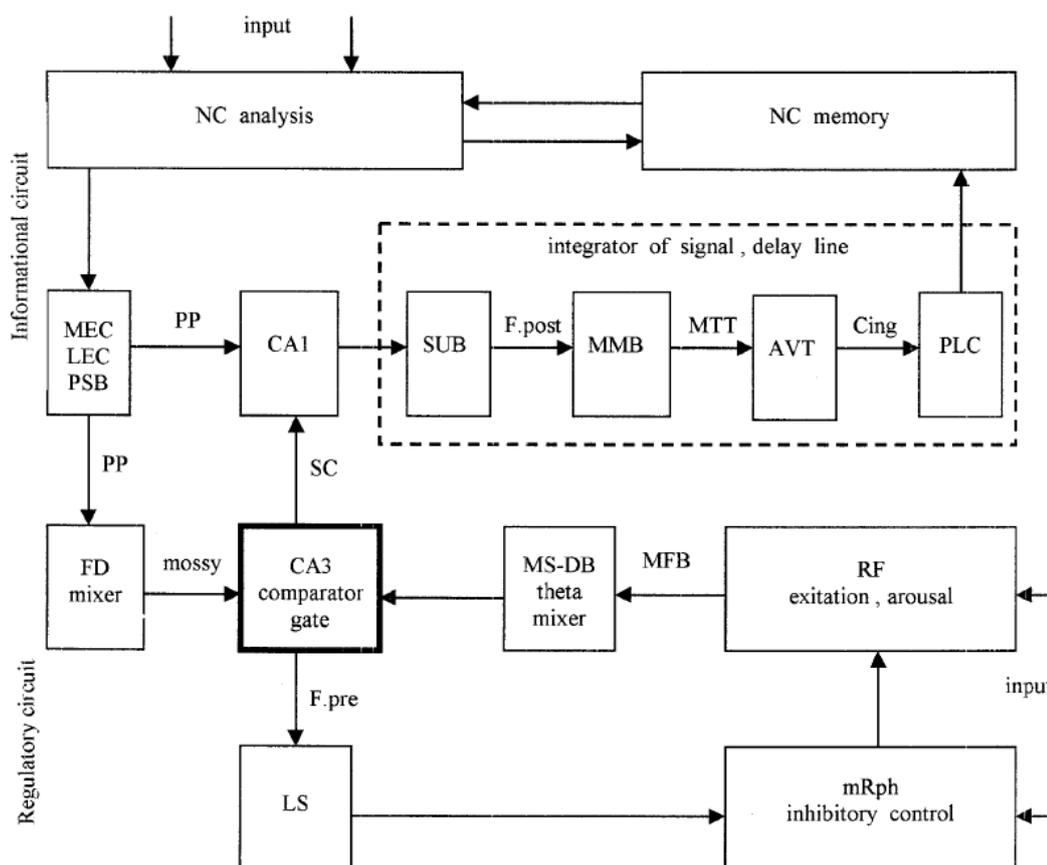


Рис. 2. Схема взаимодействия гиппокампа с другими структурами мозга. NC – новая кора, FD – зубчатая извилина, MEC – медиальная энторинальная кора, LEC – латеральная энторинальная кора, PSB – пресубикулум, CA1, CA3 – поля гиппокампа, MS-DB – медиальная септальная область, LS – латеральная септальная область, RF – ретикулярная формация, mRph – ядро шва (raphe nucleus), SUB – субикулум, MMB – медиальное маммиллярное ядро, MFB – медиальный пучок переднего мозга, AVT – энтеровентральное ядро таламуса, PLC – задняя лимбическая кора, PP – перфорантный путь, mossy – мшистые волокна, SC – коллатерали Шаффера, F.pre – комиссура переднего свода, F.post – комиссура заднего свода, MTT – маммиллоталамический тракт, Cing – сингулюм (пояс).

В этой сложной схеме важно, что сигнал на гиппокамп приходит от медиальной и латеральной частей энторинальной коры (частично проходя через пресубикулум), которые получают входной сигнал от ассоциативных зон новой коры. Сигнал от энторинальной коры ветвится. Часть связей от энторинальной коры идет непосредственно в поле CA1, а другие связи идут в зубчатую фасцию и оттуда в поле CA3. Это так называемый перфорирующий путь. Поле CA3 связано с полем CA1 коллатеральными Шаффера.

Как видно из рис. 2, гиппокамп по своему расположению и связям играет центральную роль в обработке информации в мозге. Действительно, эта структура является вершиной пирамиды конвергентных связей, идущих от первичных сенсорных областей к более высоким областям коры [26]. Например, зрительная информация приходит сначала в затылочные доли коры и далее ветвится на два потока, идущие соответственно в височные доли (поток «что?») и теменные доли (поток «где?»). Эти два потока соединяются в ассоциативных зонах, расположенных между височной и теменной областями, а оттуда информация поступает в энторинальную кору в передней части височной области и далее в гиппокамп. В результате информация, приходящая в гиппокамп, имеет максимально интегрированную форму, так что в гиппокампе можно зарегистрировать реакцию нейронов на самые разнообразные стимулы.

В отличие от других структур мозга, надежная идентификация функций гиппокампа до сих пор вызывает дискуссию. Различные исследователи фиксируют такие функции гиппокампа, как хранение рабочей памяти, формирование и воспроизведение долговременной памяти, детекция новизны стимулов, формирование сложных условных рефлексов, интеграция сигналов разной модальности, ориентация в пространстве. Непонятно, каким образом сравнительно небольшая и довольно простая по своей организации структура может участвовать в столь разных видах деятельности (некоторые соображения о совмещении гиппокампом функций памяти и ориентации можно найти в [27, 28]).

Основные типы нейронов в гиппокампе – это возбуждающие пирамидальные нейроны и тормозные интернейроны. Клетки места представлены пирамидальными нейронами.

Основные типы колебательной активности, регистрируемые в гиппокампе, – это тета-ритм (4–8 Гц у человека, 4–12 Гц у грызунов) и гамма-ритм (40–150 Гц). Гамма-ритм генерируется в гиппокампе, по-видимому, автономно, а тета-ритм проецируется в гиппокамп из медиальной септальной области. Из гиппокампа тета-ритм проецируется в различные области коры, в том числе в энторинальную кору.

Энторинальная кора является основным входом в гиппокамп со стороны неокортекса и играет важную роль как в кратковременной памяти, так, по-видимому, и в формировании долговременной памяти. Анатомически энторинальная кора подразделяется на латеральную и медиальную области, имеющие схожее гистологическое строение, но значительно различающиеся по функциям [29]. Медиальная энторинальная кора играет значительную роль в навигации животного, именно в ней обнаруживаются клетки решетки и клетки поворота головы. В латеральной энторинальной коре нейроны, активность которых модулируется пространственным положением животного, не обнаружены. Вопросы о том, какого типа обработка информации осуществляется в энторинальной коре и в каком виде эта информация представлена, остаются открытыми. Есть данные, показывающие, что латеральная энторинальная кора первой страдает на начальных стадиях болезни Альцгеймера.

Энторинальная кора имеет типичное для неокортекса шестислойное строение. Каждый слой образован принципиальными нейронами, которые дают коллатерали в своем слое и вышележащих слоях (нейроны слоя V иннервируют слои V, VI, III, нейроны слоя III иннервируют слои III, II, I). Исключение представляют нейроны слоя II, которые иннервируют не только вышележащий слой I, но нижележащие слои III и в меньшей степени слой V. Таким образом, в медиальной энторинальной коре имеется значительная рекуррентность нейрональных сетей [29]. Поскольку клетки решетки регистрируются во втором слое медиальной энторинальной коры, исследователи уделяли основное внимание именно этому слою. Функционально и морфологически во втором слое выделяется два типа принципиальных нейронов – пирамидальные и звездчатые нейроны [30, 31]. Клетки решетки предположительно являются звездчатыми нейронами. Звездчатые нейроны непосредственно не иннервируют друг друга, между собой они взаимодействуют только через тормозные интернейроны. Пирамидальные нейроны, вероятно, возбуждают звездчатые нейроны, однако их связи между собой и с другими нейронами известны мало [30].

2.2. Клетки места

После 1971 года были проведены многочисленные эксперименты для изучения импульсной активности клеток места. Результаты некоторых экспериментов приведены на рис. 3, 4. На рис. 3 сверху схематически изображена активность клетки места при движении животного в линейном треке, а снизу представлены реальные данные

активности клеток места в квадратном ограниченном пространстве. Каждая панель на рис. 3,Б изображает экспериментальное поле, в котором перемещается животное, а цветом представлен уровень активности различных нейронов, большая часть из которых является клетками места. Из рисунка видно, что каждая клетка места активируется при попадании животного в определенное место и прекращает импульсацию, когда животное это место покидает. На рис. 4 показана активность одной клетки места при перемещении крысы в экспериментальном поле.

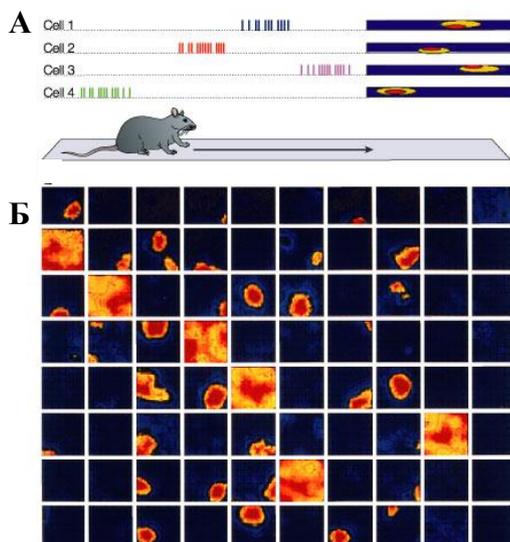


Рис. 3. Активность клеток места в гиппокампе. А. Активность клеток места при движении крысы в линейном треке. Каждая клетка активна в специфическом месте трека, называемом полем клетки места. Справа показана карта активности клеток места в зависимости от положения крысы в треке (синий – отсутствие активности, желтый – низкая активность, красный – высокая активность). Б. 80 карт активности, записанных одновременно в поле СА1 при перемещении крысы в квадратном поле. Шесть клеток, активных постоянно, являются, по-видимому, интернейронами [32, 33].

Было показано, что от 30% до 50% пирамидальных клеток в СА1 являются клетками места со специфическими полями места. В поле СА3 (и даже в энторинальной коре) клетки места также присутствуют, хотя и в меньшем количестве, чем в СА1. При помещении животного в новую обстановку клетки места быстро (в течение 5 минут) перестраиваются на новые поля места, которые затем остаются устойчивыми в заданной обстановке. При незначительном изменении окружающей обстановки клетки места сохраняют свои поля места, хотя могут до некоторой степени менять свою активность.

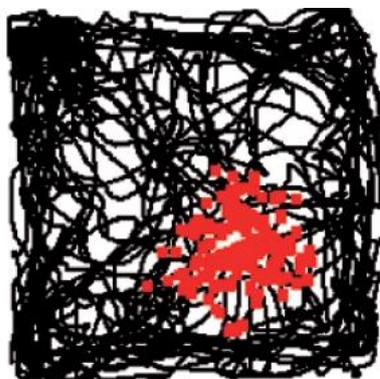


Рис. 4. Активность одной клетки места. Черными линиями показана траектория перемещения животного. Красным цветом показана локализация тех мест, где данная клетка места демонстрирует высокую активность [34].

Топографические свойства пространства не отражаются в формируемых полях места, т.е. клетки места с близкими полями места могут располагаться в далеких друг от друга участках гиппокампа.

Каждое место кодируется популяцией клеток места, которые активизируются одновременно при попадании крысы в данное место. Порядок активации клеток места с пересекающимися полями места воспроизводится как по достижении конца трека в моменты остановок [35], так и в периоды медленного и быстрого сна [36]. Регистрировались как прямой, так и обратный порядок активации. В последнем случае крыса как бы «вспоминает» свое движение в обратном порядке. Отметим, что она делает это в ускоренном по сравнению с реальным движением темпе. Считается, что такого рода «вспоминания» служат для формирования долговременной памяти.

2.3. Фазовая прецессия

Один из неожиданных и интересных феноменов был обнаружен при исследовании активности клеток места в 90-е годы XX века [37, 38], т.е. больше, чем через 20 лет после открытия клеток места. Этот феномен называется фазовой прецессией и схематически проиллюстрирован на рис. 5. Заметим, что рецептивные поля различных клеток места в CA1 и CA3 могут в большей или меньшей степени пересекаться. Во время исследовательского поведения животного в гиппокампе возникает сильный тета-ритм с частотой 4–8 Гц. Этот ритм регистрируется с помощью внеклеточных электродов, измеряющих так называемый локальный полевой потенциал. Оказалось, что момент генерации клеткой места пачки импульсов привязан по времени к фазе тета-ритма и зависит от положения животного относительно центра поля места.

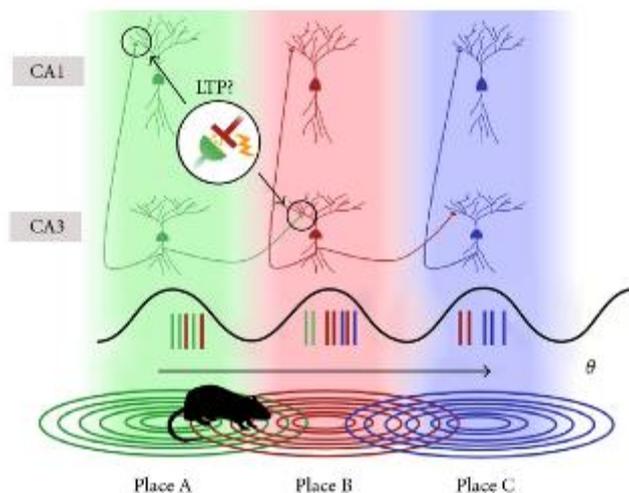


Рис. 5. Фазовая прецессия. Клетка места генерирует импульсы в моменты, опережающие или отстающие от пиков тета-ритма в зависимости от положения животного относительно центра поля места. Это позволяет формировать пространственную память с использованием синаптической пластичности [39].

Рассмотрим перемещение животного в линейном треке. Если животное находится в центре поля места «зеленой» клетки места, то эта клетка генерирует импульсы с момента, когда тета-волна достигает максимума (рис. 5). Перемещаясь дальше, животное попадает в место, где пересекаются рецептивные поля «зеленой» и «красной» клеток места. «Зеленая» клетка при этом может продолжать разряжаться, но теперь становится активной и «красная» клетка. Импульсы, которые генерирует «красная» клетка, запаздывают по отношению к максимуму тета-волны. К моменту, когда животное перемещается в центр поля места «красной» клетки, возникает следующая

волна тета-ритма. Теперь «красная» клетка начинает генерировать импульсы с момента, совпадающего с пиком тета-волны, генерация импульсов «зеленой» клеткой опережает этот пик, а генерация импульсов «синей» клеткой отстает от этого пика. Аналогично, при приближении животного к центру поля места «синей» клетки эта клетка начинает генерировать импульсы в момент, когда тета-волна достигает своего максимума. «Зеленая» клетка к этому времени уже не работает, так как животное вышло за пределы ее рецептивного поля, а импульсы «красной» клетки опережают максимум тета-волны.

Предполагается, что такая временная организация активности клеток места необходима для создания (усиления) нужных связей между клетками места в процессе обучения ориентации в пространстве. Благодаря синаптической пластичности, связи между клетками места в CA1 или CA3, которые разряжаются последовательно с короткой временной задержкой, усиливаются. Это дает возможность животному запоминать и вспоминать последовательность перемещений в прямом порядке. Антипластичность, когда усиливается связь от нейрона, разряжающегося во времени чуть позже, к нейрону, который сработал чуть раньше, позволяет запоминать и воспроизводить последовательность положений в обратном порядке. Кроме того, синхронное срабатывание клеток места в CA3 и CA1, имеющих одинаковые рецептивные поля и связанных коллатеральными Шафера, должно приводить к усилению связи между этими нейронами и координации их активности. Все это создает условия для кодирования траекторий движения и формирования пространственной памяти.

2.4. Клетки решетки

Клетки решетки были впервые обнаружены во 2/3 слое медиальной энторинальной коры крыс [5]. Активность этих нейронов обусловлена пространственным положением животного, а именно, эти нейроны генерируют импульсы, когда животное находится в узлах гексагональной решетки (рис. 6). Позднее клетки решетки были обнаружены у других млекопитающих, мышей [40], летучих мышей [41], обезьян [42], людей [43]. По различным оценкам доля клеток решетки во втором слое энторинальной коры составляет от 68% [44] до 26% [45]. Клетки решетки найдены также в пресубукулуме и парасубукулуме [46].

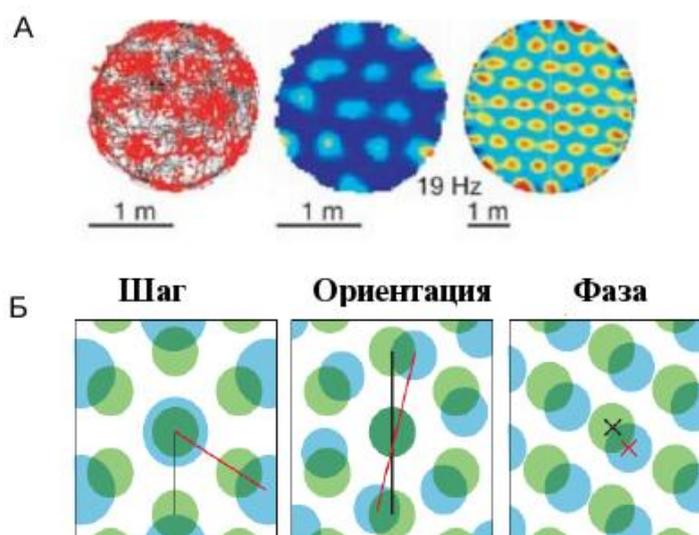


Рис. 6. Основные свойства клеток решетки. А. Активность клеток решетки при передвижении животного в пространстве. Слева: красным цветом показаны моменты разрядов клетки решетки, серым отмечена траектория движения крысы. В центре: усредненная карта активности клетки решетки. Справа: автокоррелелограмма карты разрядов [5]. Б. Характеристики решетки [7].

Решетка каждой клетки решетки характеризуются тремя характеристиками:

1. *Ориентация решетки* – угловое отклонение от опорного направления.
2. *Фаза решетки* - вектор смещения решетки относительно выбранной точки отсчета.
3. *Шаг решетки* - расстояние между смежными вершинами решетки.

Клетки решетки, расположенные рядом, имеют сходные значения шага и ориентации, но могут иметь различные фазы [5]. Шаг решетки постепенно увеличивается в направлении от дорзальной (верхней) стороны энторинальной коры к вентральной (нижней) [5, 47]. Изменение шага происходит дискретно, т.е. величины различных шагов решеток образуют кластеры, расстояние между центрами которых приблизительно кратно 1.4 [48]. Было показано, что клетки решетки и нейроны, не являющиеся клетками решетки, расположены пространственными и функциональными группами. Последнее подразумевает, что функция корреляции между импульсной активностью двух клеток решетки в зависимости от физического расстояния между этими нейронами имеет форму мексиканской шляпы, т.е. нейроны, расположенные рядом, разряжаются в одинаковые моменты времени, а импульсные последовательности нейронов, расположенных на среднем расстоянии, антикоррелированы [31, 49].

Стабильная активность клеток решетки поддерживается независимо от визуальных стимулов и сохраняется даже в темноте. С другой стороны, было показано, что активность клеток решетки может поддерживаться исключительно визуальным входом [42]. Активность клеток решетки возникает практически сразу после попадания животного в новую среду. Исходя из этого факта, предполагается, что система клеток решетки не требует обучения (адаптации к новой среде).

При смене визуальных ключей или в новой обстановке шаг решетки для клетки решетки и активность клетки решетки остаются неизменными [5], а ориентация и фаза привязываются к новой системе пространственных координат.

Важный аспект экспериментальных данных касается взаимоотношения активности клеток решетки и тета-ритма. В энторинальную кору тета-ритм может проецироваться не только из гиппокампа, но и непосредственно из медиальной септальной области (МСО). МСО осуществляет основной вход в гиппокамп со стороны ствола мозга и является пейсмекером тета-ритма [50, 51]. Однако связи из МСО также идут и в энторинальную кору, при этом медиальная часть проекций из МСО примерно в два раза больше, чем латеральная. Основным ритмический вход из МСО осуществляют ГАМКергические нейроны, которые селективно иннервируют интернейроны энторинальной коры. Кроме ГАМКергических проекций, энторинальная кора получает холинергические проекции со стороны МСО. Холинергические септальные нейроны неселективно иннервируют все нейрональные популяции энторинальной коры. Плотность холинергических рецепторов на звездчатых нейронах 2/3 слоя энторинальной коры (т.е., предположительно, на клетках решетки) в два раза ниже, чем на пирамидальных нейронах того же слоя [31]. Таким образом, можно сделать вывод, что клетки решетки не получают напрямую ритмический вход на тета-частоте, а только через другие нейронные популяции энторинальной коры.

Для клеток решетки описано много эффектов, связанных с тета-ритмом. Как и для клеток места, для клеток решетки описан эффект фазовой прецессии относительно локального тета-ритма [52]. Более того, при фармакологической блокаде тета-ритма ингибиторами холинергической трансмиссии или при блокаде МСО типичная активность клеток решетки обычно разрушается [53, 54]. Однако в специфических случаях активность клеток решетки может сохраняться в отсутствие тета-ритма. Эти случаи описаны для летучих мышей [41] и для клеток решетки в глубоких слоях медиальной энторинальной коры [44].

Функциональные взаимоотношения клеток места и клеток решетки остаются неясными. С одной стороны, логично было бы предположить, что активность клеток места являются следствием активности клеток решетки, поскольку клетки места представляют более высокоуровневое представление пространства. В пользу этой точки зрения говорит тот факт, что звездчатые нейроны 2/3 слоя энторинальной коры дают проекции в гиппокамп в составе перфорирующего пути к пирамидальным нейронам CA1 и CA3 напрямую, а также через зубчатую фасцию. Таким образом, можно думать, что клетки решетки напрямую возбуждают клетки места. Однако, с другой стороны, имеется много данных, свидетельствующих о том, что активность клеток места, наоборот, является ведущей по отношению к активности клеток решетки. Вторую точку зрения поддерживают данные о том, что проекции из гиппокампа приходят в глубокие слои энторинальной коры, нейроны которых в свою очередь посылают сигналы во второй слой. Кроме того, показано, что в онтогенезе клетки решетки развиваются последними, в частности, у крыс на 17–20 день постнатального развития, когда все остальные нейронные системы, связанные с навигацией (клетки поворота головы, клетки границ и клетки места), уже сформированы [55]. Наконец известно, что при блокаде активности в гиппокампе клетки решетки теряют свою активность [56].

3. МОДЕЛИ

Построение математических моделей ориентации в пространстве является одним из наиболее популярных и перспективных направлений исследований, ориентированных как на нейробиологические и медицинские приложения, так и на робототехнику. Результаты О'Кифа и Мозеров придали этим исследованиям мощный импульс, породивший сотни публикаций. Опубликованные работы касаются следующих тем. Как клетки места и клетки решетки используются для ориентации и поиска цели? Какую роль в системе ориентации играет колебательная нейронная активность? Как возникает и какую роль играет фазовая прецессия? Как взаимодействуют клетки места, клетки решетки и другие элементы системы ориентации? Каковы нейронные механизмы обучения животного или робота ориентации в новом пространстве? Связана ли пространственная память с какими-то специальными механизмами запоминания или одни и те же механизмы используются для любых форм эпизодической памяти?

Данный обзор не претендует на сколько-нибудь полное освещение этих модельных работ. Мы ограничимся лишь небольшим числом примеров, которые должны дать общее представление о математических задачах, возникающих в данной области. Обзор ранних модельных работ можно найти в книге [57].

3.1. Модель ориентации в водном лабиринте

Одной из экспериментальных парадигм, используемых в исследованиях по пространственному обучению и памяти, является водный лабиринт Морриса [58], представляющий собой бассейн, заполненный непрозрачной водой. В бассейне имеется скрытая под водой платформа. Цель эксперимента состоит в том, чтобы опущенное в воду животное (крыса или мышь – эти животные умеют плавать, но водная среда воспринимается ими как враждебная) научилось находить эту платформу (пользуясь пространственными ориентирами) и спастись на ней. Имеется большое количество экспериментальных данных относительно процесса обучения и его нарушений при различных патологиях мозга.

В работе [59] предложена робототехническая модель Дарвин X, обучающаяся находить скрытую платформу (рис. 7). Дарвин X перемещается по твердой поверхности, но его зрительная система не позволяет ему видеть «скрытую» платформу. Он ее обнаруживает только тогда, когда находится на платформе или в

непосредственной близости от нее. Ориентируется робот по цветным панелям, расположенным вдоль границ «бассейна».

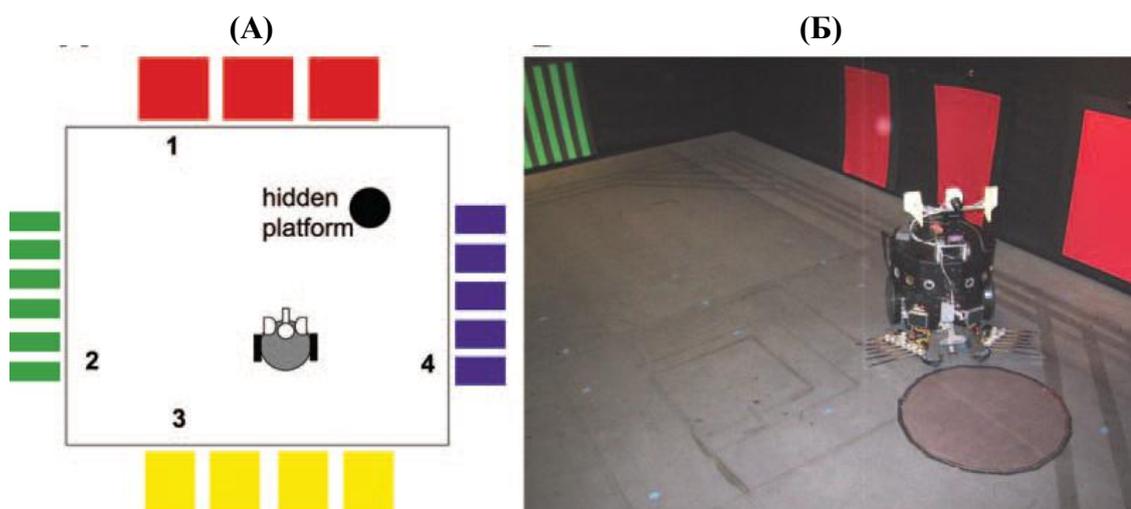


Рис. 7. Робототехническая модель ориентации в водном лабиринте Морриса. (А) Схематическое изображение «бассейна» со скрытой платформой (hidden platform), в котором перемещается робот. Цифрами обозначены различные точки начала движения. (Б) Фотография робота и окружающего пространства [59].

Особенность модели в том, что в ней достаточно подробно и биологически правдоподобно воспроизведены основные структуры мозга, задействованные при обработке зрительной информации у животных. Информация обрабатывается в двух каналах («где» и «что»), а гиппокамп играет роль координатора навигации и места хранения рабочей памяти. Обучается Дарвин X путем изменения силы связей между нейронами коры и гиппокампа, а также в самом гиппокампе.

Замечательный и неожиданный результат экспериментов с моделью состоит в том, что при обучении в ее гиппокампе в поле CA1 сформировались клетки места (рис. 8). Это не было запланировано заранее в конструкции нейронной сети робота и, по-видимому, является естественным следствием обучения пространственной ориентации в искусственной системе с биологически правдоподобной архитектурой взаимодействия гиппокампа и коры.

3.2. Модель целенаправленного поиска

Идея использовать синаптическую потенциацию между клетками места для осуществления целенаправленного поиска (упоминавшаяся в разделе 2.3) была реализована в виде математической модели в работе [60]. В этой модели предложена схема обучения животного, которая позволяет ему находить целевой объект (например, кормушку). Предполагается, что синаптические связи между клетками места с пересекающимися полями места сформированы заранее, так что задача обучения состоит в усилении определенных синаптических связей в графе связей между клетками места.

Эта задача решается методом, напоминающим метод динамического программирования, согласно которому для нахождения оптимального пути в графе надо двигаться от конца к началу, то есть начать с целевой вершины и двигаться последовательно к все более удаленным от нее окрестностям до тех пор, пока процесс не дойдет до начальной вершины. В терминах модели эта процедура реализуется следующим образом.

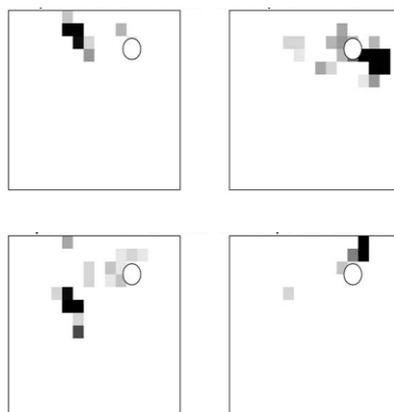


Рис. 8. Активность клеток места в поле CA1 «гиппокампа» Дарвина X. Показана активность четырех нейронов при прохождении робота через их поля места. Один пиксель на изображении соответствует одному квадратному футу физического пространства. Активность нейронов изображена в виде градаций серого (максимальной активности соответствует черный цвет). Круг показывает положение платформы [59].

В результате исследовательского поведения животное обнаруживает целевой объект. В этот момент клетка места, в рецептивном поле которой находится целевой объект, посылает возбуждающий импульс на соседние клетки места (здесь термин «соседство» понимается как соседство в графе связей), те, в свою очередь, посылают импульсы на своих соседей и т.д. (рис. 9). Чтобы сформировать бегущую волну возбуждения и закрыть возможность распространения возбуждения «назад», вводится ограничение: клетка места после возбуждения становится на некоторое время неспособной к повторному возбуждению. Сформировавшаяся волна возбуждения постепенно удаляется от своего источника. Ее распространение заканчивается, когда она пройдет через все клетки места или ее дальнейшему распространению будет препятствовать барьер из клеток, на время потерявших способность к возбуждению.

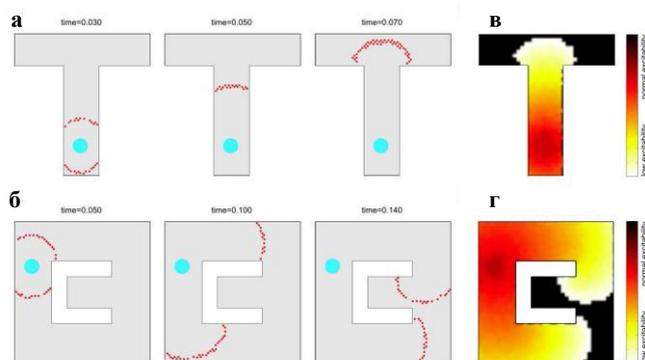


Рис. 9. Распространение волны возбуждения в модели Понулака-Хопфилда для лабиринтов с конфигурацией (а) и (б). Волна возбуждения (показана красным цветом) запускается от клетки места, в центре рецептивного поля которой находится целевой объект (кормушка – показана голубым цветом), и распространяется по всему лабиринту. Показано три положения волны возбуждения, соответствующие трем моментам времени. Рисунки (в) и (г) показывают, сколько времени прошло с момента последнего возбуждения клетки. Черным цветом показаны клетки, до которых волна возбуждения еще не дошла. Эти клетки возбуждаются без ограничения. Другие цвета (от белого к красному) показывают способность клетки к новому возбуждению (красный цвет – максимальная способность, белый цвет – отсутствие способности).

Правило изменения величины синаптических связей формулируется следующим образом. Синаптическая связь увеличивается, если она идет от клетки, которой только

что достигла волна возбуждения, к клетке, откуда эта волна возбуждения пришла. В результате в графе связей между клетками места формируется векторное поле усиленных синаптических связей (рис. 10). Это поле и «подсказывает» животному, в каком направлении двигаться, чтобы из любого начального положения достичь целевого объекта. Надо двигаться по направлению, указываемому векторным полем усиленных синаптических связей.

Мы описали лишь простейшую стратегию навигации в рамках модели Понулака-Хопфилда. На самом деле, эта модель в определенной степени работоспособна и в условиях множественных целей, и при наличии шумов в работе нейронов, и при изменении контекста (окружающей обстановки). Эти детали можно найти в самой публикации авторов [60].

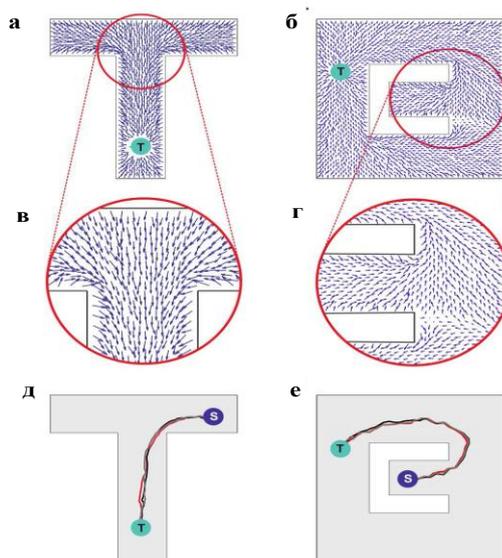


Рис. 10. Синаптические векторные поля, формируемые волной возбуждения, и траектория навигации животного в лабиринтах, показанных на рис. 9. S – стартовое положение, T – целевое (финальное) положение: (а), (б) – векторные поля, (в), (г) – увеличенное изображение векторных полей, (д), (е) – траектория движения.

3.3. Модель вспоминания последовательности пространственных событий

Как говорилось в разделе 2.3, память о пространстве может воспроизводиться в виде последовательной активации популяций клеток места в прямом или обратном порядке в моменты остановок [35] или во сне [36], а также у людей при припоминании эпизода перемещения в виртуальном пространстве [61]. Этот факт послужил основой для разработки модели запоминания последовательности событий, которая, в частности, описывает запоминание и воспроизведение положений животного при перемещении в линейном треке (рис. 11) [62].

В модели имеется 8 популяций клеток места, каждая из которых содержит 80 клеток. Клетки, принадлежащие одной популяции, имеют сильно пересекающиеся поля места. Поля места всех популяций не пересекаются и покрывают все пространство линейного трека, в котором перемещается животное. Для удобства изображения активности популяции пронумерованы так, что они последовательно активируются при перемещении животного слева направо. Время активации каждой популяции подобрано так, что популяция остается активной в течение примерно одного периода тета-ритма. Вспоминание происходит за один период тета-ритма после того, как животное добежало до конца трека. На рис. 11 представлен пример, когда

пространственные положения воспроизводятся при вспоминании в обратном порядке от восьмой популяции к первой.

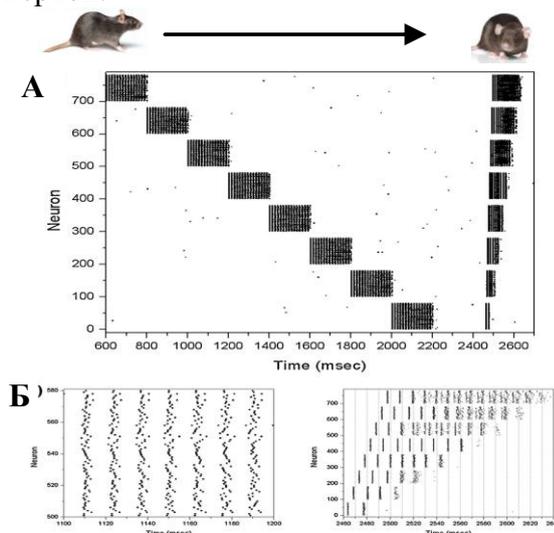


Рис. 11. Запоминание и вспоминание (в обратном порядке) последовательности положений при перемещении крысы в линейном треке. **А.** активность популяций клеток места (черными точками показаны моменты генерации импульсов), запоминание осуществляется в промежуток времени от 600 мс до 2200 мс, вспоминание осуществляется в промежуток времени от 2400 мс до 2600 мс. **Б.** увеличенные фрагменты рисунка А.

Для запоминания последовательности положений в модели используется два принципа: STDP (spike-time-dependant plasticity) и anti-STDP (anti-spike-time-dependant plasticity). Согласно STDP, синаптические связи усиливаются между двумя нейронами, если постсинаптический нейрон разряжается с небольшой временной задержкой после пресинаптического нейрона. Согласно anti-STDP, синаптические связи усиливаются между двумя нейронами, если пресинаптический нейрон разряжается с небольшой временной задержкой после постсинаптического нейрона. Использование STDP между популяциями клеток места реализует запоминание и воспроизведение пространственных положений в прямом порядке, а anti-STDP - запоминание и воспроизведение в обратном порядке. На рис.11 представлен как раз пример запоминания и вспоминания, использующий anti-STDP.

3.4. Модели формирования клеток решетки

На сегодняшний день общепризнано, что система клеток решетки выполняет функцию интегрирования пути, в этом вопросе согласны как ведущие экспериментаторы в этой области, такие как Бужаки и Мозер [27], так и авторы ведущих модельных работ [63–65]. Эти представления лежат в основе всех предложенных моделей, объясняющих механизм преобразования информации о скорости и направлении движения животного в активность животного. На сегодняшний день предложено три основных концепции формирования клеток решетки, которые будут описаны ниже.

1. Осцилляторно-интерференционная модель. Эта модель продвигается командой Нила Бёрджесса с соавторами [65–68]. Модель основана на предположении о существовании контролируемых скоростью осцилляторов (КСО) (velocity-controlled oscillators – VCO в терминологии авторов). КСО – это клеточные популяции, которые продуцируют ритмический сигнал, частота которого пропорциональна проекции скорости движения животного на предпочтительное направление осциллятора. В модели эти направления имеют дискретные значения с шагом 60° . Клетки решетки

получают возбуждающий вход от КСО, а также возбуждающий ритмический вход со стабильной частотой в диапазоне тета-ритма.

Сигналы о скорости животного в различных направлениях интерферируют на клетках решетки (рис. 12). Шаг решетки в модели зависит от коэффициента пропорциональности между скоростью движения животного и частотой КСО. Ориентация решетки зависит от направлений КСО. К достоинствам данной модели можно отнести тот факт, что фазовая прецессия возникает в модели без каких-либо дополнительных условий.

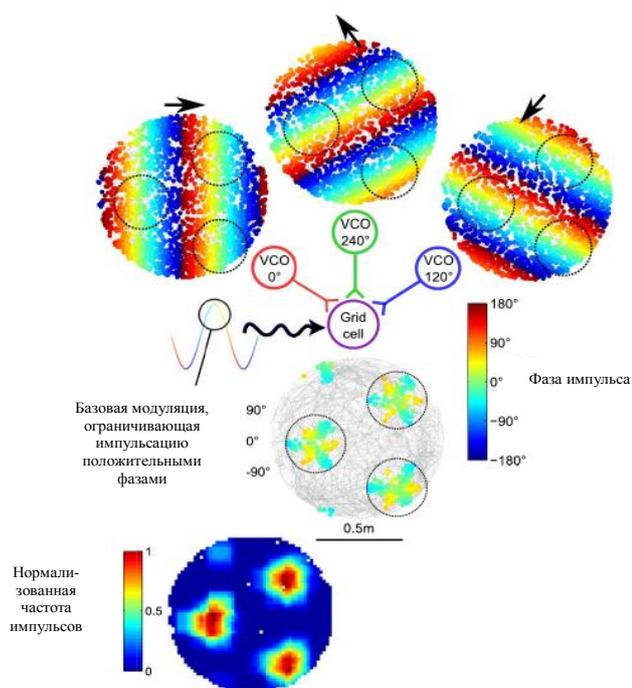


Рис. 12. Интерференция сигналов на клетке решетки при различных направлениях скорости [66]. VCO – контролируемые скоростью осцилляторы, Grid cell - клетка решетки.

2. Модель на основе самоорганизующихся карт. Эта модель была предложена Стивеном Гроссбергом и Правеемом Пилли [64, 69]. Главным предположением модели является существование «клеток полосы» (stripe cells) в глубоких слоях энторинальной коры. Свойства клеток полосы сходны со свойствами КСО в осцилляторно-интерференционной модели, описанной выше. Частота разрядов таких нейронов пропорциональна проекции вектора скорости на выделенное направление, которое является характеристикой клетки полосы. Слой клеток полосы возбуждает слой клеток решетки (рис. 13), матрица весов между этими слоями настраивается по правилам, схожим с правилом Хебба. В результате процесса обучения формируется устойчивая комбинация активных клеток решетки при определенном направлении движении животного с определенной скоростью. Авторы также рассматривают проекции слоя клеток решетки на слой клеток места. Соответствующая матрица весов также обучается по правилу Хебба.

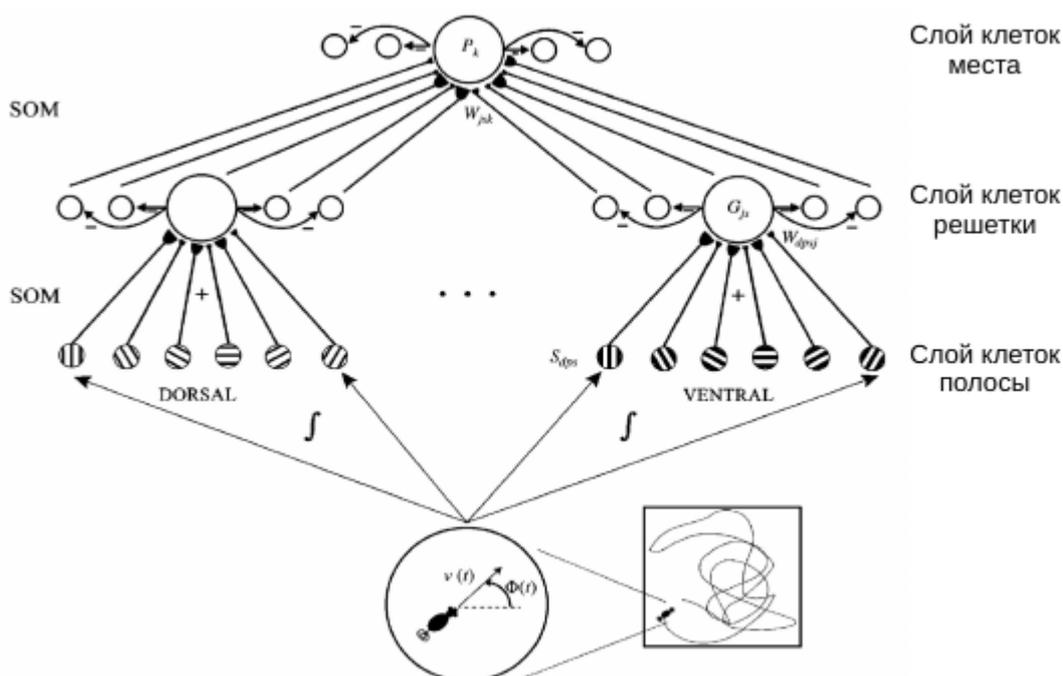


Рис. 13. Уровни организации обработки сигнала о направлении и скорости движения животного с помощью самоорганизующихся карт (SOM) [64].

3. Аттракторные модели. Существует большое разнообразие аттракторных моделей, предложенных различными авторами. Мы остановимся только на основных идеях работ последних лет. Основой аттракторных моделей служит предположение о существовании в энторинальной коре непрерывных аттракторов. Под аттракторами понимаются устойчивые состояния нейронной сети, другими словами, состояния, в которых при отсутствии внешних стимулов в течение длительного времени активными остаются одни и те же нейроны. Непрерывность аттракторов подразумевает, что между аттракторами возможны переходы, которые могут происходить либо с течением времени, либо под действием внешних стимулов. Таким образом, в каждый момент времени в аттракторной сети есть активные нейроны, которые кодируют текущее положение. Перемещение активности в другой аттрактор кодирует перемещение животного в пространстве.

Здесь мы рассмотрим одно из наиболее цитируемых направлений среди аттракторных моделей [63, 70–73]. Примером могут служить идеи, развиваемые Брюсом МакНотоном с соавторами [74, 75]. Основное предположение этих работ состоит в том, что клетки энторинальной коры сгруппированы в функциональные кластеры. Связей между кластерами нет. Внутри кластера нейроны имеют синаптические контакты только со своими соседями, при этом сила связи убывает с расстоянием между нейронами (рис. 14). Нейроны, находящиеся на границах кластера, иннервируют нейроны на противоположной стороне. На всю сеть подается тоническое торможение. Предполагается, что рядом расположенные нейроны имеют близкие фазы решеток, а перемещение центра активности происходит не столько в физическом пространстве, сколько в пространстве фаз решеток.

Были предложены различные функции связи между нейронами в зависимости от разности фаз их решеток (рис. 15). Однако общая идея у всех авторов сохраняется (см. обзор [7]).

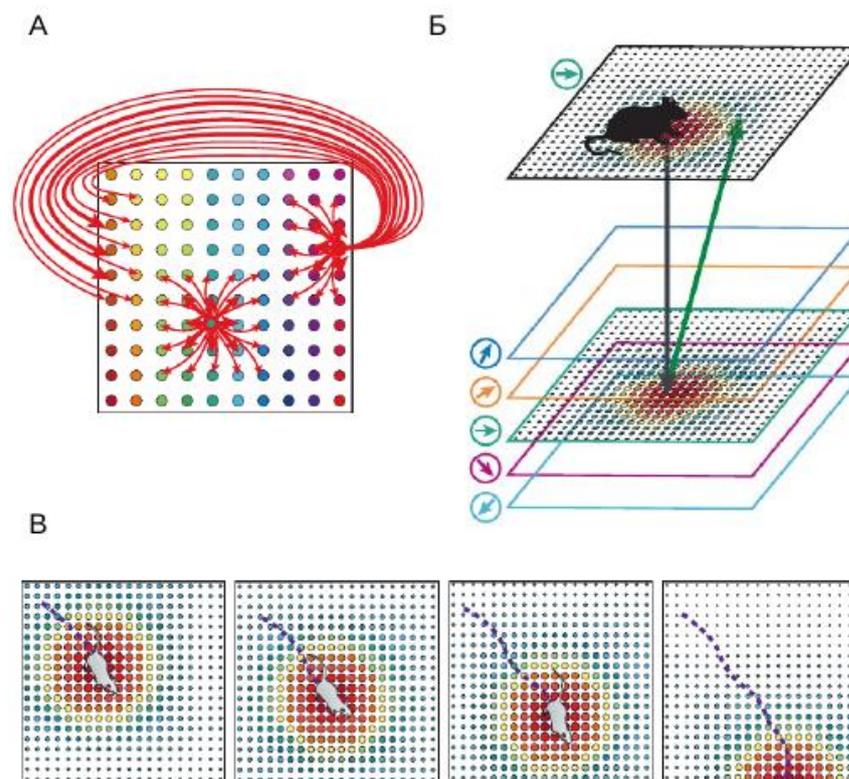


Рис. 14. Аттракторная модель формирования клеток решетки. А. Схема связей внутри кластера (см. текст). Б. Управление движением аттрактора, сигнал о направлении движения приходит от клеток направления головы. В. Положение «бугорка» активности в нейронной сети кодирует положение животного.

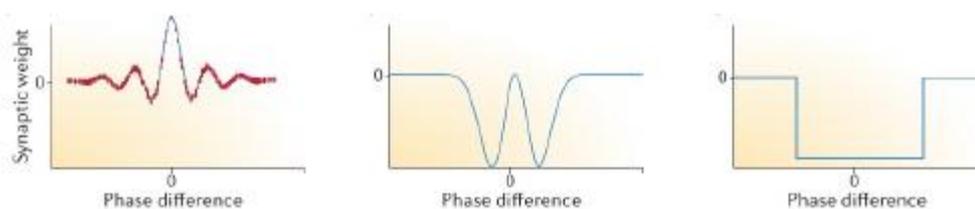


Рис. 15. Зависимость весов связей (synaptic weight) между нейронами от разности фаз (phase difference) их решеток в различных аттракторных моделях [7].

В силу того, что связи между нейронами симметричны и достаточно быстро убывают с расстоянием, в такой сети возможны устойчивые состояния активности, в которых в каждый момент времени активным является так называемый «бугорок» (bump) нейронов. При внешнем входе, возбуждающем соседние нейроны, бугорок активности может перемещаться на соседние области. Авторы полагают, что таким входом может служить сигнал от клеток поворота головы, кодирующий направление движения животного.

С точки зрения соответствия предпосылок аттракторных моделей экспериментальным данным есть несколько проблем. В частности, непонятна роль тета-ритма. При введении в модель дополнений, например, ритмического входа [75], можно получить эффект фазовой прецессии, однако в чем заключается роль этого явления, модель не описывает. С другой стороны, в последнее время аттракторные

модели получили значительную поддержку в виде работ, показывающих пространственную и функциональную кластеризацию нейронов энторинальной коры [31, 49].

Другой существенной проблемой аттракторных моделей является скорость перемещения активности из одного состояния в соседнее, которое теоретически должно быть пропорционально скорости животного. Возбуждение по сети может перемещаться только с более или менее постоянной скоростью, тогда как скорость животного может сильно варьировать. Как полагает большинство исследователей, эта проблема снимается наличием клеток решетки с разным масштабом.

В заключение хотелось бы отметить еще одну из недавних статей, которая идеологически несколько отличается от описанных выше [76]. В ней предложена модель формирования клеток решетки за счет локальных правил адаптации связей между нейронами в энторинальной коре. В модельной сети присутствуют возбуждающие и тормозные нейроны (рис. 16).

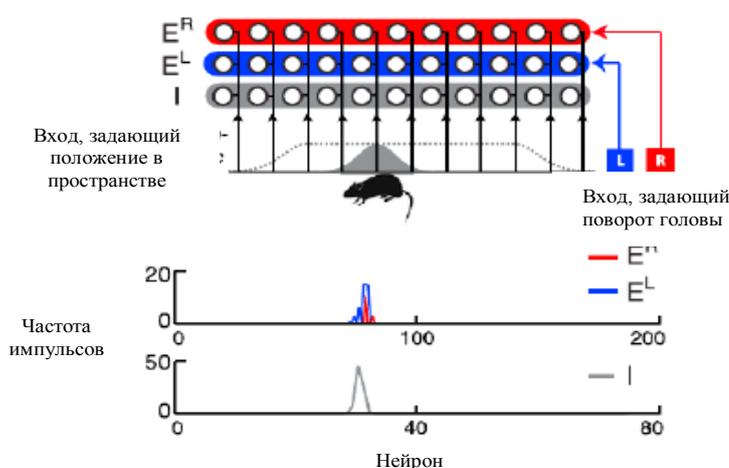


Рис. 16. Схема модели [76]. I – тормозные нейроны, E^L – возбуждающие нейроны, реагирующие на поворот животного вправо, E^R – возбуждающие нейроны, реагирующие на поворот животного влево.

Возбуждающие нейроны не иннервируют друг друга и взаимодействуют только через тормозные. Связи от возбуждающих нейронов к тормозным обучаются по правилу хеббовской импульсно-временной пластичности (STDP). Связи между тормозными нейронами и от тормозных к возбуждающим нейронам обучаются по правилу анти-хеббовской импульсно-временной пластичности (anti-STDP). Все возбуждающие нейроны получают специфический вход, кодирующий положение животного в пространстве. Кроме того, возбуждающие нейроны подразделены на две субпопуляции, L и R, реагирующие на поворот животного, соответственно, в левую и правую сторону. Тормозные нейроны пространственно модулируемого входа не получают. После небольшого периода обучения при случайно сгенерированных начальных значениях весов связей в предложенной модели формируются устойчивые клетки решетки.

3.5. Модели взаимодействия между клетками места и клетками решетки

Среди экспериментаторов нет единого мнения о соотношении активности клеток решетки и клеток места. Как следствие, в модельных работах также представлены различные подходы. Одну из первых моделей, в которой клетки места напрямую получают из клеток решетки, предложили сами первооткрыватели клеток решетки с

соавторами [77] (рис. 17). Поскольку клетки решетки напрямую возбуждают клетки места, возникает идея, что происходит перекодировка информации о положении животного из одного представления в другое. В цитируемой работе хорошо продемонстрирована эта возможность. Показано, что взвешенная сумма сигналов от клеток решетки с различными параметрами ориентации, фазы и шага решетки приводит к формированию устойчивой активности клеток места. Эта идея разделяется многими авторами теоретических работ [63, 64, 73].

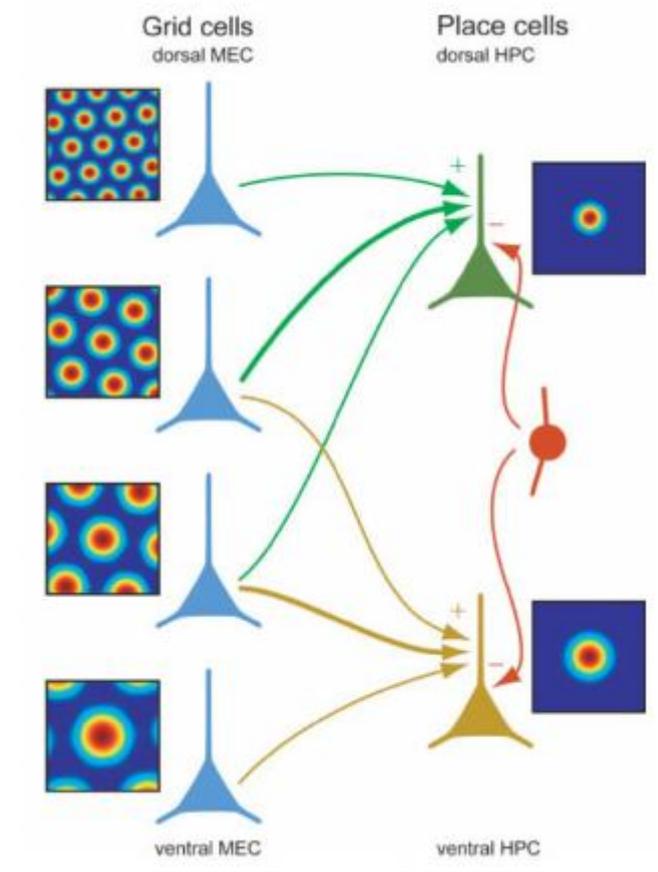


Рис. 17. Преобразование сигнала от клеток решетки в активность клеток места [77]. Grid cells – клетки решетки, Place cells – клетки места, MEC – медиальная энторинальная кора, HPC – гиппокамп.

Входы от клеток места также приходят во второй слой энторинальной коры через глубокие слои, таким образом, клетки места также способны значительно модулировать активность клеток решеток. Модели преобразования активности клеток места в клетки решетки широко не обсуждаются в литературе, однако во многих моделях клеток решетки используется пространственно модулируемый вход. Его целью является стабилизация параметров решетки во времени и избегание накопления ошибки при наличии шумовой составляющей во входе (см. обзор [78]).

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соревнованиях, где нет четких критериев для выявления победителя, всегда присутствует элемент субъективности. Это относится не только к спорту, но и к науке. Решения Нобелевского комитета далеко не безупречны и почти всегда вызывают споры. Тем не менее, престиж Нобелевской премии остается очень высоким, и это говорит о том, что критерии, которыми руководствуется Нобелевский комитет, хотя и не исключают ошибок, но в большинстве случаев позволяют выделить наиболее

значимые научные достижения. В связи с этим полезно будет на примере нобелевских лауреатов по физиологии и медицине за 2014 год попытаться сформулировать некоторые рецепты для научных исследований, делающие получение Нобелевской премии более вероятным.

1. Не бояться искать феномен, в существование которого мало кто верит. Когда О'Киф начинал свои эксперименты, они противоречили устоявшимся представлениям о роли отдельных нейронов в запоминании информации. Особенно это касалось нейронов в структурах, отвечающих за сложную обработку информации.

2. В эксперименте использовать всю мощь имеющихся на данный момент инструментальных средств. О'Киф и Мозеры использовали самые передовые экспериментальные методы, которые имелись на момент проведения экспериментов. О'Киф был одним из первых, кто стал регистрировать нейронную активность у свободно перемещающихся животных. И он, и Мозеры начали использовать многоканальную регистрацию активности, как только это стало возможным.

3. Обеспечить максимальную «очистку» эксперимента от побочных факторов, зашумляющих результаты. В нейрофизиологических исследованиях получаемые исходно данные, как правило, содержат высокий уровень шумов, в которых тонет полезная информация. Нужно потратить значительные усилия, чтобы унифицировать условия экспериментов и найти подходящие статистические методы для подавления шумов.

4. В ответ на критику искать новые экспериментальные и теоретические факты, подтверждающие феномен и дающие его дополнительные характеристики. Результаты О'Кифа и его коллег в течение длительного времени подвергались сомнению и острой критике. Тем не менее, эти ученые проявили настойчивость и продолжали свои исследования, постепенно накапливая новые результаты. Постепенно к этой деятельности подключились другие лаборатории. Это дало независимое подтверждение результатов О'Кифа и расширило их поддержку в научном сообществе.

5. Учиться и работать в хороших лабораториях в разных странах. Общаться и сотрудничать с коллегами, наиболее продвинувшимися в исследуемой области. Это в наибольшей степени относится к супругам Мозерам, которые учились и работали в разных странах и тесно взаимодействовали с ведущими специалистами по психологии и нейрофизиологии обучения животных.

6. Жить долго. Это, конечно, относится не только к О'Кифу, это вообще типично для нобелевских лауреатов. Мозеры, получившие премию через 9 лет после своих открытий, являются исключением. Важные научные результаты требуют серьезной проверки, которая нередко занимает многие десятилетия.

7. Быть любимцем Удачи. У О'Кифа и Мозеров были очень сильные конкуренты на получение Нобелевской премии. Вероятно, в принятии решения в их пользу какую-то роль играли внешние факторы, такие как стимуляция определенной области исследований, поощрение научной кооперации в Европе, возраст претендентов и т.д. Можно сказать, что выбранным лауреатам повезло, но нельзя не признать их заслуг в том, что это везение было реализовано.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Краткая биографическая справка о нобелевских лауреатах по физиологии и медицине за 2014 год

Джон О'Киф родился в Нью-Йорке в 1939 году. Является одновременно гражданином США и Великобритании. Докторскую степень получил в 28 лет в канадском Университете МакГилла. В качестве постдокторанта работал в Университетском колледже Лондона, где впоследствии стал профессором когнитивной нейробиологии. В настоящее время является директором Центра по изучению нейронных цепей и поведения при этом университете.

Эдвард Мозер родился в Норвегии в 1962 году и получил степень доктора в области нейрофизиологии в 1995 году в Университете Осло. Свою деятельность в качестве постдокторанта вел вместе со своей женой в Университете Эдинбурга, иногда навещая лабораторию первого лауреата – Джона О'Кифа в Лондоне. В 1996 году он уехал в Университет науки и технологий в Тронхейме вместе со своей женой, а в 1998 году стал там профессором. В настоящее время Эдвард Мозер возглавляет Институт Кавли по системным нейронаукам в том же университете.

Мэй-Бритт Мозер родилась в 1963 году. Изучала психологию вместе со своим будущим мужем в Университете Осло. Получила докторскую степень по нейрофизиологии в 1995 году, а затем работала в качестве постдокторанта в Университете Эдинбурга, однако часть своей деятельности вела в Университетском колледже Лондона. В 1996 году вернулась в Норвегию и стала работать в Университете науки и технологии в городе Тронхейм. В 2000 году Мэй-Бритт Мозер стала там профессором нейрофизиологии, а сейчас возглавляет центр нейронных вычислений.

Портреты лауреатов приведены на рис. 18.

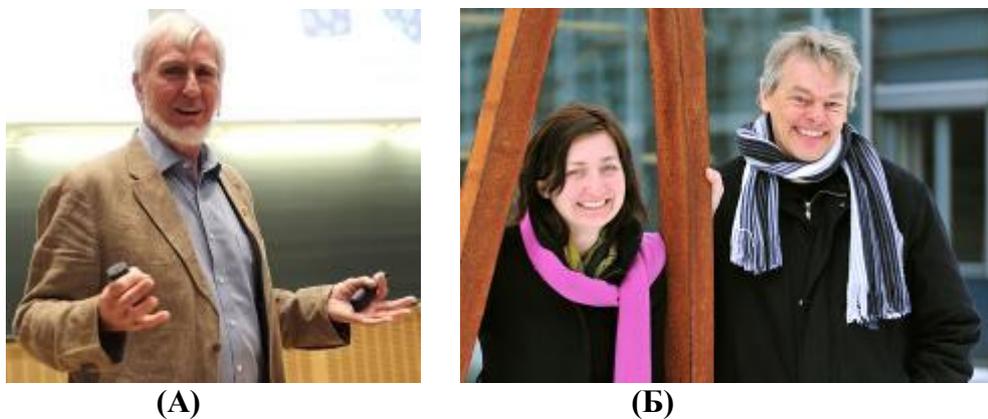


Рис. 18. Портреты лауреатов Нобелевской премии по физиологии и медицине за 2014 г. (А) Джон О'Киф. (Б) Мэй-Бритт и Эдвард Мозеры.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. doi: [10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1).
2. O'Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp. Neurol.* 1976. V. 51. P. 78–109. doi: [10.1016/0014-4886\(76\)90055-8](https://doi.org/10.1016/0014-4886(76)90055-8).
3. Keefe J.O., Nadel L. *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press, 1978.
4. Tolman E.C. Cognitive maps in rats and men. *Psychol. Rev.* 1948. V. 55. P. 189–208. doi: [10.1037/h0061626](https://doi.org/10.1037/h0061626).
5. Hafting T., Fyhn M., Molden S., Moser M.B., Moser E.I. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature.* 2005. V. 436. P. 801–806. doi: [10.1038/nature03721](https://doi.org/10.1038/nature03721).
6. Abbott A. Neuroscience: Brains of Norway. *Nature.* 2014. V. 514. P. 154–157. doi: [10.1038/514154a](https://doi.org/10.1038/514154a).
7. Moser E.I., Roudi Y., Witter M.P., Kentros C., Bonhoeffer T., Moser M.B. Grid cells and cortical representation. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. V. 15. P. 466–481. doi: [10.1038/nrn3766](https://doi.org/10.1038/nrn3766).
8. Taube J.S., Muller R.U., Ranck J.B. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J. Neurosci.* 1990. V. 10. P. 420–435.
9. Taube J.S., Muller R.U., Ranck J.B. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. II. Effects of environmental manipulations. *J. Neurosci.* 1990. V. 10. P. 36–447.
10. Solstad T., Boccara C.N., Kropff E., Moser M.B., Moser E.I. Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science.* 2008. V. 322. P. 1865–1868. doi: [10.1126/science.1166466](https://doi.org/10.1126/science.1166466).
11. Rolls E.T., Stringer S.M. Spatial view cells in the hippocampus, and their idiothetic update based on place and head direction. *Neural Netw.* 2005. V. 18. P. 1229–1241. doi: [10.1016/j.neunet.2005.08.006](https://doi.org/10.1016/j.neunet.2005.08.006).
12. Eichenbaum H. Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. V. 15. P. 732–744. doi: [10.1038/nrn3827](https://doi.org/10.1038/nrn3827).
13. Yartsev M.M., Ulanovsky N. Representation of three-dimensional space in the hippocampus of flying bats. *Science.* 2013. V. 340. P. 367–372. doi: [10.1126/science.1235338](https://doi.org/10.1126/science.1235338).
14. Bingman V., Jechura T., Kahn M.C. Behavioral and neural mechanisms of homing and migration in birds. In: *Animal Spatial Cognition: Comparative, Neural and Computational Approaches*. Ed. Braun M.F., Cook R.G. 2006. URL: <http://www.pigeon.psy.tufts.edu/asc/Bingman> (дата обращения: 20.01.2015).
15. Hopfield J.J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *PNAS.* 1982. V. 79. P. 2554–2558. doi: [10.1073/pnas.79.8.2554](https://doi.org/10.1073/pnas.79.8.2554).
16. *Лауреаты Нобелевской премии. Энциклопедия*. М.: Прогресс, 1992. Т. 2. 862 с.
17. Devanand D.P., Pradhaban G., Liu X., Khandji A., De Santi S., Segal S., Rusinek H., Pelton G.H., Honig L.S., Mayeux R. et al. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology.* 2007. V. 68. P. 828–836. doi: [10.1212/01.wnl.0000256697.20968.d7](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256697.20968.d7).
18. Бачинская Н.Ю. Болезнь Альцгеймера. *Журнал Неврології ім Б.М. Маньковського*. 2013. № 1. P. 88–102.

19. Bliss T.V., Lømo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* 1973. V. 232. P. 331–356. doi: [10.1113/jphysiol.1973.sp010273](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010273).
20. Rizzolatti G.; Fadiga L. Fogassi L., Gallese V. Resonance behaviors and mirror neurons. *Arch. Ital. Biol.* 1999. V. 137. P. 85–100.
21. Rizzolatti G., Fogassi L., Gallese V. Mirrors in the mind. *Sci. Am.* 2006. V. 295. P. 54–61. doi: [10.1038/scientificamerican1106-54](https://doi.org/10.1038/scientificamerican1106-54).
22. Rolls E.T. Neurons in the cortex of the temporal lobe and in the amygdala of the monkey with responses selective for faces. *Hum. Neurobiol.* 1984. V. 3. P. 209–222.
23. Rolls E.T. Face neurons. In: *The Oxford Handbook of Face Perception*. Ed. Calder A.J., Rhodes G., Johnson M.H., Haxby J.V. Oxford: Oxford University Press, 2011. P. 51–75. doi: [10.1093/oxfordhb/9780199559053.013.0004](https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199559053.013.0004).
24. Сварник О.Н. Где мы? Нейроны места. *Троицкий вариант - Наука*. 2014. № 165. С. 3. URL: <http://trv-science.ru/2014/10/21/gde-my-nejrony-mesta/>. (дата обращения: 20.01.2015).
25. Vinogradova O.S. Hippocampus as comparator: Role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information. *Hippocampus*. 2001. V. 11. P. 578–598. doi: [10.1002/hipo.1073.abs](https://doi.org/10.1002/hipo.1073.abs).
26. Damasio A.R. The brain binds entities and events by multiregional activation from convergence zones. *Neural Comput.* 1989. V. 1. P. 123–132. doi: [10.1162/neco.1989.1.1.123](https://doi.org/10.1162/neco.1989.1.1.123).
27. Buzsáki G., Moser E.I. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16. P. 130–138. doi: [10.1038/nn.3304](https://doi.org/10.1038/nn.3304).
28. Eichenbaum H., Cohen N.J. Can we reconcile the declarative memory and spatial navigation views on hippocampal function? *Neuron*. 2014. V. 83. P. 764–770. doi: [10.1016/j.neuron.2014.07.032](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.032).
29. Witter M.P., Moser E.I. Spatial representation and the architecture of the entorhinal cortex. *Trends Neurosci.* 2006. V. 29. P. 671–678. doi: [10.1016/j.tins.2006.10.003](https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.10.003).
30. Burgalossi A., Brecht M. Cellular, columnar and modular organization of spatial representations in medial entorhinal cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014. V. 24. P. 47–54. doi: [10.1016/j.conb.2013.08.011](https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.08.011).
31. Ray S., Naumann R., Burgalossi A., Tang Q., Schmidt H., Brecht M. Grid-layout and theta-modulation of layer 2 pyramidal neurons in medial entorhinal cortex. *Science*. 2014. V. 343. P. 891–896. doi: [10.1126/science.1243028](https://doi.org/10.1126/science.1243028).
32. Nakazawa K., McHugh T.J., Wilson M.A., Tonegawa S. NMDA receptors, place cells and hippocampal spatial memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. V. 5. P. 361–372. doi: [10.1038/nrn1385](https://doi.org/10.1038/nrn1385).
33. Wilson M.A., McNaughton B.L. Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science*. 1993. V. 261. P. 1055–1058. doi: [10.1126/science.8351520](https://doi.org/10.1126/science.8351520).
34. Bird C.M., Burgess N. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. V. 9. P. 182–194. doi: [10.1038/nrn2335](https://doi.org/10.1038/nrn2335).
35. Foster D.J., Wilson M.A. Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature*. 2006. V. 440. P. 680–683. doi: [10.1038/nature04587](https://doi.org/10.1038/nature04587).
36. Louie K., Wilson M.A. Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron*. 2001. V. 29. P. 145–156. doi: [10.1016/S0896-6273\(01\)00186-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00186-6).
37. O'Keefe J., Recce M.L. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus*. 1993. V. 3. P. 317–330. doi: [10.1002/hipo.450030307](https://doi.org/10.1002/hipo.450030307).
38. Skaggs W.E., McNaughton B.L. Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences. *Hippocampus*. 1996. V. 6. P.

- 149–172. doi: [10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1996\)6:2%3C149::AID-HIPO6%3E3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:2%3C149::AID-HIPO6%3E3.0.CO;2-K).
39. Sadowski J.H., Jones M.W., Mellor J.R. Ripples make waves: binding structured activity and plasticity in hippocampal networks. *Neural Plast.* 2011. V. 2011. doi: [10.1155/2011/960389](https://doi.org/10.1155/2011/960389).
 40. Fyhn M., Hafting T., Witter M.P., Moser E.I., Moser M.B. Grid cells in mice. *Hippocampus.* 2008. V. 18. P. 1230–1238. doi: [10.1002/hipo.20472](https://doi.org/10.1002/hipo.20472).
 41. 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. doi: [10.1038/nature10583](https://doi.org/10.1038/nature10583).
 42. 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.
 43. Jacobs J., Weidemann C.T., Miller J.F., Solway A., Burke J.F., Wei X.X., Suthana N., Sperling M.R., Sharan A.D., Fried I., Kahana M.J. Direct recordings of grid-like neuronal activity in human spatial navigation. *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16. P. 1188–1190.
 44. Sargolini F., Fyhn M., Hafting T., McNaughton B.L., Witter M.P., Moser M.B., Moser E.I. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. *Science.* 2006. V. 312. P. 758–762. doi: [10.1126/science.1125572](https://doi.org/10.1126/science.1125572)
 45. Zhang S.J., Ye J., Miao C., Tsao A., Cerniauskas I., Ledergerber D., Moser M.B., Moser E.I. Optogenetic dissection of entorhinal-hippocampal functional connectivity. *Science.* 2013. V. 340. P. 1232627. doi: [10.1126/science.1232627](https://doi.org/10.1126/science.1232627).
 46. Boccara C.N., Sargolini F., Thoresen V.H., Solstad T., Witter M.P., Moser E.I., Moser M.B. Grid cells in pre- and parasubiculum. *Nat. Neurosci.* 2010. V. 13. P. 987–994.
 47. 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. V. 18. P. 1200–1212. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.20504>.
 48. Stensola H., Stensola T., Solstad T., Frøland K., Moser M.B., Moser E.I. The entorhinal grid map is discretized. *Nature.* 2012. V. 492. P. 72–78. doi: [10.1038/nature11649](https://doi.org/10.1038/nature11649).
 49. Heys J.G., Rangarajan K.V., Dombeck D.A. The functional micro-organization of grid cells revealed by cellular-resolution imaging neuron. *Neuron.* 2014. V. 84. P. 1079–1090. doi: [10.1016/j.neuron.2014.10.048](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.048).
 50. Buzsáki G. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron.* 2002. V. 33. P. 325–340. doi: [10.1016/S0896-6273\(02\)00586-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00586-X).
 51. Vinogradova O.S. Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. *Prog. Neurobiol.* 1995. V. 45. P. 523–583.
 52. Jeewajee A., Barry C., Douchamps V., Manson D., Lever C., Burgess N. Theta phase precession of grid and place cell firing in open environments. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2015. V. 369. P. 20120532.
 53. 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. V. 332. P. 595–599. doi: [10.1126/science.1201652](https://doi.org/10.1126/science.1201652).
 54. Newman E.L., Climer J.R., Hasselmo M.E. Grid cell spatial tuning reduced following systemic muscarinic receptor blockade. *Hippocampus.* 2014. V. 24. P. 643–655. doi: [10.1002/hipo.22253](https://doi.org/10.1002/hipo.22253).
 55. Wills T.J., Cacucci F. The development of the hippocampal neural representation of space. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014. V. 24. P. 111–119.
 56. Bonnevie T., Dunn B., Fyhn M., Hafting T., Derdikman D., Kubie J.L., Roudi Y., Moser E.I., Moser M.B. Grid cells require excitatory drive from the hippocampus. *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16. P. 309–317.
 57. Redish A.D., Elga A.N., Touretzky D.S. A coupled attractor model of the rodent head direction system. *Network Comput. Neural Syst.* 1996. V. 7. P. 671–685. doi: [10.1088/0954-898X/7/4/004](https://doi.org/10.1088/0954-898X/7/4/004).

58. D'Hooge R., De Deyn P.P. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res. Rev.* 2001. V. 36. P. 60–90.
59. Krichmar J.L., Seth A.K., Nitz D.A., Fleischer J.G., Edelman G.M. Spatial navigation and causal analysis in a brain-based device modeling cortical-hippocampal interactions. *Neuroinformatics.* 2005. V. 3. P. 197–221. doi: [10.1385/NL:3:3:197](https://doi.org/10.1385/NL:3:3:197).
60. Ponulak F., Hopfield J.J. Rapid, parallel path planning by propagating wavefronts of spiking neural activity. *Front. Comput. Neurosci.* 2013. V. 7. Article No. e98.
61. Miller J.F., Neufang M., Solway A., Brandt A., Trippel M., Mader I., Hefft S., Merkow M., Polyn S.M., Jacobs J., Kahana M.J., Schulze-Bonhage A. Neural activity in human hippocampal formation reveals the spatial context of retrieved memories. *Science.* 2013. V. 342. P. 1111–1114. doi: [10.1126/science.1244056](https://doi.org/10.1126/science.1244056).
62. Borisyuk R., Chik D., Kazanovich Y., da Silva Gomes J. Spiking neural network model for memorizing sequences with forward and backward recall. *BioSystems.* 2013. V. 112. P. 214–223. doi: [10.1016/j.biosystems.2013.03.018](https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2013.03.018).
63. Burak Y. Spatial coding and attractor dynamics of grid cells in the entorhinal cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014. V. 25. P. 169–175.
64. Grossberg S., Pilly P.K. Coordinated learning of grid cell and place cell spatial and temporal properties: multiple scales, attention and oscillations. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2014. V. 369. P. 20120524.
65. Burgess N. Grid cells and theta as oscillatory interference: Theory and predictions. *Hippocampus.* 2008. V. 18. P. 1157–1174. doi: [10.1002/hipo.20518](https://doi.org/10.1002/hipo.20518).
66. Burgess C.P., Burgess N. Controlling phase noise in oscillatory interference models of grid cell firing. *J. Neurosci.* 2014. V. 34. P. 6224–6232.
67. Burgess N., Barry C., O'Keefe J. An oscillatory interference model of grid cell firing. *Hippocampus.* 2007. V. 17. P. 801–812. doi: [10.1002/hipo.20327](https://doi.org/10.1002/hipo.20327).
68. Bush D., Burgess N. A hybrid oscillatory interference/continuous attractor network model of grid cell firing. *J. Neurosci.* 2014. V. 34. P. 5065–5079. doi: [10.1523/JNEUROSCI.4017-13.2014](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4017-13.2014).
69. Pilly P.K., Grossberg S. How do spatial learning and memory occur in the brain? Coordinated learning of entorhinal grid cells and hippocampal place cells. *J. Cogn. Neurosci.* 2012. V. 24. P. 1031–1054.
70. Burak Y., Fiete I.R. Accurate path integration in continuous attractor network models of grid cells. *PLoS Comput. Biol.* 2009. V. 5. № 2. Article No. e1000291. doi: [10.1371/journal.pcbi.1000291](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000291).
71. Fuhs M.C. A spin glass model of path integration in rat medial entorhinal cortex. *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 4266–4276. doi: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4353-05.2006>.
72. Si B., Treves A. A model for the differentiation between grid and conjunctive units in medial entorhinal cortex. *Hippocampus.* 2013. V. 23. P. 1410–1424. doi: [10.1002/hipo.22194](https://doi.org/10.1002/hipo.22194).
73. Si B., Kropff E., Treves A. Grid alignment in entorhinal cortex. *Biol. Cybern.* 2012. V. 106. P. 483–506.
74. McNaughton B.L., Battaglia F.P., Jensen O., Moser E.I., Moser M.B. Path integration and the neural basis of the «cognitive map». *Nat. Rev. Neurosci.* 2006. V. 7. P. 663–678.
75. Navratilova Z., Giocomo L.M., Fellous J.M., Hasselmo M.E., McNaughton B.L. Phase precession and variable spatial scaling in a periodic attractor map model of medial entorhinal grid cells with realistic after-spike dynamics. *Hippocampus.* 2012. V. 22. P. 772–789. doi: [10.1002/hipo.20939](https://doi.org/10.1002/hipo.20939).
76. Widloski J., Fiete I.R. A model of grid cell development through spatial exploration and spike time-dependent plasticity. *Neuron.* 2014. V. 83. P. 481–495. doi: [10.1016/j.neuron.2014.06.018](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.06.018).

77. Solstad T., Moser E.I., Einevoll G.T. From grid cells to place cells: A mathematical model. *Hippocampus*. 2006. V. 16. P. 1026–1031. doi: [10.1002/hipo.20244](https://doi.org/10.1002/hipo.20244).
78. Giocomo L.M., Moser M.B., Moser E.I. Computational models of grid cells. *Neuron*. 2011. V. 71. P. 589–603. doi: [10.1016/j.neuron.2011.07.023](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.07.023).

Материал поступил в редакцию 09.02.2015, опубликован 04.03.2015.