

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623272>

# Активность нейронов поля СА1 гиппокампа во время формирования и реактивации аверсивной памяти у мышей *in vivo*

М.А. Рощина, М.В. Рощин, А.А. Бородинова, Н.А. Асеев, А.Б. Зюзина\*, П.М. Балабан

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

На сегодняшний день существует большое количество работ, доказывающих, что дорсальный гиппокамп в целом и поле СА1 в частности играют критическую роль в формировании и реактивации памяти об опасной обстановке в задаче условно-рефлекторного замирания [1–5]. При этом вопрос о том, каким образом нейроны дорсального гиппокампа вовлекаются в процедуры обучения или реактивации памяти об опасном контексте в задаче условно-рефлекторного замирания, в настоящее время остаётся малоизученным.

**Цель работы.** Исследовать *in vivo* активность нейронов поля СА1 гиппокампа у мышей во время обучения и тестирования памяти в задаче условно-рефлекторного замирания на обстановку. Эксперимент проводили на самцах мышей линии C57BL/6 ( $N=4$ ). Для регистрации активности нейронов поля СА1 мы использовали миниатюрные флуоресцентные микроскопы — минископы. Мы вводили вирусный вектор, несущий кальциевый сенсор GCaMP6s в поле СА1 гиппокампа, затем в ту же область имплантировали GRIN-линзу, как объектив для минископа. Мышей обучали задаче условно-рефлекторного замирания на обстановку и рассчитывали длительность замирания.

После обучения мыши демонстрировали достоверно большую длительность замирания, что свидетельствовало о сформировавшейся аверсивной памяти об обстановке. При обучении суммарно был зарегистрирован 591 активный нейрон ( $147,8 \pm 74,9$  нейронов на мышь). При тестировании мы зарегистрировали несколько меньше нейронов — 512 ( $128,0 \pm 40,6$  нейронов на мышь). Средняя частота кальциевых событий за всё время сессии обучения составила  $0,037 \pm 0,003$  событий/секунду, во время тестирования  $0,042 \pm 0,015$  событий/секунду. Около 46% от всех зарегистрированных нейронов было активно на протяжении всей процедуры обучения. Интересно, что средняя частота кальциевых событий таких нейронов достоверно увеличивалась после нанесения мыши электро-кожного раздражения, с  $0,035 \pm 0,007$  событий/секунду до  $0,086 \pm 0,013$  событий/секунду. С помощью процедуры кластеризации методом *k-means* мы показали, что одни нейроны увеличивали свою активность после нанесения ЭКР, а другие снижали; при этом тип изменения активности не оказывал влияния на дальнейшую динамику активности нейрона во время извлечения памяти. При извлечении памяти при тестировании мы наблюдали реактивацию в среднем 30–40% нейронов: при этом во время эпизодов замирания число активных нейронов заметно снижалось, а во время эпизодов движения активировались почти все зарегистрированные нейроны. Кроме того, средняя частота кальциевых событий реактивирующихся нейронов не менялась от обучения к тестированию.

Таким образом, мы получили новые данные о том, каким образом нейроны поля СА1 гиппокампа активируются во время формирования и извлечения памяти при обучении в задаче условно-рефлекторного замирания на обстановку.

**Ключевые слова:** GCaMP6; условно-рефлекторная память страха; кальциевый имаджинг; минископ; гиппокамп.

## Как цитировать:

Рощина М.А., Рощин М.В., Бородинова А.А., Асеев Н.А., Зюзина А.Б., Балабан П.М. Активность нейронов поля СА1 гиппокампа во время формирования и реактивации аверсивной памяти у мышей *in vivo* // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 720–722. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623272>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Holt W., Maren S.J. Muscimol inactivation of the dorsal hippocampus impairs contextual retrieval of fear memory // The Journal of Neuroscience. 1999. Vol. 19, N 20. P. 9054–9062. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-20-09054.1999
2. Goshen I., Brodsky M., Prakash R., et al. Dynamics of retrieval strategies for remote memories // Cell. 2011. Vol. 147, N 3. P. 678–689. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.033
3. Reijmers L.G., Perkins B.L., Matsuo N., Mayford M. Localization of a stable neural correlate of associative memory // Science. 2007. Vol. 317, N 5842. P. 1230–1233. doi: [doi.org/10.1126/science.1143839](https://doi.org/10.1126/science.1143839)

Рукопись получена: 29.03.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

4. Liu X., Ramirez S., Pang P.T., et al. Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall // *Nature*. 2012. Vol. 484, N 7394. P. 381–385. doi: 10.1038/nature11028
5. Tayler K.K., Tanaka K.Z., Reijmers L.G., Wiltgen B.J. Reactivation of neural ensembles during the retrieval of recent and remote memory // *Current Biology*. 2013. Vol. 23, N 2. P. 99–106. doi: 10.1016/j.cub.2012.11.019

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

\* А.Б. Зюзина; адрес: Российская Федерация, 117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5А; e-mail: lucky-a89@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623272>

# Activity of hippocampal CA1 field neurons during aversive memory formation and reactivation in mice *in vivo*

M.A. Roshchina, M.V. Roshchin, A.A. Borodinova, N.A. Aseyev, A.B. Zuzina\*,  
P.M. Balaban

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

According to modern concepts, the dorsal hippocampus, specifically the CA1 field, plays a crucial role in the formation and reactivation of contextual fear conditioning (CFC) memory [1–5]. However, the extent to which the neurons of the dorsal hippocampus participate in CFC learning or memory reactivation remains poorly understood. The aim of this study was to examine the *in vivo* activity of neurons in the hippocampal CA1 field during CFC memory training and testing. The study conducted experimentations on male mice of the C57Bl/6 line ( $N=4$ ). Miniature fluorescence microscopes, also known as miniscopes, were used to monitor neuronal activity in the CA1 field. The CA1 field in the hippocampus was injected with an AAV vector carrying the GCaMP6s calcium sensor, and implanted with a GRIN lens in the same area as the miniscope lens. The mice underwent CFC task training and the duration of freezing was then measured.

After the training session, the mice exhibited a notable increase in freezing duration, suggesting the formation of context aversive memory. Throughout the training, a total of 591 active neurons were recorded ( $147.8 \pm 74.9$  neurons per mouse), while 512 ( $128.0 \pm 40.6$  neurons per mouse) neurons were recorded. The average frequency of calcium events per second during the complete duration of training session was  $0.037 \pm 0.003$ , while for the testing, it was  $0.042 \pm 0.015$  events/second. Around 46% of the registered neurons remained active throughout the complete training procedure. The mean frequency of calcium events in these neurons surged considerably following the application of an electric shock (from  $0.035 \pm 0.007$  events/sec to  $0.086 \pm 0.013$  events/sec). Using k-means clustering, certain neurons showed increased activity after electric shock exposure, while others showed decreased activity. However, the type of activity change did not affect subsequent neuronal dynamics during memory retrieval. During memory retrieval, we observed that an average of 30–40% of neurons were reactivated. The number of active neurons notably decreased during episodes of freezing and almost all registered neurons were activated during episodes of movement. The average frequency of calcium events in the reactivating neurons did not change from the training to testing session.

Thus, new data was obtained on the activation of neurons in the hippocampal CA1 area during memory formation and retrieval in CFC.

**Keywords:** GCaMP6; context fear memory; calcium imaging; miniscope; hippocampus.

## To cite this article:

Roshchina MA, Roshchin MV, Borodinova AA, Aseyev NA, Zuzina AB, Balaban PM. Activity of hippocampal CA1 field neurons during aversive memory formation and reactivation in mice *in vivo*. *Genes & Cells*. 2023;18(4):720–722. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623272>

## REFERENCES

1. Holt W, Maren SJ. Muscimol inactivation of the dorsal hippocampus impairs contextual retrieval of fear memory. *The Journal of Neuroscience*. 1999;19(20):9054–9062. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-20-09054.1999
2. Goshen I, Brodsky M, Prakash R, et al. Dynamics of retrieval strategies for remote memories. *Cell*. 2011;147(3):678–689. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.033
3. Reijmers LG, Perkins BL, Matsuo N, Mayford M. Localization of a stable neural correlate of associative memory. *Science*. 2007;317(5842):1230–1233. doi: 10.1126/science.1143839
4. Liu X, Ramirez S, Pang PT, et al. Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. *Nature*. 2012;484(7394):381–385. doi: 10.1038/nature11028
5. Tayler KK, Tanaka KZ, Reijmers LG, Wiltgen BJ. Reactivation of neural ensembles during the retrieval of recent and remote memory. *Current Biology*. 2013;23(2):99–106. doi: 10.1016/j.cub.2012.11.019

## AUTHORS' CONTACT INFO

\* A.B. Zuzina; address: 5A Butlerov street, 117485 Moscow, Russian Federation; e-mail: lucky-a89@mail.ru

Received: 29.03.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024