

УДК 612.822 + 577.35

## ПЛАСТИЧНОСТЬ ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ПЕРЦЕПТИВНОГО ОБУЧЕНИЯ

© 2025 г. И. В. Смирнов, А. Ю. Малышев\*

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия*

*\*e-mail: malyshev@ihna.ru*

Поступила в редакцию 13.11.2024 г.

После доработки 02.12.2024 г.

Принята к публикации 11.12.2024 г.

В обзоре рассматриваются современные представления о клеточных и молекулярных механизмах зрительного перцептивного обучения. Приводятся данные, свидетельствующие о том, что в основе перцептивного обучения лежит долговременная синаптическая пластичность в нейронных сетях первичной зрительной коры. Обсуждаются современные модели перцептивного обучения на животных, такие как стимул-зависимое обучение и обучение с подкреплением. Кроме того, в обзоре обосновывается использование зрительной коры (в частности, грызунов) в качестве модели для изучения общих механизмов обучения и памяти *in vivo*. С использованием этого подхода была убедительно продемонстрирована роль гомо- и гетеросинаптической пластичности в долговременных модификациях сенсорных ответов зрительной коры. Данные, полученные на модели пластичности зрительных ответов, могут быть экстраполированы на общие механизмы обучения и памяти, в том числе выходящие за границы только перцептивного обучения.

*Ключевые слова:* перцептивное обучение, зрительная кора, нейрон, синапс, синаптическая пластичность, долговременная потенция, *in vivo*

**DOI:** 10.31857/S0044467725020046

### *Пластичность сенсорных отделов неокортекса развивающегося и зрелого мозга*

Понимание механизмов пластичности мозга, лежащей в основе обучения и памяти, является одной из важнейших задач нейробиологии. Как у животных, так и у человека существует особый тип обучения, называемый перцептивным обучением, при котором тот или иной сенсорный опыт вызывает долговременные изменения в последующем восприятии сенсорных стимулов (Seitz, 2017). Ярким примером такого обучения является способность различать близкие звуковые тоны, которая развивается при длительных занятиях музыкой. Если говорить о зрительной системе, то здесь в ходе перцептивного обучения испытуемых или подопытных животных обучают различать зрительные стимулы, которые отличаются каким-то признаком, например углом наклона. Одним из ключевых является вопрос, где в этом случае происходит хранение памятного следа: непосредственно в первичных сенсорных областях коры или в высших ассоциативных отделах, и каковы механизмы этого процесса. Имеющиеся на этот счет экспериментальные данные противоречивы, и в литературе

имеются доказательства как одной, так и другой точек зрения. В нашем обзоре мы рассмотрим современные представления о клеточных и молекулярных механизмах, лежащих в основе зрительного перцептивного обучения.

Хорошо известно, что в процессе онтогенеза различные первичные сенсорные области неокортекса, в том числе первичная зрительная кора, чрезвычайно пластичны. Изменения, наблюдаемые в этих областях на ранних стадиях онтогенеза, зависят от сенсорного опыта животного, что было продемонстрировано в работах Хьюбеля и Визела (Hubel, Wiesel, 1963; Wiesel, Hubel, 1963). В этих пионерских экспериментах было найдено, что зрительная депривация может приводить как к физиологическим, так и к морфологическим изменениям первичной зрительной коры и латерального колленчатого тела у котят. Важный результат данных экспериментов заключался в том, что сенсорная депривация в течение всего нескольких дней вызывала долговременные пластические изменения зрительной коры, сохраняющиеся в течение всей жизни животного. Эта депривация должна быть применена в строго определенный период онтогенеза, который получил название критического

периода. В дальнейшем было показано, что наличие критического периода является универсальным свойством развития сенсорных систем, начиная от грызунов и заканчивая человеком (Espinoza, Stryker, 2012; Hensch, 2005; Maurer, 2020).

Долгое время считалось, что по окончании критического периода первичные сенсорные области в норме не пластичны (Gilbert, Li, 2012). Однако в дальнейшем стало появляться все больше работ, показывающих возможность индукции пластических изменений в первичных сенсорных областях зрелого мозга. Мы будем описывать данные работы не в хронологическом порядке, а следуя внутренней логике нашего обзора, начав с работ, выполненных на людях, поскольку перцептивное обучение впервые было описано именно как психофизиологический феномен (Seitz, 2017). В 2020 году, используя магниторезонансную томографию, Джа и соавт. показали, что перцептивное обучение, в ходе которого испытуемого учили различать решетки, незначительно (до 5 градусов) различающиеся по углу наклона друг от друга, приводит к увеличению фМРТ-сигнала на тренируемую ориентацию в верхних слоях первичной зрительной коры. Подобное пространственное разрешение стало возможным благодаря использованию мощного фМРТ-томографа с напряженностью магнитного поля 7 Тесла (Jia et al., 2020). Кроме того, авторы обнаружили, что эти изменения являются специфическими для той области зрительного пространства, в которой происходило обучение. В другой работе 2012 года было показано, что увеличение амплитуды фМРТ-сигнала коррелирует с успешностью выполнения задачи на дискриминацию двух зрительных стимулов, отличающихся своей ориентацией (Jehee et al., 2012).

Таким образом, можно предполагать, что перцептивное обучение приводит к функциональным изменениям первичной зрительной коры. Однако поскольку фМРТ-сигналы обладают низким временным разрешением, то данные работы не дают ответа на вопрос, являются ли полученные изменения фМРТ-сигналов следствием модулирующего влияния ассоциативных областей на первичную зрительную кору, или эти изменения связаны с пластичностью непосредственно в самой первичной зрительной коре. Для ответа на этот вопрос можно использовать электроэнцефалографию (ЭЭГ) как метод, позволяющий отслеживать более быстрые физиологические события, хотя и с меньшим пространственным разрешением.

В одной из работ с помощью ЭЭГ-регистрации с высокой плотностью электродов было показано, что после обучения различению зрительных стимулов происходит уменьшение амплитуды С1-компонента вызванного зрительного ответа (Pourtois et al., 2008). Данный компонент вызванного потенциала возникает через 50–70 мс после

предъявления зрительного стимула и характеризует входы из латерального колленчатого тела в первичную зрительную кору, то есть является самым ранним из ответов зрительной коры. Уменьшение амплитуды этого компонента происходило только в ответ на зрительные стимулы, возникающие в том же квадранте зрительного пространства, в котором и проводилось обучение. В другой работе авторы показали, что уменьшение амплитуды С1-компонента коррелирует с эффективностью выполнения испытуемым задания (Ahmadi et al., 2018). На основании этого можно сделать предположение, что в процессе перцептивного обучения происходит изменение работы нейронных сетей первичной зрительной коры, в том числе таламо-кортикальных входов.

Пластичность развивающейся зрительной коры критически зависит от активности различных нейромодуляторных систем. Так, было показано, что перфузия коры котят нейротоксином 6-гидроксиаминамином приводит к нарушению пластичности глазодоминантности, при которой корковые нейроны вместо бинокулярного ответа начинают отвечать только на открытый глаз после монокулярной депривации (Kasamatsu, Pettigrew, 1976). Было показано, что этот эффект связан с вызванным нейротоксином снижением уровня ацетилхолина и норадреналина в неокортексе (Bear, Singer, 1986). Интересно, что снижение уровня одного норадреналина не влияло на пластичность глазодоминантности. Было показано, что такой же эффект имеет нарушение серотониновой системы, вызванное применением нейротоксина 5-гидроксиทริปтамина или селективных блокаторов серотонина (Gu, Singer, 1995). Более того, было показано, что нейромодуляторные системы критически важны для формирования пластичности зрительной коры и во взрослом состоянии (Baroncelli et al., 2010; Morishita et al., 2010).

Исследования пластичности зрелой зрительной коры имеют не только фундаментальное, но и прикладное значение. Одним из примеров клинического применения подобных исследований является разработка новых подходов к лечению амблиопии (т.н. синдрома ленивого глаза) — нарушения зрения в одном глазу, не связанного с проблемами рефракции. Часто амблиопия развивается при косоглазии. При невозможности обеспечить бинокулярное зрение мозг перестает использовать зрительную информацию, поступающую от одного глаза, в результате чего острота зрения этого глаза сильно снижается при отсутствии каких-либо физических дефектов глазного яблока. Текущая стратегия лечения амблиопии у детей — длительное закрытие повязкой нормального глаза для того, чтобы заставить мозг использовать амблиопический глаз. Считается, что если амблиопию не скорректировать до 7 лет, то после этого никакая коррекция невозможна. Однако

современные исследования пластичности зрительной коры у человека и животных во взрослом состоянии предлагают некоторые новые пути решения данной проблемы. Основная идея этих работ состоит в том, чтобы различными средствами пластифицировать зрительную кору и таким образом расширить границы критического периода. Например, можно сдвинуть баланс возбуждения/торможения или поднять уровень BDNF. Было показано, что фармакологическое снижение ГАМКергического торможения в зрительной коре взрослых крыс путем инфузии пикротоксина или 3-меркаптопропионовой кислоты в течение одной недели способствует пластичности глазодоминантности (Narauzov et al., 2010). Другим примером использования подхода, связанного с «пластификацией» зрительной коры, является применение антидепрессанта флуоксетина. Флуоксетин является селективным ингибитором обратного захвата серотонина, однако его хроническое введение также приводит к повышению экспрессии BDNF и снижению уровня внеклеточной ГАМК, что сопровождается усилением долговременной потенциации в зрительной коре взрослых крыс (Maya Vetencourt et al., 2008). В настоящее время проходят клинические испытания флуоксетина для лечения амблиопии у взрослых (<http://www.hermopharma.com/pipeline>).

Интересно, что перцептивное обучение также рассматривается в качестве многообещающего терапевтического подхода при амблиопии. В многочисленных исследованиях было показано, что различные зрительные тренировки приводят к улучшению зрительной функции, причем данное улучшение распространяется не только на конкретный тип зрительного стимула, который использовался для перцептивного обучения, но приводит к улучшению распознавания и других стимулов (см. обзор (Levi and Li, 2009)).

#### *Модели на грызунах для изучения физиологии зрительной системы и ее пластичности*

Описанные выше работы были выполнены на людях, что накладывает естественные ограничения на использование инвазивных методов регистрации нейронной активности. Ни фМРТ, ни ЭЭГ не позволяют понять, какие клеточные и сетевые механизмы могут быть задействованы в процессе перцептивного обучения. В связи с этим необходимы исследования на животных моделях, которые позволяют осуществлять регистрацию отдельных, в том числе генетически и функционально идентифицированных нейронов. В современной нейрофизиологии при использовании животных моделей наиболее часто в качестве объектов исследования выбираются грызуны. Однако следует отметить, что зрительная система грызунов

значительно отличается как по анатомической, так и по функциональной организации от зрительной системы приматов (Priebe, McGee, 2014). Эти различия обуславливают значительные трудности при экстраполяции описанных на грызунах феноменов на другие виды животных, в частности на человека. С другой стороны, использование грызунов, в особенности мышей, для исследования зрения обладает рядом преимуществ (Huberman, Niell, 2011). Современные молекулярно-генетические подходы и большое количество линий трансгенных мышей позволяют более подробно исследовать тонкие механизмы обработки зрительной информации на уровне отдельных сетей и роль конкретных субпопуляций нейронов в этих процессах. Например, с помощью оптогенетики можно специфично стимулировать/ингибировать конкретные субпопуляции нейронов во время исследования зрительных ответов. Кроме того, существуют технологии, использующие вирус бешенства и генетически кодируемые кальциевые зонды, которые разрешают осуществлять регистрацию активности только тех нейронов, которые являются пресинаптическими для определенной клетки (Rossi et al., 2020). В отличие от мозга более крупных животных, небольшие размеры мозга грызунов позволяют с помощью кальциевого имиджинга одновременно регистрировать активность нейронов по всей зрительной коре. Небольшие размеры грызунов делают исследования более простыми и дешевыми по сравнению с кошками и обезьянами. Важно отметить, что процесс обработки зрительной информации у грызунов и приматов обладает множеством схожих принципов, таких как деление клеток на простые и сложные, клетки имеют схожую ширину ориентационной настройки, структуру зрительных рецептивных полей и т.д. Таким образом, несмотря на ряд отличий, грызуны могут быть использованы в качестве модели для исследования зрительной коры, хотя и с рядом ограничений.

#### *Перцептивное обучение с подкреплением*

Одним из подходов к исследованию механизмов перцептивного обучения и исследованию пластичности взрослой зрительной коры является применение процедуры выработки классического условного рефлекса, когда один из зрительных стимулов по-настоящему подкрепляется и, таким образом, становится более значимым для животного.

В работе Поорта и соавт. у ненаркотизированных мышей с зафиксированной головой регистрировали активность GCamr6-экспрессирующих пирамидных нейронов 2/3-го слоя зрительной коры при помощи кальциевого имиджинга на двухфотонном микроскопе. Животные бежали по виртуальному лабиринту, на стенах которого время от времени возникали зрительные стимулы в виде решеток

вертикальной или наклонной ориентации, при этом стимул одной из ориентаций подкреплялся подачей капли соевого молока (положительное подкрепление). Через несколько дней подобного обучения в ответ только на демонстрацию подкрепляемого стимула мыши начинали проявлять пищедобывательное поведение (лакание). Оказалось, что параллельно поведенческому обучению в первичной зрительной коре увеличивалось количество нейронов, преимущественно отвечавших на стимул подкрепляемой ориентации, что в целом приводило к улучшению распознавания этого стимула на популяционном уровне (Roort et al., 2015). В дальнейшем было показано, что усиленное популяционное кодирование подкрепляемого стимула происходит лишь тогда, когда мышь переключается на выполнение данной поведенческой задачи, а не занята выполнением других задач, связанных, в частности, с оффакторным обучением (Roort et al., 2022).

В работах на обезьянах было показано, что если обучать обезьяну отличать определенный зрительный стимул (решетку определенной ориентации) от другого похожего, то настройка нейронов первичной зрительной коры становится более резкой (угол наклона кривой настройки становится более крутым), что облегчает клеткам задачу детекции стимула данной ориентации (Schoups et al., 2001). В другой серии работ обезьян учили различать определенный паттерн, состоящий из одинаково ориентированных маленьких черточек, следующих друг за другом на фоне таких же беспорядочно ориентированных черточек (задача выделения контура). Было найдено, что после обучения в нейронах первичной зрительной коры появляется характерная активность, которая возникает только тогда, когда в зрительном стимуле присутствует подкрепляемый паттерн (контур), чего не было до обучения. Примечательно, что данный эффект наблюдался только у бодрствующих животных и исчезал под анестезией (Li et al., 2008; Yan et al., 2014).

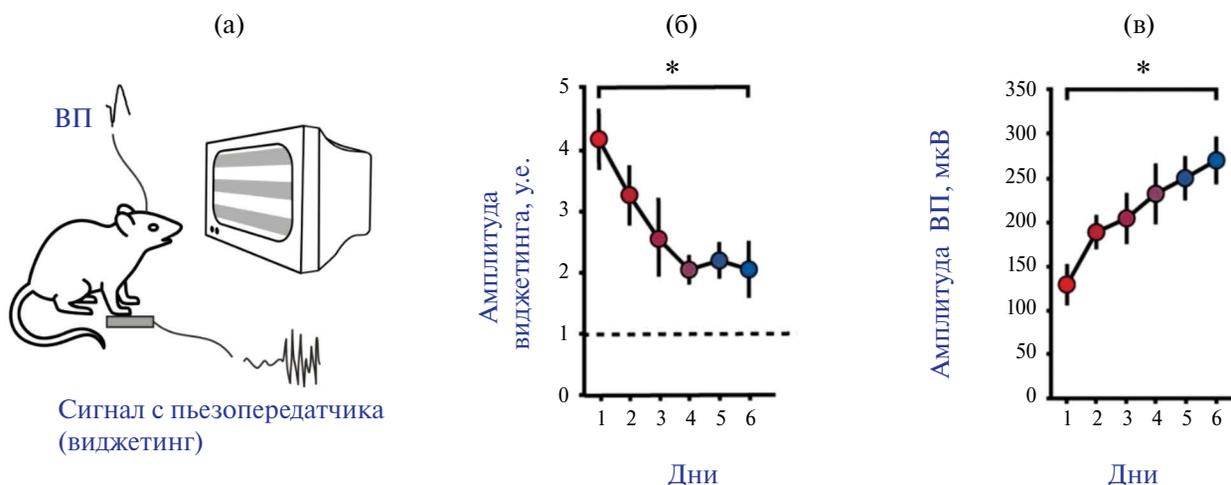
Таким образом, в цитированных выше работах локус пластичности при перцептивном обучении располагался непосредственно в первичной зрительной коре. Однако в литературе существует альтернативная точка зрения, которая гласит, что изменения в первичной зрительной области при перцептивном обучении минимальны и не могут объяснить величины поведенческих эффектов и что основной локус пластичности при этом находится в более высоких зрительных ассоциативных областях. В работах на обезьянах, которых учили различать похожие по ориентации стимулы, показано изменение настроек нейронов области V4: после обучения нейроны с рецептивными полями, располагающимися в месте, где находился стимул, имели более сильные ответы и более узкие кривые настройки ориентации, чем нейроны с рецептивными полями в противоположном,

необученном полушарии (Yang, Maunsell, 2004). Кроме того, найденные изменения включали в себя локальное увеличение крутизны ориентационной настройки вблизи угла ориентации стимула, на который происходило обучение (Raiguel et al., 2006).

### *Стимул-зависимое обучение*

В начале 1960-х годов выдающийся советский и российский психофизиолог Е.Н. Соколов предложил использовать угашение ориентировочного рефлекса в качестве модели для исследования механизмов памяти. Ориентировочный рефлекс был впервые описан И.П. Павловым как комплекс двигательных реакций, возникающих в ответ на новый стимул (Павлов, 1951). Угашение ориентировочного рефлекса, или привыкание, Е.Н. Соколов рассматривал как форму негативного научения, т.н. стимул-зависимое обучение. Исследователь предполагал, что при последовательном предъявлении одного и того же стимула в мозге формируется «нервная модель стимула», с которой сравнивается каждый поступающий в мозг последующий стимул, на основании чего принимается решение, нужно ли организму реагировать на него (Соколов, 1969). Таким образом, предполагалось, что привыкание является активным, а не пассивным процессом. Интересно, что изначально Е.Н. Соколов предполагал, что нервная модель стимула формируется в коре, однако после открытия его ученицей О.С. Виноградовой нейронов новизны в гиппокампе (Виноградова, 1975) он стал считать, что место формирования модели находится в гиппокампе (Соколов, 1981).

В дальнейшем в работе на мышах клеточные механизмы стимул-зависимого обучения были детально описаны, и первоначальные теоретические построения Е.Н. Соколова блестяще подтвердились. Как это часто бывало в истории науки, на работы советских ученых, опубликованные на русском языке, западные авторы в дальнейшем не ссылаются, несмотря на очевидную релевантность исследований. Модель привыкания к повторяющемуся зрительному стимулу на мышах в англоязычной литературе получила название stimulus-selective response plasticity (SRP). На поведенческом уровне данный феномен выражается в том, что если мыши с фиксированной головой показывать каждый день один и тот же зрительный стимул (например, решетку, движущуюся в определенном направлении) и при этом регистрировать движение лапы при помощи пьезодатчика, то в первый день будут регистрироваться выраженные движения лапы в ответ на демонстрацию стимула (fidgiting) (рис. 1). Это, по всей видимости, является проявлением ориентировочного условного рефлекса на новый стимул. В англоязычной



**Рис. 1.** Стимул-зависимое обучение. (а) – схема эксперимента. Мыши демонстрируется зрительный стимул – движущиеся по экрану монитора полосы. При этом в первичной зрительной коре регистрируется вызванный потенциал (ВП), а пьезодатчик, соединенный с лапой животного, регистрирует непроизвольные движения, возникающие в ответ на демонстрацию зрительного стимула, т.н. виджетинг. (б) – при демонстрации одного и того же зрительного стимула каждый день амплитуда виджетинга в ответ на этот стимул постепенно снижается, при этом амплитуда вызванного потенциала, регистрируемого из 4-го слоя зрительной коры, напротив, увеличивается (в), что в англоязычной литературе получило название stimulus-selective response plasticity (SRP). Из (Montgomery et al., 2022), с модификациями.

**Fig. 1.** Stimulus-dependent learning. (a) – experimental setup. A mouse is presented with a visual stimulus – a grid moving across a monitor screen. Stimulus-induced evoked potential (EP) is recorded in the primary visual cortex, and a piezoelectric sensor connected to the animal’s paw records involuntary movements that occur in response to the visual stimulus, the so-called vidgeting. (б) – when the same visual stimulus is shown every day, the amplitude of vidgeting in response to this stimulus gradually decreases, while the amplitude of the evoked potential recorded from the 4th layer of the visual cortex, on the contrary, increases (в) – which is called stimulus-selective response plasticity (SRP) in the English-language literature. From (Montgomery et al., 2022), with modifications.

литературе эти движения получили название виджетинг (vidgeting – visually evoked fidgeting). При последующем предъявлении данного стимула амплитуда виджетинга будет снижаться, что представляет собой феномен габитуации (Cooke et al., 2015) (рис. 1 (б)). Если в тех же условиях производить в зрительной коре регистрацию вызванного потенциала (ВП) на тот же стимул, то амплитуда его не снижается, как можно было бы предположить, а растет параллельно снижению амплитуды поведенческого ответа (рис. 1 (в)). Данное явление и представляет собой феномен SRP. Возрастание амплитуды ВП чрезвычайно чувствительно к параметрам стимула, на который выработано привыкание. Небольшое изменение параметров стимула приводит к тому, что амплитуда ВП резко падает (Cooke, Bear, 2010; Frenkel et al., 2006). В дальнейшем было показано, что при формировании SRP происходит NMDA-зависимая потенциация синаптических связей, причем эта потенциация происходит именно в синапсах первичной зрительной коры (Cooke et al., 2015; Frenkel et al., 2006). Однако где именно внутри неокортекса находится locus синаптической пластичности при формировании SRP, то есть где именно формируется нервная

модель стимула в терминологии Е.Н. Соколова, до настоящего времени неизвестно. Предполагается, что при этом подвергаются долговременной потенциации входы из таламуса на соматостатин-положительные интернейроны или же аналогичные входы на пирамиды шестого слоя, которые при демонстрации знакомого стимула посылают обратные проекции в таламус и переводят таламические нейроны из тонического в фазический режим (Montgomery et al., 2022).

Таким образом, можно сделать следующие промежуточные выводы. Сенсорные ответы первичной зрительной коры достаточно пластичны во времени, зависят от предшествующего опыта животного и могут подвергаться долговременным изменениям. Изменения сенсорных ответов первичной зрительной коры обеспечиваются перестройками внутри самой первичной зрительной коры, а не только за счет модуляторного влияния высших сенсорных областей. Изменения зрительных ответов в процессе обучения отражаются не только в изменении амплитуды сенсорных вызванных потенциалов, но и затрагивают такие сложные свойства единичных нейронов, как параметры их ориентационных настроек.

**Роль долговременной  
синаптической пластичности  
в модификации зрительных ответов**

Одним из механизмов, обеспечивающих изменение сенсорных ответов первичной зрительной коры во время обучения, может являться долговременная синаптическая пластичность. На клеточном уровне основными экспериментальными феноменами, используемыми для изучения механизмов синаптической пластичности, являются долговременная потенциация (ДВП) и долговременная депрессия (ДВД), выражающиеся в долговременном (от 45 мин до нескольких часов) увеличении или снижении эффективности синаптической передачи после применения различных протоколов стимуляции (Malenka, Bear, 2004). Рассмотрим основные аргументы в пользу участия синаптической пластичности в зрительном перцептивном обучении.

Было обнаружено, что в процессе обучения в водном лабиринте у крыс возникает долговременная потенциация синаптических связей внутри первичной зрительной коры (Sale et al., 2011). В этой работе животные обучались различать зрительные стимулы в трапециевидном бассейне, в котором были установлены два компьютерных монитора, на которых предьявлялись чередующиеся белые и черные полосы (подробнее (Prusky et al., 2000)). В данной поведенческой модели в качестве подкрепления выступает платформа, расположенная в одном из рукавов лабиринта. В течение часа после обучения Сале и др. изготавливали переживающие срезы первичной зрительной коры и исследовали параметры синаптической передачи. Экстраклеточный электрод, регистрирующий полевой потенциал, располагался во 2/3-м слое зрительной коры, а стимулирующий электрод или в 4-м слое, для тестирования вертикальных связей, или во 2/3-м слое, для тестирования горизонтальных связей. В качестве контрольной группы использовались необученные животные. Авторы показали, что перцептивное обучение приводит к смещению кривой «стимул-ответ» влево (насыщение вызванного ответа происходит при меньшей амплитуде стимула) при тестировании как «вертикальных» (из 4-го во 2/3-й слои) так и «горизонтальных» (внутри 2/3-го слоя) синаптических связей в зрительной коре. Полученный результат может свидетельствовать о том, что в процессе перцептивного обучения происходит потенциация как «горизонтальных», так и «вертикальных» синаптических связей. Кроме того, авторы показали, что после перцептивного обучения тетанизация (стандартный протокол для индукции ДВП) приводит к гораздо более слабой долговременной потенциации «вертикальных» и «горизонтальных» синаптических связей в экспериментальной

группе по сравнению с контролем. Подобное уменьшение величины ДВП может объясняться тем, что во время обучения возникают процессы, схожие с выработкой ДВП, то есть происходит окклюзия долговременной синаптической пластичности.

**Использование первичной зрительной коры  
*in vivo* в качестве модели  
для изучения синаптической пластичности**

Рассматривая работы, посвященные общим механизмам синаптической пластичности, мы сталкиваемся с тем, что большая часть этих работ выполнена на редуцированных препаратах, таких как переживающие срезы мозга или культуры нейронов. Подобные редуцированные модели, с одной стороны, позволяют достаточно подробно исследовать тонкие механизмы долговременной синаптической пластичности, в том числе на молекулярно-генетическом уровне. С другой стороны, как переживающие срезы, так и культуры нейронов существуют в условиях, отличающихся от состояния взрослого мозга.

Во-первых, как правило, при работе с переживающими срезами используются грызуны возрастом от 14 дней до 1 месяца, головной мозг которых в этот период достаточно пластичен: именно на этот возраст приходится критический период развития зрительной коры (Espinosa, Stryker, 2012). В связи с этим неясно, насколько механизмы синаптической пластичности, описанные на молодых животных, работают во взрослом мозге.

Во-вторых, в переживающих срезах мозга практически отсутствует спонтанная активность, в то время как *in vivo* на нейроны постоянно приходит большое количество синаптических входов. В экспериментах 2010 года с использованием динамического петч-клампа было показано, что применяемые на срезах протоколы выработки ДВП обладают меньшей эффективностью для нейронов, находящихся в состоянии, подобном *in vivo* (Delgado et al., 2010). В связи с этим встает вопрос, насколько протоколы, используемые в экспериментах *ex vivo*, работают *in vivo*.

В-третьих, на переживающих срезах и в культурах нейронов практически полностью отсутствует нейромодуляция, которая способна изменять свойства долговременной синаптической пластичности, а также участвует в переходе ДВП в позднюю фазу (более 2.5 часа).

В-четвертых, существенная проблема работ на переживающих срезах мозга заключается в том, что многие процессы обработки информации, такие как формирование рецептивных полей, дирекциональной селективности и т.д., имеют сложную сетевую организацию, которая полностью утрачивается в срезах.

Один из подходов, позволяющих преодолеть вышеописанные проблемы, заключается в использовании существующих парадигм выработки синаптической пластичности в экспериментах *in vivo* с использованием нейронов первичной зрительной коры, которая, как было описано выше, чрезвычайно пластична даже у взрослых животных, причем эта пластичность лежит в основе перцептивного обучения, то есть имеет четкое физиологическое значение. При таком подходе зрительную стимуляцию можно использовать вместо тестовых стимулов, используемых в экспериментах *in vitro*. Например, если мы регистрируем нейроны первичной зрительной коры, то в ответ на предъявление зрительного стимула на мониторе происходит активация синаптических входов на регистрируемый нейрон. Таким образом, предъявляя различные зрительные стимулы, мы можем тестировать синаптические входы на клетку. Также такой подход позволяет оценивать сложные параметры зрительных ответов, например ориентационную и дирекционную селективность нейронов, что упрощает переход от пластических изменений отдельных синаптических связей к пластическим модификациям более сложных функциональных характеристик нейронов. Поскольку различные зрительные стимулы активируют различные синаптические входы, с помощью сочетанной стимуляции исследуемого нейрона со зрительным стимулом можно индуцировать долговременную синаптическую пластичность в достаточно специфичной группе синаптических входов. Тем самым можно экспериментально искусственно воссоздать стимул-специфическую пластичность ответа, то есть мимикрию, согласно цитированным выше работам Р. Морриса.

По способу индукции синаптической пластичность может быть разделена на два больших класса: гомосинаптическая (ассоциативная), или хеббовская, пластичность и гетеросинаптическая (неассоциативная) пластичность. Согласно принципу Хебба, если входы от пресинаптического нейрона участвуют в генерации ПД постсинаптического нейрона, то такая связь усиливается (Hebb, 1949). Иными словами, если ПД в пресинаптическом нейроне предшествует ПД в постсинаптическом нейроне и попадает в определенное временное окно, то такая синаптическая связь подвергается ДВП. Если же активация постсинаптического нейрона происходит раньше пресинаптического, то такая связь подвергается ДВД. Наиболее полно данное правило реализуется в экспериментальной и теоретической парадигме синаптической пластичности, получившей название пластичности, зависимой от времени спайка (*spike-timing-dependent plasticity, STDP*), которая активно используется в исследованиях на переживающих срезах мозга (Shouval et al., 2010). Надо сказать, что правило Хебба по сути является переносом

на клеточный уровень идеи павловского условного рефлекса (Milner, 2003).

В дальнейшем в экспериментальных работах, посвященных исследованию механизмов гомосинаптической пластичности, было показано, что пластическим изменениям подвергаются не только те синапсы, которые были активны во время индукции пластических изменений (гомо), но и те синапсы, которые были неактивны во время индукции (гетеро). Данный феномен получил название «гетеросинаптическая пластичность» (Chistiakova et al., 2014; Смирнов, Малышев, 2024). Более подробно уже применительно к пластичности первичной зрительной коры это явление будет рассмотрено в следующем разделе.

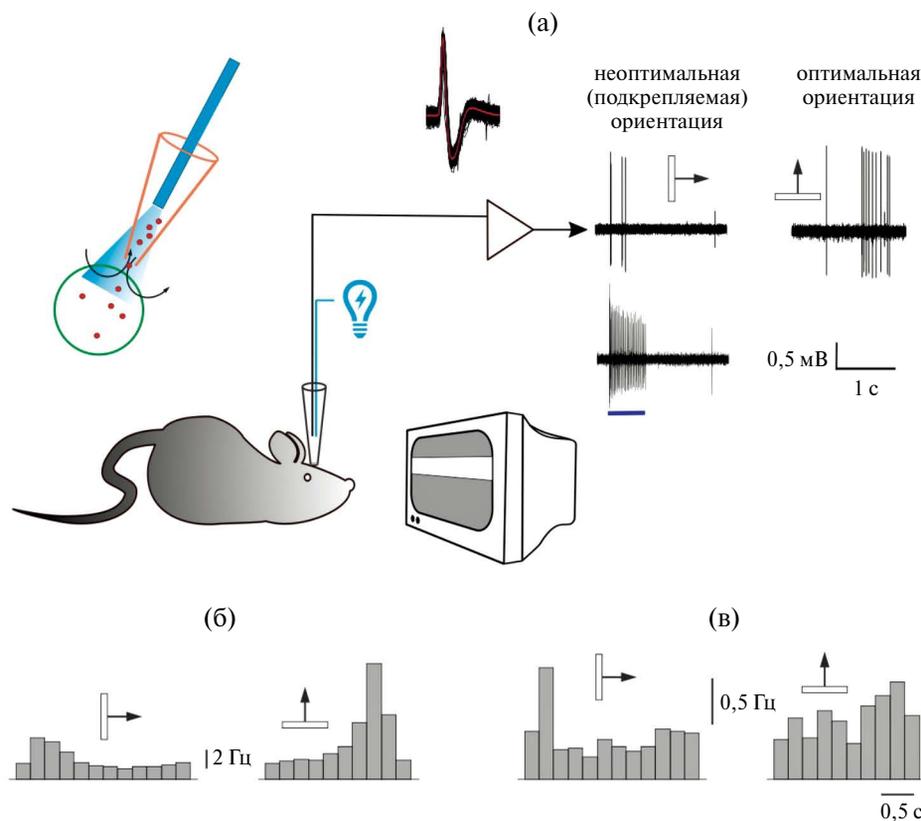
Впервые парадигма выработки ассоциативной пластичности *in vivo* была использована в работе 1988 года (Frégnac et al., 1988). Авторы производили сочетанную зрительную и ионофоретическую стимуляцию единичных нейронов первичной зрительной коры кошек. В этих экспериментах регистрирующий электрод заполнялся раствором КСl, что позволяло во время демонстрации зрительного стимула определенной ориентации подавать положительные импульсы тока и деполяризовать исследуемые нейроны за счет ионофореза калия. В результате такого воздействия ответ на первоначально неоптимальную ориентацию увеличивался, что приводило к изменению ориентационной селективности клеток. Авторы пишут, что изменение оптимальной ориентации на 90 градусов было возможно только у котят, в то время как у взрослых кошек изменение оптимальной ориентации составляло не более 30 градусов. Длительность полученных изменений варьировала от 15 минут до нескольких часов. К сожалению, более подробной статистики по временной динамике полученных изменений для животных разного возраста в статье не приводится. Авторы предполагают, что обнаруженные ими изменения вызванных сенсорных ответов нейронов объясняются синаптической пластичностью входов, формирующих рецептивные поля нейронов (Frégnac et al., 2010).

В работе 1998 года было установлено, что ионофоретическая аппликация глутамата, сочетанная с предъявлением движущейся решетки, также может приводить к изменению ориентационной и дирекциональной настройки нейронов первичной зрительной коры у взрослых кошек (McLean, Palmer, 1998). Авторы показали, что сочетанная стимуляция приводит к увеличению ответов на подкрепляемую неоптимальную ориентацию, при этом значимых изменений ответов на стимул неоптимальной ориентации ими обнаружено не было. Кроме того, подобная сочетанная стимуляция приводила к значительному сдвигу оптимальной фазы решетки, на которую происходит ответ. Эти изменения могут свидетельствовать о том, что

во время сочетанной стимуляции происходит смещение рецептивного поля регистрируемых нейронов. В другой работе 1998 года авторы, применяя схожую экспериментальную парадигму, показали, что, используя ионофорез глутамата, можно вызвать изменения on- и off-ответов нейронов первичной зрительной коры (Dominique Debanne et al., 1998).

Наиболее важным выводом, который можно сделать из цитированных выше работ, является тот факт, что при помощи определенных воздействий, применяемых непосредственно к нейронам первичной зрительной коры, можно индуцировать долговременные изменения их ориентационной настройки (то есть функциональных свойств), в том числе у взрослых животных. Есть основания полагать, что подобное изменение функциональных свойств нейронов происходит и во время перцептивного обучения. Однако цитированным выше работам присущ один существенный недостаток, заключающийся в низкой селективности примененной стимуляции. В самом деле, вызванное ионофорезом увеличение концентрации ионов калия или глутамата в межклеточном матриксе приводит не только к деполяризации регистрируемого нейрона, но и к деполяризации близлежащих аксонов, которые могут образовывать синаптические связи с данной клеткой, как тормозные, так и возбуждающие. То есть в этом случае нельзя быть уверенным, что подкрепляющее воздействие состояло исключительно в деполяризации постсинаптического нейрона. Чтобы обойти это ограничение, нами были поставлены эксперименты с селективной оптогенетической стимуляцией пирамидных нейронов зрительной коры мыши (Smirnov, Malyshev, 2023) (рис. 2). В этих экспериментах мы использовали трансгенных мышей линии Thy1-ChR2, у которых пирамидные нейроны 5-го слоя неокортекса экспрессируют светоактивируемый канальный родопсин2 (ChR2). Нейроны регистрировались юкстаклеточно (вариант экстраклеточной регистрации, при которой регистрирующий электрод находится настолько близко к телу регистрируемого нейрона, что возможно его ионофоретическое мечение прижизненными красителями для последующей морфологической реконструкции; кроме того, возможна ограниченная экстраклеточная стимуляция нейрона) при помощи стеклянной микропипетки. Для оптогенетической стимуляции регистрируемых нейронов внутрь стеклянной пипетки было заведено тонкое оптическое волокно. Поскольку волокно не доходило до кончика стеклянной пипетки на 2.5 мм, то большая часть света, испускаемого из кончика оптоволокну, падала на поверхность черепа и мозга, и только тот свет, который непосредственно выходил из кончика пипетки, попадал в ткани мозга. На основании данных о поглощении синего света тканями головного мозга (Stark

et al., 2012) мы оценили, что на расстоянии 200 мкм от кончика пипетки интенсивность света падает до  $0.1 \text{ мВт/мм}^2$ , что является пороговой интенсивностью возбуждения ChR2-экспрессирующих нейронов (Wang et al., 2007). Таким образом, в наших экспериментах объем тканей мозга, в котором была возможна надпороговая оптогенетическая стимуляция ChR2-экспрессирующих нейронов, составлял узкий конус высотой около 200 мкм. Учитывая это, а также относительно низкую плотность ChR2-экспрессирующих нейронов в зрительной коре мышей линии Thy1-ChR2, мы предполагаем, что в наших экспериментах оптогенетическая стимуляция приводила к активации только одного (регистрируемого) нейрона. Во время зрительной стимуляции вертикальные и горизонтальные полосы шириной 4 градуса перемещались по экрану. В момент пересечения стимулом рецептивного поля регистрируемого нейрона в последнем возникал ответ в виде потенциалов действия. Как правило, одна из двух предъявляемых ориентаций являлась более близкой к оптимальной для исследуемого нейрона. Для индукции пластических изменений зрительных ответов нейронов мы осуществляли оптогенетическую стимуляцию, сочетанную с предъявлением зрительного стимула неоптимальной ориентации. Во время прохождения зрительного стимула через рецептивное поле нейрона через оптическое волокно, заведенное внутрь микроэлектрода, подавался синий свет, который вызвал потенциалы действия в регистрируемом нейроне. После 200 таких сочетаний ответ на данную ориентацию увеличивался, а ответ на перпендикулярную ориентацию, которая раньше была оптимальной, — снижался, что выражалось в возрастании коэффициента ориентационной селективности (рис. 2 (б), (в)). Описанные изменения развивались постепенно (на протяжении 20 мин) и сохранялись в течение всего времени регистрации (около 1 часа). Мы также поставили контрольную серию экспериментов, в которой оптогенетическая стимуляция осуществлялась в тот момент, когда зрительный стимул эксплицитно находился вне рецептивного поля клетки (эксплицитно несочетанная стимуляция). Оказалось, что после таких сочетаний ориентационная настройка клетки остается без изменений и не отличается от контроля (Smirnov, Malyshev, 2023). Таким образом, мы показали, что стимуляция единичного пирамидного нейрона зрительной коры взрослой мыши может приводить к долговременным пластическим перестройкам его рецептивного поля, выражающимся в изменении ориентационной селективности нейрона. Поскольку для выработки пластических перестроек в данном случае использовался протокол сочетанной стимуляции, схожий с тем, что применяется для выработки STDP, мы предполагаем, что механизмом, лежащим в основе наблюдаемых изменений, служила потенциация специфических



**Рис. 2.** Эксперимент по изменению рецептивных свойств единичного нейрона зрительной коры. (а) – в центре – схема эксперимента: животному на экране демонстрировались вертикальные и горизонтальные движущиеся полосы, при этом в пирамидных нейронах первичной зрительной коры регистрировался ответ в виде потенциалов действия методом юкстаклеточной регистрации. Юкстаклеточная регистрация представляет собой разновидность экстраклеточной регистрации, производимой с помощью стеклянной пипетки (слева сверху). Пипетка при этом располагается настолько близко к телу регистрируемого нейрона, что возникает возможность ионофоретического заполнения регистрируемого нейрона витальным красителем (чаще всего нейробiotином) с последующей морфологической идентификацией клетки (см. пример на рис. 3). Кроме того, внутрь стеклянной пипетки (электрода) вставляется тонкое оптоволокно, которое позволяет проводить оптогенетическую стимуляцию клетки, экспрессирующей канальный родопсин. В этом эксперименте во время демонстрации стимула неоптимальной ориентации производилась оптогенетическая стимуляция нейрона (сочетания). После 200 таких сочетаний амплитуда ответа на стимул данной ориентации возрастала и становилась больше, чем ответ на стимул перпендикулярной ориентации. (б) – постстимульные гистограммы ответов нейрона на стимул неоптимальной (слева) и оптимальной (справа) ориентации до сочетаний, (в) – после сочетаний. По (Smirnov, Malyshev, 2023).

**Fig. 2.** Experiment on changing the receptive properties of a single neuron in the visual cortex. (a) – in the middle – the scheme of the experiment: vertical and horizontal moving bars were shown to the animal on the screen, while the response in the form of action potentials was recorded in the pyramidal neurons of the primary visual cortex using the juxtacellular recording method. Juxtacellular recording is a type of extracellular recording performed using a glass pipette (top left). The pipette is positioned so close to the body of the neuron being recorded that it becomes possible to iontophoretically fill the neuron with a vital dye (most often neurobiotin) with subsequent morphological identification of the cell (see the example in Fig. 3). In addition, a thin optical fiber is inserted into the glass pipette (electrode), which allows optogenetic stimulation of the cell expressing channelrhodopsin. In this experiment, optogenetic stimulation of the neuron (pairing) was performed during the demonstration of a stimulus of non-optimal orientation. After 200 such pairings, the amplitude of the response to the stimulus of this orientation increased and became greater than the response to the stimulus of the perpendicular orientation. (b) – poststimulus histograms of neuron responses to a stimulus of non-optimal (left) and optimal (right) orientations before combinations, (v) – after combinations. Based on (Smirnov, Malyshev, 2023).

синаптических входов, развивающаяся, по всей видимости, по механизмам хеббовской гомосинаптической пластичности.

В описанных выше работах использовались ответы нейронов на движущиеся зрительные стимулы.

В основе этих ответов лежат сложные сетевые механизмы, что затрудняет интерпретацию полученных результатов с точки зрения моделей долговременной синаптической пластичности. Кроме того, известно, что для эффективной индукции пластических

изменений синаптических связей существуют строгие временные окна, в которые должна произойти активация пре- и постсинапса (Shouval et al., 2010), в то время как ответы на движущиеся стимулы довольно протяженны во времени. Другая проблема подобных работ заключается в длительности подкрепляющего воздействия (ионофоретической стимуляции). В описанных выше работах авторы для доставки калия и глутамата использовали ступеньки тока длительностью 1.5–3 с, что также не позволяло добиться высокой временной точности.

Для преодоления описанных выше проблем в работе D. Debanne и соавторов использовалось сочетание внутриклеточной стимуляции постсинаптического нейрона зрительной коры котят с короткими статичными вспыхивающими стимулами. Было показано, что внутриклеточная деполаризация нейронов, сочетанная с предъявлением зрительных стимулов в виде вспыхивающих полос оптимальной ориентации, может приводить к увеличению амплитуды постсинаптических потенциалов, вызываемых зрительным стимулом, при этом такая же несочетанная стимуляция приводит к депрессии (Debanne et al., 1995). Интересно, что гиперполяризация нейрона, примененная во время зрительной стимуляции, также может привести к снижению амплитуды ответов на зрительный стимул. В данной статье авторы применяли одинаковый протокол индукции синаптической пластичности *in vivo* на зрительной коре и *in vitro* на срезах зрительной коры и препаратах органотипической культуры гиппокампа. Оказалось, что если протокол сочетанной или несочетанной стимуляции приводил к развитию ДВП или ДВД соответственно на всех трех типах использованных препаратов, то сочетание стимула с гиперполяризацией постсинаптического нейрона приводило к депрессии ответов только в неокортексе как *in vivo*, так и *in vitro*, не вызывая при этом изменений в гиппокампальных синапсах (Debanne et al., 1995).

Похожий протокол использовали Мелисса и Дэн в работе на молодых крысах р16–р21 (до окончания критического периода развития). С помощью петч-кламп-регистрации *in vivo* было показано, что зрительная стимуляция вспыхивающими полосками, сочетанная с внутриклеточной индукцией ПД в регистрируемом нейроне, приводит к потенциации или депрессии ответа на зрительный стимул в зависимости от тайминга пре- и постсинаптической стимуляции (Meliza, Dan, 2006). Авторы данной работы показали, что для изменения вызванного зрительного тока генерация ПД должна происходить в пределах 100 мс от максимальной амплитуды ответа. Полученная авторами ширина окон пластичности была значительно шире той, что обычно приводится в исследовании на переживающих срезах мозга в STDP-экспериментах (Sjöström et al., 2001), что

может объясняться как более сложной структурой стимула *in vivo*, так и наличием спонтанной активности и присутствием нейромодуляторных влияний в целом мозге. Также схожие результаты были получены в работе 2013 года на более взрослых (до 28 дней) крысах (Pawlak et al., 2013). Интересно, что для уменьшения влияния спонтанной активности в этой работе сочетанная стимуляция проводилась только в момент нахождения клетки в DOWN-состоянии при отсутствии спонтанных синаптических входов.

В 2018 году с использованием кальциевого имиджинга и оптогенетической стимуляции было показано, что сочетание оптогенетической стимуляции единичного нейрона со зрительной стимуляцией, осуществляемой вне рецептивного поля нейрона, может приводить к смещению его рецептивного поля в сторону зрительной стимуляции за счет процессов синаптической пластичности (El-Boustani et al., 2018). При этом если рассматривать изменения, возникающие в отдельных синапсах, то шипики, активирующиеся предъявлением подкрепляемых зрительных стимулов, увеличивались, то есть данный синапс потенцировался, в то время как шипики, удаленные от потенцированных входов на 10–30 мкм, уменьшались. Было показано, что подобные закономерности связаны с локальной трансляцией немедленного раннего гена в потенцированных шипиках и диффузией белкового продукта гена в соседние шипики, что приводило к их уменьшению и, соответственно, к депрессии соответствующего синапса. В случае нокаута гена Arc, вызванного применением коротких шпилечных молекул РНК, данный пространственный паттерн нарушался, и большая часть шипиков начинала демонстрировать увеличение после сочетанной стимуляции. Данная работа показывает, что выработка пластических перестроек в первичной зрительной коре, вызывающая смещение рецептивных полей единичных нейронов, может сопровождаться морфологическими перестройками дендритных шипиков нейронов.

Другой возможный подход к индукции пластических изменений в зрительной коре может заключаться в сочетании двух зрительных стимулов. Например, один из зрительных стимулов, на который исследуемый нейрон генерирует ПД, может предъявляться одновременно со зрительным стимулом вне рецептивного поля (Eysel et al., 1998). Айзель и соавт. в своем исследовании на взрослых кошках показали, что такая сочетанная стимуляция приводит к расширению изначального рецептивного поля единичных нейронов в сторону зрительного стимула вне рецептивного поля клетки. Важная особенность данной модели заключалась в том, что полученные изменения вызывались в течение нескольких минут и сохранялись на протяжении часов после индукции.

В 2001 году Яо и Дан исследовали зависимость изменений ориентационной настройки нейронов взрослых кошек в зависимости от временного интервала между сочетаемыми зрительными стимулами (Yao, Dan, 2001). Авторы оценивали ориентационную настройку нейронов, производя регистрацию их активности и предъявляя животному зрительные стимулы в виде решеток, движущихся в различных направлениях. Во время индукции пластичности сенсорных ответов авторы предъявляли «подкрепляемый» стимул (неоптимальной ориентации) сочетанно со стимулом наиболее оптимальной ориентации («подкрепляющий» стимул) через различные временные интервалы. Было найдено, что подобная процедура сочетаний приводит к изменению ориентационной настройки нейронов, выражающемуся в том, что ответ на «подкрепляемую» ориентацию возрастает. Было показано, что индукция таких изменений возможна, только если интервал между предъявляемыми зрительными стимулами составляет не более 45 мс. Кроме того, в отличие от работы Айзеля и Фрегнака, индуцированные авторами изменения сохранялись не более 15 минут. Интересно, что аналогичная процедура была применена в серии психофизиологических экспериментов на человеке, которые дали схожие результаты.

Итак, в большом количестве работ было показано, что хеббовские ассоциативные механизмы синаптической пластичности играют важную роль в пластических перестройках нейронных сетей первичной зрительной коры. Однако правило Хебба вводит положительную обратную связь в изменение синаптических весов, поскольку уже потенцированные синапсы имеют тенденцию к дальнейшей потенциации, и наоборот. Действительно, теоретические исследования показали, что модельные нейронные сети, построенные с использованием только пластичных синапсов типа Хебба, по своей сути нестабильны, при этом синаптические веса имеют тенденцию достигать экстремальных значений насыщения, а активность склонна к неконтролируемой динамике: либо к неограниченному увеличению, либо к полному торможению (Chen et al., 2013). Чтобы противодействовать этим нежелательным эффектам, теоретические и модельные исследования предложили гетеросинаптическую пластичность как необходимый компонент обучающихся сетей. Действительно, включение гетеросинаптической пластичности в модели надежно предотвращает неконтролируемую сетевую динамику активности, усиливает процессы синаптической конкуренции и увеличивает контраст изменений синаптических весов (Chen et al., 2013; Chistiakova et al., 2015; Miller, 1996; Zenke et al., 2013). Гетеросинаптическая пластичность исследована значительно меньше, чем гомосинаптическая пластичность,

и изучалась преимущественно на переживающих срезах мозга. Линчем и коллегами было найдено, что индукция классической ДВП входов, входящих на апикальный дендрит пирамидного нейрона CA1-области гиппокампа, сопровождается гетеросинаптической ДВД входов, входящих на базальный дендрит того же нейрона (Lynch et al., 1977). Возможным триггером для этой формы гетеросинаптической пластичности являются пачки потенциалов действия (Christofi et al., 1993; Kuhnt et al., 1994), которые генерируются во время индукции гомосинаптической ЛТР и распространяются обратно в дендритное дерево. Этот тип гетеросинаптической пластичности требует активации потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа, но не зависит от активации глутаматных NMDA-рецепторов (Christofi et al., 1993), которые действуют как молекулярные детекторы совпадения пре- и постсинаптической активности и имеют решающее значение для канонической гомосинаптической пластичности Хебба (Tsien, 2000).

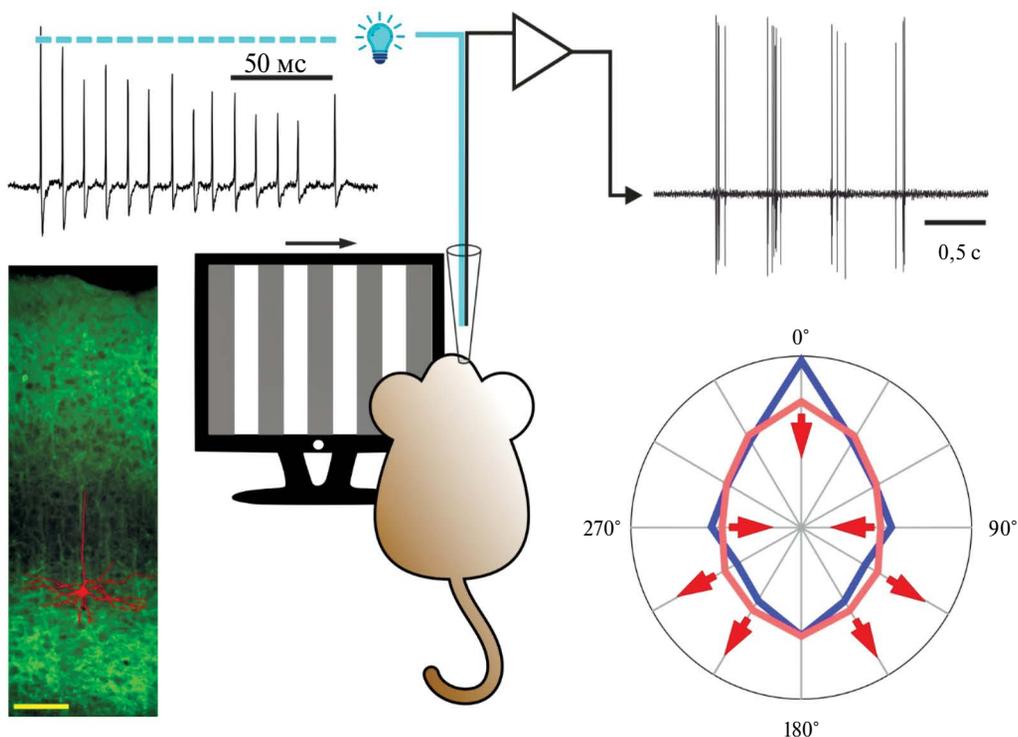
В одной из наших работ мы изучили роль гетеросинаптической пластичности в модификациях функциональных свойств нейронов первичной зрительной коры мыши (Smirnov et al., 2024). Широко распространенной экспериментальной парадигмой для изучения гетеросинаптической пластичности вышеописанного типа является внутриклеточная тетанизация – пачки спайков, вызванных деполяризующими импульсами без пресинаптической стимуляции. Пластические изменения, вызванные таким чисто постсинаптическим протоколом, можно интерпретировать как гетеросинаптические. Парадигма внутриклеточной тетанизации применялась для изучения пластичности в различных типах нейронов и на различных препаратах: пирамидных нейронах гиппокампа (Kuhnt et al., 1994), гранулярных нейронах зубчатой извилины (Simonova et al., 2022), возбуждающих и тормозных нейронах неокортекса (Chistiakova et al., 2019; Espadas-Alvarez et al., 2017; Volgushe et al., 1997) и даже идентифицированных нейронах виноградной улитки (Bravarenko et al., 1995; Malyshev et al., 1997), но никогда не тестировалась в препаратах *in vivo*. Было показано, что внутриклеточная тетанизация приводит к тому, что часть синаптических входов на данный нейрон потенцируется, часть депрессируется, а часть остается без изменений (Chistiakova et al., 2014). Поскольку профиль зрительного ответа нейрона зависит от множества синаптических входов, мы ожидали, что внутриклеточная тетанизация пирамидного нейрона зрительной коры приведет к долговременным изменениям его функциональных свойств, развивающимся по механизмам гетеросинаптической пластичности.

Эксперименты были выполнены на мышах, у которых пирамидные нейроны зрительной коры были трансдуцированы адено-ассоциированным

вирусом, несущим быстрый каналный родопсин oChIEF. Классический каналный родопсин2 за счет выраженной десенсibilизации ответов при ритмической стимуляции позволяет вызывать контролируемые пачки потенциалов действия на частотах до 20–30 Гц, но не выше (Idzhilova et al., 2022). Поэтому мы использовали быстрый каналный родопсин oChIEF, который позволяет эффективно осуществлять оптогенетическую стимуляцию нейронов на частотах около 100 Гц (Jeong et al., 2021). Ранее было показано, что высокочастотная световая стимуляция может надежно индуцировать

классическую ДВП в нейронах, экспрессирующих oChIEF (Jeong et al., 2021).

Так же как и в нашей предыдущей работе по изучению роли гомосинаптической пластичности в модификации сенсорных ответов нейронов первичной зрительной коры, мы применили метод юкстаклеточной регистрации и метод локальной оптогенетической стимуляции через оптоволокно, введенное в регистрирующий стеклянный электрод. Зрительные стимулы представляли собой решетки 12 ориентаций, движущиеся в различных направлениях. Подобная стимуляция позволяет



**Рис. 3.** Пластичность рецептивных свойств нейронов зрительной коры мышей, индуцированная оптогенетической тетанизацией *in vivo*. В этой серии экспериментов мышам демонстрировался зрительный стимул в виде решеток, движущихся по экрану в 12 различных направлениях, и при этом юкстаклеточно регистрировался ответ нейронов в виде потенциалов действия. Показан типичный ответ простой клетки в виде регулярных пачек потенциалов действия с частотой пачек, соответствующей частоте решетки. Было найдено, что оптогенетически индуцированные в нейроне высокочастотные пачки потенциалов действия (оптогенетическая тетанизация) приводит к изменению кривой настройки (график в полярных координатах справа внизу). После тетанизации (синяя кривая) нейроны становятся менее настроенными — ответ на оптимальную ориентацию снижается, тогда как на некоторые неоптимальные — увеличивается. Слева внизу показан пример морфологической идентификации нейрона после электрофизиологического эксперимента в зрительной коре мыши, нейроны которой экспрессируют быстрый каналный родопсин oChief с флуоресцентным белком Venus. По (Smirnov et al., 2024).

**Fig. 3.** Plasticity of receptive properties of neurons in the visual cortex of mice induced by optogenetic tetanization *in vivo*. In this series of experiments, mice were presented with a visual stimulus in the form of gratings moving across the screen in 12 different directions, and the resulting action potentials were recorded juxtacellularly. A typical response of a simple cell is shown in the form of regular bursts of action potentials with a burst frequency corresponding to the frequency of the grating. It was found that optogenetically induced high-frequency action potential bursts in neurons (optogenetic tetanization) lead to a change in the tuning curve (graph in polar coordinates on the bottom right). After tetanization (blue curve), neurons become less tuned — the response to the optimal orientation decreases, while to some non-optimal ones it increases. On the bottom left is an example of morphological identification of a neuron after an electrophysiological experiment in the visual cortex of a mouse, whose neurons express the fast channel rhodopsin oChief with the fluorescent protein Venus. According to (Smirnov et al., 2024).

подробно охарактеризовать функциональный профиль (настройку) нейрона (рис. 3).

Мы обнаружили, что оптогенетически вызванные высокочастотные пачки потенциалов действия (оптогенетическая тетанизация) в пирамидных нейронах зрительной коры вызывают долгосрочные изменения ответов на зрительные стимулы. Оптогенетическая тетанизация по-разному влияла на ответы на различные стимулы: ответы на стимулы оптимальной и ортогональной ориентации уменьшались, ответы на нулевое направление не изменялись, а ответы на косые ориентации увеличивались. В результате селективность к направлению движения стимула нейронов снижалась, а ориентационная настройка становилась шире (рис. 3). Поскольку оптогенетическая тетанизация была чисто постсинаптическим воздействием, применяемым в отсутствие сенсорной стимуляции и, таким образом, без ассоциации пресинаптической активности с пачками потенциалов действия, наблюдаемые изменения были опосредованы механизмами гетеросинаптической пластичности.

Теоретические исследования, выполненные с использованием подхода теории информации, показывают, что существует оптимальная ширина ориентационной настройки отдельных нейронов для кодирования трех и более свойств зрительных стимулов в популяционной активности (Brown, Bäcker, 2006; Montemurro, Panzeri, 2006). Такая оптимальная ширина позволяет каждому нейрону в популяции кодировать максимальное количество информации о зрительных стимулах. Когда ширина настройки выходит за пределы оптимального диапазона, количество информации, которую может закодировать нейрон, уменьшается. Мы показали, что высокочастотные пачки потенциалов действия, вызванные оптогенетической тетанизацией, приводят к увеличению ширины ориентационной настройки нейронов, что может быть опосредовано механизмами гетеросинаптической пластичности. Поскольку нейроны первичной зрительной коры кодируют множество параметров зрительных стимулов, таких как ориентация, направление и скорость движения, размер и т.д., то мы предполагаем, что изменения зрительных ответов, опосредованные гетеросинаптической пластичностью, могут помочь поддерживать ширину ориентационной и дирекциональной настройки нейронов на уровне оптимальных значений. Таким образом, мы предполагаем, что гетеросинаптическая пластичность может играть роль не только в стабилизации ориентационной и дирекциональной селективности отдельных нейронов, но и принимать участие в поддержании ширины настройки в диапазоне, оптимизированном для высокой эффективности кодирования параметров зрительных стимулов с точки зрения популяционного кодирования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, первичная зрительная кора даже у взрослых животных и у человека демонстрирует значительный потенциал пластичности, которая лежит в основе перцептивного обучения. Согласно наиболее распространенной концепции в современной нейробиологии, в основе обучения и памяти лежит синаптическая пластичность, что получило название гипотезы синаптической пластичности и памяти. Данная гипотеза гласит, что синаптическая пластичность, вызванная активностью нейронов, индуцируется в соответствующих синапсах во время формирования памяти и является как необходимой, так и достаточной для хранения информации, лежащей в основе типа памяти, опосредованной областью мозга, в которой наблюдается эта пластичность (Martin et al., 2000). В 2000 году Ричард Моррис с коллегами предложили четыре критерия, которые должны быть выполнены для доказательства валидности гипотезы синаптической пластичности и памяти. Если мы применим данные критерии к механизмам зрительного перцептивного обучения, то для того, чтобы доказать, что синаптическая пластичность является его механизмом, необходимо экспериментально показать следующее (Martin et al., 2000; Takeuchi et al., 2014):

1. Критерий детектируемости, который гласит, что синаптическая пластичность должна возникать в процессе обучения. Выполнение данного условия было продемонстрировано в работе Сале и соавт., в которой было показано, что после зрительного перцептивного обучения синаптические связи в зрительной коре усиливаются (потенцируются) (Sale et al., 2011). Кроме того, на модели SRP было также показано, что данный вид пластичности зрительных ответов имеет общие с ДВП механизмы (Cooke, Bear, 2010).

2. Критерий антероградного влияния, который заключается в том, что ингибирование выработки синаптической пластичности должно нарушать обучение. Было показано, что блокаторы НМДА-рецепторов препятствуют выработке как SRP, так и многих видов ДВП (Fong et al., 2020; Frenkel et al., 2006).

3. Критерий ретроградного влияния, который гласит, что мы можем «стереть» существующую память, обратив пластические изменения. Было показано, что SRP может быть «стерта» после обучения путем введения селективного блокатора протеинкиназы мю зета, который также элиминирует ДВП (Cooke et al., 2015; Cooke, Bear, 2010).

4. Критерий мимикрии: мы должны быть способны искусственно создать «воспоминание» путем индукции изменений эффективности синаптической передачи в соответствующих областях мозга. На модели SRP (этот вид перцептивного обучения лучше всего описан на клеточном уровне)

было показано, что индукция ДВП в таламокортикальных связях приводит к увеличению вызванного потенциала на зрительную стимуляцию (Cooke, Bear, 2010; Kuo, Dringenberg, 2009).

Таким образом, в литературе представлены экспериментальные доказательства, подтверждающие все четыре условия, предложенные Ричардом Моррисом, что позволяет с уверенностью говорить о том, что синаптическая пластичность действительно является основным механизмом зрительного перцептивного обучения.

Эксперименты, направленные на подтверждение критерия мимикрии, легли в основу важного методического подхода: использования первичной зрительной коры в качестве модели для исследования механизмов синаптической пластичности *in vivo*. Зрительная стимуляция в этом случае может выступать в качестве четко воспроизводимого и хорошо контролируемого тестового входа, модификация которого позволяет изучать процессы синаптической пластичности *in vivo*, где ситуация значительно отличается от условий, наблюдаемых в редуцированных препаратах, таких как переживающие срезы мозга или клеточные культуры. Поскольку механизмы синаптической пластичности, по крайней мере, в пределах неокортекса, достаточно универсальны, то данные, полученные на модели пластичности зрительных ответов, могут быть экстраполированы на общие механизмы обучения и памяти, в том числе выходящие за грани только перцептивного обучения.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Смирнов, А.Ю. Малышев — концепция, работа с литературными источниками, написание текста, редактирование текста статьи.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа поддержана Российским научным фондом, грант № 20-15-00398П.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания проведенных непосредственно авторами оригинальных исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

#### УКАЗАНИЕ НА ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Статья не содержит описания оригинальных экспериментальных данных.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Виноградова О.С. Гиппокамп и память. М.: Наука. 1975. 332 с.
- Павлов И.П. Полн. собр. соч. М.: Изд-во АН СССР. 1951–1952. 8 т.
- Смирнов И.В., Малышев А.Ю. Гетеросинаптическая пластичность: термин, обозначающий разные феномены. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. 2024. 74(6): 643–656.
- Соколов Е.Н. Механизмы памяти. М.: Изд-во МГУ. 1969. 176 с.
- Соколов Е.Н. Нейронные механизмы памяти и обучения. М.: Наука. 1981. 140 с.
- Ahmadi M., McDevitt E.A., Silver M.A., Mednick S.C. Perceptual learning induces changes in early and late visual evoked potentials. *Vision Res.* 2018. 152: 101–109.
- Baroncelli L., Sale A., Viegi A., Maya Vetencourt J.F., De Pasquale R., Baldini S., Maffei L. Experience-dependent reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Exp. Neurol.* 2010. 226(1): 100–109.
- Bear M.F., Singer W. Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline. *Nature.* 1986. 320(6058): 172–176.
- Bravarenko N.I., Gusev P. V, Balaban P.M., Voronin L.L. Postsynaptic induction of long-term synaptic facilitation in snail central neurones. *Neuroreport.* 1995. 6(8): 1182–1186.
- Brown W.M., Bäcker A. Optimal neuronal tuning for finite stimulus spaces. *Neural Comput.* 2006. 18(7): 1511–1526.
- Chen J.-Y., Lonjers P., Lee C., Chistiakova M., Volgushev M., Bazhenov M. Heterosynaptic plasticity prevents runaway synaptic dynamics. *J. Neurosci.* 2013. 33(40): 15915–15929.
- Chistiakova M., Bannon N.M., Bazhenov M., Volgushev M. Heterosynaptic plasticity: Multiple mechanisms and multiple roles. *Neuroscientist.* 2014. 20(5): 483–98.
- Chistiakova M., Bannon N.M., Chen J.-Y., Bazhenov M., Volgushev M. Homeostatic role of heterosynaptic plasticity: models and experiments. *Front. Comput. Neurosci.* 2015. 9: 89.
- Chistiakova M., Ilin V., Roshchin M., Bannon X.N., Malyshchev A., Kisvárdy Z., Volgushev M., Bannon N., Malyshchev A., Kisvárdy Z., Volgushev M. Distinct Heterosynaptic Plasticity in Fast Spiking and Non-Fast-Spiking Inhibitory Neurons in Rat Visual Cortex. *J. Neurosci.* 2019. 39(35): 6865–6878.
- Christofi G., Nowicky A. V, Bolsover S.R., Bindman L.J. The postsynaptic induction of nonassociative long-term depression of excitatory synaptic transmission

- in rat hippocampal slices. *J. Neurophysiol.* 1993. 69(1): 219–229.
- Cooke S.F., Bear M.F. Visual Experience Induces Long-Term Potentiation in the Primary Visual Cortex. *J. Neurosci.* 2010. 30(48): 16304–16313.
- Cooke S.F., Komorowski R.W., Kaplan E.S., Gavornik J.P., Bear M.F. Visual recognition memory, manifested as long-term habituation, requires synaptic plasticity in V1. *Nat. Neurosci.* 2015. 18(2): 262–271.
- Debanne D., Shulz D.E., Fregnac Y. Temporal constraints in associative synaptic plasticity in hippocampus and neocortex. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1995. 73(9): 1295–1311.
- Debanne D., Shulz D.E., Frégnac Y. Activity-dependent regulation of “on” and “off” responses in cat visual cortical receptive fields. *J. Physiol.* 1998. 508(2): 523–548.
- Delgado J.Y., Gómez-González J.F., Desai N.S. Pyramidal Neuron Conductance State Gates Spike-Timing-Dependent Plasticity. *J. Neurosci.* 2010. 30(47):15713–25.
- El-Boustani S., Ip J.P.K.K., Breton-Provencher V., Knott G.W., Okuno H., Bito H., Sur M. Locally coordinated synaptic plasticity of visual cortex neurons *in vivo*. *Science.* 2018. 360(6395): 1349–1354.
- Espadas-Alvarez A.J., Bannon M.J., Orozco-Barrios C.E., Escobedo-Sanchez L., Ayala-Davila J., Reyes-Corona D., Soto-Rodriguez G., Escamilla-Rivera V., De Vizcaya-Ruiz A., Eugenia Gutierrez-Castillo M., Padilla-Viveros A., Martínez-Fong D. Regulation of human GDNF gene expression in nigral dopaminergic neurons using a new doxycycline-regulated NTS-polyplex nanoparticle system. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* 2017. 13(4): 1363–1375.
- Espinosa J.S., Stryker M.P. Development and Plasticity of the Primary Visual Cortex. *Neuron.* 2012. 75(2): 230–49.
- Eysel U.T., Eyding D., Schweigart G. Repetitive optical stimulation elicits fast receptive field changes in mature visual cortex. *Neuroreport.* 1998. 9(5): 949–954.
- Fong M.F., Finnie P.S.B., Kim T., Thomazeau A., Kaplan E.S., Cooke S.F., Bear M.F. Distinct laminar requirements for nmda receptors in experience-dependent visual cortical plasticity. *Cereb. Cortex.* 2020. 30(4): 2555–2572.
- Frégnac Y., Panceanu M., René A., Huguet N., Marre O., Levy M., Shulz D.E. A re-examination of Hebbian-co-variance rules and spike timing-dependent plasticity in cat visual cortex *in vivo*. *Front. Synaptic Neurosci.* 2010. 2: 1–21.
- Frégnac Y., Shulz D., Thorpe S., Bienenstock E. A cellular analogue of visual cortical plasticity. *Nature.* 1988. 333(6171): 367–370.
- Frenkel M.Y., Sawtell N.B., Diogo A.C.M., Yoon B., Neve R.L., Bear M.F. Instructive Effect of Visual Experience in Mouse Visual Cortex. *Neuron.* 2006. 51(3): 339–349.
- Gilbert C.D., Li W. Adult Visual Cortical Plasticity. *Neuron.* 2012. 75(2): 250–64.
- Gu Q., Singer W. Involvement of Serotonin in Developmental Plasticity of Kitten Visual Cortex. *Eur. J. Neurosci.* 1995. 7(6): 1146–1153.
- Harauzov A., Spolidoro M., DiCristo G., De Pasquale R., Cancedda L., Pizzorusso T., Viegi A., Berardi N., Maffei L. Reducing intracortical inhibition in the adult visual cortex promotes ocular dominance plasticity. *J. Neurosci.* 2010. 30(1): 361–371.
- Hebb D.O. The organization of behavior. N.Y.: John Wiley and Sons, Inc. 1949. 335 p.
- Hensch T.K. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. 6(11): 877–888.
- Hubel D.H., Wiesel T.N. Receptive fields of cells in striate cortex of very young, visually inexperienced kittens. *J. Neurophysiol.* 1963. 26: 994–1002.
- Huberman A.D., Niell C.M. What can mice tell us about how vision works? *Trends Neurosci.* 2011. 34(9): 464–473.
- Idzhilova O.S., Smirnova G.R., Petrovskaya L.E., Kolotova D.A., Ostrovsky M.A., Malyshev A.Y. Cationic channelrhodopsin from the alga *Platymonas subcordiformis* as a promising optogenetic tool. *Biochemistry. (Mosc).* 2022. 87(11): 1327–1334.
- Jehee J.F.M., Ling S., Swisher J.D., van Bergen R.S., Tong F. Perceptual Learning Selectively Refines Orientation Representations in Early Visual Cortex. *J. Neurosci.* 2012. 32(47): 16747.
- Jeong Y., Cho H.-Y., Kim M., Oh J.-P., Kang M.S., Yoo M., Lee H.-S., Han J.-H. Synaptic plasticity-dependent competition rule influences memory formation. *Nat. Commun.* 2021. 12(1): 3915.
- Jia K., Zamboni E., Kemper V., Rua C., Reis Goncalves N., Ka Tsun Ng A., Rodgers C.T., Williams G., Goebel R., Kourtzi Z. Article Recurrent Processing Drives Perceptual Plasticity. *Curr. Biol.* 2020. 30 4177–4187.e4.
- Kasamatsu T., Pettigrew J.D. Depletion of Brain Catecholamines: Failure of Ocular Dominance Shift After Monocular Occlusion in Kittens. *Science (80-. ).* 1976. 194(4261): 206–209.
- Kuhnt U., Kleschevnikov A.M., Voronin L.L. Long term enhancement of synaptic transmission in the hippocampus after tetanization of single neurons by short intracellular current pulses. *Neurosci. Res. Commun.* 1994. 14(2): 115–123.
- Kuo M.C., Dringenberg H.C. Short-term (2 to 5 h) dark exposure lowers long-term potentiation (LTP) induction threshold in rat primary visual cortex. *Brain Res.* 2009. 1276 58–66.
- Levi D.M., Li R.W. Perceptual learning as a potential treatment for amblyopia: A mini-review. *Vision Res.* 2009. 49(21): 2535–2549.
- Li W., Piëch V., Gilbert C.D. Learning to Link Visual Contours. *Neuron.* 2008. 57(3): 442–451.
- Lynch G.S., Dunwiddie T., Gribkoff V. Heterosynaptic depression: a postsynaptic correlate of long-term potentiation. *Nature.* 1977. 266(5604): 737–739.
- Malenka R.C., Bear M.F. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron.* 2004. 44(1): 5–21.

- Malyshev A., Bravarenko N., Balaban P.* Dependence of synaptic facilitation postsynaptically induced in snail neurones on season and serotonin level. *Neuroreport*. 1997. 8(5): 1179–1182.
- Martin S.J., Grimwood P.D., Morris R.G.* Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu. Rev. Neurosci.* 2000. 23: 649–711.
- Maurer D.* Visual development. *The Cambridge Handbook of Infant Development: Brain, Behavior, and Cultural Context*. 2020. 157–185
- Maya Vetencourt J.F., Sale A., Viegi A., Baroncelli L., De Pasquale R., O’Leary O.F., Castrén E., Maffei L.* The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science*. 2008. 320(5874): 385–388.
- McLean J., Palmer L.A.* Plasticity of neuronal response properties in adult cat striate cortex. *Vis. Neurosci.* 1998. 15(1): 177–196.
- Meliza C.D., Dan Y.* Receptive-Field Modification in Rat Visual Cortex Induced by Paired Visual Stimulation and Single-Cell Spiking. *Neuron*. 2006. 49 (2): 183–189.
- Miller K.D.* Synaptic economics: competition and cooperation in synaptic plasticity. *Neuron*. 1996. 17(3): 371–374.
- Milner P.* A brief history of the Hebbian learning rule. *Can. Psychol.* 2003. 44(1): 5–9.
- Montemurro M.A., Panzeri S.* Optimal tuning widths in population coding of periodic variables. *Neural Comput.* 2006. 18(7): 1555–1576.
- Montgomery D.P., Hayden D.J., Chaloner F.A., Cooke S.F., Bear M.F.* Stimulus-Selective Response Plasticity in Primary Visual Cortex: Progress and Puzzles. *Front Neural Circuits*. 2022. 15:815554.
- Morishita H., Miwa J.M., Heintz N., Hensch T.K.* Lynx1, a cholinergic brake, limits plasticity in adult visual cortex. *Science*. 2010. 330(6008): 1238–1240.
- Pawlak V., Greenberg D.S., Sprekeler H., Gerstner W., Kerr J.N.D.* Changing the responses of cortical neurons from sub- to suprathreshold using single spikes in vivo. *Elife*. 2013. 2 e00012.
- Poort J., Khan A.G., Pachitariu M., Nemri A., Orsolich I., Krupic J., Bauza M., Sahani M., Keller G.B., Mrsic-Flogel T.D., Hofer S.B.* Learning Enhances Sensory and Multiple Non-sensory Representations in Primary Visual Cortex. *Neuron*. 2015. 86(6): 1478–1490.
- Poort J., Wilmes K.A., Blot A., Chadwick A., Sahani M., Clopath C., Mrsic-Flogel T.D., Hofer S.B., Khan A.G.* Learning and attention increase visual response selectivity through distinct mechanisms. *Neuron*. 2022. 110(4): 686–697.e6.
- Pourtois G., Rauss K.S., Vuilleumier P., Schwartz S.* Effects of perceptual learning on primary visual cortex activity in humans. *Vision Res*. 2008. 48(1): 55–62.
- Priebe N.J., McGee A.W.* Mouse vision as a gateway for understanding how experience shapes neural circuits. *Front Neural Circuits*. 2014. 8:123.
- Prusky G.T., West P.W.R., Douglas R.M.* Behavioral assessment of visual acuity in mice and rats. *Vision Res*. 2000. 40(16): 2201–2209.
- Raiguel S., Vogels R., Mysore S.G., Orban G.A.* Learning to see the difference specifically alters the most informative V4 neurons. *J. Neurosci.* 2006. 26(24): 6589–6602.
- Rossi L.F., Harris K.D., Carandini M.* Spatial connectivity matches direction selectivity in visual cortex. *Nature*. 2020. 588(7839): 648–652.
- Sale A., De Pasquale R., Bonaccorsi J., Pietra G., Olivieri D., Berardi N., Maffei L.* Visual perceptual learning induces long-term potentiation in the visual cortex. *Neuroscience*. 2011. 172: 219–225.
- Schoups A., Vogels R., Qian N., Orban G.* Practising orientation identification improves orientation coding in V1 neurons. *Nature*. 2001. 412(6846): 549–553.
- Seitz A.R.* Perceptual learning. *Curr. Biol*. 2017. 27(13): 631–636.
- Shouval H.Z., Wang S.S.H., Wittenberg G.M.* Spike timing dependent plasticity: A consequence of more fundamental learning rules. *Front. Comput. Neurosci.* 2010. 4 1601.
- Simonova N.A., Volgushev M.A., Malyshev A.Y.* Enhanced Non-Associative Long-Term Potentiation in Immature Granule Cells in the Dentate Gyrus of Adult Rats. *Front. Synaptic Neurosci.* 2022. 14 889947.
- Sjöström P.J., Turrigiano G.G., Nelson S.B.* Rate, timing, and cooperativity jointly determine cortical synaptic plasticity. *Neuron*. 2001. 32(6): 1149–1164.
- Smirnov I. V., Malyshev A.Y.* Paired optogenetic and visual stimulation can change the orientation selectivity of visual cortex neurons. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2023. 646 63–69.
- Smirnov I. V., Osipova A.A., Smirnova M.P., Borodina A.A., Volgushev M.A., Malyshev A.Y.* Plasticity of response properties of mouse visual cortex neurons induced by optogenetic tetanization in vivo. *Curr Issues Mol Biol*. 2024. 46(4): 3294–3312.
- Stark E., Koos T., Buzsáki G.* Diode probes for spatio-temporal optical control of multiple neurons in freely moving animals. *J. Neurophysiol.* 2012. 108(1): 349–363.
- Takeuchi T., Duszkievicz A.J., Morris R.G.M.* The synaptic plasticity and memory hypothesis: Encoding, storage and persistence. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2013. 369(1633): 20130288.
- Tsien J.Z.* Linking Hebb’s coincidence-detection to memory formation. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2000. 10(2): 266–273.
- Volgushev M., Voronin L.L., Chistiakova M., Singer W.* Relations Between Long-term Synaptic Modifications and Paired-pulse Interactions in the Rat Neocortex. *Eur. J. Neurosci.* 1997. 9(8): 1656–1665.
- Wang H., Peca J., Matsuzaki M., Matsuzaki K., Noguchi J., Qiu L., Wang D., Zhang F., Boyden E., Deisseroth K., Kasai H., Hall W.C., Feng G., Augustine G.J.* High-speed mapping of synaptic connectivity using photostimulation in Channelrhodopsin-2 transgenic

- mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2007. 104(19): 8143–8148.
- Wiesel T.N., Hubel D.H. Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. J. Neurophysiol. 1963. 26: 1003–1017.
- Yan Y., Rasch M.J., Chen M., Xiang X., Huang M., Wu S., Li W. Perceptual training continuously refines neuronal population codes in primary visual cortex. Nat. Neurosci. 2014. 17(10): 1380–1387.
- Yang T., Maunsell J.H.R. The effect of perceptual learning on neuronal responses in monkey visual area V4. J. Neurosci. 2004. 24(7): 1617–1626.
- Yao H., Dan Y. Stimulus Timing-Dependent Plasticity in Cortical Processing of Orientation. Neuron. 2001. 32(2): 315–323.
- Zenke F., Hennequin G., Gerstner W. Synaptic plasticity in neural networks needs homeostasis with a fast rate detector. PLoS Comput. Biol. 2013. 9 (11): e1003330.

## PLASTICITY OF THE PRIMARY VISUAL CORTEX AND MECHANISMS OF PERCEPTUAL LEARNING

I. V. Smirnov, A. Y. Malyshev<sup>#</sup>

*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia*

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

The review explores current insights into the cellular and molecular mechanisms of visual perceptual learning. It provides evidences that perceptual learning is underlaid by long-term synaptic plasticity occurring within the neural networks of the primary visual cortex. Key models of perceptual learning in animals, including stimulus-dependent plasticity and reinforcement learning, are analyzed. Furthermore, the review provides a rationale for the use of the visual cortex, particularly in rodents, as a convenient model for investigating general mechanisms of learning and memory *in vivo*. Using this approach, the role of homo- and heterosynaptic plasticity in long-term modifications of sensory responses in the visual cortex was convincingly demonstrated. The data obtained on the model of plasticity of visual responses can be extrapolated to general mechanisms of learning and memory, including those beyond perceptual learning.

*Keywords:* perceptual learning, visual cortex, neuron, synapse, synaptic plasticity, long-term potentiation, *in vivo*