

第1章 引言

1.1 问题的提出

大脑新皮层(neocortex)是高等脊椎动物进化出的特有大脑组成部分,对众多高级功能进行调控,比如感知、运动执行、空间推理、意识和语言。大脑新皮层中的神经元根据其功能组成排列成功能图谱(functional map),是新皮层功能层次上的一个基本特征和属性。新皮层功能图谱的表现形式在高等哺乳动物的初级视觉皮层中有最好的体现。初级视觉皮层的神经元有特定的朝向选择性,有相似朝向选择性的神经元聚集排列在一起,形成连续变化的功能图谱(Hubel et al.,1962; Hubel et al.,1977; Shmuel et al.,1996)。而位于小鼠初级视觉皮层的神经元虽然有特异的方向选择性,但在空间位置分布上却缺少可辨的图谱结构,形成了近乎随机排列,类似于分散型(salt-and-pepper)模式样分布(Kondo et al.,2016; Kreile et al.,2011; Bonin et al.,2011)。随后的研究发现小鼠体感觉皮层以及听觉皮层也不存在聚集排列的功能图谱(Clancy et al.,2015; Kanold et al.,2014; Kreile et al.,2011; LeMessurier et al.,2019; Tischbirek et al.,2019)。大脑新皮层功能图谱在不同物种中并不是普遍存在的,那么功能图谱存在的意义是什么,目前仍无定论。值得强调的是,小鼠皮层中分散型的排列模式绝不等同于高等哺乳动物方向选择图谱的随机打乱,这其中蕴含着功能图谱形成背后局部环路的形成机制以及功能连接的差异。

在大脑新皮层发育过程中,由放射状胶质干细胞(radial glial progenitors,RGPs)进行不对称分裂产生的姐妹神经元共享相同的迁移路径、优先形成电突触以及化学突触连接,并有相似的生理功能,被视为新皮层执行功能的基本单位(Li et al.,2012; Ohtsuki et al.,2012; Yu et al.,2009,2012)。而由增殖型RGPs产生的表姐妹神经元的突触连接以及功能组成形式仍不明确。本研究将对不同亲缘关系特异的神经环路以及功能组装进行系统性的探究,并探索其对新皮层功能图谱形成模式的贡献。

此外,不同亲缘关系神经元的互相识别与突触连接依赖细胞表面的识别因子,成簇原钙黏蛋白(clustered protocadherins, cPCDHs)被报道在细胞之间的互作中起到重要作用,那么,cPCDHs是否参与谱系依赖的功能组装并调控新皮层功能图谱的形成也是本书重点讨论的问题。

神经元恰当的空间排布与环路连接是大脑正常执行功能的基础,一旦出现异常,将导致一系列神经疾病的产生,比如自闭症、精神分裂症等。并且一些相关疾病与神经发育过程中神经干细胞与神经元的行为异常有关,这也启发我们进一步探索疾病状态下神经元的环路连接与功能组成。

综上所述,大脑新皮层功能图谱是如何组装形成的目前仍无定论,不同亲缘关系的神经元在其中的作用也不明确。此外,疾病状态下新皮层神经元功能图谱的排布形式是否发生改变也是未知。为此,本书将从神经元的发育起源以及谱系相关神经元精确的环路组装方面对相关问题进行研究和探讨。

1.2 选题背景及意义

功能图谱是大脑新皮层的一个内在属性,在高等哺乳动物(如猫、雪貂和猕猴)中呈现出聚集排列和连续变化的模式,而在啮齿类哺乳动物(如小鼠和大鼠)中则呈现出交错混合的分散型排列模式(Ohki et al., 2005, 2006, 2007)。这种差异的产生是反映了哺乳动物大脑皮层的不同发育机制,还是仅仅来自发育起源过程中生物学参数的变化,一直是领域内不断争论和亟待解决的问题。近期的一系列研究发现,神经元之间的谱系关系甚至在神经元完全获得其功能属性之前就指引了神经元之间的连接以及功能组成(Li et al., 2012; Ohtsuki et al., 2012; Yu et al., 2009, 2012),这些研究结果在某种程度上暗示了皮层神经元功能排布受到神经元发育起源以及谱系相关神经环路形成的影响。

神经元之间的识别以及神经网络的正确组装需要大量的细胞表面分子介导,在哺乳动物中枢神经系统中表达的成簇原钙黏蛋白被普遍认为参与了该过程。其异构体随机组合的表达方式赋予了神经元独一无二的身份标签,这足以在单细胞水平上调控神经网络连接(Flaherty et al., 2020; Rubinstein et al., 2015; Wu et al., 2021; Yagi, 2012)。并且大脑新皮层神经元 cPCDHs 的表达模式受其发育起源以及空间排布模式影响(Lv et al., 2022),进一步揭示了 cPCDHs 在调控谱系依赖的神经元功能执行以及皮

层功能图谱排布上的作用。

此外,在疾病状态下(如自闭症、唐氏综合征等),大脑皮层神经元的功能活动出现紊乱,脑区间的拓扑连接模式存在异常,使得患者表现出相应的认知缺陷、社交障碍等。目前对神经系统性疾病的研究多数停留在脑区活动以及单个神经元响应层面,结合前期的研究工作,我们希望以新皮层中的发育功能单元(克隆)为出发点,系统性研究同谱系神经元环路连接以及功能特性在疾病状态下的变化,并检测疾病模式下皮层功能图谱排布的变化,以此来揭示神经疾病产生的内在核心机制。

综上所述,本书的研究内容旨在揭示小鼠皮层分散型功能图谱背后的发育起源、突触连接基础以及分子调控机制,并提出一个基于神经元起源以及突触连接的通用发育机制来解释不同物种皮层功能图谱的形成。据了解,目前还没有研究报道皮层功能图谱的基础发育机制,以及在疾病模式下神经元发育过程与功能组装的联系。本研究独辟蹊径,为接下来的工作开拓了很多有意义的新方向。

1.3 文献综述

1.3.1 哺乳动物大脑新皮层的结构组成

大脑新皮层神经环路的精准组装是生物体感知外部信息并做出特定行为反应的结构和功能基础。神经环路由多种类型的神经元相互连接组成,这些神经元在细胞形态、分子表达谱以及电生理特性上均有不同。哺乳动物的大脑新皮层主要由神经元和神经胶质细胞组成。根据神经元释放神经递质的种类,可以将其分为谷氨酸能兴奋性神经元(glutamatergic excitatory neurons)和 γ -氨基丁酸能抑制性中间神经元(γ -aminobutyric acidergic interneurons, GABAergic interneurons),分别占新皮层神经元总数的70%~80%和20%~30%(Meinecke et al., 1987)。神经胶质细胞包括星形胶质细胞(astrocytes)、少突胶质细胞(oligodendrocytes)和小胶质细胞(microglia),它们有支撑、营养、协助神经递质释放和回收等功能(Barres, 2008; Jäkel et al., 2017; Temburni et al., 2001)。

大脑新皮层具有典型的6层层状结构,从外到内依次为1~6层。其中,第1层主要由抑制性中间神经元和胶质细胞组成,并包含神经元的纤维,比如附近神经元的顶树突,以及从远处投射到此的神经元轴突。第2~

6层由兴奋性神经元、抑制性中间神经元和胶质细胞共同组成。位于不同层的兴奋性神经元不仅形态各异,并有不同的投射走向:第2~3层神经元主要为胼胝体投射神经元(callosal projection neurons, CPNs),接受第4层神经元的输入,并将信息继续传递给第5层神经元以及投射到对侧皮层,参与皮层内部的信息交流(Olivas et al., 2012; Seeman et al., 2018)。第4层称为颗粒层(granular layer),不同于其他层主要由锥体投射神经元组成,它是由局部投射的谷氨酸能中间神经元所构成的。并且第4层是皮层的主要输入层,接受丘脑核团的投射,将信息继续传递给第2~3层及第5层神经元(Harris et al., 2019; Ji et al., 2016)。第5~6层神经元可以分为皮层丘脑投射神经元(cortical thalamic projection neurons, CThPNs)和皮层下投射神经元(subcortical projection neurons, SCPNs)。CThPNs投射到丘脑,来调控感觉信息的输入。SCPNs通常位于多个脑区的5b层,其轴突投射到脑干(brainstem)、上丘(superior colliculus)或脊髓(spinal cord)等位置(Harris et al., 2015; Jabaudon, 2017; Lodato et al., 2015)。第5~6层神经元主要接受第4层和第2~3层的前馈输入以及少部分来自丘脑的输入。第5层神经元也会通过循环连接(recurrent connectivity)而互相激活,并且可以投射到其他皮层内或皮层下区域。由于大脑新皮层遵循由内向外(inside-out)的发育模式,较早产生的神经元会迁移到深层,而较晚产生的神经元会逐渐分布到浅层。基于不同层神经元的特定投射模式很好地说明了神经元的产生时间(即发育过程)对皮层兴奋性神经元细胞命运和神经元连接的影响。

与兴奋性神经元相比,抑制性中间神经元的种类十分多样,它们形态各异,具有多种电生理特性,表达不同的分子标签,拥有不同的局部连接特性。与兴奋性神经元投射模式不同,皮层中的抑制性中间神经元大多形成局部连接,没有远程投射(DeFelipe et al., 2013; Kepecs et al., 2014; Taniguchi, 2014)。在小鼠皮层中,根据抑制性中间神经元表达的分子标签,可以大致将其分为3大类:小清蛋白(parvalbumin, PV)抑制性神经元、生长抑素(somatostatin, SOM)抑制性神经元以及离子型血清素受体(ionotropic serotonin receptor, 5-HT_{3A})抑制性神经元(Rudy et al., 2011)。在功能上,抑制性中间神经元通过形成突触连接并控制靶向神经元产生动作电位的时间来精细调控局部的神经环路(Corbin et al., 2011; Isaacson et al., 2011)。

1.3.2 哺乳动物大脑新皮层的发育过程

大脑新皮层起源于神经外胚层,由神经板内陷折叠成的神经管发育而来。神经管外围由一层神经上皮细胞(neuroepithelial cell)包裹。神经上皮细胞作为早期的神经祖细胞在胚胎发育早期增殖,随后产生放射状胶质干细胞(RGPs)(Breunig et al.,2011; Malatesta et al.,2000; Williams et al.,1995)。

位于背侧端脑室区(ventricular zone,VZ)的 RGPs 产生了新皮层中绝大多数兴奋性神经元和部分胶质细胞(Anthony et al.,2004; Fishell et al.,2003; Miyata et al.,2001; Noctor et al.,2001; Tamamaki et al.,2001)。RGPs 具备典型的双极细胞特征,它的胞体位于脑室区,有两个辐射状的纤维,分别锚定在脑室区表面和发育中的皮层脑膜表面,来指引新生神经元迁移(Nadarajah et al.,2002; Noctor et al.,2001; Rakic,1972)。RGPs 在前期主要进行对称性增殖分裂,来扩大 RGPs 库,随后向不对称分裂转变,按顺序进行神经发生以及神经胶质发生。在神经元产生阶段, RGPs 自我更新的同时直接产生神经元或者通过短暂增殖干细胞(transient amplifying progenitors,TAPs)间接产生神经元,如外侧放射状胶质干细胞(outer radial glial progenitors,ORGs)和中间干细胞(intermediate progenitors,IPs)。新产生的 ORGs 以及 IPs 朝皮层表面迁移至亚脑室区(subventricular zone,SVZ),IPs 的分裂能力有限,在小鼠中大多数只进行一次对称分裂,产生两个子代神经元(Haubensak et al.,2004; Kowalczyk et al.,2009; Noctor et al.,2004),而 ORGs 主要存在于折叠皮层中,它们位于外侧亚脑室区(outer subventricular zone,OSVZ),既可以进行对称性增殖分裂,又可以进行不对称性分化分裂(Hansen et al.,2010)。正因如此,ORGs 被认为参与了进化层次上的大脑新皮层扩张(Lui J H et al.,2011)。新产生的神经元沿着其母本 RGPs 的放射状纤维,按照由内而外的模式向皮层表面迁移,即后产生的神经元穿越先产生的神经元向外排列最终形成皮层的各个层(Gupta et al.,2002; Tissir et al.,2003)。在神经发生结束之后,部分(约 15%~20%)RGPs 会进入神经胶质发生阶段,产生星形胶质细胞和少突胶质细胞。除此之外,RGPs 在后期也会产生室管膜细胞(ependymal cells)或转变为成年干细胞(adult neural stem cell)(Ortiz-Álvarez et al.,2019; Redmond et al.,2019)。最新的研究报道,皮层发育末期的 RGPs 会产生 $GSX2^{+}$ 的中间前体细胞,后者进一步产生

GABA 能抑制性神经元,最终迁移到嗅球(Zhang et al.,2020a)。

与兴奋神经元的产生不同,皮层内抑制性中间神经元主要来自端脑腹侧的神经节隆起(ganglionic eminence,GE)。约 70% 的皮层抑制性神经元产生于中央神经节隆起(medial ganglionic eminence,MGE),约 27% 来源于尾部神经节隆起(caudal ganglionic eminence,CGE),还有很少一部分(约 3%)的皮层抑制性中间神经元起源于胚胎期的视前区(preoptic area,PoA)(Gelman et al.,2009)。侧面神经节隆起(lateral ganglionic eminence,LGE)则产生纹状体(striatum)内的 GABA 能投射神经元以及位于嗅球的抑制性神经元(Butt et al.,2005; Miyoshi et al.,2010)。新产生的抑制性神经元需要经过一个长距离的迁移才能到达皮层。早期产生的抑制性神经元沿着皮层表面向皮层迁移,后期产生的抑制性神经元沿着皮层底部切向迁移,到达皮层后轴向迁移到最终的位置(Ang et al.,2003; Tanaka et al.,2003)。

1.3.3 神经元产生的谱系发生过程

谱系追踪技术作为发育生物学的一个重要研究手段,其起源可以追溯到 19 世纪无脊椎动物的发育生物学研究。谱系追踪通过标记单个干细胞,将干细胞的标记传递给其子代细胞,从而产生一组带有标记的克隆(clone)的方式对同一干细胞产生的子代细胞的数量、位置分布以及分化状态进行研究(Garcia-Marques et al.,2021; Ma et al.,2018; Spanjaard et al.,2018; Wagner et al.,2020; Zhang et al.,2020b)。

在小鼠大脑新皮层中应用谱系追踪的研究发现,虽然 RGP 在增殖、神经发生和神经胶质发生 3 个阶段的转换是不同步的,但它们在整個谱系进程中仍表现出高度模式化并可预测的行为。具体来说,早期增殖分裂的 RGP 在进入神经发生阶段之前(E12 之前)会进行特定次数的对称分裂,意味着 RGP 的增殖能力随着时间推移在一个特定且连贯的程序中逐渐减少后消失。随后,RGP 一旦进入神经发生阶段(E12~E16)会执行一个有序的发生程序,有特定的分裂能力,平均产生 8~9 个神经元分布在皮层的深层到浅层(Gao et al.,2014)。在神经发生结束之后,约有 15%~20% 的 RGP 进入神经胶质细胞发生过程(约 E16)。同样,在神经胶质细胞发生阶段,RGP 仍然执行特定有序的胶质细胞产生过程: RGP 以固定比例产生各类神经胶质细胞,约 60% 进行神经胶质发生的 RGP 产生星形胶质细胞;约 15% 只产生少突胶质细胞;约 25% 既产生星形胶质细胞又产生少突

胶质细胞。且该比例不受限于 RGP 进入神经胶质细胞发生的时间。此外, RGP 通过产生命运受限的神经胶质中间前体细胞来产生胶质细胞, 即星形胶质细胞中间前体细胞(I-APCs)和少突胶质细胞中间前体细胞(I-OPCs)。虽然 RGP 产生神经胶质中间前体细胞的过程是随机的, 但由神经胶质中间前体细胞产生星形胶质细胞和少突胶质细胞的数量是固定的, 并且由同一胶质细胞亚型组成(Shen et al., 2021)。未进入神经胶质细胞发生的 RGP 有少部分进入室管膜细胞、成年干细胞以及嗅球中间神经元发生, 其余的 RGP 则退出细胞周期, 停止增殖。

综上所述, RGP 在发育进程中, 依次从对称性增殖分裂进入不对称性神经元发生, 再到神经胶质细胞发生, 在每个阶段, RGP 的命运是高度组织化的, 且 RGP 的增殖潜能和子代细胞的产出是可预测的。

1.3.4 大脑新皮层功能柱

大脑新皮层功能柱(functional column)是皮层进行信息处理的模式单元, 它垂直于新皮层表面柱状排列, 其内部神经元彼此相互连接并共享外界输入信息。20 世纪中叶, Lorente(1938)通过高尔基染色法观察神经元形态时发现皮层中的神经元大部分以垂直方向的连接为主, 而较少有水平方向的连接, 因此提出了“皮层运作的基本单位”(elementary cortical unit of operation)这一概念。随后 Mountcastle(1957)在此概念上完成了进一步的功能实验验证, 通过分析在体电生理记录垂直和倾斜插入猫的体感觉皮层的电极接受到的神经元活动, 发现垂直方向插入的电极记录到的神经元要么都对猫的体表(皮肤、毛发)刺激有反应, 要么都对深层(关节、筋膜)刺激有反应。而倾斜插入的电极记录到的细胞一部分对猫体表刺激响应, 一部分对深层刺激响应。基于这一发现, 他提出了一个假说: 体感觉皮层中存在一个基本的功能单位, 由一组垂直于皮层表面排列的细胞组成, 贯穿皮层的所有层, 他把这个功能单位命名为功能柱。这个概念直到现在仍颇具影响力, 因为它简化了对生物学中最复杂的过程之一——大脑皮层的运行的理解。随后 David Hubel 和 Torsten Wiesel 的开创性工作进一步证实了 Mountcastle 提出的功能柱概念。他们在猫的视觉皮层中垂直插入电极, 随着电极的深入, 记录到的神经元都有相同方向的感受野轴。而将电极倾斜插入猫的视觉皮层时, 记录到的神经元则有不同的方向选择性(Hubel et al., 1962, 1968)。这与 Mountcastle 的实验得出的结论的重要共同点是: 皮层功能柱是离散的, 是量子性(quantal)的, 即功能柱有一个明确的分界

线,在其内的神经元都享有共同的特性。Mountcastle 以及 Hubel 和 Wiesel 的实验结果显示,大脑新皮层的运行就好像一个机械加工车间,其内包含了一系列独立执行任务的垂直柱状结构。

然而,对于功能柱的解剖学结构以及功能柱的范围一直没有明确的结论。近年来,随着在体成像技术的发展,研究人员得以在更大尺度范围观察到功能柱。例如一项研究利用双光子在体钙成像技术分别观察了大鼠和猫初级视觉皮层神经元对不同方向移动光栅的响应,他们惊奇地发现与高等哺乳动物皮层的功能柱排列模式不同,低等哺乳动物(如大鼠)的视觉皮层上没有典型的功能柱结构,而是表现成一种分散型近乎随机排列的模式,也就是说即使两个挨得很近的神经元也会有截然不同的方向选择性(Ohki et al., 2005, 2006, 2007)。

目前仍然没有一个统一的学说来解释物种间新皮层功能图谱排布的差异,其中一种假说认为,小鼠视觉皮层的尺寸过小,限制了表征不同刺激特征神经元的数量。如果小鼠视觉皮层中存在方向选择功能柱,那么就没有足够的空间(或足够的神经元)来表征感受野中的所有方向(Han et al., 2013)。另一种假说则认为,高等动物的皮层中之所以形成功能柱,是为了减短神经元的连接线路,使得突触传递更加高效,神经元得以快速互作,从而行使功能。而在小鼠视觉皮层中,由于神经元之间的连接有限,为了缩短相同功能神经元之间的连接而形成功能柱的形式是没有必要的(Kaschube, 2014; Koulakov et al., 2001)。此外,也有研究者报道,即使在小鼠的视觉皮层中也能检测到约一个神经元宽度垂直排列的微小功能柱(mini-column)(Kondo et al., 2016)。值得强调的是,小鼠皮层中分散型的排列模式绝不等同于高等哺乳动物方向选择图谱的随机打乱,这其中蕴含着功能图谱形成背后局部环路的形成机制以及功能连接的差异。此外,近期越来越多的研究证据指出谱系相关神经元间的环路连接可能指导了后期神经元的功能组成(Li et al., 2012; Ohtsuki et al., 2012; Yu et al., 2009, 2012)。此外,进化上的皮层扩张意味着同一谱系内神经元的数目扩增,且谱系相关神经元趋向于执行相似的功能,这似乎暗示了高等哺乳动物皮层功能柱的形成机制(Gao et al., 2013; Kriegstein et al., 2006)。

1.3.5 大脑新皮层内功能连接

大脑功能的实现需要依靠神经环路的精准组装。建立一个能够行使功能的神经环路需要多个环节共同协调:从神经元获得自己的身份标签,到

轴突和树突的定向生长,再到突触前和突触后神经元的识别、匹配。基于解剖学和神经元逆向追踪的实验表明,大脑新皮层中绝大多数突触连接是在距离较近的神经元之间形成的,长距离投射构成的突触连接较少(Braitenberg et al., 2013; Douglas et al., 1995; Luo et al., 2019; Wertz et al., 2015)。这种局部密集而远程稀疏的神经元连接构成了所谓的“小世界网络”(small-world networks),这种连接模式缩短了神经元之间的连接长度,使信息传递变得更有效。

由于皮层不同功能区域的微环路连接以及运作模式极其相似,人们长期以来都认为皮层神经元环路很有可能存在共同的计算单元,并且在跨模态与物种间是普遍存在的,每个计算单元的差异仅在于其接受的信息输入以及单个神经元精细的局部连接(Douglas et al., 1989; Miller, 2016)。

虽然皮层神经元接受特定丘脑区域的信息输入,但那只是驱动皮层神经元活动的一部分因素,比如研究发现,视觉皮层第4层神经元接受的输入中只有约5%~30%来源于丘脑,而皮层内部的循环连接则主要塑造了神经元的动态响应特性(Ahmed et al., 1994; Garcia-Marin et al., 2019)。那么,除上文中讨论过的皮层中相同层和不同层神经元之间的普遍连接规则外,皮层神经元还遵守哪些连接规则?一种连接理论认为执行相同功能的神经元之间更可能形成连接(like-to-like connection)。例如在视觉皮层的第2~3层神经元中发现,拥有相同朝向选择性的神经元形成连接的概率更高,并且形成突触的大小以及突触连接强度都高于普遍的神经元连接(Cossell et al., 2015; Ko et al., 2011; Lee W C A et al., 2016; Wertz et al., 2015)。除此之外,在皮层第2~3层神经元中发现,兴奋性神经元更倾向于投射回给自己兴奋性输入的神经元,并且这两个神经元更可能接受与第4层神经元相同的输入(Yoshimura et al., 2005)。这种 like-to-like 理论也扩展到皮层的不同层,例如第2~3层神经元更倾向接受第4层有相同朝向选择性神经元的输入(Rossi et al., 2020)。该理论在信息输入皮层的过程中也存在,例如 LGN 的输入被第4层有相同偏好朝向的兴奋性神经元之间的循环连接所增强(Li Y tang et al., 2013; Lien et al., 2013),并且互相连接的第4层神经元更可能接受相同的 LGN 投射。总结来说,like-to-like 理论认为兴奋性神经元执行的功能特性是决定神经元连接的重要因素。

近年来,随着成像技术的不断发展,研究人员已经不再满足于探讨单个神经元的反应特性,而是进一步将视野扩展到突触层面,剖析汇聚到单个神

经元的突触前网络。这一系列研究发现,皮层神经元之间的连接多样性远比之前想的复杂:神经元还会接收很多与其有不同响应特性的神经元输入(Iacaruso et al., 2017; Ju et al., 2020; Scholl et al., 2017, 2021; Wertz et al., 2015; Wilson et al., 2016)。结合光操纵手段,研究者发现激活一个兴奋性神经元会抑制周围相似功能的神经元活动,以此来提高神经元编码效率并减少冗余性(Chettih et al., 2019)。然而,在这项研究中,研究人员也发现一些与被激活神经元有相同功能并稀疏分布的神经元,在激活目标神经元时仍然保持着共同响应,说明这些神经元内部应该存在广泛的连接并组成了一个微环路来共同执行功能。

综上所述,新皮层环路的连接特性目前仍没有一个完整的定论,更多的功能特征还有待被挖掘。此外,无论是 like-to-like 的连接还是功能多样的突触连接模式其背后的产生机制和意义也有待探讨。

1.3.6 谱系相关神经环路组装

新生神经元在皮层内部如何迁移及连接是理解大脑皮层如何正确运作的关键。如上文所述,RGPs 产生的一系列子代神经元沿着其轴向纤维向皮层表面迁移,后产生的神经元会跨过先产生的神经元排列在皮层更外层,形成了皮层的各个层。在 1988 年,Pasko Rakic 据此提出了径向单位假说(radial unit hypothesis):单个 RGP 产生的增殖单元即其子代神经元组成了一个皮层发育柱(ontogenetic column),是构建大脑皮层的基石。大脑皮层就是以在垂直方向上一个皮层发育柱辅以水平方向上同时间产生的神经元组成的层状结构构成的(Kriegstein et al., 2004; Noctor et al., 2001; Rakic, 1988; Torii et al., 2009)。随后这种皮层发育柱内神经元的环路组装和功能特性被一一解出,并暗示了功能柱潜在的发育起源。

近年来,研究者们对皮层发育功能柱内部的环路组装与功能特性做了系统性的研究:在 RGPs 产生神经元的过程中,间隙连接(gap junction)介导的黏附有助于新生神经元沿着其母本 RGPs 的轴向纤维迁移,并且这种间隙连接是有电突触功能的,迁移到亚脑室区的新生神经元与其母本 RGPs 形成电突触联系的概率达到 100%。在新生神经元迁移到皮层板(cortical plate)后,来自同克隆的姐妹神经元也会优先形成电突触联系,突触联系概率在胚胎期逐步增加,在出生后 1~2 d 达到顶峰,并一直持续到小鼠出生一周,此时电突触联系消失。姐妹神经元间电突触联系的形成与其迁移模式密切相关,在正常皮层发育过程中,新生神经元沿着其母本