= ОБЗОРЫ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ ===

УДК 612.82+612.84

МОДУЛИ ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

© 2022 г. Н.С. Меркульева*

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия *e-mail: mer-natalia@yandex.ru Поступила в редакцию 14.12.2021 г. После доработки 15.02.2022 г. Принята к публикации 26.04.2022 г.

Структурно-функциональными единицами зрительной коры являются регулярно распределенные в тангенциальной плоскости коры колонки (модули), организованные нейронами, объединенными общностью клеточного ответа. Заложение и начальное формирование корковых колонок происходит во время периода онтогенеза, независимого от зрительного опыта. Дальнейшее формирование колонок, их созревание находятся под влиянием зрительного опыта. В обзоре представлены данные о классификации корковых колонок и основных фазах их онтогенетического развития. Также представлено несколько фактов в пользу возможной связи между развитием корковых колонок и третьим проводящим каналом.

Ключевые слова: зрительная кора, корковые модули, ориентационная колонка, дирекциональная колонка, цитохромоксидазные блобы, онтогенез **DOI:** 10.31857/S0044467722060053

Зрительная система – лидирующая из органов чувств у множества млекопитающих, в том числе множества представителей отрядов Primates (приматы) и Carnivora (хищные). Этот факт, вкупе с относительной легкостью экспериментальной манипуляции по модификации зрительной функции, сделал зрительную систему одной из наиболее часто изучаемых при исследовании сенсорного процессинга и нейрональной пластичности. Зрительная кора ряда высших млекопитающих упорядочена не только в горизонтальной плоскости (подразделена на слои), но и в вертикальной (подразделена на колонки/модули). Нейроны в составе модулей объединены свойствами клеточного ответа и/или химизмом, и представляют собой структурнофункциональные единицы коры. Наиболее значительное развитие модули получили в первичной зрительной коре. Именно о них и пойдет речь в данном обзоре.

Модульная организация первичной зрительной коры

Началом эры изучения корковых модулей, вероятно, следует считать исследования

S. Ramón y Cajal (1909) и R. Lorente de No (1938), описавших группы вертикально расположенных нейронов, проходящих через все слои коры, и предположивших, что эти группы (колонки) являются ее структурной единицей. Клетки в составе этих узких (30-50 µм) колонок (впоследствии названных микро- или миниколонками) имеют множество связей по вертикальной оси и малое их число – по горизонтальной (Красношёкова, 2007: Mountcastle, 1957, 1997; Szentágothai, 1983; Favorov, Kelly, 1994; Buxhoeveden, Casanova, 2002). Cyществует предположение (Mountcastle, 1957, 1997; Buxhoeveden, Casanova, 2002), что миниколонка образуется на базе онтогенетической колонки – структурной единицы, сформированной во время кортикогенеза мигрирующими вдоль радиальной глии нейронами и происходящей от единой прогениторной клетки (Rakic, 1988). Однако одним из камней преткновения в данном случае является выявленная неопределенность относительно наличия или отсутствия у нейронов, происходящих из единого клона, способности тангенциально распространяться за пределы колонки после митотических делений (Rakic, 1995, 2008).

Следующий дискуссионный момент, связанный с миниколонкой, – ее роль как функциональной, а не только структурной единицы коры. Первооткрывателем в этой области стал V.B. Mountcastle (1957), изучавший колонки соматосенсорной коры. Примером функциональных миниколонок зрительной коры полагали ориентационные колонки — узкие вертикальные колонки нейронов, предпочитающие определенную ориентацию стимула. Источником этого предположения стали работы D. Hubel и T. Wiesel (1974), в которых они показали 22 смены предпочитаемой ориентации стимула при тангенциальном прохождении электрода через 32 корковые миниколонки. Однако, во-первых, позже было показано, что многие нейроны зрительной коры у кошки и макаки имеют широкие ориентационные настройки (Hetherington, Swindale, 1999; Ringach et al., 2002). BO-BTOрых, появляется все больше данных в пользу динамичности ориентационной настройки (Лазарева и др., 2013; Shevelev et al., 1993, 1998; Shapley et al., 2003; Sharon et al., 2007; Ghisovan et al., 2009; Patterson et al., 2013). Bтретьих, даже если бы одна ориентационная колонка соответствовала одной онтогенетической колонке, все равно, как пишет Р. Rakic (2008, с. 12100), "...функциональная колонка взрослой коры должна состоять из нескольких

онтогенетических колонок..."1.

V. Mountcastle (1997) предложил рассматривать в качестве функциональной единицы коры *макроколонки* (или *модули*)² – периодично расположенные в тангенциальной плоскости коры группы из нескольких миниколонок, объединенных системами коротких горизонтальных связей и охватывающих 400-500 µм. В соответствии с этим определением одним из примеров макроколонок является круговая совокупность ориентационных миниколонок, охватывающих полный набор ориентаций стимула от 0° до 180° , так называемый ориентационный пинвил (от англ. pinwheel – вертушка или "колесо со спицами") (или, как его еще называют, *ориентаци*онная гиперколонка) (Maldonado et al., 1997; Ohki et al., 2006). В пределах ориентационной

гиперколонки смена предпочитаемой ориентации происходит плавно, за исключением особых областей: зон разрыва (или фракталов) – по границам соседних ориентационных гиперколонок – и небольшого локуса сингулярности – в самом центре ориентационной гиперколонки (Hübener et al., 1997; Maldonado et al., 1997; Mountcastle, 1997; Swindale et al., 2003). Отдельные ориентационные колонки в системе ориентационной гиперколонки имеют еще одно название изоориентационные домены (Bonhoeffer et al., 1995; Maldonado et al., 1997). В недавнем исследовании J. Kremkow и соавт. (2016) выявлена пространственная взаимосвязь между изоориентационными доменами и кластерами таламических афферентов ON- и OFF-типов.

На базе ориентационных колонок сформированы дирекциональные колонки (изодирекциональные домены) (Shmuel, Grinvald, 1996; Weliky et al., 1996), нейроны в составе которых объединены предпочтением определенного направления движения стимула. Как и ориентационные колонки, они объединяются в концентрические структуры (Shmuel, Grinvald, 1996; Vanni et al., 2010), которые, как метко отметили J. Horton и D. Adams (2005), следовало бы назвать дирекциональными гиперколонками; однако определенного термина эти структуры до сих пор не имеют.

Один из наиболее изученных типов макроколонок у представителей отрядов *Carnivora* и Primates — колонки глазодоминантности, сформированные упорядоченным ветвлением в слоях IV и VI афферентных волокон, приходящих из единого глазодоминантного слоя дорзального ядра наружного коленчатого тела (НКТд) (Hubel, Wiesel, 1962; LeVay et al., 1975; Shatz et al., 1977; Löwel, Singer, 1987; Anderson et al., 1988; Tootell et al., 1988a; Antonini, Stryker, 1993). Эти колонки впервые обнаружили D. Hubel и T. Wiesel (1962) при электрофизиологическом картировании зрительной коры, выявив регулярную смену индекса глазодоминантности при тангенциальном смещении микроэлектрода. В составе одной глазодоминантной колонки выделяют 2 зоны: монокулярное ядро (центральная часть колонки, содержащая монокулярные клетки) и бинокулярные края (краевые области колонки, содержащие значительное число бинокулярных клеток) (Horton, Hocking, 1998). В зависимости от таксономического положения животного и от использованного ме-

¹ "...any functional column ... must consist of several ontogenetic columns (polyclones), depending on their function ... "

² Термин "модуль" имеет несколько толкований; в этом обзоре он понимается как синоним термина "колонка" (Rockland, 2010; Kaas, 2012).

тода визуализации колонок, в тангенциальной плоскости они напоминают или однородные полосы, или цепочки овальных образований (Shatz et al., 1977; Löwel, Singer, 1987; Anderson et al., 1988; Tootell et al., 1988а).

С колонками глазодоминантности тесно связаны локализующиеся в поверхностных слоях коры цитохромоксидазные (ЦО) блобы (от англ. *blob* – капля. пятно) – локусы с высоким уровнем активности дыхательного митохондриального фермента цитохромоксидазы (Horton, Hubel, 1981; Tootell et al., 1985; Wong-Riley et al., 1993; Murphy et al., 1995, 2001: Lachica, Casagrande, 1992). У приматов ЦО-блобы тяготеют к монокулярным ядрам колонок глазодоминантности (Horton, Hubel. 1981; Bartfeld, Grinvald, 1992; Livingstone, Hubel, 1982; Crair et al., 1997a, 1997b; Hübener et al., 1997), у хищных сходная, но менее выраженная взаимосвязь также существует (Murphy et al., 1995; Kaschube et al., 2003).

ШО-блобы были впервые обнаружены на тангенциальных срезах первичной зрительной коры приматов Старого Света в начале 80-х гг. (Hendrickson et al., 1981; Horton, Hubel, 1981; Carrol, Wong-Riley, 1984), и поначалу полагались связанными с обработкой информации о цвете, поскольку в их центрах были выявлены цветооппонентные нейроны (Livingstone, Hubel, 1982; Tootell et al., 1985; Tootell et al., 1988b, 1988c, 1988d; Hubel, 1986). В дальнейшем сходные модули показали в первичной зрительной коре приматов Нового Света (Preuss, Kaas, 1996; Valverde Salzmann et al., 2012). У них, так же как и у приматов Старого Света, ЦО-блобы колокализуются с еще одним типом макромодулей — расположенными в поверхностных слоях коры иветовыми патчами, нейроны в составе которых объединены сходной цветооппонентностью (Landisman, Ts'o, 2002a, 2002b; Valverde Salzmann et al., 2012). Однако вскоре велушая роль ЦО-блобов в цветовосприятии была поставлена под сомнение. И в первую очередь по причине того, что ЦО-блобы были выявлены также и у животных со слабо развитым или даже неразвитым цветовым зрением: ночных приматов совиной обезьянки и галаro (Horton, 1984; Lachica, Cassagrande, 1992; DeBruyn et al., 1993) и кошки (Murphy et al., 1995). История с кошкой довольно интересна: ЦО-блобы на горизонтальных срезах мозга кошки были обнаружены К. Murphy и соавт. еще в 1990 году (опубликовано в виде тезисов, Murphy et al., 1990); однако полнотекстовая

статья вышла в свет лишь спустя 5 лет. Это неудивительно, т.к. кошка — животное со слабо развитым цветовым зрением (Weinrich, Zrenner, 1983); и господствующее на тот момент объяснение с L-М-цветооппонентными нейронами, так хорошо объясняющее функцию ЦО-блобов у приматов с высоко развитым цветовым зрением, не могло объяснить факт наличия этих модулей у кошки.

Долю вопросов к возможной связи ЦОблобов с цветовым зрением привносил тот факт, что и у кошки, и у приматов в пределах этих колонок терминируются периодически упорядоченные терминали геникулокорковых аксонов, принадлежащих У (магноцеллюлярной) системе (Livingstone, Hubel, 1982: Tootell et al., 1988b; Boyd, Matsubara, 1996), r.e. афференты системы, не связанной с цветовым зрением. На пространственную и функшиональную связь между ШО-блобами и Ү (магноцеллюлярной) системой также указывают данные по пространственной колокализации ЦО-блобов и пространственно-частотных доменов (еще одного типа модулей, нейроны в составе которых объединены сходством пространственно-частотных настроек), нейроны в составе которых настроены на низкие пространственные частоты стимула (Tootell et al., 1985; Tootell et al., 1988b, 1988c, 1988d; Silverman et al., 1989; Hübener et al., 1997; Shoham et al., 1997; Everson et al., 1998; Yabuta, Callaway, 1998; Boyd, Matsubara, 1999; Issa et al., 2000). Более того, было показано, что, по крайней мере у кошки, Ү-нейроны характеризуются высоким уровнем спонтанной активности, а следовательно, и высоким уровнем активности ЦО (Кадеуата, Wong-Riley, 1986), что также позволяло полагать значительный вклад этих "нецветовых" нейронов в функционирование ЦО-блобов. Еще больше вопросов возникает, если в эту систему уравнений добавить третий проводящий канал: W (кониоцеллюлярный). Дело в том, что, помимо таламических аксонов Ү (магноцеллюлярной) системы, в центрах ЦО-блобов у хищных и приматов также ветвятся геникулокорковые волокна W (кониоцеллюлярных) нейронов НКТд (Fitzpatrick et al., 1983; Weber et al., 1983; Diamond et al., 1985; Lachica, Casagrande, 1992; Hendry, Yoshioka, 1994; Kawano, 1998; Casagrande et al., 2007). Третий проводящий канал, помимо обработки информации о синем цвете и локальном движении, вовлечен в интегративные взаимодействия с глазодвигательной и циркадианной системами, а также занят обработкой не только зрительной, но и сенсорной информации иной модальности (подробно см. обзоры (Casagrande, 1994; Меркульева, 2021)).

Еще одним проявлением общего модульного принципа организации первичной зрительной коры является структура межнейронных горизонтальных связей. объединяю-ЩИХ макромодули в единую систему; нейроны, инициирующие эти связи, сгруппированы в регулярно расположенные кластеры (патчи) (Gilbert, Wiesel, 1983; Luhmann et al., 1990; Callaway, Katz, 1991; Durack, Katz, 1996; Galuske, Singer, 1996; Stewart et al., 2000), которые часто колокализуются с ЦО-блобами (Gilbert, Wiesel, 1989; Malach et al., 1993, 1994; Boyd, Casagrande, 1999; Boyd, Matsubara, 1999; Conway et al., 2000). При локальных введениях трейсеров видно, что эти кластеры (их число составляет 10-30) лежат на некоей воображаемой окружности; данный паттерн получил наглядное наименование "ромашка" (Daisy) (Douglas, Martin, 2004). При этом не стоит думать, что близко расположенные нейроны имеют большее число связей друг с другом, чем удаленные нейроны: существуют данные о том, что наибольшее число связей имеют нейроны (92%), удаленные на расстояние от 200 µм и более; и этот процент остается высоким (76%) при удалении нейронов на расстояние до 800 µм (Stepanyants et al., 2009). В целом расстояние между центрами всех макроколонок (модулей): ориентационных и дирекциональных гиперколонок, колонок глазодоминантности и ЦО-блобов – в среднем составляет 1000 мкм (LeVay et al., 1975; Shatz et al., 1977; Löwel, Singer, 1987; Hübener et al., 1997; Ruthazer et al., 1999; Rathjen et al., 2003). Данные по взаимной пространственной упорядоченности разных корковых модулей позволяют предположить, что все они связаны в единую систему и центрируются относительно ЦО-блобов, расположенных в монокулярных центрах колонок глазодоминантности.

Факт существования колонок в зрительной коре ставит много вопросов относительно их филогении. Во-первых, колонки глазодоминантности показаны и у животных с перемешанными геникулокорковыми проекциями беличьих саймири (Kaskan et al., 2007). Во-вторых, определенные типы колонок зрительной коры (кластерная природа горизонтальных связей) показаны у галаго и тупайи (Rockland, Lund, 1982; Sesma et al., 1984), которые филогенетически ближе к отрядам *Rodentia* (Грызуны) и *Lagomorpha* (Зайцеобразные), вовсе не имеющим колонок в зрительной коре (Kaschube et al., 2010).

Онтогенетическое развитие зрительных корковых модулей

Развитие зрительной системы состоит из двух этапов: независимого и зависимого от сенсорного опыта (Daw, 2006; Hooks, Chen, 2006; Huberman et al., 2006). Первый этап обуславливает формирование общей структуры ретиноталамических и таламокортикальных межнейронных связей, ретинотопики (Sengpiel, Kind, 2002; Feller, Scanziani, 2005; Hooks, Chen, 2006). Последующий этап, характеризующийся высоким уровнем нейрональной пластичности, определяет созревание межнейронных связей под действием зрительного окружения. Определенные экспериментальные манипуляции (монокулярная и бинокулярная депривация, выращивание в темноте и пр.) в этот период приводят к длительным (зачастую необратимым) изменениям структуры и функции зрительной коры (Wiesel, Hubel, 1963; Hubel et al., 1977; LeVay et al., 1978, 1980); в соответствии с этим данный период был назван критическим. У кошки критический период начинается с 3-ей постнатальной недели и длится до 3-4-го месяца (Wiesel, Hubel, 1963; Blakemore, Van Sluvters, 1975; Crair et al., 1998), у макаки начинается сразу после рождения и заканчивается в районе первого года (Boothe et al., 1988; Horton, Hocking, 1997), у человека – начинается с 6-8-ой постнатальной недели и заканчивается в возрасте 5-7 лет (Bradley, Freeman, 1982; Mayer, Dobson, 1982; Ellemberg et al., 1999; Lewis, Maurer, 2005). До сих пор наибольшее внимание уделяется зависимой от зрительного опыта фазе развития.

Наибольшее число работ в области исследования формирования корковых модулей посвящено колонкам глазодоминантности, в силу простоты экспериментальных манипуляций и наличия селективного таламического входа к этим структурам. В нейроанатомических исследования 70–80-х гг. с помощью метода интраокулярного введения транссинаптических аксональных трейсеров в коре кошки был выявлен чередующийся паттерн ветвления таламокортикальных волокон из разных слоев НКТд (Hubel et al., 1977; LeVay

et al., 1978, 1980; McGuire et al., 1984) – субстрат колонок глазодоминантности. Было показано, что этот периодический паттерн появляется у котят лишь на 3-й постнатальной неделе; а до того таламокортикальные волокна в коре полностью перекрыты (LeVav et al., 1978; McGuire et al., 1984). Совпадение моментов появления колонок глазодоминантности и начала критического периода, а также данные о том, что монокулярная депривация оказывает на развитие глазодоминантности более сильное повреждающее воздействие, чем бинокулярная депривация (Wiesel, Hubel, 1965a, 1965b), на тот момент указало на полную зависимость процесса заложения колонок от сенсорного опыта и послужило отправной точкой создания конкурентной модели развития колонок. Согласно ей главный фактор развития колонок – определяемое уровнем нейрональной активности соревнование между таламокортикальными афферентами разных глазодоминантных слоев НКТд за синаптическое пространство в коре (Hubel et al., 1977), определяемое принципом Хебба (Hebb, 1949).

В настоящее время в литературе нет единого мнения относительно времени начала формирования колонок глазодоминантности. Анатомическими исследованиями показано, что начало сегрегации геникулятных афферентов у кошки имеет место только с 19-21-го постнатального дня (LeVay et al., 1978; McGuire et al., 1984; Antonini, Stryker, 1993). Однако, во-первых, функционирующие колонки глазодоминантности были обнаружены у пренатальных приматов, т.е. до начала действия зрительного окружения (Rakic, 1976, 1977; des Rosiers et al., 1978; Horton, Hocking, 1996). Во-вторых, методами оптического картирования, мечения 2-деоксиглюкозой и антероградного трейсирования глазодоминантные колонки были обнаружены у хищных в возрасте, когда влияние зрительного окружения минимально: до открытия глаз (хорьки) или на момент открытия глаз (кошки) (Crair et al., 1998, 2001; Crowley, Katz, 2000; Rathjen, Löwel, 2000; Chiu, Weliky, 2001). Bтретьих, появилось множество данных в пользу сохранения геометрии корковых модулей (колонок глазодоминантности, ЦОблобов, ориентационных колонок, кластеров инициальных нейронов) при различных способах модификации зрительного окружения во время критического периода развития: монокулярной депривации (Horton, Hocking,

1998; Murphy et al., 2001), бинокулярной депривации (Luhmann et al., 1990; Callaway, Katz, 1991; Ruthazer, Stryker, 1996; Murphy et al., 2001), выращивании в полной темноте (Luhmann et al., 1990; Murphy et al., 2001), ритмической световой стимуляции (Weliky, Katz, 1997; Меркульева и др., 2008, 2013; Merkulyeva et al., 2019), косоглазии (Kaschube et al., 2003). Подобные факты доказывают независимость от зрительного опыта процесса начального заложения корковых колонок. В соответствии с этим можно предположить, что развитие корковых колонок состоит из двух фаз: (1) фазы заложения, происходящей под контролем внутренних сигналов, и (2) фазы дальнейшего формирования, соответствующей критическому периоду, определяемому сенсорным опытом.

Примером врожденного и не зависящего от сенсорного опыта процесса является сегрегация ретинальных аксонов в глазоспецифичных слоях НКТа и начальное прорастание геникулятных волокон в слой IV зрительной коры, которые происходят у кошки с 40-го по 65-й пренатальный день (Е40-Е65) (Ramoa et al., 1988; Crair et al., 2001; Sengpiel, Kind, 2002), у хорьков – в первые 3 постнатальные недели (Linden et al., 1981; Issa et al., 1999; Sengpiel, Kind, 2002; Katz, Crowley, 2002), у макаки – в период E65-E80 (Warland et al., 2006). Механизмы этой начальной фазы развития колонок на сегодняшний день полностью не раскрыты; однако было предположено, что значительную роль в этом процессе играет спонтанная нейрональная активность. Яркий пример – так называемые ретинальные волны: периодические вспышки коррелированной активности ганглиозных клеток сетчатки, возникающие еще до того, как фоторецепторные клетки получают способность воспринимать свет (Willshaw, von der Malsburg, 1976; Mastronarde, 1983). Эти вспышки активности возникают каждые 2 минуты и распространяются по сетчатке подобно волнам, что и послужило причиной их названия (Feller et al., 1997). Поскольку возникновение ретинальных волн в разных глазах несинхронно, а один и тот же локус зрительного пространства отображается в симметричных локусах двух НКТд, было предположено, что они запускают попеременную активацию геникулятных нейронов, получающих входы от разных глаз, и как следствие - сегрегацию изначально перекрывающихся входов от разных глаз (Mastronarde, 1983; Meister et al., 1991; Wong et al., 1993;

Wong, 1999; Feller et al., 1997; Penn et al., 1998; Feller, Scanziani, 2005). Доказательством этого предположения стали данные о нарушении нормального развития слоев НКТд и корковых колонок у кошки и хорька после билатерального или унилатерального введения во время позднего пренатального или раннего постнатального онтогенеза тетродотоксина (ТТХ) – блокатора потенциал-зависимых Na⁺-каналов (Stryker, Harris, 1986; Penn et al., 1998; Huberman et al., 2006). Koopдинированную деполяризацию ганглиозных клеток сетчатки полагают также критичной для организации тормозных интернейронных сетей таламуса (Golding et al., 2014). Генератором ретинальных волн являются ацетилхолиновые амакриновые клетки (starburst cells) сетчатки (Feller et al., 1997); блокада ацетилхолиновой передачи приводит к нарушению нормальной сегрегации слоев НКТд (Penn et al., 1998); сходные результаты показаны у животных, нокаутных по гену, кодирующему β2-субъединицу никотинового ацетилхолинового рецептора (Rossi et al., 2001; Muir-Robinson et al., 2002). Эти факты еще раз подтверждают предположение о роли спонтанной коррелированной активности в формировании колонок на ранних этапах развития.

Контраргументом гипотезы о роли ретинальных волн в развитии корковых колонок стали результаты исследований, выявивших сохранение в коре периодического паттерна распределения колонок глазодоминантности и ЦО-блобов у животных, бинокулярно энуклеированных до того возраста, когда геникулятные аксоны начинают прорастать в кору: хорьки – в возрасте между РО и Р18 (Crowley, Katz, 1999), макаки – в возрасте E81 и E120 (Kuljis, Rakic, 1990). Не отрицая того факта, что ретинальные волны могут играть важную контролирующую роль в процессе сегрегации, авторы тем не менее предположили, что формирование корковых колонок не обязательно требует специфических паттернов коррелированной ретинальной активности, но скорее опирается на внутренние молекулярные сигналы самой коры (Crowley, Katz, 1999). Это предположение было усилено данными о существовании в первичной зрительной коре когерентной активности клеточных ансамблей, расположеных на расстоянии около 1000 µм друг от друга, на сроках развития, предшествующих началу критического периода (Crowley, Katz, 1999; Chiu, Weliky, 2001, 2002; Sengpiel, Kind, 2002;

Cai et al., 2005: Feller, Scanziani, 2005; Hooks, Chen, 2006; Huberman et al., 2006). Параллельно с этим в развивающейся коре были обнаружены молекулярные маркеры, синтезируемые еще до прорастания геникуло-кортикальных афферентов, – своеобразные внутренние детерминанты, что положило начало развитию молекулярной модели формирования корковых колонок (Crowley, Katz, 1999; Sengpiel, Kind, 2002; Feller, Scanziani, 2005). Одними из основных кандидатов на роль этих маркеров на сегодняшний день принято считать многочисленные транскрипционные факторы и эфриновые рецепторы (Cabelli et al., 1997; Frisén et al., 1999; Feller, Scanziani, 2005). В данном обзоре я не буду останавливаться на роли транскрипционных факторов и эфринов в общем формировании церебральной коры, поскольку этому вопросу уже посвящено множество информативных обзоров (Flanagan, Vanderhaeghen, 1998; Sur, Rubenstein, 2005; Sansom, Livesev, 2009; Barber, Pierani, 2016; Cramer, Miko, 2019). В целом эфриновые рецепторы и их лиганды отвечают за развитие онтогенетических колонок во время радиальной миграции; у мышей, мутантных по эфриновым рецепторам класса А (*Efna knockout mice*), развитие этих корковых колонок изменено по причине нарушения латеральной дисперсии клеток (Torii et al., 2009).

Согласно молекулярной модели, геникулятные афференты от глазоспецифичных слоев НКТд никогда не бывают полностью перекрытыми в коре, т.к. с самого начала приходят в некоторые генетически детерминированные локусы (Crowley, Katz, 1999; Sengpiel, Kind, 2002; Cai et al., 2005; Feller, Scanziani, 2005). И одним из сильнейших аргументов в пользу молекулярной гипотезы является сохранение сегрегации колонок глазодоминантности при бинокулярной энуклеации (Crowley, Katz, 1999; Katz, Crowley, 2002; Feller, Scanziani, 2005).

Однако, сопоставляя конкурентную и молекулярную модели развития колонок, стоит отметить, что, во-первых, энуклеацию в выше обозначенных исследованиях (Kuljis, Rakic, 1990; Crowley, Katz, 1999) проводили уже *после* того срока, когда ретинальные волокна полностью прорастут в НКТд (у хорьков это период E43-E47 (Cucchiaro, Guillery, 1984), у макаки — период E65-E110 (Rakic, 1977)). Таким образом, к моменту энуклеации ретинальные волны уже могли оказать влияние на

формирующееся НКТд и иные таламические и неталамические зрительные ядра. Во-вторых, как справедливо отмечено в работе (Feller, 2002), бинокулярная энуклеация является не совсем корректной парадигмой для изучения роли ретинальной активности, поскольку в пределах НКТд это приводит к появлению другого типа распространяющейся активности, вызванной обратными связями из коры; при этом активность соседних нейронов коррелирована с высокой степенью. И втретьих, значительную роль в механизмах онтогенетического формирования корковых колонок отводят плотным контактам (gap junction) между нейронами, глиальными клетками. Плотные контакты вовлечены в генерацию ретинальных волн (Kandler, Katz, 1995; Wong et al., 1998), а также в построение колонок: в развивающейся коре выявлены упорядоченные ансамбли глиальных клеток, связанных плотными контактами (Kandler, Katz, 1995; Bittman et al., 1997; Roerig, Feller, 2000), показано взаимодействие между тормозными нейронами, связанными плотными контактами, и ориентационными колонками (Fukuda et al., 2006). Отличительная особенность плотных контактов – независимость от химической синаптической передачи, вследствие чего введение ТТХ не оказывает влияния на их функцию (Kandler, Katz, 1995). Таким образом, ретинальные волны, как минимум, участвуют в механизмах заложения корковых модулей, вероятно, имея при этом главенствующую роль.

Субпластинка и формирование корковых колонок

Говоря о формировании корковых колонок, нельзя не упомянуть о транзиторном корковом образовании, которое возникает во время ранней эмбриональной фазы развития (E12-E45, в зависимости от вида (Angevine, Sidman, 1961; Kostovic, Rakic, 1980; Luskin, Shatz, 1985; Jackson et al., 1989; см. обзор Kanold, Luhmann, 2010)) и исчезает с возрастом, — субпластинке (subplate). Субпластинка представляет собой нижнюю часть препластинки (preplate) или примордиального плексиформного слоя - полосы клеток, расположенной между вентрикулярной зоной и пиальной поверхностью (Marin-Padilla, 1971). Нейроны субпластинки не только первыми генерируются в коре, но и участвуют в работе ранних функциональных кортикальных сетей; например, у кошки в возрасте Е36-Е50 нейроны субпластинки отвечают на электрическую стимуляцию оптической хиазмы (Friauf et al., 1990). Было также доказано, что еще до прорастания в кортикальную пластинку таламические афференты терминируются на нейронах субпластинки; этот период был назван "период ожидания" (waiting period), поскольку это состояние длится от нескольких дней до нескольких недель (Lund, Mustari, 1977; Rakic, 1977; Shatz, Luskin, 1986). Субпластинка принимает важнейшее участие в построении функциональных карт коры, в том числе в развитии зрительных корковых колонок. Абляция субпластинки с помощью локального введения токсина каиновой кислоты в позднем пренатальном (Е38-Е45) или раннем постнатальном периоде (первая неделя жизни) у кошки предотвращает формирование колонок глазодоминантности (Ghosh, Shatz, 1993; Lein et al., 1999; Kanold, Shatz, 2006) и ориентационных колонок (Kanold et al., 2003), а также колонок соматосенсорной коры грызунов (Tolner et al., 2012). Важно отметить, что нейроны субпластинки связаны плотными контактами, образуя специфический колончатый синцитий (columnar syncytium) размером 100-125 µм, который полагается одной из основ будущих корковых колонок (McAllister, 1999; Dupont et al., 2006; Yang et al., 2013). Субпластинка также организует прямые входы к клеткам Кахаля – Ретциуса (Myakhar et al., 2011) – расположенным в маргинальном слое транзиторным нейронам, принимающим участие в кортикогенезе (Gil et al., 2014; Kirischuk et al., 2014; Barber, Pierani, 2015; Luhmann et al., 2020). В целом субпластинку полагают своеобразным узловым центром (hub station) развивающейся коры, определяющим ее формирование (Kanold, Luhmann, 2010; Kanold et al., 2019).

Несколько слов о связи между зрительными корковыми модулями и третьим проводящим каналом

Как было сказано выше, корковые модули зрительной коры центрируются относительно ЦО-блобов; поэтому, возможно, ЦО-блобы являются специфическими "организаторами" корковых колонок. Поскольку в самом центре ЦО-блобов выявлено ветвление аксонов геникулятных нейронов W (кониоцеллюлярного) типа (см. выше), и так как есть данные в пользу большего вклада в активность данных структур именно проекций кониоцеллюлярных нейронов (Shostak et al., 2002), можно предположить причинно-следственную взаимосвязь между третьей проводящей системой и модулями первичной зрительной коры. Подтверждением этого предположения являются исследования J. Sharma и соавт. (Sharma et al., 2000), индуцировавших формирование ориентационных колонок в слуховой коре хорьков, после удаления у последних первичной зрительной коры (и, как следствие, ретроградной дегенерации нейронов дорзальных слоев НКТд) и задних холмов, являющихся основным источником афферентации в слуховую кору (Sur et al., 1988). Нейроны слуховых таламических ядер – медиальных коленчатых тел – у этих животных характеризовались клеточными ответами, свойственными W-клеткам вентральных слоев НКТд (Sur et al., 1988; Roe et al., 1993), что указывает на достаточность последних для успешного развития корковых колонок.

Более того, третья проводящая система берет начало от гетерогенной популяции ганглиозных клеток сетчатки, одним из представителей которой являются 2-ярусные ганглиозные клетки (см. обзор Меркульева, 2021). Примечательно, что именно они – основные постсинаптические мишени ацетилхолиновых амакриновых клеток (Famiglietti, 1987; Kolb, 1997) — генераторов ретинальных волн. Еще один важный факт: существуют данные в пользу более раннего развития геникулятного уровня третьего проводящего канала, по сравнению с магноцеллюлярным и парвоцеллюлярным каналами: так, в работе М.Т. Ту и соавт. (1998) показано, что у макаки ламинация НКТл начинается с кониоцеллюлярных нейронов: они сегрегируются в слои на 3-5 дней раньше, чем магноцеллюлярные и парвоцеллюлярные нейроны; а в работе E.A. Lachica и V.A. Casagrande (1988) выявлено лидирующее формирование ретиногеникулятных ветвлений аксонов кониоцеллюлярных нейронов сетчатки. Таким образом, нейроны третьего проводящего канала, возможно, являются первыми из геникулятных нейронов, кто подвергается воздействию ретинальных волн. Возможно, что это ветвление геникулокорковых аксонов кониоцеллюлярного канала происходит именно в пределах зон коры, экспрессирующих сигнальные молекулы-маркеры центров модулей, но для доказательства этого предположения требуются новые исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, зрительная кора имеет модульное строение; модули закладываются во время независимой от сенсорного опыта стадии развития и окончательно формируются во время критического периода. Общая геометрия корковых модулей не меняется при экспериментальной модификации зрительного окружения, что указывает на независимость процесса их начального заложения от зрительного опыта.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП "Научно-технологическое развитие Российской Федерации" (2019—2030), подпрограмма "Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства" (47_110_ДРиОК).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Краснощекова Е.И. Модульная организация нервных центров. СПб, Изд. Санкт-Петербургского Университета. 2007. с. 130.
- Лазарева Н.А., Кожухов С.А., Иванов Р.С., Новикова Р.В., Тихомиров А.С., Цуцкиридзе Д.Ю., Бондарь И.В. Сравнение ориентационной настройки и ее динамики у нейронов в функциональных доменах первичной зрительной коры. Журнал высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. 2013. 2: 205–217.
- Меркульева Н.С. Проводящие каналы зрительной системы. Третий канал. Журнал высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. 2021. 71: 785-802.
- Меркульева Н.С., Иванов Р.С., Бондарь И.В. Развитие корковых колонок поля 18 в условиях ритмической световой стимуляции. Сенсор. Сист. 2013. 27: 306–316.
- Меркульева Н.С., Макаров Ф.Н. Влияние кратковременной и длительной стимуляции мелькающим светом на систему цитохромоксидазных модулей слоя IV первичной зрительной коры котят. Рос. Физиол. Журнал. 2008. 94: 557–565.
- Anderson P.A., Olavarria J., Van Sluyters R.C. The overall pattern of ocular dominance bands in cat visual cortex. J. Neurosci. 1988. 8: 2183–2200.
- Antonini A., Stryker M.P. Development of individual geniculocortical arbors in cat striate cortex and effects of binocular impulse blockade. J. Neurosci. 1993. 13: 3549–3573.
- *Angevine Jr J.B., Sidman R.L.* Autoradiographic study of cell migration during histogenesis of cerebral cortex in the mouse. Nature. 1961. 192: 766–768.

- *Barber M., Pierani A.* Tangential migration of glutamatergic neurons and cortical patterning during development: Lessons from Cajal-Retzius cells. Dev. Neurobiol. 2016. 76: 847–881.
- *Bartfeld E., Grinvald A.* Relationships between orientation-preference pinwheels, cytochrome oxidase blobs, and ocular-dominance columns in primate striate cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. 89: 11905–11909.
- *Bittman K., Owens D.F., Kriegstein A.R., LoTurco J.J.* Cell coupling and uncoupling in the ventricular zone of developing neocortex. J. Neurosci. 1997. 17: 7037–7044.
- Blakemore C., Van Sluyters R.C. Innate and environmental factors in the development of the kitten's visual cortex. J. Physiol. 1975. 248: 663–716.
- Bonhoeffer T., Kim D.S., Malonek D., Shoham D., Grinvald A. Optical imaging of the layout of functional domains in area 17 and across the area 17/18 border in cat visual cortex. Eur. J. Neurosci. 1995. 7: 1973–1988.
- Boothe R.G., Kiorpes L., Williams R.A., Teller D.Y. Operant measurements of contrast sensitivity in infant macaque monkeys during normal development. Vision Res. 1988. 28: 387–396.
- *Boyd J.D., Casagrande V.A.* Relationships between cytochrome oxidase (CO) blobs in primate primary visual cortex (V1) and the distribution of neurons projecting to the middle temporal area (MT). J. Comp. Neurol. 1999. 409: 573–591.
- *Boyd J.D., Matsubara J.A.* Laminar and columnar patterns of geniculocortical projections in the cat: relationship to cytochrome oxidase. J. Comp. Neurol. 1996. 365: 659–682.
- *Boyd J.D., Matsubara J.A.* Projections from V1 to lateral suprasylvian cortex: an efferent pathway in the cat's visual cortex that originates preferentially from CO blob columns. Vis. Neurosci. 1999. 16: 849–860.
- Bradley A., Freeman R.D. Contrast sensitivity in children Vision Res. 1982. 22: 953–959.
- Buxhoeveden D.P., Casanova M.F. The minicolumn hypothesis in neuroscience. Brain. 2002. 125: 935–951.
- *Cabelli R.J., Shelton D.L., Segal R.A., Shatz C.J.* Blockade of endogenous ligands of trkB inhibits formation of ocular dominance columns. Neuron. 1997. 19: 63–76.
- *Cai D., Rangan A.V., McLaughlin D.W.* Architectural and synaptic mechanisms underlying coherent spontaneous activity in V1. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. 102: 5868–5873.
- *Callaway E.M., Katz L.* Effects of binocular deprivation on the development of clustered horizontal connections in cat striate cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. 88: 745–749.
- Carroll E.W., Wong-Riley M.T.T. Neuronal uptake and laminar distribution of tririated aspartate, gluta-

mate, gamma-aminobutirate and glycine in the prestriate cortex of squirrel monkeys: correlation with levels of cytochrome oxidase activity and their uptake in area 17. Neurosci. 1984. 22: 395–412.

- *Casagrande V.A.* A third parallel visual pathway to primate area V1. TINS. 1994. 17: 305–310.
- *Casagrande V.A., Yazar F., Jones K.D., Ding Y.* The morphology of the koniocellular axon pathway in the macaque monkey. Cereb. Cortex. 2007. 17: 2334–2345.
- *Chiu C., Weliky M.* Relationship of correlated spontaneous activity to functional ocular dominance columns in the developing visual cortex. Neuron. 2002. 35: 1123–1134.
- *Chiu C., Weliky M.* Spontaneous activity in developing ferret visual cortex *in vivo*. J. Neurosci. 2001. 21: 8906–8914.
- *Conway B., Boyd J., Stewart T., Matsubara J.* The projection from V1 to extrastriate area 21a: a second patchy efferent pathway that colocalizes with CO blob columns in cat visual cortex. Cereb. Cortex. 2000. 10: 149–159.
- *Crair M.C., Gillespie D.C., Stryker M.P.* The role of visual experience in the development of columns in cat visual cortex. Science. 1998. 279: 566–567.
- *Crair M.C., Horton J.C., Antonini A., Stryker M.P.* Emergence of ocular dominance columns in cat visual cortex by 2 weeks of age. J. Comp. Neurol. 2001. 430: 235–249.
- Crair M.C., Ruthazer E.S., Gillespie D.C., Stryker M.P. Ocular dominance peaks at pinwheel center singularities of the orientation map in cat visual cortex. J. Neurophysiol. 1997. 77: 3381–3385.
- *Crair M.C., Ruthazer E.S., Gillespie D.C., Stryker M.P.* Relationship between the ocular dominance and orientation maps in visual cortex of monocularly deprived cats. Neuron. 1997. 19: 307–318.
- Cramer K.S., Miko I.J. Eph-ephrin signaling in nervous system development. F1000Res. 2016. 30: F1000.
- *Crowley J.C., Katz L.C.* Development of ocular dominance columns in the absence of retinal input. Nature Neurosci. 1999. 2: 1125–1130.
- Crowley J.C., Katz L.C. Early development of ocular dominance columns. Science. 2000. 290: 1321–1324.
- *Cucchiaro J., Guillery R.W.* The development of the retinogeniculate pathways in normal and albino ferrets. Proc. R Soc. Lond. B Biol. Sci. 1984. 223: 141–164.
- *Daw N.W.* Visual development. New York, Springer. 2006. p. 408.
- *DeBruyn E.J., Casagrande V.A., Beck P.D., Bonds A.B.* Visual resolution and sensitivity of single cells in the primary visual cortex (V1) of a nocturnal primate (bush baby): correlations with cortical layers

and cytochrome oxidase patterns. J. Neurophysiol. 1993. 69: 3–18.

- des Rosiers M.H., Sakurada O., Jehle J., Shinohara M., Kennedy C., Sokoloff L. Functional plasticity in the immature striate cortex of the monkey shown by the [14C]deoxyglucose method. Science. 1978. 200: 447–449.
- Diamond I.T., Conley M., Itoh K., Fitzpatrick D. Laminar organization of geniculocortical projections in Galago senegalensis and Aotus trivirgatus. J. Comp. Neurol. 1985. 242: 584–610.
- *Douglas R.J., Martin K.A.C.* Neuronal circuits of the neocortex. Annu. Rev. Neurosci. 2004. 27: 419–451.
- Dupont E., Hanganu I.L., Kilb W., Hirsch S., Luhmann H.J. Rapid developmental switch in the mechanisms driving early cortical columnar networks. Nature. 2006. 439: 79–83.
- *Durack J.C., Katz L.C.* Development of horizontal projections in layer 2/3 of ferret visual cortex. Cereb. Cortex. 1996. 6: 178–183.
- Everson R.M., Prashanth A.K., Gabbay M., Knight B.W., Sirovich L., Kaplan E. Representation of spatial frequency and orientation in the visual cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. 95: 8334–8338.
- *Famiglietti E.V.* Starburst amacrine cells in cat retina are associated with bistratified, presumed directionally selective, ganglion cells. Brain Res. 1987. 413: 404–408.
- Favorov O.V., Kelly D.G. Minicolumnar organization within somatosensory cortical segregates: I. Development of afferent connections. Cereb. Cortex. 1994. 4: 408–427.
- *Feller M.B., Butts D.A., Aaron H.L., Rokhsar D.S., Shatz C.J.* Dynamic processes shape spatiotemporal properties of retinal waves. Neuron. 1997. 19: 293–306.
- *Feller M.B.* The role of nAChR-mediated spontaneous retinal activity in visual system development. J. Neurobiol. 2002. 53: 556–567.
- *Feller M.B., Scanziani M.* A precritical period for plasticity in visual cortex. Curr. Opin. Neurobiol. 2005. 15: 94–100.
- *Fitzpatrick D., Itoh K., Diamond I.T.* The laminar organization of the lateral geniculate body and the striate cortex in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). J. Neurosci. 1983. 3: 673–702.
- *Flanagan J.G., Vanderhaeghen P.* The ephrins and Eph receptors in neural development. Annu. Rev. Neurosci. 1998. 21: 309–345.
- *Friauf E., McConnell S.K., Shatz C.J.* Functional synaptic circuits in the subplate during fetal and early postnatal development of cat visual cortex. J. Neurosci. 1990. 10: 2601–2613.
- *Frisén J., Holmberg J., Barbacid M.* Ephrins and their Eph receptors: multitalented directors of embryonic development. EMBO J. 1999. 18: 5159–5165.

- Fukuda T., Kosaka T., Singer W., Galuske R.A.W. Gap junctions among dendrites of cortical GABAergic neurons establish a dense and widespread intercolumnar network. J. Neurosci. 2006. 26: 3434– 3443.
- *Galuske R.A., Singer W.* The origin and topography of long-range intrinsic projections in cat visual cortex: a developmental study. Cereb. Cortex. 1996. 6: 417–430.
- *Ghisovan N., Nemri A., Shumikhina S., Molotchnikoff S.* Long adaptation reveals mostly attractive shifts of orientation tuning in cat primary visual cortex. Neurosci. 2009. 164: 1274–1283.
- *Ghosh A., Shatz C.J.* A role for subplate neurons in the patterning of connections from thalamus to neo-cortex. Development. 1993. 117: 1031–1047.
- *Gil V., Nocentini S., del Río J.A.* Historical first descriptions of Cajal-Retzius cells: from pioneer studies to current knowledge. Front. Neuroanat. 2014. 8: 1–9.
- *Gilbert C.D., Wiesel T.N.* Clustered intrinsic connections in cat visual cortex. J. Neurosci. 1983. 3: 1116–1133.
- *Gilbert C.D., Wiesel T.N.* Columnar specificity of intrinsic horizontal and corticocortical connections in cat visual cortex. J. Neurosci. 1989. 9: 2432– 2442.
- Golding B., Pouchelon G., Bellone C., Murthy S., Di Nardo A.A., Govindan S., Ogawa M., Shimogori T., Lüscher C., Dayer A., Jabaudon D. Retinal input directs the recruitment of inhibitory interneurons into thalamic visual circuits. Neuron. 2014. 81: 1057–1069.
- *Hebb D.O.* The organization of behavior. In The first stage of perception: growth of the assembly. 1949. Wiley. New York. pp. 60–78.
- Hendrickson A.E., Hunt S.P., Wu J.Y. Immunocytochemical localization of glutamic acid decarboxylase in monkey striate cortex. Nature. 1981. 292: 605–607.
- *Hendry S.H., Yoshioka T.* A neurochemically distinct third channel in the macaque dorsal lateral geniculate nucleus. Science. 1994. 264: 575–577.
- *Hetherington P.A., Swindale N.V.* Receptive field and orientation scatter studied by tetrode recordings in cat area 17. Vis. Neurosci. 1999. 16: 637–652.
- *Hooks B.M., Chen C.* Distinct roles for spontaneous and visual activity in remodeling of the retinogeniculate synapse. Neuron. 2006. 52: 281–291.
- *Horton J.C.* Cytochrome oxidase patches: a new cytoarchitectonic feature of monkey visual cortex. Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci. 1984. 304: 199–253.
- *Horton J.C., Adams D.L.* The cortical column: a structure without a function. Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci. 2005. 360: 837–862.

- *Horton J.C., Hocking D.R.* An adult-like pattern of ocular dominance columns in striate cortex of newborn monkeys prior to visual experience. J. Neurosci. 1996. 16: 1791–1807.
- *Horton J.C., Hocking D.R.* Effect of early monocular enucleation upon ocular dominance columns and cytochrome oxidase activity in monkey and human visual cortex. Vis. Neurosci. 1998. 15: 289–303.
- *Horton J.C., Hocking D.R.* Monocular core zones and binocular border strips in primate striate cortex revealed by the contrasting effects of enucleation, eyelid suture, and retinal laser lesions on cytochrome oxidase activity. J. Neurosci. 1998. 18: 5433–5455.
- *Horton J.C., Hocking D.R.* Timing of the critical period for plasticity of ocular dominance columns in macaque striate cortex. J. Neurosci. 1997. 17: 3684–3709.
- *Horton J.C., Hubel D.H.* Regular patchy distribution of cytochrome oxidase staining in primary visual cortex of macaque monkey. Nature. 1981. 292: 762–764.
- Hubel D.H. Blobs and color vision. Cell. Biophys. 1986. 9: 91–102.
- *Hubel D.H., Wiesel T.N.* Ferrier lecture. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. Proc. R Soc. Lond. B Biol. Sci. 1977. 198: 1–59.
- Hubel D.H., Wiesel T.N. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat visual cortex. J. Physiol. 1962. 160: 106–154.
- *Hubel D.H., Wiesel T.N.* Sequence regularity and geometry of orientation columns in the monkey striate cortex. J. Comp. Neurol. 1974. 158: 267–293.
- Hubel D.H., Wiesel T.N., LeVay S. Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. Phil. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci. 1977. 278: 377–409.
- Hübener M., Shoham D., Grinvald A., Bonhoeffer T. Spatial relationships among three columnar systems in cat area 17. J. Neurosci. 1997. 17: 9270– 9284.
- Huberman A.D., Speer C.M., Chapman B. Spontaneous retinal activity mediates development of ocular dominance columns and binocular receptive fields in V1. Neuron. 2006. 52: 247–254.
- *Issa N.P., Trachtenberg J.T., Chapman B., Zahs K.R., Stryker M.P.* The critical period for ocular dominance plasticity in ferret visual cortex. J. Neurosci. 1999. 19: 6965–6978.
- *Issa N.P., Trepel C., Stryker M.P.* Spatial frequency maps in cat visual cortex. J. Neurosci. 2000. 20: 8604–8514.
- Jackson C.A., Peduzzi J.D., Hickey T.L. Visual cortex development in the ferret. I. Genesis and migration of visual cortical neurons. J. Neurosci. 1989. 9: 1242–1253.

- *Kageyama G.H., Wong-Riley M.* The localization of cytochrome oxidase in the LGN and striate cortex of postnatal kittens. J. Comp. Neurol. 1986. 243: 182–194.
- *Kandler K., Katz L.C.* Neuronal coupling and uncoupling in the developing nervous system. Curr. Opin. Neurobiol. 1995. 5: 98–105.
- *Kanold P.O., Deng R., Meng X.* The integrative function of silent synapses on subplate neurons in cortical development and dysfunction. Front. Neuroanat. 2019. 13: 41.
- *Kanold P.O., Kara P., Reid R.C., Shatz C.J.* Role of subplate neurons in functional maturation of visual cortical columns. Science. 2003. 301: 521–525.
- *Kanold P.O., Luhmann H.J.* The subplate and early cortical circuits. Annu. Rev. Neurosci. 2010. 33: 23–48.
- *Kanold P.O., Shatz C.J.* Subplate neurons regulate maturation of cortical inhibition and outcome of ocular dominance plasticity. Neuron. 2006. 51: 627–638.
- *Kaschube M., Schnabel M., Löwel S., Coppola D.M., White L.E., Wolf F.* Universality in the evolution of orientation columns in the visual cortex. Science. 2010. 330: 1113–1116.
- Kaschube M., Wolf F., Puhlmann M., Rathjen S., Schmidt K.-F., Geisel T., Löwel S. The pattern of ocular dominance columns in cat primary visual cortex: intra- and interindividual variability of column spacing and its dependence on genetic background. Europ. J. Neurosci. 2003. 18: 3215–3266.
- Kaskan P.M., Lu H.D., Dillenburger B.C., Roe A.W., Kaas J.H. Intrinsic-signal optical imaging reveals cryptic ocular dominance columns in primary visual cortex of New World owl monkeys. Front. Neurosci. 2007. 1: 67–75.
- *Katz L.C., Crowley J.C.* Development of cortical circuits: lessons from ocular dominance columns Nat Rev Neurosci. 2002. 3: 34–42.
- *Kawano J.* Cortical projections of the parvocellular laminae C of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat: an anterograde wheat germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase study. J. Comp. Neurol. 1998. 392: 439–457.
- *Kirischuk S., Luhmann H.J., Kilb W.* Cajal-Retzius cells: Update on structural and functional properties of these mystic neurons that bridged the 20th century. Neuroscience. 2014. 275: 33–46.
- *Kolb H.* Amacrine cells of the mammalian retina: neurocircuitry and functional roles. Eye (Lond). 1997. 11: 904–923.
- *Kostovic I., Rakic P.* Cytology and time of origin of interstitial neurons in the white matter in infant and adult human and monkey telencephalon. J. Neurocytol. 1980. 9: 219–242.
- *Kremkow J., Jin J., Wang Y., Alonso J.M.* Principles underlying sensory map topography in primary visual cortex. Nature. 2016. 533: 52–57.

- *Kuljis R.O., Rakic P.* Hypercolumns in primate visual cortex can develop in the absence of cues from photoreceptors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990. 87: 5303–5306.
- Lachica E.A., Casagrande V.A. Development of primate retinogeniculate axon arbors. Vis Neurosci. 1988. 1: 103–123.
- Lachica E.A., Casagrande V.A. Direct W-like geniculate projections to the cytochrome oxidase (CO) blobs in primate visual cortex: axon morphology. J. Comp. Neurol. 1992. 319: 141–158.
- Landisman C.E., Ts'o D.Y. Color processing in macaque striate cortex: electrophysiological properties. J. Neurophysiol. 2002. 87: 3138–3151.
- *Landisman C.E., Ts'o D.Y.* Color processing in macaque striate cortex: relationships to ocular dominance, cytochrome oxidase, and orientation. J. Neurophysiol. 2002. 87: 3126–3137.
- Lein E.S., Finney E.M., McQuillen P.S., Shatz C.J. Subplate neuron ablation alters neurotrophin expression and ocular dominance column formation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. 96: 13491– 13495.
- *LeVay S., Hubel D.H., Wiesel T.N.* The pattern of ocular dominance columns in macaque visual cortex revealed by a reduced silver stain. J. Comp. Neurol. 1975. 159: 559–576.
- *LeVay S., Stryker M.P., Shatz C.J.* Ocular dominance columns and their development in layer IV of the cat's visual cortex: a quantitative study. J. Comp. Neurol. 1978. 179: 223–244.
- *LeVay S., Wiesel T.N., Hubel D.* The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. J. Comp. Neurol. 1980. 191: 1–51.
- *Lewis T.L., Maurer D.* Multiple sensitive periods in human visual development: evidence from visually deprived children. Dev. Psychobiol. 2005. 46: 163–183.
- *Linden D.C., Guillery R.W., Cucchiaro J.* The dorsal lateral geniculate nucleus of the normal ferret and its postnatal development. J. Comp. Neurol. 1981. 203: 189–211.
- *Livingstone M.S., Hubel D.H.* Thalamic inputs to cytochrome oxidase-rich regions in monkey visual cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1982. 79: 6098– 6101.
- *Lorente de No R.* The cerebral cortex: architecture, intracortical connections, and motor projections. In: Physiology of the nervous system. Oxford University Press. 1938. pp. 291–339.
- *Löwel S., Singer W.* The pattern of ocular dominance columns in flatmounts of the cat visual cortex. Exp. Brain Res. 1987. 68: 661–666.
- Luhmann H.J., Kilb W., Kirischuk S. In Synapse Development and Maturation (Second Edition) Comprehensive Developmental Neuroscience. 2020. pp. 485–505. Chapter 22. Cajal–Retzius

and subplate cells: transient cortical neurons and circuits with long-term impact.

- Luhmann H.J., Singer W., Martínez-Millán L. Horizontal interactions in cat striate cortex: I. Anatomical substrate and postnatal development. Eur. J. Neurosci. 1990. 2: 344–357.
- *Lund R.D., Mustari M.J.* Development of the geniculocortical pathway in rats. J. Comp. Neurol. 1977. 173: 289–306.
- *Luskin M.B., Shatz C.J.* Neurogenesis of the cat's primary visual cortex. J. Comp. Neurol. 1985. 242: 611–631.
- Malach R., Amir Y., Harel M., Grinvald A. Relationship between intrinsic connections and functional architecture revealed by optical imaging and in vivo targeted biocytin injections in primate striate cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993. 90: 10469–10473.
- Malach R., Tootell R.B., Malonek D. Relationship between orientation domains, cytochrome oxidase stripes, and intrinsic horizontal connections in squirrel monkey area V2. Cereb. Cortex. 1994. 4: 151–165.
- Maldonado P.E., Gödecke I., Gray C.M., Bonhoeffer T. Orientation selectivity in pinwheel centers in cat striate cortex. Science. 1997. 276: 1551–1555.
- Marin-Padilla M. Early prenatal ontogenesis of the cerebral cortex (neocortex) of the cat (Felis domestica). A Golgi study. I. The primordial neocortical organization. Z. Anat. Entwicklungsgesch. 1971. 134: 117–145.
- *Mastronarde D.N.* Correlated firing of retinal ganglion cells. Trends Neurosci. 1983. 12: 75–80.
- Mayer D.L., Dobson V. Visual acuity development in infants and young children, as assessed by operant preferential looking Vision Res. 1982. 22: 1141– 1151.
- *McAllister A.K.* Subplate neurons: a missing link among neurotrophins, activity, and ocular dominance plasticity? Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. 96: 13600–12602.
- McGuire B.A., Hornung J.-P., Gilbert C.D., Wiesel T.N. Pattern of synaptic input to layer 4 of cat striate cortex. J. Neurosci. 1984. 4: 3021–3033.
- *Merkulyeva N., Mikhalkin A., Bondar I.* Influence of rhythmic light stimulation on orientation signal within visual cortex columns in the cat. Acta Neurobiol. Exp. (Wars). 2019. 79: 225–231.
- Meister M., Wong R.O., Baylor D.A., Shatz C.J. Synchronous bursts of action potentials in ganglion cells of the developing mammalian retina. Science. 1991. 252: 939–943.
- *Mountcastle V.B.* Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. J Neurophysiol. 1957. 20: 408–434.
- *Mountcastle V.B.* The columnar organization of the neocortex. Brain 1997. 120: 701–722.

- *Muir-Robinson G., Hwang B.J., Feller M.B.* Retinogeniculate axons undergo eye-specific segregation in the absence of eye-specific layers. J. Neurosci. 2002. 22: 5259–5264.
- Murphy K.M., Duffy K.R., Jones D.G., Mitchell D.E. Development of cytochrome oxidase blobs in visual cortex of normal and visually deprived cats. Cereb. Cortex. 2001. 11: 122–135.
- *Murphy K.M., Jones D.G., Van Sluyters R.C.* Cytochrome-oxidase blobs in cat primary visual cortex. J. Neurosci. 1995. 15: 4196–4208.
- Murphy K.M., Van Sluyters R.C., Jones D.G. Cytochrome-oxidase activity in cat visual cortex: is it periodic? Soc Neurosci. Abstr. 1990. 16: 292.
- *Myakhar O., Unichenko P., Kirischuk S.* GABAergic projections from the subplate to Cajal-Retzius cells in the neocortex. Neuroreport. 2011. 22: 525–529.
- *Ohki K., Chung S., Kara P., Hübener M., Bonhoeffer T., Reid R.C.* Highly ordered arrangement of single neurons in orientation pinwheels. Nature. 2006. 442: 925–928.
- Patterson C.A., Wissig S.C., Kohn A. Distinct effects of brief and prolonged adaptation on orientation tuning in primary visual cortex. J. Neurosci. 2013. 33: 532–543.
- Penn A.A., Riquelme P.A., Feller M.B., Shatz C.J. Competition in retinogeniculate patterning driven by spontaneous activity. Science. 1998. 279: 2108– 2112.
- Preuss T.M., Kaas J.H. Cytochrome oxidase blobs and other characteristics of primary visual cortex in a lemuroid primate, *Cheirogaleus medius*. Brain Behav. Evol. 1996. 47: 103–112.
- *Rakic P.* Confusing cortical columns. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. 105: 12099–12100.
- *Rakic P.* Radial versus tangential migration of neuronal clones in the developing cerebral cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. 92: 11323–11327.
- *Rakic P.* Specification of cerebral cortical areas. Science. 1988. 241: 170–176.
- *Rakic P.* Prenatal development of the visual system in rhesus monkey. Phil. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci. 1977. 278: 245–260.
- *Rakic P.* Prenatal genesis of connections subserving ocular dominance in the rhesus monkey. Nature. 1976. 261: 467–471.
- *Ramoa A.S., Campbell G., Shatz C.J.* Dendritic growth and remodeling of cat retinal ganglion cells during fetal and postnatal development. J. Neurosci. 1988. 8: 4239–4261.
- *Ramón y Cajal S.* Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Ed. française rev. & mise à jour par l'auteur, tr. de l'espagnol par L. Azoulay. Paris. Maloine. 1909.
- Rathjen S., Löwel S. Early postnatal development of functional ocular dominance columns in cat pri-

mary visual cortex. Neuroreport. 2000. 11: 2363–1267.

- *Rathjen S., Schmidt K.E., Löwel S.* Postnatal growth and column spacing in cat primary visual cortex. Exp. Brain Res. 2003. 149: 151–158.
- *Ringach D.L., Shapley R.M., Hawken M.J.* Orientation selectivity in macaque V1: diversity and laminar dependence. J. Neurosci. 2002. 22: 5639–5651.
- *Rockland K.S.* Five points on columns. Front Neuroanat. 2010. 4: 1–10.
- *Rockland K.S., Lund J.S.* Widespread periodic intrinsic connections in the tree shrew visual cortex. Science. 1982. 215: 1532–1534.
- Roe A.W., Garraghty P.E., Esguerra M., Sur M. Experimentally induced visual projections to the auditory thalamus in ferrets: evidence for a W cell pathway. J. Comp. Neurol. 1993. 334: 263–280.
- *Roerig B., Feller M.B.* Neurotransmitters and gap junctions in developing neural circuits. Brain Res. Brain Res. Rev. 2000. 32: 86–114.
- *Rossi F.M., Pizzorusso T., Porciatti V., Marubio L.M., Maffei L., Changeux J.P.* Requirement of the nicotinic acetylcholine receptor beta 2 subunit for the anatomical and functional development of the visual system. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. 98: 6453–6458.
- Ruthazer E.S., Baker G.E., Stryker M.P. Development and organization of ocular dominance bands in primary visual cortex of the sable ferret. J. Comp. Neurol. 1999. 407: 151–65.
- *Ruthazer E.S., Stryker M.P.* The role of activity in the development of long-range horizontal connections in area 17 of the ferret. J. Neurosci. 1996. 15: 7253–7269.
- Sansom S.N., Livesey F.J. Gradients in the brain: the control of the development of form and function in the cerebral cortex. Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol. 2009. 1: a002519.
- *Sengpiel F., Kind P.C.* The role of activity in development of the visual system. Curr. Biol. 2002. 12: R818–R826.
- Sesma M.A., Casagrande V.A., Kaas J.H. Cortical connections of area 17 in tree shrews. J. Comp. Neurol. 1984. 230: 337–351.
- *Shapley R., Hawken M., Ringach D.L.* Dynamics of orientation selectivity in the primary visual cortex and the importance of cortical inhibition. Neuron. 2003. 38: 689–699.
- *Sharma J., Angelucci A., Sur M.* Induction of visual orientation modules in auditory cortex. Nature. 2000. 404: 841–847.
- Sharon D., Jancke D., Chavane F., Na'aman S., Grinvald A. Cortical response field dynamics in cat visual cortex. Cereb. Cortex. 2007. 17: 2866–2877.
- Shatz C.J., Lindstrom S., Wiesel T.N. The distribution of afferents representing the right and left eyes in

the cat's visual system. Brain Res. 1977. 131: 103–116.

- *Shatz C.J., Luskin M.B.* The relationship between the geniculocortical afferents and their cortical target cells during development of the cat's primary visual cortex. J. Neurosci. 1986. 6: 3655–3668.
- Shevelev I.A., Eysel U.T., Lazareva N.A., Sharaev G.A. The contribution of intracortical inhibition to dynamics of orientation tuning in cat striate cortex neurons. Neurosci. 1998. 84: 11–23.
- Shevelev I.A., Sharaev G.A., Lazareva N.A., Novikova R.V., Tikhomirov A.S. Dynamics of orientation tuning in the cat striate cortex neurons. Neurosci. 1993. 56: 865–876.
- Shmuel A., Grinvald A. Functional organization for direction of motion and its relationship to orientation maps in cat area 18. J. Neurosci. 1996. 16: 6945–6964.
- Shoham D., Hübener M., Schultze S. Grinvald A., Bonhoeffer T. Spatio-temporal frequency domains and their relation to cytochrome oxidase staining in cat visual cortex. Nature. 1997. 385: 529–533.
- Shostak Y., Ding Y., Mavity-Hudson J., Casagrande V.A. Cortical synaptic arrangements of the third visual pathway in three primate species: Macaca mulatta, Saimiri sciureus, and Aotus trivirgatus. J. Neurosci. 2002. 22: 2885–2893.
- Silverman M.S., Grosof D.H., De Valois R.L., Elfar S.D. Spatial-frequency organization in primate striate cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989. 86: 711– 715.
- Stepanyants A., Martinez L.M., Ferecskó A.S., Kisvárday Z.F. The fractions of short- and long-range connections in the visual cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. 106: 3555–3560.
- Stewart T.H., Boyd J.D., Matsubara J.A. Organization of efferent neurons in area 19: the projection to extrastriate area 21a. Brain Res. 2000. 881: 47–56.
- Stryker M.P., Harris W.A. Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex. J. Neurosci. 1986. 6: 2117–2133.
- Sur M., Garraghty P.E., Roe A.W. Experimentally induced visual projections into auditory thalamus and cortex. Science. 1988. 242: 1437–1441.
- Sur M., Rubenstein J.L.R. Patterning and plasticity of the cerebral cortex. Science. 2005. 310: 805–810.
- Swindale N.V., Grinvald A., Shmuel A. The spatial pattern of response magnitude and selectivity for orientation and direction in cat visual cortex. Cereb. Cortex. 2003. 13: 225–238.
- Szentágothai J. The modular architectonic principle of neural centers. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 1983. 98: 11–61.
- *Tolner E.A., Sheikh A., Yukin A.Y., Kaila K., Kanold P.O.* Subplate neurons promote spindle bursts and thal-

amocortical patterning in the neonatal rat somatosensory cortex. J. Neurosci. 2012. 32: 692–702.

- *Tootell R.B., Hamilton S.L., Silverman M.S.* Topography of cytochrome oxidase activity in owl monkey cortex. J. Neurosci. 1985. 5: 2786–2800.
- *Tootell R.B., Hamilton S.L., Silverman M.S., Switkes E.* Functional anatomy of macaque striate cortex. I. Ocular dominance, binocular interactions, and baseline conditions. J. Neurosci. 1988. 8: 1500– 1530.
- *Tootell R.B., Hamilton S.L., Switkes E.* Functional anatomy of macaque striate cortex. IV. Contrast and magno-parvo streams. J. Neurosci. 1988. 8: 1594–1609.
- Tootell R.B., Silverman M.S., Hamilton S.L., De Valois R.L., Switkes E. Functional anatomy of macaque striate cortex. III. Color. J. Neurosci. 1988. 8: 1569–1593.
- Tootell R.B., Silverman M.S., Hamilton S.L., Switkes E., De Valois R.L. Functional anatomy of macaque striate cortex. V. Spatial frequency. J. Neurosci. 1988. 8: 1610–1624.
- *Torii M., Hashimoto-Torii K., Levitt P., Rakic P.* Integration of neuronal clones in the radial cortical columns by EphA and ephrin-A signalling. Nature. 2009. 461: 524–528.
- *Ty M.T., Hendrickson A.E., Hendry S.H.C.* Aggregation and innervation of koniocellular neurons in macaque LGN: initial events in laminar organization. Soc. Neurosci. Abstr. 1998. 24: 308.
- Valverde Salzmann M.F., Bartels A., Logothetis N.K., Schüz A. Color blobs in cortical areas V1 and V2 of the new world monkey *Callithrix jacchus*, revealed by non-differential optical imaging. J. Neurosci. 2012. 32: 7881–7894.
- *Vanni M.P., Provost J., Casanova C., Lesage F.* Bimodal modulation and continuous stimulation in optical imaging to map direction selectivity. Neuroimage. 2010. 49: 1416–1431.
- *Warland D.K., Huberman A.D., Chalupa L.M.* Dynamics of spontaneous activity in the fetal macaque retina during development of retinogeniculate pathways. J. Neurosci. 2006. 26: 5190–5197.
- Weber J. T., Huerta M.F., Kaas J.H., Harting J.K. The projections of the lateral geniculate nucleus of the squirrel monkey: studies of the interlaminar zones and the S layers. J. Comp. Neurol. 1983. 213: 135–145.
- Weinrich M., Zrenner E. Color-opponent mechanisms in cat retinal ganglion cells. In Color Vision: Physiology and Psychophysics (eds. J. Mollon and L. Sharpe). Academic Press. New York. 1983. pp. 183–194.
- Weliky M., Katz L.C. Disruption of orientation tuning in visual cortex by artificially correlated neuronal activity. Nature. 1997. 386: 680–685.

- Weliky M., Bosking W.H., Fitzpatrick D. A systematic map of direction preference in primary visual cortex. Nature. 1996. 379: 725–728.
- *Wiesel T.N., Hubel D.H.* Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. J. Neurophysiol. 1965. 28: 1029–1040.
- *Wiesel T.N., Hubel D.H.* Extent of recovery from the effects of visual deprivation in kittens J Neuro-physiol. 1965. 28: 1060-1072.
- *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.
- *Willshaw D.J., von der Malsburg C.* How patterned neural connections can be set up by self-organization. Proc. R Soc. Lond. B Biol. Sci. 1976. 194: 431–445.
- *Wong R.O.* Retinal waves and visual system development. Annu. Rev. Neurosci. 1999. 22: 29–47.

- Wong R.O., Meister M., Shatz C.J. Transient period of correlated bursting activity during development of the mammalian retina. Neuron. 1993. 11: 923– 938.
- Wong W.T., Sanes J.R., Wong R.O. Developmentally regulated spontaneous activity in the embryonic chick retina. J. Neurosci. 1998. 18: 8839–8852.
- *Wong-Riley M.T.T., Hevner R.F., Cutlan R., Earnest M., Egan R., Frost J., Nguyen T.* Cytochrome oxidase in the human visual cortex: distribution in the developing and the adult brain. Vis. Neurosci. 1993. 10: 41–58.
- *Yabuta N.H., Callaway E.M.* Functional streams and local connections of layer 4C neurons in primary visual cortex of the macaque monkey. J Neurosci. 1998. 18: 9489–9499.
- Yang J.-W., An A., Sun J.-J., Reyes-Puerta V., Kindler L., Berger T., Kilb W., Luhmann H.J. Thalamic network oscillations synchronize ontogenetic columns in the newborn rat barrel cortex. Cereb. Cortex. 2013. 23: 1299–1316.

PRIMARY VISUAL CORTEX MODULES IN MAMMALS

N. S. Merkulyeva[#]

Pavlov Institute of Physiology RAS, Saint-Petersburg, Russia [#]e-mail: mer-natalia@yandex.ru

The structural and functional units of the visual cortex are columns or modules being regularly distributed over the tangential cortical surface. These modules are organized by the neuronal assemblies having the similarity in cellular response properties and/or chemism. An establishment and an initial formation of cortical columns is occurred during ontogenesis period that is independent upon the visual experience. The maturation of cortical columns is under an influence of visual experience. I review the classification of cortical columns and the main period of heir ontogenetic development. I also present some facts about possible link between the columnar development and the third visual channel.

Keywords: visual cortex, cortical modules, orientational column, directional column, CO blobs, on-togenesis