



中脑运动区与位移运动控制

郭星辰¹⁾ 谢言¹⁾ 魏莘烁¹⁾ 李文芬²⁾ 孙颖郁^{1)*}

(¹⁾ 北京师范大学生命科学学院, 北京 100875; (²⁾ 北京师范大学珠海校区实验教学平台, 珠海 519087)

摘要 位移运动 (locomotion) 是一种普遍存在的基本运动功能, 包括游泳、行走、奔跑和飞行等多种形式, 对于动物的生存和环境适应至关重要。中脑运动区 (mesencephalic locomotor region, MLR) 位于中脑与后脑的交界处, 是控制位移运动的关键脑区。在不同物种中, MLR 的解剖位置和功能表现出高度的保守性。本文综述了从七鳃鳗到两栖类、爬行类, 再到哺乳类和鸟类等不同物种中 MLR 的结构和功能的最新研究进展, 特别关注了近期在哺乳类中利用光遗传学等新技术对 MLR 特定神经环路的精细解析, 旨在揭示 MLR 调控运动的普遍性策略。鸟类具有卓越的飞行能力, 但目前对于鸟类 MLR 的结构和功能的认识仍不清晰。通过对鸟类与其他物种 MLR 同源结构的比较分析, 期望为鸟类 MLR 的确切定位以及飞行运动复杂调控机制的揭示提供重要线索。

关键词 位移运动, 中脑运动区, 楔形核, 脚桥核

中图分类号 Q421, Q423

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0393

CSTR: 32369.14.pibb.20240393

位移运动 (locomotion) 是一种节律性运动, 如游泳、爬行、行走、奔跑和飞行等, 能够使动物的整个身体在外部空间中从一个地点移动到另一个地点。动物需要通过位移运动来觅食、交配、保卫领地, 以及逃避天敌或恶劣环境, 因此, 位移运动是一种普遍存在的、保守的运动方式, 其中涉及启动、加速、减速、转向、停止等多个步骤, 每个步骤都需要动物精确地协调身体的不同部位, 以实现高效的移动。例如, 原始的水生生物七鳃鳗 (lamprey) 能够通过躯干的波动产生推力而向前游动, 转向时, 七鳃鳗通过调整身体两侧的弯曲程度来改变行进方向。陆生四足动物发展出更为多样的运动形式以适应复杂多变的环境。两栖动物蝾螈 (salamander) 可通过身体与尾巴的协同摆动实现在水中的游泳, 而依靠四肢的交替伸展与身体摆动实现在陆地上的行走^[1]。小型爬行类蜥蜴除了借助四足的交替运动和身体的侧向波动来爬行外, 还具有四足慢步行走、四足小跑和两足快跑等运动形式, 随着移动速度的增加, 股骨由水平状态逐渐接近垂直状态^[2-3]。

四足哺乳类在空间中移动时表现出不同的步态。步态是指以协调且固定的模式移动四肢的方

式, 行为学研究显示, 步态的选择与移动速度紧密相关^[4]。通常有慢步 (walk 或 amble, 一条腿处于摆动状态)、对角小跑 (trot 或 canter, 如左前和右后肢同时摆动)、单侧小跑 (pace, 如左前和左后肢同时摆动) 和奔跑 (gallop, 两前肢或两后肢同时摆动) 等步态, 移动速度依次提高^[5]。大部分四足哺乳动物在进行觅食等探索性活动时, 通常采用对角小跑的方式, 这是最节省能量的状态, 运动的控制和协调相对简单, 并且可以作为快速奔跑前的过渡状态。而在高速运动时, 身体两侧前 (后) 肢同步活动 (gallop), 这有助于它们在追捕猎物或逃避天敌时能够迅速加速至最大速度, 随后又能够迅速减速。这种低速和高速移动时步态不一致的独特运动方式, 使得四足哺乳动物无论是在寻找食物时, 还是面临危险之际都展现出卓越的适应能力。

鸟类除了具有与四足哺乳类相似的交替行走或跳跃式奔跑方式, 还拥有独特的飞行能力。鸟类的飞行主要有 4 种方式, 分别是扑翼飞行 (flapping)、悬飞 (hovering)、滑行 (gliding) 以

* 通讯联系人。

Tel: 010-58807720, E-mail: sunyingyu@bnu.edu.cn

收稿日期: 2024-09-06, 接受日期: 2025-03-06

及翱翔 (manoeuvring)^[6]。扑翼飞行是鸟类最基本的飞行状态, 在起飞之际, 鸟类的翅膀猛烈扑打以产生升力与推力, 由此离地飞翔; 悬飞指的是鸟类升空后停留在空中的运动状态, 此时具有较高的扑翼频率; 当鸟类获得足够的升力后, 会从某一高度向前下方飞行, 即滑行; 翱翔则是鸟类从大气的气流中获得能量的运动方式^[6]。在鸟类从起飞到降落的过程中, 这4种方式协同配合、紧密相连。因此, 鸟类的运动方式更为复杂多样, 其运动控制相关神经通路的探讨也受到关注。

研究表明, 无论是水生动物、陆生动物, 还是飞行动物, 位移运动的实现皆需激活相关神经回路, 以协调躯干、附肢等部位不同肌肉群的活动。参与运动控制的神经环路广泛分布于大脑皮质、基底神经核、小脑、脑干以及脊髓等各级中枢神经系统, 它们之间通过复杂的神经通路相互作用, 以实现对身体运动的精细调控。其中, 中脑运动区 (mesencephalic locomotor region, MLR) 发挥了核心作用^[7], 这一区域在不同物种中展现出高度的保守性, 从原始的脊椎动物七鳃鳗到两栖类和爬行

类, 再到哺乳类和鸟类, MLR在解剖位置和功能上均呈现出显著的相似性。MLR位于中脑和后脑的交界处 (图1), 电刺激MLR能引发不同物种的位移运动, 如七鳃鳗的游泳、蝾螈的步行和游泳、哺乳动物的行走和奔跑、鸟类的飞行等。除了能够启动运动外, MLR的激活还可通过调节下游神经元的活动, 精细调控运动的速度和节律。此外, MLR通过接收来自大脑皮质、基底神经核、小脑等高级中枢的输入信号, 整合感知、认知和情绪信息, 从而产生目标导向的运动行为。这种多源信息的整合使得MLR能够根据动物的内部状态和外部环境, 灵活调整运动方式和速度, 以保证动物在特定环境下的生存能力和适应性。

本文旨在通过比较不同动物MLR的结构和功能, 深入探讨MLR在不同物种中的保守性和衍化特征, 以揭示MLR在不同进化背景下的适应性变化。通过系统总结MLR的研究进展, 以期为鸟类MLR的确切定位以及深入揭示飞行运动的复杂调控机制提供线索。

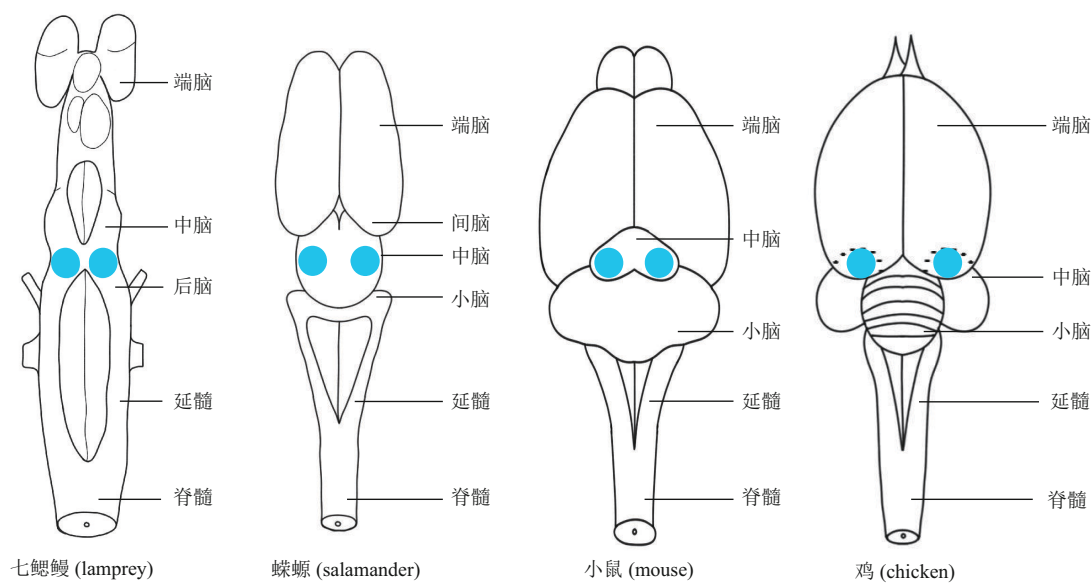


Fig. 1 Comparison of the anatomical locations of the MLR across different animal species^[8]

图1 不同动物MLR解剖位置的比较^[8]
蓝色部位为MLR。

1 中脑运动区 (MLR)

1.1 七鳃鳗MLR

七鳃鳗作为现存最为古老的无颌类脊椎动物之

一, 处于从无脊椎动物向脊椎动物进化的关键过渡阶段, 在进化树上占据着举足轻重的地位^[9]。其神经系统已分化出相对复杂的结构, 呈现出与有颌鱼类、两栖类以及爬行类相似的特征^[9], 因此在

过去的数十年间,七鳃鳗一直作为重要的研究对象,用以探究运动控制及感觉运动整合的神经机制。Dubuc等^[10]发现,在七鳃鳗中脑的被盖背侧(dorsal tegmentum)靠近半环隆枕(torus semicircularis, Tos)和脑室的区域进行电刺激(2~10 Hz, 0.1~5.0 μ A),能够引发七鳃鳗的游泳行为,该区域被认定为七鳃鳗的MLR。在对MLR进行电刺激的1~10 s内,七鳃鳗即能启动游泳,并在经几个周期后,会形成稳定的游泳姿态。在刺激期间(最长可达45 s)游泳运动可持续进行。随着刺激频率的增加,游泳运动的频率也随之升高;同时,随着刺激强度的增大,运动力度也会增强,表现出明显的运动分级调控特征^[11]。当电刺激停止时,游泳动作不会立即消失,而是逐渐减弱力度,最终停止^[11]。组织化学结果显示,有效的MLR刺激位点与胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)阳性标记的胆碱能神经元共定位,这表明产生运动驱动的MLR神经元与胆碱能神经元群存在密切关联^[11]。

进一步研究发现,MLR通过作用于脑干网状结构中的脑干网状脊髓神经元(reticulospinal neuron, RSN)来启动和调节游泳运动^[12-13]。依据组织学特征,脑干网状结构可细分为4个核团,分别为中脑网状核(mesencephalic reticular nucleus, MRN)、前菱脑网状核(anterior rhombencephalic reticular nucleus, ARRN)、中菱脑网状核(middle rhombencephalic reticular nucleus, MRRN)及后菱脑网状核(posterior rhombencephalic reticular nucleus, PRRN)^[12]。其中,MRRN和PRRN作为脑干网状结构的两个关键核团,承担着整合上游信号并将信号传递至脊髓的枢纽作用^[14]。RSN大多为谷氨酸能神经元。实验发现,在电刺激MLR之前或运动过程中,向MRRN注射谷氨酸受体的拮抗剂,会显著提高引发运动的刺激阈值或导致游泳频率降低,表现出运动抑制的效果^[10-12, 14]。这表明,MRRN神经元在MLR诱导的运动启动和维持过程中发挥着关键作用。然而,阻断PRRN中的谷氨酸能信号并不会完全阻止游泳行为的发生,尽管也导致游泳频率的下降^[12]。因此,与MRRN不同,PRRN神经元并非运动启动的必要条件,其主要功能在于运动活动的调节。解剖学研究证明,MLR与MRRN之间存在直接的神经联系,从而进一步支持了MLR通过网状脊髓神经元控制脊髓运动环路观点^[11]。综上所述,七鳃鳗的研究揭示

了MLR在启动和调节游泳运动中的核心作用。MLR通过对不同RSN活动的精细调控,实现了运动的启动与动态调节,赋予个体在复杂水环境中的导航能力。这些发现为深入理解其他物种MLR的功能及作用机制提供了重要线索。

1.2 两栖类与爬行类MLR

两栖动物蝾螈具备在水陆两栖环境中生存的能力,展现出两种典型的运动模式,即游泳与陆地行走(terrestrial stepping)^[1]。蝾螈在陆地上行走时,身体贴近地面,主要依靠四肢交替移动和身体的摆动。研究发现,在蝾螈中脑尾侧的特定区域实施电刺激(5~15 Hz, 0.1~10 μ A, 波宽2 ms),可以诱导其呈现行走与游泳两种运动模式^[1]。当电刺激强度处于阈值水平(15 Hz, 0.5~3.5 μ A)时,可激活蝾螈身体同一侧的躯干肌肉组织,并产生节律性的肢体运动,这与其自然行走状态下的表现一致,并且移动频率随刺激强度的逐步增加而加快。当电流强度达到2.0~5.5 μ A时,蝾螈的四肢会紧贴 in 体壁两侧,表现出躯干游泳运动^[1]。这表明蝾螈脑内也存在特定的MLR结构,该结构不仅在运动的启动中发挥关键作用,其激活程度还直接决定了所呈现的运动模式。此外,研究还发现,MLR刺激位点处同样存在ChAT阳性标记的胆碱能神经元^[1]。

目前尚缺乏有关爬行动物MLR的功能性研究,但Wang等^[15]利用组织化学方法在壁虎的中脑区域发现了具有ChAT阳性标记的大细胞群,其恰好位于中脑与后脑交界的外侧峡部被盖处。这一细胞群在解剖位置和组织化学特征上与其他物种的MLR高度一致,为爬行动物中MLR的存在提供了证据。

1.3 哺乳类MLR

1.3.1 哺乳类MLR的定义

Shik等^[7]在猫中首先发现,电刺激其中脑的特定区域可以触发运动,并且对该区域的电刺激能够分级调控运动模式。例如,在低强度刺激时动物表现出行走行为、中等强度刺激时出现小跑、高强度刺激时则开始疾驰^[8, 16]。最初,这一区域被认为是楔形核(cuneiform nucleus, CnF),随后,Garcia-Rill等^[17]在大鼠中发现,电刺激脚桥核(pedunculopontine nucleus, PPN)也能引发类似的效应。因此,CnF与PPN被定义为哺乳类的MLR,它们在哺乳动物运动的分级调控中发挥重要作用。CnF与PPN是中脑内的相邻结构,两者的边界并不

明确 (图2, 3) [18]。

1.3.2 哺乳类MLR的解剖学研究

CnF的研究最初主要在大鼠中开展。目前,除了大鼠之外,在小鼠、猫及人类等的中脑也发现了这一结构 [8]。大鼠中, CnF 位于下丘 (inferior colliculus, IC) 的腹侧, 其内侧紧邻三叉神经中脑核, 外侧靠近外侧丘系背核。从IC的尾端开始, CnF 的边界向吻端延伸, 直至被盖小细胞核 (microcellular tegmental nucleus, MiTg) 的外侧 [18-19]。Paxinos 和 Watson [20] 将大鼠的 CnF 分为3层, 其中间部分和腹侧部分处于中脑和后脑的交界

处, 即峡部 (isthmus), 其背侧部分位于中脑。Puelles 等 [21] 将位于腹侧浅表部位的第一层 CnF 重新命名为臂下核 (subbrachial nucleus, SubB), 将位于中间部位的第二层称为前楔形核 (precuneiform nucleus, PrCnF) (图2)。哺乳动物的研究表明, CnF 中含有囊泡型谷氨酸转运蛋白2 (vesicular glutamate transporter type 2, Vglut2) 阳性标记的谷氨酸能神经元和囊泡型γ-氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 转运蛋白 (vesicular GABA transporter, VGAT) 阳性标记的 GABA 能神经元 (图3) [8, 16]。

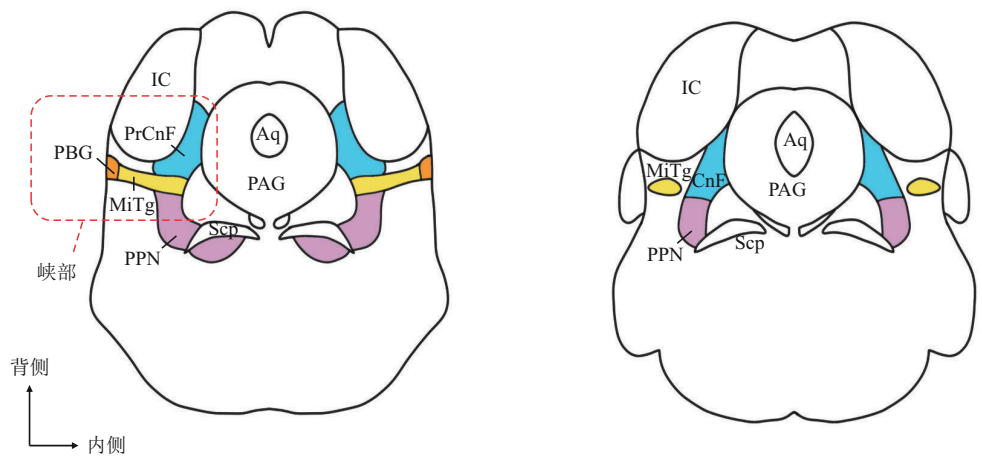


Fig. 2 The coronal section of the mouse brain shows the anatomical location of the midbrain isthmus [20-21]

图2 小鼠脑冠状切面示中脑峡部解剖位置 [20-21]

左图示小鼠CnF中间层, 右图示CnF背侧层。Aq: 中脑水管 (aqueduct); CnF: 楔形核 (cuneiform nucleus); IC: 下丘 (inferior colliculus); MiTg: 被盖小细胞核 (microcellular tegmental nucleus); PAG: 导水管周围灰质 (periaqueductal gray); PBG: 二叠体旁核 (parabigeminal nucleus); PPN: 脚桥核 (pedunculo-pontine nucleus); Scp: 小脑上脚 (superior cerebellar peduncle)。

PPN 也称为脚桥被盖核 (pedunculo-pontine tegmental nucleus, PPTg), 是中脑被盖和脑桥上方的关键结构。这一区域在进化上高度保守, 可以在七鳃鳗 [10]、猫 [22]、猴子 [23]、猪 [24] 和大鼠 [8, 25] 等多物种中观察到。胆碱能神经元的存在是 PPN 最典型的组织化学特征, 因此可使用 ChAT 来标记 PPN 区域 [1, 8-9, 12, 16]。在小鼠中, PPN 内侧为小脑上脚 (superior cerebellar peduncle, Scp), 背侧与 CnF 相邻 [26-27] (图2, 3)。在人类中, PPN 被细分为两个亚核, 分别是弥散亚核 (pedunculo-pontine nucleus pars dissipatus, PPNd) 及致密亚核

(pedunculo-pontine nucleus pars compacta, PPNc)。PPNd 含有中型到大型的多边形胆碱能神经元, PPNc 则含有大量中小型的梭形或三角形胆碱能神经元 [18]。目前研究已证实, 哺乳动物的 PPN 除了胆碱能神经元外, 还包含谷氨酸能和 GABA 能神经元。谷氨酸能神经元可能介导运动的启动和维持, 而胆碱能神经元和 GABA 能神经元则负责运动节律的调节。研究者利用体视学方法统计了大鼠 PPN 的神经元数量, 结果显示, 胆碱能神经元的数量最少 (25%), 其次是 GABA 能神经元 (32%), 谷氨酸能神经元数量最多 (43%)。并且, 谷氨酸

能和胆碱能神经元主要集中在PPN尾部, GABA能神经元则集中在PPN吻部^[27]。然而, 人类PPN中胆碱能神经元与GABA能神经元都集中在吻侧。由此可见, 不同物种中PPN神经元的排布存在较大差异^[28]。

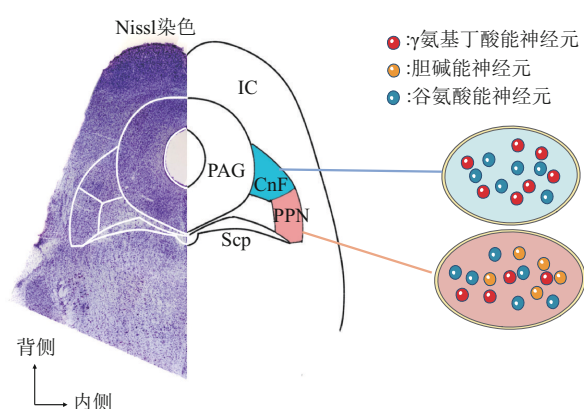


Fig. 3 The coronal section of the mouse midbrain illustrates the anatomical location of MLR and its neuronal types [8, 16, 29]

图3 小鼠中脑冠状切面示MLR的解剖位置及其神经元类型 [8, 16, 29]

左半侧示小鼠脑冠状切面Nissl染色图像。CnF: 楔形核 (cuneiform nucleus); IC: 下丘 (inferior colliculus); PAG: 导水管周围灰质 (periaqueductal gray); PPN: 脚桥核 (pedunculo-pontine nucleus); Scp: 小脑上脚 (superior cerebellar peduncle)。图片中部分组件来自<https://smart.servier.com/>。

1.3.3 哺乳类MLR的功能研究

早期的电刺激实验初步确定了MLR的大致位置和功能, 但由于电刺激技术在空间分辨率上的局限性, 多年来一直难以精细分析MLR及其下游靶区特定神经环路的功能。随着新型示踪病毒和光遗传技术在神经科学领域的广泛应用, 研究者对MLR的功能有了更深入和细致的认识。

光遗传技术通过基因操作手段, 将光敏感蛋白基因借助病毒载体导入特定神经元, 使这些神经元能够对特定波长的光产生响应, 从而实现对神经元活动的精确控制。常用的光敏感蛋白包括通道视紫红质2 (channelrhodopsin-2, ChR2) 等^[30]。Caggiano等^[31]利用光遗传技术将携带ChR2和荧光蛋白基因及LoxP位点的腺相关病毒载体 (AAV-DIO-ChR2-eYFP/mCherry) 注射到Vglut2-Cre转基因小鼠的MLR中, 借助Cre-LoxP系统实现了ChR2在谷氨酸能神经元中的特异性表达。在小鼠CnF或

PPN植入光纤后, 可以特异性激活这些神经元。结果显示, 刺激小鼠CnF的谷氨酸能神经元能够启动运动行为, 随着刺激频率从5 Hz增加到50 Hz, 运动速度也随之上升, 从而引发从步行到小跑再到奔跑的所有步态。激活PPN尾侧的谷氨酸能神经元虽然也能启动运动, 但仅能引起缓慢交替的步态; 激活PPN腹侧的谷氨酸能神经元不仅无法引发运动, 还会减慢正在进行的运动, 促使步态转向慢走甚至停止。相应地, PPN神经元在动物低速运动时放电活动更为频繁, 而CnF神经元在动物高速运动时更为活跃^[29]。

Dautan等^[32]和Josset等^[33]结合光遗传技术、行为学分析和肌电图 (electromyogram, EMG) 进一步发现, 靶向激活CnF谷氨酸能神经元能够增加小鼠在旷场实验中的运动距离, 小鼠在跑台实验中也有更好的表现。EMG结果显示, CnF激活引发短暂的双侧肢体的肌肉收缩, 这与频率依赖的运动活动一致。相比之下, 刺激PPN谷氨酸能神经元会导致运动活动减少和滑倒次数增加, 并观察到小鼠同侧肢体肌肉张力持久增加, 这可能与运动前的准备和姿势调节有关。

上述研究表明, CnF和PPN神经元在运动控制中扮演着不同的角色。CnF神经元负责启动运动并引发快速运动, 因此可能参与快速逃避行为。PPN神经元则通过增加肌肉张力来为运动做准备, 并调节运动, 可能参与相对缓慢的运动形式, 如觅食等探索性行为。MLR在区域上的分工或异质性使得动物能够根据不同环境的需求和行为目标, 灵活调整运动方式和速度, 从而提高生存和适应能力。

除谷氨酸能神经元外, MLR中的胆碱能神经元也发挥着重要作用。小鼠中的研究显示, PPN胆碱能神经元在激活后不会引发运动, 但能够增加伸肌运动的持续时间, 并减缓运动节律^[26]。这意味着该类神经元在运动启动过程中并非关键因素, 但它们可能对运动的进行速度和步态起着重要的调节作用^[23, 29, 31, 34]。在帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 和进行性核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy, PSP) 患者中发现, PPN胆碱能神经元出现明显的变性和数量减少, 这些患者所表现出的走路姿势不稳和步态冻结 (freezing of gait, FOG) 很可能与该类神经元的病变有关^[35]。深入研究MLR在这些疾病中的作用机制, 有助于开发新的治疗策略和干预手段。

在最近的研究中, Juárez等^[36]揭示了MLR的

多巴胺系统在运动控制中的作用。MLR接受中脑黑质多巴胺能纤维的输入, MLR内不同类型的多巴胺受体可能发挥不同的功能。他们首先利用RNAscope, 一种新型的RNA杂交技术, 精确检测了小鼠MLR中D1和D2型多巴胺受体的分布特征。结果显示, 在CnF和PPN中, 约有相似比例的谷氨酸能神经元分别表达D1受体(30%)和D2受体(40%~50%), 而PPN中的胆碱能神经元倾向于富集D2受体(27%), 仅少量(3%)表达D1受体。他们进一步通过光遗传技术特异激活表达D1或D2受体的神经元, 即D1型或D2型神经元^[36]。结果表明, 激活CnF中的D1型神经元能够增加小鼠的运动启动次数、延长运动时间, 同时减少静止时间, 体现了D1神经元在运动启动中的兴奋性作用。激活D2神经元则表现出相反的效果: 动物运动速度降低、运动启动次数减少、运动时间缩短, 而静止时间增加, 这表明, D2神经元可能对正在进行的运动起到抑制性作用^[36]。

与CnF类似, 激活PPN中的D1神经元能够提高小鼠的运动速度和运动启动次数, 延长运动时间, 并减少静止时间^[36]。然而激活PPN的D2神经元会引发小鼠的身体和头部向受刺激侧转动, 并且随着光刺激强度的增加, 小鼠运动的角速度也随之增加, 这表明PPN中D2神经元能够控制同侧转向速度^[36]。由此可见, 不同类型多巴胺受体在分布和功能上的差异对于CnF和PPN神经环路的精细调控至关重要。

综上所述, 随着光遗传学技术的应用, 对于哺乳类MLR中特定类型神经元在运动控制中的关键作用已获得较详细的解析。不同类型神经元参与的特定神经环路在功能上的分工与相互作用, 为运动控制的多样性和精确性提供了基础。然而目前对于MLR中GABA能神经元的详细作用机制, 以及MLR是否还受到其他神经递质系统的调控, 仍有待进一步的研究。

1.3.4 MLR与其他脑区的联系

MLR接收来自多个脑区的大量输入信息, 其中, CnF和PPN的输入连接存在显著差异。通过单突触狂犬病毒示踪实验发现, PPN的谷氨酸能神经元主要接受来自基底神经核、中脑内的其他结构以及延髓内的部分核团的纤维输入, 而CnF谷氨酸能神经元较少接受基底神经核的输入, 却受到中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray matter, PAG)和上丘(superior colliculus, SC)等中脑结构的

强大支配^[37-38](图4)。这种输入连接上的差异性进一步支持了CnF和PPN的不同功能: CnF主要参与逃避行为, 而PPN作为基底神经核所发起运动的主要下游成分, 倾向于介导缓慢的探索性行为^[39]。

前已述及, 中脑黑质(substantia nigra, SN)与MLR关系密切, 两者的相互作用对于运动控制至关重要。黑质分为两个部分: 黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNc)和黑质网状部(substantia nigra pars reticulata, SNr)。Roseberry等^[29]发现, SNr的GABA能神经元可以向PPN传递信号, 抑制这些神经元的活动, 能够改善小鼠的PD样症状^[40]。此外, 在大鼠、小鼠、蝾螈和七鳃鳗中均发现^[41-44], 激活SNc中的多巴胺能神经元可以显著增加PPN的细胞外多巴胺水平。PPN与SNc之间的连接是双向的, 这种相互作用可能形成一个兴奋性反馈回路, 有助于增强和维持持续的运动行为。研究表明, 这种双向投射关系不仅参与运动行为的调控, 还可能涉及睡眠与觉醒的调节^[45-47]。

与七鳃鳗类似, 哺乳动物的研究也显示, MLR通过下游的脑干网状结构将运动指令传递到脊髓的效应回路^[16]。其中, 脑桥内侧的脑桥吻侧网状核(oral pontine reticular nucleus, PnO)和脑桥尾侧网状核(caudal pontine reticular nucleus, PnC), 以及延髓内侧的延髓网状结构(medullary reticular formation, MRF)可能发挥着重要作用。MRF由巨细胞网状核(gigantocellular reticular nucleus, Gi)和网状大细胞核(reticular magnocellular nucleus, Mc)组成, Mc根据位置不同又分为外侧网状旁巨细胞核(lateral paragigantocellular nucleus, LPGi), 巨细胞网状核 α (alpha part of the gigantocellular reticular nucleus, GiA)和腹侧网状核(ventral part of the gigantocellular nucleus, GiV)^[16, 48](图4)。研究发现, 单独激活LPGi即可驱动小鼠向前运动, 而抑制LPGi中的谷氨酸能神经元会减弱CnF所诱导的运动行为, 这表明, LPGi是介导CnF所诱导行为的下游结构(图4), 对调节快速运动发挥关键作用^[49]。PPN中的谷氨酸能神经元可以向MRF中的多个核团(包括LPGi、Gi、GiA、GiV等)传递信号(图4)^[26], 研究表明, 在动物执行探索性任务时, GiA、GiV或Gi可能通过激活抑制性神经元来介导运动的停止, 而这一过程可能受到PPN的调

控。因此,可以推测 CnF 和 PPN 通过激活不同的下游神经环路,分别产生快速逃避或缓慢探索等不同的行为模式。

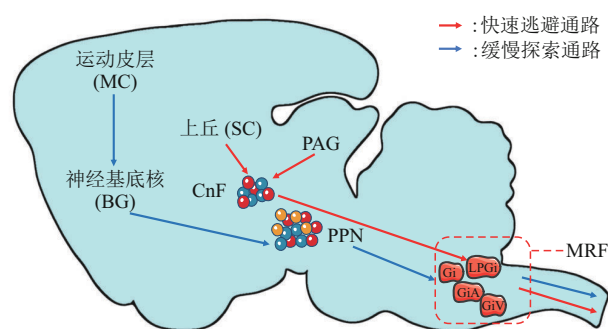


Fig. 4 CnF and PPN mediate different motor pathways [39, 47]

图4 CnF与PPN介导不同的运动通路 [39, 47]

外侧旁巨细胞核 (LPGi) 接收来自楔形核 (CnF) 和脚桥核 (PPN) 谷氨酸能神经元的信号。PPN 的谷氨酸能神经元向 MRF 区域传递信息的方式更为广泛, 包括巨细胞网状核 (Gi), 腹侧 (GiV), α 部分 (GiA)。图片中部分组件来自 <https://smart.servier.com/>。

2 鸟类MLR

近十几年来,在鸽子中的多项电刺激实验表明^[50-53],鸟类中脑内的多个区域可以通过电刺激诱发不同的运动行为,例如前进、起飞、左右转向等。这些区域包括内侧网状结构 (reticular formation, FRM)、蓝斑核 (locus coeruleus, LoC)、中脑丘间核 (intercollicular nucleus, ICo)、圆核 (rotundus nucleus, RT)、枕中脑束 (occipitomesencephalic tract, OM) 和带状核 (taeniaformis nucleus, TN) 等。然而,目前尚不清楚鸟类中脑的哪些区域作为 MLR 发挥作用。一般来说,能够启动位移运动并以分级方式控制运动强度的区域,才可被称为“运动中枢 (locomotor center)”,例如哺乳类和七鳃鳗的 MLR^[9]。

鸟类在飞行时,前肢(翅膀)同步拍打,类似于四足哺乳类在逃避反应时的步态。此外,在觅食时,鸟类展现出与哺乳类相似的探索步态,表现为两侧后肢的交替运动。因此,鸟类的 MLR 可能与哺乳类相似,也由不同的结构组成,分别类似于哺乳类的 PPN 和 CnF。通过比较鸟类与哺乳类等其他

物种中脑内的相关结构,可以为鸟类 MLR 的准确定位以及深入揭示鸟类飞行运动的复杂调控机制提供重要线索。

2.1 鸟类的PPN

如前所述,在七鳃鳗及多种哺乳类的中脑内,PPN 这一解剖结构已被广泛观察到,其中胆碱能神经元的存在是 PPN 的典型组织化学特征^[15]。基于此,1954 年 Olszewski 和 Baxter^[54] 采用免疫组化方法对鸟类的类似结构进行了鉴定。参照其他物种中 PPN 的解剖学位置,他们在鸡和鸽子中脑内的相似区域也发现了可以被 ChAT 标记的细胞群。该区域位于黑质的腹侧,并与腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 相邻^[55-56],被命名为 PPTg,这一区域富含较大且形状不规则的 ChAT 阳性细胞。但其他鸟类中尚无该区域的详细报道。此外,目前也尚未开展功能性实验来证实 PPTg 区域对鸟类飞行运动的贡献。

2.2 鸟类的CnF

目前尚不能确定鸟类中脑内与哺乳类 CnF 相对应的具体结构。然而,通过一系列功能性实验和比较解剖学研究,研究人员推测鸟类的 ICo 和峡核大细胞部 (nucleus isthmi pars magnocellularis, ImC) 可能与哺乳类 CnF 具有同源性。相关证据如下文所示。

2.2.1 ICo

Sholomenko 等^[57] 通过向去大脑的加拿大黑雁 (*Branta canadensis*) 或绿头鸭 (*Anas platyrhynchos*) 的 ICo 中注射卡巴胆碱 (50 mmol/L, 一种胆碱能受体激动剂),观察到在药物注射后 2 min 内,动物开始行走,并且这种行走行为能够持续长达 30 min。该结果表明,ICo 能够显著促进鸟类的运动行为。近年来,研究还发现,通过向鸽子的 ICo 植入电极,并在动物清醒状态下对该区域进行刺激,能够引发鸽子睁眼、鸣叫及扇翅等行为^[52]。这些发现进一步表明,鸟类 ICo 能够启动运动,因此其在功能上可能类似于哺乳动物的 CnF。

Cabot 等^[58] 通过神经示踪实验推测鸟类的 ICo 与哺乳动物的 CnF 在神经连接方面可能存在相似性。然而,需要注意的是,ICo 富含胆碱能神经元,这一特征与 CnF 不含有胆碱能神经元的特征并不相符^[57]。随着研究的深入, Kingsbury 等^[59] 通过比较雀类与小鼠的免疫组化结果,揭示出鸟类 ICo 与哺乳动物中脑 PAG 存在结构和功能上的相似

性。具体而言, 与小鼠背侧PAG类似, ICo区域具有表达一氧化氮合酶的神经元和肽能神经元。c-Fos表达实验进一步显示, ICo在斑胸草雀(*Taeniopygia guttata*)与紫耳蓝饰雀(*Uraeginthus granatina*)中扮演着介导防御行为的关键角色, 其功能与小鼠的PAG极为相似^[59]。基于这些发现, 研究者推测ICo可能与哺乳动物的PAG具有高度同源性。近期在哺乳类的研究中证实了CnF与PAG之间的紧密联系。Bindi等^[60]通过向猫的CnF注射神经示踪剂, 发现CnF与PAG之间具有强烈的双向投射关系, 他们由此推测CnF很可能由PAG的尾部延伸而来。这些研究结果为深入理解鸟类ICo与哺乳类CnF之间的相似性提供了有力证据, 但关于鸟类ICo是否确实与哺乳类CnF同源, 仍需进一步探索和证实。

2.2.2 ImC

如前所述, 哺乳类的CnF位于中脑与后脑交界处的峡部(isthmus)附近, 该区域还包含被盖小细胞核(MiTg)和二叠体旁核(parabigeminal nucleus, PBG)两个核团(图2)。在鸟类中, 峡

部也由3个部分组成, 分别为半月核(semilunar nucleus, Slu)、峡核小细胞部(nucleus isthmi pars parvocellularis, IpC)和ImC^[61](图5)。其中, Slu富含胆碱能神经元, 可能与哺乳类的MiTg具有同源性^[60-62]。此外, Künzle等^[63]通过对大鼠及龟类视顶盖的投射研究, 推测龟类及鸟类IpC和Slu是哺乳类PBG的同源结构^[15, 64]。因此, 从解剖位置上的对应关系来看, 鸟类的ImC很可能与哺乳类的CnF相对应。有研究者还通过原位杂交技术揭示了鸡的中脑和后脑边界(midbrain-hindbrain boundary, MHB)处中脑前峡(preisthmus)的存在^[62]。此区域包含大细胞前峡部核(magnocellular preisthmus nucleus, MPI), 也称为ImC, 表达特征性中脑标志分子Otx2^[63]。在小鼠中, CnF表层所在区域正处于中脑前峡, 同样表达Otx2^[61]。基于这些发现, 研究者推测ImC可能与哺乳动物的表层楔形核具有同源性^[62], 但这种联系仍需进一步证实。

上述研究为探寻鸟类的MLR提供了重要线索, 未来亟需通过有效的功能性实验来进行验证。

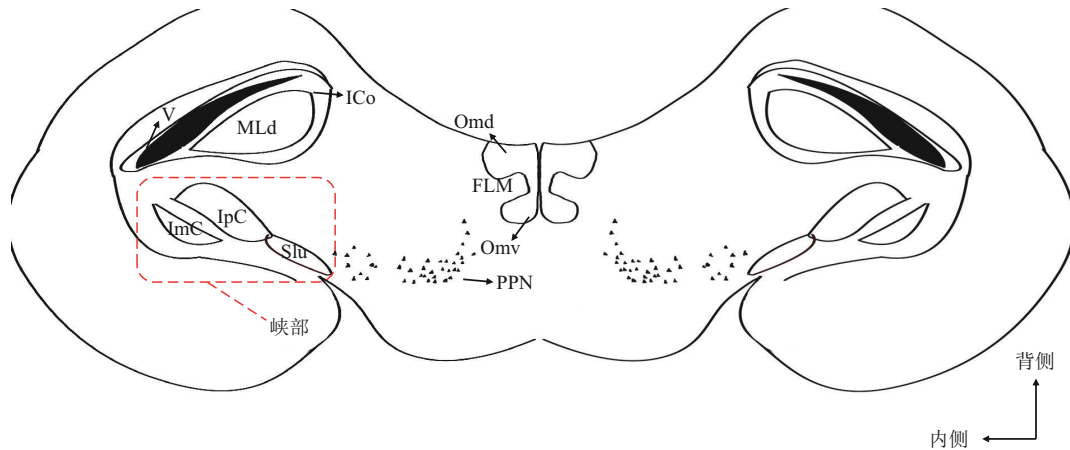


Fig. 5 The coronal section of the zebra finch brain shows the anatomical location of the midbrain isthmus
图5 斑胸草雀脑冠状切面示中脑峡部解剖位置
FLM: 内侧纵束 (fasciculus longitudinalis medialis); ICo: 丘间核 (intercollicular nucleus); ImC: 峡核大细胞部 (nucleus isthmi pars magnocellularis); IpC: 峡核小细胞部 (nucleus isthmi pars parvocellularis); MLd: 中脑外侧核背部 (nucleus mesencephalicus lateralis, pars dorsalis); Omd: 动眼神经核背部 (nucleus nervi oculomotorii, pars dorsalis); Omv: 动眼神经核腹部 (nucleus nervi oculomotorii, pars ventralis); PPN: 脚桥核; Slu: 半月核 (semilunar nucleus); V: 脑室 (ventricle)。

3 总结与展望

MLR的结构和功能在不同物种中表现出高度的保守性, 同时也呈现出一定的多样性, 这很可能

与物种特定的运动行为和生存适应密切相关。MLR包含多种类型的神经元, 例如谷氨酸能、GABA能和胆碱能神经元, 它们在运动控制中发挥着不同的作用。通过与其他脑区的广泛连接,

MLR能够调控运动的启动、加速、减速和停止,而这些连接的特异性是理解MLR如何实现运动精细调控的关键。

随着光遗传学和神经成像等技术在小鼠模型中的广泛应用,能够对MLR中特定类型的神经元及其下游通路进行精确操控和动态监测^[65]。这些技术的突破极大地推动了对MLR功能及其调控机制的深入理解。此外,原位测序技术的发展也使得单细胞水平的空间转录组分析成为可能^[66],为深入解析MLR的分子表达特征提供了有力工具。

然而,目前这些技术的应用主要集中在小鼠等少数模式生物上。未来的研究中,应将这些先进方法进一步拓展至更多物种,尤其是那些具有独特运动模式的物种。例如,鸟类具有卓越的飞行能力,但其MLR的确切定位和具体功能仍不明确。通过对不同物种MLR的结构和功能进行比较分析,可以深入洞察运动控制神经机制在进化历程中的保守特征和演变规律,从而为理解复杂运动行为的神经基础提供更全面的视角。

参 考 文 献

- [1] Cabelguen J M, Bourcier-Lucas C, Dubuc R. Bimodal locomotion elicited by electrical stimulation of the midbrain in the salamander *Notophthalmus viridescens*. *J Neurosci*, 2003, **23**(6): 2434-2439
- [2] Chong B, Wang T, Erickson E, *et al.* Coordinating tiny limbs and long bodies: geometric mechanics of lizard terrestrial swimming. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, **119**(27): e2118456119
- [3] 陆洪良. 生物运动力学分析蜥蜴运动表现的种内种间变异[D]. 南京: 南京师范大学, 2009
Lu H L. Analysis of Intraspecific and Interspecific Variation of Lizard's Sports Performance by Biomechanics[D]. Nanjing: Nanjing Normal University, 2009
- [4] 陈东辉, 佟金, 李重煊, 等. 人和动物的步态与步行机器人. 吉林大学学报: 工学版, 2003, **33**(4): 121-125
Chen D H, Tong J, Li C H, *et al.* *J Jilin Univ Technol Nat Sci Ed*, 2003, **33**(4): 121-125
- [5] 袁闪闪, 吉爱红. 四足动物的运动行为和力学. 机电一体化, 2017, **23**(3): 15-22, 47
Yuan S S, Ji A H. *Mechatronics*, 2017, **23**(3): 15-22, 47
- [6] 陈坤. 三种鸮形态学、飞行运动学特征规律及其仿生研究[D]. 长春: 吉林大学, 2012
Chen K. Morphological and Flight Kinematics Characteristics of Three Owls and Their Bionics Research[D]. Changchun: Jilin University, 2012
- [7] Shik M L, Severin F V, Orlovskii G N. Control of walking and running by means of electric stimulation of the midbrain. *Biofizika*, 1966, **11**(4): 659-666
- [8] Ryczko D. The mesencephalic locomotor region: multiple cell types, multiple behavioral roles, and multiple implications for disease. *Neuroscientist*, 2024, **30**(3): 347-366
- [9] 朱医高, 李军, 逢越, 等. 七鳃鳗: 生物进化和疾病研究的重要模式动物. 遗传, 2020, **42**(9): 847-857
Zhu Y G, Li J, Pang Y, *et al.* *Hereditas (Beijing)*, 2020, **42**(9): 847-857
- [10] Dubuc R, Brocard F, Antri M, *et al.* Initiation of locomotion in lampreys. *Brain Res Rev*, 2008, **57**(1): 172-182
- [11] Sirota M G, Di Prisco G V, Dubuc R. Stimulation of the mesencephalic locomotor region elicits controlled swimming in semi-intact lampreys. *Eur J Neurosci*, 2000, **12**(11): 4081-4092
- [12] Brocard F, Dubuc R. Differential contribution of reticulospinal cells to the control of locomotion induced by the mesencephalic locomotor region. *J Neurophysiol*, 2003, **90**(3): 1714-1727
- [13] Lacroix-Ouellette P, Dubuc R. Brainstem neural mechanisms controlling locomotion with special reference to basal vertebrates. *Front Neural Circuits*, 2023, **17**: 910207
- [14] Le Ray D, Brocard F, Bourcier-Lucas C, *et al.* Nicotinic activation of reticulospinal cells involved in the control of swimming in lampreys. *Eur J Neurosci*, 2003, **17**(1): 137-148
- [15] Wang X Q, Wang W B, Tang Y Z, *et al.* Subdivisions of the mesencephalon and isthmus in the lizard *Gekko gekko* as revealed by ChAT immunohistochemistry. *Anat Rec*, 2021, **304**(9): 2014-2031
- [16] Leiras R, Cregg J M, Kiehn O. Brainstem circuits for locomotion. *Annu Rev Neurosci*, 2022, **45**: 63-85
- [17] Garcia-Rill E, D'Onofrio S, Mahaffey S, *et al.* Pedunculopontine arousal system physiology—implications for schizophrenia. *Sleep Sci*, 2015, **8**(2): 82-91
- [18] 王雪楠. 帕金森病大鼠脚桥核电生理变化的研究[D]. 济南: 山东大学, 2020
Wang X N. Physiological Changes of Pontine Nucleus in Parkinson's Disease Rats[D]. Jinan: Shandong Normal University, 2020
- [19] 张彭三, 王平宇, 朱治远. 大鼠楔形核与下位脑干及脊髓之间的纤维联系—ARG法和HRP法研究. 徐州医学院学报, 1994, **14**(4): 295-299
Zhang P S, Wang P Y, Zhu Z Y. *J Xuzhou Med Univ*, 1994, **14**(4): 295-299
- [20] Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Amsterdam: Elsevier, 1982
- [21] Puelles E, Martinez-de-la-Torre M, Watson C, *et al.* Midbrain// Watson C, Paxinos G, Puelles L. *The Mouse Nervous System*. Cambridge, MA, USA: Elsevier, 2012: 337-359
- [22] Opris I, Dai X, Johnson D M G, *et al.* Activation of brainstem neurons during mesencephalic locomotor region-evoked locomotion in the cat. *Front Syst Neurosci*, 2019, **13**: 69
- [23] Gay M, Belaid H, Rogers A, *et al.* Anatomic-functional mapping of the primate mesencephalic locomotor region using stereotactic lesions. *Mov Disord*, 2020, **35**(5): 789-799
- [24] Chang S J, Santamaria A J, Sanchez F J, *et al.* Deep brain stimulation of midbrain locomotor circuits in the freely moving

- pig. *Brain Stimul*, 2021, **14**(3): 467-476
- [25] Coles S K, Iles J F, Nicolopoulos-Stournaras S. The mesencephalic centre controlling locomotion in the rat. *Neuroscience*, 1989, **28**(1): 149-157
- [26] van der Zouwen C I, Boutin J, Fougère M, *et al*. Freely behaving mice can brake and turn during optogenetic stimulation of the mesencephalic locomotor region. *Front Neural Circuits*, 2021, **15**: 639900
- [27] Luquin E, Huerta I, Aymerich M S, *et al*. Stereological estimates of glutamatergic, GABAergic, and cholinergic neurons in the pedunclopontine and laterodorsal tegmental nuclei in the rat. *Front Neuroanat*, 2018, **12**: 34
- [28] Sébille S B, Rolland A S, Faillot M, *et al*. Normal and pathological neuronal distribution of the human mesencephalic locomotor region. *Mov Disord*, 2019, **34**(2): 218-227
- [29] Roseberry T K, Moses Lee A, Lalive A L, *et al*. Cell-type-specific control of brainstem locomotor circuits by basal Ganglia. *Cell*, 2016, **164**(3): 526-537
- [30] 宋喜君, 劳凤学, 孙雅焯, 等. 光遗传技术中的两种主要光敏蛋白及其在阿尔茨海默病研究中的应用. *生命科学*, 2020, **32**(1): 92-97
- Song X J, Lao F X, Sun Y X, *et al*. *Chin Bull Life Sci*, 2020, **32**(1): 92-97
- [31] Caggiano V, Leiras R, Goñi-Erro H, *et al*. Midbrain circuits that set locomotor speed and gait selection. *Nature*, 2018, **553**(7689): 455-460
- [32] Dautan D, Kovács A, Bayasgalan T, *et al*. Modulation of motor behavior by the mesencephalic locomotor region. *Cell Rep*, 2021, **36**(8): 109594
- [33] Josset N, Roussel M, Lemieux M, *et al*. Distinct contributions of mesencephalic locomotor region nuclei to locomotor control in the freely behaving mouse. *Curr Biol*, 2018, **28**(6): 884-901.e3
- [34] Sébille S B, Belaid H, Philippe A C, *et al*. Anatomical evidence for functional diversity in the mesencephalic locomotor region of primates. *NeuroImage*, 2017, **147**: 66-78
- [35] Zweig R M, Whitehouse P J, Casanova M F, *et al*. Loss of pedunclopontine neurons in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*, 1987, **22**(1): 18-25
- [36] Juárez Tello A, van der Zouwen C I, Dejas L, *et al*. Dopamine-sensitive neurons in the mesencephalic locomotor region control locomotion initiation, stop, and turns. *Cell Rep*, 2024, **43**(5): 114187
- [37] Morgenstern N A, Esposito M S. The basal ganglia and mesencephalic locomotor region connectivity matrix. *Curr Neuroparmacol*, 2024, **22**(9): 1454-1472
- [38] Ferreira-Pinto M J, Ruder L, Capelli P, *et al*. Connecting circuits for supraspinal control of locomotion. *Neuron*, 2018, **100**(2): 361-374
- [39] Gatto G, Goulding M. Locomotion control: brainstem circuits satisfy the need for speed. *Curr Biol*, 2018, **28**(6): R256-R259
- [40] Hu Y, Ma T C, Alberico S L, *et al*. Substantia nigra pars reticulata projections to the pedunclopontine nucleus modulate dyskinesia. *Mov Disord*, 2023, **38**(10): 1850-1860
- [41] Ryczko D, Dubuc R. Dopamine and the brainstem locomotor networks: from lamprey to human. *Front Neurosci*, 2017, **11**: 295
- [42] Ryczko D, Grätsch S, Auclair F, *et al*. Forebrain dopamine neurons project down to a brainstem region controlling locomotion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(34): E3235-E3242
- [43] Arber S, Costa R M. Networking brainstem and basal ganglia circuits for movement. *Nat Rev Neurosci*, 2022, **23**(6): 342-360
- [44] Pérez-Fernández J, Stephenson-Jones M, Suryanarayana S M, *et al*. Evolutionarily conserved organization of the dopaminergic system in lamprey: SNc/VTA afferent and efferent connectivity and D2 receptor expression. *J Comp Neurol*, 2014, **522**(17): 3775-3794
- [45] Dugan B J, Lee H, Peever J. Glutamate neurons in the pedunclopontine tegmental nucleus control arousal state and motor behavior in mice. *Sleep*, 2023, **46**(4): zsac322
- [46] Lin M, Wang Y, Wang Y, *et al*. Electrical activation of the pedunclopontine tegmental nucleus modulates the neuronal activities of the subthalamic nucleus and the substantia nigra pars reticulata in anesthetized rats. *J Neurosci Res*, 2022, **100**(11): 2090-2106
- [47] Noga B R, Whelan P J. The mesencephalic locomotor region: beyond locomotor control. *Front Neural Circuits*, 2022, **16**: 884785
- [48] Brownstone R M, Chopek J W. Reticulospinal systems for tuning motor commands. *Front Neural Circuits*, 2018, **12**: 30
- [49] Bolton A D, Murata Y, Kirchner R, *et al*. A diencephalic dopamine source provides input to the superior colliculus, where D1 and D2 receptors segregate to distinct functional zones. *Cell Rep*, 2015, **13**(5): 1003-1015
- [50] Jang J, Baek C, Kim S, *et al*. Current stimulation of the midbrain nucleus in pigeons for avian flight control. *Micromachines (Basel)*, 2021, **12**(7): 788
- [51] Wang H, Yang J, Lv C, *et al*. Intercollicular nucleus electric stimulation encoded “walk forward” commands in pigeons. *Animal Biol*, 2018, **68**(2): 213-225
- [52] 蔡雷. 鸽子运动脑区探索及其自由清醒状态的运动诱导研究[D]. 南京: 南京航空航天大学, 2014
- Cai L. Exploration of Pigeon Motor Brain Region and Its Exercise Induction in Free Waking State[D]. Nanjing: Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, 2014
- [53] French I T, Muthusamy K A. A review of the pedunclopontine nucleus in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*, 2018, **10**: 99
- [54] Olszewski J, Baxter D. *Cytoarchitecture of the Human Brainstem*. Basel: Karger Publishers, 1954
- [55] Medina L, Reiner A. Distribution of choline acetyltransferase immunoreactivity in the pigeon brain. *J Comp Neurol*, 1994, **342**(4): 497-537
- [56] Sorenson E M, Parkinson D, Dahl J L, *et al*. Immunohistochemical localization of choline acetyltransferase in the chicken mesencephalon. *J Comp Neurol*, 1989, **281**(4): 641-657

- [57] Sholomenko G N, Funk G D, Steeves J D. Avian locomotion activated by brainstem infusion of neurotransmitter agonists and antagonists. I. Acetylcholine excitatory amino acids and substance P. *Exp Brain Res*, 1991, **85**(3): 659-673
- [58] Cabot J B, Reiner A, Bogan N. Avian bulbospinal pathways: anterograde and retrograde studies of cells of origin, funicular trajectories and laminar terminations. *Prog Brain Res*, 1982, **57**: 79-108
- [59] Kingsbury M A, Kelly A M, Schrock S E, *et al.* Mammal-like organization of the avian midbrain central gray and a reappraisal of the intercollicular nucleus. *PLoS One*, 2011, **6**(6): e20720
- [60] Bindi R P, Guimarães C C, de Oliveira A R, *et al.* Anatomical and functional study of the cuneiform nucleus: a critical site to organize innate defensive behaviors. *Ann N Y Acad Sci*, 2023, **1521**(1): 79-95
- [61] Puelles L, Hidalgo-Sánchez M. The midbrain preisthmus: a poorly known effect of the isthmus organizer. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(11): 9769
- [62] Watson C, Shimogori T, Puelles L. Mouse Fgf8-Cre-LacZ lineage analysis defines the territory of the postnatal mammalian isthmus. *J Comp Neurol*, 2017, **525**(12): 2782-2799
- [63] Künzle H, Schnyder H. The isthmus-tegmentum complex in the turtle and rat: a comparative analysis of its interconnections with the optic tectum. *Exp Brain Res*, 1984, **56**(3): 509-522
- [64] Hidalgo-Sánchez M, Martínez-de-la-Torre M, Alvarado-Mallart R M, *et al.* A distinct preisthmus histogenetic domain is defined by overlap of Otx2 and Pax2 gene expression in the avian caudal midbrain. *J Comp Neurol*, 2005, **483**(1): 17-29
- [65] Payne H L, Lynch G F, Aronov D. Neural representations of space in the hippocampus of a food-caching bird. *Science*, 2021, **373**(6552): 343-348
- [66] Shi H, He Y, Zhou Y, *et al.* Spatial atlas of the mouse central nervous system at molecular resolution. *Nature*, 2023, **622**(7983): 552-561

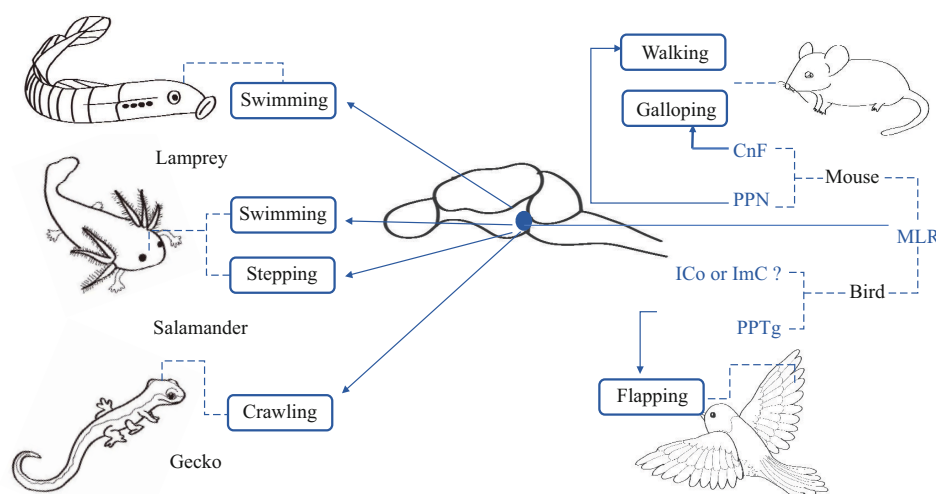
The Mesencephalic Locomotor Region for Locomotion Control

GUO Xing-Chen¹⁾, XIE Yan¹⁾, WEI Xin-Shuo¹⁾, LI Wen-Fen²⁾, SUN Ying-Yu^{1)*}

¹⁾College of Life Sciences, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

²⁾Experimental Teaching Platform, Beijing Normal University Zhuhai Campus, Zhuhai 519087, China)

Graphical abstract



Abstract Locomotion, a fundamental motor function encompassing various forms such as swimming, walking, running, and flying, is essential for animal survival and adaptation. The mesencephalic locomotor region (MLR), located at the midbrain-hindbrain junction, is a conserved brain area critical for controlling locomotion. This review highlights recent advances in understanding the MLR's structure and function across species, from lampreys to mammals and birds, with a particular focus on insights gained from optogenetic studies in mammals. The goal is to uncover universal strategies for MLR-mediated locomotor control. Electrical stimulation of the MLR in species such as lampreys, salamanders, cats, and mice initiates locomotion and modulates speed and patterns. For example, in lampreys, MLR stimulation induces swimming, with increased intensity or frequency enhancing propulsive force. Similarly, in salamanders, graded stimulation transitions locomotor outputs from walking to swimming. Histochemical studies reveal that effective MLR stimulation sites colocalize with cholinergic neurons, suggesting a conserved neurochemical basis for locomotion control. In mammals, the MLR comprises two key nuclei: the cuneiform nucleus (CnF) and the pedunculopontine nucleus (PPN). Both nuclei contain glutamatergic and GABAergic neurons, with the PPN additionally housing cholinergic neurons. Optogenetic studies in mice by selectively activating glutamatergic neurons have demonstrated that the CnF and

* Corresponding author.

Tel: 86-10-58807720, E-mail: sunyingyu@bnu.edu.cn

Received: September 6, 2024 Accepted: March 6, 2025

PPN play distinct roles in motor control: the CnF drives rapid escape behaviors, while the PPN regulates slower, exploratory movements. This functional specialization within the MLR allows animals to adapt their locomotion patterns and speed in response to environmental demands and behavioral objectives. Similar to findings in lampreys, the CnF and PPN in mice transmit motor commands to spinal effector circuits by modulating the activity of brainstem reticular formation neurons. However, they achieve this through distinct reticulospinal pathways, enabling the generation of specific behaviors. Further insights from monosynaptic rabies viral tracing reveal that the CnF and PPN integrate inputs from diverse brain regions to produce context-appropriate behaviors. For instance, glutamatergic neurons in the PPN receive signals from other midbrain structures, the basal ganglia, and medullary nuclei, whereas glutamatergic neurons in the CnF rarely receive inputs from the basal ganglia but instead are strongly influenced by the periaqueductal grey and inferior colliculus within the midbrain. These differential connectivity patterns underscore the specialized roles of the CnF and PPN in motor control, highlighting their unique contributions to coordinating locomotion. Birds exhibit exceptional flight capabilities, yet the avian MLR remains poorly understood. Comparative studies suggest that the pedunclopontine tegmental nucleus (PPTg) in birds is homologous to the mammalian PPN, which contains cholinergic neurons, while the intercollicular nucleus (ICo) or nucleus isthmi pars magnocellularis (ImC) may correspond to the CnF. These findings provide important clues for identifying the avian MLR and elucidating its role in flight control. However, functional validation through targeted experiments is urgently needed to confirm these hypotheses. Optogenetics and other advanced techniques in mice have greatly advanced MLR research, enabling precise manipulation of specific neuronal populations. Future studies should extend these methods to other species, particularly birds, to explore unique locomotor adaptations. Comparative analyses of MLR structure and function across species will deepen our understanding of the conserved and evolved features of motor control, revealing fundamental principles of locomotion regulation throughout evolution. By integrating findings from diverse species, we can uncover how the MLR has been adapted to meet the locomotor demands of different environments, from aquatic to aerial habitats.

Key words locomotion, mesencephalic locomotor region (MLR), cuneiform nucleus (CnF), pedunclopontine nucleus (PPN)

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0393

CSTR: 32369.14.pibb.20240393