

# Univerzita Karlova v Praze

## Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Adéla Pišítková

### **Neurogeneze v dospělém mozku, její regulace a možné funkce**

Neurogenesis in the adult brain, its regulation and possible functions

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Aleš Stuchlík Ph.D.

Praha 2012

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu. Práce byla podpořena granty AV ČR M200111204 a GAČR P303-10-J032.

V Praze, 20. 8. 2012

Podpis:

**Poděkování:**

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli RNDr. Alešovi Stuchlíkovi Ph.D. za vedení bakalářské práce, podnětné připomínky a za čas, který mi věnoval. Dále bych ráda poděkovala rodině a blízkým přátelům za jejich podporu během psaní této práce.

## **Abstrakt**

V této bakalářské práci se budu zabývat neurogenezí v dospělém mozku. Neurogeneze probíhá ve dvou hlavních neurogenních oblastech. Jedna oblast leží v bočních částech komor předního mozku a druhá v *gyrus dentatus* v hipokampu. V komorách předního mozku má neurogeneze význam pro čichové rozlišování a čichovou paměť. V hipokampu je její funkce nejasná, ale existuje několik hypotéz o jejím možném významu. Předpokládáme, že má funkci v separaci vzorců a dále může mít význam v prevenci interference mezi paměťovými stopami. V poslední kapitole se budu zabývat pozitivní a negativní regulací neurogeneze. Mezi pozitivní vlivy můžeme zahrnout volnou fyzickou aktivitu, obohacené prostředí a antidepresiva typu SSRI. Prokazatelný negativní vliv má např. stres, ozáření a cytostatikum Temodal, který se používá k metodické blokáde neurogeneze.

**Klíčová slova:** neurogeneze, hipokampus, subventrikulární zóna, oddělování vzorců, prevence interference, čichové rozlišování, regulace neurogeneze

## **Abstract**

In this thesis I examine neurogenesis in the adult brain. Neurogenesis takes place in two main neurogenic areas. One area is located at the side of the forebrain ventricle and the other in dentate gyrus of the hippocampus. The forebrain ventricle neurogenesis is important for olfactory discrimination and olfactory memory. In the hippocampus, its function is unclear, but there are several hypotheses about its possible significance. We assume it might function in pattern separation and also be involved in preventing interference between memory traces. The last chapter I dedicate to the positive and negative regulation of neurogenesis. The manipulations enhancing neurogenesis include voluntary physical activity, enriched environment and SSRI antidepressants. The negative impact on neurogenesis is exerted among other factors by stress, irradiation and a cytostatic Temodal, which is used methodologically to block neurogenesis.

**Keywords:** neurogenesis, hippocampus, subventricular zone, pattern separation, prevention of interference, olfactory discrimination, regulation of neurogenesis.

## Seznam zkratek:

BLBP	mozkový lipidy-vážíci protein ( <i>brain lipid-binding protein</i> )
BrdU	bromodeoxyuridin
CA	Ammonův roh ( <i>cornu Ammonis</i> )
DCX	doublecortin
DG	<i>gyrus dentatus</i> ( <i>dentate gyrus</i> )
DNA	deoxyribonukleová kyselina ( <i>deoxyribonucleic acid</i> )
EC	entorhinální kůra ( <i>entorhinal cortex</i> )
EGFR	receptor pro epidermální růstový faktor ( <i>epidermal growth factor receptor</i> )
GCL	vrstva glomerulárních buněk ( <i>glomerular cell layer</i> )
GFP	gliální fibrilární kyselý protein ( <i>glial fibrillary acidic protein</i> )
GL	vrstva granulárních buněk ( <i>granular cell layer</i> )
hA	horizontální astrocyt
Ki67	jaderný protein
MCD24	myší homolog lidského CD24-glykoproteinu
NeuN	neuronálně specifický nukleární protein ( <i>neuronal specific nuclear protein</i> )
NSCs	neurální kmenové buňky ( <i>neural stem cells</i> )
NSE	neuronálně-specifická enoláza ( <i>neuron specific enolase</i> )
OB	bulbus olfactorius ( <i>olfactory bulb</i> )
OSN	čichový sensorický neuron ( <i>olfactory sensory neuron</i> )
PG	periglomerulární neuron
PSA-CAM	<i>poly-sialylated neural cell adhesion molecule</i>
rA	radiální astrocyt
RSM	rostrální migrační proud ( <i>rostral migratory stream</i> )
SGZ	subgranulární zóna ( <i>subgranular zone</i> )
SSRI	selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu ( <i>serotonin-selective reuptake inhibitor</i> )
SVZ	subventrikulární zóna ( <i>subventricular zone</i> )
TH+	<i>tyrosin-hydroxylase</i> -pozitivní
Tuj1	neuronálně specifický beta-tubulin

## OBSAH:

1. ÚVOD.....	7
2. HISTORIE NEUROGENEZE V DOSPĚLÉM MOZKU .....	7
3. HLAVNÍ OBLASTI NEUROGENEZE V DOSPĚLÉM MOZKU.....	9
3. 1. HIPOKAMPUS .....	9
3.1.1. GYRUS DENTATUS .....	10
3.1.2. BUNĚČNÉ TYPY SGZ .....	10
3. 2. SUBVENTRIKULÁRNÍ ZÓNA.....	12
3.2.1. TYPY BUNĚK V SVZ .....	12
3.2.2. VÝVOJ A MIGRACE BUNĚK SVZ .....	13
4. PŘEDPOKLÁDANÝ FUNKČNÍ VÝZNAM NEUROGENEZE V DOSPĚLÉM MOZKU .....	15
4. 1. VÝZNAM NEUROGENEZE V <i>GYRUS DENTATUS</i> .....	15
4.1.1. SEPARACE VZORCŮ (angl. pattern separation).....	15
.....	16
4.1.2. PREVENCE INTERFERENCE MEZI PAMĚŤOVÝMI STOPAMI .....	16
4. 2. VÝZNAM NEUROGENEZE V SUBVENTRIKULÁRNÍ ZÓNĚ.....	18
4.2.1. ČICHOVÉ ROZLIŠOVÁNÍ.....	18
5. REGULACE NEUROGENEZE .....	19
5. 1. POZITIVNÍ OVLIVNĚNÍ NEUROGENEZE .....	19
5.1.3. ANTIDEPRESIVA .....	22
5. 2. NEGATIVNÍ OVLIVNĚNÍ NEUROGENEZE.....	23
5.2.1. STRES .....	23
5.2.2. OZAŘENÍ.....	24
6. ZÁVĚR .....	26
7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....	27

## 1. ÚVOD

Po velmi dlouhou dobu platilo dogma, že v nervovém systému savců nevznikají nové neurony a proto nemá neuronální síť žádnou schopnost regenerace. Schopnost regenerace nervového systému není z evolučního hlediska výhodná; je důležité zachovat jeho vysokou stabilitu. První zmínky o změně tohoto dogmatu přišly v 70. letech 20. století, ale bylo potřeba dalších několik let k všeobecnému přijetí objevu neurogeneze v dospělém mozku savců. V mozku jsou dvě hlavní neurogenní oblasti v *gyrus dentatus* (angl. *dentate gyrus*; DG) hipokampu a v subventrikulární zóně (angl. *subventricular zone*; SVZ). V SVZ se předpokládá její funkce pro čichové rozlišování. V DG se předpokládá její vliv na zvýšení hipokampální plasticity a s tím související zlepšení hipokampálních funkcí. V současné době probíhá intenzivní výzkum neurogeneze. Zkoumají se její molekulární mechanismy, vliv prostředí, role v učení a paměťových procesech a její ovlivňování dalšími fyziologickými a patofyziologickými mechanismy centrální nervové soustavy včetně její genetické regulace. Cílem této práce je shrnout dosavadní poznatky o neurogenezi v dospělém mozku, jejím anatomickém umístění, regulaci a předpokládané funkci.

## 2. HISTORIE NEUROGENEZE V DOSPĚLÉM MOZKU

Po roce 1960 se začaly objevovat první práce týkající se nálezu buněčné proliferace v dospělém mozku potkanů. Tyto poznatky byly získány metodou inkorporace značeného thymidinu do DNA. Buněčná proliferace byla poprvé objevena v mozku dospělého potkana (Altman, 1962), jednalo se o gliové buňky a nebylo průkazné, že se jedná i o nové neurony.

Vznik nových nervových buněk byl prokázán až o 3 roky později v subgranulární zóně (SGZ) *gyrus dentatus* (angl. *dentate gyrus*; DG) hipokampu dospělých potkanů (Altman a Das, 1965) a v roce 1969 i v subventrikulární zóně (SVZ) na bočních částech komor předního mozku, ze které směřují nové neurony do *bulbus olfactorius* tzv. rostrálním migračním proudem (Altman, 1969).

Další publikace přinesly objev neurogeneze v jádře vokálního centra kanárek (angl. *vocal control nucleus*), kde vznik nových neuronů koreloval s učením zpěvu (Goldman a Nottebohm, 1983). Nejdůležitější objevy ve výzkumu neurogeneze přišly až v 90. letech.

V roce 1998 byla poprvé prokázána neurogeneze v lidském mozku, pomocí imunofluorescenčně značeného BrdU a jednoho z neuronových markerů, neuronálně specifického nukleárního proteinu (angl. *neuronal specific nuclear protein*; NeuN), calbindinu nebo neuronálně-specifické enolázy (angl. *neuron specific enolase*; NSE). Bylo prokázáno, že lidský hipokampus generuje nové neurony po celý život (Eriksson et al., 1998). Stejným principem byla neurogeneze objevena i u primátů (Gould et al., 1999). Od té doby se neurogeneze zkoumá ze všech různých úhlů. V současné době je neurogeneze u savců včetně primátů prokázána v SGZ DG hipokampu, SVZ komor předního mozku a studie z poslední doby naznačují, že probíhá i v mozkové kůře (Cameron a Dayer, 2008).



### 3. HLAVNÍ OBLASTI NEUROGENEZE V DOSPĚLÉM MOZKU

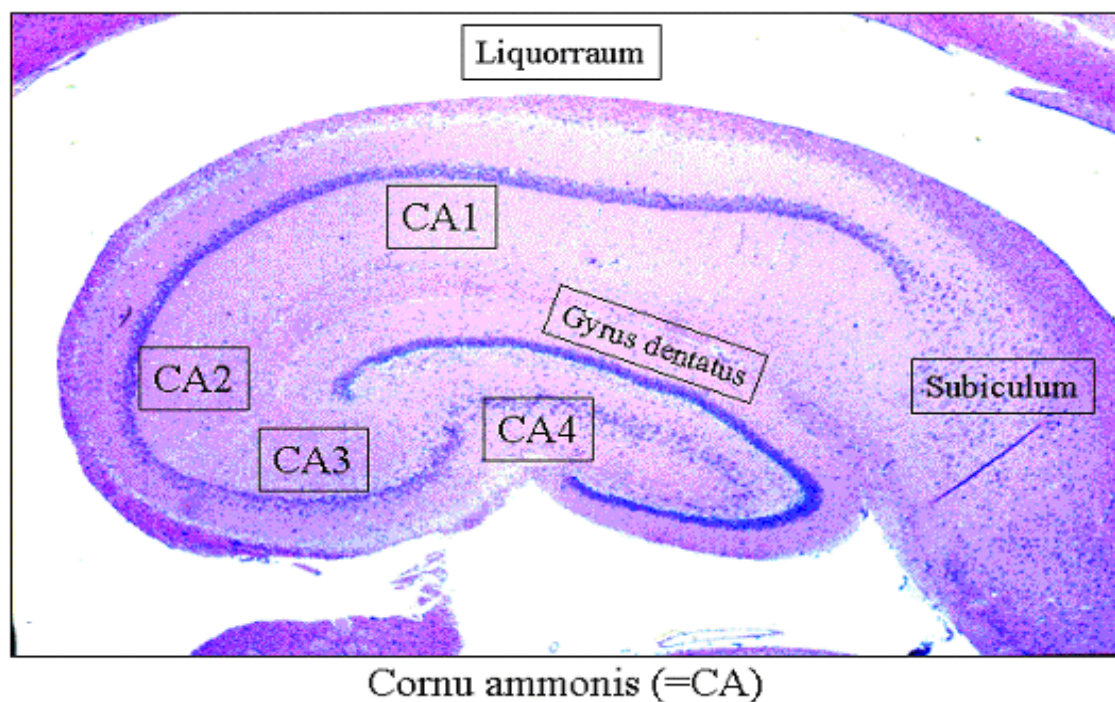
Hlavní neurogení oblasti v dospělém mozku leží v DG hipokampu a SVZ komor předního mozku.

#### 3.1. HIPOKAMPUS

Hipokampus je umístěn v mediální části spánkového laloku koncového mozku, jeden v levé a druhý v pravé hemisféře, jedná se tedy o bilaterální strukturu. Je součástí limbického systému. Hraje důležitou roli v deklarativní, především epizodické paměti, a také v prostorové paměti a navigaci. Ventrální část hipokampu se patrně také účastní regulace emocionality, především anxiety (Bannerman et al., 2004). Skládá se ze tří kortikálních oblastí, které jsou vzájemně propojeny s dalšími limbickými, nekortikálními a subkortikálními oblastmi mozku. Hipokampus se skládá z oddílů DG, subikula a tzv. *hippocampus proper* (obsahující oblasti *Cornu Ammonis*, CA1-CA4). Pyramidové buňky subikula a hipokampu jsou primárními projekčními neurony (tzv. *principal cells*). Jsou propojeny s granulárními buňkami DG a ostatními hipokampálními neurony (Knowles, 1992).

Hipokampus je struktura s výraznou laminací (Amaral a Witter, 1989). Subikulum je rozděleno do dvou vrstev a to vrstvy pyramidální, která obsahuje těla pyramidálních neuronů a do dendritické vrstvy molekulární. CA oblasti hipokampu jsou rozděleny do mnoho vrstev a jejich popis přesahuje rámec této práce. Aferentní vstupy do hipokampu přicházejí z kortikálních a subkortikálních oblastí mozku. Hlavní excitační dráha hipokampální formace se nazývá trisynaptická smyčka a začíná vstupy z entorhinální kůry (angl. *entorhinal cortex*; EC) perforující dráhou do granulárních buněk DG. DG se nachází v okolí *hilus* a špička CA3 rozděluje DG do části subpyramidální, který je uzavřený a leží pod CA1, a infrapyramidální pod CA3 (Cutsuridis et al., 2010). Granulární buňky vedou mechová vlákna (angl. *mossy fibers*) do pyramidových buněk CA3. Z CA3 vedou axony nazývané Schafferovy kolaterály do pyramidových buněk CA1 (Amaral a Witter, 1989). Z CA1 vede jedna větev axonů nazpět do EC. Z hlediska buněčných počtů se EC potkana skládá z cca 675 000 hlavních neuronů, ale pouze asi 112 000 pyramidových buněk z druhé vrstvy EC se propojuje s DG (1 200 000 granulárních neuronů). Oblast CA3 obsahuje cca 250 000 a oblast CA1 400 000 neuronů. Na základě těchto počtů je vidět divergence do DG a následná konvergence počtu buněk do CA3 (Mulders, West, and Slomianka 1997). Divergence vláken z EC do DG dala vzniknout

představě, že tento stupeň hipokampálního zpracování by mohl zprostředkovat separaci vzorců (angl. *pattern separation*; tomuto tématu se krátce věnuji v dalším textu v souvislosti s neurogenézí). Výrazné rekurentní propojení a autoasociativní charakter neuronální sítě v oblasti CA3 vedla naopak badatele k představě, že tato oblast může alespoň částečně zodpovídat za doplnění vzorců (angl. *pattern completion*). Dále je důležitá cholinergní a GABAergní inervace hipokampu z mediálního septa (Amaral a Witter, 1989).



**Obr. 1.** Hipokampus a jeho oblasti (Podle Schubert, 2003)

### 3.1.1. GYRUS DENTATUS

V dospělém mozku probíhá neurogenese v DG. DG se skládá ze tří vrstev neuronů: molekulární, granulární a polymorfni (známé také jako *hilus*). Na rozhraní polymorfni a granulární vrstvy leží SGZ, kde probíhá neurogenese (Amaral a Witter, 1989).

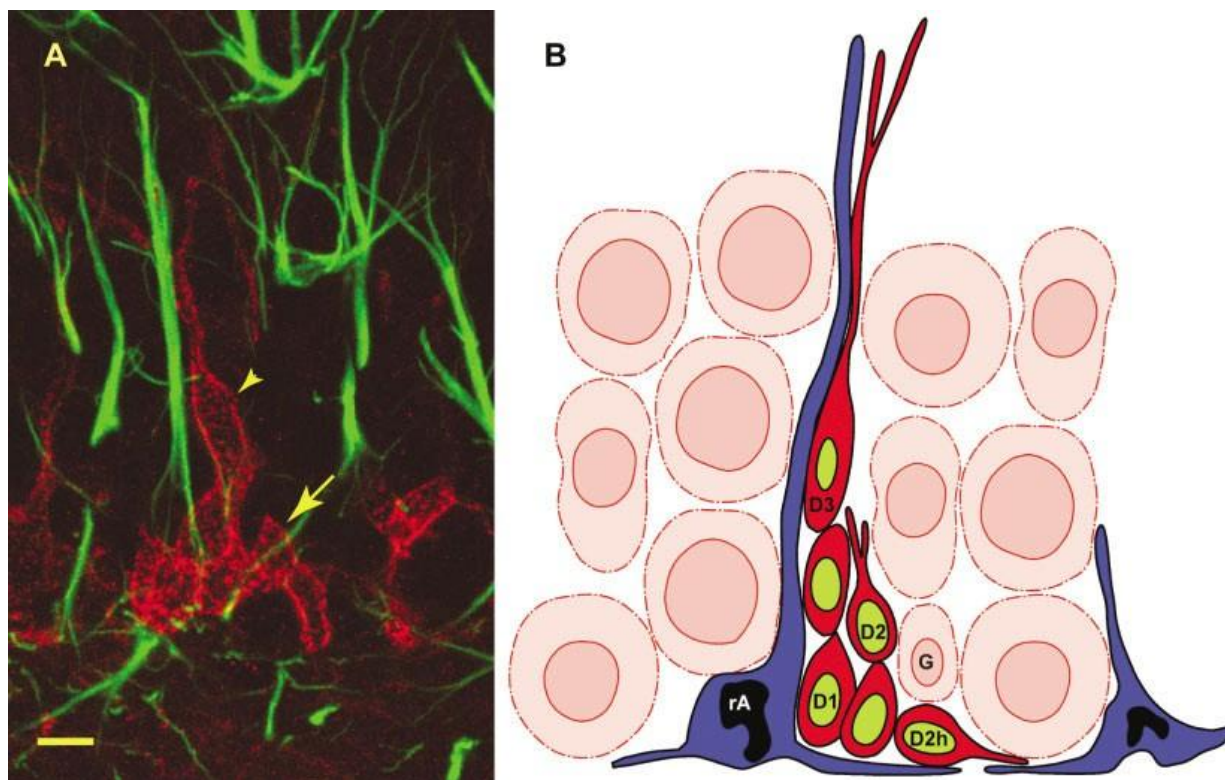
### 3.1.2. BUNĚČNÉ TYPY SGZ

V SGZ je několik typů buněk, nejvíce je neurálních kmenových buněk (NSCs - angl. *neural stem cells*) v různých stádiích vývoje. Dále jsou zde astrocyty v těsném spojení s krevními cévami a NSCs. Z krevního řečiště a endotelu přicházejí signály, které mohou indukovat a regulovat neurogenesi. Dohromady tvoří mikroprostředí nazývané neurogenní

nika (angl. *neurogenic niche*), které umožňuje a reguluje proliferaci, migraci a diferenciaci NSCs ( Doetsch et al., 2003, Riquelme et al., 2008).

V SGZ z NSCs vznikají buňky astrocytické povahy známé jako primární progenitorové buňky neuronů. Tyto buňky byly identifikovány pomocí exprese gliálního fibrilárního kyselého proteinu (angl. *glial fibrillary acidic protein*; GFPA). V SGZ jsou dva typy, které se rozdělují podle jejich orientace na radiální (rA) a horizontální astrocyty (hA). Nové neurony vznikají z rA, u hA není dokázáno, že by z nich vznikaly nové neurony. Oba typy prekurzorů se od sebe dají odlišit pomocí různých značek (markerů): Pro rA je typický Nestin, pro hA je to S100 $\beta$  a u některých glutamin-syntáza (Seri et al., 2004).

Další stádiem v diferenciaci těchto prekurzorů jsou D-buňky, které se vyskytují ve třech stádiích. Na začátku SGZ se radiální astrocyt dělí za vzniku D1-buněk, ze kterých během dělení vzniknou dvě D2-buňky, postupně rostou a procházejí SGZ za vzniku D3-buněk. D3-buňky dospějí k hranici s granulózní vrstvou, kde dozrávají v nové granulózní neurony. Typickým markerem pro D-buňky je doublecortin a PSA-CAM (angl. *poly-sialylated neural cell adhesion molecule*) (Seri et al., 2001, 2004). D buňky jsou v úzkém kontaktu s výběžky astrocytů. Interakce mezi nimi je důležitá pro regulaci neurogeneze a diferenciaci a maturaci nových neuronů (Song et al., 2002).



**Obr. 2.** Schéma SGZ v koronálním řezu.

A: obraz v konfokálním mikroskopu imunochemicky značený proti GFAP - zeleně, PSA-CAM - červeně, žlutá šipka - shluky D1-buněk, konec šipky - D2-buňky. B: Model uspořádání buněk v SGZ. Astrocyty - modrá cytoplazma a černé jádro, D-buňky - červená cytoplazma a zelené jádro, granulózní neurony světlé. (Podle Bettina Seri et al., 2004)

### **3.2. SUBVENTRIKULÁRNÍ ZÓNA**

Subventrikulární zóna (SVZ) je zárodečná vrstva, která se formuje během embryonálního vývoje v laterálních částech komor předního mozku a v tenké vrstvě přetrvává do dospělosti. Je to největší zárodečná vrstva dospělého mozku. Ze SVZ vznikají v dospělosti nové nervové a gliové buňky (Lois a Alvarez-Buylla, 1993). Neurální kmenové buňky (NSCs - viz výše) zde putují tzv. rostrálním migračním proudem (angl. *rostral migratory stream*; RMS) do čichového bulbu (*bulbus olfactorius*, angl. *olfactory bulb*; OB), kde se diferencují v periglomerulární a granulózní neurony (Doetsch et al., 1997).

#### **3.2.1. TYPY BUNĚK V SVZ**

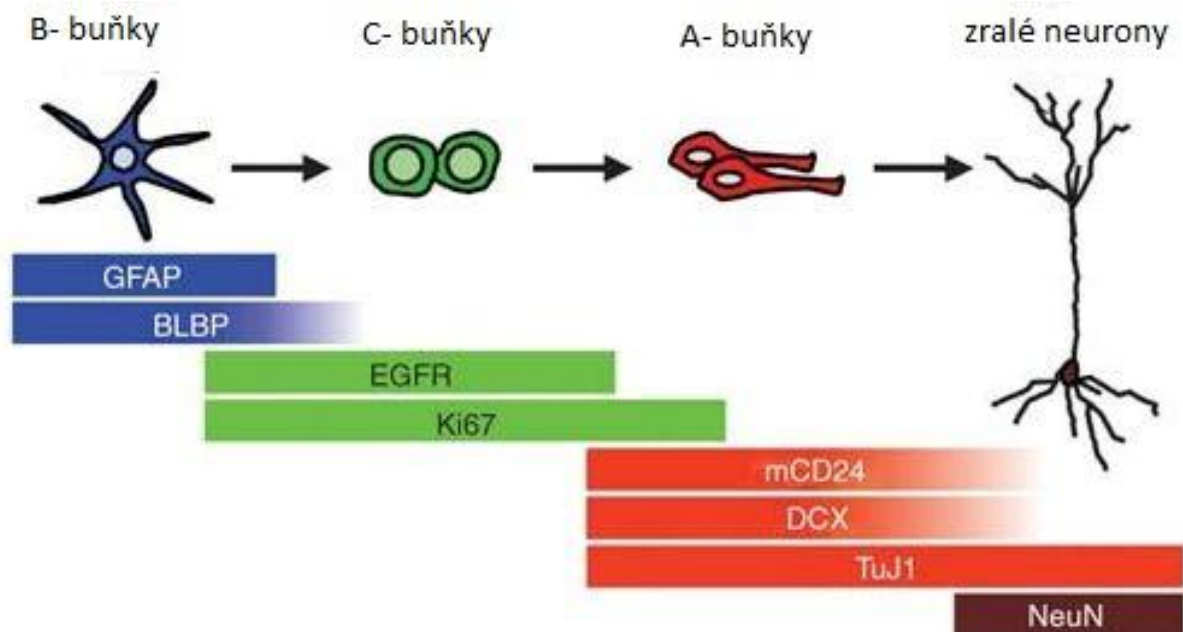
SVZ obsahuje čtyři typy buněk, které se dělí podle jejich morfologie, ultrastruktury a molekulárních značek (Doetsch et al., 1997).

A-buňky - migrující neuroblasty, které pokračují v proliferaci.

B-buňky - pomalu proliferující buňky astrocytické povahy, které obklopují A-buňky a oddělují je od okolního prostředí. Jsou v kontaktu s E-buňkami (viz níže) a některé i s dutinou komor. Jejich dělením vznikají C-buňky.

C-buňky - rychle proliferující buňky, které dávají vznik A-buňkám.

E-buňky - ependymální buňky, vystylající povrch komor, mají mnoho dlouhých cilií (Doetsch et al., 1997).



**Obr. 3.** Schéma vývoje a diferenciacie buněk SVZ s jejich molekulárními markery.

GFAP- gliální fibrilární kyselý protein (angl. *Glial fibrillary acidic protein*)

BLBP- mozkový lipidy nesoucí protein (angl. *Brain lipid-binding protein*)

EGFR- receptor pro epidermální růstový faktor (angl. *epidermal growth factor receptor*)

Ki67- jaderný protein

mCD24- myší homolog lidského CD24-glykoproteinu

DCX- Doublecortin

TuJ1- neuronově specifický beta-tubulin

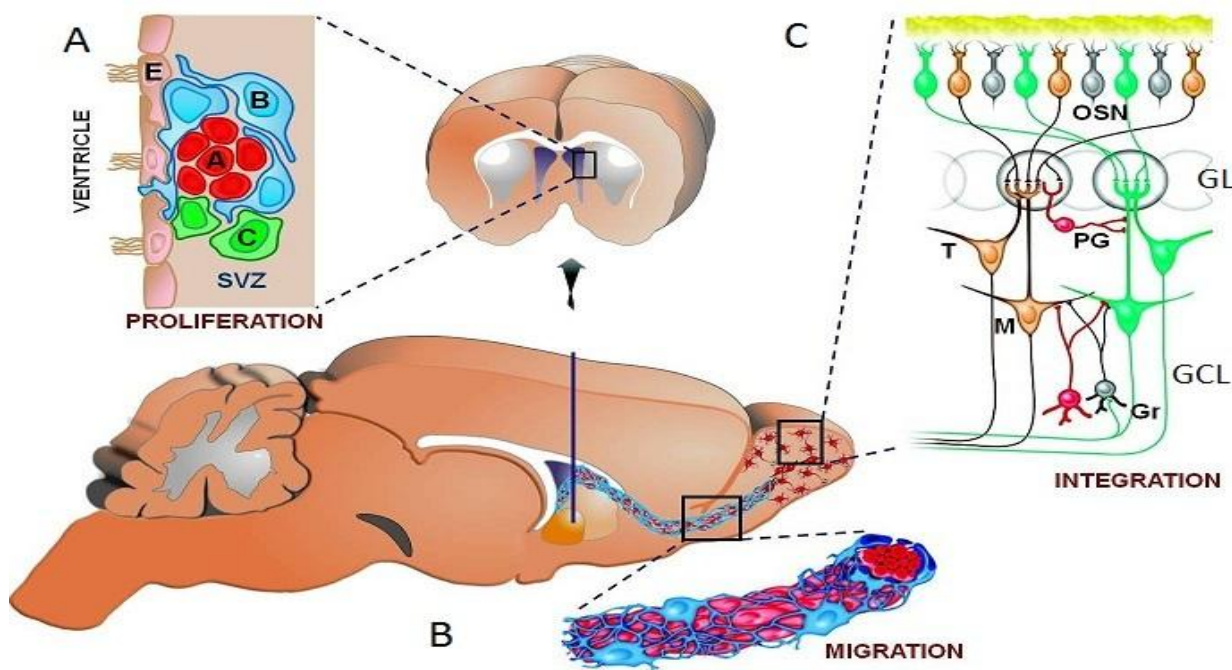
NeuN- neurální jaderný protein (ang. *neuronal nuclear protein*)

(Podle Cheng et al., 2009).

### 3.2.2. VÝVOJ A MIGRACE BUNĚK SVZ

NSCs vytvořené během embryonálního vývoje z různých populací buněk a různých částí subventrikulární zóny vedou k rozdílným typům interneuronů v OB (Young et al., 2007). Periglomerulární (PG) neurony můžeme rozdělit na calbindin-pozitivní, calretinin-pozitivní a *tyrosin-hydroxylase*-pozitivní (TH<sup>+</sup>). Granulární neurony se rozdělují na povrchové a hluboké. Z dorsální části SVZ vznikají TH<sup>+</sup> PG neurony a povrchové granulární neurony. Z ventrální části vznikají calbindin-pozitivní PG neurony a hluboké granulární neurony. V anteromediální části a RMS vznikají calretinin-pozitivní PG neurony a granulární neurony obou typů (Merkle et al., 2007).

Po narození se v SVZ neuroblasty organizují do řetězce, který se připojí k RMS. Migrující neuroblasty jsou v úzkém kontaktu s B-buňkami, které pro ně tvoří tzv. gliální tunel. Na konci RMS se neuroblasty odpoutají a radiálně směřují do glomerulární nebo granulórní vrstvy v OB (Lois a Alvarez-Buylla, 1994). Řetězce neuroblastů jsou blízce spojeny s krevními cévami, které tvoří lešení pro migraci RMS (Snappyan et al.. 2009). Dále je pro migraci důležitý tok cerebrospinnální tekutiny způsobený ciliárními buňkami na povrchu komor (Sawamoto et al.. 2006).



**Obr. 4.** Schéma proliferace, migrace a integrace buněk v SVZ potkana. (A) Uspořádání a proliferace buněk SVZ; A-buňky - migrující neuroblasty, které pokračují v proliferaci. B-buňky - pomalu proliferující buňky astrocytické povahy. C-buňky rychle proliferující buňky. E-buňky - ependymální buňky, vystylající povrch komor. (B) Migrace neuroblastů gliálním tunelem tvořením B-buňkami. (C) Integrace neuroblastů do vrstvy granulórních buněk (angl. *granular cell layer*; GCL) a vrstvy glomerulárních buněk (angl. *glomerular cell layer*; GL). M - mitrální buňka (angl. *mitral cell*), T - klubkovitá buňka (angl. *tufted cell*), OSN - čichový senzornický neuron (angl. *olfactory sensory neuron*). Podle <http://neuro-science.blogspot.cz/>

## 4. PŘEDPOKLÁDANÝ FUNKČNÍ VÝZNAM NEUROGENEZE V DOSPĚLÉM MOZKU

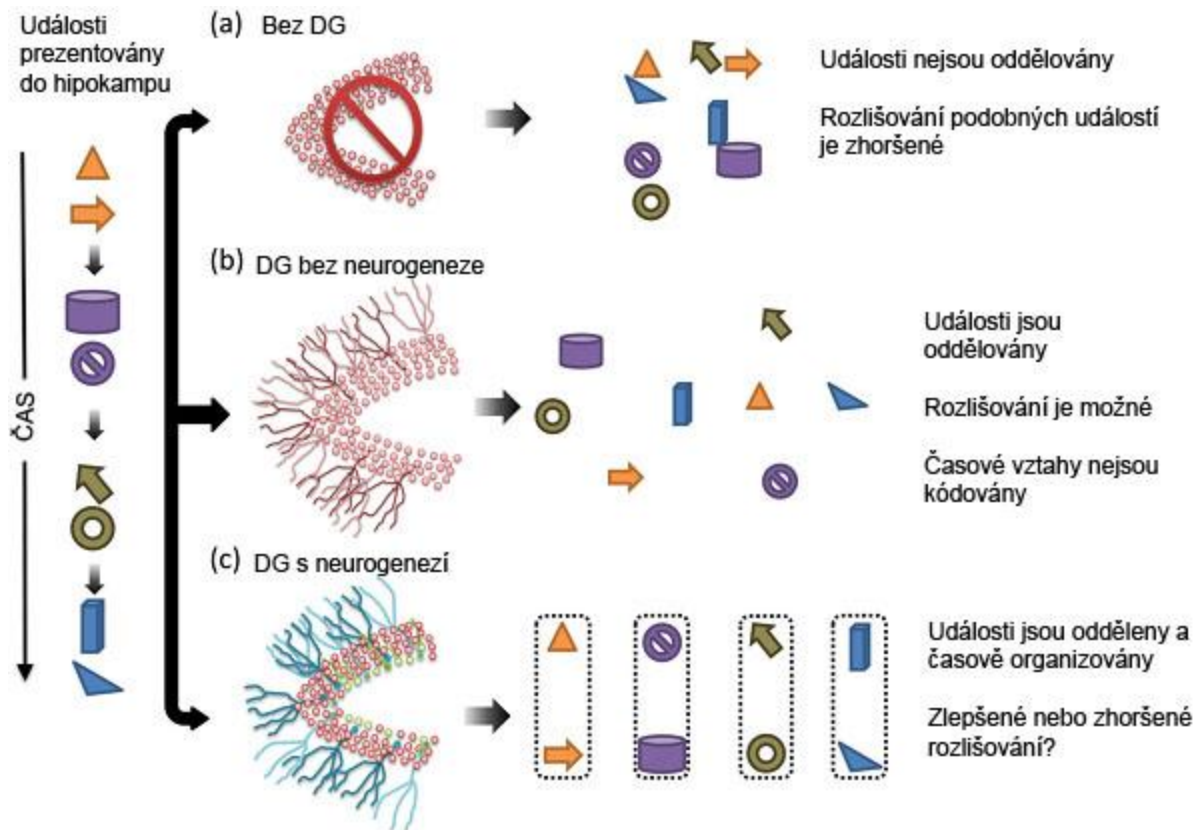
### 4.1. VÝZNAM NEUROGENEZE V *GYRUS DENTATUS*

Neuronová síť v *gyrus dentatus* se neustále dynamicky mění přidáváním nových neuronů, které se integrují do stávající sítě. Badatelé se domnívají, že neurogeneze je důležitá pro správnou funkci hipokampu, ale její přesná funkce není úplně jasná. V různých fázích zrání má nový neuron odlišné vlastnosti a v daném čase obsahuje DG různá stadia zrajících neuronů (Aimone et al., 2011). Vznik nových neuronů je důležitá vlastnost hipokampální plasticity, která má vliv na formování paměti a učení. DG, který získává přímé vstupy z EC a vysílá mechohá vlákna do oblasti CA3, je považován za informační bránu hipokampu.

#### 4.1.1. SEPARACE VZORCŮ (angl. pattern separation)

Hipokampus podporuje formování epizodické paměti, aniž by se nové vzpomínky prolínaly se staršími. K dosažení tohoto odlišení musí mozek zvýraznit rozdíly mezi podobnými vzpomínkami. Poškození DG snižuje schopnost rozlišení mezi podobnými vstupními vzory nervové aktivity přicházejícími z entorhinální kůry (tzv. separace vzorců; angl. *pattern separation*).

DG obsahuje desetkrát více buněk, než vstupní EC - to poukazuje na divergenci přicházejících informací (Schmidt et al., 2012). Ve studii podle Gilberta a jeho kolegů byli potkani s lézí DG nebo CA1 testováni v úlohách, které vyžadovaly prostorovou nebo časovou separaci vzorců. Výsledky prokázaly, že léze v DG způsobuje deficit v časové separaci, ale ne v prostorové. Naopak léze CA1 způsobily deficit v prostorové úloze a časová separace zůstala zachována. Z této studie vyplývá funkce DG pro časovou separaci (Gilbert et al., 2001), jiné práce však naznačují význam DG i pro prostorovou separaci vzorců (Nakashiba et al., 2012). Tato recentní práce naznačuje, že nově zrozené buňky se účastní oddělování vzorců; když jsou starší, tak se přepnou do funkce doplnění vzorců (angl. *pattern completion*). Funkce doplňování vzorců je v reálném životě velmi důležitá, protože jednotlivé epizody se ve většině případů neopakují v plném rozsahu.



**Obr. 5.** Předpokládaný efekt nových neuronů na oddělení vzorců.

Levá část představuje odlišné a časově oddělené vstupy událostí do GD. Pravá část představuje jednotlivé zpracování vstupů v různých případech uspořádání.

A) Události kódované hipokampem bez DG nebudou odpovídajícím způsobem odděleny, což vede k možnému sdružování událostí podle obsahu.

B) Události kódované hipokampem s DG bez neurogeneze budou vysoce odlišeny, ale nebude zachován časový sled.

C) Události kódované hipokampem s neurogenézí v DG budou vysoce odlišeny a měla by být zachována jejich časová složka. Toto časové rozdělení by měly poskytnout nové neurony.

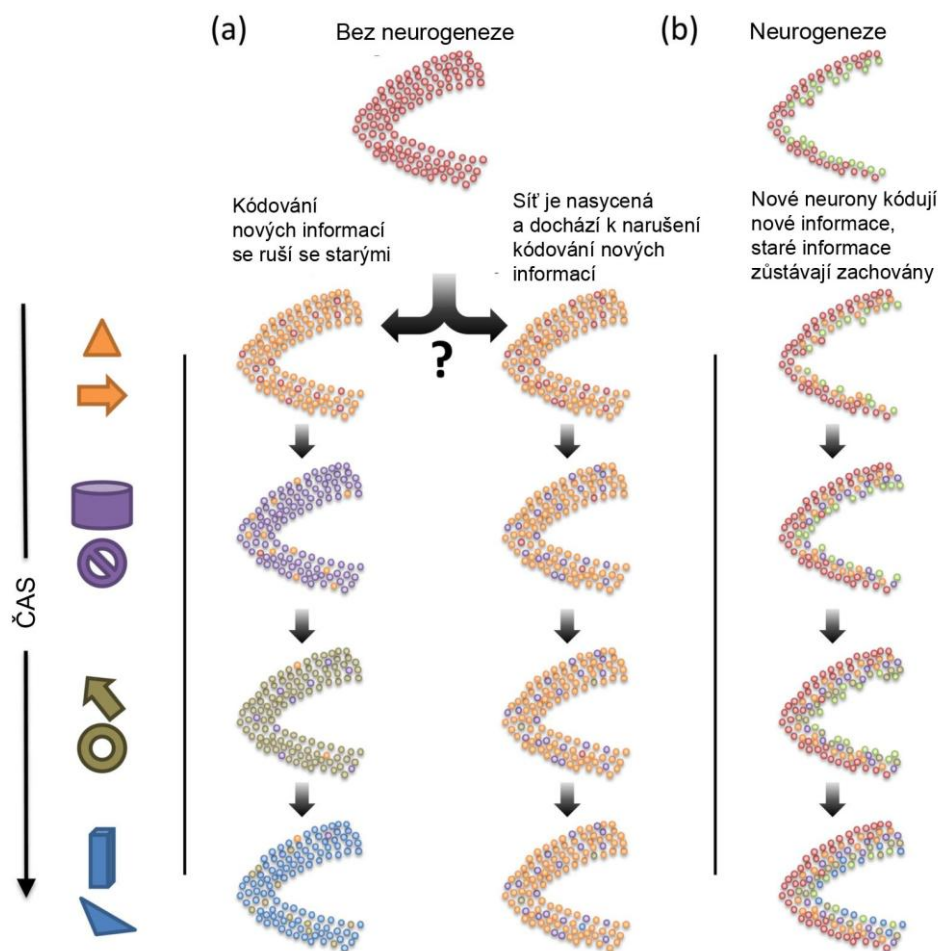
Podle (Aimone et al., 2011).

#### 4.1.2. PREVENCE INTERFERENCE MEZI PAMĚŤOVÝMI STOPAMI

Další z důležitých funkcí DG je vyhnout se interferenci neboli rušení mezi paměťovými stopami, při vzniku nových vzpomínek. DG má roli v kódování vstupních vzorů pocházejících z EC tak, aby mohly být efektivně uloženy v oblasti CA3. To zahrnuje rozptýlení a kompresi vstupujících vzorců. Optimální kódování závisí na distribuci vstupních vzorů neboli na životním prostředí, kde se zvíře nachází. Předpokládá se, že když se změní okolní prostředí, tak by se měl změnit proces kódování, aby byla zaručena vysoká efektivita



ukládání nových vzorců. DG se musí přizpůsobit novému prostředí a kódování naučené v předchozím prostředí může být ztraceno díky interferenci. Vzorec, který byl kódován a uložen dříve, nemusí být rozpoznán a vyvolán, protože reprezentace stejného vzorce vypadá odlišně při vstupu do oblasti CA3 (Wiskott et al., 2006). Treves a Rolls (1994) navrhli provádění rozpoznání a vyhledávání vzorců skrz perforující dráhu vedoucí z EC do CA3. Toto řešení by mohlo snížit problém interference, ale ne vyřešit. Perforující dráhy by pravděpodobně nebyly schopné pojmout všechna odlišná kódování přicházející z DG, ale pouze omezený počet. Další hypotéza předpokládá prevenci interference v důsledku přidávání nových neuronů, a tím rozšíření kódování přicházejících vzorců. Staré neurony a jejich synaptické výhy jejich spojů jsou fixovány a zachovávají staré vzorce, zatímco nové neurony jsou plastické a vytvářejí nové možnosti kódování vstupujících vzorců. Neurogeneze je ze začátku postnatálního vývoje velmi rychlá a postupem času se zpomaluje až do nepatrné rychlosti v dospělosti (Kronenberg et al., 2006). Pro pochopení toho, jak je možné, že malé množství buněk má zásadní vliv na prevenci interference, je důležitá anatomická lokace neurogeneze, kdy obrovské množství informací musí projít relativně malou sítí hipokampu která nemá kapacitu na kódování každého vstupu zvlášť. A z tohoto důvodu musíme dále rozlišovat stimuly, které jsou sice nové, ale složeny z jednotlivých známých částí do nového celku například nové slovo složené ze známých písmen. Druhý typ stimulů naproti tomu obsahuje i zcela nová písmenka a proto vyžaduje zapojení nových neuronů (Wiskott et al., 2006). Starší neurony jsou optimalizovány pro známé prostředí, zatímco nové neurony jsou plastické pro adaptaci v novém prostředí. Plasticita nově zrozených neuronů je způsobena snížením prahu pro indukci LTP a jejich větší synaptickou váhou (Schmidt-Hieber et al., 2004). Přidávání nových neuronů je tedy pravděpodobně významné pro úspěšnou prevenci interference.



**Obr. 6.** Možný efekt nových neuronů na prevenci interference.

Levá část představuje odlišné a časově oddělené vstupy událostí do GD. Pravá část představuje jednotlivé zpracování vstupů v různých případech uspořádání.

A) DG bez neurogeneze jsou dvě možnosti:

Levý sloupec: Nově přicházející informace přepisují ty starší a dochází k interferenci mezi vzpomínkami.

Pravý sloupec: Další možnost předpokládá nasycení sítě DG a proto všechny dále přicházející informace budou kódovány stávající sítí. To způsobí rozrušení nových informací a jejich rozptýlené kódování.

B) DG s neurogenézí předpokládá plasticitu nových neuronů, což umožňuje kódování nových informací a souběžně zachování starých informací beze změn.

Upraveno podle (Aimone et al., 2011).

## 4.2. VÝZNAM NEUROGENEZE V SUBVENTRIKULÁRNÍ ZÓNĚ

### 4.2.1. ČICHOVÉ ROZLIŠOVÁNÍ

Čichové procesy začínají v čichovém epitelu, kde jsou senzoričné neurony vedoucí do OB a dále do kortikálních oblastí. Základní princip organizace a informačního toku

v čichovém systému zahrnuje kontinuální přidávání a přemísťování nových neuronů a jejich integraci do čichového okruhu (Lledo et al., 2006). Nové buňky se v OB diferencují v 95 procentech do granulárních a ve zbylých 5 procentech do periglomerulárních neuronů (Alvarez-Buylla a Garcia-Verdugo, 2002). Mezi 15. a 45. dnem věku kolem 50% nově generovaných buněk umírá, zbytek přežívá asi jeden rok (Petreanu a Alvarez-Buylla, 2002). Proces smrti a regulace není úplně známý. Důležitou roli hraje aktivita a prostředí bohaté na odoranty, kde se zvyšuje počet přežívajících buněk (Mandairon et al., 2006). Také čichové učení zvyšuje přežití granulárních buněk, při pouhém vystavení odorantu bez spojitosti s učením nebyl prokázán nárůst (Alonso et al., 2006). Funkční význam neurogeneze není plně znám. Genetická ablace nově zrozených neuronů s následným snížením počtu granulárních buněk nezpůsobuje žádný defekt v čichové diskriminaci a utváření čichové vzpomínky (Imayoshi et al., 2008). Čichové obohacení však způsobuje zvýšení přežívání neuronů a zlepšuje čichovou paměť (Rochefort et al., 2002). Myši s migrační vadou v RMS, které mají velmi významně snížen počet granulárních buněk, mají problémy v čichové diskriminaci, pokud není spojena s pozitivním podnětem, ale jejich čichová paměť a detekce je zachována beze změn (Gheusi et al., 2000). Zvýšení neurogeneze během těhotenství ukazuje, že může být zapojena do mateřského chování. Myši s vadou receptoru pro prolaktin vykazují menší míru neurogeneze a objevují se u nich poruchy mateřského chování (Lucas et al., 1998).

Myši samice vystavené feromonům dominantních samců mají zvýšenou neurogenezi v OB i hipokampu; to by mohlo naznačovat její vztah k preferenci dominantních samců, event. vliv olfaktorické stimulace na tvorbu nových neuronů. Při blokování neurogeneze mitotickým inhibítorem se tato preference ztrácí. To naznačuje možný vliv na samičí reprodukční úspěch (Mak et al., 2007). Neurogeneze v OB má velký význam pro rozlišování a zapamatování různých pachů důležitých pro přežití a vyvolání vzpomínek a zanedbatelný není ani její vliv na druhově specifické chování.

## **5. REGULACE NEUROGENEZE**

### **5.1. POZITIVNÍ OVLIVNĚNÍ NEUROGENEZE**

#### **5.1.1. FYZICKÁ AKTIVITA**

Je dobře známo, že cvičení snižuje riziko vzniku nádorů, cukrovky a kardiovaskulárních onemocnění (Steinmetz a Potter, 1996). Také se hromadí důkazy, že

příznivý vliv fyzické aktivity přesahuje z periferního do centrálního nervového systému a to působením zvýšené neurogeneze. Fyzická aktivita vyrovnává zmírnění s věkem souvisejících deficitů paměti (Kramer et al., 1999), zpožďuje nástup neurodegenerativních onemocnění (Friedland et al., 2001), zlepšuje zotavení po poranění mozku (Bohannon, 1993) a také má příznivý vliv na depresi (Babyak et al., 2000).

V první studii týkající se vlivu pohybu na neurogenezi podle van Praaga a kolegů (1999) byly myši rozděleny do dvou skupin. Jedna byla kontrolní a druhá experimentální s přístupem k běhacímu kolečku. Myši v experimentální skupině uběhly průměrně 4,8 kilometru denně. V prvních dnech dostávaly injekčně BrdU pro označení dělících se buněk. V průběhu pokusu byly testovány pro prostorové úlohy v Morrisově vodním bludišti. Na konci byli imunohistochemicky vyhodnoceny změny počtu neuronů v obou skupinách a schopnost orientace ve vodním bludišti. V experimentální skupině se zvýšil počet nových neuronů v DG a zlepšilo se řešení prostorových úloh. Z toho vyplývá, že pohyb zvyšuje neurogenezi v DG a v závislosti na tom se zlepšuje prostorová navigace a synaptická plasticita (van Praag et al., 1999). Ke změnám v synaptické plasticitě došlo na stejných místech, kde byla neurogeneze stimulována běháním, to naznačuje funkční roli nových neuronů v tomto procesu. Nových buněk je malé množství, ale studie ukázaly, že mají větší plasticitu, než zralé neurony (Bronzino et al., 1994). Běhání zlepšilo také řešení jiných hipokampálně závislých úloh, např. kontextuálního strachového podmiňování (Baruch et al., 2004) a rozpoznávání nových objektů (O'Callaghan et al., 2007). Fyzická aktivita nezpůsobuje pouze nárůst nových neuronů, ale má také vliv na morfologii nově narozených buněk. To poukazuje, že přínos fyzické aktivity není pouze kvantitativní, ale i kvalitativní. Použitím retrovirálního značení bylo dokázáno, že nové neurony zrají několik měsíců a cvičení toto zrání zlepšuje. Konkrétněji zvyšuje hustotu houbovitých trnů na dendritech a snižuje trnovou motilitu během vývoje nových neuronů v dospělém mozku. Přesto se počet dendritických trnů nemění (Zhao et al., 2006).

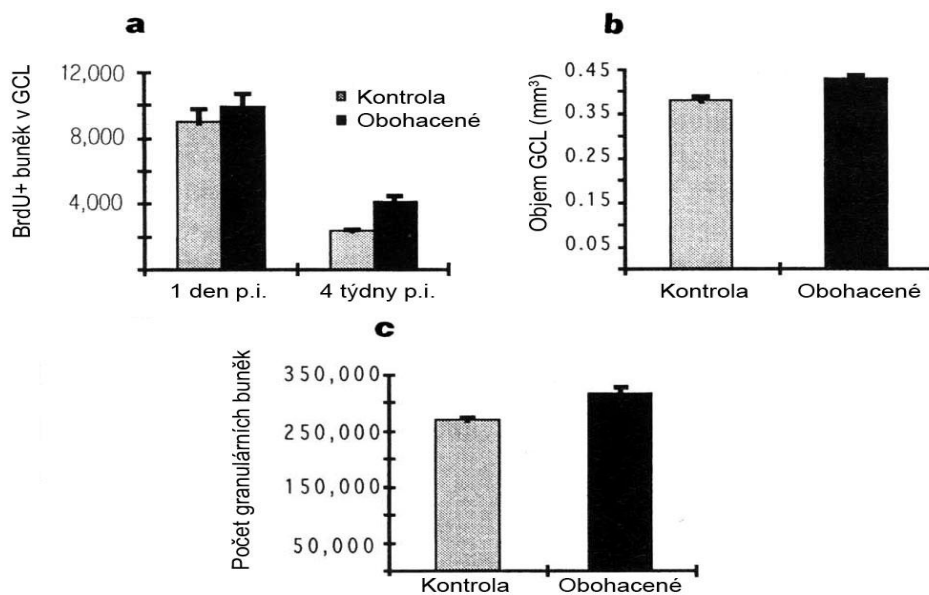
### 5.1.2. OBOHACENÉ PROSTŘEDÍ

Ve studii podle Kempermana a kolegů (1997) byl poprvé prokázán vliv obohaceného prostředí na zvýšení neurogeneze v DG. Byl prokázán signifikantní rozdíl v nárůstu nových neuronů u myši žijících v obohaceném prostředí oproti myším ve standardních klecích. Obohacené prostředí nebo kombinace neživých a sociálních stimulací byly použity k indukci experimentálně-závislé neuroplasticity. Morfologické změny zahrnují zvýšení tloušťky

hipokampu (Rosenzweig, 1966), dendritické arborizace (Fiala et al., 1978) a počtu gliových buněk (Walsh, 1981).

Obohacení je obvykle srovnáváno se standardními laboratorními podmínkami, ačkoli typ obohacování představené v této studii postrádá srovnání s podmínkami ve volné přírodě. K testování hypotézy v této studii byl použit následující experiment. 21-denní myši byly náhodně rozděleny do dvou skupin a jedna ze skupiny byla umístěna do klece s obohacujícím prostředím na 40 dní. Během posledních 12 dnů dostávaly jednou denně injekční aplikaci BrdU. Jeden den po injekci bylo pět myší z každé skupiny perfundováno. Zbývající zvířata byla následujících pět dní testována v Morrisově vodním bludišti a dalších 23 dní žily ve svém příslušném prostředí. Čtyři týdny po injekci byly usmrceny zbývající myši a vyhodnoceny výsledky. U myší usmrcených jeden den po injekci nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi počtem BrdU-pozitivních buněk v DG. To znamená, že podmínky obohaceného prostředí měly malý nebo žádný vliv na proliferační aktivitu progenitorových buněk. Čtyři týdny po injekci byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi počtem BrdU značených buněk. Myši v obohacujícím prostředí měly o 57% více BrdU-pozitivních buněk v DG než kontrolní skupina. To značí vliv obohaceného prostředí na proliferaci neuronálních prekursorů.

V DG vzniklo nejméně 2 490 nových granulárních neuronů u experimentální skupiny během 12 dnů oproti 1 330 v kontrolní skupině. Při použití stereologie byl dokázán 15% nárůst objemu granulární vrstvy v DG u myší v obohacujícím prostředí. Tyto změny hipokampální morfologie jsou zapříčiněny větší arborizací dendritů, různou velikostí buněčných jader a větším počtem gliových buněk. Při použití stereologie pro zjištění absolutního počtu granulárních neuronů bylo zjištěno u obohacených zvířat více než 310 000 a u kontrol 270 000, to je nárůst asi o 40 000 nových granulárních buněk (Kempermann et al., 1997).



**Obr. 5.** Parametry rozdílné mezi experimentální a kontrolní skupinou. A: Počet BrdU-pozitivních buněk v GCL hipokampu (p.i.- po injekci BrdU). B: Objem DG 4 p.i. C: Absolutní počet granulárních buněk v DG 4 p.i. Upraveno podle (Kempermann et al., 1997).

### 5.1.3. ANTIDEPRESIVA

Studie naznačují, že stresem vyvolaný úbytek neuronů v hipokampu a ztráta jeho plasticity může přispět k rozvoji deprese (Jacobs et al., 2000). Ve studii podle Malberga a kolegů (2000) byl prokázán vliv antidepresiv na zvýšení proliferace nových neuronů. Ve studii byly potkanům podávány antidepresiva typu SSRI (angl. *serotonin-selective reuptake inhibitor*); v tomto případě fluoxetin a nové neurony byly značeny pomocí BrdU. Výsledky studie dokazují, že chronická léčba antidepresivy zvyšuje o 20-40% počet BrdU-značených buněk v DG oproti kontrolní skupině. Pro odlišení toho, jestli se jedná o neuronální nebo gliové buňky byly použity příslušné molekulární markery. Neuronálních bylo 75% ze všech označených. Podání i jiných typů antidepresiv vyvolalo také zvýšení neurogeneze a tím byl prokázán společný a selektivní účinek antidepresiv. Kromě toho nemá akutní podání antidepresiv žádný účinek na neurogenezi, což odpovídá průběhu léčby, kdy krátká doba podávání nemá vliv na léčbu deprese (Duman et al., 1997).

V další studii podle Wakade a kolegů (2002) byl zjištěn vliv atypických neuroleptik na zvýšení neurogenezi. Mezi atypická neuroleptika patří např. risperidon a olanzapin, klasická neuroleptika 1. generace tento efekt nemají. Zvýšení neurogeneze neuroleptiky se týká SVZ i

SGZ. Tyto objevy by se mohly v budoucnu uplatnit v léčbě neurodegenerativních a jiných neuropsychiatrických onemocnění a ke stimulaci neuronálních reparací.

## **5.2. NEGATIVNÍ OVLIVNĚNÍ NEUROGENEZE**

### **5.2.1. STRES**

Stresová reakce představuje poplašný systém organismu, který se aktivuje při nadměrné zátěži organismu. Nedostatek informací, ztráta kontroly, nepředvídatelnost situací a psychosociální požadavky mohou produkovat stresovou odpověď. Totéž platí i pro odchylky biologického charakteru jako jsou zánět, ztráty krve a metabolické krize. Různé smyslové a kognitivní signály se potom sbíhají k aktivaci stresové reakce, spustí se adaptivní procesy v těle a mozku zaměřené na obnovu homeostázy. Pokud se situace stane dlouhodobou, může mít škodlivé účinky prakticky na všechny orgány (de Kloet et al., 2005). Opakované vystavování stresorům může vyvolat nebo usnadnit rozvoj psychických onemocnění. Poté co bylo zjištěno, že receptory pro glukokortikoidy se hojně vyskytují v hipokampu, zaměřil se výzkum stresu a jeho působení na hipokampus (De Kloet et al., 1975). Od té doby se nashromáždilo velké množství důkazů, že stres přes zvýšenou hladinu glukokortikoidů ovlivňuje strukturu a funkci hipokampu (McEwen, 2000).

Funkčně je chronický stres obecně spojen se sníženou dráždivostí hipokampu, poškozením LTP a hipokampální paměti. Morfologické změny zahrnují snížení objemu, se kterým souvisí řada buněčných změn jako je dendritické zkrácení a potlačení rychlosti neurogeneze (McEwen, 2000). Stres je jedním z nejsilnějších parametrů prostředí vyvolávající potlačení neurogeneze v dospělém mozku. Psychosociální (Gould et al., 1997) nebo fyzické stresory (Malberg a Duman, 2003) inhibují jednu nebo více fází neurogeneze. Akutní i chronický stres mají silně tlumivý efekt na proliferaci a dobu přežití nově narozených buněk. Nezdá se, že by záleželo i na době trvání stresu (Gould et al., 1997). Stresem vyvolané snížení proliferace může vést od zastavení buněčného cyklu až po apoptózu progenitorových buněk. Po akutním stresu je redukce proliferace paralelní se zvýšeným počtem apoptických buněk, ale nebyl pozorován žádný rozdíl mezi apoptózou nově narozených a zralých buněk. Při chronickém stresu je redukována proliferace i apoptóza souběžně se zvýšením hladiny inhibitoru buněčného cyklu p27Kip1, což naznačuje snížený obrat nových granulárních buněk (Heine et al., 2004).

Přesné buněčné mechanismy inhibičního vlivu stresu nejsou plně známy. Poslední výzkumy naznačují, že hlavní roli v tomto procesu hraje u hlodavců kortikosteron a u lidí kortizol (Wong a Herbert, 2004). Další zjištění naznačují, že glukokortikoidy mohou být zapojeny do počátečního potlačení buněčné proliferace, ale dále není nutná jejich přítomnost pro udržení tohoto efektu. Řada dalších faktorů může také zprostředkovat stresem indukovanou inhibici neurogeneze, např. by se mohl uplatnit stresem vyvolaný nárůst extracelulárních hladin glutamátu a jeho působení na NMDA receptor (Nacher a McEwen, 2006). Stres také ovlivňuje hladinu různých neurotransmiterů, které se podílejí na regulaci neurogeneze v dospělém mozku, např. GABA (Ge et al., 2007), serotoninu (Djavadian, 2004), noradrenalinu (Joca et al., 2007). Důležité je i stresová redukce exprese růstových a neurotrofních faktorů (Schmidt a Duman, 2007) .

### 5.2.2. OZAŘENÍ

Terapeutické ozáření mozku je spojeno s mnoha vedlejšími účinky, které při vyšších dávkách způsobují závažné funkční a morfologické poškození mozkových struktur (Hopewell, 1979). Nižší dávky vedou k poškození kognitivních funkcí bez výraznějších morfologických změn (Abayomi, 1996). Tyto změny se často projeví jako nedostatky v hipokampálně-závislých funkcích v učení, paměti a prostorového zpracování informací (Roman a Sperduto, 1995). V roce 2001 studie ukázala (Mizumatsu et al., 2003), že radiace snížila neurogenezi v DG a byla spojena s inhibicí LTP. Mladým myším byl ozářen celý mozek a o 6-48 hodin později byla mozková tkáň hodnocena pomocí imunohistochemie pro detekci apoptózy a čísla množících se buněk a nezralých neuronů. Apopóza vyvrcholila 12 hodin po ozáření a její rozsah byl závislý na dávce záření. 48 hodin po ozáření se množství proliferujících buněk snížilo o 93-96%, a počet nezralých neuronů se snížil o 40-60% v závislosti na dávce. Akutní dávky záření, které vyvolávají změnu počtu progenitorových buněk, kvantitativně souvisejí s pozdějším poklesem nové neuronové produkce. Pro zjištění, zda akutní citlivost buněk přetrvává do dlouhodobých změn, byly myši ozářeny paprsky gama o dávce 0, 2, 5 nebo 10 Gy a dělicí se buňky byly značeny pomocí BrdU. O tři týdny později bylo stanoveno procento BrdU-značených buněk. Neurogeneze byla snížena v závislosti na dávce ozáření, ale nebyl pozorován vliv na vznik nových astrocytů a oligodendrocytů. Změny neurogeneze byly spojeny s významnou zánětlivou odpovědí. Výsledky tohoto výzkumu naznačují vztah mezi ozářením a snížením až zastavením neurogeneze a jeho vliv na



kognitivní funkce spojené s hipokampální neurogenézí (Mizumatsu et al., 2003). Z tohoto hlediska se ozaření používá k ablaci neurogeneze v různých oblastech výzkumu.

### 5.2.3 FARMAKA - TEMODAL

Řada chemických látek ovlivňuje neurogenезi, zde bych ráda zmínila cytostatikum Temodal (temozolomid), které našlo uplatnění jako metodický přístup k blokáde neurogeneze a také se používá k léčbě mozkových nádorů. Temodal redukuje neurogenезi (a obecně buněčné dělení) pomocí připojení methylové skupiny na guanin a adenin řetězce DNA. Protože mechanismy oprav DNA, např. enzym methylguanin-DNA-methyltransferáza odstraňuje methylové skupiny z purinových bází, tato methylace je většinou přechodná a nemá vliv na transkripci (Jacinto a Esteller, 2007). Pokud nastane methylace při replikaci DNA a dojde k nepoměru v methylovaných bázích, nastane fragmentace DNA a to vede k buněčné smrti (Friedman et al., 2000). Temodal má akutní účinky i na jiné progenitorové buňky, ale správným dávkováním a dodržením časových odstupů se dá předejít negativním důsledkům tohoto farmaka. Při použití Temodalu se snížil počet BrdU značených buněk více než o 80% při dávce 25 mg/kg, další zvyšování dávky nevedlo k další redukci buněk (Garthe et al., 2009). Tato studie také ukázala na poškození tvorby prostorových strategií v Morrisově vodním bludišti u takto ošetřených zvířat.

## **6. ZÁVĚR**

Cílem této práce bylo přehledně shrnout dosavadní poznatky o neurogenezi v dospělém mozku. Práce představila neuroanatomické aspekty hipokampu a čichového bulbu, neurogenezi v těchto strukturách, její možný funkční význam a regulaci vybranými vnitřními a vnějšími faktory. V dnešní době se problematika neurogeneze intenzivně řeší na mnoha pracovištích a stále přibývá nových poznatků. Většina těchto pracovišť je v zahraničí a u nás se s výzkumem neurogeneze teprve začíná. Z tohoto hlediska je tato práce zajímavá a může sloužit jako základní text pro orientaci v problematice neurogeneze. Práce se rovněž stane východiskem pro diplomovou práci v rámci studia behaviorální role neurogeneze na pracovišti Fyziologického ústavu Akademie věd České republiky.

## 7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- Abayomi, OK. Pathogenesis of irradiation-induced cognitive dysfunction. *Acta Oncologica* 35, 1996, 659–663.
- Aimone, JB, Deng, W, Gage, FH. Adult neurogenesis: integrating theories and separating functions. *Trends in Cognitive Sciences* 14, 2011, 325–337.
- Alonso, M et al. Olfactory discrimination learning increases the survival of adult-born neurons in the olfactory bulb. *The Journal of Neuroscience* 26, 2006, 10508–10513.
- Altman, J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *The Journal of Comparative Neurology* 137, 1969, 433–457.
- Altman, J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science* 135, 1962, 1127–1128.
- Altman, J, and Das, GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *The Journal of Comparative Neurology* 124, 1965, 319–35.
- Alvarez-Buylla, A, and Garcia-Verdugo, JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *Brain* 22, 2002, 629–634.
- Amaral, DG, and Witter, MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 31, 1989, 571–591.
- Babyak, M et al. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosomatic Medicine* 62, 2000, 633–638.
- Bannerman, DM et al. Regional dissociations within the hippocampus memory and anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 28, 2004, 273–83.
- Baruch, DE, Swain, RA, and Helmstetter, FJ. Effects of exercise on Pavlovian fear conditioning. *Behavioral Neuroscience* 118, 2004, 1123–1127.
- Bohannon, RW. Physical rehabilitation in neurologic diseases. *Current Opinion in Neurology* 6, 1993, 765–772.
- Bronzino, JD, Abu-Hasaballah, K, Austin-LaFrance, RJ, and Morgane, PJ. Maturation of long-term potentiation in the hippocampal dentate gyrus of the freely moving rat. *Hippocampus* 4, 1994, 439–446.

- Cameron, HA, and Dayer, AG. New Interneurons in the Adult Neocortex: Small, Sparse, but Significant? *Biological Psychiatry* 63, 2008, 650–655.
- Cheng, LC, Pastrana, E, and Tavazoie, M. miR-124 regulates adult neurogenesis in the subventricular zone stem cell niche. *Nature Neuroscience* 12, 2009, 399–408.
- Cutsuridis V, Graham, B, Cobb, S, and Vida, I. *Hippocampal Microcircuits: A Computational Modelers' Resource Book*. Springer, 2010.
- Djavadian, RL. Serotonin and neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of adult mammals. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 64, 2004, 189–200.
- Doetsch, F. A niche for adult neural stem cells. *Current Opinion in Genetics Development* 13, 2003, 543–550.
- Doetsch, F, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *The Journal of Neuroscience* 17, 1997, 5046–5061
- Duman, RS, Heninger GR, and Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Archives of General Psychiatry* 54, 1997, 597–606.
- Eriksson, PS et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine* 4, 1998, 1313–1317.
- Fiala, BA, Joyce, JN, and Greenough, WT. Environmental complexity modulates growth of granule cell dendrites in developing but not adult hippocampus of rats. *Experimental Neurology* 59, 1978, 372–383.
- Friedland, RP et al. Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, 2001, 3440–3445.
- Friedman, HS, Kerby T, and Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clinical Cancer Research* 6, 2000, 2585–97.
- Garthe, A Behr J, and Kempermann G. Adult-generated hippocampal neurons allow the flexible use of spatially precise learning strategies. *PLoS One* 4, 2009, e5464.
- Ge, S, Pradhan, DA, Ming, GL, and Song, H. GABA sets the tempo for activity-dependent adult neurogenesis. *Trends in Neurosciences* 30, 2007, 1–8.
- Gheusi, G et al. Importance of newly generated neurons in the adult olfactory bulb for odor discrimination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97, 2000, 1823–1828.
- Gilbert, PE, Kesner, RP, and Lee, I. Dissociating hippocampal subregions: double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus* 11, 2001, 626–636.

- Goldman, S, and Nottebohm, F. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 80, 1983, 2390–2394.
- Gould, E et al. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, 1999, 5263–5267.
- Gould, E, McEwen, BS, Tanapat, P, Galea, LA, and Fuchs, E. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *The Journal of Neuroscience* 17, 1997, 2492–2498.
- Heine, VM, Maslam, S, Joëls, M, and Lucassen, PJ. Increased P27KIP1 protein expression in the dentate gyrus of chronically stressed rats indicates G1 arrest involvement. *Neuroscience* 129, 2004, 593–601.
- Hopewell, JW. Late radiation damage to the central nervous system: a radiobiological interpretation. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 5, 1979, 329–343.
- Imayoshi, I et al. Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nature Neuroscience* 11, 2008, 1153–1161.
- Jacinto, FV, and Esteller, M. MGMT hypermethylation: a prognostic foe, a predictive friend. *DNA Repair* 6, 2007, 1155–1160.
- Jacobs, BL, van Praag H, and Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Molecular Psychiatry* 5, 2000, 262–269.
- Joca, SRL, Ferreira, FR, and Guimarães, FS. Modulation of stress consequences by hippocampal monoaminergic, glutamatergic and nitrenergic neurotransmitter systems. *Stress* 10, 2007, 227–249.
- Joëls, M, Karst, H, Krugers, HJ, and Lucassen, PJ. Chronic stress: Implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Frontiers in Neuroendocrinology* 28, 2007, 72–96.
- de Kloet, R, Wallach, G, and McEwen, BS. Differences in Corticosterone and Dexamethasone Binding to Rat Brain and Pituitary. *Endocrinology* 96, 1975, 598–609.
- Kempermann, G, Kuhn, HG, and Gage, FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 386, 1997, 493–495.
- Kim, J, and Diamond, DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Reviews Neuroscience* 3, 2002, 453–462.
- de Kloet, R, Joels, M, and Holsboer, F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience* 6, 2005, 463–475.

- Knowles, WD. Normal anatomy and neurophysiology of the hippocampal formation. *Journal of Clinical Neurophysiology* 9, 1992, 252–263.
- Kramer, AF et al. Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature Publishing Group* 400, 1999, 418-419
- Kronenberg, G et al. Physical exercise prevents age-related decline in precursor cell activity in the mouse dentate gyrus. *Neurobiology of Aging* 27, 2006, 1505–1513.
- Lledo, PM, Alonso, M, and Grubb, MS. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nature Reviews Neuroscience* 7, 2006, 179–193.
- Lois, C, and Alvarez-Buylla, A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science* 264, 1994, 1145–1148.
- Lois, C, and Alvarez-Buylla, A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90, 1993, 2074–2077.
- Lucas, BK, Ormandy, CJ, Binart, N, Bridges, RS, and Kelly, PA. Null mutation of the prolactin receptor gene produces a defect in maternal behavior. *Endocrinology* 139, 1998, 4102–4107.
- Mak, GK et al. Male pheromone-stimulated neurogenesis in the adult female brain: possible role in mating behavior. *Nature Neuroscience* 10, 2007, 1003–1011.
- Malberg, JE, and Duman, RS. Cell Proliferation in Adult Hippocampus is Decreased by Inescapable Stress: Reversal by Fluoxetine Treatment. *Neuropsychopharmacology* 28, 2003, 1562–1571.
- Malberg, JE, Eisch, AJ, Nestler, EJ, and Duman, RS. Chronic Antidepressant Treatment Increases Neurogenesis in Adult Rat Hippocampus. *The Journal of Neuroscience* 20, 2000, 9104–9110.
- Mandairon, N, Sacquet, J, Jourdan, F, and Didier, A. Long-term fate and distribution of newborn cells in the adult mouse olfactory bulb: Influences of olfactory deprivation. *Neuroscience* 141, 2006, 443–451.
- McEwen, BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 122, 2000, 367–381.
- Merkle, FT, Mirzadeh, Z, and Alvarez-Buylla, A. Mosaic organization of neural stem cells in the adult brain. *Science* 317, 2007, 381–384.
- Mizumatsu, S et al. Extreme Sensitivity of Adult Neurogenesis to Low Doses of X-Irradiation. *Cancer Research* 63, 2003, 4021-4027.

- Mulders, WH, West, MJ, and Slomianka, L. Neuron numbers in the presubiculum, parasubiculum, and entorhinal area of the rat. *Journal of Comparative Neurology* 385, 1997, 83–94.
- Nacher, J, and McEwen, BS. The role of N-methyl-D-aspartate receptors in neurogenesis. *Hippocampus* 16, 2006, 267–270.
- Nakashiba, T et al. Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion. *Cell* 149, 2012, 188–201.
- O’Callaghan, RM, Ohle, R, and Kelly, AM. The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: A comparison of LTP, spatial- and non-spatial learning. *Behavioural Brain Research* 176, 2007, 362–366.
- Petreau, L, and Alvarez-Buylla, A. Maturation and death of adult-born olfactory bulb granule neurons: role of olfaction. *The Journal of Neuroscience* 22, 2002, 6106–6113.
- van Praag, H, Christie, BR, Sejnowski, TJ, and Gage, FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, 1999, 13427–31.
- Riquelme, PA, Drapeau, E, and Doetsch, F. Brain micro-ecologies: neural stem cell niches in the adult mammalian brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences* 363, 2008, 123–137.
- Rochefort, C, Gheusi G, Vincent, JD, and Lledo, PM. Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory. *The Journal of Neuroscience* 22, 2002, 2679–2689.
- Roman, DD, and Sperduto, PW. Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 31, 1995, 983–998.
- Rosenzweig, MR. Environmental complexity, cerebral change, and behavior. *American Psychologist* 21, 1966, 321–332.
- Sawamoto, K et al. New neurons follow the flow of cerebrospinal fluid in the adult brain. *Science* 311, 2006, 629–632.
- Schmidt, B, Marrone, DF, and Markus, EJ. Disambiguating the similar: the dentate gyrus and pattern separation. *Behavioural Brain Research* 226, 2012, 56–65.
- Schmidt, HD, and Duman, RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behavioural Pharmacology* 18, 2007, 391–418.
- Schmidt-Hieber, C, Jonas, P, and Bischofberger, J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature* 429, 2004, 184–187.

- Seri, B, García-Verdugo, JM, McEwen, BS, and Alvarez-Buylla, A. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *The Journal of Neuroscience* 21, 2001, 7153–7160.
- Seri, B, García-Verdugo JM, Collado-Morente, L, McEwen, BS, and Alvarez-Buylla, A. Cell types, lineage, and architecture of the germinal zone in the adult dentate gyrus. *Journal of Comparative Neurology* 478, 2004, 359–378.
- Snapyan, M et al. Vasculature guides migrating neuronal precursors in the adult mammalian forebrain via brain-derived neurotrophic factor signaling. *The Journal of Neuroscience* 29, 2009, 4172–4188.
- Song, H, Stevens, CF, and Gage, FH. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature* 417, 2002, 39–44.
- Steinmetz, KA, and Potter, JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *Journal of the American Dietetic Association* 96, 1996, 1027–1039.
- Treves, A, and Rolls, ET. Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus* 4, 1994, 374–391.
- Wakade, CG, Mahadik, SP, Waller, JL, and Chiu, FC. Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *Journal of Neuroscience Research* 69, 2002, 72–79.
- Walsh, RN. Effects of environmental complexity and deprivation on brain anatomy and histology: a review. *The International Journal of Neuroscience* 12, 1981, 33–51.
- Wiskott, L, Rasch, MJ, and Kempermann, G. A functional hypothesis for adult hippocampal neurogenesis: avoidance of catastrophic interference in the dentate gyrus. *Hippocampus* 16, 2006, 329–343.
- Wong, EYH, and Herbert, J. The corticoid environment: a determining factor for neural progenitors' survival in the adult hippocampus. *European Journal of Neuroscience* 20, 2004, 2491–2498.
- Young, KM, Fogarty, M, Kessar, N, and Richardson, WD. Subventricular zone stem cells are heterogeneous with respect to their embryonic origins and neurogenic fates in the adult olfactory bulb. *The Journal of Neuroscience* 27, 2007, 8286–8296.
- Zhao, C, Teng, EM, Summers, RG, Ming, GL, and Gage, FH. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *The Journal of Neuroscience* 26, 2006, 3–11.



Internetové zdroje

<http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/schubert-stephan-nicolas-2003-09-26/HTML/front.html#front>

<http://community.brain-map.org/confluence/download/attachments/798/DG.pdf?version=1>

<http://neuro-science.blogspot.cz/2011/10/subventricular-zone.html>