

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Molekulární biologie a biochemie organismů
Studijní obor: Speciální chemicko-biologické obory



Gabriela Šejnová

Funkce neurogeneze v dospělém mozku

Functions of the adult neurogenesis

Bakalářská práce

Školitel: doc. RNDr. Aleš Stuchlík, Ph.D.

Praha, 2015

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 14.5.2015

Podpis:

Na tomto místě bych chtěla poděkovat svému školiteli doc. RNDr. Alešovi Stuchlíkovi, Ph.D. za vedení bakalářské práce, věnovaný čas a podnětnou kritiku. Za užitečné připomínky děkuji i kolegyním z laboratoře neurofyziologie paměti Mgr. Adéle Piščíkové a Mgr. Haně Hatalové.

Abstrakt

Neurogeneze v dospělém mozku savců byla objevena v druhé polovině 20. století a od té doby jsou zkoumány její mechanismy, regulace i možné funkce. Dosud známe fyziologický průběh vzniku neuronů, víme, co jej může ovlivňovat, ale v čem tkví jeho role je stále předmětem diskuzí. Tato bakalářská práce je zaměřena pouze na neurogenezi v *gyrus dentatus* v hipokampu, párové struktuře nacházející se ve střední části spánkového laloku. Popsány budou jak dosavadní poznatky a výzkumné modely, tak i předpokládaná funkce. Ta je v současnosti spatřována například v separaci vzorců, podpoře paměťového rozlišení, určování časového kontextu nebo v konsolidaci vzpomínek. Tyto hypotézy jsou poměrně variabilní v důsledku široké škály výzkumných metod a jejich interpretací, ve své podstatě si však navzájem neodporují.

Klíčová slova: neurogeneze, funkce, chování, hipokampus, učení

Abstract

Neurogenesis in adult mammals was first discovered in the second half of the 20th century and its mechanisms, regulation and possible functions have been researched ever since. Scientists have so far been able to describe the process of neuronal development as well as some possible influences. However, the role of this phenomenon is still being discussed. This thesis is focused on neurogenesis in the dentate gyrus in hippocampus, a pair structure located in the central part of the temporal lobe. The main aim is to describe the recent findings and research models as well as the assumed functions. The most recent theories find the role of hippocampal neurogenesis in pattern separation, memory resolution, contextual memory or memory consolidation. These hypotheses are quite variable due to the broad range of research methods and their interpretations, however, none of them seems to disprove the others.

Key words: neurogenesis, functions, behavior, hippocampus, learning

Seznam použitých zkratek

BDNF	mozkově-derivovaný neurotrofický faktor (<i>brain-derived neurotrophic factor</i>)
CA	Amonův roh (<i>Cornu Ammonis</i>)
CREB	protein vázající element odpovídající na cAMP (<i>cAMP-response element-binding protein</i>)
DG	<i>gyrus dentatus</i> (<i>dentate gyrus</i>)
Hsp70	protein teplotního šoku 70 (<i>heat shock protein 70</i>)
EC	entorhinální kůra (<i>entorhinal cortex</i>)
LTP	dlouhodobá potenciace (<i>long-term potentiation</i>)
MAM	acetát methylazoxymethanolu (<i>methylazoxymethanol acetate</i>)
NSC	neurální kmenové buňky (<i>neural stem cells</i>)
NSE	neuronspecifická enoláza (<i>neuron-specific enolase</i>)
OB	čichový lalok (<i>olfactory bulb</i>)
SGZ	subgranulární zóna (<i>subgranular zone</i>)
SVZ	subventrikulární zóna (<i>subventricular zone</i>)
TNF- α	faktor nádorové nekrózy α (<i>tumor necrosis factor α</i>)
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor (<i>vascular endothelial growth factor</i>)

Obsah

1. Úvod	1
2. Historie výzkumu dospělé neurogeneze	2
3. Hipokampus v mozku savců	3
3.1. Funkční rozdělení	3
3.2. Zránění nových neuronů	4
4. Regulace a ovlivnění neurogeneze	6
4.1. Stárnutí.....	6
4.2. Fyzická aktivita	8
4.3. Stres.....	8
4.4. Strava	9
5. Funkce	11
5.1. Význam savčího hipokampu	11
5.2. Metody výzkumu	12
5.2.1. Počítačové modelování	12
5.2.2. Behaviorální testy	12
5.2.3. Blokování neurogeneze	14
5.3. Role vznikajících hipokampálních neuronů	14
5.3.1. Teorie separace vzorců	14
5.3.2. Podpora paměťového rozlišení	16
5.3.3. Časový kontext a paměťové stopy	17
5.3.4. Konsolidace paměti a vymizení vzpomínek.....	18
5.3.5. Regulace emocí.....	19
5.3.6. Shrnutí a závěr	19
6. Závěr.....	20
7. Seznam použité literatury.....	21

1. Úvod

Neurogeneze je proces, při kterém dochází k tvorbě neuronů z neurálních kmenových buněk (angl. *neural stem cells*; NSC). Nejintenzivněji probíhá v období prenatálního vývoje, u savců bylo však v nedávné době potvrzeno, že nové neurony vznikají v některých částech mozku po celý život. Je tomu tak zejména v *gyrus dentatus* (angl. *dentate gyrus*; DG) v hipokampu a v subventrikulární zóně (angl. *subventricular zone*; SVZ) lemující mozkové komory, odkud putují neurony do čichového laloku (angl. *olfactory bulb*; OB), v případě člověka do *striata* (Ernst et al. 2014).

Vzhledem k tomu, že neurogeneze v dospělosti byla objevena relativně nedávno, není dosud přesně objasněna její funkce. V SVZ hraje tento proces pravděpodobně roli při čichovém rozlišování. V hipokampu se vznik neuronů nejspíš podílí na schopnosti učení a paměti, přesná souvislost je však stále předmětem výzkumu. V současné době je známo několik teorií – role neurogeneze při časovém oddělování vzpomínek, zvyšování paměťové kapacity, konsolidace vzpomínek či určování časového kontextu.

Cílem této práce je zaměřit se na všechny současné hypotézy týkající se funkce hipokampální neurogeneze, vzájemně je porovnat a v závěru shrnout celkový dosavadní vývoj.

2. Historie výzkumu dospělé neurogenese

Hypotézu o tvorbě neuronů v dospělém hipokampu vyslovil poprvé v šedesátých letech 20. století J. Altman. Metodou značení proliferujících buněk tritiovým thymidinem ověřil jejich výskyt v okolí lézí v mozku dospělého potkana (Altman 1962). Stejnou metodu použil o rok později a potvrdil proliferaci v hipokampu v *gyrus dentatus* (Altman 1963). Své poznatky následně zveřejnil v komplexní studii, která je považována za počáteční průlom v oblasti výzkumu neurogenese v dospělém mozku (Altman & Das 1965).

Další významný objev byl učiněn až v roce 1982, kdy Fernando Nottebohm prokázal zvýšenou míru neuronální proliferace ve vokálním centru kanárek během období páření, kdy se učí novým písním (Goldman & Nottebohm 1983).

V devadesátých letech byla hipokampální neurogenese znovu objevena dvojicí H. Cameron a E. Gould (Gould et al. 1992; Cameron et al. 1993). Jejich tým se zabýval vlivem stresu na mozek a s ním spojenými hormonálními změnami (Gould et al. 1991b). Všimli si, že v DG na rozdíl od ostatních částí hipokampu nedochází k celkovému úbytku buněk. Kombinací thymidinového značení a imunohistochemického značení neuronálního markeru NSE (angl. *neuron-specific enolase*, NSE) potvrdili hypotézu, že úbytek neuronů vyvolaný stresem byl vykompenzován vznikem nových neuronů v DG díky neurogenезi (Cameron et al. 1993).

První zpráva o vzniku neuronů v lidském adultním hipokampu přišla v roce 1998 od Petera S. Erikssona, který pomocí značení proliferujících buněk bromodeoxyuridinem (BrdU) posmrtně analyzoval mozky pacientů (Eriksson et al. 1998).

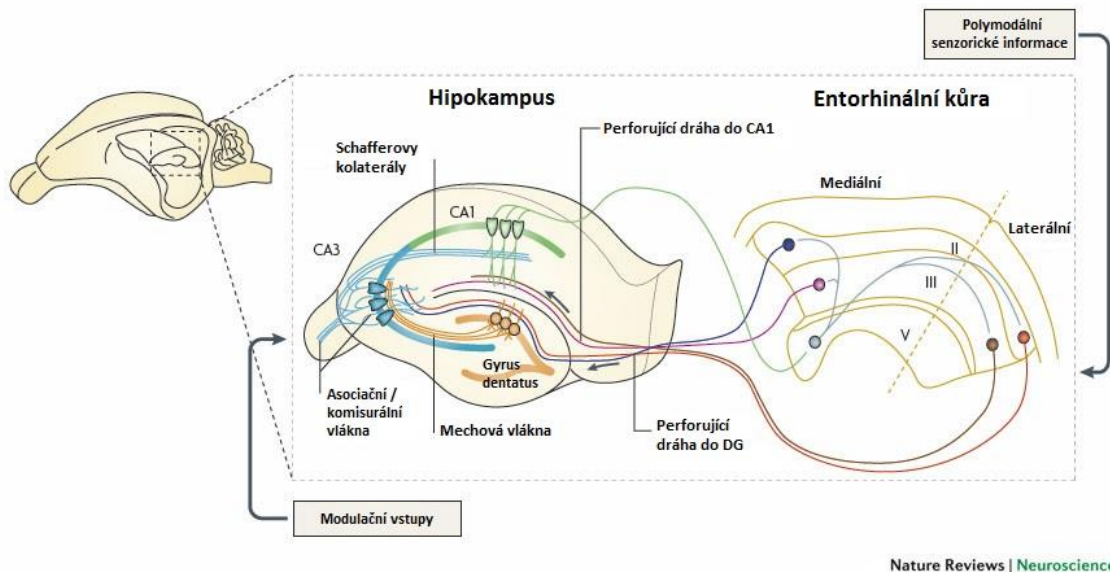
Přibližně od roku 2000 je již neurogenese v dospělosti obecně akceptována jako fakt, její význam však zůstává otevřenou kapitolou. Doposud proběhla v tomto směru řada výzkumů testujících nejrůznější hypotézy, z nichž většina se opírá o fyziologické vlastnosti hipokampu. Tyto teorie se navzájem obvykle nevylučují, žádná z nich však zatím nebyla přesvědčivě prokázána. Detailněji bude tato problematika probrána později, nejprve je třeba se zaměřit na popis samotného hipokampu.

3. Hipokampus v mozku savců

3.1. Funkční rozdělení

Hipokampus je bilaterální struktura střední části spánkového laloku, symetricky uložena v pravé a levé mozkové hemisféře. Tvoří významnou funkční jednotku mozku, propojenou s ostatními korovými oblastmi přes parahipokampální formaci, která zahrnuje perirhinální, parahipokampální a entorhinální kůru. Podílí se na zpracování emocí (ventrální část), ale i na procesu učení, paměti a prostorové orientaci (dorzální oblast)(Bannerman et al. 2004). Je rozdělen na čtyři podstruktury: *gyrus dentatus*, Amonův roh (angl. *Cornu Ammonis*, CA), presubikulum a subikulum (Amaral & Witter 1989). CA je tvořen především pyramidálními neurony a interneurony a je členěn na oblasti CA1, CA2, CA3 a CA4 (kde oblast CA4 bývá víceméně ztotožňována s *gyrus dentatus*).

Hlavní hipokampální dráhou je tzv. trisynaptická smyčka vedoucí z entorhinální kůry (angl. *entorhinal cortex*, EC) do DG, následně do CA3 a CA1 (viz Obr.1.). Ve vnější vrstvě granulárních buněk DG se nachází první synapse a vstupují sem vzruchy z entorhinální kůry prostřednictvím perforující dráhy. Přenos pokračuje přes mechová vlákna (angl. *mossy fiber*) inervující oblast CA3. Odtud je informace vedena Schafferovými kolaterálami do oblasti CA1 a následně do subikula (výstupní struktury), z něž se vzruch opět vrací do EC. Ne všechny vstupy však procházejí přes DG, z EC vedou i některé dráhy přímo do CA3 a CA2 (Kempermann 2011; Scharfman 2007). Z CA3 oblasti se navíc mohou vzruchy vracet zpět do DG, trisynaptická smyčka tedy není pouze jednosměrná (Scharfman 2007).



Obr.1. Trisynaptická smyčka hipokampu a její propojení s entorhinální kůrou. Vzruchy vstupují z EC perforující dráhou do DG a přes mechová vlákna pokračují do CA3 oblasti. Odsud jsou Schafferovými kolaterálami vedeny do CA1 a následně zpět do entorhinální kůry. (Přeloženo podle Neves et al. 2008)

3.2. Zrání nových neuronů

Nové neurony dozrávají z multipotentních neurálních kmenových buněk nacházejících se v tzv. subgranulární zóně (angl. *subgranular zone*, SGZ) – oblasti uložené mezi vrstvou granulárních buněk a hilem v DG. V případě myšího mozku trvá kompletní vývoj neuronu přibližně 7-8 týdnů (Zhao et al. 2006) a lze jej rozdělit do pěti následujících fází (Song et al. 2012).

V první řadě je nutná údržba, aktivace a určení buněčného osudu samotných NSC v DG. Jedním z prekurzorů jsou radiální buňky gliového typu, jinak též nazývané „*type-1*“ buňky. Vyznačují se dlouhým výběžkem zasahujícím do vnitřních molekulových vrstev granulárních buněk (Filippov et al. 2003; Fukuda et al. 2003; Mignone et al. 2004) a exprimují protein GFAP (kyselý gliální astrocytický marker), marker prekurzorových buněk nestin a některé další markery gliových či prekurzorových buněk (Sox2, BLBP aj.). *Type-1* buňky se dělí jen výjimečně a jsou schopné diferenciovat se v neurony a astrocyty (Bonaguidi et al. 2011).

Dalším nezbytným dějem je šíření dceřiných buněk pocházejících od *type-1* NSC. Jedná se o intermediální neurální progenitory, jinak nazývané „*type-2*“ buňky (Filippov et al. 2003; Fukuda et al. 2003). *Type-2* linie se vyznačuje vysokou proliferací a její neradiální morfologie by mohla umožňovat tangenciální migraci, tato teorie však nebyla dosud potvrzena (Kempermann 2011). Expresse gliových markerů BLBP a Sox2 poukazuje na spřízněnost této

linie s *type-1* buňkami a naopak je odlišuje od stádia neuroblastů, kterému dávají vzniknout a které se označuje jako „*type-3*“ (Steiner et al. 2006). Neuroblasty již gliové markery neexprimují, liší se také svým tvarem a částečnou radiální migrací do vrstvy granulárních buněk. Zároveň již nevykazují tak silnou proliferační aktivitu a jsou tedy pozvolným přechodem k nezralým postmitotickým neuronům.

Následuje migrace a počáteční redukce nově vzniklých neuronů. Nejprve migrují podél radiálních glií do vnitřní granulórní vrstvy, dochází k rašení axonů a dendritických výběžků. Samotná migrace je přísně regulována - i drobné změny, jako je např. ztráta exprese reelinu lokálními interneurony, vedou k atypickému umístění nových granulórních buněk (Gong et al. 2007). Část nově vzniklých neuronů bývá rovněž zlikvidována apoptózou nebo fagocytózou zprostředkovanou mikroglíi (Sierra et al. 2010).

Poté nastává fáze dozrávání a synaptické integrace nových buněk. Na propojení dendritů s aferentními vlákny z entorhinálního kortexu se podle nedávného výzkumu podílí primární cilium, které se utváří mezi 14. a 21. dnem a má vliv na Wnt/ β -cateninovou signalizační dráhu určující buněčný osud (Kumamoto et al. 2012). Od desátého dne po vzniku buňky můžeme pozorovat růst mechových vláken až do CA3, teprve pak se utvářejí dendritické trny (Hastings & Gould 1999; Zhao et al. 2006). Po 6-8 týdnech se neurony již funkčně i morfologicky značně podobají plně vyvinutým granulórním buňkám (Ambrogini et al. 2004; Schmidt-hieber et al. 2004; van Praag et al. 2002).

Po ukončení základního vývoje probíhá pozdní dozrávání a údržba dospělých neuronů. Specifická je dlouhodobě zvýšená synaptická plasticita, nižší práh pro dlouhodobou potenciaci (angl. *long-term potentiation*, LTP) a její větší amplituda. Tyto vlastnosti dohromady pravděpodobně zvyšují celkovou plasticitu hipokampu (Ge et al. 2007).

4. Regulace a ovlivnění neurogeneze

Ovlivnění počtu nově zrozených neuronů může probíhat na třech různých úrovních – na škále celého organismu, na úrovni mezibuněčné signalizace, anebo v rámci samotné buňky, přičemž ke komplexnímu pochopení celého procesu musíme nejprve prozkoumat každou ze složek zvlášť. Organismus může být vystaven určitému vnějšímu působení, které neurogenezi zvyšuje, aniž by docházelo k jeho přímému vlivu na prekursorové buňky. U myši je například dobrovolné běhání v kole stimulem vyvolávajícím odezvu v centrálním nervovém systému, který spustí kaskádu mezibuněčných interakcí vedoucích postupně až k regulaci transkripce příslušných genů a následnému zvýšení neuronální proliferace (Kempermann 2011).

Důležitý je i samotný princip regulace. Podle dřívější hypotézy by cílem neurogeneze bylo nahradit velké množství odumřelých neuronů v DG a tím zajistit homeostázi (Gould et al. 1991a; Gould et al. 1991b; Gould & McEwen 1993; Cameron & Gould 1994). Díky BrdU značení bylo však prokázáno, že v SVZ i SGZ dochází při vývoji vždy nejdříve k silnému nárůstu a poté výraznému úbytku nově vzniklých nervových buněk, a to v důsledku programované buněčné smrti nezralých neuronů (Winner et al. 2002; Kempermann et al. 2003). Provázanost těchto dvou dějů podporuje i výzkum na modelu chronického stresu, pod jehož vlivem poklesla buněčná proliferace v DG za doprovodu odpovídajícího snížení počtu apoptických buněk (Heine et al. 2004). Pozitivní či negativní dopad na neurogenezi tedy pravděpodobně spočívá spíše v podpoře či snížení buněčného přežívání. Tuto myšlenku potvrzuje studie založená na porovnávání inbredních BXD kmenů, která odhalila, že stimulovanou neurogenezi v DG vysvětluje z 85% zvýšená životaschopnost neuronů, zatímco pouze z 19% skutečná buněčná proliferace (Kempermann et al. 2006).

Po stručném představení intracelulárních regulací se nyní můžeme zaměřit na nejdůležitější vlivy a způsob, jakým přispívají ke změně hipokampální neurogeneze v dospělosti.

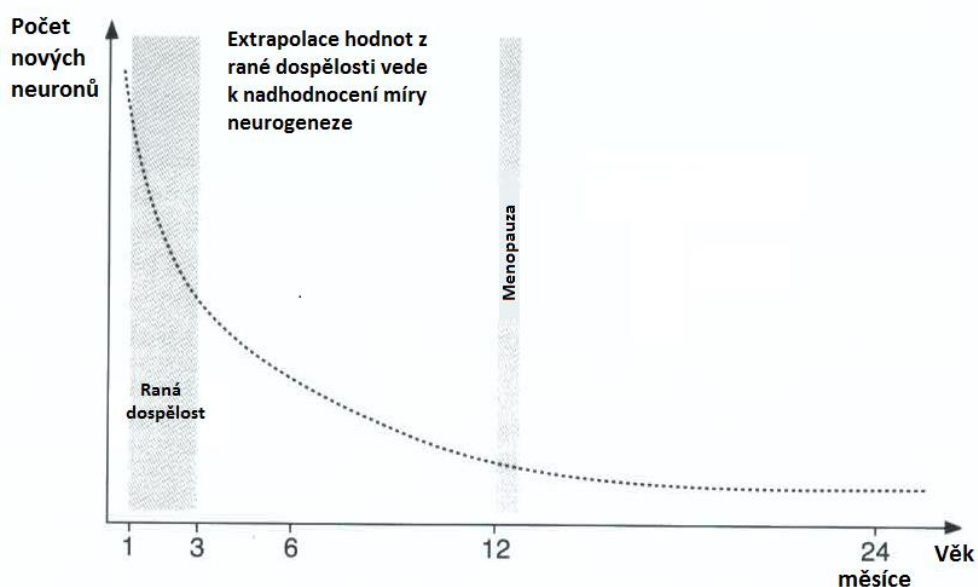
4.1. Stárnutí

Stárnutí je nepochybně významným faktorem majícím dopad na výkonnost a životaschopnost organismu jako takového. I jeho vliv na neurogenezi je nezanedbatelný, na dlouhodobé škále ale její pokles není tak dramatický, jak by se mohlo zprvu zdát. Bylo prokázáno, že neuronální proliferace vrcholí během puberty a rané dospělosti a poté se velmi rychle snižuje. Tento pokles však není lineární, ale hyperbolický, a tak je míra neurogeneze po

zbytek života přibližně konstantní - přesněji řečeno, snižuje se s přibývajícím věkem stále pomaleji (viz Obr.2.) (Kuhn et al. 1996; Bondolfi et al. 2004).

Negativnímu dopadu stárnutí na produkci neuronů může být částečně zamezeno zvýšením pestrosti a komplexity okolního prostředí nebo dobrovolnou fyzickou aktivitou. U dospělých myší vystavených dobrovolnému tréninku v běhacím kole po dobu jednoho měsíce byl zjištěn pokles proliferace o 50% oproti kontrolní skupině (van Praag et al. 2005). Stejně tak tříměsíční vystavení mladých myší novému a obohacenému prostředí pomohlo udržet neurogenní potenciál v DG i později v životě, přičemž hlavní roli měla pravděpodobně spíše neznalost nového prostředí, než dlouhodobý vliv jeho rozmanitosti (Kempermann & Gage 1999).

Na molekulární úrovni nebyly konkrétní vlivy na snížení neurogeneze v důsledku stárnutí dosud podrobně probádány. Spekuluje se však například o možné roli chronicky zvýšeného množství glukokortikoidů ve stáří – po snížení jejich hladiny u starých myší došlo k obnovení buněčné proliferace na úroveň podstatně mladších jedinců (Cameron & McKay 1999). Jiná studie však tuto teorii nepodporuje, nízká úroveň neurogenní aktivity u 24 měsíců starých myší nijak nekorelovala se zvýšenou hladinou kortikosteroidů (Heine et al. 2004). Prokázán byl ale vliv chronicky zvýšené produkce transformujícího růstového faktoru TGF- β 1 astrocyty, kdy došlo k téměř kompletnímu zastavení proliferace prekurzorových buněk (Buckwalter et al. 2006).



Obr.2. Pokles tvorby nových neuronů v jednotlivých měsících života u myší. Zvýrazněné části poukazují na dramatický pokles v rané dospělosti a naopak téměř konstantní úroveň po menopauze. (Přeloženo podle Kempermann 2011)

4.2. Fyzická aktivita

Jak již bylo výše naznačeno, kromě pozitivního účinku na afektivní a kognitivní funkce má fyzická aktivita výrazně kladný vliv na hipokampální neurogenezi, a to v jakémkoliv věku (van Praag, Christie, et al. 1999; van Praag, Kempermann, et al. 1999). Zvýšená proliferace se týká především *type-2* progenitorových buněk (Kronenberg et al. 2003), přičemž nejvyšší úroveň dosáhne po 4 – 10 dnech cvičení a na původní míru klesne teprve po čtyřech týdnech (Steiner et al. 2008). Jistou roli hraje dávkování a denní doba pohybových aktivit – při dvouhodinovém denním pohybu není nárůst tak velký, jako při třech hodinách a nejefektivnějším se ukázala být volná aktivita v průběhu temné fáze dne (alespoň v případě potkanů, kteří jsou primárně nočními tvory). Při překročení čtyř hodin aktivity denně již k výraznějšímu nárůstu proliferace nedochází (Holmes et al. 2004). Podle jiného výzkumu se mRNA exprese některých důležitých regulátorů, jako např. BDNF (angl. *brain-derived neurotrophic factor*) nebo VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*), vyskytovala ve vyšší míře u zvířat s méně intenzivním pohybem oproti aktivnější skupině (Lou et al. 2008). Tato fakta nasvědčují tomu, že závislost proliferace v DG na fyzické aktivitě nebude lineární a pravděpodobně se zde bude vyskytovat určitý horní strop.

Dobrovolný pohyb může podle některých výzkumů vykompenzovat úbytek neurogeneze v důsledku určitých patologických dějů způsobených např. ozářením (Naylor et al. 2008), odstraněním vaječnicků (Jin et al. 2008) či lézemi hipokampu způsobenými kyselinou kainovou (Chen et al. 2006). U adolescentních myší zabránil pohyb v běhacím kole úbytku neuronální proliferace v důsledku vystavení alkoholu, nezajistil však z dlouhodobého hlediska přežití těchto buněk (Helfer et al. 2009). Obecně je však třeba si uvědomit, že u hlodavců je nedílnou složkou pohybu i prozkoumávání okolí, prostorová navigace a s tím spojené učení. Jde tedy o komplexní stimulaci kognitivních funkcí a samotná proliferace může být ovlivňována širším spektrem těchto vlivů – například neuronální aktivita a s ní spojená signalizace především prostřednictvím N-methyl-D-aspartátových receptorů (NMDA) také přispívá k neurogenním účinkům pohybu (Deisseroth et al. 2004).

4.3. Stres

Stresem rozumíme v nejširším slova smyslu funkční stav organismu vystaveného mimořádným podmínkám a jeho následnou obrannou reakci s cílem navrácení homeostázy. Ačkoliv toto pojetí není v praxi příliš respektováno, je třeba si připomenout, že biologický účel stresu je vybudit patřičnou systémovou odezvu vůči hrozícímu nebezpečí, v principu tedy není nijak patologický. Problém nastává, pokud přetrvává dlouhodobě nebo nabírá velmi

intenzivní a akutní formy – pak má na organismus skutečně negativní dopad (Kempermann 2011).

Na myších bylo prokázáno, že stres snižuje neuronální proliferaci v DG, a to jak stres akutní, vyvolaný např. pachem predátora (Tanapat et al. 2001), tak i chronický stres způsobený omezením pohybu (Pham et al. 2003) nebo například zhoršeným sociálním prostředím (Czeh et al. 2002; Lu et al. 2003). Na vině je pravděpodobně chronicky zvýšená hladina glukokortikoidů a následná nerovnováha mezi jejich sekrecí a expresí glukokortikoidových receptorů. Mezi stresem a poklesem neurogeneze však neplatí přímá úměra a obecně tato míra závislosti není příliš jasná. Mírnější stresová zátěž spíše dlouhodobějšího charakteru totiž proliferaci zvyšuje - problém nastává pouze při vyšší míře frustrace, anebo při její kompletní absenci (Wolf et al. 2009). Zkoumány jsou ale i jiné molekulární mechanismy: podle studie T. Takarady byla v hipokampu během 24 hodin od traumatického zážitku zjištěna u myši zvýšená exprese myosinu VI, v jejímž důsledku zde výrazně poklesla buněčná proliferace – tedy i myosin VI lze považovat za jeden z možných inhibitorů (Takarada et al. 2009).

Negativní efekt stresu na neurogenezi může být vyrušen antidepresivy. To bylo prokázáno mj. na myších, kterým byla několik týdnů po vystavení stresoru podávána antidepresiva fluoxetin a imipramin, načež došlo k obnově životaschopnosti NSC v SVZ (Hitoshi et al. 2007). Podobně byl chronicky stresovaným tanám podáván klomipramin, díky němuž se následně obnovila neurální diferenciace (Alfonso et al. 2004). Podle nedávného výzkumu může mít stejný efekt i obohacené prostředí (Veena et al. 2009), z dlouhodobého hlediska je ale tato teorie sporná (Kohl et al. 2002).

4.4. Strava

Strava je dalším důležitým faktorem ovlivňujícím neurogenezi v dospělosti, může mít ale též dopad i na kognitivní funkce a náladu. Ukazuje se, že vliv na neurogenezi má jak množství přijatých kalorií, tak i frekvence jídel, struktura konzumovaných potravin a jejich složení. Podívejme se nyní na jednotlivé studie podrobněji.

U množství přijaté potravy hraje roli zejména jeho omezení. Například u myši můžeme při snížení kalorického příjmu o 30-40% pozorovat zvětšení počtu nově vzniklých buněk doprovázené zvýšenou expresí neurotrophinu-3 (NT-3) a BDNF (Lee et al. 2002). Vyšší množství BDNF a Hsp70 (angl. *heat shock protein 70*) bylo u omezeně krmených myši potvrzeno i v dalším výzkumu, který se zabýval pozitivním vlivem kalorického snížení na Huntingtonovu chorobu (Duan et al. 2003). O časovém rozestupu mezi jídly chybí dostatek

informací, podle nezveřejněných dat S. Thuretové však samotné prodloužení intervalů mezi podávanou potravou u myší zvýšila jejich neurogenezi (Stangl & Thuret 2009).

Složení stravy může mít také vliv podle toho, zda vyžaduje žvýkání či nikoliv. U myší, kterým byla podávána měkká strava, byla prokázána snížená buněčná proliferace oproti skupině, která se živila stravou tvrdou. Autoři studie se domnívají, že by žvýkání mohlo mít souvislost s hladinou kortikosteronu (Aoki et al. 2005). Podle jiného výzkumu se měkká potrava projevila na neurogenezi až po 360 dnech diety (oproti 180 dnům u druhé skupiny), a to úbytkem počtu pyramidových buněk v CA1 a CA3 oblasti a zhoršením paměti a učení (Tsutsui et al. 2007).

Jednotlivé složky stravy by mohly být flexibilním zdrojem pro modulaci neurogeneze, neboť je v současnosti známá celá řada potravin a jejich složek, které mohou hipokampus ovlivnit. Prověřený efekt mají omega-3 mastné kyseliny, které zvyšují proliferaci a objem hipokampu, zabraňují apoptóze a neurodegeneraci u starých myší (Cutuli et al. 2014). Také polyfenoly mají pozitivní účinek, prozkoumaná je podskupina flavonoidů vyskytujících se například v borůvkách – ty prokázaly příznivý vliv na prostorovou orientaci u starých myší zprostředkovaný CREB proteinem (angl. *cAMP-response element-binding protein*) a též BDNF (Williams et al. 2008). Velmi dobrých výsledků bylo dosaženo také při podávání kurkuminu starým hlodavcům po dobu 6-12 týdnů, kdy došlo k výraznému zlepšení kognitivních schopností (Dong et al. 2012). Naopak negativní vliv na neurogenní potenciál hipokampu má kofein, a to při dlouhodobém podávání v nižších dávkách (Han et al. 2007). Také strava bohatá na tuky snižuje neurogenezi vlivem zvýšení hladiny kortikosteroidů, avšak pouze u myších samců (Lindqvist et al. 2006). Úbytek proliferace a nárůst apoptózy doprovázený zvýšenou cirkulací TNF- α (angl. *tumor necrosis factor α*) byl pozorován i při dlouhodobě zvýšených dávkách cukru (van der Borght et al. 2011). Tím se opět prokazuje důležitost zdravé a vyvážené stravy pro živý organismus.

5. Funkce

Při zkoumání funkce nově vzniklých neuronů v hipokampu můžeme zkoumat buď jednotlivé funkční vlastnosti nově vzniklých granulárních buněk, jejich integraci v rámci DG, anebo způsob, jakým přispívají ke zlepšení paměti a schopnosti učení. Protože se však jednotlivé úrovně vzájemně prolínají a kognitivní testy na zvířecích modelech plně nereflktují reálné schopnosti, je třeba vzít v úvahu, že mohou být výsledné závěry značně zjednodušené (Kempermann 2011). Než se dostaneme ke konkrétním teoriím pokoušejícím se o vysvětlení role neurogeneze v DG, je třeba popsat základní roli hipokampu ve vztahu k okolním oblastem a celému mozku. Pro úplný přehled zde budou také v krátkosti zmíněny principy nejčastěji používaných experimentů pro výzkum této problematiky.

5.1. Význam savčího hipokampu

Všeobecně je hipokampus spojován s kódováním a organizací dlouhodobých paměťových stop. Děje se tak prostřednictvím separace vzorců, komprese objemu paměťových dat a spojování vzpomínek s časovými, prostorovými nebo emočními asociacemi. Ne všechny typy učení však vyžadují tento druh zpracování – například osvojování motorických schopností nebo tzv. *priming*, který označuje instinktivní a spíše podvědomou paměť. Naopak nezbytný je hipokampus pro paměť deklarativní, díky níž jsme schopni zapamatovat si fakta (tzv. *sémantická paměť*) a proběhlé události (tzv. *epizodická paměť*), ale také pro paměť prostorovou (Kempermann 2011). Jelikož je z pohledu neurogeneze relevantnější utváření epizodických vzpomínek, zaměříme se právě na jeho mechanismus.

Z fyziologického hlediska je tok informací proudící z neokortexu usměrňován entorhinální kůrou do hipokampu, kde dochází ke značné kompresi a třídění informací. Hlavní redukce a stabilizace neuronální aktivity probíhá v DG, kde je množství vzruchů sníženo natolik, aby byla zachována původní informace, ale zároveň se zabránilo interferenci mezi jednotlivými vstupy (angl. *catastrophic interference*) a vzájemnému překrývání vzorců. Přes mechová vlákna, která též ještě více zpřesňují přenos vzruchu (Rolls 1989), se aktivují příslušné buňky CA3 oblasti. Tato oblast slouží jako autoasociativní síť – je nepostradatelná pro jednorázové utváření prostorových vzpomínek, čehož je zejména využíváno u epizodické paměti (Nakazawa et al. 2003).

Pro dlouhodobou konsolidaci informací je třeba integrovat je zpět do neokortexu. Za to zodpovídá CA1 oblast, do které přicházejí vstupy nejen z CA3, ale i přímo z EC. Studie provedená na myších s diskonekcí oblastí CA1 a CA3 ukázala, že EC-CA1 dráha

zajistí rozpoznání situace na základě zkušenosti, k samotnému vybavení zkušenosti je však nezbytné propojení i s CA3 (Brun et al. 2002). Podle novějšího výzkumu, kdy byla myším dočasně inaktivována CA1 a CA3 oblast anestetikem lidokainem, jsou oba pododdíly hipokampu nezbytné pro akvizici a konsolidaci kontextových vzpomínek, ani jeden z nich však není potřeba k samotnému vybavení kontextu. CA1 region navíc pravděpodobně určuje samotné „kdy“ ona událost nastala (Daumas et al. 2005). Důležitou roli v upevňování vzpomínek hraje REM spánek, během kterého jsou v hipokampu měřitelné elektroencefalografické *theta* vlny podporující LTP (Cantero et al. 2003; Pavlides et al. 1988). Doba konsolidace je u jednotlivých vzpomínek variabilní a během ní závisí informace na hipokampu, může být tedy při jeho poškození ztracena. Po ukončení přenosu do neokortexu mohou vzpomínky z hipokampu zmizet (Kempermann 2011), podle některých studií jsou však na hipokampu závislé bez ohledu na to, kdy byly vytvořeny (Moscovitch et al. 2005).

5.2. Metody výzkumu

5.2.1. Počítačové modelování

Počítačové modely umožňují zkoumat, jakým způsobem mohou nově vzniklé neurony přispět k vlastnostem neuronálních sítí. Pokud jsou modely důkladně navrženy a je brán ohled na limity dané simulace, nemusíme se obávat zjednodušení problematiky vyplývajícího z principu této metody. Právě naopak, příliš podrobné vykreslení vztahů uvnitř zkoumaného systému může vést ke zkreslení v důsledku vyšší pravděpodobnosti, že se dopustíme nesprávného předpokladu. Jedním z příkladů je například rozdíl mezi očekáváním, že neurogeneze produkuje buňky navíc, anebo pouze podporuje jejich výměnu.

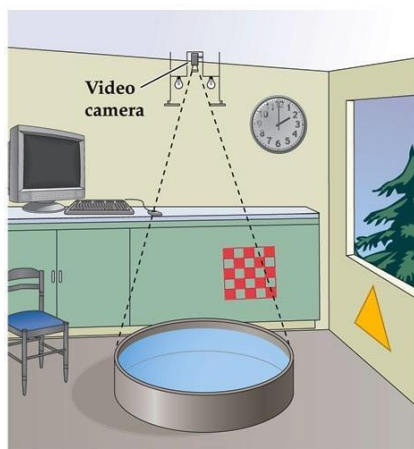
5.2.2. Behaviorální testy

Z behaviorálních testů vychází celá řada doposud proběhlých výzkumů zabývajících se funkcí nově generovaných neuronů v DG. Využívá se hlavně Morrisovo vodní bludiště, ve kterém se zkoumá prostorové učení a paměť, a strachové podmiňování, na kterém se studuje emocionálně podbarvená kontextová nebo asociativní paměť.

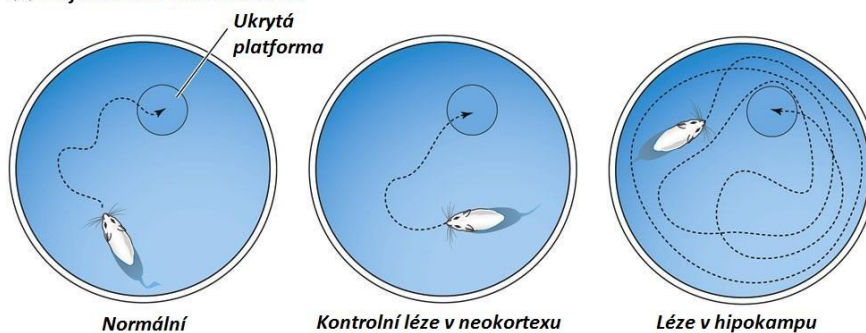
Morrisovo vodní bludiště testuje funkci hipokampu pomocí prostorové paměti. Základem je velký kruhový bazén naplněný zakalenou vodou, ve kterém se nachází platforma skrytá těsně pod hladinou. Do tohoto bazénu je umístěn potkan a je sledována jeho schopnost zapamatovat si umístění platformy a efektivita, s jakou se k ní dostane (Morris 1984). V praxi se zdravý potkan velmi rychle naučí dostat se k platformě co nejrychleji, zatímco u jedinců s lézí v hipokampální oblasti je tato schopnost různými způsoby narušena (viz Obr.3.) (Morris et al. 1982). Výhody této metody spočívají v tom, že plavání je pro potkany přirozené, není

třeba je potravně deprivovat. I tak jsou však vystaveni stresu z nezvyklého prostředí, který je ale na druhou stranu dostatečnou motivací pro snahu o splnění úkolu.

(A) Morrisovo vodní bludiště



(B) Trajektorie ve vodním bludišti



AN INTRODUCTION TO BEHAVIORAL ENDOCRINOLOGY 4e, Figure 12.13
© 2011 Sinauer Associates, Inc.

Obr.3. Porovnání dráhy, kterou urazí myš před nalezením platformy poté, co byla s tímto prostředím seznámena. Vlevo u zdravého zvířete, uprostřed u jedince s lézí v neokortexu a vpravo s lézí v hipokampu. V prvních dvou případech je trajektorie krátká a svědčí o tom, že si myš umístění platformy pamatuje. V případě poškozeného hipokampu délka dráhy vypovídá o zhoršeném učení. (Přeloženo podle Nelson 2011)

Kontextuální strachové podmiňování vyvolává emocionální odezvu a aktivuje emoční paměť zkoumaných živočichů. Probíhá tak, že si testovaný potkan postupně asociuje neutrální podnět, jako je např. tón nebo určité prostředí (kontext), s nepříjemným zážitkem, obvykle elektrickým šokem. Poté se měří doba, po kterou zvíře „ztuhne“ (angl. *freezing*) při vystavení stejnému neutrálnímu stimulu (za absence šoku). Delší ztuhnutí znamená větší strach a tedy lepší schopnost vštípit si určitou vzpomínku (Kempermann 2011). Na výsledku se podílí jak amygdala, tak hipokampus. Léze amygdaly způsobí, že zvíře nereaguje ani při zaslechnutí tónu, ani po vystavení kontextu, zatímco léze hipokampu zhorší pouze kontextovou reakci. To poukazuje na roli hipokampu při rozpoznávání složitých kontextů a jejich asociaci s předchozími zkušenostmi. Po určité době od vzniku má asociace s prostředím

tendenci slábnout, až postupně vymizí, v případě zvukového stimulu trvá odeznění déle (Phillips & LeDoux 1992).

5.2.3. Blokování neurogeneze

Dalším způsobem, jak studovat behaviorální roli neurogeneze, je zablokovat dělení prekurzorových buněk a sledovat důsledky chování. Jednou z metod je například selektivní ozáření hipokampu, které využíval už i Joseph Altman (Altman & Bayer 1975). Je však spekulativní, do jaké míry je zde vyřazení neurogeneze specifické a zda neovlivňuje i jiné funkce mozku.

Alternativní možností jsou cytostatika a toxiny, i ty jsou však předmětem kontroverze pro své dosud neprobádané vedlejší účinky. Například jedna z prvních ablačních studií provedená T. Shorssem (Shors et al. 2001) využila antiproliferační neurotoxin MAM (angl. *methylazoxymethanol acetate*), který methyloje DNA a zabraňuje tak dokončení mitotického cyklu buňky. Po aplikaci se neurogeneze v DG zhoršila a stejně tak výkon v paměťovém testu využívajícím stopové podmiňování (angl. *trace conditioning*). Avšak jiné experimenty prověřující efektivitu učení, konkrétně Morrisovo vodní bludiště, zhoršení schopností účinkem MAM nepotvrdily (Shors et al. 2002). U některých moderních léků, např. temozolomidu, se již pravděpodobnost zkreslení daří minimalizovat (Garthe et al. 2009).

Pro redukci neurogeneze může být též využit *knockout* specifických genů, například genu pro presenilin-1 (Feng et al. 2001). Obecně se ale u žádné z metod nedá zablokovat pouze neurogeneze, aniž by hrozil sebemenší vedlejší efekt. Výsledky studií s různými použitými postupy se však skládají a vytvářejí celkový pohled na funkci přibývajících neuronů, čímž se úskalí zvolené metodiky navzájem vyruší.

5.3. Role vznikajících hipokampálních neuronů

5.3.1. Teorie separace vzorců

Role DG v separaci vzorců (angl. *pattern separation*) a zabránění interference jednotlivých vstupů byla již popsána v předchozí kapitole (viz 5.1.). Jeden ze současných teoretických modelů vidí přínos neurogeneze ve zvýšené plasticitě vznikajících neuronů, která obohacuje tuto oblast o schopnost citlivěji reagovat na drobnější rozdíly ve vnímaném kontextu (Sahay, Wilson, et al. 2011).

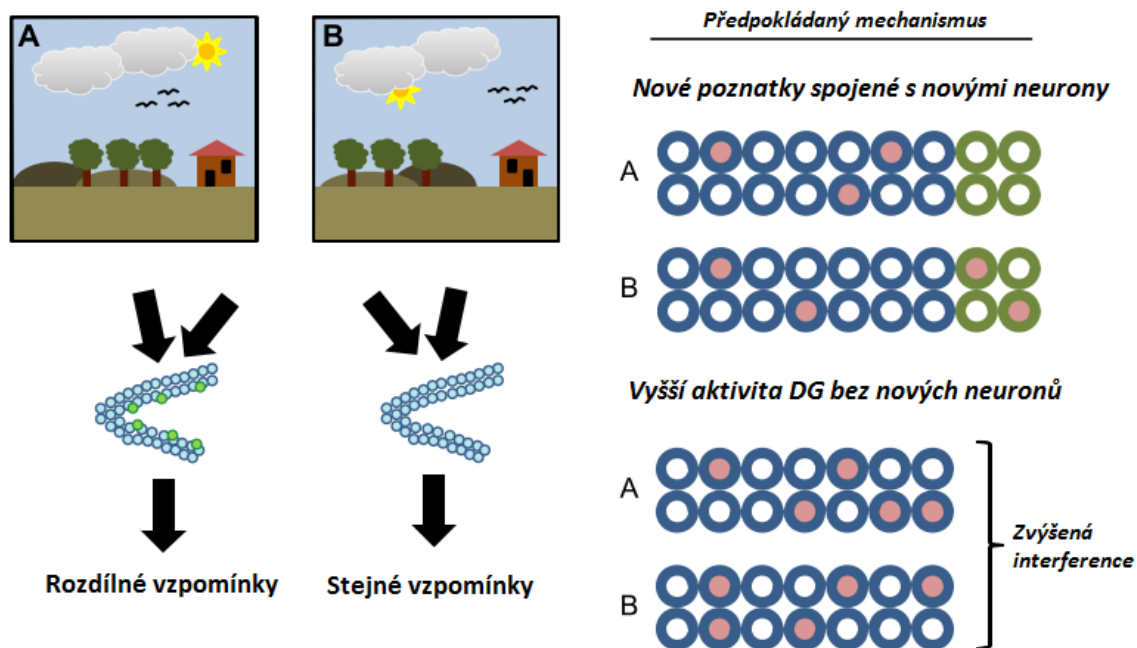
V současnosti existují dvě hlavní hypotézy týkající se mechanismu, jakým mohou nově vzniklé neurony přispívat ke zlepšení separace vzorců. První teorie se zaměřuje na jednotlivé buňky jako kódující jednotky a za přínosné považuje navýšení jejich kvantity – tím se rozšíří

počet možných kombinací aktivovaných neuronů a tedy i schopnost odlišit od sebe drobné rozdíly v prostředí, které jedince obklopuje (viz Obr.4.). Prostřednictvím mechových vláken mohou tyto neurony navíc ovlivnit příslušné reakce v CA3 oblasti (Aimone et al. 2009).

Podle druhé teorie reagují nové neurony preferenčně na jemnější rozdíly v kontextu (přenášené slabšími signály) díky nižšímu aktivačnímu prahu (Kee et al. 2007). Zároveň mají vliv na vzrušivost dospělých buněk v DG prostřednictvím zpětnovazebné inhibice, a to jak nepřímo pomocí lokálních interneuronů, tak i přímo kompeticí s dospělými buňkami o excitační vstupy z EC (Lacefield et al. 2012). Inhibicí vzruchů buněk v DG by tedy nové neurony mohly přispívat k minimalizaci interference a lepší separaci vzorců.

Ve prospěch této teorie svědčí celá řada výzkumů provedená nejen na hlodavcích (Clelland et al. 2009; Sahay, Scobie, et al. 2011), ale i na lidech. Například studie zabývající se vlivem pravidelného aerobního cvičení a deprese na neurogenezi a kognitivní schopnosti u dospělých ukázala, že u jedinců s poklesem neurogeneze v důsledku deprese byla zhoršená schopnost rozpoznat, zda jsou po sobě zhlédnuté obrázky identické, či pouze podobné. Skupina, u které byla neurogeneze podpořena aerobním cvičením, vykazovala v tomto úkolu lepší výsledky, čímž se potvrdila teorie o vlivu neurogeneze na třídění vstupních informací (Déry et al. 2013). Dalším důkazem je počítačová simulace, podle níž nové neurony vskutku slouží k zabránění interference (Wiskott et al. 2006).

Na druhé straně existuje řada protichůdných názorů vytýkajících této hypotéze mj. přílišnou vágnost. Zpochybňována je například obvykle používaná behaviorální metoda testující schopnost jedince rozpoznat přítomnou událost od předchozí, odlišné. Zde by se totiž mohla na zhoršení výkonu podílet i jiná příčina, než je zhoršená separace vzorců, například inhibované učení. Jeden z novějších počítačových modelů, který naopak zkoumá zpracování dvou současně probíhajících událostí, odhalil roli neurogeneze v propojování těchto dějů a jejich separaci od událostí vzdálenějších – tato funkce byla označena jako integrace vzorců (angl. *pattern integration*). Spolu s tím bylo zjištěno, že zvýšená excitabilita nezralých neuronů překvapivě potlačuje separaci vzorců řízenou dospělými buňkami DG (Aimone et al. 2009). Další výtkou je fakt, že separace a třídění informací je obecnou vlastností mnoha mozkových okruhů, DG tedy není v tomto směru nijak unikátní. Jako upřesnění specifiity této funkce právě v hipokampu vznikla teorie paměťového rozlišení, které se budeme věnovat následovně (Aimone et al. 2011).



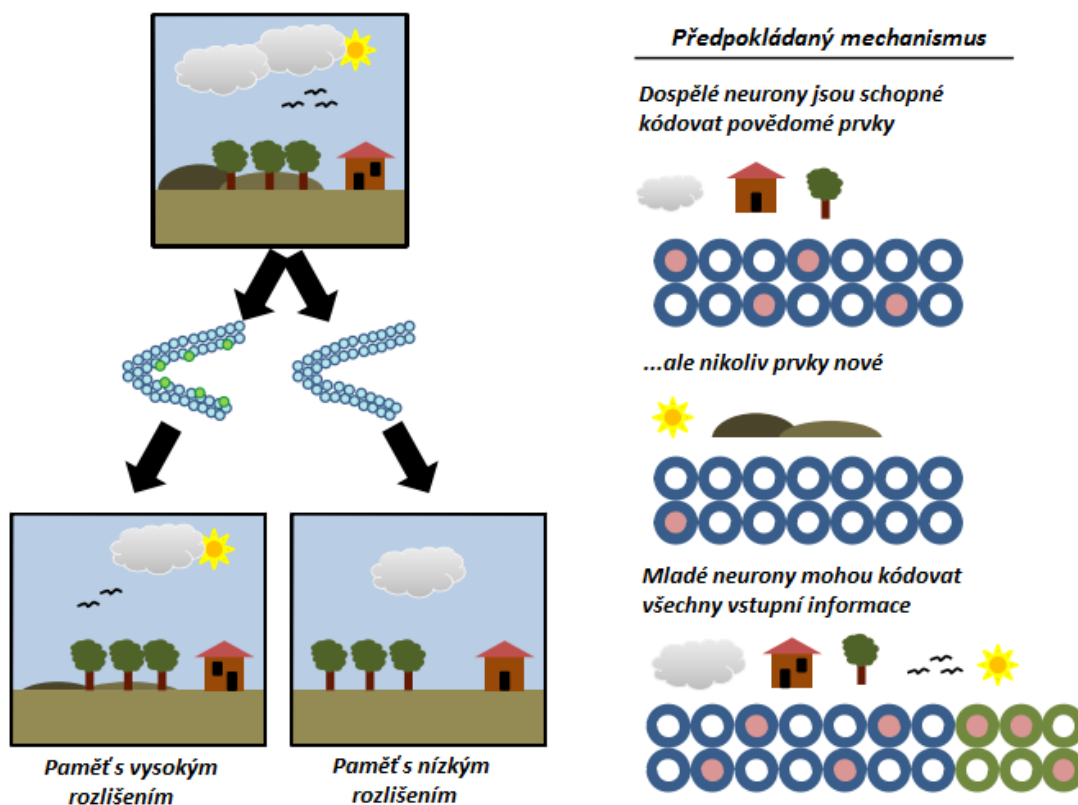
Obr.4. Příspěvek neurogeneze k rozlišení mezi dvěma podobnými obrazy A a B. Vpravo nahoře: Nové neurony mohou být využity k zakódování nového prostředí (B) místo stejných neuronů kódujících dřívější, podobné prostředí (A). Vpravo dole: Při nepřítomnosti neurogeneze dochází k interferenci mezi neurony aktivovanými v různých prostředích, jsou tedy od sebe hůře odlišitelná. (Přeloženo podle Aimone et al. 2014)

5.3.2. Podpora paměťového rozlišení

Hypotéza o paměťovém rozlišení je poměrně nová a nijak zásadně se nevyklučuje s teorií předchozí, spíše ji upřesňuje. Lepší rozlišování vzorců je podle ní důsledek vylepšené, podrobnější paměti a projevuje se teprve na behaviorální úrovni. Na buněčné škále se zde vychází z integrace vzorců popsané v předchozí kapitole – nezralé neurony tedy potlačují separaci vzorců v dospělých buňkách a samy kódují informace detailnějšího rázu. Ačkoliv je objem takto kódovaných dat menší, mohou nové neurony i přesto pozitivně přispívat k celkovému rozlišení vzpomínek (Aimone et al. 2011).

Dle tohoto modelu tedy proudí z DG do CA3 signály vysílané dvěma různými populacemi. Na jedné straně zde stojí nezralé granulózní buňky s nahuštěnými informacemi o nízké specifitě, na straně druhé jsou to zralé neurony s velmi specifickými, ale řídkými reprezentacemi dané události. Kombinací obou se maximalizuje objem informací a vznikne velmi detailní obraz, který je navíc jasně oddělen od ostatních vzpomínek. Populace zralých neuronů by pravděpodobně převládala při tvorbě vzpomínek s podobnými vlastnostmi, zatímco nezralé buňky by mohly mít na starost spíše nové podněty (viz Obr.5.) (Aimone et al. 2011).

Tato hypotéza vznikla teprve nedávno, a tak zatím chybí studie, které by ji přesvědčivě dokazovaly či vyvracely. Očekává se však, že eliminace neurogeneze nebude mít výrazný dopad na paměťové úlohy zaměřené na podobné či povědomé prvky, ale naopak výrazně zhorší výsledky testů cílených na nové a neznámé podněty (Aimone et al. 2014).



Obr.5. Znárodnění teorie paměťového rozlišení. Vlevo: rozdíl v detailnosti vybavení vzpomínek při vysokém a nízkém rozlišení. V případě vysoké úrovně obsahuje obraz více podrobností, které sice nejsou dokonalým odrazem reality, ale i tak poskytují více informací, než v druhém případě. Vpravo: specializace dospělých a mladých neuronů na jednotlivé typy podnětů. Zralé neurony dokáží lépe kódovat povědomé prvky, zatímco nové neurony se specializují na dosud neznámé jevy. (Přeloženo podle Aimone et al. 2014)

5.3.3. Časový kontext a paměťové stopy

Některé teorie přisuzují neurogenezi vliv na epizodickou paměť, přesněji na propojování vzpomínek dle časového kontextu (Shors 2004; Becker & Wojtowicz 2007; Aimone et al. 2009). Právě díky tomu bychom měli být schopni asociovat si určité události s jinými, které v minulosti proběhly současně nebo v bezprostřední návaznosti. Protože se tato hypotéza vzdaluje od funkcí obecně spjatých s DG, nejsou pro ni navrženy specifické behaviorální testy a průkazných studií tedy není mnoho (Aimone et al. 2014). I přesto svědčí některé experimentální závěry v její prospěch.

O metodě kontextového podmiňování jsme se zmínili v kapitole 5.2.2. Zvířata se tak učí reagovat na neutrální stimul, během kterého anebo po němž ihned následuje šok. Pokud je však mezi znamením a negativním zážitkem jistá časová prodleva, je o mnoho náročnější vypěstovat si patřičný reflex. Tento typ učení se nazývá stopové podmiňování (angl. *trace conditioning*) a bylo využito k otestování hypotézy o vlivu neurogeneze na epizodickou paměť (Shors 2004; Shors et al. 2002). Bylo zjištěno, že redukce neuronální proliferace u myši neměla efekt na behaviorální testy zaměřené na hipokampem řízené učení, jako je Morrisovo vodní bludiště nebo strachové podmiňování. Zhoršila se však schopnost asociovat si dané znamení s šokem, tedy tzv. stopová paměť (angl. *trace memory*) (Shors et al. 2002). Z těchto pokusů vyvodili autoři závěr, že nově vzniklé neurony by mohly být předurčeny ke zpracování nových časových informací, a pokud k tomuto účelu nejsou využity, brzy odumírají. To by vysvětlovalo obecně krátkou životnost většiny nezralých neuronů a naopak jejich prodloužené přežití při vystavení jedince stopovému podmiňování (Shors 2004).

Hlavní problém tohoto náhledu spočívá bezpochyby v nedostatku experimentů, které by se jím zabývaly. Navíc metoda stopového podmiňování byla navržena k obecnému zkoumání hipokampální funkce, nikoliv výhradně pro teorii o časovém kontextu. V budoucnu bude tedy třeba nejprve vymyslet patřičný behaviorální test a následně na něm ověřit platnost této teorie.

5.3.4. Konsolidace paměti a vymizení vzpomínek

Již víme, že utváření a následné vybavení kontextových strachových vzpomínek je závislé na hipokampu, ale po několika týdnech se na něm stane nezávislým (viz 5.1.). Další výzkumy ukázaly, že nové neurony jsou nezbytné pro tento proces konsolidace (Snyder et al. 2005) a eliminace neurogeneze ozářením prodlužuje délku závislosti kontextové vzpomínky na hipokampu (Kitamura et al. 2009).

V nedávné době byla pro tuto skutečnost navržena dvě vysvětlení – buď může neurogeneze mazat staré vzpomínky z hipokampu, aby vytvořila prostor pro nové (Feng et al. 2001), anebo by mohla regulovat samotný systém konsolidace. Tato regulace by mohla mít podobu generace tzv. SPW-R oscilací (angl. *sharp wave-ripple complexes*), které by aktivovaly tvorbu kortikální plasticity. Tím by se následně podpořilo upevňování vzpomínek do kortexu během spánku či omezené aktivity (Kitamura & Inokuchi 2014).

Teorie o redukci vzpomínek je poněkud sporná vzhledem k výsledkům jiných experimentů. Například vyřazení neurogeneze pomocí neurotoxinu MAM či ozářením neprokázala vymizení kontextových strachových vzpomínek u myši (Ko et al. 2009), stejného výsledku bylo dosaženo při testování ve vodním bludišti (Deng et al. 2009). Vysvětlení

pomocí SPW-R oscilací bylo navrženo teprve nedávno a bude tedy záležet na budoucích experimentech, zda jej vyvrátí či podpoří.

5.3.5. Regulace emocí

V neposlední řadě je třeba zmínit výsledky raných studií, které objevily korelaci mezi mírou neurogeneze a emočním stavem – vyšší neurogeneze se vyskytovala u zvířat, jimž byla podávána antidepresiva, snižená byla naopak zjištěna u „depresivních“ potkanů. Z toho byl vyvozen potenciální vliv tvorby neuronů na afektivní funkce (Jacobs et al. 2000). Postupem doby však byly tyto závěry zpochybněny jinými studiemi. V případě stresu se ukázalo, že v akutní formě naopak zvyšuje aktivitu nezralých neuronů (Kirby et al. 2013) a zvýšení proliferace u skupiny na antidepresivech se odvíjí od použitého kmene potkanů (David et al. 2009; Holick et al. 2008).

Vztah mezi neurogenézí a emočním stavem je tedy přinejmenším komplikovaný. Je však možné, že by mezi nimi mohla fungovat nepřímá souvislost – nově zrozené granulární buňky by mohly být součástí neuronálních okruhů ovlivňujících některé poruchy emocí. Vzhledem k roli neurogeneze v separaci vzorců by její zhoršení mohlo vést k přílišnému zobecňování emocionálních podnětů, což je jeden z příznaků některých úzkostných poruch (Aimone et al. 2014). Negativní korelace mezi depresí a schopností třídit informace byla dokonce potvrzena v nedávné studii na lidech (Shelton & Kirwan 2013). Vliv hipokampální buněčné proliferace na afektivní chování tedy není vyloučen, jsou však třeba podrobnější výzkumy.

5.3.6. Shrnutí a závěr

Je zřejmé, že s přibývajícím množstvím studií a hypotéz nabývá vysvětlení funkce neurogeneze stále větší komplexity a spíše dochází k zúžení jejího pole působnosti. Předpokládaná teorie o separaci vzorců se nyní již zdá být příliš neurčitá. Větší zřetel je kladen na specifické vlastnosti nových neuronů, které by mohly vylepšovat kognitivní a asociační schopnosti a přispívat tak k lepšímu zpracování především nových informací. Stále zde však vyvstává celá řada otázek: například jak mohou nezralé neurony přispívat ke konsolidaci vzpomínek, zda dochází k dělbě funkcí mezi mladými a zralými neurony či spíše k jednostranné podpoře, anebo jaký vztah (pokud vůbec) panuje mezi neurogenézí a emocemi. Nezbyvá než doufat, že tyto a další otázky budou v dohledné době uspokojivě zodpovězeny.

6. Závěr

Cílem práce bylo popsat dosavadní pokroky ve výzkumu funkce neurogeneze v savčím dospělém hipokampu. Pro přiblížení problematiky byla nejdříve popsána historie výzkumu neurogeneze, základní fyziologie a anatomie hipokampu a potenciální vnější vlivy na neuronální proliferaci. Poté byla samotná funkce shrnuta v pěti současně zvažovaných teoriích. Ačkoliv jsou mezi těmito hypotézami jisté rozdíly, jejich celkové závěry si navzájem výrazně neodporují a je tedy možné, že v budoucích výzkumech dojde k jejich propojení. Hlavní přínos této práce spočívá v přehlednosti a aktuálnosti popsaných poznatků, může tedy být použita k orientaci na poli neurogeneze.

7. Seznam použité literatury

- Aimone, J.B. et al., 2014. Regulation and Function of Adult Neurogenesis: From Genes to Cognition. *Physiological Reviews*, 94(4), pp.991–1026.
- Aimone, J.B., Deng, W. & Gage, F.H., 2011. Resolving New Memories: A Critical Look at the Dentate Gyrus, Adult Neurogenesis, and Pattern Separation. *Neuron*, 70(4), pp.589–596.
- Aimone, J.B., Wiles, J. & Gage, F.H., 2009. Computational Influence of Adult Neurogenesis on Memory Encoding. *Neuron*, 61(2), pp.187–202.
- Alfonso, J. et al., 2004. Identification of genes regulated by chronic psychosocial stress and antidepressant treatment in the hippocampus. *The European journal of neuroscience*, 19(3), pp.659–666.
- Altman, J., 1962. Are new neurons formed in the brains of adult mammals?
- Altman, J., 1963. Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. *The Anatomical record*, 145, pp.573–591.
- Altman, J. & Bayer, S.A., 1975. The effects of X-irradiation on the postnatally-forming granule cell populations in the olfactory bulb, hippocampus, and cerebellum of the rat. *Experimental Neurology*, 48(1), pp.167–174.
- Altman, J. & Das, G.D., 1965. Autoradiographic and Histological Evidence of Postnatal Hippocampal Neurogenesis in Rats '.
- Amaral, D.G. & Witter, M.P., 1989. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience*, 31(3), pp.571–591.
- Ambrogini, P. et al., 2004. Morpho-functional characterization of neuronal cells at different stages of maturation in granule cell layer of adult rat dentate gyrus. *Brain Research*, 1017(1–2), pp.21–31.
- Aoki, H. et al., 2005. Cell proliferation in the dentate gyrus of rat hippocampus is inhibited by soft diet feeding. *Gerontology*, 51(6), pp.369–374.
- Bannerman, D.M. et al., 2004. Regional dissociations within the hippocampus--memory and anxiety. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 28(3), pp.273–83.
- Becker, S. & Wojtowicz, J.M., 2007. A model of hippocampal neurogenesis in memory and mood disorders. *Trends in cognitive sciences*, 11(2), pp.70–6.
- Bonaguidi, M. a et al., 2011. In vivo clonal analysis reveals self-renewing and multipotent adult neural stem cell characteristics. *Cell*, 145(7), pp.1142–55.
- Bondolfi, L. et al., 2004. Impact of age and caloric restriction on neurogenesis in the dentate gyrus of C57BL/6 mice. *Neurobiology of Aging*, 25(3), pp.333–340.
- Van der Borgh, K. et al., 2011. Reduced neurogenesis in the rat hippocampus following high fructose consumption. *Regulatory peptides*, 167(1), pp.26–30.

- Brun, V.H. et al., 2002. Place Cells and Place Recognition Maintained by Direct Entorhinal-Hippocampal Circuitry. , 296(June), pp.2243–2246.
- Buckwalter, M.S. et al., 2006. Chronically Increased Transforming Growth Factor- β 1 Strongly Inhibits Hippocampal Neurogenesis in Aged Mice. *The American Journal of Pathology*, 169(1), pp.154–164.
- Cameron, H.A. et al., 1993. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*, 56(2), pp.337–344.
- Cameron, H.A. & Gould, E., 1994. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience*, 61(2), pp.203–209.
- Cameron, H.A. & McKay, R.D., 1999. Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nature neuroscience*, 2(10), pp.894–897.
- Cantero, J.L. et al., 2003. Sleep-Dependent Oscillations in the Human Hippocampus and Neocortex. , 23(34), pp.10897–10903.
- Clelland, C.D. et al., 2009. A Functional Role for Adult Hippocampal Neurogenesis in Spatial Pattern Separation. , 325(5937), pp.210–213.
- Cutuli, D. et al., 2014. n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation enhances hippocampal functionality in aged mice. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, p.220.
- Czeh, B. et al., 2002. Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis. *Biological psychiatry*, 52(11), pp.1057–1065.
- Daumas, S. et al., 2005. Encoding , consolidation , and retrieval of contextual memory : Differential involvement of dorsal CA3 and CA1 hippocampal subregions. , pp.375–382.
- David, D.J. et al., 2009. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron*, 62(4), pp.479–493.
- Deisseroth, K. et al., 2004. Excitation-Neurogenesis Coupling in Adult Neural Stem/Progenitor Cells. *Neuron*, 42(4), pp.535–552.
- Deng, W. et al., 2009. Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and memory in the brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(43), pp.13532–42.
- Déry, N. et al., 2013. Adult hippocampal neurogenesis reduces memory interference in humans: opposing effects of aerobic exercise and depression. *Frontiers in neuroscience*, 7(April), p.66.
- Dong, S. et al., 2012. Curcumin enhances neurogenesis and cognition in aged rats: implications for transcriptional interactions related to growth and synaptic plasticity. *PloS one*, 7(2), p.e31211.
- Duan, W. et al., 2003. Dietary restriction normalizes glucose metabolism and BDNF levels, slows disease progression, and increases survival in huntingtin mutant mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(5), pp.2911–6.
- Eriksson, P.S. et al., 1998. Neurogenesis in the adult human hippocampus. , 4(11), pp.1313–1317.

- Ernst, A. et al., 2014. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell*, 156(5), pp.1072–83.
- Feng, R. et al., 2001. Deficient Neurogenesis in Forebrain-Specific Presenilin-1 Knockout Mice Is Associated with Reduced Clearance of Hippocampal Memory Traces. *Neuron*, 32(5), pp.911–926.
- Filippov, V. et al., 2003. Subpopulation of nestin-expressing progenitor cells in the adult murine hippocampus shows electrophysiological and morphological characteristics of astrocytes. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 23(3), pp.373–382.
- Fukuda, S. et al., 2003. Two Distinct Subpopulations of Nestin-Positive Cells in Adult Mouse Dentate Gyrus. , 23(28), pp.9357–9366.
- Garthe, A., Behr, J. & Kempermann, G., 2009. Adult-generated hippocampal neurons allow the flexible use of spatially precise learning strategies. *PloS one*, 4(5), p.e5464.
- Ge, S. et al., 2007. A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain. *Neuron*, 54(4), pp.559–66.
- Goldman, S.A. & Nottebohm, F., 1983. Neuronal production , migration , and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain ; E. , 80(April), pp.2390–2394.
- Gong, C. et al., 2007. Reelin regulates neuronal progenitor migration in intact and epileptic hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(8), pp.1803–11.
- Gould, E. et al., 1992. Adrenal Hormones Suppress Cell Division in the Adult Rat Dentate Gyrus. , (September).
- Gould, E. & McEwen, B.S., 1993. Neuronal birth and death. *Current Opinion in Neurobiology*, 3(5), pp.676–682.
- Gould, E., Woolley, C.S. & McEwen, B.S., 1991a. Adrenal steroids regulate postnatal development of the rat dentate gyrus: I. Effects of glucocorticoids on cell death. *The Journal of comparative neurology*, 313(3), pp.479–485.
- Gould, E., Woolley, C.S. & McEwen, B.S., 1991b. Naturally occurring cell death in the developing dentate gyrus of the rat. *The Journal of comparative neurology*, 304(3), pp.408–418.
- Han, M.-E. et al., 2007. Inhibitory effects of caffeine on hippocampal neurogenesis and function. *Biochemical and biophysical research communications*, 356(4), pp.976–980.
- Hastings, N.B. & Gould, E., 1999. Rapid Extension of Axons Into the CA3 Region by Adult-Generated Granule Cells. , 154(June), pp.146–154.
- Heine, V.M. et al., 2004. Prominent decline of newborn cell proliferation, differentiation, and apoptosis in the aging dentate gyrus, in absence of an age-related hypothalamus-pituitary-adrenal axis activation. *Neurobiology of aging*, 25(3), pp.361–75.
- Helfer, J.L. et al., 2009. The Effects of Exercise on Adolescent Hippocampal Neurogenesis in a Rat Model of Binge Alcohol Exposure During the Brain Growth Spurt. , pp.1–11.

- Hitoshi, S. et al., 2007. Antidepressant drugs reverse the loss of adult neural stem cells following chronic stress. *Journal of neuroscience research*, 85(16), pp.3574–3585.
- Holick, K.A. et al., 2008. Behavioral effects of chronic fluoxetine in BALB/cJ mice do not require adult hippocampal neurogenesis or the serotonin 1A receptor. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(2), pp.406–417.
- Holmes, M.M. et al., 2004. Adult hippocampal neurogenesis and voluntary running activity: circadian and dose-dependent effects. *Journal of neuroscience research*, 76(2), pp.216–222.
- Chen, L. et al., 2006. Effects of exercise on neurogenesis in the dentate gyrus and ability of learning and memory after hippocampus lesion in adult rats. *Neuroscience bulletin*, 22(1), pp.1–6.
- Jacobs, B.L., van Praag, H. & Gage, F.H., 2000. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Molecular psychiatry*, 5(3), pp.262–269.
- Jin, J. et al., 2008. Voluntary exercise increases the new cell formation in the hippocampus of ovariectomized mice. *Neuroscience letters*, 439(3), pp.260–263.
- Kee, N. et al., 2007. Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus. *Nature neuroscience*, 10(3), pp.355–62.
- Kempermann, G., 2011. *Adult Neurogenesis 2*,
- Kempermann, G. et al., 2003. Early determination and long-term persistence of adult-generated new neurons in the hippocampus of mice. *Development*, 130(2), pp.391–399.
- Kempermann, G. et al., 2006. Natural variation and genetic covariance in adult hippocampal neurogenesis.
- Kempermann, G. & Gage, F.H., 1999. Experience-dependent regulation of adult hippocampal neurogenesis: effects of long-term stimulation and stimulus withdrawal. *Hippocampus*, 9(3), pp.321–332.
- Kirby, E.D. et al., 2013. Acute stress enhances adult rat hippocampal neurogenesis and activation of newborn neurons via secreted astrocytic FGF2. *eLife*, 2, p.e00362.
- Kitamura, T. et al., 2009. Adult Neurogenesis Modulates the Hippocampus-Dependent Period of Associative Fear Memory. *Cell*, 139(4), pp.814–827.
- Kitamura, T. & Inokuchi, K., 2014. Role of adult neurogenesis in hippocampal-cortical memory consolidation. *Molecular brain*, 7(1), p.13.
- Ko, H.-G. et al., 2009. Effect of ablated hippocampal neurogenesis on the formation and extinction of contextual fear memory. *Molecular brain*, 2, p.1.
- Kohl, Z. et al., 2002. Prewaning enrichment has no lasting effects on adult hippocampal neurogenesis in four-month-old mice. *Genes, brain, and behavior*, 1(1), pp.46–54.

- Kronenberg, G. et al., 2003. Subpopulations of proliferating cells of the adult hippocampus respond differently to physiologic neurogenic stimuli. *The Journal of comparative neurology*, 467(4), pp.455–463.
- Kuhn, H.G., Dickinson-Anson, H. & Gage, F.H., 1996. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. , 76(6), pp.2027–2033.
- Kumamoto, N. et al., 2012. A role for primary cilia in glutamatergic synaptic integration of adult-born neurons. *Nat Neurosci*, 15(3), pp.399–405.
- Lacefield, C.O. et al., 2012. Effects of adult-generated granule cells on coordinated network activity in the dentate gyrus. , 22(1), pp.106–116.
- Lee, J., Seroogy, K.B. & Mattson, M.P., 2002. Dietary restriction enhances neurotrophin expression and neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *Journal of neurochemistry*, 80(3), pp.539–547.
- Lindqvist, A. et al., 2006. High-fat diet impairs hippocampal neurogenesis in male rats. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 13(12), pp.1385–1388.
- Lou, S. et al., 2008. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. *Brain research*, 1210, pp.48–55.
- Lu, L. et al., 2003. Modification of hippocampal neurogenesis and neuroplasticity by social environments. *Experimental neurology*, 183(2), pp.600–609.
- Mignone, J.L. et al., 2004. Neural stem and progenitor cells in nestin-GFP transgenic mice. *The Journal of comparative neurology*, 469(3), pp.311–24.
- Morris, R., 1984. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11(1), pp.47–60.
- Morris, R. et al., 1982. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions.
- Moscovitch, M. et al., 2005. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *Journal of anatomy*, 207(1), pp.35–66.
- Nakazawa, K. et al., 2003. Hippocampal CA3 NMDA Receptors Are Crucial for Memory Acquisition of One-Time Experience. *Neuron*, 38(2), pp.305–315.
- Naylor, A.S. et al., 2008. Voluntary running rescues adult hippocampal neurogenesis after irradiation of the young mouse brain. , 105(38).
- Nelson, R.J., 2011. *An Introduction to Behavioral Endocrinology, 4th edition*.
- Neves, G., Cooke, S.F. & Bliss, T.V.P., 2008. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat Rev Neurosci*, 9(1), pp.65–75.
- Pavlidis, C. et al., 1988. Long-term potentiation in the dentate gyrus is induced preferentially on the positive phase of θ -rhythm. *Brain Research*, 439(1–2), pp.383–387.

- Pham, K. et al., 2003. Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *European Journal of Neuroscience*, 17(4), pp.879–886.
- Phillips, R.G. & LeDoux, J.E., 1992. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 106(2), pp.274–285.
- Van Praag, H. et al., 2005. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(38), pp.8680–5.
- Van Praag, H. et al., 2002. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*, 415(6875), pp.1030–1034.
- Van Praag, H., Christie, B.R., et al., 1999. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(23), pp.13427–13431.
- Van Praag, H., Kempermann, G. & Gage, F.H., 1999. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. , 2(3).
- Rolls, E.T., 1989. A Theory of Hippocampal Function in Memory.
- Sahay, A., Scobie, K.N., et al., 2011. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. , 472(7344), pp.466–470.
- Sahay, A., Wilson, D. a & Hen, R., 2011. Pattern separation: a common function for new neurons in hippocampus and olfactory bulb. *Neuron*, 70(4), pp.582–8.
- Shelton, D.J. & Kirwan, C.B., 2013. A possible negative influence of depression on the ability to overcome memory interference. *Behavioural Brain Research*, 256(0), pp.20–26.
- Shors, T.J., 2004. Memory traces of trace memories: neurogenesis, synaptogenesis and awareness. , 27(5), pp.250–256.
- Shors, T.J. et al., 2001. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. , 410(MARCH).
- Shors, T.J. et al., 2002. Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning. *Hippocampus*, 12(5), pp.578–84.
- Scharfman, H.E., 2007. The CA3 “Backprojection” to the Dentate Gyrus. , pp.627–637.
- Schmidt-hieber, C. et al., 2004. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. , 429(May), pp.3682–3685.
- Sierra, A. et al., 2010. Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell stem cell*, 7(4), pp.483–95.
- Snyder, J.S. et al., 2005. A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience*, 130(4), pp.843–52.

- Song, J. et al., 2012. Modification of hippocampal circuitry by adult neurogenesis. *Developmental Neurobiology*, 72(7), pp.1032–1043.
- Stangl, D. & Thuret, S., 2009. Impact of diet on adult hippocampal neurogenesis. *Genes & nutrition*, 4(4), pp.271–82.
- Steiner, B. et al., 2008. Differential 24 h responsiveness of Prox1-expressing precursor cells in adult hippocampal neurogenesis to physical activity, environmental enrichment, and kainic acid-induced seizures. *Neuroscience*, 154(2), pp.521–529.
- Steiner, B. et al., 2006. Type-2 Cells as Link Between Glial and Neuronal Lineage in Adult Hippocampal Neurogenesis. , 814(September), pp.805–814.
- Takarada, T. et al., 2009. A protein-protein interaction of stress-responsive myosin VI endowed to inhibit neural progenitor self-replication with RNA binding protein, TLS, in murine hippocampus. *Journal of neurochemistry*, 110(5), pp.1457–68.
- Tanapat, P. et al., 2001. Exposure to fox odor inhibits cell proliferation in the hippocampus of adult rats via an adrenal hormone-dependent mechanism. *The Journal of comparative neurology*, 437(4), pp.496–504.
- Tsutsui, K. et al., 2007. Influences of reduced masticatory sensory input from soft-diet feeding upon spatial memory/learning ability in mice. *Biomedical research (Tokyo, Japan)*, 28(1), pp.1–7.
- Veena, J. et al., 2009. Enriched environment restores hippocampal cell proliferation and ameliorates cognitive deficits in chronically stressed rats. *Journal of neuroscience research*, 87(4), pp.831–843.
- Williams, C.M. et al., 2008. Blueberry-induced changes in spatial working memory correlate with changes in hippocampal CREB phosphorylation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. *Free radical biology & medicine*, 45(3), pp.295–305.
- Winner, B. et al., 2002. Long-term survival and cell death of newly generated neurons in the adult rat olfactory bulb. *European Journal of Neuroscience*, 16(9), pp.1681–1689.
- Wiskott, L., Rasch, M.J. & Kempermann, G., 2006. A functional hypothesis for adult hippocampal neurogenesis: avoidance of catastrophic interference in the dentate gyrus. *Hippocampus*, 16(3), pp.329–43.
- Wolf, S. a et al., 2009. Adaptive peripheral immune response increases proliferation of neural precursor cells in the adult hippocampus. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 23(9), pp.3121–8.
- Zhao, C. et al., 2006. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(1), pp.3–11.