

KATARZYNA BARTKOWSKA

*Pracownia Neurobiologii Rozwoju i Ewolucji
Zakład Neurobiologii Molekularnej i Komórkowej
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Pasteura 3, 02-093 Warszawa
e-mail: k.bartkowska@nencki.gov.pl*

GENERACJA KOMÓREK W MÓZGU DOROSŁYCH ZWIERZĄT

HISTORIA BADAŃ NAD NEUROGENEZĄ

Na przełomie XIX i XX w. panował pogląd, że w ośrodkowym układzie nerwowym dorosłych ssaków nie ma generacji nowych neuronów (patrz: TURLEJSKI i DJAVADIAN 2002). Sądzono, że w układzie nerwowym ssaków podziały komórkowe ustają w okresie prenatalnym i wtedy jest w nim maksymalna liczba komórek. W okresie postnatalnym, liczba komórek mózgu może się tylko zmniejszać, na skutek procesów patologicznych lub w wyniku starzenia się organizmu. Jednak już od początku XX w. pojawiały się doniesienia o tym, że w okresie postnatalnym mogą powstawać nowe neurony. Poglądy te nie zyskały jednak uznania, gdyż trudno było wykluczyć, że generowany jest jedynie głąz.

Wprowadzenie w 1959 r. nowej metody wykrywania dzielących się komórek przy pomocy znakowanej radioaktywnie tymidyny (^3H -tymidyna), wbudowującej się do DNA podczas fazy S cyklu komórkowego i uwidacznianej przy pomocy autoradiografii (SIDMAN i współaut. 1959), przyniosło jednak nowe dane dotyczące podziałów komórek w mózgu ssaków. ALTMAN (1963) pokazał, że nowe neuro-

ny są dodawane tylko do dwu struktur w mózgu dorosłych szczurów, do zakrętu zębatego hipokampa i opuszki węchowej. Później wprowadzono inne znaczniki dzielących się komórek, syntetyczne analogi tymidyny, najczęściej obecnie stosowaną bromodeoksyurydynę (BrdU), (MILLER i NOWAKOWSKI 1988), a także chlorodeoksyurydynę (CldU) i jododeoksyurydynę (IdU), (MASLOV i współaut. 2004). Wbudowują się one, podobnie jak ^3H -tymidyna, do DNA podczas cyklu komórkowego, są jednak uwidaczniane metodami nieizotopowymi, np. immunocytochemicznymi. Innym sposobem wykrywania nowopowstających komórek jest barwienie przy pomocy odpowiednich przeciwciał jądrowych białek np. Ki67 czy PCNA (ang. proliferating cell nuclear antigen), które ulegają ekspresji podczas fazy G1, S i G2 cyklu komórkowego. Niezawodną, bardzo czułą metodą jest wykrywanie przy pomocy hybrydyzacji *in situ* mRNA białek histonów, których zawartość podczas fazy S zwiększa się 50-cioкратно. Metody te są porównywalne, choć wydaje się, że najmniej skuteczne jest stosowanie PCNA (MUSKHELISHVILI i współaut. 2003).

NEUROGENEZA U DOROSŁYCH ZWIERZĄT

Zastosowanie tymidyny, a zwłaszcza BrdU, zaowocowało wieloma nowymi danymi dotyczącymi neurogenezy, także w mózgu do-

rosłych zwierząt, zarówno bezkręgowców, jak i kręgowców.

BEZKRĘGOWCE

Strukturami, w których stwierdzono powstawanie nowych komórek u dorosłych owadów są ciała grzybkowate (*corpora pedunculata*), które są ośrodkami integrującymi informację czuciową i kontrolującymi zachowanie zwierząt. Strukturze tej przypisuje się rolę w procesach pamięci i uczenia się. Neurogenezę w ciałach grzybkowatych stwierdzono u niektórych prostoskrzydłych i chrząszczy (HASTINGS i współaut. 2000). Jest ona regulowana przez hormony sterydowe. U świerszczy zaobserwowano wzrost liczby nowopowstających neuronów u osobników żyjących we wzbogaconym środowisku. Natomiast nie stwierdzono neurogenezy w mózgach dorosłych szarańczy (blisko spokrewnionych ze świerszczami) oraz muchówek (mrówek, pszczoł, muszek owocowych) i motyli (CAYRE i współaut. 2002). Również u dorosłych skorupiaków stwierdzono generację neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym. U krabów nowe neurony są dołączane do ciał półelipsoidalnych, które są strukturami homologicznymi z ciałami grzybkowatymi owadów (CAYRE i współaut. 2002). W mózgu raków nowe neurony wbudowywane są do dwu struktur układu węchowego. Raki żyjące w izolacji lub w zubożonym środowisku wykazywały dużo niższe tempo podziałów komórkowych. Nie jest wyjaśnione, dlaczego neurogeneza występuje tylko u niektórych gatunków dorosłych bezkręgowców.

Lepiej poznana jest neurogeneza u dorosłych kręgowców.

RYBY

U niektórych gatunków ryb, na przykład ryb słaboelektrycznych (*Eigenmannia*), w pobliżu wyściółki komór mózgu obecne są komórki zdolne do podziałów przez całe życie i mogące generować nowe neurony i komórki gładkowe. Wysoką częstotliwość podziałów komórkowych stwierdzono w strukturach zaangażowanych w kontrolę organów elektrycznych. Podziały te występują w pobliżu trzeciej komory mózgu i w warstwie drobinowej mózdzku, skąd migrują do warstwy komórek ziarnistych. Tempo proliferacji spada u tych ryb wraz z wiekiem (CAYRE i współaut. 2002). Aktywność proliferacyjna, migracja i różnicowanie się komórek są w dużej mierze zależne od obecności i rozmieszczenia miejsc wiążących

neuropeptyd somatostatynę. Powstawanie nowych neuronów stwierdzono też w układzie wzrokowym dorosłych karasi złocistych. Wiele z tych komórek produkowanych jest w strefie rozrodczej, w tylnej części pokrywy wzrokowej (*tectum opticum*), skąd migrują ku przodowi pokrywy. Tempo podziałów może być regulowane przez aktywność dochodzących do pokrywy zakończeń aksonów komórek zwojowych siatkówki (CAYRE i współaut. 2002). Podczas całego życia ryb generację komórek stwierdzono również na obrzeżach siatkówki (CID i współaut. 2002).

PŁAZY I GADY

U dorosłych żab podziały komórkowe są kontynuowane w zachyłku przedwzrokowym strefy przykomorowej, skąd komórki przemieszczają się do jądra przedwzrokowego podwzgórza (CAYRE i współaut. 2002). U płazów tempo generacji nowych neuronów zmienia się sezonowo. Najwyższą aktywność podziałów obserwuje się przed okresem rozrodczym (TRAMONTIN i BRENOWITZ 2000).

U jaszczurek i żółwi, po wykluciu z jaj, najwyższe nasilenie generacji neuronów stwierdzono w korze przyśrodkowej (obszar homologiczny do hipokampa ssaków). Komórki ependymy komór bocznych, znajdujących się pod korą przyśrodkową, zachowują zdolność do dzielenia się i kontynuują podziały u dorosłych zwierząt. Nowe komórki w mózgu dorosłych jaszczurek mogą powstawać również w całej strefie przykomorowej i jądrze kulistym (*nucleus sphericus*). U gadów, podobnie jak u płazów, częstotliwość generacji zmienia się sezonowo. Wydłużenie dnia powoduje wzrost liczby nowopowstających neuronów wędrujących do kory przyśrodkowej, a tempo migracji zależy od temperatury otoczenia (RAMIREZ i współaut. 1997).

PTAKI

Neuronalne komórki progenitorowe zlokalizowane są w ścianach komór bocznych mózgu ptaków (LING i współaut. 1997). Stąd, po podziale, przemieszczają się w kierunku różnych regionów przodomózgowia, u ptaków śpiewających zwłaszcza do jądra kontrolującego śpiew (ang. high vocal center HVC). Liczne badania (ALVAREZ-BUYLLA i KIRN 1997) wskazują na zależność między nauką śpiewu a

neurogenezą w życiu postnatalnym ptaków śpiewających. Wykazano, że u kanarków (*Serinus canaria*) objętość jądra HVC i liczba jego neuronów jest dwukrotnie większa wiosną, w porównaniu z jesienią (TRAMONTIN i BRENOWITZ 2000). U samców kanarków (tylko one śpiewają) objętość jąder HVC jest dużo większa niż u samic i wzrasta proporcjonalnie do zdolności ptaków do wyśpiewania skomplikowanych melodii i doskonalenia śpiewu. U wróbla liczba neuronów w HVC również podlega sezonowej zmienności, od 150000 późną jesienią do 250000 wczesną wiosną. Zmiany objętości jąder HVC wróbla mogą dochodzić nawet do 69%. Wykazano u nich związek pomiędzy objętością HVC a długością dnia i poziomem hormonów płciowych (TRAMONTIN i BRENOWITZ 2000). Sezonowe zmiany tempa podziałów komórek stwierdzono także u ptaków, które sezonowo zbierają i przechowują pożywienie w kryjówkach, by po pewnym czasie odnajdywać zmagazynowane zapasy, wykorzystując pamięć przestrzenną. U tych ptaków objętość kory przyśrodkowej, homologu hipokampa ssaków, znacznie wzrasta w okresie intensywnego magazynowania zapasów (CLAYTON 1995). U magazynujących pokarm osobników sikory ubogiej (*Parus palustris*) liczba komórek ziarnistych hipokampa jest znacznie większa w porównaniu z ptakami tego samego gatunku, które w warunkach eksperymentalnych nie mogły ukrywać pokarmu (CLAYTON i KREBS 1994).

Zmiany liczby komórek hipokampa zaobserwowano również u starzyków granatowych (*Molothrus bonariensis*) podrzucających jaja do gniazd innych ptaków. Gniazda (nawet do 200) wcześniej wyszukuje i w okresie składnia jaj kontroluje samica i tylko u niej stwierdzono statystycznie istotny wzrost liczby komórek w hipokampie. Różnic w wielkości hipokampa pomiędzy rodzicami nie odnotowano, natomiast u blisko spokrewnionego gatunku, starzyka krótkodziobego (*Molothrus rufoaxillaris*), u którego oboje rodzice zajmują się wyszukiwaniem gniazd (REBOREDA i współaut. 1996). LING i współaut. (1997) stwierdzili, że tempo neurogenezy w mózgu ptaków zmniejsza się wraz z wiekiem. Wyrażna redukcja liczby nowych neuronów w kresomózgowiu występowała pomiędzy trzecim a ósmym miesiącem życia gołębi. Neurogeneza była kontynuowana na nieco niższym poziomie aż do drugiego roku życia zwierząt.

SSAKI

Produkcja nowych neuronów w mózgach dorosłych ssaków dotyczy populacji komórek opuszki węchowej (ang. olfactory bulb, OB) i zakrętu zębatego hipokampa (ang. dentate gyrus, DG), które podlegają ciągłej wymianie. Podziały komórkowe ograniczone są przede wszystkim do dwóch obszarów (Ryc. 1): strefy przykomorowej komór bocznych mózgu (ang. subventricular zone, SVZ) i warstwy podziarnistej (ang. subgranular layer SGL) zakrętu zębatego hipokampa. W przeciwieństwie do ptaków, u których komórki powstające w strefie przykomorowej komór bocznych przemieszczają się do różnych obszarów przodomózgowia, u ssaków większość komórek pochodzących z SVZ migruje do opuszki węchowej (COROTTO i współaut. 1993). Badania przeprowadzone na małpach wskazują, że niewielka liczba komórek powstających w SVZ może się przemieszczać w istocie białej w kierunku obszarów korowych (GOULD i współaut. 1999b, BERNIER i współaut. 2002), jednak według RAKICA (2002b) nie są to neurony. Nowowygenerowane komórki różnicują się również w komórki glejowe (astrocyty i oligodendrocyty). Ostatnio ZHAO i współaut. (2003) stwierdzili także nieliczne nowe komórki w istocie czarnej dorosłych myszy.

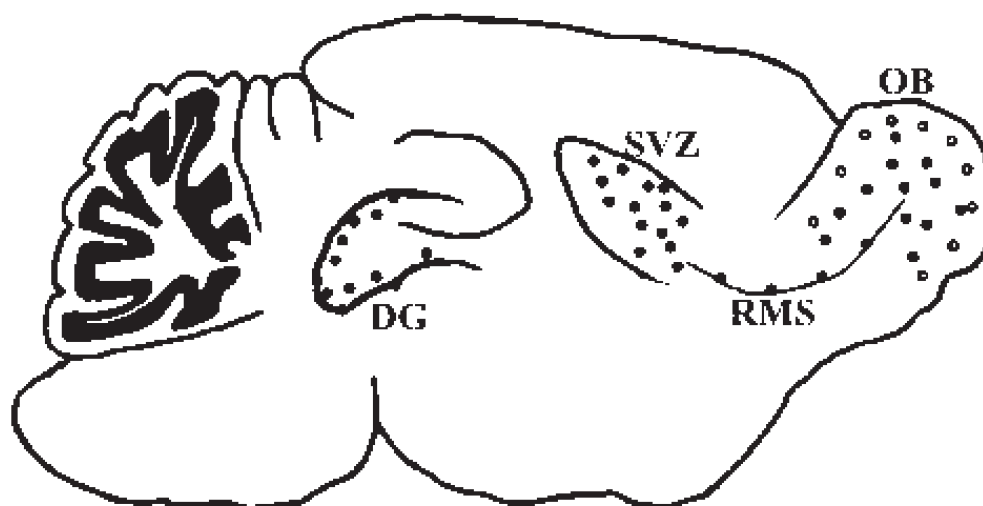
Niewiele wiadomo o powstawaniu nowych komórek w mózgach dorosłych torbaczy (Metatheria). Neurogenezę obserwowano w hipokampie dorosłej pałanki kuzu (*Trichosurus vulpecula*) (HASTINGS i współaut. 2000), a także w SVZ i hipokampie oposa (*Monodelphis domestica*) (Djavadian i współaut., badania niepublikowane). Natomiast bardzo dobrze jest udokumentowane powstawanie nowych komórek w mózgu dorosłych ssaków właściwych (Eutheria) (CAYRE i współaut. 2002, GOULD i GROSS 2002, TAUPIN i GAGE 2002, HASTINGS i współaut. 2000). Badania prowadzono jednak na niewielkiej liczbie gatunków.

Spośród gryzoni zbadano: myszy (KEMPERMANN i współaut. 1997, 2003), szczury (GOULD i współaut. 1997, KAPLAN i HINDS 1997, BIEBL i współaut. 2000), wiewiórki (LAVENEX i współaut. 2000), chomiki (HUANG i współaut. 1998), gerbille (LIU i współaut. 1998), norniki (GALEA i MCEWEN 1999) i świnki morskie (ALTMAN i DAS 1967). Badanie wykonane przez BIEBLA i współaut. (2000) pozwoliło oszacować liczbę nowopowstających komórek w mózgu szczurów. Po podaniu BrdU

raz dziennie w ciągu czterech kolejnych dni wykryto 59000 nowych komórek w warstwie ziarnistej jednej opuszki węchowej i 2000 nowych komórek w zakręcie zębatym hipokampa po jednej stronie mózgu. Około 95% nowych komórek to neurony ziarniste. U młodych szczurów każdego dnia może być produkowa-

po 11 miesiącach w hipokampie dorosłych myszy (KEMPERMANN i współaut. 2003).

Z naczelných badano małpy szerokonose: sajmirię wiewiórczą (*Saimiri sciureus*), (BERNIER i współaut. 2002) i z marmozetowatych uistiti białouchą (*Callithrix jacchus*), (GOULD i współaut. 1998), także małpy wąsko-



Ryc. 1. Schemat przekroju strzałkowego mózgu gryzoni z zaznaczonymi dwoma regionami, w których zachodzi neurogeneza u dorosłych zwierząt.

Prekursory komórek neuronalnych występujące w strefie przykomorowej (SVZ) dzielą się, a ich komórki potomne migrują wzdłuż przedniego strumienia migracji (RMS) w kierunku opuszki węchowej (OB), gdzie różnicują się w komórki ziarniste i neurony okołokłębuszkowe opuszki. Komórki powstające w zakręcie zębatym hipokampa (DG) migrują do jego warstwy ziarnistej i tam różnicują się w neurony ziarniste. Rysunek zmodyfikowano (wg PARENTA 2003, zmodyfikowana).

nych około 9000 nowych komórek DG (CAMERON i MCKAY 2001). Wiele z nowopowstających komórek zakrętu zębatego hipokampa dorosłych szczurów umiera pomiędzy pierwszym a czwartym tygodniem po podziale (KEMPERMANN i współaut. 2003). Jednak komórki wyznakowane BrdU były widoczne także po długim czasie od jego podania: po 781 dniach w DG dorosłych ludzi (ERIKSSON i współaut. 1998), po 112 dniach w OB dorosłych myszy (COROTTO i współaut. 1993) i

nose: makaki rezusy (*Maccaca mulatta*), (KORNACK i RAKIC 1999, 2001a, b, RAKIC 1985, 2002a), makaki czerwonołice (*Maccaca fasciata*), (TONCHEV i współaut. 2003) i makaki jawańskie (*Maccaca fascicularis*), (GOULD i współaut. 1999b, KORNACK i RAKIC 1999, 2001a, b, BERNIER i współaut. 2002) oraz ludzi (ERIKSSON i współaut. 1998, LIU i MARTIN 2003). Z innych rzędów ssaków generację nowych neuronów stwierdzono u kotów (ALTMAN 1963), tupai (GOULD i współaut. 1997) i ryjów-ek (niepublikowane badania własne).

KOMÓRKI MACIERZYSTE I PROLIFERACJA W MÓZGU DOROSŁYCH SSAKÓW

Definicja komórek macierzystych (ang. stem cells) nie jest jednoznaczna; prawdopodobnie wkrótce stanie się możliwa charakterystyka komórek macierzystych na poziomie molekularnym i morfologicznym, jednak jak dotąd definicja tych komórek może być tylko

funkcjonalna (SEABERG i VAN DER KOOT 2003). GAGE (2000) wyróżnił totipotencjalne komórki zygotyczne, które dzieląc się dają początek embrionalnym komórkom macierzystym tworzącym blastocystę. Te zdolne do samoodtwarzania komórki nazwał pluripotencjalnymi.

W wyniku kolejnych podziałów powstają multipotencjalne komórki macierzyste zdolne do nieograniczonego lub długotrwałego odtwarzania populacji własnych komórek. Występują one zarówno podczas życia płodowego, jak i (w ściśle określonych strukturach) u osobników dorosłych. W wyniku podziałów komórek macierzystych powstają komórki progenitorowe, o ograniczonej zdolności proliferacyjnej i jeszcze bardziej zawężonym potencjale różnicowania (SEABERG i VAN DER KOOT 2002, 2003). Komórki progenitorowe dzielą się i różnicują tworząc określone klasy komórek podlegające różnym regulacjom molekularnym charakterystycznym dla danego typu tkanki.

Komórki macierzyste mogą dzielić się symetrycznie, powodując zwiększenie ich liczby, lub asymetrycznie, odtwarzając pulę komórek macierzystych i równocześnie tworząc bardziej zróżnicowane komórki progenitorowe (MARTENS i współaut. 2000).

W dorosłym organizmie komórki macierzyste tkanek występują wśród komórek tej tkanki, którą odnawiają. W układzie nerwowym dorosłych ssaków komórki macierzyste występują zarówno w strukturach, w których nie obserwujemy neurogenezy, na przykład w warstwie okółokanalowej kanału centralnego rdzenia kręgowego, jak i w rejonach neurogennych – w warstwie podwyściółkowej komór bocznych mózgu (w strefie przykomorowej – SVZ) i w warstwie podziarnistej zakrętu zębatego hipokampa (SGL, Ryc. 1). Komórki progenitorowe z SVZ migrują do przodu, ku opuszce węchowej, wzdłuż tzw. przedniego szlaku migracji (ang. rostral migratory stream RMS), tworząc łańcuch migracji, w utworzonych przez astrocyty kanałach przestrzeni międzykomórkowej (ALVAREZ-BUYLLA i GRACIA-VERDUGO 2002). Na powierzchni komórek migrujących, wzdłuż strumienia migracji, obecne są, biorące udział w adhezji, cząsteczki PSA NCAM (ang. polysialated glykoprotein neural cell adhesion molecule), charakterystyczne dla migrujących komórek. Uszkodzenie genu *NCAM* bądź brak kwasu polisialowego powoduje upośledzenie migracji i zmniejszenie objętości opuszek węchowych. Ta sama cząsteczka obecna jest również na powierzchni nowopowstałych komórek progenitorowych, przemieszczających się z SGL do GCL (ang. granular cell layer) zakrętu zębatego hipokampa. Ekspresji PSA NCAM nie wykazują ani komórki, które ukończyły migrację ani dojrzałe komórki ziarniste.

Nowopowstałe komórki migrujące w kierunku opuszki węchowej różnicują się w interneurony położone wokół kłębuszków węchowych (*glomeruli*) i w neurony ziarniste warstwy ziarnistej opuszki. Nowe komórki zakrętu zębatego hipokampa powstają lokalnie, z prekursorów występujących pomiędzy wnęką (*hilus*) a warstwą komórek ziarnistych – w strefie podziarnistej. Komórki prekursorowe SGL dzielą się, a następnie migrują wzdłuż komórek podobnych do gleju radialnego w kierunku warstwy komórek ziarnistych (GCL) i tam się wbudowują. Stwierdzono również (ZHAO i współaut. 2003), że komórki ependymy trzeciej komory mózgu i wodociągu śródmózgowia dorosłych myszy mogą dzielić się, migrować i różnicować w neurony dopaminergiczne istoty czarnej, jednak tempo generacji tych komórek jest bardzo wolne (około 20 komórek dziennie).

Choć powszechnie akceptowany jest fakt, że w mózgu dorosłych ssaków występują komórki zdolne do podziałów, to jednak fenotyp tych najmniej zróżnicowanych komórek nie jest jeszcze jednoznacznie określony (MORSHEAD i VAN DER KOOT 2004). Komórkami macierzystymi może być subpopulacja ependymalnych komórek wyściółki trzeciej komory mózgu (JOHANSSON i współaut. 1999) i komór bocznych mózgu (RIETZE i współaut. 2001), wykazująca ekspresję białka pośrednich filamentów – nestyny. Według MOMMY i współaut. (2000) około 5% populacji komórek ependymy (mających ekspresję nestyny, czy Notch 1) ma właściwości komórek macierzystych. Niektóre komórki macierzyste SVZ i DG wykazują ekspresję znacznika astrocytów GFAP (ang. glial fibrillary acidic protein), (SERI i współaut. 2001). Neuronalnymi prekursorami mogą być również komórki o cechach gleju radialnego (GREGG i współaut. 2002). Wydaje się, że choć komórki wyściółki i warstwy podwyściółkowej komór bocznych mózgu zdolne są do podziałów w hodowli *in vitro*, to tylko te drugie mają nieograniczoną zdolność do samo-odtworzenia i mogą różnicować się dając komórki neuronalne i glejowe (CHIASSEN i współaut. 1999).

Obecnie połączenie metody znakowania dzielących się komórek przy pomocy BrdU z innymi metodami immunocytochemicznymi przy zastosowaniu odpowiednich znaczników komórek pozwala na identyfikację typów nowo powstających komórek. Najpopularniejszymi znacznikami neuronów są: marker

jąder neuronów (ang. neuronal nuclei protein, NeuN), neuronalna enolaza (ang. neuron specific enolase, NeuN); znaczniki dojrzałych neuronów to: białko związane z mikrotubulami (ang. microtubule associated protein 2, MAP2), TuJ1 – klasa III betatubuliny, a znaczniki niedojrzałych neuronów to: białko PSA-NCAM (ang. polysialylated neural cell adhesion molecule), CRMP4 (ang. collapsin response mediating protein 4), wcześniej znane jako TOAD64 (ang. turned on after division 64). Popularnie używanymi znacznikami oligodendrocytów są:

CNP (2'3'-cyclic nucleotide 3' phosphodiesterase), O4 (ang. oligodendrocyte cell surface marker no 4), GalC (galaktozyceramid). Znaczniki astrocytów to: GFAP, vimentyna, czy białko S100 β . Większość komórek progenitorowych układu nerwowego może generować linie komórkowe o trzech różnych fenotypach: neuronów, astrocytów i oligodendrocytów (LOIS i ALVAREZ-BUYLLA 1993, GAGE 2000).

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA PROCES NEUROGENEZY

Mechanizmy różnicowania się nowopowstających neuronów w mózgu dorosłych ssaków nie są jeszcze dostatecznie zbadane. Poznano jednak kilka czynników regulujących ich podziały komórkowe, migrację, różnicowa-

nie i długość przeżycia (GOULD i współaut. 2000, FUCHS i GOULD 2000, GRITTI i współaut. 2002b).

Wiele badań potwierdza, że życie zwierząt w warunkach wzbogaconego środowiska

Tabla 1. Czynniki modulujące neurogenezę komórek ziarnistych DG hipokampa gryzoni.

CZYNNIK	WPŁYW	MECHANIZM
Wzbogacone środowisko	wzrost	↑ przeżycia
Aktywność fizyczna	wzrost	↑ tempa podziałów, ↑ przeżycia
Wiek	spadek	? ↑ kortykosteronu, ↓ BDNF
Czynniki wzrostu	wzrost	? działanie na specyficzne receptory
BDNF	wzrost	?
FGF	wzrost	?
EGF	wzrost	?
VEGF	wzrost	?
IGF-I	wzrost	? działa przez estrogeny
Adrenalaktomia	wzrost	↓ kortykosteroidów
Kortykosteron	spadek	? aktywacja receptorów NMDA
Stres	spadek	↑ kortykosteroidów
Estrogen	wzrost	? ↑ serotoniny
Testosteron	spadek	nieznany
Receptory NMDA	spadek	wewnątrzkom. sygnalizacja Ca ⁺⁺
Odnerwienie	wzrost	? ↓ neurotransmisji Glu
Serotonina	wzrost	aktywacja receptora 5HT _{1A}
Antydepresanty	wzrost	aktywacja receptorów 5HT, ?
Opiaty	spadek	aktywacja receptorów opioidowych μ
Ograniczenie pokarmu	wzrost	nieznany
Uszkodzenia:	wzrost	? ↑ BDNF, inne czynniki wzrostu
padaczka,	wzrost	?
niedokrwienie,	wzrost	?
lezje chem., mechan.	wzrost	?

zwiększa szansę przeżycia nowopowstających komórek w hipokampie dorosłych zwierząt. U myszy przebywających we wzbogaconym środowisku liczba nowych komórek w zakręcie zębatym hipokampa była 2–3 razy większa w porównaniu ze zwierzętami przebywającymi w standardowych warunkach hodowlanych (VAN PRAAG i współaut. 2000). Środowisko wzbogacone różnymi zmieniającymi się zapachami powodowało zwiększoną długość życia komórek powstających w SVZ i migrujących do opuszki węchowej (ROCHEFORT i współaut. 2002). Stwierdzono także pozytywną korelację między liczbą nowych komórek hipokampa dorosłych szczurów, a intensywnością matczynej opieki tuż po urodzeniu (BREDY i współaut. 2003).

Na wzrost tempa podziałów komórkowych wpływa również aktywność fizyczna. Bieganie, bądź pływanie znacząco zwiększało liczbę komórek wygenerowanych w hipokampie szczurów (RA i współaut. 2002), jak również czas ich przeżycia. Podobnie wzrost liczby komórek DG zaobserwowano u myszy poddanych treningowi ruchowemu lub przebywającym we wzbogaconym środowisku (VAN PRAAG i współaut. 1999).

Tempo neurogenezy obniża się z wiekiem, ale nie ustaje. Wyraźne zmniejszenie liczby komórek powstających w DG widać już u rocznych szczurów. U szczurów w wieku 21 miesięcy tempo generacji w DG spada do 10%, a w SVZ do 21% tego, które stwierdzono u młodych, 6-ciomiesięcznych szczurów (KUHN i współaut. 1996). Wraz z wiekiem zwierząt następuje także ograniczenie lub zahamowanie migracji (zmniejszenie liczby komórek wykazujących ekspresję PSA NCAM), uniemożliwiające osiągnięcie właściwego miejsca przeznaczenia i większą śmiertelność nowych komórek (SEKI i ARAI 1995, KUHN i współaut. 1996, ZITNIK i MARTIN 2002).

U niektórych ssaków występują sezonowe zmiany tempa podziałów komórkowych. Sezonowa zmienność tempa generacji komórek mózgu występuje u chomika syryjskiego (*Mesocricetus auratus*). Liczba wygenerowanych komórek zarówno w DG, jak i SVZ tych zwierząt zwiększała się dwukrotnie podczas krótkiego dnia (jesienią i zimą), (HUANG i współaut. 1998). Natomiast u wiewiórki szarej (*Sciurus carolinensis*), pomimo sezonowo zachodzących zjawisk magazynowania, a następnie odnajdywania pożywienia (podobnie jak u ptaków, u których zjawiska te związane

były ze wzrostem proliferacji), brak jest sezonowych zmian tempa podziałów komórkowych i całkowitej liczby komórek warstwy ziarnistej DG hipokampa (LAVENEX i współaut. 2000). Sezonowe zmiany tempa generacji komórek DG obserwowano też u norników (*Microtus pennsylvanicus*). Zmiany te związane były ze zmieniającym się poziomem hormonów płciowych.

Na częstotliwość podziałów komórek progenitorowych wpływają również hormony płciowe. Stymulujący wpływ na podziały komórek progenitorowych w zakręcie zębatym hipokampa mają estrogeny. Toteż zmiany ich poziomu w przebiegu cyklu płciowego samic wpływają na zmiany częstotliwości podziałów komórkowych w DG (TANAPAT i współaut. 1999). U norników (*Microtus pennsylvanicus*) w okresie rozrodczym stwierdzono zwiększenie liczby nowych komórek w DG, związane ze zmieniającym się poziomem testosteronu i estradiolu (GALEA i MCEWEN 1999). Zablockowanie receptorów estrogenów uniemożliwia też wzrost tempa neurogenezy wywołanej zwiększonym poziomem IGF-I (PEREZ-MARTIN i współaut. 2003). Hormony płciowe wpływają również na przeżycie komórek. W hodowlach *in vitro* pod wpływem estradiolu całkowita liczba nowowygenerowanych komórek zwiększała się, a pod wpływem testosteronu zmniejszała (ZHANG i współaut. 2000). Przy tym testosteron znacząco podwyższa poziom ekspresji BAX, białka promującego apoptozę, a estrogeny powodują zwiększenie ekspresji białek Bcl-2, działających antyapoptotycznie, co zwiększa przeżywalność komórek (BEHL 2002).

Liczne doświadczenia potwierdziły silny wpływ czynników wzrostu na proliferację i różnicowanie komórek macierzystych. Należą do nich: czynnik wzrostu nabłonka, (ang. epidermal growth factor, EGF) stymulujący podziały komórkowe i różnicowanie nowych komórek w kierunku astrocytów; czynnik wzrostu fibroblastów, (ang. fibroblast growth factor, FGF-2) stymulujący podziały komórek i w zależności od stężenia wpływający na różnicowanie w kierunku neuronów (niskie stężenia, ok. 0,1 ng/ml) bądź w kierunku oligodendrocytów (wysokie stężenia, ok. 10 ng/ml); czynnik neurotroficzny zwoju rzęskowego (ang. ciliary neurotrophic factor, CNTF) powodujący różnicowanie nowych komórek w astrocyty i oligodendrocyty (QIAN i współaut. 1997, KUHN i współaut. 1997). Pod wpływem czynników wzrostu (FGF-2, EGF) mogą także

dzielić się i różnicować w hodowlach *in vitro* komórki pochodzące z obszarów nieneurogenych: komórek przegrody i prążkowiec (PALMER i współaut. 1995). Wzrost liczby podziałów komórkowych zarówno *in vitro* (20–30%), jak i *in vivo* w SVZ i DG szczurów stwierdzono pod wpływem naczyniowego czynnika wzrostu, (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF) (JIN i współaut. 2002). VEGF pośredniczy także we wpływie zwiększonej aktywności na wzrost tempa podziałów w zakręcie zębatym hipokampa myszy (FABEL i współaut. 2003). Podobnie, zahamowanie zwrotnego wychwytu insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. insulin-like growth factor, IGF-I), powodowało brak wpływu zwiększonej aktywności fizycznej na liczbę nowych neuronów w hipokampie szczurów (TREJO i współaut. 2001). Zwiększone stężenie IGF-I powodowało znaczny (78%) selektywny wzrost liczby nowych neuronów w zakręcie zębatym hipokampa (ABERG i współaut. 2000) i 40-krotne zwiększenie liczby nowych neuronów różnicujących się z komórek macierzystych *in vitro* (ARSENIJEVIC i WEISS 1998). Na wzrost liczby nowopowstających neuronów ma wpływ wysoki poziom BDNF – czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BENRAISS i współaut. 2001). Podanie BDNF do komory bocznej mózgu powodowało dwukrotny wzrost liczby komórek wyznakowanych BrdU (90% z nich to neurony) w opuszce węchowej po tej stronie, po której podawano czynnik wzrostu (ZIGOVA i współaut. 1998) i pojawienie się nowych komórek również w prążkowiec, przegrodzie, wzgórzu i podwzgórze, gdzie normalnie u dorosłych zwierząt generacja nigdy nie występuje (PENCEA i współaut. 2001). Również w badaniach *in vitro* wykazano dwukrotne zwiększenie tempa generacji komórek mózgu pod wpływem BDNF (AHMED i współaut. 1995) i zwiększoną przeżywalność neuronów pochodzących z SVZ dorosłych szczurów (KIRSCHENBAUM i GOLDMAN 1995).

Tempo neurogenezy jest negatywnie skorelowane z poziomem hormonów sterydowych nadnerczy: wzrost poziomu tych hormonów powoduje spadek liczby dzielących się komórek i odwrotnie. Korelację tę widać w ciągu całego życia zwierząt (GOULD 1994). Podawanie szczurom kortykosteronu czy aldosteronu powodowało zmniejszenie liczby nowopowstających komórek w warstwie rozrodczej zakrętu zębatego hipokampa i obniżenie liczby

degenerujących komórek (CAMERON i GOULD 1994). Natomiast usunięcie nadnerczy (adrenalectomia), powodujące drastyczne zmniejszenie poziomu hormonów sterydowych wywołało 4-rokrotny wzrost liczby nowopowstających komórek (CAMERON i GOULD 1994), przy czym nie obserwowano znaczącego wzrostu liczby astrocytów (GOULD i współaut. 1992). Wpływ kortykosteroidów zachodzi za pośrednictwem receptorów mineralokortykoidów (regulacja podziałów i śmierci komórek) oraz receptorów glukokortykoidów (modulacja ekspresji PSA NCAM, migracji) (MONTARON i współaut. 2003). Chociaż u dorosłych zwierząt kortykoidy wydają się wpływać głównie na generację komórek hipokampa, to utrzymuje się pogląd o ogólnym ich wpływie na spowolnienie podziałów komórkowych. Badania *in vitro* pokazały, że kortykoidy obniżają tempo proliferacji przez wydłużenie cyklu komórkowego, zwłaszcza fazy G1, i hamowanie przejścia komórek z fazy G1 w S (TANAPAT i współaut. 2001).

Zmiany poziomu hormonów sterydowych nadnerczy są bardzo często spowodowane sytuacją stresową (KIM i DIAMOND 2002). Adrenalectomia znosi ten wpływ stresu (TANAPAT i współaut. 2001). W badaniach przeprowadzonych na marmozetach (*Callithrix jacchus*) pokazano, że stres powodował znaczne (ok. 30%) obniżenie liczby nowych komórek w DG (GOULD i współaut. 1998). U tupai (*Tupaia belangeri*), na skutek sytuacji stresowej, liczba dzielących się komórek w zakręcie zębatym hipokampa obniżyła się znacząco o 7,6–25% (GOULD i współaut. 1997), ponadto rosła śmiertelność tych komórek (LUCASSEN i współaut. 2001).

Ważnym czynnikiem wpływającym znacząco na neurogenezę i migrację komórek jest aktywność receptorów glutaminianowergicznych typu NMDA. Ich aktywacja obniża neurogenezę i zmniejsza szansę przeżycia powstających komórek. U szczurów podanie agonisty tych receptorów, kwasu n-metylo-D-asparaginowego (NMDA), powodowało 6-ciokrotne obniżenie liczby nowych komórek DG, natomiast zablokowanie receptora NMDA za pomocą jego antagonisty MK-801 lub CGP3749 powodowało trzykrotny wzrost liczby nowopowstających komórek w porównaniu z grupą kontrolną (CAMERON i współaut. 1995, NACHER i współaut. 2001). Podobny efekt obserwowano u tupai, u których jednorazowe podanie MK-801 wywoływało 24% zwiększe-

nie liczby generowanych neuronów i wydłużało czas przeżycia komórek (GOULD i współaut. 1997). CAMERON i współaut. (1995) stwierdzili, że jednostronne uszkodzenie środkowej części kory śródwęczowej szczura (głównego wejścia pobudzającego, aktywującego receptory NMDA w DG) powodowało wzrost liczby nowych komórek w zakręcie zębatym hipokampa po stronie uszkodzonej. Natomiast uszkodzenie kory myszy powodowało obustronny, pięciokrotny wzrost liczby nowych komórek w zakręcie zębatym hipokampa tych zwierząt (KERNIE i współaut. 2001). Nie jest jednak jasne czy hamowanie proliferacji przez receptory NMDA zachodzi na skutek bezpośredniego działania na komórki prekursorowe, ponieważ znaczny ich procent nie wykazuje ekspresji receptora NMDA. Efekt ten jest prawdopodobnie wywierany przez inną populację komórek, znajdującą się w pobliżu komórek progenitorowych i wykazującą ekspresję receptora NMDA, na przykład przez komórki glijowe lub dojrzałe komórki ziarniste.

Serotonina (5-hydroksytryptamina, 5HT), znana z ważnych funkcji regulacyjnych podczas rozwoju, wpływa znacząco również na neurogenezę u dorosłych zwierząt. Po uszkodzeniu układu serotonergicznego, obniżeniu poziomu 5HT, następuje redukcja liczby nowopowstających komórek i nowych neuronów migrujących w kierunku warstwy ziarnistej hipokampa (BREZUN i DASZUTA 1999, BANASR i współaut. 2001). Zablockowanie receptora 5HT_{1A} przez podanie różnych jego antagonistów powodowało 30% redukcję liczby nowopowstających komórek w DG szczura, co wskazuje na ważną rolę aktywacji tego receptora w regulacji proliferacji (RADLEY i JACOBS 2002). Stymulacja receptorów 5HT_{1A} przez podanie ich agonisty 8-OH-DPAT, powoduje wzrost tempa proliferacji prekursorów komórek ziarnistych DG (SANTARELLI i współaut. 2003, niepublikowane badania własne). Serotonina wpływa na wzrost tempa podziałów komórkowych prawdopodobnie powodując obniżenie poziomu kortykoidów, jak i blokując receptor NMDA (GOULD 1999). Może też działać podobnie jak czynniki troficzne, bądź wpływać na poziom czynników troficznych, np. BDNF.

Przyczyny ograniczenia neurogenezy w mózgu ssaków nie zostały w pełni wyjaśnione. ZIGOVA i współaut. (1998) uważają, że neuro-

geneza jest ograniczona z powodu braku obecności sygnałów pobudzających podziały, a nie z powodu braku komórek progenitorowych zdolnych odpowiedzieć na te sygnały. Potwierdzają to badania MAGAVI i współaut. (2000) pokazujące, że w wyniku uszkodzenia kory nowej myszy następuje pobudzenie podziałów i różnicowania się endogennych prekursorów neuronów znajdujących się w SVZ, ale również obecnych w korze nowej, w której w warunkach fizjologicznych u dorosłych zwierząt nie obserwuje się podziałów komórkowych. Te nowe neurony tworzą połączenia z odległymi strukturami, np. ze wzgórzem (MAGAVI i MACKLIS 2001). Sygnały pochodzące z tkanki mogą w istotny sposób kierować różnicowaniem komórek. Komórki macierzyste hipokampa, przeszczepione do RMS, mogą różnicować się w komórki ziarniste i okołokłębuszkowe (dopaminergiczne) opuszki węchowej, przeszczepione do hipokampa dojrzewają w komórki ziarniste glutaminianooergiczne lub GABA-ergiczne, a w mózdzku różnicują się wyłącznie w komórki glijowe (SUHONEN i współaut. 1996).

Znane jest wzbudzenie neurogenezy w wyniku uszkodzeń, wywołanych niedokrwieniem mózgu (FELLING i LEVISON 2003). Udar mózgu może być przyczyną znaczącego, nawet ośmio- (JIN i współaut. 2001) czy dwunastokrotnego (LIU i współaut. 1998), wzrostu liczby dzielących się komórek. Nowopowstające komórki obserwowano zarówno w obszarach neurogennych mózgu, SVZ/OB i DG, jak i w korze skroniowej (PARENT 2003, TONCHEV i współaut. 2003). Niejednokrotnie nowopowstałe komórki migrowały z miejsca generacji do obszarów dotkniętych uszkodzeniem (KOZOROVITSKIY i GOULD 2003). Podobne zjawisko wzrostu tempa podziałów komórkowych obserwowano u zwierząt dotkniętych padaczką (PARENT i współaut. 2002). Wśród nowowygenerowanych komórek w mózgach zwierząt poddanych ekscytotoksycznym bądź mechanicznym uszkodzeniom obserwowano zarówno neurony, astrocyty, jak i komórki mikrogleju (CHEN i współaut. 2003). Potrzebne jest jednak głębsze poznanie procesów regulacji neurogenezy na skutek uszkodzeń, jak i w warunkach fizjologicznych. Wiedza taka mogłaby otworzyć nowe możliwości naprawy uszkodzeń mózgu.

FUNKCJE NEUROGENEZY U DOROSŁYCH SSAKÓW

Powstające w strefach neurogennych nowe komórki migrują do miejsc ostatecznego przeznaczenia, różnicując się zarówno w neurony, jak i komórki glejowe. Nowe komórki powstające w strefie przykomorowej dorosłych ssaków w większości różnicują się w komórki ziarniste opuszki węchowej (zwłaszcza GABA-ergiczne), a nieliczne migrują dalej różnicując się w interneurony dopaminergiczne umiejscowione wokół kłębuszków opuszki. Niewielka pula nowych komórek różnicuje się w komórki glejowe: astrocyty i oligodendrocyty (GRITTI i współaut. 2002a, WINNER i współaut. 2002). Neurony dojrzewają, a następnie tworzą połączenia charakterystyczne dla interneuronów opuszki węchowej (CARLETON i współaut. 2003). Hipokampalne komórki progenitorowe mogą generować komórki glejowe, ale przede wszystkim generują neurony warstwy ziarnistej hipokampa (CAMERON i MCKAY 2001, KEMPERMANN i współaut. 2003). Dojrzewając różnicują się one zarówno w pobudzające neurony glutaminianoergiczne, jak i hamujące neurony GABA-ergiczne (VICARIO-ABEJON i współaut. 2000, VAN PRAAG i współaut. 2002, LIU i współaut. 2003), tworzące funkcjonalne połączenia z polem CA3 hipokampa (MARKAKIS i GAGE 1999).

Dołączanie nowych komórek do zakrętu zębatego hipokampa podczas całego życia ssaków jest związane ze zmianami strukturalnymi i funkcjonalnymi. Wymiana neuronów, przekształcanie drzewka dendrytycznego, tworzenie nowych synaps i połączeń może mieć znaczenie dla zdolności zapamiętywania i uczenia się. Eksperymentalnie stwierdzono zależność między liczbą powstających komórek a uczeniem się. Szczury wykonujące zadania zależne od pamięci hipokampalnej wytwarzały 2-3-krotnie więcej nowych komórek w DG hipokampa w porównaniu ze zwierzętami nietrenowanymi lub ze zwierzętami wykonującymi zadania niezależne od pamięci hipokampalnej. Znaczna większość nowych komórek była zlokalizowana w warstwie komórek ziarnistych i wykazywała ekspresję znaczników neuronów, a tylko nieliczne z nich znacznika astrocytów (GOULD i współaut. 1999a). NILSSON i współaut. (1999) stwierdzili, że zmiany liczby nowych komórek są spowodowane zwiększonym prawdopodobieństwem przeżycia komórek, które były generowane przed treningiem.

Według SHORS i współaut. (2001) zahamowanie neurogenezy w hipokampie powoduje obniżenie zdolności zwierząt do uczenia się wykonywania zadania zależnego od pamięci hipokampalnej – warunkowania na śladach wcześniejszego bodźca warunkowego (śladowego warunkowania mrugnięcia powieką, ang. trace eyeblink conditioning), nie zaburza natomiast wykonywania zadania niezależnego od pamięci hipokampalnej, takiego jak warunkowanie klasyczne z opóźnionym podawaniem bodźca bezwarunkowego (odroczone warunkowanie mrugnięcia powieką, ang. delayed eyeblink conditioning). Podobnie stwierdzono, że szczury ze znacznie obniżoną liczbą nowych komórek hipokampa (w wyniku napromieniowania), mają osłabioną zdolność wykonywania testów behawioralnych zależnych od pamięci hipokampalnej (MADSEN i współaut. 2003). Inne doświadczenia wykazały, że znacząca redukcja neurogenezy w DG powodowała upośledzenie wykonywania tylko niektórych testów zależnych od pamięci hipokampalnej, np. śladowego warunkowania strachem (ang. trace fear conditioning), nie zaburzała natomiast warunkowania strachem zależnego od kontekstu (ang. contextual fear conditioning) oraz wykonywania testów związanych z pamięcią przestrzenną, takich jak nauka nawigacji przestrzennej w basenie Morrisa, czy eksploracji w labiryncie plus (ang. plus maze), (SHORS i współaut. 2002). Tak więc, neurogeneza może być związana z formowaniem tylko niektórych typów pamięci zależnej od hipokampa. Brak związku pomiędzy liczbą wygenerowanych nowych komórek hipokampa a zdolnością zwierząt do uczenia się i zapamiętywania prawidłowego wykonywania testów związanych z pamięcią przestrzenną wykazano w badaniach przeprowadzonych na dorosłych szczurach (MERRILL i współaut. 2003).

Szeroko dyskutowana jest rola nowopowstających komórek, różnicujących się i dojrzewających w funkcjonalne neurony opuszki węchowej. Optymalnemu funkcjonowaniu układu węchowego towarzyszy formowanie właściwych sieci neuronalnych opuszki węchowej (CARLETON i współaut. 2002). Wraz ze zmieniającym się środowiskiem włączane są do nich nowe neurony i tworzą się nowe połączenia. Ciągła produkcja neuronów opuszki pozwala na przystosowanie się sieci węcho-

wej do zachodzących zmian zapachów w otoczeniu. Tak więc, powstawanie, migracja i dojrzewanie nowych neuronów opuszki węchowej są częścią mechanizmów adaptacyjnych. Neurogeneza i przeżywanie komórek opuszki zależy w dużej mierze od stopnia aktywności układu węchowego. Zamknięcie nozdrzy powoduje obniżenie liczby nowopowstających komórek (COROTTO i współaut. 1994), a pojawianie się nowych, zmieniających się zapachów (wzbogacone środowisko) wpływa znacząco na zwiększenie liczby nowych komórek wędrujących do opuszki (ROCHEFORT i współaut. 2002). Wzrost proliferacji komórek

w opuszkach węchowych skorelowany jest z wydłużeniem i większą wrażliwością pamięci węchowej zwierząt. Sugeruje się, że nowe neurony opuszki węchowej mogą uczestniczyć w rozróżnianiu zapachów (ALVAREZ-BUYLLA i GRACIA-VERDUGO 2002). W opuszcze węchowej podczas całego życia zwierząt występują nowe, nie w pełni zróżnicowane neurony (CARLETON i współaut. 2003). Pozwala to na dużą plastyczność i zapewnia szybką przebudowę połączeń sieci neuronalnych w odpowiedzi na zmiany środowiska.

PODSUMOWANIE

Ostatnie pięćdziesięciolecie obfitowało w badania morfologicznych i funkcjonalnych zmian zachodzących w mózgu dorosłych zwierząt. Udowodniono występowanie neurogenezy w centralnym układzie nerwowym dorosłych zwierząt i stwierdzono, że jest to proces w pełni fizjologiczny. Podczas dorosłego życia bezkręgowców i kręgowców, począwszy od owadów aż do ludzi, w układzie nerwowym obecne są zdolne do podziałów komórki macierzyste. Powszechność neurogenezy u dorosłych osobników wskazuje, że jest to proces bardzo ważny pod względem biologicznym. Wiadomo, że podziały komórkowe zachodzą w strukturach mózgu wyróżniających się wysokim stopniem plastyczności, otrzymujących informacje z otoczenia i odgrywających ważną rolę w procesach nauki i pamięci. Podobieństwa między hipokampem i korą przyśrodkową kręgowców a ciałami grzybkowatymi owadów są szczególnie duże.

Również podobne czynniki wpływają na proces powstawania nowych komórek u bezkręgowców i kręgowców. Jak wiadomo, neurogeneza regulowana jest przez liczne hormony, neurotransmitery i czynniki wzrostu. Proliferacja neuronalnych progenitorów jest procesem dynamicznym modulowanym także przez sygnały dochodzące ze środowiska (zależna od pory roku, poziomu stresu, złożoności otoczenia i wykonywanych zadań). Funkcjonalne znaczenie neurogenezy w dorosłym mózgu zwierząt nie jest w pełni wyjaśnione, ale zapewne związane jest z funkcją struktur mózgu, do których nowe neurony są dodawane. Natomiast możliwości izolowania komórek macierzystych, ich podziały i różnicowanie otwierają nowe perspektywy badań i wskazują na możliwość zastosowania ich w leczeniu uszkodzeń i w chorobach neurodegeneracyjnych mózgu.

NEUROGENESIS IN THE BRAIN OF ADULT ANIMALS

S u m m a r y

Traditional views maintain that the generation of neurons in the brain is restricted to a discrete developmental period. However, it is now commonly known that stem cells remain in the adult central nervous system and that adult vertebrates as well as adult invertebrates are adding new cells in some structures of their central nervous system. The progenitor cells may differentiate into neurons, astrocytes and oligodendrocytes. In some invertebrates (insects) neurogenesis occurs in the mushroom bodies, which are functional analogues of the hippocampus, brain structures involved in learning and memory. In vertebrates, the subventricular zone and the dentate gyrus of the hip-

pocampus are sites of neuronal precursor proliferation. The production and survival of new neurons in the adult brain is regulated by hormones, transmitters, growth factors and environmental factors (stress, season, environmental complexity and experience). The role of newly formed neurons in adult brain remains still questionable. It seems that function of adult generated neurons is related to the brain regions into which new neurons are incorporated. Some experimental data suggest that adult generated neurons play a role in learning and memory. It is also postulated that neural precursors may be used to achieve repair after brain injury or neurodegenerational diseases.

LITERATURA

- ABERG M. A., ABERG N. D., HEDBACKER H., OSKARSSON J., ERIKSSON P. S., 2000. *Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus*. J. Neurosci. 20, 2896–2903.
- AHMED S., REYNOLDS B. A., WEISS S., 1995. *BDNF enhances the differentiation but not the survival of CNS stem cell-derived neuronal precursor*. J. Neurosci. 15, 5765–5778.
- ALTMAN J., 1963. *Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. Postnatal growth and differentiation of the mammalian brain, with implications for a morphological theory of memory*. Anat. Rec. 145, 573–591.
- ALTMAN J., DAS G. D., 1967. *Postnatal neurogenesis in the guinea-pig*. Nature 214, 1098–1101.
- ALVAREZ-BUYLLA A., KIRN J. R., 1997. *Birth, migration, incorporation, and death of vocal control neurons in adult songbirds*. J. Neurobiol. 33, 585–601.
- ALVAREZ-BUYLLA A., GARCIA-VERDUGO J. M., 2002. *Neurogenesis in adult subventricular zone*. J. Neurosci. 22, 629–634.
- ARSENIJEVIC Y., WEISS S., 1998. *Insulin-like growth factor-I is a differentiation factor for postmitotic CNS stem cell-derived neuronal precursors: distinct actions from those of brain-derived neurotrophic factor*. J. Neurosci. 18, 2118–2128.
- BANASR M., HERY M., BREZUN J. M., DASZUTA A., 2001. *Serotonin mediates oestrogen stimulation of cell proliferation in the adult dentate gyrus*. Eur. J. Neurosci. 14, 1417–1424.
- BEHL C., 2002. *Oestrogen as a neuroprotective hormone*. Nature Rev. 3, 433–442.
- BENRAISS A., CHMIELNICKI E., LERNER K., ROH D., GOLDMAN S. A., 2001. *Adenoviral Brain-Derived Neurotrophic Factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain*. J. Neurosci. 21, 6718–6731.
- BERNIER P. J., BEDARD A., VINET J., LEVESQUE M., PARENT A., 2002. *Newly generated neurons in the amygdala and adjoining cortex of adult primates*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 11464–11469.
- BIEBL M., COOPER C. M., WINKLER J., KUHN H. G., 2000. *Analysis of neurogenesis and programmed cell death reveals a self-renewing capacity in the adult rat brain*. Neurosci. Lett. 291, 17–20.
- BREDY T. W., GRANT R. J., CHAMPAGNE D. L., MEANEY M. J., 2003. *Maternal care influences neuronal survival in the hippocampus of the rat*. Eur. J. Neurosci. 18, 2903–2909.
- BREZUN J. M., DASZUTA A., 1999. *Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats*. Neuroscience 89, 999–1002.
- CAMERON H. A., GOULD E., 1994. *Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus*. Neuroscience 61, 203–209.
- CAMERON H. A., MCKAY R. D. G., 2001. *Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus*. J. Comp. Neurol. 435, 406–417.
- CAMERON H. A., MCEWEN B. S., GOULD E., 1995. *Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus*. J. Neurosci. 15, 4687–4692.
- CARLETON A., ROCHEFORT C., MORANTE-ORIA J., DESMAISONS D., VINCENT J. D., GHEUSI G., LIEDO P. M., 2002. *Making scents of olfactory neurogenesis*. J. Physiol. Paris 96, 115–122.
- CARLETON A., PETREANU L. T., LANSFORD R., ALVAREZ-BUYLLA A., LIEDO P. M., 2003. *Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb*. Nature Neurosci. 6, 507–518.
- CAYRE M., MALATERRE J., SCOTTO-LOMASSESE S., STRAMBI C., STRAMBI A., 2002. *The common properties of neurogenesis in the adult brain: from invertebrates to vertebrates*. Com. Bioch. Physiol. Part 13, 132, 1–15.
- CHEN X. H., IWATA A., NONAKA M., BROWNE K. D., SMITH D. H., 2003. *Neurogenesis and glial proliferation persist for at least one year in the subventricular zone following brain trauma in rats*. J. Neurotrauma 20, 623–631.
- CHIASSON B. J., TROPEPE V., MORSHEAD C. M., VAN DER KOOT D., 1999. *Adult mammalian forebrain ependymal and subependymal cells demonstrate proliferative potential, but only subependymal cells have neural stem cell characteristics*. J. Neurosci. 19, 4462–4471.
- CID E., VELASCO A., CIUDAD J., ORFAO A., AIJON J., LARA J. M., 2002. *Quantitative evaluation of the distribution of proliferating cells in the adult retina in three cyprinid species*. Cell Tissue Res. 308, 47–59.
- CLAYTON N. S., 1995. *Development of memory and the hippocampus: comparison of food-storing and nonstoring birds on a one-trial associative memory task*. J. Neurosci. 15, 2797–2807.
- CLAYTON N. S., KREBS J. R., 1994. *Hippocampal growth and attrition in birds affected by experience*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 7410–7414.
- COROTTO F. S., HENEGAR J. R., MARUNIAK J. A., 1993. *Neurogenesis persists in the subependymal layer of the adult mouse brain*. Neurosci. Lett. 149, 111–114.
- COROTTO F. S., HENEGAR J. R., MARUNIAK J. A., 1994. *Odor deprivation leads to reduced neurogenesis and reduced neuronal survival in the olfactory bulb of the adult mouse*. Neuroscience 61, 739–744.
- ERIKSSON P. S., PERFILIEVA E., BJORK-ERIKSSON T., ALBORN A. M., NORDBORG C., PETERSON D. A., GAGE F. H., 1998. *Neurogenesis in the adult human hippocampus*. Nat. Med. 4, 1207.
- FABEL K., FABEL K., TAM B., KAUFER D., BAIKER A., SIMMONS N., KUO C. J., PALMER T. D., 2003. *VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis*. Eur. J. Neurosci. 18, 2803–2812.
- FELLING R. J., LEVISON S. W., 2003. *Enhanced neurogenesis following stroke*. J. Neurosci. Res. 73, 277–283.
- FUCHS E., GOULD E., 2000. *In vitro neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implication*. Eur. J. Neurosci. 12, 2211–2214.
- GAGE F. H., 2000. *Mammalian neural stem cells*. Science 287, 1433–1438.
- GALEA L. A. M., MCEWEN B. S., 1999. *Sex and seasonal differences in the rate of cell proliferation in the*

- dentate gyrus of adult wild meadow voles.* Neuroscience 89, 955-964.
- GOULD E., 1994. *The effects of adrenal steroids and excitatory input on neuronal birth and survival.* Ann. NY Acad. Sci. 743, 73-93.
- GOULD E., 1999. *Serotonin and hippocampal neurogenesis.* Neuropsychopharmacology 21, 46S-51S.
- GOULD E., GROSS C. G., 2002. *Neurogenesis in adult mammals: some progress and problems.* J. Neurosci. 22, 619-623.
- GOULD E., CAMERON H. A., DANIELS D. C., WOOLLEY C. S., MCEWEN B. S., 1992. *Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus.* J. Neurosci. 12, 3642-3650.
- GOULD E., MCEWEN B. S., TANAPAT P., GALEA L. A. M., FUCHS E., 1997. *Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation.* J. Neurosci. 17, 2492-2498.
- GOULD E., TANAPAT P., MCEWEN B. S., FLUGGE G., FUCHS E., 1998. *Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 3168-3171.
- GOULD E., BEYLIN A., TANAPAT P., REEVES A., SHORS T. J., 1999a. *Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation.* Nat. Neurosci. 2, 260-265.
- GOULD E., REEVES A. J., GRAZIANO M. S. A., GROSS C. G., 1999b. *Neurogenesis in the neocortex of adult primates.* Science 286, 548-552.
- GOULD E., TANAPAT P., HASTINGS N., 2000. *Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood.* Biol. Psychiatry 48, 715-720.
- GREGG C. T., CHOJNACKI A. K., WEISS S., 2002. *Radial glia cells as neuronal precursors: the next generation?* J. Neurosci. Res. 69, 708-713.
- GRITTI A., BONFANTI L., DOETSCH F., CAILLE I., ALVAREZ-BUYLLA A., LIM D. A., GALLI R., VERDUGO J. M. G., HERRERA D. G., VESCOVI A. L., 2002a. *Multipotent neural stem cells reside into the rostral extension and olfactory bulb of adult rodents.* J. Neurosci. 22, 437-445.
- GRITTI A., VESCOVI A. L., GATI R., 2002b. *Adult neural stem cells: plasticity and developmental potential.* J. Physiol. Paris 96, 81-90.
- HASTINGS N. B., TANAPAT P., GOULD E., 2000. *Comparative views of adult neurogenesis.* The Neuroscientist 6, 315-325.
- HUANG L., DEVRIES G. J., BITTMAN E. L., 1998. *Photoperiod regulates neural bromodeoxyuridine labeling in the brain of a seasonally breeding mammal.* J. Neurobiol. 36, 410-420.
- JIN K., MINAMI M., LAN J. Q., MAO X. O., BATTEUR S., SIMON R. P., GREENBERG D. A., 2001. *Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 4710-4715.
- JIN K., ZHU Y., SUN Y., MAO X. O., XIE L., GREENBERG D. A., 2002. *Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 11946-11950.
- JOHANSSON C. B., MOMMA S., CARKE D. L., RISLING M., LENDAHL U., FRISEN J., 1999. *Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system.* Cell. 96, 25-34.
- KAPLAN M. S., HINDS J. W., 1997. *Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs.* Science 197, 1092-1094.
- KEMPERMANN G., KUHN H. G., GAGE F. H., 1997. *Genetic influence on neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 10409-10414.
- KEMPERMANN G., GAST D., KRONENBERG G., YAMAGUCHI M., GAGE F. H., 2003. *Early determination and long-term persistence of adult-generated new neurons in the hippocampus of mice.* Development 130, 391-399.
- KERNIE S. G., ERWIN T. M., PARADA L. F., 2001. *Brain remodeling due to neuronal and astrocytic proliferation after controlled cortical injury in mice.* J. Neurosci. Res. 66, 317-326.
- KIM J. J., DIAMOND D. M., 2002. *The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories.* Neuroscience 3, 453-462.
- KIRSCHENBAUM B., GOLDMAN S. A., 1995. *Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival of neurons arising from the adult rat forebrain subependymal zone.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 210-214.
- KORNACK D. R., RAKIC P., 1999. *Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 5768-5773.
- KORNACK D. R., RAKIC P., 2001a. *The generation, migration, and differentiation of olfactory neurons in the adult primate brain.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 4752-4757.
- KORNACK D. R., RAKIC P., 2001b. *Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex.* Science 294, 2127-2130.
- KOZOROVITSKIY Y., GOULD E., 2003. *Adult neurogenesis: a mechanism for brain repair?* J. Clin. Exp. Neuropsychol. 25, 721-732.
- 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.* J. Neurosci. 16, 2027-2033.
- KUHN H. G., WINKLER J., KEMPERMANN G., THAL L. J., GAGE F. H., 1997. *Epidermal Growth Factor and Fibroblast Growth Factor-2 Have Different Effects on Neural Progenitors in the Adult Rat Brain.* J. Neurosci. 17, 5820-5829.
- LAVENEX P., STEELE M. A., JACOBS L. F., 2000. *The seasonal pattern of cell proliferation and neuron number in the dentate gyrus of wild adult eastern grey squirrels.* Eur. J. Neurosci. 12, 643-648.
- LING C., ZUO M., ALVAREZ-BUYLLA A., CHENG M. F., 1997. *Neurogenesis in juvenile and adult ring doves.* J. Comp. Neurol. 379, 300-312.
- LIU J., SOLWAY K., MESSING R. O., SHARP F. R., 1998. *Increased neurogenesis in the DG after transient global ischemia in gerbils.* J. Neurosci. 18, 7768-7778.
- LIU S. H., WANG J., ZHU D. Y., FU Y. P., LUKOWIAK K., LU Y. M., 2003. *Generation of functional inhibitory neurons in the adult rat hippocampus.* J. Neurosci. 23, 732-736.
- LIU Z., MARTIN L. J., 2003. *Olfactory bulb core is a rich source of neural progenitor and stem cells in ad-*

- ult rodent and human. *J. Comp. Neurol.* 459, 368–391.
- LOIS C., ALVAREZ-BUYLLA A., 1993. *Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 2074–2077.
- LUCASSEN P. J., VOLLMANN-HONSDORF G. K., GLEIBERG M., CZECH B., DE KLOET E. R., FUCHS E., 2001. *Chronic psychosocial stress differentially affects apoptosis in hippocampal subregions and cortex of the adult tree shrew.* *Eur. J. Neurosci.* 14, 161–166.
- MADSEN T. M., KRISTJANSEN P. E. G., BOLWIG T. G., WORTWEIN G., 2003. *Arrested neuronal proliferation and impaired hippocampal function following fractionated brain irradiation in the adult rat.* *Neuroscience* 119, 635–642.
- MAGAVI S. S., LEAVITT B. R., MACKLIS J. D., 2000. *Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice.* *Nature* 405, 951–955.
- MAGAVI S. S., MACKLIS J. D., 2001. *Manipulation of neural precursors in situ: induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice.* *Neuropsychopharmacology* 25, 816–835.
- MARKAKIS E. A., GAGE F. H., 1999. *Adult-generated neurons in the dentate gyrus send axonal projections to field CA3 and are surrounded by synaptic vesicles.* *J. Comp. Neurol.* 406, 449–460.
- MARTENS D. J., TROPEPE V., VAN DER KOOT D., 2000. *Separate proliferation kinetics of fibroblast growth factor-responsive and epidermal growth factor-responsive neural stem cells within the embryonic forebrain germinal zone.* *J. Neurosci.* 20, 1085–1095.
- MASLOV A., BARONE T. A., PLUNKETT R. J., PRUITT S. C., 2004. *Neural stem cell detection, characterization and age related changes in the subventricular zone of mice.* *J. Neurosci.* 24, 1726–1733.
- MERRILL D. A., KARIM R., SARRAQ M., CHIBA A. A., TUSZYNSKI M. H., 2003. *Hippocampal cell genesis does not correlate with spatial learning ability in aged rats.* *J. Comp. Neurol.* 459, 201–207.
- MILLER M. W., NOWAKOWSKI R. S., 1988. *Use of bromodeoxyuridine immunohistochemistry to examine the proliferation, migration and time of origin of cells in the central nervous system.* *Brain Res.* 457, 44–52.
- MOMMA S., JOHANSSON C. B., FRISEN J., 2000. *Get to know your stem cells.* *Curr. Opin. Neurobiol.* 10, 45–49.
- MONTARON M. F., PIAZZA P. V., AUROUSSEAU C., URANI A., LE MOAL M., ABROUS D. N., 2003. *Implication of corticosteroid receptors in the regulation of hippocampal structural plasticity.* *Eur. J. Neurosci.* 18, 3105–3111.
- MORSHEAD C. M., VAN DER KOOT D., 2004. *Disguising adult neural stem cells.* *Curr. Opin. Neurobiol.* 14, 125–131.
- MUSKHELISHVILI L., LATENDRESSE J. R., KODEL R. L., HENDERSON E. B., 2003. *Evaluation of cell proliferation in rat tissues with BrdU, PCNA, Ki-67 (MIB-5) immunohistochemistry and in situ hybridization for histone mRNA.* *J. Histochem. Cytochem.* 51, 1681–1688.
- NACHER J., ROSELL D. R., ALONSO-LLOSA G., MCEWEN B. S., 2001. *NMDA receptor antagonist treatment induces a long-lasting increase in the number of proliferating cells, PSA-NCAM-immunoreactive granule neurons and radial glia in the adult rat dentate gyrus.* *Eur. J. Neurosci.* 13, 512–520.
- NILSSON M., PERFILIEVA E., JOHANSSON U., ORWAR O., ERIKSSON P. S., 1999. *Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory.* *J. Neurobiol.* 39, 569–578.
- PALMER T. D., RAY J., GAGE F. H., 1995. *FGF-2-responsive neuronal progenitors reside in proliferative and quiescent regions of the adult rodent brain.* *Mol. Cell. Neurosci.* 6, 474–486.
- PARENT J. M., 2003. *Injury-induced neurogenesis in the adult mammalian brain.* *Neuroscientist* 9, 261–271.
- PARENT J. M., VALENTIN V. V., LOWENSTEIN D. H., 2002. *Prolonged seizures increase proliferating neuroblast in the adult rat subventricular zone-olfactory bulb pathway.* *J. Neurosci.* 22, 3174–3188.
- PENCEA V., BINGAMAN K. D., WIEGAND S. J., LUSKIN M. B., 2001. *Infusion of Brain-Derived Neurotrophic Factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus and hypothalamus.* *J. Neurosci.* 21, 6706–6717.
- PEREZ-MARTIN M., AZCOITIA I., TREJO J. L., SIERRA A., GARCIA-SEGURA L. M., 2003. *An antagonist of estrogen receptors blocks the induction of adult neurogenesis by insulin-like growth factor-I in the dentate gyrus of adult female rat.* *Eur. J. Neurosci.* 18, 923–930.
- QIAN X., DAVIS A. A., GODERIE S. K., TEMPLE S., 1997. *FGF2 concentration regulates the generation of neurons and glia from multipotent cortical stem cells.* *Neuron* 18, 81–93.
- RA S. M., KIM H., JANG M. H., SHIN M. C., LEE T. H., LIM B. V., KIM C. J., KIM E. H., KIM K. M., KIM S. S., 2002. *Treadmill running and swimming increase cell proliferation in the hippocampal dentate gyrus of rats.* *Neurosci. Lett.* 333, 123–126.
- RADLEY J. J., JACOBS B. L., 2002. *5-HT_{1A} receptor antagonist administration decreases cell proliferation in the dentate gyrus.* *Brain Res.* 955, 264–267.
- RAKIC P., 1985. *Limits of neurogenesis in primates.* *Science* 1054–1056.
- RAKIC P., 2002a. *Neurogenesis in adult primates.* *Progress Brain Res.* 138, 3–14.
- RAKIC P., 2002b. *Adult neurogenesis in mammals: an identity crisis.* *J. Neurosci.* 22, 614–618.
- RAMIREZ C., NACHER J., MOLOWNY A., SANCHEZ-SANCHEZ F., IRURZUN A., LOPEZ-IRURZUN GARCIA C., 1997. *Photoperiod-temperature and neuroblast proliferation-migration in the adult lizard cortex.* *Neuroreport* 8, 2337–2342.
- REBORDA J. C., CLAYTON N. S., KACELNIK A., 1996. *Species and sex differences in hippocampus size in parasitic and non-parasitic cowbirds.* *Neuroreport* 7, 505–508.
- RIETZE R. L., VALCANIS H., BROOKER G. F., THOMAS T., VOSS A. K., BARTLETT P. F., 2001. *Purification of a pluripotent neural stem cell from the adult mouse brain.* *Nature* 412, 736–739.

- ROCHEFORT C., GHEUSI G., VINCENT J.D., LIEDO P.M., 2002. *Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory.* J. Neurosci. 22, 2679–2689.
- SANTARELLI L., SAXE M., GROSS C., SURGET A., BATTAGLIA F., DULAWA S., WEISSTAUB N., LEE J., DUMAN R., ARANCIO O., BELZUNG C., HEN R., 2003. *Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants.* Science 301, 805–809.
- SEABERG R. M., VAN DER KOYD D., 2002. *Adult rodent neurogenic regions: the ventricular subependyma contains neural stem cells, but the dentate gyrus contains restricted progenitors.* J. Neurosci. 22, 1784–1793.
- SEABERG R. M., VAN DER KOYD D., 2003. *Stem and progenitor cells: the premature desertion of rigorous definitions.* Trends Neurosci. 26, 125–131.
- SEKI T., ARAI Y., 1995. *Age-related production of new granule cells in the adult dentate gyrus.* Neuroreport 6, 2479–2482.
- SERI B., GARCIA-VERDUGO J. M., MCEWEN B. S., ALVAREZ-BUYLLA A., 2001. *Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus.* J. Neurosci. 21, 7153–7160.
- SHORS T. J., MIESEGAES G., BEYLIN A., ZHAO M., RYDEL T., GOULD E., 2001. *Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories.* Nature 410, 372–375.
- SHORS T. J., TOWNSEND D. A., ZHAO M., KOZOROVITSKY Y., GOULD E., 2002. *Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning.* Hippocampus 12, 578–584.
- SIDMAN R. L., MIALE I. L., FEDER N., 1959. *Cell proliferation and migration in the primitive ependymal zone; an autoradiographic study of histogenesis in the nervous system.* Exp. Neurol. 1, 322–333.
- SUHONEN J. O., PETERSON D. A., RAY J., GAGE F. H., 1996. *Differentiation of adult hippocampus-derived progenitors into olfactory neurons in vivo.* Nature 383, 624–627.
- TANAPAT P., HASTINGS N. B., REEVES A. J., GOULD E., 1999. *Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat.* J. Neurosci. 19, 5792–5801.
- TANAPAT P., HASTINGS N. B., RYDEL T. A., GALEA L. A. M., GOULD E., 2001. *Exposure to fox odor inhibits cell proliferation in the hippocampus of adult rats via an adrenal hormone-dependent mechanism.* J. Comp. Neurol. 437, 496–504.
- TAUPIN P., GAGE F. H., 2002. *Adult neurogenesis and neural stem cells of the Central Nervous System in mammals.* J. Neurosci. Res. 69, 745–749.
- TONCHEV A. B., YAMASCHIMA T., ZHAO L., OKANO H., 2003. *Differential proliferative response in the postischemic hippocampus, temporal cortex, and olfactory bulb of young adult macaque monkeys.* Glia 42, 209–224.
- TRAMONTIN A. D., BRENOWITZ E. A., 2000. *Seasonal plasticity in the adult brain.* Trends Neurosci. 23, 251–258.
- TREJO J. L., CARRO E., TORRES-ALEMAN I., 2001. *Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus.* J. Neurosci. 21, 1628–1634.
- TURLEJSKI K., DJAVADIAN R., 2002. *Life-long stability of neurons: a century of research on neurogenesis, neuronal death and neuron quantification in adult CNS.* Prog. Brain Res. 136, 39–65.
- WINNER B., COOPER-KUHN C. M., AIGNER R., WINKLER J., KUHN H. G., 2002. *Long-term survival and cell death of newly generated neurons in the adult rat olfactory bulb.* Eur. J. Neurosci. 16, 1681–1689.
- VAN PRAAG H., KEMPERMANN G., GAGE F. H., 1999. *Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus.* Nature Neurosci. 2, 266–270.
- VAN PRAAG H., KEMPERMANN G., GAGE F. H., 2000. *Neural consequences of environmental enrichment.* Neuroscience 1, 191–198.
- VAN PRAAG H., SCHINDER A. F., CHRISTIE B. R., TONI N., PALMER T. D., GAGE F. H., 2002. *Functional neurogenesis in the adult hippocampus.* Nature 415, 1030–1034.
- VICARIO-ABEJON C., COLLIN C., TSOUFAS P., MCKAY R., D. G., 2000. *Hippocampal stem cells differentiate into excitatory and inhibitory neurons.* Eur. J. Neurosci. 12, 677–688.
- ZHAMG L., CHANG Y. H., BARKER J. L., HU Q., ZHAMG L., MARIC D., LI B., RUBINOW D. R., 2000. *Testosterone and estrogen effect neuronal differentiation but not proliferation in early embryonic cortex of the rat: the possible roles of androgen and estrogen receptors.* Neurosci. Lett. 281, 57–60.
- ZHAO M., MOMMA S., DELFANI K., CARLEN M., CASSIDY R. M., JOHANSSON C. B., BRISMAR H., SHUPLIAKOV O., FRISEN J., JANSON A. M., 2003. *Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 7925–7930.
- ZIGOVA T., PENCEA V., WIEGAND S. I., LUSKIN M. B., 1998. *Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb.* Mol. Cell. Neurosci. 11, 234–45.
- ZITNIK G., MARTIN G. M., 2002. *Age-related decline in neurogenesis: old cells or old environment?* J. Neurosci. Res. 70, 258–263.