

Neuronien regeneraatio

LuK-tutkielma

Olli-Pekka Tapio | 750376A-03 LuK-seminaari ja tutkielma

Oulun yliopisto | 19.5.2016

Sisällysluettelo

1. Johdanto	3
2. Hermoston uusiutuminen	5
2.1 Ääreishermoston uusiutuminen	5
2.2 Keskushermoston uusiutuminen	7
3. Neurogeneesi	10
3.1. Ääreishermoston neurogeneesi.....	10
3.2 Keskushermoston neurogeneesi.....	10
3.2.1. Linnut.....	11
3.2.2. Nisäkkäät.....	15
3.2.3. Ihmiset.....	17
4. Neurogeneesin funktio.....	19
5. Kirjallisuusluettelo	21

1. Johdanto

Hermosto voidaan jakaa ääreishermostoon ja keskushermostoon. Keskushermostoon kuuluvat aivot sekä selkäydin ja ääreishermostoon keskushermoston ulkopuolella olevat hermot. Hermosto muodostuu hermosoluista, eli neuroneista, ja gliasoluista. Neuronit ovat erikoistuneet sähköisten signaalien välittämiseen ja gliasolut ovat tukisoluja jotka tekevät hermoston toiminnan mahdolliseksi. Neuronien morfologia on monimuotoinen, mutta niiden pääpiirteet ovat samanlaiset. Neuroneissa on solukeskus, eli sooma, aksoni, eli viejähaarake ja dendriittejä, eli tuojahaarakkeita. Yleensä aksonit kuljettavat signaalin pois päin soomasta seuraavaan neuroniin tai esimerkiksi lihassoluun ja dendriitit kuljettavat esimerkiksi muista neuroneista lähtöisin olevat signaalit kohti soomaa. Aksonit voivat olla hyvin pitkiä, sillä esimerkiksi ihmisen selkäytimestä jalkaan signaaleja vievät aksonit ovat yli metrin pituisia. Gliasolut ovat erilaisia keskus- ja ääreishermostossa. Keskushermoston gliasoluja ovat astrozyytit, oligodendrosyytit, mikroglia ja radiaali-glia. Astrozyyttien pääasiallinen tehtävä on luoda keskushermostoon ympäristö jossa neuronit voivat toimia, mutta niillä on myös muita tehtäviä. Oligodendrosyyttien tehtävä on ympäröidä aksoneita myeliinillä, jotta sähköisten signaalien kuljetus on nopeampaa. Mikroglia toimivat keskushermostossa syöjäsoluina. Lisäksi ne vapauttavat eri signaalintimokyyliä jotka säätelevät mm. inflammaatiota ja apoptoosia. Mikroglia toimivat siis hyvin samalla tavalla kuin makrofagit muualla elimistössä (Purves ym. 2012). Radiaaliglijojen pääasiallinen tehtävä on ohjata uusien neuronien migraatiota, eli kulkeutumista niiden syntypaikalta eri puolille aivoja (Campbell & Götz 2002). Keskushermoston gliasoluilla on myös tärkeä rooli keskushermoston vaurioitumisen korjaamisessa. Uusia keskushermoston gliasoluja syntyy gliakan-tasoluista, joita esiintyy aivojen subventrikulaarialueella ja valkoisessa aineessa. Ääreishermoston gliasoluja ovat Schwannin solut ja satelliittigliasolut. Schwannin solujen tehtävänä on neuronien myelinisaatio, eli sama kuin oligodendrosyyteillä keskushermostossa (Purves ym. 2012). Satelliittigliasolut vastaavasti toimivat samankaltaisesti kuin astrozyytit (Gallaher ym. 2014).

Jo 1900-luvun alussa tiedettiin, että ääreishermosto pystyy uusiutumaan siihen kohdistuneen vaurion jälkeen (Purves 2012). Sen sijaan keskushermoston ajateltiin pitkään olevan uusiutumaton ja yleinen käsitys oli, että neuronit muodostuvat alkionkehityksen aikana. Esimerkiksi Ramon y Cajal totesi jo 1913, että neuroneita ei muodostu keskushermostoon enää aikuisiällä (Ming & Song 2005). Asian todellista luonnetta päästiin selvittämään vasta vuonna 1959 kun kehitettiin menetelmä, jolla neuronien syntymisen ajankohta pystyttiin

varmistamaan (Sidman ym. 1959). 1960-luvulla todistettiin ensimmäistä kertaa, että rottien aivotursoon, eli hippokampukseen, syntyy uusia neuroneita syntymän jälkeen (Altman & Das 1965). Tähän aikaan kuitenkin ajateltiin, että syntyneet solut olisivat ennemmin gliasoluja, kuin neuroneita, sillä menetelmien puutteen vuoksi asiaa ei pystytty täysin varmistamaan (Purves 2012). Käsitelmä muuttui, kun Goldman ja Nottebohm (1983) todistivat, että lintujen aivojen laulukeskukseen muodostuu uusia neuroneita aikuisiällä. 1990-luvulla hermosolujen kantasoluja eristettiin ensimmäisen kerran jyrsijöiden aivoista ja myöhemmin myös ihmisen aivoista. Nykyään on yleisesti hyväksytty, että neurogeneesiä, eli uusien neuronien muodostumista, esiintyy useilla eri lajeilla eri osissa aivoja. Tutkimustyö kuitenkin jatkuu edelleen, sillä esimerkiksi neurogeneesin funktiosta ei olla yhtä mieltä. Kysymyksiä herättää myös se, että miksi keskushermoston neuronit eivät pysty kasvattamaan aksoneita ja dendriittejä uudelleen niiden vaurioitumisen jälkeen. Lisäksi on tärkeää ymmärtää hermoston uusiutumisen ja neurogeneesin mekanismit, jotta voitaisiin kehittää uusia hoitomenetelmiä hermoston vaurioihin (Ming & Song 2005).

Tässä työssä tarkoitukseni on käsitellä pääpiirteittäin hermoston korjautumista sekä neurogeneesiä. Pyrin tarkastelemaan hermoston uusiutumisessa prosesseja, jotka tapahtuvat hermostoon kohdistuneen vaurion jälkeen. Neurogeneesiä tarkastelen enimmäkseen jatkuvana prosessina eri eläimillä tehtyjen tutkimusten pohjalta ja lisäksi käyn läpi neurogeneesin mahdollisia funktioita eläimissä.

2. Hermoston uusiutuminen

Hermosto voi vaurioitua esimerkiksi onnettomuudessa tai vaikka autoimmuunisairaudessa, jolloin aksonit tai jopa neuronit voivat tuhoutua. Hermoston uusiutuminen on jaettavissa kolmeen eri tyyppiin. Ensimmäinen on katkenneen aksonin regeneroiminen ja synapsien uusiminen kohdesoluihin. Tässä tapauksessa neuronien soomat ovat ehjiä ja aksonit eivät ole katkenneet kokonaan. Toinen on aksonien ja dendriittien laaja-alainen uusiutuminen esimerkiksi laaja-alaisen vaurion jälkeen, jolloin aksonit ja dendriitit voivat katketa kokonaan. Joskus vaurio voi olla niin suuri, että neuronit kuolevat. Tässä tapauksessa menetettyt neuronit voidaan korvata luomalla kokonaan uusia neuroneita hermokantasoluista (neurogeneesi). Kaksi ensimmäistä uusiutumismekanismia esiintyy nisäkkäillä lähes yksinomaan ääreishermostossa. Ei ole vielä täysin selvää, miksi näin ei tapahdu myös keskushermostossa. Syynä on mahdollisesti erilainen ympäristö, joka inhiboi kasvua keskushermostossa (Purves ym. 2012). Esimerkiksi selkäydinganglioiden neuronit ovat pseudobipolaarisia neuroneita joissa on yksi aksoni, joka on haarautunut kahteen osaan. Toinen haara on perifeerinen, eli se hermottaa sensorisia elimiä perifeerisissä kudoksissa, kun taas toinen haara ulottuu pitkien selkäytimen takapylvästä aivoihin. Periferaalinen haara korjautuu spontaanisti vaurion jälkeen, mutta keskushaara sen sijaan ei. Useilla eläimillä neurogeneesiä esiintyy ainakin jossain määrin ääreishermostossa (Li ym. 2007) ja tietyissä paikoissa keskushermostossa, kuten esimerkiksi hippokampuksessa ja hajukäämissä (Purves ym. 2012).

2.1 Ääreishermoston uusiutuminen

Ääreishermoston korjausmekanismit ovat samankaltaisia kuin ääreishermoston muodostumisessa alkionkehityksen aikana, mutta ympäristö on kuitenkin erilainen. Kuitenkaan kaikkia mekanismeja ei tunneta vielä täysin. Tärkeimpiä tekijöitä ääreishermoston korjauksessa ovat Schwannin solut ja makrofagit. Schwannin solut tukevat katkenneita aksoniteita, luovat korjautumiselle suotuisan ympäristön ja erittävät kasvua stimuloivia ja ohjavia yhdisteitä. Makrofagien tehtävänä on poistaa vaurioituneelta alueelta ylimääräinen solu- ja kudospääte (Purves ym. 2012).

Ääreishermostoon kohdistuvan vaurion seurauksena tapahtuu useita eri reaktioita Schwannin soluissa, makrofageissa ja neuroneissa. Solujen täytyy muokata mm. geeniekspressiotaan, jotta kasvu olisi mahdollista, sillä normaalisti myeliini estää aksonien ja dendriittien kasvua esimerkiksi estämällä sytoskeletonin järjestäytymistä kasvuun sopivaksi (Chen ym. 2007). Aksonin katketessa sen distaaliosa surkastuu. Mikäli distaaliosa jää

ehjäksi, eli aksoni esimerkiksi murskataan, se voi ohjata aksonin kasvua oikeaan suuntaan ja nopeuttaa korjautumista. Aksonien kasvu tapahtuu aksonin päässä olevasta kasvukartiosta. Schwannin solut ja niiden erittämät aineet stimuloivat ja ohjaavat kasvua. Näitä ovat esimerkiksi ekstrasellulaarisen matriksin molekyylit, kuten fibronektiini ja kollageenit, neurotrofiinit, kuten BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) ja NGF (Nerve growth factor), sekä solun pinnan adheesiomolekyylit, kuten N-kadheriini. Myös aksonit erittävät pinnalleen komplementaarisia adheesiomolekyylejä (Purves 2012). Vaurion seurauksena myös syklisen AMP:n (cAMP) määrä kasvaa ja tämä estää myeliinin inhibitoriset vaikutukset. Myeliinin vaikutukset sytoskeletoniin tapahtuvat aktivoimalla Rho-GTPaasia, jota cAMP inhiboi. cAMP on myös Rho:ta aktivoivien molekyyliden antagonistti. Normaalitilanteessa myeliini lisäksi inhiboi cAMP synteesiä, mutta vaurion seurauksena tapahtuva cAMP pitoisuuden kasvu mahdollistaa synteesin, jolloin pitoisuus nousee edelleen (Chen ym. 2007). Kasvukartioissa neurotrofiineja sitovien Trk- ja p75^{NTR}-reseptoreiden geeniekspressio kasvaa vaurion seurauksena ja myös neuronit muuttavat geeniekspressiotaan. Neuroneissa kytketään päälle paljon samoja geenejä, jotka ovat osallisena ääreishermoston muodostumisessa alkionkehityksen aikana. Esimerkiksi GAP43 (Growth-associated protein-43) -proteiinin geeniekspressio kasvaa. GAP43 voi säädellä sytoskeletonin komponenttina toimivan aktiinin järjestäytymistä ja näin edesauttaa aksonin pidentymistä (Purves 2012). GAP43:n lisäksi aktivoituu muitakin sytoskeletonia muokkaavia mekanismeja. Laminiinit ovat ekstrasellulaarisessa matriksissa esiintyviä molekyylejä, joiden tiedetään olevan tärkeitä ääreishermoston uusiutumiseksi, vaikkakin tarkat vaikutusmekanismit ovat vielä epäselviä. Laminiinin vaikutus perustuu kuitenkin epäsuoraan GSK-3 β entsyymin inhibitioon, jolloin sytoskeletonia sitovat proteiinit voivat järjestäytyä uudelleen ja sytoskeletoni voi pidentyä. Myös BDNF ja NGF vaikuttavat aksonien kasvuun samalla tavalla (Chen ym. 2007).

Schwannin solujen reaktiot vaurioon ovat myös tärkeitä hermon uusiutumiseksi. Schwannin solut dedifferentoituvat vaurion seurauksena ja alkavat jakaantua. Ne differentoituvat uudelleen Schwannin soluiksi, kun ne pääsevät kontaktiin aksonin kanssa ja aloittavat myelinisaation. Neurotrofiineilla on vaikutuksia niin aksonien kasvuun, kuin Schwannin solujen differentiaatioon ja aksonien myelinisaatioon ja esimerkiksi BDNF:n geeniekspressio kasvaa Schwannin soluissa aksonin vaurioitua. Myös hormonit, kuten progesteroni, kilpirauhashormonit ja erytropoietiini vaikuttavat Schwannin solujen toimintaan. Esimerkiksi

erythropoietiini estää TNF- α :n (Tumor necrosis factor α) ekspressiota Schwannin soluissa ja suojaa soluja TNF- α välitteiseltä solukuolemalta (Chen ym. 2007).

Regeneraatio ei onnistu vain kasvua stimuloimalla, sillä aksonien täytyy löytää oikeaan paikkaan ja muodostaa synapseja toimiakseen. Lisäksi ympäristön täytyy olla kasvulle so-piva. Vaurion jälkeen makrofagit puhdistavat vaurioalueen nopeasti myeliinistä ja Schwan-nin solut säätelevät negatiivisesti myeliiniproteiinien tuottoa, jolloin myeliinin inhibitoiva vaikutus ei ole niin suurta (Chen ym. 2007). Synapsien uusiutumista on tutkittu eniten hermolihaskliittoksilla. Kun hermo katkeaa ja lopulta surkastuu, tyvikalvon komponentit, ku-ten S-laminiini, jotka määräävät synapsien paikat, jäävät paikalleen lihassolun pinnalle, vaikka synapsia ei enää ole. Agriini-proteoglykaani on kuitenkin tärkeimpiä tekijöitä sy-napsin paikan säilyttämisessä. Lisäksi Schwannin solut määräävät osaltaan mihin synapsi muodostuu. Kuten aksonin kasvaessa, myös synapsien uusiutumisessa signaalimolekyyli-en määrä muuttuu normaalitasoon verrattuna. Esimerkiksi NGF:n ja BDNF:n määrät kas-vavat ja NT3, sekä NT4 määrät vähenevät. NT3 ja NT4 ovat tärkeitä jo muodostuneiden synapsien säilyvyydelle ja niitä ei siis tarvita uusien synapsien muodostumisessa. Itseasi-assa niiden määrän vähentyminen mahdollistaa uusien synapsien synnyn ja aksonin liit-tymisen kohdesoluun. Synapsien muodostumiseen vaikuttaa myös suuresti aktiivisuudesta riippuvaiset mekanismit. Nämä samat prosessit estävät liian useiden aksonien liittymisen lihassoluun alkionkehityksen aikana. Esimerkiksi jos vaurioituneen liikehermon sähköinen aktiivisuus estetään parantumisvaiheessa, seurauksena on useita päätelevyn liitoksia ja mahdollisesti epätarkka toimintakyky (Purves ym. 2012).

2.2 Keskushermoston uusiutuminen

Keskushermoston neuronit eivät normaalisti pysty kasvattamaan uusia aksoneita ja den-driittejä tuhoutuneiden tilalle. Syytä siihen, miksi spontaania uusiutumista tapahtuu kuiten-kin ääreishermostossa, ei vielä tiedetä tarkkaan. Yksi tärkeä tekijä on kuitenkin kes-kushermoston gliasolujen voimakas kasvu ja niiden erittämät inhibitoriset tekijät. Gliasolu-jen voimakas kasvu johtaa lopulta glia-arven syntymiseen, joka estää aksonien kasvun (Purves ym. 2012). Lisäksi ääreishermoston ja keskushermoston ympäristöt poikkeavat toisistaan. Ääreishermostossa esimerkiksi ylimääräinen myeliini poistetaan nopeasti vau-rioalueelta makrofagien, sekä Schwannin solujen toimesta ja Schwannin solut lisäksi sää-televät myeliiniproteiinin tuottoa negatiivisesti (Chen ym. 2007). Tutkimuksissa on havaittu, että hiiren ja rotan neuronit lopettavat kasvunsa ja niiden kasvukartiot romahtavat, kun ne kohtaavat aivojen valkeaa ainetta, keskushermoston myeliiniä tai oligodendrosyyttejä. Li-

säksi on huomattu, että keskushermoston neuronit eivät pysty kasvattamaan aksoneita tai dendriittejä myelinisaation jälkeen. Keskushermoston myeliini sisältää useita yhdisteitä, jotka estävät neuriittien kasvua in vitro. Näitä ovat mm. Nogo-A, MAG, OMgp, efriniit, somaforiinit ja CSPG (Silver ym. 2015). Esimerkiksi transgeenisillä hiirillä, joiden Schwannin solut tuottavat Nogo-A:ta, ei esiinny aksonien uusiutumista vaurion jälkeen kuten normaalisti (Chen ym. 2007). Kuten myös ääreishermostossa, myeliinin inhibitoriset vaikutukset voidaan estää cAMP:n pitoisuutta kasvattamalla. Kasvukartiot romahtavat, eli niiden sytoskeletonin aktiinifilamentit destabiloituvat, kun ne kohtaavat inhibitorisia tekijöitä. Kasvukartion romahtamisen jälkeen kasvua inhiboidaan pitkään soomavälitteisesti mm. Nogo-A:n avulla. Aksonien kasvua inhiboivat tekijät ovat kuitenkin todella tärkeitä alkionkehityksessä, sillä ne ohjaavat aksonien kasvua. Kehittyneissä aivoissa nämä tekijät voisivat mahdollisesti estää aksonien liiallista kasvua ja liiallista haaroittumista (Silver ym. 2015).

Usein vaurio, joka rikkoo aivo-veriesteen (blood-brain barrier, BBB), saa aikaan myös muita vaurioita. Tässä tapauksessa vaurio suljetaan gliasolujen toimesta ja vauriokohtaan syntyy glia-arpi. Glia-arven ajatellaan olevan tärkeä aivojen ja selkäytimen korjautumiselle, sillä se eristää voimakkaasti inflammatoituneen vaurioituneen alueen ja terveen alueen toisistaan, jolloin vaurio ei pääse leviämään. Keskushermoston vauriossa astrozyytit reagoivat ensimmäisenä ja kulkeutuvat vaurion keskeltä kohti reunoja. Seuraavaksi aktivoituneet astrozyytit alkavat jakaantua ja kasvavat eri tekijöiden, kuten GFAP ja nestiinin toimesta ja muuttuvat hypertrofisiksi. Seuraavaksi astrozyytit muodostavat eräänlaisen kalvon jonka tarkoitus on estää aksonien uudelleenkasvaminen. Lisäksi astrozyytit tuottavat aksonien kasvua inhiboivia molekyylejä. Glia-arven muodostamiseen vaikuttavat useat eri tekijät ja niitä säätelemällä voidaan estää glia-arven syntyä. Toisaalta tämä saa aikaan laajemmalle levinneen inflammaation ja sitä kautta suuremman kudonvaurion ja toimintakyvyn alenemisen. N-kadheriini on tärkeä aksonien uudelleen kasvamiselle, mutta se on myös tärkeä molekyyli glia-arven muodostumisessa. Poistogeenisillä hiirillä, joilla N-kadheriinia ei esiinny, tavataan epänormaalia glia-arven kasvua, joka johtaa useampien neuronien tuhoutumiseen. Silver ym. (2015) toteavat, että astrozyytit vaikuttavat suuresti glia-arven muodostumiseen ja siis keskushermoston vahingon laajuuden kontrollointiin. Astrozyyteissä tapahtuu edellä mainittuja muutoksia myös vaurioalueen ulkopuolella. Nämä vaurioalueen ulkopuolella olevat astrozyytit täyttävät ennen pitkää tuhoutuneiden aksoneiden ja oligodendrosyyttien täyttämän tilan. Astrozyyttien hypertrofia johtaa siihen, että myös näillä vaurioitumattomilla alueilla aksoneiden kasvu estyy (Silver ym. 2015).

3. Neurogeneesi

Neurogeneesissä syntyy uusia toimivia neuroneita prekursorisoluista. Se on aikuisiällä harvinainen tapahtuma, mutta sitä esiintyy jossain määrin useilla eri eläinlajeilla (Purves ym. 2012). Selkärankaisilla neurogeneesiä tapahtuu vain joillakin alueilla aivoissa, mutta sitä voi esiintyä myös ääreishermostossa (Muratori ym. 2015). Jotta neurogeneesi onnistuisi, hermossossa täytyy olla multipotentteja hermokantasoluja joista uudet hermosolut syntyvät. Kantasolujen erilaistuminen tapahtuu kantasolulokerossa josta erilaistuneet solut myöhemmin migroituvat kohdekudokseen. Kuten hermoston uusiutumisen, myös neurogeneesiä säätelevät mekanismit ovat samankaltaisia kuin alkionkehityksessä (Purves ym. 2012).

3.1. Ääreishermoston neurogeneesi

Ääreishermoston neurogeneesiä ei ole vielä pystytty todistamaan kiistattomasti, sillä vaikka useat tutkimukset ovat saaneet sitä tukevia tuloksia, monet tutkimukset ovat saaneet päinvastaisia tuloksia. Ääreishermoston alueella vain hajuepiteelin neurogeneesi on yleisesti hyväksytty (Muratori ym. 2015). Vaikka ääreishermoston neurogeneesi havaittiin ensi kerran jo vuonna 1985 (Devor ym. 1985), sen mekanismit ovat vielä epäselviä (Li ym. 2007). Uusien neuronien on ehdotettu muodostuvan satelliittiglojen esisoluista (Li ym. 2007, Gallaher ym. 2011). Esisoluja on pystytty eristämään ääreishermoston eri osista, kuten spinaaligangliosta sekä kolmoishermogangliosta, ja niiden on havaittu muodostavan ryppäitä, eli ns. neurosferejä. Lisäksi on havaittu, että kiertäjähermon alemmassa gangliossa ja spinaaligangliossa neuronien määrä kasvaa vaurion jälkeen (Gallaher ym. 2011, Gallaher ym. 2014, Muratori ym. 2015). Lisäksi Lagares ym. (2007) havaitsivat, että hermosolujen määrä on suurempi aikuisilla kuin vastasyntyneillä. Ääreishermoston neurogeneesin tutkiminen voi tulevaisuudessa auttaa kehittämään hoitomuotoja niin ääreishermoston, kuin keskushermoston vaurioiden korjaamiseen (Li ym. 2007).

3.2 Keskushermoston neurogeneesi

Keskushermoston neurogeneesi tunnetaan tarkemmin kuin ääreishermoston (Muratori ym. 2015). Esimerkiksi lintujen, hiirten, rottien ja ihmisten aivoissa on havaittu syntymän jälkeistä neurogeneesiä. Linnuilla neurogeneesiä esiintyy koko isoaivojen alueella, mutta rotilla, hiirillä ja muilla nisäkkäillä merkittävässä määrin vain hippokampuksessa ja hajukäämissä (Brenowitz & Larson 2015). Ihminen poikkeaa muista nisäkkäistä siten, että ihmisillä neurogeneesiä esiintyy hippokampuksessa ja aivojuoviossa (*corpus striatum*) (Bergmann ym. 2012). Keskushermoston kantasoluja ei ole pystytty vielä varmistamaan

miksikään tietyksi solutyypiksi ja eri solutyyppejä on ehdotettu vaihtoehtoiksi. Esimerkiksi GFAP-ekspressoivat radiaaliglia tyypiset solut ja Sox2-ekspressoivat ei-radiaaliglia tyypiset solut ovat mahdollisia vaihtoehtoja. Eri mallit eivät ole toisiaan poissulkevia, sillä keskushermostossa voi olla useita eri kantasolutyyppejä. Tutkimukset on tehty pääosin hermosolupopulaatioilla *in vitro* joten soluilla saattaa olla erilaisia ominaisuuksia *in vivo*. Lisäksi jotkut havaituista kantasoluille tyypillisistä ominaisuuksista, kuten multipotenttisuus, voivat olla populaation ominaisuuksia, eikä yhden solutyypin (Ming & Song 2011).

3.2.1. Linnut

Linnuilla parhaiten tunnetaan laulua säätelevien alueiden neurogeneesi. Tärkeimpiä laulukeskuksia ovat alue X (area X), HVc (high vocal center) ja RA (robust archistriatus). Esimerkiksi kanarialinnuilla ja seeprapeipoilla koiraiden laulukeskuksen koko vaihtelee, koska neuroneita kuolee ja syntyy koko elämän ajan (Purves ym. 2012). Lintujen aivoissa aivokammioiden seinät ovat kantasolulokeroita, joissa esisolut erikoistuvat ja tätä aluetta kutsutaan ventrikulaarialueeksi (VZ). Tämän alueen soluviljelmät tuottavat radiaali glioja ja neuroneita *in vitro*. Esisolut kehittyvät VZ:ssa ensin neuroblasteiksi, joiden migraatio eri puolille aivoja tapahtuu joko satunnaisesti tai radiaali glijoen avulla. Radiaali glijoen pitkät ulokkeet voivat ohjata neuroblasteja ja auttaa niiden kulkeutumista. Lisäksi radiaali gliat ekspressoivat IGF-1 kasvutekijää joka auttaa neuroblastien migraatiota. Neuroblastien migraatio voi tapahtua myös ilman radiaali glioja. Tässä tapauksessa ne kulkevat sattumanvaraista reittiä niin kauan, kunnes ne saavuttavat sopivan paikan jossa ne erikoistuvat neuroneiksi. Migraation jälkeen uudet neuronit muodostavat vanhojen neuronien kanssa ryppäitä, jossa neuronit ovat yhteydessä toisiinsa soomissa olevien aukkoliitosten välityksellä. Iso osa uusista neuroneista kuolee ennen kuin ne edes muodostavat synapseja. Synapsien muodostus voi kestää jopa 8 kuukautta ja suurin osa uusista neuroneista kuolee jo 2-3 viikon jälkeen (Brenowitz & Larson 2015).

Lintujen neurogeneesiä säätelee usea eri tekijän yhteisvaikutus (Kuva 1). Tärkeimpiä tekijöitä ovat ainakin neurogeneesiä säätelevien geenien ekspressio, sukupuolihormonit ja käyttäytyminen. Esimerkiksi juovapääsirkkuilla lisääntymisaikana HVC:n soluissa apoptoosia lisäävien geenien ekspressio vähentyy, mutta aksonien ja dendriittien kasvua, solujen lisääntymistä ja verisuonien muodostumista lisäävien geenien ekspressio kasvaa. Myös BDNF, IGF-1 ja VEGF neurotrofiineja koodaavien geenien ekspressio kasvaa. Lisäksi lisääntymisaikana sukupuolihormonireseptoreita koodaavien geenien ekspressio kasvaa, kuten myös muiden geenien joiden ajatellaan olevan tärkeitä neurogeneesille.

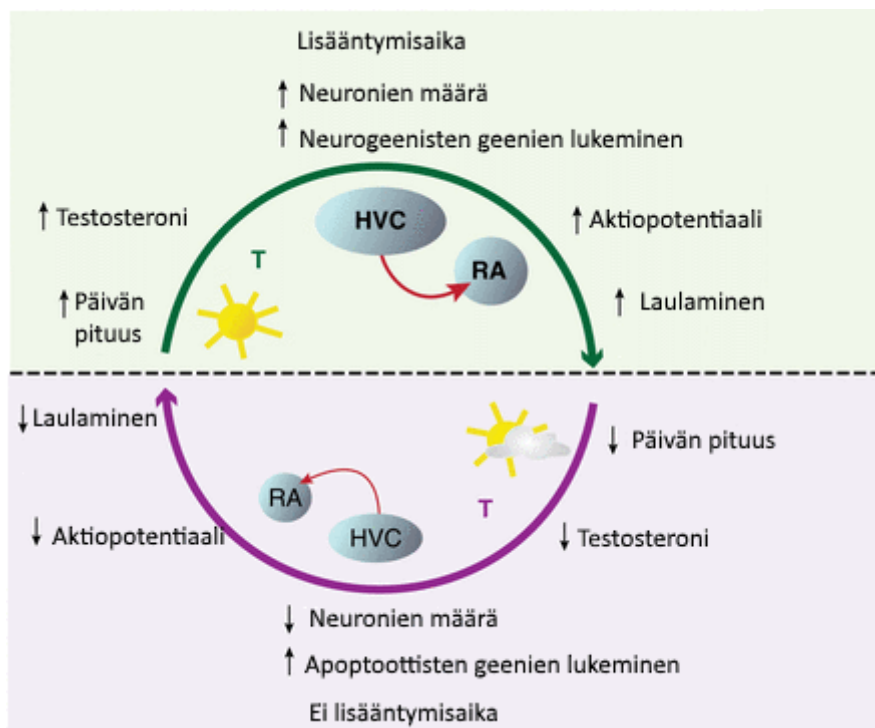
Sukupuolihormonit edistävät uusien HVC:n neuronien selviytymistä lisäämällä neurotrofiinien ekspressiota. Esimerkiksi kanarialintu-naaraille annettu testosteroni saa aikaan HVC:n alueella olevien neuronien määrän kasvamisen. Myös vuodenaika vaikuttaa neurogeneesiin voimakkaasti, pääosin testosteronin vaikutuksesta. Vuodenaikojen mukaan lisääntyvillä linnuilla laulukeskukseen morfologia ja geeniekspressio vaihtelee kausittain. Esimerkiksi laulusirkuilla neuronien määrä HVC:ssä kasvaa noin 40 % lisääntymisaikana. Kausittaiset vaihtelut laulukeskuksessa ovat testosteronin ja sen metaboliittien säätelemiä ja koska valon määrä vaikuttaa testosteronin määrään laulukeskus kasvaa päivien pidentyessä. Päivien lyhentyessä testosteronin määrä laskee ja neuronien apoptoosi kiihtyy. Neurogeneesiä tapahtuu myös tänä aikana, mutta uudet neuronit ovat lyhytikäisiä. Neuronien syntyminen ja apoptoosi vuorottelevat niin kauan, kunnes testosteronitasot kasvavat jälleen. Neuroneita kuolee apoptoottisesti suuria määriä, kun testosteronitasot laskevat lisääntymisaikan jälkeen. Kuitenkin kanarialinnulla ja juovapääsirkulla apoptoosin jälkeen uusien neuronien lukumäärä kasvaa ja näyttää siltä, että apoptoosi ja neurogeneesi olisivat yhteydessä toisiinsa. Brenowitz ja Larson (2015) ehdottavat, että neuronien kuolema voisi saada aikaan uusien neuronien syntymistä. Esimerkiksi naurukyyhkyillä (*Streptopelia risoria*) hypotalamukseen kohdistunut vaurio saa aikaan neurogeneesiä, vaikka uusia neuroneita ei yleensä muodostu tällä alueella. Solukuolemien ja neurogeneesin välisiä molekkulaarisia mekanismeja ei vielä tiedetä, mutta niitä tutkitaan parhaillaan (Brenowitz & Larson 2015).

Testosteronin vaikutukset neurogeneesiin perustuvat luultavasti siihen, että se saa aikaan *BDNF*-geenin ja geenituotteen pitoisuuden kasvun HVC:n neuroneissa. Testosteronin lisäksi estradioli ja dihydrotestosteroni vaikuttavat uusien HVC neuronien selviytymiseen. Testosteroni aromatisoidaan soluissa estradioliksi, joka puolestaan kasvattaa Quek1/VEGF reseptori 2 (VEGFR2) -geenin ekspressiota. VEGFR2 lisää verisuonten muodostumista ja näin parantaa verenkiertoa. Testosteroni saa aikaan VEGF:n kiinnittymisen VEGFR2:een, joka puolestaan kasvattaa *BDNF* ekspressiota laajentuneiden verisuonten endoteelisoluissa (Brenowitz & Larson 2015).

Laulukeskuksen neurogeneesin säätely on ainakin osittain aktiivisuudesta riippuvaista. Seeprapeipoilla laulettujen laulujen määrä korreloi positiivisesti *BDNF* ekspression kanssa. Sen sijaan kanarialinnuilla uusien neuronien määrä korreloi positiivisesti keskimääräisen laulun määrän kanssa. Seeprapeipoilla kuuroutuminen vähentää HVC:n neuroneiden määrän kasvua ja nämä vaikutukset välittyvät luultavasti RA:n aktivoinnin kautta. Tutkimukses-

sa, jossa juovapääsirkkujen lisääntymisaikana RA:n neuroneiden toimintaa estettiin, muodostuneiden HVC-neuroneiden määrä vähentyi 56 %. Sen sijaan toisessa tutkimuksessa lisääntymisajan ulkopuolella tapahtunut RA:n stimulaatio lisäsi uusien HVC-neuroneiden määrää 95 %. Ei ole vielä selvää, miten aktiivisuus säätelee neurogeneesiä, mutta lisääntynyt aktiivisuus voisi saada aikaan neurogeneesille tärkeiden geenien ekspansion kasvua (Brenowitz & Larson 2015).

Myös ikä ja sosiaalisuus vaikuttavat neurogeneesiin linnuilla. Esisolujen lisääntyminen, uusien neuronien syntyminen ja selviytyminen vähenevät iän myötä, mutta eivät lopu täysin. Esimerkiksi seeprapeipoilla neurogeneesin on havaittu jatkuvan jopa 11 vuotta. Sosiaalisilla linnuilla neurogeneesi vähenee, jos niitä kasvatetaan yksin tai vain yhden lajikumppanin kanssa. Mekanismeja tähän ei tiedetä, mutta ajatellaan että stressillä voisi olla yhteys tähän. Stressihormonien kuten glukokortikoidien tiedetään vähentävän nisäkkäillä uusien neuronien määrää hippokampuksen pykäläpoimussa ja linnuilla esisolujen lisääntymistä VZ:ssä (Brenowitz & Larson 2015).



Kuva 1. Lintujen keskushermoston neurogeneesin säätely. Neurogeneesin säätelyyn vaikuttaa usea eri tekijä. Päivän pituuden kasvaessa testosteronin määrä kasvaa. Tämä saa aikaan neuronien määrän kasvun, joka saa aikaan laulamista. Päivien lyhentyessä testosteronin määrä laskee ja neuroneita kuolee. Sykli alkaa alusta kun päivän pituus on tarpeeksi pitkä (Muokattu, Brenowitz & Larson 2015).

3.2.2. Nisäkkäät

Nisäkkäiden aivojen neurogeenisia alueita ovat pääasiassa hippokampuksen pykäläpoimu, sekä hajukäämi. Myös muilta alueilta, kuten pikkuaivoista, on mahdollista eristää hermokantasoluja ja nämä solut pystyvät erilaistumaan neuroneiksi ja glioksi *in vitro*, mutta näin ei kuitenkaan tapahdu *in vivo*. Subventrikulaarialue (subventricular zone, SVZ) ja subgranula-alue (subgranular zone, SGZ) ovat hermoston kantasolulokeroita, joissa solujen erilaistuminen ja lisääntyminen tapahtuvat. SVZ:lla tarkoitetaan sivuaivokammioiden seinämässä sijaitsevaa ohutta solukerrosta ja neuronit kulkeutuvat tältä alueelta hajukäämiin. SGZ on pykäläpoimun ja jyväissolukerroksen välissä sijaitseva ohut solukerros, josta neuronit kulkeutuvat pykäläpoimuun (Purves ym. 2012). Koska SVZ sijaitsee suhteellisen kaukana hajukäämistä, neuronien migraatio tapahtuu neuroblasteina rostraalista migraatioreittiä (rostral migratory route, RMS) pitkin. RMS on astrosyyttien muodostama putkimainen rakenne. Neuroblastit muodostavat ketjun ja kulkeutuvat gliojen, sekä neuroblastien vapauttamien signaalimolekyylien ohjaamana. SGZ ja pykäläpoimu sijaitsevat lähellä, joten RMS:n kaltaista migraatioreittiä ei tarvita (Ming & Song 2011).

Neurogeneesi tapahtuu SVZ:ssa ja SGZ:ssa samankaltaisesti. SVZ:ssa radiaaliglia-tyyppiset solut lisääntyvät ja tuottavat transit-amplify (TA) soluja. TA-solut ensin jakaantuvat asymmetrisesti, muodostaen uusia TA-soluja ja neuroblasteja. Neuroblastit siirtyvät hajukäämiin RMS:ää pitkin ja päästyään perille neuroblastit kulkeutuvat hajukeräseen, jossa ne lopulta erikoistuvat välineuroneiksi. SGZ:ssa radiaaliglia- ja ei-radialiglia-tyyppiset solut tuottavat välivaiheen kantasoluja, jotka tuottavat neuroblasteja. Neuroblastit siirtyvät hippokampuksen sisempään jyväissolukerrokseen ja tämän jälkeen erikoistuvat pykäläpoimun soluiksi. Kehittyvät solut kasvattavat dendriittejä jyväissolukerroksen läpi ja aksoneita kohti CA3-aluetta. Syntyvät neuronit ovat GABA-ergisiä, eli gamma-aminovoihappovälitteisiä, ja glutamatergisiä, eli glutamaattivälitteisiä, ja ovat pääosin samanlaisia kuin vanhemmat neuronit (Ming & Song 2011).

SVZ ja SGZ koostuvat useista erityyppisistä soluista, joiden tehtävänä on luoda kantasolujen lisääntymiselle ja erilaistumiselle suotuisa mikroympäristö ja säädellä näitä prosesseja. Tähän osallistuvia soluja ovat verisuonten epiteelisolut, ependymisolut, astrosyytit, mikroglia ja neuronit. Verisuonten solut näyttävät säätelevän kantasolujen erilaistumista, sillä esimerkiksi SVZ:ssa prekursorisolut ovat usein yhteydessä verisuoniin ja SGZ:ssa verisuonten läheisyydessä on jakaantuvien solujen ryppäitä. Myös astrosyytit saattavat osallistua säätelyyn, sillä ne ympäröivät verisuonia ja muodostavat aukkoliitoksia. Esimerkiksi

hippokampuksesta ja SVZ:sta eristetyt astrosyytit edistävät kantasolujen erilaistumista neuroneiksi *in vitro*. Astrosyytit ekspressoivat säätelytekijöitä *in vitro* ja *in vivo* ja näiden on havaittu säätelevän neuronien prekursorien erilaistumista ja migraatiota. SVZ:ssa ependymisolut reunustavat verisuonia ja muodostavat rakenteen joka rajaa kantasolulokeroa. Ependymisolut säätelevät prekursorien erilaistumista vapauttamalla Noggin-proteiinia. Mikroglia säätelevät neuronien muodostumista positiivisesti ja negatiivisesti (Ming & Song 2011). SGZ:ssa uusista neuroblasteista vain pieni osa erilaistuu neuroneiksi, sillä suurin osa tuhoutuu apoptoottisesti. Tavallisesti mikroglion fagosytoosi on ajateltu tapahtuvan esimerkiksi inflammaation seurauksena tapahtuvan aktivaation jälkeen. Mikroglia pystyvät kuitenkin fagosytoimaan kuolleita soluja ilman aktivoitumista ja näin ylläpitämään kantasolulokeron normaalia toimintaa (Sierra ym. 2010). Neuroblastit säätelevät neurogeneesiä takaisinkytkentäjärjestelmän avulla. Esimerkiksi SVZ:ssa neuroblastit vapauttavat gamma-aminovoihappoa (GABA), joka aktivoi prekursorisolujen GABA(A)-reseptorin. Aktivoitunut GABA(A)-reseptori estää neuronien prekursorisolujen lisääntymistä. Neuroblastien määrä siis säätelee prekursorisolujen määrää ja sitä kautta omaa määräänsä (Liu ym. 2005). SGZ:ssa GABA:n lisäksi glutamaatin on huomattu vaikuttavan neurogeneesiin. SGZ:ssa vanhojen neuronien erittämä GABA estää uusien neuronien kehitystä. Glutamaatti edistää uusien neuronien selviytymistä NMDA-tyyppisten glutamaattireseptoreiden aktivaation kautta (Ge ym. 2006 & Ge ym. 2007).

Neurogeneesin säätelyyn osallistuu kantasolulokeroiden (SVZ ja SGZ) solujen lisäksi sisäisiä ja ulkoisia tekijöitä. Ulkoisia tekijöitä ovat morfogeenit, kuten Notch ja BMP (Bone morphogenic protein) ja ne säätelevät prekursorisolujen säilymistä, aktivaatiota ja kehitysuuntaa. Esimerkiksi alkionkehityksen aikana Notch-proteiinin toiminnan estäminen SVZ:ssa saa aikaan kaikkien hermokantasolujen erikoistumisen neuroneiksi ja siten neurogeneesin päättymisen. BMP:t edistävät yleensä prekursorien erikoistumista gliasoluiksi, mutta SGZ:ssa BMP:n signaloinnin estäminen saa neuronien muodostumista ja johtaa lopulta neurogeneesin päättymiseen. On ehdotettu, että nämä tekijät voisivat varmistaa tasaisen, mutta myös muuntautumiskykyisen neurogeneesin koko yksilön elämän ajan. Myös sytokiinit, kasvutekijät, hormonit ja neurotrofiinit osallistuvat neurogeneesin säätelyyn. Neurogeneesin eri vaiheita voidaan säädellä tietoisesti eri yhdisteillä. Esimerkiksi GABA ja glutamaatti säätelevät suoraan uusien neuronien migraatiota, selviytymistä ja kehittymistä. Serotoniinin ja noradrenaliinin pitoisuuksia nostavien lääkkeiden tiedetään kasvattavan hermosolujen esisolujen erilaistumista, dendriittien kehittymistä ja uusien neu-

ronien selviytymistä. Useimmissa tapauksissa vaikutukset neurogeneesiin pystytään havaitsemaan, vaikka ei olisi täysin selvää sääteleekö lääkeyhdiste neurogeneesiä suoraan vai epäsuorasti esimerkiksi kantasolulokeron kautta (Ming & Song 2011).

Aikuisen neurogeneesiin vaikuttavia sisäisiä tekijöitä ovat solusyklin säätelijät, transkriptiotekijät ja epigeneettiset tekijät. Jotta neurogeneesiä voisi tapahtua koko yksilön elämän ajan, prekursorisolujen solusykli täytyy pysäyttää. Solusykliä säätelevät esimerkiksi p16, p21 ja p53. Näiden säätelijöiden deleetio aiheuttaa prekursorisolujen erilaistumisen ja neurogeneesin päättymisen. Solusyklin säätelemisen lisäksi prekursorisolujen kehitys täytyy olla tarkkaan säädelyä, jotta erilaistuminen neuroneiksi onnistuisi. Esimerkiksi SVZ:ssa Olig2 saa aikaan TA-solujen muodostumisen ja Pax6 sekä Dlx-2 saavat aikaan neuronien muodostumisen. Nämä tekijät täytyy aktivoida oikeassa järjestyksessä. Neurogeneesin aikana myös geeniekspression säätely on luonnollisesti tärkeää ja epigeneettiset mekanismit, kuten DNA:n metylaatio, histonien modifikaatiot ja ei-koodaavat RNA:t osallistuvat säätelyyn. Esimerkiksi mikroRNA:t (miRNA) säätelevät hippokampuksen neurogeneesin ajankohtaa ja määrää (Ming & Song 2011).

Neurogeneesiä säätely tapahtuu myös aktiivisuudesta riippuvaisesti. SVZ:ssa neuroblastien vapauttama GABA lisää niiden omaa migraatiota ja estää prekursorien lisääntymistä. SGZ:ssa GABA saa aikaan dendriittien kasvua, synapsien muodostumista ja parantaa uusien neuronien selviytymistä. N-metyyli-D-aspartaatti reseptorit (NMDAR) ovat hermosolujen reseptoreita, jotka sitovat aspartaattia ja glutamaattia. NMDAR signalointi säätelee SVZ:ssa neuroblastien selviytymistä ja SGZ:ssa erikoistuvien neuroneiden selviytymistä. Gadd45b on epigeneettinen säätelijä, joka säätelee DNA:n demetylaatiota. Neuronien aktivaatio nostaa BDNF:n ekspressiota Gadd45b:n kautta. Postnataalisessa hippokampuksessa Gadd45b:n puuttuminen estää aktiivisuudesta riippuvaisen prekursorisolujen lisääntymisen ja uusien neuronien dendriittien kasvun (Ming & Song 2011).

Neurogeneesin säätelyssä myös ympäristön vaikutus on suuri, sillä esimerkiksi SGZ:ssa solujen lisääntyminen kasvaa liikunnan seurauksena ja virikkeellinen ympäristö parantaa uusien neuronien selviytymistä. Sen sijaan ikääntyminen vähentää solujen lisääntymistä SVZ:ssa ja SGZ:ssa. Epileptiset kohtaukset kasvattavat SVZ:n ja SGZ:n solujen lisääntymistä. Lisäksi joillakin lääkeaineilla, kuten pilokarpiinilla, ja sähköshokeilla saadaan aikaan prekursorisolujen lisääntymistä useiden päivien ajaksi (Ming & Song 2011).

3.2.3. Ihmiset

Jyrsijöiden hajukäämin soluista noin 50 % uusiutuu vuosittain, mutta ihmisillä uusiutumista ei havaita juuri lainkaan. Ihmisten SVZ:ssa kyllä muodostuu neuroblasteja, mutta ne eivät kulkeudu hajukäämiin (Bergmann ym. 2012). Sen sijaan neuroblastien migraatio tapahtuu aivojuovioon, johon uusia neuroneita näyttää muodostuvan yhtä paljon kuin hippokampukseen. Kuitenkin suurin osa aivojuovion neurogeneesistä tapahtuu alkionkehityksen aikana. Ihmisillä neuroblastit eivät kulje SVZ:sta RMS:ää pitkin, vaan solut kulkeutuvat yksittäin. Postnataalisesti aivojuovioon muodostuvat neuronit ovat pääasiassa välineuroneita, kuten muilla nisäkkäillä hajukäämissä. Huntingtonin tauti on neurodegeneratiivinen sairaus, joka kohdistuu aivojuovioon. Sen lisäksi, että Huntingtonin taudissa aivojuovion neuronit tuhoutuvat, myös neurogeneesin on havaittu olevan alhaisempaa, tai jopa olematonta (Ernst ym. 2014).

4. Neurogeneesin funktio

Neurogeneesin funktiota ei vielä tunneta tarkkaan, mutta useita eri hypoteeseja on kuitenkin esitetty selittämään sitä. Hypoteesit välttämättä ole toisiaan poissulkevia, sillä neurogeneesillä on todennäköisesti monia funktioita eri lajeilla ja eri aivoalueilla (Brenowitz & Larson 2015). Esimerkiksi nisäkkäillä hippokampuksen tiedetään olevan tärkeä oppimiselle, sekä muistamiselle ja hajukäämi on oleellinen osa hajuaistia. Lisäksi postnataalinen neurogeneesi näyttää vaikuttavan ainakin spatiaaliseen navigointiin, avaruudelliseen hahmotuskykyyn ja hippokampuksen muistijälkien pyyhkimiseen (Ming & Song 2011). Feng ym. (2001) tutkivat *presenilin 1 (PS1)* -poistogeenisten hiirten oppimista ja päättelivät, että hippokampuksen neurogeneesi ei ole tärkeä oppimiselle, vaan ennemminkin oppimisen jälkeisten muistijälkien pyyhkimiselle. He päättelivät, että näin hippokampus voisi pysyä aina valmiina oppimaan. Myös muut tutkimukset tukevat tätä ajatusta. Esimerkiksi hiirillä neurogeneesin voimistaminen muiston muodostumisen jälkeen saa aikaan unohtamista. Prekokiaalisilla lajeilla, eli esimerkiksi marsuilla ja torvimyyrillä, suurin osa jyväissoluista syntyy alkionkehityksen aikana ja näillä lajeilla ei esiinny ns. lapsuusajan unohtamista. Unohtamista kuitenkin esiintyy, mikäli neurogeneesiä voimistetaan syntymän jälkeen (Akers ym. 2014). Hajukäämin neurogeneesin ajatellaan olevan tärkeä hajukäämin rakenteen säilymiselle, lyhytaikaiselle hajumuistille ja feromoneista riippuvaiselle käyttäytymiselle (Ming & Song 2011).

Linnuilla neurogeneesin ja apoptoosin vuorottelu voisi olla keino säilyttää aivojen koko mahdollisimman pienenä, mutta silti säilyttää mahdollisimman suuri plastisuus. Tätä hypoteesia tukee se, että aivojen suuri koko olisi epäedullista lennon kannalta, mutta hypoteesia on kuitenkin melko vaikea todistaa. Toinen hypoteesi on, että neurogeneesin avulla lintu voisi oppia enemmän uusia lauluja. Hypoteesia tukee se, että kanarialinnuilla HVC:n neurogeneesi on suurimmillaan syksyllä, jolloin lauluissa on eniten vaihtelua. Lisääntymisaikana neurogeneesi on vähäisempää ja tänä aikana myös laulu on tasaisempaa. Myös seeprapeipoilla HVC:n neurogeneesi on suurimmillaan silloin kun lintu opettelee uutta laulua ja pienempää kun laulu on opittu. Neurogeenistä aikaa voidaan pidentää siten, että nuori lintu eristetään vanhemmista linnuista, jolloin se ei opi laulua yhtä nopeasti. Toisaalta seeprapeipot, laulusirkut ja juovapääsirkut oppivat laulun ensimmäisenä elinvuotenaan, mutta neurogeneesi jatkuu koko elämän ajan. Kolmas hypoteesi on, että neurogeneesin funktio ei ole tuottaa uusia lauluja, vaan pikemminkin tunnistaa enemmän lauluja. Neurogeneesiä esiintyy alueilla, jotka osallistuvat laulujen tunnistamiseen (NCM, HVC ja alue X).

Esimerkiksi nuorilla kaislasirkuilla HVC:n neuronien määrä on suurempi sensorisessa vaiheessa, eli kun aikuisten yksilöiden laulua kuunnellaan, ja pienempi sensomotorisessa vaiheessa, eli kun laulua opetellaan. Lisäksi aikuisten yksilöiden kuuroutuminen saa aikaan HVC:n neuronien vähenemisen, mutta nuorilla tätä ei havaittu. Neljäs hypoteesi on, että neurogeneesillä korvataan vaurioituneita neuroneita. Neuronien suuri aktiivisuus voi vaurioittaa niitä, esimerkiksi happiradikaalien välityksellä. Joidenkin lintujen tiedetään laulavan jopa 20 000 kertaa lisääntymisajan aikana, joka tarkoittaa, että neuronitkin työskentelevät kovalla tasolla. Lisääntyvillä linnuilla sytokromioksidaasin aktiivisuus on suurempi HVC:n, RA:n ja alue X:n neuroneissa, kuin ei-lisääntyvillä linnuilla. Tämä tarkoittaa sitä, että neuroneilla on suurempi metabolinen aktiivisuus. Toisaalta alue X:n neurogeneesi ei ole kausittaista ja RA:n neuroneita ei uusita lainkaan (Brenowitz & Larson 2015).

Vaikka uusia neuroneita ei synnykään paljoa verrattuna vanhoihin, ne voivat silti vaikuttaa suuresti aivojen toimintaan. Esimerkiksi hippokampuksessa uudet pykäläpoimun neuronit hermottavat useita välineuroneita, joista jokainen on yhteydessä satoihin vanhempiin neuroneihin pykäläpoimussa. Uudet neuronit poikkeavat vanhemmista neuroneista siten, että niillä on niiden kypsymisen aikana parantunut synaptinen plastisuus ja ne ovat hyperekstivoivia, eli ne lähettävät aktiopotentiaaleja herkemmin. Ajatellaan, että uudet neuronit voisivat myös vaikuttaa eri tavalla tiedon prosessoinnissa (Ming & Song 2011).

Tulevaisuudessa neurogeneesin funktiota pystytään luultavasti täsmentämään enemmän. Eri menetelmiä käyttämällä ja yhdistelemällä voidaan saada tarkempia tuloksia siitä, miten neurogeneesi vaikuttaa esimerkiksi muistiin, oppimiseen, hajuaistiin ja mielialaan (Ming & Song 2011). Joidenkin mielialalääkkeiden tiedetään lisäävän keskushermoston neurogeneesiä ja on mahdollista, että ahdistusta, masennusta ja muita mielialahäiriöitä voitaisiin mahdollisesti hoitaa manipuloimalla neurogeneesiä aivoissa (Anacker ym. 2011, Kheirbek ym. 2012). Keskushermoston neurogeneesiä tutkimalla voidaan kehittää myös uusia menetelmiä keskushermoston vaurioiden korjaamiseen, mutta samalla saadaan uutta tietoa esimerkiksi hermoston toiminnasta, sen kehityksestä ja solubiologiasta (Ming & Song 2011).

5. Kirjallisuusluettelo

- Akers K, Canabal-Martinez A, Restivo L, Yiu A, De Cristofaro A, Hsiang H, Wheeler A, Guskjolen A, Niibori Y, Shoji H, Ohira K, Richards B, Miyakawa T, Josselyn S, Frankland P (2014) Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy. *Science* 344, 598–602
- Altman J & Das G (1965) Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *Journal of Comparative Neurology* 124, 319–335
- Anacker C, Zunszain P, Cattaneo A, Carvalho L, Garabedian M, Thuret S, Price J, Pariante C (2011) Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Molecular Psychiatry* 16, 738–750
- Bergmann O, Liebl J, Bernard S, Alkass K, Yeung M, Steier P, Kutschera W, Johnson L, Landen M, Druid H, Spalding K, Frisen J (2012) The age of olfactory bulb neurons in humans. *Neuron* 74, 634–639
- Brenowitz E, Larson T (2015) Neurogenesis in the adult avian song-control system. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7, a019000
- Campbell K & Götz M (2002) Radial glia: multi-purpose cells for vertebrate brain development. *Trends in Neurosciences* 25, 235–238
- Chen Z, Yu W, Strickland S (2007) Peripheral regeneration. *Annual Review of Neuroscience* 30, 209–233
- Ernst A, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Perl S, Tisdale J, Possnert G, Druid H, Frisen J (2014) Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell* 156, 870–871
- Feng R, Rampon C, Tang Y, Shrom D, Jin J, Kyin M, Sopher B, Martin G, Kim S, Langdon R, Sisodia S, Tsien J (2001) Deficient neurogenesis in forebrain-specific presenilin-1 knockout mice is associated with reduced clearance of hippocampal memory traces. *Neuron* 32, 911–926
- Gallaher Z, Johnston S, Czaja K (2014) Neural proliferation in the dorsal root ganglia of the adult rat following capsaicin-induced neuronal death. *Journal of Comparative Neurology* 522, 3295–3307
- Gallaher Z, Ryu V, Larios R, Sprunger L, Czaja K (2011) Neural proliferation and restoration of neurochemical phenotypes and compromised functions following capsaicin-induced neuronal damage in the nodose ganglion of the adult rat. *Frontiers in Neuroscience* 5, 00012
- Ge S, Goh E, Sailor K, Kitabatake Y, Ming G, Song H (2006) GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature* 439, 589–593
- Ge S, Yang C, Hsu K, Ming G, Song H (2007) A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain. *Neuron* 54, 559–566
- Goldman S & Nottebohm F (1983) Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 80, 2390–2394
- Kheirbek M, Klemenhagen K, Sahay A, Hen R (2012) Neurogenesis and generalization: a new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nature Neuroscience* 15, 1613–1620

- Lagares A, Li H, Zhou X, Avendano (2007) Primary sensory neuron addition in the adult rat trigeminal ganglion: Evidence for neural crest glio-neuronal precursor maturation. *The Journal of Neuroscience* 27, 7939–7953
- Li H, Say E, Zhou X (2007) Isolation and characterization of neural crest progenitors from adult dorsal root ganglia. *Stem Cells* 25, 2053–2065
- Ming G & Song H (2005) Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annual Review of Neuroscience* 28, 223–250
- Ming G, Song H (2011) Adult neurogenesis in the mammalian brain: Significant answers and significant questions. *Neuron* 70, 687–702
- Muratori L, Ronchi G, Stefania R, Geuna S, Giacobini-Robecchi M, Fornaro M (2015) Generation of new neurons in dorsal root ganglia in adult rats after peripheral nerve crush injury. *Neural Plasticity* 2015, 860546
- Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, La Mantia A, White L (2012) *Neuroscience* 5. painos, Sinauer associates, Sunderland.
- Sidman R, Miale I, Feder N (1959) Cell proliferation and migration in the primitive ependymal zone; An autoradiographic study of histogenesis in the nervous system. *Experimental Neurology* 1, 322–333
- Sierra A, Encinas J, Deudero J, Chancey J, Enikolopov G, Overstreet-Wadiche L, Tsirka S, Maletic-Savatic M (2010) Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell* 8, 483–495
- Silver J, Schwab M, Popovich P (2015) Central nervous system regenerative failure: Role of oligodendrocytes, astrocytes, and microglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7, a020602