

Влияние физической активности на структурную асимметрию гиппокампа мыши

Т.А. Запара¹✉, А.В. Ромащенко^{1, 2}, А.А. Проскура¹, А.С. Ратушняк¹

¹ Институт вычислительных технологий Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Актуальность исследований взрослого нейрогенеза очевидна в связи с потенциальной возможностью использования новых нейронов для замещения нейронов, утраченных в процессе жизни. Несмотря на значительные усилия, мало что известно о конечной судьбе этих клеток, функциональной значимости их связей и регуляции их развития. Физическая активность значительно повышает в зубчатой извилине гиппокампа количество делящихся прогениторов, которые далее преобразуются в новые нейроны. Существующие иммуногистохимические методы маркировки новых нейронов не позволяют проследить временную динамику изменений объемов структур мозга у одного и того же животного, индуцированных внешними воздействиями, такими как добровольные физические нагрузки. Это делает актуальной задачу разработки и совершенствования методов долговременного контроля изменений, которые происходят во взрослом гиппокампе вследствие индукции нейрогенеза. Основной целью настоящей работы было с помощью магнитно-резонансной томографии на сверхвысоком томографе неинвазивно проследить временную динамику изменений объемов гиппокампа у одних и тех же животных, имевших добровольные физические нагрузки, которые, как известно, инициируют нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа. Обнаружено, что добровольные физические нагрузки не изменяли общий объем гиппокампа мыши. Однако разница в соотношении объемов между правой и левой частями гиппокампа была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. Проведены реконструкция и анализ белок-белковых взаимодействий, которые обеспечивают выживание большего количества новых нейронов и их интеграцию в существующие нейрональные сети в гиппокампе. Предложенный подход позволяет неинвазивно регистрировать изменения, в том числе лево-правую асимметрию по соотношению объемов этих парных структур мозга.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; взрослый нейрогенез; структурная асимметрия мозга.

Effect of physical activity on structural asymmetry of mouse hippocampus

T.A. Zapara¹✉, A.V. Romashchenko^{1, 2},
A.L. Proskura¹, A.S. Ratushnyak¹

¹ The Institute of Computational Technologies, SB RAS,
Novosibirsk, Russia

² Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

The relevance of studies of adult neurogenesis is evident in connection with the potential use of these new neurons to replace neurons lost in the process of life. Despite considerable efforts, little is known about the final fate of these cells, the functional significance of their connections and the regulation of their development. It is known that physical activity significantly increases the number of fissile progenitors, the precursors of new neurons in the dentate gyrus of the hippocampus. The existing immunohistochemical methods for labeling new neurons do not allow tracing the temporal dynamics of changes in the volume of brain structures in the same animal, induced by external impacts, such as voluntary exercise. This makes it an urgent task to develop and improve methods for long-term control of changes that occur in the adult hippocampus due to the induction of neurogenesis. The main purpose of this work was to non-invasively track, by using magnetic resonance imaging (MRI), the temporal dynamics of changes in the volume of the hippocampus in the same animals that had voluntary physical activity. It was found that voluntary exercise did not change the total volume of the mouse hippocampus. However, the difference in the volume ratio between the right and left parts of the hippocampus was significantly lower compared with the control group. The reconstruction and analysis of protein-protein interactions that ensure the survival of a large number of new neurons and their integration into existing neural networks in the hippocampus have been carried out. The proposed approach allows the non-invasive registration of changes in the ratio of the volumes of these paired brain structures.

Key words: magnetic resonance imaging; adult neurogenesis; structural asymmetry of the brain.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Запара Т.А., Ромащенко А.В., Проскура А.А., Ратушняк А.С. Влияние физической активности на структурную асимметрию гиппокампа мыши. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018;22(8):1084-1089. DOI 10.18699/VJ18.454

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Zapara T.A., Romashchenko A.V., Proskura A.L., Ratushnyak A.S. Effect of physical activity on structural asymmetry of mouse hippocampus. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(8):1084-1089. DOI 10.18699/VJ18.454 (in Russian)

Возрастающее количество патологий мозга, вызванных травмами, ишемическими повреждениями клеток при инсультах, возрастными нейродегенеративными нарушениями мозгового кровообращения, повышенными нагрузками и экологическими факторами, делает чрезвычайно актуальной проблему поиска методов и средств прогностики, нейропротекции, коррекции возникающих структурно-функциональных нарушений.

Одним из многообещающих способов коррекции представляется индукция нейрогенеза во взрослом мозге. Гиппокамп вовлечен в процессы хранения информации и реализацию когнитивных функций мозга, и новые нейроны во взрослом мозге играют существенную роль в этих процессах (Deng et al., 2009; Akers et al., 2014). Более того, с возрастом, как и при ряде нейродегенеративных патологий, наблюдается уменьшение объемов данной структуры, а физическая активность способна замедлить этот процесс.

Физическая активность приводит к выбросу целого ряда активных веществ, которые регулируют и модулируют различные физиологические процессы, в том числе в мозге (Schnyder, Handschin, 2015). Именно поэтому основное внимание мы сосредоточили на исследовании процесса нейрогенеза в гиппокампе у животных после добровольных физических нагрузок (бег в колесе, к которому имелся свободный доступ).

Тонкая пластинка между гиппокампальным хилусом и слоем гранулярных клеток или субгранулярной зоной – область активной пролиферации во взрослом гиппокампе, которая генерирует новые нейроны в течение всей взрослой жизни (Miyamatsu et al., 2007). Нейрогенез протекает в ангиогенной нише и тесно связан с процессом активного сосудистого рекрутинга и последующим ремоделированием локальной сосудистой сети. Эта среда может обеспечить новый интерфейс, в котором клетки, полученные из мезенхимы, и циркулирующие факторы влияют на пластичность во взрослой центральной нервной системе (Palmer et al., 2000; Seri et al., 2004).

Физическая активность значительно повышает в субгранулярной зоне количество прогениторов с высокой пролиферативной активностью, которые далее активно преобразуются в новые нейроны (Kronenberg et al., 2003). При этом установлено, что значительная часть вновь сформированных во взрослом гиппокампе нейронов гибнет (Daye et al., 2003). Вследствие этого исследование регулирования процессов выживания новых нейронов и их встраивание в функциональные сети во взрослом мозге – высоко актуальная задача.

Существующие иммуногистохимические методы маркировки прогениторов (Fukuda et al., 2003; Kronenberg et al., 2003) не позволяют проследить динамику их встраивания в существующие нейронные ансамбли. Поэтому, несмотря на значительные усилия, мало известно о конечной судьбе этих клеток, функциональной значимости их связей и регулировании их развития. Это делает важной задачу разработки и совершенствования методов долговременного контроля состояния вновь формируемых структурно-функциональных нейронных ансамблей.

Одним из феноменов, возникающим при формировании структур мозга, является известная межполушарная лево-

правая асимметрия гиппокампа. Такая латеризация обнаруживается в асимметричном распределении различных типов синапсов CA3-CA1 в гиппокампе млекопитающих. Аfferенты из пирамидных нейронов поля CA3 в левом полушарии иннервируют небольшие высокопластичные синапсы на апикальных дендритах пирамидных нейронов поля CA1, тогда как в правом полушарии присутствуют более крупные и стабильные синапсы грибовидной формы (El-Gaby et al., 2015).

Известно, что новые клетки, возникающие в зубчатой извилине, распространяют свои аксоны в течение 11 дней до поля CA3 и через две недели устанавливают рабочие синапсы (Faulkner et al., 2008). Таким образом, в течение двух недель после индукции пролиферации прогениторов происходит перестройка клеточно-молекулярных ансамблей в гиппокампе взрослого животного. Этим определялось время контроля перестроек клеточно-молекулярных ансамблей в гиппокампе продолжительностью в две недели.

Целью нашей работы было неинвазивно, с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) на сверхвысокопольном томографе у одних и тех же животных, не травмируя их, последовательно, в течение двух недель определить изменения в гиппокампальной структуре мозга. В качестве индуктора нейрогенеза была выбрана известная методика добровольных физических нагрузок животных (Brown et al., 2003). С использованием биоинформационного подхода проведен анализ регуляторных белок-белковых взаимодействий, обеспечивающих выживание вновь образованных нейронов в гиппокампе.

Материалы и методы

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр генетических ресурсов лабораторных животных» ФИЦ ИЦиГ СО РАН, поддержанного Минобрнауки России (уникальный идентификатор проекта RFMEFI62117X0015). Эксперименты поставлены на самцах мышей SPF-статуса широко используемой инбредной линии BALB/C в возрасте 8–10 нед (25–28 г). После отсадки в трехнедельном возрасте и до исследований мышей содержали по четыре особи одного пола в стандартных клетках (35 × 25 × 12 см) при температуре 22–24 °C и искусственном световом режиме 14C:10T. Брикетированный корм («Чара», Павловский Посад) и воду мыши получали *ad libitum*. В качестве подстилочного материала использовали обеспыленные древесные опилки. Перед началом эксперимента животных рассаживали по две особи в клетку с колесом активности для физических упражнений (всего в экспериментальной и контрольной группах участвовало по восемь животных). Колеса активности были снабжены счетчиками оборотов. В клетке с колесом животные содержались в течение двух недель.

Регистрация изменения объемов гиппокампа животных была проведена с помощью МРТ на сверхвысокопольном томографе BioSpec 117/16 USR (Bruker, Германия) – 11.7 Тесла. МРТ-сканирование мозга каждой мыши проводили три раза: перед началом эксперимента, через 1 и 2 нед после проживания в клетке с колесом активности. За 3 мин до МРТ-сканирования мышей обездвигивали газовой смесью (4 %) изофлюрана (Isofluran, Baxter Health-

care Corp., США) и воздуха при помощи наркозного аппарата (The Univentor 400 Anaesthesia Unit, Univentor, Мальта). Информация об объемах структур мозга мыши была получена с помощью T2-взвешенных изображений с использованием метода TurboRARE (turbo rapid acquisition with relaxation enhancement). Параметры импульсной последовательности метода: TE = 22 мс, TR = 1500 мс, параметры изображения: размер 1.93×1.93 см; матрица 256×256 точек; толщина среза 0.5 мм; размеры вокселя $75 \mu\text{m} \times 75 \mu\text{m} \times 0.5$ мм; расстояние между срезами 0.5 мм; количество срезов 9; ориентация срезов – коронарная; общее время сканирования составляло 7 мин. Измерение объемов гиппокампа проводили в программе ImageJ, учитывая площадь гиппокампа на срезе, толщину среза и расстояние между срезами. Расчет коэффициента асимметрии (КА) гиппокампа:

$$|V_{\text{ЛГ}} - V_{\text{ПГ}}| / (V_{\text{ЛГ}} + V_{\text{ПГ}}),$$

где V – объем структуры, измеренный на T2-взвешенных изображениях; ЛГ, ПГ – левая и правая части гиппокампа. Статистическая достоверность отличий определялась по критерию Манна–Уитни ($p < 0.05$).

Реконструкция путей регуляции нейрогенеза в гиппокампе осуществлялась с использованием технологии GeneNet (Роспатент № 990006 от 15.02.1999).

Результаты

С помощью T2-взвешенной МРТ были получены данные о влиянии физической нагрузки на индукцию нейрогенеза в гиппокампе взрослого животного. В экспериментальной группе, в отличие от контрольной, животные имели возможность бегать в колесе активности. Количество оборотов колес, регистрируемое счетчиками, варьировало в пределах 164–250 тыс., что свидетельствовало о ежесуточном их использовании животными. Таким образом, суммарно за время эксперимента мыши пробегали в колесе активности до 95 км.

Как в опытной, так и в контрольной группе животных достоверных отличий в отношении объема гиппокампа к общему объему мозга не обнаружено (рис. 1, б). В группе животных с увеличенной физической активностью, в отличие от контрольной группы, уже после первой недели эксперимента достоверно снижался коэффициент асимметрии гиппокампа (см. рис. 1, а и в). При этом во всех случаях увеличивался объем правого гиппокампа по сравнению с левым. Разница этого показателя между первой и второй неделями эксперимента была недостоверной.

Обсуждение

Данные, полученные с помощью T2-взвешенной МРТ по изменению объемов гиппокампа при наличии физической нагрузки, демонстрируют влияние этого фактора на соотношение объемов его правой и левой частей. Такие изменения могут быть обусловлены усилением интенсивности нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа, что было показано на различных экспериментальных моделях (Christie, Cameron, 2006), увеличением плотности синаптических контактов (Knott et al., 2006), активацией роста глиии (Haber et al., 2006).

Физическая активность значительно повышает в субгранулярной зоне долю прогениторов с высокой проли-

феративной активностью, которые далее активно преобразуются в новые нейроны (Kronenberg et al., 2003). Значительная часть вновь сформированных в зубчатой фации взрослого гиппокампа нейронов гибнет в течение двух недель. При этом те из них, которые выжили и встроились в существующие сети, демонстрируют высокую стабильность (Dayer et al., 2003).

Основными регуляторами индукции пролиферации прогениторов, а также выживания и миграции новых нейронов выступают трофические и ростовые факторы, выделяемые микроокружением нейрогенной ниши. Ключевыми считаются нейротрофический фактор BDNF (brain-derived neurotrophic factor), продукция которого значительно интенсифицируется после физической нагрузки (Schnyder, Handschin, 2015), а также сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF (vascular endothelial growth factor), действующие через свои тирозинкиназные рецепторы, хорошо представленные на прогениторах (Fournier, Duman, 2012; Ortiz-López et al., 2017).

На основании литературных источников базы данных PubMed с использованием технологии GeneNet (Роспатент № 990006 от 15.02.1999) проведен анализ регуляторных молекулярных процессов, которые могут опосредовать выживание прогениторов в нейрогенной нише после интенсификации физической нагрузки и их встраивание в функциональные сети.

Передача сигнала BDNF и VEGF поддерживает выживание вновь сформированных во взрослом гиппокампе нейронов через фосфоинозитол-3-киназный/Akt/mTOR сигнальный каскад (рис. 2, а).

Фосфоинозитид-3-киназа (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) обеспечивает формирование пула фосфоинозитол-3,4,5-трифосфатов (PIP3 (phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate)) из фосфоинозитол-4,5-бифосфатов (PIP2 (phosphatidylinositol 4,5-biphosphate)) (Volinia et al., 1995) на плазматической мембране нейронов. PIP3 являются местами закрепления на плазматической мембране протеинкиназы В (Akt, RAC-gamma serine/threonine-protein kinase), функциональная роль которой в клеточных процессах хорошо и подробно освещена в литературе (Vanhaesebroeck, Alessi, 2000; Sarbassov et al., 2005; Huang, Manning, 2009).

Имеются данные, что белок Girdin (Akt phosphorylation enhancer) формирует сигнальный путь Girdin/Akt в эндотелиальных клетках при ангиогенезе (Kitamura et al., 2008). Формирование новых сосудов в процессе нейрогенеза выступает существенным фактором.

В карбоксильном участке молекулы белка Girdin присутствует сайт, обеспечивающий формирование комплекса непосредственно с протеинкиназой В. Считается, что это объединение каким-то образом пролонгирует киназную активность протеинкиназы в PI3K/Akt/mTOR сигнальном каскаде (Anai et al., 2005). При этом Girdin – субстрат Akt (Kitamura et al., 2008). Связываясь с нитями актина, Girdin вовлекается в процессы ремоделирования актинового цитоскелета и подвижность клетки (Enomoto et al., 2005). Кроме того, в работе (Nakai et al., 2014) показана вовлеченность данного белка в синаптические процессы (фосфорилирование NR2B субъединицы НМДА рецепторов) в гиппокампе через Bdnf/Akt сигнальный путь. Глутаматные рецепторы этого типа присут-

ствуют на синаптических контактах вновь сформированных нейронов во взрослом гиппокампе (Drew et al., 2013).

Мы реконструировали белок-белковые взаимодействия в нейрогенной нише, которые, предположительно, могут обеспечивать выживание новых нейронов (белок-белковая сеть готовится к представлению на сайте <http://www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/genenet/>).

Нами выдвинуто предположение, что Girdin может выступать в качестве посредника, который, с одной стороны, пролонгирует киназную активность протеинкиназы В, образуя с ней комплекс (см. рис. 2, а – стрелка средней толщины). При этом, будучи сам мишенью протеинкиназы В (см. рис. 2, б – стрелка средней толщины), через взаимодействие с нитями актина Girdin вовлекается в процессы их ремоделирования, обеспечивая клеточную подвижность, что, на наш взгляд, может играть важную роль при миграции нейронов и их встраивании (Akt-зависимая клеточная миграция). С учетом того, что новые нейроны формируют синапсы, на которых преимущественно расположены NR2B-NMDA рецепторы, Girdin, участвуя в их фосфорилировании (см. рис. 2, б – пунктирная линия), вовлекается в процессы синаптической пластичности новых нейронов.

Girdin прямо взаимодействует с белком DISC1 (disrupted in schizophrenia 1 protein). Этот комплекс препятствует поддержанию фосфорилированного состояния протеинкиназы В (Kim et al., 2009). Имеются данные о том, что подавление активности DISC1 ускоряло нейрональную интеграцию, но в итоге это приводило к морфологическим нарушениям и неправильному позиционированию новых клеток (Duan et al., 2007). Новообразованные нейроны формируют контакты со своим ближайшим окружением, а затем уже с более удаленными клетками и получают сначала гораздо больше тормозных входов, что, вероятно, защищает существующую сеть нейронов от их излишней возбудимости (Deshpande et al., 2013). Можно сделать вывод, что новые нейроны должны встраиваться в существующие сети с некоторой

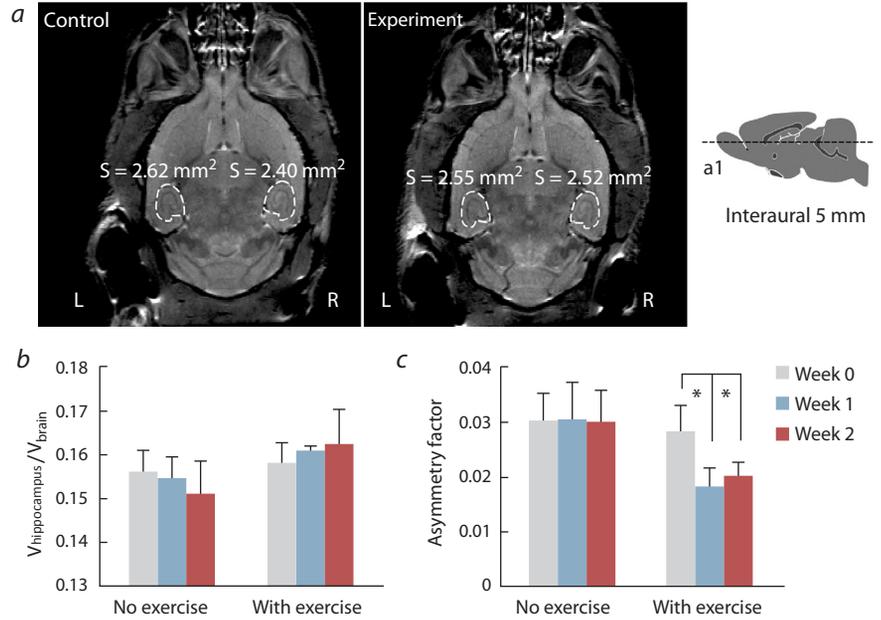


Fig. 1. The effect of physical activity on the ratio of the volumes of the right and left parts of the mouse hippocampus.

(a) Examples of coronary T2-weighted MRI images of the brain of control and experimental mice. The dashed line marks the right (R) and left (L) parts of the hippocampus. (a1) The position of the coronary slice on the standard stereotaxic orientation (from the ear apertures). (b) Dynamics of the relative volumes of the hippocampus during the experiment in animals subjected to physical exercise and kept under standard conditions. (c) Dynamics of the ratio of volumes of the left and right parts of the hippocampus (coefficient of asymmetry, K_a) in animals subjected to physical exercise and kept under standard conditions. Week 0: K_a values before providing free access to a running wheel; weeks 1 and 2: K_a values one and two weeks after the provision of free access to a running wheel.

* Differences statistically significant at $p < 0.05$ according to the Mann-Whitney test.

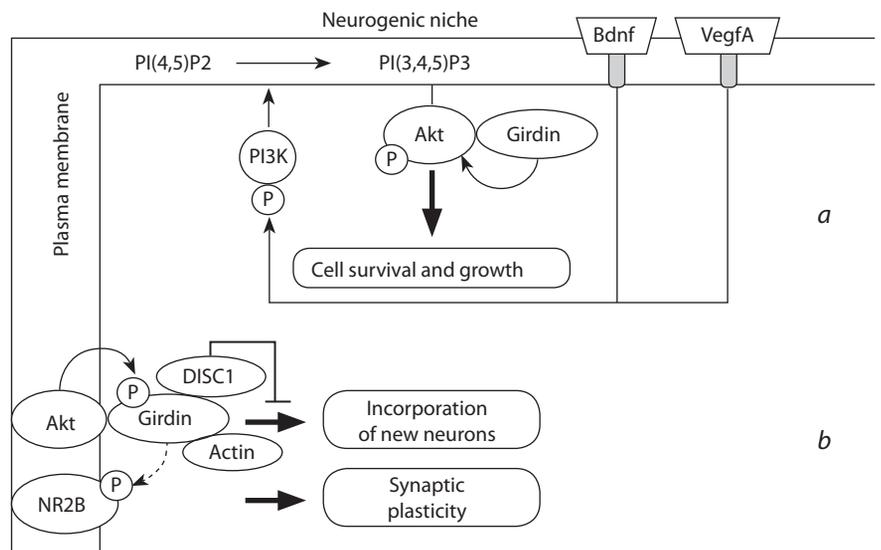


Fig. 2. Schematic presentation of protein-protein interaction supporting the survival and migration of new neurons in the hippocampal neurogenic niche. See text for details.

PIP2, PI(4,5)P2, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; PIP3, PI(3,4,5)P3, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate; Akt, RAC-gamma serine/threonine-protein kinase; Bdnf, brain-derived neurotrophic factor; VegfA, vascular endothelial growth factor; PI3K, phosphatidylinositol-3-kinase; Girdin, Akt phosphorylation enhancer; NR2B, subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor; DISC1, disrupted in schizophrenia 1 protein.

—| Girdin inhibition by DISC1; P – phosphorylated state of the protein; VegfA and Bdnf tyrosine kinase receptors.

задержкой, что, вероятно, контролируется парой DISC1/Girdin (см. рис. 2, б).

Таким образом, белок-белковые взаимодействия на плазматической мембране новых нейронов обеспечивают выживание прогениторов, их рост, а также миграцию и постепенное встраивание в функциональные синаптические сети (см. рис. 2).

Обнаруженное в наших экспериментах достоверное изменение структурной асимметрии гиппокампа у животных, получающих добровольную повышенную физическую активность, представляет исключительный интерес. Гранулярные клетки зубчатой фации формируют аксоны, проецирующиеся на пирамидальные нейроны поля СА3, аксоны которых в свою очередь образуют синапсы с нейронами поля СА1. Вследствие лево-правой межполушарной асимметрии в правом гиппокампе в поле СА1 в среднем 67 % дендритных шипиков, представляющих постсинаптическую часть синаптических контактов, относится к крупным, более стабильным грибовидным шипикам (El-Gaby et al., 2015). Считается, что этот тип шипиков – субстрат памяти, обеспечивает долговременное хранение информации (Bhatt et al., 2009; Yang et al., 2009). Наблюдаемый в наших экспериментах феномен нуждается в более пристальном изучении, и мы не стремимся к поспешным поверхностным выводам.

Наши результаты свидетельствуют о возможности в рамках выбранной модели охарактеризовать изменение объемов структур, индуцированных внешними воздействиями, такими как добровольные физические нагрузки. Показана возможность неинвазивно (последовательно, на разных стадиях нейрогенеза у одного и того же животного) регистрировать изменения, в том числе лево-правой асимметрии по такому параметру, как соотношение объемов этих структур. При этом, как показывают данные литературы, изменение объемов структур мозга может быть стимул-специфичным (Lerch et al., 2011), что открывает широкие возможности по исследованию латерализации и механизмов нейрональной пластичности.

Полученные результаты, естественно, требуют дальнейших исследований с применением сформированных методических подходов. Представляется необходимым с помощью электрофизиологических методов провести экспериментальный анализ функциональной роли нейрогенеза на моделях нейрональной пластичности в срезах гиппокампа, в частности, осуществляя тетанизацию перфорантного пути гиппокампа на срезах, полученных от группы мышей, у которых нейрогенез индуцирован длительной физической нагрузкой (в течение двух, четырех, восьми недель) (Patten et al., 2013) или другими факторами, которые будут выявлены в результате биоинформационного анализа.

Заключение

Таким образом, в результате работы показано, что добровольное увеличение физической активности, индуцирующее нейрогенез, приводит к снижению структурной асимметрии гиппокампа через одну-две недели. Выявлено отсутствие достоверных отличий в объемах гиппокампа и коэффициента асимметрии при отсутствии индукции нейрогенеза. Проведен анализ белок-белковых взаимо-

действий, обеспечивающих выживание и встраивание новых нейронов в гиппокампе.

Acknowledgments

The work was supported by Government procurement IV.35.2.6 for the Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Novosibirsk, and the Russian Foundation for Basic Research, project 17-04-01440. Use of the equipment of the Shared Access Center for Genetic Resources of Laboratory Animals (ICG SB RAS) was supported by the Russian Ministry of Education and Science, project RFMEFI62117X0015.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Akers K.G., Martinez-Canabal A., Restivo L., Yiu A.P., De Cristofaro A., Hsiang H.L., Wheeler A.L., Guskjolen A., Niibori Y., Shoji H., Ohira K., Richards B.A., Miyakawa T., Josselyn S.A., Frankland P.W. Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy. *Science*. 2014;344(6184):598-602. DOI 10.1126/science.1248903.
- Anai M., Shojima N., Katagiri H., Ogihara T., Sakoda H., Onishi Y., Ono H., Fujishiro M., Fukushima Y., Horike N., Viana A., Kikuchi M., Noguchi N., Takahashi S., Takata K., Oka Y., Uchijima Y., Kurihara H., Asano T. A novel protein kinase B (PKB)/AKT-binding protein enhances PKB kinase activity and regulates DNA synthesis. *J. Biol. Chem.* 2005;280(18):18525-18535. DOI 10.1074/jbc.M500586200.
- Bhatt D.H., Zhang S., Gan W.B. Dendritic spine dynamics. *Annu. Rev. Physiol.* 2009;71:261-282. DOI 10.1146/annurev.physiol.010908.163140.
- Brown J., Cooper-Kuhn C.M., Kempermann G., Van Praag H., Winkler J., Gage F.H., Kuhn H.G. Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *Eur. J. Neurosci.* 2003;17(10):2042-2046.
- Christie B.R., Cameron H.A. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Hippocampus*. 2006;16(3):199-207. DOI 10.1002/hipo.20151.
- Dayer A.G., Ford A.A., Cleaver K.M., Yassae M., Cameron H.A. Short-term and long-term survival of new neurons in the rat dentate gyrus. *J. Comp. Neurol.* 2003;460(4):563-572. DOI 10.1002/cne.10675.
- Deng W., Saxe M.D., Gallina I.S., Gage F.H. Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and memory in the brain. *J. Neurosci.* 2009;29(43):13532-13542. DOI 10.1523/JNEUROSCI.3362-09.2009.
- Deshpande A., Bergami M., Ghanem A., Conzelmann K.K., Lepier A., Götz M., Beninger B. Retrograde monosynaptic tracing reveals the temporal evolution of inputs onto new neurons in the adult dentate gyrus and olfactory bulb. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013;110(12):E1152-E1161. DOI 10.1073/pnas.1218991110.
- Drew L.J., Fusi S., Hen R. Adult neurogenesis in the mammalian hippocampus: why the dentate gyrus? *Learn. Mem.* 2013;20(12):710-729. DOI 10.1101/lm.026542.112.
- Duan X., Chang J.H., Ge S., Faulkner R.L., Kim J.Y., Kitabatake Y., Liu X.B., Yang C.H., Jordan J.D., Ma D.K., Liu C.Y., Ganesan S., Cheng H.J., Ming G.L., Lu B., Song H. Disrupted-in-schizophrenia 1 regulates integration of newly generated neurons in the adult brain. *Cell*. 2007;130(6):1146-1158. DOI 10.1016/j.cell.2007.07.010.
- El-Gaby M., Shipton O.A., Paulsen O. Synaptic plasticity and memory: new insights from hippocampal left-right asymmetries. *Neuroscientist*. 2015;21(5):490-502. DOI 10.1177/1073858414550658.
- Enomoto A., Murakami H., Asai N., Morone N., Watanabe T., Kawai K., Murakumo Y., Usukura J., Kaibuchi K., Takahashi M. Akt/PKB regulates actin organization and cell motility via Girdin/APE. *Dev. Cell*. 2005;9(3):389-402. DOI 10.1016/j.devcel.2005.08.001.

- Faulkner R.L., Jang M.H., Liu X.B., Duan X., Sailor K.A., Kim J.Y., Ge S., Jones E.G., Ming G.L., Song H., Cheng H.J. Development of hippocampal mossy fiber synaptic outputs by new neurons in the adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008;105(37):14157-14162. DOI 10.1073/pnas.0806658105.
- Fournier N.M., Duman R.S. Role of vascular endothelial growth factor in adult hippocampal neurogenesis: implications for the pathophysiology and treatment of depression. *Behav. Brain Res.* 2012;227(2):440-449. DOI 10.1016/j.bbr.2011.04.022.
- Fukuda S., Kato F., Tozuka Y., Yamaguchi M., Miyamoto Y., Hisatsune T. Two distinct subpopulations of nestin-positive cells in adult mouse dentate gyrus. *J. Neurosci.* 2003;23(28):9357-9366.
- Haber M., Zhou L., Murai K.K. Cooperative astrocyte and dendritic spine dynamics at hippocampal excitatory synapses. *J. Neurosci.* 2006;26(35):8881-8891. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1302-06.2006.
- Huang J., Manning B.D. A complex interplay between Akt, TSC2 and the two mTOR complexes. *Biochem. Soc. Trans.* 2009;37(Pt. 1):217-222. DOI 10.1042/BST0370217.
- Kim J.Y., Duan X., Liu C.Y., Jang M.H., Guo J.U., Pow-anpongkul N., Kang E., Song H., Ming G.L. DISC1 regulates new neuron development in the adult brain via modulation of AKT-mTOR signaling through KIAA1212. *Neuron.* 2009;63(6):761-773. DOI 10.1016/j.neuron.2009.08.008.
- Kitamura T., Asai N., Enomoto A., Maeda K., Kato T., Ishida M., Jiang P., Watanabe T., Usukura J., Kondo T., Costantini F., Murohara T., Takahashi M. Regulation of VEGF-mediated angiogenesis by the Akt/PKB substrate Girdin. *Nat. Cell. Biol.* 2008;10(3):329-337. DOI 10.1038/ncb1695.
- Knott G.W., Holtmaat A., Wilbrecht L., Welker E., Svoboda K. Spine growth precedes synapse formation in the adult neocortex *in vivo*. *Nat. Neurosci.* 2006;9(9):1117-1124. DOI 10.1038/nn1747.
- Kronenberg G., Reuter K., Steiner B., Brandt M.D., Jessberger S., Yamaguchi M., Kempermann G. Subpopulations of proliferating cells of the adult hippocampus respond differently to physiologic neurogenic stimuli. *J. Comp. Neurol.* 2003;467(4):455-463. DOI 10.1002/cne.10945.
- Lerch J.P., Yiu A.P., Martinez-Canabal A., Pekar T., Bohbot V.D., Frankland P.W., Henkelman R.M., Josselyn S.A., Sled J.G. Maze training in mice induces MRI-detectable brain shape changes specific to the type of learning. *Neuroimage.* 2011;54(3):2086-2095. DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.09.086.
- Muramatsu R., Ikegaya Y., Matsuki N., Koyama R. Neonatally born granule cells numerically dominate adult mice dentate gyrus. *Neuroscience.* 2007;148(3):593-598. DOI 10.1016/j.neuroscience.2007.06.040.
- Nakai T., Nagai T., Tanaka M., Itoh N., Asai N., Enomoto A., Asai M., Yamada S., Saifullah A.B., Sokabe M., Takahashi M., Yamada K. Girdin phosphorylation is crucial for synaptic plasticity and memory: a potential role in the interaction of BDNF/TrkB/Akt signaling with NMDA receptor. *J. Neurosci.* 2014;34(45):14995-5008. DOI 10.1523/JNEUROSCI.2228-14.2014.
- Ortiz-López L., Vega-Rivera N.M., Babu H., Ramírez-Rodríguez G.B. Brain-derived neurotrophic factor induces cell survival and the migration of murine adult hippocampal precursor cells during differentiation *in vitro*. *Neurotox. Res.* 2017;31(1):122-135. DOI 10.1007/S12640-016-9673-X.
- Palmer T.D., Willhoite A.R., Gage F.H. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J. Comp. Neurol.* 2000;425(4):479-494.
- Patten A.R., Sickmann H., Hryciw B.N., Kucharsky T., Parton R., Kernick A., Christie B.R. Long-term exercise is needed to enhance synaptic plasticity in the hippocampus. *Learn. Mem.* 2013;20(11):642-647. DOI 10.1101/Lm.030635.113.
- Sarbasov D.D., Guertin D.A., Ali S.M., Sabatini D.M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science.* 2005;307(5712):1098-1101. DOI 10.1126/science.1106148.
- Schnyder S., Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone.* 2015;80:115-125. DOI 10.1016/j.bone.2015.02.008.
- Seri B., García-Verdugo J.M., Collado-Morente L., McEwen B.S., Alvarez-Buylla A. Cell types, lineage, and architecture of the germinal zone in the adult dentate gyrus. *J. Comp. Neurol.* 2004;478(4):359-378. DOI 10.1002/cne.20288.
- Vanhaesebroeck B., Alessi D.R. The PI3K-PDK1 connection: more than just a road to PKB. *Biochem. J.* 2000;346(Pt. 3):561-576.
- Volinia S., Dhand R., Vanhaesebroeck B., MacDougall L.K., Stein R., Zvelebil M.J., Domin J., Panaretou C., Waterfield M.D. A human phosphatidylinositol 3-kinase complex related to the yeast Vps34p-Vps15p protein sorting system. *EMBO J.* 1995;14(14):3339-3348.
- Yang G., Pan F., Gan W.B. Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. *Nature.* 2009;462(7275):920-924. DOI 10.1038/nature08577.

ORCID ID

T.A. Zapara orcid.org/0000-0002-8144-9090
A.V. Romashchenko orcid.org/0000-0002-0674-0574
A.L. Proskura orcid.org/0000-0003-4284-8635
A.S. Ratushnyak orcid.org/0000-0001-5198-8926