



# Erişkin Hipokampal Nörogenezin Öğrenme ve Hafıza Fonksiyonlarındaki Rolü

## *The Role of Adult Hippocampal Neurogenesis in Learning and Memory Function*

Zülal Kaptan<sup>1</sup>, Gülay Üzümlü<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Erişkin hipokampal nörogenez, erişkin beyinde yaşam boyu nöral kök hücrelerden yeni fonksiyonel nöron üretimidir. Erişkin beyinde nöron üretimi iki bölgeye sınırlıdır. Bunlardan biri hipokampus dentat girusundaki (DG) subgranüler bölge, diğeri lateral ventriküllerin subventriküler bölgesidir. Hipokampus DG'sinde üretilen yeni nöronlar fonksiyonel olarak olgun devrelere entegre olurlar, özellikle öğrenme ve hafıza fonksiyonu olmak üzere kognisyon ve emosyonel kontrole katkıda bulunurlar. Bu katkının nasıl gerçekleştiği hala açık değildir ve yoğun olarak araştırılan önemli bir konudur. Hipokampal nörogenezin hem yaşla birlikte hem yaşa bağlı hafızanın bozulması ile karakterize nörodejeneratif hastalıklarda azaldığı bilinmektedir. Hipokampal nörogenezin hafıza fonksiyonuna katkısını anlamak ve nörogenezi etkileyen faktörleri araştırmak bu nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu ya da tedavi edici yaklaşımlar için önem kazanmıştır. Hipokampal DG'de üretilen yeni nöronların olgunlaşma süreçlerindeki elektrofizyolojik özellikleri (olgun nöronlara göre daha kolay uyarılabilir olmaları) sayesinde patern ayrımı (hipokampusa gelen benzer bilgilerin ayrı sunumları yapılarak örtüşmelerinin engellenmesi) yaparak spasyal ve epizodik hafıza fonksiyonuna katkıda buldukları düşünülmektedir. Bu derlemede hipokampal nörogenezin nasıl oluştuğunu, nörogenez sürecine etkili faktörleri ve hafıza fonksiyonunda nörogenezin rolünü mevcut literatüre dayanarak açıklamaya çalışacağız.

**Anahtar Kelimeler:** Erişkin hipokampal nörogenez, dentat girus, öğrenme ve hafıza, patern ayrımı

### Summary

Adult hippocampal neurogenesis is the lifelong production of new functional neurons from neural stem cells in the adult brain. Production of neurons in the adult brain is limited to two areas. One of these is the subgranular region in the hippocampus dentate gyrus (DG), the other is the subventricular zone of the lateral ventricles. New neurons produced in the hippocampus DG functionally integrate into mature circuits, and contribute to cognition and emotional control, learning and memory functions in particular. It is still unclear how that contribution occurs and a key issue that is being intensively investigated. Hippocampal neurogenesis declines both with age and in neurodegenerative diseases characterized by deterioration of memory. Understanding the contribution of hippocampal neurogenesis to memory function and investigating factors that affect neurogenesis have gained importance for protective or therapeutic approaches against these neurodegenerative diseases. It is suggested that new neurons produced in the DG contribute to spatial and episodic memory function by pattern separation (prevent overlapping of similar information by making separate presentations) through their electrophysiologic properties (being stimulated easier than mature neurons) in the maturation process. Hippocampal neurogenesis is important in episodic and spatial memory formation. In this review we will try to explain how hippocampal neurogenesis occurs, factors that affect the neurogenesis process, and the role of neurogenesis in memory function based on the present literature.

**Keywords:** Adult hippocampal neurogenesis, dentate gyrus, learning and memory, pattern separation

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Gülay Üzümlü, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 414 20 00-32601 E-posta: gulayuzum@gmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 11.01.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.03.2016

©Telif Hakkı 2016 Türk Nöroloji Derneği  
Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

## Giriş

Nörogenez, beyinde nöral kök hücrelerden fonksiyonel nöron oluşmasını ifade eder. Uzun yıllar boyunca nörogenezin prenatal dönem ile kısıtlı olduğu düşünülmüş ve erişkin dönemde beyin yeni nöron üretemeyeceği dogması kabul edilmiştir. Ancak şu anki bilgilerimize göre fizyolojik koşullarda erişkin memeli beyinde iki bölgede nörogenez yaşam boyu sürmektedir. Bunlar, hipokampusta dentat girusun (DG) subgranüler bölgesi (SGZ) ve lateral ventriküllerin subventriküler bölgesidir (SVZ) (1). SVZ'de üretilen olgunlaşmamış nöronlar uzun mesafelere göç ederek olfaktör bulbusta çeşitli lokal internöron gruplarına farklılaşırlar. Buna karşılık, SGZ'deki nöral progenitör hücre popülasyonundan üretilen yeni nöronlar hemen bitişikteki DG'nin granüler tabakasının nöronları olan eksitator granüler hücreleri oluştururlar (1). Son zamanlarda SVZ'den kaynaklanan nöronların diğer memelilerde olfaktör bulbusa entegre olduğu, insanlarda ise bu nöronların SVZ'ye bitişik striatuma entegre oldukları da bildirilmiştir (2).

Erişkin memeli beyinde belirli bölgelerde bulunan nöral kök hücrelerin mitoz bölünme kapasitesinin olması ve yeni oluşan hücrelerin nöronlara farklılaşıp mevcut devrelere entegre olabildiklerinin gösterilmesi sinirbilim alanında önemli bir adım olmuştur. Hipokampusun öğrenme ve hafıza oluşumunda kritik bölge olması, aynı zamanda erişkin nörogenezinin hipokampusta gerçekleşiyor olması nörogenezin hipokampus fonksiyonundaki önemine dikkat çekmiştir.

Hipokampus, epizodik hafıza ve spasyal hafıza oluşumunda çok önemli bir yapıdır (3). Mevcut bilgilerimize göre öğrenme ve hafıza oluşumunun hücrel ve moleküler mekanizmaları hipokampusta oluşan uzun süreli potansiyasyon (LTP) ile açıklanmaktadır. LTP, presinaptik bir nöron veya sinir yoluna gelen nöral aktivite frekansının artışına bağlı olarak sinaptik bağlantı gücünün ve sayısının kalıcı olarak artırılması anlamına gelir (4). Ancak giderek artan sayıda çalışma, öğrenme sürecinde LTP'nin sinaptik bağlantıları güçlendirmenin yanı sıra hipokampustaki yeni nöronların oluşumunu da teşvik ettiğini göstermiştir (4). Ayrıca LTP'nin genç nöronlarda olgun nöronlara göre daha kolay indüklenmesi ve daha yüksek amplitüdü olması nedeniyle yeni üretilen nöronların hipokampusta sinaptik plastisiteyi artırdığı da bildirilmiştir (5).

Hipokampus DG'ye sürekli yeni nöronların katılması sonucu hafızadan sorumlu nöral ağ sürekli değişir (6). Bu nedenle, hipokampus ve DG dinamik bir yapıya sahiptir. Hafızadan sorumlu nöral ağın dinamik yapısı nörogenez hızı ve hipokampusla ilişkili davranışlardan etkilenir. Örneğin; öğrenme, egzersiz, çevre zenginleştirme nörogenezini artırırken hafızayı da iyileştirir (6). Buna karşılık hafıza için olumsuz etkileri olan stres, yaşlanma ve birçok hastalık da nörogenezini azaltır (6).

Yaşa bağlı nörogenezde azalma ile kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın korelasyonu (7) nörogenez ve kognitif fonksiyonlar ilişkisini güçlendiren bulgular olmasına rağmen, bu ilişki halen tam olarak anlaşılabilirliği değildir. Son yıllarda bu konudaki birçok soruya cevap arayan çalışmalar yoğun bir şekilde yürütülmektedir. Yeni nöronların mevcut hipokampal devrelere entegrasyonu hipokampus ile ilişkili davranışlara etki ediyor mu? Eğer ediyorsa nasıl? Neden yeni nöronlar üretilmeye devam ediyor? Nörogenezin inhibisyonu zararlı mı? Farmakolojik ve davranışsal müdahaleler yoluyla nörogenezin artırılması yararlı

olabilir mi? Bu bağlamda çalışmalar, normal yaşlanmaya bağlı öğrenme ve hafıza bozukluklarına, ve Alzheimer hastalığı gibi hafızanın bozulması ile karakterize hastalıklara karşı koruyucu ve tedavi edici yöntemlerin geliştirilmesi bakımından yararlı olacaktır. Bu derlemede biz erişkin hipokampal nörogenezini ve bu süreçte rol oynayan temel faktörleri tanımlamaya, öğrenme ve hafıza oluşumunda nörogenezin önemini mevcut literatür ışığında açıklamaya çalışacağız.

## Erişkin Hipokampal Nörogenez

Erişkinlerde hipokampal nörogenez, beyin hipokampus DG bölgesinde yaşam boyu yeni nöronların üretilmesidir. Nörojenik niş, kendini yenileyen ve farklı hücre tiplerine (glial hücreler ve nöronlar) farklılaşma potansiyeline sahip nöral progenitör/kök hücreleri içeren lokal mikroçevreyi ifade eder. Hipokampus DG'deki SGZ erişkin beyinde bulunan iki nörojenik nişten biridir (1). İlk olarak Altman ve Das (8) ikilisi 1965'te erişkin sıçan hipokampus DG'de yeni nöronların oluştuğunu göstermişlerdir. Bu öncü çalışmadan sonra nörogenezin fonksiyonel rolünü araştıran çalışmalar hız kazanmıştır. Bölünebilen hücreleri işaretleyen timin analogu 5-bromo-2'-deoksiuridin'in (BrdU) 1990'lı yıllarda keşfedilmesini takiben Heather Cameron ve Elizabeth Gould'un erişkin sıçanlarda hipokampal nörogenezini kesin olarak göstermesi, nöral nükleer antijen (NeuN) gibi protein belirteçleri ile erişkin doğumlu yeni nöronların işaretlenebilmesi bu alandaki kanıtları güçlendirmiştir. Daha sonraki yıllarda erişkin nörogenezin varlığı insan dahil olmak üzere birçok farklı türde gösterilmiştir (9). Eriksson ve ark. (10) 1998'de BrdU ve nöronal belirteçler verilmiş hastalardan alınan postmortem beyin dokularını incelemişler ve erişkin insan beyni DG'de nörogenezini göstermişlerdir.

Erişkinlerde hipokampal nörogenez SGZ'deki nöral progenitör hücrelerin proliferasyonu ile başlar (11). Nöral progenitör hücrelerin çok azı gliaya olmak üzere çoğu DG'deki granüler hücrelere farklılaşır (6). Yenidoğan DG hücrelerinin fizyolojik ve morfolojik olarak olgunlaşma süreçlerine bakıldığında, nöronal farklılaşmalarının ve DG granüler hücre tabakasına kısa mesafelerde göçlerinin ilk haftada başladığı görülmektedir (6). Mevcut nöral ağa henüz sinaptik olarak entegre olmamışlardır ve  $\gamma$ -aminobutirik asit (GABA) ile aktive olurlar (12). İkinci haftada bu hücreler biraz daha nöron karakteri kazanmış olurlar, dendritleri moleküler tabakaya, aksonları hilustan CA3'e doğru yönlendirilerek yosunsu lifleri oluştururlar. Ancak hala tam olarak olgun nöron sayılmazlar, membran dirençleri yüksektir ve ateşlenme özellikleri farklıdır. Moleküler tabakada yeterince dendritik spinleri olmadığından, glutamaterjik girdiler henüz yoktur (6). İlginç olarak, lokal çevrede bulunan GABA bu hücrelerde  $Na^+-K^+-2Cl^-$  ko-taşınıcılar aracılığı ile nöral depolarizasyona neden olur. Bu dönemde GABA erişkin doğumlu hücrelerin olgunlaşması ve sağkalımı için gereklidir (6,12). GABA-bağımlı depolarizasyona sıklık adenozin monofosfat yanıt elemanı bağlayıcı protein aracılık eder. Anlaşılacağı üzere, GABA, nörogenez sürecinde kritik nörotransmitterdir. Normalde inhibitör nörotransmitter olan GABA, bu süreçte yeni oluşan nöronları eksite eder, böylelikle mevcut devrelere entegrasyonları için onları hazırlar. Yenidoğan DG hücreleri üçüncü hafta lokal nöral ağlar ile afferent ve efferent bağlantılar kurarlar. Entorinal korteksten (EK) gelen perforan yol afferent akson lifleri ile sinapslar oluşturmaya başlarlar. Sinaptik

entegrasyonla birlikte glutamaterjik sinaptik girdiler başlar ve eksitator olan GABA girdileri inhibitör özellik kazanmaya başlar (6). 4-6. haftalarda DG hücrelerinin uyarılabilirlikleri yüksektir, LTP için daha düşük eşik değer ve daha yüksek LTP amplitüdü gösterirler ve olgun DG hücrelerinden daha kuvvetli sinaptik plastisite sergilerler. Sekizinci haftada yeni doğan DG hücreleri temel fizyolojik ve sinaptik plastisite özellikleri ile erişkin DG hücrelerinden farksız olurlar (6).

Yeni nöronların oluşumu ve gelişimi sürecinde diğer beyin kimyasalları da rol oynar. Bunların en önemlilerinden biri beyin türevi nörotrofik faktördür (BDNF). BDNF, hipokampal öncü hücrelerin nöronlara farklılaşmasının tetiklenmesi ve sağkalımında etkilidir (13). Diğer büyüme faktörlerinden fibroblast büyüme faktörü-2'nin ve epidermal büyüme faktörünün de proliferasyonu uyardıkları saptanmıştır (14).

Yenidoğan granüler hücrelerin fonksiyonu henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bu hücrelerin erken olgunlaşma dönemindeki (6. hafta öncesindeki dönem) özgün elektrofizyolojik özellikleri, öğrenme ve hafıza fonksiyonunda önemli olabileceklerini düşündürmektedir. Bir olayın gerçekleşmesi sırasında LTP indüksiyonu için düşük eşik değere sahip olan genç nöronların kodlama, depolama ve bir olayı zamansal olarak diğeri ile ilişkilendirmede rol oynadığı öne sürülmüştür (15,16). Ayrıca, erişkin hipokampal nörojen ile anksiyete, depresyon dahil olmak üzere psikiyatrik bozukluklar arasında da bir bağlantı vardır. Sürekli strese maruz kalma sadece maladaptif korku tepkilerini ve depresyonu indüklemekle kalmaz, aynı zamanda hipokampal nöron üretimini ve sağkalımını azaltır (17). Stresin neden olduğu hipokampal nörojenindeki azalmanın depresyondaki atakların nedeni olabileceği ileri sürülmüştür. Depresyonda serotonin düzeyini artıran tedavilerin DG'de nöron üretimini ve yenidoğan nöronların sağkalımını güçlendirdiği bildirilmiştir (1). Stresin nörojenin baskılayıcı etkisi, muhtemelen glukokortikoid düzeyindeki artışa bağlıdır (1).

## Erişkin Hipokampal Nörojenin Etki Eden Faktörler

Erişkinlerde hipokampal nörojen çoklu basamaklardan oluşan bir süreçtir. Bu süreç öncül hücrelerin proliferasyonu ile başlayıp, farklılaşarak nöral fenotip kazanma ile devam eder. Apoptozisten kaçan (sağ kalan) yeni nöronların göçü, morfolojik ve fizyolojik olgunlaşmalarının tamamlanmasından sonra fonksiyonel olarak mevcut devrelere sinaptik entegrasyonları gerçekleşir (1). Son 20 yılda yapılan araştırmalar erişkin nöral progenitör hücreleri etkileyebilen çeşitli faktörler olduğunu göstermiştir. Bunlar arasında büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler, nörotrofinler, steroidler, ekstrasellüler matriks molekülleri gibi ekstresek faktörlerin yanı sıra transkripsiyon faktörleri ve sinyal iletili yollarının düzenleyicileri gibi hücre içi intrinsek faktörler sayılabilir.

Erişkinlerde nörojenin çeşitli davranışsal faktörlerle de dinamik olarak düzenlenir. Deney hayvanlarında, fiziksel aktivite ve çevre zenginleştirme gibi manipülasyonlar, yenidoğan granüler hücrelerin sayısını ve sağkalımını artırdığı gibi kognitif fonksiyonları da iyileştirmiştir. Buna karşın, yaşlanma ve stresin proliferasyon ve sağkalım fazlarını etkileyerek nörojenin azalttığı ve hipokampus bağımlı davranışları bozduğu gösterilmiştir (6).

Progenitör hücrelerin nörojenin dışında beyinde başka alanlara transplantasyonu nörojenin mümkün kılmamıştır. Bu da nörojen için mikroçevrenin önemini göstermektedir. Nörojenin niş kan damarları etrafında lokalizedir ve bu durum sistemik çevre ile iletişime olanak sağlar. Sağlıklı yaşlı bireylerin plazma ve serebrospinal sıvılarında arttığı bilinen belirli kemokinlerin nörojenin azalttığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Bu durum merkezi ve periferik faktörlerin nörojenin nişini etkileyerek nörojenin modüle edebileceğini düşündürmüştür.

Erişkin DG'de mikroglia hilusa ve granüler hücre tabakası sınırına yayılmış şekilde bulunur (18). Mikroglia nörojenin nişinin önemli bir bileşenidir. Nörojenin sürecinde apoptotik hücreleri ortadan kaldırmanın yanında salgıladıkları faktörlerle proliferasyonu, farklılaşmayı ve nöronların sağkalımını etkileyebilirler. Mikroglialın nörojenin nişine katkısının büyük ölçüde nörotrofik faktör [BDNF, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)], sitokin ve kemokin salgılarına bağlı olduğu düşünülmektedir (18). BDNF, nöral kök hücrelerin proliferasyonunu ve nöronal sağkalımını uyaran en önemli nörotrofik faktör olmasının yanı sıra hafıza oluşumunda da önemlidir. BDNF düzeyi hipokampusta çok yüksektir, özellikle DG granüler hücrelerinin çekirdeklerinde lokalizedir. BDNF reseptörü nöral kök hücre üzerinde eksprese edilir. Biz de bir çalışmamızda, kalori kısıtlaması uyguladığımız adölesan dişi sıçanlarda nörojenin artışı ile hipokampal BDNF artışının ve spasyal hafızada iyileşmenin korelasyonunu gösterdik (19). Ayrıca yaşla birlikte hipokampusta BDNF düzeyi ve reseptörlerinin azalması, bununla birlikte nörojenin, öğrenme ve hafıza fonksiyonunun bozulması (20) BDNF-nörojenin-hafıza ilişkisini güçlendiren kanıtlardır.

Mikrogliaya ek olarak, hipokampal astrositler de salgıladıkları pronörojenik faktörlerle nöral kök hücreleri güçlü bir şekilde uyarırlar (18). IGF-1 ve vasküler endotel büyüme faktörü gibi nörojenin teşvik ettiği bilinen hipokampal büyüme faktörlerinin düzeyleri yaşlı sıçanlarda, genç sıçanlara göre belirgin olarak düşer. Yaşlı hipokampustaki astrositlerin değişmiş profilleri ve salgıladıkları pronörojenik faktörlerin azalmış olması, astrositlerin nörojenin nişinin korunmasına katkı sağladığını ve hipokampal nörojenin yaşla birlikte azalmasının astrositlerin salgıladıkları pronörojenik faktörlerin düşüşü ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (18). Astrosit metabolizması sonucu oluşan adenozin trifosfat nöral kök hücrelerin proliferasyonunu uyaran diğer bir önemli sinyal molekülüdür (21). Astrositlerin fiziksel olarak desteklediği kan damarları endotel hücrelerinin salgıladığı bir miktar BDNF'nin de nörojenin katkı sağladığı gösterilmiştir (22).

Nöral progenitör hücrelerin kan damarlarına yakın bulunması proliferasyon, nöronal farklılaşma ve sağkalımın uyarılmasında önemli ekstresek faktörlerin bu hücrelere damarlar aracılığıyla ulaşabildiklerini düşündürmüştür (18). Egzersizin nörojenin artırdığına dair çok sayıda çalışma vardır. Örneğin; istemli koşunun DG'de serebral kan akımını artırmak suretiyle nörojenin potansiyel uyarıcısı olduğu bildirilmiştir (1). Son yıllarda mekanizması tam olarak net olmasa da kalori kısıtlamasının da nörojenin artırabileceğine dair raporlar mevcuttur (7). Biz de daha önce de bahsettiğimiz çalışmamızda adölesan dönemde uyguladığımız %15 düşük kalorili diyetin erişkin dönemde normal diyetle beslenilse bile hipokampal nörojenin artırdığını saptadık (19). Bulgularımız düşük kalorili diyetin hipokampus

BDNF düzeyini artırarak nörogenezi artırdığını düşündürdü. Aynı zamanda çalışmamızda nörogenez artışına paralel olarak hipokampus DG'sinde endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) da artmış olduğunu immünohistokimyasal olarak gösterdik. eNOS'un damarlarda vazodilatasyona neden olarak kanlanmayı artırdığı bilinmektedir. Yayınlanmamış bu bulgumuz, hipokampal nörojenik nişte eNOS aracılığı ile kan akımının artmış olmasının proliferasyonu uyaran faktör olduğunu düşündürmüştür.

Erişkinlerde hipokampal nörogenez, nöral ağ etkinliğinin yapay indüksiyonu ile de modüle edilebilir. Örneğin; perforan yolun yüksek frekansla uyarılması yoluyla DG'de LTP'nin indüklenmesi, SGZ'deki nöral progenitör hücrelerin proliferasyonunu artırmış ve 1-2 haftalık erişkin doğumlu DG hücrelerinin sağkalımını güçlendirmiştir (15). Beyinde kısa bir nöbete neden olan ve birçok emosyonel bozukluğa karşı tedavi edici etkileri olan elektrokonvülsif şok, aynı zamanda nöral progenitör hücrelerin proliferasyonunu ve SGZ'de nörogenezi artırmıştır (15). Hasta insanlarda ve nörolojik bozukluklara sahip hayvan modellerinde gözlemlendiği üzere, erişkinlerde hipokampal nörogenezdeki değişimlerin anormal nöral devre aktivitesine neden olarak patogeneze rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Örneğin; ilaçla indüklenmiş nöbetlerin nöral progenitör hücre proliferasyonunu artırabileceği, erişkin doğumlu granüler hücrelerde morfolojik anormalliklere, bu hücrelerin ektopik göçlerine neden olabileceği ve entegrasyonlarını hızlandırabileceği rapor edilmiştir (15). Sonuçta, hipokampal nörogenez hızının değiştirilmesinin patolojik durumlara yol açıp açmadığı konusu henüz açık değildir (15).

### Erişkin Hipokampal Nörogenezin Hipokampusun Öğrenme ve Hafıza Fonksiyonlarındaki Rolü

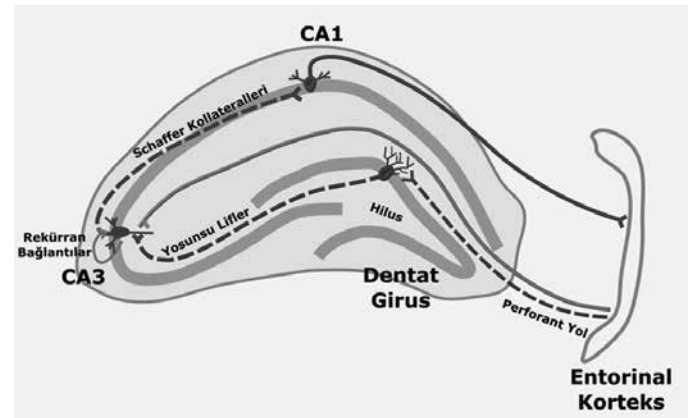
Hipokampus öğrenme, hafıza ve spasyal kodlama gibi yüksek beyin fonksiyonlarına aracılık eder (3). Hipokampusun aracı olduğu deklaratif hafıza epizodik ve semantik hafıza olmak üzere ikiye ayrılır (23). Epizodik hafıza, bir olayın ne zaman, nerede gerçekleştiği ve nasıl bir olay olduğu hakkında içeriksel bilgiyi kapsar. Yeni bilgilerin öğrenilmesi, kodlanması, konsolide edilmesi, eskilerle ilintilenmesi ve bağlantı kurularak geri çağırılması sonucu anılar hatırlanır. Semantik hafıza ise dünyaya ait gerçekler hakkındaki bilgiyi içerir (24). Hipokampus hasarı, yeni bilgi öğrenilmesini engellediği gibi hasardan önce öğrenilen bilgilerin hatırlanmasını da güçleştirir. Ancak çok eski bilgilerin hatırlanması bozulmaz. Bu da hipokampusun bilgiyi kodladığı, konsolide ettiği (kısa süreli hafızadan uzun süreli hafızaya aktarma işlemi) ve hipokampus dışı bölgelere transfer ettiğinin göstergesidir. Hipokampus kortikal alanlarda depolanmış hafıza traselerinin indekslenmesinden de sorumludur (25,26).

Daha önce ifade ettiğimiz gibi hipokampus erişkin dönemde beyinde nörogenezin gerçekleştiği iki bölgeden biridir (1). Öğrenme ve hafızadan sorumlu yapı olan hipokampusta yeni nöron üretiminin keşfedilmesi, araştırmacıları hipokampusun fizyolojisi ve patolojilerinde yeni nöronların oynadığı rolü araştırmaya yöneltmiştir. Erişkin hipokampal nörogenezin öğrenme-hafıza fonksiyonuna katkısı olduğu konusunda araştırmacılar hemfikirdir. Ancak bu katkının mekanizması tam olarak açık değildir. Bilgisayarlı simülasyon modellerinin ve deneysel çalışmaların (transgenik hayvanlar ya da nörogenezin inhibisyonu veya artırılması şeklindeki manipülasyonlar) bulguları

erişkin dönemde nörogenezin gerçekleştiği hipokampusun DG bölgesinin yeni bilgilerin öğrenilmesi, benzer bilgilerin patern ayrımı, ayrı hafızaların oluşumu ve konsolide edilmesinde görevli olduğunu göstermiştir. Patern ayrımı epizodik hafıza için önemli bir özelliktir ve erişkin hipokampal nörogenez ile sağlandığı düşünülmektedir. Hipokampus DG'ye benzer olaylar veya deneyimlerin içeriklerindeki spasyal ve temporal ilişkilerin ayrı sunumlarını hazırlayarak benzer olayların örtüşmesini önler ve farklı anılar halinde sunumuna olanak sağlar (patern ayrımı) (15).

### Hipokampal Devreler

Nöral bilginin işlenmesinde hipokampusun her bir bölgesinin ve bölgeler arası bağlantıların rol oynadığı bilinmektedir. Hipokampal ağın omurgasını EK, DG, CA3 ve CA1 arasındaki bağlantıları içeren trisinaptik devre oluşturur (Şekil 1). DG, hipokampusta anahtar konumdadır. Kortikal girdiler hipokampusa DG'den girer. EK'den gelen uyarılar glutamaterjik eksitator sinaptik bağlantılarla DG granüler hücreleri dendritlerine yayılır (perforan yol). Trisinaptik halkanın ikinci yolu DG'nin CA3 ile yaptığı sinaptik bağlantıdır. DG granüler hücrelerinin aksonları CA3'teki piramidal hücrelerle yosunsu lifler aracılığıyla seyrek fakat güçlü bağlantılar yapar. CA3 piramidal nöronlarından Schaffer kollateralleri ile CA1 piramidal nöronlarının dendritlerine yayılım ile trisinaptik yol tamamlanır (27). Hipokampustaki diğer bağlantılar şöyledir: DG granüler hücreleri lokal internöronlar ile bağlantı kurar. Bu internöronlar granüler hücrelere feedback inhibisyon sağlar. EK'dan gelen perforan yol CA3 piramidal hücreleri ile de bağlantı kurar. CA3, DG'ye göre EK'dan daha yoğun ama muhtemelen daha zayıf bağlantılar alır. CA3'ten DG'ye geri dönen bağlantılar dışında CA3 piramidal nöronların akson kollaterallerinin kendi kendini kuvvetlendiren rekürren bağlantıları bulunur. Ayrıca EK'dan aksonlar CA1'e de yayılır. CA1'den ya direkt olarak çeşitli kortikal alanlara (prefrontal,



**Şekil 1.** Hipokampal devrenin omurgasını oluşturan entorinal korteks, dentat girus, CA3, ve CA1 arasındaki bağlantıları içeren trisinaptik devre (kesikli çizgilerle gösterilmiştir). Entorinal korteksten kaynaklanan liflerin bir kısmı doğrudan CA3'e ulaşırken, bir kısmı ise dentat girusa ulaşır (perforan yol). Dentat girusun granüler nöronları hilustan geçerek CA3'e yönelir (yosunsu lifler). CA3 nöronları aksonlarını CA1'e gönderir (Schaffer kollateralleri). CA1 nöronlarının aksonları ise entorinal kortekse geri döner. Ayrıca CA3 içinde tekrarlayan (rekürren) bağlantılar vardır.

anterior singulat, orbitofrontal gibi) ya da EK üzerinden bu alanlara projeksiyon vardır; yani CA1 hipokampustan çıkış bölgesidir. Böylece beynin çeşitli kısımlarından bilgi EK üzerinden hipokampusa gelir, işlenir, konsolide edilir ve bütün beynin aktivitesini etkilemek için EK'ye geri döner (27).

Trisınaptik devre kodlama sırasında aktif rol oynar. Perforan yol ile DG'ye uğramadan CA3 ve CA1'e giden bağlantılar ise geri çağırma sırasında baskındır. DG'den yosunsu liflerle CA3'e giden projeksiyonların yeni ve ayırıcı kodların yaratılmasını yürüttüğüne ama yeniden aktivasyon için gerekli olmadığına dair kanıtlar vardır. CA3'teki rekürren bağlantılar ise oto-assosiyasyon ağı olarak çalışır. Bu bağlantılar sayesinde CA3 kendisine sunulan bilgilerin kuvvetlenip depolanmasını sağlar ve EK'den gelen aktivasyona dayanarak kayıtlı paternleri geri çağırma görevi görür (28).

Perforan yolu uyaran nispeten yüksek frekanslar (5-10 Hz) DG üzerinden CA3 ve CA1 bölgelerinde polisınaptik aktivasyon oluşturmak için gereklidir ve DG'de LTP indüksiyonu için optimumdur. Düşük frekanslar ise (0,2 Hz) CA3 ve CA1'i eksite etmek için yeterliken DG hücrelerinin aktivasyonu için yetersizdir. Nitekim bir hayvan keşif davranışı gösterirken, hipokampus, osilatör teta frekansında (yaklaşık 6-8 Hz) ateşleme gösterir (29). Hipokampus teta aktivitesinin hızlı öğrenme ile ilişkili olduğu bilinmektedir (28) ve DG'deki nörogenez hipokampus teta aktivitesine katkıda bulunur (30). DG'nin geri çağırmadan ziyade konsolidasyonda rolü olduğunun bir başka kanıtı da hipokampal yosunsu lif sinapsları inaktive edildiğinde spasyal hafıza oluşumu bozulurken Morris Su Labirenti'nde geri çağırmanın bozulmamasıdır (31).

## Patern Ayırımı

Patern ayırımı bilgisayar modellerinde benzer girdilerin ayrı çıktılara dönüştürülmesi olarak tanımlanır. Anılar arasında girişimin engellenmesini sağlayan patern ayırımı bilgi işlemede önemli bir adım olarak kabul edilir. Belirli bir olay için çıktı yapan nöronların ateşleme paterni girdiyi gönderen nöronların ateşleme paterninden farklıysa o ağı bir ayırıcı gibi davrandığı söylenebilir. Bu ayırım ateşleme hızının ya da ateşleme yapan nöron gruplarının değiştirilmesiyle gerçekleştirilebilir (15).

DG'nin ve erişkin doğumlu nöronların patern ayırımı fonksiyonundan sorumlu tutulmasının nedenleri şunlardır: DG'deki granüler hücrelerin sayısı, DG'ye projekte olan EK hücrelerinin sayısından beş kat daha fazladır. Bu diverjan özellik sayesinde EK üzerinden hipokampusa gelen kortikal girdiler DG'de geniş dağılım (ortogonal) gösterirler. DG'nin granüler hücreleri lokal internöronlar aracılığıyla ileri ve geri beslemeli inhibisyon alır (15). Her bir granüler hücre yüzlerce EK nöronundan girdi alırken bazal inhibisyon düzeyi de yüksektir. Böylece spesifik olarak sadece fazla girdi alan nöronlar aktive olur. Zayıf uyaranlarla aktive olan nöronlar geri beslemeli inhibisyon sonucu baskılanır. Bu sıkı ayarlama sayesinde, her EK girdisi (benzer de olsa her girdi) farklı DG popülasyonunun aktive olmasını sağlar (seyrek kodlama) (6). Yaşam boyunca devam eden nörogenez bu farklı DG popülasyonlarının kaynağıdır. Yüksek plastisite yeteneğine sahip yeni nöronlar devreye eklenirken mevcut nöronların ölümüyle devrenin daha fazla büyümesini engelleyen homeostatik mekanizma olduğu da ileri sürülmektedir.

Deneyimler gerçekleşirken en çok aktive olan DG granüler hücreleri patlayıcı ateşleme yaparlar ve tek başlarına hedef CA3 piramidal nöronlarında aksiyon potansiyeli oluşumunu indüklerler. Bu sırada, zayıf şekilde aktive olan granüler hücrelerin oluşturduğu dikenler hedef hücrelerin ateşlemesini sağlayamazlar, ama CA3 internöron popülasyonu üzerinde nispeten daha güçlü etki oluştururlar. Bu da CA3 ağının genel inhibisyon düzeyini yükseltir (6). Böyle bir sistem yalnızca en çok aktive olan hücrelerden girdi alan CA3 nöronlarının aktive olmasını, diğer CA3 nöronlarının ise baskılanmasını sağlar (6). Böylece hipokampusa gelen çok benzer bilgiler DG'de patern ayırımı yapılarak (ayrı ayrı kodlanarak) CA3'e gönderilir. CA3'de birbirleriyle ilintili ama ayrı hafızalar haline getirilir, yani patern tamamlanır (32). CA3'ten olgunlaşmamış nöronlara geri projeksiyonlar DG granüler hücrelerinin seyrek kodlamasını da kolaylaştırır (33).

Olgunlaşmamış nöronların elektrofizyolojik özellikleri (yüksek uyarılabilirlik düzeyleri) başka bir hipotezi de doğurmuştur. Buna göre, aynı anda gerçekleşen olaylar aynı olgunlaşmamış granüler hücre popülasyonunu, günler/haftalar sonra gerçekleşen olaylar ise başka bir olgunlaşmamış granüler hücre kümesini uyarır. Böylece farklı granüler hücre popülasyonları farklı zamanlarda gerçekleşen olayları temsil ederler ve temporal ayırma katkıda bulunurlar (34).

DG'nin patern ayırımı yaptığını kanıtlayan *in vivo* çalışmalar da mevcuttur. DG hasarı olan kemirgenlerle yapılan davranışsal çalışmalarda, DG'nin patern ayırımındaki rolü gösterilmiştir (35,36). Benzer şekilde, son fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında DG/CA3 bölgesindeki aktivitenin patern ayırımı ile korelasyonu bildirilmiştir (34). Ayrıca, nörogenez engellendiğinde hayvanların korku koşullanması testinde benzer içerikleri ayırt edemedikleri gösterilmiştir (35). Nörogenezi artıran manipülasyonlar ise, konum ayırımı ve bağlamsal korku koşullanmasında performansı güçlendirmiştir (37). Bunlara ek olarak normal yaşlanmada ve orta dereceli kognitif engelli hastalarda patern ayırımı bozukluğu bildirilmiştir (35). Bu çalışmalarda hipokampal nörogenezi uyaracak farmakolojik stratejilerin yaşa bağlı patern ayırımı bozukluğuna potansiyel tedavi yaklaşımı olabileceği ileri sürülmüştür.

## Patern Ayırımına Aracılık Eden Moleküler Mekanizmalar

DG'de patern ayırımının altında yatan moleküler mekanizmalar tam olarak açık olmasa da BDNF'nin rolünün önemli olduğu bildirilmiştir. Bir fikre göre, benzer sunumların ayrıştırılmış şekilde depolanması için, paternleri kodlayan DG nöronlarının CA3 ile olan bağlantılarının stabilize edilmesi ve güçlendirilmesi gerekir. Konsolidasyon süresince aktivite paternleri tekrarlanarak bağlantıları güçlendirecek gen ekspresyonu programının aktive edildiği düşünülmüştür. BDNF'nin, geri çağırma sırasında yeniden aktive olacak bağlantıların kuvvetlenmesini teşvik eden faktör olduğu hipotezi öne sürülmüştür (38).

Olgunlaşmamış erişkin doğumlu nöronlar yüksek plastisite yetenekleri ile DG'ye gelen spasyal bilgi girdilerine daha hızlı yanıt verebilirler. Bu hızlı yanıt, hipokampustaki mevcut BDNF düzeyine duyarlı olabilir. Nitekim BDNF reseptörü olan tropomiyozin reseptör kinaz B'nin (TrkB) progenitör hücrelerde ablasyonu sinaptik plastisite ve davranış üzerine etkili olmuştur. Bu sonuçlara göre patern ayırımı sırasında BDNF olgunlaşmamış

hücrelerde TrkB reseptörlerini aktive ediyor olabilir. Bu nedenle DG'de BDNF ekspresyonu benzer sunumların kodlanması için gerekli olabilir. Bir çalışmada patern ayırımına dayanan bir görevde BDNF'nin gerekli olduğu, aynı görevin patern ayırımına gereksiniminin yüksek olmadığı bir versiyonunda ise BDNF'nin etkili bir faktör olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada DG'deki BDNF inhibe edilerek patern ayırımının bozulduğu gösterilirken, daha sonra DG'ye BDNF enjekte edilerek patern ayırımının gelişmesi sağlanmıştır. Ayrıca BDNF bağımlı patern ayırımının kodlama, konsolidasyon, depolama sırasında gerçekleştiği, geri çağırma sırasında gerçekleşmediği gösterilmiştir (38).

Başka bir çalışma, DG'de hızlı patern ayırımı için N-metil-D-aspartik asit aracılı plastisitenin gerekliliğini göstermiştir (39). Diğer yandan bizim de daha önce gösterdiğimiz gibi kolinerjik sistem öğrenme ve hafıza fonksiyonunda önemlidir (40). Kolinerjik sistem, bilgilerin epizodik hafızaya kodlanmasında rol oynar. Düzgün hipokampal fonksiyon için gerekli olduğu kabul edilen hipokampal tetra ritmini düzenleyen en önemli girdinin septumdan gelen kolinerjik inervasyon olduğu bildirilmiştir (41). Ayrıca bazal ön beyinde kolinerjik nöronların eksikliği, DG SGZ'de doublecortin immüno pozitif hücrelerin sayısını azaltmıştır. Doublecortin spesifik olarak olgunlaşmamış nöronlarda ekspres edilir (41).

### Konsolidasyonda Erişkin Hipokampal Nörogenezin Rolü

Öğrenilmiş bilginin uzun süreli hafızaya atılırken konsolide edilmesinde hipokampus gereklidir. Hafıza yalnızca kısa bir süre için hipokampusta depolanır. Daha sonra sistem konsolidasyonu adı verilen bir süreçle diğer beyin yapılarına (medial prefrontal korteks, orbitofrontal ve anterior singulat korteks gibi neokortikal yapılar) aktarılır (42). Devam eden nörogenezin, bilgiler hipokampus dışında kortikal yapılarda depolandıkça hipokampustaki eski bilgilerin temizlenmesine ve böylece hipokampusta yeni bilgilerin depolanmasına olanak sağlayan aktif bir süreç olduğu düşünülmektedir (27).

Erişkin doğumlu nöronlar yaklaşık 2,5 haftalık iken sinaps kurmaya başlarlar ve bu nöronların mevcut devrelere entegrasyonu birkaç hafta boyunca devam eder (43). Bu entegrasyon süresince yeni nöronlar mevcut granüler hücreler ile yarışır. Yüksek uyarılabilirlik düzeyine sahip olgunlaşmamış nöronların devreye eklenmesinin, devrenin daha fazla uyarılmasına neden olmaması için telafi edici değişimler meydana gelir. Bu telafi edici mekanizmalardan bazıları mevcut DG ve CA3 nöronlarında sodyum akımının azaltılması ve/veya potasyum akımının artırılması ya da reseptörlerin kaybı veya endositozu yoluyla uyarılabilirliğin azaltılmasıdır (43). Böylece yeni nöronların eklenmesi mevcut hipokampal bağlantıları zayıflatır. Sonuçta hipokampus dışına gönderilmiş eski anılar temizlenerek yeni bilginin depolanması için yer açılır (25). Frankland ve ark. (43) erişkinlerde devam eden hipokampal nörogenezi, hipokampustaki anıların temizlenme süreci olarak tanımlamışlardır. Bu durum hipokampusta "anı temizleme hipotezi" olarak anılmaktadır (44).

Kitamura ve ark. (42) tekerlek çevirme egzersizi ile artırılmış nörogenezin herhangi bir hafıza kaybı olmadan hafızanın hipokampus bağımlılığını ortadan kaldırdığını göstermiştir.

Bu sonuç anıların geri çağırılmasında, hipokampus bağımlı hafızanın yok olması ile hipokampus dışı bölgelerin (kortikal bölgeler) aktivasyonu arasındaki eşleşmenin önemli olduğunu göstermektedir. Erişkin nörogenezin yaşla azaldığı aynı zamanda yaşla ilintili spasyal hafızanın da bozulduğu bilinmektedir. Hipokampus DG'deki sınırlı depo kapasitesi dikkate alındığında, yaşlı hayvanlarda nörogenez azalması sonucu eski anıların temizlenmesi de azalacağından yeni bilgilerin kazanılması ve depolanması için hipokampustaki kapasitenin de azalacağı anlaşılmaktadır.

### Sonuç

İnsan beyni de dahil erişkin memeli beyninde nörogenezin keşfi, beynin sınırlı rejeneratif kapasitesi olduğu dogmasına karşı durduğu için çok dikkat çekmiştir. Erişkin nörogenezin gerçekleştiği beyin bölgelerinden biri hipokampus DG'dir. Hipokampus öğrenme ve hafıza fonksiyonundan sorumlu olan bölgedir. Yaşa bağlı kognitif fonksiyonları etkileyen nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde hipokampus fonksiyon bozukluğunun yattığı ileri sürülmektedir. Dolayısıyla hipokampusta üretilen yeni nöronların hipokampus fizyolojisi ve patolojisindeki rolünü araştırmak önemlidir. Erişkinlerde nörogenezin öğrenme ve hafıza oluşumuna etki mekanizmasını anlamak ve nörogenezi etkileyen faktörleri araştırmak yeni klinik kognitif güçlendiriciler geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

### Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: Zülal Kaptan, Dizayn: Zülal Kaptan, Literatür Arama: Zülal Kaptan, Gülay Üzüüm, Yorumlama: Zülal Kaptan, Gülay Üzüüm, Yazan: Zülal Kaptan, Gülay Üzüüm.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu derleme ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Bu derleme için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 2008;132:645-660.
2. Ernst A, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Perl S, Tisdale J, Possnert G, Druid H, Frisen J. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell* 2014;156:1072-1083.
3. Schmidt B, Marrone DF, Markus EJ. Disambiguating the similar: the dentate gyrus and pattern separation. *Behav Brain Res* 2012;226:56-65.
4. Bruel-Jungerman E, Davis S, Rampon C, Laroche S. Long-term potentiation enhances neurogenesis in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2006;26:5888-5893.
5. Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischofberger J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature* 2004;429:184-187.
6. Aimone JB, Deng W, Gage FH. Adult neurogenesis: integrating theories and separating functions. *Trends Cogn Sci* 2010;14:325-337.
7. Arslan-Ergul A, Ozdemir AT, Adams MM. Aging, neurogenesis, and caloric restriction in different model organisms. *Aging Dis* 2013;4:221-232.
8. Altman J, Das GD. Post-natal origin of microneurons in the rat brain. *Nature* 1965;207:953-956.

9. Curtis MA, Kam M, Faull RL. Neurogenesis in humans. *Eur J Neurosci* 2011;33:1170-1174.
10. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313-1317.
11. Zhao C, Teng EM, Summers RG, Jr, Ming GL, Gage FH. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *J Neurosci* 2006;26:3-11.
12. Pontes A, Zhang Y, Hu W. Novel functions of GABA signaling in adult neurogenesis. *Front Biol (Beijing)* 2013;8.
13. Waterhouse EG, An JJ, Orefice LL, Baydyuk M, Liao GY, Zheng K, Lu B, Xu B. BDNF promotes differentiation and maturation of adult-born neurons through GABAergic transmission. *J Neurosci* 2012;32:14318-14330.
14. Mudo G, Bonomo A, Di Liberto V, Frinchi M, Fuxe K, Belluardo N. The FGF-2/FGFRs neurotrophic system promotes neurogenesis in the adult brain. *J Neural Transm (Vienna)* 2009;116:995-1005.
15. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci* 2010;11:339-350.
16. Aimone JB, Wiles J, Gage FH. Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nat Neurosci* 2006;9:723-727.
17. Kaneko N, Sawamoto K. Adult neurogenesis and its alteration under pathological conditions. *Neurosci Res* 2009;63:155-164.
18. Aimone JB, Li Y, Lee SW, Clemenson GD, Deng W, Gage FH. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol Rev* 2014;94:991-1026.
19. Kaptan Z, Akgun-Dar K, Kapucu A, Dedeakayogullari H, Batu S, Uzum G. Long term consequences on spatial learning-memory of low-calorie diet during adolescence in female rats; hippocampal and prefrontal cortex BDNF level, expression of NeuN and cell proliferation in dentate gyrus. *Brain Res* 2015;1618:194-204.
20. Katoh-Semba R, Takeuchi IK, Semba R, Kato K. Distribution of brain-derived neurotrophic factor in rats and its changes with development in the brain. *J Neurochem* 1997;69:34-42.
21. Cao X, Li LP, Qin XH, Li SJ, Zhang M, Wang Q, Hu HH, Fang YY, Gao YB, Li XW, Sun LR, Xiong WC, Gao TM, Zhu XH. Astrocytic adenosine 5'-triphosphate release regulates the proliferation of neural stem cells in the adult hippocampus. *Stem Cells* 2013;31:1633-1643.
22. Shen Q, Goderie SK, Jin L, Karanth N, Sun Y, Abramova N, Vincent P, Pumiglia K, Temple S. Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells. *Science* 2004;304:1338-1340.
23. Squire LR, Zola SM. Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus* 1998;8:205-211.
24. Schacter DL, Gilbert DT, Wegner DM. Semantic and episodic memory. *Psychology*. 2nd ed. New York: Worth, Incorporated, 2011:240-241.
25. Kitamura T, Inokuchi K. Role of adult neurogenesis in hippocampal-cortical memory consolidation. *Mol Brain* 2014;7:13.
26. Tanaka KZ, Pevzner A, Hamidi AB, Nakazawa Y, Graham J, Wiltgen BJ. Cortical representations are reinstated by the hippocampus during memory retrieval. *Neuron* 2014;84:347-354.
27. Wojtowicz JM. Adult neurogenesis. From circuits to models. *Behav Brain Res* 2012;227:490-496.
28. Bakker A, Kirwan CB, Miller M, Stark CE. Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Science* 2008;319:1640-1642.
29. Berry SD, Thompson RF. Prediction of learning rate from the hippocampal electroencephalogram. *Science* 1978;200:1298-1300.
30. Nokia MS, Anderson ML, Shors TJ. Chemotherapy disrupts learning, neurogenesis and theta activity in the adult brain. *Eur J Neurosci* 2012;36:3521-3530.
31. Becker S. A computational principle for hippocampal learning and neurogenesis. *Hippocampus* 2005;15:722-738.
32. Yassa MA, Stark CE. Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci* 2011;34:515-525.
33. Yau SY, Li A, So KF. Involvement of Adult Hippocampal Neurogenesis in Learning and Forgetting. *Neural Plast* 2015;2015:717958.
34. Aimone JB, Wiles J, Gage FH. Computational influence of adult neurogenesis on memory encoding. *Neuron* 2009;61:187-202.
35. Sahay A, Wilson DA, Hen R. Pattern separation: a common function for new neurons in hippocampus and olfactory bulb. *Neuron* 2011;70:582-588.
36. Gilbert PE, Kesner RP, Lee I. Dissociating hippocampal subregions: double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus* 2001;11:626-636.
37. Lange-Asschenfeldt C, Kojda G. Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: from vessels to neurons. *Exp Gerontol* 2008;43:499-504.
38. Bekinschtein P, Kent BA, Oomen CA, Clemenson GD, Gage FH, Saksida LM, Bussey TJ. BDNF in the dentate gyrus is required for consolidation of "pattern-separated" memories. *Cell Rep* 2013;5:759-768.
39. McHugh TJ, Jones MW, Quinn JJ, Balthasar N, Coppari R, Elmquist JK, Lowell BB, Fanselow MS, Wilson MA, Tonegawa S. Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. *Science* 2007;317:94-99.
40. Uzum G, Diler AS, Bahcekapili N, Tasyurekli M, Ziylan YZ. Nicotine improves learning and memory in rats: morphological evidence for acetylcholine involvement. *Int J Neurosci* 2004;114:1163-1179.
41. Jeong DU, Lee JE, Lee SE, Chang WS, Kim SJ, Chang JW. Improvements in memory after medial septum stimulation are associated with changes in hippocampal cholinergic activity and neurogenesis. *Biomed Res Int* 2014;2014:568-587.
42. Kitamura T, Saitoh Y, Takashima N, Murayama A, Niibori Y, Ageta H, Sekiguchi M, Sugiyama H, Inokuchi K. Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell* 2009;139:814-827.
43. Frankland PW, Kohler S, Josselyn SA. Hippocampal neurogenesis and forgetting. *Trends Neurosci* 2013;36:497-503.
44. Oomen CA, Bekinschtein P, Kent BA, Saksida LM, Bussey TJ. Adult hippocampal neurogenesis and its role in cognition. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 2014;5:573-587.