

# Un nouveau chapitre dans le domaine de la mémoire : la néo-neurogenèse hippocampique

David Dupret<sup>1,2</sup> et Djoher Nora Abrous<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> MRC Anatomical Neuropharmacology Unit, Mansfield Road, Oxford OX1 3TH, UK

<sup>2</sup> University of Oxford, Oxford, UK

<sup>3</sup> INSERM U862, Neurocentre Magendie, Groupe Neurogenèse et Pathophysiologie, 33077 Bordeaux, France

<sup>4</sup> Université de Bordeaux, 33077 Bordeaux, France

Auteur correspondant : Djoher Nora Abrous, [abrous@bordeaux.inserm.fr](mailto:abrous@bordeaux.inserm.fr)

Reçu le 6 février 2010

**Résumé** – La capacité des individus à adapter leur comportement en réponse à des changements de l'environnement implique que le cerveau puisse se modifier continuellement au cours de la vie. Des données récentes viennent appuyer l'existence d'un nouvel exemple d'une telle « plasticité cérébrale » : l'adaptation du sujet dans son environnement implique non seulement le remodelage de réseaux construits au cours du développement mais aussi la mise en place de « néo-réseaux » distincts. En effet, il a été démontré ces dernières années ce que l'on croyait autrefois impossible : de nouveaux neurones (néo-neurones) sont produits dans des régions discrètes du cerveau de mammifères adultes. L'une de ces régions est la formation hippocampique, une région clef dans l'élaboration de mémoires spatio-temporelles. Cette revue fait un état des lieux du rôle des néo-neurones hippocampiques dans les processus de mémorisation et dans la physiopathologie de la mémoire, notamment au cours du vieillissement. Elle montrera que la production de néo-neurones est un réel bénéfice pour mémoriser des informations spatiales.

**Mots clés** : Néo-neurogenèse / plasticité cérébrale / hippocampe / mémoire / vieillissement / développement

**Abstract** – A new chapter in the field of memory: hippocampal neo-neurogenesis.

The dogma according to which “once the development of the central nervous system ended, generation of neurons was impossible” has been challenged by the discovery that new neurons are created in specific regions of the adult mammalian brain. This discovery has been one of the most controversial of modern neuroscience. One of these regions is the dentate gyrus of the hippocampal formation, a key structure in memory. Here we will review our current knowledge on the role of adult hippocampal neurogenesis in memory and in the pathophysiology of memory. In particular we will review evidence showing that adult-born neurons are required for learning and memory and that an alteration of their production rate leads to memory impairments. We also discuss how neurogenesis is finely shaped by learning for the purpose of mnemonic information processing.

**Key words**: Neo-neurogenesis / brain plasticity / hippocampus / memory / ageing / development

---

## La néo-neurogenèse : un nouvel exemple de plasticité cérébrale

Apprentissage et mémoire peuvent être définis comme des fonctions qui correspondent à l'acquisition et la

conservation d'une information liée à une expérience de vie et dont la restitution conduit à des modifications du comportement. Ces modifications comportementales ont une valeur adaptative : en enrichissant le répertoire des comportements d'un individu, par

ajout de nouvelles compétences ou par modification de compétences antérieures, elles permettent à celui-ci de réagir de façon adaptée à une nouvelle situation de vie. Cette capacité d'adaptation comportementale est liée à la formation de « traces » qui représentent en mémoire les informations acquises par le passé. Ces « traces mnésiques » laissées dans les circuits nerveux du cerveau sont appelées « engrammes » et la formation de ces engrammes ferait appel à des remaniements des réseaux neuronaux. Ces remodelages qui interviennent tout au long de la vie des individus sont la clef de voûte de nos apprentissages. Bien que le désir de comprendre les mécanismes conduisant à la formation de nouvelles mémoires remonte à l'antiquité, Eugenio Tanzi fut le premier à proposer en 1893 que « *l'activation répétée d'un neurone conduit à des modifications métaboliques provoquant le mouvement des prolongements de ce neurone en direction d'autres neurones, de façon à former un lien* ». Puis Santiago Ramon y Cajal fournit les supports morphologiques de l'élaboration de la théorie neuronale et proposa que « *l'exercice mental est capable d'améliorer l'organisation cérébrale en favorisant le développement de l'appareil dendritique et du système de collatérales axonales dans les régions cérébrales les plus utilisées* » (Ramon y Cajal, 1894; Defelipe, 2006). Un peu plus tard, il fut proposé que le stockage des informations en mémoire dépendrait de modifications de la plasticité synaptique (Hebb, 1949; Korsnosky & Szejewska, 1952). Ces travaux furent confirmés et étayés dans les années qui suivirent, notamment par la mise en évidence de remaniements structuraux lors d'apprentissages (Kandel, 1970; Kandel & Kupfermann, 1970; Bliss & Lømo, 1973; Bailey & Kandel, 1993; Moser, 1999).

Néanmoins, il demeurerait admis que « *l'exercice mental n'est pas capable de modifier l'organisation cérébrale en augmentant le nombre de cellules* » (Ramon y Cajal, 1894; Defelipe, 2006). En effet, le concept qui prévalait stipulait que les neurones ne peuvent ni se diviser, ni se former à partir d'autres types de cellules de l'organisme adulte. Bien que des divisions cellulaires au sein du cerveau adulte de mammifères aient été découvertes depuis les années 60 (Altman, 1962, 1963; Altman & Das, 1965, 1966), ces découvertes furent ignorées, voire discréditées. Ce fut grâce à Fernando Nottebohm dans les années 1980 que ce dogme commença à vaciller. Il découvrit, chez des canaris mâles, des néo-neurones qui recevaient des afférences fonctionnelles et qui étaient impliqués dans l'apprentissage saisonnier du chant (Goldman & Nottebohm, 1983). En dépit de ces premières constatations, il fallut attendre l'avancement des technologies de biologie cellulaire et moléculaire et un changement notable de la pensée scientifique, pour que ces observations décrivant une production de nou-

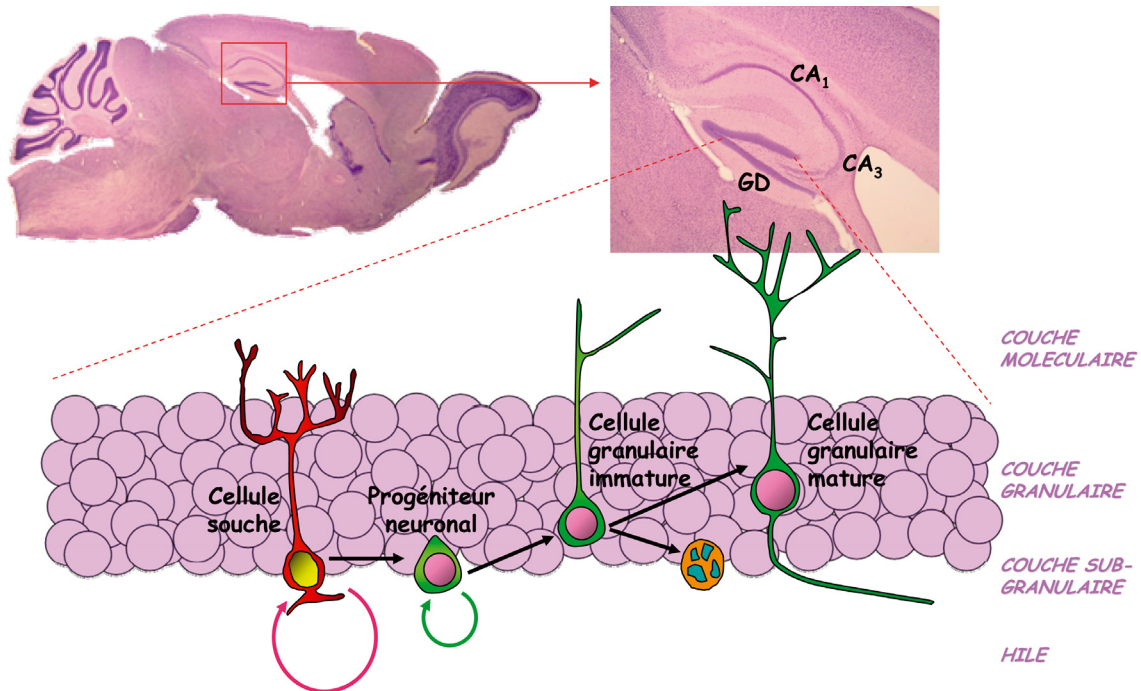
veaux neurones (ou néo-neurogenèse) soient enfin considérées et que ce champ d'investigation prenne un véritable essor (Gross, 2000).

Le gyrus denté (GD) de la formation hippocampique (FH) est l'une des régions du cerveau adulte au sein de laquelle une néo-neurogenèse a été décrite chez de nombreuses espèces de mammifères, y compris l'Homme (Eriksson *et al.*, 1998; Abrous *et al.*, 2005). L'hippocampe est une région cérébrale clé dans certaines formes de mémoires et notamment celles qui requièrent une très forte intégration des informations dans le temps et l'espace, telles que la mémoire épisodique, la mémoire spatiale et certaines mémoires associatives. Son implication dans les différentes étapes du processus d'apprentissage et de mémorisation (*i.e.*, acquisition, consolidation, restitution) est bien documentée, tout comme le fait que cette région subisse des modifications lors de la formation d'une trace mnésique. Dans les sections suivantes nous décrirons le phénomène de néo-neurogenèse hippocampique pour ensuite nous attacher au rôle fonctionnel de ces nouveaux neurones.

## Le calendrier développemental des néo-neurones hippocampiques

La néo-neurogenèse représente un processus complexe comprenant plusieurs étapes (figure 1). Les nouveaux neurones sont créés à partir de cellules souches ayant la capacité de proliférer et de donner naissance à des types cellulaires différents. Ces cellules souches, localisées à l'interface du hile et de la couche granulaire (zone sous-granulaire), se divisent et donnent naissance à de nouvelles cellules post-mitotiques qui migrent d'abord tangentiellement avant de pénétrer dans l'épaisseur de la couche granulaire. Seule une partie (40 %) des cellules néo-formées va survivre, les autres périssent dans la semaine qui suit leur naissance. Dès leur dixième jour, ces néo-neurones étendent leur prolongement axonal vers le champ CA3 de l'hippocampe (Hastings & Gould, 1999; Zhao *et al.*, 2006; Faulkner *et al.*, 2008; Toni *et al.*, 2008). De façon concomitante, ils développent progressivement leur arborisation dendritique au sein de la couche moléculaire au cours des trois premières semaines de leur vie (Zhao *et al.*, 2006). L'apparition des premières épines dendritiques vers la deuxième semaine suggère l'arrivée d'afférences glutaminergiques (Zhao *et al.*, 2006; Toni *et al.*, 2007). À l'âge d'un mois, ces néo-neurones présentent un axone et une arborisation dendritique bien développés (van Praag *et al.*, 2002; Esposito *et al.*, 2005; Ge *et al.*, 2006; Zhao *et al.*, 2006).

Cette maturation morphologique est associée à une évolution de leurs propriétés physiologiques.



**Fig. 1. Description de la néo-neurogenèse hippocampique.** Les cellules souches localisées dans la zone sous-granulaire expriment un marqueur de type astrocytaire, la *GFAP* (*Glial Fibrillary Acidic Protein*), une protéine de la famille des filaments intermédiaires, ainsi que la nestine et des protéines du cycle cellulaire, le Ki-67 et l'histone 3 phosphorylée (HH3). Ces cellules donnent naissance à des progéniteurs neuronaux exprimant la nestine, le Ki-67, la HH3 et plus tard la double-cortine (DCX). Ils migrent sur une faible distance pour se différencier essentiellement en neurones immatures. Au cours de ce processus de différenciation, la majorité des cellules est éliminée par mort apoptotique. Les néo-neurones qui survivent se différencient essentiellement en neurones granulaires glutamatergiques.

La première influence synaptique fonctionnelle directement reçue par les néo-neurones immatures serait de type GABAergique excitatrice (Esposito *et al.*, 2005; Overstreet *et al.*, 2005; Tozuka *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2005; Ge *et al.*, 2006), une observation qui rappelle ce qui a été décrit lors du développement (Ben-Ari, 2002). La mise en place d'une transmission synaptique excitatrice glutamatergique débiterait dans la troisième semaine (Esposito *et al.*, 2005; Ge *et al.*, 2006; Zhao *et al.*, 2006) et serait associée à une modification de l'équipement transmembranaire en co-transporteurs chlore (Ge *et al.*, 2006). Les néo-neurones expriment des courants post-synaptiques excitateurs en réponse à la stimulation de la voie perforante (van Praag *et al.*, 2002) et libèrent au niveau du champ CA3 leur neurotransmetteur, le glutamate (Toni *et al.*, 2008). Ils présenteraient donc dans les deux mois qui suivent leur naissance des propriétés fonctionnelles similaires à celles des neurones granulaires matures (Laplagne *et al.*, 2006). Il est à noter qu'il a été récemment montré que ce calendrier développemental des néo-neurones, ainsi décrit chez la souris, est en fait plus rapide chez le rat (Snyder *et al.*, 2009).

## Le rôle fonctionnel des néo-neurones hippocampiques

La formation hippocampique est une région cérébrale dont l'implication est particulièrement reconnue dans la physiologie (O'Keefe, 1978; Eichenbaum *et al.*, 1992; Squire, 1992) et la physiopathologie (Rapp & Amaral, 1992; Sapolsky, 1992; McNaughton, 1997) des processus d'apprentissage et de mémoire. Dans le cadre d'une relation « structure-fonction », la découverte d'une néo-neurogenèse a logiquement conduit les scientifiques à s'interroger sur le rôle de ces nouveaux neurones dans les processus mnésiques et en particulier dans la mémoire à long terme qui permet de se souvenir de façon durable d'informations acquises. Déterminer le rôle des néo-neurones « hippocampiques » est un problème qui se conçoit dans le cadre du (des) rôle(s) du GD lui-même. En effet, certains travaux montrent que les différentes sous-régions de l'hippocampe (GD, CA3, CA1) ont des contributions uniques, bien que complémentaires, dans les processus d'apprentissage et de mémoire (Kesner *et al.*, 2000). Aussi dans la section suivante nous rappellerons

rapidement quelques données portant sur le rôle supposé du GD.

### Lésion du gyrus dentelé

La lésion du GD obtenue par infusion *intra-structure* de colchicine, un alcaloïde provoquant la mort des neurones granulaires (Goldschmidt & Steward, 1980, 1982), reproduit un certain nombre de déficits comportementaux décrits après lésion de l'hippocampe. La lésion du GD entraîne une hyperactivité locomotrice lorsque l'animal est placé dans un environnement nouveau, indiquant qu'à mesure que le temps passe, les stimuli présents ne sont pas intégrés de manière adaptative et ne perdent donc pas leur propriété de nouveauté (Walsh *et al.*, 1986; Jeltsch *et al.*, 2001). Cette lésion provoque d'importants déficits de navigation spatiale mesurée dans l'épreuve du labyrinthe aquatique (Sutherland *et al.*, 1983; McNaughton *et al.*, 1989; Nanry *et al.*, 1989; Xavier *et al.*, 1999; Jeltsch *et al.*, 2001; Nakayama & Sawada, 2002) et dans le labyrinthe de Hebb-Williams (Lee & Kesner, 2004). Des déficits comparables sont observés après inhibition de l'activité des fibres moussues par un chélateur de zinc (Lassalle *et al.*, 2000). La destruction du GD n'affecte pas les performances dans un test de mémoire associative au cours duquel l'animal doit apprendre à associer, sur un « *cheeseboard maze* », des items par paires, à savoir un lieu (un trou contenant une récompense) et une odeur ou un objet (Gilbert & Kesner, 2003). En revanche, elle altère (dans le « *cheeseboard maze* ») la capacité de discriminer entre deux lieux proches, celui où se trouve une récompense (Gilbert *et al.*, 2001). L'intensité de la perturbation est inversement proportionnelle à la distance séparant ces deux lieux d'intérêt : elle est d'autant plus importante qu'ils sont proches et aucune perturbation n'est observée lorsque ces mêmes lieux sont suffisamment éloignés l'un de l'autre pour être distingués sans difficulté (Gilbert *et al.*, 2001). En employant des approches génétiques et un test de discrimination spatiale, il a aussi été montré que l'invalidation des récepteurs glutaminergiques de type NMDA exprimés par les neurones granulaires entraîne des déficits rappelant ceux obtenus après lésion du GD (McHugh *et al.*, 2007).

À partir de ces données, on attribue classiquement au GD un rôle privilégié dans l'encodage des informations et dans la séparation ou « *orthogonalisation* » des patrons d'informations à encoder « *pattern separation* » (Marr, 1971; Rolls, 1996). Cette opération essentielle consiste, lors de l'encodage, à rendre bien distinct des patrons d'informations présentant un degré de similitude important, de sorte qu'ils puissent être restitués indépendamment les uns des autres sans interférences. Ce rôle computationnel attribué au GD

reçoit le support de considérations anatomiques. En effet, compte tenu du nombre important de cellules granulaires peuplant le GD (près de 1 million), les informations afférentes y sont plutôt clairsemées. Lorsque l'on considère alors les projections du GD vers le CA3, la convergence des fibres moussues est telle que la probabilité que deux cellules pyramidales du CA3 reçoivent les synapses des fibres moussues du même groupe de cellules granulaires est très faible.

### Néo-neurogenèse et mémoire : état des lieux

Aujourd'hui, de nombreux travaux illustrent une relation étroite entre la production de néo-neurones et les fonctions mnésiques. Ces données s'articulent autour de deux grands axes de recherche qui s'intéressent au rôle de la *néo-neurogenèse dans les capacités de mémoire* et réciproquement à *l'influence de l'apprentissage sur la néo-neurogenèse*.

Pour l'essentiel, trois tâches comportementales dépendantes de l'hippocampe ont été utilisées à ce jour dans ce domaine d'étude. Tout d'abord, le clignement palpébral conditionné qui, dans sa version « *trace* », est une épreuve de mémoire associative au cours de laquelle les animaux établissent une association simple entre un stimulus conditionnel (SC, son) à un stimulus inconditionnel (SI, choc péri-orbital) dont les présentations sont séparées par un intervalle de temps. L'apprentissage de ce clignement palpébral est indépendant de l'hippocampe dans la version « *delay* », au cours de laquelle les animaux font l'association entre un son et un choc dont les présentations ne commencent pas en même temps mais se terminent ensemble. Ensuite, le labyrinthe aquatique de Morris, qui est une épreuve de mémoire spatiale au cours de laquelle les animaux doivent établir de multiples associations entre les indices présents dans l'environnement afin de construire une représentation mnésique de l'espace, utilisée pour naviguer vers un but d'intérêt. Enfin, la peur conditionnée au contexte, une épreuve de mémoire contextuelle émotionnelle au cours de laquelle les animaux associent un choc électrique (SI) au contexte dans lequel il est reçu et qui conduit à l'expression d'une réponse d'immobilisation (« *freezing* ») lors de la réexposition à ce même contexte.

Les niveaux de néo-neurogenèse déterminent les capacités de mémoire

#### Chez l'adulte non sénescant

De nombreux travaux ont décrit que des conditions qui augmentent la néo-neurogenèse, telles que l'élevage dans un environnement enrichi, l'exercice physique volontaire, l'administration d'agent

promnésiant (le ginseng) ou encore l'infusion intra-hippocampique de VEGF, améliorent aussi les capacités mnésiques (Kempermann *et al.*, 1997, 1998; van Praag *et al.*, 1999; Nilsson *et al.*, 1999; Koo *et al.*, 2003; Cao *et al.*, 2004; Qiao *et al.*, 2005). Inversement, les conditions qui réduisent la néo-neurogenèse comme l'isolement social (considéré comme un stress), la lésion sélective des projections cholinergiques septo-hippocampiques, la mutation du gène de la neurotrophine *NT3*, la mutation du gène *MBD1* (*Methyl-CpG Binding Protein*, une protéine impliquée dans la régulation épigénétique de l'expression génique) ou encore une déficience en lymphocytes T, altèrent aussi les performances dans le labyrinthe aquatique (Lu *et al.*, 2003; Zhao *et al.*, 2003; Mohapel *et al.*, 2005; Shimazu *et al.*, 2006; Ziv *et al.*, 2006). La bulbectomie, l'exposition au plomb et la mutation du gène *FoxG1* perturbent également la néo-neurogenèse adulte et la peur conditionnée au contexte (Jaako-Movits & Zharkovsky, 2005; Jaako-Movits *et al.*, 2005). Ces données ont par ailleurs été enrichies par la mise en évidence d'un recrutement préférentiel des néo-neurons lors d'un apprentissage spatial dans le labyrinthe aquatique (Kee *et al.*, 2007; Trouche *et al.*, 2009).

#### *Chez le sujet sénescence*

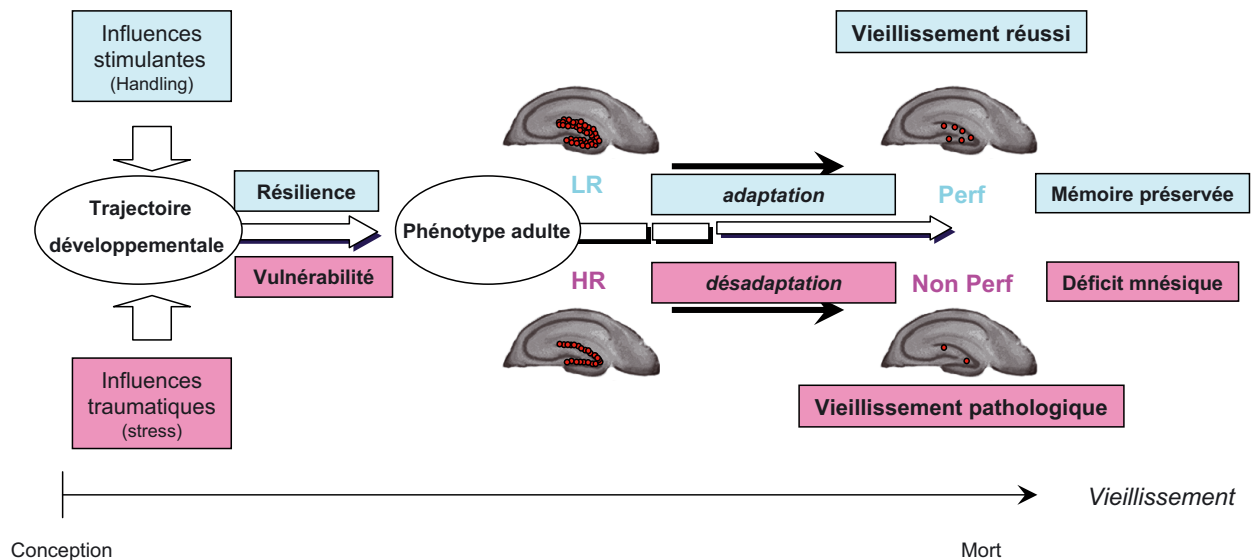
L'atteinte progressive du système nerveux central (SNC) qui est observée au cours du vieillissement est la principale cause de perte d'autonomie du sujet âgé. Elle se traduit en particulier par un déclin des capacités cognitives pouvant aller des « oublis bénins de la sénescence » jusqu'aux pathologies neurodégénératives comme la démence sénile de type Alzheimer. Ces différences inter-individuelles dans l'atteinte des fonctions cognitives au cours de l'âge sont également observées chez l'animal (Rapp & Amaral, 1992). L'importance des perturbations mnésiques des sujets sénescents a été reliée au degré d'atteinte de la formation hippocampique (Rapp & Amaral, 1992), et notamment, à des différences dans les capacités de neuroplasticité intervenant au sein de cette structure. Etant donné que la néo-neurogenèse décline au cours du vieillissement (Seki & Arai, 1995; Kuhn *et al.*, 1996), le rôle des néo-neurons au cours du vieillissement cognitif nous a paru pertinent.

Prenant en compte le fait qu'au sein d'une population, les déficits mnésiques se développent à des vitesses variables et avec une gravité différente en fonction des individus, nous avons examiné si les capacités de navigation spatiale des rats sénescents étaient associées aux capacités de néo-neurogenèse. Brièvement, nous avons montré que les vieux rats, présentant des troubles de l'apprentissage (rats non performants, Non Perf), ont une néo-neurogenèse « basale » inférieure à celle des rats de même âge ayant des capacités mnésiques préservées (rats performants,

Perf) (Drapeau *et al.*, 2003). Ces résultats indiquent que, chez l'animal âgé ne présentant pas de troubles cognitifs (vieillessement dit « réussi »), un certain potentiel de plasticité serait préservé et la production de nouveaux neurones permettrait de stocker les nouvelles informations. En revanche, chez l'animal âgé présentant des troubles cognitifs (vieillessement dit « pathologique »), les capacités de neuroplasticité seraient quasi inexistantes et le faible potentiel de néo-neurogenèse ne permettrait pas de stocker efficacement de nouvelles informations. Ces résultats ont apporté un éclairage nouveau sur le rôle de la néo-neurogenèse au cours du vieillissement et ont corroboré l'importance du rôle des néo-neurons dans la mémoire spatiale.

Dans le but de préserver le potentiel de plasticité hippocampique et donc de prévenir la survenue éventuelle de troubles cognitifs, il nous est apparu capital d'identifier des facteurs de risque afin de pouvoir, à terme, prévenir les effets délétères du vieillissement. De nombreux travaux ont mis en évidence le rôle essentiel de l'environnement sur la construction et le fonctionnement du cerveau. La période périnatale, caractérisée par une prolifération neuronale intense, par le développement des réseaux neuronaux et par une dépendance absolue à l'environnement parental, constitue une période particulièrement sensible aux effets d'événements de vie délétères. Ainsi, des traumatismes de natures diverses pourraient altérer les processus sous-tendant la différenciation structurale du SNC, plaçant les individus dans des états de vulnérabilité pouvant déboucher sur des affections psychopathologiques. Chez l'animal, différents modèles expérimentaux ont confirmé qu'un stress de la mère au cours de la gestation a des conséquences néfastes sur le devenir de la progéniture. Ce stress maternel, dénommé également stress prénatal, accélère la survenue de pathologies liées à l'âge (Vallée *et al.*, 1999). Cette vulnérabilité a été mise en relation avec des capacités de neuro-adaptation plus faibles. En effet, nous avons montré qu'un stress prénatal diminue, tout au long de la vie des individus, les capacités de néo-neurogenèse dans le GD de la progéniture mâle (Lemaire *et al.*, 2000); chez les femelles stressées pendant la période prénatale, les déficits apparaissent plus tardivement, lors de la sénescence (Koehl *et al.*, 2009).

Notre objectif a été d'identifier les mécanismes sous-tendant les effets du stress prénatal. En particulier, nous avons analysé le rôle potentiel de l'environnement postnatal puisque le stress prénatal affecte négativement le comportement de la mère envers sa progéniture (Patin *et al.*, 2002; Smith *et al.*, 2004) durant la période postnatale, période au cours de laquelle se met en place la couche granulaire du GD (Schlessinger *et al.*, 1975). Pour éprouver cette hypothèse, nous avons recherché si



**Fig. 2. Rôle de la néo-neurogenèse au cours du développement « vie-entière ».** En employant une approche « naturaliste », reposant sur l'existence de différences spontanées, nous avons découvert qu'il existait chez le sujet sénescent des différences inter-individuelles dans la neurogenèse associées aux capacités mnésiques. Ces capacités d'adaptation des sujets face aux altérations cognitives liées au vieillissement peuvent être prédites chez l'animal jeune par le trait de réactivité à la nouveauté. Ainsi, les animaux HR, vulnérables à l'apparition de déficits cognitifs liés au vieillissement (Dellu *et al.*, 1994), sont caractérisés par un potentiel de néo-neurogenèse faible en comparaison d'animaux LR, résilients à l'apparition de déficits liés à l'âge. L'origine de cette variabilité pourrait impliquer, en partie, des facteurs de l'environnement. Certaines influences externes intervenant précocement dans la vie des individus, comme le stress prénatal, majoreraient le trait « HR » en produisant des traces dont certaines seront sources de désadaptations possibles. Cette évolution vie-entière des capacités d'adaptation peut être corrigée par des manipulations précoces « *handling* » ou des interventions en milieu de vie (surrénalectomie).

une stimulation infantile (« *handling* ») pendant les trois premières semaines de vie postnatale (Denenberg, 2000; Levine, 2000) contrecarrait les effets délétères du stress prénatal. Nous avons montré que le *handling* supprime les effets du stress prénatal sur la néo-neurogenèse et ce, tout au long de la vie des animaux (Lemaire *et al.*, 2006). Ces résultats confirment donc que les effets du stress prénatal sont réversibles et font intervenir des modifications de l'environnement postnatal. Ces données posent donc le problème de la programmation développementale de la néo-neurogenèse adulte et des fonctions mnésiques.

Le rôle des hormones de stress, en particulier la corticostérone, a ensuite été évalué car le dysfonctionnement de l'axe corticotrope est un facteur de risque du vieillissement cognitif, d'autant qu'une hypercorticostéronémie caractérise les animaux sénescents non performants (Sapolsky, 1992) et les rats stressés en période prénatale (Henry *et al.*, 1994; Lemaire, 2000). Nous avons démontré : (1) que la corticostérone inhibe la néo-neurogenèse chez les vieux rats (Montaron *et al.*, 1999); (2) qu'il existe chez les sujets jeunes des variations inter-individuelles dans les capacités de néo-neurogenèse, qui sont associées à un fonctionnement

différentiel de l'axe corticotrope : ainsi les animaux « HR » (pour « *High Reactive to stress* »), caractérisés lorsqu'ils sont jeunes par une hypersécrétion de corticostérone, ont une faible néo-neurogenèse en comparaison de rats « LR » (pour « *Low Reactive to stress* ») (Lemaire *et al.*, 1999); (3) qu'une suppression de la corticostérone par surrénalectomie, réalisée en milieu de vie, améliore les fonctions cognitives et stimule la néo-neurogenèse des animaux devenus sénescents (Montaron *et al.*, 2003). Ces résultats sont en faveur de l'existence d'une boucle physiopathologique « corticostérone/néo-neurogenèse/vieillesse » (figure 2). Ils montrent par ailleurs que le cerveau est en perpétuelle reconstruction et que les déficits liés à l'âge ne sont pas inéluctables, moyennant une optimisation de la néo-neurogenèse (pour revue, Drapeau & Abrous, 2008). Finalement ils mettent en évidence l'importance cruciale de l'environnement périnatal sur les processus neuro-adaptatifs et sur la susceptibilité à développer des pathologies neurodégénératives (pour revue, Koehl *et al.*, 2002). Dans l'ensemble, ces travaux montrent que l'étude du vieillissement selon une approche développementale (de la naissance à la mort du sujet) conduit à isoler des facteurs de risques et des facteurs prédictifs. Leur identification

permet d'influencer le devenir de l'organisme, qui est en perpétuelle construction et transformation.

### *Vers une relation de causalité entre néo-neurogenèse et mémoire*

En dépit de l'importance des données corrélatives permettant d'établir une relation entre néo-neurogenèse et mémoire, l'existence d'une causalité fut l'objet d'intenses débats et un véritable défi dans ce domaine de recherche. La mise en évidence de ce lien causal a été appréhendée par les expériences de « perte-de-fonction » dont l'objectif est d'examiner les effets d'un blocage de la prolifération cellulaire (et donc de la néo-neurogenèse) sur les performances comportementales. Trois approches ont été développées : l'*approche pharmacologique* (consistant en un blocage de la néo-neurogenèse par injection systémique d'un antimétabolite), l'*irradiation* (consistant en un blocage de la néo-neurogenèse par des rayons X ou  $\gamma$ ), et la *transgénèse*.

En ce qui concerne l'approche pharmacologique, il a été montré que l'administration périphérique d'un agent hyperméthylant – la *méthylazoxyméthanol acétate* ou MAM – réduit la production de néo-neurones et provoque un déficit d'acquisition dans l'épreuve du clignement conditionné de paupière (Shors *et al.*, 2001). En fait, un déficit comportemental est observé dans la version hippocampo-dépendante « *trace eyeblink conditioning* » mais pas dans la version hippocampo-indépendante « *delay eyeblink conditioning* ». Le déficit est réversible puisque trois semaines après cessation du traitement MAM, les animaux ayant récupéré des niveaux « normaux » de néo-neurogenèse acquièrent le réflexe palpébral conditionné (Shors *et al.*, 2001). Ce traitement altère la réponse obtenue lors d'un test de conditionnement au contexte avec un protocole de trace, c'est-à-dire lorsque son et choc électrique sont appariés mais espacés par un intervalle de temps constant « *trace contextual* » (Shors *et al.*, 2002). En revanche, dans le conditionnement au contexte *per se*, les performances des animaux dans le labyrinthe aquatique sont épargnées (Shors *et al.*, 2002). Ce traitement au MAM n'altère pas non plus les performances dans le test de reconnaissance d'objet, alors qu'il bloque l'amélioration des performances associée à l'élevage dans un environnement enrichi (Bruehl-Jungerman *et al.*, 2005). Récemment et en raison des effets toxiques du MAM (Dupret *et al.*, 2005), de nouveaux agents pharmacologiques ont été employés : le 5-Fluorouracil (Mustafa *et al.*, 2008) et le temozolomide (Garthe *et al.*, 2009) décrits comme altérant la mémoire de travail et la navigation spatiale.

L'irradiation a été la technique la plus utilisée dans le domaine (Wojtowicz, 2006). Elle fut d'ailleurs originellement employée par Altman et collaborateurs

afin d'étudier le rôle de la néo-neurogenèse postnatale dans certaines épreuves de conditionnement et de discrimination (Bayer *et al.*, 1973; Gazzara & Altman, 1981). Lorsqu'elle a été pratiquée chez l'animal adulte, des déficits ont été décrits dans la réponse de peur conditionnée au contexte (Saxe *et al.*, 2006), dans la reconnaissance de place dans le labyrinthe en T (Madsen *et al.*, 2003) et des déficits de mémoire spatiale dans le labyrinthe de Barnes (Raber *et al.*, 2004). Le cas du labyrinthe aquatique représente dans ce domaine d'étude un test pour lequel les résultats obtenus sont très discordants. En effet, le blocage de la néo-neurogenèse par irradiation est généralement décrit comme étant sans effet sur l'acquisition d'une tâche de mémoire spatiale de référence (Madsen *et al.*, 2003; Raber *et al.*, 2004; Snyder *et al.*, 2005; Meshi *et al.*, 2006; Saxe *et al.*, 2006). Cependant, certains auteurs ont rapporté des déficits d'acquisition (chez la gerbille, Fan *et al.*, 2007), de rétention à long terme de la mémoire (Snyder *et al.*, 2005), de mémoire de travail (Iwata *et al.*, 2008) et finalement des déficits lors d'une épreuve de non-appariement (DNMTS, « *delayed non matching to sample* ») (Winocur *et al.*, 2006).

Dans l'ensemble, les traitements avec le MAM ou les irradiations perturbent la mémoire associative sans altérer la navigation spatiale. Ces résultats n'ont pas convaincu la communauté scientifique pour plusieurs raisons. Premièrement, ces traitements présentent des effets non spécifiques. Deuxièmement, le protocole d'apprentissage utilisé peut masquer les effets de la déplétion en néo-neurones (Zhang *et al.*, 2008). Troisièmement, l'apprentissage spatial dans le labyrinthe aquatique recrute préférentiellement les néo-neurones hippocampiques (Kee *et al.*, 2007). Quatrièmement, la navigation spatiale, qui requiert l'intégrité fonctionnelle du GD et de l'hippocampe, est d'une complexité telle que c'est l'une des rares épreuves hippocampo-dépendantes dans laquelle l'hippocampe n'est jamais désengagé. En effet, les lésions ou inactivations de l'hippocampe conduisent à la fois à de fortes amnésies antérograde et rétrograde non gradées (Bolhuis *et al.*, 1994; Mumby *et al.*, 1999; Sutherland *et al.*, 2001; Clark *et al.*, 2005; Broadbent *et al.*, 2006; Teixeira *et al.*, 2006). En d'autres termes, le test de la navigation spatiale dans le labyrinthe aquatique ne répond pas à l'effet « Ribot » (loi de régression de Ribot, 1881) : les mémoires spatiales anciennes ne sont pas épargnées par les atteintes hippocampiques. Finalement, le GD est particulièrement activé lors de la phase tardive d'un apprentissage spatial, lorsque les performances atteignent des valeurs stables (Ros *et al.*, 2006).

Pour ces raisons, le développement de modèles de souris transgéniques a été ces dernières années un défi dans le domaine de la néo-neurogenèse. Dans une première étude, un modèle de souris transgénique, la

souris GFAP-TK, chez laquelle il était possible d'induire l'ablation de tous les précurseurs neuronaux exprimant la protéine GFAP, a été développé (Garcia *et al.*, 2004). À l'aide de cet outil, il a été montré que la déplétion de néo-neurogenèse conduit à un déficit dans le test de peur conditionnée au contexte (Saxe *et al.*, 2006). À ce jour, on ignore si les capacités de navigation spatiale sont altérées. En 2008, quatre modèles de souris transgéniques ont été créés. Nous avons mis au point un modèle murin bi-transgénique Nestine/Bax. Il nous a permis de bloquer spécifiquement la néo-neurogenèse hippocampique en sur-exprimant, après traitement à la doxycycline, le gène pro-apoptotique *Bax* de façon spécifique dans les précurseurs exprimant la nestine. Une fois activé, ce système provoque une réduction des néo-neurones du GD, ce qui conduit à l'apparition de déficits mnésiques lors d'un apprentissage permettant d'évaluer la mémoire spatiale de référence (Dupret *et al.*, 2008). Nous avons pu démontrer que ces déficits résultent de l'inhabileté des animaux déplétés en néo-neurones à utiliser de façon flexible les informations acquises (Dupret *et al.*, 2008). En revanche, aucun déficit dans le test de conditionnement de peur au contexte n'a pu être mis en évidence. Des déficits de mémoire spatiale de référence ont été décrits à l'aide d'un modèle de souris Cre-recombinase  $Tlx^{f/z}/CRE^{ER}$  chez lesquelles la prolifération cellulaire est bloquée dans les deux régions neurogéniques après mutation du gène *TLX* (*Human homologue of the drosophila tailless gene*; Zhang *et al.*, 2008). Le troisième modèle murin mis au point est une souris NSE-DTA/NesCRE<sup>ERT2</sup> chez laquelle les précurseurs neuronaux (dans les deux régions neurogéniques) meurent après induction de la toxine diphtérique (DTA) par le tamoxifène. Dans ce cas, des déficits de rétention dans le labyrinthe de Barnes et dans la peur conditionnée au contexte ont été observés (Imayoshi *et al.*, 2008). Enfin, le dernier modèle développé repose non pas sur l'ablation des néo-neurones mais sur une modification de leur maturation. Ainsi, la mutation du gène *PC3tis21*, qui modifie le calendrier développemental des néo-neurones, entraîne des déficits dans le labyrinthe aquatique, le labyrinthe à huit bras, et la peur conditionnée au contexte (Farioli-Vecchioli *et al.*, 2008, 2009).

Pour résumer, et si seules les approches génétiques sont considérées, les données sont en faveur de l'idée selon laquelle les néo-neurones jouent un rôle crucial dans la navigation spatiale. Très récemment, le rôle des néo-neurones dans les processus mnésiques a été abordé. Nous avons proposé (Dupret *et al.*, 2008) que les déficits de navigation spatiale puissent résulter d'une altération des processus de séparation de patrons spatiaux « *pattern separation* », rôle classiquement attribué au GD (Rolls, 1996; Kesner, 2007). En effet, dans la version classique du labyrinthe

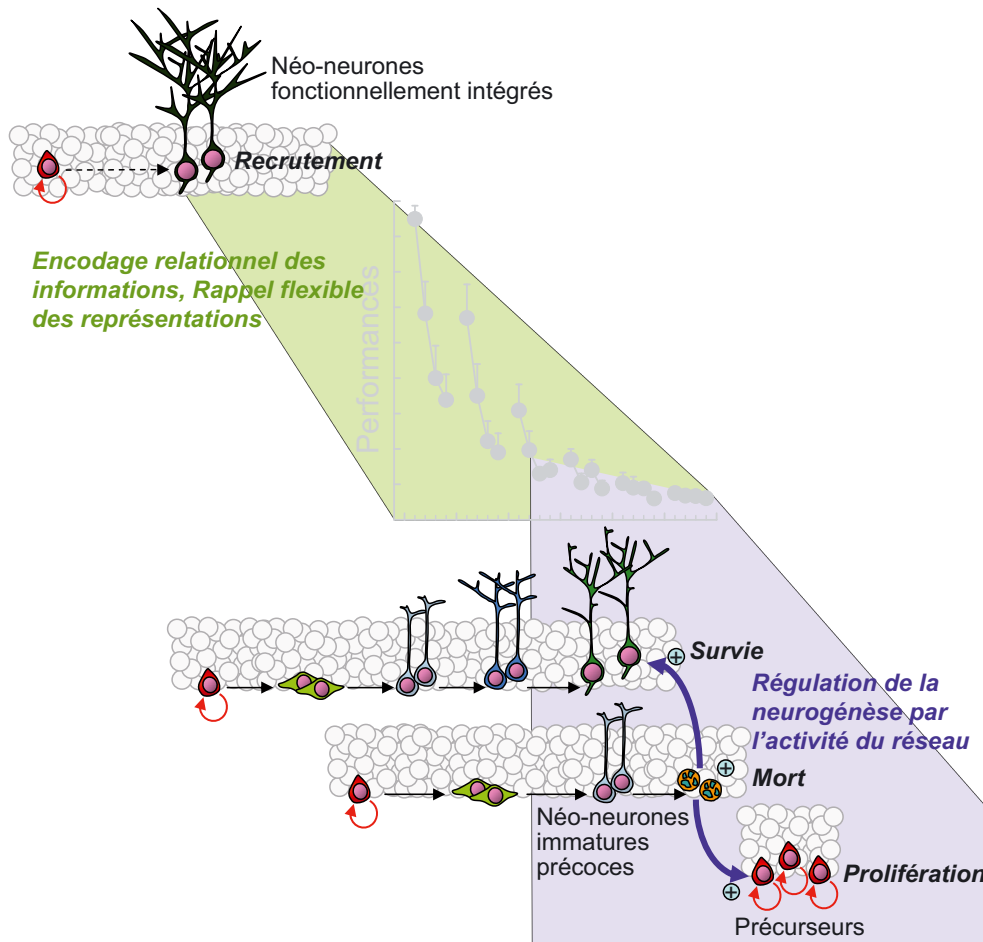
aquatique, les points de départ étant différents, l'animal acquiert en navigant des représentations spatiales différentes. Des interférences sont donc possibles entre les représentations qui se juxtaposent. Les déficits comportementaux dans cette épreuve résulteraient d'une difficulté d'extraire et donc de séparer sélectivement les représentations spatiales juxtaposées (Dupret *et al.*, 2008). Cette hypothèse a été récemment éprouvée et a confirmé que les néo-neurones jouent un rôle critique dans le processus de « *pattern separation* » (Clelland *et al.*, 2009).

#### Influence réciproque de l'apprentissage sur la néo-neurogenèse

L'idée même que l'apprentissage puisse influencer la néo-neurogenèse dans le cerveau adulte est héritée de deux séries d'observations. En effet, au cours du développement, l'activité générée sculpte les réseaux en cours de formation afin de ne stabiliser que les connexions les plus utiles et les plus pertinentes (Changeux *et al.*, 1973; Changeux & Danchin, 1976). Par ailleurs, l'activité neuronale associée à un apprentissage modifie les réseaux neuronaux afin de former un nouvel engramme nécessaire à la mémorisation des informations (Bailey & Kandel, 1993; Moser, 1999). Ainsi dans le cadre d'apprentissages de navigation spatiale, des remaniements au niveau des neurones hippocampiques ont été décrits (Rusakov *et al.* 1997; O'Malley *et al.*, 2000; Ramirez-Amaya *et al.*, 2001; Leuner *et al.*, 2003; Rekart *et al.*, 2007). C'est donc tout naturellement que l'idée que l'apprentissage pouvait aussi sculpter les réseaux en formation et donc influencer la néo-neurogenèse est née.

L'ensemble des travaux réalisés reposent donc sur l'observation qu'une partie des néo-neurones formés périclite (60 %) tandis que l'autre survit. La question qui s'est posée tout d'abord a été de savoir si l'apprentissage influençait la survie de néo-neurones immatures formés avant l'exposition des animaux à l'épreuve comportementale. L'étude pionnière des équipes des Drs Gould et Shors s'est intéressée à deux tâches hippocampo-dépendantes : le clignement palpébral conditionné, et l'épreuve de navigation spatiale dans le labyrinthe aquatique. En ce qui concerne l'apprentissage du réflexe palpébral, une augmentation de la survie des néo-neurones a été mise en évidence (Gould *et al.*, 1999), qui perdure deux mois après la fin de l'apprentissage (Leuner *et al.*, 2004). Cet effet « pro-survie » est spécifique de l'implication de l'hippocampe puisque dans la version « *delay* », l'acquisition du réflexe ne modifie pas la survie des néo-neurones, ni la prolifération cellulaire (Gould *et al.*, 1999). Le niveau de difficulté de la tâche serait un facteur important pour obtenir l'effet pro-survie de l'apprentissage.





**Fig. 3.** Du rôle des néo-neurones dans la mémoire spatiale. Les néo-neurones participent aux processus de mémorisation (partie figurée en vert). Ils joueraient un rôle important dans le traitement relationnel des informations et (ou) l'utilisation flexible des représentations spatiales juxtaposées, correctement extraites et sélectivement séparées. L'apprentissage spatial sculpte les néo-réseaux (partie figurée en bleu). La phase précoce de l'apprentissage, caractérisée par une rapide amélioration des performances, augmente la survie des néo-neurones qui sont produits une semaine avant le début de la tâche. La phase tardive de l'apprentissage, caractérisée par la stabilisation des performances, provoque l'apoptose de neurones plus jeunes que ceux sélectionnés précédemment. Cette vague de mort cellulaire est suivie par un rebond de la prolifération cellulaire.

En effet, un conditionnement de peur au contexte n'influence pas la survie des cellules nées dix jours auparavant, puisque l'acquisition de l'association entre la représentation du contexte et le stimulus inconditionnel se fait en un seul essai (Pham *et al.*, 2005; Lopez-Fernandez *et al.*, 2007).

Le cas du labyrinthe aquatique est plus complexe. Tout comme dans l'épreuve du clignement palpébral conditionné, l'apprentissage, dans sa version mémoire de référence, stimule la survie des néo-neurones (Gould *et al.*, 1999; Ambrogini *et al.*, 2000; Hairston *et al.*, 2005) et ce, d'autant plus que la tâche est maîtrisée (Sisti & Shors, 2006). Cet effet « pro-survie » est par ailleurs spécifique de l'implication de l'hippocampe puisque dans la version hippocampo-indépendante (plateforme indicée et/ou visible), la

survie des néo-cellules n'est pas modifiée (Gould *et al.*, 1999). Cependant, des résultats contradictoires ont été décrits par d'autres équipes (Ambrogini *et al.*, 2004; Van der Borgh *et al.*, 2005).

Notre équipe a émis l'hypothèse selon laquelle l'apprentissage dans le labyrinthe aquatique aurait des conséquences distinctes sur les différentes étapes de la néo-neurogenèse (prolifération, différenciation, survie) et ce, en fonction de la maîtrise de la tâche. Brièvement, l'apprentissage dans le labyrinthe aquatique peut être divisé en deux phases consécutives (figure 3). Durant la première phase, que l'on nommera « phase précoce », les animaux apprennent la tâche comme l'indique une amélioration rapide et importante des performances. Au cours de la seconde phase, que l'on nommera « phase tardive »,

les animaux maîtrisent la tâche comme le montre la courbe d'apprentissage qui se stabilise à un niveau asymptotique de performances. En utilisant des protocoles d'apprentissage, d'injection de BrdU et de sacrifice adaptés, nous avons montré que les différentes phases d'un apprentissage dans le labyrinthe aquatique ont des effets complexes sur la néo-neurogenèse (Döbrössy *et al.*, 2003). Brièvement, la prolifération cellulaire ne serait influencée qu'en fin d'apprentissage, une fois la tâche maîtrisée. Cet effet pro-prolifératif est indépendant de la performance mnésique, indiquant que ces néo-cellules ne participent pas à l'apprentissage en cours. Ceci n'est pas étonnant, eu égard à l'état très immature de ces cellules. En revanche une partie des cellules néoformées est conservée au moins un mois après la fin de l'apprentissage, suggérant qu'elles pourraient conférer un avantage sur des apprentissages ultérieurs. De façon surprenante, le nombre de cellules formées lors de la phase précoce diminue lorsque les animaux ont la possibilité d'atteindre un niveau asymptotique de performances. L'intensité de cette décroissance cellulaire est négativement corrélée aux performances des animaux au cours de cette phase tardive. Ainsi les animaux qui ont appris à localiser rapidement et précisément la plate-forme possèdent moins de cellules marquées au BrdU ; à l'inverse, les animaux qui se rappellent moins efficacement ce qu'ils ont appris la veille ont un plus grand nombre de cellules BrdU positives. Ces résultats nous ont amenés à penser que l'apprentissage pourrait être optimisé moyennant une perte neuronale.

Effectivement, nous avons découvert que la diminution du nombre de néo-neurones lors d'un apprentissage résulte de leur élimination par un processus d'apoptose dépendant de la cascade des protéases nommées « caspases ». Ce phénomène intervient dans la couche sous-granulaire du DG lorsque les animaux stabilisent leurs performances. *A contrario*, l'apoptose n'est pas influencée par le stress et/ou l'activité physique, ni par un apprentissage procédural indépendant de l'hippocampe. Cet événement « régressif » survient à une période critique du développement des néo-neurones. En effet, ni les néo-neurones âgés de moins de cinq jours, ni ceux âgés de plus de treize jours, ne sont éliminés : seuls sont ciblés les néo-neurones âgés de sept à neuf jours. Cette notion de période critique est cohérente avec les données de la littérature obtenues dans d'autres conditions expérimentales (Tashiro *et al.*, 2007).

Apprendre et mémoriser impliquent donc une élimination sélective des néo-neurones. Cette hypothèse a été vérifiée en montrant que l'empêchement de ce processus régressif (par des inhibiteurs des caspases activées) altère les performances comportementales. La question fut alors de savoir comment des cellules qui périssent pouvaient optimiser les

processus mnésiques. Nous avons émis l'hypothèse que ce phénomène régressif favorisait l'incorporation dans les réseaux de néo-neurones plus âgés dont la survie est favorisée par l'apprentissage. Effectivement nous avons montré que l'effet de pro-survie de l'apprentissage sur les néo-neurones formés une semaine auparavant est bloqué lorsque l'on empêche des néo-neurones plus jeunes de mourir. Nous avons évalué la valeur heuristique de ces données en utilisant le modèle de rat sénescence (voir plus haut). Ainsi, nous avons mis en évidence, chez les animaux âgés ayant des capacités mnésiques préservées, que l'apprentissage spatial influence la néo-neurogenèse de façon similaire à ce que nous avons observé chez l'animal jeune : il augmente ou diminue la survie des neurones néoformés en fonction de leur date de naissance. En revanche, l'apprentissage n'a aucun effet sur la survie des neurones néoformés chez les vieux animaux présentant des troubles mnésiques (Drapeau *et al.*, 2007). Ces données révèlent donc : (1) l'existence d'une régulation bidirectionnelle qui permet de maintenir constant le nombre de néo-neurones formés au cours d'un apprentissage ; (2) que la stabilisation sélective de certains néo-neurones par l'apprentissage est utile pour les processus de mémorisation. Ces résultats montrent par ailleurs de façon claire que les circuits neuronaux se remodelent même au cours du vieillissement sous l'influence de l'activité générée par l'apprentissage.

Cette régulation homéostatique est cohérente avec la théorie de la stabilisation sélective du développement du SNC (Changeux & Danchin, 1976). Selon cette théorie, des événements régressifs, en réponse à l'activité nerveuse circulant dans le réseau, stabiliseraient un jeu de contacts particuliers, sculptant ainsi des circuits pertinents pour une fonction donnée. Il a été estimé que pendant le développement, après une phase initiale de prolifération, donc de surproduction neuronale, la moitié de la population est éliminée par apoptose (Oppenheim, 1991). Cette disparition assure plusieurs fonctions comme l'élimination de cibles synaptiques transitoires, de cellules fournissant des signaux de guidage pour l'extension axonique, de neurones qui établissent des projections anormales ou des erreurs synaptiques (élimination d'erreurs développementales) ou bien encore la régulation de l'innervation des cellules cibles. Ainsi, la fonction neuronale dépend d'un nombre approprié de cellules cibles contactées et du fait que chaque cellule cible soit innervée par un nombre approprié d'axones. Cette plasticité bidirectionnelle décrite chez l'adulte est en accord avec le principe « *use it or lose it* » et indique que les néo-neurones doivent apprendre à survivre (Greenough *et al.*, 1999).

En nous inspirant de ces théories issues de la biologie du développement, nous supposons que certains néo-neurones sont sélectionnés par l'apprentissage

car correctement connectés en termes d'afférences et d'efférences. L'apoptose pourrait être un mécanisme d'affinage, éliminant les néo-neurones les plus immatures qui n'ont pas été sélectionnés par l'apprentissage. Leur élimination favoriserait l'intégration des cellules survivantes, celles-là mêmes qui ont été stabilisées par l'activité du réseau, générée au cours de l'apprentissage. Ce phénomène régressif pourrait être aussi proposé comme mécanisme de « désencombrement » du réseau, ce qui réduirait le bruit de fond résultant de la surproduction de néo-neurones et accroîtrait de ce fait le ratio signal/bruit.

Le(s) mécanisme(s) précis par le(s)quel(s) l'apprentissage favorise la survie de néo-neurones immatures reste(nt) à ce jour inconnu. Notre hypothèse est que les néo-neurones à un stade de développement adéquat seraient stabilisés par l'activité générée au cours de l'apprentissage. En faveur de cette hypothèse, il a déjà été montré que la stimulation de l'activité synaptique augmentait la survie cellulaire (Bruehl-Jungerman *et al.*, 2006). Un tel processus « activité-dépendant » pourrait faire intervenir un effet GABA « dépolarisant » (voir plus haut) ou/et le glutamate (Deisseroth *et al.*, 2004; Schmidt-Hieber *et al.*, 2004). Une hypothèse non exclusive est que la survie des néo-neurones serait contrôlée par des facteurs trophiques libérés en quantité limitée par les cellules cibles. Ainsi les néo-neurones qui accèderaient à une quantité suffisante de facteurs trophiques survivraient tandis que les autres seraient éliminés. Un candidat potentiel est le *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), eu égard à son influence sur la neurogenèse (Babu *et al.*, 2009) et son rôle critique dans les processus de mémorisation (Kesslak *et al.*, 1998; Mizuno *et al.*, 2000; Gomez-Pinilla *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2004).

La question de savoir si les néo-neurones « qui ont appris à survivre » participent ou non aux processus mnésiques reste entière. Bien qu'ils aient besoin de plusieurs semaines avant d'achever leur maturation et de devenir fonctionnels, ces néo-neurones pourraient participer aux processus mnésiques, grâce à leurs capacités de plasticité particulière (Linden, 1994; Wang *et al.*, 2000; Schmidt-Hieber *et al.*, 2004). Ces propriétés expliqueraient pourquoi des néo-neurones immatures sont sensibles aux expériences de vie lors d'une période de temps critique (Tashiro *et al.*, 2007). Ainsi, les néo-neurones sélectionnés à un âge donné conduiraient à la formation d'assemblées neuronales dans la région CA3. Ce circuit formé pourrait stocker la trace mnésique (Becker & Wojtowicz, 2007). De la sorte, l'addition de ces nouveaux réseaux pourrait encoder de nouveaux souvenirs (Aimone *et al.*, 2006). Cependant, il a été montré que l'apprentissage spatial activait préférentiellement les néo-neurones âgés d'au moins quatre semaines (Kee *et al.*, 2007). Plus

récemment, il est apparu que des neurones formés une semaine avant un apprentissage massé participaient à la restitution de l'information (Trouche *et al.*, 2009). Or, à l'heure actuelle on ignore comment des neurones qui n'auraient pas par eux-mêmes de fonction de codage de l'information pourraient donc « se souvenir ». De nouvelles recherches sont donc nécessaires pour mieux comprendre le rôle de ces néo-neurones immatures.

Nos observations montrent donc que l'apprentissage spatial ne repose pas uniquement sur l'addition de nouveaux neurones mais aussi sur des événements régressifs comme l'élimination de neurones du réseau cellulaire du SNC adulte. Une telle interaction, entre addition et soustraction de néo-neurones, a déjà été décrite chez certains oiseaux chanteurs (Scharff *et al.*, 2000; Tramontin & Brenowitz, 2000; Nottebohm, 2002). Cependant dans ce cas, les néo-neurones les plus âgés sont remplacés par des neurones immatures. Une des interprétations possibles est que cette substitution de « vieux » néo-neurones par des néo-neurones « frais » permettrait aux canaris d'oublier les chants appris la saison précédente afin d'acquérir un nouveau répertoire (Nottebohm, 2002). Dans nos travaux, il ne s'agit pas d'un « *turn over* » puisque, pendant l'encodage de nouvelles informations, les neurones les plus jeunes périssent pour faciliter la survie de plus anciens. Par conséquent, tandis que chez les oiseaux, l'apoptose permet la substitution d'anciens apprentissages par des nouveaux, chez les mammifères, l'apoptose « permet » l'acquisition de nouvelles informations.

En résumé, sur la base de ces données, nous avons proposé un scénario tripartite. Dans un premier temps, l'apprentissage provoque une augmentation de la survie des néo-neurones générés une semaine avant le début du comportement, néo-neurones qui ont atteint un niveau intermédiaire de maturité. Dans un deuxième temps, une fois la tâche maîtrisée, l'apprentissage provoque l'apoptose de néo-neurones un peu plus jeunes et donc plus immatures que ceux sélectionnés précédemment. Enfin, dans un troisième temps, un rebond de prolifération cellulaire fait suite à ce phénomène régressif : il offrirait à l'hippocampe un nouveau pool de jeunes neurones sensibles à des régulations épigénétiques ultérieures.

## Conclusion

L'existence d'une production continue de nouveaux neurones dans certaines régions du cerveau adulte n'est plus à démontrer : ce qui était autrefois une hérésie est devenu aujourd'hui un état de fait et un thème d'étude qui s'amplifie en Neurosciences. Cet attrait pour la néo-neurogenèse s'explique notamment par le fait que l'un des foyers neurogéniques

du cerveau adulte est le gyrus dentelé de la formation hippocampique, une région reconnue pour sa forte implication dans les processus d'apprentissage et de mémoire.

Nombre de données corrélatives ont permis d'établir une relation entre néo-neurogenèse et mémoire. La mise en évidence d'un lien causal a été en revanche plus difficile à établir puisque requérant des expériences de « perte-de-fonction » dont l'objectif est d'examiner les effets directs d'un blocage spécifique de la néo-neurogenèse sur les performances comportementales. Récemment, les résultats obtenus à l'aide d'approches transgéniques ont permis de conforter l'idée selon laquelle les néo-neurones jouent un rôle crucial dans la mémoire spatiale. L'une des hypothèses sur le rôle des néo-neurones, qui reçoit aujourd'hui l'appui de ces résultats, est que les néo-neurones présentent des propriétés fonctionnelles qui contribuent au processus de séparation de patrons spatiaux (*pattern separation*), un rôle classiquement attribué au gyrus dentelé. Cependant, l'implication de ces néo-neurones dans d'autres processus mnésiques importants pour le traitement relationnel des informations reste à démontrer. Il en est de même du recrutement spécifique de ces nouveaux réseaux au cours des différentes étapes de mémorisation, d'autant plus qu'ils s'intègrent dans des circuits déjà fonctionnels.

En outre, certaines données appuient aussi l'idée selon laquelle l'apprentissage lui-même influence la survie de néo-neurones immatures. Ces données révèlent d'une part l'existence d'une régulation bidirectionnelle permettant de maintenir constant le nombre de neurones formés au cours d'un apprentissage, et d'autre part que la stabilisation sélective de certains d'entre eux est utile pour les processus de mémorisation. Il apparaît que les circuits neuronaux se remodelent même au cours du vieillissement, sous l'influence de l'activité générée par l'apprentissage. Une telle régulation homéostatique est cohérente avec la théorie de la stabilisation sélective du développement du SNC. De nombreuses questions restent cependant ouvertes. Par exemple : Par quels mécanismes l'apprentissage spatial sélectionne-t-il certains néo-neurones ? Quelles sont les caractéristiques de ces néo-neurones sélectionnés ? En quoi diffèrent-ils des neurones formés pendant le développement ?

Aujourd'hui, l'ensemble des données disponibles dans le domaine de la néo-neurogenèse illustre avec force le rôle fondamental des néo-neurones dans les capacités de mémoire. De fait, ces données font de la production de néo-neurones une illustration marquante et particulière de la capacité du cerveau adulte à se remanier et s'adapter en réponse à toute expérience de vie. Ces « *neurones de l'adaptation* » permettraient au cerveau de faire face à deux défis : (1) maintenir un comportement tout en préservant les réseaux impliqués

et (2) permettre aux réseaux de s'adapter à un environnement constamment changeant. Aussi, l'étude de la néo-neurogenèse au cours du développement vient-elle est d'une importance capitale, car il y a peu de doute, sinon aucun, que demain la néo-neurogenèse sera une cible thérapeutique majeure pour le traitement des pathologies de la mémoire.

## Références

- Abrous D.N., Koehl M., Le Moal M., Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology. *Physiol Rev*, 2005, 85, 523–569.
- Aimone J.B., Wiles J., Gage F.H., Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nat Neurosci*, 2006, 9, 723–727.
- Altman J., Are new neurones formed in the brains of adult mammals? *Science*, 1962, 135, 1127–1128.
- Altman J., Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. *Anat Rec*, 1963, 145, 573–592.
- Altman J., Das G.D., Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol*, 1965, 124, 319–336.
- Altman J., Das G.D., Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. *J Comp Neurol*, 1966, 126, 337–389.
- Ambrogini P., Cuppini R., Cuppini C., Ciaroni S., Cecchini T., Ferri P., Sartini S., Del Grande P., Spatial learning affects immature granule cell survival in adult rat dentate gyrus. *Neurosci Lett*, 2000, 286, 21–24.
- Ambrogini P., Orsini L., Mancini C., Ferri P., Ciaroni S., Cuppini R., Learning may reduce neurogenesis in adult rat dentate gyrus. *Neurosci Lett*, 2004, 359, 13–16.
- Babu H., Ramire-Rodriguez G., Fabel K., Bischofberger J., Kempermann G., Synaptic network activity induces neuronal differentiation of adult hippocampal precursor cells through BDNF signalling. *Front Neurosci*, 2009, 1, 1–11.
- Bailey C.H., Kandel E.R., Structural changes accompanying memory storage. *Annu Rev Physiol*, 1993, 55, 397–426.
- Bayer S.A., Brunner R.L., Hine R., Altman J., Behavioural effects of interference with the postnatal acquisition of hippocampal granule cells. *Nature New Biol*, 1973, 242, 222–224.
- Becker S., Wojtowicz J.M., A model of hippocampal neurogenesis in memory and mood disorders. *Trends Cogn Sci*, 2007, 11, 70–76.
- Ben-Ari Y., Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3, 728–739.

- Bliss T.V., Lømo T., Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 1973, 232, 331–356.
- Bolhuis J.J., Stewart C.A., Forrest E.M., Retrograde amnesia and memory reactivation in rats with ibotenate lesions to the hippocampus or subiculum. *Q J Exp Psychol B*, 1994, 47, 129–150.
- Broadbent N.J., Squire L.R., Clark R.E., Reversible hippocampal lesions disrupt water maze performance during both recent and remote memory tests. *Learn Mem*, 2006, 13, 187–191.
- Bruel-Jungerman E., Laroche S., Rampon C., New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *Eur J Neurosci*, 2005, 21, 513–521.
- 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.
- Cao L., Jiao X., Zuzga D.S., Liu Y., Fong D.M., Young D., During M.J., VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat Genet*, 2004, 36, 827–835.
- Changeux J.P., Courrègne P., Danchin A., A theory of the epigenesis of neuronal networks by selective stabilization of synapses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1973, 70, 2974–2978.
- Changeux J.P., Danchin A., Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. *Nature*, 1976, 264, 705–712.
- Clark R.E., Broadbent N.J., Squire L.R., Impaired remote spatial memory after hippocampal lesions despite extensive training beginning early in life. *Hippocampus*, 2005, 15, 340–346.
- Clelland C.D., Choi M., Romberg C., Clemenson G.D., Jr., Fragniere A., Tyers P., Jessberger S., Saksida L.M., Barker R.A., Gage F.H., Bussey T.J., A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science*, 2009, 325, 210–213.
- Defelipe J., Brain plasticity and mental processes: Cajal again. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7, 811–817.
- Deisseroth K., Singla S., Toda H., Monje M., Palmer T.D., Malenka R.C., Excitation-neurogenesis coupling in adult neural stem/progenitor cells. *Neuron*, 2004, 42, 535–552.
- Dellu F., Mayo W., Vallée M., Le Moal M., Simon H., Reactivity to novelty during youth as a predictive factor of cognitive impairment in the elderly: a longitudinal study in rats. *Brain Res* 1994, 653, 51–56.
- Denenberg V.H., Evolution proposes and ontogeny disposes. *Brain Lang*, 2000, 73, 274–296.
- Döbrössy M.D.E., Aourousseau C., Le Moal M., Piazza P.V., Abrous D.N., Differential effects of learning on neurogenesis: learning increases or decreases the number of newly born cells depending on their birth date. *Mol Psychiatry*, 2003, 8, 974–982.
- Drapeau E., Mayo W., Aourousseau C., Le Moal M., Piazza P.V., Abrous D.N., Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100, 14385–14390.
- Drapeau E., Montaron M.F., Aguerre S., Abrous D.N., Learning-induced survival of new neurons depends on the cognitive status of aged rats. *J Neurosci*, 2007, 27, 6037–6044.
- Drapeau E., Abrous D.N., Role of neurogenesis in age-related memory disorders. *Aging Cell*, 2008, 7, 569–589.
- Dupret D., Montaron M.F., Drapeau E., Aourousseau C., Le Moal M., Piazza P.V., Abrous D.N., Methylazoxymethanol acetate does not fully block cell genesis in the young and aged dentate gyrus. *Eur J Neurosci*, 2005, 22, 778–783.
- Dupret D., Revest J.M., Koehl M., Ichas F., De G.F., Costet P., Abrous D.N., Piazza P.V., Spatial relational memory requires hippocampal adult neurogenesis. *PLoS ONE*, 2008, 3, e1959.
- Eichenbaum H., Otto T., Cohen N.J., The hippocampus—what does it do? *Behav Neural Biol*, 1992, 57, 2–36.
- Eriksson P.S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., Alborn A.M., Nordborg C., Peterson D.A., Gage F.H., Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*, 1998, 4, 1313–1317.
- Esposito M.S., Piatti V.C., Laplagne D.A., Morgenstern N.A., Ferrari C.C., Pitossi F.J., Schinder A.F., Neuronal differentiation in the adult hippocampus recapitulates embryonic development. *J Neurosci*, 2005, 25, 10074–10086.
- Fan Y., Liu E., Weinstein P.R., Fike J.R., Liu J., Environmental enrichment enhances neurogenesis and improve functional outcome after cranial irradiation. *Eur J Neurosci*, 2007, 25, 38–46.
- Farioli-Vecchioli S., Saraulli D., Costanzi M., Leonardi L., Cina I., Micheli L., Nutini M., Longone P., Oh S.P., Cestari V., Tirone F., Impaired terminal differentiation of hippocampal granule neurons and defective contextual memory in PC3/Tis21 knockout mice. *PLoS ONE*, 2009, 4, e8339.
- Farioli-Vecchioli S., Saraulli D., Costanzi M., Pacioni S., Cina I., Aceti M., Micheli L., Bacci A., Cestari V., Tirone F., The timing of differentiation of adult hippocampal neurons is crucial for spatial memory. *PLoS Biol*, 2008, 6, e246.
- 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, 14157–14162.
- Garcia A.D., Doan N.B., Imura T., Bush T.G., Sofroniew M.V., GFAP-expressing progenitors are the principal source of constitutive neurogenesis in adult mouse forebrain. *Nat Neurosci*, 2004, 7, 1233–1241.
- Garthe A., Behr J., Kempermann G., Adult-generated hippocampal neurons allow the flexible use of spatially precise learning strategies. *PLoS ONE*, 2009, 4, e5464.
- Gazzara R.A., Altman J., Early postnatal X-irradiation of the hippocampus and discrimination learning in adult rats. *J Comp Physiol Psychol*, 1981, 95, 484–495.

- Ge S., Goh E.L., Sailor K.A., Kitabatake Y., Ming G.L., Song H., GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature*, 2006, 439, 589–593.
- Gilbert P.E., Kesner R.P., Localization of function within the dorsal hippocampus: the role of the CA3 sub-region in paired-associate learning. *Behav Neurosci*, 2003, 117, 1385–1394.
- Gilbert P.E., Kesner R.P., Lee I., Dissociating hippocampal subregions: double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus*, 2001, 11, 626–636.
- Goldman S.A., Nottebohm F., Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983, 80, 2390–2394.
- Goldschmidt R.B., Steward O., Preferential neurotoxicity of colchicine for granule cells of the dentate gyrus of the adult rat. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1980, 77, 3047–3051.
- Goldschmidt R.B., Steward O., Neurotoxic effects of colchicine: differential susceptibility of CNS neuronal populations. *Neuroscience*, 1982, 7, 695–714.
- Gomez-Pinilla F., So V., Kesslak J.P., Spatial learning induces neurotrophin receptor and synapsin I in the hippocampus. *Brain Res*, 2001, 904, 13–19.
- Gould E., Beylin A., Tanapat P., Reeves A., Shors T.J., Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci*, 1999, 2, 260–265.
- Greenough W.T., Cohen N.J., Juraska J.M., New neurons in old brains: learning to survive? *Nat Neurosci*, 1999, 2, 203–205.
- Gross C.G., Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. *Nat Rev Neurosci*, 2000, 1, 67–73.
- Hairston I.S., Little M.T., Scanlon M.D., Barakat M.T., Palmer T.D., Sapolsky R.M., Heller H.C., Sleep restriction suppresses neurogenesis induced by hippocampus-dependent learning. *J Neurophysiol*, 2005, 94, 4224–4233.
- Hastings N.B., Gould E., Rapid extension of axons into the CA3 region by adult-generated granule cells. *J Comp Neurol*, 1999, 413, 146–154.
- Hebb D.O., *The organization of behavior*, Wiley, New York, 1949.
- Henry C., Kabbaj M., Simon H., Le Moal M., Maccari S., Prenatal stress increases the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response in young and adult rats. *J Neuroendocrinol*, 1994, 6, 341–345.
- Imayoshi I., Sakamoto M., Ohtsuka T., Takao K., Miyakawa T., Yamaguchi M., Mori K., Ikeda T., Itoharu S., Kageyama R., Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nat Neurosci*, 2008, 11, 1153–1161.
- Iwata Y., Suzuki K., Wakuda T., Seki N., Thanseem I., Matsuzaki H., Mamiya T., Ueki T., Mikawa S., Sasaki T., Suda S., Yamamoto S., Tsuchiya K.J., Sugihara G., Nakamura K., Sato K., Takei N., Hashimoto K., Mori N., Irradiation in adulthood as a new model of schizophrenia. *PLoS ONE*, 2008, 3, e2283.
- Jaako-Movits K., Zharkovsky A., Impaired fear memory and decreased hippocampal neurogenesis following olfactory bulbectomy in rats. *Eur J Neurosci*, 2005, 22, 2871–2878.
- Jaako-Movits K., Zharkovsky T., Romantchik O., Jurgenson M., Merisalu E., Heidmets L.T., Zharkovsky A., Developmental lead exposure impairs contextual fear conditioning and reduces adult hippocampal neurogenesis in the rat brain. *Int J Dev Neurosci*, 2005, 23, 627–635.
- Jeltsch H., Bertrand F., Lazarus C., Cassel J.C., Cognitive performances and locomotor activity following dentate granule cell damage in rats: role of lesion extent and type of memory tested. *Neurobiol Learn Mem*, 2001, 76, 81–105.
- Kandel E.R., Nerve cells and behavior. *Sci Am*, 1970, 223, 57–67.
- Kandel E.R., Kupfermann I., The functional organization of invertebrate ganglia. *Annu Rev Physiol*, 1970, 32, 193–258.
- Kee N., Teixeira C.M., Wang A.H., Frankland P.W., Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus. *Nat Neurosci*, 2007, 10, 355–362.
- Kempermann G., Kuhn H.G., Gage F.H., More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 1997, 386, 493–495.
- Kempermann G., Brandon E.P., Gage F.H., Environmental stimulation of 129/SvJ mice causes increased cell proliferation and neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Curr Biol*, 1998, 8, 939–942.
- Kesner R.P., A behavioral analysis of dentate gyrus function. *Prog Brain Res*, 2007, 163, 567–576.
- Kesner R.P., Gilbert P.E., Wallenstein G.V., Testing neural network models of memory with behavioral experiments. *Curr Opin Neurobiol*, 2000, 10, 260–265.
- Kesslak J.P., So V., Choi J., Cotman C.W., Gomez-Pinilla F., Learning upregulates brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid: a mechanism to facilitate encoding and circuit maintenance? *Behav Neurosci*, 1998, 112, 1012–1019.
- Koehl M., Lemaire V., Mayo W., Abrous D.N., Maccari S., Piazza P.V., Le Moal M., Vallée M., Individual vulnerability to substance abuse and affective disorders: role of early environmental influences. *Neurotoxicity Res*, 2002, 4, 281–296.
- Koehl M., Lemaire V., Le Moal M., Abrous D.N., Age-dependent effect of prenatal stress on hippocampal cell proliferation in female rats. *Eur J Neurosci*, 2009, 29, 635–640.
- Koo J.W., Park C.H., Choi S.H., Kim N.J., Kim H.S., Choe J.C., Suh Y.H., The postnatal environment can counteract prenatal effects on cognitive ability, cell proliferation, and synaptic protein expression. *FASEB J*, 2003, 17, 1556–1558.
- Korsnosky J., Szwejkowska G., Dynamics of cortical processes. *Acta Physiol Pol*, 1952, 3, 25–38.
- Kuhn H.G., Dickinson-Anson H., Gage F.H., Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related

- decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci*, 1996, 16, 2027–2033.
- Laplagne D.A., Esposito M.S., Piatti V.C., Morgenstern N.A., Zhao C., van Praag H., Gage F.H., Schinder A.F., Functional convergence of neurons generated in the developing and adult hippocampus. *PLoS Biol*, 2006, 4, e409.
- Lassalle J.M., Bataille T., Halley H., Reversible inactivation of the hippocampal mossy fiber synapses in mice impairs spatial learning, but neither consolidation nor memory retrieval, in the Morris navigation task. *Neurobiol Learn Mem*, 2000, 73, 243–257.
- Lee I., Kesner R.P., Encoding versus retrieval of spatial memory: double dissociation between the dentate gyrus and the perforant path inputs into CA3 in the dorsal hippocampus. *Hippocampus* 2004, 14, 66–76.
- Lemaire V., Aurousseau C., Le Moal M., Abrous D.N., Behavioural trait of reactivity to novelty is related to hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci*, 1999, 11, 4006–4014.
- Lemaire V., Koehl M., Le Moal M., Abrous D.N., Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97, 11032–11037.
- Lemaire V., Lamarque S., Le Moal M., Piazza P.V., Abrous D.N., Postnatal stimulation of the pups counteracts prenatal stress-induced deficits in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*, 2006, 59, 786–792.
- Leuner B., Falduto J., Shors T.J., Associative memory formation increases the observation of dendritic spines in the hippocampus. *J Neurosci*, 2003, 23, 659–665.
- Leuner B., Mendolia-Loffredo S., Kozorovitskiy Y., Samburg D., Gould E., Shors T.J., Learning enhances the survival of new neurons beyond the time when the hippocampus is required for memory. *J Neurosci*, 2004, 24, 7477–7481.
- Levine S., Influence of psychological variables on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J Pharmacol*, 2000, 405, 149–160.
- Linden R., The survival of developing neurons: a review of afferent control. *Neuroscience*, 1994, 58, 671–682.
- Liu I.Y., Lyons W.E., Mamounas L.A., Thompson R.F., Brain-derived neurotrophic factor plays a critical role in contextual fear conditioning. *J Neurosci*, 2004, 24, 7958–7963.
- Lopez-Fernandez M.A., Montaron M.F., Varea E., Rougon G., Venero C., Abrous D.N., Sandi C., Upregulation of polysialylated neural cell adhesion molecule in the dorsal hippocampus after contextual fear conditioning is involved in long-term memory formation. *J Neurosci*, 2007, 27, 4552–4561.
- Lu L., Bao G., Chen H., Xia P., Fan X., Zhang J., Pei G., Ma L., Modification of hippocampal neurogenesis and neuroplasticity by social environments. *Exp Neurol*, 2003, 183, 600–609.
- Madsen T.M., Kristjansen P.E., Bolwig T.G., Wortwein G., Arrested neuronal proliferation and impaired hippocampal function following fractionated brain irradiation in the adult rat. *Neuroscience*, 2003, 119, 635–642.
- Marr D., Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1971, 262, 23–81.
- McHugh T.J., Jones M.W., Quinn J.J., Balthasar N., Coppari R., Elmquist J.K., Lowell B.B., Fanselow M.S., Wilson M.A., Tonegawa S., Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. *Science*, 2007, 317, 94–99.
- McNaughton B.L., Barnes C.A., Meltzer J., Sutherland R.J., Hippocampal granule cells are necessary for normal spatial learning but not for spatially-selective pyramidal cell discharge. *Exp Brain Res*, 1989, 76, 485–496.
- McNaughton N., Cognitive dysfunction resulting from hippocampal hyperactivity—a possible cause of anxiety disorder? *Pharmacol Biochem Behav*, 1997, 56, 603–611.
- Meshi D., Drew M.R., Saxe M., Ansorge M.S., David D., Santarelli L., Malapani C., Moore H., Hen R., Hippocampal neurogenesis is not required for behavioral effects of environmental enrichment. *Nat Neurosci*, 2006, 9, 729–731.
- Mizuno M., Yamada K., Olariu A., Nawa H., Nabeshima T., Involvement of brain-derived neurotrophic factor in spatial memory formation and maintenance in a radial arm maze test in rats. *J Neurosci*, 2000, 20, 7116–7121.
- Mohapel P., Leanza G., Kokaia M., Lindvall O., Forebrain acetylcholine regulates adult hippocampal neurogenesis and learning. *Neurobiol Aging*, 2005, 26, 939–946.
- Montaron M.F., Petry K.G., Rodriguez J.J., Marinelli M., Aurousseau C., Rougon G., Le Moal M., Abrous D.N., Adrenalectomy increases neurogenesis but not PSA-NCAM expression in aged dentate gyrus. *Eur J Neurosci*, 1999, 11, 1479–1485.
- Montaron M.F., Piazza P.V., Aurousseau C., Urani A., Le Moal M., Abrous D.N., Implication of corticosteroid receptors in the regulation of hippocampal structural plasticity. *Eur J Neurosci*, 2003, 18, 3105–3111.
- Moser M.B., Making more synapses: a way to store information? *Cell Mol Life Sci*, 1999, 55, 593–600.
- Mumby D.G., Astur R.S., Weisend M.P., Sutherland R.J., Retrograde amnesia and selective damage to the hippocampal formation: memory for places and object discriminations. *Behav Brain Res*, 1999, 106, 97–107.
- Mustafa S., Walker A., Bennett G., Wigmore P.M., 5-Fluorouracil chemotherapy affects spatial working memory and newborn neurons in the adult rat hippocampus. *Eur J Neurosci*, 2008, 28, 323–330.
- Nakayama T., Sawada T., Involvement of microtubule integrity in memory impairment caused by colchicine. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 71, 119–138.
- Nanry K.P., Mundy W.R., Tilson H.A., Colchicine-induced alterations of reference memory in rats: role of spatial versus non-spatial task components. *Behav Brain Res*, 1989, 35, 45–53.
- Nilsson M., Perfilieva E., Johansson U., Orwar O., Eriksson P.S., Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. *J Neurobiol*, 1999, 39, 569–578.
- Nottebohm F., Neuronal replacement in adult brain. *Brain Res Bull*, 2002, 57, 737–749.

- O'Keefe J.N.L., *The hippocampus as a cognitive map*, 1978, Oxford Press, Oxford.
- O'Malley A., O'Connell C., Murphy K.J., Regan C.M., Transient spine density increases in the mid-molecular layer of hippocampal dentate gyrus accompany consolidation of a spatial learning task in the rodent. *Neuroscience*, 2000, 99, 229–232.
- Oppenheim R.W., Cell death during development of the nervous system. *Annu Rev Neurosci*, 1991, 14, 453–501.
- Overstreet W.L., Bromberg D.A., Bensen A.L., Westbrook G.L., GABAergic signaling to newborn neurons in dentate gyrus. *J Neurophysiol*, 2005, 94, 4528–4532.
- Patin V., Lordi B., Vincent A., Thoumas J.L., Vaudry H., Caston J., Effects of prenatal stress on maternal behavior in the rat. *Brain Res Dev Brain Res*, 2002, 139, 1–8.
- Pham K., McEwen B.S., LeDoux J.E., Nader K., Fear learning transiently impairs hippocampal cell proliferation. *Neuroscience*, 2005, 130, 17–24.
- Qiao C., Den R., Kudo K., Yamada K., Takemoto K., Wati H., Kanba S, Ginseng enhances contextual fear conditioning and neurogenesis in rats. *Neurosci Res*, 2005, 51, 31–38.
- Raber J., Rola R., LeFevour A., Morhardt D., Curley J., Mizumatsu S., VandenBerg S.R., Fike J.R., Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis. *Radiat Res*, 2004, 162, 39–47.
- Ramirez-Amaya V., Balderas I., Sandoval J., Escobar M.L., Bermudez-Rattoni F., Spatial long-term memory is related to mossy fiber synaptogenesis. *J Neurosci*, 2001, 21, 7340–7348.
- Ramón y Cajal S., Consideraciones generales sobre la morfología de la célula nerviosa. 1894.
- Rapp P.R., Amaral D.G., Individual differences in the cognitive and neurobiological consequences of normal aging. *Trends Neurosci*, 1992, 15, 340–345.
- Rekart J.L., Sandoval C.J., Bermudez-Rattoni F., Routtenberg A., Remodeling of hippocampal mossy fibers is selectively induced seven days after the acquisition of a spatial but not a cued reference memory task. *Learn Mem*, 2007, 14, 416–421.
- Rolls E.T., A theory of hippocampal function in memory. *Hippocampus*, 1996, 6, 601–620.
- Ros J., Pellerin L., Magara F., Dauguet J., Schenk F., Magistretti P.J., Metabolic activation pattern of distinct hippocampal subregions during spatial learning and memory retrieval. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26, 468–477.
- Rusakov D.A., Davies H.A., Harrison E., Diana G., Richter-Levin G., Bliss T.V., Stewart M.G., Ultrastructural synaptic correlates of spatial learning in rat hippocampus. *Neuroscience*, 1997, 80, 69–77.
- Sapolsky R.M., *Stress, the aging brain, and the mechanisms of neuron death*. 1992, A Bradford book, The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London, England.
- Saxe M.D., Battaglia F., Wang J.W., Malleret G., David D.J., Monckton J.E., Garcia A.D., Sofroniew M.V., Kandel E.R., Santarelli L., Hen R., Drew M.R., Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103, 17501–17506.
- Scharff C., Kirn J.R., Grossman M., Macklis J.D., Nottebohm F., Targeted neuronal death affects neuronal replacement and vocal behavior in adult songbirds. *Neuron*, 2000, 25, 481–492.
- Schlessinger A.R., Cowan W.M., Gottlieb D.I., An autoradiographic study of the time of origin and the pattern of granule cell migration in the dentate gyrus of the rat. *J Comp Neurol*, 1975, 159, 149–175.
- Schmidt-Hieber C., Jonas P., Bischofberger J., Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature*, 2004, 429, 184–187.
- Seki T., Arai Y., Age-related production of new granule cells in the adult dentate gyrus. *Neuroreport*, 1995, 6, 2479–2482.
- Shimazu K., Zhao M., Sakata K., Akbarian S., Bates B., Jaenisch R., Lu B., NT-3 facilitates hippocampal plasticity and learning and memory by regulating neurogenesis. *Learn Mem*, 2006, 13, 307–315.
- Shors T.J., Miesegaes G., Beylin A., Zhao M., Rydel T., Gould E., Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*, 2001, 410, 372–376.
- Shors T.J., Townsend D.A., Zhao M., Kozorovitskiy Y., Gould E., Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning. *Hippocampus*, 2002, 12, 578–584.
- Sisti H.M., Glass A.L., Shors T.J., Neurogenesis and the spacing effect: learning over time enhances memory and the survival of new neurons. *Learn Mem*, 2007, 14, 368–375.
- Smith J.W., Seckl J.R., Evans A.T., Costall B., Smythe J.W., Gestational stress induces post-partum depression-like behaviour and alters maternal care in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 2004, 29, 227–244.
- Snyder J.S., Hong N.S., McDonald R.J., Wojtowicz J.M., A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience*, 2005, 130, 843–852.
- Snyder J.S., Choe J.S., Clifford M.A., Jeurling S.I., Hurley P., Brown A., Kamhi J.F., Cameron H.A., Adult-born hippocampal neurons are more numerous, faster maturing, and more involved in behavior in rats than in mice. *J Neurosci*, 2009, 29, 14484–14495.
- Squire L.R., Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, 1992, 99, 195–231.
- Sutherland R.J., Whishaw I.Q., Kolb B., A behavioural analysis of spatial localization following electrolytic, kainate- or colchicine-induced damage to the hippocampal formation in the rat. *Behav Brain Res*, 1983, 7, 133–153.
- Sutherland R.J., Weisend M.P., Mumby D., Astur R.S., Hanlon F.M., Koerner A., Thomas M.J., Wu Y., Moses S.N., Cole C., Hamilton D.A., Hoising J.M., Retrograde amnesia after hippocampal damage: recent



- vs. remote memories in two tasks. *Hippocampus*, 2001, 11, 27–42.
- Tanzi E.I., Fatti i le induzioni nell'odierna istologia del sistema nervoso. *Riv Sperim Freniatr Med Leg*, 1893, 19, 419–472.
- Tashiro A., Makino H., Gage F.H., Experience-specific functional modification of the dentate gyrus through adult neurogenesis: a critical period during an immature stage. *J Neurosci*, 2007, 27, 3252–3259.
- Teixeira C.M., Pomedli S.R., Maei H.R., Kee N., Frankland P.W., Involvement of the anterior cingulate cortex in the expression of remote spatial memory. *J Neurosci*, 2006, 26, 7555–7564.
- Toni N., Teng E.M., Bushong E.A., Aimone J.B., Zhao C., Consiglio A., van Praag H., Martone M.E., Ellisman M.H., Gage F.H., Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus. *Nat Neurosci*, 2007, 10, 727–734.
- Toni N., Laplagne D.A., Zhao C., Lombardi G., Ribak C.E., Gage F.H., Schinder A.F., Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells. *Nat Neurosci*, 2008, 11, 901–907.
- Tozuka Y., Fukuda S., Namba T., Seki T., Hisatsune T., GABAergic excitation promotes neuronal differentiation in adult hippocampal progenitor cells. *Neuron*, 2005, 47, 803–815.
- Tramontin A.D., Brenowitz E.A., Seasonal plasticity in the adult brain. *Trends Neurosci*, 2000, 23, 251–258.
- Trouche S., Bontempi B., Roullet P., Rampon C., Recruitment of adult-generated neurons into functional hippocampal networks contributes to updating and strengthening of spatial memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106, 5919–5924.
- Vallée M., Maccari S., Dellu F., Simon H., Le Moal M., Mayo W., Long-term effects of prenatal stress and postnatal handling on age-related glucocorticoid secretion and cognitive performance: a longitudinal study in the rat. *Eur J Neurosci*, 1999, 11, 2906–2916.
- Van der Borgh K., Wallinga A.E., Luiten P.G., Eggen B.J., Van der Zee E.A., Morris water maze learning in two rat strains increases the expression of the polysialylated form of the neural cell adhesion molecule in the dentate gyrus but has no effect on hippocampal neurogenesis. *Behav Neurosci*, 2005, 119, 926–932.
- van Praag H., Kempermann G., Gage F.H., Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*, 1999, 2, 266–270.
- van Praag H., Schinder A.F., Christie B.R., Toni N., Palmer T.D., Gage F.H., Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*, 2002, 415, 1030–1034.
- Walsh T.J., Schulz D.W., Tilson H.A., Schmechel D.E., Colchicine-induced granule cell loss in rat hippocampus: selective behavioral and histological alterations. *Brain Res*, 1986, 398, 23–36.
- Wang S., Scott B.W., Wojtowicz J.M., Heterogenous properties of dentate granule neurons in the adult rat. *J Neurobiol*, 2000, 42, 248–257.
- Wang L.P., Kempermann G., Kettenmann H., A subpopulation of precursor cells in the mouse dentate gyrus receives synaptic GABAergic input. *Mol Cell Neurosci*, 2005, 29, 181–189.
- Winocur G., Wojtowicz J.M., Sekeres M., Snyder J.S., Wang S., Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function. *Hippocampus*, 2006, 16, 296–304.
- Wojtowicz J.M., Irradiation as an experimental tool in studies of adult neurogenesis. *Hippocampus*, 2006, 16, 261–266.
- Xavier G.F., Oliveira-Filho F.J.B., Santos A.M.G., Dentate gyrus-selective colchicine lesion and disruption of performance in spatial tasks: difficulties in place “strategy” because of a lack of flexibility in the use of environmental cues? *Hippocampus*, 1999, 9, 668–681.
- Zhang C.L., Zou Y., He W., Gage F.H., Evans R.M., A role for adult TLX-positive neural stem cells in learning and behaviour. *Nature*, 2008, 451, 1004–1007.
- Zhao X., Ueba T., Christie B.R., Barkho B., McConnell M.J., Nakashima K., Lein E.S., Eadie B.D., Willhoite A.R., Muotri A.R., Summers R.G., Chun J., Lee K.F., Gage F.H., Mice lacking methyl-CpG binding protein 1 have deficits in adult neurogenesis and hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100, 6777–6782.
- Zhao C., Teng E.M., Summers R.G., Jr., Ming G.L., Gage F.H., Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *J Neurosci*, 2006, 26, 3–11.
- Ziv Y., Ron N., Butovsky O., Landa G., Sudai E., Greenberg N., Cohen H., Kipnis J., Schwartz M., Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat Neurosci*, 2006, 9, 268–275.