# Plastičnost mozga pravih koštunjača u ovisnosti o uvjetima u okolišu

**Zovko, Ana**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of biology / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za biologiju**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:181:305282

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**

ODJEL ZA BIOLOGIJU
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

*Repository / Repozitorij:*

Repository of Department of biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

zir.nsk.hr

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za biologiju

Preddiplomski sveučilišni studij Biologija

Ana Zovko

# Plastičnost mozga pravih koštunjača u ovisnosti o uvjetima u okolišu

Završni rad

Osijek, 2018.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za biologiju

Preddiplomski sveučilišni studij Biologija

Ana Zovko

# Plastičnost mozga pravih koštunjača u ovisnosti o uvjetima u okolišu

Završni rad

Osijek, 2018.

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA** **Završni rad**

**Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku**

**Odjel za biologiju**

**Preddiplomski sveučilišni studij Biologija**

**Znanstveno područje:** Prirodne znanosti

**Znanstveno polje:** Biologija

# PLASTIČNOST MOZGA PRAVIH KOŠTUNJAČA U OVISNOSTI O UVJETIMA U OKOLIŠU

**Ana Zovko**

**Rad je izrađen na:** Zavod za zoologiju, Odjel za biologiju, Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku

**Mentor:** Dr. sc. Marija Heffer, prof.

**Neposredni voditelj:** Dr. sc. Irena Labak, doc.

**Kratak sažetak rada:** Prave koštunjače su kao filogenetski najstarija skupina kralježnjaka, zadržale najveću sposobnost neurogeneze, plastičnosti mozga te regeneracije centralnog živčanog sustava. Neurogeneza i plastičnost mozga mijenjaju se u odnosu na način života i okoliš u kojem ribe žive, što se očituje i kroz veliku morfološku raznolikost. Obogaćenje okoliša potiče plastičnost mozga i povećava razinu proliferacije stanica u pojedinim regijama mozga te pospješuje dugoročne potencijacije u hipokampusu. Na staničnoj razini, važnu ulogu ima reverzibilno polisijalizirana NCAM molekula koja djeluje na formaciju i remodeliranje sinapsi, rast i navođenje aksona i dendrita te neurogenezu. Ključna je u regulaciji između plastičnosti i sinaptičke povezanosti, a njezina distribucija u pojedinim regijama mozga prilagođena je na ekološku nišu koju ribe zauzimaju. Morfologija mozga usko je povezana s ponašanjem riba. Različitim osjetnim sustavima procesuiraju informacije iz okoline te se prilagođuju zadanim selekcijskim pritiscima, što rezultira strukturalnim i neurofiziološkim promjenama u mozgu.

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Ključne riječi:** Teleostei, plastičnost mozga, neurogeneza, NCAM, okoliš

**Rad je pohranjen:** na mrežnim stranicama Odjela za biologiju te u Nacionalnom repozitoriju završnih i diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu.

**BASIC DOCUMENTATION CARD** **Bachelor thesis**

**Josip Juraj Strossmayer University of Osijek**

**Department of Biology**

**Undergraduate university study programme in Biology**

**Scientific Area:** Natural sciences

**Scientific Field:** Biology

**ENVIRONMENTAL EFFECT ON BRAIN PLASTICITY IN TELEOSTEI**

**Ana Zovko**

**Thesis performed at:** Zoology Department, Department of Biology, J.J.Strossmayer University of Osijek

**Supervisor:** Dr. sc. Marija Heffer, prof.

**Assisant supervisor:** Dr. sc. Irena Labak, doc.

**Short abstract:** Teleostei is phylogenetically the oldest group of vertebrates, and have kept the highest ability of neurogenesis, neural plasticity and regeneration of the central nervous system. Neurogenesis and brain plasticity are closely affected with fish lifestyle and the environment they live in, which results in great morphological diversity. Environmental enrichment promotes brain plasticity and increases cell proliferation in the hippocampus. At the cellular level, reversibly Polysialylated NCAM plays a key role in neurogenesis, synapses formation and remodeling, growth and bifurcation of axons and dendrites. It is important in regulation between brain plasticity and connectivity and its distribution in specific regions is modified with the ecological niche in which the fish lives. Brain morphology is closely related to fish behavior. They process the information from their environment with different sensory systems and accordingly adapt to selective pressures. This results in structural and neurophysiological changes in brain structures.

**Original in:** Croatian

**Keywords:** Teleostei, neural plasticity, neurogenesis, NCAM, environment

**Thesis deposited:** on the Department of Biology website and the Croatian Digital Theses Repository of the National and University Library in Zagreb

# Sadržaj

1. **UVOD**……1

2. **OSNOVNI DIO**.....2

2.1. NEUROGENEZA I PLASTIČNOST MOZGA KOD PRAVIH KOŠTUNJAČA…..2

2.2. GRAĐA I ULOGA PSA-NAM……....2

2.2.1. NCAM interakcije i signalni putevi……..5

2.2.2. Uloga PSA u NCAM signalizaciji……...…4

2.3. FUNKCIJA PSA-NCAM KOD PLASTIČNOSTI MOZGA……..5

2.3.1. Uloga PSA-NCAM u neurogenezi, migraciji i opstanku neurona……..6

2.4. USPOREDBA ADULTNE NEUROGENEZE I REGENERACIJE CNS-A IZMEĐU PRAVIH KOŠTUNJAČA I DRUGIH SKUPINA KRALJEŽNJAKA...……...……...7

2.4.1. Sisavci .....7

2.4.2. Ptice .....8

2.4.3. Gmazovi .....8

2.4.4. Vodozemci .....8

2.4.5. Ribe .....9

2.5. PLASTIČNOST MOZGA KAO ODGOVOR NA EKOLOŠKE NIŠE .....9

2.6. OBOGAĆENJE OKOLIŠA POTIČE PLASTIČNOSTI MOZGA I RAZVOJ KOGNITIVNIH SPOSOBNOSTI.....11

2.7. MORFOLOŠKA RAZNOLIKOST MOZGA PRAVIH KOŠTUNJAČA U ODNOSU NA RAZLIČITE EKOLOŠKE NIŠE .....12

3. **ZAKLJUČAK** .....18

4.**LITERATURA**.....19

# 1. UVOD

Ribe, evolucijski najstariji kralješnjaci, jedne su od najbrojnijih i najraznolikijih skupina u životinjskom svijetu. Pojavile su se tijekom „kambrijske eksplozije“ prije oko 530 milijuna godina. Otprilike 80 milijuna godina kasnije, u kasnom Siluru (Paleozoik) razvile su se čeljouste ribe Chodrichthyes-hrskavičnjače i Osteichtyes-koštunjače. Najveća raznolikost pripada upravo razredu koštunjača i to podrazredu zrakoperki (Actinopterigii). Drugi podrazred nosnoprolaznice-Sarcopterygii danas ima 2 živuće vrste iz reda resoperki i 6 vrsta iz reda dvodihalica te se smatraju živućim fosilima. Zrakoperke obuhvaćaju 23,700 vrsta od čega 23,637 vrsta pripada nadredu pravih koštunjača-Teleostei. Prave su se koštunjače pojavile sredinom Mezozoika, a do kraja Mezozoika postale su dominantne (Romer 1959).

Dva su ključna procesa omogućila ovoliku raznolikost (Ito 2007). Jedan je bio duplikacija genoma zajedničkog pretka (Ohno 1970), a drugi je pojava novih ekoloških niša (Ito 2007). Ohno (1970) je predložio ideju da bez duplikacije genoma, razvoj Metazoa sve do kralježnjaka i sisavca iz jednostaničnih organizama ne bi bio moguć. Procjenjuje se da se duplikacija cijeloga genoma dogodila prije 300 milijuna godina (Taylor i sur. 2001), prije radijacije pravih koštunjača (Amores i sur. 1998). Analizom genoma pravih koštunjača utvrdilo se da su vrste ove skupine riba doživjele dodatnu duplikaciju genoma (Sato i Nishida, 2010). Posljedica toga je nastanak dvaju gena koji nadziru isto svojstvo. Ohno (1970) opisuje da jedan od ta dva gena obično ostaje pod selekcijskim pritiskom vršeći svoju početnu funkciju, a drugi nakuplja mutacije. Te mutacije mogu biti povoljne, nepovoljne ili neutralne. Povoljne mogu dati genu novu funkciju (neofunkcionalizacija) dok nepovoljne mogu pak dovesti do gubitka funkcije gena ili čak do istrjebljenja jedinki s mutacijom. Ukoliko je mutacija neutralna, ne mijenja funkciju gena već doprinosi varijabilnosti unutar populacije (Labak 2011).

Kao rezultat ovakvih procesa, prave su se koštunjače široko prilagodile raznim ekološkim uvjetima, što je vidljivo kroz različitu građu tijela i organa. Također, posebno su značajne promjene u građi, odnosno morfologiji mozga. Morfologija mozga odraz je ponašanja riba, načina života i uvjeta ekološke niše koje zauzimaju (Ito 2007). S obzirom na veliku varijabilnost u morfologiji mozga, brojna istraživanja idu u smjeru utvrđivanja ovisnosti neurogeneze i plastičnosti mozga o uvjetima ekološke niše koju određena vrsta riba zauzima.

# 2. OSNOVNI DIO

## 2.1. NEUROGENEZA I PLASTIČNOST MOZGA KOD PRAVIH KOŠTUNJAČA

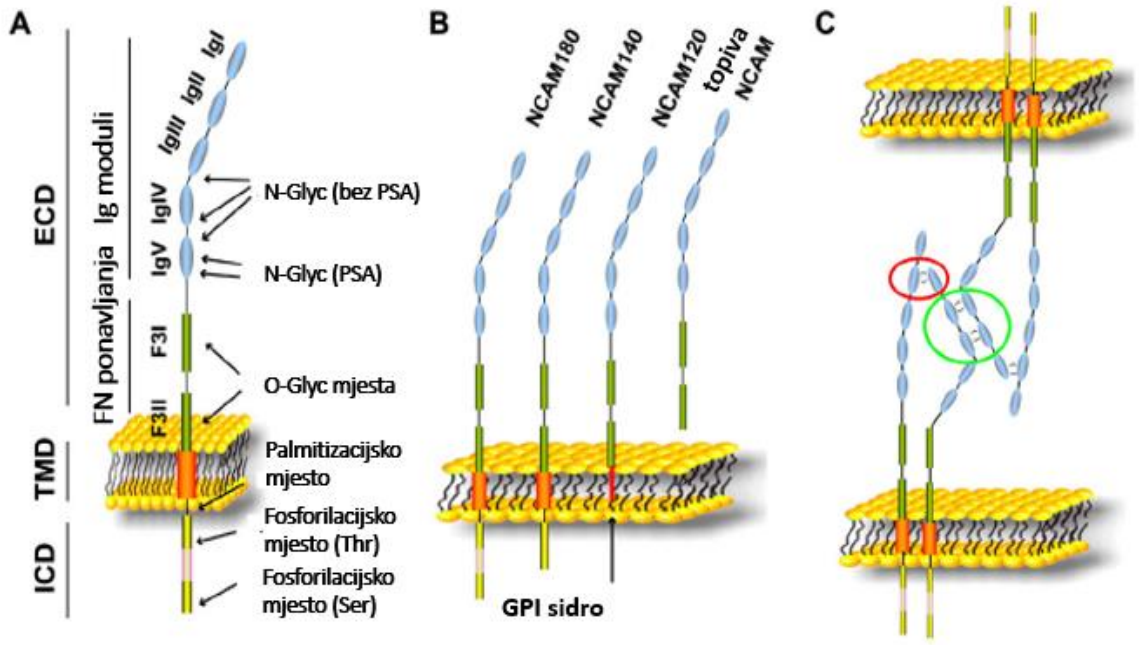
Neurogeneza je proces kojim se formiraju novi diferencirani neuroni u mozgu iz proliferacijskih i multipotentnih neuralnih matičnih stanica (Urbán i Guillemot 2014). Ključna je tijekom embrionalnog razvoja no nastavlja se u određenim regijama mozga i nakon rođenja te kroz cijeli životni vijek. Prilikom embrionalne neurogeneze, neuroni nastaju iz neuralnih stem stanica u ventrikularnoj zoni neuralne cijevi koja se formira iz neuroektoderma. Kroz postnatalni period, samo pojedine zone zadržavaju sposobnost neurogeneze. Te zone nazivaju se niše neurogeneze (Urbán i Guillemot 2014). Prave koštunjače su skupina kod koje je potvrđena najveća sposobnost adultne neurogeneze i plastičnosti mozga te imaju najveći broj niša neurogeneze. Takve značajke smanjuju se prema filogenetski mlađim skupinama.

Plastičnost mozga definirana je kao sposobnost mozga da se mijenja strukturno i funkcionalno (Kolb i Whishaw 1998). Omogućuje regeneraciju i restrukturiranje mozga. Iskustvo je ključni stimulant kod plastičnosti mozga jer uzrokuje višestruke, odvojene promjene u mozgu uključujući povećanje dužine dendrita, povećanje ili smanjenje gustoće dendritičkih trnova, formiranje sinapsi, aktivnost glija stanica te promjenjenu metaboličku aktivnost (Kolb i Whishaw 1998).

## 2.2. GRAĐA I ULOGA PSA-NCAM

Tijekom neurogeneze, nastanak novih neurona praćen je njihovom migracijom. Migracija neurona događa se pomoću ekspresije polisijalinske kiseline (PSA, engl. *polisialic acid*) na neuralnu staničnu adhezijsku molekulu (NCAM, engl. *Neural Cell Adhesion Molecule*). Prema prijašnjim znanstvenim istraživanjima, Gascon (2007) navodi da je NCAM glikoprotein na staničnoj površini, član imunoglobulinske superobitelji koji je uključen u prepoznavanje stanične površine te potiče staničnu adheziju kroz homofilni mehanizam vezanja ovisan o $Ca^{2+}$. Smatra se glavnim medijatorom međustaničnih interakcija u centralnom živčanom sustavu, uspostavljajući povezanost između stanica i

njihove okoline. Postoji nekoliko izoformnih oblika NCAM-a, među kojima su najznačajniji NCAM-180, NCAM-160 i NCAM-120 (nazvani po svojoj relativnoj molekulskoj masi) (Slika 1.B). Strukturno, ekstracelularne domene molekule građene su od 5 imunoglobulinskih (Ig I-V) domena i 2 fibronektinske domene tip3 (F3I i F3II) (Slika 1.A). U homofilne interakcije (NCAM-NCAM) uključene su spomenute Ig domene. NCAM interaktira s drugom NCAM molekulom na istoj strani membrane (cis-vezanje) ili na suprotnoj strani membrane (trans-interakcije) (Rutishauser i sur. 1982). Cis-vezanja nastaju između aromatičnih ostataka IgI domene i hidrofobnog džepa u IgII domeni, dok s druge strane, trans-vezanja nastaju povezivanjem dva prethodno formirana cis-dimera (Slika 1.C).




Slika 1: **Molekularne osobina NCAM**. (A) Shema prikazuje domene molekule (lijevo) i posttranslacijske modifikacije na NCAM-u (deno). (B) Molekularna struktura NCAM izoforma. NCAM-120 je usidren u staničnu membranu preko glikozilfosfatidilinoitolnog (GPI) membranskog sidra, dok su NCAM-140 i NCAM-180 transmembranski proteini koji imaju citoplazmatske domene različitih dužina. (C) Model NCAM interakcija: cis-dimeri prikazani crvenim krugom, trans-dimeri prikazani zelenim krugom. ICD: intracelularna domena; TMD: transmembranksa domena; ECD: ekstracelularna domena (Preuzeto i prilagođeno prema Gascon i sur. 2007).

### 2.2.1. NCAM interakcije i signalni putevi

NCAM također stupa u interakciju s brojnim drugim molekulama kroz heterofilno vezanje preko svojih intracelularnih i ekstracelularnih domena. Značajne interakcije intracelularne domene čine sa spektrinom (široko prisutni citoskeletni protein) koji ima vezanu nereceptorsku tirozin-kinazu Fyn (pripada obitelji Src kinaza) i fokalnom adhezijskom molekulom FAK. Spektrin djeluje s mnogim adaptorskim proteinima pri organizaciji membranskih mikrodomena. Gascon (2007) također navodi da je NCAM-spektrin-protein kinaza $C\beta_2$ (protein koji se uključuje u mehanizam interakcije) kompleks potreban kako bi se ostvarila aksogeneza NCA molekule. NCAM-spektrin interakcije ključne su za pravilan skup, održavanje i remodeliranje postsinaptičkog signalnog kompleksa u ekscitatornim sinapsama. Poznato je da NCAM stimulira put mitogen-aktivirane protein (MAP) kinaze preko intercije s Fyn i FAK. MAP-kinaze odgovaraju na ekstracelularne podražaje (mitogena, osmotskog stresa, toplotnog šoka i proinflamatornih citokina) i reguliraju razne stanične aktivnosti kao što su ekspresija gena, mitoza, diferencijacija, proliferacija, stanični opstanak/apoptoza (Pearson i sur. 2001).

Kod heterofilnog vezanja NCAM molekule, značajne su interakcije s receptorima fibroblastnih faktora rasta (FGFR, engl. *Fibroblast Growth Factor Receptor*) te s neutrofičkim čimbenicima glija stanica (GDNF, engl. *Glial Derived Neutrophic Factor*). Homofilne NCAM interakcije dovode do fosforilacije FGFR. NCAM-ovisno navođenje izdanka neurona se pogoršava u neuronima koji imaju dominantan negativni oblik FGFR i NCAM izravno djeluje s FGFR i uzrokuje njegovu autofosforilaciju. Ustanovljeno je da se NCAM ponaša kao signalni receptor za članove GDFN porodice. Njihove su interakcije fiziološki značajne, s obzirom da su migracije Schwannovih stanica i rast aksona kod primarnih neurona hipokampusa stimulirani interakcijom između NCAM i GDFN receptora α (Gascon i sur. 2007).

Poznato je da PSA-NCAM obogaćuje postsinaptička mjesta te na taj način može mijenjati sinaptički prijenos (Kiss i sur. 2001 navedeno u Gascon 2007). Hammond i sur. (2006) navode da PSA-NCAM direktno djeluje i s AMPA i NMDA glutamatnim receptorima. Inhibira NMDA receptorske struje, ali produljuje otvorenost AMPA receptorskih kanala. Dakle, zaključuje se da visoka razina ekspresije PSA-NCAM

tijekom razvoja ima ključnu ulogu u formiranju i regulaciji glutamatnih receptora. NCAM uključena je i u signalizaciju sekrecijskih proteina neurotropina, koji utječu na opstanak, diferencijaciju i rast neurona te plastičnost (Miller i Kaplan, 2001 navedeno u Gascon 2007). Kod riba su pronađeni faktor rasta neurona (NGF, engl. *Nerve Growth Factor*), neurotrofički faktor (BDNF, engl. *Brain Derived Neurotrophic Factor*), neurotrofin-3 (NT-3), NT-6 i NT-7, a za njihovu pravilnu signalizaciju neophodan je PSA-NCAM (Gascon i sur. 2007).

### 2.2.2. Uloga PSA u NCAM signalizaciji

Zanimljivo je kako NCAM mijenja svoju funkciju u ovisnosti o PSA. Razina PSA tijekom života nije konstantna – visoka je tijekom razvoja mozga, dok je u odraslom mozgu ograničena na specifična područja sa značajnom morfološko-funkcionalnom plastičnosti (Gascon i sur. 2007). U tim su regijama prisutni migracija neurona, razvoj aksona i sinaptičko remodeliranje. Dugi negativno nabijeni lanac PSA smanjuje adhezijske sile između NCAM stanica što omogućuje dinamične promjene na površini membrane. Ekspresija PSA na NCAM mijenja njegovu ulogu od adhezije ka signalizaciji. Istraživanja upućuju na to da je ekspresija PSA potrebna za FGFR signalizaciju potaknutu s NCAM te da PSA povećava odgovor stanice na različite faktore rasta uključujući BDNF (Muller i sur. 2000, Kiss i Rougon 1977 navedeno u Gascon 2007).

## 2.3. FUNKCIJA PSA-NCAM KOD PLASTIČNOSTI MOZGA

Korteks mozga podložan je visokom stupnju plastičnosti pod utjecajem osjetilnih i okolišnih stimulacija. Te promjene događaju se na vremenskoj skali od kratkog perioda kao što su sati (promjene u LTP-u i LTD-u), do duljih perioda kada nastupaju promjene u grananju aksona, produljivanju dendrita i navođenju novih izdanaka aksona (prilikom oštećenja mozga) (Kirkwood i sur. 1996 navedeno u Gascon 2007). LTP (engl. *Long Term Potentiation*) smatra se molekularnom potporom memoriji. To je neprekidno povećanje u sinaptičkom prijenosu uzrokovano visokofrekventnom stimulacijom aferentnih vlakana (Bliss i Gardner-Medwin 1973; Bliss i Lomo 1973), a očituje se kao dugotrajno pojačanje u prijenosu signala između dva neurona. Prvotno je otkriven, a i

najviše istraživan u hipokampusu, u prijenosu signala između regija dentatnog girusa, CA3 i CA1 povezanih Schafferonovom kolateralom.

PSA-NCAM djeluje na tri ključna aspekta sinaptičke plastičnosti: formacija i remodeliranje sinapsi, rast aksona/dendrita (očituje u dendritičkim trnovima-postsinaptičkim ekscitatornim konekcijama) te neurogeneza i pristizanje novih neurona u funkcionalne neuronske mreže u odraslom mozgu. Također uključuje promjene u sastavu receptora na postsinaptičkim mjestima, povećanje površine sinapsi ili trnova, formaciju perforiranih sinapsi, bifurkaciju trnova te formiranje novih trnova i sinapsi. Istraživanja su pokazala da NCAM i PSA-NCAM utječu na hipokampalni LTP. Becker (1996) je u svojim su eksperimentima pokazao da se odstranjivanjem PSA s NCAM reverzibilno sprječava početak LTP-a. Dakle, NCAM/PSA-NCAM ključna je u regulaciji dinamične ravnoteže između plastičnosti i sinaptičke povezanosti (s tim da ne utječe direktno na sinaptički prijenos). Čvrsta adhezija i stabilizacija membranskih veza povezane su s prisutnosti nepolisijalizirane molekule NCAM, a slabe međumembranske veze i plastičnost uzrokuje PSA-NCAM (Gascon i sur. 2007). Također je utvrđeno da ekspresija NCAM ima ključnu ulogu u formiranju ekscitatornih sinapsi i njihovoj stabilnosti, što se pak ne očituje u GABAenegičkim inhibitornim sinapsama.

### 2.3.1. Uloga PSA-NCAM u neurogenezi, migraciji i opstanku neurona

Neurogeneza u smislu nastanka neuronskih stem stanica, odnosno progenitorskih stanica te njihovo uključivanje u funkcionalne neuronske mreže te zamjena stanica novim neuronima (npr. prilikom oštećenja), također je oblik plastičnosti mozga. U odraslom se mozgu odvija samo u specifičnim regijama, koje se razlikuju od jedne do druge skupine kralježnjaka. Neurogeneza u hipokampusu se mijenja s promjenom okoliša, tjelovježbom i učenjem ovisnom o hipokampusu NCAM i PSA-NCAM eskpresija odvija se u regijama postnatalne neurogeneze (Garcia-Verdugo i sur. 1998 navedeno u Gascon i sur. 2007). Stanice na kojima je eksprimirana PSA-NCAM su neuronski prekursori, prijelazne proliferacijske stanice te migrirajući neuroblasti (Gascon i sur., 2007). PSA-NCAM također utječe na volumen cijeloga mozga te pojedinih regija, npr. njušnih lukovica (ukoliko se molekula genetski ukloni iz organizma, navedene strukture pokazuju smanjenje volumena) (Chazal i sur. 2000 navedeno u Gascon 2007). Fenotipske promjene prvenstveno su posljedica odsutnosti

samoga PSA lanca (Ono i sur., 1994). Odsutnost PSA s NCAM također uzrokuje i preuranjenu diferencijaciju neuroblasta, a polisijalizacija NCAM važna je za preživljavanje i opstanak neurona (Gascon i sur. 2007). Prema Vutskitsu i sur. (2006) odsutnost PSA-NCAM uzrokuje apoptozu novonastalih neurona (Gascon 2007).

## 2.4. USPOREDBA ADULTNE NEUROGENEZE I REGENERACIJE CNS-A IZMEĐU PRAVIH KOŠTUNJAČA I DRUGIH SKUPINA KRALJEŽNJAKA

### 2.4.1. Sisavci

Postembrionalna neurogeneza se znatno smanjuje kroz filogenetski niz kralježnjaka. Ograničena je na proliferacijske zone centralnog živčanog sustava (CNS) (Kaslin i sur. 2008). Kod sisavaca su to subventrikularna zona (SVZ) lateralne ventrikule telencefalona i subgranularna zona (SGZ) dentatnog girusa u hipokampusu (obje su zone smještene u telencefalonu).

Rana postnatalna neurogeneza odvija se u cerebelumu i jezgri moždanog debla, a najintenzivnije je u SVZ lateralne ventrikule telencefalona. Put migracije novonastalih stanica odvija se od SVZ-a prema njušnim lukovicama i naziva se rostralnom migratornom strujom (Jacobson, 1991 navedeno u Kaslin i sur. 2008). Novonastale stanice u hipokampusu migriraju i integriraju se u granularnom sloju stanica detatnog girusa. U radu Kaslina i sur. (2008), prema različitim autorima (Dayer i sur. 2005; Xu i sur. 2005) navedeno je da se proliferacija i neurogeneza odvijaju i u neokorteksu, amigdali, hipotalamusu, srednjem mozgu, dorzalnom vagalnom kompleksu i leđnoj moždini.

Niz istraživanja (Buffo i sur. 2005; Levine i sur. 2001) pokazuju da se ograničena kompenzacijska neurogeneza može odvijati u mozgu odraslih sisavaca te da je moguće pobuditi popravak neurona u regijama u kojima se inače ne odvija neurogeneza (Kaslin i sur. 2008).

### 2.4.2. Ptice

Adultna proliferacija i neurogeneza kod ptica odvijaju se duž lateralne ventrikule telencefalona, a kod pjevica, novi neuroni se tijekom cijeloga života ugrađuju u visoki vokalni centar (HVC, engl. *High Vocal Centre*). Kod nekih ptica, neurogeneza je usklađena s određenim dobnim fazama, kao što su fizička i spolna zrelost (primjerice kod golubova). Tangencijalna migracija se razlikuje u odnosu na sisavce po tome što je odredište *lobus parolfactorius*, a ne njušne lukovice. Istraživanja su pokazala da se kompenzacijska proliferacija i neurogeneza događaju u HVC regiji (Schraff i sur. 2000 navedeno u Kaslin i sur. 2008).

### 2.4.3. Gmazovi

Neurogeneza i postnatalne proliferacijske zone kod gmazova zabilježene su u njušnim lukovicama, *striatum*-u, dorzoventrikularnom grebenu, korteksu, *nucleus sphericus*-u (samo kod guštera) i cerebelumu, s tim da medijalni korteks pokazuje izuzetan regeneracijski kapacitet. Zanimljivo je da niske temperature sprječavaju migraciju novonastalih neurona. Smatra se da je radijalna glija vjerojatno jedini tip progenitorskih stanica. Također, izuzetno mali broj stanica degenerira tijekom života te se broj interneurona i projicirajućih neurona povećava s godinama (López-Garzía i sur. 1990 navedeno u Kaslin i sur. 2008).

### 2.4.4. Vodozemci

Vodozemci, uz ribe, pokazuju velik regeneracijski kapacitet CNS-a. Adultna proliferacija i neurogeneza odvijaju se u preoptičkoj regiji, talamusu, hipotalamusu, srednjem mozgu, s tim da su u telencefalonu, optičkom tektumu i cerebelumu zabilježene regeneracijske sposobnosti tijekom ličinačkog stadija. Istraživanja upućuju na to da je uzrok nemogućnosti regeneracije spomenutih regija dugotrajno i nepravilno zarastanje rana pomoću ependimalnih stanica (Raucci i sur. 2006; Yoshino i Tochinai 2006 navedeno u Kaslin i sur. 2008).

### 2.4.5. Ribe

Utvrđeno je da mnoge vrste pravih koštunjača imaju izuzetno velike sposobnosti regeneracije CNS-a, leđne moždine i retine te se zaključuje da je to općenita osobina ove skupine (Zupanc 2001 navedeno u Kasin i sur. 2008). Kaslin i sur. (2008) opisuju kako su kod vrsta pravih koštunjača *Gasterosteus aculeatus, Apteronotus leptorhynchus* i *Danio Rerio* utvrđeni brojni proliferacijski centri duž cijelog rostralno-kaudalnog aksisa mozga kao što su njušne lukovice, telencefalon, talamus, epitalamus, preoptička regija, hipotalamus, tektum, cerebelum, rombencefalon i leđna moždina. Distribucija proliferacijskih centara slična je među navedenim vrstama premda su filogenetski udaljene. S druge strane, adultna proliferacija u mozgu kružnousta (Cyclostomata) i hrskavičnjača (Chondrichthyes) je još uvijek nedovoljno istražena.

Prema eksperimentima koje je izveo Kirche (1960) kako je navedeno u radu Kaslina i sur. (2008), na juvenilnim i odraslim karasima (*Carassius carassius*), ustanovljeno je da regeneracija moguća i prilikom odstranjivanja cijelih režnjeva (npr. optičkog tektuma), ukoliko su proliferacijske zone ostale sačuvane. Na mjestu lezije dolazi do povećanja GFAP (engl. *Glial Fibrillary Acidic Protein*) i novostvorenih stanica iz proliferacijske zone. Neurogeneza u mozgu se također povezuje sa spolnim sazrijevanjem i sezonom mrijesta (Zupanc i Clint 2003 navedeno u Kaslin i sur. 2008).

## 2.5. PLASTIČNOST MOZGA KAO ODGOVOR NA EKOLOŠKE NIŠE

Plastičnost mozga pojavljuje se kao odgovor na osjetilne podražaje iz ekološke niše koju organizmi nastanjuju (Kihslinger i sur. 2006 navedeno u Labak 2011). Plastičnosti mozga pridonosi NCAM odnosno PSA-NCAM molekula. NCAM molekula u interakciji s polisijalinskom kiselinom pospješuje gubitak međumembranskih veza i reorganizaciju, dok s druge strane sama NCAM molekula pridonosi jačanju i stabilizaciji međustaničnih interakcija. Sukladno tomu, ekspresija PSA-NCAM-a razlikuje se među pojedinim regijama mozga (ovisno o njihovoj aktivnosti) unutar iste vrste, ali i između istih regija različitih vrsta, što je uvjetovano različitim ekološkim nišama koje životinje zauzimaju (Labak 2017). Također je i distribucija radijalne glije koja je nužna za razvoj i regeneraciju mozga kod odraslih riba, različita s obzirom na ekološku nišu.

Primjer različite ekspresije PSA-NCAM molekule u istoj regiji kod različitih vrsta može se opisati u optičkom tektumu (*tectum opticum*). To je tipična značajka mozga koštunjača smještena dorzalno na tegmentumu srednjeg mozga i međumozga. Sastoji se od sedam slojeva (*stratum marginale, stratum opticum, stratum fibrosum et griseum superficiale, stratum griseum centrale* unutarnji pleksiformni sloj, *stratum griseum centrale* duboki sloj, *stratum album centrale, stratum periventriculare*) unutar kojeg su ventrikuli srednjeg mozga (Zupanc i sur. 2006). Retinalni aksoni završavaju u *stratum opticumu* i *stratum fibrosum et griseum superficiale* i stvaraju glutamatergične (ekscitatorne) sinapse s dendritima neurona smještenih u *stratum periventriculare.* Na taj način ribe primaju vizualne informacije. Prema istraživanju Labak (2017), ekspresija PSA-NCAM-a je reducirana u slojevima vlakana *stratum opticum* i *stratum fibrosum et griseum superficiale* kod riba koje se navode vidom, a to su pastrva, zebrica i štuka. Kod šarana (omnivor, i dnevna i noćna vrsta) nije primijećena slojevito uvjetovana ekspresija PSA-NCAM-a nego je kod njega specifična slična raspodjela PSA-NCAM-a kroz sve slojeve tektuma. Isti fenomen utvrđen je kod soma koji je predator i noćna vrsta. Obje vrste imaju brkove i hrane se organizmima s bentosa pa se ovakva distribucija PSA-NCAM molekule smatra prilagodbom na ekološku nišu. Som koji pasivno koristi elektrocepciju i osjetilo okusa i njuha za lov, nema mijeliziranih aksona u tektumu, što ukazuje na nekorištenje vida u aktivnom traganju za plijenom (ukoliko mu se i onemogući vid, obrazac traganja za hranom se ne mijenja). Jegulja i smuđ koje se aktivno hrane u sumrak i noću pokazuju nisku razinu ekspresije PSA-NCAM kroz cijeli optički tektum (Labak 2017). Zebrica uzgojena u akvariju, spada u porodicu šaranki i ima brkove na donjoj čeljusti, ali pokazuje sličan obrazac u ekspresiji PSA-NCAM kao štuka i pastrva koje nemaju brkove. Općenito, smanjena ekspresija PSA-NCAM kod kalifornijske pastrve, zebrice, štuke, smuđa i jegulje upućuje na stabilizaciju membranskih interakcija, tj. stabilnu vezu između retinalnih aksona i dendrita optičkog tektuma, što je bazirano na aktivnom korištenju vida (Labak 2017). Optički tektum je osnova za hvatanje plijena pomoću osjetila vida što znači da je smanjena ekspresija PSA-NCAM u optičkom tektumu nužna za ove ribe.

Polisijalizacijom NCAM-a održava se plastičnost dendritičkih trnova, odnosno stvara se prostorna memorija koja olakšava reagiranje životinja na podražaje iz okoline.

Ekspresija c-serije gangliosida tijekom cijeloga života je općenita značajka živčanog tkiva kod riba (Greis i Rösner 1990 navedeno u Labak 2017). Važna je za

aktivan rast aksona i migraciju stanica. U optičkom tektumu pastrve, zebrice, štuke, smuđa, jegulje, šarana i soma, c-serija gangliosida je prisutna čak i u slojevima gdje je PSA-NCAM ekspresija reducirana što navodi na zaključak da prilagodba nije išla u smjeru smanjenja neurogeneze, nego stabilizacije potrebnih veza.

Kontinuirana neurogeneza se odvija u periventrikularnoj sivoj zoni (engl. *Periventicular Grey Zone*) optičkog tektuma kod odraslih koštunjača, a najveći broj novih stanica nastaje u cerebelumu (Hinsch i Zupanc 2007 navedeno u Labak 2017). Prisutnost proliferacijskih stanica zabilježena je *stratum periventriculare* optičkog tektuma kod pastrve, zebrice i šarana.

## 2.6. OBOGAĆENJE OKOLIŠA POTIČE PLASTIČNOST MOZGA I RAZVOJ KOGNITIVNIH SPOSOBNOSTI

Različita iskustva tijekom ranog života imaju značajnu ulogu u razvoju fenotipa životinjskog ponašanja (Salvanes i sur. 2013). To uključuje ponašanja od anti-predatorskog odgovora do navigacijskih sposobnosti. Tako primjerice, životinje uzgojene u zatočeništvu pokazuju smanjenu bihevioralnu fleksibilnost te su mnoge regije mozga manje i pokazuju smanjenu aktivnost u odnosu na jedinke iz divljine. Prema tome, ponašanje životinja je izuzetno prilagođeno okolišu u kojemu žive. Smatra se da strukturalne i neurofiziološke promjene u mozgu s vremenom rezultiraju fenotipskim razlikama u ponašanju (Salvanes i sur. 2013). Ustanovljeno je da obogaćenje djeluje na mozak tako što utječe na neurogenezu, sinaptičku plastičnost i LTP u hipokampusu, regiju povezanu s prostornom memorijom i drugim oblicima memorije (Salvanes i sur. 2013). Također, pokazano je da stres, tjelovježba i učenje mogu mijenjati neurogenezu u hipokampusu. Unatoč tomu, kod riba još uvijek nije ustanovljeno da su promjene u plastičnosti mozga povezane s razlikama u kognitivnim sposobnostima. Salvanes i sur. (2013) u svom su istraživanju uspoređivali specifične značajke kod lososa (*Salmo Salar*) koji su kao mlade jedinke uzgajane u kontrastnim uvjetima (obogaćeni i kontrolirani) tijekom osam tjedana. Istraživanje je pokazalo da jedinke koje su provele 8 tjedana u obogaćenom okruženju, imaju povećanju plastičnost u telencefalonu, što znači da obogaćenje okoliša utječe na sinaptičku plastičnost i neurogenezu. Istraživali su ekspresiju NeuroD1 mRNA, člana obitelji transkripcijskih faktora koji je uključen u razvoj CNS-a, hipokampalne neurogeneze, i stabilnost dendritičkih trnova (Gonda i sur.

2009 navedeno u Salvanes i sur. 2013). Lososi u uvjetima obogaćenog okoliša (povećana ekspresija NeuroD1) su prilikom prolaska kroz labirint pravili manje pogrešaka, što upućuje na poboljšanje u učenju kroz proces pokušaja i pogreške, što ukazuje na superiorniju sposobnost prostornog učenja. Navedeni rezultati ovoga istraživanja od Salvanesa i sur. (2013) upućuju na konzervirane mehanizme preko cijele skupine kralježnjaka. Obogaćen okoliš potiče niz različitih promjena u ponašanju riba, kao što su bolje sposobnosti traganja za hranom, smanjene razine agresivnosti, fleksibilnije ponašanje u jatu, sposobnost bržega oporavka nakon stresnih iskustava te poboljšano učenje socijalnih vještina (Salvanes i Braithwaite 2005 navedeno u Salvanes i sur. 2013). Ebbesson (2012) prema brojnim istraživanjima navodi da se proliferacija u mozgu povećava s obogaćenjem okoliša, a smanjuje se s povećanjem razine stresa kojem su ribe izložene. Komparativna istraživanja na usko povezanim vrstama (primjerice iz porodice afričkih ciklida) otkrivaju kako različiti okolišni uvjeti brzo uzrokuju promjene u mozgu riba u vidu struktura koje procesuiraju osjete (npr. njušne lukovice), ili relativne veličine područja mozga kao što su telencefalon, cerebelum i hipotalamus (Shumway, 2010 navedeno u Salvanes i sur. 2013).

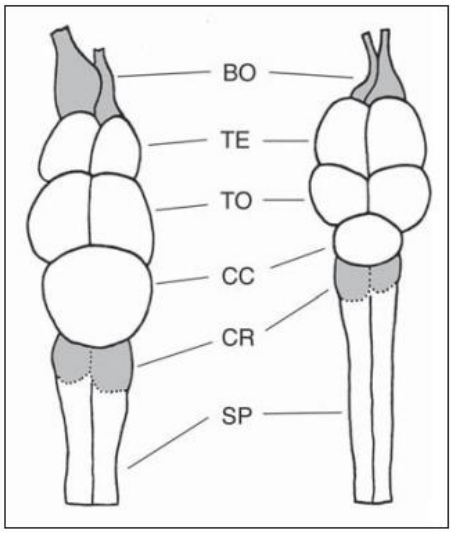
## 2.7. MORFOLOŠKA RAZNOLIKOST MOZGA PRAVIH KOŠTUNJAČA U ODNOSU NA RAZLIČITE EKOLOŠKE NIŠE

Velika je raznolikost u mozgovima pravih koštunjača koja se odlikuje i kroz vanjski oblik i unutarnju strukturu. Općenito, takve su varijacije u morfologiji mozga više povezane s njihovim ponašanjem i ekološkim nišama nego kod drugih kralježnjaka. Organizam koji živi u određenom okolišu, pod različitim je selekcijskim pritiscima koji ovise o „zahtjevima“ danog okoliša (Ito i sur. 2007). Tako su, primjerice, vizualne informacije bitnije u bistroj vodi od drugih osjetila, dok su s druge strane, u muljevitim i dubokim tamnim vodama informacije bočne pruge su najvažniji izvor informacija. Morfologija mozga usko je povezana s brojnim funkcijama kao procesiranje osjetilnih informacija, agresivnost, rješavanje kompleksnih socijalnih zadataka, mriještenje i reprodukcija, učenje bijega i izbjegavanja te prostorno učenje (Vargas i sur. 2009; Hofmann 2001; Davis i Kassel 1983 navedeno u Park i Bell 2010).

Organizam mora pokazati prikladan raspon ponašanja koje reproducira na temelju primljenih informacijama iz vanjske okoline, te prema tome uspješno uskladiti ponašanje u svrhu preživljavanja (Ito i sur. 2007). Germinalne mutacije koje rezultiraju dobro razvijenim i specijaliziranim organom brzo se šire među populacijom, budući da jedinka koja najpotpunije detektira bitne informacije iz okoline ima prednost pri preživljavanju. Ito i sur. (2007) su u svom istraživanju prikazali morfološku raznolikost mozgova većeg broja različitih vrsta riba, odnosno prikazali su kako se prilagodba na različite ekološke niše (uz određena ponašanja) odražava na specifičnost u morfologiji mozga. Istraživanje su radili na vrstama *Paraplaguisa japonica, Zebrias zebra* i *Stephanolepis cirrhiffer*.

*Paraplagusia japonica* ima bilateralno asimetrično spljošteno tijelo, a vrijeme provode ležeći na pjeskovitom dnu, s desnom stranom tijela usmjerenom prema dnu. S obzirom na to oba oka su na lijevoj (okularnoj) strani glave, premda su nosnice i bočna pruga odvojeno smješteni i na lijevoj i na desnoj (abokularnoj ili slijepoj) strani. U mozgu, lijeva njušna lukovica veća je od desne (budući da se mirisi prenose kroz vodu, gornja strane okrenuto prema vodi važnija je za detekciju plijena osjetom mirisa) (Slika 2). Telencefalon smješten na lijevoj strani, koji direktno prima projekcije njušnih lukovica, nešto je veća u odnosu na telencefalon na desnoj strani. *Crista cerebelli,* centar za osjet bočne pruge, pokazuje obrnut obrazac u veličini. Razlog tomu je vjerojatno to što se vibracije uzrokovane potencijalnim plijenom uspješnije detektiraju s abokularne strane.

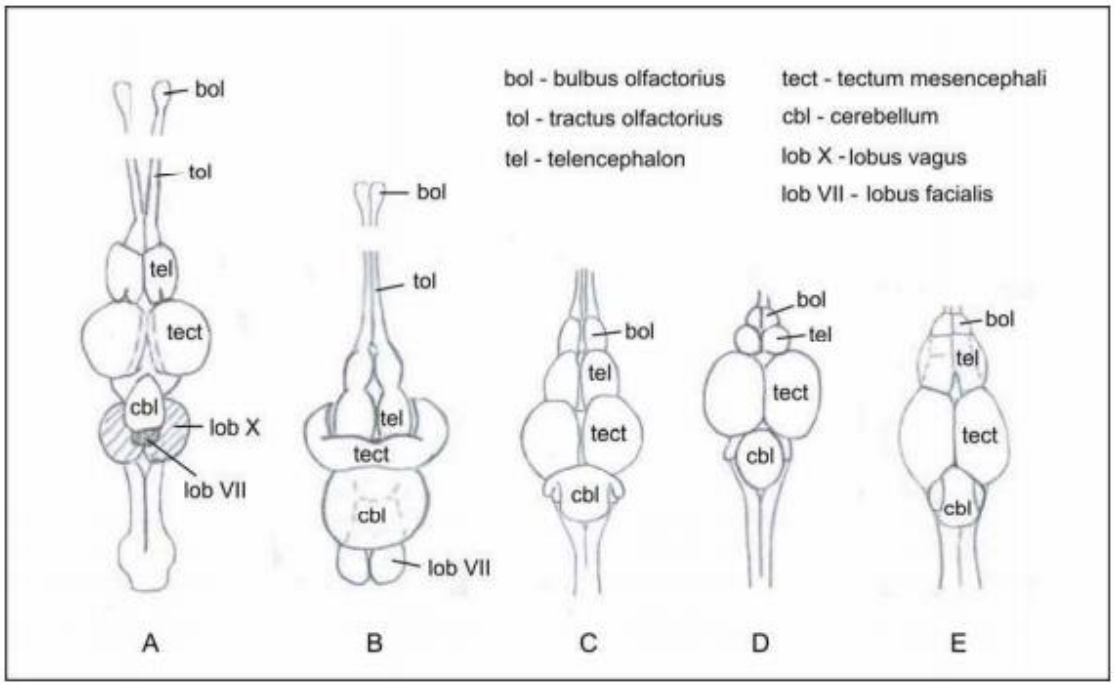
S druge strane, *Zebrias zebra*, koja pripada istom redu kao *Paraplagusia japonica,* leži okrenuta lijevom stranom prema dnu, a desnom prema gore (obrnuto od prethodno navedene *P. japonica*). Oba oka su na desnoj (okularnoj) strani glave, ali nosnice i bočna pruga smješteni su i na lijevoj (abokularnoj) i na desnoj strani. Mozak je također asimetričan (Slika 2), a lijeva nosnica i desna bočna pruga imaju veću korisnost od istih kontralateralnih dijelova.




Slika 2: Shematski prikaz vanjske morfologije mozga vrsta *Paraplagusia japonica* (lijevo) i *Zebrias zebra* (desno). BO – njušne lukovice, TE – telencefalon, TO – optički tektum, CC – *corpus cerebelli*, CR – *crista cerebelli*, SP – leđna moždina (Preuzeto i prilagođeno prema Ito 2007).

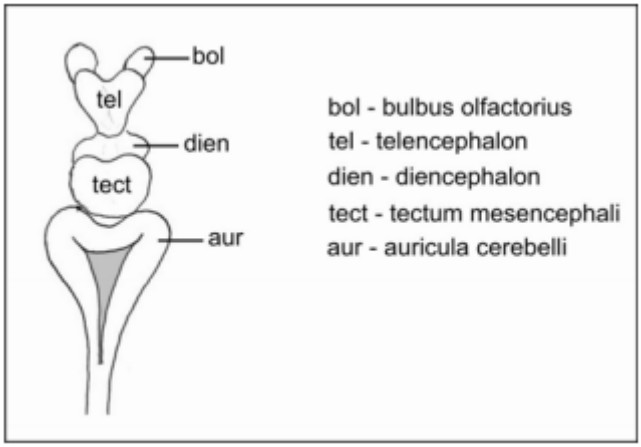
*Stephanolepis cirrhiffer*, riba je iz reda četverozupki koja živi na pjeskovitom dnu u jatima u sinkroniziranim istosmjernim kretnjama. Komuniciraju promjenom položaja prve dorzalne peraje i promjenom boje tijela, što pokazuje različita stanja (mirno stanje, uplašenost, agresivnost, dominaciju). Kod ove vrste koje pokazuju izuzetno kompleksne obrasce ponašanja optički tektum dobro je razvijen.

Optički tektum krov je srednjeg mozga te gledajući dorzalno (Slika 3) vidljiv je kao struktura *tectum mesencephali*.




Slika 3: Shematski prikaz vanjske morfologije mozga pet predstavnika pravih koštunjača (dorzalni prikaz): A – Cyprinus carpio, B –Silurus glanis, C – Onchorincus mykiss, D – Esox lucius, E – Perca fluviatilis (Preuzeto i prilagođeno prema Labak 2011).

Cerebelum (mali mozak) je velika neparna struktura sačinjena od tri dijela (vestibulolateralna regija, *corpus cerebelli* i *vulvula cerebelli*), a budući da zaprima širok spektar informacija iz okoline te tako usklađuje pokrete tijela, smatra se jednim od integracijskih središta. Kod kečige (*Acipenser ruthenus*) kao predstavnika nadrazreda štitonoša (Chondrostei) specifična je struktura *auricula cerebelli* koja se na malom mozgu očituje kao par lateralnih izbočenja (Labak 2011) (Slika 4).




Slika 4: Shematski prikaz vanjske morfologije mozga *Acipenser ruthenus*, predstavnika štitonoša (Preuzeto i prilagođeno prema Labak 2011).

Struktura *crista cerebelli* pokriva oktavo-lateralno područje, koje formiraju mehanosenzoričke receptorske jezgre i vestibularne jezgre kod većine pravih koštunjača. Uz spomenute jezgre, elektrosenzoričke receptorske jezgre postoje kod nekih električnih riba. Mehanosenzoričke i elektrosenzoričke informacije se prenose kroz živac bočne pruge, a vestibularne informacije kroz oktavni živac unutarnjega uha. Riba iz reda somovki, *Silurus asotus*, ima dobro razvijen sustav bočne pruge pa su receptorske jezgre i *crista cerebelli* povećane i izbočene dorzolateralno, čineći režanj bočne pruge. Neke neelektrične somovke imaju pasivne električne osjete za koje se smatra da su preuzeli druge biološki značajne funkcije (navigacija, orijentacija, detekcija plijena te socijalne interakcije). Riba iz reda grgečki, *Argyrosomus argentatus*, hrani se noću u plitkim valovitim vodama, zbog čega ima jako dobro razvijen vestibularni sustav pa takve ribe imaju povećane otolite u unutarnjem uhu.

Okusni pupoljci inervirani su facijalnim, glosofaringealnim ili vagalnim živcima. Facijalni živac inervira osjetne pupoljke koji su najviše raspoređeni na prednjem dijelu usne šupljine. Glosofaringealni i vagalni živci inerviraju pupoljke koji se nalaze u unutarnjoj oralnoj i faringealnoj šupljini. Ribe s brkovima imaju dobro razvijen facijalni živčani sustav zbog velikog broja okusnih pupoljaka smještenih na brkovima (Sato 1937 navedeno u Ito 2007). Ribe *Misgurnus anguillicaudatus*, *Silurus asotus*, *Plotosus lineatus*, *Upeneus bensasi* i *Cyprinus carpio* su primjeri s dobro razvijenim facijalnim režnjevima. Zanimljiva je razlika u veličini facijalnog režnja (lobus facialis) i vagalnog

režnja (lobus vagus) između šarana (*Cyprinus carpio*) koji ima 2 para brkova na ustima i karasa (*Carassius carassius*) koji nema brkove. Premda obje ribe pripadaju porodici šaranki, facijalni režanj šarana smješten je između vagalnog režnja, dok je facijalni režanj karasa u potpunosti prekriven vagalnim režnjevima s obje strane. Razlog ovomu je razlika u hranjenju dvaju navedenih vrsta. Vagalni i facijalni režanj ne posjeduju sve vrste pravih koštunjača. Od navedenih vrsta na slici 3 posjeduju ih šaran i som (Slika 3 A i B). Njušne lukovice su smještene su neposredno uz prednji mozak ili su udaljenje od njega. Mogu biti isturene, što je vidljivo kod vrsta *Cyprinus carpio* i *Silurus glanis*, pri čemu su s prednjim mozgom povezane dugim njušnim tračkom (*tractus olfactorius*) (Slika 3. A i B).

Prednji mozak (telencefalon) je kod nekih vrsta razvijeniji u odnosu na druge dijelove (npr. *Cyprinus carpio, Perca fluviatilis i Onchornicus* mykiss) (Slika 3). Kod svih zrakoperki sastoji se od njušne lukovice, ventralnog i dorzalnog dijela (Nieuwenhuys i sur. 1998 navedeno u Labak 2011). Park i Bell (2010) su testirali CFH (engl. *Clever Foraging Hypothesis*) hipotezu na ribi koljušci *Gasterosteus aculeatus*. Prema toj teoriji, aktivni predatori su, za razliku od grazer-a, razvili veće mozgove jer je veća neurobiološka sposobnost potrebna u „strateškoj" potrazi za hranom. Prednji mozak pravih koštunjača podijeljen je na telencefalon i diencefalon. Razlike u relativnoj veličini telencefalona između populacija iste vrste (npr. *Gasterosteus aculeatus*) može mogu biti zbog razlika u korištenju kognitivnih mapa i prostornog učenja koje se procesira u dorzolateralnoj regiji telencefalona (Vargas i sur. 2000). Kod ciklida, dorzolateralna regija telencefalona je veća kod vrsta koje žive na prostorno kompleksnijem staništu, u usporedbi s onima koji žive na otvorenijim područjima (Schumway 2008 navedeno u Park i Bell 2010). Kod pelagičkih morskih pasa i pravih koštunjača postoje značajno povećanje u relativnoj veličini telencefalona što može biti posljedica kompleksnijih socijalnih ponašanja, kao što su stvaranje parova, komunikacija i grupna interakcija. Također, ustanovljen je seksualni dimorfizam u morfologiji telencefalona kod *C. aculeatus*. Kod anadromnih populacija i slatkovodnih (jezerskih) populacija, mužjaci imaju veći telencefalon (Park i Bell 2010).

# 3. ZAKLJUČAK

Prave koštunjače zadržale su najveću sposobnost plastičnosti mozga i neurogeneze tijekom odraslog perioda života među svim drugim skupinama kralježnjaka. Navedene sposobnosti mijenjaju se s iskustvom i promjenom okoliša. NCAM je molekularna potpora strukturalnim i funkcionalnim promjenama u mozgu, omogućuje sinaptičku povezanost, a PSA-NCAM plastičnost. PSA-NCAM omogućuje reorganizaciju u mozgu, stvaranje prostorne memorije i utječe na volumen cijelog mozga. Odsutnost PSA-NCAM uzrokuje apoptozu novonastalih neurona. Smanjena ekspresija PSA-NCAM u optičkom tektumu pojavljuje se kod vrsta koje aktivno koriste vid. Kontinuirana neurogeneza se odvija u periventrikularnoj sivoj zoni optičkog tektuma kod odraslih koštunjača, a najveći broj novih stanica nastaje u cerebelumu. Obogaćenje okoliša pospješuje neurogenezu, sinaptičku plastičnost i LTP u hipokampusu, što rezultira poboljšanim kognitivnim sposobnostima, dok osiromašeni okoliš i stres uzrokuju njihovo slabljenje.

Morfologija mozga pravih koštunjača odraz je njihovog ponašanja i ekološke niše koju zauzimaju. Svoje ponašanje reproduciraju na temelju primljenih informacija iz okoline te ga usklađuju u svrhu preživljavanja. Aktivno korišteni osjetilni sustavi su intenzivno razvijeni, kao i pripadajuće regije mozga koje zaprimaju i procesuiraju informacije iz tih sustava. Sukladno tomu, pojedine će strukture mozga biti razvijenije u odnosu na druge. Takav obrazac dovodi do iznimno velike raznolikosti u morfologiji mozga pravih koštunjača.

# 4. LITERATURA


1. Amores A., Force A., Yan Y. L., Joly L., Amemiya C., Fritz A., Ho R. K., Langeland J., Prince V., Wang Y. L., Westerfield M., Ekker M., Postlethwait J. H. (1998) Zebrafish hox clusters and vertebrate genome evolution. Science 282: 1711-1714.
2. Becker, C., Artola, A., Gerardy-Schahn, R., Becker, T., Welzl, H., Schachner, M. (1996) The polysialic acid modification of the neural cell adhesion molecule is involved in spatial learning and hippocampal long-term potentiation. Journal of Neuroscience Research 45:143-152.
3. Bliss, T. V. P., Gardner-Medwin, A. R. (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. Journal of Physiology 232:357–374.
4. Bliss, T. V. P., Lomo, T. (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. Journal of Physiology 232:331–356.
5. Buffo, A., Vosko, M. R., Erturk, D., Hamann, G. F., Jucker, M., Rowitch, D., Gotz, M. (2005) Expression pattern of the transcription factor Olig2 in response to brain injuries: implications for neuronal repair. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 102, 18 183–18 188.
6. Chazal, G., Durbec P., Jankovski A., Rougon G., Cremer H. (2000) Consequences of neural cell adhesion molecule deficiency on cell migration in the rostral migratory stream of the mouse. Journal of Neuroscience 20: 1446–1457.
7. Dayer, A. G., Cleaver, K. M., Abouantoun, T. & Cameron, H. A. 2005 New GABAergic interneurons in the adult neocortex and striatum are generated from different precursors. Journal of Cell Biology 168: 415–427.
8. Davis, R. E., Kassel, J. (1983) Behavioral functions of the teleosten telencephalon. U: David, R. E., Northcutt, G. (ur.) Fish Neurobiology: Higher Brain Areas and Functions. University of Michigan, Ann Arbor, MI, str. 237-263.
9. Ebbesson, L. O. E., Braithwaite, V. A. (2012) Environmental effects on fish neural plasticity and cognition. Journal of Fish Biology 81: 2151-2174.
10. Garcia-Verdugo, J. M., Doetsch F., Wichterle H., Lim D. A., Alvarez-Buylla A. (1998) Architecture and cell types of the adult subventricular zone: in search of the stem cells. Journal of Neurobiology 36: 234–248.

11. Gascon, E., Vutskits, L., Kiss, J.Z. (2007) Polysialic acid-neural cell adhesion molecule in brain plasticity: from synapses to integration of new neurons. Brain Research Reviews 56:101-118.
12. Gonda, A., Herczeg, G., Merilä, J. (2009) Habitat-dependent and –independent plastic response to social environment in the nine-spined stickleback (*Pungitius pungitius*) brain. Proceedings of the Royal Society of *London*, Series B 276: 2085-2092
13. Greis, C., Rösner, H. (1990) c-Pathway polysialogangliosides in the nervous tissue of vertebrates, reacting with the monoclonal antybody Q211. Brain Research 517: 105-110.
14. Hinsch K., Zupanc G. (2007) Generation and long-term persistence of new neurons in the adult zebrafish brain: a quantitative analysis. Neuroscience 146:679-696.
15. Hammond, M.S., Sims, C., Parameshwaran, K., Suppiramaniam, V., Schachner, M., Dityatev, A. (2006) NCAM associated polysialic acid inhibits NR2B-containing NMDA receptors and prevents glutamate-induced cell death. Journal of Biological Chemistry 281: 34859–34869.
16. Hofmann, M. H. (2001) The role of the fish telencephalon in sensory information processing. U: Kapor, E. G., Kara, T. J. (ur.) Sensory Biology of Jawed Fishes: New Insights. Science Publishers Inc, Enfield, str. 255-274.
17. Ito, H., Ishikawa, Y., Yoshimoto, M., Yamamoto, N. (2007) Diversity of brain morphology in teleosts: brain and ecological niche. Brain and behavior 69:76-86.
18. Jacobson, M. (1991) Developmental neurobiology, 3. izdanje, New York, Plenum Press.
19. Kaslin, J., Ganz, J., Brand, M. (2008) Proliferation, neurogenesis and regeneration in the non-mammalian vertebrate brain. Philosophical transactions of the Royal Society of *London*. Series *B*, Biological sciences 363:101-122.
20. Kihslinger R, Nevitt G. 2003. The early rearing environment produces variation in the size of brain subdivisions in steelhead trout (*Oncorhynchus mykiss*). Integrative and Comparative Biology 209: 504-509.
21. Kirsche, W. (1960) Experimentelle untersuchungen zur frage der regeneration und function des tectum opticum con *Carassius carassius* L. Zeittschr. f. mikro. –anat. Forschung 67: 140-182

22. Kirkwood, A., Rioult M. C., Bear M. F. (1996) Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. Nature 381: 526–528.
23. Kiss, J. Z., Rougon, G. (1997) Cell biology of polysialic acid. Current Opinion in Neurobiology 7: 640–646.
24. Kiss, J. Z., Troncoso E., Djebbara Z., Vutskits L., Muller D. (2001) The role of neural cell adhesion molecules in plasticity and repair. Brain Research Reviews 36: 175–184.
25. Kolb, B., Whishaw I. Q. (1998) Brain plasticity and behavior. Annual Review in Psychology 49: 43-64.
26. Labak, I. (2011) Raznolikost u ekspresiji polisijaliziranih proteina u mozgu pravih koštunjača. Doktorski rad. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Neurobiološki laboratorij. Institut Ruđer Bošković u Zagrebu.
27. Labak, I., Pavić, V., Zjalić, M., Blažetić, S., Viljetić, B., Merdić, E., Heffer, M. (2017) PSA-NCAM expression in the teleost optic tectum is related to ecological niche and use od vision in finding food. Journal of Fish Biology 91: 473-489.
28. Levine, J. M., Reynolds, R. & Fawcett, J. W. (2001) The oligodendrocyte precursor cell in health and disease. Trends in Neuroscience 24: 39–47.
29. Lopez-Garcia, C., Molowny, A., Garcia-Verdugo, J. M., Martinez-Guijarro, F. J. & Bernabeu, A. 1990 Late generated neurons in the medial cortex of adult lizards send axons that reach the Timm-reactive zones. Developmental Brain Research 57: 249–254.
30. Miller, F. D., Kaplan, D. R. (2001) Neurotrophin signalling pathways regulating neuronal apoptosis. Cellular and Molecular Life Sciences 58: 1045–1053.
31. Muller, D., Djebbara-Hannas Z., Jourdain P., Vutskits L., Durbec P., Rougon G., Kiss J. Z. (2000) Brain-derived neurotrophic factor restores long-term potentiation in polysialic acid–neural cell adhesion molecule-deficient hippocampus. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 97: 4315–4320.
32. Ohno, S. (1970) Evolution by gene duplication. Heidelberg: Springer-Verlag, New York.
33. Ono K., Tomasiewicz H., Magnuson T., Rutishauser U. (1994) N-cam mutation inhibits tangential neuronal migration and is phenocopied by enzymatic removal of polysialyc acid. Neuron 13: 595-609.

34. Park, P. J., Bell, M. A. (2010) Variation of telencephalon morphology of the threespine stickleback (Gasterosteus aculeatus) in relation to inferred ecology. Journal of Evolutionary Biology 23: 1261-1277.
35. Pearson, G., Robinson, F., Beers Gibson T., Xu, B. E., Karandikar, M., Berman, K., Cobb, M. H. (2001) Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. Endocrine Reviews 22(2): 153-83.
36. Romer, A. (1959) The vertebrate story. Chicago: IL: Univ Chicago Press.
37. Rutishauser, U., Hoffman, S., Edelman, G. M. (1982) Binding properties of a cell adhesion molecule from neural tissue. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 79: 685-689.
38. Salvanes, A. G. V., Moberg, O., Ebbesson, L. O. E., Nilsen, T. O., Jensen, K. H., Braithwaite, V. A. (2013) Environmental enrichment promotes neural plasticity and cognitive ability in fish. Proceedings of the Royal *Society* of London Series B. 280(1767): 20131331.
39. Salvanes, A. G. V., Braithwaite, V. A (2005) Exposure to variable spatial information in early rearing environment generates asymmetries in social interactions in cod (*Gadus morhua*). Behavioral Ecology and Sociobiology 59: 250-257.
40. Sato, M. (1937) On the barbels of a Japanese sea catfish, *Plotosus anguillaris* (Lacepede). Science reports of the Tōhoku University, Biology 11: 323-332.
41. Sato Y., Nishida M. (2010) Teleost fish with specific genome duplication as unique models of vertebrate evolution. Environmental Biology of Fishes 88: 169-188.
42. Scharff, C., Kirn, J. R., Grossman, M., Macklis, J. D. & Nottebohm, F. 2000 Targeted neuronal death affects neuronal replacement and vocal behavior in adult songbirds. Neuron 25: 481–492.
43. Schumway, C. (2008) How ecological and social forces affect cichild brains and behavior. Ecology Evolution and Ethology of Fishes. Programs and Abstracts, p 90. 29. lipnja- 3. srpnja. Boston, MA
44. Schumway, C. A. (2010) The evolution of complex brains and behaviors in African cichlid fishes. Current Zoology 56: 144-156.

45. Tylor, J. S., Van de Peer, Y., Braaschn, I., Meyer, A. (2001) Comparative genomics provides evidence for an ancient genome duplication event in fish. Philosophical transactions of the Royal Society of *London*. Series *B*, Biological sciences 356(1414): 1661–1679.

46. Urbán, N., Guillemot, F. (2014) Neurogenesis in the embryonic and adult brain: same regulators, different roles. Frontiers in Cellular Neuroscience 8: 396

47. Vargas, J. P., Rodríguez, F., López, J. C., Arias, J. L., Salas, C. (2000) Spatial learning-induced increase in the argyrophilic nucleolar organizer region of the dorsolateral telencephalic neurons in goldfish. *Brain Research* 865: 77-84.

48. Vargas, J. P., López, J. C., Portavella, M. (2009) What are the functions of fish brain *pallium*? *Brain Research Bulletin* 79: 436-440.

49. Vutskits, L., Gascon E., Zgraggen E., Kiss J. Z. (2006) The polysialylated neural cell adhesion molecule promotes neurogenesis in vitro. Neurochemistry Research 31: 215–225.

50. Xu, Y., Tamamaki, N., Noda, T., Kimura, K., Itokazu, Y., Matsumoto, N., Dezawa, M. & Ide, C. (2005) Neurogenesis in the ependymal layer of the adult rat 3rd ventricle. Experimental Neurology 192: 251–264.

51. Yoshino, J. & Tochinai, S. (2006) Functional regeneration of the olfactory bulb requires reconnection to the olfactory nerve in Xenopus larvae. Development, Growth and Differentiation. 48: 15–24.

52. Zupanc, G. K. H. (2006) Neurogenesis and neuronal regeneration in the adult fish brain. Journal *of comparative* physiology. *A, Neuroethology, sensory,* neural, *and* behavioral physiology 192: 649-670.

53. Zupanc, G. K., Clint, S. C. (2003) Potential role of radial glia in adult neurogenesis of teleost fish. Glia 43: 77-86.

54. Zupanc, G. K. (2001) Adult neurogenesis and neuronal regeneration in the central nervous system of teleost fish. Brain, Behavior and Evolution 58: 250-275.