

## Summary

The enlarged brains of homeotherms bring behavioral advantages but also incur high energy expenditures. Energy fueling evolutionary increase in brain size and enhanced cognitive abilities (CA) could come from two primary sources: according to the “expensive tissue” hypothesis postulated by (Aiello and Wheeler 1995), the evolution of a larger brain was made possible by a diet-related reduction in the size of the digestive tract and by increasing of quality (energy density) of the diet. Thereby, an evolutionary increase in brain size resulted from the brain-gut trade-off. The second hypothesis, dubbed the “expensive brain” hypothesis (Isler and van Schaik 2006), predicts that the energetic costs of an evolutionary increase in brain size were covered by increased total energy intake rather than energy savings on metabolically costly organs (such as the gut) or processes (reproduction or immunocompetence).

In my thesis, I asked a question: How were the energetic costs of an enlarged brain overcome in the course of evolution? To answer this question, I used the experimental evolution animal model consisting of the line types of Swiss Webster mice artificially selected for high (H-) or low (L-) Basal Metabolic Rate (BMR), maximal ( $VO_{2max}$ ) metabolic rate (a.k.a. peak, PMR), and random bread lines (RB). The metabolism rates selected in the model are proxies of the traits implicated in the evolution of homeothermy. Thus, they are a prerequisite for the encephalization and exceptional CA of mammals, including humans. The H-BMR mice had bigger guts, but not brains, than mice of other line types. Yet, they were superior to the other line types in the cognitive tasks carried out in reward and avoidance learning contexts. Conversely, when subjected to the classical paradigm of contextual fear conditioning, the L-BMR mice lost fear response much faster than the mice of other line types (that is, their memory was inferior). Furthermore, the H-BMR mice had higher neuronal plasticity (indexed as the long-term potentiation, LTP). They also had increased numbers of neurons and dendritic spines in the hippocampus compared to their counterparts. Finally, the activity of cytochrome oxidase (CCO), a proxy of the number of neuronal mitochondria, was higher in the H-BMR mice than in other line types.

The results suggest that the evolutionary increase of CA in mammals was initially associated with increased BMR and brain plasticity, rather than a direct increase in brain size. Thus, an enlarged gut was not traded off for brain size. It could be that in the course of evolution, selection for increased total energy expenditures indirectly increased BMR and the metabolic

rate of better connected and more plastic individual neurons, improving CA. Thus, my study does not support the existence of the brain-gut trade-offs postulated by the ET hypothesis. Conversely, my results support the link between CA fueled by high brain metabolism reflected in H-BMR as proposed by the EB concept.

## Streszczenie

Dużych rozmiarów mózg występujący u organizmów stałocieplnych niesie ze sobą ogromne korzyści związane ze zwiększeniem zdolności kognitywnych, ale wymaga zwiększonych nakładów energii. Może ona pochodzić z różnych źródeł. Według hipotezy „kosztownych tkanek” postulowanej przez (Aiello and Wheeler 1995), koszt utrzymania dużych rozmiarów mózgu jest kompensowany przez ograniczenie zużycia energii osiągnięte przez zredukowanie rozmiarów organów wewnętrznych takich jak jelita oraz poprzez przyjmowanie bardziej kalorycznego pokarmu. W związku z tym musiało dojść do ustanowienia kompromisu pomiędzy wielkością mózgu a wielkością jelit. Alternatywna hipoteza wyjaśniająca ewolucję rozmiaru mózgu nazwana hipotezą „kosztownego mózgu” (Isler and van Schaik 2006), która podważa powyższą hipotezę i zakłada, że zwiększone nakłady energii potrzebne do ewolucji mózgu i zdolności kognitywnych pochodzą ze zwiększenia puli energii dostępnej w środowisku (spożywanie większej ilości/bardziej kalorycznego pokarmu) oraz ze zmniejszenia zużycia energii przez procesy takie jak reprodukcja i immunokompetencja. Hipoteza „kosztownych tkanek” zakłada, że energia potrzebna na encefalizację pochodzi z jej relokacji, zmniejszenia jelit, a tym samym kosztów ich utrzymania względem bardziej kosztownego, większego mózgu. Natomiast hipoteza „kosztownego mózgu” wskazuje, że energia potrzebna do ewolucji zwiększonych rozmiarów mózgu nie wynikała z jej relokacji, a przez zwiększenie jej ilości w środowisku. Nie ma danych doświadczalnych, które pozwoliłyby na zweryfikowanie opisanych hipotez.

W związku z tym w swojej pracy stawiam pytanie: jak koszty związane z dużych rozmiarów mózgiem zostały przezwyciężone w toku ewolucji? Aby odpowiedzieć na postawione pytanie użyłam jako modelu myszy szczepu Swiss Webster pochodzących z eksperymentu selekcyjnego, który pozwolił na wyselekcjonowanie linii myszy o różnych poziomach metabolizmu, wysokiego (H-) oraz niskiego (L-) tempa metabolizmu podstawowego (BMR), maksymalnego ( $VO_{2max}$ ) tempa metabolizmu wysiłkowego (PMR) oraz linii kontrolnych (RB). Cechy, które były podstawą selekcji są ściśle związane z ewolucją organizmów stałocieplnych i są wstępnym warunkiem encefalizacji oraz wyjątkowych zdolności kognitywnych ssaków, w tym ludzi.

W swoich badaniach wykazałam, że myszy wyselekcjonowane na wysokie tempo metabolizmu podstawowego (H-BMR) mają, w przeciwieństwie do innych badanych linii, większe organy wewnętrzne. U testowanych szczepów myszy nie zmienia się natomiast wielkość mózgu.

Myszy H-BMR przewyższały jednak myszy o niskim tempie metabolizmu (L-BMR) i zwierzęta kontrolne podczas testów apetytywnych oraz awersyjnych wykonywanych w systemie IntelliCage. Natomiast zwierzęta L-BMR słabiej niż inne linie myszy uczyły się podczas klasycznego warunkowania strachu. Badanie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP) w ścieżce CA3-CA1 hipokampa wykazało najwyższą plastyczność synaptyczną u myszy H-BMR. Myszy te charakteryzowały się również większą liczbę neuronów i kolców dendrytycznych tworzących aktywne synapsy w hipokampie w stosunku do pozostałych badanych linii. Ponadto, myszy H-BMR miały podwyższoną aktywność oksydazy cytochromowej, co odzwierciedla zwiększoną aktywność mitochondriów.

Uzyskane wyniki wskazują, że ewolucyjne zwiększenie zdolności kognitywnych ssaków było związane ze zwiększeniem metabolizmu podstawowego oraz plastycznością neuronalną, a nie poprzez wprost proporcjonalne zwiększenie wielkości mózgu. W związku z tym powiększenie organów wewnętrznych nie było ewolucyjnym kompromisem przy rozwoju większego mózgu. Niezbędna do tego procesu energia nie została uzyskana przez ograniczenie rozmiarów narządów wewnętrznych czy wzrostu.

Uzyskane rezultaty moich badań nie potwierdzają zatem hipotezy „kosztownych tkanek”, wykazują natomiast związek pomiędzy zdolnościami kognitywnymi wykazanymi w testach behawioralnych a metabolizmem podstawowym zakładanymi przez hipotezę „kosztownego mózgu”.