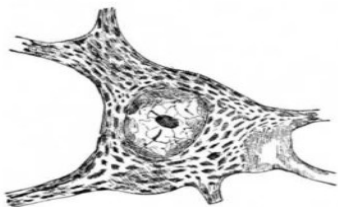


Smyslová a evoluční neurobiologie obratlovců

Smyslová a evoluční neurobiologie obratlovců

Pavel Němec
pgnemoc@natur.cuni.cz

Katedra zoologie
Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta
Viničná 7, 128 43 Praha 2
www.natur.cuni.cz





**PŘÍRODOVĚDECKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

Smyslová a evoluční neurobiologie obratlovců

habilitační práce

Mgr. Pavel Němec, Ph.D.

2022

Why do we *need* a brain?

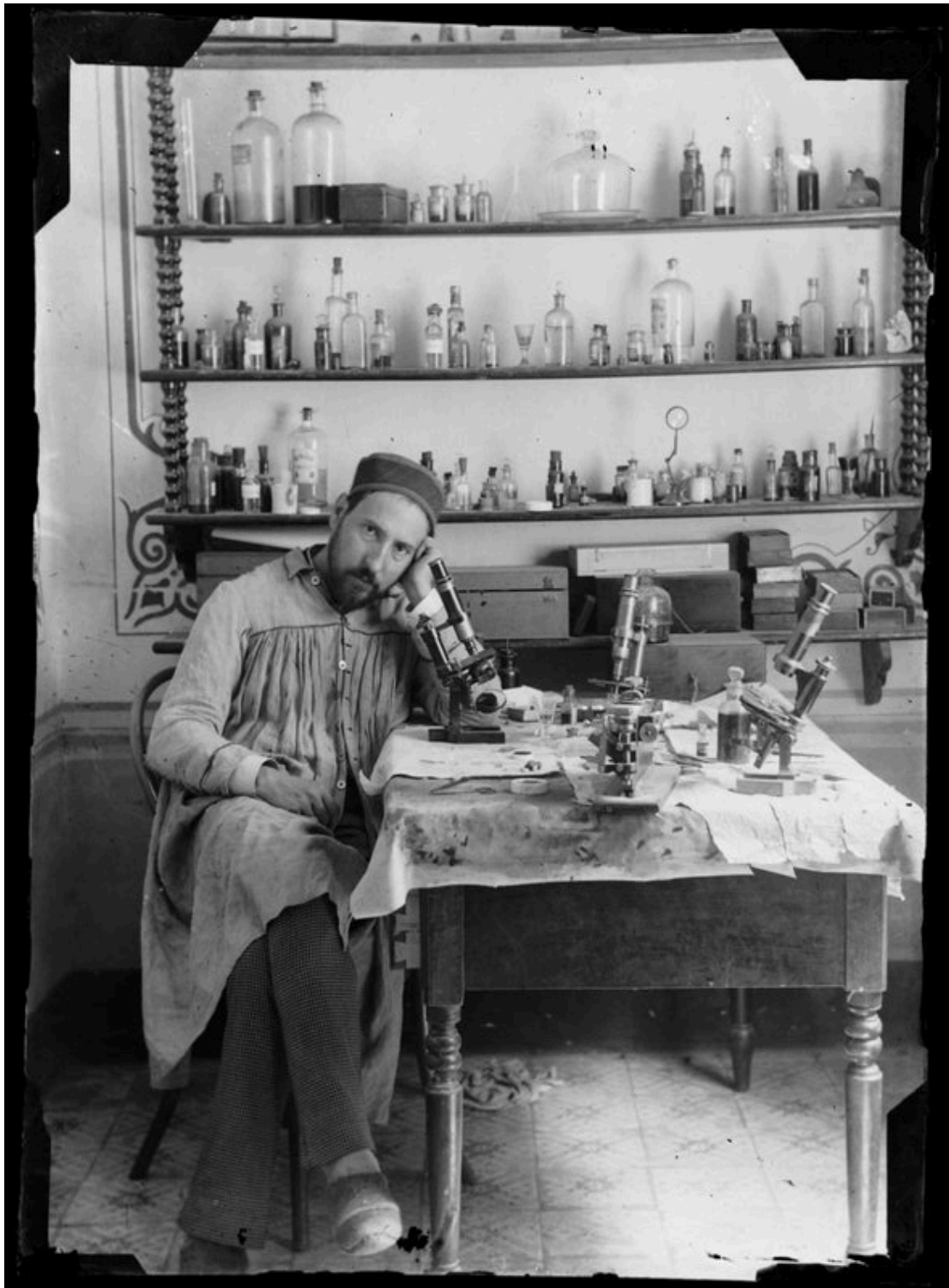
One's first thought, of course, is that we need it for the magical activities and feelings it confers: art, music, love . . . consciousness. But although these features arouse intense curiosity — as Pavlov emphasized — we shall see that they are merely baroque decorations on the brain's fundamental purpose and should not be mistaken for the purpose itself. What we identify here as the brain's purpose, especially because we are seeking principles, should apply not only to humans but as well to the nematode worm, *C. elegans*, and to flies...

The brain's purposes reduce to regulating the internal milieu and helping the organism to survive and reproduce. All complex behavior and mental experience — work and play, music and art, politics and prayer — are but strategies to accomplish these functions.

Peter Sterling and Simon Laughlin, 2015

Nothing in biology makes sense except in the light of evolution.

Theodosius Dobzhansky, 1973



Všichni stojíme na ramenu obrů. Santiago Ramón y Cajal, autoportrét pořízený v jeho laboratoři ve Valencii, když mu bylo něco přes třicet let, 1885. Credit: Cajal Institute (CSIC), Madrid.

Obsah

Poděkování	4
Seznam publikací zařazených do habilitační práce.....	5
Úvod a komentář k článkům zařazeným do habilitační práce.....	8
Evoluce velikosti, komplexity a procesní kapacity mozku.....	9
Mechanismy magnetické orientace a navigace.....	15
Neurobiologie podzemního vidění.....	21
Citovaná literatura.....	26
Přílohy.....	43

Poděkování

Odevzdání habilitační práce je příležitostí k poděkování všem, kteří mi na dlouhé cestě za touto metou pomohli. V první řadě bych chtěl poděkovat svým školitelům, kterými v různých údobích byli doc. Leo Sigmund, prof. Ivan Horáček a prof. Hynek Burda. Každý z nich mi otevřel dveře k jinému typu výzkumných otázek. Tito pánové se však nepodíleli jen na mém vědeckém zrání, ale ovlivnili mě v mnohém i lidsky. To, co jsem se od nich naučil, se nyní snažím předávat svým studentům. Dále chci poděkovat prof. Rastislavu Drugovi, který byl mým konzultantem, zdrojem cenných rad a literatury v dobách, kdy přístup k ní ještě nebyl samozřejmostí. Velký dík patří prof. Janu Zimovi, který mezi námi již bohužel není. V pozdních devadesátých letech přišel na katedru zoologie PŘF UK s grantem MŠMT na posílení výzkumu na vysokých školách, čímž vytvořil několik nových pracovních míst, a umožnil tak mé setrvání na fakultě.

Neméně jsem vděčný svým studentům, v přibližně chronologickém sledu především následujícím: Haně Skálové, Marcelu Lucové, Pavle Cvekové, Tomášovi Burgerovi, Adamovi Bajgarovi, Ondřejovi Černému, Tereze Bělíkové, Zuzaně Pavelkové, Zuzaně Vondráčkové, Veronice Bláhové, Martinovi Kocourkovi, Sewerynu Olkowiczovi, Lucii Štefanské, Kristině Kverkové, Barboře Strakové, Yichengu Zhangovi, Lucii Marhounové, Francescovi Dionigimu, Rahulovi Avarothovi Bhaskaranovi, Patrikovi Stehlíkovi a Alexandře Polonyiové. Bez nich by bylo shromáždění výsledků, které jsou podkladem publikací zařazených do této habilitační práce, zcela nemožné. Objem laboratorní práce, kterou odvedli, je úctyhodný. Ale nejen to, díky nim je výzkumná činnost zábavou a laboratoř místem setkávání s inspirativními mladými lidmi. Mnozí z nich si osvojili dovednosti a schopnosti, kterými nedisponuji. Řada použitých metodických postupů byla možná jen díky jejich entuziasmu a inovativnímu přístupu. Mnohé vnímám jako zcela rovnocenné kolegy, se kterými je radost spolupracovat. Doufám, že také oni mě tak vnímají a budou i v letech příštích.

Děkuji zahraničním i tuzemským spolupracovníkům a spoluautorům zařazených publikací. Bez široké spolupráce, sdílení know-how, zvířat a materiálu by většina publikací nemohla vzniknout. Velmi oceňuji také sdílnou, přátelskou a inspirativní atmosféru na pracovišti. S mnohými kolegy je prostě radost se zastavit a nezávazně poklábosit o zásadních i zcela marginálních otázkách vědy a života vůbec.

Dík patří také grantovým agenturám, které podpořily náš výzkum, jmenovitě to byly Grantová agentura České republiky, Grantová agentura Univerzity Karlovy, Fond rozvoje vysokých škol, Deutsche Forschungsgemeinschaft a Swedish Research Council.

Nakonec bych rád poděkoval svým blízkým. Mým rodičům, kteří mě vždy a ve všem podporovali. Mým dětem, které mi dělají jen samou radost. Mé ženě, která je učiněným andělem a celé roky se o mě láskyplně stará, pročež se jednou dostane rovnýma nohama přímo do nebe (a to říkám s plnou vážností zarputilého ateisty).

Seznam publikací zařazených do habilitační práce

- I. Zoltán Molnár, Jon H. Kaas, Juan A. de Carlos, Robert F. Hevner, Ed Lein & Pavel Němec (2014) Evolution and Development of the Mammalian Cerebral Cortex. *Brain Behaviour and Evolution* 83(2):126–139
- II. Rafael Yuste, Michael Hawrylycz, Nadia Aalling et al. (2020) A community-based transcriptomics classification and nomenclature of neocortical cell types. *Nature Neuroscience* 23:1456–1468.
- III. Pavel Němec & Pavel Osten (2020) The evolution of brain structure captured in stereotyped cell count and cell type distributions. *Current Opinion in Neurobiology* 60:176–183.
- IV. Seweryn Olkowicz, Martin Kocourek, Radek K. Lučan, Michal Porteš, W. Tecumseh Fitch, Suzana Herculano-Houzel & Pavel Němec (2016) Birds have primate-like numbers of neurons in the forebrain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 113: 7255–7260.
- V. Kristina Kverková, Lucie Marhounová, Alexandra Polonyiová, Martin Kocourek, Yicheng Zhang, Seweryn Olkowicz, Barbora Straková, Zuzana Pavelková, Roman Vodička, Daniel Frynta & Pavel Němec (2022) The evolution of brain neuron numbers in amniotes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 119 (11), e2121624119.
- VI. Daniel Sol, Seweryn Olkowicz, Ferran Sayol, Martin Kocourek, Yicheng Zhang, Lucie Marhounová, Christin Osadnik, Eva Corssmit, Joan Garcia-Porta, Thomas E. Martin, Louis Lefebvre & Pavel Němec (2022) Neuron numbers link innovativeness with both absolute and relative brain size in birds. *Nature Ecology & Evolution* 6, 1381– 1389.
- VII. Kristina Kverková, Alexandra Polonyiová, Lukáš Kubička & Pavel Němec (2020) Individual and age-related variation of cellular brain composition in a squamate reptile. *Biology Letters* 16: 20200280.
- VIII. Lucie Marhounová, Alexander Kotrschal, Kristina Kverková, Niclas Kolm, & Pavel Němec (2019) Artificial selection on brain size leads to matching changes in overall number of neurons. *Evolution* 73(9): 2003–2012.
- IX. Kristina Kverková, Tereza Bělíková, Seweryn Olkowicz, Zuzana Pavelková, M. Justin O'Riain, Radim Šumbera, Hynek Burda, Nigel C. Bennett & Pavel Němec (2018) Sociality does not drive the evolution of large brains in eusocial African mole-rats. *Scientific Reports* 8: 9203.
- X. Jan Matějů, Lukáš Kratochvíl, Zuzana Pavelková, Věra Pavelková-Říčánková, Vladimír Vohralík & Pavel Němec (2016) Absolute, not relative brain size correlates with sociality in ground squirrels. *Proceedings of the Royal Society B* 283: 20152725.
- XI. Pavel Němec, Hynek Burda & Helmut H. A. Oelschläger (2005) Towards the neural basis of magnetoreception: a neuroanatomical approach. *Naturwissenschaften* 92(4): 151–157.
- XII. Pavel Němec, Jens Altmann, Stephan Marhold, Hynek Burda & Helmut H. A. Oelschläger (2001) Neuroanatomy of Magnetoreception: The Superior Colliculus Involved in Magnetic Orientation in a Mammal. *Science* 294 (5541): 366–368.
- XIII. Tomáš Burger, Marcela Lucová, Regina E. Moritz, Helmut H. A. Oelschläger, Rastislav Druga, Hynek Burda, Wolfgang Wiltschko, Roswitha Wiltschko & Pavel Němec (2010)

Changing and shielded magnetic fields suppress c-Fos expression in the navigation circuit: input from the magnetosensory system contributes to the internal representation of space in a subterranean rodent. *Journal of the Royal Society Interface* 7: 1275–1292.

- XIV. Kai R. Caspar, Katrin Moldenhauer, Regina E. Moritz, Pavel Němec, E. Pascal Malkemper & Sabine Begall (2020) Eyes are essential for magnetoreception in a mammal. *Journal of the Royal Society Interface* 17: 20200513.
- XV. Paulo E. Jorge, John B. Phillips, Ana Gonçalves, Paulo A.M. Marques & Pavel Němec (2014) Odours stimulate neuronal activity in the dorsolateral area of the hippocampal formation during path integration. *Proceedings of the Royal Society B* 281 (1783): 20140025.
- XVI. Regina E. Moritz, Hynek Burda, Sabine Begall & Pavel Němec (2007) Magnetic compass: A useful tool underground. In: Begall S., Burda H., Schleich C. (eds) *Subterranean rodents - News from underground*. Springer, Heidelberg, pp. 161–174.
- XVII. Ludmila Oliveriusová, Pavel Němec, Zuzana Králová & František Sedláček (2012) Magnetic compass orientation in two strictly subterranean rodents: Learned or species-specific innate directional preference? *Journal of Experimental Biology* 215: 3649–3654.
- XVIII. Ludmila Oliveriusová, Pavel Němec, Zuzana Pavelková & František Sedláček (2014) Spontaneous expression of magnetic compass orientation in an epigeic rodent: the bank vole, *Clethrionomys glareolus*. *Naturwissenschaften* 101(7): 557–563.
- XIX. Sabine Begall, E. Pascal Malkemper, Jaroslav Červený, Pavel Němec & Hynek Burda (2013) Magnetic alignment in mammals and other animals. *Mammalian Biology* 78 (1):10–20.
- XX. Hynek Burda, Sabine Begall, Jaroslav Červený, Julia Neef & Pavel Němec (2009) Extremely low-frequency electromagnetic fields disrupt magnetic alignment of ruminants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 106 (14): 5708–5713.
- XXI. Sabine Begall, Hynek Burda, Jaroslav Červený, Olga Gerter, Julia Neef-Weisse & Pavel Němec (2011) Further support for the alignment of cattle along magnetic field lines. *Journal of Comparative Physiology A* 197: 1127–1133 (2011).
- XXII. Vlastimil Hart, Tomáš Kušta, Pavel Němec, Veronika Bláhová, Miloš Ježek, Petra Nováková, Sabine Begall, Jaroslav Červený, Vladimír Hanzal, Erich Pascal Malkemper, Kamil Štípek, Christiane Vole & Hynek Burda (2012) Magnetic alignment in carps: Evidence from the Czech Christmas fish market. *PLoS ONE* 7(12): e51100.
- XXIII. Pavel Němec, Pavla Cveková, Hynek Burda, Oldřich Benada & Leo Peichl (2007) Visual Systems and the role of vision in subterranean rodents: Diversity of retinal properties and visual system designs. In: Begall S., Burda H., Schleich C. (eds) *Subterranean rodents - News from underground*. Springer, Heidelberg, pp. 129–160.
- XXIV. Pavel Němec, Pavla Cveková, Oldřich Benada, Ewa Wielkopolska, Seweryn Olkowicz, Kris Turlejski, Hynek Burda, Nigel C. Bennett & Leo Peichl (2008) The visual system in subterranean African mole-rats (Rodentia, Bathyergidae): Retina, subcortical visual nuclei and primary visual cortex. *Brain Research Bulletin* 75: 356–364.

- XXV. Leo Peichl, Pavel Němec & Hynek Burda (2004) Unusual cone and rod properties in subterranean African mole-rats (Rodentia, Bathyergidae). *European Journal of Neuroscience* 19(6): 1545–58.
- XXVI. Pavel Němec, Hynek Burda & Leo Peichl (2004) Subcortical visual system of the African mole-rat *Cryptomys anselli*: to see or not to see? *European Journal of Neuroscience* 20(3): 757–68.
- XXVII. Tomas Vega-Zuniga, Felipe S. Medina, Gonzalo Marin, Juan C. Letelier, Adrian G. Palacios, Pavel Němec P., Cristian E. Schleich & Jorge Mpodozis (2017) Selective binocular vision loss in two subterranean caviomorph rodents: *Spalacopus cyanus* and *Ctenomys talarum*. *Scientific Reports* 7: 41704.
- XXVIII. Ondřej Kott, Radim Šumbera, Pavel Němec (2010) Light Perception in Two Strictly Subterranean Rodents: Life in the Dark or Blue? *PLoS ONE* 5(7): e11810.
- XXIX. Ondřej Kott, Pavel Němec, Aneta Fremlová, Vladimír Mazoch & Radim Šumbera (2016) Behavioural tests reveal severe visual deficits in the strictly subterranean African mole-rats (Bathyergidae) but efficient vision in the fossorial rodent *coruro* (*Spalacopus cyanus*, Octodontidae). *Ethology* 122 (8): 682–694.
- XXX. Ondřej Kott., Regina E. Moritz, Radim Šumbera, Hynek Burda & Pavel Němec (2014) Light propagation in burrows of subterranean rodents: tunnel system architecture but not photoreceptor sensitivity limits light sensation range. *Journal of Zoology* 294: 68–76.

Úvod a komentář k článkům zařazeným do habilitační práce / Introduction and Commentary to the Papers Included to the Habilitation Thesis

Předložená habilitační práce sestává ze 30 prací, které jsou založeny na různých modelech (hlodavci, kopytníci, pěvci, papoušci, holubi, kapři, živorodky), různých metodologických přístupech (histologické a imunocytochemické metody, značení nervových drah, mapování neuronální aktivity pomocí exprese indukovatelných transkripčních faktorů, počítání neuronů a gliových buněk pomocí izotropní frakcionace, behaviorální experimenty a fylogenetické analýzy) a zabývají se třemi zdánlivě velmi odlišnými tématy (evoluce velikosti, komplexity a procesní kapacity mozku u savců, ptáků, plazů a ryb; mechanismy magnetické orientace a navigace, neurobiologií vidění striktně podzemních hlodavců). Společným leitmotivem všech těchto prací je evoluce smyslů a nervového systému. Jednotlivé práce tedy představují výpady do různých oblastí srovnávací a evoluční neurobiologie. Jejich cílem není jen popsat diverzitu možných evolučních řešení téhož problému, ale také pochopit tato disparátní řešení na úrovni proximálních mechanismů, dynamiky a plasticity evolučních změn, selekčních tlaků a evolučních a vývojových omezení.

Vždy se snažím na konkrétním modelu a tématu vyjádřit k obecnějším problémům. Pokud se například ve třetí části habilitační práce zabývám zrakovým systémem striktně podzemních hlodavců, nekladu si jen otázku, co vlastně tyto „slepí“ tvorové vidí. Zajímá mě mnohem širší okruh otázek: Je mikroftalmie výsledkem degenerativního procesu, v jehož pozadí jsou mechanismy neselektivního charakteru? Nebo je mikroftalmie extrémní smyslovou adaptací a evoluční regrese zrakového systému je výsledkem působení antagonistických selekčních tlaků (metabolická úspora dosažená regresí systému vs. specifické požadavky kladené na zrakový systém specifickým způsobem života)? Jaký má periferní redukce vliv na uspořádání centrálních mozkových center? Jaký má vliv sensorická deprivace na utváření funkčních korových oblastí? Je ztráta zraku kompenzována rozvojem jiných smyslových modalit? Jaké jsou mechanismy kros-modální kompenzace? Je zřejmé, že na mnoho z těchto hloubavých otázek nenachází předložené publikace jednoznačné odpovědi, a to z mnoha důvodů. Poznání se ubírá křivolakými cestičkami, z nichž mnohé slepě končí, jiné nás dovedou jinam, než jsme si předem vytyčili, někdy se octneme napůl cesty. Studie zařazené do předložené habilitační práce jsou střípky mozaiky, jakýmsi nesmělým vykročením za odpověďmi na obecné otázky.

V předloženém souboru prací je sedm přehledových článků (**I, III, XI, XVI, XIX, XXIII, XXIV**), z nichž minimálně jeden se dotýká každého z řešených tematických okruhů. Série prací na dané téma je tedy vždy uvedena přehledovým článkem. Považuji proto za zbytečné zatěžovat laskavého čtenáře opakováním těchto informací v úvodu habilitační práce. Omezím se zde proto na stručný obecný úvod k jednotlivým tématům a komentář ke článkům zařazeným do předloženého spisu. Témata jsou zařazena retrospektivně. Práce tedy začíná tématy, kterým se věnuji nyní, a pokračuje proti proudu času k tématům, která byla hlavní náplní mé výzkumné činnosti v minulosti.

1. Evoluce velikosti, komplexity a procesní kapacity mozku / Evolution of brain complexity and processing capacity

Evoluce velikosti a komplexity mozku a její vztah k evoluci kognitivních schopností je tradičně centrálním tématem srovnávací neurobiologie, kognitivních věd a srovnávací psychologie. O to překvapivější je, jak málo o tématu vlastně víme a jak zjednodušující, někdy i zaujaté jsou naše interpretace pozorovaných jevů, především dojde-li na srovnání savec versus ostatní obratlovci, primát versus ostatní savci a člověk versus ostatní primáti. V tomto ohledu však došlo v posledních dvou dekádách k výraznému posunu, který je výsledkem systematictějšího zkoumání nervového systému (viz přehledové studie¹⁻⁵) a kognice (viz přehledové studie⁶⁻¹¹) u nesavčích modelů. Zvláště překvapivé jsou studie demonstrující komplexní chování u druhů, které mají malé mozky, a nebyly proto tradičně považovány za inteligentní. Někteří ptáci zhotovují a používají nástroje¹²⁻¹⁴, řeší problémy vzhledem¹⁵, rozpoznají se v zrcadle¹⁶, plánují své budoucí potřeby¹⁷, na základě zkušeností anticipují budoucí chování příslušníků svého i jiných druhů¹⁸, jsou schopni komunikovat s lidmi¹⁹. Ryby rovněž vykazují neočekávané kognitivní výkony, například si hrají²⁰, používají nástroje^{21,22}, učí se od svých soudruhů (příslušníků téhož druhu)²³⁻²⁵, kooperují, manipulují i podvádí²⁶⁻³¹, a dokonce se poznají v zrcadle^{32,33}. Živorodka duhová *Poecilia reticulata*, jejíž mozek má přibližně 5 mg a obsahuje méně než 5 milionů neuronů³⁴, je schopna reverzního učení³⁵, inovativního řešení problémů³⁶ a efektivní kontroly exekutivních funkcí³⁷. Tyto studie jednoznačně dokládají, že ani mozková kůra, ani velký savčí mozek nejsou nutným předpokladem komplexního chování. Nedostatek kvantitativních dat však znemožňuje analyzovat neuronální koreláty komplexního chování na druhové úrovni.

Obratlovci vykazují obrovskou mezidruhovou variabilitu ve velikosti mozku a těla³⁸. Zatímco mozek extrémně miniaturizované kaprovité ryby *Danionella translucida* z Barmy váží pouhých 0,6 mg³⁹, mozek vorvaně obrovského *Physeter macrocephalus* váží 7,2 kg (u některých samců dokonce 9,2 kg)⁴⁰. Fakt, že se mozek zvětšuje pomaleji než tělo, tj. roste negativně alometricky s velikostí těla, rozpoznali srovnávací neurobiologové před více než 150 lety. Od té doby se relativní velikost těla, odvozená z alometrického vztahu mezi hmotností těla a mozku, stala nejpoužívanějším zástupným měřítkem funkční kapacity mozku⁴¹⁻⁴³. Ačkoli byl tento zjednodušující přístup z mnoha důvodů kritizován⁴⁴⁻⁴⁶, je stále běžně používán ve studiích analyzujících kognitivní schopnosti, vliv rozličných ekologických faktorů, fyziologických omezení a životních strategií na evoluci mozku (viz např. ⁴⁷⁻⁵³). Existují však zcela zásadní důvody, proč může být relativní velikost mozku zavádějícím proxy pro kognitivní kapacitu. Použití relativní velikosti mozku je založeno na několika kritických předpokladech: (i) neurální substrát zabezpečující „bazální tělesné funkce“ nepřispívá ke kognitivním funkcím a adaptivnímu chování, (ii) počet neuronů potřebných pro zajištění těchto vitálních, viscerálních a motorických funkcí je těsně korelován s tělesnou velikostí a (iii) počet neuronů a jejich spoju je napříč druhy univerzálně škálován s velikostí mozku⁴². Zatímco druhý předpoklad zůstává téměř netestovaný, zbývající dva jsou ve světle dnešních znalostí neobhajitelné. Zaprvé, neexistuje jasné oddělení mezi neuromodulačními, senzomotorickými a kognitivními procesy, které zajišťují adaptivní chování^{54,55}. Zadruhé, mozky vzdáleně příbuzných druhů se liší

v mnoha aspektech jejich stavby, buněčné složení nevyjímaje, tj. podobně velké mozky se mohou dramaticky lišit v počtu neuronů, hustotách neuronů a distribuci neuronů do různých částí mozku⁵⁶⁻⁵⁹. Stejně velké mozky nepříbuzných druhů mohou tedy mít velmi různou procesní kapacitu, a proto nemohou být přímo srovnány. Navíc se zdá, že škálování je taxonově specifické i v případě mozkového kmene^{57,60}, který zabezpečuje mnoho vitálních a homeostatických funkcí, což naznačuje neexistenci těsné korelace mezi velikostí těla a počtem neuronů nutných pro „základní tělesní funkce“.

Neurální substrát kognitivních funkcí tvoří neurony a jejich spoje. Celkový počet neuronů, základních výpočetních jednotek nervového systému, a celkový počet synapsí, základních stavebních bloků paměťových stop, tedy determinuje výpočetní kapacitu mozku, která je nutným předpokladem a limitujícím faktorem inteligence^{58,60,61}. Výpočetní kapacita mozku je rovněž ovlivněna faktory ovlivňujícími rychlost zpracování informace, specificky hustotou neuronů, průměrnou vzdáleností mezi neurony a průměrnou rychlostí vedení vzruchu axonem⁶². Empirická data naznačují, že hlavním korelátem inteligence je počet palliálních/korových neuronů^{57,58,60,62}. To však neznamená, že by kognitivní funkce zabezpečovalo pouze pallium, respektive mozková kůra. Funkční a anatomické studie jednoznačně dokládají, že exekutivní funkce (tj. kognitivní kontrola chování) jsou založeny na těsné součinnosti pallia, subpallia a thalamu⁶³. U savců hraje v kognitivních funkcích důležitou roli také mozeček^{55,64-66}. Laterální část mozečkových hemisfér se nezávisle zvětšila u lidoopů a lidí, delfínů a ploutvonožců. Zrychlená evoluce hemisfér mozečku je dávana do souvislosti s rozvojem kognitivních funkcí u těchto skupin savců^{67,68}. U primátů je velikost mozečku dokonce lepším prediktorem obecné inteligence (G) než velikost koncového mozku⁶⁹. Jak významně se podílí mozeček na kognitivních funkcích u ostatních obratlovců, zůstává nejasné.

Přes značné pokroky v automatizované seriální elektronové, konfokální a superrozlišovací mikroskopii zůstávají naše odhady celkového počtu synapsí ve velkých částech mozku, nebo dokonce celých mozcích velmi nepřesné, neřkuli nespolehlivé. Například odhad počtu synapsí v lidské mozkové kůře se pohybuje od 10^{13} (viz např.⁷⁰) po $1,5 \times 10^{15}$ (viz např.⁷¹). Tyto odhady jsou většinou založeny na detailní, časově náročné analýze malého objemu nervové tkáně, nebo stereologických metodách spjatých se systematickým, nicméně hrubým vzorkováním napříč studovanou strukturou⁷²⁻⁷⁴. Kvůli značné nehomogenitě (anizotropii) nervové tkáně oba přístupy selhávají, pokud jsou použity k odhadu počtu synapsí ve velkých oblastech CNS nebo v celých mozcích. Není proto překvapivé, že jediným v současné době prozkoumaným modelem je laboratorní myš, u které známe distribuci mnohých typů synapsí⁷⁵. Paradoxně ani u tohoto modelu však neznáme přesný celkový počet synapsí. Široké srovnávací studie zcela chybí, výjimkou je recentní práce srovnávající hustoty synapsí ve dvou korových oblastech napříč 25 druhy primátů⁷⁶. Data umožňující srovnávat počet a distribuci synapsí napříč druhy tedy nejsou v současnosti k dispozici.

Počet neuronů je proto považován za nejlepší dostupnou aproximaci výpočetní kapacity mozku. Historicky se k počítání neuronů ve specifických oblastech mozku používaly stereologické techniky, jako je optická frakcionace⁷⁷. Jejich použití k odhadu počtu neuronů ve velkých částech

mozku nebo v celých mozcích je však problematické, protože vyžaduje velice pracné vzorkování napříč strukturami, které mají velmi odlišnou cytoarchitekturu a neuronální hustoty. Tyto technické problémy byly vyřešeny vyvinutím nestereologické metody počítání buněk – izotropní frakcionace^{78,79}. Tato metoda je založena na mechanické disociaci tkáně v homogenát buněčných jader, která jsou následně počítána a imunocytochemicky značena za účelem stanovení poměru neuronů a non-neuronálních (gliových a endoteliálních) buněk. Počty buněk jsou stanovovány v malých objemech a jejich celkový počet je následně odhadnut na základě objemu homogenátu. Co se týče přesnosti a opakovatelnosti, je izotropní frakcionace srovnatelná (typická chyba mezi opakovanými měřeními se pohybuje mezi 5–10 %) se stereologickými metodami^{80–83}, je však levnější a výrazně méně časově náročná. Izotropní frakcionace byla použita k odhadu počtu neuronů, gliových buněk a jejich poměrů (glia to neuron ratio) v celých mozcích i jeho částech napříč různými obratlovčími skupinami. Data byla dosud získána pro 81 druhů savců^{84–96}, 215 druhů ptáků^{57,59,97,98}, 110 druhů plazů^{99,100}, 77 druhů obojživelníků (Zhang et al., v přípravě), více než 163 druhů ryb³⁴ (Dionigi et al., v přípravě) a 13 druhů paryb (nepublikovaná data).

Osobně jsem se vnořil do výzkumu evoluce complexity a procesní kapacity mozku obratlovců v roce 2011. Tehdy jsem se věnoval výzkumu neurální podstaty magnetorecepce a prožíval období frustrace z toho, že až příliš často nejsme schopni zopakovat své vlastní výsledky. Poohlížel jsem se proto po doplňkovém (pojistném) výzkumném programu, který bude spolehlivě přinášet výsledky. A právě v té době se mi dostal do rukou článek od Federica Azeveda a Suzany Herculano-Houzel¹⁰¹, který pomocí izotropní frakcionace odhadl počet neuronů a gliových buněk v lidském mozku. Okamžitě jsem pochopil potenciál metody pro srovnávací studie, a když jsem po krátkém pátrání zjistil, že metoda byla dosud aplikována jen u tří skupin savců – hmyzožravců, hlodavců a primátů – rozhodl jsem se ji využít pro studium buněčného složení ptačích mozků. Po několikaměsíčním metodickém tápání jsme začali spolupracovat s objevitelkou metody – Suzanou Herculano-Houzel – a zjistili, že veškerý dosavadní nezdar spočívá v použití nesprávných homogenizátorů. Poté už šlo vše hladce, tedy až na můj pracovní vztah s výše jmenovanou dámou, který se záhy zkomplikoval natolik, že naše spolupráce krátce po publikaci prvního článku skončila. Situace, kdy množství vložené energie těsně koreluje s množstvím výstupů, se mi zalíbila natolik, že jsem výzkum mechanismů magnetorecepce postupně zcela opustil. V průběhu posledních 11 let jsem se s kolektivem studentů postupně zabýval buněčným složením mozků ptáků, plazů, obojživelníků, ryb a paryb a podařilo se nám shromáždit naprostou většinu známých dat o počtech neuronů a gliových buněk u nesavčích obratlovců (566 z 578 druhů bylo vyšetřeno v naší laboratoři). Krátce po čtyřicítce jsem si tedy začal plnit svůj studentský sen zabývat se „velkou“ evolucí mozku obratlovců.

První zařazený příspěvek (Molnár et al., 2014) je přehledovým článkem, který stručně shrnuje soudobé znalosti o evoluci a ontogenetickém vývoji mozkové kůry savců s důrazem na několik v té době intenzivně řešených témat. Článek se zabývá například hypotetickou rekonstrukcí stavby mozkové kůry u raných savců a její pravděpodobnou diverzifikací a specializací spjatou s nástupem moderních savců, rolí tangenciální migrace ve vývoji čichových laloků a mozkové kůry, příspěvkem různých typů progenitorových buněk k formování jednotlivých vrstev mozkové kůry a

jejich vlivu na gyrifikaci a plochu mozkové kůry, potenciálem srovnávacích transkriptomických dat k porozumění genové regulace vývoje a funkční organizace neokortexu a vlivem senzorní deprivace na utváření funkčních korových oblastí.

Druhý zařazený článek ([Yuste et al. 2020](#)) je shrnutím komunitní diskuse věnované klasifikaci buněk neokortexu na základě transkriptomických dat, která proběhla na konferenci *The Necessity of cell types for brain function* pořádané Edem Leinem a Rafaelem Yustem v Kodani v říjnu roku 2018. Výsledkem této diskuse je návrh metodického postupu a analytických nástrojů pro klasifikaci jednotlivých buněčných typů. Mým příspěvkem do diskuse byl argument, že (i) není třeba vymýšlet vlastní postupy, ale naopak kooptovat vyzkoušené metodiky používané pro fylogenetickou klasifikaci organismů, a (ii) neomezit analýzu pouze na savce, ale použít transkriptomická data pro analýzu homologie a evoluce jednotlivých buněčných typů napříč různými skupinami obratlovců a v budoucnu i bilaterálních živočichů.

Třetí zařazený příspěvek ([Němec & Osten 2020](#)) je přehledovým článkem o počtech neuronů a kvantitativní distribuci jednotlivých typů neuronů u obratlovců. Shrnujeme v něm existující poznatky a argumentujeme, že izotropní frakcionace může být použita ke kvantitativní analýze distribuce neuronů u stovek druhů, a přinést tak bezprecedentní množství informací o evoluci komplexity a procesní kapacity mozku. Tato metoda navíc umožní vytipování modelových druhů, které si zaslouží detailní kvantitativní analýzu distribuce jednotlivých buněčných typů pomocí stále se zdokonalujících metod umožňujících jejich specifické značení a zobrazování v celých mozcích. Tyto metodické přístupy a jejich možnosti jsou rovněž stručně shrnuty.

Čtvrtý článek ([Olkowicz et al. 2016](#)) přináší důkazy, že mozky ptáků obsahují velmi vysoké počty neuronů, jejichž hustoty značně převyšují hustoty neuronů pozorované u savců. U velkých papoušků a krkavcovitých ptáků je navíc nezvykle vysoké procento neuronů alokováno do koncového mozku, především pallia. Tento objev umožnil přímočaře vysvětlit letité mystérium srovnávací a výpočetní neurobiologie: Jak je možné, že ptáci jsou vysoce inteligentní a repertoár jejich chování je v mnohých doménách srovnatelný s tímtež u opic a lidoopů^{7,11,102,103}, když mají malé mozky? Pallium těchto ptáků obsahuje srovnatelné nebo vyšší počty neuronů než podstatně větší mozky primátů. Procesní kapacita mozku ptáků je pravděpodobně dále zvýšena díky krátkým vzdálenostem mezi neurony, které jsou přímým důsledkem vysoké hustoty neuronů. Ptačí mozek tedy poskytuje „vyšší výpočetní výkon“ na jednotku hmoty než mozek savčí. Dále jsme demonstrovali, že krkavcovití ptáci mají relativně (vůči tělu) větší mozky než jiní pěvci, a proto i vyšší absolutní počty neuronů v palliu koncového mozku než jiní pěvci stejné velikosti. Recentně bylo navíc ukázáno, že počty neuronů jsou zvýšené především v asociačních oblastech koncového mozku, jmenovitě v nidopalliu a mesopalliu¹⁰⁴. V následné studii jsme prokázali, že vysoké počty neuronů jsou sdíleným znakem charakterizujícím koncový mozek ptáků náležících do skupiny *core landbirds* (Telluraves), zahrnující v našem datasetu dravce, sovy, sokoly, pěvce a papoušky¹⁰⁰.

Pátý článek ([Kverková et al., 2022](#)) je rekonstrukcí evoluce komplexity mozku u blanatých obratlovců (Amniota). Na základě unikátního datasetu, zahrnujícího data o počtech a distribuci neuronů u 251 druhů amniot (data pro 107 druhů plazů a 37 druhů ptáků byla nově získána) a data

o hmotnosti mozku pro téměř 4000 druhů amniot, jsme prokázali, že ptáci a savci konvergentně zvýšili procesní kapacitu mozku. Relativní velikost mozku se u ptáků a savců zvětšila 6x, respektive 8x. Důležité je, že ruku v ruce se zvětšením mozku došlo i ke zvýšení hustoty neuronů. Výsledkem je, že v průměru obsahují ptačí a savčí mozky 21x, respektive 20x více neuronů než mozky obdobně velkých plazů. Ačkoli je obecně za centrum vyšších kognitivních funkcí považován koncový mozek, k nejvýraznějšímu zvýšení počtu neuronů došlo v mozečku, který prošel poměrně komplikovanou evolucí. U šupinatých plazů (Squamata) je mozeček malý a obsahuje malou část neuronů mozku. Trend k jeho zvětšení lze pozorovat u želv a krokodýlů a kulminuje u bazálních ptáků, u kterých neurony mozečku tvoří většinu neuronů mozku. U ptáků ze skupiny core landbirds se však tento trend otáčí v důsledku evoluce velkého koncového mozku s vysokými hustotami neuronů. U savců obsahuje mozeček 70–90 % všech neuronů⁵⁶. Fylogenetická analýza překvapivě naznačuje, že během více než 300 milionů let evoluce blanatých obratlovců došlo pouze ke čtyřem velkým změnám ve škálování počtu neuronů s velikostí mozku. Největší nárůst počtu neuronů je spjat se vznikem ptáků a savců a je pravděpodobně důsledkem uvolnění energetických omezení při přechodu k endotermii. K dalším dvěma výrazným zvýšením počtu neuronů došlo u ptáků ze skupiny core landbirds a u vyšších primátů (Anthropoidea), tedy dvou skupin amniot, které jsou známé pro svou kognitivní zdatnost. Tato data naznačují, že evoluce inteligence je u ptáků a savců spjata s velmi omezeným počtem výrazných změn v hustotě, distribuci a počtu neuronů.

Šestý článek (Sol et al., 2022) demonstruje na základě dat pro 111 druhů ptáků, že počet neuronů v palliu koncového mozku a v menší míře také počet neuronů v mozečku predikuje jeden z hlavních projevů inteligence – inovativnost. V tomto článku dále ukazujeme, že největší počet palliálních neuronů mají ptáci, jejichž mozky jsou velké jak absolutně, tak relativně vůči tělesné velikosti. Jinými slovy, nejvyšší počty neuronů a tendenci k inovativnosti mají velcí ptáci náležící do skupin charakterizovaných vysokou encefalizací, velkým koncovým mozkem a vysokou hustotou neuronů v koncovém mozku. Tyto znaky jsou pozitivně asociovány s prodlouženou rodičovskou péčí po vylíhnutí mláďat – vyskytují se tedy výhradně u krmivých ptáků. Počty neuronů tedy spojují kognitivní zdatnost s absolutní i relativní velikostí mozku skrze úpravy módu a délky ontogenetického vývoje.

Články číslo sedm a osm se zabývají vnitrodruhovou variabilitou v počtu neuronů. Kverková et al., 2020 analyzuje počty neuronů u dvou v zajetí chovaných populací gekonů druhu *Paroedura picta* a u jedné populace porovnává počty neuronů napříč třemi věkovými kohortami. Ačkoli plazí mozky charakterizuje vysoká míra neurogeneze v dospělosti, intrapopulační variabilita v počtu neuronů je srovnatelná s tímtéž u laboratorní myši¹⁰⁵. Fakt, že se nové neurony rodí a diferencují v mnoha oblastech mozku plazů po celý život, tedy výrazně nezhoršuje reprezentativnost odhadů počtu neuronů pro druh založených na limitovaném množství jedinců. Naopak dvě studované populace se v počtu neuronů signifikantně lišily. Použití jediné populace pro charakterizaci druhu může tedy vést k podcenění vnitrodruhové variability v počtech neuronů. Sexuálně dospělá šestiměsíční zvířata měla signifikantně nižší počty neuronů v koncovém mozku než plně vzrostlá roční zvířata. Toto pozorování je dokladem faktu, že neurogeneze v dospělosti nejen nahrazuje

opotřebované neurony, ale vede ke zvýšení počtu neuronů, a tedy ke zvyšování procesní kapacity mozku v dospělosti.

Marhounová et al. 2019 analyzuje vnitrodruhovou variabilitu v počtu neuronů u živorodky duhové (*Poecilia reticulata*). Ukazujeme v něm, že umělá selekce na velikost mozku vede k adekvátnímu zvýšení počtu neuronů. Během pouhých pěti generací, ve kterých bylo vždy selektováno pro další chov 20 % ryb s největšími a 20 % ryb s nejmenšími mozky, vznikly linie ryb, které se lišily ve velikosti mozku o 15 % a v počtu neuronů o 12 %, a to přes značné individuální rozdíly v neuronálních hustotách (velikost mozku vysvětlovala pouze 47 % pozorované variability v počtu neuronů). Toto pozorování naznačuje, že evoluční změny ve velikosti a procesní kapacitě mozku mohou být velmi rychlé, pokud existuje adekvátní a setrvalý selekční tlak. V tomto smyslu je zajímavé zmínit, že živorodky duhové mohou mít v přírodě dvě až tři generace za jediný rok^{106,107}. Spolu s předešlými pracemi srovnávajícími kognitivní schopnosti těchto linií ryb^{35,108–111} přináší tato studie první přímý důkaz o asociaci mezi velikostí mozku, počtem neuronů a kognitivními schopnostmi na vnitrodruhové úrovni.

Ve dvou dalších studiích jsme testovali hypotézu sociálního mozku^{112,113}. V devátém zařazeném článku (**Kverková et al. 2018**) jsme tuto hypotézu testovali na modelu rypošů čeledi Bathyergidae, kteří vykazují široké spektrum sociálních uspořádání s odlišným stupněm komplexity, od striktně solitérních přes sociální po eusociální, ačkoliv mají velmi podobné ekologické nároky a životní strategie. U jedenácti druhů rypošů jsme vyšetřili velikost mozku, objem 14 mozkových oblastí a počet neuronů v šesti částech mozku a tento bezprecedentně komplexní dataset neuroanatomických dat jsme korelovali s mírou sociality jednotlivých druhů. Žádný ze studovaných korelátů výpočetní kapacity mozku nebyl pozitivně asociován s komplexitou sociálního systému. Solitérní druhy mají ovšem tendenci být větší, mít absolutně větší mozek a větší počet neuronů než druhy sociální. Relativní velikost neokortexu a počty neuronů v celém mozku a v mozkové kůře navíc negativně korelují s velikostí sociální skupiny. Tyto výsledky silně naznačují, že život ve skupině nebo v trvalém páru nevedou ke zvýšení komplexity mozku, pokud nejsou spjaty s machiavelistickými interakcemi ovlivňujícími reprodukční úspěch jednotlivců (což u eusociálních zvířat žijících v koloniích s jedním reprodukcujícím se párem obvykle nejsou).

V desátém článku (**Matějů et al., 2016**) jsme hypotézu sociálního mozku testovali na syslech a svištích z tribu Marmotini. Tito hlodavci jsou ideální skupinou pro testování hypotézy, protože mají, stejně jako rypoši, uniformní ekologické nároky a životní strategie, ale vykazují široké spektrum sociálních uspořádání s rostoucí mírou komplexity od solitérních druhů přes druhy žijící v malých rodinných skupinách příbuzných samic, harémy s dominantním samcem po velké rovnostářské polygynní skupiny. Vztah mezi mírou sociality a relativní velikostí mozku jsme nenašli. Avšak s mírou sociality signifikantně rostla velikost těla a absolutní velikost mozku. Není jasné, zda socialita přímo ovlivňuje velikost mozku, či je velký mozek sociálních druhů vedlejším produktem selekce na velikost těla, která je asociovaná s nutností přežít dlouhá období nedostatku potravy. Oba scénáře však vedou k absolutnímu zvětšení mozku, a tedy ke zvýšení jeho procesní kapacity na úroveň nutnou pro život ve stabilních sociálních skupinách.

2. Mechanizmy magnetické orientace a navigace / Mechanisms of Magnetic Orientation and Navigation

Magnetorecepce je široce rozšířeným, ale enigmatickým smyslem. Schopnost používat magnetické pole Země jako vodítko pro orientaci v prostoru byla demonstrována u řady živočichů, včetně mnoha obratlovců^{114–122}. Fyziologické mechanismy magnetické orientace však zůstávají neobjasněny: biofyzikální mechanismy transdukce magnetických parametrů v elektrický signál jsou nejasné, magnetoreceptor nebyl dosud spolehlivě identifikován u žádného organismu a naše znalosti neurálních korelátů magnetorecepce a magnetické orientace jsou kusé^{116,123–131}. Podstata magnetorecepce tak zůstává velkou nerozřešenou záhadou smyslové biologie.

Teoretické modely, stejně jako experimentální data naznačují, že mohou existovat tři fundamentálně odlišné způsoby detekce magnetického pole Země: (i) mechanismus založený na součinnosti feromagnetických částic – jednodoménových nebo superparamagnetických krystalků biogenního magnetitu – a mechanoreceptorů^{132–139}; (ii) mechanismus založený na magnetickým polem modulovaných reakcích radikálových párů, tento mechanismus je spřažen s fotorecepcí a patrně k němu dochází ve specializovaných fotoreceptorech^{128,140–143} a (iii) mechanismus založený na elektromagnetické indukci, magnetické pole je vnímáno elektroreceptory nebo specializovanými napěťově vrátkovanými iontovými kanály^{144–149}.

Evidenci pro „magnetitovou hypotézu“ přinesly experimenty s pulzní magnetizací¹⁵⁰. Krátký, silný magnetický pulz (~ 5 ms, 0,5 T), postup designovaný pro změnu magnetizace magnetitu, má výrazný a často dlouhotrvající efekt na orientaci hmyzu^{151,152}, korýšů¹⁵³, plazů¹⁵⁴, ptáků^{155–160} a savců^{161,162}. Snahy o identifikaci magnetitových magnetoreceptorů však zatím nebyly úspěšné^{139,149}. Kandidátní na magnetitu založené recepční struktury byly identifikovány v čichovém epitelu pstruha duhového, *Oncorhynchus mykiss*^{163–165}, a ve škáře patra horní poloviny zobáku ptáků^{166–168}. Tyto slibné studie však byly recentně výrazně zpochybněny. V případě pstruhů se pravděpodobně jednalo o kontaminace z laboratorního prostředí¹⁶⁹, v případě holubů byly Fe³⁺ obsahující makrofágy mylně interpretovány jako magnetoreceptory^{170,171}. Dalším problémem je, že dostupná sekvenční data naznačují absenci homologů Mam proteinů (které jsou nezbytné pro syntézu magnetitu u magnetotaktických bakterií) u magneticky se orientujících eukaryot^{149,172–174}.

Ačkoli vlastní magnetoreceptory zůstávají neznámé, řada experimentů dokládá, že jsou inervovány oftalmickou větví trigeminálního nervu. V té byly identifikovány magneto-responzivní jednotky, u nichž je frekvence akčních potenciálů modulována změnami v intenzitě magnetického pole^{163,175}. Aktivace trigeminálního systému ptáků po magnetické stimulaci byla detekována rovněž pomocí indukovatelných transkripčních faktorů (ITFs) jako markerů neurální odpovědi^{176–179}. Neuroetologické experimenty vyřazující senzitivitu z *nervus ophthalmicus* pomocí lokální anestézie nebo bilaterální transekce nervu rovněž dokládají, že tento nerv přivádí magnetickou informaci do mozku^{159,180–183}. Jak elektrofyziologické studie^{163,175}, tak experimenty založené na operantním podmiňování^{163,181} naznačují, že magnetoreceptory asociované s trigeminálním systémem jsou sensory intenzity magnetického pole. Recentní experimenty navíc prokázaly, že rákosníci obecní

(*Acrocephalus scirpaceus*) s oboustranně přetátým *nervus ophthalmicus* nejsou schopni na rozdíl od ptáků s intaktním nervem při svém tahu kompenzovat reálné přemístění o 1000 km východně¹⁸⁴ ani reagovat na změnu magnetických podmínek, která přemístění simuluje (tzv. virtuální přemístění)¹⁸⁵. Všeobecně se proto předpokládá, že magnetoreceptory založené na biogenním magnetitu a inervované trigeminálním nervem hrají roli v magnetickém mapovém smyslu, tj. poskytují informace o geografické poloze^{121,127,186}.

Magnetický materiál byl rovněž nalezen v otokoniích lageny vnitřního ucha ryb a ptáků¹⁸⁷. Následná studie prokázala, že ablace lageny vede u holubů ke ztrátě schopnosti navracet se po přemístění do domovského holubníku¹⁸⁸ a že vestibulární systém holubů obsahuje množství magnetoresponzivních neuronů, které specificky reagují na změnu magnetického směru, intenzity nebo polarity^{177,189}. Tyto velice slibné studie se však nepodařilo replikovat (a to ani autorům samotným). Recentní studie kombinující synchrotronovou rengenofluorescenční mikroskopii s transmisní elektronovou mikroskopií navíc demonstrovala, že železo se v otokoniích lageny vyskytuje spolu s chromem, jedná se tedy velmi pravděpodobně o laboratorní kontaminaci; jednodoménový magnetit nebyl ve vláskových buňkách lageny nalezen¹⁹⁰. Magnetický materiál je ve vnitřním uchu lokalizován ve specifických, feritin obsahujících organelách (kutikulozomech), které jsou lokalizovány v kutikulární destičce vláskových buněk; nejvíce kutikulozomů je v bazilární membráně, nikoli lageně. Jedná se převážně o nanokrystaly ferrihydritu ($(\text{Fe}^{3+})_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$), které obsahují zpravidla více než jednu magnetickou doménu a jejich interakce s magnetickým polem Země je příliš slabá na to, aby mohly mechanickou silou otvírat mechanicky vrátkované iontové kanály^{191,192}. Role kutikulozomů v magnetoreceptci však není zcela vyloučena^{192,193} (viz níže).

Naopak existuje rozsáhlá evidence, že magnetický kompasový smysl je založen na mechanismu radikálových párů^{128,143,194,195}. Zaprvé, magnetická kompasová orientace ptáků a obojživelníků je komplexním způsobem závislá na intenzitě a vlnové délce světla (viz např.^{196–203}). Zadruhé, experimenty používající jako diagnostický nástroj oscilující radiofrekvenční pole o frekvenci 0,1–10 MHz, které specificky ruší reakce radikálových párů (resp. interkonverze mezi singletovými a tripletovými stavy volných elektronů), opakovaně demonstrovaly rušivý vliv na magnetoreceptci ptáků^{204–211}, hlodavců²¹² a hmyzu²¹³. Za třetí, elektrofyziologické^{214,215} (negativní data viz²¹⁶), neuroanatomické^{217–220} a neuroetologické studie²²¹ potvrdily klíčovou roli zrakového systému v magnetické orientaci ptáků.

Krytochromy jsou dosud jedinými známými ftopigmenty vyskytujícími se v sítnici ptáků^{217,222–231}, které generují radikálové páry^{232,233}. Vskutku bylo experimentálně prokázáno, že kinetika a výtěžek radikálových párů vznikajících mezi flavinem a tryptofanem krytochromů jsou závislé na podmínkách okolního magnetického pole¹⁴². Z pochopitelných důvodů se tedy krytochromy staly horkými kandidáty na hledané magnetotransdukční molekuly, avšak nezpochybnitelné důkazy o jejich roli v transdukcii magnetického pole v receptorový potenciál stále chybí. Na základě různých nepřímých důkazů byly jako ptačí magnetoreceptory postupně navrženy Cry1²¹⁷, Cry1b²²⁶, Cry1a^{227,234} a Cry4^{230,231}. Podobně nejasná je identita konkrétního z krytochromu derivovaného radikálového páru, který by měl fungovat jako magnetický senzor. Navrženo bylo

hned několik možných radikálových párů (viz přehledové studie^{128,235}), žádný z nich se však nezdá být dostatečně citlivý k magnetickému poli za nízkých hladin světla odpovídajících bezměsíčné noci, tedy za podmínek běžných při noční migraci pěvců²³⁶. Nicméně existují hypotetické mechanismy, které mohou zvýšit citlivost uvažovaných radikálových párů na předpokládanou úroveň^{128,236,237}.

Prozatím nejpřesvědčivější evidenci pro roli kryptochromů v magnetorecepci přinesly experimenty s hmyzem. Nejprve bylo prokázáno, že magnetosenzitivita je u octomilek *Drosophila melanogaster* závislá na přítomnosti funkčního genu pro Cry1^{202,238}. Zatímco wild-type octomilky vykazují v T labyrintu jasnou reakci vůči experimentálnímu magnetickému poli, Cry1 deficientní kmeny nikoli. Magnetosenzitivitu Cry1 deficientních kmenů lze navíc obnovit experimentální manipulací – transgenní octomilky exprimující lidský cry2 (cry1 knock-out, cry2 knock-in) jsou magnetoresponzivní²³⁹. Recentní studie navíc prokázala s použitím technologie RNA interference, že Cry2 je nezbytný pro magnetorecepci u dvou druhů švábů (*Periplaneta americana*, *Blattella germanica*)²⁰³. Magnetické pole ovlivňuje u octomilek také cirkadiální rytmy^{240,241}, geotaxi²⁴² a senzitivitu k elektrickým šokům²⁴³. Kryptochromy tedy velmi pravděpodobně hrají klíčovou roli nejen v magnetické kompasové orientaci, ale i v magnetosenzitivě živočichů.

Přímé experimentální důkazy, že živočichové vnímají magnetické pole mechanismem elektromagnetické indukce, stále chybí. Nicméně schopnost magnetorecepce byla opakovaně demonstrována u paryb^{144,145,148}, tedy živočichů žijících ve vodivém médiu (tj. oceánu), jejichž elektroreceptory (Lorenziniho ampuly) disponují dostatečnou citlivostí pro vnímání elektromotorického napětí indukovaného pohybem v magnetickém poli Země^{145,147}. Ranné elektrofyziologické studie potvrdily přítomnost magnetoresponzivních neuronů v oktovolaterálním systému prodloužené míchy a magnetoresponzivních jednotek v *nervus lateralis anterior* (nerv inervující Lorenziniho ampuly) u rejnoků druhů *Dasyatis pastinaca* a *Raja clavata*^{244–247}. Efektivními stimuly byly proměnlivé magnetické pole a pohyb ve statickém magnetickém poli, výsledky tedy dobře odpovídaly předpokladům testované hypotézy. Za předpokladu, že napětově vrátkované kanály vláskových buněk fungují jako elektroreceptory, může k elektromagnetické indukci teoreticky docházet také v endolymfě vnitřního ucha suchozemských obratlovců¹⁴⁶. V tomto kontextu je poznamenáníhodné, že recentně objevené kutikulozomy – feritin obsahující organely lokalizované v kutikulární destičce vláskových buněk vnitřního ucha – mohou hypoteticky ovlivňovat koncentrace kationtů a tím vodivost endolymfy^{191,192}. Je proto představitelné, že se tyto organely nepřímo účastní magnetorecepce založené na principu elektromagnetické indukce.

O procesování magnetické informace v CNS mnoho nevíme. Magnetoresponzivní neurony byly identifikovány v trigeminálním, zrakovém a vestibulárním systému (viz výše). U ptáků dále v hipokampu^{177,248,249}, u hlodavců v colliculus superior, hipokampu, subikulu, entorhinální kůře a korových i podkorových centrech, která obsahují buňky směru hlavy (head direction cells)^{250,251}.

Osobně jsem se vnořil do výzkumu magnetorecepce v roce 1998. Jako všichni mí vrstevníci jsem i já hledal v devadesátých letech možnost zahraniční stáže. V té době jsem se zabýval zrakovým systémem netopýrů a rejsků, a oslovil jsem proto profesora Hynka Burdu s prosbou, zda by u něj nebylo možné studovat zrakový systém striktně podzemních rypošů čeledi Bathyergidae.

Hynek Burda odpověděl obratem. Sdělil mi, že by to možné samozřejmě bylo, ale že ho daleko více zajímá neurální substrát magnetické orientace, a právě hledá (neuro)anatoma, který by se takového úkolu ujal. Neváhal jsem ani chvíli a nabízenou výzvu přijal. V letech 1998–2005 jsem pobýval v rámci několika stáží nejprve v Essenu (Department of General Zoology, University of Essen) a poté ve Frankfurtu nad Mohanem (Institute for Anatomy, J.W. Goethe University, Frankfurt am Main), kde jsme ve spolupráci s Hynkem Burdou a profesorem Helmutem H. A. Oelschlägerem poprvé v magnetorecepčním výzkumu použili indukovatelný transkripční faktor c-Fos jako marker neurální odpovědi za účelem identifikace mozkových center procesujících magnetickou informaci. Potenciál tohoto přístupu shrnuje jedenáctá práce zařazená do tohoto spisu (**Němec et al. 2005**). Hlavní devizou této metody je, že umožňuje screening neuronální aktivity v celém mozku u volně se pohybujících zvířat orientujících se v různých podmínkách magnetického pole nebo u zvířat vystavených proměnlivým magnetickým polím. Je proto nástrojem vhodným pro hledání populací magnetoresponzivních neuronů v CNS a v kombinaci s retrográdním značením nervových drah i pro lokalizaci magnetoreceptorů. Jednoznačným limitem této metody je nedostatečné časové rozlišení (v řádu desítek minut). Metoda tedy nutně vede jen ke korelativním výsledkům a neumožňuje studium dynamiky magnetický stimul – neuronální odpověď. Je velmi potěšující, že námi navržený scénář se ukázal být velmi úspěšný. V podstatě veškeré recentní znalosti o neurální bázi magnetorecepce a magnetické orientace se minimálně v počátcích opíraly o neuroanatomické mapování používající ITFs pro identifikaci magnetoresponzivních neuronů (zrakový systém^{217–220,252}, trigeminální systém^{176–179} vestibulární systém¹⁷⁷; asociační nervová centra^{177,248–251}).

Ve dvanácté (**Němec et al. 2001**) a třinácté práci (**Burger et al. 2010**) jsme použili změnami v magnetickém poli indukovanou expresi c-Fos k identifikaci neuronů reagujících na magnetické stimuly u striktně podzemního rypaše druhu *Fukomys anselli* (Rodentia, Bathyergidae). V první jmenované studii jsme identifikovali populaci magnetoresponzivních neuronů v *colliculus superior*, tj. prominentním podkorovém senzomotorickém integračním centru, které hraje zásadní roli v orientaci vůči různým stimulům²⁵³. S výjimkou klasické, avšak nikdy nereplikované studie²⁵⁴ se jednalo o první práci identifikující magnetoresponzivní neurony v savčím mozku a také o první demonstraci konkrétní oblasti savčího mozku integrující magnetickou informaci s multimodální sensorickou a motorickou informací. V druhé jmenované práci jsme demonstrovali magnetoresponzivní neurony v oblastech mozku, o kterých je známo, že hrají zásadní roli při orientaci v prostoru^{255,256}, konkrétně v hipokampu, subikulu, entorhinální kůře a v některých mozkových centrech obsahujících buňky směru hlavy. Tyto prioritní studie však bohužel nevyvolaly, nejspíše kvůli exotičnosti a omezené dostupnosti modelového druhu, vlnu návazných fyziologických studií. V současnosti provádí obdobné studie na myším modelu několik laboratoří, výsledky však zatím zůstávají nepublikované.

Ve čtrnácté zařazené práci (**Caspar et al. 2020**) jsme testovali hypotézu, že rypaši druhu *Fukomys anselli* mají magnetoreceptory v oku, respektive v rohovce²⁵⁷. Rypaši používají spontánně magnetický kompasový smysl pro orientaci v kruhové aréně a jejich směrovou preferenci lze určit podle polohy hnízda²⁵⁸. Magnetická kompasová orientace rypošů je funkční v trvalé tmě (tzn. je na světle nezávislá) a reaguje na změnu polarity, nikoli inklinace magnetického pole¹⁶², dlouhodobě ji

ovlivňují magnetické pulsy²⁵⁹, naopak není rušena oscilujícími radiofrekvenčními poli o frekvenci 0,1–10 MHz²⁶⁰. Všechny tyto charakteristiky mluví pro magnetoreceptor založený na magnetitu a v podstatě vylučují mechanismus radikálových párů (viz výše). Lokální anestezie rohovky pomocí lidokainu vedla k náhodné směrové orientaci zvířat v kruhové aréně. Toto překvapivé pozorování vyústilo v hypotézu, že na magnetitu založený magnetoreceptor by mohl být v rohovce²⁵⁷. Interpretace výsledku je však nejistá, protože (i) lidokainová anestezie zpravidla není efektivní déle než 15 minut²⁶¹ a (ii) lidokain je lipofilní, a může tedy ovlivnit i tkáň v okolí cílové tkáně; navíc se váže na proteiny krevního séra, a může tak překonat hematoencefalickou bariéru a indukovat nespecifické efekty přímo v CNS²⁶². Proto jsme provedli experimenty s enukleovanými zvířaty. Chirurgické odstranění očí nijak nenarušovalo běžné činnosti zvířat, jakými jsou pohyb v domovském prostředí, přijímání potravy, sociální interakce či rozmnožování. Na rozdíl od kontrolních zvířat ale enukleovaná zvířata nebyla schopna magnetické směrové orientace. Tyto výsledky jsou ve shodě s hypotézou, že magnetoreceptor rypošů je opravdu v oku, nejpravděpodobněji v rohovce²⁵⁷, a umožňují zacílit budoucí strukturní studie zaměřené na hledání magnetitových magnetoreceptorů.

Ve patnácté zařazené práci ([Jorge et al. 2014](#)) jsme s pomocí detekce exprese c-Fos analyzovali vzory neuronální aktivity ve vybraných oblastech mozku (čichový lalok, pyriformní kůra, dorzální talamické jádro, vestibulární systém a hipokampus) u holubů vystavených různým čichovým stimulům buď během přesunu na místo vypuštění, nebo v domovském holubníku. Cílem studie bylo testovat dvě alternativní hypotézy: (i) holubi používají čichová vodítka jako informaci pro orientaci/navigaci v prostoru^{263,264}; (ii) čichová vodítka neposkytují informaci pro orientaci v prostoru, neznámý pach však signalizuje přemístění a aktivuje navigační systém, který však využívá jiných vodítek než čichových (tzv. aktivační hypotéza^{265,266}). Tato studie přinesla poněkud rozporuplná data. Dorzolaterální část hipokampu byla aktivována jak pachem přirozeným (vzduch nasávaný během převozu), tak pachem arteficiálním, ve shodě s druhou hypotézou tedy aktivace nezávisela na tom, zda pach obsahoval potenciální informaci o poloze. Naproti tomu dorzomediální a triangulární (hipokampus sensu stricto) část hipokampu byly aktivovány pouze přirozeným pachem, tedy pachem nesoucím potenciální informaci o poloze. Tyto nálezy byly naopak ve shodě s predikcemi první hypotézy. Vzhledem k tomu, že navigace k domovskému holubníku (homing) indukuje aktivaci čichového systému holubů²⁶⁷ a přetětí čichových nervů vede k podstatně nižší efektivitě návratu do domovského holubníku^{268,269}, osobně se (na rozdíl od spoluautorů článku) přikláním k roli čichových vodítek ve směrové orientaci a prostorové navigaci pomocí pachových gradientů²⁶⁴.

Šestnáctá zařazená práce ([Moritz et al. 2007](#)) shrnuje naše znalosti o magnetické orientaci a jejich mechanismech u podzemních a fossoriálních savců. Hlavní tezí této práce je hypotéza, že se savci mohou v systémech tunelů pohybovat pomocí relativně jednoduchých mechanismů, jako je integrace dráhy. Nicméně v případě stavby nových tunelových systémů a navigace mimo existující tunelový systém potřebují vnější směrovou referenci, která umožní minimalizovat kumulativní chybu vzniklou při integraci dráhy. Mikroftalmickým savcům poskytuje takovou směrovou referenci magnetická informace²⁷⁰, ve shodě s touto hypotézou je rovněž spontánní magnetická směrová

preferenci těchto savců^{258,271,272}. Ve dvou následujících studiích jsme demonstrovali magnetickou kompasovou orientaci u dvou striktně podzemních druhů rypošů čeledi Bathyergidae – *Fukomys mechowii* a *Heliophobius argenteocinereus* (Oliveriusová et al. 2012) a u fossoriálního norníka rudého, *Clethrionomys glareolus* (Oliveriusová et al. 2014). Vzhledem k tomu, že byla magnetická kompasová orientace doposud popsána pouze u pěti jiných druhů hlodavců^{212,258,271,273–275}, představují tyto práce významné rozšíření našich znalostí o magnetické kompasové orientaci u této skupiny savců. Prvně jmenovaná práce navíc dokládá, že spontánní magnetická směrová preference není u striktně podzemních hlodavců jednotná, jak se původně předpokládalo, ale buď vrozená a druhově specifická, nebo naučená.

Devatenáctá zařazená práce (Begall et al. 2013) je přehledovým článkem shrnujícím naše soudobé znalosti o magnetickém alignmentu (natáčení těla do specifického magnetického směru) u savců a jiných živočichů. Práce se rovněž zabývá konceptem alignmentu obecně, jeho odlišnostmi od kompasové orientace, potenciálními funkcemi a metodickými aspekty jeho demonstrace. Magnetickým alignmentem se zabývají rovněž tři následující práce. První z nich (Burda et al. 2009) demonstruje, že je magnetický alignment u skotu a srnce obecného *Capreolus capreolus* narušen v blízkosti vedení vysokého napětí. Tato studie je jednou z mála, která demonstruje (statisticky) viditelnou změnu chování v reakci na magnetická pole o nízkých frekvencích (50 Hz, tzv. extremely low-frequency magnetic fields). Tato studie má poměrně zajímavou genezi a vyvolala značnou odezvu v řadách laické i odborné veřejnosti. Experimentálně demonstrovat magnetický smysl u velkých obratlovců je obecně těžké (vyžaduje to experimenty s velkým počtem velkých jedinců, které není snadné přenést do laboratoře). Tento problém vyřešila velmi elegantním způsobem skupina prof. Hynka Burdy tak, že začala systematicky vyhledávat stáda dobytka pomocí Google Earth a měřit osovou orientaci jejich těl na rovných pastvinách bez rušivých vlivů (cest, elektrických ohradníků, napajedel a podobně). Podařilo se jim prokázat, že skot na pastvinách celého světa statisticky významně preferuje severo-jížní orientaci těla, obdobnou směrovou preferenci prokázala měření orientace zálehů ve sněhu u jelena evropského, *Cervus elaphus*, a přímým pozorováním u srnce obecného, *Capreolus capreolus*²⁷⁶. Již tato první studie prokázala, že poloha magnetického severu je lepším prediktorem orientace těla skotu než poloha zeměpisného severu. Nicméně skeptici se dožadovali přesvědčivějších testů. Právě za tímto účelem byla provedena naše výše zmíněná návazná studie, demonstrující rušivý vliv magnetických polí generovaných vedením vysokého napětí na orientaci skotu a srnců. Tento náš nálezný vyvolal poměrně razantní kritiku ze strany některých členů klubu skeptiků Sisyfos, kterážto byla vedena z notně ideologických a mnohdy i naivních pozic. Tato polemika se nakonec přenesla i na pole odborných časopisů²⁷⁷. Dvacátý první zařazený článek (Begall et al. 2011) je naší odpovědí na tuto kritiku. Magnetický alignment skotu byl nezávisle potvrzen brněnskou skupinou soustředěnou okolo doc. Martina Váchy²⁷⁸. Zajímavé je, že alignment se dle této analýzy manifestuje především v rozvolněných stádech (tj. ve stádech s nízkou hustotou jedinců na plochu).

Dvacátý druhý zařazený článek (Hart et al. 2012) demonstruje magnetický alignment u kapra obecného *Cyprinus carpio*. Tato studie byla jakousi revitalizací zapomenutých článků o magnetickém alignmentu úhořů, kaprovitých a lososovitých ryb publikovaných v sedmdesátých a

osmdesátých letech^{279–281}. K měření orientace těl kaprů jsme využili českých vánočních trhů (měření ale většinou probíhala v noci). Nezamýšleným, avšak zábavným průvodním jevem této publikace bylo, že článek vyšel v prosinci následujícího roku, protože byly doprovodné popularizační články uveřejněné v běžném tisku všeobecně považovány za hoaxy.

3. Neurobiologie podzemního vidění / Neurobiology of Subterranean Vision

Savci vyvinuli nepřeberné množství různých životních stylů, které jsou spjaty s různými světelnými podmínkami a nároky na zrakový systém^{282,283}. Okolo 300 druhů savců se přizpůsobilo k trvalému životu v podzemí^{284–286}. Tito savci žijí, shánějí potravu a rozmnožují se v systémech podzemních nor a jsou zřídka, pokud vůbec, vystaveni světelným podnětům. Tento stabilní, na kyslík chudý a proti predaci dobře ochráněný biotop má velmi specifické nároky na jejich smyslovou výbavu. Striktně podzemní savci jsou bez výjimky kongenitálně mikroftalmičtí a mají silně redukovaný zrakový systém^{287–289}. Studium zrakového systému podzemních savců nám poskytuje jedinečnou příležitost ke studiu adaptivního významu smyslové redukce a vlivu redukce oka na uspořádání centrálních mozkových center. Recentní studie vskutku výrazně zpochybnily degenerativní charakter redukce zrakového aparátu u podzemních savců (viz přehledová studie²⁸⁹). Jak na úrovni fotoreceptorů, tak na úrovni centrálních zrakových center dochází k řadě druhově specifických přestaveb, které mají velmi pravděpodobně adaptivní význam^{290–295}. Jiné modality, především somatosenzitivní čítí (viz přehledová studie²⁹⁶) a magnetická kompasová orientace (viz přehledová studie²⁹⁷) kompenzují ztrátu zraku.

Míra redukce oka a zrakového systému se u různých skupin podzemních savců liší (viz přehledová studie²⁸⁷). Vakokrti rodu *Notoryctes* (Marsupialia), slepci čeledi Spalacidae (Rodentia), zlatokrti čeledi Chrysochloridae (Afrosoricida) a někteří krtci čeledi Talpidae (Eulipotyphla) mají miniaturní podkožní oči s degenerovaným optickým aparátem a silně redukovaný zrakový systém, jehož jedinou zbytkovou funkcí je detekce vnější fotoperiody. Naproti tomu rypoší čeledi Bathyergidae (Rodentia), kokoři podčeledi Myospalacinae (Rodentia) a někteří krtci čeledi Talpidae (Eulipotyphla) mají velikostně redukované, ale strukturně normální oči a pravděpodobně zachovanou schopnost obrazového vidění. Role zraku u těchto savců je o poznání méně zřejmá. Dostupná anatomická data silně naznačují, že zrakový systém těchto zvířat není vhodný pro zrakovou orientaci na povrchu ani adaptován na vidění za nízkých intenzit světla (viz přehledová studie²⁸⁹). Bylo proto navrženo, že jeho hlavní funkcí je, kromě synchronizace cirkadiánních rytmů s vnější fotoperiodou, detekce poškození systému tunelů, přesněji řečeno detekce míst, kudy do podzemních tunelů vniká světlo^{289,295,298,299}. Zrakový systém těchto zvířat tedy pravděpodobně funguje jako systém včasného varování, který umožňuje podzemním savcům vyhnout se včas predátorům. Laboratorní experimenty vskutku demonstrovaly světlem indukované averzivní chování u tří druhů rypošů čeledi Bathyergidae^{298,300} a u pytlonošů čeledi Geomyidae³⁰¹. Fossoriální hlodavci s převážně podzemní aktivitou mohou mít oči velikostně redukované i srovnatelně velké

s hlodavci žijícími na povrchu^{287,302}. Zrakový systém byl však studován jen u několika málo fossoriálních druhů, konkrétně u slepušek rodu *Ellobius*³⁰³, u kurura druhu *Spalacopus cyanus* a u tukotuka druhu *Ctenomys talarum*³⁰⁴.

Zdaleka nejdetailněji byl prozkoumán zrakový systém u slepce druhu *Spalax ehrenberi* a, rovněž díky našemu příspěví, u afrických rypošů čeledi Bathyergidae. Oko slepce je menší než 1 mm, je překryté kůží a má degenerovaný optický aparát, ztratilo tedy schopnost vytváření obrazu, ale může detekovat intenzitu okolního světla^{305,306}. Dominantním fotoreceptorem jsou tyčinky³⁰⁶, čípky exprimují pouze L-opsin³⁰⁷, který je spektrálně posunut výrazně směrem k červené ($\lambda_{max} = 534$ nm), což je pravděpodobně spjato s podkožním umístěním oka (světlo prochází k sítnici skrze tkáň bohatou na hemoglobin^{308,309}). Optický nerv slepce obsahuje méně než 1000 nemyelinizovaných axonů³¹⁰. Gangliové buňky jsou rovnoměrně rozmístěny po sítnici²⁹⁰ a přibližně 20 % (!) z nich exprimuje melanopsin³¹¹. Melanopsin-exprimující gangliové buňky jsou vnitřně fotosenzitivní, typicky tvoří 1–2 % gangliových buněk^{312,313} a jsou zapojeny do regulace cirkadiálních a cirkanuálních cyklů, pupilárního reflexu, jakož i do kódování intenzity světla pro obrazové vidění^{314–316}. Neobyčejně vysoký podíl melanopsin-pozitivních gangliových buněk u slepce je bezpochyby spjat na jedné straně s hypertrofií zrakových drah zabezpečujících synchronizaci cirkadiálních rytmtů s vnější fotoperiodou a regulaci sezónního rozmnožování, na straně druhé se silnou redukcí zrakových drah zodpovědných za obrazové vidění, detekci zrakových stimulů v prostoru a stabilizaci obrazu na sítnici při pohybu^{290,291,317,318}. Primární zraková kůra je silně redukována, ale jasně identifikovatelná; genikulo-striátní dráha vedoucí zrakové informace z talamu vykazuje znaky hrubého topografického uspořádání²⁹¹. Tyto anatomické výsledky jsou však v ostrém rozporu s fyziologickými daty: zrakově evokované potenciály nebyly v okcipitální kůře zaznamenány^{319,320}. Naopak experimenty používající jako marker aktivace spotřebu radioaktivní 2-deoxilukózy odhalily, že okcipitální kortex, kde je lokalizována u vidících savců primární zraková kůra, je aktivován taktilními³²⁰ a akustickými stimuly^{292,321,322}. Abych se vyhnul redundanci, popis zrakového systému rypošů odkládám až na komentář k jednotlivým studiím zařazeným do této části habilitačního spisu.

Temnota podzemního biotopu nejen uvolňuje selekční tlaky na zrakový systém, ale skrze metabolický zisk spojený s redukcí zrakového systému vyvíjí selekční tlak na jeho redukcii^{284,291}. O proximálních mechanismech regrese zrakového systému víme však překvapivě velmi málo. Fakt, že celá pětina gangliových buněk slepce exprimuje melanopsin (viz výše), dokládá, že redukce oka je u tohoto druhu spřažena se selektivní eliminací gangliových buněk zodpovědných za obrazové vidění. Do jaké míry je však možno tento fakt zobecnit, je nejisté. U zrakově se orientujících savců bylo spolehlivě identifikováno kolem 15–20 typů gangliových buněk, nicméně se předpokládá, že jich je okolo 30 (viz přehledová studie³²³). Různé typy gangliových buněk v analýze obrazu vykonávají rozličné úkoly, např. detekci pohybu, barevné vidění, rozlišení tvaru, detekci intenzity světla, a představují tak různé kanály pro zpracování obrazu^{323,324}. U podzemních savců se strukturně normálníma, ale velikostně redukoványma očima je absolutní počet gangliových buněk silně redukován (u studovaných druhů optický nerv obsahuje 2–6 tisíc axonů, viz přehledová studie²⁸⁹; pro srovnání optický nerv myši obsahuje 45–65 tisíc axonů^{325,326}; optický nerv potkana 100–120 tisíc axonů^{327,328}). Vzhledem k tomu, že dosud nebyly gangliové buňky detailně studovány u žádného

podzemního savce (tři typy gangliových buněk byly popsány u rypoše druhu *Heterocephalus glaber*³²⁹), není v současné době možné posoudit, zda je redukce oka spojena se selektivní redukcí určitých typů gangliových buněk a do jaké míry koreluje případná eliminace definovaných typů gangliových buněk se selektivní redukcí jednotlivých funkčních zrakových subsystémů na centrální úrovni. Námi provedená studie (Miklušová et al., v přípravě) naznačuje, že u podzemních savců může být problematická již samotná typizace gliových buněk.

Podobně nejasné jsou mechanismy evolučně fixované kros-modální kompenzace ztráty zraku u podzemních savců. Jak již bylo uvedeno výše, u slepce druhu *Spalax ehrenbergii* byla anatomicky jednoznačně demonstrována existence primární zrakové kůry a její topografické spojení se zrakovými centry talamu²⁹¹. Fyziologické studie však dokládají, že je tato oblast aktivována taktilními³²⁰ a akustickými^{292,321,322}, nikoli zrakovými stimuly^{319,320}. Obdobně jsme jednoznačně anatomicky prokázali existenci primární zrakové kůry u rypošů čeledi Bathyergidae^{295,330} (Miklušová et al. v přípravě). Výsledky funkčních studií jsou nejednoznačné. Zatímco elektrofyziologické studie neodhalily aktivaci okcipitální kůry zrakovými stimuly^{331,332}, s použitím detekce exprese c-Fos jakožto markeru neuronální aktivace bylo demonstrováno, že světelná stimulace po periodě adaptace na tmu vede k aktivaci okcipitální kůry³³³. Tyto zdánlivé rozpory, živící ve své době ostrou kontroverzi (existence vs. neexistence zrakové kůry, somatosenzitivní vs. akustická kompenzace ztráty zraku), se ukázaly být ve shodě s dnešními znalostmi o mechanismu fenotypové plasticity vyvolané smyslovou deprivací (viz přehledová studie např.³³⁴). V rozporu s běžnou představou, že primární sensorické korové oblasti jsou unimodální, se ukazuje, že v jejich povrchových vrstvách (L2/3) končí kortiko-kortikální projekce z primárních (i vyšších) korových oblastí procesujících jiné smyslové modality (např. A1 → V1, S1 → V1) a tyto modulují jejich aktivitu; k multimodální integraci tedy do jisté míry dochází již na úrovni časného zpracování sensorické informace (viz např.^{335–337}). Rostoucí množství důkazů naznačuje, že zraková deprivace vede k posílení synapsí vstupů z akustické a somatosenzitivní kůry cestou dlouhodobé potenciace a naopak k oslabení synapsí zrakových vstupů z talamu cestou dlouhodobé deprese (viz přehledová studie³³⁴). Výsledkem je, že zraková kůra procesuje akustickou a somatosenzitivní informaci, zatímco zrakové stimuly mají na její aktivitu minimální vliv, i když anatomicky zůstává zraková dráha (dorzální kolénkové jádro talamu → V1) zachována, tedy přesně situace, kterou pozorujeme u striktně podzemních savců s degenerovaným optickým aparátem. U striktně podzemních savců s normální stavbou oka, u kterých není zraková deprivace úplná, pravděpodobně dochází ve zrakové kůře k multimodálnímu procesování akustické, somatosenzitivní a zrakové informace. Nicméně je třeba zdůraznit, že kromě synaptické plasticity dochází u podzemních savců i k výrazné redukci zrakového systému na všech úrovních (sítnice → V1) cestou apoptózy³¹⁷.

Jako student jsem byl přímo fascinován výše uvedenými pracemi o zrakovém systému slepce druhu *Spalax ehrenbergii*. Práce z pera Howarda M. Coopera a Eviatara Neva, podrobně diskutující selekční tlaky zodpovědné za redukci zrakového systému u mikroftalmických savců, mozaikovitou redukcí a hypertrofií jednotlivých funkčních subsystémů zrakového systému, efekt redukce periferního sensorického orgánu na dráhy CNS, kompetitivní interakce mezi populacemi sensorických neuronů a kros-modální kompenzaci ztráty zraku, ovlivnily mé myšlení na mnoho let.

Nebojím se říci, že pro mne měly přímo iniciační charakter. O to smutnější je fakt, že se, jak už to s nosnými myšlenkami bývá, s postupným opakováním a čím dál větším zobecňováním staly svými vlastními karikaturami. Vskutku Eviatar Nevo si v některých svých pozdějších pracích na téma, co nám říká „celoplanetární přírodní experiment s konvergentní evolucí“ o sensorických adaptacích podzemních savců vystačí s popisem jediného druhu, nepřekvapivě slepce druhu *Spalax ehrenbergii*, a vyvozuje z popsaného obecné závěry^{284,338}. Jedním z důsledků bylo všeobecné přesvědčení, že mikroftalmičtí podzemní savci jsou slepí a používají zbytkový zrak pouze k regulaci cirkadiálních rytmů a sezónní reprodukce.

Dvacátý třetí text zařazený do tohoto spisu (**Němec et al. 2007**) je abreakcí na tuto situaci. Jde o přehledový článek shrnující naše soudobé znalosti o stavbě a funkci zrakového systému u podzemních savců. Zdůrazněna je značná diverzita uspořádání zrakového systému na všech úrovních organizace (od fotoreceptorů po zrakovou kůru), naznačující různé zrakové schopnosti a adaptace u různých podzemních savců. Zkrácenou verzí tohoto článku, zaměřenou pouze na rypoše čeledi Bathyergidae, je dvacátá čtvrtá zařazená studie (**Němec et al. 2008**). Hlavní myšlenkou tohoto článku je, že zrakový systém rypošů není, kvůli velmi nízké zrakové ostrosti, redukci struktur zodpovědných za lokalizaci zrakových stimulů v prostoru a stabilizaci obrazu na sítnici při pohybu, dobře uzpůsoben pro orientaci na povrchu. Paradoxně však není dobře adaptován ani na vidění za nízkých intenzit světla. Malá čočka, která je neefektivním kolektorem světla, tyčinky s konvenční strukturou jádra (srovnej³³⁹) a vysoký podíl čípků, z nichž většina je maximálně citlivá na modré světlo, to vše jsou znaky, které bychom nečekali u systému vyladěného na vidění za nízkých hladin světla. Navrhli jsme proto, že hlavním úkolem obrazového vidění je u rypošů detekce poškození systému podzemních tunelů (viz výše). Jedná se také o první článek, ve kterém byla demonstrována přítomnost primární zrakové kůry u rypošů.

Dvacátý pátý zařazený článek (**Peichl et al. 2004**) popisuje unikátní vlastnosti fotoreceptorů u tří druhů rypošů, konkrétně *Fukomys anelli*, *Fukomys mechowii* a *Heterocephalus glaber*. Přibližně 90 % fotoreceptorů tvoří tyčinky, ty mají neobvykle nízké hustoty a velmi široké, avšak krátké vnější světločivé segmenty. Tento znak nenasvědčuje adaptaci na nízké hladiny světla (noční savci mají tyčinky těsně uspořádané a mají dlouhé vnější segmenty, viz např.^{326,340}). Oproti typicky nočním savcům mají rypoši také nezvykle vysoký podíl čípků ≈ 10 %. Naprosto unikátním znakem rypoších čípků je, že exprimují většinou tzv. krátkovlnný (SWS, short-wave sensitive) opsin. Přibližně 20 % čípků exprimuje pouze krátkovlnný opsin; 70 % duálních čípků exprimuje silně krátkovlnný a slabě dlouhovlnný (LWS, long-wave sensitive) opsin, jedná se tedy o širokospektrální fotoreceptory s maximem citlivosti v krátkovlnné oblasti; pouhých 10 % čípků exprimuje výlučně dlouhovlnný opsin. Takováto dominance krátkovlnného čípku na celé sítnici nebyla dosud zaznamenána u žádného jiného savce.

Dvacátý šestý zařazený článek (**Němec et al. 2004**) podrobně popisuje podkorový zrakový systém rypoše druhu *Fukomys anelli* a odhaluje, že subsystémy zabezpečující různé funkce jsou různě redukovány. Suprachiasmatické jádro a retino-hypotalamická dráha zabezpečující synchronizaci cirkadiálních rytmů s vnější fotoperiodou zůstávají neredukované. Dorzální kolínkové

jádro talamu přepojující informaci ze sítnice do primární zrakové kůry a zabezpečující obrazové vidění (percepce tvaru, detekce pohybu a barevné vidění) je znatelně redukováno (na cca 10–15 % objemu u téhož jádra u myši). Totéž platí i o ventrálním kolénkatém jádru talamu a dvou pretektálních jádrech (tzv. olivary pretectal nucleus a nucleus of the optic tract) zabezpečujících percepci intenzity světla, pupilární reflex, sledování pohybujících se stimulů (tzv. smooth pursuit eye movements) a optokinetický nystagmus. Povrchové, sítnicí inervované vrstvy *colliculus superior* zabezpečující lokalizaci zrakových stimulů v prostoru a řadu optokinetických reflexů (sakadické a vyhledávací pohyby oční, sledování pohybujících se stimulů, fixace pohledu, konvergence očí při zaostření na blízko) a akcesorický optický systém stabilizující obraz na sítnici při pohybu očí a těla jsou téměř zcela redukovány. Při pohybu v systémech není mnoho z těchto funkcí nepotřebných. Zvířata si svým tělem zamezují výhledu dozadu a tunely omezují periferní vidění. Detekce a sledování zrakových stimulů v periferním zrakovém poli je tedy irelevantní. Při absenci orientačních bodů dostupných v otevřeném prostoru zvířata nezažívají vjem optického toku (optic flow) nutný pro stimulaci akcesorického optického systému. Všechny tyto znaky zrakového systému naznačují, že je optimalizován na „vidění v podzemí“. O to překvapivější je, že není způsoben k vidění za nízkých intenzit světla (viz výše).

Dvacátý sedmý zařazený článek ([Vega-Zuniga et al. 2017](#)) mapuje podkorový zrakový systém u dvou druhů podzemních hlodavců, kteří pravidelně aktivují nad zemí a jejich zrakový systém není redukován, konkrétně u kurura druhu *Spalacopus cyanus* a u tukotuka druhu *Ctenomys talarum*. Tito hlodavci mají normálně velké oči a jejich zrakový systém je neredukovaný. Velmi překvapivým znakem zrakového systému obou druhů je silná redukce ipsilaterálních projekcí, která je v případě druhého jmenovaného druhu úplná. Na podkorové úrovni dochází tedy jen k minimální nebo žádné integraci informace z obou očí, což prakticky znemožňuje stereoskopické vidění. Tento fakt je o to překvapivější, že oba druhy mají široké binokulární zrakové pole ($\approx 50^\circ$). Tento náález je v rozporu s tradiční představou, že dorzální kolínkové jádro talamu zpracovává informaci z kontralaterální poloviny zrakového pole, a míra křížení retino-tektální dráhy je tak nepřímo úměrná frontalizaci očí. Mechanismus, kterým dochází k takovéto selektivní ztrátě ipsilaterálních projekcí, není jasný.

Dvacátý osmý zařazený článek ([Kott et al. 2010](#)) v sérii behaviorálních experimentů, založených na přirozené tendenci rypošů vyhýbat se světlu, demonstruje u dvou druhů, konkrétně *Fukomys mechowii* a *Heliophobius argenteocinereus*, vyhýbání se (photoavoidance) širokospektrému bílému světlu a schopnost rozpoznat modré a zelené, nikoli však ultrafialové a červené světlo. Studie nepřinesla důkazy o schopnosti barevného vidění. Naopak jsme byli schopni demonstrovat aktivní ucpávání tunelů, do kterých proniká světlo. Tento náález je ve shodě s výše zmíněnou hypotézou, že zrak hraje roli v antipredačním chování těchto podzemních hlodavců.

Dvacátý devátý zařazený článek ([Kott et al. 2016](#)) testuje funkčnost zraku s pomocí několika základních testů u tří druhů rypošů, konkrétně *Fukomys mechowii*, *Fukomys darlingi* a *Heliophobius argenteocinereus*, u kurura druhu *Spalacopus cyanus* a myši kmene C57L/J. První experiment testoval tzv. visual placing reflex, natažení tlapek těsně před kontaktem s podložkou u zvířat, která

jsou rychle přiblížena směrem k podložce. Zatímco u myši a kurura byl reflex přítomen u všech testovaných zvířat, žádný testovaný rypoš nevykazoval očividnou reakci. Podobně, v tzv. visual cliff experimentu založeném na tom, že je zvíře položeno na centrální plošinu (43 × 15 × 8) a může si vybrat, zda sestoupí do mělké, nebo hluboké poloviny terária, volili rypoši náhodně hlubokou a mělkou stranu, zatímco kururové a myši jednoznačně preferovali mělkou část. Experiment testující, zda směrovou preferenci rypoše obřího *Fukomys mechowii* v kruhové aréně ovlivní přítomnost výrazného zrakového vodítka (bílý obdélník zaujímající 70 úhlových stupňů), nepřinesl konkluzivní výsledky. V souhrnu tyto experimenty demonstrují výrazné zrakové deficity u rypošů (nefunkční obrazové vidění nebo visuo-motorická integrace a neschopnost percepce hloubky, tedy stereoskopického vidění) a normální zrak u kurura.

Třicátý zařazený článek (Kott et al. 2014) shrnuje naše měření propagace světla v arteficiálních a experimentálně otevřených tunelech rypoše druhu *Fukomys anelli*. Tato měření demonstrují, že do otevřeného tunelu proniká pouze 0,2–2,5 % okolního světla a toto světlo během šíření tunelem rychle slábne. Mezopické intenzity světla (tj. takové, kdy k vidění přispívají jak čípky, tak tyčinky) jsou dosaženy ve vzdálenosti několika centimetrů od otvoru, kterým do tunelu vniká světlo. Skotopické intenzity světla (tj. takové, kdy k vidění přispívají jen tyčinky, čípky jsou nefunkční) jsou dosaženy ve vzdálenosti několika metrů od otvoru. Detekce světla tyčinkami v rovných tunelech se zdá být možná na vzdálenosti delší než 100 metrů. Je tedy evidentní, že vzdálenost, na kterou je viditelné poškození tunelu, je limitováno architekturou systému tunelů (větvením, klikatostí), nikoli adaptacemi zrakového systému na nízké hladiny světla. To vysvětluje paradox, že zrakový systém podzemních hlodavců není adaptován na vidění za nízkých intenzit světla (viz výše). Čípky jsou nepostradatelné jen v bezprostředním okolí otvoru, kde jsou tyčinky saturovány a nepřispívají k vidění. Fakt, že modré světlo se šíří tunelem mnohem hůře než světlo delších vlnových délek, silně naznačuje, že dominance krátkovlnných, na modrou část světla citlivých čípků je neadaptivním znakem. Navrhli jsme, že dominance krátkovlnných čípků je mechanistickým důsledkem nízké exprese thyroideálního hormonu u rypošů³⁴¹, který, skrze působení na receptor $\beta 2$, reguluje spektrální identitu čípků^{342–345}. Tato hypotéza byla recentně potvrzena³⁴⁶.

CITOVANÁ LITERATURA:

1. *The Oxford Handbook of Invertebrate Neurobiology*, Byrne, J. H. (Ed.), Oxford University Press: New York (2019).
2. *Structure & Evolution of Invertebrate Nervous Systems*, Schmidt-Rhaesa, A., Harzsch, S., Purschke, G. (Eds.), Oxford University Press: Oxford, New York (2016).
3. *Evolutionary Neuroscience*, Kaas, J. H. (Ed.), Elsevier: Waltham (2020).
4. *Evolution of Nervous Systems*, Kaas, J. H. (Ed.) Academic Press, Elsevier: Amsterdam, Boston, (2017).
5. Striedter, G. F.; Northcutt, R. G. *Brains through Time: A Natural History of Vertebrates*; Oxford University Press: New York, NY (2020).
6. Beran, M. J., Parrish, A. E., Perdue, B. M. & Washburn, D. A. Comparative Cognition: Past, Present, and Future. *Int J Comp Psychol* **27**, 3–30 (2014).
7. Güntürkün, O. & Bugnyar, T. Cognition without Cortex. *Trends Cogn Sci* **20**, 291–303 (2016).
8. Pouca, C. V. & Brown, C. Contemporary topics in fish cognition and behaviour. *Curr Opin Behav Sci* **16**, 46–52 (2017).

9. Perry, C. J., Barron, A. B. & Chittka, L. The frontiers of insect cognition. *Curr Opin Behav Sci* **16**, 111–118 (2017).
10. Mather, J. A. & Dickel, L. Cephalopod complex cognition. *Curr Opin Behav Sci* **16**, 131–137 (2017).
11. Lambert, M. L., Jacobs, I., Osvath, M. & Bayern, A. M. P. von. Birds of a feather? Parrot and corvid cognition compared. *Behaviour* **156**, 1–90 (2018).
12. Weir, A. A. S., Chappell, J. & Kacelnik, A. Shaping of Hooks in New Caledonian Crows. *Science* **297**, 981–981 (2002).
13. Auersperg, A. M. I., Szabo, B., Bayern, A. M. P. von & Kacelnik, A. Spontaneous innovation in tool manufacture and use in a Goffin's cockatoo. *Curr Biol* **22**, R903–R904 (2012).
14. Auersperg, A. M. I., Köck, C., O'Hara, M. & Huber, L. Tool making cockatoos adjust the lengths but not the widths of their tools to function. *Plos One* **13**, e0205429 (2018).
15. Huber, L. & Gajdon, G. K. Technical intelligence in animals: the kea model. *Anim Cogn* **9**, 295–305 (2006).
16. Prior, H., Schwarz, A. & Güntürkün, O. Mirror-Induced Behavior in the Magpie (*Pica pica*): Evidence of Self-Recognition. *Plos Biol* **6**, e202 (2008).
17. Raby, C. R., Alexis, D. M., Dickinson, A. & Clayton, N. S. Planning for the future by western scrub-jays. *Nature* **445**, 919–921 (2007).
18. Emery, N. J. & Clayton, N. S. Effects of experience and social context on prospective caching strategies by scrub jays. *Nature* **414**, 443–446 (2001).
19. Pepperberg, I. M. *The Alex Studies, Cognitive and Communicative Abilities of Grey Parrots* (2000).
20. Burghardt, G. M., Dinets, V. & Murphy, J. B. Highly Repetitive Object Play in a Cichlid Fish (*Tropheus duboisi*). *Ethology* **121**, 38–44 (2015).
21. Paśko, Ł. Tool-like behavior in the sixbar wrasse, *Thalassoma hardwicke* (Bennett, 1830). *Zoo Biol* **29**, 767–73 (2010).
22. Coyer, J.A. Use of a Rock as an Anvil for Breaking Scallops by the Yellowhead Wrasse, *Halichoeres garnoti* (Labridae). *Bull Mar Sci*, **57**, 548–549.
23. Lachan, R.F., Crooks, L. & Lanand, K. N. Who follows whom? Shoaling preferences and social learning of foraging information in guppies. *Anim Behav* **56**, 181–190 (1998).
24. Laland, K. N., Atton, N. & Webster, M. M. From fish to fashion: experimental and theoretical insights into the evolution of culture. *Philos Trans Royal Soc B Biol Sci* **366**, 958–968 (2011).
25. Schuster, S., Wöhl, S., Griebsch, M. & Klostermeier, I. Animal Cognition: How Archer Fish Learn to Down Rapidly Moving Targets. *Curr Biol* **16**, 378–383 (2006).
26. Bshary, R. Biting cleaner fish use altruism to deceive imagescoring client reef fish. *Proc Royal Soc Lond Ser B Biol Sci* **269**, 2087–2093 (2002).
27. Bshary, R. & Schäffer, D. Choosy reef fish select cleaner fish that provide high-quality service. *Anim Behav* **63**, 557–564 (2002).
28. Pinto, A., Oates, J., Grutter, A. & Bshary, R. Cleaner Wrasses *Labroides dimidiatus* Are More Cooperative in the Presence of an Audience. *Curr Biol* **21**, 1140–1144 (2011).
29. Bshary, R. & Brown, C. Fish cognition. *Curr Biol* **24**, R947–R950 (2014).
30. Bshary, R. & Grutter, A. S. Image scoring and cooperation in a cleaner fish mutualism. *Nature* **441**, 975–978 (2006).
31. Raihani, N. J., Grutter, A. S. & Bshary, R. Punishers Benefit From Third-Party Punishment in Fish. *Science* **327**, 171–171 (2010).
32. Kohda, M., Hotta, T., Takeyama, T., Awata, S., Tanaka, H., Asai, J. & Jordan, A. L. If a fish can pass the mark test, what are the implications for consciousness and self-awareness testing in animals? *Plos Biol* **17**, e3000021 (2019).
33. Kohda, M., Sogawa, S., Jordan, A. L., Kubo, N., Awata, S., Satoh, S., Kobayashi, T., Fujita, A. & Bshary, R. Further evidence for the capacity of mirror self-recognition in cleaner fish and the significance of ecologically relevant marks. *Plos Biol* **20**, e3001529 (2022).
34. Marhounová, L., Kotrschal, A., Kverková, K., Kolm, N. & Němec, P. Artificial selection on brain size leads to matching changes in overall

- number of neurons. *Evolution* **73**, 2003–2012 (2019).
35. Buechel, S. D., Boussard, A., Kotrschal, A., Bijl, W. van der & Kolm, N. Brain size affects performance in a reversal-learning test. *Proc Royal Soc B Biol Sci* **285**, 20172031 (2018).
 36. LALAND, K. N. & READER, S. M. Foraging innovation in the guppy. *Anim Behav* **57**, 331–340 (1999).
 37. Lucon-Xiccato, T., Gatto, E. & Bisazza, A. Fish perform like mammals and birds in inhibitory motor control tasks. *Sci Rep* **7**, 13144 (2017).
 38. Tsuboi, M., Bijl, W. van der, Kopperud, B. T., Erritzøe, J., Voje, K. L., Kotrschal, A., Yopak, K. E., Collin, S. P., Iwaniuk, A. N. & Kolm, N. Breakdown of brain–body allometry and the encephalization of birds and mammals. *Nat Ecol Evol* **2**, 1492–1500 (2018).
 39. Schulze, L., Henninger, J., Kadobianskyi, M., Chaigne, T., Faustino, A. I., Hakiy, N., Albadri, S., Schuelke, M., Maler, L., Bene, F. D. & Judkewitz, B. Transparent *Danio rerio* as a genetically tractable vertebrate brain model. *Nat Methods* **15**, 977–983 (2018).
 40. Cozzi, B., Mazzariol, S., Podestà, M., Zotti, A. & Huggenberger, S. An Unparalleled Sexual Dimorphism of Sperm Whale Encephalization. *Int J Comp Psychol* **29**, (2016).
 41. Jerison, H. J. Animal intelligence as encephalization. *Philos Trans Royal Soc Lond B Biol Sci* **308**, 21–35 (1985).
 42. Jerison, H. *Evolution of the Brain and Intelligence*. Academic Press (1973).
 43. Marino, L. Absolute brain size: Did we throw the baby out with the bathwater? *Proc National Acad Sci* **103**, 13563–13564 (2006).
 44. Healy, S. D. & Rowe, C. A critique of comparative studies of brain size. *Proc Royal Soc B Biological Sci* **274**, 453–464 (2007).
 45. Willemet, R. Reconsidering the evolution of brain, cognition, and behavior in birds and mammals. *Front Psychol* **4**, 396 (2013).
 46. Logan, C. J., Avin, S., Boogert, N., Buskell, A., Cross, F. R., Currie, A., Jelbert, S., Lukas, D., Mares, R., Navarrete, A. F., Shigeno, S. & Montgomery, S. H. Beyond brain size: Uncovering the neural correlates of behavioral and cognitive specialization. *Comp Cognition Behav Rev* **13**, 55–89 (2018).
 47. Lefebvre, L., Whittle, P., Lascaris, E. & Finkelstein, A. Feeding innovations and forebrain size in birds. *Anim Behav* **53**, 549–560 (1997).
 48. Ducatez, S., Sol, D., Sayol, F. & Lefebvre, L. Behavioural plasticity is associated with reduced extinction risk in birds. *Nat Ecol Evol* **4**, 788–793 (2020).
 49. Lefebvre, L., Reader, S. M. & Sol, D. Innovating Innovation Rate and Its Relationship with Brains, Ecology and General Intelligence. *Brain Behav Evol* **81**, 143–145 (2013).
 50. Sol, D., Lefebvre, L. & Rodriguez-Teijeiro, J. D. Brain size, innovative propensity and migratory behaviour in temperate Palaearctic birds. *Proc Royal Soc B Biol Sci* **272**, 1433–1441 (2005).
 51. Sayol, F., Maspons, J., Lapiedra, O., Iwaniuk, A. N., Székely, T. & Sol, D. Environmental variation and the evolution of large brains in birds. *Nat Commun* **7**, 13971 (2016).
 52. DeCasien, A. R., Williams, S. A. & Higham, J. P. Primate brain size is predicted by diet but not sociality. *Nat Ecol Evol* **1**, 0112 (2017).
 53. Heldstab, S. A., Isler, K., Burkart, J. M. & Schaik, C. P. van. Allomaternal care, brains and fertility in mammals: who cares matters. *Behav Ecol Sociobiol* **73**, 71 (2019).
 54. Varela, F. J., Rosch, E. & Thompson, E. *The Embodied Mind*. The MIT Press (1991).
 55. Barton, R. A. Embodied cognitive evolution and the cerebellum. *Philos Trans Roy Soc B Biol Sci* **367**, 2097–2107 (2012).
 56. Herculano-Houzel, S., Catania, K., Manger, P. R. & Kaas, J. H. Mammalian Brains Are Made of These: A Dataset of the Numbers and Densities of Neuronal and Nonneuronal Cells in the Brain of Glires, Primates, Scandentia, Eulipotyphlans, Afrotherians and Artiodactyls, and Their Relationship with Body Mass. *Brain Behav Evol* **86**, 145–163 (2015).
 57. Olkowicz, S., Kocourek, M., Lučan, R. K., Porteš, M., Fitch, W. T., Herculano-Houzel, S. & Němec, P. Birds have primate-like numbers of neurons in the forebrain. *Proc National Acad Sci* **113**, 7255–7260 (2016).
 58. Němec, P. & Osten, P. The evolution of brain structure captured in stereotyped cell count and cell type distributions. *Curr Opin Neurobiol* **60**, 176–183 (2020).

59. Kverková, K., Marhounová, L., Polonyiová, A., Kocourek, M., Zhang, Y., Olkowicz, S., Straková, B., Pavelková, Z., Vodička, R., Frynta, D. & Němec, P. The evolution of brain neuron numbers in amniotes. *Proc National Acad Sci* **119**, e2121624119 (2022).
60. Herculano-Houzel, S. Numbers of neurons as biological correlates of cognitive capability. *Curr Opin Behav Sci* **16**, 1–7 (2017).
61. Roth, G. & Dicke, U. Evolution of the brain and intelligence. *Trends Cogn Sci* **9**, 250–257 (2005).
62. Dicke, U. & Roth, G. Neuronal factors determining high intelligence. *Philos Trans Roy Soc B Biol Sci* **371**, 20150180 (2016).
63. Striedter, G. F. *Neurobiology: A Functional Approach*. (Oxford University Press, 2016).
64. Sokolov, A. A., Miall, R. C. & Ivry, R. B. The Cerebellum: Adaptive Prediction for Movement and Cognition. *Trends Cogn Sci* **21**, 313–332 (2017).
65. King, M., Hernandez-Castillo, C. R., Poldrack, R. A., Ivry, R. B. & Diedrichsen, J. Functional boundaries in the human cerebellum revealed by a multi-domain task battery. *Nat Neurosci* **22**, 1371–1378 (2019).
66. Schmahmann, J. D., Guell, X., Stoodley, C. J. & Halko, M. A. The Theory and Neuroscience of Cerebellar Cognition. *Annu Rev Neurosci* **42**, 1–28 (2019).
67. Barton, R. A. & Venditti, C. Rapid Evolution of the Cerebellum in Humans and Other Great Apes. *Curr Biol* **24**, 2440–2444 (2014).
68. Smaers, J. B., Turner, A. H., Gómez-Robles, A. & Sherwood, C. C. A cerebellar substrate for cognition evolved multiple times independently in mammals. *Elife* **7**, e35696 (2018).
69. Fernandes, H. B. F., Peñaherrera-Aguirre, M., Menie, M. A. W. of & Figueredo, A. J. Macroevolutionary patterns and selection modes for general intelligence (G) and for commonly used neuroanatomical volume measures in primates. *Intelligence* **80**, 101456 (2020).
70. Sporns, O., Tononi, G. & Kötter, R. The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *Plos Comput Biol* **1**, e42 (2005).
71. Pakkenberg, B., Pelvig, D., Marnier, L., Bundgaard, M. J., Gundersen, H. J. G., Nyengaard, J. R. & Regeur, L. Aging and the human neocortex. *Exp Gerontol* **38**, 95–99 (2003).
72. Geinisman, Y., Gundersen, H. J. G., Zee, E. V. D. & West, M. J. Unbiased stereological estimation of the total number of synapses in a brain region. *J Neurocytol* **25**, 805–819 (1996).
73. Mouton, P. R., Price, D. L. & Walker, L. C. Empirical assessment of synapse numbers in primate neocortex. *J Neurosci Meth* **75**, 119–126 (1997).
74. Tang, Y., Nyengaard, J. R., Groot, D. M. G. D. & Gundersen, H. J. G. Total regional and global number of synapses in the human brain neocortex. *Synapse* **41**, 258–273 (2001).
75. Zhu, F., Cizeron, M., Qiu, Z., Benavides-Piccione, R., Kopanitsa, M. V., Skene, N. G., Koniaris, B., DeFelipe, J., Fransén, E., Komiyama, N. H. & Grant, S. G. N. Architecture of the Mouse Brain Synaptome. *Neuron* **99**, 781–799.e10 (2018).
76. Sherwood, C. C., Miller, S. B., Karl, M., Stimpson, C. D., Phillips, K. A., Jacobs, B., Hof, P. R., Raghanti, M. A. & Smaers, J. B. Invariant Synapse Density and Neuronal Connectivity Scaling in Primate Neocortical Evolution. *Cereb Cortex* **30**, 5604–5615 (2020).
77. West, M. J. & West, M. J. Stereological methods for estimating the total number of neurons and synapses: issues of precision and bias. *Trends Neurosci* **22**, 51–61 (1999).
78. Herculano-Houzel, S. & Lent, R. Isotropic Fractionator: A Simple, Rapid Method for the Quantification of Total Cell and Neuron Numbers in the Brain. *J Neurosci* **25**, 2518–2521 (2005).
79. Young, N. A., Flaherty, D. K., Airey, D. C., Varlan, P., Aworunse, F., Kaas, J. H. & Collins, C. E. Use of flow cytometry for high-throughput cell population estimates in brain tissue. *Front Neuroanat* **6**, 27 (2012).
80. Bahney, J. & Bartheld, C. S. von. Validation of the isotropic fractionator: Comparison with unbiased stereology and DNA extraction for quantification of glial cells. *J Neurosci Meth* **222**, 165–174 (2014).
81. Miller, D. J., Balaram, P., Young, N. A. & Kaas, J. H. Three counting methods agree on cell and neuron number in chimpanzee primary visual cortex. *Front Neuroanat* **8**, 36 (2014).

82. Ngwenya, A., Nahirney, J., Brinkman, B., Williams, L. & Iwaniuk, A. N. Comparison of estimates of neuronal number obtained using the isotropic fractionator method and unbiased stereology in day old chicks (*Gallus domesticus*). *J Neurosci Meth* **287**, 39–46 (2017).
83. Herculano-Houzel, S., Avelino-de-Souza, K., Neves, K., Porfírio, J., Messeder, D., Feijó, L. M., Maldonado, J. & Manger, P. R. The elephant brain in numbers. *Front Neuroanat* **8**, 46 (2014).
84. Herculano-Houzel, S., Collins, C. E., Wong, P. & Kaas, J. H. Cellular scaling rules for primate brains. *Proc National Acad Sci* **104**, 3562–3567 (2007).
85. Herculano-Houzel, S., Mota, B. & Lent, R. Cellular scaling rules for rodent brains. *Proc National Acad Sci* **103**, 12138–12143 (2006).
86. Neves, K., Ferreira, F. M., Tovar-Moll, F., Gravett, N., Bennett, N. C., Kaswera, C., Gilissen, E., Manger, P. R. & Herculano-Houzel, S. Cellular scaling rules for the brain of afrotherians. *Front Neuroanat* **8**, 5 (2014).
87. Kazu, R. S., Maldonado, J., Mota, B., Manger, P. R. & Herculano-Houzel, S. Cellular scaling rules for the brain of Artiodactyla include a highly folded cortex with few neurons. *Front Neuroanat* **8**, 128 (2014).
88. Gabi, M., Collins, C. E., Wong, P., Torres, L. B., Kaas, J. H. & Herculano-Houzel, S. Cellular Scaling Rules for the Brains of an Extended Number of Primate Species. *Brain Behav Evol* **76**, 32–44 (2010).
89. Santos, S. E. D., Porfírio, J., Cunha, F. B. da, Manger, P. R., Tavares, W., Pessoa, L., Raghanti, M. A., Sherwood, C. C. & Herculano-Houzel, S. Cellular Scaling Rules for the Brains of Marsupials: Not as “Primitive” as Expected. *Brain Behav Evol* **89**, 48–63 (2017).
90. Sarko, D. K., Catania, K. C., Leitch, D. B., Kaas, J. H. & Herculano-Houzel, S. Cellular Scaling Rules of Insectivore Brains. *Front Neuroanat* **3**, 8 (2009).
91. Jardim-Messeder, D., Lambert, K., Noctor, S., Pestana, F. M., Leal, M. E. de C., Bertelsen, M. F., Alagaili, A. N., Mohammad, O. B., Manger, P. R. & Herculano-Houzel, S. Dogs Have the Most Neurons, Though Not the Largest Brain: Trade-Off between Body Mass and Number of Neurons in the Cerebral Cortex of Large Carnivorous Species. *Front Neuroanat* **11**, 118 (2017).
92. Azevedo, F. A. C., Carvalho, L. R. B., Grinberg, L. T., Farfel, J. M., Ferretti, R. E. L., Leite, R. E. P., Filho, W. J., Lent, R. & Herculano-Houzel, S. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol* **513**, 532–541 (2009).
93. Herculano-Houzel, S. & Kaas, J. H. Gorilla and Orangutan Brains Conform to the Primate Cellular Scaling Rules: Implications for Human Evolution. *Brain Behav Evol* **77**, 33–44 (2011).
94. Herculano-Houzel, S., Cunha, F. B., Reed, J. L., Kaswera-Kyamakya, C., Gillissen, E. & Manger, P. R. Microchiropterans have a diminutive cerebral cortex, not an enlarged cerebellum, compared to megachiropterans and other mammals. *J Comp Neurol* **528**, 2978–2993 (2020).
95. Herculano-Houzel, S., Ribeiro, P., Campos, L., Silva, A. V. da, Torres, L. B., Catania, K. C. & Kaas, J. H. Updated Neuronal Scaling Rules for the Brains of Glires (Rodents/Lagomorphs). *Brain Behav Evol* **78**, 302–314 (2011).
96. Kverková, K., Bělíková, T., Olkowicz, S., Pavelková, Z., O’Riain, M. J., Šumbera, R., Burda, H., Bennett, N. C. & Němec, P. Sociality does not drive the evolution of large brains in eusocial African mole-rats. *Sci Rep* **8**, 9203 (2018).
97. Massen, J. J. M., Hartlieb, M., Martin, J. S., Leitgeb, E. B., Hockl, J., Kocourek, M., Olkowicz, S., Zhang, Y., Osadnik, C., Verkleij, J. W., Bugnyar, T., Němec, P. & Gallup, A. C. Brain size and neuron numbers drive differences in yawn duration across mammals and birds. *Commun Biol* **4**, 503 (2021).
98. Sol, D., Olkowicz, S., Sayol, F., Kocourek, M., Zhang, Y., Marhounová, L., Osadnik, C., Corssmit, E., Garcia-Porta, J., Martin, T. E., Lefebvre, L. & Němec, P. Neuron numbers link innovativeness with both absolute and relative brain size in birds. *Nat Ecol Evol* **6**, 1381–1389 (2022).
99. Kverková, K., Polonyiová, A., Kubička, L. & Němec, P. Individual and age-related variation of cellular brain composition in a squamate reptile. *Biol Lett* **16**, 20200280 (2020).

100. Kverková, K., Marhounová, L., Polonyiová, A., Kocourek, M., Zhang, Y., Olkowicz, S., Straková, B., Pavelková, Z., Vodička, R., Frynta, D. & Němec, P. The evolution of brain neuron numbers in amniotes. *Proc National Acad Sci* **119**, e2121624119 (2022).
101. Azevedo, F. A. C., Carvalho, L. R. B., Grinberg, L. T., Farfel, J. M., Ferretti, R. E. L., Leite, R. E. P., Filho, W. J., Lent, R. & Herculano-Houzel, S. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol* **513**, 532–541 (2009).
102. Emery, N. J. Cognitive ornithology: the evolution of avian intelligence. *Philosophical Transactions Royal Soc B Biol Sci* **361**, 23–43 (2006).
103. Nieder, A. Inside the corvid brain—probing the physiology of cognition in crows. *Curr Opin Behav Sci* **16**, 8–14 (2017).
104. Ströckens, F., Neves, K., Kirchem, S., Schwab, C., Herculano-Houzel, S. & Güntürkün, O. High associative neuron numbers could drive cognitive performance in corvid species. *J Comp Neurol* **530**, 1588–1605 (2022).
105. Herculano-Houzel, S., Messeder, D. J., Fonseca-Azevedo, K. & Pantoja, N. A. When larger brains do not have more neurons: increased numbers of cells are compensated by decreased average cell size across mouse individuals. *Front Neuroanat* **9**, 64 (2015).
106. Houde. *Sex, Color, and Mate Choice in Guppies*. Princeton University Press (1997).
107. Magurran, A. E. *Evolutionary Ecology: The Trinidadian Guppy*. Oxford University Press (2005).
108. Kotschal, A., Rogell, B., Bundsen, A., Svensson, B., Zajitschek, S., Brännström, I., Immler, S., Maklakov, A. A. & Kolm, N. Artificial Selection on Relative Brain Size in the Guppy Reveals Costs and Benefits of Evolving a Larger Brain. *Curr Biol* **23**, 168–171 (2013).
109. Kotschal, A., Corral-Lopez, A., Amcoff, M. & Kolm, N. A larger brain confers a benefit in a spatial mate search learning task in male guppies. *Behav Ecol* **26**, 527–532 (2015).
110. Kotschal, A., Buechel, S. D., Zala, S. M., Corral-Lopez, A., Penn, D. J., Kolm, N. & Sorci, G. Brain size affects female but not male survival under predation threat. *Ecol Lett* **18**, 646–652 (2015).
111. Boussard, A., Amcoff, M., Buechel, S. D., Kotschal, A. & Kolm, N. The link between relative brain size and cognitive ageing in female guppies (*Poecilia reticulata*) artificially selected for variation in brain size. *Exp Gerontol* **146**, 111218 (2021).
112. Dunbar, R. I. M. The social brain hypothesis. *Evol. Anthropol.* **6**, 178–190 (1998).
113. Dunbar, R. I. M. & Shultz, S. Evolution in the Social Brain. *Science* **317**, 1344–1347 (2007).
114. Wiltschko, R. & Wiltschko, W. *Magnetic orientation in animals*. Springer (1995).
115. Rozhok, A. *Orientation and navigation in vertebrates*. Springer (2008).
116. Wiltschko, W. & Wiltschko, R. Magnetic orientation and magnetoreception in birds and other animals. *J Comp Physiol* **191**, 675–693 (2005).
117. Freake, M. J., Muheim, R. & Phillips, J. B. Magnetic Maps in Animals: A Theory Comes of Age? *Q Rev Biol* **81**, 327–347 (2006).
118. Lohmann, K. J., Lohmann, C. M. F. & Putman, N. F. Magnetic maps in animals: nature's GPS. *J Exp Biol* **210**, 3697–3705 (2007).
119. Begall, S., Malkemper, E. P., Červený, J., Němec, P. & Burda, H. Magnetic alignment in mammals and other animals. *Mamm Biol* **78**, 10–20 (2013).
120. Begall, S., Burda, H. & Malkemper, E. P. Magnetoreception in Mammals. in *Advances in the Study of Behavior* (eds. Naguib, M., Barrett, L., Brockmann, H. J., Healy, S., Mitani, J. C., Roper, T. J. & Simmons, L. W.) **46**, 45–88 (2014).
121. Heyers, D., Elbers, D., Bulte, M., Bairlein, F. & Mouritsen, H. The magnetic map sense and its use in fine-tuning the migration programme of birds. *J Comp Physiol* **203**, 491–497 (2017).
122. Wiltschko, R. & Wiltschko, W. Magnetoreception in birds. *J Roy Soc Interface* **16**, 20190295 (2019).
123. Mouritsen, H. & Ritz, T. Magnetoreception and its use in bird navigation. *Curr Opin Neurobiol* **15**, 406–414 (2005).
124. Wiltschko, R. & Wiltschko, W. Magnetoreception. *BioEssays* **28**, 157–168 (2006).
125. Johnsen, S. & Lohmann, K. J. The physics and neurobiology of magnetoreception. *Nat Rev Neurosci* **6**, 703–712 (2005).

126. Němec, P., Burda, H. & Oelschläger, H. H. A. Towards the neural basis of magnetoreception: a neuroanatomical approach. *Naturwissenschaften* **92**, 151–157 (2005).
127. Mouritsen, H., Heyers, D. & Güntürkün, O. The Neural Basis of Long-Distance Navigation in Birds. *Annu Rev Physiol* **78**, 1–22 (2015).
128. Hore, P. J. & Mouritsen, H. The Radical-Pair Mechanism of Magnetoreception. *Annu Rev Biophys* **45**, 1–46 (2016).
129. Clites, B. L. & Pierce, J. T. Identifying Cellular and Molecular Mechanisms for Magnetosensation. *Annu Rev Neurosci* **40**, 231–250 (2017).
130. Mouritsen, H. Long-distance navigation and magnetoreception in migratory animals. *Nature* **558**, 50–59 (2018).
131. Nimpf, S. & Keays, D. A. Myths in magnetosensation. *iScience* **25**, 104454 (2022).
132. Kirschvink, J. L. & Gould, J. L. Biogenic magnetite as a basis for magnetic field detection in animals. *Biosystems* **13**, 181–201 (1981).
133. Shcherbakov, V. P. & Winklhofer, M. The osmotic magnetometer: a new model for magnetite-based magnetoreceptors in animals. *Eur Biophys J* **28**, 380–392 (1999).
134. Kirschvink, J. L., Walker, M. M. & Diebel, C. E. Magnetite-based magnetoreception. *Curr Opin Neurobiol* **11**, 462–467 (2001).
135. Davila, A. F., Winklhofer, M., Shcherbakov, V. P. & Petersen, N. Magnetic Pulse Affects a Putative Magnetoreceptor Mechanism. *Biophys J* **89**, 56–63 (2005).
136. Solov'yov, I. A. & Greiner, W. Theoretical Analysis of an Iron Mineral-Based Magnetoreceptor Model in Birds. *Biophys J* **93**, 1493–1509 (2007).
137. Cadiou, H. & McNaughton, P. A. Avian magnetite-based magnetoreception: a physiologist's perspective. *J Roy Soc Interface* **7**, S193–S205 (2010).
138. Winklhofer, M. & Kirschvink, J. L. A quantitative assessment of torque-transducer models for magnetoreception. *J Roy Soc Interface* **7**, S273–S289 (2010).
139. Shaw, J., Boyd, A., House, M., Woodward, R., Mathes, F., Cowin, G., Saunders, M. & Baer, B. Magnetic particle-mediated magnetoreception. *J Roy Soc Interface* **12**, 20150499 (2015).
140. Schulten, K. & Weller, A. Exploring fast electron transfer processes by magnetic fields. *Biophys J* **24**, 295–305 (1978).
141. Ritz, T., Adem, S. & Schulten, K. A Model for Photoreceptor-Based Magnetoreception in Birds. *Biophys J* **78**, 707–718 (2000).
142. Maeda, K., Henbest, K. B., Cintolesi, F., Kuprov, I., Rodgers, C. T., Liddell, P. A., Gust, D., Timmel, C. R. & Hore, P. J. Chemical compass model of avian magnetoreception. *Nature* **453**, 387 (2008).
143. Rodgers, C. T. & Hore, P. J. Chemical magnetoreception in birds: The radical pair mechanism. *Proc National Acad Sci* **106**, 353–360 (2009).
144. Kalmijn, Ad. J. Animal Migration, Navigation, and Homing, Symposium Held at the University of Tübingen, August 17–20, 1977. *Proc Life Sci* 347–353 (1978).
145. Kalmijn, Ad. J. Electric and Magnetic Field Detection in Elasmobranch Fishes. *Science* **218**, 916–918 (1982).
146. Jungerman, R. L. & Rosenblum, B. Magnetic induction for the sensing of magnetic fields by animals—An analysis. *J Theor Biol* **87**, 25–32 (1980).
147. Paulin, M. G. Electroreception and the compass sense of sharks. *J Theor Biol* **174**, 325–339 (1995).
148. Meyer, C. G., Holland, K. N. & Papastamatiou, Y. P. Sharks can detect changes in the geomagnetic field. *J Roy Soc Interface* **2**, 129–130 (2005).
149. Nordmann, G. C., Hochstoeger, T. & Keays, D. A. Magnetoreception—A sense without a receptor. *Plos Biol* **15**, e2003234 (2017).
150. Blakemore, R. Magnetotactic bacteria. *Science* **190**, 377–379 (1975).
151. KIRSCHVINK, J. L. & KIRSCHVINK, A. K. Is Geomagnetic Sensitivity Real? Replication of the Walker-Bitterman Magnetic Conditioning Experiment in Honey Bees. *Integr Comp Biol* **31**, 169–186 (1991).
152. Riveros, A. J. & Srygley, R. B. Do leafcutter ants, *Atta colombica*, orient their path-integrated home vector with a magnetic compass? *Anim Behav* **75**, 1273–1281 (2008).

153. Ernst, D. A. & Lohmann, K. J. Effect of magnetic pulses on Caribbean spiny lobsters: implications for magnetoreception. *J Exp Biol* **219**, 1827–1832 (2016).
154. Irwin, W. P. & Lohmann, K. J. Disruption of magnetic orientation in hatchling loggerhead sea turtles by pulsed magnetic fields. *J Comp Physiol* **191**, 475–480 (2005).
155. Beason, R., Dussourd, N. & Deutschlander, M. Behavioural evidence for the use of magnetic material in magnetoreception by a migratory bird. *J Exp Biol* **198**, 141–146 (1995).
156. Wiltschko, W., Munro, U., Ford, H. & Wiltschko, R. Effect of a magnetic pulse on the orientation of silvereyes, *Zosterops l. lateralis*, during spring migration. *J Exp Biol* **201**, 3257–3261 (1998).
157. Munro, U., Munro, J. A., Phillips, J. B. & Wiltschko, W. Effect of Wavelength of Light and Pulse Magnetisation on Different Magnetoreception Systems in a Migratory Bird. *Austral J Zool* **45**, 189–198 (1997).
158. Wiltschko, W., Munro, U., Wiltschko, R. & Kirschvink, J. L. Magnetite-based magnetoreception in birds: the effect of a biasing field and a pulse on migratory behavior. *J Exp Biol* **205**, 3031–3037 (2002).
159. Wiltschko, W., Munro, U., Ford, H. & Wiltschko, R. Avian orientation: the pulse effect is mediated by the magnetite receptors in the upper beak. *Proc Royal Soc B Biol Sci* **276**, 2227–2232 (2009).
160. Holland, R. A. & Helm, B. A strong magnetic pulse affects the precision of departure direction of naturally migrating adult but not juvenile birds. *J Roy Soc Interface* **10**, 20121047 (2013).
161. Holland, R. A., Kirschvink, J. L., Doak, T. G. & Wikelski, M. Bats Use Magnetite to Detect the Earth's Magnetic Field. *Plos One* **3**, e1676 (2008).
162. Marhold, S., Wiltschko, W. & Burda, H. A Magnetic Polarity Compass for Direction Finding in a Subterranean Mammal. *Naturwissenschaften* **84**, 421–423 (1997).
163. Walker, M. M., Diebel, C. E., Haugh, C. V., Pankhurst, P. M., Montgomery, J. C. & Green, C. R. Structure and function of the vertebrate magnetic sense. *Nature* **390**, 371 (1997).
164. Diebel, C. E., Proksch, R., Green, C. R., Neilson, P. & Walker, M. M. Magnetite defines a vertebrate magnetoreceptor. *Nature* **406**, 299–302 (2000).
165. Eder, S. H. K., Cadiou, H., Muhamad, A., McNaughton, P. A., Kirschvink, J. L. & Winklhofer, M. Magnetic characterization of isolated candidate vertebrate magnetoreceptor cells. *Proc National Acad Sci* **109**, 12022–12027 (2012).
166. Hanzlik, M., Heunemann, C., Holtkamp-Rötzler, E., Winklhofer, M., Petersen, N. & Fleissner, G. Superparamagnetic Magnetite in the Upper Beak Tissue of Homing Pigeons. *Biometals* **13**, 325–331 (2000).
167. Fleissner, G., Holtkamp-Rötzler, E., Hanzlik, M., Winklhofer, M., Fleissner, G., Petersen, N. & Wiltschko, W. Ultrastructural analysis of a putative magnetoreceptor in the beak of homing pigeons. *J Comp Neurol* **458**, 350–360 (2003).
168. Fleissner, G., Stahl, B., Thalau, P., Falkenberg, G. & Fleissner, G. A novel concept of Ferromineral-based magnetoreception: histological and physicochemical data from the upper beak of homing pigeons. *Naturwissenschaften* **94**, 631–642 (2007).
169. Edelman, N. B., Fritz, T., Nimpf, S., Pichler, P., Lauwers, M., Hickman, R. W., Papadaki-Anastasopoulou, A., Ushakova, L., Heuser, T., Resch, G. P., Saunders, M., Shaw, J. A. & Keays, D. A. No evidence for intracellular magnetite in putative vertebrate magnetoreceptors identified by magnetic screening. *Proc National Acad Sci* **112**, 262–267 (2015).
170. Treiber, C. D., Salzer, M. C., Riegler, J., Edelman, N., Sugar, C., Breuss, M., Pichler, P., Cadiou, H., Saunders, M., Lythgoe, M., Shaw, J. & Keays, D. A. Clusters of iron-rich cells in the upper beak of pigeons are macrophages not magnetosensitive neurons. *Nature* **484**, 367 (2012).
171. Treiber, C. D., Salzer, M., Breuss, M., Ushakova, L., Lauwers, M., Edelman, N. & Keays, D. A. High resolution anatomical mapping confirms the absence of a magnetic sense system in the rostral upper beak of pigeons. *Commun Integr Biol* **6**, e24859 (2013).
172. Taoka, A., Eguchi, Y., Mise, S., Oestreicher, Z., Uno, F. & Fukumori, Y. A magnetosome-associated cytochrome MamP is critical for

- magnetite crystal growth during the exponential growth phase. *Fems Microbiol Lett* **358**, 21–29 (2014).
173. Jones, S. R., Wilson, T. D., Brown, M. E., Rahn-Lee, L., Yu, Y., Fredriksen, L. L., Ozyamak, E., Komeili, A. & Chang, M. C. Y. Genetic and biochemical investigations of the role of MamP in redox control of iron biomineralization in *Magnetospirillum magneticum*. *Proc National Acad Sci* **112**, 3904–3909 (2015).
 174. Uebe, R. & Schüler, D. Magnetosome biogenesis in magnetotactic bacteria. *Nat Rev Microbiol* **14**, 621–637 (2016).
 175. Semm, P. & Beason, R. C. Responses to small magnetic variations by the trigeminal system of the bobolink. *Brain Res Bull* **25**, 735–740 (1990).
 176. Heyers, D., Zapka, M., Hoffmeister, M., Wild, J. M. & Mouritsen, H. Magnetic field changes activate the trigeminal brainstem complex in a migratory bird. *Proc National Acad Sci* **107**, 9394–9399 (2010).
 177. Wu, L.-Q. & Dickman, J. D. Magnetoreception in an Avian Brain in Part Mediated by Inner Ear Lagena. *Curr Biol* **21**, 418–423 (2011).
 178. Lefeldt, N., Heyers, D., Schneider, N.-L., Engels, S., Elbers, D. & Mouritsen, H. Magnetic field-driven induction of ZENK in the trigeminal system of pigeons (*Columba livia*). *J Roy Soc Interface* **11**, 20140777 (2014).
 179. Elbers, D., Bulte, M., Bairlein, F., Mouritsen, H. & Heyers, D. Magnetic activation in the brain of the migratory northern wheatear (*Oenanthe oenanthe*). *J Comp Physiol* **203**, 591–600 (2017).
 180. Beason, R. & Semm, P. Does the avian ophthalmic nerve carry magnetic navigational information? *J Exp Biol* **199**, 1241–1244 (1996).
 181. Mora, C. V., Davison, M., Wild, J. M. & Walker, M. M. Magnetoreception and its trigeminal mediation in the homing pigeon. *Nature* **432**, 508–511 (2004).
 182. Wiltschko, R., Schiffner, I., Fuhrmann, P. & Wiltschko, W. The Role of the Magnetite-Based Receptors in the Beak in Pigeon Homing. *Curr Biol* **20**, 1534–1538 (2010).
 183. Stapput, K., Thalau, P., Wiltschko, R. & Wiltschko, W. Orientation of Birds in Total Darkness. *Curr Biol* **18**, 602–606 (2008).
 184. Kishkinev, D., Chernetsov, N., Heyers, D. & Mouritsen, H. Migratory Reed Warblers Need Intact Trigeminal Nerves to Correct for a 1,000 km Eastward Displacement. *Plos One* **8**, e65847 (2013).
 185. Pakhomov, A., Anashina, A., Heyers, D., Kobylkov, D., Mouritsen, H. & Chernetsov, N. Magnetic map navigation in a migratory songbird requires trigeminal input. *Sci Rep* **8**, 11975 (2018).
 186. Wiltschko, R. & Wiltschko, W. The magnetite-based receptors in the beak of birds and their role in avian navigation. *J Comp Physiol* **199**, 89–98 (2013).
 187. Harada, Y., Taniguchi, M., Namatame, H. & Iida, A. Magnetic Materials in Otoliths of Bird and Fish Lagena and Their Function. *Acta Otolaryngol* **121**, 590–595 (2001).
 188. Harada, Y. Experimental Analysis of Behavior of Homing Pigeons as a Result of Functional Disorders of their Lagena. *Acta Otolaryngol* **122**, 132–137 (2002).
 189. Wu, L.-Q. & Dickman, J. D. Neural Correlates of a Magnetic Sense. *Science* **336**, 1054–1057 (2012).
 190. Malkemper, E. P., Kagerbauer, D., Ushakova, L., Nimpf, S., Pichler, P., Treiber, C. D., Jonge, M. de, Shaw, J. & Keays, D. A. No evidence for a magnetite-based magnetoreceptor in the lagena of pigeons. *Curr Biol* **29**, R14–R15 (2019).
 191. Lauwers, M., Pichler, P., Edelman, N. B., Resch, G. P., Ushakova, L., Salzer, M. C., Heyers, D., Saunders, M., Shaw, J. & Keays, D. A. An Iron-Rich Organelle in the Cuticular Plate of Avian Hair Cells. *Curr Biol* **23**, 924–929 (2013).
 192. Nimpf, S., Malkemper, E., Lauwers, M., Ushakova, L., Nordmann, G., Wenninger-Weinzierl, A., Burkard, T. R., Jacob, S., Heuser, T., Resch, G. P. & Keays, D. A. Subcellular analysis of pigeon hair cells implicates vesicular trafficking in cuticulosome formation and maintenance. *eLife* **6**, e29959 (2017).
 193. Jandacka, P., Burda, H. & Pistora, J. Magnetically induced behaviour of ferritin corpuscles in avian ears: can cuticulosomes function as magnetosomes? *J Roy Soc Interface* **12**, 20141087 (2015).
 194. Ritz, T., Ahmad, M., Mouritsen, H., Wiltschko, R. & Wiltschko, W. Photoreceptor-based

- magnetoreception: optimal design of receptor molecules, cells, and neuronal processing. *J Roy Soc Interface* **7**, S135–S146 (2010).
195. Hiscock, H. G., Worster, S., Kattnig, D. R., Steers, C., Jin, Y., Manolopoulos, D. E., Mouritsen, H. & Hore, P. J. The quantum needle of the avian magnetic compass. *Proc National Acad Sci* **113**, 4634–4639 (2016).
 196. Phillips, J. B. & Borland, S. C. Behavioural evidence for use of a light-dependent magnetoreception mechanism by a vertebrate. *Nature* **359**, 142–144 (1992).
 197. Wiltschko, W., Munro, U., Ford, H. & Wiltschko, R. Red light disrupts magnetic orientation of migratory birds. *Nature* **364**, 525–527 (1993).
 198. Wiltschko, R., Stapput, K., Thalau, P. & Wiltschko, W. Directional orientation of birds by the magnetic field under different light conditions. *J Roy Soc Interface* **7**, S163–S177 (2010).
 199. Deutschlander, M. E., Borland, S. C. & Phillips, J. B. Extraocular magnetic compass in newts. *Nature* **400**, 324 (1999).
 200. Muheim, R., Bäckman, J. & Åkesson, S. Magnetic compass orientation in European robins is dependent on both wavelength and intensity of light. *J Exp Biol* **205**, 3845–3856 (2002).
 201. Johnsen, S., Mattern, E. & Ritz, T. Light-dependent magnetoreception: quantum catches and opponency mechanisms of possible photosensitive molecules. *J Exp Biol* **210**, 3171–3178 (2007).
 202. Gegear, R. J., Casselman, A., Waddell, S. & Reppert, S. M. Cryptochrome mediates light-dependent magnetosensitivity in *Drosophila*. *Nature* **454**, 1014–1018 (2008).
 203. Bazalova, O., Kvalova, M., Valkova, T., Slaby, P., Bartos, P., Netusil, R., Tomanova, K., Braeunig, P., Lee, H.-J., Sauman, I., Damulewicz, M., Provaznik, J., Pokorny, R., Dolezel, D. & Vacha, M. Cryptochrome 2 mediates directional magnetoreception in cockroaches. *Proc National Acad Sci* **113**, 1660–1665 (2016).
 204. Ritz, T., Thalau, P., Phillips, J. B., Wiltschko, R. & Wiltschko, W. Resonance effects indicate a radical-pair mechanism for avian magnetic compass. *Nature* **429**, 177 (2004).
 205. Thalau, P., Ritz, T., Stapput, K., Wiltschko, R. & Wiltschko, W. Magnetic compass orientation of migratory birds in the presence of a 1.315 MHz oscillating field. *Naturwissenschaften* **92**, 86–90 (2005).
 206. Ritz, T., Wiltschko, R., Hore, P. J., Rodgers, C. T., Stapput, K., Thalau, P., Timmel, C. R. & Wiltschko, W. Magnetic Compass of Birds Is Based on a Molecule with Optimal Directional Sensitivity. *Biophys J* **96**, 3451–3457 (2009).
 207. Keary, N., Ruploh, T., Voss, J., Thalau, P., Wiltschko, R., Wiltschko, W. & Bischof, H.-J. Oscillating magnetic field disrupts magnetic orientation in Zebra finches, *Taeniopygia guttata*. *Front Zool* **6**, 25 (2009).
 208. Engels, S., Schneider, N.-L., Lefeldt, N., Hein, C. M., Zapka, M., Michalik, A., Elbers, D., Kittel, A., Hore, P. J. & Mouritsen, H. Anthropogenic electromagnetic noise disrupts magnetic compass orientation in a migratory bird. *Nature* **509**, 353–356 (2014).
 209. Kavokin, K., Chernetsov, N., Pakhomov, A., Bojarinova, J., Kobylkov, D. & Namozov, B. Magnetic orientation of garden warblers (*Sylvia borin*) under 1.4 MHz radiofrequency magnetic field. *J Roy Soc Interface* **11**, 20140451 (2014).
 210. Wiltschko, R., Thalau, P., Gehring, D., Nießner, C., Ritz, T. & Wiltschko, W. Magnetoreception in birds: the effect of radio-frequency fields. *J Roy Soc Interface* **12**, 20141103 (2015).
 211. Schwarze, S., Schneider, N.-L., Reichl, T., Dreyer, D., Lefeldt, N., Engels, S., Baker, N., Hore, P. J. & Mouritsen, H. Weak Broadband Electromagnetic Fields are More Disruptive to Magnetic Compass Orientation in a Night-Migratory Songbird (*Erithacus rubecula*) than Strong Narrow-Band Fields. *Front Behav Neurosci* **10**, 55 (2016).
 212. Malkemper, E. P., Eder, S. H. K., Begall, S., Phillips, J. B., Winklhofer, M., Hart, V. & Burda, H. Magnetoreception in the wood mouse (*Apodemus sylvaticus*): influence of weak frequency-modulated radio frequency fields. *Sci Rep* **5**, 9917 (2015).
 213. Vácha, M., Půžová, T. & Kvíčalová, M. Radio frequency magnetic fields disrupt magnetoreception in American cockroach. *J Exp Biol* **212**, 3473–3477 (2009).
 214. Semm, P., Nohr, D., Demaine, C. & Wiltschko, W. Neural basis of the magnetic compass:

- interactions of visual, magnetic and vestibular inputs in the pigeon's brain. *J Comp Physiology* **155**, 283–288 (1984).
215. Semm, P. & Demaine, C. Neurophysiological properties of magnetic cells in the pigeon's visual system. *J Comp Physiol* **159**, 619–625 (1986).
 216. Ramírez, E., Marín, G., Mpodozis, J. & Letelier, J.-C. Extracellular recordings reveal absence of magneto sensitive units in the avian optic tectum. *J Comp Physiol* **200**, 983–996 (2014).
 217. Mouritsen, H., Janssen-Bienhold, U., Liedvogel, M., Feenders, G., Stalleicken, J., Dirks, P. & Weiler, R. Cryptochromes and neuronal-activity markers colocalize in the retina of migratory birds during magnetic orientation. *Proc National Acad Sci* **101**, 14294–14299 (2004).
 218. Heyers, D., Manns, M., Luksch, H., Güntürkün, O. & Mouritsen, H. A Visual Pathway Links Brain Structures Active during Magnetic Compass Orientation in Migratory Birds. *Plos One* **2**, e937 (2007).
 219. Liedvogel, M., Feenders, G., Wada, K., Troje, N. F., Jarvis, E. D. & Mouritsen, H. Lateralized activation of Cluster N in the brains of migratory songbirds. *Eur J Neurosci* **25**, 1166–1173 (2007).
 220. Zapka, M., Heyers, D., Liedvogel, M., Jarvis, E. D. & Mouritsen, H. Night-time neuronal activation of Cluster N in a day- and night-migrating songbird. *Eur J Neurosci* **32**, 619–624 (2010).
 221. Zapka, M., Heyers, D., Hein, C. M., Engels, S., Schneider, N.-L., Hans, J., Weiler, S., Dreyer, D., Kishkinev, D., Wild, J. M. & Mouritsen, H. Visual but not trigeminal mediation of magnetic compass information in a migratory bird. *Nature* **461**, 1274 (2009).
 222. Yamamoto, K., Okano, T. & Fukada, Y. Chicken pineal Cry genes: light-dependent up-regulation of cCry1 and cCry2 transcripts. *Neurosci Lett* **313**, 13–16 (2001).
 223. Bailey, M. J., Chong, N. W., Xiong, J. & Cassone, V. M. Chickens' Cry2: molecular analysis of an avian cryptochrome in retinal and pineal photoreceptors. *Febs Lett* **513**, 169–174 (2002).
 224. Fu, Z., Inaba, M., Noguchi, T. & Kato, H. Molecular Cloning and Circadian Regulation of Cryptochrome Genes in Japanese Quail (*Coturnix coturnix japonica*). *J Biol Rhythm* **17**, 14–27 (2002).
 225. Haque, R., Chaurasia, S. S., Wessel, J. H. & Iuvone, P. M. Dual regulation of cryptochrome 1 mRNA expression in chicken retina by light and circadian oscillators. *Neuroreport* **13**, 2247–2251 (2002).
 226. Möller, A., Sagasser, S., Wiltschko, W. & Schierwater, B. Retinal cryptochrome in a migratory passerine bird: a possible transducer for the avian magnetic compass. *Naturwissenschaften* **91**, 585–588 (2004).
 227. Nießner, C., Denzau, S., Gross, J. C., Peichl, L., Bischof, H.-J., Fleissner, G., Wiltschko, W. & Wiltschko, R. Avian Ultraviolet/Violet Cones Identified as Probable Magnetoreceptors. *Plos One* **6**, e20091 (2011).
 228. Bolte, P., Bleibaum, F., Einwich, A., Günther, A., Liedvogel, M., Heyers, D., Depping, A., Wöhlbrand, L., Rabus, R., Janssen-Bienhold, U. & Mouritsen, H. Localisation of the Putative Magnetoreceptive Protein Cryptochrome 1b in the Retinae of Migratory Birds and Homing Pigeons. *Plos One* **11**, e0147819 (2016).
 229. Nießner, C., Denzau, S., Malkemper, E. P., Gross, J. C., Burda, H., Winklhofer, M. & Peichl, L. Cryptochrome 1 in Retinal Cone Photoreceptors Suggests a Novel Functional Role in Mammals. *Sci Rep* **6**, 21848 (2016).
 230. Günther, A., Einwich, A., Sjulstok, E., Feederle, R., Bolte, P., Koch, K.-W., Solov'yov, I. A. & Mouritsen, H. Double-Cone Localization and Seasonal Expression Pattern Suggest a Role in Magnetoreception for European Robin Cryptochrome 4. *Curr Biol* **28**, 211-223.e4 (2018).
 231. Pinzon-Rodriguez, A., Bensch, S. & Muheim, R. Expression patterns of cryptochrome genes in avian retina suggest involvement of Cry4 in light-dependent magnetoreception. *J Roy Soc Interface* **15**, 20180058 (2018).
 232. Giovani, B., Byrdin, M., Ahmad, M. & Brettel, K. Light-induced electron transfer in a cryptochrome blue-light photoreceptor. *Nat Struct Mol Biol* **10**, 489–490 (2003).
 233. Biskup, T., Schleicher, E., Okafuji, A., Link, G., Hitomi, K., Getzoff, E. D. & Weber, S. Direct Observation of a Photoinduced Radical Pair in a Cryptochrome Blue-Light Photoreceptor. *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 404–407 (2009).

234. Nießner, C., Denzau, S., Stapput, K., Ahmad, M., Peichl, L., Wiltchko, W. & Wiltchko, R. Magnetoreception: activated cryptochrome 1a concurs with magnetic orientation in birds. *J Roy Soc Interface* **10**, 20130638 (2013).
235. Hiscock, H. G., Worster, S., Kattnig, D. R., Steers, C., Jin, Y., Manolopoulos, D. E., Mouritsen, H. & Hore, P. J. The quantum needle of the avian magnetic compass. *Proc National Acad Sci* **113**, 4634–4639 (2016).
236. Hiscock, H. G., Hiscock, T. W., Kattnig, D. R., Scrivener, T., Lewis, A. M., Manolopoulos, D. E. & Hore, P. J. Navigating at night: fundamental limits on the sensitivity of radical pair magnetoreception under dim light. *Q Rev Biophys* **52**, e9 (2019).
237. Kattnig, D. R. Radical-Pair-Based Magnetoreception Amplified by Radical Scavenging: Resilience to Spin Relaxation. *J Phys Chem B* **121**, 10215–10227 (2017).
238. Gegear, R. J., Foley, L. E., Casselman, A. & Reppert, S. M. Animal cryptochromes mediate magnetoreception by an unconventional photochemical mechanism. *Nature* **463**, 804 (2010).
239. Foley, L. E., Gegear, R. J. & Reppert, S. M. Human cryptochrome exhibits light-dependent magnetosensitivity. *Nat Commun* **2**, 356 (2011).
240. Yoshii, T., Ahmad, M. & Helfrich-Förster, C. Cryptochrome Mediates Light-Dependent Magnetosensitivity of *Drosophila*'s Circadian Clock. *Plos Biol* **7**, e1000086 (2009).
241. Fedele, G., Edwards, M. D., Bhutani, S., Hares, J. M., Murbach, M., Green, E. W., Dissel, S., Hastings, M. H., Rosato, E. & Kyriacou, C. P. Genetic Analysis of Circadian Responses to Low Frequency Electromagnetic Fields in *Drosophila melanogaster*. *Plos Genet* **10**, e1004804 (2014).
242. Fedele, G., Green, E. W., Rosato, E. & Kyriacou, C. P. An electromagnetic field disrupts negative geotaxis in *Drosophila* via a CRY-dependent pathway. *Nat Commun* **5**, 4391 (2014).
243. Marley, R., Giachello, C. N. G., Scrutton, N. S., Baines, R. A. & Jones, A. R. Cryptochrome-dependent magnetic field effect on seizure response in *Drosophila* larvae. *Sci Rep* **4**, 5799 (2014).
244. Andrianov, G. N., Brown, H. R. & Ilyinsky, O. B. Responses of central neurons to electrical and magnetic stimuli of the ampullae of lorenzini in the Black Sea skate. *J. Comp. Physiol.* **93**, 287–299 (1974).
245. Brown, H. R., Andrianov, G. N. & Ilyinsky, O. B. Magnetic field perception by electroreceptors in Black Sea skates. *Nature* **249**, 178–179 (1974).
246. Akoev, G. N., Ilyinsky, O. B. & Zadan, P. M. Responses of electroreceptors (ampullae of lorenzini) of Skates to electric and magnetic fields. *J. Comp. Physiol.* **106**, 127–136 (1976).
247. Brown, H. R. & Ilyinsky, O. B. The ampullae of Lorenzini in the magnetic field. *J. Comp. Physiol.* **126**, 333–341 (1978).
248. Shimizu, T., Bowers, A. N., Budzynski, C. A., Kahn, M. C. & Bingman, V. P. What Does a Pigeon (*Columba livia*) Brain Look Like During Homing? Selective Examination of ZENK Expression. *Behav Neurosci* **118**, 845–851 (2004).
249. Vargas, J. P., Siegel, J. J. & Bingman, V. P. The effects of a changing ambient magnetic field on single-unit activity in the homing pigeon hippocampus. *Brain Res Bull* **70**, 158–164 (2006).
250. Němec, P., Altmann, J., Marhold, S., Burda, H. & Oelschläger, H. H. A. Neuroanatomy of Magnetoreception: The Superior Colliculus Involved in Magnetic Orientation in a Mammal. *Science* **294**, 366–368 (2001).
251. Burger, T., Lucová, M., Moritz, R. E., Oelschläger, H. H. A., Druga, R., Burda, H., Wiltchko, W., Wiltchko, R. & Němec, P. Changing and shielded magnetic fields suppress c-Fos expression in the navigation circuit: input from the magnetosensory system contributes to the internal representation of space in a subterranean rodent. *J Roy Soc Interface* **7**, 1275–1292 (2010).
252. Mouritsen, H., Feenders, G., Liedvogel, M., Wada, K. & Jarvis, E. D. Night-vision brain area in migratory songbirds. *Proc National Acad Sci* **102**, 8339–8344 (2005).
253. Stein, B. E. & Meredith, M. A. *The Merging of the Senses*. (MIT Press, 1993).
254. Semm, P., Schneider, T. & Vollrath, L. Effects of an Earth-strength magnetic field on electrical activity of pineal cells. *Nature* **288**, 607–608 (1980).

255. Taube, J. S. The Head Direction Signal: Origins and Sensory-Motor Integration. *Annu Rev Neurosci* **30**, 181–207 (2007).
256. Moser, E. I., Kropff, E. & Moser, M.-B. Place Cells, Grid Cells, and the Brain's Spatial Representation System. *Annu Rev Neurosci* **31**, 69–89 (2008).
257. Wegner, R. E., Begall, S. & Burda, H. Magnetic compass in the cornea: local anaesthesia impairs orientation in a mammal. *J Exp Biol* **209**, 4747–4750 (2006).
258. Burda, Marhold, Westenberger, Wiltshko & R. & Wiltshko. Evidence for magnetic compass orientation in the subterranean rodent *Cryptomys hottentotus* (Bathyergidae). *Experientia* **46**, 528–530 (1990).
259. Marhold, S., Burda, H., Kreilos, I. and Wiltshko, W. Magnetic orientation in common mole-rats from Zambia. In *Orientation and Navigation – Birds, Humans and Other Animals*, pp. 5.1-5.9. Oxford: Royal Institute of Navigation (1997).
260. Thalau, P., Ritz, T., Burda, H., Wegner, R. E. & Wiltshko, R. The magnetic compass mechanisms of birds and rodents are based on different physical principles. *J Roy Soc Interface* **3**, 583–587 (2006).
261. Schønemann, N. K., Burght, M., Arendt-Nielsen, L. & Bjerring, P. Onset and duration of hypoalgesia of lidocaine spray applied to oral mucosa – a dose response study. *Acta Anaesth Scand* **36**, 733–735 (1992).
262. Pardridge, W. M., Sakiyama, R. & Fierer, G. Transport of Propranolol and Lidocaine through the Rat Blood-Brain Barrier. Primary role of globulin-bound drug. *J Clin Invest* **71**, 900–908 (1983).
263. Papi, F., Ioalé, P., Fiaschi, V., Benvenuti, S. & Baldaccini, N. E. Pigeon Homing: Cues Detected During the Outward Journey Influence Initial Orientation. in *Animal Migration, Navigation, and Homing* (eds Schmidt-Koenig, K. & Keeton, W. T.) 65–77 (Springer Berlin Heidelberg, 1978).
264. Wallraff, H. G. *Avian navigation: pigeon homing as a paradigm*. Springer (2005).
265. Jorge, P. E., Marques, A. E. & Phillips, J. B. Activational Rather Than Navigational Effects of Odors on Homing of Young Pigeons. *Curr Biol* **19**, 650–654 (2009).
266. Jorge, P. E., Marques, P. A. M. & Phillips, J. B. Activational effects of odours on avian navigation. *Proc Royal Soc B Biol Sci* **277**, 45–49 (2009).
267. Patzke, N., Manns, M., Güntürkün, O., Ioalé, P. & Gagliardo, A. Navigation-induced ZENK expression in the olfactory system of pigeons (*Columba livia*). *Eur J Neurosci* **31**, 2062–2072 (2010).
268. Gagliardo, A., Ioalé, P., Savini, M. & Wild, M. Navigational abilities of homing pigeons deprived of olfactory or trigeminally mediated magnetic information when young. *J Exp Biol* **211**, 2046–2051 (2008).
269. Gagliardo, A., Ioalé, P., Savini, M. & Wild, M. Navigational abilities of adult and experienced homing pigeons deprived of olfactory or trigeminally mediated magnetic information. *J Exp Biol* **212**, 3119–3124 (2009).
270. Kimchi, T., Etienne, A. S. & Terkel, J. A subterranean mammal uses the magnetic compass for path integration. *Proc National Acad Sci* **101**, 1105–1109 (2004).
271. Kimchi, T. & Terkel, J. Magnetic compass orientation in the blind mole rat *Spalax ehrenbergi*. *J Exp Biol* **204**, 751–758 (2001).
272. Oliveriusová, L., Němec, P., Králová, Z. & Sedláček, F. Magnetic compass orientation in two strictly subterranean rodents: learned or species-specific innate directional preference? *J Exp Biol* **215**, 3649–3654 (2012).
273. Mather, J. G. & Baker, R. R. Magnetic sense of direction in woodmice for route-based navigation. *Nature* **291**, 152–155 (1981).
274. Deutschlander, M. E., Freake, M. J., Borland, S. C., Phillips, J. B., Madden, R. C., Anderson, L. E. & Wilson, B. W. Learned magnetic compass orientation by the Siberian hamster, *Phodopus sungorus*. *Anim Behav* **65**, 779–786 (2003).
275. Muheim, R., Edgar, N. M., Sloan, K. A. & Phillips, J. B. Magnetic compass orientation in C57BL/6J mice. *Learn Behav* **34**, 366–373 (2006).
276. Begall, S., Červený, J., Neef, J., Vojtěch, O. & Burda, H. Magnetic alignment in grazing and resting cattle and deer. *Proc National Acad Sci* **105**, 13451–13455 (2008).
277. Hert, J., Jelinek, L., Pekarek, L. & Pavlicek, A. No alignment of cattle along geomagnetic field

- lines found. *J Comp Physiology* **197**, 677–682 (2011).
278. Slaby, P., Tomanova, K. & Vacha, M. Cattle on pastures do align along the North–South axis, but the alignment depends on herd density. *J Comp Physiology* **199**, 695–701 (2013).
279. Tesch, F. W. & Lelek, A. Directional behaviour of transplanted stationary and migratory forms of the eel, *Anguilla Anguilla*, in a circular tank. *Neth J Sea Res* **7**, 46–52 (1973).
280. Tesch, F.-W. Influence of geomagnetism and salinity on the directional choice of eels. *Helgoländer Wissenschaftliche Meeresuntersuchungen* **26**, 382–395 (1974).
281. Chew, G. L. & Brown, G. E. Orientation of rainbow trout (*Salmo gairdneri*) in normal and null magnetic fields. *Can J Zool* **67**, 641–643 (1989).
282. Ahnelt, P. K. & Kolb, H. The mammalian photoreceptor mosaic-adaptive design. *Prog Retin Eye Res* **19**, 711–777 (2000).
283. Peichl, L. Diversity of mammalian photoreceptor properties: Adaptations to habitat and lifestyle? *Anatomical Rec Part Discov Mol Cell Evol Biology* **287A**, 1001–1012 (2005).
284. Nevo, E. *Mosaic evolution of subterranean mammals: Regression, progression and global convergence*. Oxford University Press (1999).
285. *Subterranean rodents: news from underground*. Begall, S., Burda, H. & Schleich, C. E. (Eds.) Springer (2007).
286. *Life underground, the biology of subterranean rodents*. Lacey, E.A., Patton, J.L., Cameron, G.N. (Eds). Universty Chicago Press (2000).
287. Burda, H., Bruns, V., Muller, M. Sensory adaptations in subterranean mammals. In: Nevo E, Reig O, editors. Evolution of subterranean mammals at the organismal and molecular levels 335: 269-293 (1990).
288. Kimchi, T. & Terkel, J. Seeing and not seeing. *Curr Opin Neurobiol* **12**, 728–734 (2002).
289. Němec, P., Cveková, P., Burda, H., Benada, O., Peichl, L. Visual systems and the role of vision in subterranean rodents: Diversity of retinal properties and visual system designs. In: Begall S, Burda H, Schleich CE, editors. Subterranean rodents: News from underground Heidelberg: Springer. pp. 129-160, (2007).
290. Cooper, H. M., Herbin, M. & Nevo, E. Ocular regression conceals adaptive progression of the visual system in a blind subterranean mammal. *Nature* **361**, 156–159 (1993).
291. Cooper, H. M., Herbin, M. & Nevo, E. Visual system of a naturally microphthalmic mammal: The blind mole rat, *Spalax ehrenbergi*. *J Comp Neurol* **328**, 313–350 (1993).
292. Bronchti, G., Heil, P., Sadka, R., Hess, A., Scheich, H. & Wollberg, Z. Auditory activation of ‘visual’ cortical areas in the blind mole rat (*Spalax ehrenbergi*). *Eur J Neurosci* **16**, 311–329 (2002).
293. Němec, P., Burda, H. & Peichl, L. Subcortical visual system of the African mole-rat *Cryptomys anelli*: to see or not to see? *Eur J Neurosci* **20**, 757–768 (2004).
294. Provencio, I., Cooper, H. M. & Foster, R. G. Retinal projections in mice with inherited retinal degeneration: Implications for circadian photoentrainment. *J Comp Neurol* **395**, 417–439 (1998).
295. Němec, P., Cveková, P., Benada, O., Wielkopolska, E., Olkowicz, S., Turlejski, K., Burda, H., Bennett, N. C. & Peichl, L. The visual system in subterranean African mole-rats (Rodentia, Bathyergidae): Retina, subcortical visual nuclei and primary visual cortex. *Brain Res Bull* **75**, 356–364 (2008).
296. Park, T.J., Catania, K.C., Samaan, D., Comer, C.M. Adaptive neural organization of naked mole-rat somatosensation (and those similarly challenged). In: Begall S, Burda H, Schleich CE, editors. Subterranean rodents: News from underground Heidelberg: Springer. pp. 175-193, (2007).
297. Moritz, R.E., Burda, H., Begall, S., Němec, P. Magnetic compass: A useful tool underground. In: Begall S, Burda H, Schleich CE, editors. Subterranean rodents: News from underground. Heidelberg: Springer. pp. 161-174, (2007).
298. Hetling, J. R., Baig-Silva, M. S., Comer, C. M., Pardue, M. T., Samaan, D. Y., Qtaishat, N. M., Pepperberg, D. R. & Park, T. J. Features of visual function in the naked mole-rat *Heterocephalus glaber*. *J Comp Physiol* **191**, 317–330 (2005).
299. Wegner, R. E., Begall, S. & Burda, H. Light perception in ‘blind’ subterranean Zambian mole-rats. *Anim Behav* **72**, 1021–1024 (2006).

300. Kott, O., Šumbera, R. & Němec, P. Light Perception in Two Strictly Subterranean Rodents: Life in the Dark or Blue? *Plos One* **5**, e11810 (2010).
301. Werner, S. J., Nolte, D. L. & Provenza, F. D. Proximal cues of pocket gopher burrow plugging behavior: Influence of light, burrow openings, and temperature. *Physiol Behav* **85**, 340–345 (2005).
302. Howland, H. C., Merola, S. & Basarab, J. R. The allometry and scaling of the size of vertebrate eyes. *Vision Res* **44**, 2043–2065 (2004).
303. Herbin, M., Repérant, J. & Cooper, H. M. Visual system of the fossorial mole-lemmings, *Ellobius talpinus* and *Ellobius lutescens*. *J Comp Neurol* **346**, 253–275 (1994).
304. Vega-Zuniga, T., Medina, F. S., Marín, G., Letelier, J. C., Palacios, A. G., Němec, P., Schleich, C. E. & Mpodozis, J. Selective binocular vision loss in two subterranean caviomorph rodents: *Spalacopus cyanus* and *Ctenomys talarum*. *Sci Rep* **7**, 41704 (2017).
305. Sanyal, S., Jansen, H. G., Grip, W. J. de, Nevo, E. & Jong, W. W. de. The eye of the blind mole rat, *Spalax ehrenbergi*. Rudiment with hidden function? *Invest Ophthalmol Vis Sci* **31**, 1398–404 (1990).
306. Cernuda-Cernuda, R., DeGrip, W. J., Cooper, H. M., Nevo, E. & García-Fernández, J. M. The retina of *Spalax ehrenbergi*: novel histologic features supportive of a modified photosensory role. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **43**, 2374–83 (2002).
307. David-Gray, Z. K., Bellingham, J., Munoz, M., Avivi, A., Nevo, E. & Foster, R. G. Adaptive loss of ultraviolet-sensitive/violet-sensitive (UVS/VS) cone opsin in the blind mole rat (*Spalax ehrenbergi*). *Eur J Neurosci* **16**, 1186–1194 (2002).
308. David-Gray, Z. K., Janssen, J. W. H., DeGrip, W. J., Nevo, E. & Foster, R. G. Light detection in a “blind” mammal. *Nat Neurosci* **1**, 655–656 (1998).
309. David-Gray, Z. K., Cooper, H. M., Janssen, J. W. H., Nevo, E. & Foster, R. G. Spectral tuning of a circadian photopigment in a subterranean ‘blind’ mammal (*Spalax ehrenbergi*). *Febs Lett* **461**, 343–347 (1999).
310. Herbin, M., Rio, J.-P., Repérant, J., Cooper, H. M., Nevo, E. & Lemire, M. Ultrastructural study of the optic nerve in blind mole-rats (*Spalacidae*, *Spalax*). *Visual Neurosci* **12**, 253–261 (1995).
311. Hannibal, J., Hindersson, P., Nevo, E. & Fahrenkrug, J. The circadian photopigment melanopsin is expressed in the blind subterranean mole rat, *Spalax*. *Neuroreport* **13**, 1411–1414 (2002).
312. Hattar, S., Liao, H.-W., Takao, M., Berson, D. M. & Yau, K.-W. Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells: Architecture, Projections, and Intrinsic Photosensitivity. *Science* **295**, 1065–1070 (2002).
313. Berson, D. M., Dunn, F. A. & Takao, M. Phototransduction by Retinal Ganglion Cells That Set the Circadian Clock. *Science* **295**, 1070–1073 (2002).
314. Freedman, M. S., Lucas, R. J., Soni, B., Schantz, M. von, Muñoz, M., David-Gray, Z. & Foster, R. Regulation of Mammalian Circadian Behavior by Non-rod, Non-cone, Ocular Photoreceptors. *Science* **284**, 502–504 (1999).
315. Lucas, R. J., Douglas, R. H. & Foster, R. G. Characterization of an ocular photopigment capable of driving pupillary constriction in mice. *Nat Neurosci* **4**, 621–626 (2001).
316. Brown, T. M., Gias, C., Hatori, M., Keding, S. R., Semo, M., Coffey, P. J., Gigg, J., Piggins, H. D., Panda, S. & Lucas, R. J. Melanopsin Contributions to Irradiance Coding in the Thalamo-Cortical Visual System. *Plos Biol* **8**, e1000558 (2010).
317. Bronchti, G., Rado, R., Terkel, J. & Wollberg, Z. Retinal projections in the blind mole rat: a WGA—HRP tracing study of a natural degeneration. *Dev Brain Res* **58**, 159–170 (1991).
318. Rado R, Bronchti G, Wollberg Z, Terkel J (1992) Sensitivity to light of the blind mole rat - behavioral and neuroanatomical study. *Isr J Zool* **38**, 323-331.
319. Haim, A., Heth, G., Pratt, H. & Nevo, E. Photoperiodic effects on thermoregulation in a ‘blind’ subterranean mammal. *J Exp Biol* **107**, 59–64 (1983).
320. Necker, R., Rehkämper, G. & Nevo, E. Electrophysiological mapping of body representation in the cortex of the blind mole rat. *Neuroreport* **3**, 505–508 (1992).

321. Heil, P., Bronchti, G., Wollberg, Z. & Scheich, H. Invasion of visual cortex by the auditory system in the naturally blind mole rat. *Neuroreport* **2**, 735–738 (1991).
322. Bronchti, G., Heil, P., Scheich, H. & Wollberg, Z. Auditory pathway and auditory activation of primary visual targets in the blind mole rat (*Spalax ehrenbergi*): I. 2-deoxyglucose study of subcortical centers. *J Comp Neurol* **284**, 253–274 (1989).
323. Sanes, J. R. & Masland, R. H. The Types of Retinal Ganglion Cells: Current Status and Implications for Neuronal Classification. *Annu Rev Neurosci* **38**, 1–26 (2015).
324. Wässle, H. Parallel processing in the mammalian retina. *Nat Rev Neurosci* **5**, 747–757 (2004).
325. Williams, R. W., Strom, R. C., Rice, D. S. & Goldowitz, D. Genetic and environmental control of variation in retinal ganglion cell number in mice. *J Neurosci Official J Soc Neurosci* **16**, 7193–205 (1996).
326. Jeon, C.-J., Strettoi, E. & Masland, R. H. The Major Cell Populations of the Mouse Retina. *J Neurosci* **18**, 8936–8946 (1998).
327. Fukuda, Y., Sugimoto, T. & Shirokawa, T. Strain differences in quantitative analysis of the rat optic nerve. *Exp Neurol* **75**, 525–532 (1982).
328. Perry, V. H., Henderson, Z. & Linden, R. Postnatal changes in retinal ganglion cell and optic axon populations in the pigmented rat. *J Comp Neurol* **219**, 356–368 (1983).
329. Mills, S. L. & Catania, K. C. Identification of retinal neurons in a regressive rodent eye (the naked mole-rat). *Visual Neurosci* **21**, 107–117 (2004).
330. Molnár, Z., Kaas, J. H., Carlos, J. A. de, Hevner, R. F., Lein, E. & Němec, P. Evolution and Development of the Mammalian Cerebral Cortex. *Brain Behav Evol* **83**, 126–139 (2014).
331. Henry, E. C., Remple, M. S., O’Riain, M. J. & Catania, K. C. Organization of somatosensory cortical areas in the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*). *J Comp Neurol* **495**, 434–452 (2006).
332. Catania, K. C. & Remple, M. S. Somatosensory cortex dominated by the representation of teeth in the naked mole-rat brain. *Proc National Acad Sci* **99**, 5692–5697 (2002).
333. Oelschläger, H. H. A., Nakamura, M., Herzog, M. & Burda, H. Visual System Labeled by c-Fos Immunohistochemistry after Light Exposure in the ‘Blind’ Subterranean Zambian Mole-Rat (*Cryptomys anselli*). *Brain Behav Evol* **55**, 209–220 (2000).
334. Lee, H.-K. & Whitt, J. L. Cross-modal synaptic plasticity in adult primary sensory cortices. *Curr Opin Neurobiol* **35**, 119–126 (2015).
335. Ghazanfar, A. A. & Schroeder, C. E. Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cogn Sci* **10**, 278–285 (2006).
336. Lakatos, P., Chen, C.-M., O’Connell, M. N., Mills, A. & Schroeder, C. E. Neuronal Oscillations and Multisensory Interaction in Primary Auditory Cortex. *Neuron* **53**, 279–292 (2007).
337. Iurilli, G., Ghezzi, D., Olcese, U., Lassi, G., Nazzaro, C., Tonini, R., Tucci, V., Benfenati, F. & Medini, P. Sound-Driven Synaptic Inhibition in Primary Visual Cortex. *Neuron* **73**, 814–828 (2012).
338. Nevo, E. Mosaic Evolution of Subterranean Mammals: Tinkering, Regression, Progression, and Global Convergence. In: Begall S, Burda H, Schleich CE, editors. *Subterranean rodents: News from underground Heidelberg*: Springer. pp. 375–388, (2007).
339. Solovei, I., Kreysing, M., Lanctôt, C., Kösem, S., Peichl, L., Cremer, T., Guck, J. & Joffe, B. Nuclear Architecture of Rod Photoreceptor Cells Adapts to Vision in Mammalian Evolution. *Cell* **137**, 356–368 (2009).
340. Carter-Dawson, L. D. & Lavail, M. M. Rods and cones in the mouse retina. I. Structural analysis using light and electron microscopy. *J Comp Neurol* **188**, 245–262 (1979).
341. Buffenstein, R., Woodley, R., Thomadakis, C., Daly, T. J. M. & Gray, D. A. Cold-induced changes in thyroid function in a poikilothermic mammal, the naked mole-rat. *Am J Physiology-regulatory Integr Comp Physiology* **280**, R149–R155 (2001).
342. Ng, L., Hurley, J. B., Dierks, B., Srinivas, M., Saltó, C., Vennström, B., Reh, T. A. & Forrest, D. A thyroid hormone receptor that is required for the development of green cone photoreceptors. *Nat Genet* **27**, 94–98 (2001).
343. Yanagi, Y., Takezawa, S.-I. & Kato, S. Distinct functions of photoreceptor cell-specific nuclear

- receptor, thyroid hormone receptor beta2 and CRX in one photoreceptor development. *Invest Ophthalm Vis Sci* **43**, 3489–94 (2002).
344. Glaschke, A., Glösmann, M. & Peichl, L. Developmental Changes of Cone Opsin Expression but Not Retinal Morphology in the Hypothyroid Pax8 Knockout Mouse. *Invest Ophthalm Vis Sci* **51**, 1719 (2010).
345. Glaschke, A., Weiland, J., Turco, D. D., Steiner, M., Peichl, L. & Glosmann, M. Thyroid Hormone Controls Cone Opsin Expression in the Retina of Adult Rodents. *J Neurosci* **31**, 4844–4851 (2011).
346. Henning, Y., Mladěnková, N., Burda, H., Szafranski, K. & Begall, S. Retinal S-opsin dominance in Ansell's mole-rats (*Fukomys anselii*) is a consequence of naturally low serum thyroxine. *Sci Rep* **8**, 4337 (2018).