مقاله آموزشی

# نقش ژن Arc در حافظه

بهاره زارعی، ابوالقاسم اسماعیلی*، سید جمال مشتاقیان، سعید حبیبیان

**چکیده**

**مغز پردازش اطلاعات و ذخیره حافظه را از راه تغییر ارتباطات سیناپسی بین نورون‌ها یا انعطاف سیناپسی انجام می‌دهد. در نمونه‌های تجربی انعطاف سیناپسی، مانند تقویت بلندمدت (LTP)، پایدارسازی تغییرات سیناپسی نیازمند تولید سریع RNA و پروتئین است. ژن‌های پاسخ اولیه (IEGs) بر اثر تحریکاتی که القاءکننده LTP هستند و یا بر اثر تجربه رفتاری که به شکل‌گیری حافظه بلندمدت می‌انجامد، در نورون‌های هیپوکامپ القاء می‌شوند. در میان ژن‌های پاسخ اولیه که وابسته به فعالیت نورونی هستند، ژن Arc اهمیت ویژه‌ای دارد، چنان‌که Arc mRNA بلافاصله پس از تحریک به دندریت‌ها انتقال می‌یابد و در ناحیه سیناپسی فعال ترجمه می‌شود. تزریق الیگودئوکسی‌نوکلئوتید آنتی‌سنس Arc در هیپوکامپ به اختلال در تثبیت حافظه بلندمدت منجر می‌شود. بنابراین Arc نقش اساسی در پایدارسازی انعطاف سیناپسی وابسته به فعالیت در هیپوکامپ دارد. در این مقاله به‌طور خلاصه با نقش Arc در روند شکل‌گیری حافظه آشنا می‌شویم.**

**واژه‌های کلیدی: حافظه؛ انعطاف سیناپسی؛ ژن Arc**

## مقدمه

به تغییر رفتار در نتیجه تحریک محیطی «یادگیری» گفته می‌شود و «حافظه» مجموعه فرایندهایی است که از راه آن اطلاعات آموخته‌شده ذخیره می‌شود (۱). توانایی نورون‌ها در تغییر الگوی رونویسی در پاسخ به ورودی‌های سیناپسی، در مسیرهای نوروپلاستیک ضروری برای یادگیری و حافظه اهمیت بسیاری دارد. در حال حاضر، این فرضیه مطرح است که حافظه‌های جدید به‌صورت تغییردر کارایی سیناپسی القاءشونده بر اثر فعالیت سیناپسی کد می‌شود و پایدارسازی و حفظ این تغییرات نیازمند سنتز پروتئین است (۲تا۶). تثبیت حافظه شامل فرایندهای پایدارسازی حافظه پس از یادگیری است. به‌عبارت دیگر، فعال شدن یک نورون و پیوستن آن به تجمعات نورونی نمایانگر شکل‌گیری حافظه و آغازگر روندی برای تغییرات بلندمدت پاسخ‌های سیناپسی با هدف حفظ پیوستگی این تجمعات است. بیان ژن Arc [1] از جمله رویدادهایی است که برای حفظ ارتباطات سیناپسی به وجود آمده ضروری است (۳و۶تا۸).

## نحوه القاء ژن Arc

فعال شدن سیناپس و اتصال نوروترانسمیتر به گیرنده‌های نورون پس‌سیناپسی به ایجاد جریان کلسیم به درون سلول منجر می‌شود. این فرایند باعث فعال‌سازی آبشار انتقال سیگنال، شامل پیامبرهای ثانویه و پروتئین کینازها،

* ابوالقاسم اسماعیلی، Ph.D
بخش سلولی مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان
تلفن: ۰۳۱۱-۷۹۳۲۴۹۰ / Email: aesmaeili@biol.ui.ac.ir
تاریخ دریافت: ۸۹/۳/۱۲ تاریخ پذیرش: ۸۹/۸/۳

1. Activity-Regulated Cytoskeleton-Associated Gene



Archive of SID
www.SID.ir

می‌شود. برخی از این کینازها بیان ژن‌های هسته‌ای را تنظیم می‌کنند. از جمله، پروتئین کینازA کینازهای فعال‌شده عوامل رونویسی تنظیمی خاصی، مانند پروتئین متصل‌شونده به عنصر پاسخگو به cAMP (CREB)[2]، را در هسته مورد هدف قرار می‌دهد و سبب فعال شدن آنها می‌شود. سپس این عوامل رونویسی به پروموتور ژن‌های پاسخ اولیه اتصال می‌یابند و سبب رونویسی از این ژن‌ها می‌شوند (۲،۳،۹و۱۰).

ژن‌های پاسخ اولیه (IEGs)[3] بر اساس نحوه عملکرد در دو گروه قرارمی‌گیرند: ۱) عوامل رونویسی تنظیمی (RTFs)[4] که رونویسی از ژن‌های پایین‌دست را تنظیم می‌کنند؛ و ۲) ژن‌های پاسخ اولیه عمل‌کننده که مستقیماً عملکردهای سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. ژن Arc که با عنوان Arg3.1 نیز شناخته می‌شود، از جمله ژن‌های پاسخ اولیه عمل‌کننده است و به‌علت وابستگی شدید تنظیم بیان آن به شبکه‌های نورونی فعال‌شده بر اثر تحریک یا تجربه رفتاری، اهمیت ویژه‌ای در یادگیری و حافظه دارد (۳و۴و۷و۱۰و۱۱).

## مسیر و عملکردهای سلولی Arc

تنظیم پویای ناشی از فعالیت نورونی و جای‌گیری در نواحی فعال‌شده انشعابات دندریتی باعث می‌شود Arc به‌عنوان عامل کلیدی در انعطاف سیناپسی و شکل‌گیری حافظه بلندمدت شناخته شود (۳،۶و۹). مطالعات اولیه نشان داده است که Arc یک پروتئین سیتوزولی است و هومولوژی ضعیفی با اسپکترین دارد. توزیع درون سلولی Arc همراه با اکتین پلیمریزه در زوائد دندریتی[5] است (۲،۳و۱۲). پروتئین Arc می‌تواند از راه برهم‌کنش با پروتئین وابسته به میکروتوبول ۲ (MAP2)[6]، باعث ناپایداری اسکلت سلولی شود. چنین برهم‌کنشی برای تغییر آرایش دندریتی که برای تغییرات بلندمدت در کارایی سیناپس لازم است، اهمیت دارد. در محیط آزمایشگاه، Arc از راه برهم‌کنش با کلسیم کالمودولین کیناز II[7]، به پیشروی رشد رو به خارج استطاله‌های نورونی در سلول‌های نوروبلاستومای کشت‌شده منجر می‌شود. هم‌چنین Arc RNA در بسیاری از مناطق مرتبط با حافظه در مغز، از جمله هیپوکامپ، آمیگدالا، استرایاتوم و سرتاسر کورتکس، به‌صورت پویا تنظیم می‌شود. پروتئینArc از راه برهم‌کنش با دینامین ۲[8] و اندوفیلین ۳[9] اندوسیتوز گیرنده‌های AMPA[10] را تسهیل می‌کند و در تنظیم تعداد این گیرنده‌ها در سیناپس نقشی حیاتی دارد، به‌طوری‌که مهار فعالیت نورونی توسط تترودوتوکسین[11] که کاهش بیان Arc را به‌دنبال دارد، سبب افزایش بیان سطحی گیرنده‌های AMPA می‌شود. تعدیل گیرنده‌های AMPA در سیناپس از جمله فرایندهایی است که به تقویت بلندمدت (LTP)[12] می‌انجامد (۱تا۳،۸،۱۲،۱۳و۱۴).

## نقش Arc در تثبیت تقویت بلندمدت (LTP)

مطالعاتی که با استفاده از الیگودئوکسی‌نوکلئوتید آنتی‌سنس Arc صورت‌گرفته، نشان داده است که سنتز اولیه Arc برای بروز تقویت بلندمدت (LTP) ضروری است، در حالی‌که سنتز تأخیری آن جهت تثبیت تقویت بلندمدت (LTP) اهمیت دارد. تزریق آنتی‌سنس در حین مرحله اولیه LTP (۱۵دقیقه پس از تحریک) به مهار موقتی LTP هم‌زمان با مهار سنتز Arc منجر می‌شود. اما کاربرد آنتی‌سنس ۲ ساعت پس از تحریک به معکوس شدن سریع و دائمی LTP و مهار بیان Arc mRNA می‌انجامد (۱۵). تثبیت LTP به‌شدت تحت تأثیر رویدادهای سیگنال‌رسانی است که پس از القاء Arc mRNA آغاز می‌شود. یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی این فرایند BDNF[13] است. در واقع عملکرد Arc در تثبیت LTP یک فرایند دو مرحله‌ای است که طی آن فعال شدن ترجمهArc، تثبیت LTP وابسته به Arc را به‌دنبال دارد. محرک خارجی ممکن است سبب فعال‌سازی گیرنده‌های پس‌سیناپسی NMDR[14] و تیروزین کیناز B شود و متعاقب آن، اتصال گلوتامات و BDNF به این گیرنده‌ها به رونویسی و ترجمه Arc منجر می‌شود (۲و۱۲).

در شکل ۱ نحوه وابستگی LTP به رونویسی و ترجمه ژن Arc نشان داده شده است. شکل‌گیری مرحله تأخیری LTP، علاوه‌بر بیان ژن، نیازمند برخی تغییرات ساختاری، شامل بروز تراکم پس‌سیناپسی و بزرگ شدن زوائد دندریت‌های پس سیناپسی و تجمع F–اکتین، است. ادامه ترجمه Arc برای چنین تغییرات ساختاری ضروری است. کوفیلین[15] که یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی F–اکتین در زواید دندریتی است و در حالت فسفریله، سبب پلیمریزاسیون F اکتین می‌شود، فسفریلاسیون وابسته به Arc دارد (۱۲).

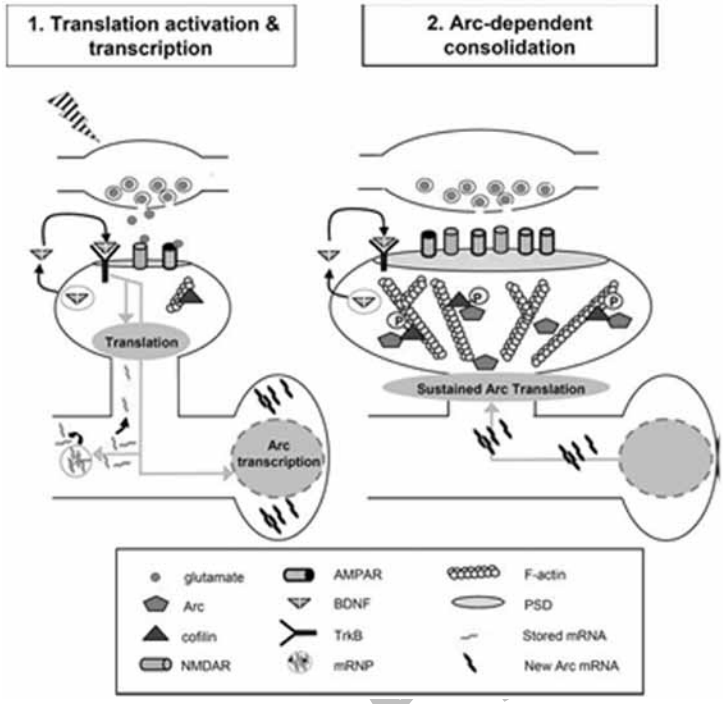
## چگونگی تنظیم بیان Arc در نورون‌های هیپوکامپ

با استفاده از catFISH[16] بررسی تاریخچه فعالیت نورونی ممکن شده است. این فن امکان تفکیک در سطح سلولی و تشخیص بیان موقت ژنی را که برخاسته از القاء سریع، هماهنگ و محدود ژن‌های پاسخ اولیه پس از

2. cAMP Response Element-Binding Factor
3. Immediate Early Genes
4. Regulatory Transcription Factor
5. Dentritic Spines
6. Microtubule Associated Protein 2
7. Calcium/Calmodulin Kinase II
8. Dynamin 2
9. Endophilin 3
10. 2-Amino-3-(5-Methyl-3-oxo-1,2-oxazol-4-yl)Propanoic Acid
11. Tetrodotoxin
12. Long Term Potentiation
13. Brain Derived Neurotrophic Factor
14. N-Methyl D-Aspartate
15. Cofilin
16. Cellular Compartment Analysis of Temporal Activity by Fluorescence in Situ Hybridization



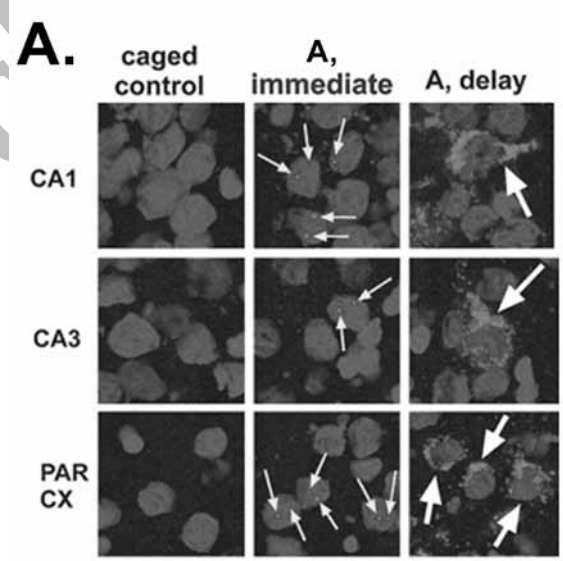
Archive of SID
www.SID.ir




**شکل۱:** چگونگی تنظیم بیان Arc در نورون‌های هیپوکامپ. در این الگوی دو مرحله‌ای، فعال شدن ترجمه با تثبیت وابسته به Arc دنبال می‌شود. ادامه ترجمه Arc در دندریت‌ها برای فسفریلاسیون کوفیلین و تجمع F–actin ضروری است (۱).

فعالیت سیناپسی است، را فراهم کرده است. همان‌طور که در شکل ۲ دیده می‌شود، تقریباً ۲ تا ۱۵ دقیقه پس از تحریک، Arc RNA در هسته پدید می‌آید که نماینده جایگاه‌های ژنومی رونویسی است. حدود ۲۰ تا ۴۵ دقیقه پس از القاء، mRNA پردازش‌شده در سیتوپلاسم ظاهر می‌شود.

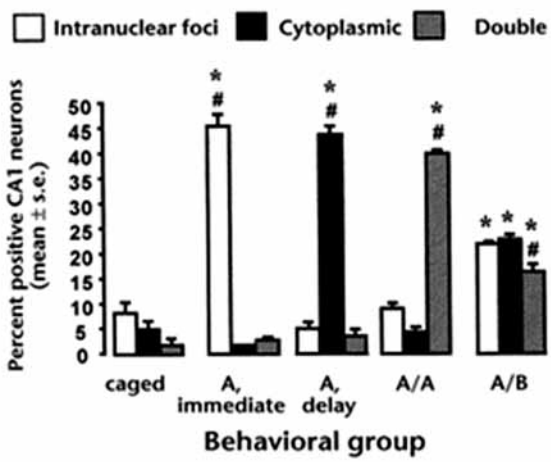
از آنجایی‌که زمان سیگنال FISH برای mRNA Arc در هسته با سیتوپلاسم متفاوت است، تاریخچه فعالیت نورون‌های منفرد در دو زمان متفاوت قابل ارزیابی است (۳،۹و۱۶).




**شکل۲:** تجمعات نورونی کدکننده محیط‌های مجزا و زمان القاء Arc RNA در نواحی مختلف مغز (CA۱، CA۳ و کورتکس حاشیه‌ای) به‌دنبال قرارگیری در محیط جدید. رنگ‌آمیزی Arc RNA با فلوروکروم (قرمز) و هسته‌ها با DAPI (آبی). پیکان‌های کوچک Arc هسته‌ای و پیکان‌های بزرگ Arc سیتوپلاسمی را نشان می‌دهد (۹).



Archive of SID
www.SID.ir




**شکل۳:** الگوی متفاوت فعال شدن نورون‌ها (بیان Arc)، درمحیط (A←A) نسبت به (B←A) بیانگر این است که رونویسی Arc در CA1 اختصاصاً به‌علت تجربه رفتاری بوده است. برای توضیحات بیشتر به متن مراجعه شود (۹).

به عنوان نمونه، الگوی فعال شدن Arc در رت‌هایی که دو بار در معرض یک محیط مشابه قرار گرفتند، با رت‌هایی که در معرض دو محیط متفاوت قرار داده شدند، مقایسه شد. بر اساس یافته‌های نوروفیزیولوژیک، هنگام قرارگیری در یک محیط جدید، نسبتی از نورون‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ فعال می‌شوند. اگر رت‌ها دوباره در محیط مشابهی قرار گیرند، دوباره همان سلول‌ها فعال می‌شوند، درحالی‌که قرارگیری در محیط جدید به فعال شدن سلول‌های متفاوتی منجر خواهد شد. گوزوفسکی[17] و همکاران نشان دادند که در گروهی از موش‌ها که دو بار در محیط مشابهی قرار گرفتند (A←A)، سلول‌هایی که در محیط اول فعال شدند (سیگنال Arc سیتوپلاسمی)، در محیط دوم مجدداً فعال می‌شوند (سیگنال Arc هسته‌ای). بنابراین، مطابق آنچه در شکل ۳ دیده می‌شود، درصد قابل توجهی از سلول‌ها (۴۰٪) Arc را هم در هسته و هم در سیتوپلاسم بیان می‌کنند. اما در گروهی که در محیط متفاوتی قرار گرفتند (B←A)، در محیط اول برخی از سلول‌ها (سیگنال Arc سیتوپلاسمی) و در محیط دوم سلول‌های متفاوتی فعال می‌شوند (سیگنال Arc هسته‌ای). بنابراین گروهی از سلول‌ها Arc را فقط در هسته (۲۳٪)، گروهی فقط در سیتوپلاسم (۲۲٪)، و نسبت کمتری از سلول‌ها Arc را هم در هسته و هم در سیتوپلاسم (۱۶٪) بیان می‌کنند (۹).

الگوی متفاوت فعال شدن نورون‌ها (بیان Arc)، درمحیط (A←A) نسبت به (B←A) روشن می‌سازد که رونویسی Arc در نورون‌های CA1 با پردازش اطلاعات مرتبط است و نمی‌توان آن را به‌عنوان یک پاسخ غیراختصاصی به تنش یا فعالیت حرکتی در نظر گرفت (۳و۹).

## بیان ژنی وابسته به تجربه رفتاری در تثبیت حافظه و بازیابی حافظه

همان‌طور که در بخش‌های قبلی گفته شد، Arc نقشی کلیدی در حفظ تغییرات سیناپسی و تثبیت حافظه بلندمدت دارد. علاوه‌بر این، بیان ژن Arc به‌شدت در ارتباط با الگوهای مشخص فعالیت نورونی در تجربیات رفتاری صورت‌گرفته در جوندگانی چون رت است. بنابراین، Arc در تجمعات نورونی مشخصی که مرتبط با رمزگذاری اطلاعات جدید است، القاء می‌شود و بیان آن برای تثبیت چنین اطلاعاتی ضروری است. این یافته‌ها در تطابق با این باور است که آموخته‌های جدید فرایندهای انعطاف‌پذیری را به‌کار می‌گیرد، مانند فرایندهایی که نیازمند تغییراتی در سطح ژنومیک و پروتئومیک است. اما آیا بازیابی حافظه از مدارهای تثبیت‌شده و پایا، از فرایندهای مولکولی مشابهی استفاده می‌کند؟ یافته‌ها در مورد ژن Arc نشان می‌دهد که فعال شدن رونویسی Arc در نورون‌های هیپوکامپ با قرارگیری مکرر در معرض محیط مشابه، در حالت افزایش‌یافته باقی می‌ماند. بنابراین، بیان ژن، هماهنگ با فعالیت نورونی باقی‌مانده و تمایزی بین فعالیت نورونی حاصل از آموخته‌های جدید با فعالیت نورونی مربوط به بازیابی حافظه قائل نمی‌شود (۳،۱و۹).

از جمله روش‌های ارزیابی حافظه و ژن‌ها و پروتئین‌های مؤثر استفاده از ماز است که دو شکل ماز شعاعی و ماز آبی دارد. در ماز آبی رت‌ها یاد می‌گیرند که موقعیت یک سکوی غوطه‌ور در آب را شناسایی کنند. در هر آزمون رت‌ها تا زمان رسیدن به سکو یا حداکثر ۶۰ ثانیه در ماز آبی قرار داده می‌شوند. در آزمایشی تعداد مشخصی رت به‌صورت زیر گروه بندی شدند: ۱) گروه شاهد در قفس؛ ۲) رت‌هایی که یک مرحله در ماز آبی قرار داده شدند؛ ۳) رت‌هایی که ۷ مرحله در ماز قرار داده شدند؛ و ۴) رت‌هایی که ۶ بار در ماز با موقعیت ثابت سکو و یک بار در ماز با موقعیت جدید سکو قرار داده شدند. مراحل مختلف یادگیری و حافظه که در این گروه‌ها بررسی می‌شود، به این ترتیب است: گروه ۲ یادگیری یک مهارت جدید، گروه ۳ بازیابی پایدار

17. Guzowski



Archive of SID
www.SID.ir

حافظه و گروه ۴ حذف حافظه قبلی هم‌زمان با یادگیری جدید.

۳۰ دقیقه پس از هر آزمون هیپوکامپ خلفی رت‌ها جدا شده، مقدار مساوی RNA استخراج‌شده متعلق به هرگروه ترکیب شد تا برای هر گروه یک منبع RNA به‌دست آید. مقدار بیان ژن Arc در هر گروه با استفاده از فن protection assay RNase تعیین شد.

نتایج به‌دست آمده به شرح زیر است:

بیان Arc در سلول‌های CA1 ، CA2 و Dentate gyrus، هر سه گروهی که در معرض محیط یادگیری قرار گرفته بودند، نسبت به رت‌های شاهد، افزایش قابل توجهی داشت که بیانگر نقش ژن Arc در تغییرات نوروپلاستیک در این جمعیت‌های سلولی است (شکل۴A) (۹و۱۷).

سطح بیان Arc هیپوکامپ در گروه ۳ (گروهی که ۷ بار در معرض محیط یادگیری قرار داشتند) کمتر از گروه ۲ (گروهی که تنها یک بار در معرض محیط یادگیری قرار داشتند) بود.

سطح بیان Arc هیپوکامپ در گروه ۴ (رت‌هایی که ۶ بار در ماز با موقعیت ثابت سکو و بار آخر در ماز با موقعیت جدید سکو قرار داده شدند) بیشتر از گروه ۳ و قابل مقایسه با گروه ۲ بود. این یافته‌ها با نتایج به‌دست‌آمده برای ژن‌های پاسخ اولیه zif268 و c-fos نیز قابل مقایسه است (شکل۴B).

مقدار بیان Arc با مهارت[18] رت‌ها در ماز آبی رابطه مستقیم داشته است. چنان‌که رت‌هایی با عملکرد بهتر، بیان بالاتری از Arc را در نورون‌های هیپوکامپ نشان داده‌اند. به‌عبارت دیگر، رت‌هایی که فعالیت بیشتری از نورون‌های هیپوکامپ (بیان بیشتر ژن Arc) در آنها تشخیص داده شد، عملکرد بهتری در ماز داشتند.

–ادامه بیان Arc در گروه ۳ نشانه این است که بازیابی حافظه شامل فعال شدن فرایندهای سلولی مشابه با اولین مرحله یادگیری است.

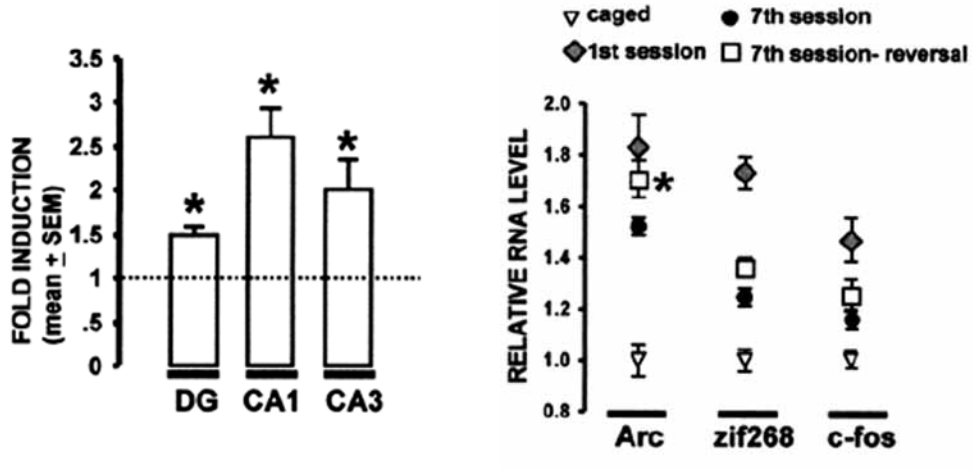
–کاهش بیان Arc در گروه ۳ نسبت به گروه ۲، به این دلیل است که پس از این مرحله رت‌ها به‌علت آشنایی با محیط مجبور به کاوش کمتری در محیط بودند و در نتیجه، نورون‌های کمتری فعال می‌شوند.

–افزایش بیان Arc در رت‌های گروه ۴ که در مرحله آخر موقعیت جدیدی از سکو را شناسایی می‌کنند، به‌دلیل پیوستن نورون‌های بیشتر جهت پردازش و رمزگذاری این اطلاعات است (۳،۷،۹و۱۸).

## نتیجه‌گیری

بیان Arc در نورون‌ها وابسته به فعالیت نورونی است و ۵ تا ۱۵ دقیقه پس از تحریک سلولی رونویسی از آنها صورت می‌گیرد. Arc یکی از ژن‌های پاسخ اولیه عمل‌کننده است که می‌تواند الگوهای فعالیت نورونی را به حالت‌های مختلف انعطاف‌پذیری سیناپسی وابسته به سنتز پروتئین ترجمه کند. شواهد اخیر نشان می‌دهد که سنتز، جای‌گیری، ترجمه و متابولیسم Arc در نورون‌ها به‌شدت تنظیم‌شده است. Arc شاخص فعالیت نورونی برای تشخیص تجمعات نورونی فعال است.

اختلال در یادگیری و حافظه رت‌هایی که بیان Arc در آنها از راه به‌کارگیری الیگودئوکسی‌نوکلئوتید آنتی‌سنس مهار شده است، ضرورت Arc را در شکل‌گیری، تثبیت و بازیابی حافظه نشان می‌دهد.




A B

**شکل۴:** A. افزایش بیان Arc در در سلول‌های CA2 ، CA1 و Dentate gyrus، در گروه‌هایی که در معرض محیط یادگیری قرار گرفته بودند. B. مقایسه بیان سه ژن پاسخ اولیه (c-fos, zif268 و Arc) در ۴ گروه رفتاری متفاوت (۳ و۹).

18. Task Proficiency



www.SID.ir

## References


1. Sweatt JD. Mechanisms of Memory. Amsterdam: Elsevier; 2003. p.400

2. Flavell SW, Greenberg ME. Signaling mechanisms linking neuronal activity to gene expression and plasticity of the nervous system. Neuroscience 2008;31:563-90.

3. Miyashita T, Kubik S, Lewandowski G, et al. Networks of neurons, networks of genes: an integrated view of memory consolidation. Neurobiology of Learning and Memory 2008;89:269–84.

4. Ramirez-Amaya V, Vazdarjanova A, Mikhael D, et al. Spatial exploration-induced Arc mRNA and protein expression: evidence for selective, network-specific reactivation. The Journal of Neuroscience 2005;25(7):1761–8.

5. Richter JD, Klann E. Making synaptic plasticity and memory last: mechanisms of translational regulation. Genes & Development 2009;23:1-11.

6. Tzingounis AV, Nicoll RA. Arc/Arg3.1 Linking gene expression to synaptic plasticity and memory. Neuron 2006;52:403-7.

7. Guzowski JF, Setlow B, Wagner EK, et al. Experience-dependent gene expression in the rat hippocampus after spatial learning: a comparison of the immediate-early genes Arc, c-fos, and zif268. The Journal of Neuroscience 2001;21(14):5089–98.

8. Plath N, Ohana O, Dammermann B, et al. Arc/Arg3.1 is essential for the consolidation of synaptic plasticity and memories. Neuron 2006;52:437–44.

9. Guzowski JF. Insights into immediate-early gene function in hippocampal memory consolidation using antisense oligonucleotide and fluorescent imaging approaches. Hippocampus 2002;12:86-104.

10. Lanahan A, Worley P. Immediate-early genes and synaptic function. Neurobiology of Learning and Memory 1998;70:37–43.

11. Kubik S, Miyashita T, Guzowski JF. Using immediate-early genes to map hippocampal subregional functions. Learning and Memory 2007;14:758-70.

12. Bramham CR, Worley PF, Moore MJ, et al. The immediate early gene Arc/Arg3.1: regulation, mechanisms, and function. The Journal of Neuroscience 2008;1228(46):11760–7.

13. Gusev PA, Cui CH, Alkon DL, et al. Topography of Arc/Arg3.1 mRNA expression in the dorsal and ventral hippocampus induced by recent and remote spatial memory recall: dissociation of CA3 and CA1 Activation. The Journal of Neuroscience 2005;25(41):9384–97.

14. Guzowski JF, Miyashita T, Chawla MK, et al. Recent behavioral history modifies coupling between cell activity and Arc gene transcription in hippocampal CA1 neurons. PNAS 2006;103:1077–82.

15. Guzowski JF, Lyford GL, Stevenson GD, et al. Inhibition of activity-dependent Arc protein expression in the rat hippocampus impairs the maintenance of long-term potentiation and the consolidation of long-term memory. The Journal of Neuroscience 2000;20(11):3993–4001.

16. Vazdarjanova A, McNaughton BL, Barnes CA, et al. Experience-dependent coincident expression of the effector immediate-early genes Arc and Homer 1a in hippocampal and neocortical neuronal networks. The Journal of Neuroscience 2002;22(23):10067–71.

17. Guzowski JF, McNaughton BL, Barnes CA, et al. Environment-specific expression of the immediate-early gene Arc in hippocampal neuronal ensembles. Nature neuroscience 1999;2(12):1120-4.

18. Dubreuil D, Tixier C, Dutrieux G. et al. Does the radial arm maze necessarily test spatial memory? Neurobiology of Learning and Memory 2003;79:109–17.


Archive of SID



www.SID.ir