

# 中老年期 CD-1 小鼠海马突触蛋白 Arc 含量改变 及其与认知功能下降的相关性研究

张折折<sup>1</sup>, 吴永芳<sup>2</sup>, 李学伟<sup>3</sup>, 曹磊<sup>4</sup>, 陈贵海<sup>2\*</sup>, 王芳<sup>1\*</sup>

(1. 安徽医科大学第一附属医院神经内科, 合肥 230022; 2. 安徽医科大学附属巢湖医院神经内科(睡眠障碍科), 合肥 238000;  
3. 南华大学附属第一医院神经内科, 衡阳 421001; 4. 安徽医科大学第二附属医院神经内科, 合肥 230601)

**摘要:** 探究中老年 CD-1 小鼠海马突触蛋白 Arc 含量的改变及其与空间学习记忆能力下降的相关性。选取 3 月龄和 15 月龄 CD-1 小鼠各 10 只(雌雄各半), 用 Morris 水迷宫和免疫组织化学法分别检测其空间学习记忆能力和海马 Arc 蛋白相对含量。与 3 月龄相比, 15 月龄鼠在 Morris 水迷宫学习期游泳路程延长 ( $F_{(1,16)}=5.338, P<0.05$ ), 记忆期靶象限内游泳路程百分比下降 ( $F_{(1,16)}=78.013, P<0.01$ ), 海马 CA1 和 CA3 区 Arc 水平增加 ( $P<0.05$ )。相关分析显示 15 月龄鼠海马 CA1、CA3 和 DG 区 Arc 相对含量与学习期游泳路程正相关 ( $P<0.05$ ), CA3、DG 区 Arc 含量还与记忆期靶象限游泳路程百分比负相关 ( $P<0.05$ )。中老年 CD-1 小鼠海马 Arc 含量呈亚区特异性增高, 可能涉及其空间学习记忆损害。

**关键词:** 小鼠; 衰老; Arc 蛋白; 学习记忆

中图分类号: R339.38; S865.13

文献标识码: A

文章编号: 1672-352X (2019)03-0405-05

## Change of synaptic protein Arc in hippocampus and its correlation with cognitive impairment in middle-aged CD-1 mice

ZHANG Zhezhe<sup>1</sup>, WU Yongfang<sup>2</sup>, LI Xuewei<sup>3</sup>, CAO Lei<sup>4</sup>, CHEN Guihai<sup>2</sup>, WANG Fang<sup>1</sup>

(1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

2. Department of Sleep Disorders, the Affiliated Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei 238000;

3. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001;

4. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

**Abstract:** This study explored the effect of Arc and its correlation with the impairment of spatial learning and memory in aged CD-1 mice. Ten CD-1 mice (5 males and 5 females) were selected from 3- and 15-month old respectively. The abilities of spatial learning and memory were accessed with Morris water maze (MWM), and the relative content of synaptic protein Arc in hippocampus were detected using immunohistochemical method. The results indicated that the swimming distance during the learning phase was significantly longer and the percentage of distance during the probe phase was significantly less in the 15-month mice than those in the 3-month old mice ( $F_{(1,16)}=5.338, P<0.05$ ;  $F_{(1,16)}=78.013, P<0.01$ ). The 15-month old mice had significantly higher Arc in the CA1 and CA3 subregions of hippocampus than the 3-month mice ( $P<0.05$ ). In the mice aged at 15-month old, the Arc level in the CA1, CA3 and DG positively correlated with the learning swimming distance ( $P<0.05$ ), and the DG and CA3 negatively correlated with the probe percentage of distance within the target quadrant ( $P<0.05$ ). Our findings suggested that the Arc level of hippocampus increased in a subregion-specific manner, which might be involved in the impairment of spatial learning and memory in middle-aged CD-1 mice.

**Key words:** mouse; aging; Arc; learning and memory

收稿日期: 2018-10-29

基金项目: 国家自然科学基金(81671316), 国家自然科学基金青年基金(81301094)和安徽省自然科学基金(1708085QH182)共同资助。

作者简介: 张折折, 硕士研究生。E-mail: zhangzz1003@163.com

\* 通信作者: 陈贵海, 博士, 教授, 博士生导师。E-mail: doctorcgh@163.com;

王芳, 博士, 副教授。E-mail: doctorwangfang2006@163.com

认知功能减退是人类衰老过程中最常见的症状之一,尤其是海马依赖的空间学习记忆能力<sup>[1]</sup>。然而,衰老相关性认知功能减退的神经生物学机制尚未完全明确。研究表明突触功能随着衰老而广泛损害,可能导致海马活动异常,最终导致认知障碍<sup>[2]</sup>。活动调节性细胞骨架相关蛋白(activity-regulated cytoskeleton-associated protein, Arc)是一种穿梭于树突和胞核隔室的蛋白(由一种即刻早期基因编码),对突触可塑性和突触的消除至关重要<sup>[3-4]</sup>。Arc是记忆巩固所必需的蛋白之一,通过调节神经元突触可塑性,控制着谷氨酸 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基(-4-异噁唑丙酸)型(AMPA)受体的运输,涉及突触强度和长期突触可塑性<sup>[5-6]</sup>。研究提示 Arc 的表达异常可能会改变突触可塑性,进而影响学习记忆能力。比如,高水平的 Arc 使表面 AMPA 受体减少,进而通过诱导长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)的高活性模式影响学习记忆期间信息的存储<sup>[7-8]</sup>。Kelly 等<sup>[9]</sup>发现转基因小鼠中 Arc 升高可能通过改变棘突形态而干扰学习能力。然而, Arc 蛋白在正常衰老小鼠中的表达及其与衰老相关认知功能改变的相关性研究均未见报道。因此,本研究旨在探讨中老年 CD-1 小鼠海马 Arc 含量的变化及其与学习记忆能力改变之间的相关性。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

本研究所用实验动物均合格(NO.43004700010-146)。CD-1 小鼠(6~8周)购自于湖南省斯莱克景达实验动物有限公司(普通级)。在本实验室动物房内饲养,自由饮食,室温(23±1)℃,湿度(55±5)%,明暗周期12h。将小鼠随机分两组,每组10只(雌雄各半),分别饲养至3月和15月龄时进行行为学检测。实验前剔除有显著缺陷的小鼠。本研究实验遵从安徽医科大学动物伦理委员会要求,审核批准(LLSC20160165)。

### 1.2 行为学检测

采用 Morris 水迷宫(MWM)检测空间学习记忆能力<sup>[10]</sup>。定位航行期(学习期):首次测试开始前,小鼠先在平台上休息30s。每次测试小鼠面朝池壁随机从不同的象限投入水中,小鼠在规定的时间内(60s)内爬上平台或未找到平台,均让其在平台上休息30s再放回笼。每天4次测试,每次测试间歇15min,实验持续7d。空间探索期(记忆期):在上述实验的最后一天,每只小鼠完成4次测试后撤走平台。小鼠休息30min后再从靶象限的相对象

限入水探索60s。因游泳路程指标能更好地反映中老年小鼠学习期的学习能力<sup>[11]</sup>,故用平均游泳路程作为学习能力指标,用在靶象限内的游泳路程占总游泳路程的百分比作为记忆成绩指标。

### 1.3 标本制备

为避免行为学测试对蛋白表达的影响,在任务结束后15d将小鼠引颈脱臼处死,在冰上迅速取脑,将右脑于4%的多聚甲醛溶液中固定,脱水、浸蜡、包埋。蜡块经-20℃冷冻后,3- $\mu$ m连续冠状切片(LEICA RM 2135,德国)进行免疫组化分析。

### 1.4 免疫组织化学染色及摄片

采用链霉亲和素-生物素复合素法(SABC)进行免疫组化检测。脑组织切片、常规脱蜡,灭活内源性过氧化物酶,微波修复抗原,5%小牛血清封闭后加入 Arc 兔抗体(Proteintech, 16290-1-AP, 1:200)4℃过夜。随后复温,冲洗,加入羊抗兔 IgG (Zsbio, ZB2301)。再次冲洗后加入 SABC 液 37℃温箱孵育 20 min。PBS 冲洗 3 遍后加入 DAB 显色。最后脱水、中性树胶封片。用数字扫描仪(Pannoramic MIDI)(4×10倍)拍摄海马整体,然后用 10×20 倍显微镜分别对海马 CA1、CA3、DG 区的细胞层进行拍摄。应用 Image Pro Plus 6.0 图像分析软件进行图像分析(质控标准参见文献<sup>[12]</sup>)。海马各亚区的平均光密度值(average optical density, AOD)(即测定区的平均光密度=测定区的综合光密度/测定区的面积)作为 Arc 相对含量进行统计分析。

### 1.5 统计学处理

因所有资料均符合正态分布,故采用均数±标准差表示。MWM 检测的学习成绩用重复测量方差分析检验,记忆成绩及 Arc 相对含量采用两因素方差分析法检验。采用 Pearson 相关分析法分析 Arc 各亚区相对含量与行为学数据之间的相关性。检验水准设定为  $\alpha=0.05$ , 双侧检验。统计学处理借助 SPSS19.0 完成。

## 2 结果与分析

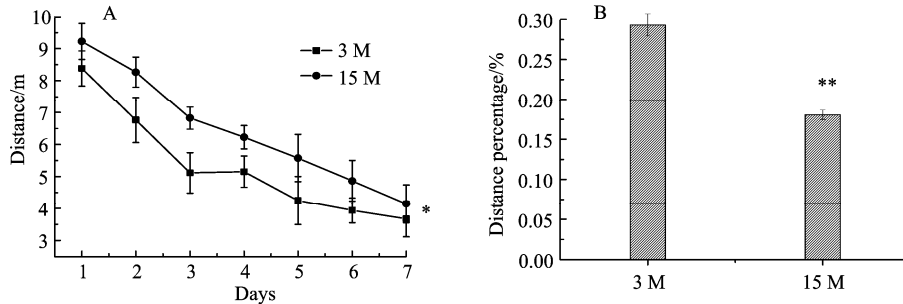
### 2.1 MWM

在学习期,3月龄和15月龄鼠游泳路程( $F_{(18,108)}=26.023, P<0.01$ )随天数的增加而下降,不同性别小鼠游泳路程无显著差异( $F_{(1,16)}=0.528, P=0.478$ )。15月龄鼠的游泳路程显著长于3月龄鼠( $F_{(1,16)}=5.338, P=0.035$ ;图1A)。性别×月龄的交互作用对游泳路程有显著影响( $F_{(1,16)}=4.904, P=0.042$ ),即15月龄雌鼠的游泳路程显著长于3月龄雌鼠( $P=$

0.042)。性别×天、天×月龄、性别×月龄×天的交互作用对路程均无显著影响 ( $P > 0.05$ )。

在记忆期, 年龄 ( $F_{(1,16)} = 78.013, P = 0.000$ ) 和性别 ( $F_{(1,16)} = 4.892, P = 0.042$ ) 均显著影响靶象限

内游泳路程百分比, 即 15 月龄鼠靶象限游泳路程百分比显著低于 3 月龄鼠, 且雌鼠和雄鼠均有贡献 ( $P_s < 0.01$ ; 图 1B)。性别×月龄的交互作用对靶象限内路程百分比无显著影响 ( $F_{(1,16)} = 3.948, P > 0.05$ )。

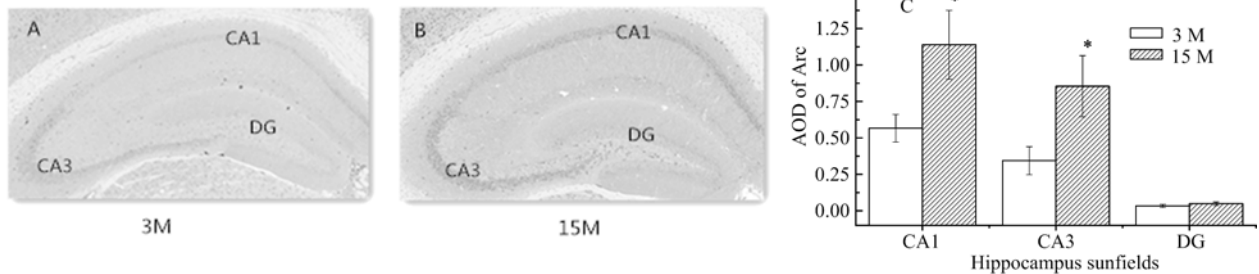


(A) 学习期的游泳路程; (B) 记忆期在靶象限内的路程百分比

(A) The distance for different-age mice during the learning phase; and (B) the percentage of distance for different-age mice within the target quadrant during the memory phase; \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

图 1 CD-1 小鼠在 MWM 任务中学习记忆能力评估成绩比较

Figure 1 Spatial learning and memory ability assessed by MWM task in CD-1 mice



(A)、(B) 为低倍镜下不同年龄鼠海马图; (C) 为不同年龄 CD-1 小鼠海马各亚区 Arc 相对含量

The images under low-magnification in the hippocampus (A and B) ( $\times 40$ ) and (C) the Arc levels in the hippocampal subregions of CD-1 mice at different ages; \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

图 2 不同年龄 CD-1 小鼠海马 Arc 的免疫反应性

Figure 2 The immune-reactivity of Arc in the hippocampal subregions of CD-1 mice with different ages

表 1 CD-1 小鼠海马各亚区 Arc 相对含量与 MWM 行为学相关性分析

月龄 Ages	任务期 Phases	成绩 Performances	Arc 蛋白 Arc protein $r(p)$		
			CA1	CA3	DG
所有小鼠 All mice	学习 Learning	游泳路程 Distance	0.815(0.000)**	0.833(0.000)**	0.610(0.004)**
	记忆 Memory	路程百分比 Percentage of distance	-0.554(0.011)*	-0.531(0.016)*	-0.367(0.111)
3 月龄 3M	学习 Learning	游泳路程 Distance	0.833(0.003)**	0.655(0.04)*	0.374(0.286)
	记忆 Memory	路程百分比 Percentage of distance	-0.350(0.321)	-0.158(0.664)	-0.296(0.406)
	记忆 Memory	路程百分比 Percentage of distance	-0.350(0.321)	-0.158(0.664)	-0.296(0.406)
15 月龄 15M	学习 Learning	游泳路程 Distance	0.813(0.004)**	0.903(0.002)**	0.757(0.011)*
	记忆 Memory	路程百分比 Percentage of distance	-0.584(0.076)	-0.648(0.043)*	-0.671(0.034)*
	记忆 Memory	路程百分比 Percentage of distance	-0.584(0.076)	-0.648(0.043)*	-0.671(0.034)*

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ .

## 2.2 海马不同亚区 Arc 水平

特异性的 Arc 着色主要在海马 CA1 和 CA3 细胞层中, 其他层和齿状回 (DG) 内仅有淡染 (图

2A-B)。图像分析表明 Arc 在 15 月龄鼠海马 CA1 和 CA3 区的表达水平显著高于在 3 月龄鼠 ( $F_{(1,16)} = 5.677, P < 0.05$ ;  $F_{(1,16)} = 5.002, P < 0.05$ ), 而

在 DG 区年龄差异无显著性 ( $F_{(1,16)}=0.96, P>0.05$ ) (图 2C)。性别×月龄的交互作用对 Arc 在海马各亚区的表达无显著影响 ( $P>0.05$ )。

### 2.3 空间学习记忆能力与海马 Arc 含量的相关性

将 MWM 的平均游泳路程和靶象限路程百分比与所有小鼠海马各亚区 Arc 的相对含量进行相关性分析。结果 (表 1) 显示, 所有小鼠海马 CA1、CA3 和 DG 区 Arc 的相对含量与学习期的游泳路程呈正相关 ( $P<0.01$ ), CA1 和 CA3 区 Arc 的相对含量与记忆期靶象限的路程百分比呈负相关 ( $P<0.05$ )。分开年龄考察, 3 月龄海马 CA1 和 CA3 区 Arc 相对含量与学习期的游泳路程呈正相关 ( $P<0.05$ ), 而与记忆期的路程百分比无显著相关性 ( $P>0.05$ )。在 15 月龄鼠, 不但海马 CA1、CA3 和 DG 区的 Arc 相对含量与学习期的游泳路程呈正相关 ( $P<0.05$ ), 而且 CA3 和 DG 区的 Arc 含量与记忆期靶象限内的游泳路程百分比呈负相关 ( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

年龄相关性认知减退是人和动物普遍存在的现象, 而以海马依赖的空间性学习记忆能力损害出现最早<sup>[13]</sup>。既往研究提示早中期即可出现年龄相关性空间学习记忆能力损害, 如用六臂放射状水迷宫测试的 3 月龄 SMP8 小鼠 (平均半寿期 10 月) 和 12 月龄 CD-1 小鼠 (平均半寿期 18 个月) 成绩随着年龄增长而学习记忆能力下降<sup>[14-16]</sup>。本研究用 MWM 检测空间学习记忆能力, 结果显示 15 月龄 CD-1 小鼠有明确的学习记忆能力减退, 即 15 月龄鼠比 3 月龄鼠的学习期游泳路程显著延长 ( $F_{(1,16)}=5.338, P=0.035$ ), 记忆期靶象限内游泳路程百分比显著降低 ( $F_{(1, 16)}=78.013, P=0.000$ )。

越来越多的证据表明突触蛋白水平的改变在突触可塑性中起关键作用。海马特异性突触蛋白的改变直接涉及年龄相关性空间学习记忆能力下降<sup>[16]</sup>。因此, 突触前和突触后蛋白在表达上的改变可用来反映突触可塑性能力<sup>[17]</sup>。即刻早期基因 Arc 在海马中受神经元活动的高度调节, 对衰老期间正常的学习和记忆功能具有重要意义<sup>[5,18]</sup>。大量研究表明 Arc 对维持突触长时程增强 (一种突触可塑性的电生理指标) 及记忆巩固至关重要<sup>[19]</sup>。Arc 基因在胞体完成转录后, 其 mRNA 被转运到神经元突起的局部突触活动位点翻译。Arc 蛋白可特异地直接调节突触后膜上 AMPA 受体的丰度。通过刺激 AMPA 受体的内吞作用, Arc 减少了 AMPA 受体在突触后膜表面的表达, 从而削弱了突触传递<sup>[20-22]</sup>。研究表明,

给予老年大鼠 AMPA 受体的正变构调节剂有助于恢复年龄相关记忆和突触增强的缺陷<sup>[23]</sup>。因此, Arc 调节突触 AMPA 受体含量可能是影响衰老过程中学习记忆能力减退的关键机制之一<sup>[7]</sup>。已有证据表明海马突触蛋白 Arc 表达的改变会对学习记忆能力产生影响, 但结论并不一致。比如, 敲除 Arc / Arg3.1 基因的小鼠表现出空间学习策略和长期记忆受损, 伴随长时程增强效应不能得到稳定而持久地巩固<sup>[24]</sup>。但是, 过表达 Arc 的转基因小鼠也显示学习能力的减退, 同时棘突形态变化 (导致皮质和海马连接丧失)<sup>[9,19]</sup>。所以, Arc 表达水平与学习记忆能力间的关系可能符合倒 U 曲线。本研究首次发现中老年 CD-1 小鼠海马 CA1 和 CA3 区 Arc 含量升高, 表现为 15 月龄小鼠的 Arc 含量显著高于 3 月龄小鼠 ( $F_{(1,16)}=5.677, P<0.05; F_{(1,16)}=5.002, P<0.05$ )。

海马各亚区在突触信息传递过程中的作用存在一定差异性, 可能导致海马不同亚区参与认知功能作用有所不同。比如, CA3 区参与经典的三突触通路信息传递 (EC→DG→CA3→CA1), 但不参与单突触通路 (EC→CA1→EC), 且其远端存在大量侧枝循环, 对快速学习和关联记忆功能的实现至关重要。CA1 区参与了三突触通路和单突触通路信息传递, 其近端更倾向于处理空间信息。CA3 远端与 CA1 近端组成的子网络主要处理大脑接收到的空间信息<sup>[25-27]</sup>。突触蛋白 Arc 涉及许多神经元信号通路并参与调节机体内神经网络的稳定性<sup>[3]</sup>。本研究发现中老年小鼠海马 CA1 和 CA3 区 Arc 表达增加, 但是否与其空间学习记忆能力减退有关? 为此, 对小鼠海马 Arc 表达含量与空间学习记忆相关指标进行了相关分析。不区分年龄时结果发现小鼠海马 CA1 和 CA3 区 Arc 含量与学习期游泳路程呈正相关, 与记忆期靶象限内游泳路程百分比呈负相关, DG 区 Arc 含量仅与学习期游泳路程正相关。当按年龄分析时, 15 月龄鼠 CA1、CA3 和 DG 区 Arc 含量与学习期游泳路程显著正相关, CA3 和 DG 区与记忆期靶象限游泳路程百分比显著负相关。3 月龄鼠 CA1 和 CA3 区 Arc 含量与学习期游泳路程显著正相关, 而与记忆期游泳路程百分比无显著相关。这种海马亚区 Arc 表达与学习记忆功能相关性的年龄差异可能源于衰老过程中的代偿机制。由于海马单突触通路即可完成空间学习记忆信息的输出<sup>[27]</sup>, 青年鼠仅由单突触通路即可实现空间学习记忆信息的加工和输出, 而中老年鼠则需要代偿性地联合三突触通路共同完成。此外, 对同一年龄而言, 海马不同亚区涉及空间性学习记忆的程度也不同。中老

年小鼠 Arc 在 CA3 表达异常不仅与学习损害有关,而且与记忆损害也有关,而在 CA1 表达异常主要与学习损害有关。

本研究仅使用免疫组化检测 Arc 蛋白相对含量,研究方法较单一,未检测上游基因水平改变,未深入探讨具体的机制,在后续研究中将完善本研究的不足之处。

## 参考文献:

- [1] FOSTER, T C. Dissecting the age-related decline on spatial learning and memory tasks in rodent models: N-methyl-D-aspartate receptors and voltage-dependent  $Ca^{2+}$  channels in senescent synaptic plasticity[J]. *Prog Neurobiol*, 2012, 96(3):283-303.
- [2] VANGUILDER H D, FREEMAN W M. The hippocampal neuroproteome with aging and cognitive decline: past progress and future directions[J]. *Front Aging Neurosci*, 2011, 3(5): 8.
- [3] EPSTEIN I, FINKBEINER S. The Arc of cognition: Signaling cascades regulating Arc and implications for cognitive function and disease[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 77:63-72.
- [4] BARYLKO B, WILKERSON J R, CAVALIER S H, et al. Palmitoylation and membrane binding of Arc/Arg3.1: A potential role in synaptic depression[J]. *Biochemistry*, 2018, 57(5):520-524.
- [5] JAKKAMSETTI V, TSAI N P, GROSS C, et al. Experience-induced Arc/Arg3.1 primes CA1 pyramidal neurons for metabotropic glutamate receptor-dependent long-term synaptic depression[J]. *Neuron*, 2013, 80(1): 72-79.
- [6] WAUNG M W, PFEIFFER B E, NOSYREVA E D, et al. Rapid translation of Arc/Arg3.1 selectively mediates mGluR-dependent LTD through persistent increases in AMPAR endocytosis rate[J]. *Neuron*, 2008, 59(1): 84-97.
- [7] MATT L, KIM K, HERGARDEN A C, et al. A-actinin anchors PSD-95 at postsynaptic sites[J]. *Neuron*, 2018, 97(5): 1094-1109.
- [8] MABB A M, EHLERS M D. Arc ubiquitination in synaptic plasticity[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 77:10-16.
- [9] KELLY M P, DEADWYLER S A. Experience-dependent regulation of the immediate-early gene arc differs across brain regions[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(16):6443-6451.
- [10] 王飞,王芳,李光武,等.  $A\beta$  1-10 特异性结合肽对老年性痴呆大鼠空间学习记忆的影响[J]. *安徽农业大学学报*, 2011,38(4): 629-632.
- [11] WANG F, XU W H, WANG C, et al. Can outbred mice be used as a mouse model of mild cognitive impairment? [J]. *Neural Regen Res*, 2010, 5(21): 1650-1656.
- [12] XAVIER L L, VIOLA G G, FERRAZ A C, et al. A simple and fast densitometric method for the analysis of tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the substantia nigra pars compacta and in the ventral tegmental area[J]. *Brain Res Brain Res Protoc*, 2005, 16(1/2/3): 58-64.
- [13] DEAK F, SONNTAG W E. Aging, synaptic dysfunction, and insulin-like growth factor (IGF)-1[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67(6):611-625.
- [14] CHEN G H, WANG Y J, WANG X M, et al. Accelerated senescence prone mouse-8 show early onset of deficits in spatial learning and memory in the radial six-arm water maze[J]. *Physiol Behav*, 2004, 82(5):883-890.
- [15] 吴子幸,曹磊,王芳,等. CD-1 小鼠海马  $H_3K_9$  三甲基化水平的年龄化改变及其与认知功能改变的相关性研究[J]. *安徽农业大学学报*, 2018, 45(1): 45-49.
- [16] LI X W, CAO L, WANG F, et al. Maternal inflammation linearly exacerbates offspring age-related changes of spatial learning and memory, and neurobiology until senectitude[J]. *Behav Brain Res*, 2016, 306:178-196.
- [17] ZHAO F, LIAO Y, TANG H, et al. Effects of developmental arsenite exposure on hippocampal synapses in mouse offspring[J]. *Metallomics*, 2017, 9(10):1394-1412.
- [18] PENNER M R, ROTH T L, CHAWLA M K, et al. Age-related changes in Arc transcription and DNA methylation within the hippocampus[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(12):2198-2210.
- [19] NEWPHER T M, HARRIS S, PRINGLE J, et al. Regulation of spine structural plasticity by Arc/Arg3.1[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 77:25-32.
- [20] SHEPHERD J D, BEAR M F. New views of Arc, a master regulator of synaptic plasticity[J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14(3):279-284.
- [21] WILKERSON J R, ALBANESI J P, HUBER K M. Roles for Arc in metabotropic glutamate receptor-dependent LTD and synapse elimination: Implications in health and disease[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 77:51-62.
- [22] RIAL VERDE E M, LEE-OSBOURNE J, WORLEY P F, et al. Increased expression of the immediate-early gene Arc/Arg3.1 reduces AMPA receptor-mediated synaptic transmission[J]. *Neuron*, 2006, 52(3):461-474.
- [23] RADIN D P, ZHONG S, PURCELL R, et al. Acute amphetamine treatment ameliorates age-related deficits in long-term potentiation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84:806-809.
- [24] PLATH N, OHANA O, DAMMERMANN B, et al. Arc/Arg3.1 is essential report for the consolidation of synaptic plasticity and memories[J]. *Neuron*, 2006, 52(3): 437-444.
- [25] FLASBECK V, ATUCHA E, NAKAMURA N H, et al. Spatial information is preferentially processed by the distal part of CA3: Implication for memory retrieval[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 354:31-38.
- [26] BENOY A, DASGUPTA A, SAJIKUMAR S. Hippocampal area CA2: an emerging modulatory gateway in the hippocampal circuit[J]. *Exp Brain Res*, 2018, 236(4): 919-931.
- [27] NAKASHIBA T, YOUNG J Z, MCHUGH T J, et al. Transgenic inhibition of synaptic transmission reveals role of CA3 output in hippocampal learning[J]. *Science*, 2008, 319(5867): 1260-1264.