

ILTON SANTOS DA SILVA

EXPERIÊNCIA MATERNAL, MEMÓRIA ESPACIAL
E NEUROGÊNESE HIPOCAMPAL ADULTA EM RATAS

MATERNAL EXPERIENCE, SPATIAL MEMORY
AND ADULT HIPPOCAMPAL NEUROGENESIS IN RATS

SÃO PAULO

2013

ILTON SANTOS DA SILVA

EXPERIÊNCIA MATERNAL, MEMÓRIA ESPACIAL
E NEUROGÊNESE HIPOCAMPAL ADULTA EM RATAS

MATERNAL EXPERIENCE, SPATIAL MEMORY
AND ADULT HIPPOCAMPAL NEUROGENESIS IN RATS

Tese apresentada ao Instituto de
Biotecnologia da Universidade de São Paulo,
para a obtenção de Título de Doutor em
Ciências, na Área de Fisiologia Geral.

Orientador: Dr. Gilberto Fernando Xavier

SÃO PAULO

2013

Ficha Catalográfica

Silva, Ilton Santos da

Experiência maternal, memória espacial e neurogênese hipocampal adulta em ratas

177 p.

Tese (Doutorado) - Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. Departamento de Fisiologia.

1. Experiência maternal 2. Memória 3. Neurogênese hipocampal I. Universidade de São Paulo. Instituto de Biociências. Departamento de Fisiologia.

Comissão Julgadora:

Prof(a). Dr(a).

Prof(a). Dr(a).

Prof(a). Dr(a).

Prof(a). Dr(a).

Prof. Dr. Gilberto Fernando Xavier

Orientador

Lista de Abreviaturas e Siglas

BDNF	do Inglês " <i>brain-derived neurotrophic factor</i> ", fator neurotrófico derivado do encéfalo
BrdU	5-bromodeoxiuridina
BS	do Inglês " <i>Blocking solution</i> ", solução usada para incubação de tecidos
CA	sub-campos da formação hipocampal (CA1-CA4)
CM	comportamento maternal
CP	cuidado parental
DCX	doublecortin
ENR	ambiente enriquecido
FH	formação hipocampal
FMB	do Inglês " <i>Full maternal behavior</i> ", conjunto de comportamentos maternos
GD	giro denteado
HCl	ácido clorídrico
i.c.v	via de administração intracerebroventricular
i.p.	via de administração intraperitoneal
ITI	do Inglês " <i>Intertrial Interval</i> ", intervalo entre as tentativas
LED	do Inglês " <i>Light-emitting diode</i> ", diodo emissor de luz
MR	memória de referência
MO	memória operacional
mPOA	do Inglês " <i>medial preoptic area</i> ", área preóptica medial do hipotálamo
MULT	multíparas; fêmeas que passaram por duas ou mais gestações e períodos de lactação

WM	do inglês, " <i>water maze</i> ", labirinto aquático de Morris
NeuN	"Neuronal Nuclei", marcador nuclear de neurônios maduros
NUL	nulíparas; fêmeas sem experiência maternal
PBS	do Inglês " <i>Phosphate buffered saline</i> ", solução para manutenção do pH
PRIM	primíparas; fêmeas que passaram por uma gestação e período de lactação
PRIV	privadas; fêmeas que passaram por uma gestação e foram privadas de contato com os filhotes
RAM	do inglês, " <i>radial arm maze</i> ", labirinto radial de oito braços
SENS	sensibilizadas; fêmeas virgens que expressam comportamentos maternais pela exposição a filhotes adotivos
SHR	do inglês, " <i>Spontaneously Hypertensive Rats</i> ", ratos espontaneamente hipertensos
STD	do Inglês, " <i>Standard</i> ", gaiola moradia padrão de laboratório
ZSV	zona subventricular

Resumo

O presente estudo avaliou (1) a memória espacial de ratas Wistar expostas a diferentes formas de experiência maternal [primiparidade (PRIM), sensibilização maternal pela exposição a filhotes adotivos (SENS) e primiparidade com privação de contato com os filhotes por 6 horas diárias (PRIV), em comparação com a nuliparidade (NUL)] em tarefas espaciais de memórias de referência e operacional no labirinto aquático de Morris. Os resultados revelaram ausência de diferenças quando os animais são avaliados após o desmame dos filhotes, enquanto que o período de contato com os mesmos resultou em comportamentos relacionados à ansiedade em ratas SENS. Adicionalmente, ratas PRIV exibiram melhor desempenho no teste de memória operacional, possivelmente devido a um efeito de enriquecimento ambiental pela exposição intermitente e contínua aos filhotes durante o período de lactação. Ainda, comparou-se (2) o desempenho de ratas PRIM e NUL das linhagens Wistar (W) e Sprague-Dawley (SDW) nas mesmas tarefas comportamentais no labirinto aquático. As ratas PRIM-SDW exibiram melhores desempenhos em relação às NUL-SDW e também em relação às PRIM-W no teste de memória de referência, enquanto que no teste de memória operacional, as ratas PRIM-SWD exibiram um desempenho superior em relação às PRIM-W. Adicionalmente, ratas SWD, independentemente da experiência maternal, exibiram estratégias de busca mais eficientes para cumprir a tarefa. Por fim, (3) avaliou-se o desempenho de ratas PRIM e NUL da linhagem SWD expostas a um ambiente enriquecido (AE) em comparação com ratas PRIM e NUL mantidas em gaiolas comuns de laboratório (STD) em tarefas de localização e reconhecimento de objetos, bem como as taxas de neurogênese hipocampal desses animais. Os resultados mostraram que as ratas PRIM-AE foram mais sensíveis à alteração na disposição espacial de um objeto familiar em comparação com as NUL-AE. Adicionalmente, as ratas NUL e STD exibiram mais comportamentos relacionados com ansiedade e estresse. Os resultados anatômicos mostraram que a experiência maternal e a exposição ao AE por 45 dias não geraram alterações na neurogênese hipocampal em ratas SWD. Estes resultados mostram que diferentes formas de experiência maternal exercem alterações distintas sobre o comportamento de ratas, de forma dependente do momento em que os animais são avaliados e da linhagem de ratas utilizadas. Adicionalmente, mostram que o AE gera alterações de memória espacial e produz efeitos ansiolíticos, particularmente em ratas PRIM.

Abstract

Maternal experience in rats induces changes in brain and behavior. This study compared (1) spatial memory performances of primiparous (PRIM), pup-induced maternal behaviors (SENS), 6h/daily pup-deprived primiparous (DEP) and nuliparous (NUL) Wistar rats in the reference and working memory versions of the Morris water maze task. No differences were found when the animals were tested after pup's weaning/exposure. On the other hand, lactation/pup exposure period induced anxiety-like behaviors in SENS rats when tested during this period. In addition, DEP rats showed better performances in the working memory task, which may be an "environmental enrichment effect" due the intermittent exposure to the offspring during lactation. We also compared (2) spatial performances of PRIM and NUL rats from 2 different strains, *i.e.*, Wistar (W) and Sprague-Dawley (SDW) in the same tasks described in the first experiment. The results showed better performances of PRIM-SDW groups relative to both NUL-SDW and PRIM-W in the reference memory task, while PRIM-SDW outperformed PRIM-W rats in the working memory task. Additionally, SDW rats, regardless their reproductive status, showed better performance in relation to their search strategies to find the hidden platform. Lastly, we (3) evaluated performances of PRIM and NUL Sprague-Dawley rats exposed to an enriched environment (EE) compared to NUL and PRIM rats housed in standard laboratory cages (STD) in an object placement and object recognition task. All groups were injected with BrdU in order to assess hippocampal cell proliferation, differentiation/migration, and cell survival in these animals. In the place object task, PRIM-AE rats exhibited better performances compared to NUL-AE rats. In addition, NUL and STD rats showed more anxiety and stress-related behaviors. The anatomical data showed no differences among all groups, indicating that enriched environment in a regimen of 45 days exposure or maternal experience had no influence on the hippocampal neurogenesis in Sprague-Dawley rats. Taken together, these data show that different forms of maternal experience in rats induce different effects on behavior, in a time and strain-dependent manner. Also, the results showed that exposure to an enriched environment induced spatial memory alterations and anxyolitic effects, mainly in PRIM rats.

Introdução geral

Bases evolutivas do cuidado maternal

O sucesso reprodutivo e a conseqüente sobrevivência de muitas espécies dependem diretamente do grau de investimento realizado pelos pais. Esse investimento, expresso na forma de cuidado parental (CP), pode ser definido como qualquer comportamento direcionado a um coespecífico reprodutivamente imaturo que aumenta a probabilidade do mesmo atingir a maturidade (Numan & Insel, 2003). Essencialmente, espécies altriciais dependem *sine qua non* da atenção parental para a garantia de suprimento nutricional, abrigo e proteção contra predadores. De forma geral, o CP inclui a construção de ninhos e tocas, cuidado com os filhotes (ou ovos) dentro ou fora do corpo dos pais, abastecimento alimentar da prole antes e depois do nascimento e o seu cuidado até mesmo após a independência nutricional (Clutton-Brock, 1991).

Embora haja variação no desempenho de cuidados parentais entre os diferentes grupos de animais, o papel da fêmea sobrepõe-se ao do macho em muitos deles. Em cerca de 90% das espécies de mamíferos, o cuidado é uniparental, realizado pela fêmea (Kleiman & Malcolm, 1981; Clutton-Brock, 1991) e o cuidado somente paternal é completamente ausente (Kokko & Jennions, 2008), embora em algumas espécies o pai possa contribuir em menor grau (Gubernick & Teferi, 2000). Já em aves, a ausência do período de gestação e lactação possivelmente contribui para que o papel de ambos os pais seja equiparável: em 81% das espécies, o cuidado é biparental, em 8% envolve somente a fêmea e em 9% ocorre cuidado cooperativo, ou seja, além dos pais, há também ajuda de outros membros do grupo na criação da prole (Cockburn, 2006). Em anfíbios, apesar da ausência de CP na maioria das espécies, algumas delas podem apresentar cuidado maternal ou paternal e, mais raramente, biparental (Beck, 1998; Reynolds et al., 2002).

Há ainda uma correlação entre o desempenho de CPs e o modo de fertilização. Usualmente, o cuidado maternal está associado a espécies que apresentam fertilização interna e o cuidado paternal a espécies que apresentam fertilização externa, tanto em anfíbios, quanto em peixes (Gross & Shine, 1981). Nas espécies de invertebrados que apresentam CP, a fêmea assume o papel principal e o cuidado biparental é raro (Zeh & Smith, 1985). Por fim, a maioria das espécies de répteis costuma esconder seus ovos e não desempenham cuidados parentais após a postura, porém nas espécies que o fazem, o cuidado é realizado pela fêmea ou por ambos os pais (Reynolds et al., 2002; Kokko & Jennions, 2008).

Com base nos dados mencionados anteriormente, é inevitável a discussão sobre a razão (ou razões) que proporcionaram a seleção de um comportamento essencial à sobrevivência da progênie, notavelmente nas fêmeas, uma vez que ambos os pais têm um interesse mútuo na reprodução, *viz* propagar os seus genes. De fato, é possível que durante a história evolutiva dos animais, principalmente dos mamíferos, certas pressões seletivas tenham estimulado o desenvolvimento de cuidados parentais de forma mais pronunciada nas fêmeas. Uma explicação plausível reside na análise do número de gametas e no custo energético para produzi-los em ambos os sexos. Clutton-Brock (1991) sugere que as fêmeas investem mais no cuidado com os filhotes porque apenas um óvulo é fecundado por vez e requer um alto investimento energético ao longo do desenvolvimento embrionário. Por outro lado, a capacidade de fertilização no macho é raramente limitada pela produção de espermatozoides, mas sim pelo número de inseminações ou de fêmeas com quem ele consegue acasalar. De acordo com esse argumento, Williams (1996) enfatiza os papéis distintos do macho e da fêmea no processo reprodutivo, a partir do ato copulatório:

"A male mammal's essential role may end with copulation, which involves a negligible expenditure of energy and materials on his part, and only a momentary lapse of attention from matters of direct concern to his safety and well-being. The situation is markedly different for the female, for which copulation may mean a commitment to a prolonged burden, in both the mechanical and physiological sense, and its many attendant stresses and dangers. Consequently the male, having little to lose in his primary reproductive role, shows an aggressive and immediate willingness to mate with as many females as may be available" (Pág. 163).

Portanto, enquanto na grande maioria das espécies os esforços reprodutivos do macho estão voltados para a competição por acasalamento, a fêmea dirige sua atenção para o bem estar da prole, contribuindo decisivamente para a sua sobrevivência. O papel fundamental da genetriz nessa etapa do processo reprodutivo é enfatizado por uma linha de pensamento que atribui ao surgimento do cuidado maternal um papel central na evolução dos mamíferos e do encéfalo. O defensor dessa ideia, o neuroanatomista Paul MacLean, sugeriu três comportamentos como fatores chaves na transição dos ancestrais reptilianos terapsídeos para os mamíferos (MacLean, 1996): o desenvolvimento de cuidados diretos dos filhotes pela fêmea, a comunicação áudiovocal, que proporcionou o estreitamento do contato entre a mãe e o filhote e possivelmente contribuiu para o desenvolvimento da linguagem; e por fim, o comportamento de brincar, que pode ter surgido como uma necessidade de minimizar a competição entre os filhotes no ninho. Faz sentido, portanto, pensar que o sistema nervoso dos mamíferos tenha desenvolvido mecanismos neurais aprimorados em paralelo ao desenvolvimento dos cuidados maternos, o que permitiria a execução de comportamentos mais complexos em comparação com a postura de

ovos e o abandono do ninho nos ancestrais reptilianos. Em apoio a sua teoria, MacLean propôs ainda que as mães conduziram a espécie humana a exibir dominância no uso mão direita para executar a maioria das funções. Segundo MacLean, essa lateralidade surgiu em virtude da necessidade das mães em segurar os seus bebês com a mão esquerda, próximo ao coração, assim suas batidas ajudariam a acalmá-los; conseqüentemente, a mão direita era usada para executar todas as outras funções. MacLean sugeriu que o fato de carregar o bebê com a mão esquerda pode ter influenciado a expansão anatômica e funcional do hemisfério direito nas mulheres, contribuindo para a formação de um encéfalo preparado para lidar com as múltiplas demandas impostas pelo período de cuidados com a prole (MacLean, 1999; Lambert, 2003). Reforçando a importância da influência maternal sobre a evolução do encéfalo nos mamíferos, Keverne et al. (1996) realizaram um experimento seminal mostrando o papel do genoma parental no desenvolvimento de diferentes estruturas encefálicas. Utilizando camundongos quiméricos androgenéticos (animais com o genoma paternal duplicado, *i.e.* ambas as cópias alélicas provenientes do pai) e partenogéticos (animais com o genoma maternal duplicado, *i.e.* ambas as cópias alélicas provenientes da mãe), os autores investigaram a distribuição e o desenvolvimento das células dissômicas provenientes de ambos os pais no encéfalo da progênie. Os resultados mostraram que houve um acúmulo das células de origem paternal em estruturas do hipotálamo, mas não no córtex; em contraste, as células de origem maternal se acumularam no córtex, estriado e hipocampo, mas não no hipotálamo. Adicionalmente, foi observado que os encéfalos dos animais partenogéticos apresentaram tamanhos maiores e dos animais androgenéticos tamanhos menores em termos de medida absoluta e de forma mais pronunciada em relação ao tamanho do corpo. Os autores sugerem que a herança matrilineal contribuiu para o desenvolvimento de estruturas relacionadas às funções cognitivas mais complexas, enquanto que

o genoma patrilineal atua no desenvolvimento de áreas envolvidas com comportamentos motivacionais primários.

O período de cuidados maternos coloca a fêmea diante de um conflito, onde ela deve ser capaz de estabelecer prioridades, gerenciar o seu próprio sustento e o compartilhamento de seus recursos energéticos com os filhotes (Hrdy, 2001). É possível, portanto, que durante a história evolutiva dos animais, mecanismos neurais adaptativos tenham surgido nas fêmeas para suprir as demandas de um período energeticamente e comportamentalmente desafiador, onde a fêmea deve estar preparada para garantir que o seu investimento metabólico e genético não seja perdido.

Comportamento maternal em ratas

A transição para a maternidade representa um irrefragável comprometimento em muitos aspectos. Um organismo que antes era completamente devotado às suas próprias necessidades agora deve redirecionar a sua atenção para o cuidado e bem estar do mais precioso produto do seu investimento genético e metabólico, *viz* a prole. Em ratos de laboratório, a fêmea exhibe comportamentos essenciais à sobrevivência dos seus filhotes antes mesmo que eles nasçam. Por exemplo, alguns dias antecedentes ao parto, a rata começa a amontoar o material usado para revestir o assoalho da gaiola até formar um aglomerado de bordas compactas e com uma depressão no centro. Esse aglomerado servirá como ninho onde a fêmea repousará durante o parto e que cumprirá a importante função de contribuir na termorregulação dos filhotes (Leon & Woodside, 1983; Lonstein & Morrel, 2007). Durante o parto, a rata cuidadosamente puxa os filhotes emergentes do canal vaginal; então ela os remove do saco amniótico e executa uma cuidadosa limpeza corporal com o objetivo de remover o líquido amniótico; por fim, a rata

rompe a ligação entre os filhotes, o cordão umbilical e a placenta (Hollaway et al., 1980; Lonstein & Morrel, 2007), marcando o início de um período onde o repertório comportamental aprimorado da fêmea fará a diferença entre a sobrevivência ou a morte da sua prole.

Essencialmente, os comportamentos maternos (CMs) que a genetriz exibe garantem a nutrição, termorregulação e proteção dos filhotes. Em ratos, esses comportamentos podem ser divididos em cuidados diretos ou ativos (Numan & Insel, 2003; Lonstein & Morrel, 2007), como a remoção dos filhotes durante o parto e a limpeza corporal, mencionados anteriormente; recuperação e agrupamento, *i.e.*, a fêmea cuidadosamente carrega os filhotes dispersos na gaiola em sua boca e os coloca em grupo num único local, com o objetivo de manter uma temperatura corporal constante entre eles. Ainda, a rata exibe um comportamento de agachar sobre a ninhada em posição de cifose maternal (Stern & Lonstein, 2001; Stern & Keer, 2002), uma postura caracterizada pela flexão ascendente da coluna vertebral que serve a diversos propósitos. Entre eles, permite o acesso à região das mamas pelos filhotes, facilitando o aleitamento; também contribui para que a fêmea execute uma limpeza corporal mais detalhada da sua ninhada, particularmente da região anogenital, que por sua vez exerce um papel fundamental na estimulação da excreção e no desenvolvimento emocional dos filhotes (Stern & Keer, 2002; Numan & Insel, 2003; Lonstein & Morrel, 2007; Numan & Stolzenberg, 2008). Por outro lado, os cuidados indiretos (Numan & Insel, 2003) consistem na construção de ninhos e a agressão contra intrusos, comportamentos que não são dirigidos diretamente aos filhotes, mas contribuem para protegê-los contra possíveis predadores ou qualquer ameaça iminente (Lonstein & Morrel, 2007). Coletivamente, esse conjunto de atividades que a fêmea desempenha em benefício da sua prole é tradicionalmente conhecido por comportamento maternal completo, ou "*Full Maternal Behavior*" (FMB) (Stern & Lonstein, 2001; Numan & Insel, 2003; Lonstein & Morrel, 2007).

Conseqüentemente, a coleta de dados relacionados a CMs específicos, *e.g.*, latência para agrupar os filhotes, ou em forma de FMB permite avaliar a responsividade da fêmea às necessidades da prole, sendo medidas tradicionalmente utilizadas em estudos sobre CM (Fleming & Rosenblatt, 1974; Pedersen et al., 1982; Brown et al., 1996; Bridges et al., 1997).

O CM em roedores é estimulado por uma série de fatores e suas interações. Diferente de uma rata nulípara (NUL), *i.e.*, uma fêmea sem qualquer tipo de experiência maternal, a rata primípara (PRIM), *i.e.*, uma fêmea que vivencia sua primeira gestação e período de lactação, prontamente acolhe os seus filhotes assim que eles nascem, sugerindo a existência de fatores relacionados ao fim da gestação e período pós-parto que desencadeiam o desempenho de CMs já na primeira exposição aos filhotes. Entre esses fatores, as alterações nos níveis dos hormônios esteroides ovarianos estradiol (E_2) e progesterona (P) e dos hipofisários ocitocina (OX) e prolactina (PRL) comumente observadas durante esse período exercem um papel central em promover o início dos CMs em ratas (Terkel & Rosenblatt, 1968; Pedersen et al., 1982; Bridges, 1984; Bridges et al., 1985; Bridges et al., 1997). Em suporte ao papel hormonal na indução do CM, Terkel & Rosenblatt (1968) realizaram um estudo seminal, onde ratas virgens receberam injeções contendo sangue de ratas pós-parturientes dentro de 48 horas após o parto e então foram expostas a filhotes adotivos para avaliação do CM. Os resultados mostraram que as ratas que receberam sangue das mães exibiram latências menores para agrupar os filhotes adotivos em comparação com ratas virgens que receberam sangue de outras ratas virgens ou em comparação com ratas que receberam solução salina, sugerindo que alguma substância presente no sangue das ratas pós-parturientes promovia o desempenho de CMs em ratas sem qualquer experiência reprodutiva anterior. De fato, durante a primeira metade da gestação os níveis plasmáticos de E_2 são baixos, aumentam por volta do dia 15 e se mantêm elevados até o dia do parto, *viz* dia 22; em

contraste, a P se mantém em níveis altos até ao redor do dia 15 e então começa a diminuir, com uma queda abrupta após o dia 20 (Numan & Insel, 2003), sugerindo que a indução do CM em ratas pode residir nas flutuações nos níveis desses hormônios. Consistentemente, diversos estudos revelaram a importância do E₂ e P na indução do CM em ratas, principalmente do E₂ (Bridges, 1984; Rosenblatt et al., 1994; Rosenblatt & Ceus, 1998; Rosenblatt et al., 1998). Adicionalmente, o CM maternal também pode ser induzido em ratas NUL pelo tratamento sistêmico ou intracerebroventricular (icv) com PRL (Bridges et al., 1985; Bridges et al., 1990; Bridges, 1994; Bridges et al., 1997), bem como pela administração icv de OX (Pedersen et al., 1982; Rubin et al., 1983; Fahrbach et al., 1984; Wamboldt & Insel, 1987). Assim, fica claro o papel dos hormônios relacionados à gestação e ao período pós-parto no desencadeamento dos CMs na rata, sugerindo a existência de uma relação com a circuitaria neural envolvida no CM.

A área preóptica medial (mPOA), localizada na porção rostral do hipotálamo, é um dos mais bem estudados sítios neurais relacionados ao CM. Essa relação é apoiada por duas principais linhas de evidências experimentais. A primeira mostra que lesões na mPOA prejudicam severamente o desempenho de CMs como construção de ninhos, agrupamento e limpeza corporal dos filhotes, mas sem afetar outras funções motoras ou cognitivas (Numan et al., 1977; Jacobson et al., 1980; Fleming et al., 1983; Numan & Smith, 1984; Cohn & Gerall, 1989; Oxley & Fleming, 2000; Stack et al., 2002; Numan, 2006; Lee & Brown, 2007). A segunda reside na análise da interação entre hormônios e a mPOA, *i.e.*, a administração de E₂ (Numan et al., 1977; Fahrbach & Ptaff, 1986), PRL (Bridges et al., 1996; Bridges et al., 1997), ou OX (Pedersen et al., 1982; Fahrbach et al., 1984) diretamente nessa área diminuem a latência para a exibição de CMs em ratas NUL, sugerindo que a mPOA é uma região alvo para a ação dos hormônios na indução do CM. Consistentemente, há estudos mostrando que a mPOA possui um

número considerável de receptores de estrógenos (Shughrue et al, 1997), progesterona (Numan et al., 1999) e PRL (Bakowska & Morrel, 1997), o que torna essa região nervosa sensível às flutuações hormonais comuns durante a gestação e período pós parto. A mPOA também se mostra notavelmente plástica frente aos hormônios E₂ e P, exibindo modificações na extensão dos seus ramos dendríticos e também no formato e tamanho dos corpos celulares dos seus neurônios durante o fim da gestação ou em virtude do tratamento com E₂+P em ratas virgens ovariectomizadas, com o objetivo de mimetizar as flutuações hormonais da gestação (Keyser-Marcus et al., 2001). Adicionalmente, a expressão da proteína *Fos* pelos neurônios da mPOA tem um papel relevante na manutenção do comportamento maternal (Numan & Numan, 1997; Stack & Numan, 2000), uma vez que sofre modulação pelo tempo de interação entre a mãe e os filhotes (Fleming & Walsh, 1994; Numan et al., 1998). Em apoio ao papel da proteína *Fos* sobre o CM, Brown et al. (1996) mostraram que camundongos mutantes para inativação do gene *Fos B* foram incapazes de desempenhar CMs de forma adequada, comprometendo a sobrevivência dos seus filhotes. Dessa forma, esse resultado sugere que o CM também é influenciado por um componente genético.

Entretanto, existe uma rota de acesso à circuitaria neural subjacente ao CM que é independente de ação hormonal, ou seja, ratas virgens podem exibir CMs sem a influência dos eventos endócrinos associados ao fim da gestação (Numan & Insel, 2003). Inicialmente, uma rata NUL que é exposta a filhotes adotivos tende a evitá-los ou pode até mesmo cometer infanticídio (Rosenblatt, 1967; Mennela & Moltz, 1989), porém entre 4 e 7 dias de coabitação, a fêmea NUL gradualmente começa a construir ninhos, agrupa os filhotes, repousa próximo a eles e realiza limpeza corporal da ninhada de forma semelhante a uma fêmea que passou pelo período de gestação, um processo tradicionalmente conhecido como sensibilização maternal (Rosenblatt,

1967; Fleming & Rosenblatt, 1974; Fleming & Luebke, 1981; Numan & Insel, 2003). Confirmando a não dependência da ação de hormônios relacionados à gestação sobre o CM, Rosenblatt (1967) submeteu grupos de ratos machos castrados ou intactos, bem como grupos de fêmeas NUL ovariectomizadas e hipofisectomizadas ou intactas ao processo de sensibilização maternal. Os resultados mostraram que depois de alguns dias, praticamente todos os animais exibiram CMs típicos, com pequenas diferenças na latência para sensibilização entre os grupos. Por outro lado, o tratamento hormonal que mimetiza os eventos endócrinos relacionados ao fim da gestação promove uma diminuição significativa na latência para a sensibilização maternal em ratas NUL (Numan et al., 1977; Pedersen et al., 1982; Fahrbach & Pfaff, 1986; Bridges et al., 1996; Bridges et al., 1997), sugerindo que a ação hormonal é necessária para promover o início dos CMs logo após o parto, mas não para a sua manutenção ao longo do período pós-parto. Embora sejam incapazes de lactar (Fleming & Luebke, 1981; Numan & Insel, 2003), ratas sensibilizadas pelo contato com filhotes adotivos (SENS) exibem CMs praticamente indistinguíveis aos de uma fêmea pós-parturiente, exceto por alguns aspectos particulares relacionados à postura de agachamento sobre os filhotes, possivelmente pelo fato de não possuírem mamas desenvolvidas e, portanto, não receberem a estimulação sensorial causada pela sucção (Rosenblatt, 1967; Numan & Insel, 2003). Exceto pela ausência do estímulo causado pela sucção, todas as outras formas de interação somatossensorial entre uma rata NUL e os filhotes adotivos parecem ser importantes para a manutenção do CMs observados em ratas sensibilizadas (Stern & Mackinnon, 1976; Lonstein & Morrell, 2007), uma vez que a presença de filhotes pode ser considerada como um reforço de alto valor sensorial e uma forma de enriquecimento ambiental (Mattson et al., 2001, Kinsley et al., 2012).

Portanto, o CM em ratas tem origem complexa e multifatorial. Não somente o estado humoral da genetriz é capaz de modular o cuidado que ela dispensa à sua prole, mas também a combinação entre as experiências sensoriais com os filhotes e as influências ambientais que por sua vez, culminam com as alterações nervosas necessárias para um comportamento aprimorado e essencial para a sobrevivência dos filhotes.

Experiência maternal e memória espacial

A capacidade que os animais têm de deslocar-se no ambiente de forma eficiente depende do conhecimento sobre rotas, trajetos percorridos e suas relações com estímulos do ambiente, como sugeriu Edward C. Tolman em 1948 após uma série de estudos nos quais investigou o comportamento de ratos em labirintos:

" ... we believe that in the course of learning something like a field map of the environment gets established in the rat's brain ... and it is this tentative map, indicating routes and paths and environmental relationships, which finally determines what responses, if any, the animal will finally release" (Tolman, 1948, pág. 193).

O tipo de aprendizagem à qual Tolman fez menção refere-se à capacidade que os animais têm de formar um mapa cognitivo e usá-lo para navegar no ambiente. O modo de navegação por meio de um mapa cognitivo, de acordo com a teoria proposta por O'Keefe & Nadel (1978), é composto por dois principais sistemas distintos: o primeiro, *place system*, é um sistema de memória relacionado aos locais do ambiente no qual o animal vive e suas relações espaciais com

objetos específicos, posicionados em locais também específicos desse ambiente. O segundo, *misplace system*, está relacionado com alterações em um local particular, envolvendo a presença de um novo objeto ou a ausência de um objeto familiar. Segundo os autores, o uso do *place system* permite que o animal possa avaliar a sua própria posição em um ambiente familiar e deslocar-se de um local a outro independente de qualquer pista sensorial em particular, mas sim por meio de cálculos envolvendo um sistema de triangulação que utiliza pares de estímulos e o seu próprio corpo como vértices. Já o *misplace system* está relacionado à atividade exploratória dos animais, que permite a construção de mapas dos ambientes novos e a incorporação de novas informações ou objetos aos mapas já existentes.

No entanto, os animais podem deslocar-se no ambiente de outras formas além do uso de mapas cognitivos. O'Keefe & Nadel (1978) propuseram a existência de um segundo modo de navegação por meio de uma sistema denominado *taxon system*, que é baseado no uso de estratégias egocêntricas, *i.e.*, o deslocamento baseado em rotações e movimentos do próprio corpo do animal. O *taxon system* é subdividido ainda em estratégias de guiamento e orientação; na primeira, o animal atribui valor a um objeto ou alguma forma de reforço e simplesmente move-se em direção ou afasta-se por meio da redução ou aumento da distância entre o seu próprio corpo e o alvo. Já no uso da estratégia de orientação, o animal utiliza uma pista do ambiente e então orienta o seu deslocamento com base na rotação do seu eixo corporal em relação a essa pista (O'Keefe & Nadel, 1978), por exemplo, adotando sempre uma direção em sentido horário ou anti-horário ao navegar por um labirinto radial até encontrar o reforço ao acaso, o que caracteriza o uso de uma estratégia de orientação independente do uso de mapeamento cognitivo (Yoerg & Kamil, 1982).

O'Keefe & Nadel (1978) sugerem ainda importantes diferenças entre as formas de navegação no ambiente por meio do uso de mapas cognitivos e estratégias de guiamento/orientação. De acordo com os autores, a primeira forma confere maior flexibilidade ao organismo, permite uma rápida adaptação às alterações no ambiente e a evocação de informações específicas adquiridas em contextos também específicos, resultando numa forma de deslocamento eficiente mesmo que poucas pistas familiares estejam disponíveis. Em contraste, a segunda forma é independente de informações contextuais, requer repetição extensiva e envolve a execução de comportamentos estereotipados e pouco flexíveis. Olton (1983) ainda faz a distinção entre memórias espaciais de referência e operacional. A primeira está relacionada com a formação de uma memória estável, de longo prazo, que pode ser usada para guiar uma ação em várias tentativas de uma tarefa espacial. Já a memória operacional envolve a manipulação e evocação de informações condicionadas a uma única tentativa, as quais podem ser usadas para orientar uma ação prospectiva e, logo após o seu uso podem ser descartadas (Olton & Papas, 1979; Olton, 1983).

Adicionalmente, O'Keefe & Nadel (1978) propuseram um modelo neural subjacente às funções de memória espacial que atribui um papel fundamental à formação hipocampal (FH) para a formação do mapa cognitivo, mas não para o desempenho com base em estratégias de guiamento e orientação. O envolvimento do hipocampo na construção do mapa cognitivo é apoiado essencialmente pela descoberta de células piramidais que disparam quando o animal explora uma porção particular do seu ambiente (O'Keefe & Dostrovsky, 1971), *i.e.*, enquanto o animal se desloca num ambiente familiar, células piramidais individuais no hipocampo entram em atividade e parecem codificar as relações espaciais entre os pares de estímulos de cada local do ambiente, permitindo a construção de uma espécie de "mapa neural" multi-modal,

representando aquele ambiente (O'Keefe & Dostrovsky, 1971; O'Keefe & Nadel, 1978; Burgess et al., 1994; Shapiro et al., 1997; Morris, 2000).

A FH é uma estrutura que mantém uma organização citoarquitetônica similar em diversas espécies de vertebrados (Figura 1A). Ela está localizada bilateralmente no lobo temporal medial e é constituída coletivamente pela *fascia dentata* ou giro denteado (GD), subículo, pré-subículo, parasubículo, córtex entorrinal e o hipocampo propriamente dito, este último composto pelos subcampos CA1-CA4 (Figura 1B) (O'Keefe & Nadel, 1978; Swanson, 1983; Andersen et al., 2007). Sugere-se que a notável organização estrutural da FH em forma de lamelas bem definidas confere à estrutura a capacidade de avaliar múltiplas combinações entre os estímulos do ambiente, considerando que a formação do mapa cognitivo é um sistema multi-modal (O'Keefe & Nadel, 1978).

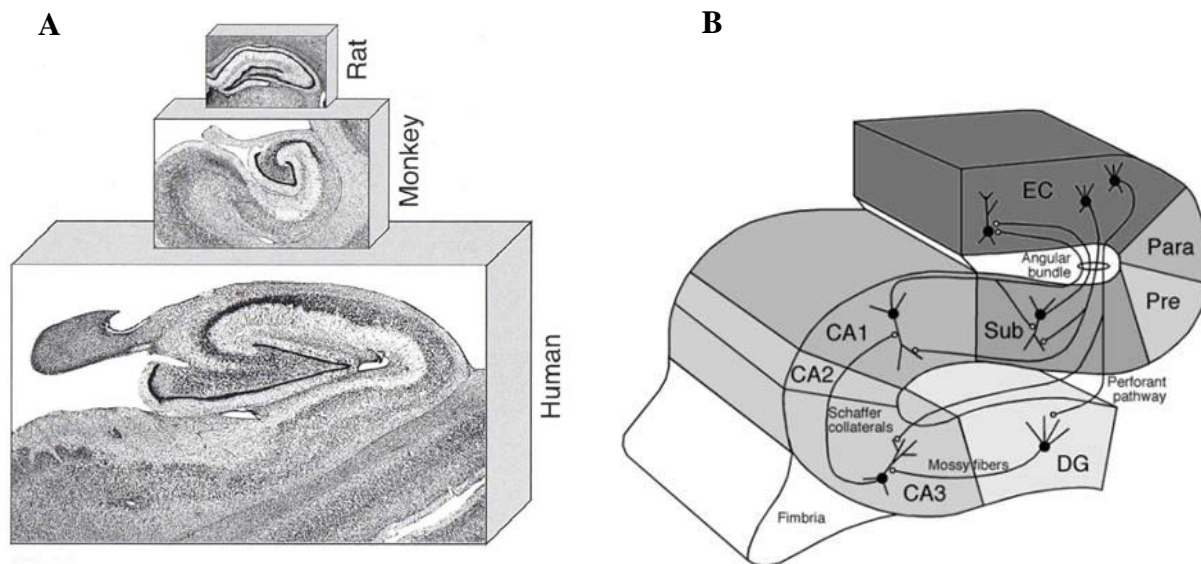


Figura 1. Secções coronais da formação hipocampal (FH) de ratos, macacos e humanos tratadas com a coloração de Nissl, mostrando a similaridade na organização citoarquitetônica dessa estrutura entre as diferentes espécies (A). A FH é formada pelo córtex entorrinal (EC), giro denteado (DG), subículo (Sub), pré-subículo (Pre), parasubículo (Para), e o hipocampo propriamente dito (subcampos CA1-CA4; CA=

cornu ammonis); também é possível observar as conexões entre as estruturas da FH por onde ocorre o fluxo das informações que entram e saem pelo EC (**B**). (Figuras retiradas de Andersen et al., Em: *The hippocampus book*, Oxford University Press, 2000).

De fato, o desempenho de tarefas que envolvem a construção de um mapa cognitivo requer a integridade da FH (Morris et al., 1982; Auer et al., 1989; McNaughton et al., 1989; Morris et al., 1990; Gallagher & Holland, 1992; Xavier et al., 1999), embora os animais possam adquirir, pelo uso de estratégias de guiamento/orientação, informações relevantes sobre as tarefas mesmo após extensas lesões hipocampais (Eichenbaum et al., 1990; Xavier et al., 1999), indicando que podem utilizar ambas as formas de navegação simultaneamente, mas dependem de estratégias de guiamento/orientação quando o mapeamento cognitivo não é possível em virtude de danos ao hipocampo (Whishaw & Mittleman, 1986; O'Keefe & Nadel, 1978; Xavier et al., 1999). O hipocampo e estruturas relacionadas também parecem essenciais para o desempenho de tarefas de memória operacional, mas não de tarefas envolvendo a aquisição de memórias de referência (Olton, 1983).

Portanto, a memória espacial em roedores é uma função que depende em grande parte da integridade da FH, uma vez que essa estrutura contém uma representação do ambiente, permitindo a navegação de forma eficiente mesmo em um habitat em constante mudança. Embora os animais possam deslocar-se de outras formas independentemente da participação da FH, esta última confere maior flexibilidade e permite que o animal esteja adaptado para lidar com situações em que a otimização do seu deslocamento seja essencial para sua sobrevivência.

Em uma fêmea de mamífero, a maternidade gera uma série de adaptações em diversos níveis, não só visando atender as necessidades da prole, mas também suprir o aumento da demanda energética na genetriz. Como mencionado na seção anterior, os cuidados maternos

dirigidos diretamente à prole são essenciais à sua sobrevivência. No entanto, o aprimoramento de comportamentos na fêmea que não são diretamente relacionados aos filhotes também pode resultar em benefícios de extrema importância para a sobrevivência dos seus descendentes. Por exemplo, num ambiente hostil e com fontes escassas de alimento, é importante que a fêmea seja hábil o bastante para forragear em locais distintos, percorrer trajetos otimizados e em um curto espaço de tempo, permitindo que ela possa voltar ao ninho rapidamente para garantir a proteção dos filhotes contra possíveis predadores e com o mínimo gasto energético (Kinsley et al., 1999; Silva et al., 2012). O aprimoramento de tais habilidades implica em alterações cognitivas que até recentemente não eram associadas à experiência maternal, particularmente alterações de memória espacial. De fato, nas últimas décadas, estudos com roedores em laboratório vêm mostrando que a experiência maternal gera alterações de desempenho em tarefas que avaliam a memória espacial (Kinsley et al., 1999; Galea et al., 2000; Pawluski et al., 2006, Zimberknopf et al., 2011).

Em um estudo pioneiro, Kinsley et al. (1999) submeteram ratas da linhagem Sprague-Dawley múltiparas (MULT, animais que vivenciaram duas ou mais gestações e períodos de lactação) após o desmame da última ninhada e NUL em idade equivalente a 16 dias de teste numa versão que avalia a memória de referência no labirinto radial de oito braços (*radial arm maze*, RAM). Os resultados mostraram que as ratas MULT cometeram menos erros ao procurar pelo alimento já nos primeiros seis dias de teste ao passo que as NUL gradualmente alcançaram o mesmo desempenho a partir do sétimo dia de treino na tarefa, indicando que a experiência maternal torna as fêmeas forrageadoras mais eficientes. Por outro lado Pawluski et al. (2006b) mostraram que ratas PRIM da linhagem Long Evans, avaliadas a partir de 4 dias após o desmame dos filhotes cometeram menos erros em comparação com ratas NUL ao escolherem os

braços reforçados nos testes do RAM, de forma independente da versão avaliada, *i.e.*, memórias de referência ou operacional. Resultados similares também foram observados em ratas PRIM da linhagem Sprague-Dawley avaliadas no mesmo teste comportamental a partir de 34 dias após o desmame dos filhotes (Pawluski et al., 2006a), indicando que a experiência maternal altera o desempenho espacial no RAM num período longo após a separação entre os filhotes e a genetriz. Interessantemente, ratas NUL sensibilizadas pela exposição contínua a filhotes adotivos também mostram um desempenho superior às ratas que nunca tiveram contato com filhotes, numa versão seca do labirinto aquático de Morris (Kinsley et al., 1999; Lambert et al., 2005). Adicionalmente, ratas maternalmente experientes da linhagem Fischer 344, também superaram as NUL em tarefas que avaliam a memória para familiaridade e disposição espacial de objetos (Macbeth et al., 2008a,b). Essas alterações de desempenho espacial em ratas que passaram pela experiência maternal também são observadas quando os animais são avaliados em idades mais avançadas numa versão seca do labirinto aquático de Morris (Love et al., 2005), além disso, essas ratas exibem um declínio de memória espacial menos acentuado aos 24 meses de idade em comparação com ratas NUL em idade equivalente (Gatewood et al., 2005), indicando que as alterações nervosas proporcionadas pelos eventos que compõem a experiência maternal produzem benefícios duradouros à fêmea. No entanto, Bodensteiner et al. (2006) mostraram que ratas Long Evans avaliadas no labirinto aquático de Morris durante a gestação e uma semana após o parto não diferiram de ratas NUL numa tarefa de memória de referência, mas foram mais rápidas ao aprender a nova localização da plataforma numa versão que avalia a memória operacional. Adicionalmente, Darnaudéry et al. (2007) mostraram que ratas Sprague-Dawley PRIM exibiram prejuízo acentuado no teste de memória de referência no labirinto aquático nos quatro primeiros dias após o parto. Ainda, Zimmerknopf et al. (2011) mostraram que ratas PRIM

jovens da linhagem Wistar exibiram estratégias diferentes em relação às NUL ao desempenharem as tarefas de memória de referência e operacional no labirinto aquático de Morris. Portanto, essa discrepância entre os resultados mencionados pode residir em parte nas condições experimentais empregadas, na linhagem de ratas utilizadas e/ou pode refletir uma dependência do momento em que os animais são avaliados (*i.e.*, durante a gestação, logo após o parto ou ainda após o desmame dos filhotes). Ratas que passaram pela experiência maternal mostram ainda redução da ansiedade e estresse quando expostas a labirintos abertos e elevados, geralmente temidos por roedores (Wartella et al., 2003; Love et al., 2005; Macbeth et al., 2008a), efeito que parece ser dependente da interação física com os filhotes (Lonstein, 2005).

Uma vez que o hipocampo é uma estrutura intimamente relacionada com a memória espacial (O'Keefe & Nadel, 1978, Xavier et al., 1999), é possível que as alterações de desempenho observadas em virtude da experiência maternal estejam relacionadas a modificações nessa estrutura. Em suporte a essa hipótese, Kinsley et al. (2006) compararam a densidade de espinhas dendríticas no sub-campo CA1 do hipocampo entre grupos independentes de ratas nulíparas em diferentes fases do ciclo estral (NUL), ratas ao fim da gestação (LP), lactantes (LAC), ratas ovariectomizadas (OVZ) e ovariectomizadas tratadas com E₂ e P (OVZ+E₂ e P), este último grupo incluído na tentativa de mimetizar as flutuações desses hormônios que ocorrem naturalmente durante a gestação. Os resultados mostraram que os grupos LP, LAC e OVZ+E₂ e P exibiram maior densidade de espinhas dendríticas em relação aos demais grupos, porém não diferiram entre si, sugerindo que o hipocampo apresenta uma notável plasticidade frente às flutuações hormonais que ocorrem durante a gestação e período pós-parto. Efeitos similares também foram observados no sub-campo CA1 e CA3 de ratas PRIM e MULT após o desmame dos filhotes (Pawluski & Galea, 2005). Ademais, Wooley & McEwen (1992) mostraram que o

efeito do E₂ sobre a densidade das espinhas dendríticas do hipocampo é regulado via um mecanismo dependente de receptores de N-metil D-aspartato (NMDA). Ainda, Tomizawa et al. (2003) mostraram que o hormônio ocitocina promove aumento na duração da LTP tanto em fatias de hipocampo tratadas em cultura quanto no hipocampo de ratas lactantes *in vivo*, sem tratamento hormonal artificial.

Portanto, os estudos mencionados indicam que a fêmea passa por alterações comportamentais durante um período importante da sua vida reprodutiva, contribuindo para a melhoria de um repertório comportamental essencial à sobrevivência dos filhotes e da própria genetriz. As alterações de memória espacial, em particular, podem ser o resultado das adaptações plásticas observadas no hipocampo, uma estrutura que se mostra notavelmente sensível às flutuações hormonais oriundas do período de gestação e pós-parto, sugerindo que o encéfalo materno é beneficiado por mecanismos neurais adaptativos que contribuem para suprir as demandas energéticas e comportamentais impostas pela maternidade.

Experiência maternal e neurogênese hipocampal adulta

A ideia inicial de que o encéfalo era incapaz de produzir novas células além do período de desenvolvimento pré-natal começou a mudar a partir de 1960. Uma série de estudos pioneiros conduzidos por Joseph Altman mostrou que o nascimento de novas células é um fenômeno que ocorre continuamente ao longo da vida adulta, particularmente no córtex, hipocampo e bulbo olfatório de ratos (Altman, 1962; Altman, 1963; Altman & Das, 1965; Altman, 1966; Altman & Das, 1966; Altman, 1969). No entanto, os trabalhos de Altman foram incisivamente criticados em virtude dos métodos utilizados para marcar as novas células, os quais não eram completamente confiáveis na época. A partir da década de 1980, com o surgimento do BrdU (5-

bromodeoxiuridina), um análogo sintético da timidina que se integra permanentemente ao DNA de células em divisão, a neurogênese passou a ser estudada de forma mais ampla, o que levou a descoberta de novas células nascendo em encéfalos adultos de várias espécies, incluindo aves (Goldman & Nottebohm, 1983), roedores (van Praag et al., 1999), macacos (Kornack & Rakic, 1999) e humanos (Eriksson et al., 1999). A facilidade de uso do BrdU e a confiabilidade na sua detecção por métodos imunohistoquímicos permitiram a confirmação definitiva de que a neurogênese ocorre de forma mais pronunciada em duas regiões encefálicas: a zona subventricular (SVZ) localizada nas paredes dos ventrículos laterais (Galvão et al., 2008; Xing et al., 2008; O'Keefe et al., 2009) e o giro denteado (GD) da formação hipocampal (Kempermann et al., 1997; Eriksson et al., 1998; van Praag et al., 2005). A ocorrência da neurogênese nesta última gera uma série de questões intrigantes sobre o seu significado funcional. Uma vez que o hipocampo é tradicionalmente conhecido pelo seu envolvimento com a memória, é possível que a adição de novos neurônios nessa área contribua para o aprimoramento dessas funções, particularmente de memórias do tipo espacial (van Praag et al., 2002; Madsen et al., 2003; Wiskott et al., 2006; Aimone et al., 2011).

O uso de marcadores específicos tem sido uma estratégia experimental valiosa no estudo da neurogênese, desde o nascimento de uma nova célula até a sua caracterização fenotípica e funcional. Em ratos, o ciclo celular é de aproximadamente 24 horas (Cameron & McKay, 2001) e o BrdU é incorporado às células em divisão, particularmente na fase S da mitose por cerca de 5-6 horas após a sua aplicação, embora esse tempo possa variar dependendo da dose inicial (Hayes & Nowakowski, 2000; Magavi & Macklis, 2008). As células que sobrevivem, podem iniciar o processo de crescimento e extensão de axônios e ramificações dendríticas dos dias 4 a 15 após o nascimento (Hastings & Gould, 1999). Essa fase pode ser caracterizada pela marcação da

Doublecortin (DCX), uma proteína endógena associada aos microtúbulos, expressa particularmente em neurônios imaturos (Brown et al., 2003; Couillard-Després et al., 2005). A partir de cerca de 2 semanas, os novos neurônios expressam uma proteína nuclear chamada "Neuronal Nuclei" (NeuN) que em co-expressão com o BrdU pode fornecer um índice de maturação e sobrevivência celular (Mullen et al., 1992; Leuner et al., 2007; Furuta & Bridges, 2009; Epp et al., 2011). Com 4 semanas de vida, os novos neurônios tornam-se eletrofisiologicamente maduros; a partir de 4 meses, apresentam morfologia semelhante aos neurônios com maior tempo de vida e integram-se completamente à circuitaria neural pré-existente (van Praag et al., 2002).

A neurogênese adulta é modulada por uma série de fatores endócrinos e ambientais. Por exemplo, Eisch et al. (2000) mostraram que o tratamento crônico com morfina ou heroína reduz significativamente a taxa de neurogênese na camada de células granulares do giro denteado de ratos. Ademais, a elevação nos níveis plasmáticos de corticosterona em virtude de experiências que geram estresse também pode prejudicar o nascimento de novas células no hipocampo (Tanapat et al., 1998; Gould et al., 2000), possivelmente por meio de um mecanismo que envolve a liberação e acúmulo de glutamato (Stein-Behrens et al., 1994). Por outro lado, alguns hormônios ovarianos exercem efeitos positivos sobre a neurogênese hipocampal adulta. Tanapat et al. (1999) mostraram que ratas submetidas ao procedimento de ovariectomia, visando eliminar a produção de estrógenos, apresentam menor número de células em proliferação marcadas com BrdU no hipocampo, um efeito que foi revertido pela reposição de estrógenos. Estendendo a investigação sobre a influência dos estrógenos na neurogênese hipocampal adulta, Barha et al. (2009) mostraram que a administração de diferentes formas de estrógeno aumenta significativamente o número de novas células no GD de ratas jovens ovariectomizadas, porém de

forma dependente da dose. Particularmente, o estrógeno 17β -estradiol aumenta não só a sobrevivência, mas também promove a ativação dos novos neurônios gerados no hipocampo de ratas (McClure et al., 2013). A progesterona também interfere no processo de neurogênese, porém de forma dependente da ação do estradiol (Tanapat et al., 2005; Galea, 2008). Além de fatores endógenos, o enriquecimento ambiental também exerce efeitos sobre a neurogênese hipocampal adulta. Animais de laboratório mantidos em gaiolas que contém objetos de formas e tamanhos variados, pequenos brinquedos e túneis, exibem um aumento significativo no número de novas células no GD em comparação com animais que vivem em gaiolas comuns de laboratório (Kempermann et al., 1997). A exposição a um ambiente enriquecido (AE) é uma fonte de estímulos bastante distinta em relação a um ambiente sensorialmente pobre pelo fato de que os animais têm a oportunidade de explorar objetos diferentes e interagir socialmente com outros animais, o que gera alterações marcantes também no comportamento desses animais (Rosenzweig, 1966; Walsh, 1981; van Praag et al., 2000; Benaroya-Milshtein et al., 2004).

O encéfalo materno é um rico modelo para o estudo da plasticidade natural do sistema nervoso. As adaptações morfológicas e funcionais observadas no encéfalo de animais em laboratório sugerem que as fêmeas possuem mecanismos neurais adaptativos que contribuem para o aperfeiçoamento de comportamentos que são necessários para a sobrevivência da prole e da própria mãe (Wooley & McEwen, 1992; Kinsley et al., 1999; Keyser-Marcus et al., 2001; Tomizawa et al., 2003; Macbeth et al., 2008). O hipocampo é uma estrutura que se mostra particularmente sensível às alterações hormonais que ocorrem durante a gestação e período pós-parto (Tomizawa et al., 2003; Pawluski & Galea, 2005; Kinsley et al., 2006), possivelmente pelo fato de possuir um grande número de receptores de hormônios esteroides, particularmente de glicocorticóides e estrógenos (McEwen, 1994; Weiland et al., 1997). Diante dessa notável

plasticidade do hipocampo em virtude da presença desses hormônios, é possível que ocorram alterações na produção, diferenciação e sobrevivência de novas células no GD em associação com a experiência maternal, período em que ocorrem marcadas flutuações nos níveis de diversos hormônios (Korányi et al., 1977; Bridges et al., 1997; Bridges & Byrnes, 2006; Lonstein & Morrel, 2007).

De fato, há estudos mostrando que a experiência maternal em ratas altera diferencialmente a proliferação e sobrevivência de novas células geradas no hipocampo. Por exemplo, Darnaudéry et al. (2007) administraram dose única de BrdU em ratas NUL e PRIM 24 horas após o parto e os encéfalos foram removidos 2 horas ou 14 dias após a injeção para a avaliação da taxa de proliferação e sobrevivência das novas células no GD, respectivamente. Os resultados mostraram que no período logo após o parto houve um decréscimo acentuado na proliferação celular em comparação com as ratas NUL, enquanto que nenhuma alteração foi observada na sobrevivência das células duas semanas depois. O estudo também sugere que esse efeito pode ocorrer em parte por conta do decréscimo de estradiol e aumento nos níveis plasmáticos de glicocorticóides após o parto. Outro estudo mostrou que o decréscimo da proliferação celular no GD é resultante da presença dos filhotes durante o período pós-parto (Leuner et al., 2007). Nesse estudo, foi observado que a redução na produção de novas células é menor próximo ao momento do desmame dos filhotes, quando a fêmea já não se mostra responsiva ao cuidado permanente da prole. No mesmo estudo, os autores mostraram que a elevação nos níveis de corticosterona também é condicionada pela presença dos filhotes, pois quando estes são removidos as ratas apresentaram níveis normais deste hormônio. Adicionalmente, o efeito negativo sobre a produção de novas células é completamente ausente quando os filhotes são removidos da gaiola logo após o nascimento (Leuner et al., 2007). Em um

estudo de abordagem metodológica similar, Pawluski & Galea (2007) mostraram que ratas MULT e PRIM exibiram um menor número de células em divisão marcadas por BrdU no GD 48 horas após o nascimento dos filhotes, bem como uma redução na sobrevivência dessas células no grupo PRIM 22 dias depois do parto. Além disso, ratas sensibilizadas pela exposição a filhotes adotivos exibiram um aumento acentuado na taxa de proliferação de novas células após 24 horas de exposição aos filhotes, enquanto que 22 dias de contato com os mesmos promoveu um aumento na taxa de sobrevivência das novas células. O mesmo grupo de pesquisa também mostrou que ratas em período de gestação não exibem alterações no número de novas células produzidas no GD em comparação com ratas NUL (Pawluski et al., 2010).

Portanto, os estudos descritos mostram que a plasticidade do encéfalo materno, particularmente em relação à produção e sobrevivência de novos neurônios no hipocampo é regulada por uma série de fatores, incluindo diferentes formas de experiência maternal, flutuações nos níveis de certos hormônios (particularmente os estrógenos e glicocorticóides) e a exposição aos filhotes.

Conclusões

No conjunto, os experimentos que compõem o presente trabalho mostraram que diferentes formas de experiência maternal geram alterações distintas sobre a memória espacial de ratas, porém de forma dependente do momento em que os animais são avaliados e da linhagem utilizada, sendo observadas alterações mais pronunciadas em ratas da linhagem Sprague-Dawley. Por fim, a experiência maternal associada à exposição a um ambiente enriquecido exerceram efeitos sutis sobre a memória para disposição espacial de objetos, mas mostraram efeitos ansiolíticos significativos sobre o comportamento dos animais. Adicionalmente, a neurogênese hipocampal adulta não é alterada em virtude da experiência maternal de forma isolada ou em

Referências Bibliográficas

Abramov, U; Puusaar, T; Raud, S; Kurrikoff, K, et al. Behavioural differences between C57BL/6 and 129S6/SvEv strains are reinforced by environmental enrichment. *Neurosci. Lett.*, 443(3): 223-227, 2008.

Adams, MM; Fink, SE; Janssen, WG; Shah, RA, et al. Estrogen modulates synaptic N-methyl-D-aspartate receptor subunit distribution in the aged hippocampus. *J. Comp. Neurol.*, 47: 419-426, 2004.

Aimone, JB; Deng, W; Gage, FH. Resolving new memories: a critical look at the dentate gyrus, adult neurogenesis, and pattern separation. *Neuron*, 70(4):589-596, 2011.

Altman, J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science*, 135(3509):1127-1128, 1962.

Altman, J. Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. Postnatal growth and differentiation of the mammalian brain, with implications for a morphological theory of memory. *Anat. Rec.*, 145, 573-591, 1963.

Altman, J & Das, GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J. Comp. Neurol.* 124(3):319-335, 1965.

Altman, J. & Das, GD. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. *J. Comp. Neurol.*, 126(3):337-389, 1966.

Altman, J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis .II. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in infant rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. *J. Comp. Neurol.*, 128, 431-474, 1966.

Altman, J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.*, 137(4):433-457, 1969.

Andersen, P; Morris, R; Amaral, D; Bliss, T, et al. The hippocampal formation. Em: Andersen, P; Morris, R; Amaral, D; Bliss, T; O'Keefe, J (Eds), *The hippocampus book*. Oxford University Press, Oxford, p. 3-8, 2007.

Atkinson, HC; Waddell, BJ. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rat pregnancy and lactation: circadian variation and interrelationship of plasma adrenocorticotropin and corticosterone. *Endocrinology*, 136(2): 512-520, 1995.

Auer, RN; Jensen, ML; Whishaw, IQ. Neurobehavioral deficit due to ischemic brain damage limited to half of the CA1 sector of the hippocampus. *J. Neurosci.*, 9(5):1641-1647, 1989.

Balderas, I; Rodriguez-Ortiz, CJ; Salgado-Tonda, P; Chavez-Hurtado, J, et al. The consolidation of object and context recognition memory involve different regions of the temporal lobe. *Learn. Mem.*, 15(9):618-624, 2008.

Barha, CK; Ishrat, T; Epp, JR; Galea, LA, et al. Progesterone treatment normalizes the levels of cell proliferation and cell death in the dentate gyrus of the hippocampus after traumatic brain injury. *Exp. Neurol.*, 1(1):72-81, 2011.

Barha, CK; Lieblich, SE; Galea, LA. Different forms of oestrogen rapidly upregulate cell proliferation in the dentate gyrus of adult female rats. *J. Neuroendocrinol.*, 21(3):155-166, 2009.

Bakowska, JC & Morrell, JI. Atlas of the neurons that express mRNA for the long form of the prolactin receptor in the forebrain of the female rat. *J. Comp. Neurol.*, 386(2):161-177, 1997.

Beck, CW. Mode of fertilization and parental care in anurans. *Anim. Behav.*, 55:439-449, 1998.

Benaroya-Milshtein, N; Hollander, N; Apter, A; Kukulansky, T, et al. Environmental enrichment in mice decreases anxiety attenuates stress responses and enhances natural killer cell activity. *Eur. J. Neurosci.*, 20(5):1341-1347, 2004.

Bethea, CL; Lu, NZ; Gundlah, C; Streicher, JM. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front. Neuroendocrinol.*, 23(1):41-100, 2002.

Bodensteiner, KJ; Cain, P; Ray, AS; Hamula, LA. Effects of pregnancy on spatial cognition in female Hooded Long-Evans rats. *Horm Behav.*, 49(3): 303-314, 2006.

Bohacek, J; Bearl, AM; Daniel, JM. Long-term ovarian hormone deprivation alters the ability of subsequent oestradiol replacement to regulate choline acetyltransferase protein levels in the hippocampus and prefrontal cortex of middle-aged rats. *J. Neuroendocrinol.*, 20(8):1023-1027, 2008.

Bowman, RE; Zrull, MC; Luine, VN. Chronic restraint stress enhances radial arm maze performance in female rats. *Brain Res.*, 904(2): 279-89, 2001.

Bridges, RS. A quantitative analysis of the roles of dosage, sequence, and duration of estradiol and progesterone exposure in the regulation of maternal behavior in the rat. *Endocrinology*, 114(3):930-940, 1984.

Bridges, RS & Byrnes, EM. Reproductive experience reduces circulating 17beta-estradiol and prolactin levels during proestrus and alters estrogen sensitivity in female rats. *Endocrinology*, 147(5):2575-2582, 2006.

Bridges, RS; DiBiase, R; Loundes, DD; Doherty, PC. Prolactin stimulation of maternal behavior in female rats. *Science*, 227(4688):782-784, 1985.

Bridges, RS; Numan, M; Ronsheim, PM; Mann, PE, et al. Central prolactin infusions stimulate maternal behavior in steroid-treated, nulliparous female rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 87(20):8003-8007, 1990.

Bridges, RS; Robertson, MC; Shiu, RP; Friesen, HG, et al. Endocrine communication between conceptus and mother: placental lactogen stimulation of maternal behavior. *Neuroendocrinology*, 64(1):57-64, 1996.

Bridges, RS; Robertson, MC; Shiu, RP; Sturgis, JD, et al. Central lactogenic regulation of maternal behavior in rats: steroid dependence, hormone specificity, and behavioral potencies of rat prolactin and rat placental lactogen I. *Endocrinology*, 138(2):756-763, 1997.

Bridges, RS; Scanlan, VF. Maternal memory in adult, nulliparous rats: effects of testing interval on the retention of maternal behavior. *Dev. Psychobiol.*, 46(1): 13-18, 2005.

Brown, JP; Couillard-Després, S; Cooper-Kuhn, CM; Winkler, J, et al. Transient expression of doublecortin during adult neurogenesis. *J. Comp. Neurol.*, 467(1):1-10, 2003.

Brown, RE & Wong, AA. The influence of visual ability on learning and memory performance in 13 strains of mice. *Learn. Mem.*, 14(3): 134-144, 2007.

Brown, JR; Ye, H; Bronson, RT, Dikkes, P, et al. A defect in nurturing in mice lacking the immediate early gene fosB. *Cell*, 86(2):297-309, 1996.

Brummelte, S; Galea, LA. Chronic corticosterone during pregnancy and postpartum affects maternal care, cell proliferation and depressive-like behavior in the dam. *Horm. Behav.*, 58(5):769-779, 2010.

Burgess, N; Recce, M; O'Keefe, J. A model of hippocampal function. *Neural Networks*, 7(6-7): 1065-1081, 1994.

Burghardt, NS; Park, EH; Hen, R; Fenton, AA. Adult-born hippocampal neurons promote cognitive flexibility in mice. *Hippocampus*, 22(9):1795-1808, 2012.

Byrnes, EM & Bridges RS. Reproductive experience alters anxiety-like behavior in the female rat. *Horm. Behav.*, 50(1):70-76, 2006.

Cameron, HA & McKay, RD. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J. Comp. Neurol.*, 435(4):406-417, 2001.

Clutton-Brock, TH. *The Evolution of Parental Care*. Princeton (NJ): Princeton University Press, 1991.

Coburn-Litvak, PS; Pothakos, K; Tata, DA; McCloskey, DP; et al. Chronic administration of corticosterone impairs spatial reference memory before spatial working memory in rats. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 80(1):11-23, 2003.

Cockburn, A. Prevalence of different modes of parental care in birds. *Proceedings of the Royal Society B* 273, 1375-1383, 2006.

Cohn, J & Gerall, AA. Pre and postpuberal medial preoptic area lesions and maternal behavior in the rat. *Physiol. Behav.*, 46(2):333-336, 1989.

Couillard-Despres, S; Winner, B; Schaubeck, S; Aigner, R, et al. Doublecortin expression levels in adult brain reflect neurogenesis. *Eur. J. Neurosci.*, 21(1):1-14, 2005.

da Costa, AP; Wood, S; Ingram, CD; Lightman, SL. Region-specific reduction in stress-induced c-fos mRNA expression during pregnancy and lactation. *Brain Res.*, 742(1-2):177-184, 1996.

Darnaudey, M; Perez-Martin, M; Del Favero, F; Gomez-Roldan, C, et al. Early motherhood in rats is associated with a modification of hippocampal function. *Psychoneuroendocrinology*, 32(7):803-812, 2007.

Deng, W; Mayford, M; Gage, FH. Selection of distinct populations of dentate granule cells in response to inputs as a mechanism for pattern separation in mice. *Elife*, 2:e00312, 2013.

Deng, W; Saxe, MD; Gallina, IS; Gage, FH. Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and memory in the brain. *J. Neurosci.*, 2009.

de Quervain, DJ; Roozendaal, B; McGaugh, JL. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, 394(6695):787-790, 1998.

Dere, E; Huston, JP; De Souza Silva, MA. The pharmacology, neuroanatomy and neurogenetics of one-trial object recognition in rodents. *Neurosci Biobehav Rev.* 31(5):673-704, 2007.

D'Hooge, R; De Deyn, PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Rev.* 36(1): 60-90, 2001.

Diana, G; Domenici, MR; Loizzo, A; Scotti de Carolis, A, et al. Age and strain differences in rat place learning and hippocampal dentate gyrus frequency-potential. *Neurosci. Lett.*, 171(1-2): 113-6, 1994.

Dohanich, GP; Korol, DL; Shors, T. Steroids, learning and memory. Em: *Hormones, Brain and Behavior*, (Second Edition, Vol. 1), edited by D. W. Pfaff, A. P. Arnold, A. M. Etgen, S. E. Fahrbach, and R. T. Rubin. San Diego: Academic Press, pp. 539-576, 2009.

Eisch, AJ; Barrot, M; Schad, CA; Self, DW, et al. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 97(13):7579-7584, 2000.

Eichenbaum, H; Stewart, C; Morris, RG. Hippocampal representation in place learning. *J. Neurosci.*, 10(11):3531-3542, 1990.

Epp, JR; Haack, AK; Galea, LA. Activation and survival of immature neurons in the dentate gyrus with spatial memory is dependent on time of exposure to spatial learning and age of cells at examination. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 95(3):316-325., 2011.

Epp, JR; Scott, NA; Galea, LA. Strain differences in neurogenesis and activation of new neurons in the dentate gyrus in response to spatial learning. *Neuroscience*, 172: 342-354, 2011.

Eriksson, PS; Perfilieva, E; Björk-Eriksson, T; Alborn, AM, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.*, 4(11):1313-1317, 1998.

Fahrbach, SE; Morrell, JI; Pfaff, DW. Oxytocin induction of short-latency maternal behavior in nulliparous, estrogen-primed female rats. *Horm. Behav.*, 18(3):267-286, 1984.

Fahrbach, SE & Pfaff, DW. Effect of preoptic region implants of dilute estradiol on the maternal behavior of ovariectomized, nulliparous rats. *Horm. Behav.*, 20(3):354-363, 1986.

- Fleming, AS & Luebke, C. Timidity prevents the virgin female rat from being a good mother: emotionality differences between nulliparous and parturient females. *Physiol. Behav.*, 27(5):863-868, 1981.
- Fleming, AS; Miceli, M; Moretto, D. Lesions of the medial preoptic area prevent the facilitation of maternal behavior produced by amygdala lesions. *Physiol. Behav.*, 31(4):503-510, 1983.
- Fleming, AS; Rosenblatt, JS. Maternal behavior in the virgin and lactating rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 86(5): 957-972, 1974.
- Fleming, AS & Walsh, C. Neuropsychology of maternal behavior in the rat: c-fos expression during mother-litter interactions. *Psychoneuroendocrinology*, 19(5-7):429-443, 1994.
- Friske, JE & Gammie, SC. Environmental enrichment alters plus maze, but not maternal defense performance in mice. *Physiol. Behav.*, 85(2):187-194, 2005.
- Furuta, M & Bridges, RS. Effects of maternal behavior induction and pup exposure on neurogenesis in adult, virgin female rats. *Brain Res. Bull.*, 80(6):408-413., 2009.
- Gage, FH. Neurogenesis in the adult brain. *J. Neurosci.*, 22(3): 612-613, 2002.
- Galea, LA. Gonadal hormone modulation of neurogenesis in the dentate gyrus of adult male and female rodents. *Brain Res. Rev.* 57(2):332-341, 2008.
- Galea, LA; Kavaliers, M; Ossenkopp, KP. Sexually dimorphic spatial learning in meadow voles *Microtus pennsylvanicus* and deer mice *Peromyscus maniculatus*. *J. Exp. Biol. (Pt 1)*: 195-200, 1996.
- Galea, LA; Ormerod, BK; Sampath, S; Kostaras, X, et al. Spatial working memory and hippocampal size across pregnancy in rats. *Horm. Behav.*, 37(1):86-95, 2000.
- Galea, LA; Uban, KA; Epp, JR; Brummelte, S, et al. Endocrine regulation of cognition and neuroplasticity: our pursuit to unveil the complex interaction between hormones, the brain, and behaviour. *Can. J. Exp. Psychol.*, 62(4):247-260, 2008.
- Gallagher, M & Holland, PC. Preserved configural learning and spatial learning impairment in rats with hippocampal damage. *Hippocampus*, 2(1):81-88, 1992.

Galvão, RP; Garcia-Verdugo, JM; Alvarez-Buylla, A. Brain-derived neurotrophic factor signaling does not stimulate subventricular zone neurogenesis in adult mice and rats. *J. Neurosci.*, 28(50):13368-13383, 2008.

Garthe, A; Behr, J; Kempermann, G. Adult-generated hippocampal neurons allow the flexible use of spatially precise learning strategies. *PLoS One*, 4(5):e5464, 2009.

Gatewood, JD; Morgan, MD; Eaton, M; McNamara, IM; et al. Motherhood mitigates aging-related decrements in learning and memory and positively affects brain aging in the rat. *Brain Res. Bull.*, 66: 91-98, 2005.

Gaulin, SJ; FitzGerald, RW; Wartell, MS. Sex differences in spatial ability and activity in two vole species (*Microtus ochrogaster* and *M. pennsylvanicus*). *J. Comp. Psychol.*, 104(1): 88-93, 1990.

Gerlai, R. Behavioral tests of hippocampal function: simple paradigms complex problems. *Behav Brain Res.*, 125(1-2):269-277, 2001.

Goldman, SA & Nottebohm, F. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 80(8):2390-2394, 1983.

Good, MA; Barnes, P; Staal, V; McGregor, A, et al. Context-but not familiarity-dependent forms of object recognition are impaired following excitotoxic hippocampal lesions in rats. *Behav Neurosci.*, 121(1):218-223, 2007.

Gould, E; Tanapat, P; Rydel, T; Hastings, N. Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biol. Psychiatry.*, 48(8):715-720, 2000.

Gubernick, DJ & Teferi, T. Adaptive significance of male parental care in a monogamous mammal. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 267:147–150, 2000.

Gross, MR & Shine, R. Parental care and mode of fertilization in ectothermic vertebrates. *Evolution*, 35(4):775-793, 1981.

Hao, J; Rapp, PR; Janssen, WG; Lou, W, et al. Interactive effects of age and estrogen on cognition and pyramidal neurons in monkey prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 104(27):11465-11470, 2007.

Hapon, MB; Simoncini, M; Via, G; Jahn, GA. Effect of hypothyroidism on hormone profiles in virgin, pregnant and lactating rats, and on lactation. *Reproduction*, 126(3): 371-382, 2003.

Harker, KT; Whishaw, IQ. Impaired spatial performance in rats with retrosplenial lesions: importance of the spatial problem and the rat strain in identifying lesion effects in a swimming pool. *J. Neurosci.*, 22(3):1155-1164, 2002.

Hastings, NB & Gould, E. Rapid extension of axons into the CA3 region by adult-generated granule cells. *J. Comp. Neurol.*, 413(1):146-154, 1999.

Hayes, NL & Nowakowski, RS. Exploiting the dynamics of S-phase tracers in developing brain: interkinetic nuclear migration for cells entering versus leaving the S-phase. *Dev. Neurosci.*, 22(1-2):44-55, 2000.

Higashida, A; Ogawa, N. Differences in the acquisition process and the effect of scopolamine on radial maze performance in three strains of rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 27(3):483-489, 1987.

Hollaway, WR; Dollinger, MJ; Denenberg, VH. Parturition in the rat: description and assessment. Em: Bell, RW & Smotherman, WP (Ed), *Maternal influences and early behavior*. SP Med. Sci. Books, New York, p. 1-26, 1980.

Hrdy, SB. *Mother Nature: A history of mothers, infants, and natural selection*. New York: Pantheon, 1991.

Hughes, RN & Otto, MT. Anxiolytic effects of environmental enrichment attenuate sex-related anxiogenic effects of scopolamine in rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 40:252-259, 2013.

Ishikawa, A. & Nakamura, S. Convergence and interaction of hippocampal and amygdalar projections within the prefrontal cortex in the rat. *J. Neurosci.*, 23(31):9987-9995, 2003.

Jacobson, CD; Terkel, J; Gorski, RA; Sawyer, CH. Effects of small medial preoptic area lesions on maternal behavior: retrieving and nest building in the rat. *Brain Res.*, 194(2):471-478, 1980.

Kempermann, G; Kuhn, HG; Gage, FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 386(6624):493-495, 1997.

Kempermann, G; Kuhn, HG; Gage, FH. Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. *J. Neurosci.*, 18(9):3206-3212, 1998.

Kesner, RP; Hunt, ME; Williams, JM; Long, JM. Prefrontal cortex and working memory for spatial response, spatial location, and visual object information in the rat. *Cereb. Cortex.*, 6(2):311-318, 1996.

Keverne, EB; Fundele, R; Narasimha, M; Barton, SC, et al. Genomic imprinting and the differential roles of parental genomes in brain development. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 92(1):91-100, 1996.

Keyser-Marcus, L; Stafisso-Sandoz, G; Gerecke, K; Jasnow, A, et al. Alterations of preoptic area neurons following pregnancy and pregnancy-like steroidal treatment in the rat. *Brain Res. Bull.*, 55(6):737-745, 2001.

Kinsley, CH & Lambert, KG. The maternal brain: pregnancy and motherhood change the structure of the female mammal's brain, making mothers attentive to their young and better at caring for them. *Sci. Am.*, 294, 72-79, 2006.

Kinsley, CH; Madonia, L; Gifford, GW; Tureski, K, et al. Motherhood improves learning and memory. *Nature*. 402: 137-138, 1999.

Kinsley, CH; Meyer, E; Rafferty, KA. Sex steroid hormone determination of the maternal brain: effects beyond reproduction. *Mini Rev. Med. Chem.*, 12(11):1063-1070, 2012.

Kinsley, CH; Trainer, R; Stafisso-Sandoz, G; Quadros, P, et al. Motherhood and the hormones of pregnancy modify concentrations of hippocampal neuronal dendritic spines. *Horm. Behav.* 49(2): 131-142, 2006.

Kitamura, T; Saitoh, Y; Takashima, N; Murayama, A, et al. Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell*, 139(4):814-827, 2009.

Kleiman, DG & Malcolm JR. The evolution of male parental investment in mammals. In: DJ, Gubernick & PH, Klopfer (eds), *Parental care in mammals*, pp. 347-387. Plenum Press: New York, 1981.

Kokko, H & Jennions, MD. Parental investment, sexual selection and sex ratios. *J. Evol Biol.*, 21(4):919-948, 2008.

Korányi, L; Phelps, CP; Sawyer, CH. Changes in serum prolactin and corticosterone in induced maternal behavior in rats. *Physiol. Behav.*, 18(2):287-292, 1977.

Kornack, DR & Rakic, P. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 96(10):5768-5773, 1999.

Kuribara, H; Ohashi, K; Tadokoro, S. Rat strain differences in the acquisition of conditioned avoidance responses and in the effects of diazepam. *Jpn. J. Pharmacol.*, 26(6):725-735, 1976.

Lambert, KG. The life and career of Paul MacLean. A journey toward neurobiological and social harmony. *Physiol. Behav.*, 79(3):343-349, 2003.

Lambert, KG; Berry, AE; Griffins, G; Amory-Meyers, E., et al. Pup exposure differentially enhances foraging ability in primiparous and nulliparous rats. *Physiol. Behav.*, 84(5):799-806, 2005.

Langston, RF & Wood, ER. Associative recognition and the hippocampus: differential effects of hippocampal lesions on object-place, object-context and object-place-context memory. *Hippocampus.*, 20(10):1139-1153, 2010.

Leal-Galicia, P; Saldívar-González, A; Morimoto, S; Arias, C. Exposure to environmental enrichment elicits differential hippocampal cell proliferation: role of individual responsiveness to anxiety. *Dev. Neurobiol.*, 67(4):395-405, 2007.

Lee, AW & Brown, RE. Comparison of medial preoptic, amygdala, and nucleus accumbens lesions on parental behavior in California mice (*Peromyscus californicus*). *Physiol. Behav.*, 92(4):617-628, 2007.

Lemaire, V; Billard, JM; Dutar, P; George, O, et al. Motherhood-induced memory improvement persists across lifespan in rats but is abolished by a gestational stress. *Eur. J. Neurosci.*, 23(12):3368-3374, 2006.

Leon, M & Woodside, B. Energetic limits on reproduction: maternal food intake. *Physiol. Behav.*, 30(6):945-957, 1983.

Leuner, B; Mirescu, C; Noiman, L; Gould, E. Maternal experience inhibits the production of immature neurons in the hippocampus during the postpartum period through elevations in adrenal steroids. *Hippocampus*, 17(6):434-442, 2007.

Leuner, B; Shors, TJ. Learning during motherhood: A resistance to stress. *Horm. Behav.* 50(1):38-51, 2006.

Lonstein, JS. Reduced anxiety in postpartum rats requires recent physical interactions with pups, but is independent of suckling and peripheral sources of hormones. *Horm. Behav.*, 47(3):241-255, 2005.

Lonstein, JS & Morrell, JI. Neuropharmacology and neuroendocrinology of maternal motivation and behavior. Em: Blaustein, JD (Ed), *Handbook of Neurochemistry and Molecular Biology*, vol 18 - Behavioral Neurobiology. Springer Press, p. 195-245, 2007.

Love, G.; Torrey, N.; McNamara, I.; Morgan, M., et al. Maternal experience produces long-lasting behavioral modifications in the rat. *Behav. Neurosci.* 119(4):1084-1096, 2005.

Macbeth, AH; Gautreaux, C; Luine, VN. Pregnant rats show enhanced spatial memory, decreased anxiety, and altered levels of monoaminergic neurotransmitters. *Brain Res.*, 1241:136-147, 2008a.

Macbeth, AH; Scharfman, HE; Maclusky, NJ; Gautreaux, C, et al. Effects of multiparity on recognition memory, monoaminergic neurotransmitters, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Horm Behav.*, 54(1):7-17, 2008b.

MacLean, PD. Women: a more balanced brain. *Zygon*, 31:421–439, 1996.

MacLean PD. Em: Squire, L (Ed), *The history of neuroscience in autobiography*. Academic Press, New York, p. 245– 275, 1999.

Madsen, TM; Kristjansen, PE; Bolwig, TG; Wörtwein, G. Arrested neuronal proliferation and impaired hippocampal function following fractionated brain irradiation in the adult rat. *Neuroscience*, 119(3):635-642, 2003.

Magavi, SS; Leavitt, BR; Macklis, JD. Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature*, 405(6789):951-955, 2000.

Magavi, SS & Macklis, JD. Identification of newborn cells by BrdU labeling and immunocytochemistry in vivo. *Methods Mol. Biol.*, 438:335-343, 2008.

Manahan-Vaughan, D; Schwegler, H. Strain-dependent variations in spatial learning and in hippocampal synaptic plasticity in the dentate gyrus of freely behaving rats. *Front. Behav. Neurosci.*, 5:7, 2011.

Mann, PE & Bridges, RS. Lactogenic hormone regulation of maternal behavior. *Prog. Brain Res.*, 133:251-262, 2001.

- Manns, JR & Eichenbaum, H. A cognitive map for object memory in the hippocampus. *Learn. Mem.*, 16(10):616-624, 2009.
- Mattson, BJ; Williams, S; Rosenblatt, JS; Morrell, JI. Comparison of two positive reinforcing stimuli: pups and cocaine throughout the postpartum period. *Behav. Neurosci.*, 115(3):683-694, 2001.
- McClure, RE; Barha, CK; Galea, LA. 17 β -Estradiol, but not estrone, increases the survival and activation of new neurons in the hippocampus in response to spatial memory in adult female rats. *Horm. Behav.* 63(1):144-157, 2013.
- McEwen, BS. Corticosteroids and hippocampal plasticity. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 746:134-142, 1994.
- McLay, RN; Freeman, SM; Zadina, JE. Chronic corticosterone impairs memory performance in the Barnes maze. *Physiol. Behav.*, 63(5):933-937, 1998.
- McNaughton, BL; Barnes, CA; Meltzer, J; Sutherland, RJ. Hippocampal granule cells are necessary for normal spatial learning but not for spatially-selective pyramidal cell discharge. *Exp. Brain Res.*, 76(3):485-496, 1989.
- Mennella, JA & Moltz, H. Pheromonal emission by pregnant rats protects against infanticide by nulliparous conspecifics. *Physiol. Behav.*, 46(4):591-595, 1989.
- Morris, RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learn. Motiv.*, 12(2): 239-260, 1981.
- Morris, R. The hippocampal formation. Em: Andersen, P; Morris, R; Amaral, D; Bliss, T; O'Keefe, J (Eds), *The hippocampus book*. Oxford University Press, Oxford, p. 581-713, 2007.
- Morris, RG; Garrud, P; Rawlins, JN; O'Keefe, J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297(5868):681-683, 1982.
- Morris, RG; Schenk, F; Tweedie, F; Jarrard, LE. Ibotenate lesions of hippocampus and/or subiculum: dissociating components of allocentric spatial learning. *Eur. J. Neurosc.*, 2(12):1016-1028, 1990.
- Mullen, RJ; Buck, CR; Smith, AM. NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates. *Development*, 116(1):201-211, 1992.

Mumby, DG; Gaskin, S; Glenn, MJ; Schramek, TE, et al. Hippocampal damage and exploratory preferences in rats: memory for objects, places, and contexts. *Learn Mem.* 9(2):49-57, 2002.

Nilsson, M; Perfilieva, E; Johansson, U; Orwar, O, et al. Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. *J. Neurobiol.*, 39(4):569-578, 1999.

Numan, M. Medial preoptic area and maternal behavior in the female rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 87(4): 746-759, 1974.

Numan, M. Hypothalamic neural circuits regulating maternal responsiveness toward infants. *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.*, 5(4):163-190, 2006.

Numan, M & Insel, TR. *The Neurobiology of Parental Behavior*. New York: Springer, 2003.

Numan, M & Numan, MJ. Projection sites of medial preoptic area and ventral bed nucleus of the stria terminalis neurons that express Fos during maternal behavior in female rats. *J. Neuroendocrinol.*, 9(5):369-384, 1997.

Numan, M; Numan, MJ; Marzella, SR; Palumbo, A. Expression of c-fos, fos B, and egr-1 in the medial preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis during maternal behavior in rats. *Brain Res.*, 792(2):348-352, 1998.

Numan, M; Roach, JK; del Cerro, MC; Guillamón, A, et al. Expression of intracellular progesterone receptors in rat brain during different reproductive states, and involvement in maternal behavior. *Brain Res.*, 830(2):358-571, 1999.

Numan, M; Rosenblatt, JS; Komisaruk, BR. Medial preoptic area and onset of maternal behavior in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 91(1):146-164, 1977.

Numan, M & Stolzenberg, DS. Hypothalamic interaction with the mesolimbic dopamine system and the regulation of maternal responsiveness. Em: Bridges, RS (Ed), *Neurobiology of the parental brain*. Academic Press, London, p. 3-22, 2008.

O'Keefe, GC; Barker, RA; Caldwell, MA. Dopaminergic modulation of neurogenesis in the subventricular zone of the adult brain. *Cell Cycle*, 8(18):2888-2894, 2009.

O'Keefe, J; Conway, DH. Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. *Exp. Brain Res.*, 31(4):573-590, 1978.

O'Keefe, J & Dostrovsky, J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 34(1):171-175, 1971.

O'Keefe, J & Nadel, L. *The hippocampus as a cognitive map.* Oxford University Press, Oxford, 1978.

Olton, DS. Mazes, maps, and memory. *Am. Psychol.*, 34(7): 583-596, 1979.

Olton, DS. Memory functions and the hippocampus. Em: Seifert, W (Ed), *Neurobiology of the hippocampus.* Academic Press, London, p. 335-332, 1983.

Olton, DS & Papas, BC. Spatial memory and hippocampal function. *Neuropsychologia*, 17(6):669-682, 1979.

Oxley, G & Fleming, AS. The effects of medial preoptic area and amygdala lesions on maternal behavior in the juvenile rat. *Dev. Psychobiol.*, 37(4):253-265, 2000.

Paris, JJ; Walf, AA; Frye, CA. Cognitive performance of middle-aged female rats is influenced by capacity to metabolize progesterone in the prefrontal cortex and hippocampus. *Brain Res.*, 1379:149-163, 2011.

Pawluski, JL; Barakauskas, VE; Galea, LA. Pregnancy decreases oestrogen receptor alpha expression and pyknosis, but not cell proliferation or survival, in the hippocampus. *J. Neuroendocrinol.* 22(4):248-257, 2010.

Pawluski, JL & Galea, LA. Hippocampal morphology is differentially affected by reproductive experience in the mother. *J. Neurobiol.*, 66(1): 71-81, 2005.

Pawluski, JL & Galea, LA. Reproductive experience alters hippocampal neurogenesis during the postpartum period in the dam. *Neuroscience*, 149(1):53-67, 2007.

Pawluski, JL & Galea, LA. The role of reproductive experience on hippocampal function and plasticity. Em: Bridges, RS (Ed), *Neurobiology of the parental brain.* Academic Press, London, p. 493-508, 2008.

Pawluski, JL; Vanderbyl, BL; Ragan, K; Galea, LA. First reproductive experience persistently affects spatial reference and working memory in the mother and these effects are not due to pregnancy or "mothering" alone. *Behav. Brain Res.*, 175(1): 157-165, 2006a.

Pawluski, JL; Walker, SK; Galea, LA. Reproductive experience differentially affects spatial reference and working memory performance in the mother. *Horm. Behav.*, 49(2):143-149, 2006b.

Pedersen, CA; Ascher, JA; Monroe, YL; Prange, AJ Jr. Oxytocin induces maternal behavior in virgin female rats. *Science*, 216(4546):648-650, 1982.

Reynolds, JD et al. Evolutionary transitions in parental care and live bearing in vertebrates. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* 357, 269-281, 2002.

Rhodes, JS; van Praag, H; Jeffrey, S; Girard, I, et al. Exercise increases hippocampal neurogenesis to high levels but does not improve spatial learning in mice bred for increased voluntary wheel running. *Behav Neurosci.* 117(5):1006-1016, 2003.

Rosenblatt, JS. Nonhormonal basis of maternal behavior in the rat. *Science*, 156(3781):1512-1514, 1967.

Rosenblatt, JS & Ceus, K. Estrogen implants in the medial preoptic area stimulate maternal behavior in male rats. *Horm. Behav.*, 33(1):23-30, 1998.

Rosenblatt, JS; Olufowobi, A; Siegel, HI. Effects of pregnancy hormones on maternal responsiveness, responsiveness to estrogen stimulation of maternal behavior, and the lordosis response to estrogen stimulation. *Horm. Behav.*, 33(2):104-114, 1998.

Rosenblatt, JS; Siegel, HI; Mayer, AD. Blood levels of progesterone, estradiol and prolactin in pregnant rats. *Adv. Study Behav.*, 10: 225-311, 1979.

Rosenblatt, JS; Wagner, CK; Morrell, JI. Hormonal priming and triggering of maternal behavior in the rat with special reference to the relations between estrogen receptor binding and ER mRNA in specific brain regions. *Psychoneuroendocrinology.* 19(5-7):543-552, 1994.

Rosenzweig, MR. Environmental complexity, cerebral change, and behavior. *Am. Psychol.*, 21(4):321-332, 1966.

Roy, V; Belzung, C; Delarue, C; Chapillon, P. Environmental enrichment in BALB/c mice: effects in classical tests of anxiety and exposure to a predatory odor. *Physiol. Behav.*, 74(3):313-320, 2001.

Rubin, BS; Menniti, FS; Bridges, RS. Intracerebroventricular administration of oxytocin and maternal behavior in rats after prolonged and acute steroid pretreatment. *Horm. Behav.*, 17(1):45-53, 1983.

Shanks, N; Windle, RJ; Perks, P; Wood, S, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to endotoxin is attenuated during lactation. *J. Neuroendocrinol.*, 11(11):857-865, 1999.

Shapiro, ML; Tanila, H; Eichenbaum, H. Cues that hippocampal place cells encode: dynamic and hierarchical representation of local and distal stimuli. *Hippocampus*, 7(6):624-642, 1997.

Shughrue, PJ; Lane, MV; Merchenthaler, I. Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.*, 388(4):507-525, 1997.

Silva, IS; Freeman, KC; Kinsley, CH. The parents of neuroscience and the neuroscience of parents. *Estud. Biol. Ambi. Divers.*, 34(83):113-127, 2012.

Stack, EC; Balakrishnan, R; Numan, MJ; Numan, M. A functional neuroanatomical investigation of the role of the medial preoptic area in neural circuits regulating maternal behavior. *Behav. Brain Res.*, 131(1-2):17-36, 2002.

Stack, EC & Numan, M. The temporal course of expression of c-Fos and Fos B within the medial preoptic area and other brain regions of postpartum female rats during prolonged mother-young interactions. *Behav. Neurosci.*, 114(3):609-622, 2000.

Stafisso-Sandoz, G; Polley, D; Holt, E; Lambert, KG, et al. Opiate disruption of maternal behavior: morphine reduces, and naloxone restores, c-fos activity in the medial preoptic area of lactating rats. *Brain Res. Bull.*, 45(3): 307-313, 1998.

Stein-Behrens, BA; Lin, WJ; Sapolsky, RM. Physiological elevations of glucocorticoids potentiate glutamate accumulation in the hippocampus. *J. Neurochem.*, 63(2):596-602, 1994.

Stern, JM. Offspring-induced nurturance: animal-human parallels. *Dev. Psychobiol*, 31:19-37, 1997.

Stern, JM; Goldman, L; Levine, S. Pituitary-adrenal responsiveness during lactation in rats. *Neuroendocrinology*, 12(3):179-191, 1973.

Stern, JM & Keer, SE. Acute hunger of rat pups elicits increased kyphotic nursing and shorter intervals between nursing bouts: implications for changes in nursing with time postpartum. *J. Comp. Psychol.*, 116(1):83-92, 2002.

Stern, JM & Lonstein, JS. Neural mediation of nursing and related maternal behaviors. *Prog. Brain Res.*, 133:263-278, 2001.

Stern, JM & Mackinnon, DA. Postpartum, hormonal, and nonhormonal induction of maternal behavior in rats: effects on T-maze retrieval of pups. *Horm. Behav.*, 7(3):305-316, 1976.

Swanson, LW. The hippocampus and the concept of limbic system. Em: Seifert, W (Ed), *Neurobiology of the hippocampus*. Academic Press, London, p. 3-19, 1983.

Sztainberg, Y; Kuperman, Y; Tsoory, M; Lebow, M, et al. The anxiolytic effect of environmental enrichment is mediated via amygdalar CRF receptor type1. *Mol. Psychiatry.*, 15(9):905-917, 2010.

Tanapat, P; Galea, LA; Gould, E. Stress inhibits the proliferation of granule cell precursors in the developing dentate gyrus. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 16(3-4):235-239, 1998.

Tanapat, P; Hastings, NB; Reeves, AJ; Gould, E. Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat. *J. Neurosci.*, 19(14):5792-5801, 1999.

Tanapat, P; Hastings, NB; Gould, E. Ovarian steroids influence cell proliferation in the dentate gyrus of the adult female rat in a dose and time dependent manner. *J. Comp. Neurol.*, 481(3):252-265, 2005.

Tolman, EC. Cognitive maps in rats and men. *Psychol. Rev.*, 55(4):189-208, 1948.

Tomizawa, K; Iga, N; Lu, YF; Moriwaki, A., et al. Oxytocin improves long-lasting spatial memory during motherhood through MAP kinase cascade. *Nat. Neurosci.* 6(4): 384-390, 2003.

van der Staay, FJ. Spatial working memory and reference memory of Brown Norway and WAG rats in a holeboard discrimination task. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 71(1): 113-125, 1999.

van Praag, H; Christie, BR; Sejnowski, TJ; Gage, FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 96(23):13427-13431, 1999.

van Praag, H; Kempermann, G; Gage, FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat. Neurosci.*, 2(3):266-270, 1999.

van Praag, H; Kempermann, G; Gage, FH. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat. Rev. Neurosci.*, 1(3):191-198, 2000.

van Praag, H; Schinder, AF; Christie, BR; Toni, N, et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*, 415(6875):1030-1034, 2002.

Walsh, RN. Effects of environmental complexity and deprivation on brain anatomy and histology: a review. *Int. J. Neurosci.*, 12(1):33-51, 1981.

Wamboldt, MZ & Insel, TR. The ability of oxytocin to induce short latency maternal behavior is dependent on peripheral anosmia. *Behav. Neurosci.*, 101(3):439-441, 1987.

Wartella, J; Amory, E; MacBeth, AH; McNamara, I; et al. (2003). Single or multiple reproductive experiences attenuate neurobehavioral stress and fear responses in the female rat. *Physiol. Behav.*, 79:373-381, 2003.

Weiland, NG; Orikasa, C; Hayashi, S; McEwen, BS. Distribution and hormone regulation of estrogen receptor immunoreactive cells in the hippocampus of male and female rats. *J. Comp. Neurol.*, 388(4):603-612, 1997.

Wellman, J; Carr, D; Graham, A; Jones, H, et al. Preoptic area infusions of morphine disrupt - and naloxone restores - parental-like behavior in juvenile rats. *Brain Res. Bull.*, 44(2): 183-191, 1997.

Whishaw, IQ & Mittleman, G. Visits to starts, routes, and places by rats (*Rattus norvegicus*) in swimming pool navigation tasks. *J. Comp. Psychol.*, 100(4):422-431, 1986.

Williams, George C. *Adaptation and Natural Selection*. Princeton: Princeton University Press. 1966.

Windle, RJ; Wood, S; Shanks, N; Perks, P, et al. Endocrine and behavioural responses to noise stress: comparison of virgin and lactating female rats during non-disrupted maternal activity. *J. Neuroendocrinol.*, 9(6):407-414, 1997.

Winocur, G; Becker, S; Luu, P; Rosenzweig, S, et al. Adult hippocampal neurogenesis and memory interference. *Behav. Brain Res.*, 227(2):464-469, 2012.

Wiskott, L; Rasch, MJ; Kempermann, G. A functional hypothesis for adult hippocampal neurogenesis: avoidance of catastrophic interference in the dentate gyrus. *Hippocampus*, 16(3):329-343, 2006.

Witty, CF; Gardella, LP; Perez, MC, Daniel, JM. Short-term estradiol administration in aging ovariectomized rats provides lasting benefits for memory and the hippocampus: a role for insulin-like growth factor-I. *Endocrinology*, 154(2): 842-852, 2013.

Wong-Goodrich, SJ; Glenn, MJ; Mellott, TJ; Liu, YB, et al. Water maze experience and prenatal choline supplementation differentially promote long-term hippocampal recovery from seizures in adulthood. *Hippocampus*, 21(6):584-608, 2011.

Wooley, C.S.; McEwen, B.S. Estradiol mediates fluctuations in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J. Neurosci.*, 12(7): 2549-2554, 1992.

Woolley, CS; Weiland, NG; McEwen, BS; Schwartzkroin, PA. Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input: correlation with dendritic spine density. *J Neurosci.*, 17(5):1848-1859, 1997.

Wyss, JM; Chambless, BD; Kadish, I; van Groen, T. Age-related decline in water learning and memory in rats: strain differences. *Neurobiol. Aging*, 21(5): 671-681, 2000.

Xavier, GF; Costa, VC. Dentate gyrus and spatial behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, 33(5):762-773, 2009.

Xavier, GF; Oliveira-Filho, JB; Santos, AMG. Dentate gyrus-selective colchicine lesion and disruption of performance in spatial tasks: difficulties in “place strategy” because of a lack of flexibility in the use of environmental cues? *Hippocampus*, 9(6): 668-681, 1999.

Xavier, GF; Stein, C; Bueno, OF. Rats with dorsal hippocampal lesions do react to new stimuli but not to spatial changes of known stimuli. *Behav Neural Biol.* 54(2):172-183, 1990.

Xing, S; He, Y; Ling, L; Hou, Q, et al. Blockade of EphB2 enhances neurogenesis in the subventricular zone and improves neurological function after cerebral cortical infarction in hypertensive rats. *Brain Res.*, 1230:237-246, 2008.

Yoerg, SI; Kamil, AC. Response strategies in the radial arm maze: Running around in circles. *Anim. Learn. Behav.*, 10(4):530-534, 1982.

Zeh, DW & Smith, RL. Paternal investment by terrestrial arthropods. *Amer. Zool.*, 25(3):785-805, 1985.

Zimberknopf, E; Xavier, GF; Kinsley, CH; Felicio, LF. Prior parity positively regulates learning and memory in young and middle-aged rats. *Comp. Med.*, 61(4):366-377, 2011.