



Ativador do Plasminogênio Tecidual (tPA)/ Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e a Consolidação da Memória

Tissue Plasminogen Activator (tPA)/ Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and the Consolidation of Memory

Rodolfo Souza de Faria¹

¹Enfermeiro. Doutor em Fisiologia Humana no Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas - Unicamp, Campinas, Brasil. Prof. adjunto de Fisiologia Humana na Faculdade de Medicina de Itajubá - FMIIt, Itajubá, Brasil.

RESUMO

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) participa de processos de plasticidade sináptica subjacentes à aprendizagem e memória. Esta proteína possui diversas isoformas, sendo a isoforma BDNF-maduro envolvida nas mudanças neuronais da memória. Além disso, foi demonstrado que a consolidação da memória aversiva depende do Ativador do Plasminogênio Tecidual (tPA), enzima que estabelece a formação do BDNF-maduro na fenda sináptica garantindo os processos neuroplásticos da aprendizagem. Para esta revisão de literatura, foram selecionados 37 trabalhos, dentre eles 36 artigos científicos e 1 livro. A consolidação da memória requer a ativação gênica para síntese de novas proteínas, sendo a tPA e o BDNF algumas das principais moléculas neuronais expressas no hipocampo, amígdala, córtex frontal em diferentes momentos após o início da aprendizagem, ativando uma série de eventos moleculares que levam ao aumento da expressão de outras proteínas, garantindo assim a regulação fina da plasticidade neuronal necessária para a memória.

Palavras-chave: Aprendizagem, Memória, Consolidação, tPA, BDNF-maduro

ABSTRACT

The Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) participates in synaptic plasticity processes underlying learning and memory. This protein has several isoforms, mature-BDNF one isoform involved in neuronal memory changes. Furthermore, it was demonstrated that the consolidation of aversive memory depends on the tissue plasminogen activator (tPA), an enzyme that establishes the formation of the mature BDNF-synaptic cleft, guaranteeing neuroplastic learning processes. For this literature review, we selected 37 works, including 36 scientific articles and one book. The consolidation of memory for gene activation requires new protein synthesis, tPA and BDNF and some of the major neuronal molecules expressed in the hippocampus, amygdala, frontal cortex at different times after the start of learning, activating a series of molecular events leading the increased expression of other proteins, thereby ensuring tight regulation of neuronal plasticity required for the memory.

Keywords: Learning, Memory, Consolidation, tPA, mature-BDNF

Recebido em agosto de 2014

Aceito em setembro de 2014

Correspondência:

Rodolfo Souza de Faria
Av. Renó Júnior, 368 - São Vicente
Itajubá - MG
CEP 37502-138.
Tel.: (55) (19) 999442209
E-mail: rodolfo_sfaria@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Os estudos da formação da memória envolvem vários modelos, entre tais experiências temos aquelas que resultam em condicionamento clássico aversivo com a ocorrência de processos comportamentais complexos, cuja organização envolve atividade em circuitos neuronais que integram diferentes áreas cerebrais. Uma intensa investigação sobre o controle de estímulos estabelecido pelo condicionamento clássico aversivo contribuiu expressivamente para a produção do conhecimento sobre as bases neurais da aprendizagem e memória, principalmente do medo condicionado.^{1,2,3}

Kim e Fanselow⁴ foram pioneiros no estudo das diferentes fases da memória, envolvendo estruturas específicas. Os autores mostraram o papel dinâmico do hipocampo na formação de memórias de condicionamento som-choque e indicaram um processamento diferencial para o armazenamento das informações aversivas, relativas aos estímulos contextuais e à memória do som, um estímulo discreto. Esses dados somaram-se àqueles que mostravam a importância funcional da formação hipocampal na aprendizagem e na memória contextual em mamíferos. De modo que, a memória pode ser dividida em curto prazo e longo prazo.^{3,4,5}

A memória de curto prazo requer alterações moleculares mais simples e rápidas. Ocorrendo por volta de poucas horas após o início da aprendizagem, se restringindo nas terminações dos neurônios

pré-sinápticos, não ocorrendo ativação gênica. As principais modificações envolvem o aumento da exocitose de neurotransmissores, dentre estas alterações a inibição dos canais de K^+ , provocando uma diminuição no limiar de repouso na terminação neuronal e o aumento da mobilização do Ca^{2+} para interior da terminação nervosa, ativando a translocação de vesículas contendo neurotransmissores para fenda sináptica que por fim, levam a estimulação neuronal. Na memória de longo prazo ocorre estas alterações na terminação nervosa e ativação gênica para síntese de novas proteínas, que ativam diferentes enzimas capazes de provocar grandes alterações na plasticidade neuronal, desde o aumento da síntese de neurotransmissores até o aumento das espinhas dendríticas.^{1,3,4,5}

A consolidação da memória de longo prazo exige uma série de eventos celulares e moleculares envolvidos na plasticidade neuronal. O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e o Ativador do Plasminogênio Tecidual (tPA) desempenham um papel importante neste contexto.^{3,6,7,8} O BDNF é expresso na isoforma do pró-BDNF, sendo clivado e dando origem as isoformas do BDNF-truncado e BDNF-maduro. O pró-BDNF tem alta afinidade para o receptor de neurotrofina p75, desencadeando efeitos pró-apoptóticos e anti-plasticidade.^{8,9,10} Por sua vez, o BDNF-maduro exerce seus efeitos fisiológicos de sobrevivência celular e plasticidade, interagindo predominantemente com seu receptor

específico de membrana, TrkB. A isoforma truncada não tem uma função bem esclarecida. Assim, o trabalho pretende analisar o papel da tPA e do BDNF-maduro na consolidação da memória, por meio de uma extensa revisão de literatura.

Memória

A aprendizagem é o processo pelo qual os diversos organismos adquirem conhecimento sobre o mundo, com capacidade de prever eventos futuros, para programar e modificar os seus comportamentos. Essas experiências vivenciadas desencadeiam alterações moleculares, celulares e comportamentais no sistema nervoso, resultando na formação da memória.³

Entre as estruturas neurais que participam dos processos de aprendizagem e memória, estão a amígdala e o hipocampo. A amígdala é o componente central do circuito neural do medo, sendo mais responsável pela memória emocional aversiva sinalizada ou discriminativa; o hipocampo, por sua vez, foi identificado como uma estrutura mais envolvida com processos de memória contextual, sendo fundamental para a estabilização da representação sensorial e cognitiva do contexto. Essas estruturas possuem receptores específicos que estabelecem potências de ação de maior intensidade, desencadeando alterações moleculares nos circuitos neurais envolvidos na formação da memória.⁴

A memória depende de mecanismos celulares e moleculares específicos, sendo classificada de acordo, tanto com seu período de armazenamento (memória de curto prazo e de longo prazo), quanto com seu conteúdo (memória explícita e implícita).⁴ A memória de curto prazo se refere ao armazenamento de pequena quantidade de informações por período de tempo limitado a segundos e poucos minutos até poucas horas, sendo independente da síntese proteica. Já a memória de longo prazo refere-se ao armazenamento de grande quantidade de informações por um período de tempo prolongado, que pode variar em horas, dias e até anos. A memória de longo prazo pode ser explícita ou declarativa, quando inclui o conhecimento autobiográfico e sobre fatos ou eventos, cuja evocação requer um esforço consciente. Também, a memória de longo prazo pode ser implícita ou procedimental quando está relacionada a informações que não dependem da consciência para serem evocadas, comportamentos que dependem de treino repetido, como ocorre em condicionamentos reflexos e na aquisição de habilidades motoras.^{2,9,11}

Nas primeiras horas após o treino, a experiência desencadeia as primeiras mudanças nos circuitos neuronais (memória de curto-prazo), iniciando-se a fase de consolidação da memória. A consolidação caracteriza-se como uma organização gradual das informações constantes do sistema de memória de curto-prazo, ainda

vulneráveis à desorganização, de modo a torná-las estáveis para o armazenamento a longo-prazo.^{2,10} Portanto, a consolidação inicial ocorreria por meio de uma reorganização de memórias de curto-prazo. A reexposição a eventos ou situações já memorizadas induz a evocação da memória original, processo que é considerado fundamental para a reativação e consequente reconsolidação da memória, garantindo que a memória de longa-duração persista ao longo do tempo (persistência).² Se a reativação da memória ocorre na ausência de um estímulo reforçador durante um período prolongado de tempo, essa evocação na ausência do reforçamento resultará no enfraquecimento da memória, caracterizando um processo de extinção. Estas fases parecem requerer a síntese de novas proteínas e a expressão de genes para produzir modificações estruturais estáveis das sinapses e garantir que as novas memórias sejam fortalecidas e mantidas ao longo do tempo.^{10,11} É bem reconhecido que a consolidação da memória envolve uma cascata de eventos moleculares e celulares relativamente breve e que altera a eficácia sináptica.^{2,12,13,14}

Fases da memória - Consolidação da Memória

As fases da memória envolvem diferentes etapas: aquisição, consolidação, persistência e extinção das informações adquiridas, sendo cada fase caracterizada por eventos neurais específicos.^{2,5,11}

As primeiras horas após o treino causam mudanças nos circuitos neuronais – plasticidade neuronal, estabelecendo a memória de curto-prazo, iniciando-se a fase de consolidação da memória. Esta fase caracteriza-se como uma organização gradual das informações constantes do sistema de memória de curto-prazo, ainda não consolidados e vulneráveis à desorganização, de modo a torná-las estáveis para o armazenamento a longo-prazo.² Portanto, a consolidação inicial ocorreria por meio de uma reorganização de memórias de curto-prazo. A reexposição a eventos ou situações já memorizadas induz a evocação da memória original, processo que é considerado fundamental para a reativação e consequente reconsolidação da memória, garantindo que a memória de longa-duração persista ao longo do tempo (persistência). Se a reativação da memória ocorre na ausência de um estímulo reforçador durante um período prolongado de tempo, essa evocação na ausência do reforçamento resultará no enfraquecimento da memória, caracterizando um processo de extinção. Estas fases parecem requerer a síntese de novas proteínas e a expressão de genes para produzir modificações estruturais estáveis das sinapses e garantir que as novas memórias sejam fortalecidas e mantidas ao longo do tempo.¹¹ É bem reconhecido que a consolidação da memória envolve uma cascata de eventos moleculares e celulares relativamente breve e que altera a eficácia sináptica.^{3,4,11} Evidências recentes indicam também que o

processo de consolidação envolve uma fase tardia de eventos moleculares que seriam responsáveis pela persistência da memória de longo-prazo.^{2,7,11,15,16}

As estruturas envolvidas na consolidação da memória envolvem diferentes estruturas neurais, cada qual estabelecendo uma participação distinta de acordo com diferentes tipos de estímulos. Kim e Fanselow⁴ foram pioneiros na análise do papel do hipocampo na consolidação de memória emocional aversiva em ratos. Esses autores mostraram o papel dinâmico do hipocampo na formação de memórias de condicionamento som-choque, e indicaram um processamento diferencial para o armazenamento das informações aversivas, relativas aos estímulos contextuais e à memória do som, um estímulo discreto. Esses dados somaram-se àqueles que mostravam a importância funcional da formação hipocampal na aprendizagem e na memória contextual em mamíferos.^{4,19,20,21,22,23}

Além das estruturas serem distintas durante a consolidação da memória, as proteínas envolvidas estabelecem mecanismos cuja ocorrência parece se repetir em ciclos. Onde a estrutura neuronal deve manter um padrão de excitabilidade através de potenciais de ação repetitivos. Essa reativação depende de receptores de glutamato do tipo N-metil D-Aspartato (NMDA), favorecendo essa manutenção da plasticidade necessária para consolidação. Já a persistência da memória de longo prazo pode ser dependente da reativação da via de

sinalização intracelular envolvendo AMPc/MAPK/CREB nas estruturas neuronais.^{3,17,24-26}

Modelos para o estudo da memória – Condicionamento Clássico Aversivo

No início do século XX, o fisiologista russo Ivan Pavlov descreveu o Condicionamento Clássico, em que um animal aprende a associar dois estímulos (som de campainha a apresentação de comida) pela sua apresentação contígua. O condicionamento clássico de Pavlov foi adaptado através do condicionamento clássico aversivo, onde um evento/estímulo, inicialmente neutro (som ou luz) seguida de um estímulo incondicionado (EI) aversivo (choque elétrico) adquire a capacidade de controlar as respostas incondicionadas a outro estímulo ao qual foi associado; ou seja, torna-se um estímulo condicionado (EC) que passa a eliciar respostas condicionadas (RC).^{3,4} O EI é também associado ao ambiente onde ocorre o condicionamento, denominado como contexto de treinamento.^{27,28} A partir destas associações estabelece-se uma relação em que o estímulo neutro (som, luz ou contexto) passa a ser um EC, que elicia a resposta condicionada, denominada de medo ou medo condicionado. Portanto, após pareamentos som-choque, os estímulos contextuais ou do som (EC) passam a induzir a ocorrência de comportamentos defensivos, parte do repertório de defesa que contribuem para a autopreservação do organismo.^{29,30,31,32,33}

Tais comportamentos foram identificados e classificados por meio de análises experimentais, consistindo em exploração cautelosa do ambiente por meio da avaliação de risco, comportamentos alimentares, locomoção, imobilidade completa ou congelamento (*freezing*), fuga orientada ou ataque, e submissão. Geralmente essas respostas são acompanhadas de reações neurovegetativas tais como aumento da pressão sanguínea, frequência cardíaca e respiratória, analgesia e alterações hormonais.³

Apesar dos muitos estudos sobre o envolvimento do hipocampo e da amígdala na aprendizagem, delimitando as proteínas envolvidas no processo de aquisição da memória aversiva, poucos estudos analisaram questões referentes ao papel destas estruturas na consolidação e na persistência por um longo prazo da memória adquirida, principalmente no modelo do condicionamento aversivo.^{22,23,24,25,26,34,35}

De modo que, a consolidação e a persistência da memória são importantes na medida em que estão relacionadas à própria função da memorização. De certo modo, essas questões estão implícitas na própria definição de aprendizagem e memória, visto que as alterações de comportamento decorrentes da aprendizagem devem perdurar no tempo e se caracterizar por alterações na probabilidade futura de ocorrência de comportamentos.^{7,11}

Participação da tPA e BDNF em processos da consolidação da memória

Os processos de aprendizagem e memória envolvem o aumento da atividade neuronal em várias estruturas encefálicas, como por exemplo, no hipocampo e na amígdala. Muitas proteínas são sintetizadas em diferentes momentos após o estímulo durante a fase aquisição. Duas das proteínas envolvidas é o BDNF e tPA.^{30,36,37}

Os mecanismos moleculares envolvidos na expressão do BDNF estão relacionados com processos sinápticos glutamatérgicos que envolvem a ativação do receptor NMDA, o seu consequente aumento do influxo de cálcio e a ativação da via de sinalização que resulta em fosforilação da CREB, ativando a transcrição e tradução do pró-BDNF, que será posteriormente clivado pela tPA em BDNF-maduro.^{3,10,37}

A síntese do BDNF se inicia pela exocitose do Glutamato pelo neurônio pré-sináptico, e sua ligação no receptor pós-sináptico NMDA, favorecendo o influxo intracelular de cálcio, que por sua vez, ativa proteínas cinases que participam de uma complexa via de sinalização intracelular, culminando na fosforilação da proteína ligante ao elemento de resposta do AMPc (CREB).¹⁰ A CREB ativa o elemento de resposta do AMPc (CRE), desencadeando a transcrição do gene do BDNF e a tradução da molécula proteica precursora denominada pre-pró-BDNF, que é clivada gerando o pró-BDNF 32 KiloDalton (kDa). O pró-BDNF é armazenado em vesículas no Aparelho de

Golgi (GA) e, posteriormente, pode seguir duas vias de processamento pós-transcricional distintas. Pode ser clivado intracelularmente por enzimas distintas, pela enzima Subtilizin/Kexin-isozyme 1 (SKI-1), furina ou proconvertases, gerando outras duas isoformas diferentes: BDNF-truncado (28 kDa) e BDNF-maduro (14 kDa), respectivamente.^{3,9,10} O pró-BDNF pode ser secretado por exocitose e clivado extracelularmente pela protease plasmina que é expressa na forma de um zimogênio inativo, denominado plasminogênio. Aproximadamente 80% das vesículas que estão sofrendo exocitose e liberando o pró-BDNF também contém a tPA e o plasminogênio

A formação da plasmina requer a ativação da tPA pela proteína anexina II tetrâmero (AII_t). A AII_t é um complexo heterotetrâmero composto por duas subunidades p36, e duas subunidades p11. A p11, é encontrada no citoplasma celular e na membrana plasmática.^{3,9,10,15} A subunidade p11 é fundamental para ativação da AII_t na sua interação molecular com o plasminogênio, assim estimulando a tPA.^{9,10} Desta forma a proteína AII_t interage com ambos plasminogênio e tPA na superfície extracelular, potencializando a clivagem do plasminogênio em plasmina ativa. A plasmina ativa cliva no meio extracelular o pró-BDNF em BDNF-maduro. Tanto o tPA, quanto o plasminogênio são expressos no tecido nervoso, em regiões como hipocampo, amígdala, hipotálamo, córtex pré-frontal.^{3,9,10}

Outros estudos evidenciaram que estímulos externos que promovem aumento da atividade neuronal também regulam a transcrição e expressão da tPA. Além disso, o aumento da expressão de ambos BDNF-maduro e da tPA foram observados após estimulação elétrica em culturas de neurônios hipocâmpais e um aumento na expressão e a transcrição de tPA em culturas de neurônios corticais foi observada cerca de 2 h após a estimulação.^{3,5,7,9,10}

O pró-BDNF tem alta afinidade para o receptor de neurotrofina p75, cuja ativação desencadeia efeitos pró-apoptóticos e anti-plasticidade. Por sua vez, o BDNF-maduro exerce seus efeitos fisiológicos de sobrevivência celular e plasticidade neuronal, interagindo predominantemente com seu receptor de membrana específico, tirosina-quinase B (TrkB). Já para a isoforma truncada não se conhece ainda uma função bem estabelecida.^{3,5,7,9,10}

Assim o aumento do BDNF e da tPA são fundamentais para ativar processos plásticos necessários para consolidação da memória. E este aumento da tPA e do BDNF-maduro foi evidenciado em 12 h após o treino. Nos animais, as estruturas neuronais que apresentaram este pico de expressão da tPA e do BDNF foram a amígdala e o hipocampo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A persistência da memória diferentemente da aquisição de curta

duração requer alterações moleculares na terminação nervosa e a ativação gênica de novas proteínas, sendo a tPA e o BDNF-maduro, duas das principais proteínas envolvidas. A tPA ativa eventos

moleculares necessários para a clivagem do pró-BDNF em BDNF-maduro, isoforma que estabelece as alterações plásticas nos circuitos neuronais necessárias para persistência da memória.

REFERÊNCIAS

1. Fend M, Fanselow MS. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neurosci Biobehav Rev.* 1999;23:743-60.
2. Bekinschtein P, Cammarota M, Igaz LM, Bevilacqua LRM, Izquierdo I, Medina JH. Persistence of long-term memory storage requires a late protein synthesis- and BDNF-dependent phase in the hippocampus. *Neuron.* 2007;53(2):261-77.
3. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science.* 2001;294(5544):1030.
4. Kim JJ, Fanselow MS. Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science.* 1992;256(5057):675-7.
5. Catania AC. *Aprendizagem: comportamento, linguagem e cognição.* 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 1999. 460p.
6. Mizuno K, Dempster E, Mill J, Giese KP. Long-lasting regulation of hippocampal BDNF gene transcription after contextual fear conditioning. *Genes Brain Behav.* 2012;11(6):651-9.
7. Faria RS, Sartori CR, Canova F, Ferrari EAM. Classical aversive conditioning induces increased expression of mature BDNF in the hippocampus and amygdala of pigeons. *Neuroscience.* 2013;255:122-33.
8. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signaling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361:1545-64.
9. Cunha C, Brambilla RL, Thomas LK. A simple role for BDNF in learning and memory? *Front Mol Neurosci.* 2010;3:1-14.
10. Sartori CR, Vieira AS, Ferrari EM, Langone F, Tongiorgi E, Parada CA. The antidepressive effect of the physical exercise correlates with increased levels of mature bdnf, and probdnf proteolytic cleavage-related genes, p11 and tpa. *Neuroscience.* 2011;180:9-18.
11. Izquierdo I, Bevilacqua LR, Rossato JI, Bonini JS, Medina JH, Cammarota M. Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. *Trends Neurosci.* 2006;29(9):496-505.
12. Bramham CR. Local protein synthesis, actin dynamics and LTP consolidation. *Curr Opin Neurobiol.* 2008;18:524-31.
13. Cohen S, Greenberg ME. Communication between the synapse and the nucleus in neuronal development, plasticity and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2008;24:183-209.
14. Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, Atwal JK, Morris SJ, Seidah NG, et al. Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem.* 2001;276(16):12660-6.
15. Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long term memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2008;89:312-23.
16. Seidah NG, Mowla SJ, Hamelin J, Mamarbachi AM, Benjannet S, Touré BB, et al. Mammalian subtilisin/kexin isozyme SKI-1: A widely expressed proprotein convertase with a unique cleavage specificity and cellular localization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(4):1321-6.
17. Ferrari EA, Faleiros L, Cerutti SM, Oliveira AM. The functional value of sound and exploratory behaviour in detelencephalated pigeons. *Behav Brain Res.* 1999;101:93-103.
18. Mizoguchi H, Nakade J, Tachibana M, Ibi D, Someya E, Koike H, et al. Matrix metalloproteinase-9 contributes to kindled seizure development in pentylenetetrazole-treated mice by converting pro-BDNF to mature BDNF in the hippocampus. *J Neurosci.* 2011;31(36):12963-71.
19. Carlino D, Leone E, Di Cola F, Baj G, Marin R, Dinelli G, et al. Low serum truncated-BDNF isoform correlates with higher cognitive impairment in

- schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2011;45(2):273-9.
20. Izquierdo LA, Barros DM, Ardenghi PG, Pereira P, Rodrigues C, Choi H, *et al.* Different hippocampal molecular requirements for short- and long-term retrieval of one-trial avoidance learning. *Behav Brain Res.* 2000;111(1- 2):93-8.
 21. Squire LR, Kandel ER. *Memória. Da mente às moléculas.* São Paulo: Artmed; 2003. 252p.
 22. Mckenzie S, Eichenbaum H. Consolidation and Reconsolidation: Two Lives of Memories *Neuron.* 2011;28(71):224-33.
 23. Eichenbaum H, Otto T, Cohen NJ. The Hippocampus-What does it do? *Behav Neural Biol.* 1992;57(1):2-36.
 24. Eckel-Mahan KL, Phan T, Han S, Wang H, Chan GCK, Scheiner ZS, *et al.* Circadian oscillation of hippocampal MAPK activity and cAMP: implications of memory persistence. *Nature Neurosci.* 2008;11:1074-82.
 25. Cui Z, Wang H, Tan Y, Zaia KA, Zhang S, Tsien JZ. Inducible and reversible NR1 knockout reveals crucial roles of the NMDA receptor preserving in remote memories in the brain. *Neuron.* 2004;41(5):781-93.
 26. Ma L, Wang DD, Zhang TY, Yu H, Wang Y, Huang SH, *et al.* Regionspecific involvement of BDNF secretion and synthesis in conditioned taste aversion memory formation. *J Neurosci.* 2011;31(6):2079-90.
 27. Maren S, Baudry M. Properties and mechanisms of long term synaptic plasticity in the mammalian brain: relationships to learning and memory. *Neurobiol Learn Mem.* 1995;63(1):1-18.
 28. Brito I, Britto LRG, Ferrari EAM. Classical tone-shock conditioning induces Zenk expression in the pigeon (*Columba lívia*) hippocampus. *Behav Neuroscience* 2006;120(2):353-61.
 29. An B, Hong I, Choi S. Long-term neural correlates of reversible fear learning in the lateral amygdala. *J Neurosci.* 2012;32(47):16845-56.
 30. Kim J, Hajjar KA. Annexin II: a plasminogen-plasminogen activator coreceptor. *Front. Biosci.* 2002;7:341-8.
 31. Wang ME, Fraize NP, Yin L, Yuan RK, Petsagourakis D, Wann EG, *et al.* Differential roles of the dorsal and ventral hippocampus in predator odor contextual fear conditioning. *Hippocampus.* 2013;23(6):451-66.
 32. Lochner JE, Spangler E, Chavarha M, Jacobs C, Mcallister K, Schuttner LC, *et al.* Efficient copackaging and cotransport yields postsynaptic colocalization of neuromodulators associated with synaptic plasticity. *Dev Neurobiol.* 2008;68(10):1243-56.
 33. Noble EE, Billington CJ, Kotz CM, Wang C. The lighter side of BDNF. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;300(5):1053-69.
 34. Kassam G, Choi KS, Ghuman J, Kang HM, Fitzpatrick SL, Zackson T, *et al.* The role of annexin 5 ii tetramer in the activation of plasminogen. *J Biol Chem.* 1998;273(8):4790-9.
 35. Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, Flajolet M, Zhang XEL, Yacoubi M, *et al.* Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states. *Science.* 2006;311:77-80.
 36. Pang PT, Lu B. Regulation of latephase LTP and long-term memory in normal and aging hippocampus: role of secreted proteins tPA and BDNF. *Ageing Res Rev.* 2004;3(4):407-30.
 37. Lu B, Pang PT, Woo NH. The Yin and Yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(8):603-14.

Correspondência: Rodolfo Souza de Faria Av. Renó Júnior, 368 - São Vicente Itajubá – MG CEP 37502-138. Tel.: (55) (19) 999442209 E-mail: rodolfo_sfaria@yahoo.com.br.