

Introdução

A consolidação refere-se ao período de estabilização da memória que acompanha o aprendizado. Durante a evocação (reativação) de uma informação previamente armazenada, a memória pode se desestabilizar, necessitando ser reconsolidada para persistir. Normalmente, tanto a formação quanto o processo de reconsolidação de uma memória de longa duração requer o aumento intracelular dos níveis de íons cálcio (Ca^{2+}) e a consequente síntese de novas proteínas. Essas alterações ocorrem principalmente na porção pós-sináptica das sinapses excitatórias do hipocampo e são representadas por dois eventos principais: (1) a inserção de novos receptores e; (2) o remodelamento dos espinhos dendríticos, que representam os principais sítios de processamento e armazenamento da informação da memória de longa duração (Fig. 1).

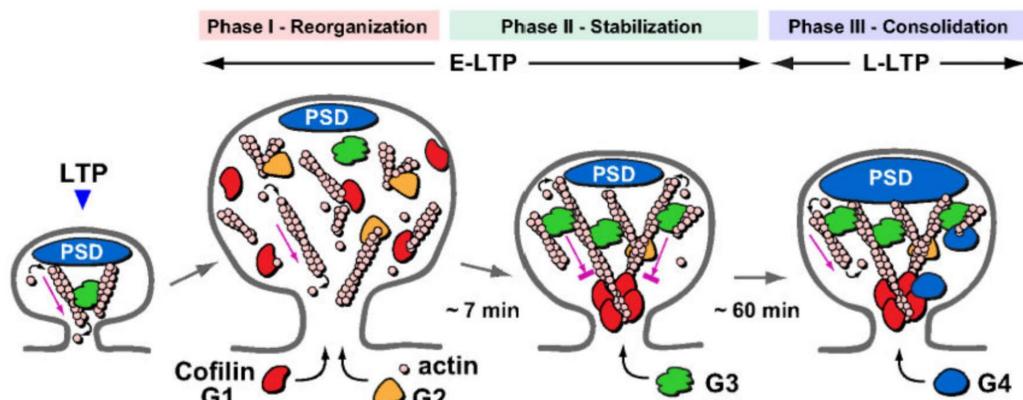


Fig. 1 Modelo proposto para reorganização da subestrutura do espinho dendrítico durante a potenciação de longa duração (LTP), que acontece na consolidação, evocação e reconsolidação da memória. Adaptado de Bosch *et al.*, 2014 *Neuron*. Abril 16; 82(2): 444-459.

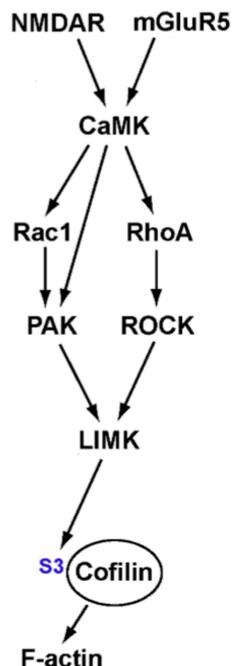


Fig. 2 Diagrama esquemático das vias regulatórias da cofilina. Adaptado de Bosch *et al.*, 2014 *Neuron*. Abril 16; 82(2): 444-459.

Esse remodelamento dos espinhos dendríticos é dependente da reorganização dos filamentos de actina. O primeiro passo desse processo de reorganização é a despolimerização dos filamentos de actina existentes nos espinhos dendríticos pela ação da ADF/cofilina em sua forma desfosforilada. E o segundo passo é a repolimerização dos filamentos de actina, um processo regulado pela ação de uma cinase, chamada LIMK, que fosforila e, assim, inativa a ADF/cofilina (Fig.2).

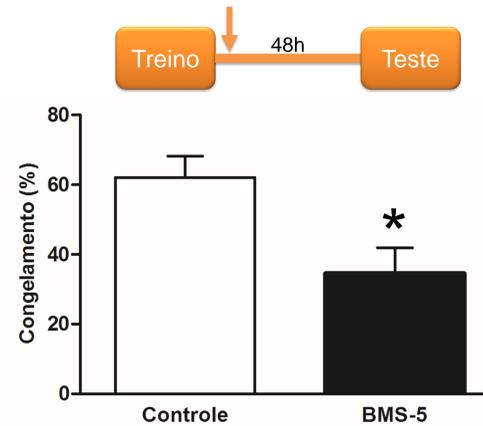
Objetivos

Neste trabalho, visamos investigar o papel da LIMK tanto durante a consolidação, como também na evocação e reconsolidação de uma memória aversiva de longa duração através do uso do condicionamento aversivo ao contexto (CAC).

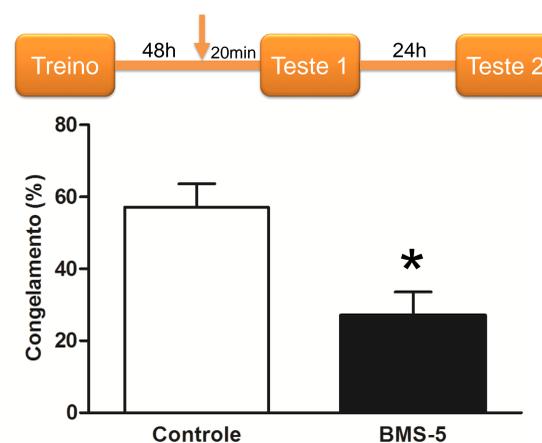
Metodologia

Foram utilizados ratos Wistar machos (60 dias, 270-320g), os quais foram treinados no CAC durante 4 min (choque de 0,5 mA) e a medida da resposta de medo (congelamento) foi analisada 2 dias após o aprendizado. O fármaco BMS-5 (inibidor da LIMK), 200 ug/uL ou veículo (DMSO 1%, controle) foi infundido no hipocampo dorsal.

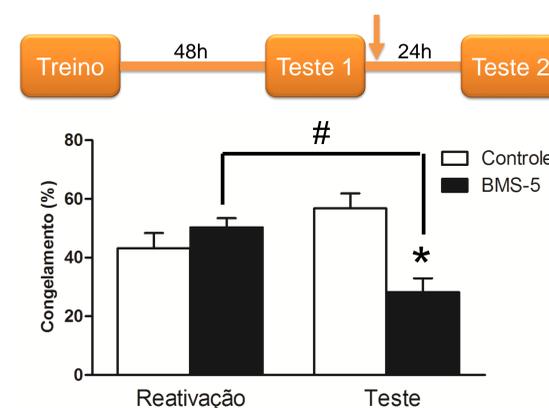
Resultados



Inibição da LIMK prejudica a consolidação sináptica. Comparados com os ratos controles, os ratos que receberam o fármaco imediatamente após o treino (consolidação) apresentaram menos congelamento no teste, ou seja, houve um prejuízo na expressão da memória de longa duração. $P=0,0112$, Teste-T. Dados correspondem a média \pm EP. * $p < 0.05$ ($n = 6-10$ por grupo).



A atividade da LIMK é importante para evocação da memória. Os ratos que receberam o fármaco 20min antes do teste 1, exibiram menos congelamento no teste 2, do que os ratos controle. Assim houve a inibição da evocação da memória. $P=0,0106$, Teste-T. Dados correspondem a média \pm EP. * $p < 0.05$ ($n = 6-10$ por grupo).



BMS-5 bloqueou a reconsolidação da memória. ANOVA para medidas repetidas mostrou efeito do tratamento (controle ou BMS-5) ($F_{1,16} = 4.854$, $p = 0.042$) e interação tratamento x tempo (reativação vs teste) ($F_{1,16} = 17.461$, $p < 0.001$). Grupo tratado reduziu o congelamento (* $p < 0,01$ Tukey HSD post-hoc). Esta diferença também foi observada quando comparada sessão de reativação com o teste. (# $p < 0,01$ Tukey HSD post-hoc).

Discussão

Durante a desestabilização sináptica (que acontece tanto na formação como também na reativação) pode acontecer uma retração parcial dos espinhos dendríticos, que então justificaria essa instabilidade na comunicação sináptica. As sinapses podem ser formadas/restauradas através da reorganização dos filamentos de actina do citoesqueleto. Nossos resultados sugerem que a dinâmica do citoesqueleto é garantida pela atividade da LIMK e é finamente controlada durante os processos de consolidação/reconsolidação.

Referências

- Bosch *et al.* 2014. *Neuron*, 82(2), p.444-59.
 Izquierdo *et al.* 2006. *Trends in Neurosciences*, 29(9), p.496-505.
 Kandel *et al.* 2014. *Cell*, 157(1), p.163-186.
 Quevedo *et al.* 1998. *Neurobiol Learn Mem*, 69(3), p.320-325.
 Wang *et al.* 2013. Phosphorylation of Cofilin Regulates Extinction of Conditioned Aversive Memory via AMPAR Trafficking. *J Neurosci*, 33(15), p.6423-6433.