

# PAPEL DE PROTEÍNAS MOTORAS NA PLASTICIDADE SINÁPTICA

## ROLE OF MOTOR PROTEINS IN SINAPTIC PLASTICITY

*Yandra Cassia Lobato do Prado<sup>1\*</sup>, Vanessa de Sousa Cruz Pimenta<sup>1</sup>, Luciana Batalha de Miranda Araújo<sup>2</sup>, Eugênio Gonçalves de Araújo<sup>1</sup>*

---

### RESUMO

A plasticidade neuronal é uma propriedade intrínseca do sistema nervoso (SN), que é conservada por toda a vida. O conhecimento morfofisiológico do neurônio, da natureza das suas conexões sinápticas e da organização das áreas associativas cerebrais permite uma melhor compreensão da plasticidade neuronal. Os neurônios têm a capacidade de organizar seus componentes internos, adotando uma variedade de formas e realizando movimentos coordenados dependentes do citoesqueleto em resposta a estímulos. Dentre as proteínas motoras destaca-se a miosina-V, uma miosina não-convencional u; importante em vários aspectos essenciais da fisiologia celular, como transporte de membrana, manutenção da estrutura celular e ligação com vias de sinalização celular, bem como aspectos relacionados ao processo de plasticidade, tal como segregação e geração de compartimentos subcelulares.

**PALAVRAS-CHAVE:** aprendizagem, miosinas, sinapses.

---

<sup>1</sup> Laboratório de Imunopatologia, Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil

\* Endereço para correspondência: Dra. Yandra Cassia Lobato do Prado. Escola de Veterinária e Zootecnia, Campus Samambaia, Rodovia Goiânia-Nova Veneza, Caixa Postal 131, CEP 74001-970, Goiânia/GO.

Fone: +55 62 3521-1664 / e-mail: yandraprado@yahoo.com.br

**ABSTRACT**

Neuronal plasticity is an intrinsic property of the nervous system (NS) which is retained throughout life. Morphophysiological knowledge of the neuron, the nature of their synaptic connections and organization of associative brain areas allows better understanding of neuronal plasticity. Neurons have the capacity to organize the internal components, taking a variety of shapes and performing coordinated cytoskeleton-dependent movements in response to stimuli. Among the motor proteins stands myosin-V, one unconventional myosin important in many aspects to essential cell physiology processes such as membrane transport, and maintenance of cellular structure, linked to signaling pathways as well as aspects of the process of plasticity, such as segregation and generation of subcellular compartments.

**KEY WORDS:** learning, myosins, synapses.

---

**INTRODUÇÃO**

A plasticidade neuronal é uma propriedade intrínseca do sistema nervoso (SN), que é conservada por toda a vida. A compreensão da função psicológica normal e das manifestações ou conseqüências das desordens neurológicas não é possível sem o entendimento sobre a plasticidade neuronal. Portanto, este termo é utilizado para definir a capacidade do SN em alterar sua estrutura em resposta a estímulos ambientais repetidos e à experiência como forma de adaptação a condições mutantes. O aspecto mais importante da plasticidade neuronal refere-se à dinâmica de modulação duradoura da transmissão sináptica, considerada a base biológica da aprendizagem e da memória<sup>30</sup>.

O conhecimento morfofisiológico do neurônio, da natureza das suas conexões sinápticas e da organização das áreas associativas cerebrais permite uma melhor compreensão da plasticidade neuronal. É comprovado que a aprendizagem induz alterações estruturais no cérebro, de forma que, a cada nova experiência do indivíduo, redes de neurônios são rearranjadas e sinapses são reforçadas tornando possíveis as inúmeras novas respostas aos diversos estímulos ambientais<sup>4</sup>. Deste modo, o cérebro é, enquanto fonte do comportamento, moldado por modificações e pressões do meio ambiente, mudanças fisiológicas e experiências, sendo este

o mecanismo para a aprendizagem, crescimento e desenvolvimento<sup>20</sup>.

As células eucariotas, incluindo os neurônios, têm a capacidade de organizar seus componentes internos, adotando uma variedade de formas e realizando movimentos coordenados dependentes do citoesqueleto em resposta a estímulos. O citoesqueleto consiste de uma estrutura altamente dinâmica que fornece a maquinaria para os movimentos intracelulares e controla tanto a posição das organelas como o transporte de vesículas entre as mesmas<sup>1</sup>. Para realizar de maneira eficiente esse transporte, existem proteínas motoras associadas ao mesmo que pertencem a superfamílias gênicas distintas com muitas classes diferentes<sup>29, 42</sup>.

As proteínas motoras, cinesina, dineína e miosina, convertem energia química, proveniente da hidrólise do ATP, em energia mecânica, que é necessária para o movimento ao longo dos trilhos do citoesqueleto. Dentre as proteínas motoras destaca-se a miosina-V, uma miosina não-convencional importante em vários aspectos essenciais da fisiologia celular, como transporte de membrana, manutenção da estrutura celular e ligação com vias de sinalização celular<sup>25</sup>; bem como aspectos relacionados ao processo de plasticidade, tal como segregação e geração de compartimentos subcelulares<sup>59</sup>.

Esta revisão tem o objetivo de contemplar as características da plasticidade neuronal, evidenciando

os aspectos morfofuncionais de organelas neuronais e das proteínas motoras neste evento.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Plasticidade e memória

O termo "plástico" (plastos) deriva do grego, que significa moldado. De acordo com o *Oxford English Dictionary*, ser plástico refere-se à habilidade de passar por mudanças de forma. William James (1890), em *The Principles of Psychology*, foi quem introduziu o termo plasticidade nas neurociências em referência à susceptibilidade do comportamento humano para modificação<sup>50</sup>. A plasticidade pode ser responsável pela melhora de habilidades motoras adquiridas com a prática, ajustes e prejuízos decorrentes de perdas sensoriais e pela recuperação funcional após uma lesão no SNC<sup>35</sup>.

RAMÓN & CAJAL (1904), em *Textura del Sistema Nervioso*, argumentaram que com a aquisição de novas habilidades, o cérebro se modifica utilizando um rápido reforço de vias orgânicas pré-estabelecidas e, posteriormente, formação de novas vias. Hipoteticamente, a formação de novas vias só é possível depois do reforço inicial de conexões pré-existentes. Portanto, as mudanças plásticas possíveis são definidas por conexões existentes, que são o resultado do desenvolvimento neural geneticamente controlado e, eventualmente, diferente entre os indivíduos. O reforço de conexões existentes, por outro lado, é consequência de influências ambientais, do impulso aferente e da demanda eferente<sup>50</sup>.

A neuroplasticidade é uma propriedade natural do SN dos indivíduos caracterizada por alterações funcionais e/ou morfológicas de neurônios em resposta a lesões, hormônios, drogas ou estímulos ambientais<sup>3</sup>. Os mecanismos que geram os fenômenos de plasticidade podem incluir modificações sinápticas do receptor, da membrana e neuroquímicas. Estas últimas, também chamadas de fatores neurotróficos, possuem papel-chave na

plasticidade, sendo caracterizadas como uma classe de moléculas que agem regulando o crescimento e a diferenciação de neurônios em desenvolvimento e proporcionando um padrão adequado das conexões entre as células neurais<sup>47</sup>.

A plasticidade neural pode ser classificada em cinco tipos: regeneração, plasticidade axônica, somática, dendrítica e sináptica. Esta última possui fundamental importância na formação das redes neurais, permitindo o desenvolvimento adequado da capacidade cognitiva dos indivíduos. A plasticidade neural por regeneração acontece principalmente no Sistema Nervoso Periférico (SNP), com o crescimento axonal e produção de mielina por células de Schwann. Este processo acontece quando o SN sofre modificações na tentativa de restaurar lesões estruturais ou funcionais sofridas. A plasticidade axônica ou ontogenética é fundamental para o desenvolvimento do SN e aquisição de várias capacidades cerebrais, como o desenvolvimento da linguagem humana. A plasticidade somática é a capacidade do SNC embrionário em regular a proliferação ou a morte de células nervosas sem influências do meio externo<sup>3</sup>.

A plasticidade dendrítica é caracterizada por alterações no número, no comprimento, na disposição espacial e na densidade das espinhas dendríticas, principalmente nas fases iniciais de desenvolvimento do indivíduo. As espinhas dendríticas se constituem de micropetúolos privilegiados que concentram íons e pequenas moléculas influentes na transmissão de informações entre os neurônios<sup>3</sup>. Baseado primariamente nos estudos do desenvolvimento, muitas moléculas são sugeridas no regimento das alterações dendríticas no cérebro em desenvolvimento. Entre essas estão os fatores solúveis externos, como neurotrofinas<sup>8</sup> e NTs, que controlam a morfologia dendrítica por ativação de seus receptores celulares de superfície. A ativação desses receptores afeta uma variedade de efetores intracelulares que dirigem o desenvolvimento e remodelamento a partir do rearranjo do citoesqueleto de actina ou regulação da transcrição de novas proteínas, o que também está implicado no processo de plasticidade neuronal<sup>28</sup>.

A plasticidade sináptica é caracterizada por alterações nas sinapses entre as células nervosas. Na maioria das sinapses, a informação em forma de impulsos elétricos que passa ao longo de um axônio é convertida em um sinal químico, que é liberado nas conexões interneurais. Na membrana pós-sináptica, este sinal é convertido novamente em elétrico. Esta transformação da informação em elétrica-química-elétrica pode acarretar alterações duradouras nas conexões interneuronais por meio da plasticidade sináptica. Este sistema possui papel fundamental nos processos do aprendizado e memória<sup>36</sup>.

Cada sinapse funciona independentemente e apresenta um padrão de atividade dinâmico, onde suas propriedades podem se modificar ao longo do tempo, em resposta a estímulos do ambiente e mediante experiência. A essas modificações damos o nome de Plasticidade Sináptica. Vários tipos de plasticidade sináptica ocorrem no SN, dentre as formas mais simples estão aquelas consideradas equivalentes celulares da aprendizagem não-associativa – habituação e sensibilização<sup>6</sup>.

A habituação e a sensibilização são duas formas de aprendizagem não-associativas. Na habituação ocorre a redução da força de uma resposta a um estímulo inócuo. A sensibilização é o aumento da força da resposta a uma variedade de estímulos seguidos por outro estímulo intenso ou nocivo<sup>55</sup>.

Outros tipos mais complexos de plasticidade são fenômenos conhecidos como potenciação ou depressão de longa duração, cujas siglas inglesas LTP e LTD são muito utilizadas. Estes fenômenos são caracterizados, respectivamente, por aumento ou redução na eficácia da comunicação sináptica e são os principais correlatos moleculares dos processos de aprendizado e memória<sup>6</sup>.

A memória é composta de múltiplos sistemas independentes, mas que interagem entre si. Diferentes circuitos, estruturas e mecanismos neurais estão envolvidos, bem como diferentes funções cognitivas e comportamentais. Constatou-se que pacientes humanos podem apresentar diferentes formas de amnésia a fatos antigos ou recentes, bem

como dificuldades em memorizar novos fatos. Esta constatação permitiu a distinção entre memória de curto e longo prazo, inicialmente pela diferença temporal e, posteriormente, por dissociações entre a funcionalidade desses sistemas<sup>50</sup>. Essa distinção entre as formas de memória é fundamental, pois diferentes tipos de memória são fundamentados por diferentes sistemas cerebrais<sup>55</sup>.

Tanto a memória de curto prazo quanto a de longo prazo têm como substrato as alterações funcionais e morfológicas das sinapses. Na *Aplysia*, um molusco aquático gigante, e ratos, a memória se localiza nas sinapses, haja vista suas modificações durante a aprendizagem, sugerindo que este fato pode ser aplicado aos seres humanos<sup>30</sup>.

O que se cogita é que, muitas das mudanças plásticas, que estão por trás das adaptações relacionadas ao desenvolvimento e aprendizagem, exigem alterações específicas no “vigor sináptico”. Em tese, uma forma de compensação - denominada “plasticidade sináptica homeostática”, estaria relacionada com uma variedade de alterações pré e pós-sinápticas, através das mudanças na liberação de neurotransmissores e receptores, respectivamente<sup>62</sup>. Neste contexto, o que define a forma “homeostática” da plasticidade neuronal é àquela que age para estabilizar a atividade de um neurônio, ou circuito neuronal, diante de perturbações que alterem sua excitabilidade.

Alguns estudos demonstram a existência de síntese protéica específica nas sinapses devido a presença de diferentes conjuntos de RNAm em várias regiões de neurônios de vertebrados e invertebrados<sup>39, 69</sup>. Em *Aplysia*, observaram-se diferenças de síntese protéica entre memória de curto e longo prazo, utilizando inibidores da síntese de RNAm, os quais bloquearam seletivamente a memória de longo prazo, sem afetar a de curto prazo. Sugeriu-se então, que proteínas não envolvidas no processo de memória de curto prazo, são imprescindíveis para a memória de longo prazo<sup>39</sup>.

No sistema nervoso central (SNC), a fosforilação proteica é uma característica chave da

plasticidade neuronal, uma vez que regula todos componentes e etapas do processo, dos receptores de NTs e canais iônicos, vias de transdução de sinais, síntese de neurotransmissores e liberação da expressão de genes no núcleo que sustentam as alterações sinápticas ligadas ao aprendizado e memória<sup>57</sup>.

A fosforilação protéica é importante para a concretização da memória. Em estudos sobre memória espacial, utilizando ratos em labirintos aquáticos, os animais deveriam escapar da água por uma plataforma localizada na superfície. O bloqueio do receptor NMDA e inibição do gene responsável pela produção das proteínas dependentes de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) prejudicaram a aquisição de memória<sup>23</sup>.

O papel preciso da síntese protéica local na formação e maturação sináptica ainda não está esclarecido em vertebrados, porém é bem documentada a significância funcional da síntese protéica local na plasticidade sináptica e que a plasticidade induz alterações na estrutura sináptica, número e função<sup>69</sup>. Esta é a abertura para o desenvolvimento de novos estudos com intuito de elucidar o papel da síntese protéica local na formação de novas sinapses, potenciação de longo prazo e o "despertar" de sinapses "silenciosas"<sup>31, 5</sup>.

### Morfofisiologia da transmissão sináptica

O SNC é responsável pelo estado consciente mediante um contínuo fluxo de informações e armazenamento de memórias ao longo da vida, a partir de diferentes estímulos externos. O cérebro, o centro de controle que armazena, computa, integra e transmite a informação, contém cerca de  $10^{11}$  neurônios e cada um deles estabelece conexões, chamadas sinapses, com até duzentos mil outros neurônios<sup>37</sup>.

A sinapse é o ponto-chave dos circuitos neurais, onde as membranas de dois neurônios se aproximam e formam uma região especializada em transmitir informações de uma célula para a outra. As sinapses podem ser classificadas quanto aos

elementos celulares envolvidos, em: axodendríticas, axossomáticas, axoaxônicas, dendrodendríticas ou dendrossomáticas. Quanto à estrutura e função, podem ser de dois tipos: elétricas e químicas<sup>35</sup>.

Os neurônios que se comunicam mediante sinapses elétricas são conectados por junções comunicantes (*gap junctions*) por meio das quais os impulsos elétricos passam diretamente da célula pré à pós-sináptica. A vantagem das sinapses elétricas é a velocidade da transmissão do impulso elétrico, que acontece 0,5 milissegundos (ms) mais rápido comparado às sinapses químicas. A base funcional do SN são as sinapses químicas, que são estruturas especializadas e auto-reguladas<sup>12, 42</sup>. Estas sinapses são regiões de contigüidade entre as membranas de dois neurônios ou de um neurônio à uma célula efetora de outra natureza. Por se tratar de sinapses funcionalmente unidirecionais, seus componentes celulares são descritos como estruturas pré e pós-sinápticas<sup>1</sup>.

O terminal pré-sináptico (TPS) transforma a mensagem bioelétrica em química, por meio de vesículas sinápticas (VS) com neurotransmissores (NTs) específicos, grânulos de secreção com peptídeos e especializações de membrana com redes protéicas. Tais estruturas permitem o ancoramento e a fusão das vesículas para liberação de NTs na fenda sináptica (FS)<sup>37</sup>.

As proteínas constituintes da membrana da VS são sintetizadas no retículo endoplasmático granular (REG) e carreadas em vesículas do complexo de Golgi (CG) para o TPS, mediante proteínas motoras (cinesina e dineína citoplasmática) ao longo de microtúbulos<sup>24</sup>, ou miosinas ao longo de filamentos de actina<sup>12, 42</sup>.

O neurônio pós-sináptico (NPS) possui vários receptores de membrana específicos para os NTs, além de enzimas ou moléculas transportadoras que desativam ou recaptam esses mensageiros químicos<sup>35</sup>.

A transmissão sináptica inicia quando o potencial de ação chega ao TPS e ocorre despolarização de membrana, abertura dos canais de cálcio e sua entrada para o citosol. O  $\text{Ca}^{2+}$

interage com várias proteínas da membrana vesicular, fazendo com que as VSs se unam à membrana pré-sináptica e liberem os NTs para a FS, processo denominado exocitose. Na FS, os NTs se difundem e imediatamente se ligam ao seu receptor específico na membrana pós-sináptica, que são também canais iônicos. Ocorre então a abertura desses canais e a geração de um potencial de ação pós-sináptico<sup>16, 37</sup>.

Dependendo do NT e de seu receptor, o potencial pós-sináptico resultante pode ser despolarizante (excitatório) ou hiperpolarizante (inibitório). Estes potenciais são diferentes dos de ação porque não são auto-regenerativos, ou seja, perdem a intensidade à medida que se difundem pela célula em função da distância. Além disso, soma-se o potencial de ação, o que resultará na ação do NPS. A duplicidade funcional é de grande importância porque confere às sinapses a propriedade de interferir na atividade do neurônio pós-sináptico, provocando o bloqueio total de sua atividade ou o aumento da frequência de potenciais de ação<sup>16</sup>.

Diante disso, as sinapses também podem ser classificadas em excitatórias ou inibitórias. Nas excitatórias, o NT liberado pelo TPS produz uma mudança na membrana pós-sináptica, gerando a despolarização e um potencial elétrico. Nas sinapses inibitórias, a união do NT causa uma mudança na permeabilidade de íons, em que ocorre o bloqueio do potencial do NPS por hiperpolarização de suas membranas<sup>35</sup>.

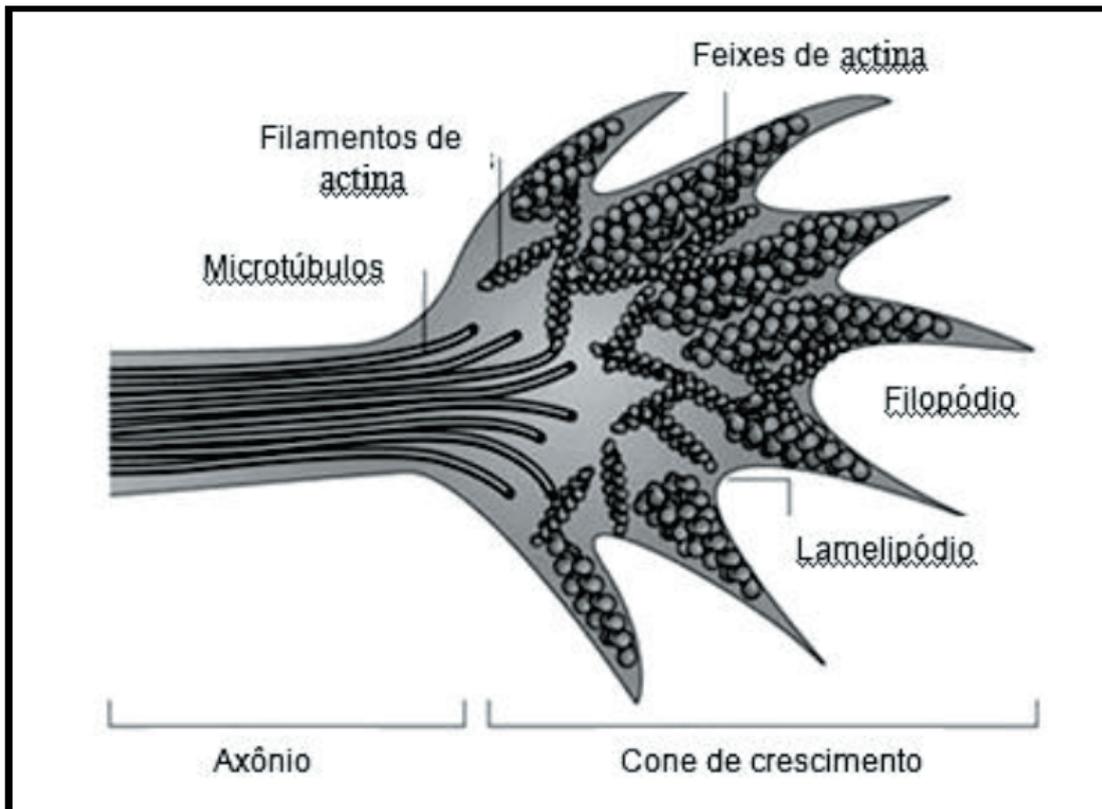
### **Neurônio e suas estruturas intracitoplasmáticas**

O corpo celular ou soma do neurônio varia grandemente em dimensão e forma. A dimensão influencia diretamente a excitabilidade da célula. Por exemplo, os neurônios motores medulares de tamanho menor tendem a ser mais excitáveis do que os maiores. As formas variam em esférica, elipsóide, alongada, estrelada e piramidal e esta variação somática propicia diferentes disposições e números de seus prolongamentos ou dendritos, o que diferencia a capacidade de recepção de sinais. Os dendritos podem ser simples e pouco ramificados, quando o neurônio não necessita captar informações aferentes de grande complexidade ou podem ser bastante complexos, como ocorre com os neurônios piramidais do córtex cerebral<sup>35</sup>.

### **Cones de crescimento, filopódios e espículas dendríticas**

Na extremidade do axônio, assim como nos dendritos, há um cone de crescimento, que é uma estrutura alargada e muito dinâmica, rica em receptores, e pobre em organelas, mas dotada de grande motilidade devido à natureza de seu citoesqueleto (Figura 1). A interação de receptores da membrana do cone com moléculas do meio pode levar à aceleração do crescimento, bem como à pausa ou mudanças de trajetória<sup>35</sup>.

FIGURA 1 – Cone de crescimento na extremidade do axônio.



FONTE: <http://www.nature.com/nrn/journal/v5/n6/thumbs/nrn1407-f4.jpg>

A presença de pequenas e delgadas protuberâncias citoplasmáticas filamentosas e sem cabeça, caracterizam os filopódios. Estes formam contatos sinápticos em dendritos imaturos ou em desenvolvimento e vão, pouco a pouco, sendo substituídos por numerosas protusões maduras e estáveis, que formam sítios pós-sinápticos para sinapses glutamérgicas, chamadas de espículas dendríticas<sup>4</sup>. Nas sinapses cerebrais, a actina está altamente concentrada nas espículas dendríticas e diretamente relacionada à motilidade de superfície e às alterações da forma das espículas<sup>41, 21</sup>.

As espículas funcionam como um local de fortalecimento sináptico e auxiliam na transmissão de sinais elétricos para o corpo do neurônio. A maioria das espículas apresenta uma cabeça bulbosa e um pescoço fino que conecta a cabeça com a haste do

dendrito. Os dendritos de um neurônio simples podem conter de mil a menos de cem mil espículas. Além de prover um substrato anatômico para armazenagem de memória e transmissão sináptica, podem aumentar o número de possíveis contatos entre os neurônios<sup>48</sup>. As respostas a diferentes condições de estimulação, ou de dano neuronal, vão desde o aumento ou diminuição de seu número total, uma redistribuição ao longo dos dendritos progenitores ou variações na sua forma geométrica<sup>21</sup>.

Está claro que, em resposta a uma aferência sináptica, somente parte dos dendritos pode participar na plasticidade. Entretanto, ainda que o potencial de ação gerado no soma propague-se em direção ao terminal axônico, há comprovação de que este mesmo potencial é direcionado também para dendritos distais. Estes eventos ocorrem

simultaneamente, isto é, uma aferência sináptica com forte despolarização leva a um aumento na concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  e conseqüente alterações nas sinapses<sup>27</sup>.

Dentre as características peculiares do neurônio, destacam-se o papel integrador do retículo endoplasmático (RE)<sup>49</sup>, a organização estrutural do seu citoesqueleto e as proteínas motoras associadas<sup>28</sup>. Estes elementos estão profundamente envolvidos em muitas funções chave dos neurônios, incluindo a regulação da excitabilidade e a plasticidade sináptica<sup>49, 21</sup>. Evidências recentes sugerem que, por níveis controladores de  $\text{Ca}^{2+}$  livre intracitoplasmático nos cones de crescimento e compartimentos sinápticos, o RE regula alterações funcionais e estruturais nos circuitos de células nervosas tanto na fase de desenvolvimento quanto no SN adulto<sup>40</sup>.

Há uma proporcionalidade entre o tamanho de espículas dendríticas e o influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  pós-sináptico, comprovando que o último é um determinante fundamental no estabelecimento da plasticidade estrutural e, portanto, da formação de memória de curta e longa duração<sup>48</sup>.

Muitos pesquisadores têm discutido como o desempenho, local ou global, do RE participa na regulação de funções sinápticas e excitabilidade neuronal, integração de sinais dendríticos múltiplos, modulação da função mitocondrial, expressão gênica, síntese e maturação de proteínas, assim como outras funções de proteínas<sup>49</sup>.

Esta organela possui alta mobilidade, é rapidamente estendida e retraída dentro das regiões distais dos cones de crescimento e congregada nas espículas dendríticas em resposta a estimulação de receptores metabotrópicos de glutamato<sup>40</sup>. Além disso, desempenha importante papel na geração de padrões específicos de sinais de  $\text{Ca}^{2+}$ , que

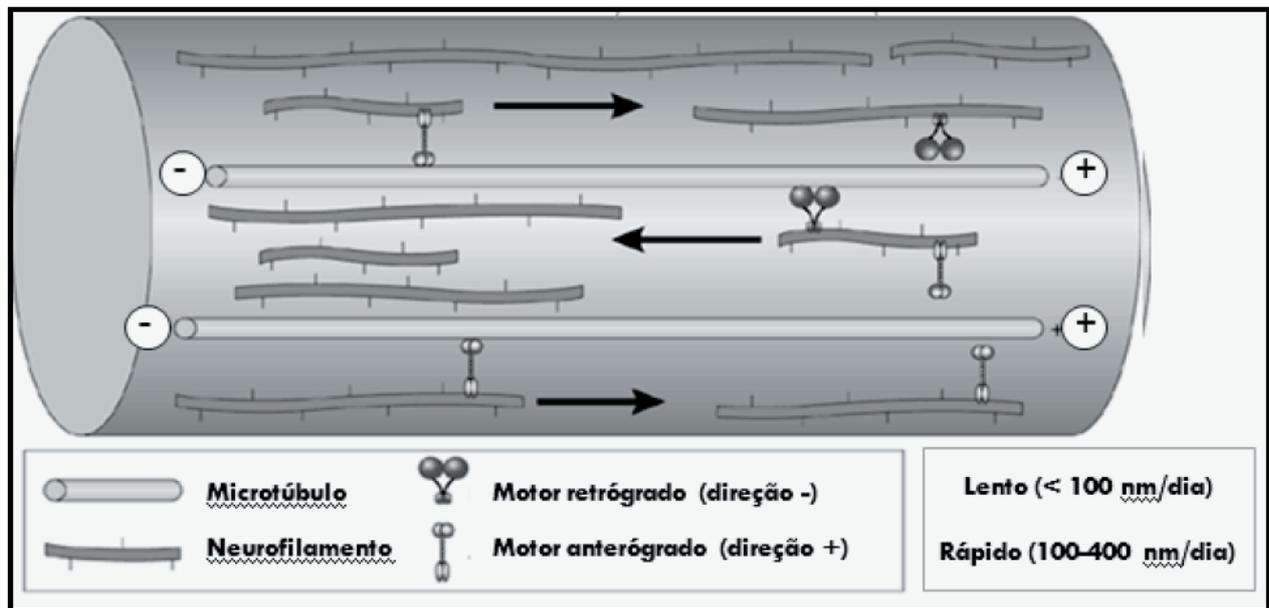
estão profundamente envolvidos em muitas funções chave nos neurônios, incluindo a regulação da excitabilidade e plasticidade sináptica<sup>49</sup>.

### Citoesqueleto

Axônios e dendritos não são simplesmente prolongamentos citoplasmáticos, onde numerosas reações químicas acontecem. Ao contrário, são estruturas altamente organizadas, sendo que isto se deve, grandemente, ao esforço de uma classe de proteínas denominadas motores moleculares. Estas funcionam como transportadoras dentro da célula, arrastando diferentes "cargas", como vesículas e organelas, para diferentes localizações subcelulares<sup>24</sup>. Para uma efetiva locomoção, as proteínas motoras contam com um elaborado sistema de trilhos, denominado conjuntamente de citoesqueleto. Este, por sua vez, é formado por filamentos intermediários, filamentos de actina e microtúbulos<sup>35</sup>.

Para realizar de maneira eficiente a tarefa distributiva especializada, os neurônios dispõem de um elaborado sistema de transporte (Figura 2), constituído de fluxo axoplasmático para os axônios e outro para dendritos. Quanto à direção, o fluxo axoplasmático pode ser anterógrado, do soma para os terminais pré-sinápticos, ou retrógrado, dos terminais pré-sinápticos para o soma. Quanto à velocidade, pode ser lento (< 100 mm/dia) ou rápido (100-400 mm/dia)<sup>35</sup>. Tradicionalmente, o transporte axonal rápido move mitocôndrias e proteínas ligadas à membrana. Por outro lado, o transporte axonal lento abrange o movimento de elementos do citoesqueleto, como tubulina e actina<sup>22</sup>. As proteínas que promovem o transporte anterógrado lento são cruciais ao crescimento axonal, extensão e regeneração<sup>60</sup>.

FIGURA 2 – Fluxo axoplasmático em um axônio.



FONTE: [http://www.nature.com/nrm/journal/v1/n2/images/nrm1100\\_153a\\_f3.gif](http://www.nature.com/nrm/journal/v1/n2/images/nrm1100_153a_f3.gif)

Os microtúbulos e filamentos de actina são compostos por duas proteínas, a tubulina e a actina, respectivamente. O microtúbulo é utilizado para transporte à longa distância e o filamento de actina funciona como uma via de acesso local. Quando a difusão de tubulina e actina não é adequada para o suprimento axonal durante o crescimento e maturidade, o mecanismo de transporte ativo responsável pela distribuição dessas duas proteínas para o axônio é efetivamente realizado pelos motores moleculares<sup>22</sup>. Estas proteínas parecem ter papel primordial no controle da motilidade do RE, assim como na sua estrutura e função<sup>68</sup>.

Os microtúbulos estão arranjados radialmente na célula, com suas extremidades menos (*minus-ends*) orientadas para o núcleo da célula e as extremidades mais (*plus-ends*) em direção oposta. Assim, se a carga está na periferia da célula, quando uma vesícula é endocitada recentemente e necessita ser movida para o centro da célula, isto pode ser feito por movimento

ao longo dos microtúbulos para a sua extremidade menos, enquanto uma carga no centro pode ser transportada para a periferia da célula em direção a extremidade mais. A organização dos filamentos de actina é variada, podendo estar localizados próximos à margem da célula e apontarem principalmente para o exterior ou estarem longe da membrana plasmática e randomicamente orientados<sup>24</sup>.

### Proteínas motoras ou motores moleculares

As cinesinas, dineínas e miosinas são motores moleculares existentes nas células, que se locomovem por meio da associação com filamentos de actina e microtúbulos<sup>33</sup>. As cinesinas movem-se ao longo dos microtúbulos, predominantemente em direção a extremidade mais, as dineínas para a extremidade menos dos microtúbulos, e as miosinas movem-se ao longo dos filamentos de actina. Assim, o transporte a

longas distâncias é predominantemente efetuado por cinesina e dineína<sup>24</sup>. Cada motor molecular pertence a uma superfamília gênica com muitas classes distintas<sup>29, 42</sup> e diferem quanto ao tipo de filamento ao qual se ligam, quanto à direção em que se deslocam ao longo do citoesqueleto e ao tipo de carga que transportam<sup>1</sup>.

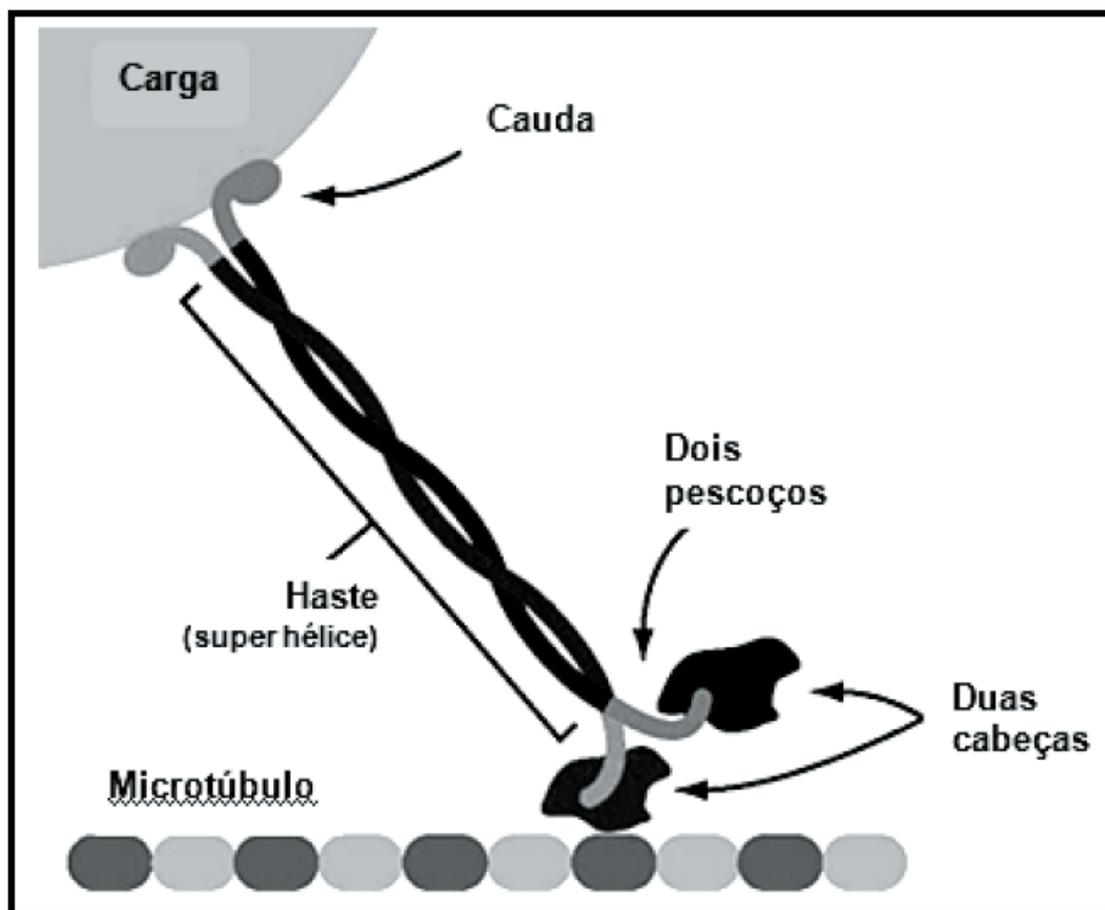
### Cinesina

As cinesinas foram identificadas pela primeira vez em 1985, em axônios gigantes delulas, transportando organelas membranosas. Desde então,

uma variedade de outros tipos tem sido identificada e, em humanos, são conhecidos 45 tipos<sup>13</sup>.

Esta proteína possui aproximadamente 380 kd, consistindo de duas cadeias pesadas (120 kd cada), onde se localiza o domínio motor, e duas cadeias leves (64 kd cada). As cadeias pesadas são formadas por duas alfa hélice que se entrelaçam e formam uma super hélice (*coiled-coil*) sendo, portanto, estes componentes responsáveis pela dimerização da cinesina. Na outra extremidade da hélice, ligam-se as cadeias leves da cinesina, responsáveis por auxiliar o processo de encaixe das estruturas que serão carregadas por elas (Figura 3)<sup>63</sup>.

FIGURA 3 - Estrutura da cinesina.



FONTE: [http://news-ervice.stanford.edu/news/2003/December10/gifs/Kinesin\\_Proof2.jpg](http://news-ervice.stanford.edu/news/2003/December10/gifs/Kinesin_Proof2.jpg)

A família das cinesinas é um dos componentes do transporte anterógrado rápido (200 mm/dia ou  $\approx 2 \mu\text{m/s}$ ), movendo pequenas organelas membranosas como mitocôndria, vesículas derivadas do CG e vesículas sinápticas<sup>60</sup>.

Na maioria das cinesinas, as cabeças globulares localizam-se na extremidade amino-terminal da cadeia pesada, onde estas se ligam ao ATP e ao microtúbulo, fazendo com que as mesmas movam-se em direção à extremidade de crescimento rápido dos microtúbulos (extremidade mais). A porção da cauda da molécula de cinesina consiste de cadeias leves associadas às extremidades carboxi-terminal das cadeias pesadas, sendo esta porção responsável por ligar-se a outros componentes, como vesículas e organelas<sup>13</sup>. Entretanto, existe uma família de cinesinas que possuem o motor localizado na extremidade carboxi-terminal, fazendo com que estas se movam na direção oposta do microtúbulo<sup>65</sup>.

Além de se auto-associar, formando motores bipolares que deslizam microtúbulos em direções opostas e do funcionamento como carregadoras, as cinesinas também têm importante papel na formação dos fusos meióticos e mitóticos<sup>13</sup>. Grande parte do transporte direcionado a regiões distantes do núcleo é realizado pelas cinesinas<sup>46</sup>.

Estas proteínas podem agir como ATPases quando ligadas ao microtúbulo, estando a atividade catalítica associada ao ciclo mecânico processivo. O ciclo mecânico inicia-se com a entrada de um ATP no sítio de ligação de nucleotídeos, gerando uma mudança conformacional de aproximadamente 0,1 nm na molécula. Esta mudança é amplificada e transmitida pela região de interface entre as cadeias pesadas, lançando o outro motor para frente, onde este se liga ao microtúbulo. Ocorre então a hidrólise do ATP seguida da liberação de um fosfato e novas transformações espaciais que levam ao desacoplamento da cabeça posterior do microtúbulo<sup>43</sup>.

A hidrólise de uma molécula de ATP gera um passo de 8 nm da cinesina<sup>63</sup>. Após este processo, a cinesina retorna ao seu estado inicial, com troca

de posição das cabeças<sup>1</sup>. A super hélice funciona tanto coordenando os ciclos mecanoquímicos quanto determinando a direção do movimento. Isso ocorre porque as hélices estão torcidas em sentido contrário e exercem forças em direções opostas<sup>13</sup>.

Comparadas às miosinas, as cinesinas percorrem longas distâncias sem se dissociarem do trilho de tubulinas, o que equivale a centenas de ciclos de ATPase seguidos. Durante cada ciclo, cada motor passa aproximadamente 50% do tempo associado ao microtúbulo. A função biológica deste evento é clara: um pequeno número de cinesinas deve ser capaz de transportar uma organela por todo um axônio, enquanto as miosinas quase sempre atuam em grupos muito maiores de moléculas, de modo que, se essas se mantivessem associadas após sua contribuição ao movimento, atrapalhariam o impulso das outras unidades<sup>46</sup>.

O alto grau de processividade da cinesina se deve à coordenação das duas unidades do dímero, uma vez que uma cabeça só se solta quando a outra já se uniu ao trilho, o que não acontece com a miosina. Embora isso faça com que a miosina solte-se muito mais facilmente de seu trilho, isso também permite que a mesma deslize filamentos com velocidade muito maior quando em grandes grupos, enquanto a ação da cinesina tende a decrescer a partir de um número de moléculas carregando a mesma estrutura. Assim, enquanto as cinesinas atingem velocidades que variam entre 0,2  $\mu\text{m/s}$  e 3  $\mu\text{m/s}$ , um grupo de miosinas alcança velocidades de até 60  $\mu\text{m/s}$ . A variação das velocidades atingidas pelas cinesinas pode ser explicada por diferentes ritmos intrínsecos de hidrólise de ATP pelo motor, assim como por diferentes ângulos de torção da super hélice<sup>63, 43</sup>.

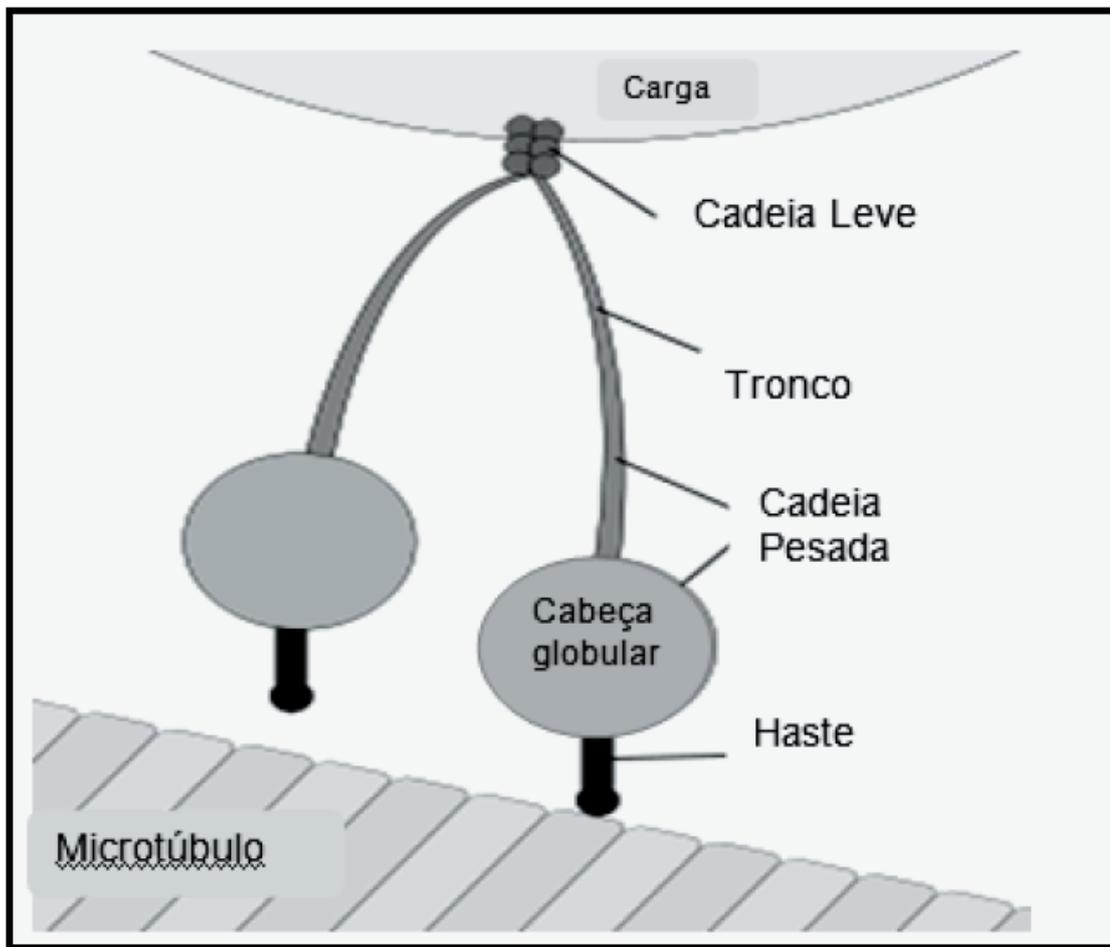
## Dineina

Dineina, ou dineina citoplasmática, é um motor associado ao microtúbulo, é o único componente do transporte retrógrado (direcionado à extremidade menos) e rápido, movendo-se aproximadamente 200 mm/dia ( $\approx 1 \mu\text{m/s}$ )<sup>60</sup>.

Trata-se de uma molécula extremamente grande (acima de 2000 kd), que consiste de duas ou três cadeias pesadas (cada uma com 500 kd aproximadamente), complexada com um número variável de cadeias leves e intermediárias, as quais

medem de 14 a 120 kd. Como na cinesina, as cadeias pesadas formam os domínios globulares motores e de ligação ao ATP e são responsáveis pelo movimento ao longo do microtúbulo (Figura 4)<sup>13</sup>.

FIGURA 4 - Estrutura da dineína citoplasmática.



FONTE: [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/Thumb/2/27/Cytoplasmic\\_dynein.svg/248px-Cytoplasmic\\_dynein.svg.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/Thumb/2/27/Cytoplasmic_dynein.svg/248px-Cytoplasmic_dynein.svg.png)

A porção basal da molécula, incluindo as cadeias leves e intermediária, é a que se liga a outras estruturas subcelulares, como as vesículas e organelas. Em muitas situações, a dineína citoplasmática age com uma proteína chamada dinactina para mover cargas por longas distâncias ao longo dos microtúbulos<sup>44</sup>.

As funções da dineína citoplasmática incluem a distribuição e transporte de CG, endossomos, lisossomos e núcleo; movimento cromossomal, organização mitótica “estrelada”, e orientação e migração neuronal<sup>3</sup>, bem como o transporte de vírus e complexos fator de crescimento/receptor de volta ao soma<sup>60</sup>.

Cinesina-1 e dineína foram implicadas no transporte anterógrado e retrógrado, respectivamente, de mitocôndrias de axônios motores de larvas de *Drosophila* e, a constatação de um aumento no diâmetro axonal foi atribuído à falha no transporte retrógrado de mitocôndrias senescentes, permanecendo retidas no axônio. Os autores propuseram que, a retenção das mitocôndrias no axônio serviria como um processo de proteção aos mecanismos de morte celular e, não devido a autofagocitose local das organelas<sup>51</sup>.

Uma segunda dineína citoplasmática foi identificada por técnica de biologia molecular. No SN de ratos, a dineína 2 apresentou-se mais abundante em cérebro de recém-nascidos do que no adulto, o que foi atribuído a sua participação na organização do CG, transporte celular e eventos mitóticos precoces<sup>44</sup>.

### Miosina V

A miosina-V (MV) e miosina-VI são miosinas não convencionais de células eucarióticas inferiores e superiores que utilizam os filamentos de actina e a energia da hidrólise do ATP para desempenhar

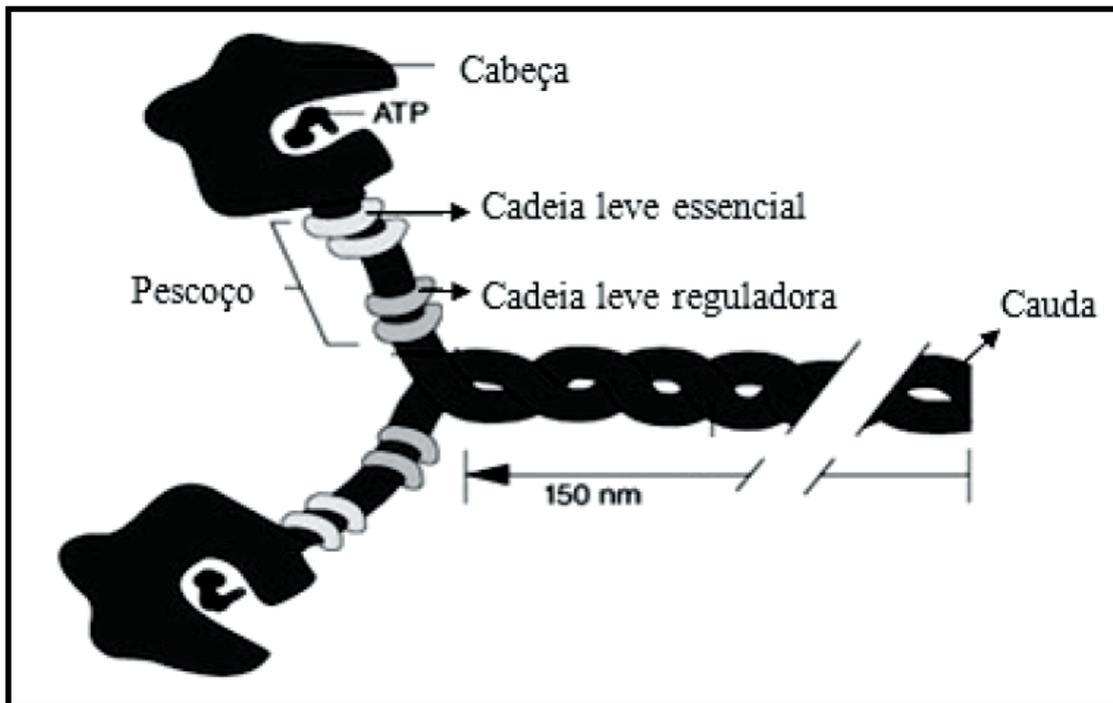
funções de motilidade celular, transporte de organelas e vesículas e de mRNA. Originalmente, a MV foi identificada como uma proteína ATPase-dependente e ligada à calmodulina, que associa-se à actina e esta envolvida no movimento de organelas<sup>32</sup> e na segregação e geração de compartimentos subcelulares<sup>59</sup>.

A MV foi detectada em culturas de células neurais de vertebrados<sup>59</sup> e invertebrados<sup>45</sup>, no sistema neural entérico de ratos<sup>15</sup>, em cóclea de cobaia<sup>12</sup> e nas terminações dendríticas e axonais (cones de crescimento) de neurônios de galinha<sup>18, 36, 19, 59</sup>, onde é responsável pela fusão de vesículas sinápticas com a membrana plasmática<sup>34</sup>.

A MV está envolvida no processo de migração de neurônios embrionários e, por ser uma das mais abundantes no neurônio, supõe-se que seja uma das principais proteínas transportadoras de vesículas sinápticas<sup>33, 7</sup>. A atividade motora que resulta da associação de MV com actina contribui para a formação de espículas dendríticas e na formação de novas conexões<sup>18</sup>. Especificamente em neurônios de camundongos, esta proteína está envolvida no transporte de melanossomos e de retículo endoplasmático granular<sup>52</sup>. Estudos de localização de MV em cones de crescimento de neurônio sugerem a sua associação com o citoesqueleto e, por esse motivo, responsável pela disposição das organelas nas células<sup>59</sup>.

Estruturalmente, a MV consiste de duas cadeias pesadas contendo a cabeça e um pescoço com seis motivos IQ, cada qual ligado a quatro calmodulinas, uma cadeia adicional de 25 kDa e uma cadeia leve de 17 kDa<sup>11</sup>. A função das proteínas de 25 e 17 kDa não é conhecida, bem como suas posições relativas na molécula, mas sabe-se que a MV pode ligar-se a calmodulina, cadeias leves de miosina II e a cadeia leve de 8 kDa de dineína (Figura 5)<sup>17</sup>.

FIGURA 5 - Estrutura da Miosina-V.



FONTE: <http://poropax.bio.miami.edu/~cmallery/150/neuro/myosin.jpg>

Há relatos que sugerem que a ligação MV à cadeia leve de 8 kDa da dineína possa significar que ambos motores são requisitados pela mesma vesícula por esta mesma cadeia leve<sup>17</sup>. O comprimento da alavanca constituída pelos motivos IQ determina a velocidade (300 nm/seg) de transporte global da molécula de MV<sup>58</sup>. A motilidade de MV é inibida por cálcio<sup>11</sup>.

Assim como a cinesina, a MV é um motor altamente processivo, ou seja, a molécula permanece firmemente ligada ao filamento, mesmo na presença de ATP<sup>43, 56, 66</sup>. Primeiramente, atribuiu-se esta propriedade ao fato da MV apresentar duas cabeças, conectadas alternadamente ao filamento, entretanto, outras miosinas que possuem uma só cabeça também são processivas. Deste modo, a processividade da

MV é resultado de uma alta taxa de associação, isto é, uma vez em contato com o filamento, a MV permanece associada à actina por todo o ciclo do movimento<sup>46, 26</sup>. A MV passa ao longo dos filamentos de actina em aproximadamente 36 nm<sup>54, 64</sup>. A falta de MV resulta em deficiências neural de pigmentação em ratos e humanos<sup>10</sup>, caracterizando uma síndrome rara em humanos, a Síndrome de Griscelli.

Um campo de pesquisa promissor refere-se aos estudos que determinarão as funções para cada tipo de miosina V: a, b e c, suas propriedades mecanoquímicas, mecanismos de regulação e carga associada, vislumbrando a elucidação dos mecanismos que, provavelmente, estes tipos compartilharam ao longo da evolução<sup>52</sup>.

## CONCLUSÕES

A plasticidade sináptica leva a uma reorganização constante do SN que é demonstrada pelo comportamento, anatomia, fisiologia, além de características celulares e moleculares.

Mecanismos neurais responsáveis pela adaptação e recuperação de uma lesão, tanto do ponto de vista neuroquímico quanto morfológico, são semelhantes aos que ocorrem durante a aprendizagem e a formação da memória.

A experiência da aprendizagem modifica a arquitetura funcional do cérebro. A plasticidade na espícula dendrítica, por exemplo, é implicada na motivação, aprendizagem e memória. A LTP é mediada em parte pelo crescimento de novas espículas ou aumento daquelas pré-existentes para fortalecer uma via neuronal particular. Com o fortalecimento da conexão entre dois neurônios, a habilidade da célula pré-sináptica em ativar a pós-sináptica é aumentada. Este tipo de regulação sináptica forma a base da plasticidade sináptica.

Uma vez que o movimento celular e transporte de cargas intracelulares é dependente de motores moleculares associados aos trilhos do citoesqueleto, é evidente a importância da atividade das proteínas miosina, cinesina e dineína em todo o processo de plasticidade neuronal. Dessa forma, a localização dessas proteínas, especialmente próximas à membranas pré e/ou pós-sinápticas, contribui fundamentalmente para a caracterização das alterações plásticas, ainda que um dos maiores desafios seja definir qual o papel específico dessas mudanças.

## REFERÊNCIAS

1. Alberts B, Bray D, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, editors. Transporte de membrana. In: Fundamentos da biologia celular. Porto Alegre: Artmed, 2005, p.403-413.
2. Arisi GM, Neder L, Moreira JE. O ciclo da vesícula sináptica. *Medicina Ribeirão Preto* 2001, 34:154-169.
3. Andrade ALM, Junior AL. A plasticidade neural e suas implicações nos processos de memória e aprendizagem. *Revista UnicenP de Biologia e Saúde* 2005, 1(3):12-16.
4. Bailey CH, Kandel ER. Structural changes accompanying memory storage. *Annual Review of Physiology* 1993, 55:397-426.
5. Bailey CH, Kandel ER. Synaptic remodeling, synaptic growth and the storage of long-term memory in *Aplysia*. *Progress in Brain Research* 169:179-198.
6. Bliss TVP, collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993, 361:31-39.
7. Brown ME, Bridgman PC. Myosin function in nervous and sensory systems. *J Neurobiol* 2004, 58:118-130.
8. Canossa M, Griesbeck O, Berninger B. Neurotrophin release by neurotrophins: Implications for activity-dependent neuronal plasticity. *Proc Nat Acad Sci USA* 1997, 94:13279-13286.
9. Carson JH, Cui H, Barbarese E. The balance of power in NA trafficking. *Curr Opin Neurobiol* 2001, 11:558-63.
10. Catlett NL, Duex JE, Tang F, Weisman LS. Two distinct regions in a yeast myosin-V tail domain are required for the movement of different cargoes. *J Cell Biol* 2000, 150(3):513-526.
11. Cheney RE, O'Shea MK, Heuser JE, Coelho MV, Wolenski JS, Espreafico EM, Forscher P, Larson RE, Mooseker MS. Brain myosin-V is a two-headed unconventional myosin with motor activity. *Cell* 1993, 75:13-23.

12. Coling DE, Espreafico EM, Kachar B. Cellular distribution of myosin-V in the guinea pig cochlea. *J Neurocytol* 1997, 26(2):113-120.
13. Cooper GM, Hausman RE, editors. The cytoskeleton and cell movement. In: *The cell*. 4.ed. Washington: ASM Press, 2007, p.473-528.
14. Costa MCR, Mani F, Santoro WJr, Espreafico EM, Larson RE. Brain myosin-V, a calmodulin-carrying myosin, binds to calmodulin-dependent protein kinase II and activates its kinase activity. *J Biol Chem* 1999, 274(22):15811-15819.
15. Drengk AC, Kajiwara JK, Garcia SB, Carmo VS, Larson RE, Zucoloto S, Espreafico EM. Immunolocalization of myosin-V in the enteric nervous system of the rat. *J Auton Nerv Syst* 2000, 78(2-3):109-112.
16. Edwards RH. The transport of neurotransmitters into synaptic vesicles. *Curr Opin Neurobiol* 1992, 2:586-594.
17. Espindola FS, Suter DM, Partata LBE, Cao T, Wolenski JS, Cheney RE, King SM, Mooseker MS. The light chain composition of chicken brain myosin-Va: Calmodulin, myosin-II essential light chains, and 8 kDa dynein light chain/PIN. *Cell Motil Cytoskel* 2000, 47:269-281.
18. Espreafico EM, Cheney RE, Matteoli M, Nascimento AA, DE Camilli PV, Larson RE, Mooseker MS. Primary structure and cellular localization of chicken brain myosin-V (p190), an unconventional myosin with calmodulin light chains. *J Cell Biol* 1992, 119(6):1541-1557.
19. Espreafico EM, Coling DE, Tsakraklides V, Krogh K, Wolenski JS, Kalinec G, Kachar B. Localization of myosin-V in the centrosome. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998, 95(15):8636-8641.
20. Ferrari AM, Toyoda MSS, Faleiros L, Cerutti SM. Plasticidade neural: relações com o comportamento e abordagens experimentais. *Psicologia: Teoria e Pesquisa* 2001, 17(2):187-194.
21. Fregozo, CS, Pérez VEGA, MI. Actin-binding proteins and signalling pathways associated with the formation and maintenance of dendritic spines. *Neurologia*, 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2011.10.005>
22. Galbraith, JA, Gallant, PE. (2000). Axonal transport of tubulin and actin. *J Neurocytol* 2000, 29:889-911.
23. Gray NK, Wickens M. Control of translation initiation in animals. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1998, 18:399-458.
24. Gross SP. Hither and yon: a review of bi-directional microtubule-based transport. *Physical Biology* 2004, 1:1-11.
25. Hammer JA. The structure and function of unconventional myosins: a review. *J Muscle Res Cell Motil* 1994, 15(1):1-10.
26. Harris DE, Warshaw DM. Smooth and skeletal muscle myosin both exhibit low duty cycles at zero load in vitro. *J Cell Biol* 1993, 268 (20):147-164.
27. Hartmann J, Konnerth A. Determinants of postsynaptic Ca<sup>2+</sup> signaling in Purkinje neurons. *Cell Calcium* 2005, 37:459-66.
28. Hickmott PW, Ethell IM. Dendritic Plasticity in the Adult Neocortex, *The Neuroscientist*. 2006, 12(1):16-28.
29. Hirokawa N. Kinesin and dinein superfamily proteins and the mechanism of organelle transport. *Science*. 1998, 279:519-526.
30. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes e synapses. *Science*. 2001, 294:1030-1038.

31. Kang H, Schuman EM. A requirement for local protein synthesis in neurotrophin-induced hippocampal synaptic plasticity. *Science*. 1996, 273:1402-1406.
32. Krementsov DN, Krementsova EB, Trybus KM. Myosin V: regulation by calcium, calmodulin, and the tail domain. *J Cell Biol*. 2004, 164(6):877-886.
33. Langford GM, Molyneaux BJ. Myosin V in the Brain: Mutations Lead to Neurological Defects. *Brain Res*. 1998, 28:1-8.
34. Larson RE. Myosin-V: a class of unconventional molecular motors. *Braz J Med Biol Res*. 1996, 29:309-318.
35. Lent R, Uziel D, Furtado DA. Neurônios In: Carvalho HF, Collares-Buzato CB. *Células: uma abordagem multidisciplinar*, Barueri: Manole, 2005. cap.19, p.226-247.
36. Lombroso P. Aprendizado e memória. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo 2004, 26(3):207-210.
37. Lopes ACP, Rosa LC, Belebony RO, Pereira RNR, Vasconcelos CAC, Moreira JE. Aspectos moleculares da transmissão sináptica. *Medicina Ribeirão Preto* 1999, 32:167-188.
38. Mani F, Espreafico EM, Larson RE. Myosin-V is present in synaptosomes from rat cerebral cortex. *Braz J Med Biol Res*. 1994, 27:2639-2643.
39. Martin KC, Barad M, Kandel ER. Local protein synthesis and its role in synapse-specific plasticity. *Curr Opin Neurobiol*, London 2000, 10:587-592.
40. Mattson MP, LaFerla FM, Chan SL, Leisring MA, Shepel PN, Geiger JD. Calcium signaling in the ER: its role in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends NeuroSci* 2000, 23:222-229.
41. Matus A. Postsynaptic actin and neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol*. 1999, 9:561-565.
42. Mermall V, Post PL, Mooseker MS. Unconventional myosin in cell, membrane traffic, and signal transduction. *Science*. 1998, 279(5350):527-533.
43. Mehta AD, Rock RS, Rief M, Spudich JA, Mooseker MS, Cheney RE. Myosin-V, is a processive actin-based motor. *Nature*. 1999, 5:590-593.
44. Mikami A, Tynan SH, Hama T, Luby-Phelps K, Saito T, Crandall JE, Besharse JC, Vallee RB. Molecular structure of cytoplasmic dynein 2 and its distribution in neuronal and ciliated cells. *J Cell Sci*. 2002, 115:4801-4808.
45. Molyneaux BJ, Mulcahey MK, Stafford P, Langford GM. Sequence and phylogenetic analysis of squid myosin-V: a vesicle motor in nerve cells. *Cell Motil Cytoskelet*. 2000, 46(2):108-115.
46. Moore JR, Krementsova EB, Trybus KM, Warshaw DM. Myosin V exhibits a high duty cycle and large unitary displacement. *J Cell Biol*. 2001, 155:625-635.
47. Oda JY, Sant'Ana DMG, Carvalho J. Plasticidade e regeneração funcional do sistema nervoso: contribuição ao estudo de revisão. *Arq Cienc Saúde*. 2002, 6(2):171-176.
48. O'Donnell C, Nolan MF, Van Rossum MC. Dendritic spine dynamics regulate the long-term stability of synaptic plasticity. *J Neurosci*, Nov 2011, 9:31(45) 16142-56.
49. Park MK, Choi YM, Kang YK, Petersen OH. The Endoplasmic Reticulum as an Integrator of Multiple Dendritic Events. *The Neuroscientist*. 2008, 14(1):68-77.
50. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev NeuroSci*. 2005, 28:377-401.

51. Pilling, AD, Horiuchi, D, Lively, C M, Saxton, WM. Kinesin-1 and dynein are the primary motors for fast transport of mitochondria in *Drosophila* motor axons. *MBoC*. 2006, 17: 2057-2068.
52. Reck-Peterson SL, Provance DWJr, Mooseker MS, Mercer J. Class V myosins. *Biochim Biophys Acta (BBA) – Mol Cell Res*. 2000, 1496:36-51.
53. Reymann KG, Davies SN, Matthies H, Kase H, Collingridge GL. Inhibitors of calmodulin and protein Kinase C block different phases of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res*. 1998, 461:388-392.
54. Rief M, Rock RS, Mehta AD, Mooseker MS, Cheney RE, Spudich JA. Myosin-V stepping kinetics: A molecular model for processivity. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000, 97:9482-9486.
55. Sá CSC, Medalha CC. Aprendizagem e Memória – Contexto Motor. *Revista Neurociência* 2001, 9(3):103-110.
56. Sakamoto T, Amitani I, Yokota E, Ando TD. Direct observation of processive movement by individual myosin V molecules. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000, 272:586-590.
57. Schulman H. Protein phosphorylation in neuronal plasticity and gene expression. *Curr Opin Neurobiol*. 1995, 5:375-381.
58. Schott DH, Collins R, Bretscher A. Secretory vesicle transport velocity in living cells depends on the myosin-V lever arm length. *J Cell Biol*. 2002, 156:35-39.
59. Suter DM, Espindola FS, Lin CH, Forscher P, Mooseker MS. Localization of unconventional myosins V and VI in neuronal growth cones. *J Neurobiol*. 2000, 42(3):370-382.
60. Susalka, SJ, Hancock, WO, Pfister, KK. Distinct cytoplasmic dynein complexes are transported by different mechanisms in axons. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Mol Cell Res*. 2000, 1496(1):76-88.
61. Tabb JS, Molyneaux BJ, Cohen DL, Kuznetsov SA, LANGFORD GM. Transport of ER vesicles on actin filaments in neurons by myosin V. *J Cell Sci*. 1998, 111:3221-3234.
62. Turrigiano GG, Nelson SB. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2004 5:97-107.
63. Vale, R. D.; Goldstein, L. S. B. The design plan of kinesin motors. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, Palo Alto, 1997, 13:745-777.
64. Veigel, C.; Wang, F.; Bartoo, M. L.; Sellers, J. R.; Molloy, J. E. The gated gait of the processive molecular motor, myosin V. *Nature Cell Biology*, 2002, 4:59-65.
65. Verhey, K. J.; Meyer, D.; Deehan, R.; Blenis, J.; Schnapp, B. J.; Rapoport, T. A.; Margolis, B. Cargo of Kinesin Identified as JIP Scaffolding Proteins and Associated Signaling Molecules. *J Cell Biol*. 2001, 152(5):959-970.
66. Walker, M. L.; Burgess, S. A.; Sellers, J. R.; Wang, F.; Hammer III, J. A.; Trinick, J.; Knight, P. J. Two-headed binding of a processive myosin to F-actin. *Nature*, London, 2000, 405:804-807.
67. Wang H, Tiedge H. Translational Control at the Synapse. *The Neuroscientist*, 2004, 10(5):456-466.
68. Waterman-Storer CM, Salmon ED. Endoplasmic reticulum membrane tubules are distributed by microtubules in living cells using three distinct mechanisms. *Curr Biol*. 1998, 8:798-806.
69. Wiersma-Meems R, Jan Van M, Syed NI. Synapse formation and plasticity: the roles of local protein synthesis. *The Neuroscientist*, 2005, 11:228-237.