

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 23/03/2022.

Gabrielle Araujo Pimentel

Direito ou esquerdo? Avaliação da lateralização funcional do hipocampo dorsal na modulação da memória de reconhecimento e espacial de ratos *Wistar*

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biologia Animal, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadoras:

CNPq – Processo nº 131146/2018-1

Fapesp – Processo nº 2016/07464-0

Faperp – Processo nº 089/2019

Orientador: Prof. Dr. Luiz Henrique Florindo

São José do Rio Preto

2020

P644d	Pimentel, Gabrielle Araujo Direito ou esquerdo? Avaliação da lateralização funcional do hipocampo dorsal na modulação da memória de reconhecimento e espacial de ratos Wistar / Gabrielle Araujo Pimentel. -- São José do Rio Preto, 2020 74 p. : il., tabs. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto Orientador: Luiz Henrique Florindo 1. Neurofisiologia. 2. Memória. 3. Navegação espacial. 4. Hipocampo. 5. CA3. I. Título.
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Dedico este trabalho primeiramente a minha irmã, Nathália, por todo seu incentivo, por acreditar no meu potencial e estimular meus maiores sonhos.

Aos meus Pais, Dulcinéia e Luiz, que com todo amor, carinho, estímulo e compreensão me apoiaram durante esses anos.

Ao meu noivo, Vinicius, por me apoiar nas horas mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Dulcinéia e Luiz, por todo apoio e incentivo desde os meus primeiros passos, e que só aumentou com o passar do tempo. Obrigado pelas idas e vindas ao laboratório, a preocupação com minhas aulas, meus experimentos, o quanto eu estava estressada e se eu estava conseguindo escrever sem interrupções. Obrigado por todo esse amor e carinho, sem vocês eu não seria capaz de realizar esse trabalho.

Agradeço aos meus irmãos, Nathália e Thiago, e cunhados, Eduardo e Ana Paula, pelas conversas sobre meu Mestrado, sobre a vida e o futuro. Um agradecimento especial a minha irmã Nathalia e meu cunhado Eduardo pelas horas discutindo meu projeto e a vida acadêmica e principalmente, por sempre estarem dispostos e interessados em me ajudar e oferecer um ombro amigo. Vocês deixaram os medos e inseguranças mais leves.

Um agradecimento especial ao meu noivo Vinicius que me acompanhou nas vindas ao laboratório em fins de semana e feriados sem nunca soltar minha mão e dizer que tudo daria certo. Obrigado por todas as nossas conversas, por estar ao meu lado frente aos meus medos e paranoias, por estar sempre me lembrando dos meus sonhos e por nunca deixar de acreditar em mim e também nunca deixar que eu não confiasse em mim mesma.

Agradeço ao pessoal do laboratório de Zoofisiologia Comparativa dos Vertebrados (LZCV), Ariela, Victor, Vinicius, Igor, Isadora, Mariana e Nathália que estavam presentes em todos os anos que eu passei no laboratório. Obrigado por me acolherem nesse círculo de amizade e me proporcionar momentos de descontração como só vocês sabem fazer, por todas as brincadeiras e risadas. Além disso, “tirando o fone”, agradeço muito pelas conversas sérias sobre futuro, sobre a vida e também por me ajudarem no meu amadurecimento na carreira acadêmica e também na vida.

Agradeço a Ariela, que me acompanha desde a iniciação científica, primeiro como coorientadora e agora como parceira de pesquisa, e mesmo assim, sempre me ajudando, incentivando e orientando em todos os aspectos. Foi um privilégio trabalhar com você durante esses anos e aprender um pouquinho de tudo o que você sabe. Além disso, obrigada pela amizade que surgiu ao longo desse período de laboratório e nossas conversas.

Um agradecimento especial ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Henrique Florindo, não só por acreditar em mim e no meu potencial, mas por todas as conversas, conselhos e ajuda para enfrentar os dias difíceis da ciência Brasileira. Sou grata por ter me

proporcionado todo o conhecimento que adquiri ao longo desses anos de pesquisa e por ter me aceitado no laboratório quando eu ainda estava no meu primeiro ano de graduação, abrindo as portas para o meu crescimento pessoal e profissional.

Agradeço ao técnico Carlos por toda a ajuda e cuidados com meus animais. Da mesma forma, agradeço ao técnico Luís e o pessoal do laboratório de microscopia pela paciência em me auxiliar na realização da histologia desse trabalho. Agradeço também aos coordenadores do Centro Multiusuário de Microscopia e Microanálises pela concessão da infraestrutura necessária para a realização de toda a parte histológica desse trabalho.

Meu muito obrigado ao IBILCE/UNESP, local que durante muito tempo foi minha segunda casa. Agradeço por todo o período que passei neste local, que me proporcionou, além do laboratório, conhecimento e obtenção da minha profissão, o privilégio de conhecer várias pessoas que moldaram meu crescimento e participaram direta ou indiretamente de tudo que realizei. Aproveito para agradecer a Bia, Gabi e Le, amigas de longa data, que dividiram comigo todas as angústias da graduação e da pós-graduação.

Agradeço ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pela concessão da bolsa de pesquisa, processo nº131146/2018-1. Da mesma forma, agradeço à FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) pela concessão do apoio a pesquisa, processo nº 2016/07464-0 e a Faperp (Fundação de Apoio a Pesquisa e Extensão de São José do Rio Preto) pela concessão do auxílio à pesquisa, processo nº 089/2019. Foram a bolsa e os auxílios concedidos que propiciaram a realização dessa pesquisa sem eventuais impossibilidades que cercam tantos projetos científicos atualmente.

“Fisicamente, habitamos um espaço, mas, sentimentalmente, somos habitados por uma memória” (SARAMAGO, J.; 2009).

Resumo

Atualmente é bem estabelecido que o hipocampo (HPC) possui um papel importante nos processamentos de aprendizagem e memória. No entanto, existem controvérsias sobre as funções das sub-regiões do Corno de Amon (CA) do HPC propriamente dito e em relação à lateralização funcional dessa estrutura. A partir disso, a função do hipocampo dorsal (HPCd) na memória de reconhecimento e espacial (recente e remota), foi analisada através da inativação direita, esquerda ou bilateral da área CA3. Foram utilizados 37 ratos *Wistar* distribuídos em quatro grupos: grupo GVe (n=8), que receberam injeção bilateral de tampão fosfato-salina (PBS - veículo) na região CA3 do HPCd; grupo HPCd-D (n=9), que receberam injeção do lesionador ácido ibotênico (IBO) na região do hemisfério direito; grupo HPCd-E (n=10), que receberam injeção de IBO na região do hemisfério esquerdo; e grupo HPCd-BI (n=10), que receberam injeção bilateral de IBO na região de ambos HPCd. Os animais foram submetidos ao labirinto aquático de Morris (LAM), teste de reconhecimento de objetos (TRO) e labirinto em T forçado. Os dados foram submetidos ao teste de homogeneidade de Shapiro-Wilk, seguido de análise de variância (ANOVA), e pelo teste de Tukey para dados paramétricos, ou pelo teste de Kruskal-Wallis seguido de teste de Dunn para dados não paramétricos. Foi admitido nível de significância para $p < 0,05$. Nenhum dos animais apresentou comprometimento para realização de comportamentos exploratórios. Não houve diferenças entre os animais em relação a estratégia de navegação aloentríca no labirinto em T e também na fase de treinos e testes de memória espacial recente e remota no LAM, indicando que a região CA3 de ambos os HPCd não está relacionada com o processamento dessas memórias. No entanto, os animais lesionados uni e bilateralmente diferiram do GVe nos treinos do labirinto em T, sem lateralização funcional, e no TRO, com presença de lateralização funcional. Os animais lesionados no hemisfério direito e bilateralmente não reconheceram o objeto familiar. Dessa forma, a região encefálica avaliada está relacionada com o processamento da memória espacial de trabalho no labirinto em T e a estrutura do hemisfério direito tem maior contribuição no processamento da memória de reconhecimento. A lateralização funcional observada no TRO é inédita e direciona novas pesquisas relacionadas a disfunções com perda de memória de reconhecimento, como envelhecimento e doença de Alzheimer.

PALAVRAS-CHAVE: navegação espacial, CA3, memória espacial, memória de reconhecimento, familiaridade.

ABSTRACT

Currently the hippocampus (HPC) has a well established role in learning and memory processing. However, there are controversies about the functions of sub-regions of the Corno de Amon (CA) of the HPC itself and in relation to the functional lateralization of this structure. From this, the function of the dorsal hippocampus (dHPC) in the recognition and spatial memory (recent and remote), was analyzed through the right, left or bilateral inactivation of the CA3 area. Thirty seven Wistar rats were distributed in four groups: group GVe (n = 8), with animals received bilateral injection of phosphate-saline buffer (PBS - vehicle) in the CA3 region of dHPC; group dHPC-R (n = 9), with animals received an injection of the ibotenic acid injury (IBO) in the right hemisphere region; group dHPC-L (n = 10), with animals received an IBO injection in the left hemisphere region; and group dHPC-BI, with animals received bilateral IBO injection in the region of both HPCd. The animals were submitted to the Morris water maze (MWM), object recognition test (ORT) and forced T maze. Data were by first analyzed by Shapiro-Wilk's homogeneity test, followed by analysis of variance (ANOVA), and by Tukey's post-test for parametric data, or by Kruskal-Wallis's test followed by Dunn's post-test for non-parametric data. Significance level was admitted for $p < 0.05$. None of the animals was compromised to perform exploratory behaviors. There were no differences between the animals in relation to the allocentric navigation strategy in the T maze and also in the training phase and tests of recent and remote spatial memory in the LAM, indicating that the CA3 region of both dHPC is not related to the processing of these memoirs. However, the animals injured unilaterally and bilaterally differed from the GVe in the training of t maze, without functional lateralization, and in the ORT, with the presence of functional lateralization. Animals injured in the right hemisphere and bilaterally didn't recognize the familiar object. Thus, the brain region evaluated is related to the processing of spatial working memory in the t maze and the structure of the right hemisphere has a greater contribution in the processing of recognition memory. The functional lateralization observed in ORT is unprecedented and directs new research related to dysfunctions with loss of recognition memory, like this as aging and Alzheimer's disease.

KEYWORDS: space navigation, CA3, spatial memory, recognition memory, familiarity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Posição e estruturas do hipocampo de roedores.....	19
Figura 2. Linha do tempo do protocolo experimental demonstrando todos os experimentos em que os animais experimentais foram submetidos.....	26
Figura 3. Representação do labirinto aquático de Morris.....	27
Figura 4. Representação do Teste de reconhecimento de objetos.	29
Figura 5. Representação do labirinto em “T” forçado.....	33
Figura 6. Representações esquemáticas dos sítios de injeção considerados acertos para os procedimentos cirúrgicos da área CA3 do HPCd direito e esquerdo... ..	35
Figura 7. Fotomicrografias de cortes histológicos do encéfalo que representam o local da entrada da agulha de infusão.. ..	37
Figura 8. Fotomicrografias de cortes histológicos do HPCd de ambos os hemisférios de um animal do GVe.....	37
Figura 9. Fotomicrografia de um corte histológico com secção coronal mais anterior do encéfalo de um animal do GVe... ..	38
Figura 10. Fotomicrografias de cortes histológicos do HPCd do hemisfério direito de um animal do HPCd-D.	39
Figura 11. Fotomicrografia e esquematização de um corte histológico com secção coronal mais anterior do encéfalo representando os animais do HPCd-D.	39
Figura 12. Fotomicrografias de cortes histológicos do HPCd do hemisfério esquerdo de um animal do HPCd-E.....	40
Figura 13. Fotomicrografia e esquematização de um corte histológico com secção coronal mais anterior do encéfalo representando os animais do HPCd-E.....	40
Figura 14. Fotomicrografias de cortes histológicos do HPCd de ambos os hemisférios de um animal do HPCd-BI.... ..	41
Figura 15. Fotomicrografia e esquematização de um corte histológico com secção coronal mais anterior do encéfalo representando os animais do HPCd-BI.	41
Figura 16. Latência geral de escape. O gráfico representa o tempo médio que os animais levaram para encontrar a plataforma submersa durante os 35 treinos espaciais do LAM.. ..	42
Figura 17. Curva de aprendizagem do LAM. A curva representa a variação da latência de escape geral de cada dia para cada grupo ao longo dos sete dias de treinos espaciais.....	43

Figura 18. <i>Probe trials</i> do LAM. Os gráficos representam o tempo médio de retenção dos animais dos quatro grupos no quadrante no qual antes havia a plataforma submersa.	44
Figura 19. Frequência de entrada nos quadrantes do campo aberto. O gráfico representa a média de locomoção total durante a primeira habituação ao campo aberto.	45
Figura 20. Frequência de levantamento no campo aberto. O gráfico representa a média da frequência de exploração vertical dos animais durante a primeira habituação ao campo aberto.	45
Figura 21. Tempo de realização do <i>grooming</i> no campo aberto. O gráfico representa a média de segundos que os animais passaram realizando o comportamento de auto-limpeza durante a primeira habituação ao campo aberto.	46
Figura 22. Familiarização. O gráfico representa o tempo médio que os animais passaram investigando dois objetos iguais durante a familiarização do TRO.	47
Figura 23. Teste de reconhecimento. O gráfico representa o tempo médio que os animais passaram investigando o objeto familiarizado (velho) e o objeto novo durante a sessão de teste do TRO.	47
Figura 24. Porcentagem de acertos dos treinos do labirinto em T. O gráfico representa a porcentagem de animais que encontraram e consumiram o alimento disponível em um dos braços do labirinto.	48
Figura 25. Curva de aprendizagem do labirinto em T. A curva representa a variação diária da porcentagem de acertos para cada grupo ao longo dos 12 dias de experimentos.	49
Figura 26. Porcentagem de animais <i>place learners</i> . O gráfico representa a porcentagem média de animais que optaram pelo braço onde antes havia alimento durante três sessões de <i>probe trials</i> .	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Latência de escape diária do LAM. A tabela representa a média da latência de escape diário em segundos para os animais dos quatro grupos experimentais....	43
Tabela 2. Média de tempo (segundos) que os animais levaram para atingir o critério de investigação de 20 segundos para cada objeto durante a familiarização e o teste de reconhecimento no TRO.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANOVA	análise de variância
AP	antero posterior
CA	corno de Amon
CA1	corno de Amon 1
CA2	corno de Amon 2
CA3	corno de Amon 3
DV	dorso ventral
GD	giro dentado
GVe	grupo veículo
HPC	hipocampo
HPCd	hipocampo dorsal
HPCd-BI	grupo lesionado no hipocampo dorsal direito e esquerdo
HPCd-D	grupo com lesão no hipocampo dorsal direito
HPCd-E	grupo com lesão no hipocampo dorsal esquerdo
HPCv	hipocampo ventral
IBO	ácido ibotênico
Kg	quilograma
LAM	labirinto aquático de Morris
mg	miligrama
min	minuto
ML	linha medial
mm	milímetro
NMDA	N-metil D-Aspartato
PBS	tampão fosfato-salina
E.P.M.	erro padrão da média
TRO	teste de reconhecimento de objetos
°C	graus celsius
®	marca registrada
µg	micrograma
µl	microlitro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	22
3. MATERIAL E MÉTODOS	22
3.1. Animais	22
3.2. Procedimentos experimentais	23
3.2.1. Grupos experimentais	23
3.2.2. Procedimentos cirúrgicos	23
3.2.3. Testes comportamentais	26
3.2.3.1. Labirinto aquático de Morris (LAM)	27
3.2.3.2. Teste de reconhecimento de objetos (TRO)	28
3.2.3.3. Labirinto em T forçado	31
3.2.4. Análise histológica	33
3.2.5. Análise estatística	35
4. RESULTADOS	36
4.1. Análise histológica	36
4.2. Labirinto aquático de Morris (LAM)	42
4.3. Teste de reconhecimento de objetos (TRO)	44
4.3.1. Habituação: comportamentos exploratórios	44
4.3.2. Familiarização e teste de reconhecimento	46
4.4. Labirinto em T forçado	48
5. DISCUSSÃO	50
6. CONCLUSÕES	63
REFERÊNCIAS	64
Apêndice A - Protocolo de coloração das lâminas histológicas	73

1. INTRODUÇÃO

Durante o processo de aprendizagem ocorrem mudanças comportamentais a partir da aquisição de novos conhecimentos (KANDEL et al., 2014). Desde o nascimento de um indivíduo há o princípio de “ganho pelo uso, perda pelo desuso” o qual governa a conectividade neuronal nas respectivas partes do encéfalo (GUYTON; HALL, 2011). Dentre os processos de aprendizado, podemos citar: o aprendizado associativo, que inclui o condicionamento clássico e o operante; e o aprendizado não associativo, que se relaciona com a habituação e sensibilização (KANDEL et al., 2014). No condicionamento clássico, descrito por Ivan Pavlov, existe uma associação entre estímulos no qual o animal tende a prever eventos. No condicionamento operante, muito estudada por B.F. Skinner, a resposta é fortalecida com um reforço. Há ainda, a habituação, na qual o indivíduo, depois de repetidas apresentações a um estímulo, perde a característica de novidade (KANDEL et al., 2014; RESCORLA; HOLLAND, 1982).

A memória é o processo pelo qual esses conhecimentos adquiridos são codificados, armazenados e posteriormente evocados, quando necessários (KANDEL et al., 2014; TULVIN, 1987). Existem diferentes tipos de memória e elas podem ser classificadas de diferentes maneiras: segundo a idade de aquisição, em memórias recentes ou remotas; segundo o curso temporal do armazenamento, em memórias de curto ou longo prazo e; segundo a natureza da informação armazenada, em memórias explícitas (declarativas) ou implícitas (não-declarativas) (FRANK; LANDEIRA-FERNANDEZ, 2006; BEAR; CONNORS; PARADISO, 2008; KANDEL et al., 2014).

A memória denominada recente refere-se às memórias que foram adquiridas há pouco tempo, em até poucos dias; a memória remota refere-se a memórias que foram adquiridas há um período de tempo maior, o que inclui muitos dias, meses e até anos (FRANKLAND; BONTEMPI, 2005). Memórias recém-adquiridas são mais sensíveis a perda e podem ser gradualmente transformadas até um estado mais permanente no qual são menos resistentes à perda (FRANKLAND; BONTEMPI, 2005).

A memória de curto prazo são as memórias que duram de segundos a minutos enquanto que a memória de longo prazo tem duração de meses, anos e até uma vida inteira (KANDEL et al., 2014; GUYTON; HALL, 2011). A memória de curto prazo caracteriza-se por ser breve e ter a função de retenção e processamento da informação (KANDEL et al., 2014). Um tipo específico de memória de curto-prazo é a memória de trabalho que está relacionada com o planejamento e realização de ações rápidas

(COWAN, 2009). O armazenamento da memória de curto prazo tornando-a de longo prazo envolve o hipocampo e outras regiões do lobo temporal medial. Lesões nessa região prejudicam a sua formação (KANDEL et al., 2014).

As memórias explícitas e implícitas são um tipo específico de memórias de longo-prazo (KANDEL et al., 2014). As memórias explícitas e implícitas se diferenciam pelo fato de envolverem ou não a consciência para sua evocação, respectivamente (KANDEL et al., 2014). Essa classificação, quanto a natureza da informação armazenada, é imprecisa quando se trata de outros animais, no entanto, de uma maneira geral, as memórias explícitas e implícitas e os processos que ocorrem para sua formação são semelhantes em todos os mamíferos e estão sujeitas a circuitos neurais homólogos (PURVES et al., 2008).

A memória implícita relaciona-se a memória processual, que envolvem habilidades e associações a um nível não disponível conscientemente. Ela ocorre, por exemplo, durante o desenvolvimento de uma tarefa de maneira automática, como no aprendizado associativo e não associativo (PURVES et al., 2008; KANDEL et al., 2014). Por outro lado, a memória explícita é disponível conscientemente, pode ser declarada e é maleável com associações de fragmentos de informações sob diferentes situações. Ela apresenta-se na forma de memória semântica (fatos) e episódica (eventos) (PURVES et al., 2008; KANDEL et al., 2014).

É pertinente destacar ainda um tipo específico de memória episódica: a memória de reconhecimento (MORENO-CASTILLA; GUZMAN-RAMOS; BERMUDESRATTONI, 2018). A memória de reconhecimento refere-se à capacidade de se recordar de algo (BROWN; AGLLETON, 2001) e está relacionada com a capacidade de identificar e julgar algo com o que foi visto/apresentado anteriormente (MANDLER, 1980).

Outro tipo de memória relacionada a memória explícita, que é válido ressaltar é a memória espacial (BAILEY, 2008). Ela é fundamental para a vida dos animais, uma vez que é imprescindível para reencontrar lugares, encontrar alimentos e ambiente seguro e para a locomoção, pois proporciona a capacidade de manter um senso de direção e localização enquanto os animais se deslocam em seu ambiente natural (GRECH et al., 2018; WOLBERS; HEGARTY, 2010).

O deslocamento pelo ambiente envolve duas dimensões: o espaço-corporal, que envolve a localização dos membros e tronco; e o espaço do ambiente externo ao indivíduo. A partir dessas dimensões, existem duas estratégias de navegação/locomoção

espacial: a estratégia aloclétrica e a egocêntrica (BURGESS, 2006; RAINS, 2004). Na estratégia egocêntrica o animal baseia-se na percepção do meio com base em referências centradas no seu próprio corpo e posição (WAGA, 2008). Por outro lado, na estratégia aloclétrica o animal baseia-se em informações do ambiente, independentemente da sua própria posição corporal (O'KEEFE; NADEL, 1978; WIENER et al., 2011). Em aves e mamíferos, o hipocampo (HPC) está relacionado com o processamento de memórias espaciais aloclétricas (BROGLIO et al., 2015; SALAS et al., 2006).

Animais que utilizam a estratégia egocêntrica exibem um aprendizado da “resposta” e são denominados *response learners* enquanto que os que utilizam a aloclétrica exibem um aprendizado do “lugar” sendo denominados *place learners*. Estudos indicam que as regiões cerebrais necessárias no processamento da aprendizagem de lugar e da resposta são o HPC e o estriado, respectivamente (COLOMBO et al., 2003; COMPTON, 2004). Compton (2004) observou que animais lesionados no estriado ou no HPC apresentavam prejuízos na aprendizagem por local ou resposta. Colombo e colaboradores (2003) associaram essas regiões cerebrais com esses tipos de aprendizagem por meio da presença de fosforilação e/ou expressão de proteínas no HPC e estriado. Além disso, o estriado e o HPC são regiões consideradas necessárias para o processamento da memória implícita e explícita, respectivamente (COMPTON et al., 2004).

A formação de memórias depende da capacidade do sistema nervoso modificar-se de alguma forma frente a um estímulo. Apesar de Frankland e Bontempi (2005) pontuarem que o HPC tem um papel limitado no armazenamento e recuperação de algumas memórias, como por exemplo, as memórias remotas, eles também enfatizam a importância do HPC na aquisição das memórias. De fato, atualmente, é bem estabelecido que o HPC seja essencial para aprendizagem e formação de memórias (SWEATT, 2004; VANGUILDER; FREEMAN, 2011), especialmente a episódica (SHINOHARA et al., 2012), incluindo a de reconhecimento (BROADBENT; SQUIRE; CLARK, 2004).

Nos roedores o HPC é uma estrutura cerebral muito estudada, e por muito tempo os HPCs direito e esquerdo foram considerados funcionalmente equivalentes (SHIPTON et al., 2014). Entretanto, alguns estudos vêm demonstrando que existem diferenças tanto ao longo das sub-regiões do HPC quanto entre os HPCs direito e esquerdo (DIAMOND et al., 1983; KAWAKAMI et al., 2003). Diamond e colaboradores (1983) mostraram que o córtex e o HPC do hemisfério direito são mais espessos do que os do esquerdo em animais machos. Kawakami e colaboradores (2003) mostraram que assimetrias

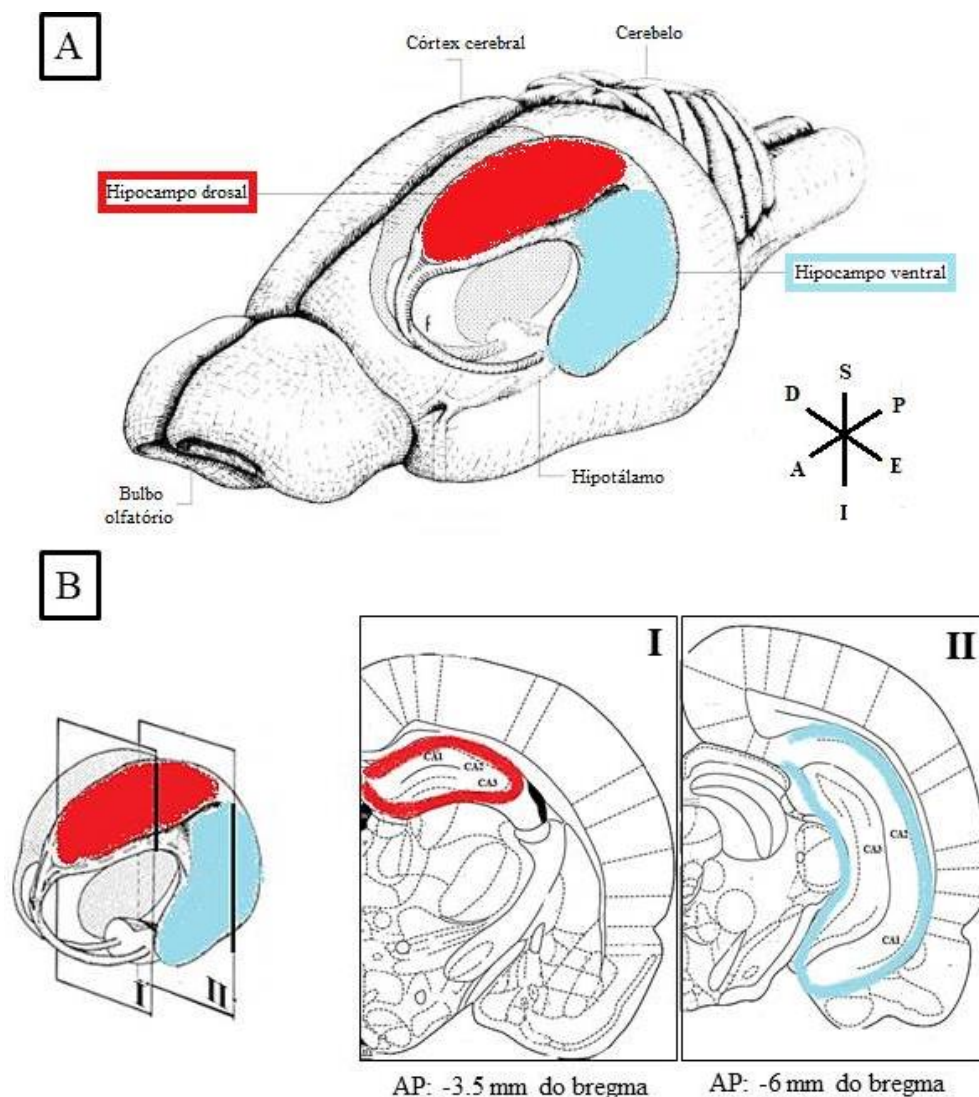
funcionais estão relacionadas com diferenças nas bases moleculares dos hemisférios, como distribuição de sinapses excitatórias (receptores NMDA) distinta entre os hemisférios direito e esquerdo. Os autores observaram que o HPC esquerdo possui uma maior distribuição de receptores NMDA do que o HPC direito (KAWAKAMI et al., 2003).

Uma análise da organização ao longo dos eixos longitudinal e transversal do HPC de roedores pode conferir uma maior compreensão das estruturas que o compõem. O eixo longitudinal refere-se ao eixo dorsal-ventral que corresponde ao eixo pósterio-anterior em primatas (DERDIKMAN; KNIERIM, 2014). Fanselow e Dong (2010) pontuam que existem diferenças de expressão gênica e distinções anatômicas ao longo desse eixo. Dessa maneira, é possível dividi-lo em duas principais porções, a ventral (HPCv) e a dorsal (HPCd) (FANSELOW; DONG, 2010; DERDIKMAN; KNIERIM, 2014) (Figura 1A). Assim sendo, cada vez mais surgem estudos que apontam diferentes especializações das redes neuronais dessas regiões (ROSSATO et al., 2006; FANSELOW; DONG, 2010; SHIPTON et al., 2014; CEMBROWSKI et al., 2016; HALES et al., 2015; KOUVAROS; PAPATHEDOROPOULOS, 2017; RIAZ et al., 2017).

Kouvaros e Papathedoropoulos (2017) observaram diferenças entre o HPCv e HPCd em relação a atividade basal de seus neurônios (*sharp wave-ripples*). Eles observaram que na região ventral os picos de atividade neuronal foram mais intensos e mais frequentes comparados aos da região dorsal em uma análise *in vitro*, o que poderia contribuir de diferentes formas para a diversificação das informações recebidas e processadas por essas duas porções (KOUVAROS; PAPATHEDOROPOULOS, 2017). Riaz e colaboradores (2017) evidenciaram diferenças entre o HPCd e HPCv no processamento de memória contextual baseada em tarefas motivadas por apetite, demonstrando maior relação com o HPCv. Já Fanselow e Dong (2010) apontam que o HPCd é responsável pelas funções cognitivas envolvidas nas memórias declarativas e espacial, enquanto o HPCv está intimamente relacionado a memórias emocionais, regulando respostas ao estresse e cuja disfunção leva a distúrbios afetivos, como a depressão. Bem como há trabalhos que demonstram que o HPCd está envolvido na reconsolidação da memória espacial (ROSSATO et al., 2006) e que existe lateralização funcional do HPC de camundongos em tarefas de memorização espacial (SHIPTON et al., 2014).

Por outro lado, a análise do eixo transversal do HPC revela o circuito clássico da alça do giro dentado (GD), o HPC propriamente dito, também conhecido como Corno de Amon (CA) (DERDIKMAN; KNIERIM, 2014; CHOI; WON, 2011; WITTER; AMARAL, 2004) além do subículo (WITTER; AMARAL, 2004). Segundo Witter e Amaral (2004) essas três regiões citoarquitetônicas distintas constituem a formação do HPC e possuem uma conectividade amplamente unidirecional (WITTER; AMARAL, 2004). Além disso, o HPC propriamente dito é subdividido em três campos: a CA1, CA2 e CA3 (CHOI; WON, 2011; WITTER; AMARAL, 2004) (Figura 1B).

Figura 1. Posição e estruturas do hipocampo de roedores. **(A)** Representação esquemática da localização do hipocampo no encéfalo de roedores evidenciando em vermelho e azul a divisão ao longo do hipocampo nas porções dorsal e ventral, respectivamente. **(B)** Secção coronal mais anterior e mais posterior do encéfalo demonstrando esquematicamente a região do hipocampo dorsal e do ventral com a localização das sub-regiões do Corno de Amon. CA1, CA2 e CA3: campos 1 a 3 do Corno de Amon; S: superior; I: inferior; A: anterior; P: posterior; D: direito; E: esquerdo.



Fonte: adaptado de Cheung e Cardinal (2005) e do livro “The rat brain” de Paxinos e Watson (2006).

Anatomicamente, a diferença entre as três sub-regiões está relacionada ao tamanho dos neurônios. Enquanto a CA2 e CA3 possuem células piramidais maiores, a CA1 possui essas células menores e, além disso, há uma diferença de conexões, enquanto a CA3 recebe conexões neuronais do GD, a CA1 não recebe (WITTER; AMARAL, 2004). O limite entre essas três subdivisões envolve, sobretudo, uma extensa observação da organização laminar, células piramidais e as conexões existentes para cada campo (WITTER; AMARAL, 2004). Além disso, Lorente de Nó (1934) após observar com maior precisão as células piramidais das três sub-regiões, subdividiu a CA1 e CA3 em três outras subáreas cada (CA3a, CA3b, CA3c; CA1a, CA1b, CA1c). de acordo com diferenças na organização dendrítica dessas células.

Quanto ao papel funcional dessas três sub-regiões do HPC propriamente dito, existem muitas controvérsias (NORMAN, 2010; CHOI; WON, 2011). Alguns trabalhos evidenciam que a CA1 parece estar envolvida com a associação de padrões temporais e intermediar os processos de memória, enquanto a CA3 modula processos de associação de padrões espaciais e está relacionado com a memória de curto prazo (SWEATT, 2004; LANGSTON et al., 2010, NORMAN, 2010; SHIPTON et al., 2014). Shipton e colaboradores (2014) por sua vez, demonstraram, em camundongos, que uma lesão da CA3 do HPC esquerdo prejudicou o animal em uma tarefa espacial de memória de longo prazo, enquanto que o silenciamento da mesma região no hemisfério direito não apresentou nenhum efeito. Já a região CA2, é a sub-região de maior controvérsia em relação à disposição, conexão e funcionalidade de seus neurônios constituintes (WITTER; AMARAL, 2004). Sekino e colaboradores (1997) afirmam que essa é uma região de ligação e proporciona uma entrada para os neurônios da região CA3 se projetarem para a CA1. Entretanto, apesar de ser uma sub-região estreita, ela pode apresentar diferenças de conexão e funcionalidade como as outras (WITTER; AMARAL, 2004; DERDKMAN; KNIERIM, 2004). De fato alguns estudos já demonstram que essa sub-região não é só uma simples zona de transição entre a CA1 e CA3 (CUI; GERFEN; YOUNG, 2013) e vem sendo relacionada a memória social (HITTI; SIEGELBAUM, 2014; DOMINGUEZ et al., 2019; TZAKIS; HOLAHAN, 2019).

Em resumo, as três sub-regiões são relacionadas a diferentes tipos de processamento de memória. Alguns autores evidenciam que funções cognitivas superiores, como a atenção e memória, podem ter processamento assimétrico entre os hemisférios cerebrais (HABIB; NYBERT; TULVING, 2003; DEMAREE et al., 2005). De fato o encéfalo humano apresenta pequenas assimetrias anatômicas em relação aos

hemisférios direito e esquerdo, além de lateralização funcional (GAZZANIGA; BOGEN; SPERRY, 1965; ILLINGWORTH; BISHOP, 2009). Essas assimetrias estruturais e funcionais vêm sendo estudadas desde o século XIX quando Broca (1861) expôs a assimetria encefálica para produção da fala (BARRICK et al., 2007). Desde então, uma série de estudos foram realizados com lesões encefálicas e mais recentemente com neuroimagem, os quais identificam especificidades de regiões em relação a determinadas funções (KAPLAN et al., 1994; IGLÓI et al., 2010; HOU et al., 2013).

A lateralização encefálica funcional pode garantir que não tenha conflito, duplicação de resposta e/ou processamento paralelo de informações por recrutamento de duas áreas cerebrais frente a um estímulo (RODGERS, 2002) e por isso, pode conferir certas vantagens. Algum tempo atrás a lateralização funcional encefálica era associada apenas a distinção cognitiva, ou seja, relacionada a seres humanos (FRASNELLI, 2013). Entretanto, essas assimetrias anatômicas e lateralização funcional também já foram descritas para o sistema nervoso de roedores, como já mencionado acima (DIAMOND et al., 1983; KAWAKAMI et al., 2003; SHIPTON et al., 2014) e, em outros animais (MCGREW; MARCHANT, 1999; GÜNTÜRKÜN et al., 2000; PASCUAL et al., 2004; RODGERS; ZUCCA; VALLORTIGARA, 2004). Em exemplo, Rodgers e colaboradores (2004) observaram que galinhas com lateralização conseguiam executar procura de alimentos e vigilância contra predadores simultaneamente. Já Pascual e colaboradores (2004), viram lateralização funcional em drosófilas, indivíduos ainda mais basais na escala evolutiva. Eles observaram que moscas com assimetrias encefálicas acabavam por apresentar sucesso no processamento de formação de memórias (PASCUAL et al., 2004).

Essas assimetrias entre os hemisférios esquerdo e direito provavelmente evoluíram para o uso de sistemas nervosos bilaterais. Embora muitos dos estudos de lateralização funcional relacionada a tarefas cognitivas superiores tenham identificado assimetrias estruturais e funcionais relacionadas ao HPC (SHIPTON et al., 2014; WOOLARD; HECKERS, 2012; HOU et al., 2013), o conhecimento acerca das divergências dos mecanismos sinápticos entre estruturas equivalentes ainda é pouco elucidado (SHIPTON et al., 2014).

Uma das formas de elucidar a funcionalidade de alguma região encefálica em algum processo, como a memória, é a indução de lesões neuronais permanentes. Neste sentido, o ácido ibotênico é um fármaco de ação neurotóxica que promove lesões neuronais permanentes e que vem sendo amplamente utilizado (HANSEN et al., 1982;

um objeto e o hemisfério direito é crítico para a discriminação entre objetos idênticos além de ser relacionado com a memória de atributos visuais (KAPLAN et al., 1994). De certa maneira, a lateralização funcional observada em conjunto com esses outros estudos em humanos, indicam uma relação do hemisfério direito com a memória de reconhecimento visual em mamíferos.

Os resultados aqui encontrados sobre o processamento da memória de reconhecimento podem ser uma abertura para estudos mais detalhados do envolvimento da CA3 do HPCd. Ainda, o maior envolvimento da sub-região direita pode direcionar esses novos estudos e ajudar a elucidar distúrbios da memória relacionados ao envelhecimento e doenças.

6. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo contribuem no entendimento do envolvimento da CA3 do HPCd em ratos no processamento da memória de reconhecimento, espacial e na estratégia de navegação espacial. Ao que tudo indica essa área do HPC não tem relação específica com o processamento da memória espacial na tarefa do LAM. Além disso, ela não se mostrou envolvida com a memória espacial recente e tão pouco há como afirmar seu envolvimento no processamento da memória espacial remota, apesar dos resultados terem demonstrado que não houve consolidação dessa memória.

Apesar dos dados anteriores na literatura, a sub-região também não demonstrou relação com o processamento da estratégia de navegação aloentrica relacionada a aprendizagem por lugar no labirinto em T. No entanto, ainda no labirinto em T, a lesão, seletiva ou bilateral mostrou-se prejudicial para o processamento e evocação da memória espacial de trabalho, apesar de não ter demonstrado prejuízo aos animais na análise diária permitindo-lhes cumprir a tarefa. Dessa forma, há a sugestão de que a sub-região é importante para o processamento dessa memória, porém não é suprema e provavelmente existem conexões e outras regiões envolvidas.

Apesar disso, foi evidenciada lateralização funcional da sub-região para o processamento da memória de reconhecimento. No teste de reconhecimento ficou evidente que a CA3 do HPCd direito é fundamental para o reconhecimento a partir da familiaridade. Esse resultado pode ser preponderante para novas investigações acerca de disfunções que prejudiquem a memória de reconhecimento, como o envelhecimento e o mal de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

- AGGLETON, J.P.; BROWN, M.W. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. **Behav. Brain Sci.** v. 22, p. 425–44, 1999.
- ANNETT, L.E.; MCGREGOR, A.; ROBBINS, T.W. The effects of ibotenic acid lesions of the nucleus accumbens on spatial learning and extinction in the rat. **Behav Brain Res**, v. 31, n.3, p. 231-242, 1989.
- BALLEINE, B.; KILLCROSS, S. Effects of ibotenic acid lesions of the Nucleus Accumbens on instrumental action. **Behavioural Brain Research**, v. 65, p. 181-193, 1994.
- BAILEY, C.H.; BARCO, A.; HAWKINS, R.D.; KANDEL, E.R. Molecular Studies of Learning and Memory in *Aplysia* and the Hippocampus: A Comparative Analysis of Implicit and Explicit Memory Storage. In: BYRNE, J.H. (Org.). **Learning and Memory: A Comprehensive Reference**. Amsterdam: Elsevier, 2008, p. 11-29.
- BANNERMAN, D.M.; GRUBB, M.; DEACON, R.M.J.; YEE, B.K.; FELDON, J.; RAWLINS, J.N.P. Ventral hippocampal lesions affect anxiety but not spatial learning. **Behavioural Brain Research**, v. 139, p. 197-213, 2003.
- BARRICK, T.R.; LAWES, I.N.; MACKAY, C.E.; CLARK, C.A. White Matter Pathway Asymmetry Underlies Functional Lateralization. **Cerebral Cortex**, v. 17, n. 3, p.591-598, 2007.
- BEAR, M.; CONNORS, B.; PARADISO, M. **Neurociências: Desvendando o sistema nervoso**. 1ªed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- BROADBENT, N.J.; SQUIRE, L.R.; CLARK, R.E. Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. **PNAS**, v. 101, n. 40, p. 14515 – 14520, 2004.
- BROADBENT, N.J.; SQUIRE, L.R.; CLARK, R.E. Reversible hippocampal lesions disrupt water maze performance during both recent and remote memory tests. **Learn. Mem.**, v. 13, n. 2, p. 187-191, 2006.
- BROCA, P. Remarques sur la sieg´ de la faculte´ du langue. **Bull Soc Anat**, v. 6, p.330-357, 1861.
- BROGLIO, C. et al. Hippocampal Pallium and Map-Like Memories through Vertebrate Evolution. **Journal of Behavioral and Brain Science**, v. 05, n. 03, p. 109–120, 2015.
- BROWN, M. W.; AGGLETON, J. P. **Nat. Rev. Neurosci.** v. 2, p. 51–61, 2001.
- BURGESS, N. Spatial memory: how egocentric and allocentric combine. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 10, n. 12, p. 551–557, 2006.
- CAHN, D.A.; SULLIVAN, E.V.; SHEAR, P.K.; MARSH, L.; FAMA, R.; LIM, K.O.; YESAVAGE, J.A.; TINKLENBERG, J.R.; PFEFFERBAUM, A. Structural MRI correlates of recognition memory in Alzheimer's disease. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 4, n. 2, p. 106-114, 1998.

CEMBROWSKI, M.S.; WANG, L.; SUGINO, K.; SHIELDS, B.C.; SPRUSTON, N. Hipposeq: a comprehensive RNA-seq database of gene expression in hippocampal principal neurons. **eLife**, v. 5, 2016.

CHEUNG, T.H.C.; CARDINAL, R.N. Hippocampal lesions facilitate instrumental learning with delayed reinforcement but induce impulsive choice in rats. **BMC Neuroscience**, v.6, p. 36, 2005

CHOI, J. H.; WON, M-H. Microglia in the normally aged hippocampus. **Lab Anim Res**, v. 27, n. 3, p. 181-187, 2011.

CLARK, R.E.; BROADBENT, N.J.; SQUIRE, L.R. Hippocampus and Remote Spatial Memory in Rats. **Hippocampus**, v. 15, p. 260–272, 2005.

CLARK, R.E.; BROADBENT, N.J.; SQUIRE, L.R. The Hippocampus and Spatial Memory: Findings with a Novel Modification of the Water Maze. **The Journal of Neuroscience**, v. 27, n.25, p.6647– 6654, 2007.

COLOMBO, P.J.; BRIGHTWELL, J.J.; COUNTRYMAN, R.A. Cognitive Strategy-Specific Increases in Phosphorylated cAMP Response Element-Binding Protein and c-Fos in the Hippocampus and Dorsal Striatum. **The Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 8, p. 3547–3554, 2003.

COMPTON, D.M. Behavior strategy learning in rat: effects of lesions of the dorsal striatum or dorsal hippocampus. **Behavioural Processes**, v. 67, p. 335–342, 2004.

COWAN, N. What are the differences between long-term, short-term, and working memory? **NIH Public Access**, v. 6123, n. 7, p. 323–338, 2009.

CUI, Z.; GERFEN, C.R.; YOUNG, W.S. Hypothalamic and other connections with dorsal CA2 area of the mouse hippocampus. **The Journal of Comparative Neurology | Research in Systems Neuroscience**, v. 521, p.1844–1866, 2013.

DEMAREE, H.A.; EVERHART, D.E.; YOUNGSTROM, E.A.; HARRISON, D.W. Brain lateralization of emotional processing: historical roots and a future incorporating “dominance.” **Behav Cogn Neurosci Ver**, v. 4, p. 3-20, 2005.

DIAMOND, M.C.; JOHNSON, R.E.; YOUNG, D.; SINGH, S.S. Age-related morphologic differences in the rat cerebral cortex and hippocampus: male-female; right-left. **Exp Neurol**, v. 81, p. 1-13, 1983.

DERDIKMAN, D.; KNIERIM, J.J. Introduction: A Neural Systems Approach to Space, Time, and Memory in the Hippocampal Formation. In: DERDIKMAN, D.; KNIERIM, J.J. (Org.). **Space, Time and Memory in the Hippocampal Formation**. Springer, p. 1-26, 2014.

DOMÍNGUEZ, S; REY, C.C.; THERREAU, L.; FANTON, A.; MASSOTTE, D.; VERRET, L.; PISKOROWSKI, R.A.; CHEVALEYRE, V. Maturation of PNN and ErbB4 Signaling in Area CA2 during Adolescence Underlies the Emergence of PV Interneuron Plasticity and Social Memory. **Cell Rep.**, v. 29, n. 5, 2019.

EICHENBAUM, H.; OTTO, T.; COHEN, N.J. Two functional components of the hippocampal memory system. **Behav. Brain Sci.** v. 17, p. 449–517, 1994.

EICHENBAUM, H.; YONELINAS, A.P.; RANGANATH, C. The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. **Annu. Rev. Neurosci.** v. 30, p. 123–52, 2007.

ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. I: Behavioral data. **Behav. Brain Res.** v. 31, p. 47–59, 1988.

ESTEVES, A.; PRADA, I.L.S.; CARVALHO, A.F. Comparação do número de corpos neuronais de áreas do córtex cerebral de cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 41, n.5, p. 332-338, 2004.

FANSELOW, M.S.; DONG, H.W. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? **Neuron**, v. 65, n.1, p. 7-19, 2010.

FENTON, A. A.; BURES, J. Place navigation in rats with unilateral tetrodotoxin inactivation of the dorsal hippocampus: Place but not procedural learning can be lateralized to one hippocampus. **Behavioral Neuroscience**, v. 107, n. 4, p. 552–564, 1993.

FRANK, J.; LANDEIRA- FERNANDEZ, J. Rememoração, subjetividade e as bases neurais da memória autobiográfica. **Psicologia Clínica**, Rio de Janeiro, v.18, n.1, p.35-47, 2006.

FRANKLAND, P. W.; BONTEMPI, B. The organization of recent and remote memories. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 6, n. 2, p. 119–30, 2005.

FRASNELLI, E. Brain and behavioral lateralization in invertebrates. **Frontiers in Psychology**, v. 4, n. DEC, p. 1–10, 2013.

GADES, N.M.; DANNEMAN, P.J.; WIXSON, S.K.; TOLLEY, E.A. The Magnitude and Duration of the Analgesic Effect of Morphine, Butorphanol, and Buprenorphine in Rats and Mice. **Contemporary topics Laboratory Animal Sc**, v. 39, n. 2, 2000.

GAGE, G.J.; KIPKE, D.R.; SHAIN, W. Whole Animal Perfusion Fixation for Rodents. **Journal of Visualized Experiments**, v. 65, p. 1-9, 2012.

GAZZANIGA, M.S.; BOGEN, J.E.; SPERRY, R.W. Observations on visual perception after disconnexion of the cerebral hemispheres in man. **Brain**, v. 88, p. 221-236, 1965.

GRECH, A. M.; NAKAMURA, J. P.; HILL, R. A. The Importance of Distinguishing Allocentric and Egocentric Search Strategies in Rodent Hippocampal-Dependent Spatial Memory Paradigms: Getting More Out of Your Data. In: STUCHLIK, A. (Org.). **The Hippocampus - Plasticity and Functions**. BoD – Books on Demand, 2018, p. 105-126.

GÜNTÜRKÜN, O. et al. Asymmetry pays: Visual lateralization improves discrimination success in pigeons. **Current Biology**, v. 10, n. 17, p. 1079–1081, 2000.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. 12.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HABIB, R.; NYBERT, L.; TULVING, E. . Hemispheric asymmetries of memory: the HERA model revisited. **Trends Cogn Sci**, v. 7, p. 241-245, 2003.

HALES, J.B.; OCAMPO, A.C.; BROADBENT, N.J.; CLARK, R.E. Hippocampal Infusion of Zeta Inhibitory Peptide Impairs Recent, but Not Remote, Recognition Memory in Rats. **Neural Plasticity**, 2015.

HALL, C. S. Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. **Journal of Comparative Psychology**, v.18, n.3, p. 385-403, 1934.

HANNESSON, D. K.; VACCA, G.; HOWLAND, J. G.; PHILLIPS, A. G. Medial prefrontal cortex is involved in spatial temporal order memory but not spatial recognition memory in tests relying on spontaneous exploration in rats. **Behavioural Brain Research**, v.153, p. 273–285, 2004.

HANSEN et al. Effects of ibotenic acid-induced neuronal degeneration in the medial preoptic area and the lateral hypothalamic area on sexual behavior in the male rat **Brain Research**, v. 239, n.1, p. 213-132, 1982.

HERMIT, M. B. et al. Ibotenic acid and thioibotenic acid: A remarkable difference in activity at group III metabotropic glutamate receptors. **European Journal of Pharmacology**, v. 486, n. 3, p. 241–250, 2004.

HITTI, F.L.; SIEGELBAUM, S.A. The hippocampal CA2 region is essential for social memory. **Nature**, v. 508, p. 88–92, 2014.

HOCK, B.J.; BUNSEY, M.D. Differential Effects of Dorsal and Ventral Hippocampal Lesions. **Journal of Neuroscience**, v. 18, n. 17, p. 7027-7032, 1998

HOGUE, J.; KESNER, R.P. Role of CA3 and CA1 subregions of the dorsal hippocampus on temporal processing of objects. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 88, p. 225–231, 2007.

HOU, G.; YANG, X.; YUAN, T-F. Hippocampal Asymmetry: Differences in Structures and Functions. **Neurochem Res**, v. 38, p. 453–460, 2013.

IGLÓI, K.; DOELLER, C.F.; BERTHOZ, A.; RONDIREIG, L.; BURGESS, N. Lateralized human hippocampal activity predicts navigation based on sequence or place memory. **PNAS**, v. 107, n. 32, p. 14466-14471, 2010.

ILLINGWORTH, S.; BISHOP, D.V. Atypical cerebral lateralisation in adults with compensated developmental dyslexia demonstrated using functional transcranial Doppler ultrasound. **Brain Lang**, v. 111, p. 61-65, 2009.

JARRARD, L.E. On the use of ibotenic acid to lesion selectively different components of the hippocampal formation. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 29, p. 251-259, 1989.

KALUEFF, A.V.; TUOHIMAA, P. The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioural stress research. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 143, p. 169–177, 2005.

KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSELL, T.M.; SIEGELBAUM, S.A.; HUDSPETH, A.J. **Princípios de neurociências**. 5.ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KAPLAN, R. F.; MEADOWS, M.-E.; VERFAELLIE, M.; KWAN, E.; EHRENBERG, B. L.; BROMFIELD, E. B.; COHEN, R. A. Lateralization of memory for the visual attributes of objects. **Neurology**, v. 44, n. 6, p. 1069, 1994.

KAWAKAMI, R.; SHINOHARA, Y.; KATO, Y.; SUGIYAMA, H.; SHIGEMOTO, R.; ITO, I. Asymmetrical allocation of NMDA receptor epsilon2 subunits in hippocampal circuitry. **Science**, v. 300, p. 990-994, 2003.

KELES, A.I.; YILDIRIM, M.; GEDIKLI O.; C. S.; OLAKOGLU, S.; KAYA, H.; BAS, O.; SÖNMEZ, O.F.; ODACI, E. The effects of a continuous 1-h a day 900-MHz electromagnetic field applied throughout early and mid-adolescence on hippocampus morphology and learning behavior in late adolescent male rats. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, 2018.

KERGER, H.; SALTZMAN, D. J.; GONZALES, A. et al. Microvascular oxygen delivery and intestinal oxygenation during sodium pentobarbital anesthesia. **Anesthesiology**, v.86, p.372-386, 1997.

KIRBY, E.D., JENSEN, K., GOOSENS, K.A., KAUFER, D. Stereotaxic Surgery for Excitotoxic Lesion of Specific Brain Areas in the Adult Rat. **J. Vis. Exp.**, v.65, p.1-6, 2012.

KLUR, S.; MULLER, C.; VASCONCELOS, A.P.; BALLARD, T.; LOPEZ, J.; GALANI, R.; CERTA, U.; CASSEL, J-C. Hippocampal-dependent spatial memory functions might be lateralized in rats: An approach combining gene expression profiling and reversible inactivation. **Hippocampus**, v. 19, n. 9, p. 800-816, 2009.

KOSAKI, Y.; PEARCE, J.M.; MCGREGOR, A. The response strategy and the place strategy in a plus-maze have different sensitivities to devaluation of expected outcome. **Hippocampus**, v. 28, p. 484-496, 2018.

KOUVAROS, P.; PAPATHEODOROPOULOS, C. Prominent differences in sharp waves, ripples and complex spike bursts between the dorsal and the ventral rat hippocampus. **Neuroscience**, v. 352, p. 131-143, 2017.

LANGSTON, R.F.; STEVENSON, C.H.; WILSON, C.L.; SAUNDERS, I.; WOOD, E.R. The role of hippocampal subregions in memory for stimulus associations. **Behav Brain Res**, v. 215, n.2, p. 275-291, 2010.

LEGER, M. et al. Object recognition test in mice. **Nature Protocols**, v. 8, n. 12, p. 2531-2537, 2013.

LI, J.S.; CHAO, Y-S. Electrolytic lesions of dorsal CA3 impair episodic-like memory in rats. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 89, p. 192-198, 2008.

LORENTE DE NÓ, R. Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. **J. Psychol. Neurol.** v. 46, p. 113-177, 1934.

MANDLER, G. Recognizing: the judgment of previous occurrence. **Psychol.**, v. 87, p. 252–271, 1980.

MARKOWSKA, A.; BAKKE, H.K.; WALTHER, B. URSIN, H. Comparison of Electrolytic and Ibotenic Acid Lesions in the Lateral Hypothalamus. **Brain Research**, v. 328, p. 313- 323, 1985.

MARKOWSKA, A.; LUKASZEWSKA, I. Open-field behavior in rats with frontomedial cortical, neostriatal or hippocampal lesions. **Acta Neurobiol. Exp.**, v. 41, p. 197-210, 1981.

MCDONALD, R. J.; WHITE, N. M. Parallel information processing in the water maze: Evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus. **Behavioral Neural of Biology**, v. 61, p. 260–270, 1994.

MCGREW, W. C.; MARCHANT, L. F. Laterality of hand use pays off in foraging success for wild chimpanzees. **Primates**, v. 40, n. 3, p. 509–513, 1999.

MORENO-CASTILLA, P.; GUZMAN-RAMOS, K.; BERMUDEZ-RATTONI, F. Object Recognition and Object Location Recognition Memory – The Role of Dopamine and Noradrenaline. In: ENNACEUR, A.; SILVA, M.A. de S. (Org.). **Handbook of Behavioral Neuroscience**. San Diego: Elsevier, 2018, p. 403-413.

MORRIS, R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, Scotland, v.11, n.11, p.47–60, April, 1984.

MORRIS, R. G. M.; GARRUD, P.; RAWLINS, J. N. P.; O’KEEFE, J. Place navigation in rats with hippocampal lesions. **Nature**, v. 297, p. 681–683, 1982.

MORRIS, R.G.M.; SCHENK, F.; TWEEDIE, F.; JARRARD, L.E. Ibotenate Lesions of Hippocampus and/or Subiculum: Dissociating Components of Allocentric Spatial Learning. **Eur J Neurosci.**, v.2, n.12, p. 1016-1028, 1990.

MUMBY, D.G.; GASKIN, S.; GLENN, M.J.; SCHRAMEK, T.E.; LEHMANN, H. Hippocampal damage and exploratory preferences in rats: memory for objects, places, and contexts. **Learn Mem.**v. 9, p. 49–57, 2002.

NORMAN, K.A. How hippocampus and cortex contribute to recognition memory: Revisiting the Complementary Learning Systems model. **Hippocampus**, v. 20, n.11, p. 1217-1227, 2010.

O’KEEFE, J.; NADEL, L. **The Hippocampus as a Cognitive Map**. Oxford: Clarendon Press, 1978.

OVALLE, W.K.; NAHIRNEY, P.C. **Netter bases da histologia**. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

PACKARD, M. G. Glutamate infused posttraining into the hippocampus or caudate-putamen differentially strengthens place and response learning. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 96, n. 22, p. 12881–6, 26 out. 1999.

PACKARD, M. G.; MCGAUGH, J. L. Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. **Neurobiol. Learn. Mem.** v. 65, n.1, 65–72, 1996.

PASCUAL, A.; HUANG, K.L.; NEVEU, J.; PRÉAT, T. Brain asymmetry and long-term memory. **Nature**, v. 427, p. 605–606, 2004.

PAUL, C.-M.; GIORDANO, M.; SANTAMARÍA, A. Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. **Behavioural Brain Research**, v.203, p.151–164, nov. 2009.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates**. 6° edição ed. New York: Academic Press, 1986.

PAXINOS, G.; WATSON, C. The rat brain in stereotaxic coordinates: hard cover edition. **Access Online via Elsevier**, 2006.

PIERCE, R.C.; REEDER, D.C.; HICKS, J.; MORGAN, Z.R.; KALIVAS, P.W. Ibotenic acid lesions of the dorsal prefrontal cortex disrupt the expression of behavioral sensitization to cocaine. **Neuroscience**, v. 82, n. 4, p. 1103–1114, 1998.

POE, G.R.; TEED, R.G.W.; INSEL, N.; WHITE, R.; McNAUGHTON, B.L.; BARNES, C.A. Partial Hippocampal Inactivation: Effects on Spatial Memory Performance in Aged and Young Rats. **Behavioral Neuroscience**, v. 114, n. 5, p. 940-949, 2000.

POTHUIZEN, H.H.; ZHANG, W.N.; JONGEN-RELO, A.L.; FELDON, J.; YEE, B.K. Dissociation of function between the dorsal and the ventral hippocampus in spatial learning abilities of the rat: a within-subject, within task comparison of reference and working spatial memory. **Eur J Neurosci.** v. 19, p. 705–712, 2004.

POTVIN, O.; ALLEN, K.; THIBAudeau, G.; DORE', F.Y.; GOULET, S. Performance on Spatial Working Memory Tasks After Dorsal or Ventral Hippocampal Lesions and Adjacent Damage to the Subiculum. **Behavioral Neuroscience**, v. 120, n. 2, 413–422, 2006.

PRUT, L.; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **European Journal of Pharmacology**, v.463, p. 3–33, 2003.

PURVES, D.; AUGUSTINE, G.I.; FITZPATRICK, D.; HALL, W.C.; LAMANTIA, A-S.; MCNAMARA, J.O.; WHITE, L.E. **Neuroscience**. 4th ed. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc, 2008.

RAINS, D.G. Sistemas de memoria. In: _____. (Org.). **Principios de neuropsicología humana**. 1 ed. Mexico: Mc Graw Hill, 2004. p. 241–86.

RESCORLA, R.A.; HOLLAND, P.C. Behavioral studies of associative learning in animals. **Annual Review of Psychology**, v. 33, p. 265-308, 1982.

RIAZ, S.; SCHUMACHER, A.; SIVAGURUNATHAN, S.; VAN DER MEER, M.; ITO, R. Ventral, but not dorsal, hippocampus inactivation impairs reward memory expression

and retrieval in contexts defined by proximal cues. **Hippocampus**, v. 27, p. 822–836, 2017.

ROBBINS, T.W.; EVERITT, B.J.; MARSTON, H.M.; WILKINSON, J.; JONES, G.H.; K.J. Comparative effects of ibotenic acid- and quisqualic acid-induced lesions of the substantia innominata on attentional function in the rat" further implications for the role of the cholinergic neurons of the nucleus basalis in cognitive processes. **Behavioural Brain Research**, v. 35, p. 221-240, 1989.

RODGERS, L. Advantages and disadvantages of lateralization. In: RODGERS, L.; ANDREW, R. J. (Eds.). **Comparative vertebrate lateralization**. 1^aed. Cambridge: Cambridge University Press. p. 126–153, 2002.

ROGERS, L. J.; ZUCCA, P.; VALLORTIGARA, G. Advantages of having a lateralized brain. **Proceedings. Biological sciences / The Royal Society**, v. 271, n. 6, p. 420-2, 2004.

ROSSATO, J. I., BEVILAQUA, L. R.; MEDINA, J. H.; IZQUIERDO, I.; CAMMAROTA, M. Retrieval induces hippocampal-dependent reconsolidation of spatial memory. **Learning & Memory**, v. 13, p. 431-440, 2006.

SALAS, C.; BROGLIO, C.; DURÁN, E.; GÓMEZ, A.; OCAÑA, F.M.; JIMÉNEZ-MOYA, F.; RODRÍGUEZ, F. Neuropsychology of Learning and Memory in Teleost Fish. **Mary Ann Liebert Inc**, v.3, n.2, p. 157-171. 2006.

SANTIAGO, R.M.; BARBIEIRO, J.; LIMA, M.M.S; DOMBROWSKI, P.A.; ANDREATINI, R.; VITAL, M.A.B.F. Depressive-like behaviors alterations induced by intranigral MPTP, 6-OHDA, LPS and rotenone models of Parkinson's disease are predominantly associated with serotonin and dopamine. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 34, p. 1104–1114, 2010.

SARAMAGO, J. **O caderno**. 1^aed. Editora Companhia das Letras, 224 p., 2009.

SCHWARCZ, R.; HOKFELT, T.; FUXE, K.; JONSSON, G.; GOLDSTEIN, M.; TERENIUS, L. Ibotenic acid-induced neuronal degeneration: A morphological and neurochemical study. **Experimental Brain Research**, v. 37, n. 2, p. 199–216, 1979.

SEKINO, Y., OBATA, K., TANIFUJI, M., MIZUNO, M. & MURAYAMA, J. Delayed signal propagation via CA2 in rat hippocampal slices revealed by optical recording. **J. Neurophysiol.**, v. 78, p. 1662–1668, 1997.

SHARMA, S.; RAKOCZY, S.; BROWN-BORG, H. Assessment of spatial memory in mice. **Life Sciences**, v.87, p.521-536, sep. 2010.

SHINOHARA, Y.; HOSOYA, A.; YAHAGI, K.; FERECSCO, A.S.; YAGUCHI, K.; SI'K, A.; ITAKURA, M.; TAKAHASHI, M.; HIRASE, H. Hippocampal CA3 and CA2 have distinct bilateral innervation patterns to CA1 in rodents. **European Journal of Neurosc**, v. 35, p. 702-710, 2012.

SHIPTON, O.A.; EL-GABY, M.; APERGIS-SCHOUTE, J.; DEISSEROTH, K.; BANNERMAN, D.M.; PAULSEN, O.; KOHL, M.M. Left-right dissociation of hippocampal memory processes in mice. **PNAS**, v.111, n.42, p. 15238-15243, 2014.

SVENDEN, P.; CARTER, A.M. Influence of injectable anaesthetic combinations on blood gas tensions and acid-base status in laboratory rats. **Acta Pharmacol. Toxicol.**, v.57, p.1-7, 1985.

STUPIEN, G.; FLORIAN, E.; ROULLET, P. Involvement of the hippocampal CA3-region in acquisition and in memory consolidation of spatial but not in object information in mice. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 80, p. 32–41, 2003.

SWEATT, J.D. Hippocampal function in cognition. **Psychopharmacology (Berl)**, V. 174, n.1, p. 99-110, 2004.

THOMAS, M.; WOODGATE, D. Effect of Atropine on Bradycardia and Hypotension in Acute myocardial infarction. **Brit. Heart J.**, v. 28, p. 409-413, 1966.

THOMPSON, W. G.; GUILFORD, M. O.; HICKS, L. H. Effects of caudate and cortical lesions on place and response learning in rats. **Physiol. Psychol.** v. 8, p. 473–479, 1980.

TULVIN, E. Multiple memory systems and consciousness. **Hum. Neurobiol**, v. 6, p. 67-80, 1987.

TZAKIS, N.; HOLAHAN, M.R. Social Memory and the Role of the Hippocampal CA2 Region. **Front Behav Neurosci.** v. 13, p. 233, 2019.

VANGUILDER, H.D.; FREEMAN, W.M. The hippocampal neuroproteome with aging and cognitive decline: past progress and future directions. **Front Aging Neurosci**, v. 3, n. 8, 2011.

WAGA, I.C. **Memória relacional espacial e não-espacial associada ao forrageamento em macacos-prego (*Cebus spp.*) mantidos em cativeiro.** 2008. 67 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Animal) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Brasília, 2008.

WIENER, J.; SHETTLEWORTH, S.J.; BINGMAN, V.P.; CHENG, K.; HEALY, S.D.; JACOBS, L.F.; JEFFERY, K.J.; MALLOT, H.A.; MENZEL, R.; NEWCOMBE, N.S. Animal Navigation – A Synthesis. In: MENZEL, R.; FISHER, J. (Org.). **Animal Thinking**. Cambridge: MIT Press, 2011. p. 1-33.

WITTER, M. P.; AMARAL, D. G. Hippocampal Formation. In: PAXINOS, G. (Org.). **The Rat Nervous System**. Elsevier Inc., p. 635-704, 2004.

WOLBERS, T.; HEGARTY, M. What determines our navigational abilities? **Trends in Cognitive Sciences**, v. 14, n. 3, p. 138–146, 2010.

WOOLARD, A.A.; HECKERS, S. Anatomical and functional correlates of human hippocampal volume asymmetry. **Psychiatry Res**, v. 201, p. 48–53, 2012.