

# Conexões sinápticas são ajustadas ao longo da vida

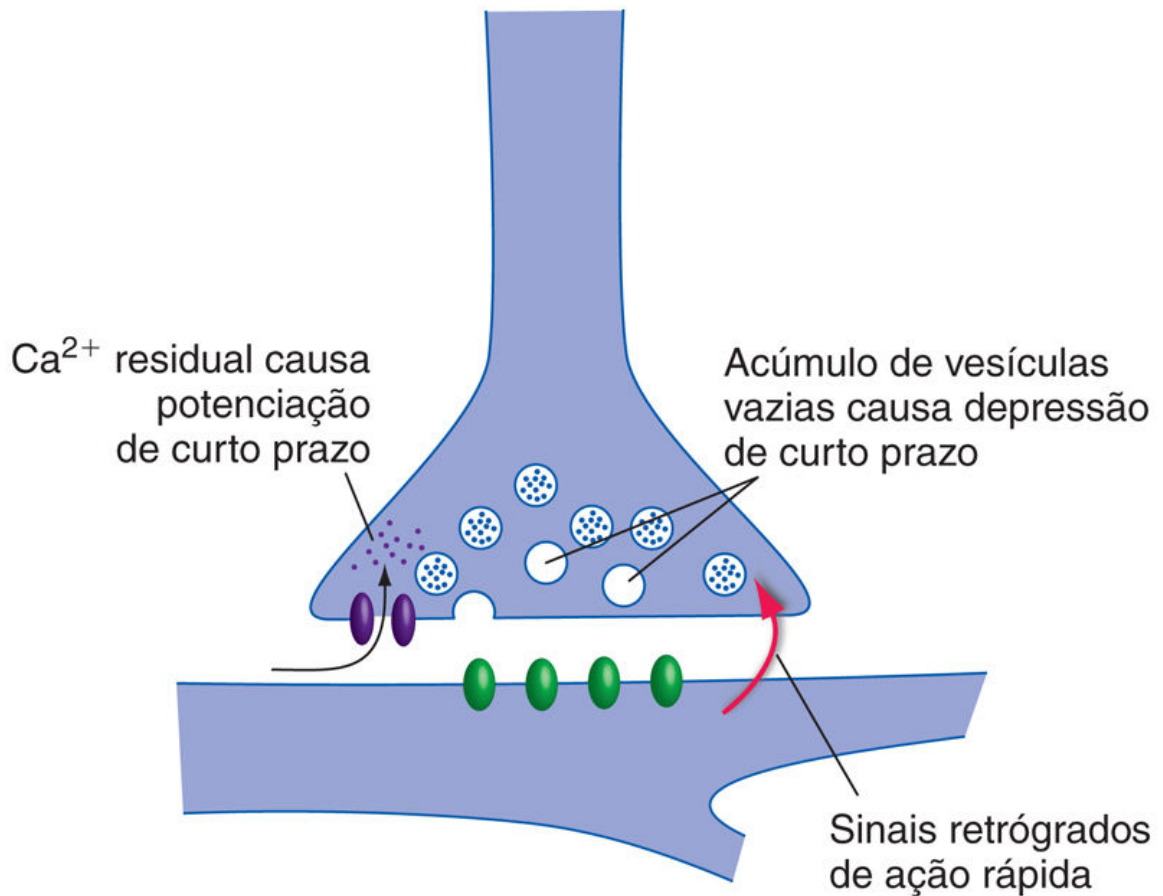
Períodos críticos não podem ser o fim da história, porque mudanças na força sináptica continuam ao longo da vida. Algumas mudanças duram não mais que alguns minutos, mas outras duram horas ou anos, tempo suficiente para desempenhar funções essenciais em processos, como aprendizado e memória. Alterações na concentração pré-sináptica ou pós-sináptica de  $\text{Ca}^{2+}$  desempenham um papel importante em muitas dessas mudanças, mas não todas.

## Existem Ajustes de Curto Prazo e de Longo Prazo da Força Sináptica

### Conceito-chave

Mapas corticais são ajustados ao longo da vida.

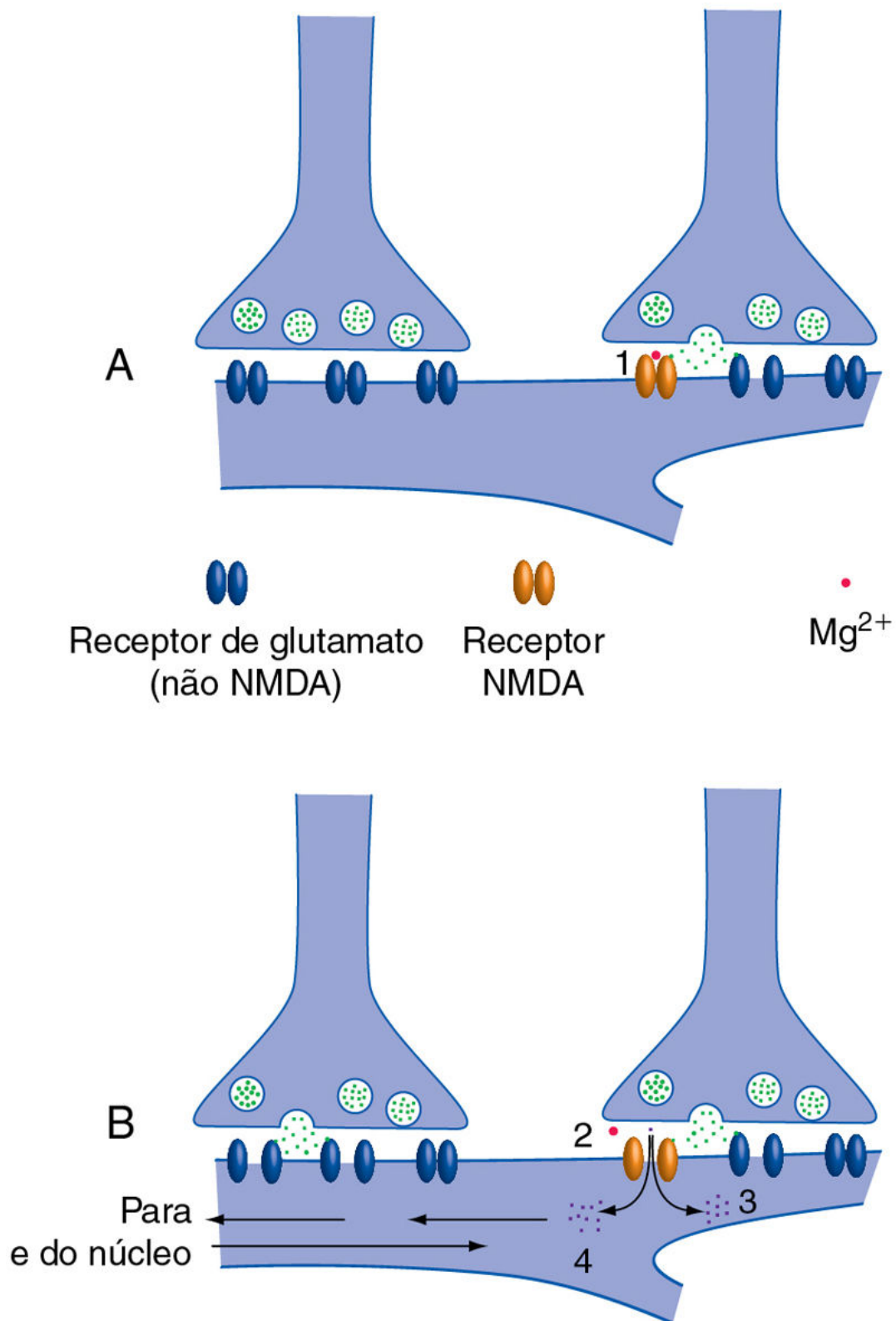
Algumas mudanças de curto prazo na força sináptica decorrem naturalmente da função sináptica normal (Fig. 24.3). Algum  $\text{Ca}^{2+}$  extra em torno de um terminal pré-sináptico após a liberação do neurotransmissor, por exemplo, pode resultar na **potenciação** da liberação do neurotransmissor em resposta ao próximo potencial de ação. A estimulação de alta frequência de uma terminação pré-sináptica pode causar depleção de vesículas sinápticas, que resulta na **depressão** da liberação subsequente por um momento. Mensageiros retrógrados de ação rápida, como o óxido nítrico, também podem causar alterações de curto prazo.



**FIG 24.3** Alguns mecanismos de mudanças de curto prazo na força sináptica.

Mudanças de longo prazo podem envolver quase qualquer parte imaginável de elementos pré-sinápticos ou pós-sinápticos. Um exemplo notório é a inserção ou remoção de receptores pós-sinápticos de neurotransmissores, que resultam em **potenciação de longo prazo (PLP)** ou **depressão de longo prazo (DLP)**. Isso pode ser desencadeado por influxo pós-sináptico de Ca<sup>2+</sup> através dos **receptores NMDA** (Fig. 24.4). Os receptores NMDA (assim denominados em virtude do *N*-metil-D-aspartato que se liga a eles) são receptores de glutamato com algumas propriedades especiais. Primeiro, eles só abrem quando se ligam ao glutamato e a membrana precisa ser despolarizada (a despolarização libera o bloqueio do poro de cátions pelo Mg<sup>2+</sup>), tornando-os grandes detectores de atividade simultânea em múltiplas sinapses – algo que poderia ser um elemento fundamental para a formação da memória. Segundo, eles são menos seletivos que outros canais iônicos e deixam passar Ca<sup>2+</sup> (além de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>). Quantidades maiores de entrada de Ca<sup>2+</sup> causam PLP, enquanto pequenas quantidades ou a falta de entrada de Ca<sup>2+</sup> causam DLP. A

comunicação subsequente com o núcleo iniciada pelo  $\text{Ca}^{2+}$  pode tornar essas alterações muito duradouras.



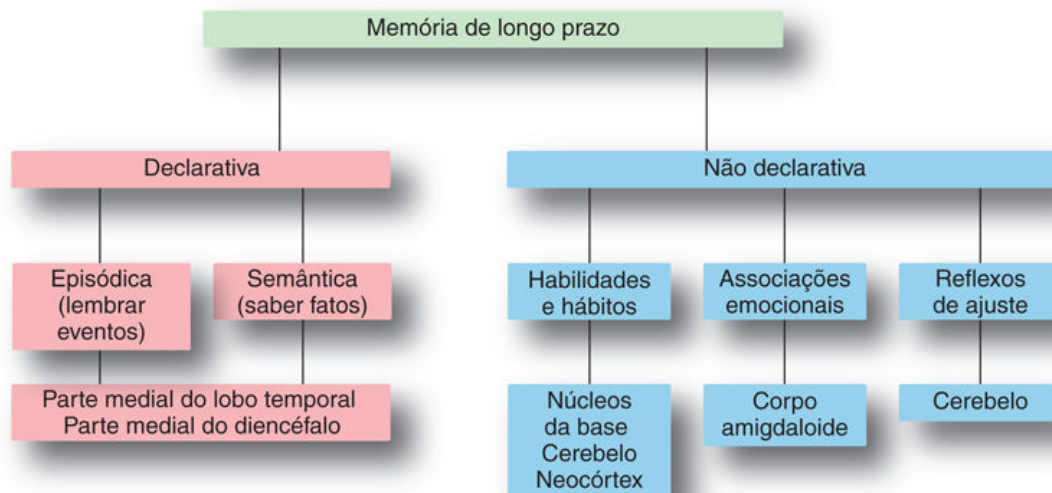
**FIG 24.4** Indução de potenciação de longo prazo (PLP) e depressão de longo prazo (DLP) por entrada de  $Ca^{2+}$  através de canais de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). (A) Se apenas a sinapse da

direita estiver ativa, a despolarização não é adequada para remover o  $Mg^{2+}$  do seu local de ligação no receptor NMDA (1) e o canal não abre. (B) A atividade simultânea na sinapse à esquerda desaloja o  $Mg^{2+}$  (2) e possibilita que ele se abra quando o glutamato está ligado. O  $Ca^{2+}$  que entra pelo canal NMDA possui efeitos locais (3) e de longo alcance (4). Mudanças locais incluem inserção ou remoção de receptores de neurotransmissores (causando PLP ou DLP, respectivamente). Os efeitos de longo alcance incluem interações com o núcleo, que resultam em mudanças na síntese de receptores de neurotransmissores e outras moléculas sinápticas.

Modificações da força sináptica desempenham importante função nos ajustes dos mapas corticais ao longo da vida. Esses mapas eram tradicionalmente considerados estáticos, mas, na verdade, o uso dedicado de alguma parte do corpo ou *input* (p. ex., prática intensa com um instrumento musical) faz que a parte correspondente do mapa expanda-se. Por outro lado, o uso restrito (p. ex., ter um braço engessado) faz que a representação diminua. As mudanças nos mapas começam a acontecer em poucas horas e envolvem muito rapidamente a formação de novas conexões. A perda de um membro pode resultar na diminuição da área cortical, enquanto os membros restantes tendem a ganhar mais representação cortical ao longo do tempo.

## Vários Sistemas de Memória Dependem de Ajustes da Força Sináptica

A maioria de nós associa a memória a fatores como aprender listas de itens antes de fazer um teste ou escrever um livro, mas na verdade existem vários tipos de memória, cada uma relacionada com partes específicas do SNC (Fig. 24.5). Memórias de fatos (p. ex., quem está representado em uma nota de um dólar) e eventos (p. ex., os detalhes do último jogo de handebol) são **memórias declarativas**, o que significa que você pode *declará-las* verdadeiras. Memórias de fatos, também denominadas **memórias semânticas**, abrangem uma série de categorias, incluindo fatos históricos, relações matemáticas e os significados das palavras; **memórias episódicas** incluem as especificidades dos eventos, incluindo seu momento de ocorrência. **Memórias não declarativas**, como habilidades, padrões de comportamento e reações emocionais, são aprendidas com o passar do tempo, mas apresentam-se, sobretudo, de maneira subconsciente.



**FIG 24.5** Principais categorias de memória de longo prazo e partes relevantes do SNC envolvidas em cada uma.

Uma visão simples de como formamos memórias, em particular as declarativas, é que dois processos qualitativamente diferentes estão envolvidos. A primeira é a **memória de curto prazo**, um processo que depende da atenção direcionada e da atividade neuronal contínua. A interrupção desse processo, por exemplo, por perda temporária de consciência, causa a perda de todos os itens na memória de curto prazo. As memórias de curto prazo são gradualmente copiadas ou **consolidadas** na **memória de longo prazo**, o que provavelmente envolve mudanças estruturais e fisiológicas permanentes nas sinapses cerebrais. Após algo ser copiado para a memória de longo prazo, ele pode sobreviver à falta de atenção e até à perda de consciência, e pode persistir por toda a vida.

## O Hipocampo e as Regiões Corticais Adjacentes São Essenciais para a Memória Declarativa

### Conceitos-chave

O hipocampo é uma estrutura cortical que margeia o corno temporal do ventrículo lateral.

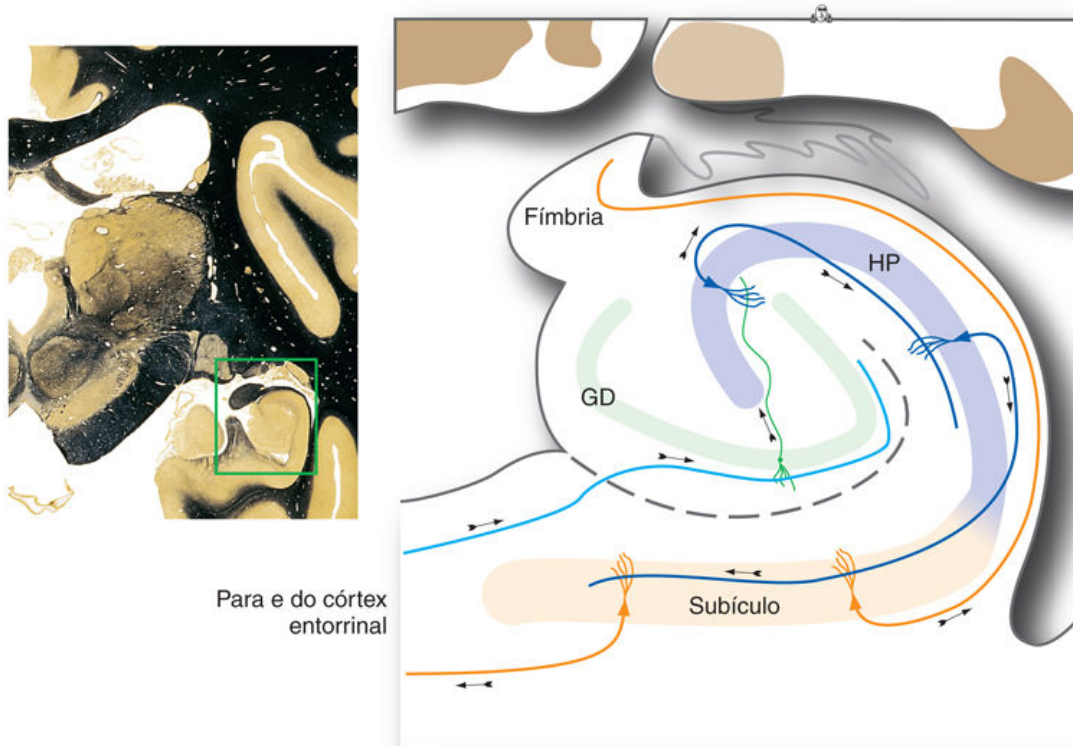
O fórnice é uma importante via de saída (*output*) do hipocampo.

O córtex entorrinal é a principal fonte de *inputs* para o hipocampo.

Os *outputs* do hipocampo chegam ao córtex entorrinal, corpo mamilar e núcleos septais.

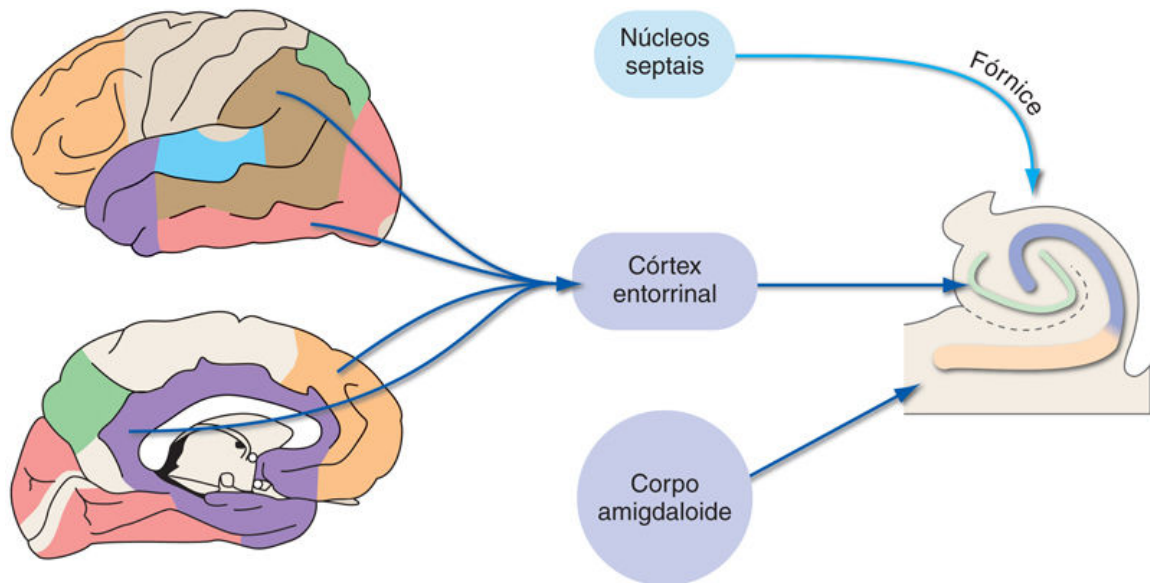
Lesões bilaterais nos hipocampos ou nas regiões mediais do diencéfalo prejudicam a memória declarativa.

O **hipocampo** é uma área distinta do córtex cerebral, dobrada em direção ao giro para-hipocampal do lobo temporal, e considerada parte do sistema límbico. Ele é formado pelo **giro denteado** e pelo **hipocampo propriamente dito**, duas faixas interligadas de córtex de três camadas (diferentemente do neocórtex de seis camadas descrito no [Cap. 22](#)), juntamente com o **subículo**, uma zona de transição entre o hipocampo propriamente dito e o neocórtex do lobo temporal ([Fig. 24.6](#)). A parte anterior do **giro para-hipocampal (córtex entorrinal)** é a principal interface entre o hipocampo e vastas áreas de córtex de associação ([Figs. 24.7 e 24.8](#)), o que possibilita ao hipocampo servir de alguma forma como um elo fundamental inerente à memória declarativa. Lesões bilaterais nos hipocampos e em áreas vizinhas do córtex, ou nas áreas diencefálicas com as quais estão interconectados (corpos mamilares e núcleos anteriores dos tálamos), causam **amnésia anterógrada**, na qual novas memórias de fatos e eventos não podem ser formadas. A **amnésia retrógrada** após essas lesões não é tão grave, indicando que as memórias de longo prazo geralmente residem fora do hipocampo.

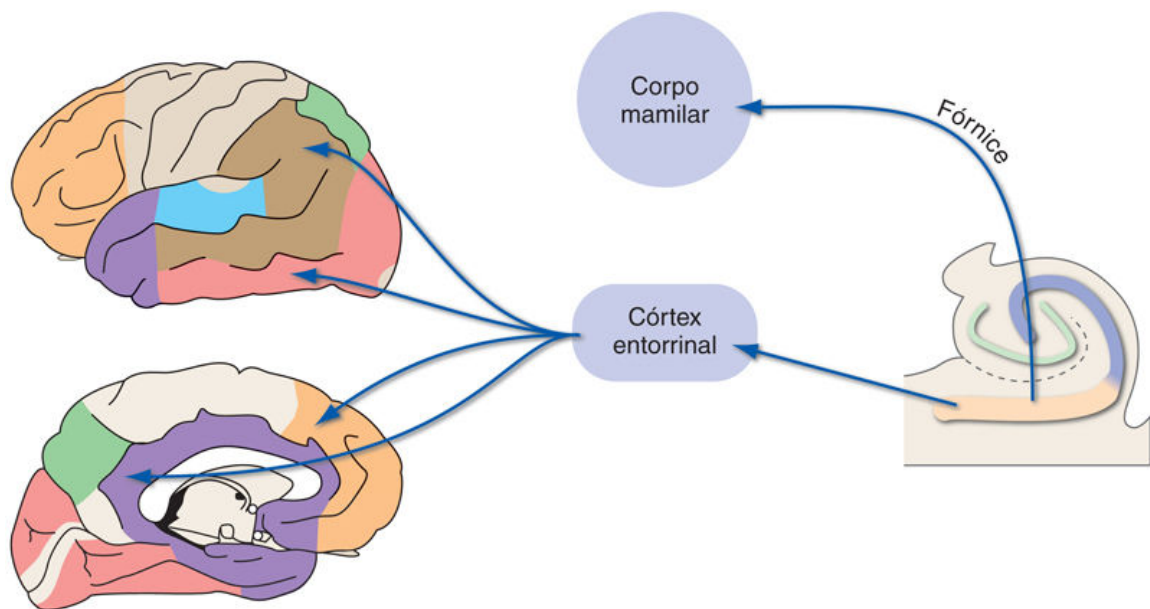


**FIG 24.6** Disposição das células em corte transversal do hipocampo. A informação flui principalmente em uma direção, chega do córtex entorrinal e passa por várias sinapses sequenciais no hipocampo antes de atingir o subículo. A fímbria (“franja”) do hipocampo é a coleção de fibras que sai (ou chega) através do fórnice. *GD*, giro denteado; *HP*, hipocampo propriamente dito.





**FIG 24.7** Inputs para o hipocampo.



**FIG 24.8** Outputs do hipocampo.

*Inputs* para o córtex entorrinal e deste para o hipocampo provêm de diversas áreas unimodais, multimodais e límbicas (Fig. 24.7). Além disso, os *inputs* colinérgicos modulatórios dos núcleos septais chegam diretamente ao hipocampo, ao seguirem em sentido “retrógrado” pelo **fórnice**, uma grande via de *output* do hipocampo (Fig. 24.8). Por fim, há projeções diretas do corpo amigdalóide para o hipocampo. Conforme

discutido mais adiante neste capítulo, o corpo amigdalóide é importante para marcar o significado emocional de situações e eventos; essa conexão afeta a probabilidade de algo ser registrado como memória declarativa, dependendo de nossa reação emocional a ela.

Em seguida, o hipocampo projeta de maneira recíproca e difusa, por meio do córtex entorrinal, para áreas unimodais, multimodais e límbicas (Fig. 24.8). *Outputs* do hipocampo também chegam indiretamente ao córtex límbico através do fórnice, por meio de projeções para o corpo mamilar. O fórnice curva-se ao redor do ventrículo lateral; separa-se do hipocampo próximo ao esplênio do corpo caloso, estende-se no sentido anterior ao longo da margem inferior do septo pelúcido, curva-se inferiormente na frente do forame interventricular e entra no hipotálamo. O corpo mamilar envia projeções para o **núcleo anterior** do tálamo pelo **fascículo mamilotalâmico**, e esta conexão faz parte de uma alça hipocampal conhecida como **circuito de Papez** (hipocampo → corpo mamilar → núcleo anterior → cíngulo e giro para-hipocampal → hipocampo). As funções associadas a esses *outputs* diretos e indiretos para o córtex límbico na formação de memórias declarativas ainda não são compreendidas.

## O Corpo Amigdalóide Tem um Papel Central nas Respostas Emocionais

Uma forma de aprendizado fundamental para a sobrevivência é imaginar quais situações são mais prazerosas e quais podem ser desagradáveis ou perigosas. As conexões do corpo amigdalóide (Figs. 23.7 e 23.8) são bem apropriadas para contribuir nessa aprendizagem emocional. O corpo amigdalóide recebe *inputs* sobre aspectos intrinsecamente agradáveis ou desagradáveis (estômago cheio, soco doloroso) e é programado para que tais eventos causem reações autônomas (através do hipotálamo) e sentimentos conscientes (através de projeções para o giro do cíngulo). Informações do tálamo e áreas sensitivas unimodais chegam aos mesmos neurônios do corpo amigdalóide; associar um estímulo neutro (p. ex., ao ver um chocolate ou um escorpião) a efeitos agradáveis ou desagradáveis causa ativação de receptores NMDA, PLP, e resposta emocional à experiência subsequente com os estímulos previamente neutros.

## Os Núcleos da Base São Importantes para Alguns Tipos de Memória Não Declarativa

Os núcleos da base e o cerebelo colaboram com áreas motoras do córtex cerebral à medida que aprendemos a nos mover com mais rapidez e precisão, como ao aprender a tocar um instrumento musical; essa colaboração é baseada nos circuitos longos do córtex → núcleos da base ou cerebelo → tálamo → córtex (Figs. 19.2 e 20.7). Os núcleos da base, no entanto, têm um papel mais abrangente no aprendizado de padrões de comportamento. Rotineiramente, tomamos decisões sobre como agir com base em experiências acumuladas de maneira subconsciente que possibilitam “sugestões fundamentadas” sobre efeitos prováveis (p. ex., decidir se devemos levar um guarda-chuva com base na aparência do céu pela manhã). O aprendizado desse tipo de tomada de decisão é baseado sobretudo nas interconexões entre o núcleo caudado e o córtex de associação (Fig. 19.4).

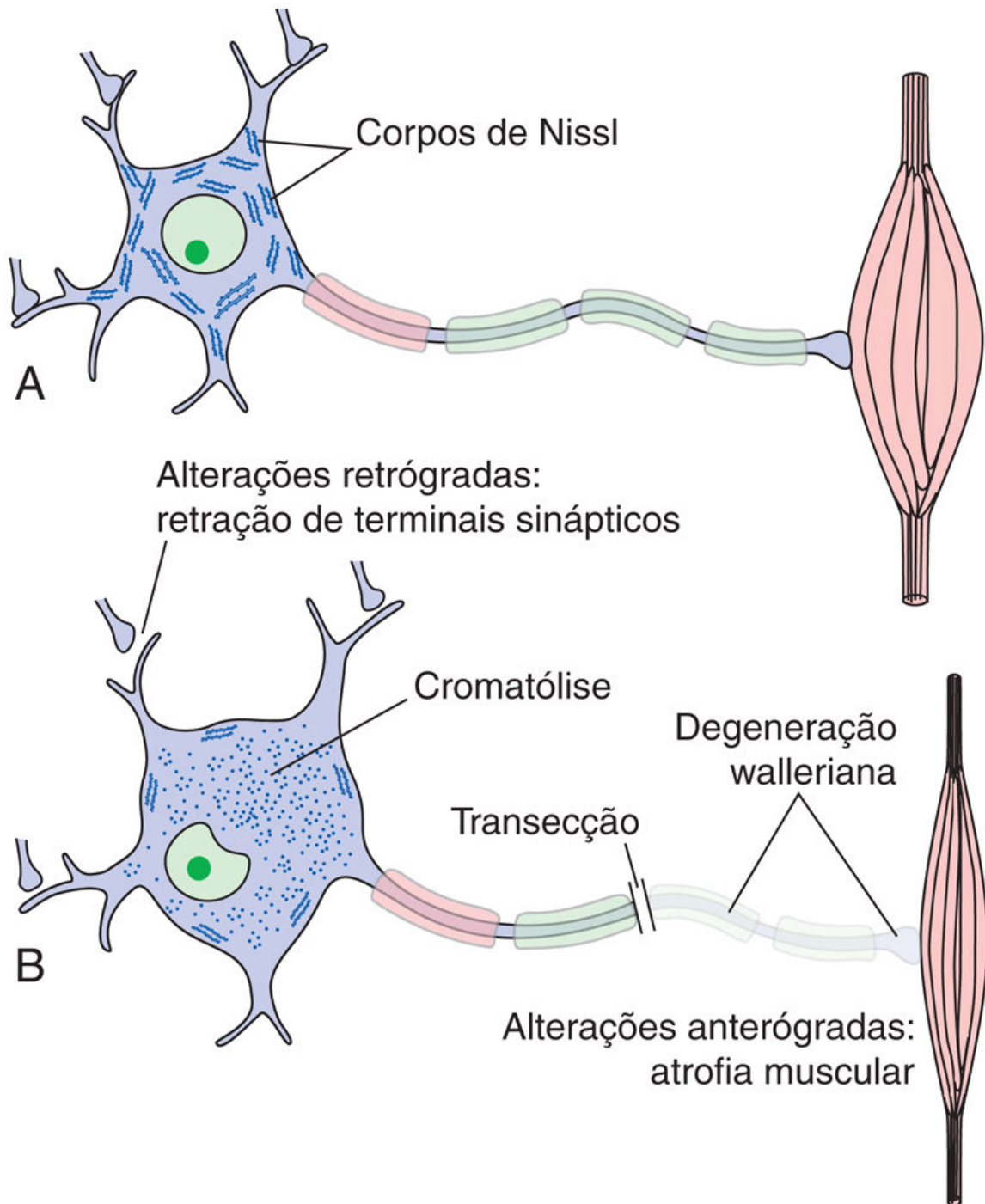
## **O Cerebelo É Importante para Alguns Tipos de Memória Não Declarativa**

O cerebelo desempenha um papel especial na aprendizagem de como ajustar os movimentos para se adaptar a novas circunstâncias. Isso varia desde ajustar o ganho de reflexos (p. ex., o flóculo altera o ganho do reflexo vestibulo-ocular para compensar o uso de óculos) até modificar os movimentos dos membros. As interconexões difusas da parte lateral dos hemisférios do cerebelo com áreas não motoras do córtex cerebral indicam que elas provavelmente têm um papel mais abrangente na aprendizagem de várias habilidades mentais também. As poderosas sinapses excitatórias estabelecidas pelas fibras trepadeiras com as células de Purkinje conferem ao complexo olivar inferior um papel particularmente importante nas funções de aprendizagem do cerebelo.

## O reparo do snp é mais eficaz do que o reparo do snc

Uma vez terminados os períodos de morte neuronal e poda de conexões durante o desenvolvimento, os neurônios sobreviventes modificam seus padrões de expressão gênica e concentram-se na função e na manutenção, e não no crescimento. Isso limita o grau de reparo após lesões, especialmente no SNC.

Se um neurônio no SNP ou no SNC morre por doença ou lesão, em geral ele não é substituído (embora as células-tronco, conforme descrito um pouco mais adiante, ofereçam alguma esperança para isso no futuro). Se um axônio é seccionado transversalmente, a parte separada do corpo celular degenera (**degeneração walleriana**) (Fig. 24.9). As interações tróficas do neurônio são interrompidas, e pode haver mudanças **anterógradas** nas células com as quais ele faz sinapse e mudanças **retrogradas** nos neurônios que fazem sinapse com ele. Dependendo do sucesso do neurônio em regenerar seu axônio, todas essas mudanças podem ser revertidas ou o neurônio (ou até mesmo seus parceiros sinápticos) pode morrer.



**FIG 24.9** (A) Conexão normal do neurônio motor inferior (NMI) com o músculo esquelético e (B) cromatólise e degeneração walleriana em resposta à transecção do axônio do NMI.

## Fibras de Nervos Podem se Regenerar Após Lesão

Após a transecção de um axônio no SNP, as células de Schwann proliferam e secretam fatores tróficos. Em resposta, o neurônio afetado intensifica seu processo de síntese proteica e começa a desenvolver um novo axônio. Nesse processo, embora aumente a síntese de RNA, os corpos de Nissl espalham-se e a célula parece perder muito de sua basofilia (**cromatólise** – “perda de cor”). Se o axônio em crescimento atinge com sucesso o seu antigo alvo, alterações anterógradas (p. ex., atrofia muscular) e retrógradas são revertidas, e a função é restaurada.

## Células Gliais do SNC Impedem Reparo Após Lesão

Após a transecção de um axônio no SNC, a história é diferente por duas razões principais. Primeiro, astrócitos e oligodendrócitos não respondem com secreção de fatores tróficos, de modo que o neurônio afetado é incapaz de ativar genes relacionados ao crescimento. Em segundo lugar, astrócitos e oligodendrócitos realmente interferem na regeneração. Ambos aumentam a produção de fatores *inibidores* do crescimento que normalmente ajudam a estabilizar as conexões no sistema nervoso de adultos. Astrócitos hipertrofiam e isolam a área lesionada, formando uma cicatriz glial que bloqueia o progresso de qualquer regeneração axonal. Como resultado de tudo isso, em geral há uma resposta cromatolítica limitada e o axônio não regenera.

## Novos Neurônios São Adicionados ao Sistema Nervoso Central em Quantidade Limitada ao Longo da Vida

Durante muito tempo, a convicção geral era de que os humanos nasciam com todos os neurônios que sempre teriam. Evidências recentes, no entanto, indicam que existem **células-tronco** latentes – células com potencial para gerar novos neurônios – junto às paredes de todos os ventrículos, e que existem dois locais onde novos neurônios são gerados ao longo da vida. Células-tronco no giro denteado originam novos neurônios denteados que podem participar da formação de memórias declarativas. Células-tronco na parede do corno frontal do ventrículo lateral originam novos interneurônios inibitórios que migram para o bulbo olfatório. Induzir células-tronco ativas ou latentes a se diferenciarem de maneira controlada pode tornar possível, algum dia, a substituição dos neurônios perdidos.