

Bases biológicas da memória

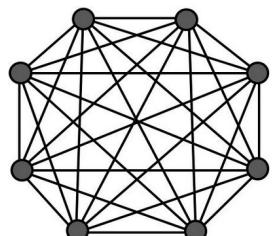


APRENDIZAGEM

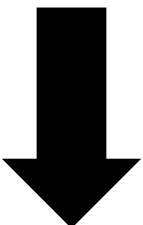
Alterações no Comportamento
Resultado da **aquisição de um**
conhecimento

Memória Processo

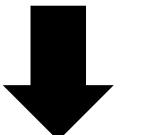
Grupo de neurônios



INÍCIO



Alterações na **comunicação**
entre neurônios



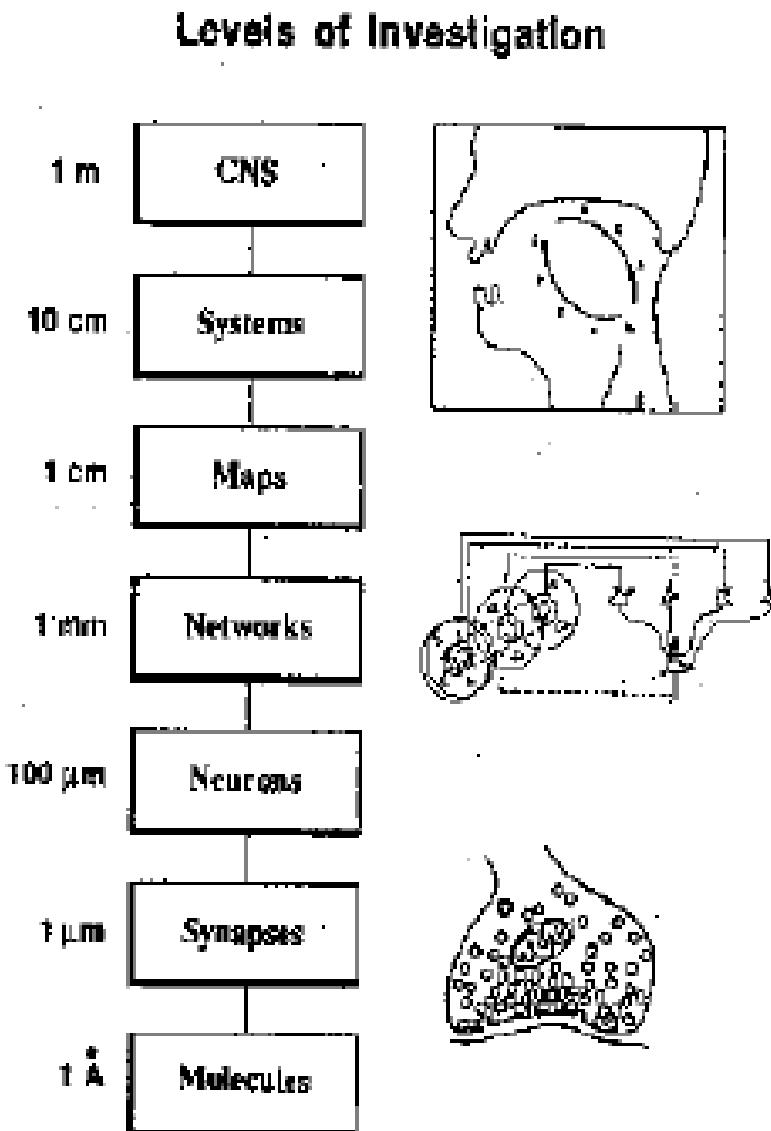
Grupo de neurônios



“FIM”

BASE PARA ESSAS ALTERAÇÕES

Como estudar a memória?



- Comportamental
- Sistêmico
- Celular
- Molecular

Os níveis de análise devem ser vistos como diferentes "lupas" para se observar e estudar um dado fenômeno (TANI, 2006).



Nível molecular: organismos geneticamente modificados, expressão de proteínas ...

Neurons Responsible for Over-eating Revealed.mp4

Nível Celular: registro de campo, registro unitário

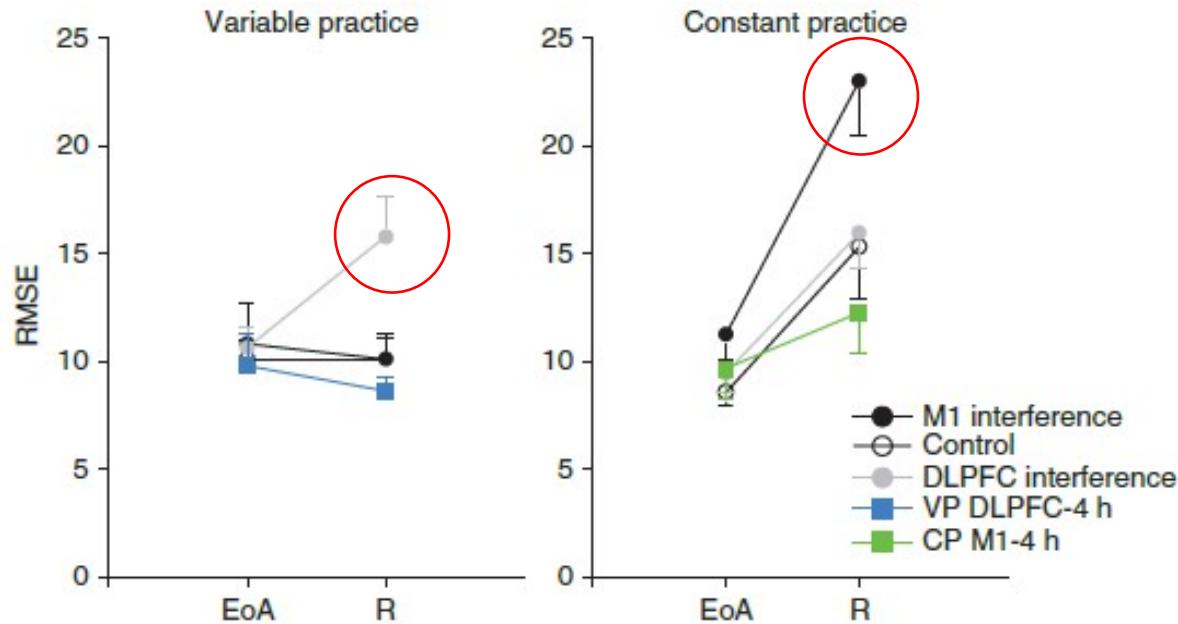
nature09510-s2.mp4

Neuronios_simpson_P1.mp4

The -Simpsons- cell.mp4

Nível sistêmico: farmacologia, lesões, estimulação, imagem

TMS.mp4



6 grupos

Neural substrates of motor memory consolidation depend on practice structure

Shailesh S Kantak^{1,2}, Katherine J Sullivan¹, Beth E Fisher^{1,2},
Barbara J Knowlton³ & Carolee J Winstein^{1,4}

Nível comportamental

OBSERVAÇÃO DO
DESEMPENHO

Pela relação entre a diferença entre o realizado e o desejado diz sobre a memória

Desempenho: atual – a meta

É possível inferir que a memória foi formada

Inconsistência

Consistência

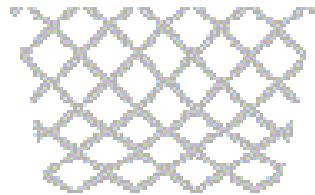
Erros elevados

Poucos erros

Meta (desejado): fazer a cesta

Erros grosseiros

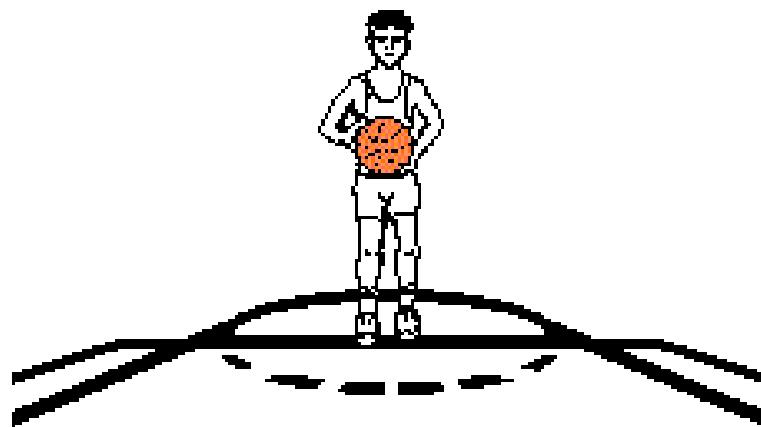
Detecção de erros



Alta demanda de
Atenção

Baixa demanda de
atenção

Dificuldade em perceber
os movimentos
do próprio corpo



CLASSIFICAÇÃO DE MEMÓRIAS

SISTEMAS DE MEMÓRIAS

Tipos de memória

Declarativa

O que você consegue dizer

Episódica

(ex., como foi seu primeiro dia de aula?)

Semântica

(ex., qual a capital da frança?)

Não declarativa

O que vc sabe fazer

Condicionadas

(ex., salivar quando ver comida)

Priming

(ex., usar uma palavra que você ouviu recente)

Habilidades motoras



Brenda Milner
1966

Paciente H.M.

(1926-2008)

Retirada dos lobos temporais mediais

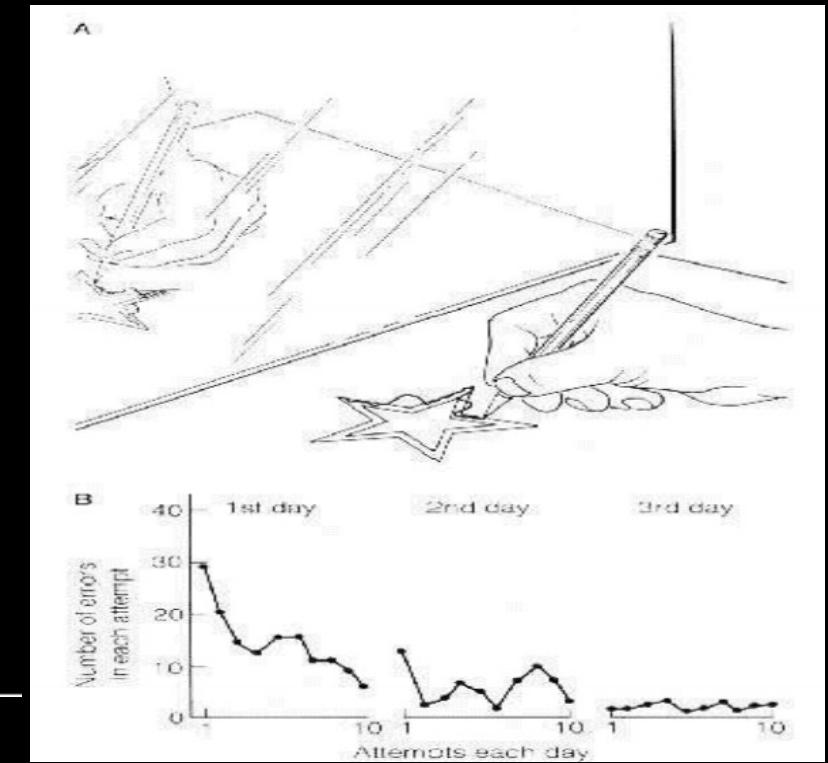
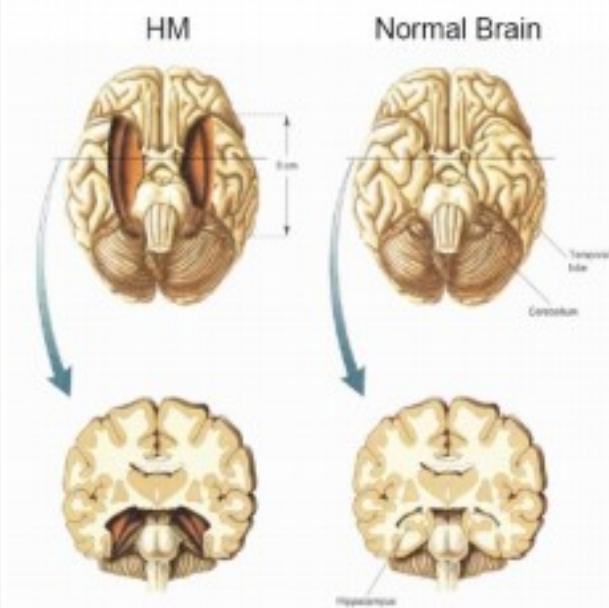
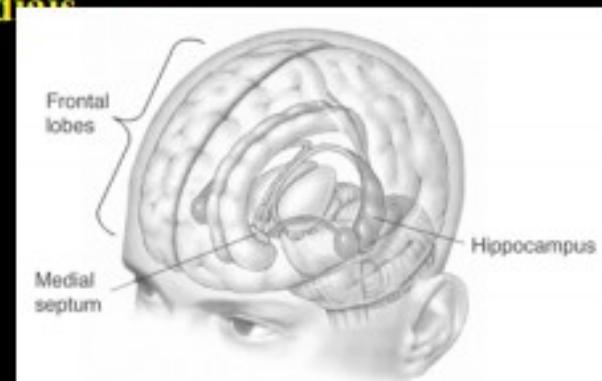
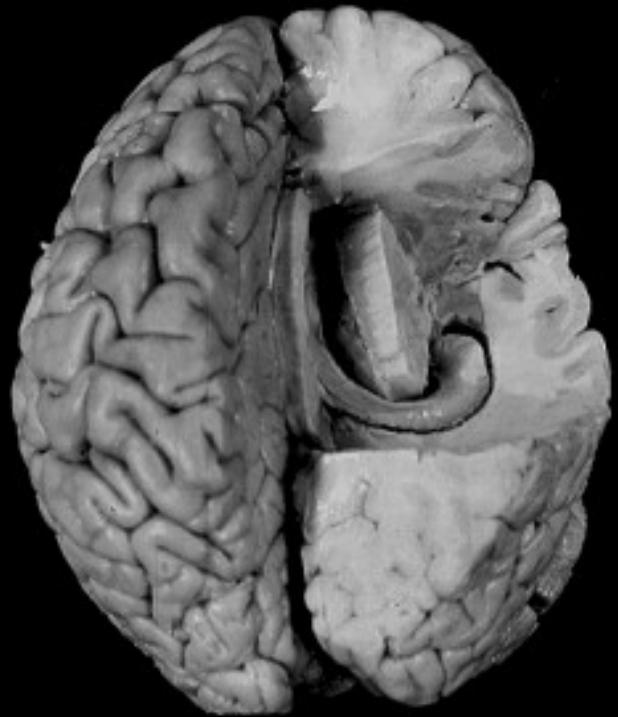
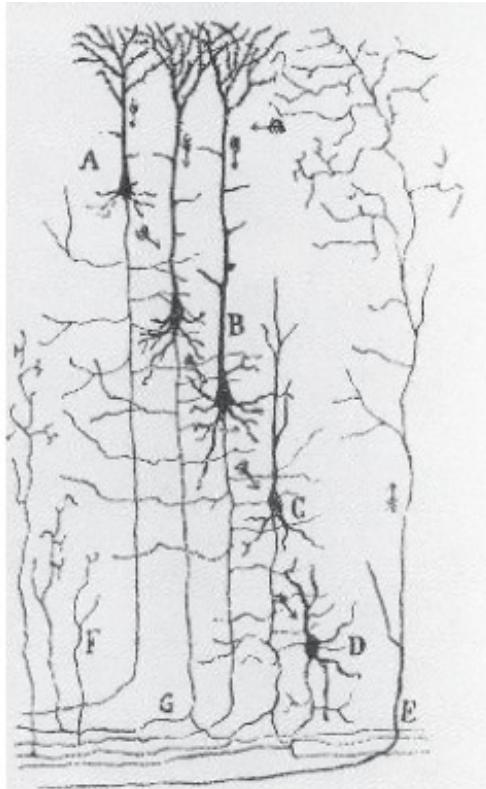
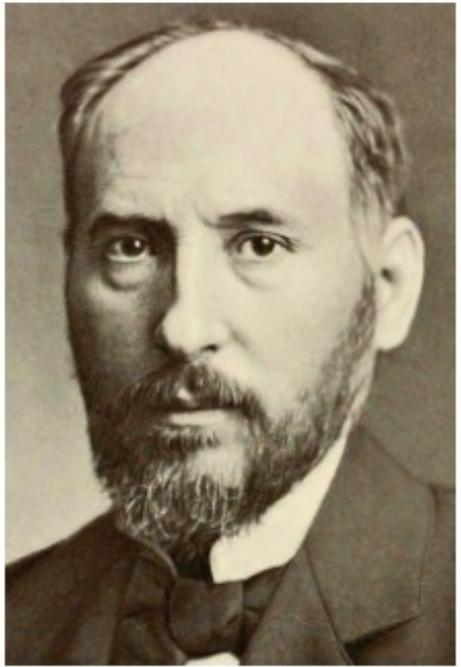


Tabela 18.1
Tipos e características da memória

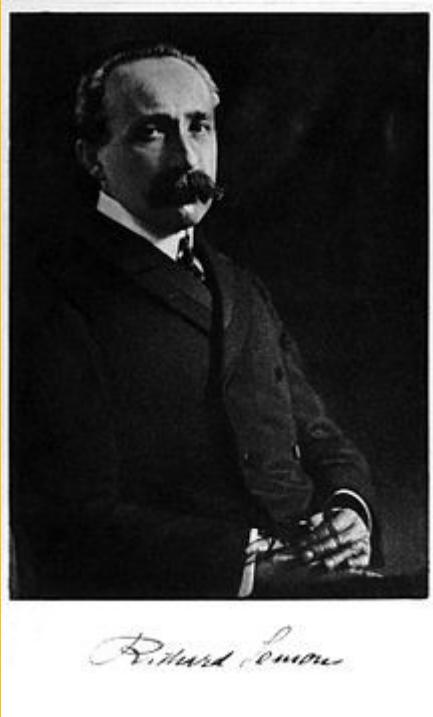
	<i>Tipos e Subtipos</i>	<i>Características</i>
Quanto ao tempo de retenção	Ultra-rápida	Dura de frações de segundos a alguns segundos; memória sensorial.
	Curta duração	Dura minutos ou horas, garante o sentido de continuidade do presente
	Longa duração	Dura horas, dias ou anos, garante o registro do passado autobiográfico e dos conhecimentos do indivíduo
Quanto à natureza	Explícita ou declarativa	Pode ser descrita por meio de palavras
	<i>Episódica</i>	Tem uma referência temporal; memória de fatos seqüenciados.
	<i>Semântica</i>	Envolve conceitos atemporais; memória cultural.
	Implícita ou não-declarativa	Não pode ser descrita por meio de palavras
	<i>De Representação Perceptual</i>	Representa imagens sem significado conhecido; memória pré-consciente
	<i>De Procedimentos</i>	Hábitos, habilidades e regras
	<i>Associativa</i>	Associa 2 ou mais estímulos (condicionamento clássico), ou um estímulo a uma certa resposta (condicionamento operante)
	<i>Não associativa</i>	Atenua uma resposta (habituação) ou a aumenta (sensibilização) através da repetição de um mesmo estímulo
	Operacional	Permite o raciocínio e o planejamento do comportamento

Como começou a investigação sobre
memória?



Santiago Ramón y Cajal
(1852–1934)

A grande ideia de
que as sinapses
são plásticas.



Richard Semon (1921)
cunhou o termo engrama

“(...) Modificação duradoura por meio da latente mudança na substância irritável produzida pelos estímulos, a partir da experiência (Semon, 1904).”

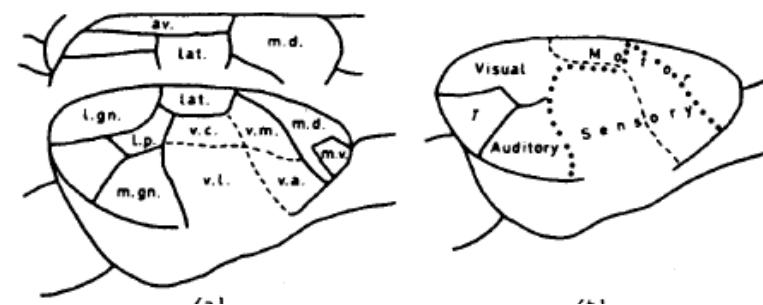
IN SEARCH OF THE ENGRAM *

K. S. Lashley

Karl Lashley a procura do engramma

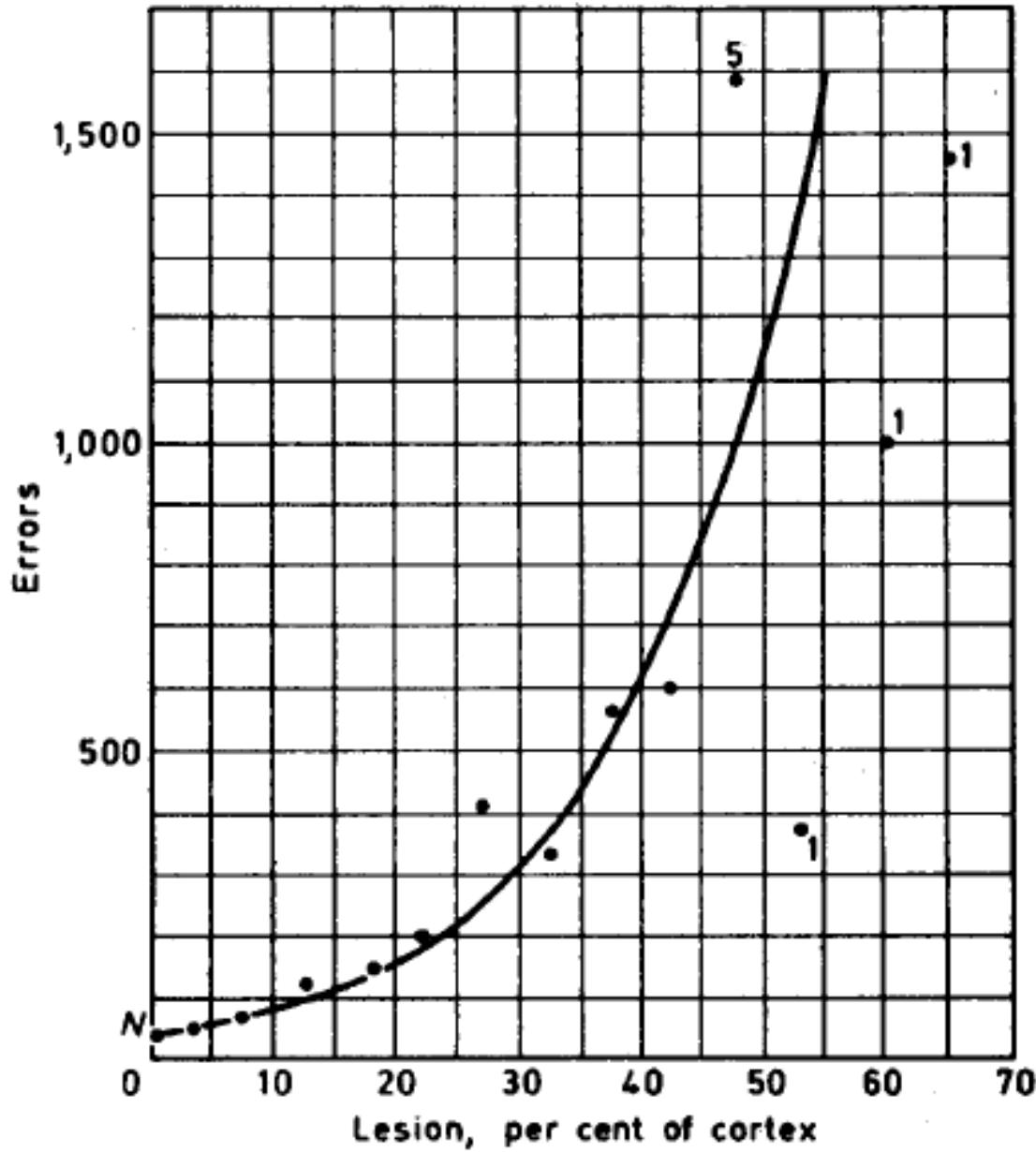


Lesões de diferentes tamanhos em diferentes locais do córtex cerebral na **tentativa de encontrar associações de cada uma destas lesões com a capacidade dos animais.**



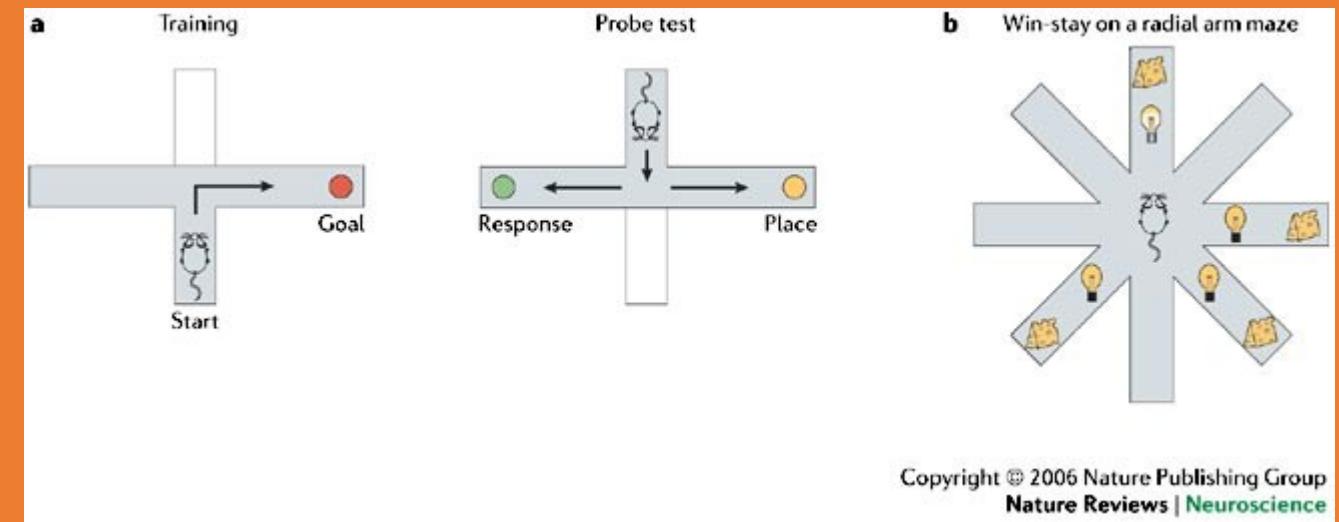
(Lashley, 1950)

Mass Action Principle



Viés do trabalho

Maze task - complexa e utiliza várias áreas do cérebro



Condicionamento ao medo em áreas subcorticais

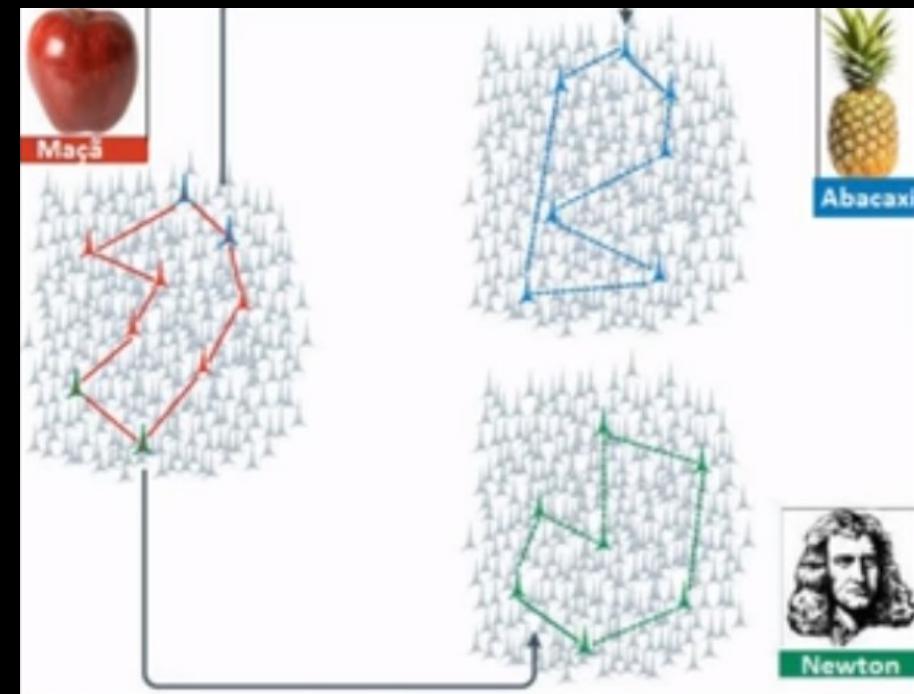
Concluiu que o grau de alteração de uma função não depende da sua localização



Donald Hebb
(1904-1985)

1949- The Organization of Behavior: A
Neuropsychological Theory

*"Neurons that fire
together
wire
together"*



THE
CEREBRAL CORTEX OF MAN

A Clinical Study of Localization of Function

Penfield e Rasmussen, 1950

Primeiros tentar localizar memórias episódicas em regiões específicas do cérebro

Estimulação em determinadas áreas

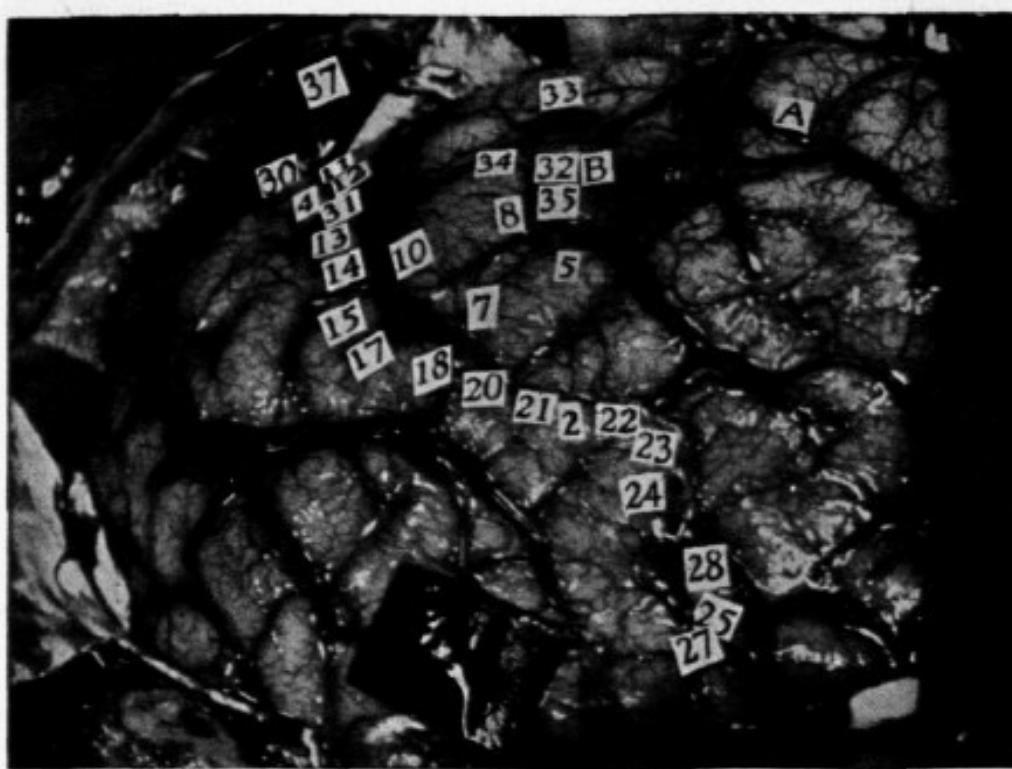


Fig. 3. CASE G.C. Numbered tickets placed on each point where stimulation produced a positive response. At *A* and *B* the electrocorticogram showed abnormality, and a small tumor is shown presenting between these tickets.

POINT 4 (1v) —Tingling, upper part of left leg.

7 (1v) —“Contraction of my left hand and arm.” There was closure of the hand and pronation of the forearm.

8 (1v) —Slight flexion of the hand. When asked, he said he had no idea what made him move his hand.

10 (1v) —Pronation of left forearm.

11 (1v) —Dorsiflexion of the left foot.

12 (1v) —Same.

13 (1v) —Sensation in back, down to the hips on the left.

14 (1v) —Sensation in face. When asked to indicate where, he pointed to the cheek and temple.

15 (1v) —Sensation in volar surface of forearm, slight movement of thumb.

22 (1v) —Sensation in index finger and thumb.

24 (1v) —Sensation in thumb.

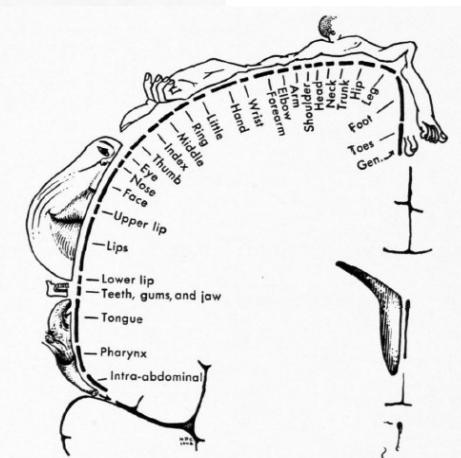
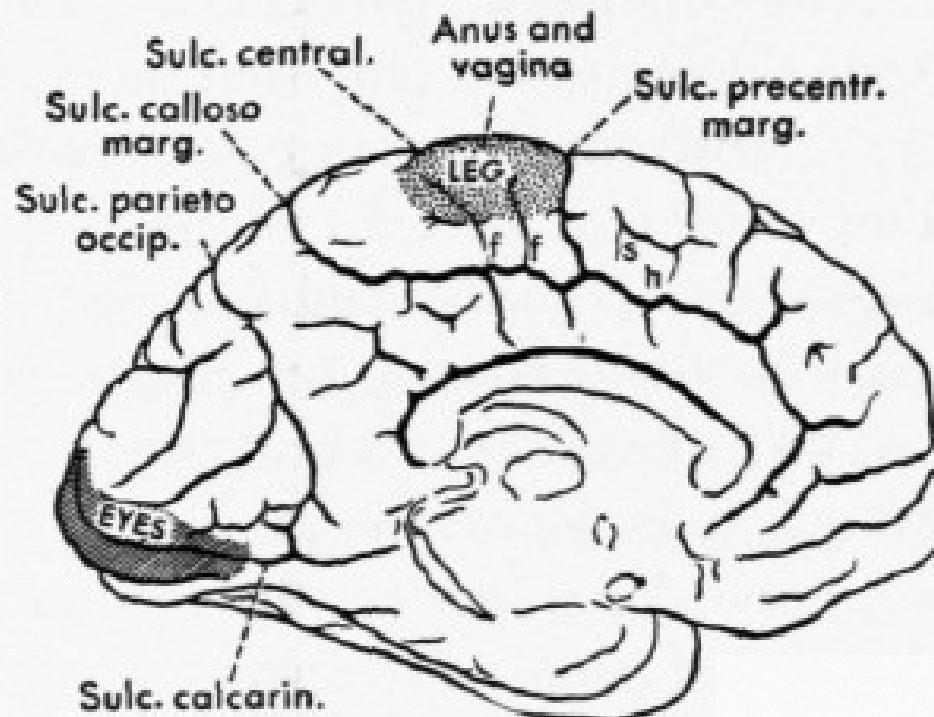
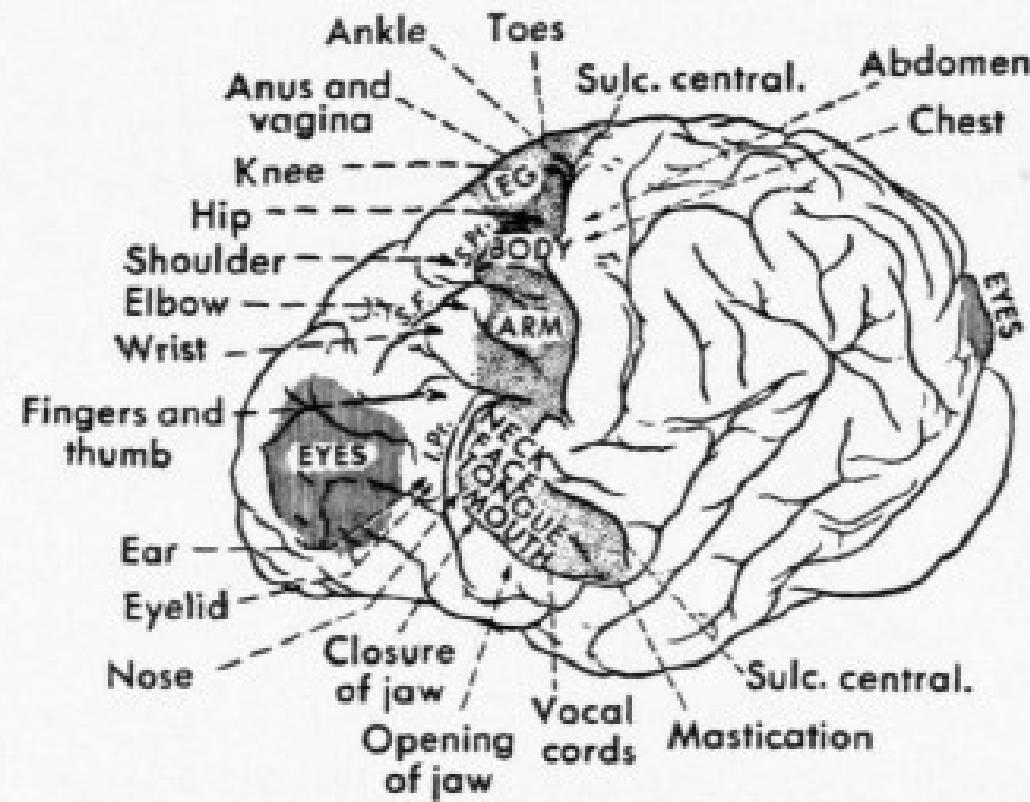
25 (1v) —Sensation in tip of the tongue.

27 (1v) —Sensation in left side of tongue.

28 (1v) —Sensation in left lower lip.

30 (1v) —Sensation in big toe, left side. This cortex is adjacent to the

Sensorimotor Representation of the Body



Quando estimulavam a parte lateral do córtex temporal (hipocampo) seus pacientes relataram episódio aleatório da sua vida

“Now I hear people laughing - my friends in South Africa”

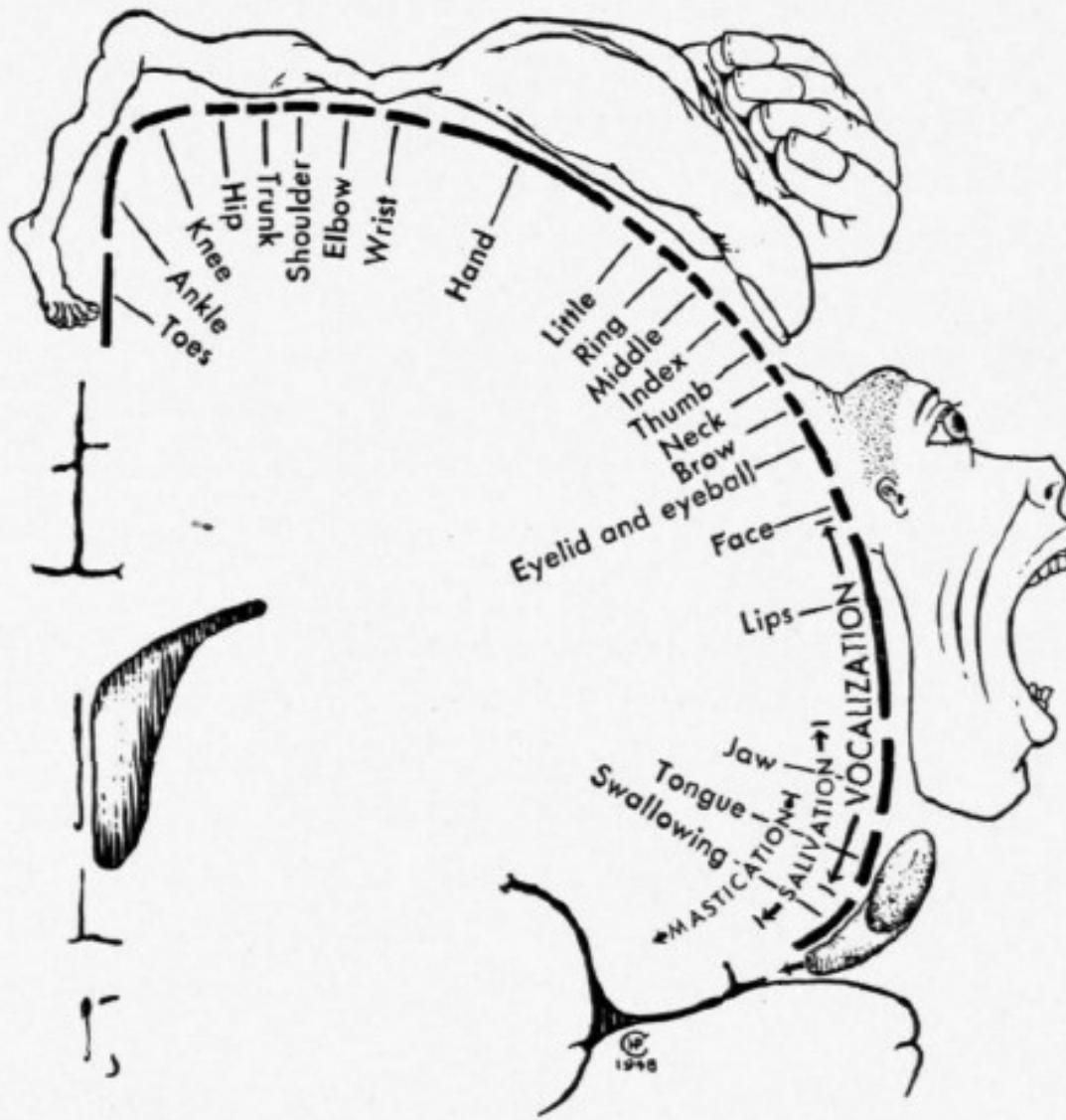


Fig. 115. Motor homunculus.

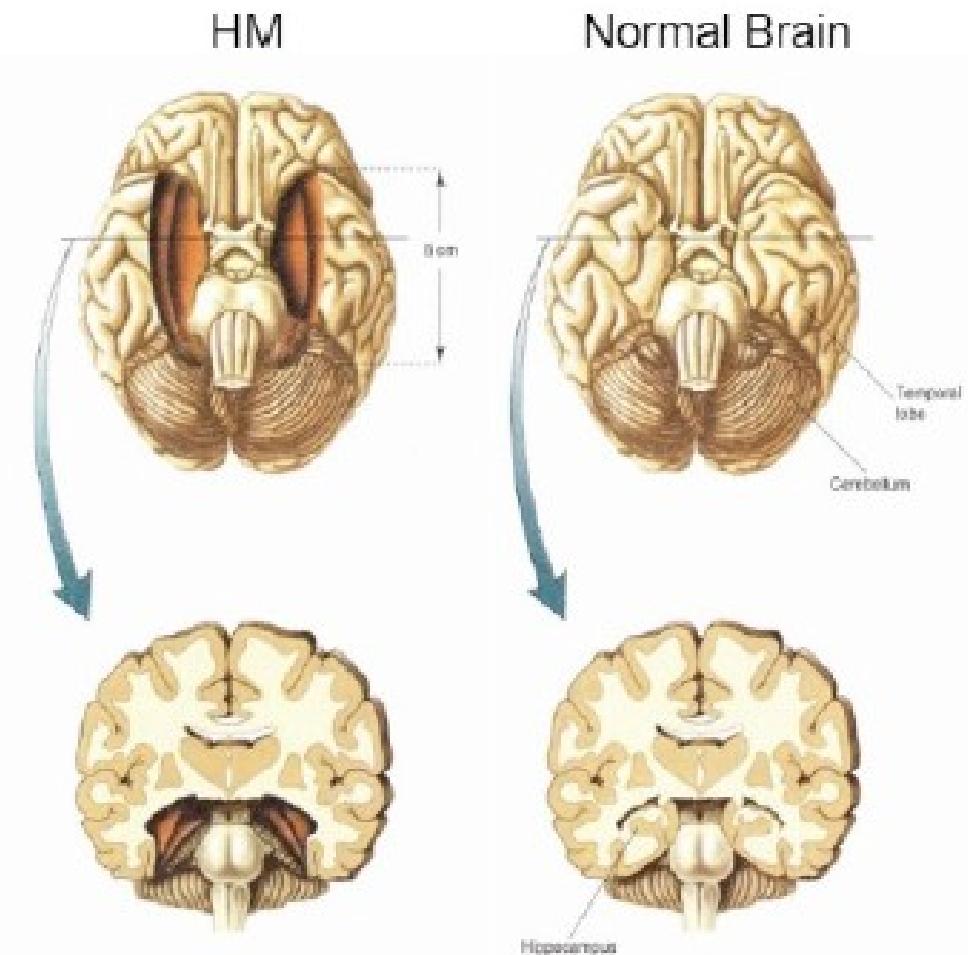
LOSS OF RECENT MEMORY AFTER BILATERAL HIPPOCAMPAL LESIONS

BY

WILLIAM BEECHER SCOVILLE and BRENDA MILNER

Henry Molaison [paciente H. M.]- sofria de convulsões causadas por um acidente de bicicleta

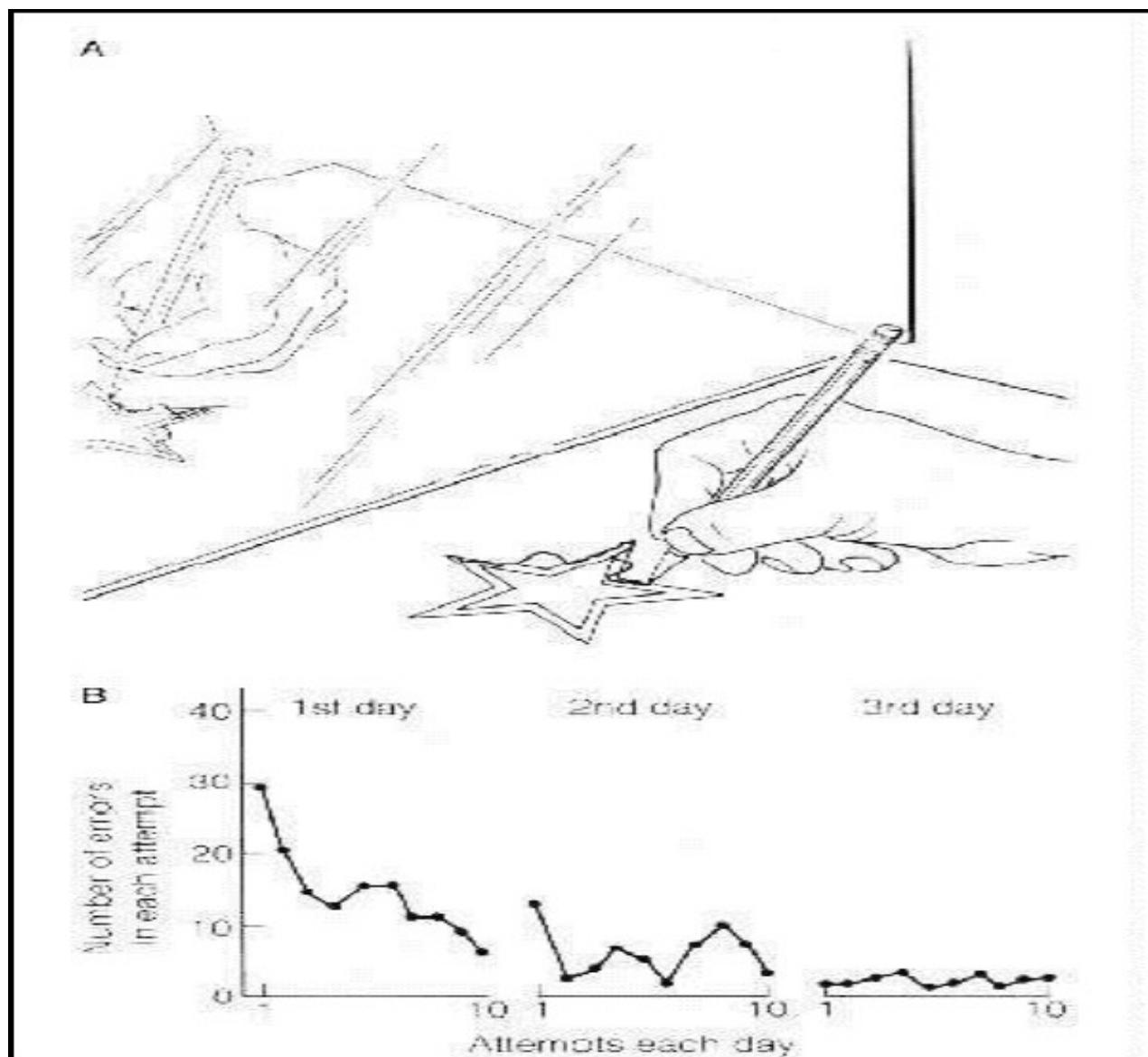
Cirurgia para retirada do hipocampo



Perdeu a **capacidade de formar novas memórias episódicas** (amnésia anterógrada), bem como a capacidade para **recordar memórias de episódios** e acontecimentos que ocorreram com ele dentro **de um ano antes** de sua cirurgia (classificado amnésia retrógrada).

Conclui-se então que o hipocampo é importante para esse tipo de memória.

Memória motora (e outros) não foram alteradas

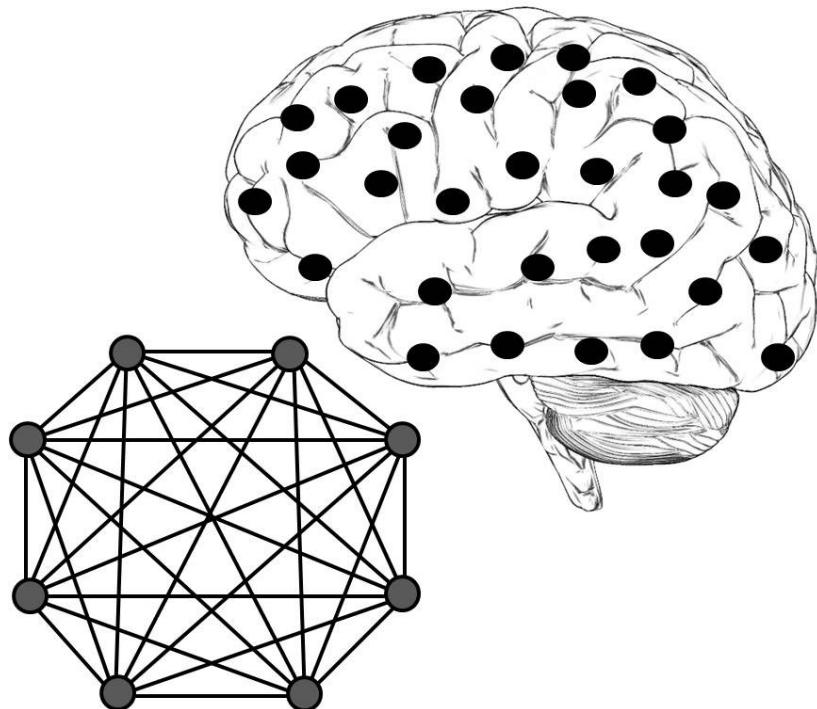


Onde estão armazenados?

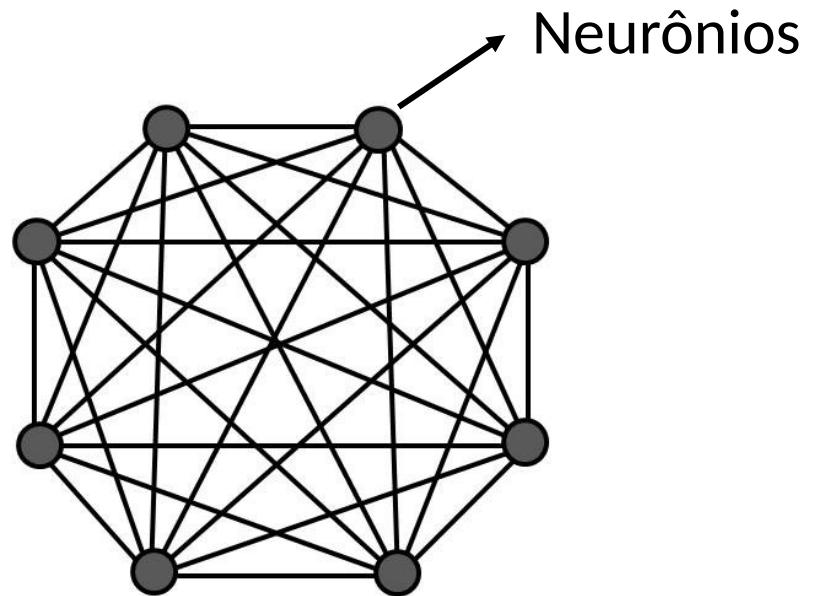
Embora existam algumas funções cognitivas com correlatos locais em determinada área do cérebro, muitos estudos tem indicado que a memória não esta localizada em um local (Kandel, 2012)".

Visão contemporânea

Engrama: refere-se às mudanças duradouras e / ou físico-químicas que foram desencadeados pela aprendizagem e estão na base das associações de memória recém-formados.

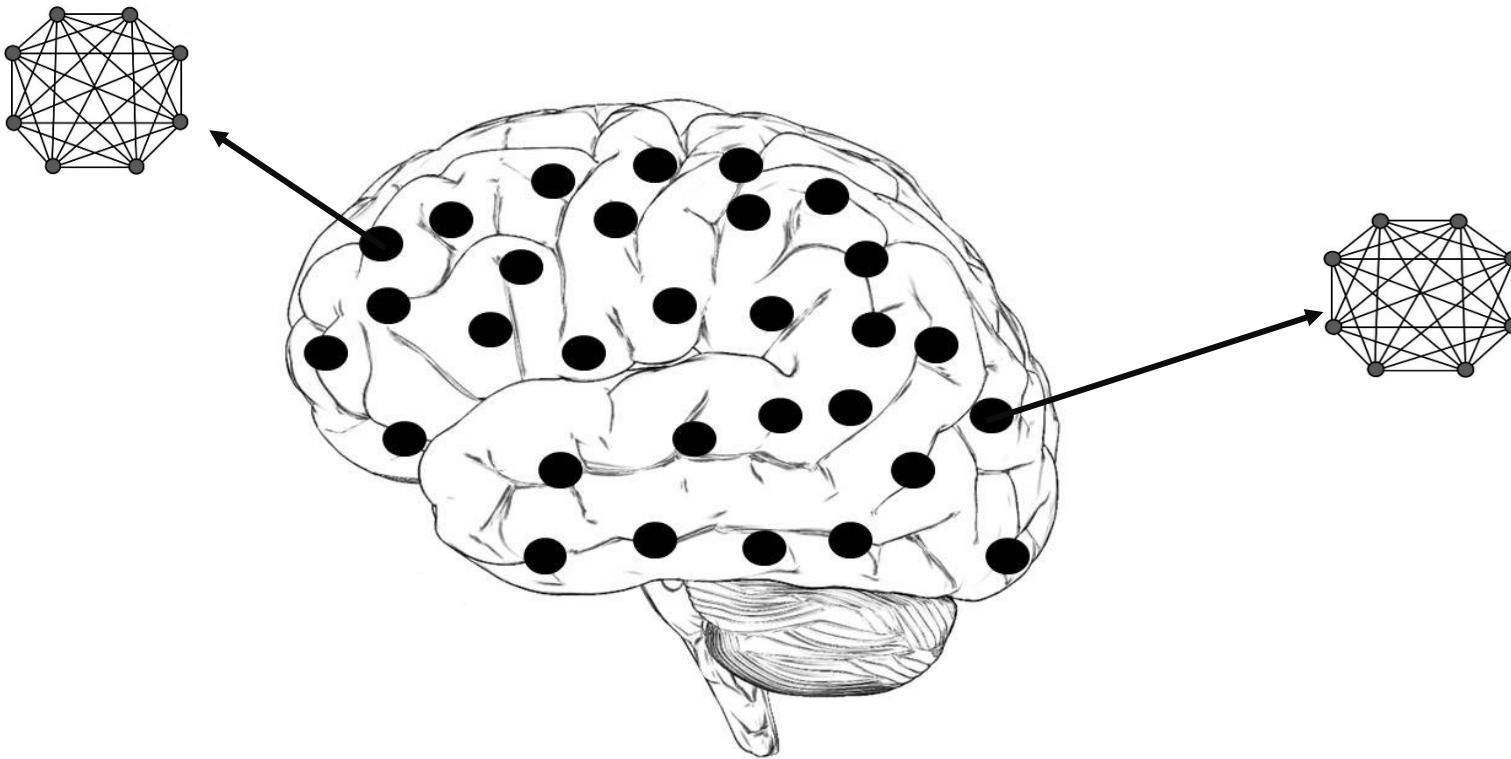


(Tonegawa et al., 2015)

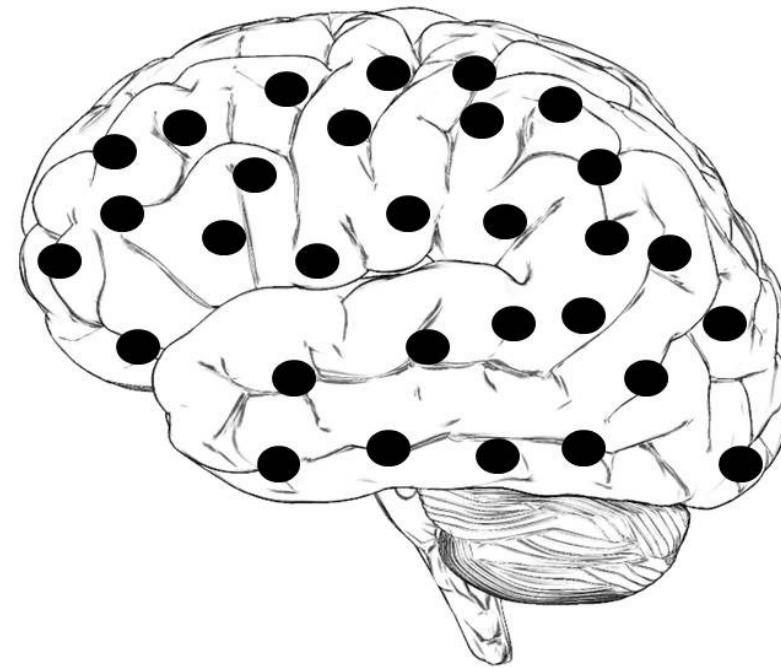


Células de engrama: são uma população de neurônios que são ativados pela aprendizagem

Via das Células de engramas (Engram cell pathway):
é um conjunto de células de engramas que não
necessariamente estão conectadas
diretamente



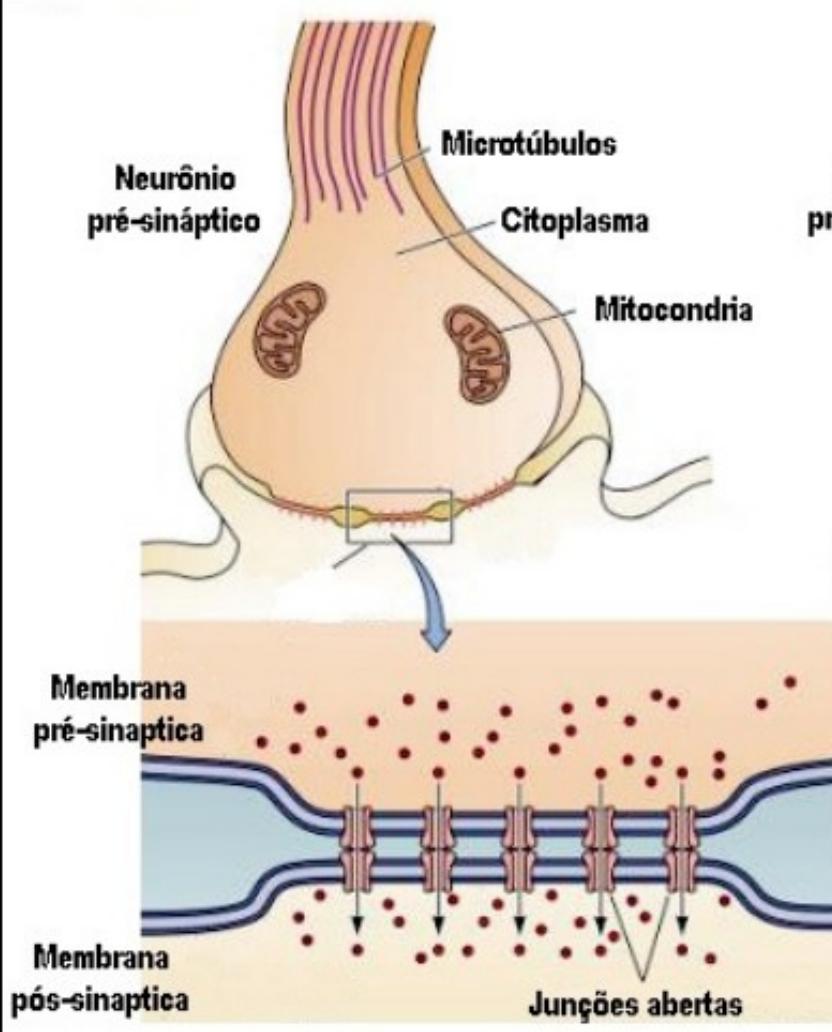
Complexo de engramas: refere-se a **todo o engrama** para uma dada memória que é armazenada num conjunto de populações de células engrama ligados por uma via de células engramas.



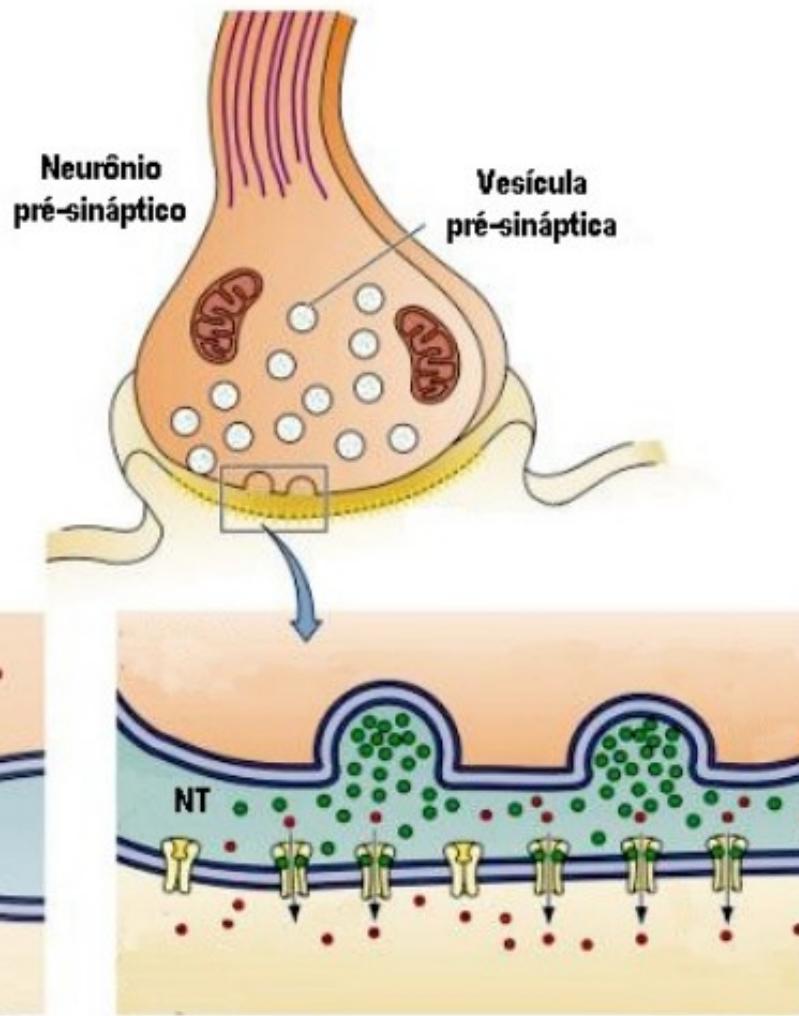
(Tonogawa et al., 2015)

Revisão

a) Sinapse Elétrica



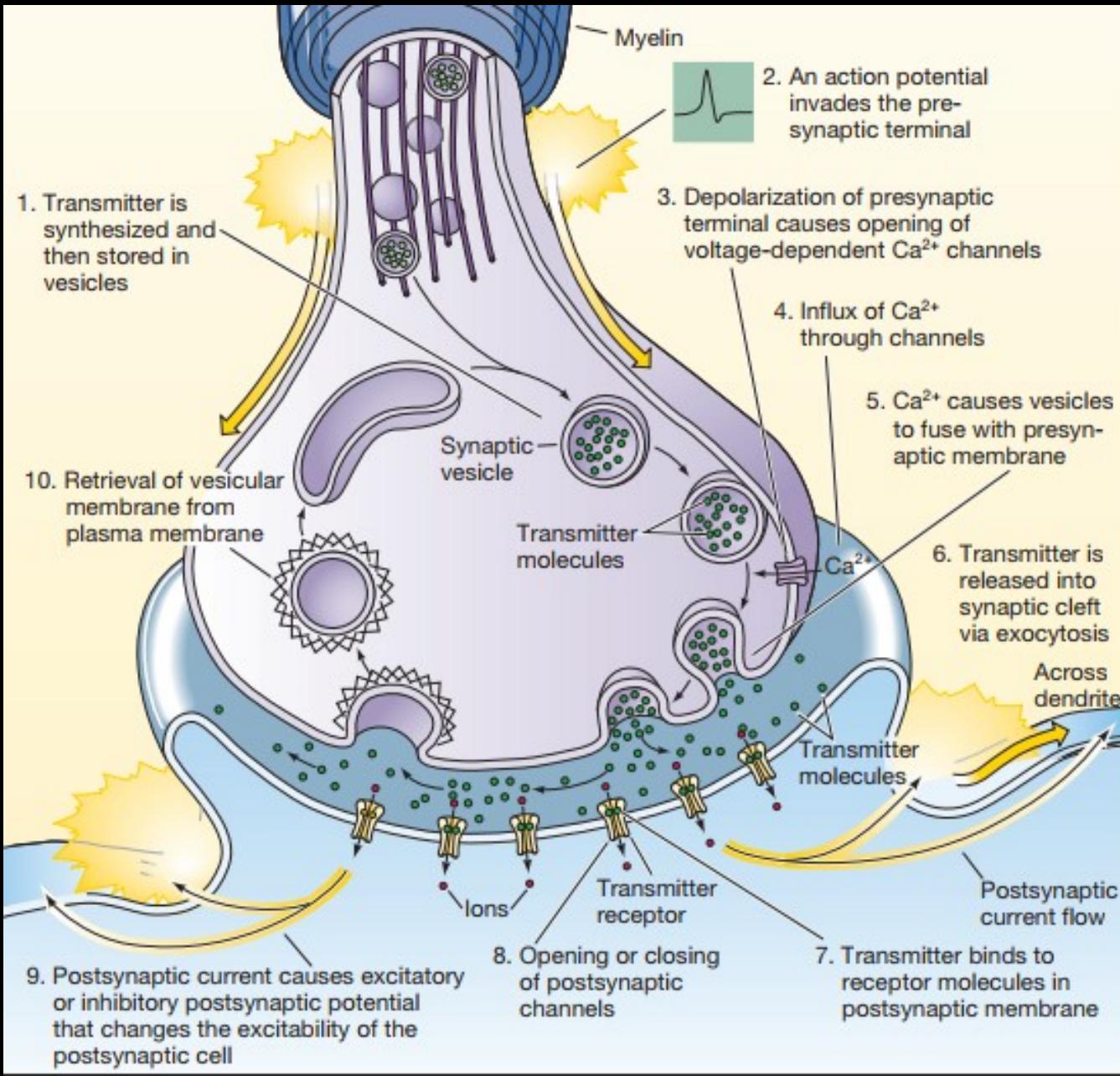
b) Sinapse Química



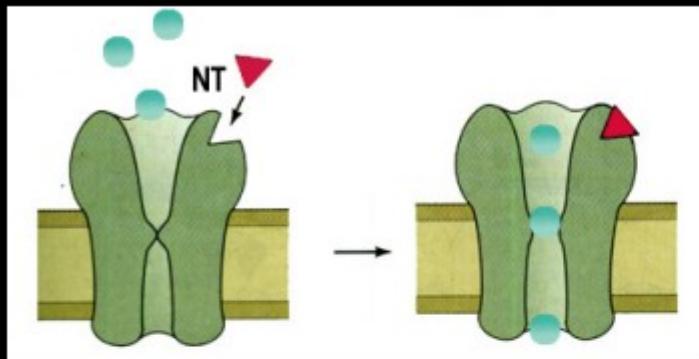
Sem mediadores químicos
Nenhuma modulação
Rápida

Presença de mediadores químicos
Controle e modulação da transmissão
Lenta

Sinapse química



MECANISMOS DE AÇÃO DOS NT

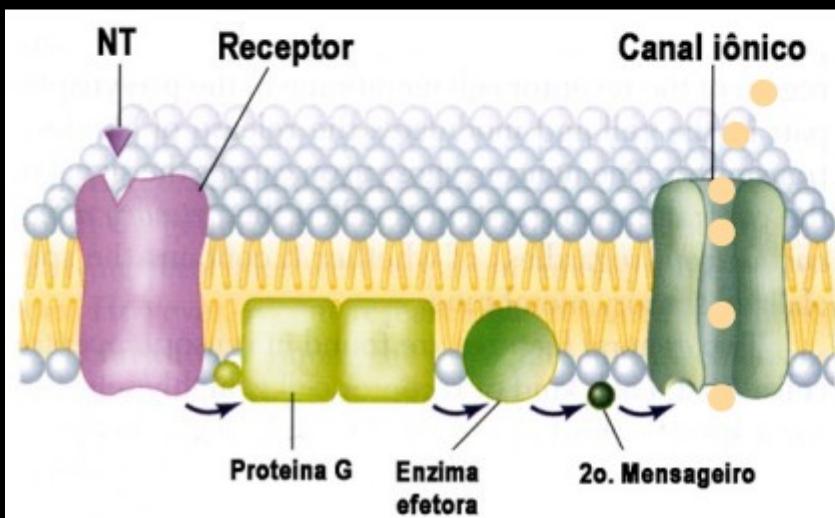


Há dois tipos de receptores pós-sinápticos

1) Receptor Ionotrópico

O NT abre o canal iônico DIRETAMENTE

Efeito rápido

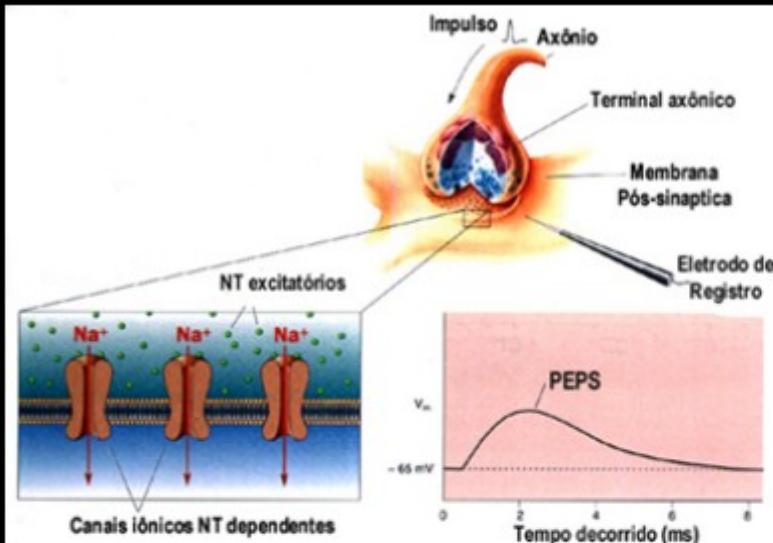


2) Receptor Metabotrópico

O NT abre o canal iônico INDIRETAMENTE

- freqüentemente, presença de 2º mensageiro para modificar a excitabilidade do neurônio pós-sináptico

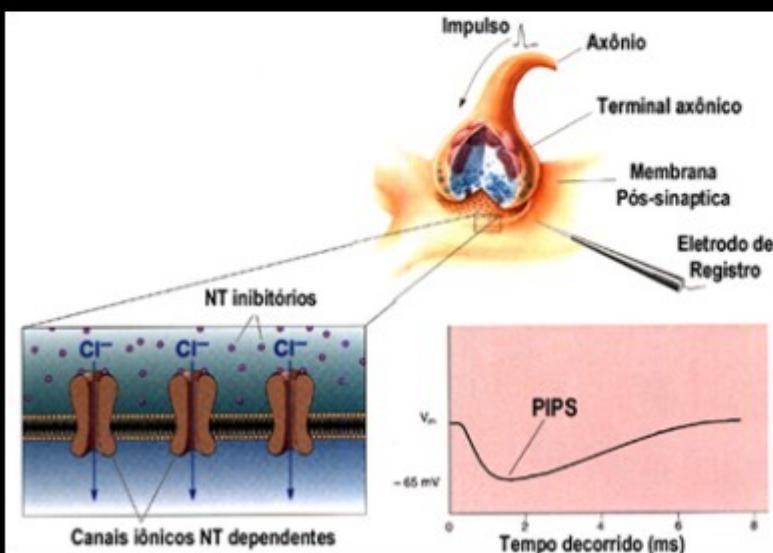
Efeito mais demorado



A) PEPS

O NT é **EXCITATÓRIO**

Causa **despolarização** na membrana pós-sináptica
(p.e. entrada de Na⁺)

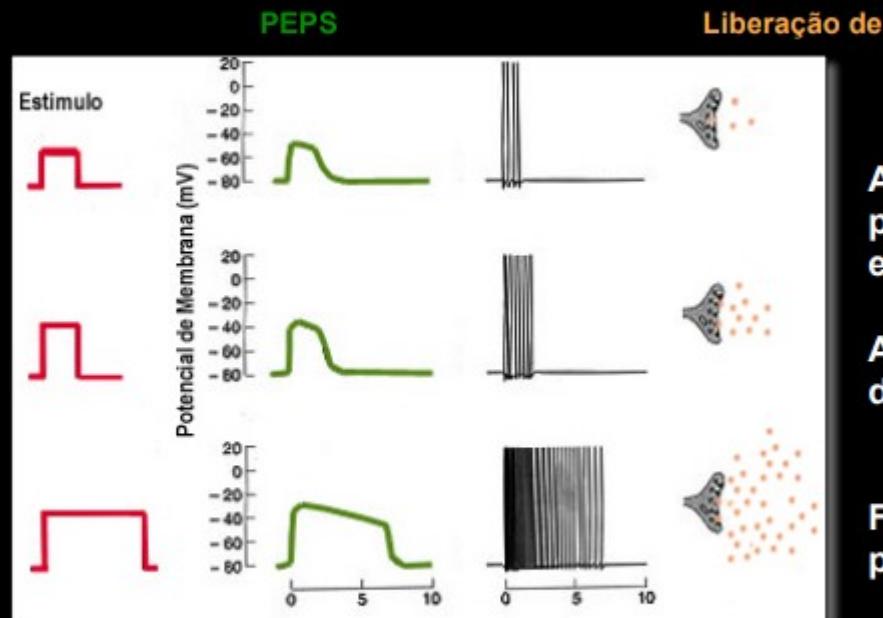


b) PIPS

O NT é **INIBITÓRIO**

Causa **hiperpolarização** na membrana pós-sináptica (p.e. entrada de Cl⁻ ou saída de K⁺)

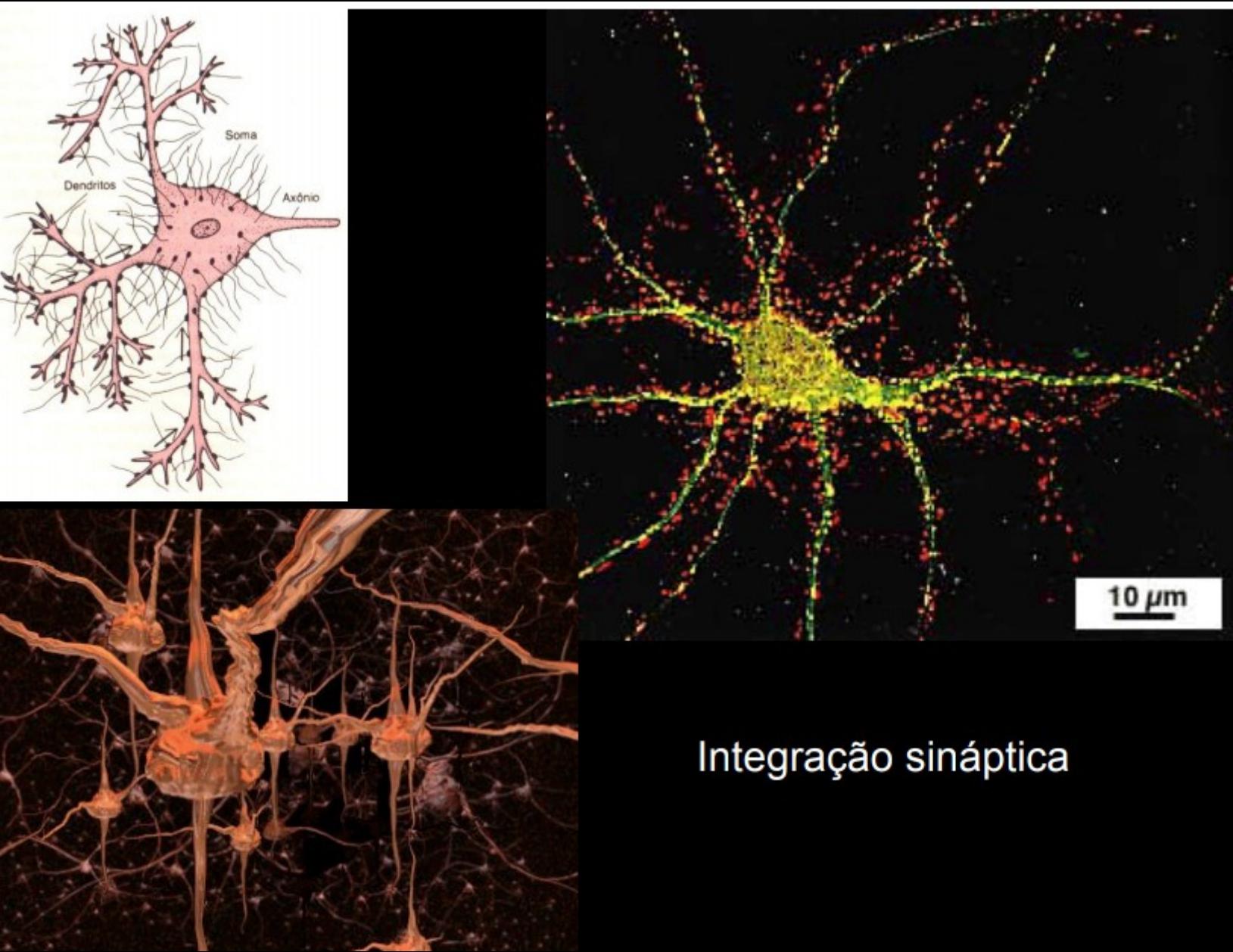
A freqüência do PA determina a quantidade de NT liberado



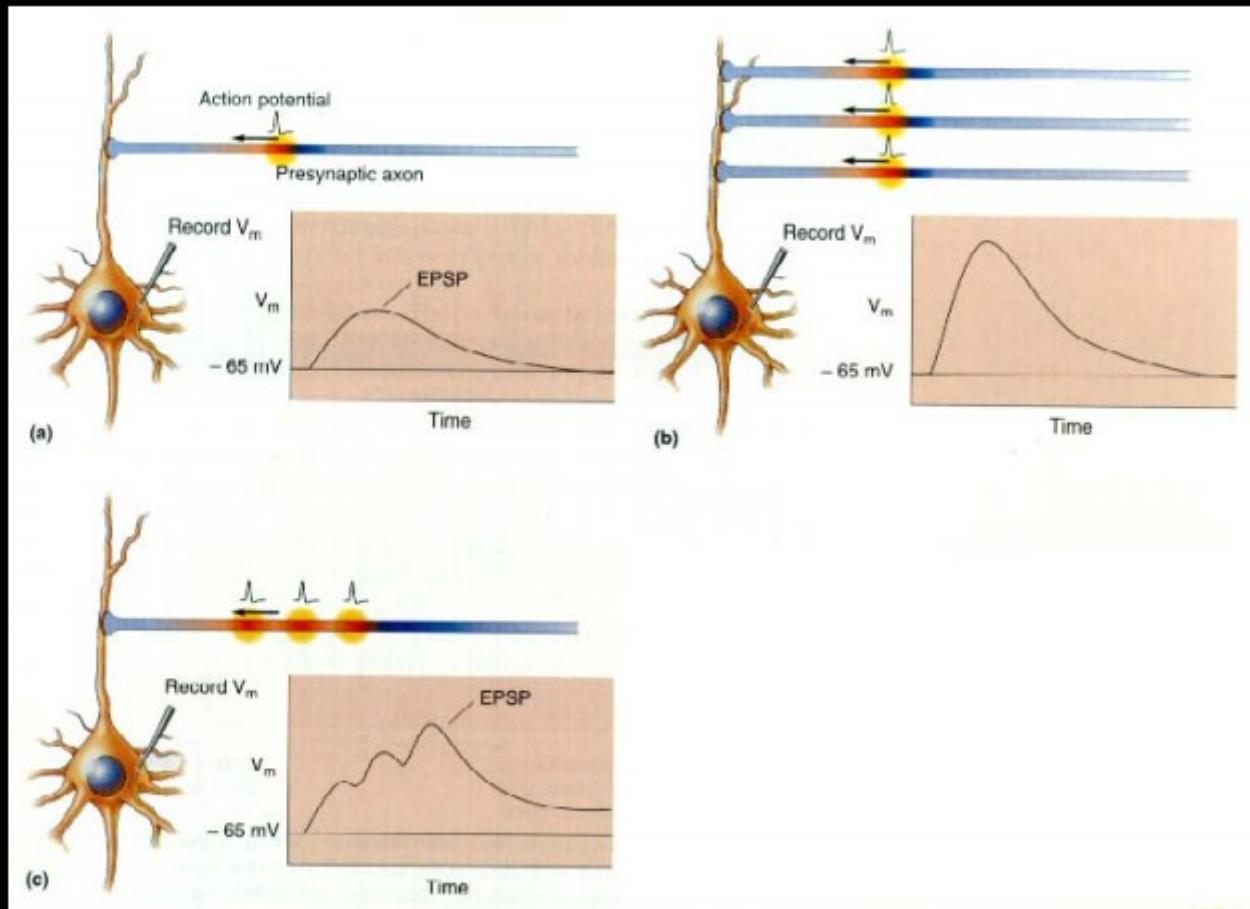
A amplitude do PEPS é diretamente proporcional a intensidade do estímulo e à freqüência dos PA

A quantidade de NT liberado depende da freqüência do PA

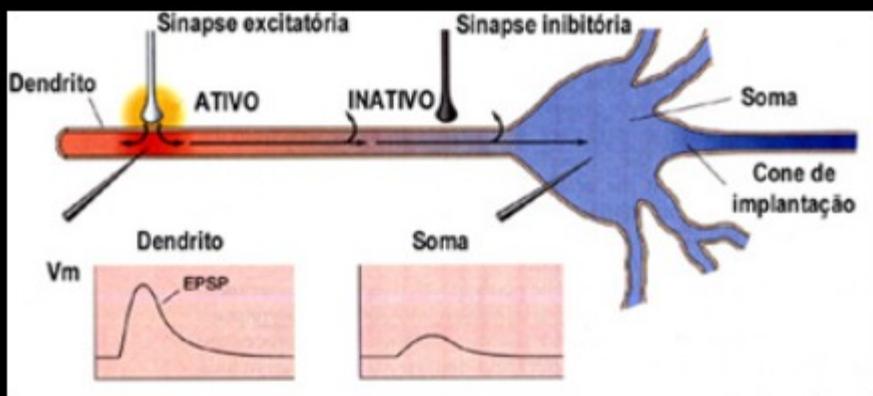
Fadiga sináptica: esgotamento de NT para serem liberados.



Integração sináptica

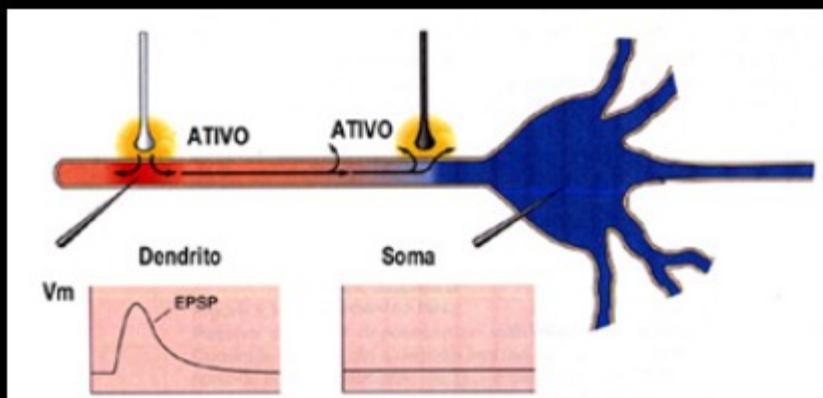


Inibição pós-sináptica



Neurônio **excitatório**: ATIVO
Neurônio **inibitório**: inativo

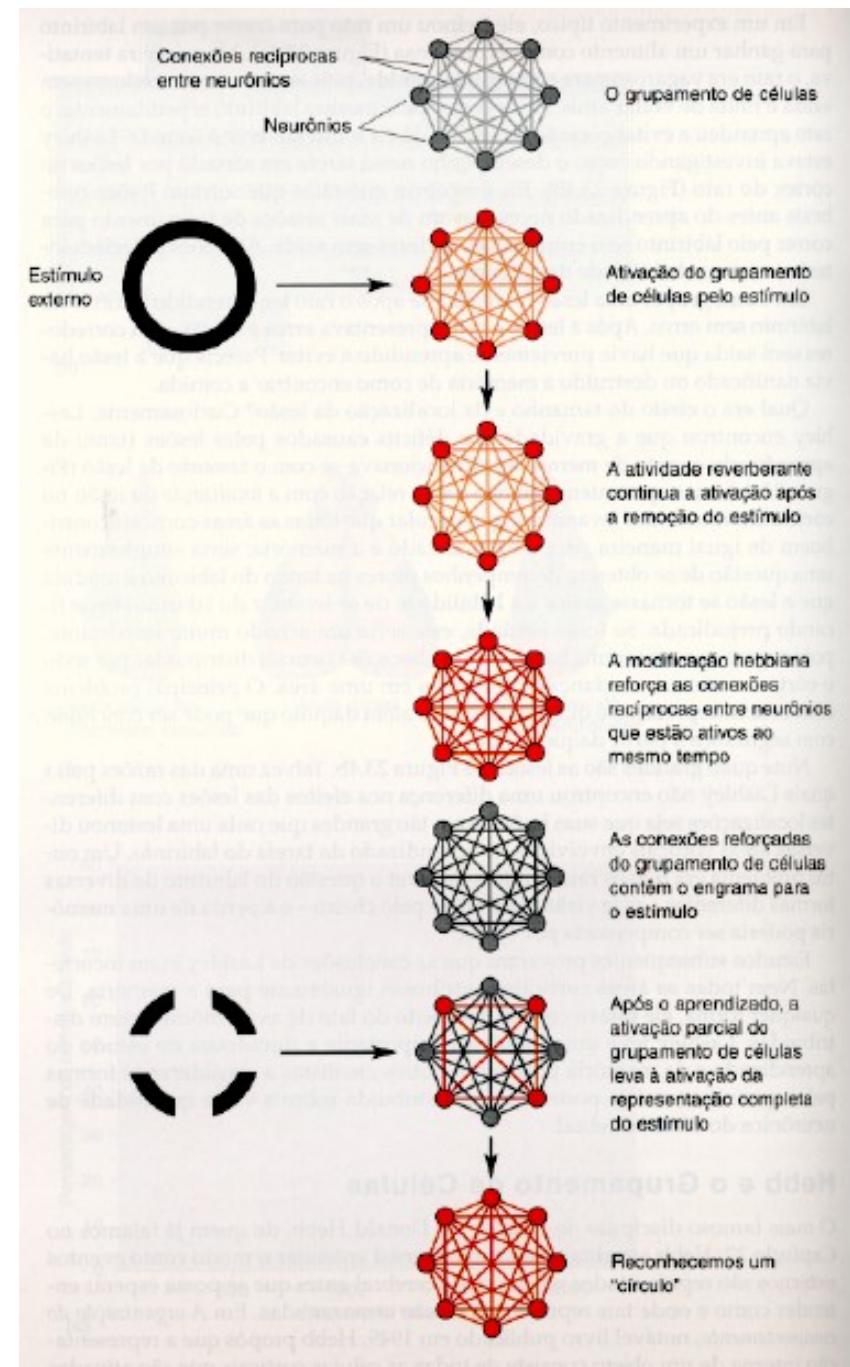
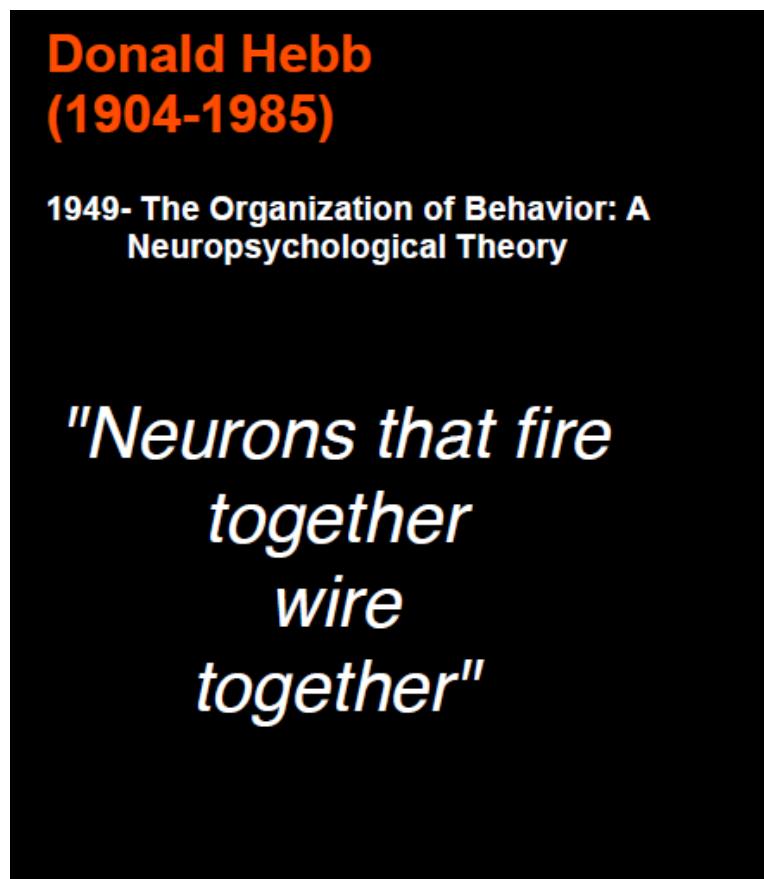
A excitação se propagou do dendrito até o cone de implantação.



Neurônio **excitatório**: ATIVO
Neurônio **inibitório**: ATIVO

A excitação causada pelo neurônio excitatório foi totalmente bloqueada pelo neurônio inibitório

Hebb 1949: os neurônios (do engramma de memória) são fortalecimento (suas sinapses) através de seu sincronismo de ativação sináptico.



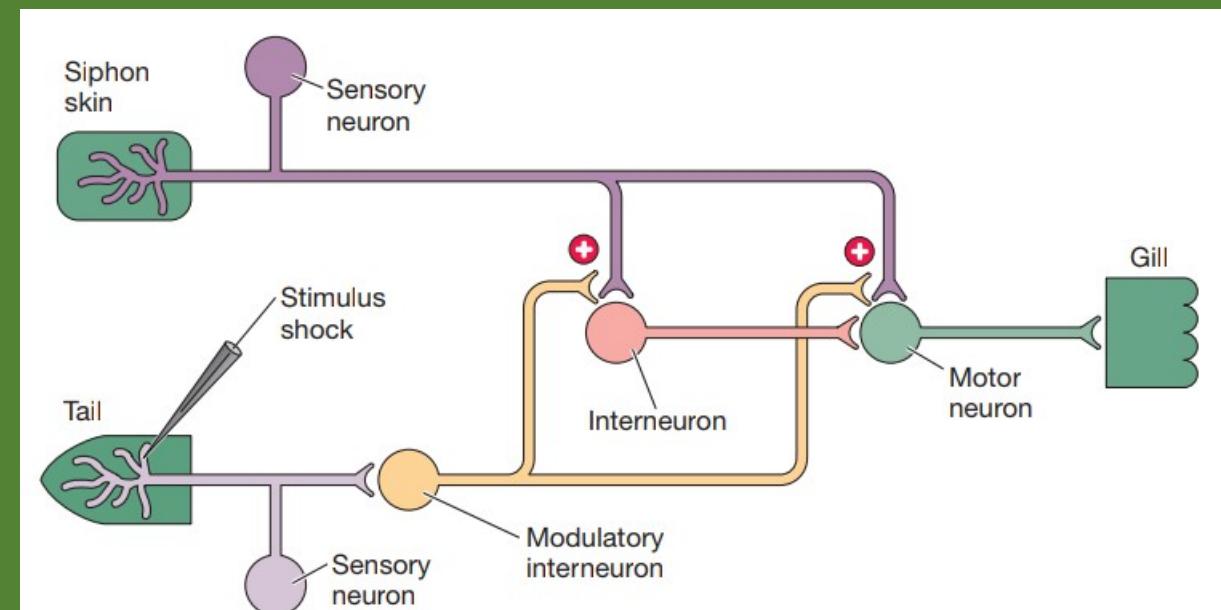
No final da década de 1960. Análise bioquímica de alterações nos neurônios associados à aprendizagem e armazenamento de memória.

Revelou aspectos fundamentais do processo de formação de memórias

O Nobel de medicina (2000)



Eric Kandel



Aplisia

**LONG-LASTING POTENTIATION
OF SYNAPTIC TRANSMISSION IN THE DENTATE AREA
OF THE ANAESTHETIZED RABBIT FOLLOWING
STIMULATION OF THE PERFORANT PATH**

BY T. V. P. BLISS AND T. LØMO

- Suporte para as proposições de Hebb.
- Caracterizou a LTP (*long term potentiation*) e outras facetas da plasticidade sináptica como o potencial papel na aprendizagem e memória.

(Bliss e Lomo, 1973)

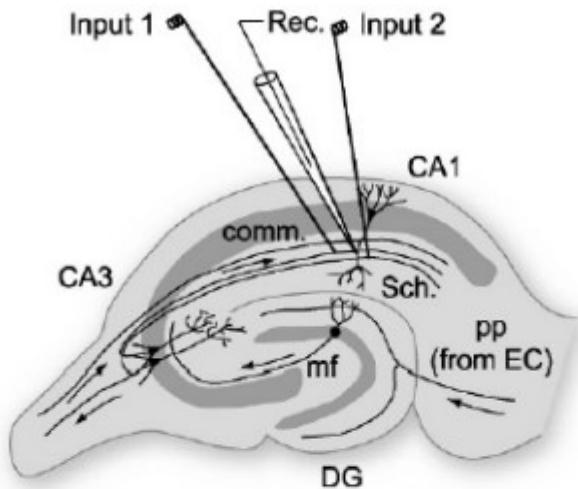
Long-term potentiation (LTP)

- Potenciação de longa-duração: Forma de plasticidade dependente de atividade que resulta num aumento persistente da transmissão sináptica

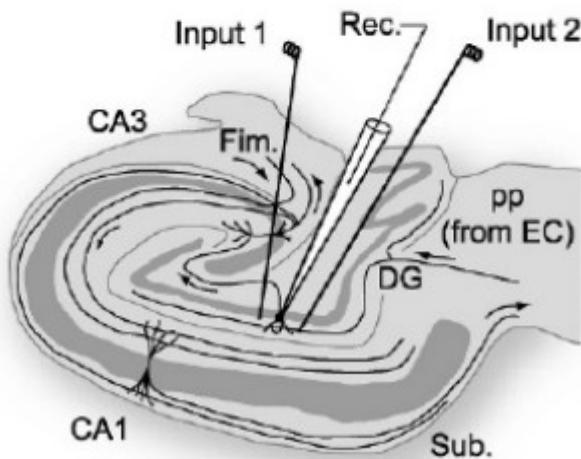
Long-term depression (LTD)

- Depressão de longa-duração: Redução na eficiência da transmissão sináptica.

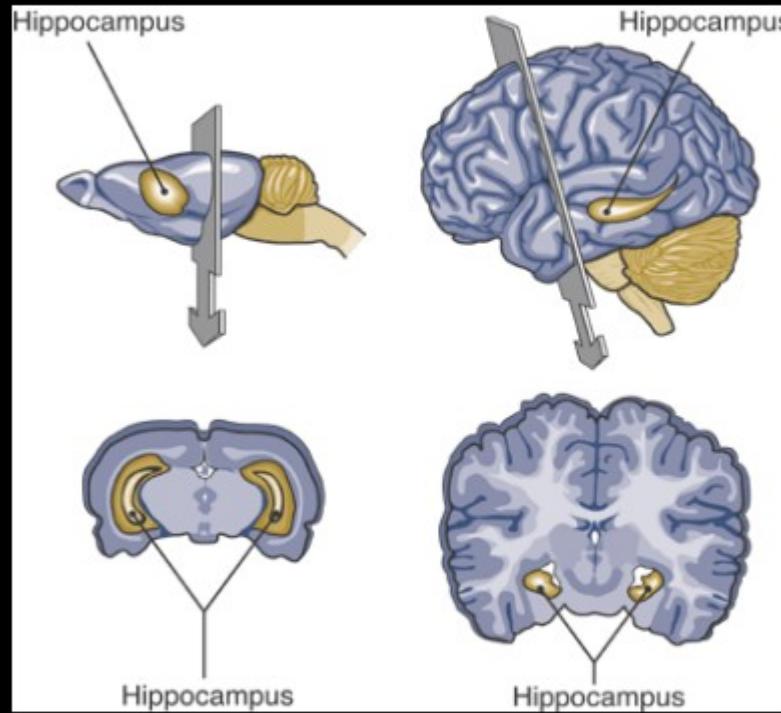
A



B



C Fatia hipocampal transversa de roedor



Fatia hipocampal transversa de humano

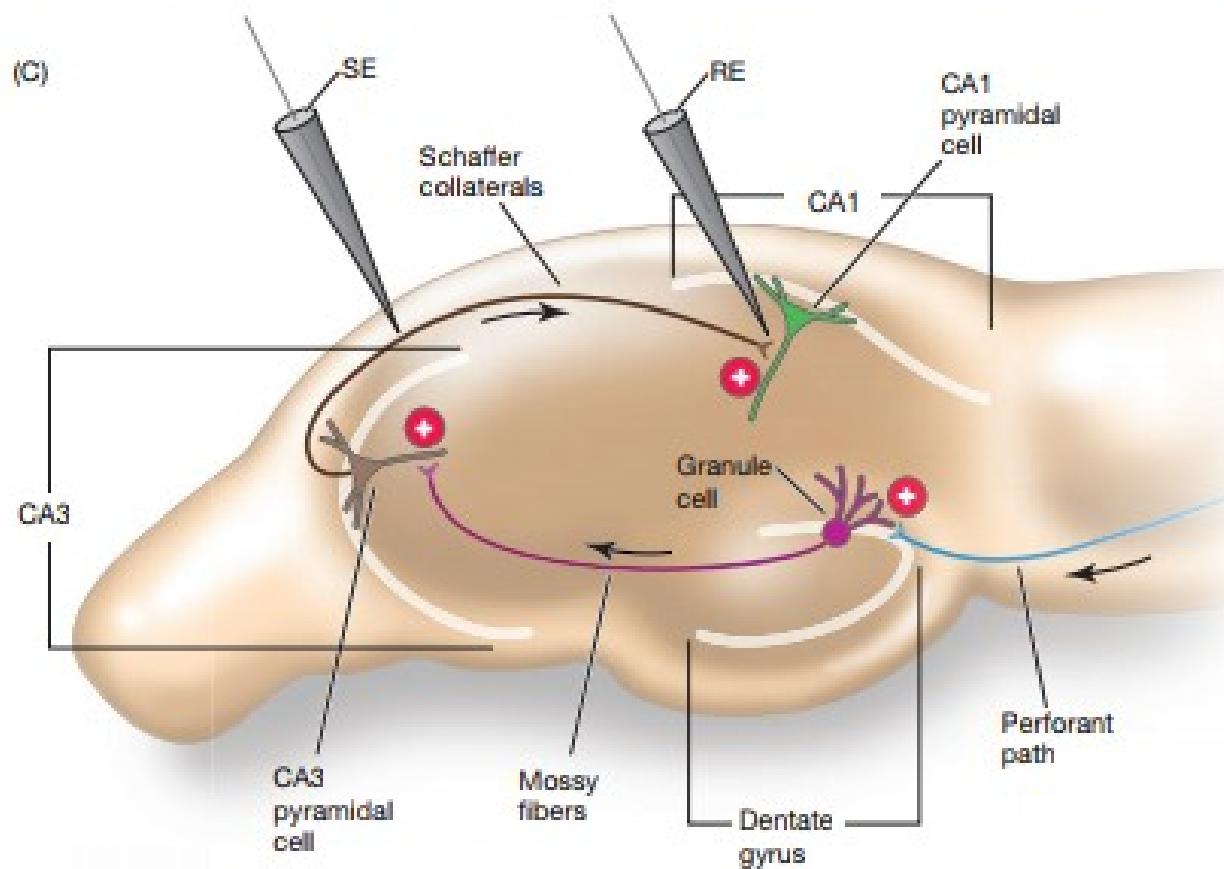
(A)

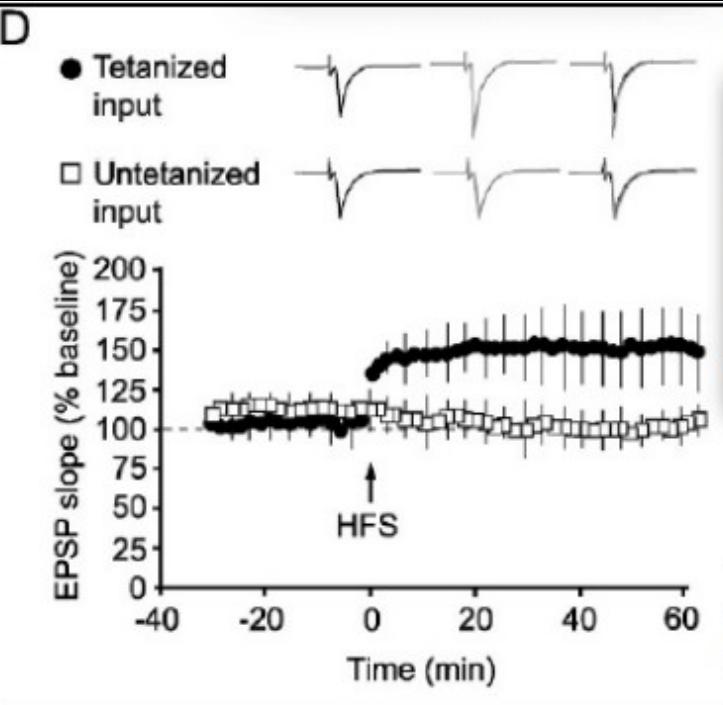


(B)



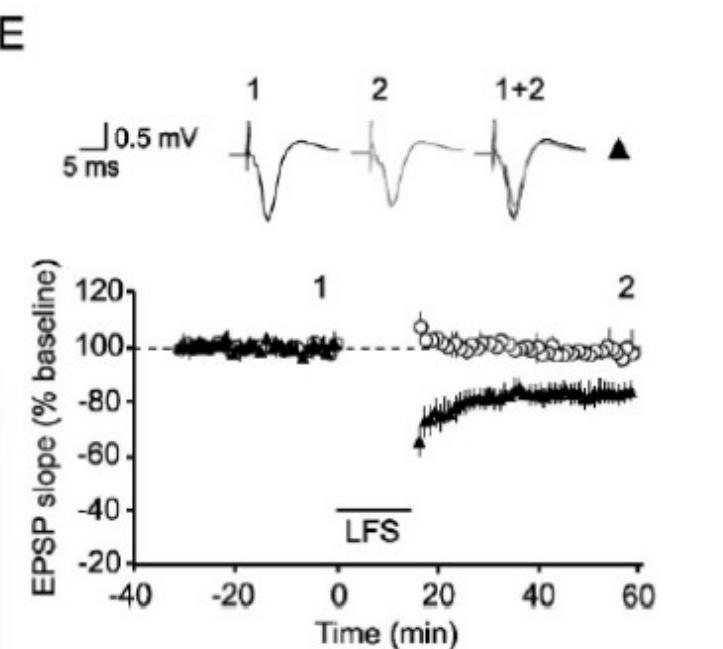
(C)





LTP em fatia hippocampal de humanos
especificidade de input/longevidade

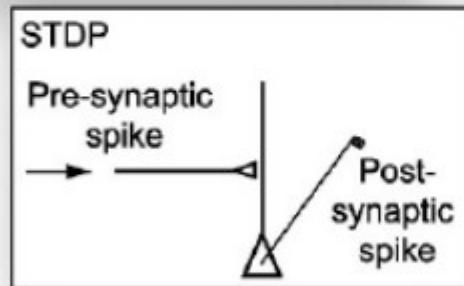
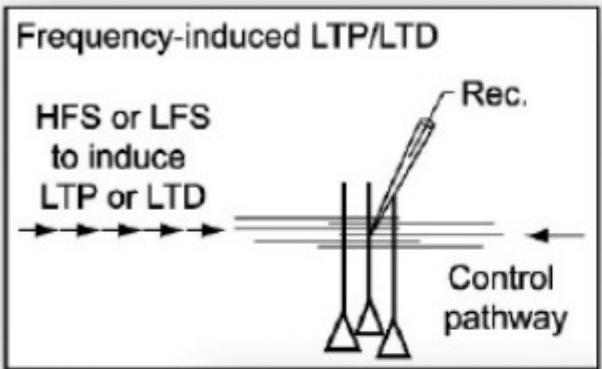
stimulation at 1 stim/min,
(HFS, 100 Hz for 1 sec, arrow)



LTD em fatia hippocampal de ratos
especificidade de input/longevidade

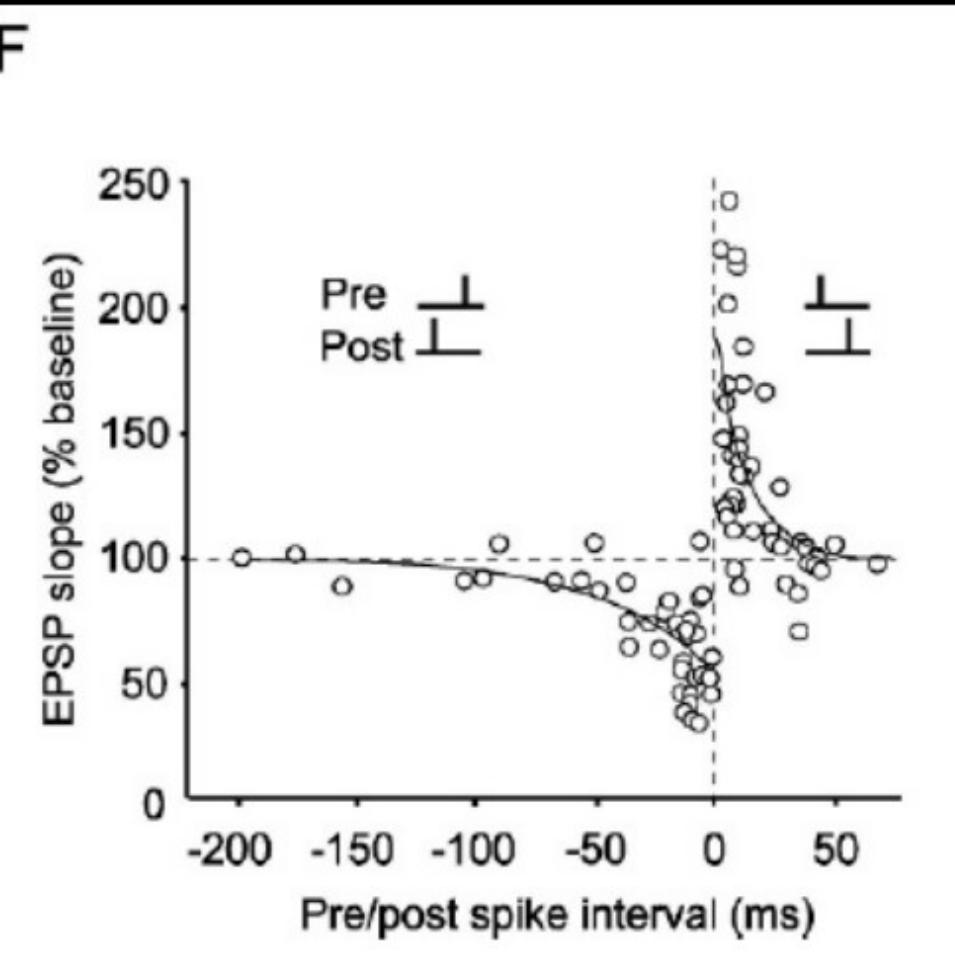
low frequency stimulation (LFS, ~1 Hz) for around 15 minutes

C



Spike timing-
dependent activity

F



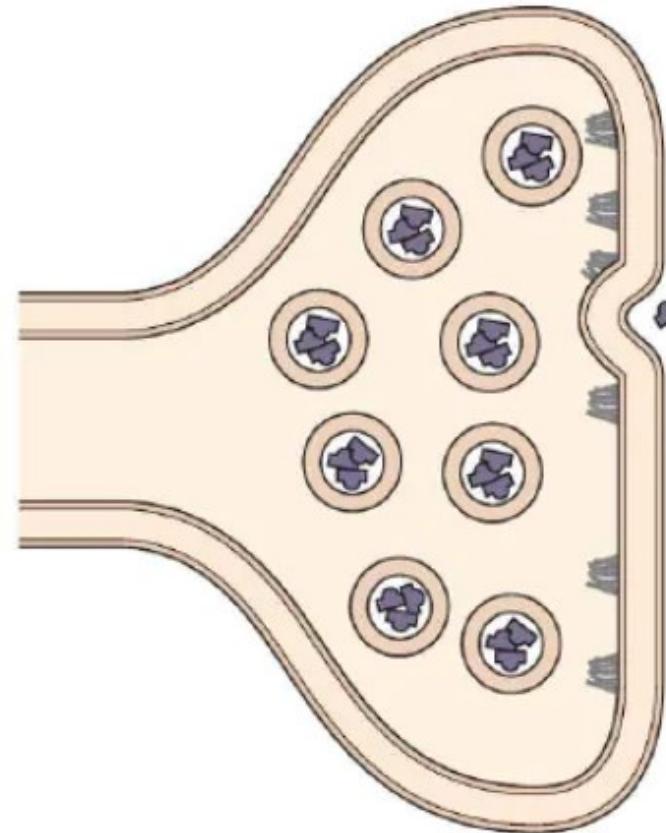
A polaridade da STDP é determinada pelo tempo relativo entre o disparo do neurônio pré- e do pós-sináptico

Pós-sináptico dispara antes da estimulação pré-sináptica = LTD

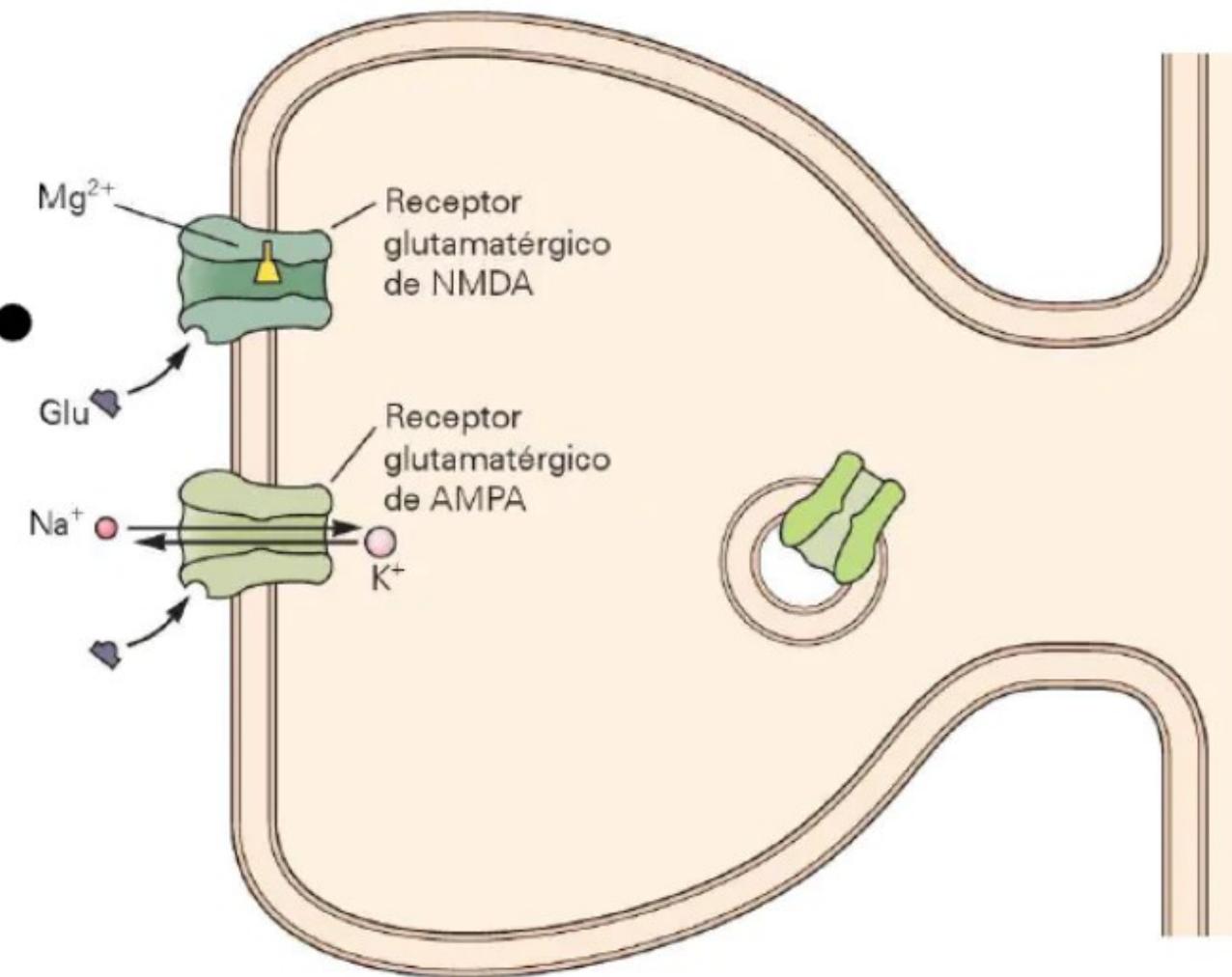
Estimulação pré-sináptica antecede o disparo pós-sináptico = LTP

A Transmissão sináptica normal

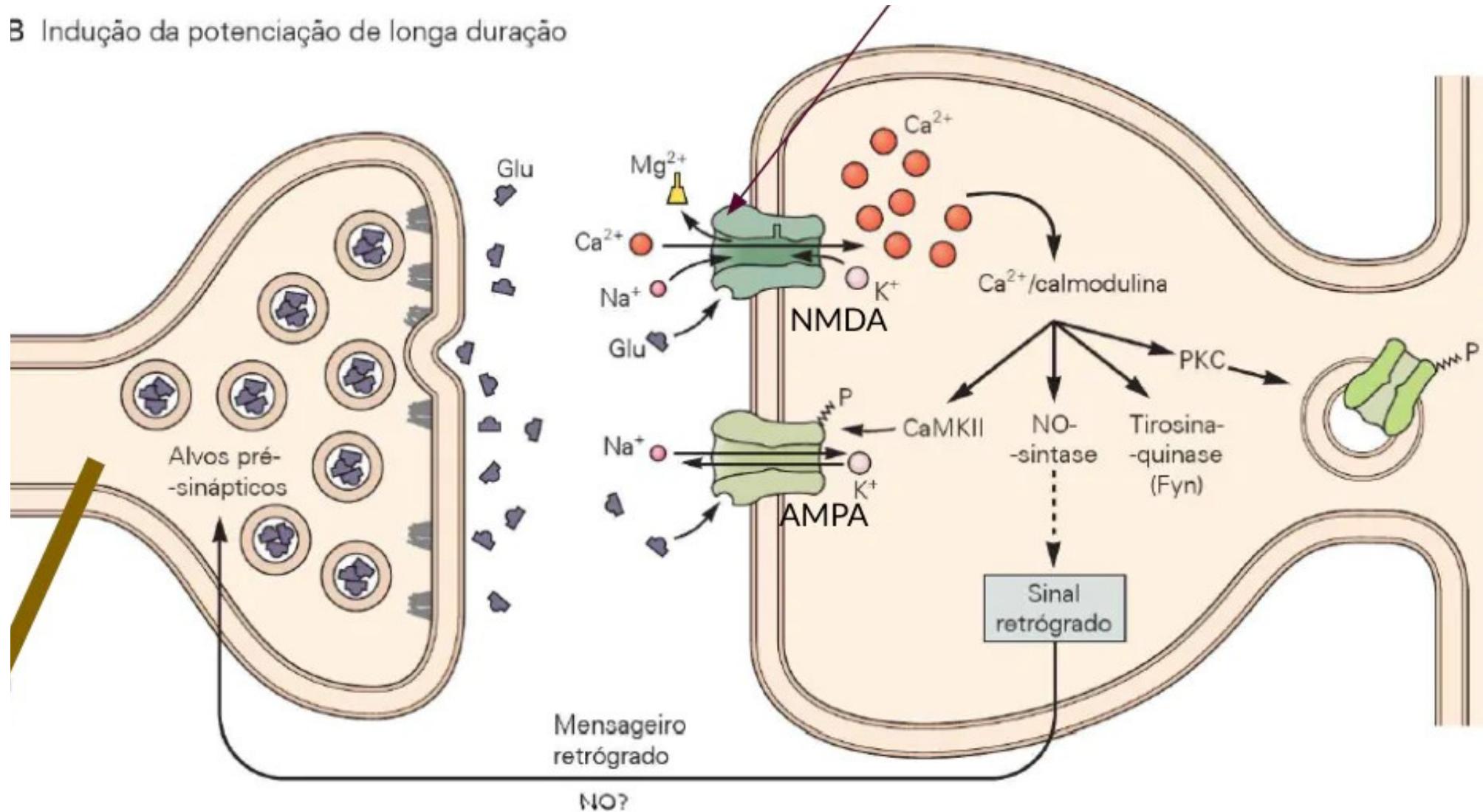
Terminal de neurônio de CA3

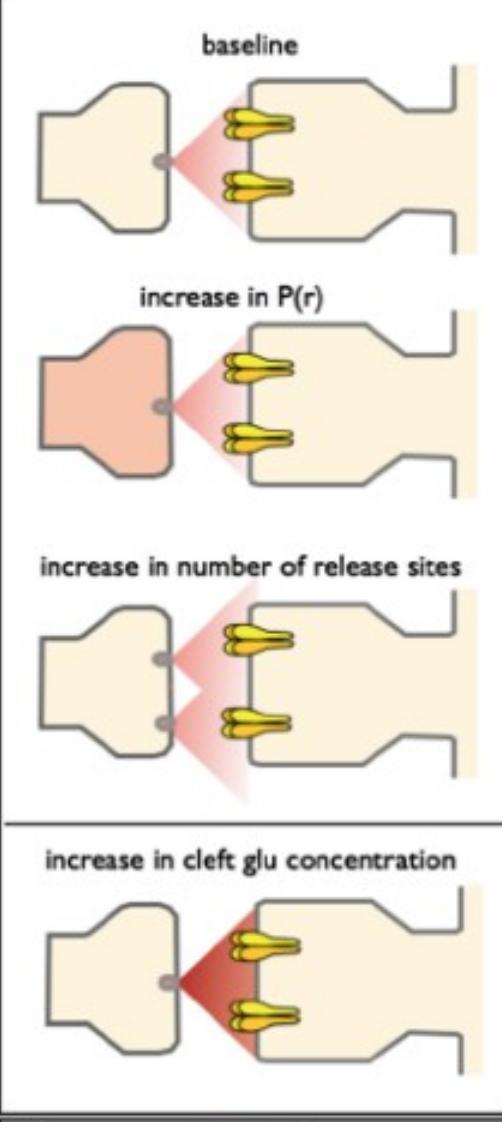
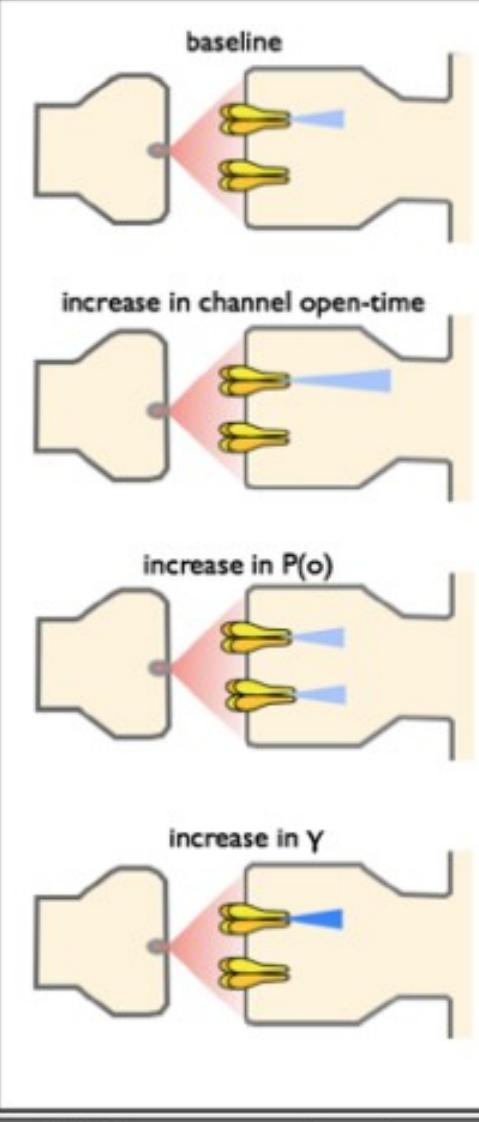
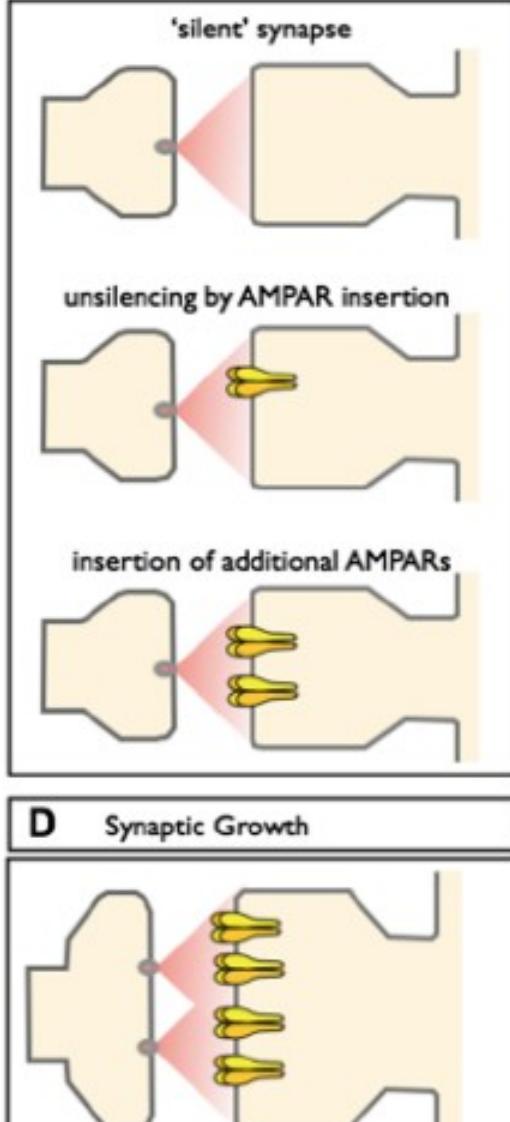
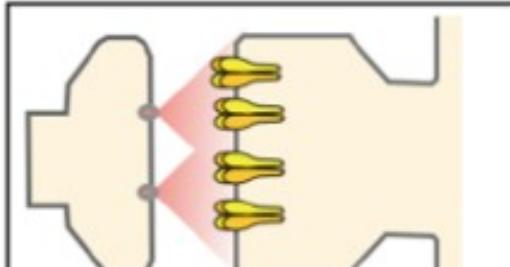


Espinho de neurônio de CA1



B Indução da potenciação de longa duração



A Change in release properties**B Change in AMPAR properties****C Change in AMPAR number****D Synaptic Growth****Key:**

Glutamate

AMPAR

inward current

Estudos em aprendizagem motora e LTP

Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning

Mengia-S. Rioult-Pedotti¹, Daniel Friedman¹, Grzegorz Hess^{1,2} and John P. Donoghue¹

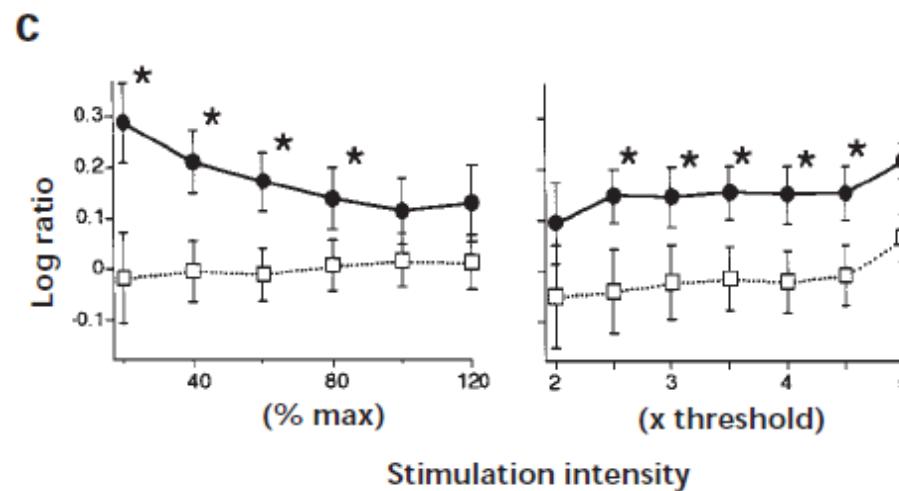
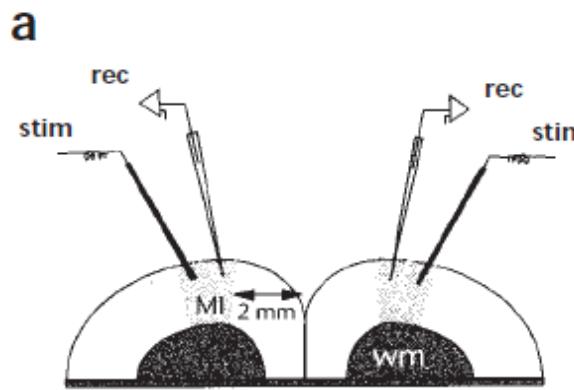


Figure 6. Skilled reach to grasp task. A rat aiming (A), reaching for (B), grasping (C) and retrieving (D) a food pellet

Long-term potentiation and long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex

Learning-Induced LTP in Neocortex

Mengia-S. Rioult-Pedotti,* Daniel Friedman, John P. Donoghue

Learning-Induced LTP in Neocortex

Mengia-S. Rioult-Pedotti,* Daniel Friedman, John P. Donoghue

ARTICLE

Received 3 Dec 2012 | Accepted 5 Jul 2013 | Published 27 Aug 2013 | Updated 27 Nov 2013

DOI: 10.1038/ncomms3258

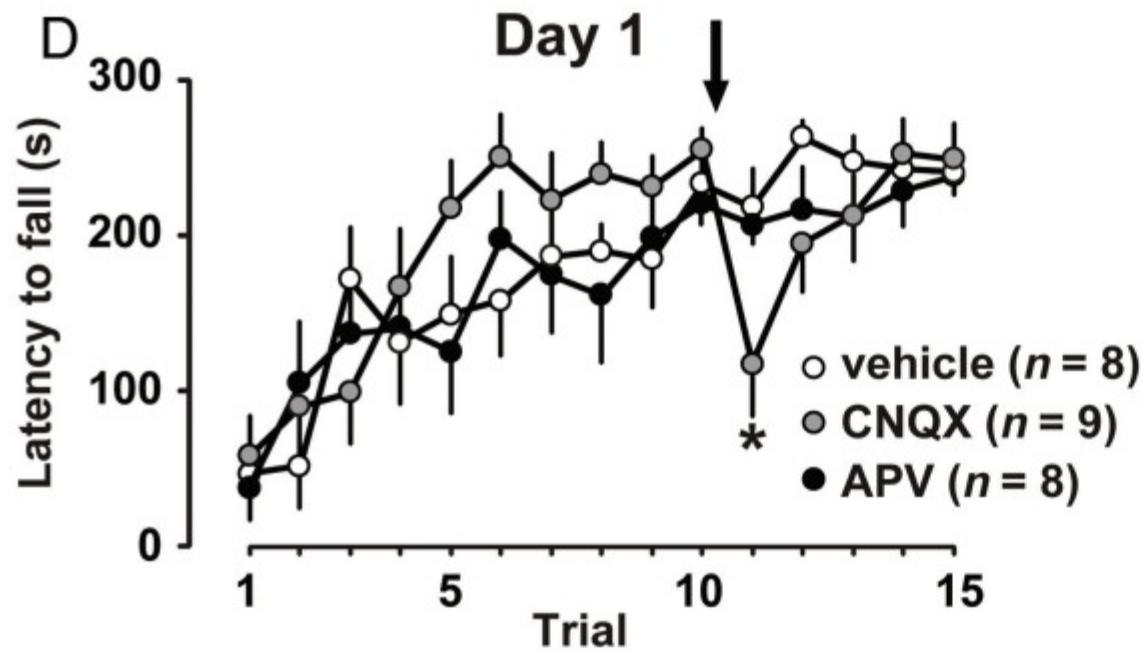
OPEN

Role of motor cortex NMDA receptors in learning-dependent synaptic plasticity of behaving mice

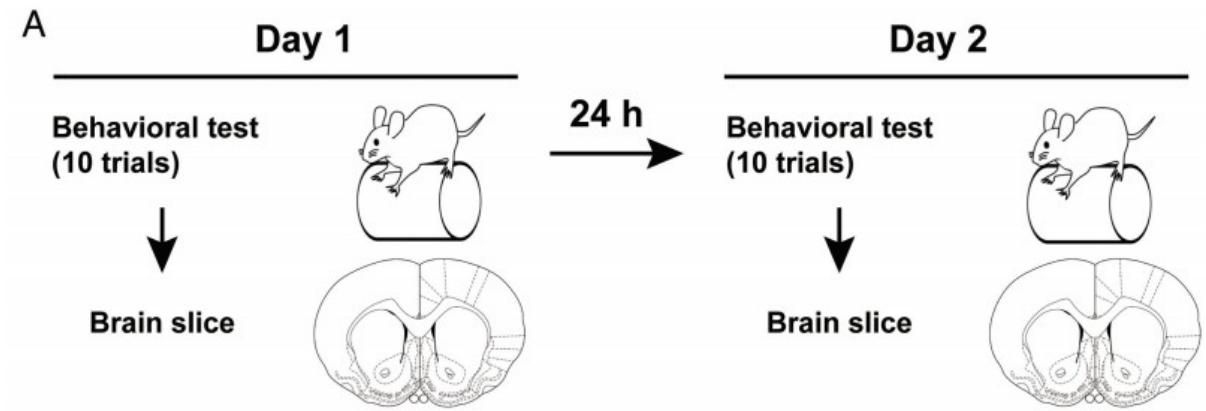
Mazahir T. Hasan^{1,2}, Samuel Hernández-González³, Godwin Dogbevia¹, Mario Treviño¹, Ilaria Bertocchi¹, Agnès Gruart³ & José M. Delgado-García³

Long-Term Potentiation in the Motor Cortex

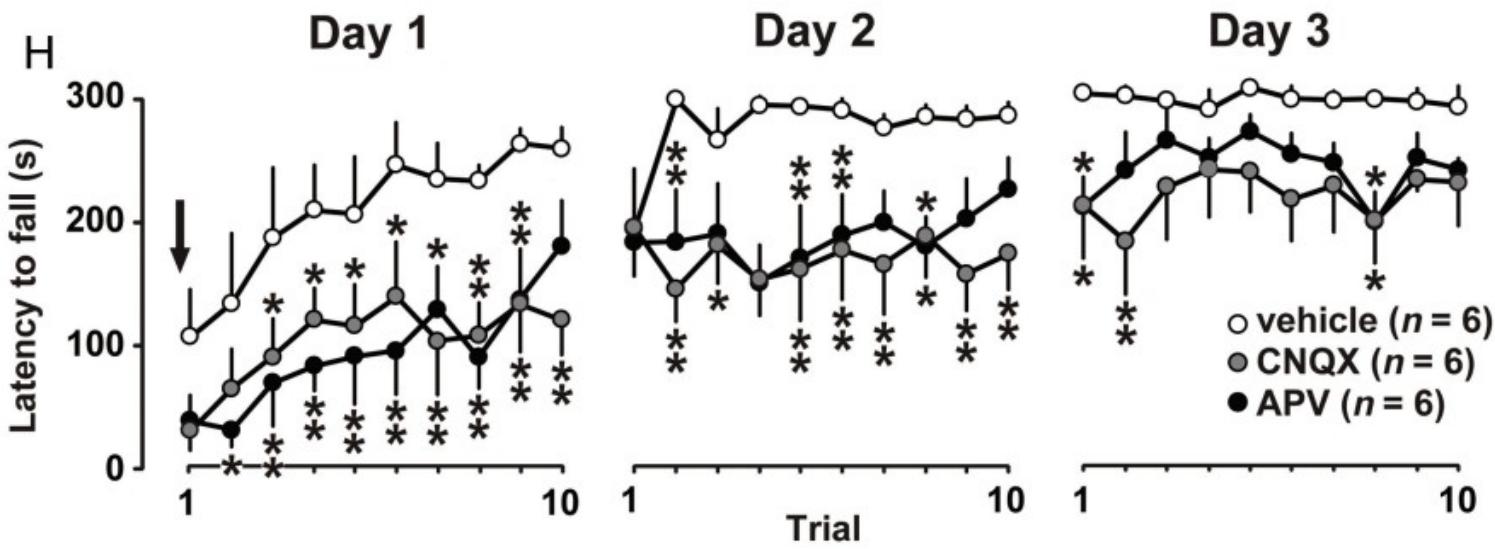
ATSUSHI IRIKI, CONSTANTINE PAVLIDES, ASAF KELLER,
HIROSHI ASANUMA



Kida et al. (2016). Motor training promotes both synaptic and intrinsic plasticity of layer II/III pyramidal neurons in the primary motor cortex. Cerebral cortex, 26(8), 3494-3507.



A ativação do receptor AMPA é necessária para **manter as habilidades motoras adquiridas.**



Kida et al. (2016). Motor training promotes both synaptic and intrinsic plasticity of layer II/III pyramidal neurons in the primary motor cortex. Cerebral cortex, 26(8), 3494-3507.

Por outro lado, ambos receptores participam da aquisição da habilidade motora.

E a LTP em humanos?

Behavioral/Cognitive

Motor Learning Interference Is Proportional to Occlusion of LTP-Like Plasticity

Gabriela Cantarero,^{1,2} Byron Tang,¹ Rebecca O'Malley,¹ Rachel Salas,³ and Pablo Celnik^{1,2,3}

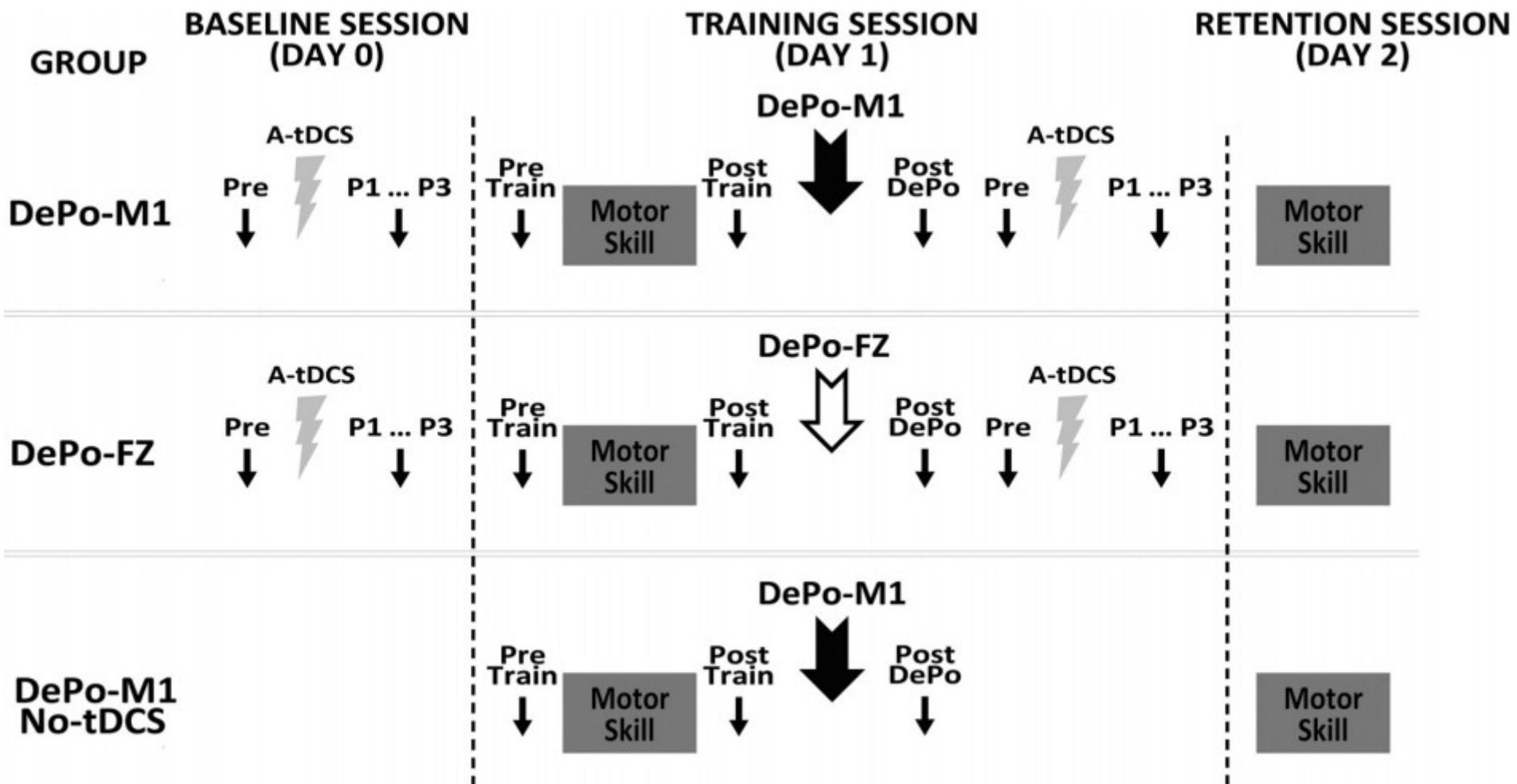
¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Johns Hopkins Medical Institution, Baltimore, Maryland 21205, ²Department of Neuroscience, School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland 21205, and ³Department of Neurology, Johns Hopkins Outpatient Center, Baltimore, Maryland 21287

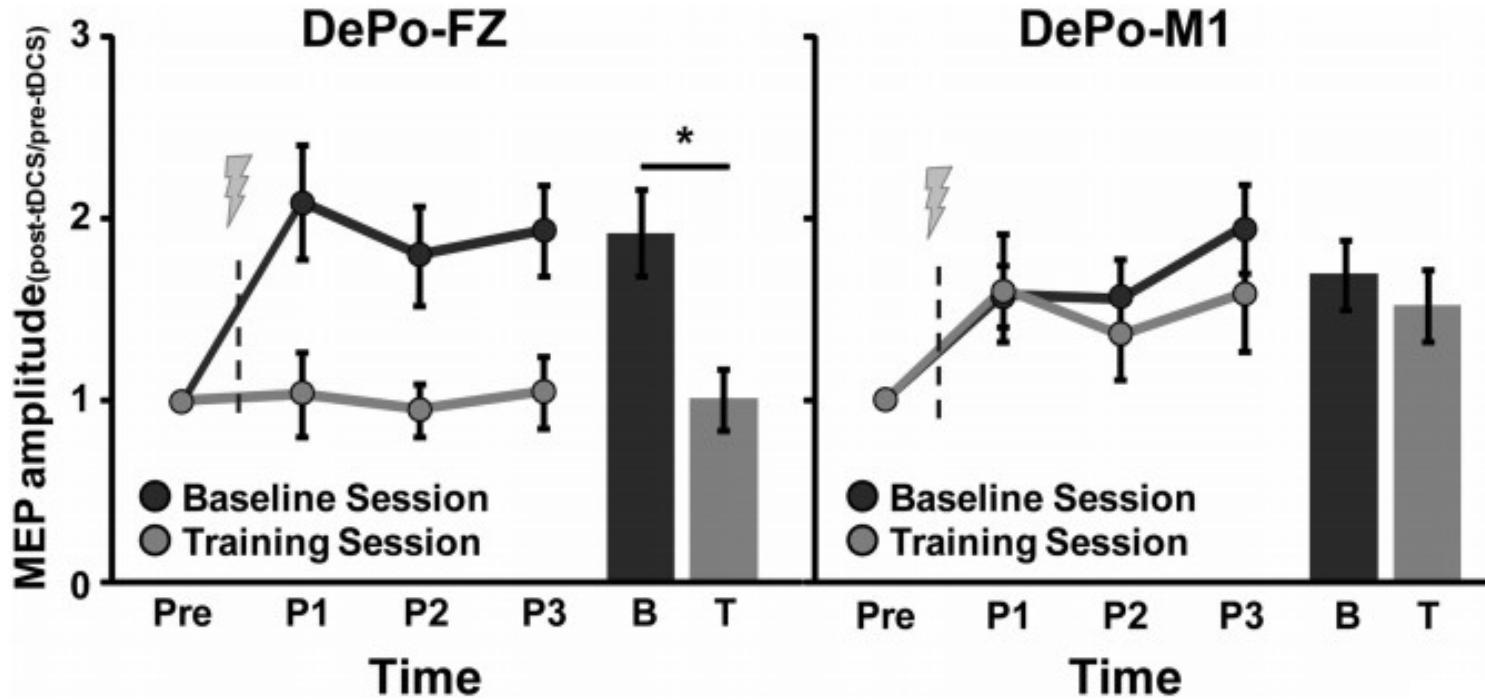
Behavioral/Cognitive

Reversal of Long-Term Potentiation-Like Plasticity Processes after Motor Learning Disrupts Skill Retention

Gabriela Cantarero,¹ Ashley Lloyd,² and Pablo Celnik^{1,2,3}

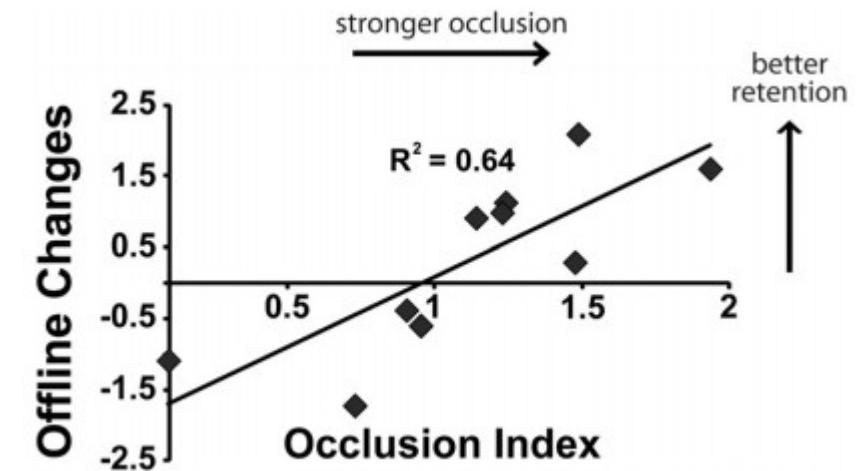
¹Department of Neuroscience, School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland 21205, and Departments of ²Physical Medicine and Rehabilitation and ³Neurology, Johns Hopkins Medical Institution, Baltimore, Maryland 21287

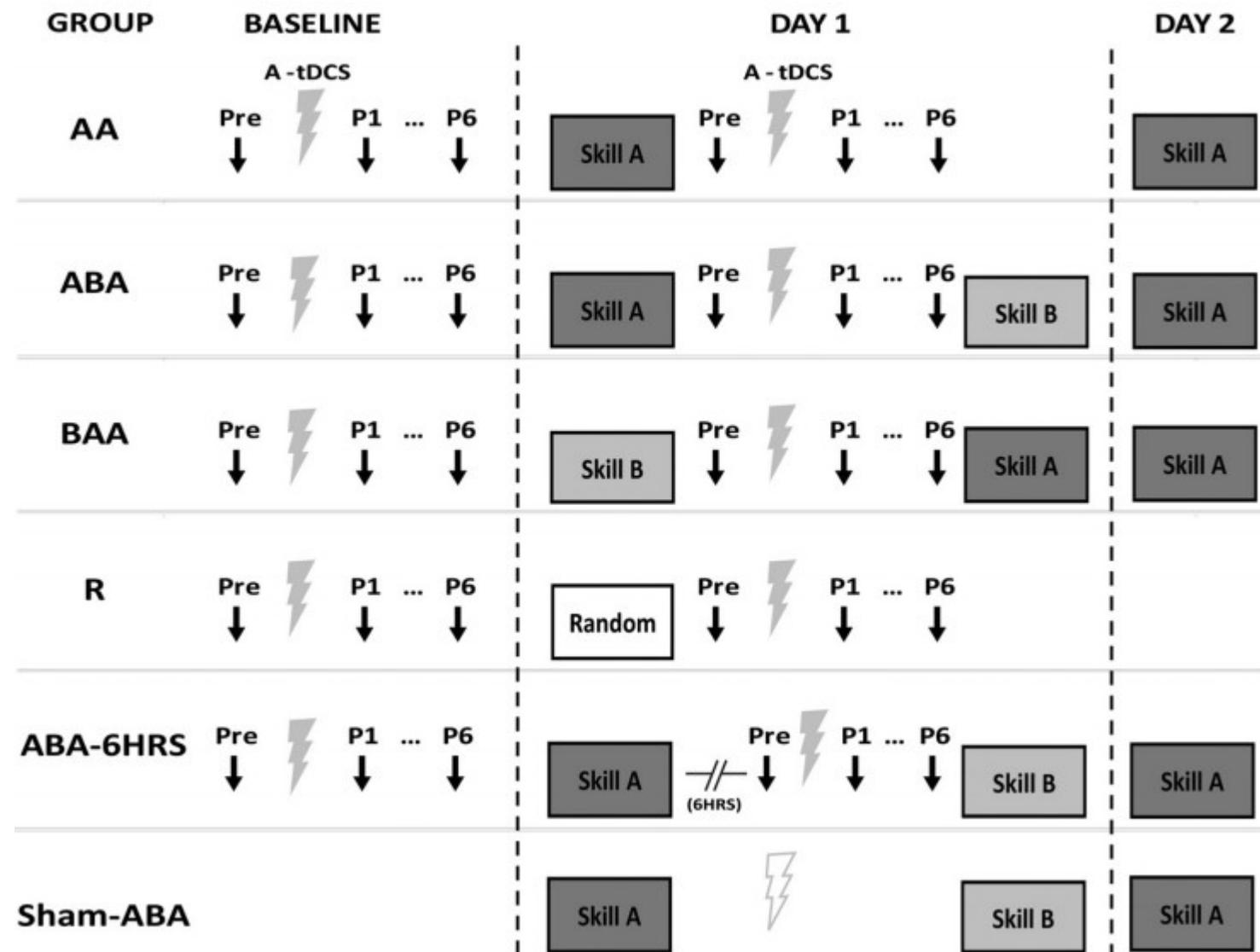


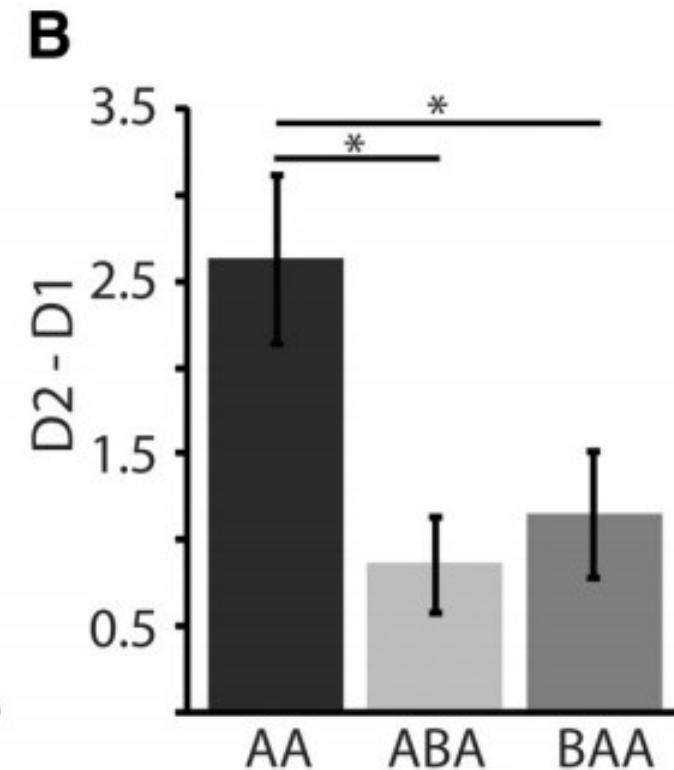
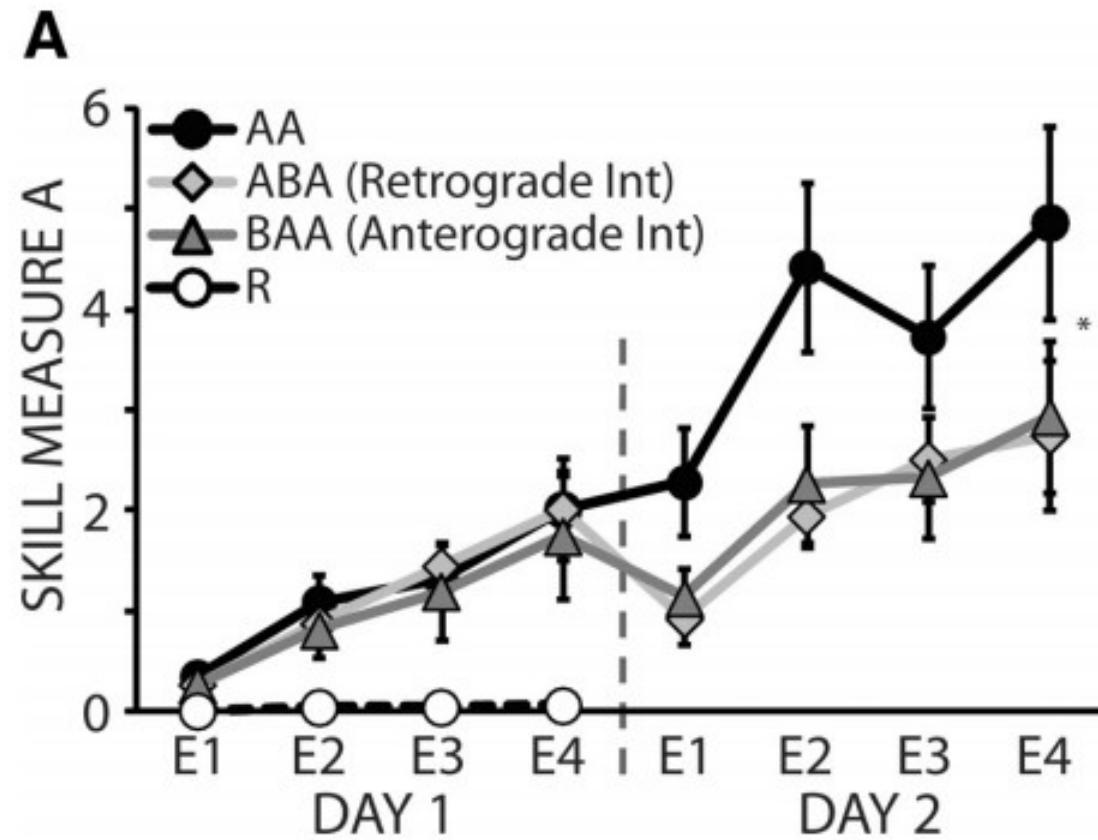


Cantarero et al. (2013). Motor learning interference is proportional to occlusion of LTP-like plasticity. *Journal of Neuroscience*, 33(11), 4634-4641.

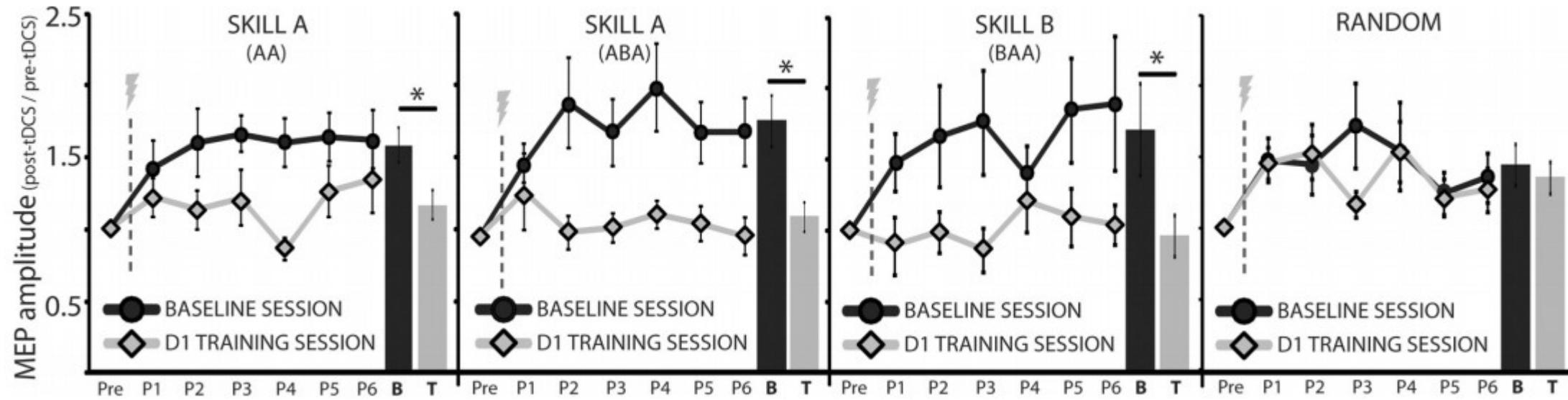
Descobrimos que a magnitude da retenção da memória motora é proporcional à magnitude da oclusão da plasticidade semelhante à LTP.







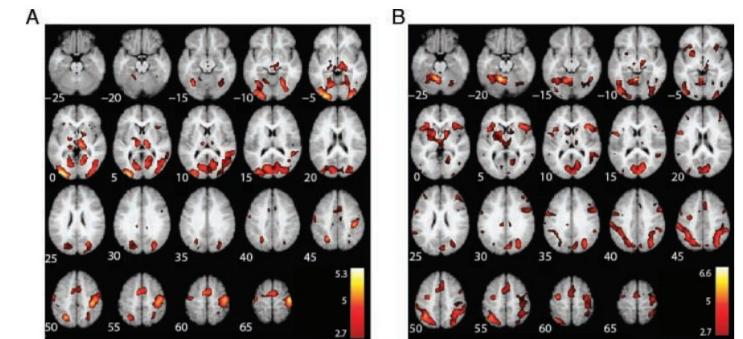
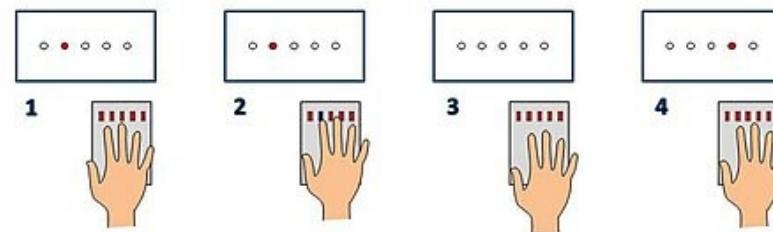
Cantarero, G., Tang, B., O'Malley, R., Salas, R., & Celnik, P. (2013). Motor learning interference is proportional to occlusion of LTP-like plasticity. *Journal of Neuroscience*, 33(11), 4634-4641.



Cantarero, G., Tang, B., O'Malley, R., Salas, R., & Celnik, P. (2013). Motor learning interference is proportional to occlusion of LTP-like plasticity. *Journal of Neuroscience*, 33(11), 4634-4641.

Variabilidade da prática: um fator pode estar associado a LTP

Primeiro estudo



Cross, E. S., Schmitt, P. J., & Grafton, S. T. (2007). Neural substrates of contextual interference during motor learning support a model of active preparation. *Journal of cognitive neuroscience*, 19(11), 1854-1871.

Prática aleatória apresentou maior atividade em regiões pré-motoras quando comparadas a prática em blocos.

ÁREAS CEREBRAIS ENVOLVIDAS NA PRÁTICA...



Grupos

AAAAAAA
AAAAAAA

Prática Aleatória
CBABCACBACBACCBBA

AAAAAAA
AAAAAAA

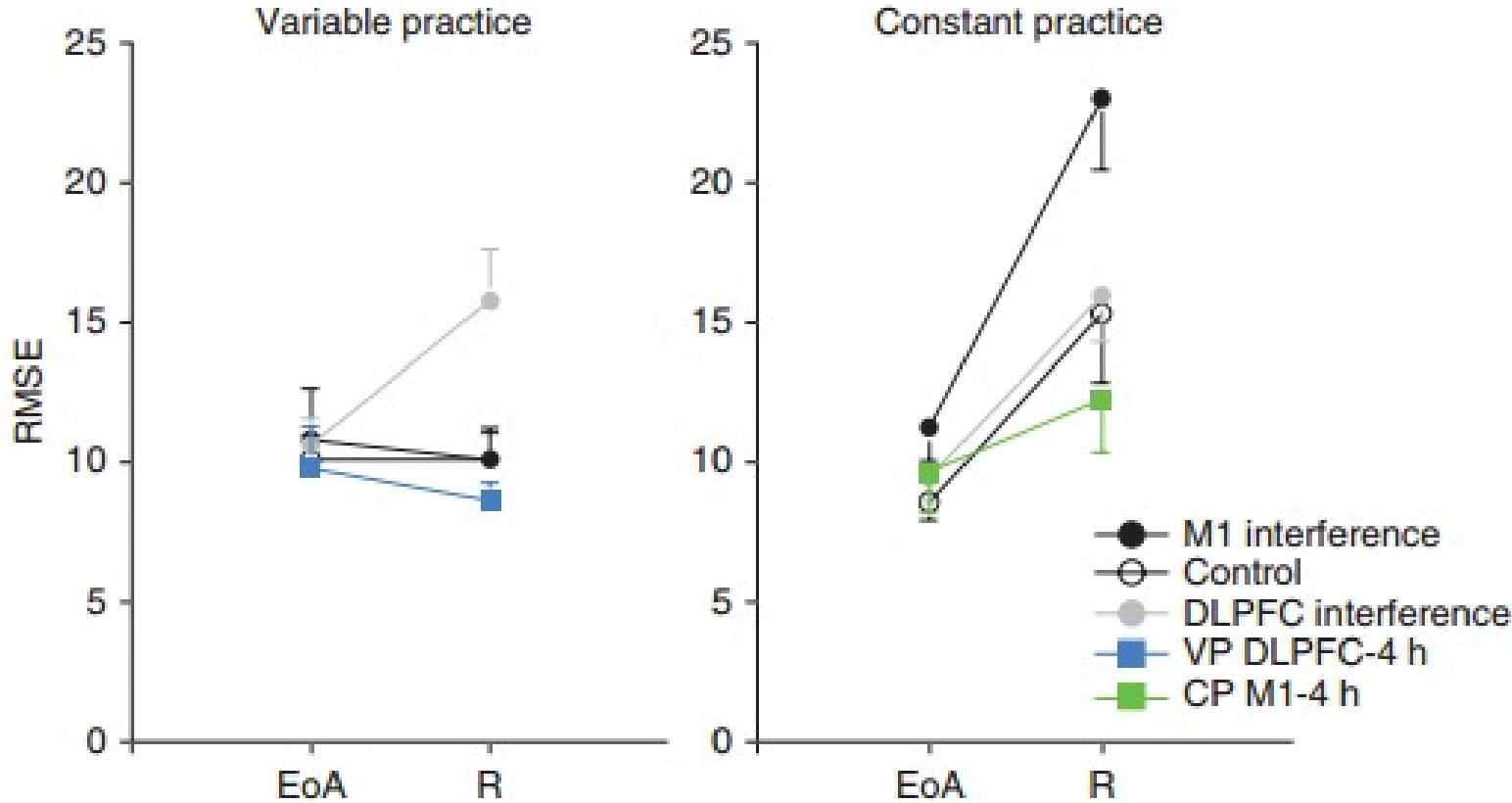
Prática Aleatória
CBABCACBACBACCBBA

M1

CPFD



Kantak et al. (2010). Neural substrates of motor memory consolidation depend on practice structure. Nature neuroscience, 13(8), 923-925.



A estrutura de prática que é mais desafiadora no aspecto cognitivo parece estar mais associada á áreas pré-frontais relacionadas à cognição de alta ordem, como é o caso do CPFD.



Review

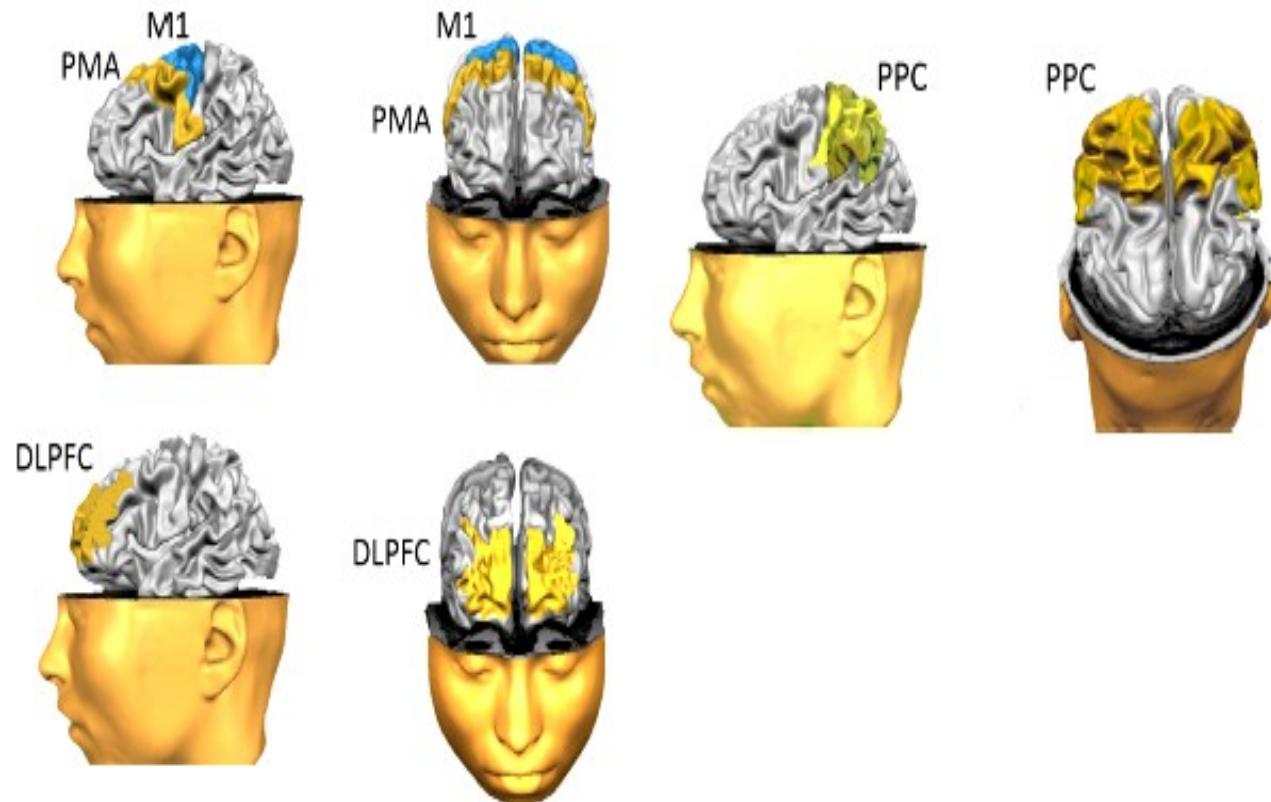
Repetition and variation in motor practice: A review of neural correlates

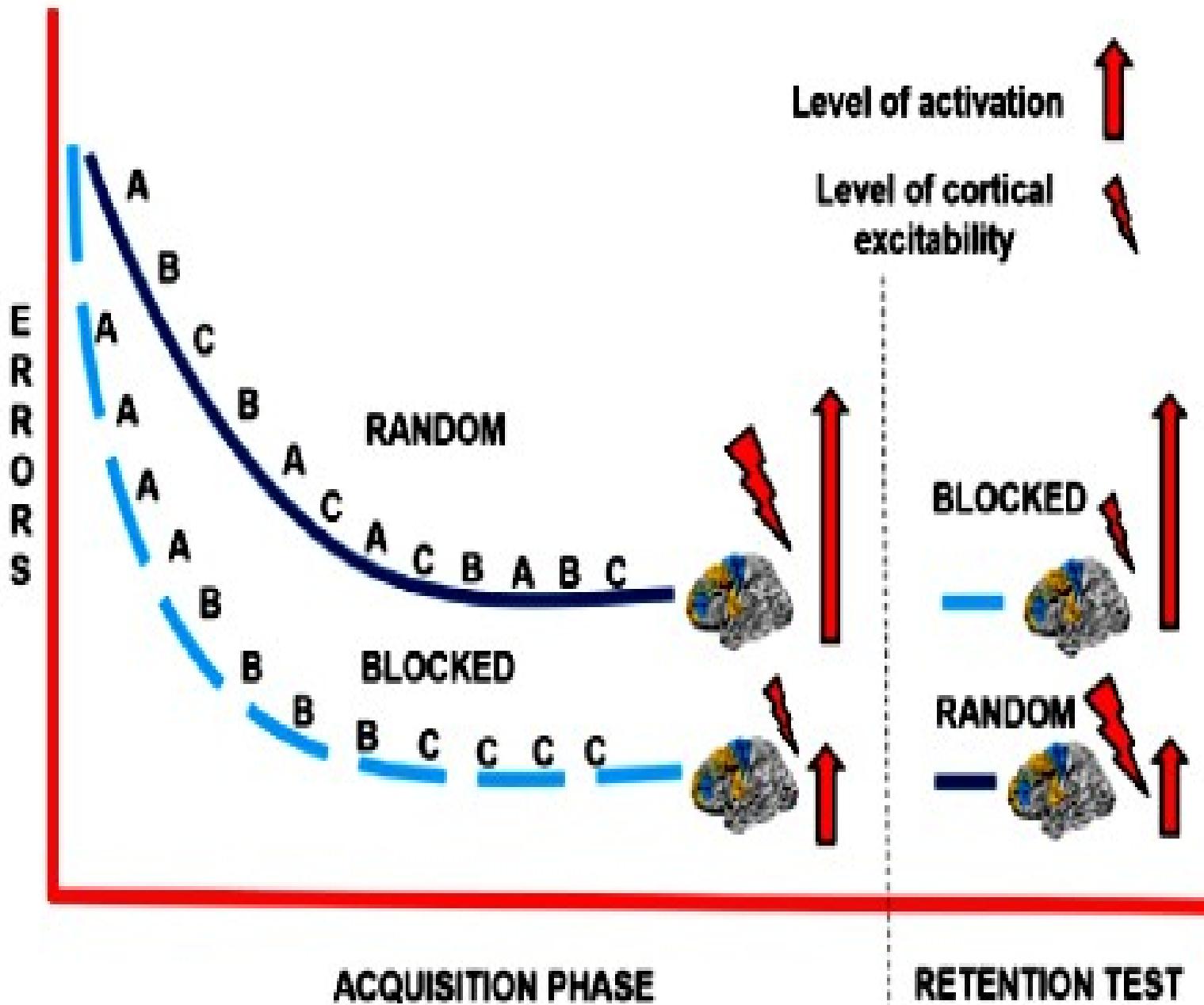
Guilherme M. Lage^{a,*}, Herbert Ugrinowitsch^a, Tércio Apolinário-Souza^a,
Márcio Mário Vieira^a, Maicon R. Albuquerque^b, Rodolfo Novellino Benda^a

10 estudos

Do the participation levels of the PMA (PMC and SMA), M1, DLPFC
and PPC vary across different practice schedules?

Throughout the practice process, does the involvement of the PMA,
M1, DLPFC and PPC vary?





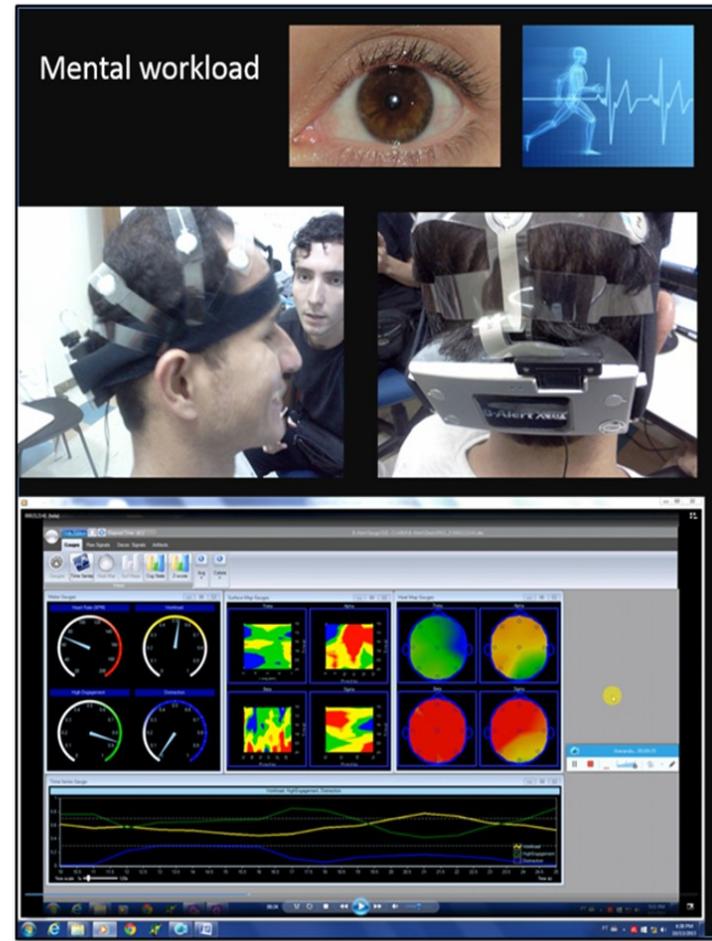
Investigando o esforço mental: memória x perceptivo

SCIENTIFIC REPORTS

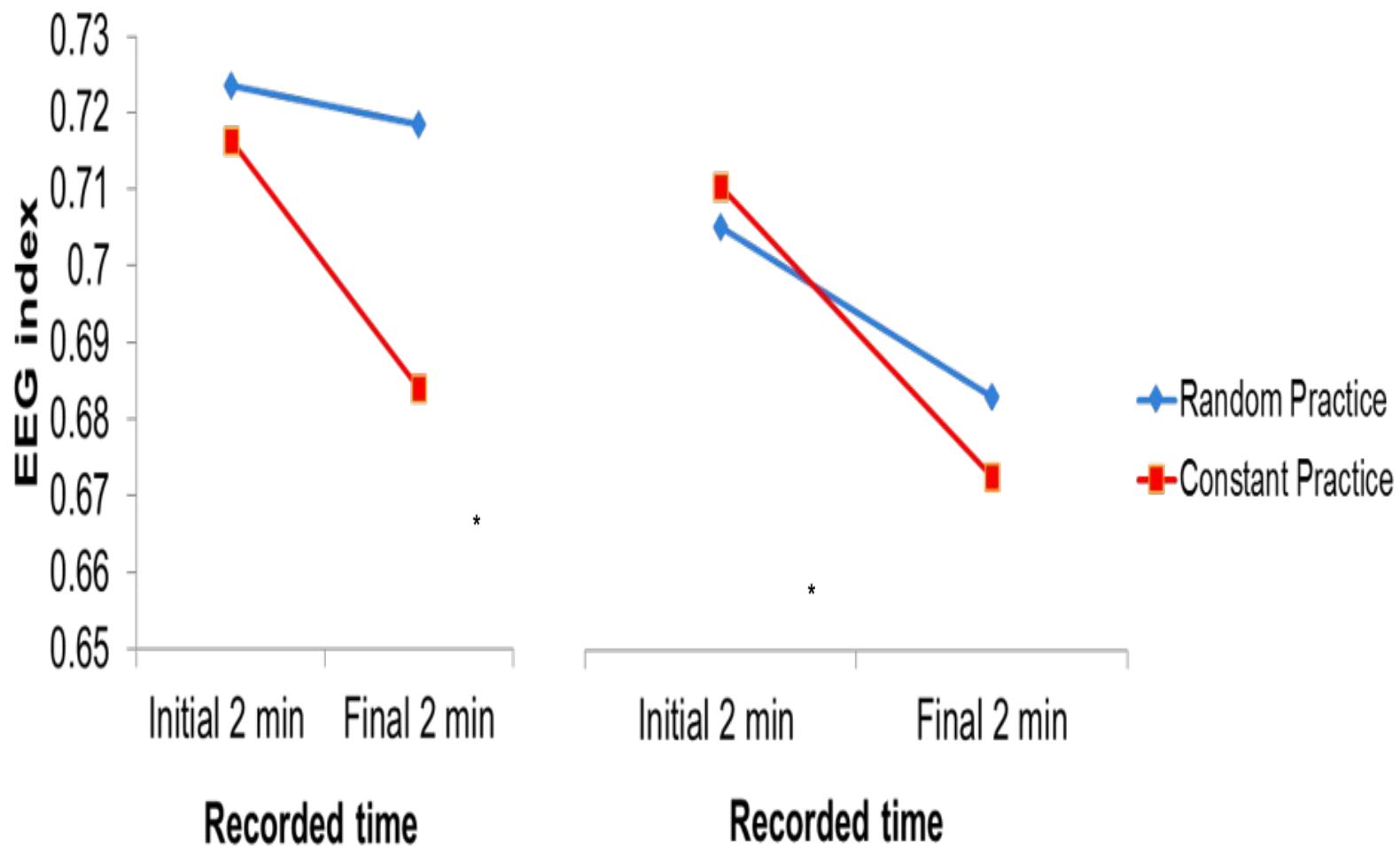
Task engagement and mental workload involved in variation and repetition of a motor skill

Natália Lelis-Torres, Herbert Ugrinowitsch, Tércio Apolinário-Souza, Rodolfo N. E
Guilherme M. Lage

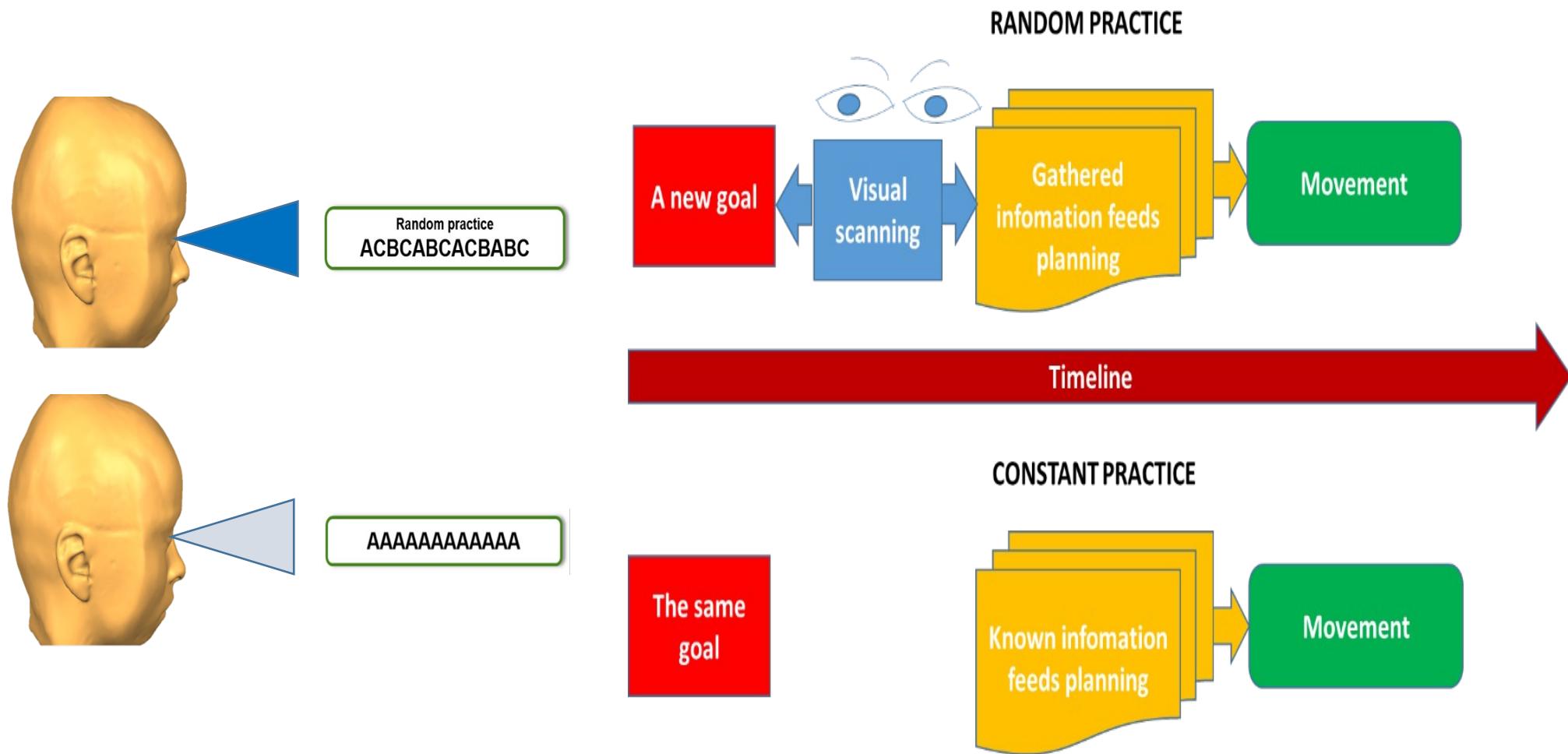
2017



a) Engagement



b) Workload

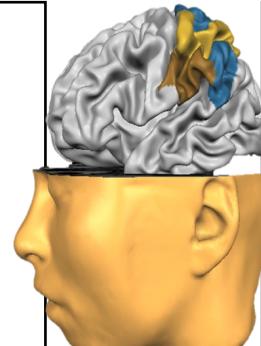




Mechanisms within the Parietal Cortex Correlate with the Benefits of Random Practice in Motor Adaptation

Benjamin Thürer^{1*}, Christian Stockinger^{1,2}, Felix Putze², Tanja Schultz² and Thorsten Stein¹

August 2017 | Volume 11 | Article 403



Post-task Effects on EEG Brain Activity Differ for Various Differential Learning and Contextual Interference Protocols

Diana Henz^{*}, Alexander John, Christian Morz and Wolfgang I. Schöllhorn

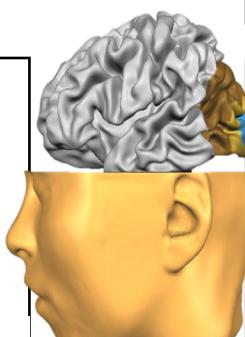
January 2018 | Volume 12 | Article 19



2018

Challenge to promote change: the neural basis of the contextual interference effect in young and older adults

Lisa Pauwels¹, Sima Chalavi¹, Jolien Gooijers¹, Celine Maes¹, Geneviève Albouy¹, Stefan Sunaert² and Stephan P. Swinnen¹



[Neurobiology of Aging 66 \(2018\) 85–96](#)

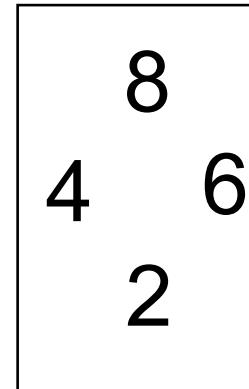
The neurochemical basis of the contextual interference effect

Sima Chalavi^{a,1,*}, Lisa Pauwels^{a,2,**}, Kirstin-Friederike Heise^a, Hamed Zivariadab^a, Celine Maes^a, Nicolaas A.J. Puts^{b,c}, Richard A.E. Edden^{b,c}, Stephan P. Swinnen^{a,d,*}

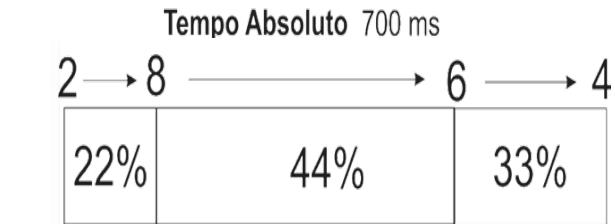
Oculomotor behavior and the level of repetition in motor practice:
Effects on pupil dilation, eyeblinks and visual scanning

Lucas Eduardo Antunes Bicalho^a, Maicon Rodrigues Albuquerque^b,
Herbert Ugrinowitsch^b, Varley Teoldo da Costa^b, Juliana Otoni Parma^a,
Thais dos Santos Ribeiro^a, Guilherme Menezes Lage^{a,*}

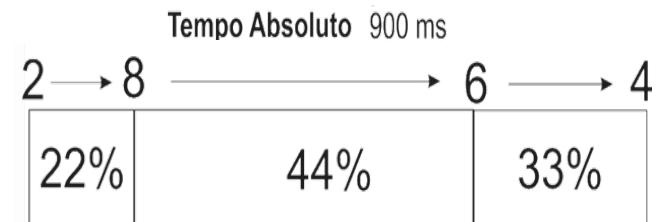
Tempo Absoluto (ms) - modifica



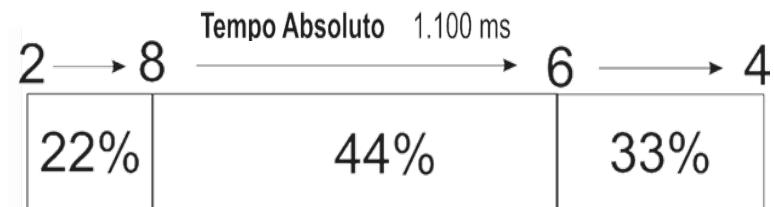
Tempo Relativo (%) – mantém



Tempo Relativo

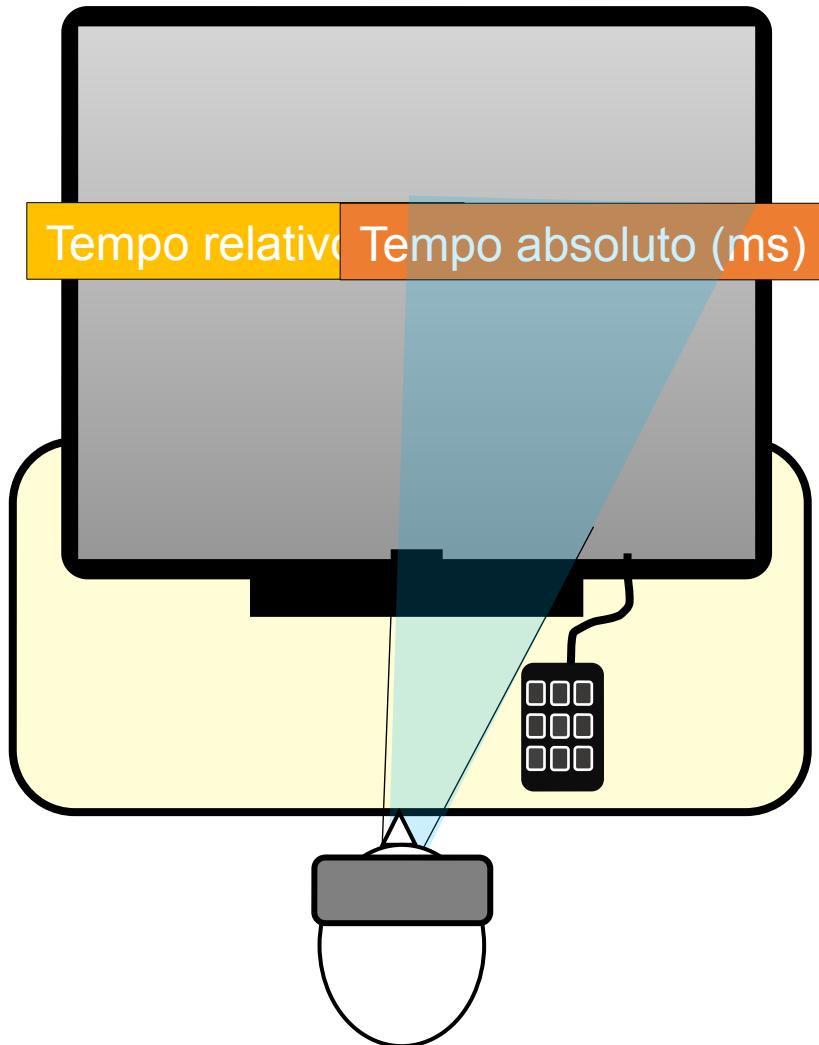


Tempo Relativo

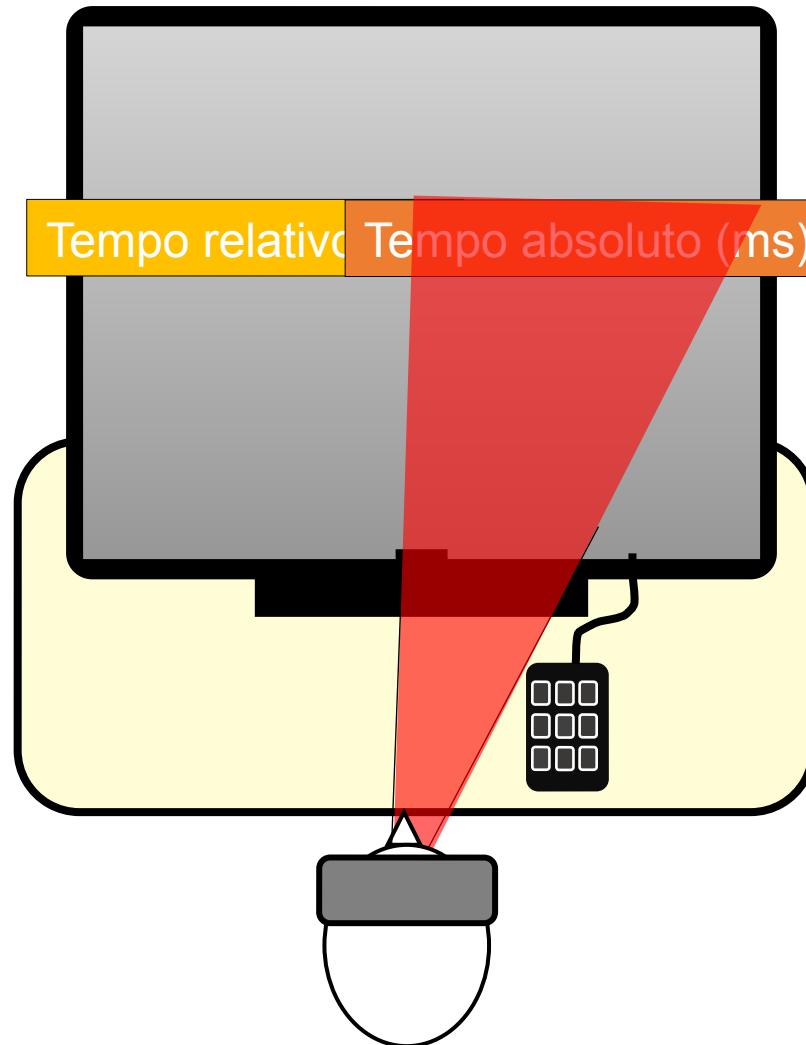


Tempo Relativo

Constante



Aleatória





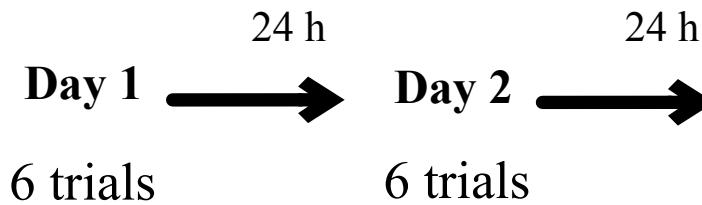
RESEARCH-ARTICLE

Molecular Mechanisms Associated with the Benefits of Variable Practice in Motor Learning

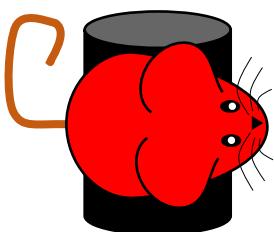
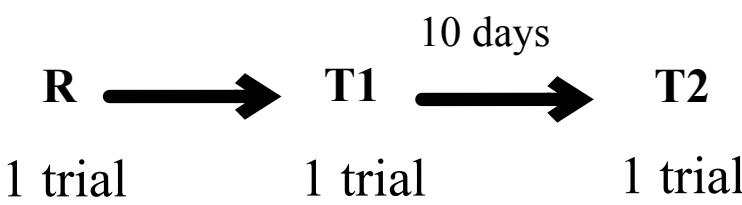
Tércio Apolinário-Souza , Ana Flávia Santos Almeida, Natália Lelis-Torres , Juliana Otoni Parma ,
Grace Schenatto Pereira Moraes , Guilherme Menezes Lage

Departamento de Educação Física, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Universidade Federal
de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

ACQUISITION PHASE



LEARNING TEST



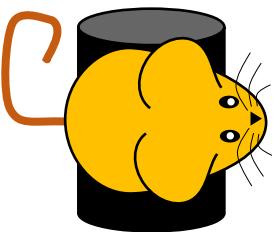
Constant
24 rpm

Constant
24 rpm

Constant
24 rpm

Constant
40 rpm

Constant
42 rpm



Variable
16, 24 and 32 rpm

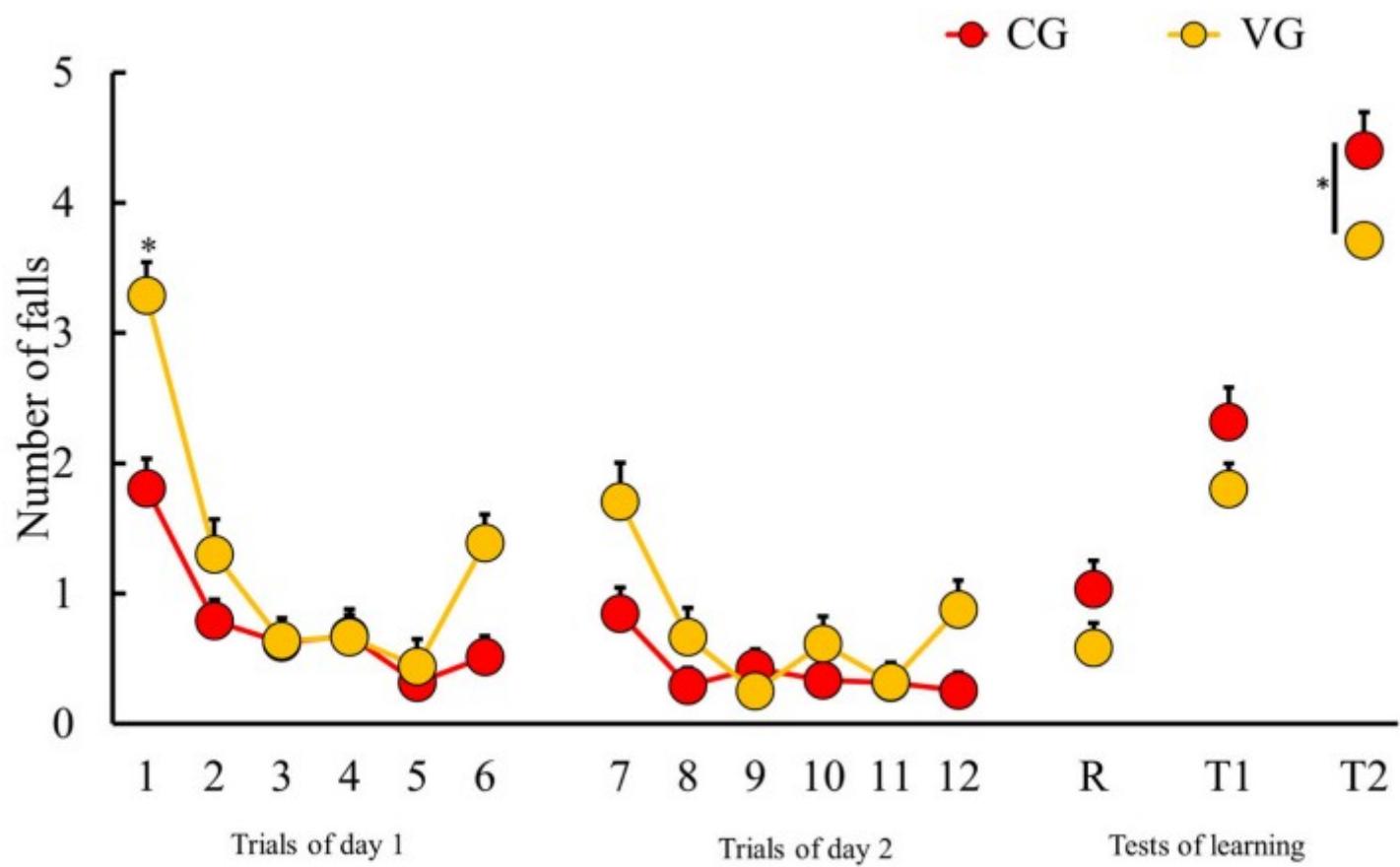
Variable
16, 24 and 32 rpm

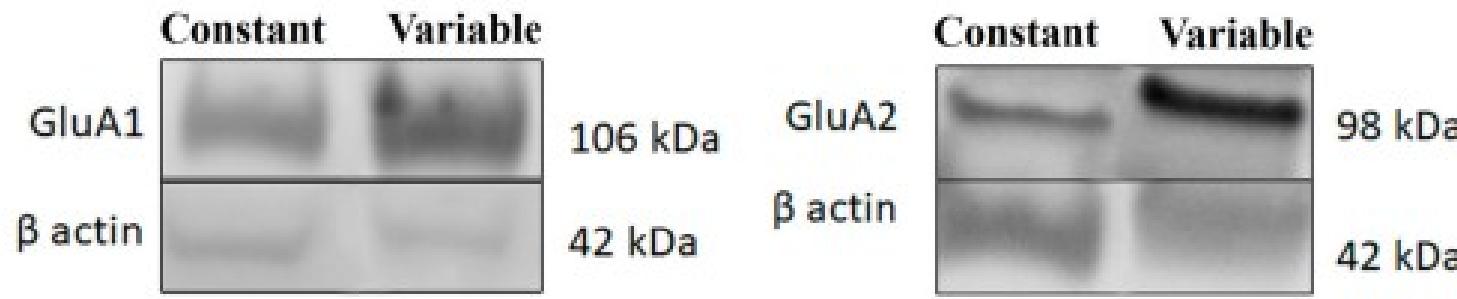
Variable
24 rpm

Variable
40 rpm

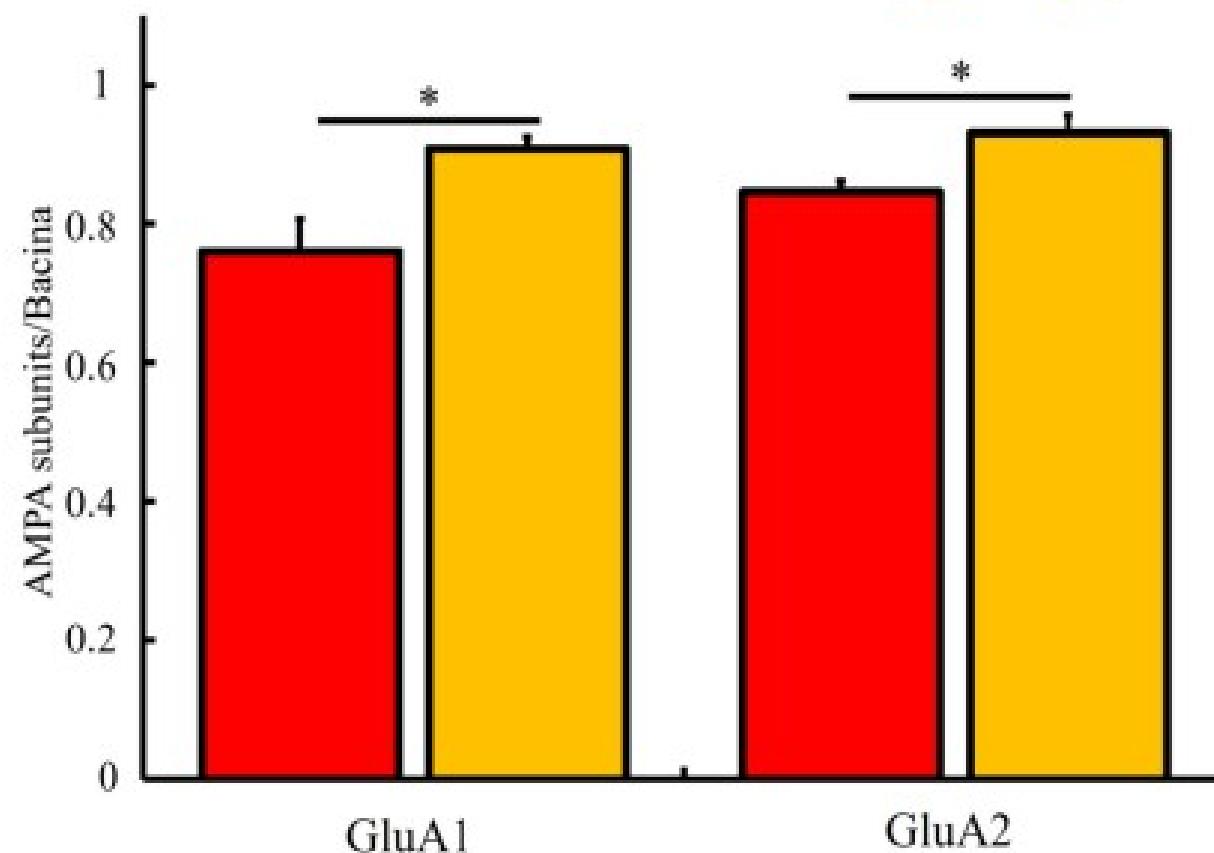
Variable
42 rpm

Vídeo com a tarefa dos camondongos





■ CG ■ VG



ACQUISITION PHASE

24 h 24 h
Day 1 → Day 2 →

AP5 6 trials



Constant
24 rpm

Constant
24 rpm

Constant
24 rpm

Constant
24 rpm

Control



AP5
Variable
16, 24 and 32 rpm

Variable
16, 24 and 32 rpm



Variable
16, 24 and 32 rpm

Variable
16, 24 and 32 rpm

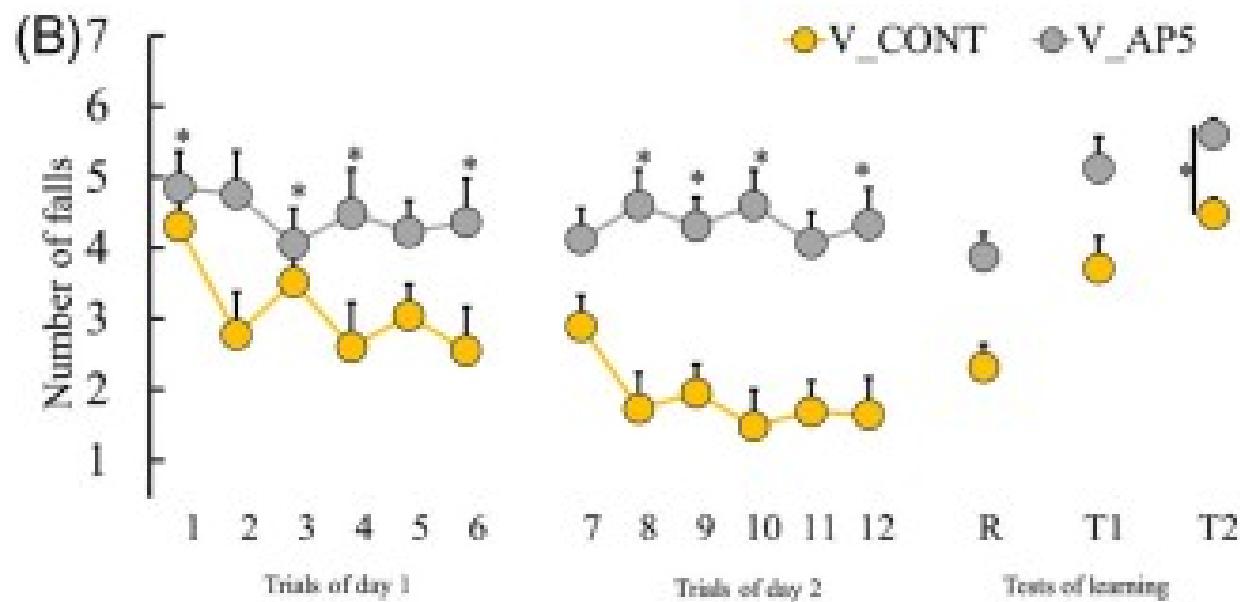
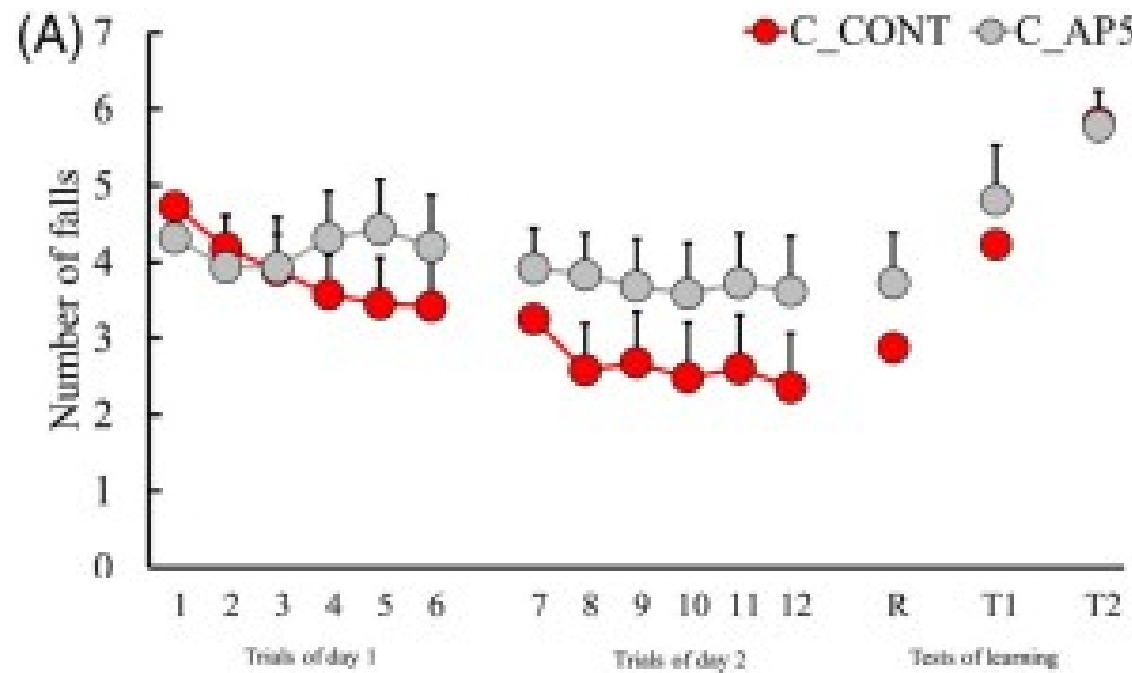
LEARNING TEST

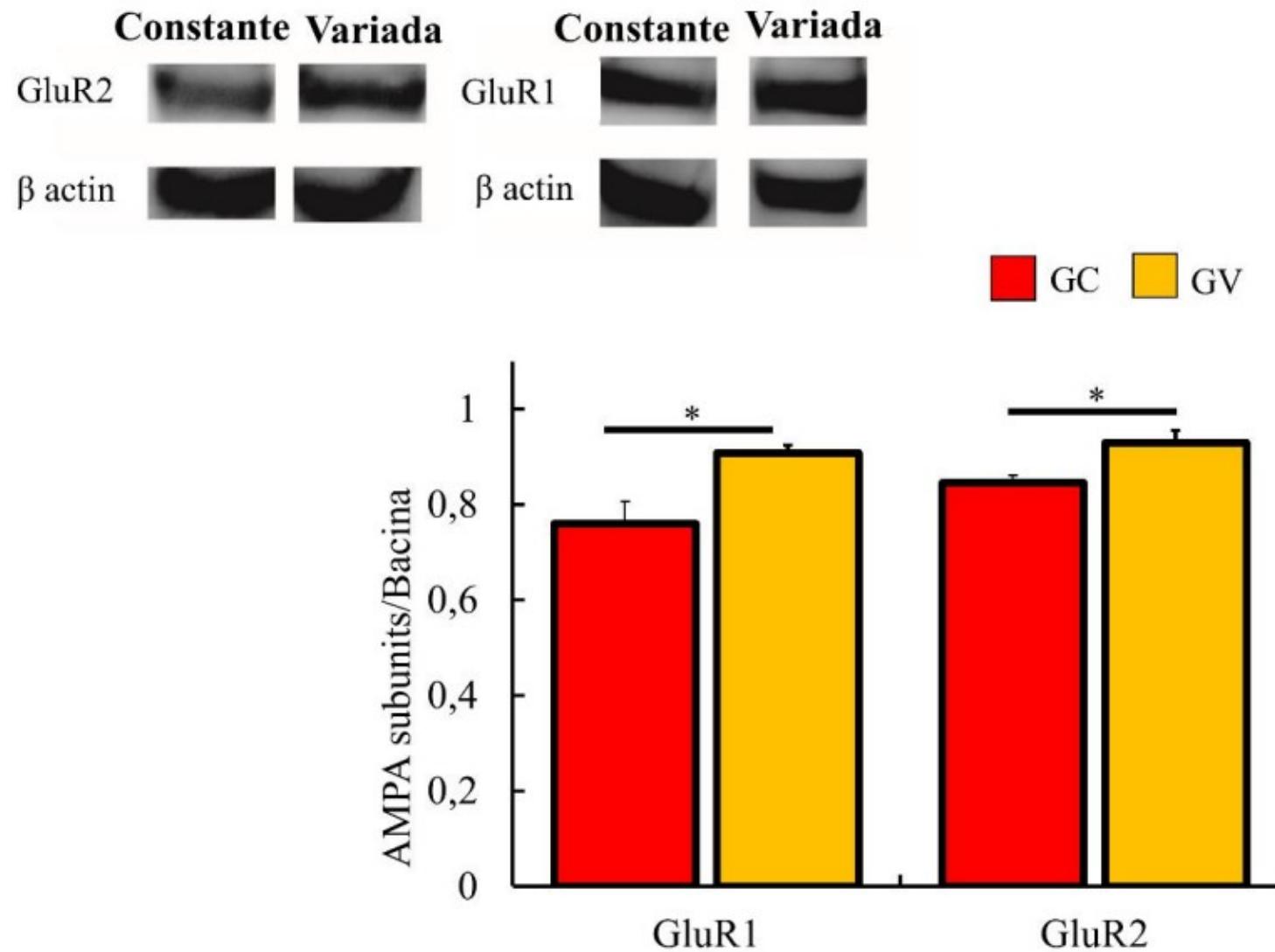
10 days
R → T1 → T2

1 trial 1 trial 1 trial

Constant
24 rpm **Constant**
40 rpm **Constant**
42 rpm

Constant
24 rpm **Constant**
40 rpm **Constant**
42 rpm





FASE DE AQUISIÇÃO		TESTES DE APRENDIZAGEM		
		24 h	24 h	10 dias
Dia 1	→	Dia 2	→	R → T1 → T2
AP5	6 tentativas	6 tentativas	1 tentativa	1 tentativa
	Constante 24 rpm	Constante 24 rpm	24 rpm	40 rpm
	Constante 24 rpm	Constante 24 rpm	24 rpm	42 rpm
Controle				
AP5	Variada 16, 24 e 32 rpm	Variada 16, 24 e 32 rpm	24 rpm	40 rpm
	Variada 16, 24 e 32 rpm	Variada 16, 24 e 32 rpm	24 rpm	42 rpm
	Variada 16, 24 e 32 rpm	Variada 16, 24 e 32 rpm	24 rpm	40 rpm
Controle				42 rpm

