

## MEMÓRIA DE LONGO-PRAZO: MECANISMOS NEUROFISIOLÓGICOS DE FORMAÇÃO

LONG-TERM MEMORY: NEUROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF FORMATION

GUSTAVO CAMARGO SILVÉRIO\*, RENATA MENEZES ROSAT\*\*

### RESUMO

A partir de extenso estudo bibliográfico sobre a consolidação da memória declarativa, este estudo propõe a educação continuada apresentando o interessante tema e seus avanços de forma sintética. É abordado o processo neurofisiológico de formação dessa memória de longo prazo, descrevendo-se os diversos mecanismos favoráveis à estabilização de conexões sinápticas que possibilitem tornar as memórias “mais firmes”. Com este intuito, o artigo expõe o tema baseando-se nas mais recentes publicações especializadas da neurociência, possibilitando a compreensão de como a memória de longa duração é formada e quais fatores contribuem para tal processo.

**Palavras-chave:** Memória; Hipocampo.

O processo de formação da memória de longo prazo (ou de longa duração) envolve diversos mecanismos fisiológicos que visam a desenvolver condições favoráveis ao armazenamento de informações através de alterações anatômicas e fisiológicas.<sup>1</sup> Nestas últimas décadas, devido ao avanço científico e tecnológico, o surgimento de modernas técnicas de imagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a imagem por ressonância magnética funcional (fMRI), possibilitou melhor compreensão do processo da elaboração da memória a partir da monitoração de regiões atuantes durante tarefas específicas de memória.<sup>2</sup> O estudo e análise dos déficits de memória em animais laboratoriais e o comportamento de pacientes decorrentes de lesões por tumor, trauma, acidente vascular cerebral e cirurgias como a utilizada para o tratamento de distúrbios epiléticos, o desenvolvimento de tratamentos baseados em fármacos também fizeram grandes contribuições para a evolução expressiva dessa área de conhecimento científico, a neurociência.<sup>3,4,5</sup> As técnicas empregadas para o entendimento da neurofisiologia da memória têm sido cada vez mais específicas, baseando-se em estudos em âmbito bioquímico, molecular e, inclusive, genético, no qual se constatou a maior contribuição para as correlações fenotípicas entre a inteligência e algumas dimensões da personalidade.<sup>6</sup> São tantos os estudos e constantes descobertas sobre o tema, que se torna cada vez mais difícil acompanhar as inúmeras publicações estrangeiras constantemente. Este trabalho visa, então, a auxiliar os leitores no conhecimento atualizado sobre a formação da memória de longo prazo.

### A MEMÓRIA: CONCEITOS

Entre as características do sistema nervoso, a memória, uma propriedade dos animais e, em particular dos seres humanos, é considerada uma das mais instigantes e que desperta curiosidade em torno de seu funcionamento.<sup>7</sup> É definida por ser a capacidade de reter e armazenar informações adquiridas, possibilitando alteração no comportamento com base na experiência ao longo da vida.<sup>4</sup> A memória humana possui duas amplas categorias – a declarativa (ou explícita) e a não declarativa (ou implícita). A memória declarativa, objetivo da exposição deste artigo, está associada à rememoração consciente de fatos, conceitos e eventos; a não declarativa opera no inconsciente.<sup>3</sup> Fisiologicamente, é possível dividir essa memória declarativa em duas formas, de acordo como a informação foi armazenada, temporariamente (memória de curto prazo) ou por um tempo mais prolongado (memória de longo prazo).<sup>8</sup> Essa divisão é uma difícil questão de estabelecimento, já que o limite temporal entre as memórias de curta e longa duração é impreciso; a primeira pode ser estabilizada algumas vezes, sob a forma mais duradoura de longa duração, um processo chamado consolidação.<sup>1,8</sup> Então, como estabelecer o “momento” em que uma memória de curta duração passa a ser de longa duração? E quais são os dispositivos necessários para a formação dessa memória de longa duração?

### A SINAPSE E A SUA CARACTERÍSTICA ADAPTATIVA

Sabe-se que a plasticidade neural, uma qualidade adaptativa do sistema nervoso, consiste na capacidade de desenvolver alterações perduráveis da função sináptica com o objetivo de prolongar ou facilitar a transmissão de um estímulo através da geração de traços de memória que consistem em novas conexões neurais, formando uma via “marcada” por determinado estímulo.<sup>1</sup> Dessa forma, as

\*Acadêmico (quartanista) da Faculdade de Medicina de Barbacena,mg.

\*\*Profa. Adjunto do Departamento de Fisiologia e do Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS.

Endereço para correspondência:  
Gustavo Camargo Silvério  
Rua Tupis 122  
Montes Claros,mg  
CEP 39.401-068  
E-mail: gustavosilverio@hotmail.com

sinapses não são estáticas, podendo modificar-se com o objetivo de tornar compatível a sua resposta com a sua atividade; uma condição possível graças às propriedades estruturais e moleculares que possibilitam tornar a força sináptica mais forte.<sup>9</sup>

Os dispositivos que permitem fortalecer a sinapse são diversos, porém resumem-se em alterações no terminal pré-sináptico ou na membrana pós-sináptica.<sup>10</sup> Isso porque o tamanho do potencial sináptico que é produzido pelo neurônio pré-sináptico depende de vários fatores, que vão desde o número de contribuições sinápticas numa conexão sináptica, a quantidade de neurotransmissor que é liberada a cada sinapse, o tamanho da corrente resultante a cada sinapse, até as propriedades elétricas da célula pós-sináptica.<sup>9</sup> Também deve ser considerado que os eventos elétricos no terminal pré-sináptico dependem da participação dos canais de íons voltagem dependentes, das características da estrutura sináptica e suas variações, assim como das características moleculares e suas diferenças.<sup>11</sup> Algumas dessas características das propriedades estruturais pré-sinápticas incluem: o número de zonas ativas por sinapses – local onde há liberação de vesículas com neurotransmissores – quanto mais alto for o número dessas zonas ativas, maior será a capacidade da terminação pré-sináptica de liberar vesículas sinápticas; a densidade de canais de  $Ca^{2+}$  e maior liberação de vesículas sinápticas; o tamanho das vesículas sinápticas que, quando aumentado, satisfaz a exigência da célula pós-sináptica, ativando-se com um número menor de vesículas sinápticas; o espaço entre as vesículas facilmente liberáveis e os canais de  $Ca^{2+}$ . Estando o canal de  $Ca^{2+}$  aproximadamente associado a essas vesículas, um número reduzido desses canais abertos é necessário para disparar o evento de fusão de vesículas facilmente liberáveis.<sup>9</sup> Quanto à característica molecular que influencia a força da sinapse, pode-se citar a diferença na afinidade do receptor de  $Ca^{2+}$ , um mecanismo que permita a elevação rápida e uniforme de  $Ca^{2+}$  para o desencadeamento da fusão das vesículas.<sup>12</sup>

Esses fatores são capazes de gerar mudanças no potencial de ação pré-sináptica, afetando a liberação de neurotransmissores por alterar a entrada de íons  $Ca^{2+}$  pelos canais de  $Ca^{2+}$  voltagens dependentes.<sup>11</sup> Quando a duração do potencial de ação pré-sináptico está prolongada, ocorre longa entrada de íons  $Ca^{2+}$  e conseqüente aumento na liberação de neurotransmissores com destino aos receptores no terminal pós-sináptico.<sup>9</sup>

### OS ESTÍMULOS REPETIDOS E SUAS VIAS ESPECÍFICAS DE ATIVAÇÃO

O treinamento repetido, uma repetição de estímulos sensibilizadores por uma hora e trinta minutos, pode induzir a sensibilização de longo prazo, gerando uma memória mais persistente.<sup>3</sup> Essa sensibilização consiste em

um mecanismo de base molecular no qual as alterações na conexão sináptica derivam da ativação de genes durante a passagem da memória em curto prazo para a de longo prazo e da síntese de proteínas.<sup>3</sup> Para isso, basta a repetição de um único estímulo para sensibilizar os receptores na membrana da célula e provocar o aumento intracelular do segundo mensageiro adenosina-monofosfato-cíclico (AMPC) necessário à ativação da cascata de proteína quinase.<sup>13</sup> Com isso, genes CREB1 permitem a ocorrência de uma transcrição aumentada do ácido ribonucleico (RNA, de *ribonucleic acid*) e síntese de novas proteínas específicas com o intuito de aumentar os contatos sinápticos.<sup>6</sup> Esse é um lento e frágil processo, já que a plasticidade neural exige verdadeiras mudanças estruturais e funcionais nas sinapses para a consolidação da memória.<sup>8,13,14,15</sup>

Como resultado de alterações na transmissão sináptica ocorridas na sensibilização, os traços de memória são desenvolvidos com o intuito de estabelecerem-se novas vias capazes de serem ativadas pela mente pensante, no sentido de reproduzir as memórias.<sup>1</sup> Esses “traços” comprovam que a memória de longo prazo é resultado de verdadeiras modificações estruturais nas sinapses a partir de mecanismos que amplificam ou suprimem a memória, obedecendo a especificidade em que houve a sua aquisição.<sup>16,17</sup> Ou seja, por exemplo, um sinal extracelular como o “gosto” (da gustação) pode ativar cascatas específicas de segundos mensageiros e enzimas como a 1,2-quinase-sinal-regulada (ERK1-2) no córtex insular, culminando na modulação da expressão gênica para a codificação de uma memória de longo prazo de um novo determinado sabor, assim como o sistema de audição é o protagonista no estabelecimento de traços de memória corticais em músicos para o molde de melodias.<sup>18,19,20</sup>

### A POTENCIALIZAÇÃO EM LONGO PRAZO: UM MODELO DE ESTÍMULO PERSISTENTE

Uma forma mediada por aumento da eficácia sináptica, a potencialização em longo prazo (LTP, de *long-term potentiation*), envolve mudanças tanto pré quanto pós-sinápticas, podendo durar horas ou semanas.<sup>10</sup> Essa potencialização engloba todos os mecanismos até agora citados no texto, constituindo um importante dispositivo para a fixação da memória. Na LTP, neurotransmissores aminoácidos excitatórios atuam em receptores não-NMDA (não-N-metil-D-aspartato), promovendo o aumento da amplitude de ação dos potenciais propagantes ou a fosforilação de substratos protéicos necessários para alterações duradouras na eficácia sináptica.<sup>21,22,23</sup> Há hipóteses de que, entre as modificações pós-sinápticas, o aumento do número de receptores não-NMDA auxilie na LTP.<sup>24</sup>

A importância desses receptores no mecanismo da LTP na formação da memória de longo prazo foi observada com mais profundidade a partir do desenvolvimento

de fármacos atuantes em receptores NMDA. Num estudo realizado na Universidade de Göttingen (Alemanha), homens sadios foram tratados com o 1-amino-3,5-dimetiladantano-hidroclorido, um fármaco de natureza antagonista não-competitivo em receptores NMDA. Esse fármaco produziu consideráveis decaídas no desempenho para o reconhecimento de objetos, demonstrando que existe uma relação funcional entre a atividade dos receptores NMDA e o desempenho para o reconhecimento de objetos.<sup>25</sup>

## A CONSTRUÇÃO DA MEMÓRIA DE LONGO PRAZO: A SUA FORMAÇÃO

Unindo todas as formas que aumentam a eficácia da transmissão sináptica, é possível compreender como ocorre a construção da memória de longo prazo (MLP), que depende da ligação de neurotransmissores a receptores específicos para dar início a uma cascata de reações bioquímicas. Como esses neurotransmissores são a chave para produzir efeitos favoráveis na formação da MLP, o glutamato, quando ligado aos receptores do tipo metabotrópicos, AMPA (*alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid*) e NMDA, ativam a guanilil-ciclase, uma enzima celular. Essa enzima induz o aumento do segundo mensageiro guanidina-monofosfato-CÍCLICO (GMPc), que ativa a proteína quinase G, promotora da formação de óxido nítrico e monóxido de carbono.<sup>20</sup> Estes, por sua vez, amplificam a resposta potencializando a ação do glutamato tanto pré como pós-sináptico.<sup>19,20</sup>

O glutamato unido a seu receptor de membrana também é capaz de ativar a proteína quinase C, que favorece a transmissão glutamatérgica mantendo-a por pelo menos mais meia hora. Outras interações como a ligação glutamato-receptor NMDA e glutamato-receptor AMPA são capazes de prolongar a transmissão sináptica em mais três horas.<sup>13</sup> E para que esse estímulo recebido na membrana pós-sináptica firme a constituição de uma MLP, a proteína quinase A promove a ativação de proteínas nucleares do tipo CREB, dando início à transcrição de proteínas de adesão celular capazes de fortalecer as sinapses recém-estimuladas.<sup>26</sup> Terminando a aquisição de cada memória, os eventos subsequentes ao processo de ativação da CREB se estendem por até seis horas.<sup>13,15</sup> É interessante entender que o processo de consolidação da memória não é um evento de único momento, portanto, é repetido com a ativação subsequente das memórias.<sup>27</sup>

Todo esse processo de formação da MLP ocorre no hipocampo, em uma subárea hipocampal denominada CA1 e constituinte de um circuito integrado ao neocórtex vizinho (córtex entorrinal) e a duas subáreas hipocampais: o *gyrus dentatus* e a subárea CA3.<sup>28</sup> A subárea hipocampal CA1 projeta-se ao córtex entorrinal, formando um circuito reverberante funcionalmente ativo.<sup>29</sup> O córtex entorri-

nal emite e recebe fibras de vários núcleos da amígdala e do *septum* (ambos registram a cor emocional das memórias regulando a função hipocampal); do córtex pré-frontal ântero-lateral (essencial para a memória de trabalho manter-se sempre *online* durante o processamento da informação); do córtex parietal associativo; da maior parte do córtex sensorial. Dessa forma, CA1 está interligado a todas as regiões do cérebro e suas diversas regiões relacionadas, inclusive, com funções emocionais.<sup>13,29</sup> As interações funcionais entre o hipocampo e as áreas corticais relacionadas são de tal importância que quando modificadas pela deteriorização ou deficiência de transmissores, como ocorre na senilidade, estão associadas ao declínio das habilidades da memória.<sup>30</sup> O hipocampo, a amígdala e o córtex entorrinal, pré-frontal e parietal recebem também terminações de vias nervosas vinculadas às emoções, ao estado de consciência (alerta) e ao registro de estímulos que produzem ansiedade ou causam estresse.<sup>13</sup> Essas são as vias dopaminérgicas, noradrenérgicas, serotoninérgica e colinérgicas: todas derivadas de seus respectivos neurotransmissores, que são a dopamina, noradrenalina, serotonina (5-HT) e acetilcolina.<sup>31</sup> Os receptores 5-HT da via serotoninérgica, por exemplo, quando estimulados pela serotonina, acentuaram a sintonia desses neurônios diante a memorização.<sup>32</sup> Já a acetilcolina está relacionada com o aumento da síntese de FNC (fator neural de crescimento) e este com a consolidação de informações.<sup>14</sup> Essas vias moduladoras, quando ativadas por diversas experiências, dependendo do nível de emoção ou ansiedade, agem sobre suas estruturas-alvo por meio de seus receptores específicos, com efeito regulador da memória.<sup>13</sup>

A seqüência de processos bioquímicos na subárea hipocampal CA1 necessária para tornar as memórias “mais sólidas” contém etapas parecidas com as da potencialização de longo prazo, visto anteriormente como um modelo sináptico de memória.<sup>31,33</sup> Tal é a importância do hipocampo que, se removido bilateralmente dos lobos temporais, novas memórias não poderão ser armazenadas.<sup>10</sup> Porém, os neurofisiologistas acreditam que existem múltiplas formas de memória, cada uma mediada por distintas vias cerebrais. Mesmo que muitos complexos mecanismos já estejam entendidos, não há um consenso tanto para as diversas diferenças entre os tipos de memória como para as contribuições de alterações anatômicas específicas para cada tipo de memória.<sup>28</sup> O que se pode afirmar é que na subárea CA1 hipocampal ocorre tudo de acordo com as alterações perduráveis da função sináptica (“plasticidade”) na mesma estrutura, induzindo o remodelamento das sinapses, modificando a estrutura sináptica e adicionando novas sinapses com o intuito de aumentar a eficiência e o número de conexões estabilizadas.<sup>5,33</sup> A partir da complexidade dos mecanismos da memória de longo prazo e seu tempo gradual de formação, os estudos de imagem funcional em cérebro demonstraram que as alterações

internas visam a atingir uma estabilidade funcional que depende do transcorrer do tempo.<sup>34</sup> Na formação da memória de longo prazo, então, há diversos mecanismos envolvidos com a função moduladora e outros capazes de potencializar os estímulos e gerar condições para que, quando solicitada, a memória seja evocada.

## SUMMARY

Starting from an extensive bibliographic study about the long-term memory formation, the author intend to do a continuous education presenting the interesting theme and its progress by a synthetic way. This memory neurophysiological process of formation is broached in many favorable mechanisms for the stabilization of synaptic connections that permits memory become "more firms". This way, the article explain about the theme basing in the most recent specialized publications of neuroscience in the world, permitting us to understand how does long-term memory is formed and which factors contribute for this process.

**Key-words:** Memory; Hippocampus.

## REFERÊNCIAS

- Guyton AC, Hall JE. Memória. In: Guyton AC. Fisiologia humana e das doenças. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 222-6.
- Niki K. An FMRI Study on Time-Limited Role of the Medial Temporal Lobe in Long-Term Topographical Autobiographic Memory. *J Cogn Neurosci* 2002; 14: 500-7.
- Byrne JH. Aprendizagem e memória. In: Johnson LR. Fundamentos de fisiologia médica. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.668-77.
- Xavier GF. Memória: correlatos anátomo-funcionais. In: Nitri R, Caramelli P, Mansur LL, Editors. Neuropsicologia: das bases anatômicas à reabilitação. São Paulo: Clínica Neurológica, Hospital das Clínicas, FMUSP; 1996. p.107-29.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Mecanismos moleculares do aprendizado e da memória. In: Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neurociências: desvendando o sistema nervoso. 2a ed. Porto Alegre: Artmed; 2002. p. 775-807.
- Flint J. The genetic basis of cognition. *Brain* 1999; 122(11): 2015-32.
- Johnston D. A missing link? LTP and learning. *Science* 1997; 278: 401-2.
- Magila MC, Xavier GF. Modelos de sistemas de memória de longa duração em humanos. *Psic Teor Pesq* 1999; 15(1): 37-44.
- Atwood HL, Karunanithi S. Diversification of synaptic strength: presynaptic elements. *Nature Rev Neurosci* 2002; 3: 497-516.
- Willis Jr WD. O córtex cerebral e as funções superiores do sistema nervoso. In: Berne RM. Fisiologia. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A; 2000: 245-251.
- Bauer EP, Schafe GE, LeDoux JE. NMDA receptors and L-type voltage-gated calcium channels contribute to long-term potentiation and different components of fear memory formation in the lateral amygdala. *J Neurosci* 2002; 22(12): 5239-49.
- López JC. Cell biology of the neuron. *Nature Rev. Neurosci* 2002; 3(7): 490.
- Izquierdo I, Barros DM, Mello e Souza T, de Souza MM, Izquierdo LA, Medina JH. Mechanisms for memory types differ. *Nature* 1998; 393: 635-6.
- Woolf NJ, Milov AM, Schweitzer ES, Roghani A. Elevation of nerve growth factor and antisense knockdown of trkA receptor during contextual memory consolidation. *J Neurosci* 2001; 21(3): 1047-55.
- Teather LA, Packardmg, Bazan NG. Post-training cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibition impairs memory consolidation. *Learn Mem* 2002; 9(1): 41-7.
- Berman DE, Hazvi S, Neduva V, Dudai Y. The role of identified neurotransmitter systems in the response of insular cortex to unfamiliar taste: activation of ERK1-2 and formation of a memory trace. *J Neurosci* 2000; 20(18): 7017-23.
- Kirchhoff BA, Wagner AD, Maril A, Stern CE. Prefrontal-temporal circuitry for episodic encoding and subsequent memory. *J Neurosci* 2000; 20(16): 6173-80.
- Tervaniemi M, Rytönen M, Schröger E, Ilmoniemi RJ, Näätänen R. Superior formation of cortical memory traces for melodic patterns in musicians. *Learn Mem* 2001; 8(2): 53.
- Menzel R. Searching for the memory trace in a mini-brain, the honeybee. *Learn. Mem* 2001; 8(2): 53-62.
- Kemenes I, Kemenes G, Andrew RJ, Benjamin PR, O'Shea M. Critical time-window for NO-cGMP-dependent long-term memory formation after one-trial appetitive conditioning. *J Neurosci* 2002; 22(4): 1414-25.
- Ramírez-Amaya V, Balderas I, Sandoval J, Escobar ML, Bermúdez-Rattoni F. Spatial Long-Term Memory Is Related to Mossy Fiber Synaptogenesis. *J Neurosci* 2001; 21 (18): 7340-8.
- Kleppisch T, Wolfsgruber W, Feil S, Allmann R, Wotjak CT, Goebbels S et al. Hippocampal cGMP-Dependent Protein Kinase I Supports an Age- and Protein Synthesis-Dependent Component of Long-Term Potentiation But Is Not Essential for Spatial Reference and Contextual Memory. *J Neurosci* 2003; 23 (14): 6005-12.
- Yuan L, Adams JP, Swank M, Sweatt JD, Johnston D. Protein kinase modulation of dendritic K<sup>+</sup> channels in hippocampus involves a mitogen-activated protein kinase pathway. *J Neurosci* 2002; 22(12): 4860-8.
- Lent R. Pessoas com história: as bases neurais da memória e da aprendizagem. In: Lent R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência. São Paulo: Atheneu; 2001. p.587-617.
- Rammesayer TH. Effects of pharmacologically induced changes in NMDA-receptor activity on long-term memory in humans. *Brain* 2001; 8(1): 20-5.
- Taubenfeld SM, Wiig KA, Monti B, Dolan B, Pollonini G, Alberini CM. Fornix-Dependent Induction of Hippocampal CCAAT Enhancer-Binding Protein  $\beta$  and  $\beta$  Co-Localizes with Phosphorylated cAMP Response Element-Binding Protein and

## FATORES ASSOCIADOS AO ESTADO NUTRICIONAL NO ENVELHECIMENTO

- Accompanies Long-Term Memory Consolidation. *J Neurosci* 2001; 21 (1): 84-91.
27. Nader K, Schafe GE, LeDoux JE. The labile nature of consolidation theory. *Nature Rev Neurosci* 2000; 1(3): 216-9.
  28. Gusev PA, Alkon DL. Intracellular Correlates of Spatial Memory Acquisition in Hippocampal Slices: Long-Term Disinhibition of CA1 Pyramidal Cells. *J Neurophysiol* 2001; 86 (2): 881-99.
  29. Lörincz A, Buzsáki G. Two-Phase Computation Model Training Long-Term Memories in the Entorhinal-Hippocampal Region. *Ann New York Acad. Sci* 2000; 911: 83-111.
  30. Della-Maggiore V, Sekuler AB, Grady CL, Bennett PJ, Sekuler R, McIntosh AR. Corticolimbic interactions associated with performance on a short-term memory task are modified by age. *J Neurosci* 2000; 20(22): 8410-6.
  31. Alreja M, Wu M, Liu W, Atkins JB, Leranth C, Shanabrough M. Muscarinic tone sustains impulse flow in the septohippocampal GABA but not cholinergic pathway: implications for learning and memory. *J Neurosci* 2000; 20(21): 8103-10.
  32. Williams GV, Rad SG, Goldman-Rakic PS. The physiological role of 5-HT<sub>2a</sub> receptors in working memory. *J Neurosci* 2002; 22(7): 2843-54.
  33. Nimchinsky EA, Sabatini BL, Svoboda K. Structure and function of dendritic spines. *Annu. Rev. Physiol* 2002; 64: 313-353.
  34. Tyler WJ, Alonso M, Bramaham CR, Pozzo-Miller LD. From Acquisition to Consolidation: On the Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Hippocampal-Dependent Learning. *Learn Mem* 2002; 9(5): 224-37.