
Recebido: 02-01-2021 | Aprovado: 09-02-2021 | DOI: <https://doi.org/10.23882/NE2146>

A importância do equilíbrio entre flexibilidade e estabilidade neuronal na formação de memórias

The importance of the balance between neuronal flexibility and stability for memory formation

Sara Cesariny Calafate

VIB Center for Brain & Disease Research, KU Leuven, Department of Neuroscience
(sara.calafate@kuleuven.be)

Resumo: Os mecanismos neurobiológicos essenciais para a formação de memórias são ainda pouco compreendidos. No entanto, sabe-se que as sinapses, subcompartimentos neuronais essenciais para a transmissão de informação nas redes neuronais, são elementos imprescindíveis para este processo. Diferentes formas de plasticidade (hebbiano e homeostáticos) estão na base de modificações sinápticas que acontecem durante a formação de memórias. As interações destes mecanismos controlam o equilíbrio entre a flexibilidade e a estabilidade neuronal mantendo assim a sua atividade dentro de uma janela fisiológica. É, portanto, necessário conhecer melhor estes mecanismos de plasticidade e assim identificar que tipo de alterações nas unidades básicas deste sistema podem estar na origem de distúrbios do funcionamento do cérebro. Neste artigo, reflito sobre a potencial implicação destas alterações nas fases iniciais da doença de Alzheimer.

Palavras-Chave: doença de Alzheimer, memória, plasticidade hebbiana, plasticidade homeostática, redes neuronais, sinapse

Abstract: The neurobiological mechanisms behind memory formation remain unknown. Synapses are essential neuronal sub-compartments for the transmission of information within neuronal networks. Hebbian and homeostatic plasticity mechanisms, are two types of processes that play a role on synaptic modifications during the formation of memories. The interaction between these types of plasticity controls the balance between neuronal flexibility and stability to keep neuronal activity within a physiological window. Thus, it is important to better understand these mechanisms and identify the basic units of this system as they may be involved in the onset of neurological disorders. Here, I shed light on the impact of these mechanisms in the early phase of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, hebbian plasticity, homeostatic plasticity, memory, neuronal networks, synapse

Introdução

A memória é central no nosso dia a dia pois permite-nos lidar com o presente e planejar o futuro com base em experiências passadas. No entanto, ainda é pouco claro quais os mecanismos moleculares e celulares fundamentais envolvidos na formação de memórias, no seu armazenamento ou como estas são mantidas intactas por longos períodos de tempo. Devido à falta de compreensão destes mecanismos, torna-se difícil discriminar quais são as componentes deste sistema que falham no percurso das doenças neurodegenerativas onde há deterioração de certos tipos de memória. Um exemplo bem presente deste século é o caso da doença de Alzheimer em que a memória episódica, ou autobiográfica, é afetada (Sperling et al., 2010).

Nas últimas décadas tornou-se claro que, para formar memórias há modificações que têm que ocorrer nos neurónios (Poo et al., 2016). É, portanto, essencial estudar a natureza destas modificações para se perceber a base neurobiológica da formação de memórias. Os neurónios comunicam a partir dos seus terminais nervosos, mais precisamente através de estruturas chamadas sinapses. As sinapses têm propriedades estruturais, moleculares e elétricas que são dinamicamente modificadas durante aprendizagem e em resposta a estímulos sensoriais. Modificações destas propriedades, permite às sinapses organizar os neurónios em redes específicas e controlar a sua atividade.

Pode olhar-se para as redes neuronais estabelecidas através de sinapses como o substrato físico das memórias. O mecanismo de modificação plástica de propriedades sinápticas—plasticidade sináptica, mais estudado é o mecanismo da plasticidade hebbiana proposto por Donald Hebb em 1949 (Hebb, 1949). Este tipo de plasticidade, torna as sinapses mais ou menos eficientes permitindo que a transmissão de informação dentro das redes neuronais estabelecidas adquira uma dinâmica essencial para a execução de diversas funções cognitivas como, por exemplo, a criação e o armazenamento de memórias.

Desta forma, ao se alterar as propriedades das sinapses, abre-se uma janela de oportunidades para que desvios excessivos do ponto de estabilidade aconteça comprometendo a função neuronal. No entanto, o cérebro está equipado de mecanismos de *feedback nega-*

tivo – plasticidade homeostática, mantendo assim as alterações dentro de uma dinâmica fisiológica. Assim, pode dizer-se que a formação de memórias depende da interação entre a plasticidade hebbiana e homeostática, pois a primeira promove que a atividade neuronal se desvie do ponto de estabilidade e nova informação seja codificada, mas sempre sob o controlo de mecanismos que evitam o desvio excessivo neste sistema. Mais uma vez, os mecanismos fundamentais de plasticidade homeostática são pouco compreendidos.

Neste artigo, revejo alguns avanços na área da plasticidade sináptica hebbiana e homeostática. Embora não existam dados experimentais que provem que o desequilíbrio entre a interação da plasticidade hebbiana e homeostática estão na origem da perda de memória episódica nos estados primários da doença de Alzheimer, desenvolvo neste artigo também a seguinte perspectiva: Será que os mecanismos que salvaguardam a *performance* neuronal, neste caso os mecanismos homeostáticos, estão danificados na doença de Alzheimer perdendo-se assim o equilíbrio entre a plasticidade hebbiana e homeostática?

Engrama: O substrato físico da memória

A ideia de que as memórias são armazenadas como modificações duradouras nos neurónios foi introduzida por Richard Semon no século XX. Semon definiu o termo *engram* (engrama) como “...the enduring though primarily latent modifications in the irritable substance produced by a stimulus...”. Portanto, pode referir-se ao engrama como o conjunto de neurónios que sofre alterações do nível químico após um estímulo, levando assim a que memórias sejam armazenadas e, portanto, representam o substrato físico da memória.

No entanto, provar a existência do engrama ou dos mecanismos neuronais envolvidos na formação deste, tornou-se desafiante. Os neurónios estabelecem diversas conexões entre si através de sinapses, por onde a informação é transmitida. Estas conexões sinápticas podem ser estabelecidas entre zonas do cérebro bastante distantes. Por exemplo, o córtex entorrinal estabelece conexões sinápticas com diversas sub-regiões do hipocampo que, por sua vez, estabelece conexões sinápticas com o córtex pré-frontal. Numa publicação

recente do laboratório do Doutor Susumu Tonegawa, os autores demonstraram, usando o murganho como modelo animal, que para que a formação e consolidação de memórias episódicas ocorra, é preciso que o fluxo de informação entre estas regiões do cérebro ocorra de forma bastante precisa e que, portanto, os engramas sejam estabelecidos entre diferentes regiões do cérebro através destas conexões sinápticas (Kitamura et al., 2017).

Assim pode-se questionar como vão os neurónios ser especificamente selecionados para pertencer ou não a um engrama e, desta forma, codificar uma memória? Apenas algumas décadas mais tarde ao termo engrama ser introduzido, em meados do século XX, Donald Hebb propôs uma ideia que nos ajuda a entender esta questão: “neurons that fire together, wire together”. Esta hipótese sugere que, se um grupo de neurónios interconectados através de sinapses forem simultaneamente ativados durante um estímulo, sofrem modificações de longa duração ao nível das suas sinapses e passam a fazer parte de uma rede neuronal que codifica a respetiva informação associada ao estímulo.

Desta forma, o trabalho de Semon e Hebb contribuiu para a construção teórica da ideia de engrama como o substrato de memória. No entanto, ainda é pouco claro a relação entre os mecanismos de plasticidade sinápticos e a formação de memórias. Portanto, para se perceber como as memórias são formadas é, em primeiro lugar, essencial entender os mecanismos neuronais que estão na base das modificações sinápticas. Tirando partido de novas tecnologias está a começar a desvendar-se a base neurobiológica do engrama (Josselyn & Tonegawa, 2020).

Plasticidade sináptica de longa duração: flexibilidade sináptica

Enquanto que os neurónios são o motor computacional do cérebro, as sinapses atuam como conversores de informação (Abbott & Regehr, 2004). As sinapses conduzem e filtram a informação transmitida entre diferentes neurónios de diversas formas que é essencial para criar fluxos de informação necessários para a formação de memórias. Dois dos fatores essenciais para que isso aconteça são o facto de no cérebro existirem

diferentes tipos de sinapses e a capacidade das sinapses modificarem as suas propriedades após atividade neuronal.

Durante os processos de formação de memória, as modificações sinápticas podem ser de longa duração – plasticidade sináptica de longa duração. A plasticidade sináptica de longa duração afeta a eficiência da transmissão de sinais entre neurónios durante longos períodos de tempo (desde horas a anos). Estas modificações podem tornar as sinapses mais ou menos eficientes – potenciação ou depressão de longa duração, respetivamente (Malenka et al., 2004). A potenciação sináptica de longa duração fortalece a transmissão sináptica entre neurónios, e pode ser desencadeada quando há uma estimulação de alta frequência durante um período curto. Por outro lado, a depressão sináptica de longa duração pode ser alcançada quando existe uma estimulação de baixa frequência durante um longo período de tempo, levando a que a comunicação sináptica através dessas sinapses fique enfraquecida. Desta forma, a sinapse pode ser vista como um elemento que sofre modificações com o objetivo de tornar os circuitos neuronais flexíveis e, portanto, capazes de criar propriedades emergentes essenciais para a formação de memórias.

O hipocampo tem sido, nas últimas décadas, o modelo neuronal favorito para o estudo da potenciação sináptica de longa duração. Isto deve-se, por um lado, porque o hipocampo é uma zona do cérebro fortemente envolvida na formação de memórias, por outro lado, pela sua anatomia e a possibilidade de estudar a sua atividade *ex-vivo*. O hipocampo é constituído pelo giro dentado e o cornu de Ammon (CA) e, este último, é subdividido em CA1, CA2 e CA3. Os neurónios piramidais (que libertam glutamato) da CA3 projetam os seus axónios, que se organizam em fibras (colaterais de Schaffer) e formam sinapses com os neurónios piramidais da zona CA1.

Após a preparação de fatias de hipocampo, usando métodos de eletrofisiológicos, é possível estimular eletricamente este conjunto de axónios e medir a resposta a este estímulo dos neurónios piramidais na área CA1. Quando uma estimulação de alta frequência e curta duração como, por exemplo, a estimulação tetânica é aplicada nas colaterais de Schaffer, as

sinapses do microcircuito CA3-CA1 fortalecem-se. Após um estímulo elétrico, glutamato (neuro-transmissor excitatório) é libertado dos terminais sinápticos dos neurónios piramidais CA3, ativando os recetores α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic (AMPA) levando à despolarização dos neurónios piramidais da zona CA1. Em condições normais, os recetores N-methyl-D-aspartate (NMDA) estão inativados, mas após a estimulação tetânica, o neurónio está suficientemente despolarizado levando à ativação dos recetores NMDA que são permeáveis a sódio e cálcio. A ativação dos recetores NMDA leva a que haja indução de potenciação de longa duração e, se após, esta indução um estímulo individual for aplicado a amplitude da resposta detetada nos neurónios piramidais da zona CA1 será maior.

Desta forma, a rede organizada de neurónios pode manter-se conectada durante longos períodos de tempo e pode ser reativada mais tarde.

Plasticidade homeostática: estabilidade sináptica

Homeostase refere-se a um conjunto de mecanismos compensatórios que têm como objetivo manter qualquer célula constituinte dos diferentes órgãos dentro de um regime dinâmico e fisiológico que permita o funcionamento ótimo do sistema a que pertence. Um exemplo de mecanismo homeostático é o controlo da temperatura do corpo. Independentemente da temperatura do meio ambiente, o corpo é capaz de manter a temperatura constante de cerca de 37°C. No campo das neurociências, o conceito de plasticidade homeostática engloba os processos que mantêm os níveis de atividade neuronais estáveis.

Os neurónios são células pós mitóticas tendo, assim, que viver durante várias décadas sem serem substituídas. Pelo contrário, as moléculas constituintes dos neurónios têm de ser constantemente substituídas para assegurar a capacidade de resposta neuronal ao longo da vida dos neurónios e do estado neuronal em que estes se encontram. Por exemplo, durante processos neuronais como a neurogênese, migração neuronal, maturação dos circuitos neuronais e assim como durante os períodos de indução de plasticidade neuronal, é necessário que os neurónios sofram constante modificações a nível morfológico mas também a nível mo-

lecular que alterem a sua atividade. Durante estes processos, a maquinaria celular que controla o potencial de membrana (por exemplo, canais na membrana que são responsáveis pelo transporte de iões) e a composição de neurotransmissores do neurónio (excitatório, inibitório e/ou neuro-modulatório) são alvo de extensas modificações para que os neurónios executem as suas funções.

A primeira evidência de plasticidade homeostática sináptica foi obtida através de manipulação prolongada da atividade neuronal utilizando neurónios em cultura. Os neurónios de rato recém-nascido podem ser dissociados e mantidos em cultura durante, aproximadamente, três semanas. Este tipo de ferramenta pode ser utilizada, não só, para estudar diferentes aspetos de desenvolvimento do neurónio, mas também, a sua atividade assim que estes maturam. Num elegante estudo, Gina Turrigiano e os seus colegas, inibiram a atividade neuronal bloqueando os canais de sódio dependentes da voltagem utilizando a tetrodotoxina (TTX). Enquanto que nas primeiras 24 horas a transmissão sináptica e, por sua vez, a atividade neuronal é mitigada, após 48 horas é observada um aumento da amplitude dos eventos sinápticos mediados por recetores AMPA. Este estudo indica que, em resposta à diminuição da atividade neuronal pela ação do TTX, há compensação e, portanto, neste caso um fortalecimento da transmissão sináptica através do aumento do número de recetores AMPA (Turrigiano, Leslie, Desai, Rutherford, & Nelson, 1998).

Interação da plasticidade hebbiana e homeostática: equilíbrio flexibilidade/estabilidade

Durante a formação de memórias, a atividade sináptica desvia-se do ponto de estabilidade. Embora possa parecer contraditório, é necessário que a plasticidade neuronal homeostática interaja com a plasticidade sináptica hebbiana para manter a potenciação ou depressão das sinapses dentro de uma janela fisiológica. Enquanto que a plasticidade hebbiana induz modificações que potenciam ou enfraquecem sinapses, a plasticidade sináptica homeostática atenua as modificações excessivas induzidas podendo assim interferir com a formação de memórias.

Se as propriedades destes mecanismos estiverem

desreguladas, a formação de memórias fica comprometida. Por exemplo, imagine-se o caso em que os mecanismos de plasticidade homeostática estão desregulados. Se nestas condições houver um aumento da atividade neuronal em resposta a um estímulo que induz potenciação de sinapses, e não houver compensação negativa, os circuitos neuronais podem entrar num estado de hiperatividade, podendo originar descargas epileptiformes. Por outro lado, se um neurónio entra em estado hipoativo, as sinapses tornam-se silenciosas podendo mesmo ser eliminadas, diminuindo assim a capacidade destes neurónios em contribuir para a formação de novas memórias. Por outro lado, se houver uma atividade excessiva dos mecanismos de plasticidade homeostática, estes podem levar a que as modificações induzidas através dos mecanismos de plasticidade hebbiana sejam eliminadas e desta forma não é possível formar novas memórias. Isto significa que, a plasticidade homeostática pode representar uma interferência, ou ruído, para a formação de novas memórias, no caso destes mecanismos estarem desregulados.

Embora tenham passado duas décadas desde a descoberta da renormalização de sinapses após a alteração de atividade neuronal, ainda não é compreendido como é que estes dois mecanismos coexistem para estabelecer um equilíbrio entre flexibilidade e estabilidade de circuitos neuronais. Um aspeto chave nesta interação pode ser a escala temporal a que estes processos são implementados. Enquanto que a plasticidade sináptica hebbiana é um processo local e rápido (entra em vigor numa escala de minutos), a plasticidade sináptica homeostática é global e mais lenta (ocorre ao longo de dias) (Turrigiano, 2017).

Alterações sinápticas na doença de Alzheimer: desequilíbrio de plasticidade hebbiana e homeostática

O início da doença de Alzheimer caracteriza-se pelo aparecimento de sintomas de alteração de um tipo específico de memória, a memória episódica. Antes de qualquer sintoma ser detetado, ocorrem alterações a nível molecular que se pensa ser o gatilho de uma cascata de eventos neurodegenerativos que, mais tarde, originam então défice cognitivo. Esta doença é caracterizada, a nível macromolecular, pela agregação

de duas proteínas. A proteína precursora da amiloide (APP), dá origem a um fragmento com propriedades propensas para agregação – o péptido amiloide-beta ($A\beta$). Este péptido agrega inicialmente no córtex, seguindo-se zonas límbicas e também o hipocampo. No entanto, a $A\beta$ não é a única proteína que agrega e que terá funções tóxicas nesta doença. Após o início da agregação da $A\beta$, segue-se a agregação da proteína Tau, começando no córtex entorrinal e no hipocampo, seguindo-se o córtex (Jucker & Walker, 2013). A interação entre estes dois tipos de agregados proteicos não é bem compreendida de momento, mas há indicações experimentais de que agregados de $A\beta$ potenciam as propriedades tóxicas dos agregados de Tau.

Durante a última década, têm sido reportados diversos modos de ação tóxica destes agregados com implicações para a função fisiológica neuronal. No entanto, é uma doença multifatorial e estudos recentes indicam que a alteração dos diversos componentes do sistema nervoso, desde os neurónios até ao sistema inflamatório, podem modificar o risco da iniciação da doença de Alzheimer mas também a progressão desta (De Strooper & Karran, 2016; Karch & Goate, 2015). Neste capítulo, desviarei a atenção para o impacto dos agregados de $A\beta$ na atividade neuronal em estados iniciais da doença.

Estudos recentes revelam que pacientes da doença de Alzheimer, que estão em estado pré-clínico (pacientes que ainda não manifestam os sintomas da doença), já apresentam alterações da atividade neuronal. Leituras eletrofisiológicas nestes pacientes demonstram um aumento da atividade neuronal que se traduz num padrão epilético, no entanto, normalmente não é detetado porque é um estado epilético não-convulsivo (Lam et al., 2017; Vossel et al., 2013). Para além destas observações em humanos, modelos animais que desenvolvem agregação de $A\beta$ no cérebro, apresentam também padrões de actividade neuronal exacerbada (Busche et al., 2008; Palop & Mucke, 2010). No entanto, a doença manifesta-se apenas vários anos mais tarde.

Estas observações indicam que existe um período de incubação sem sintomas — o estado pré-clínico, onde mecanismos de plasticidade sináptica homeostática estão, potencialmente a tentar combater os danos cria-

dos na atividade neuronal pela presença de agregados de A β . Enquanto que, numa fase inicial, o cérebro consegue compensar estas alterações e os sintomas não são evidentes, a exposição a agregados de A β é crónica e aumenta ao longo do tempo. Isto indica que a desregulação neuronal aumenta, levando a que os mecanismos homeostáticos que diminuem a atividade neuronal sejam exacerbados e afetem a função dos neurónios. Nesta altura, já poderá ser induzido o silenciamento excessivo dos circuitos neuronais. Assim, o recrutamento crónico de mecanismos homeostáticos,

leva a que os circuitos neuronais deixem de ter a capacidade de implementar mecanismos de plasticidade hebbiana como a potenciação ou depressão de longa duração e não consiga formar novas memórias.

Em modo de conclusão, é necessário investigar e entender os aspetos fundamentais dos mecanismos de plasticidade que controlam funções neuronais básicas, pois a desregulação dos mesmos pode estar na origem da transição de um estado pré-clínico para um estado manifestação de doenças como é o caso da doença de Alzheimer.

Referências

- Abbott, L. F., & Regehr, W. G. (2004). Synaptic computation. *Nature*, *431*(7010), 796–803. <https://doi.org/10.1038/nature03010>
- Busche, M. A., Eichhoff, G., Adelsberger, H., Abramowski, D., Wiederhold, K.-H., Haass, C., ... Garaschuk, O. (2008). Clusters of Hyperactive Neurons Near Amyloid Plaques in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Science*, *321*(5896), 1686–1689. <https://doi.org/10.1126/science.1162844>
- De Strooper, B., & Karran, E. (2016). The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell*, *164*(4), 603–615. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.056>
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior. A Neuropsychological Theory*. New York: John Wiley & Sons.
- Josselyn, S. A., & Tonegawa, S. (2020). Memory engrams: Recalling the past and imagining the future. *Science*, *367*(6473). <https://doi.org/10.1126/science.aaw4325>
- Jucker, M., & Walker, L. C. (2013). Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*, *501*(7465), 45–51. <https://doi.org/10.1038/nature12481>
- Karch, C. M., & Goate, A. M. (2015, January). Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological Psychiatry*, Vol. 77, pp. 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.006>
- Kitamura, T., Ogawa, S. K., Roy, D. S., Okuyama, T., Morrissey, M. D., Smith, L. M., ... Tonegawa, S. (2017). Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science*, *356*(6333), 73–78. <https://doi.org/10.1126/science.aam6808>

-
- Lam, A. D., Deck, G., Goldman, A., Eskandar, E. N., Noebels, J., & Cole, A. J. (2017). Silent hippocampal seizures and spikes identified by foramen ovale electrodes in Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, *23*(6), 678–680. <https://doi.org/10.1038/nm.4330>
- Malenka, R. C., Bear, M. F., Abraham, W., Bear, M., Abraham, W. C., Williams, J. M., ... Malinow, R. (2004). LTP and LTD. *Neuron*, *44*(1), 5–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.012>
- Palop, J. J., & Mucke, L. (2010). Synaptic depression and aberrant excitatory network activity in alzheimer's disease: Two faces of the same coin? *NeuroMolecular Medicine*, *12*(1), 48–55. <https://doi.org/10.1007/s12017-009-8097-7>
- Poo, M., Pignatelli, M., Ryan, T. J., Tonegawa, S., Bonhoeffer, T., Martin, K. C., ... Stevens, C. (2016). What is memory? The present state of the engram. *BMC Biology*, *14*(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12915-016-0261-6>
- Sperling, R. A., Dickerson, B. C., Pihlajamaki, M., Vannini, P., LaViolette, P. S., Vitolo, O. V., ... Johnson, K. a. (2010). Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease. *Neuromolecular Medicine*, *12*(1), 27–43. <https://doi.org/10.1007/s12017-009-8109-7>
- Turrigiano, G. G. (2017). The dialectic of Hebb and homeostasis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *372*(1715), 20160258. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0258>
- Turrigiano, G. G., Leslie, K. R., Desai, N. S., Rutherford, L. C., & Nelson, S. B. (1998). Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature*, *391*(6670), 892–896. <https://doi.org/10.1038/36103>
- Vossel, K. A., Beagle, A. J., Rabinovici, G. D., Shu, H., Lee, S. E., Naasan, G., ... Mucke, L. (2013). Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurology*, *70*(9), 1158–1166. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.136>