

MEMÓRIA

Jacinto Azevedo*, JM Soares-Fortunato**, Amândio Rocha-Sousa***

Resumo

A presente dissertação pretende rever os vários tipos de memória, a sua formação, o seu substracto neuroanatômico, celular e molecular:

A discussão em torno da memória é vasta. Esta pode ser definida como a função que permite ao organismo codificar, armazenar e recordar informação vinda do meio e que lhe é potencialmente útil. Falar de memória é, neste trabalho, falar de cognição, na medida em que a memória subjaz ao pensamento nas suas mais elevadas orquestrações. Porém, a memória tem origens longínquas no tempo, não se retendo somente à cognição como hoje a tentamos entender.

O modo como o "input" sensorial é codificado desde circuitos reverberantes até representações neurais é ainda em grande parte desconhecido. Sugere-se a existência de proteínas cujas diferentes formas conformacionais tenham a capacidade de armazenar informação, sendo da interacção entre estas e a restante estrutura neural que "nascem" as memórias. Múltiplos factores neuronais e hormonais intervêm na formação desta capacidade.

Key-words: Memória: curto, médio e longo prazo; Sinaptogénese; Potenciação a longo prazo; Proteínas adesivas.

Great in this force of memory, excessive great, oh my God; a large and boundless chamber! Who ever sounded the bottom thereof?... there for in the mind too strait to contain itself... and men of abroad to admire the heights mountains, the mighty billows of the sea, the broad tides of the rivers, the compass of the ocean, and the circuits of the stars, and pass themselves by...

...yet not these alone loss the immeasurable capacity of my memory retain. Here also is all, learnt of the liberal sciences and as yet unforgotten; removed as it were to some inner place, which is yet no place: nor are they the images thereof, but the things themselves... like a voice fixed on the hear... it might be recalled, as if it sounded, when it no longer sounded...

*St. Augustine Confessions
Circa 397 J.M. Dent & Sons Ltd. London, 1907.*

INTRODUÇÃO

Cada ser vivo está em constante interacção com o meio exterior. São as pressões selectivas que levam à evolução dos seres e das suas capacidades.

A memória é uma função importante que permite ao organismo codificar, armazenar e recordar informação vinda do meio e que lhe é potencialmente útil. Ela é uma das capacidades que permite ao ser vivo uma adaptação ao meio ao permitir-lhe aumentar o conhecimento do mesmo.

Logo de início é necessário distinguir *memórias filogenéticas* de *memórias ontogenéticas*. Circuitos que armazenam informação inata, como por exemplo circuitos para funções autónomas são referidos como memórias filogenéticas, enquanto que aqueles que armazenam informação experimental são referidos como memórias ontogenéticas¹ (quando se referir memória isoladamente queremos dizer memória ontogenética).

Geralmente, a memória é perspectivada

* Aluno da FMUP.

** Regente de Fisiologia na FMUP.

*** Assistente de Fisiologia na FMUP.

como uma função unitária sendo associada com a capacidade de recordar factos e acontecimentos. Todavia existem várias formas de memória, cada uma dependendo de diferentes conjuntos de estruturas do sistema nervoso central (SNC)².

TIPOS DE MEMÓRIA

A memória é dividida em: *memória de trabalho*, *memória a longo prazo* e *memória de longa duração* (Fig. 1).

A primeira, também referida como *memória a curto prazo*, é a capacidade cognitiva que nos permite manter activa uma quantidade limitada de informação (cerca de 5 a 9 itens) por um curto período de tempo (poucos segundos), é rapidamente substituída.

Parece ter duas funções: armazenar material que iremos usar dentro de poucos segundos; servir como portal para a memória a longo prazo.

A segunda é dividida em declarativa (memória de factos e episódios; implica que essas informações estejam acessíveis à consciência e que sejam possíveis de declarar) e processual (relacionada com capacidades, hábitos, associações emocionais, reflexos condicionados)². A memória a longo prazo parece funcionar como um ficheiro de duração e capacidade quase ilimitada. Existem ainda autores que fazem referência a outro tipo de memória, a memória de longa duração: memórias que estão presentes até ao final da vida.

Estas formas de memória estão relacionadas com a experiência e têm a sua expressão mais complexa no Homem. A memória parece ser um elemento chave na transformação da sensação em cognição.

É importante realçar que do mesmo modo que em situações da vida real controlamos diferentes sistemas combinando vários movimentos dos globos oculares, também combinamos diferentes tipos de memória na aprendizagem.

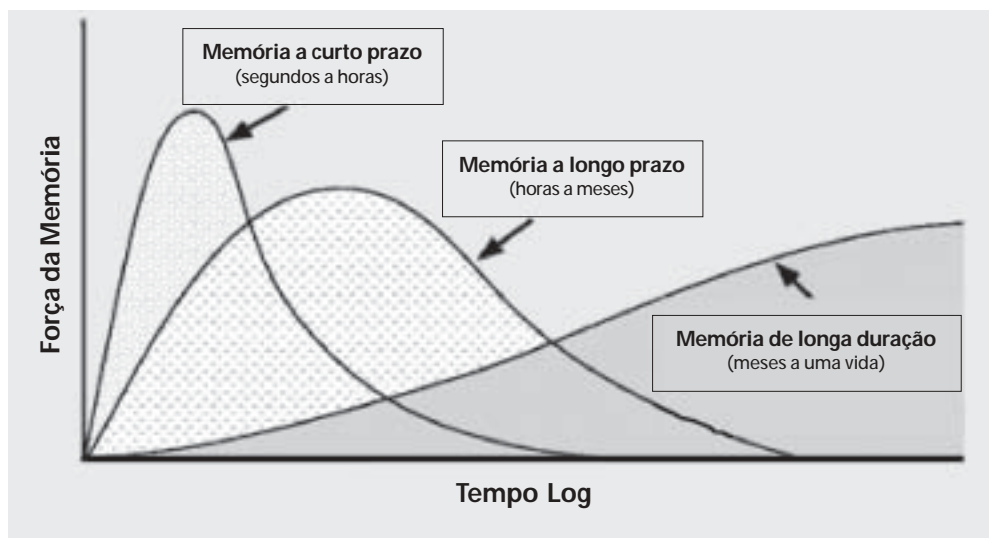


Figura 1 - Fases na formação da memória (adaptado da ref. 2).

Estudos sobre a memória e a plasticidade neuronal apoiam a hipótese de Pilzecker que defende que a consolidação de memórias recentes para memórias a longo prazo é dependente do tempo³. Também sugerem que a memória a curto prazo e a memória a longo prazo não estão ligadas em série. Existem drogas que bloqueiam selectivamente a memória a curto prazo e a longo prazo sugerindo que as fases da formação da memória dependentes do tempo são baseadas em processos independentes actuando em paralelo. A memória de longa duração envolve a interacção de vários sistemas cerebrais numa reorganização e estabilização de conexões.

SUBSTRACTO NEUROANATÓMICO

A memória é uma capacidade presente em várias estruturas do SNC. Diferentes regiões cerebrais processam diferentes tipos de memória^{4,5}. Existe, no entanto, uma tendência histórica para associá-la com o hipocampo cuja lesão prejudica a formação da memória de factos e episódios, não alterando, todavia, a memória de capacidades e procedimentos.

A FORMAÇÃO DA MEMÓRIA: BREVES APONTAMENTOS HISTÓRICOS

A memória é uma função que está presente numa grande variedade de espécies animais, o que revela a capacidade adaptativa evolutiva desta função. O desvendar dos mecanismos que estão subjacentes à formação da memória é um ponto fulcral para a compreensão das actividades cognitivas.

Willer e Pilzecker sugeriram, há mais de um século, que novas memórias se formariam lentamente ao longo do tempo. Desde então, têm-se desenvolvido vários estudos na tentativa de descobrir as influências hormonais e neurais do processo, assim como, os mecanismos celulares e moleculares².

A hipótese da formação da memória foi retomada mais tarde por Hebb e Gerard que propuseram que a estabilização da actividade neural reverberante (memória a curto prazo) produz a memória a longo prazo, e que apenas esta requer síntese proteica.

Análises recentes sugerem que a formação da memória poderá envolver uma reorganização, dependente do tempo, das representações cerebrais⁶. O hipocampo e estruturas anatomicamente relacionadas estão envolvidas no processo, podendo funcionar como *locus* para alterações neurais transitórias que influenciam o estabelecimento de memórias a longo prazo (não são certamente os únicos locais onde tal ocorre). Além disso, estas estruturas estão em interacção com o neocórtex e outras regiões de modo a estabelecer ligações entre elas e possibilitar o reforço e reorganização dessas conexões, assim como, para organizar e reorganizar a informação que se está a processar².

ESTRUTURA PROTEICA: O SUBSTRACTO PRIMÁRIO PARA A MEMÓRIA

A motilidade da estrutura proteica, a existência de estados conformacionais discretos e vários modos de organização proteica supramolecular, podem ser uma das bases da plasticidade neural, tendo um papel importante na memória de trabalho e memória a longo prazo⁷.

As enzimas e outras moléculas biologicamente activas podem ser reguladas por efectores que medeiam a sua acção através de proteínas. Em tais proteínas os vários estados conformacionais podem ser discretos e resistentes a alterações pela temperatura. Deste modo, a plasticidade estrutural poderá permitir que as proteínas funcionem como processadores de convergência de sinal.

CONDICIONAMENTO CLÁSSICO COMO O RESULTADO DE CONVERGÊNCIA DE SINAL NUMA PROTEÍNA

Partindo do princípio que o condicionamento clássico é uma forma de aprendizagem e que a memória desempenha um papel fundamental nesse processo, a convergência de sinal numa proteína é também um dos mecanismos da memória.

Estudos em invertebrados sobre condicionamento clássico, levaram a propor que a memória associativa a curto prazo é o resultado de convergência de estímulos da ciclase do adenilato. Na "Aplysia" a activação desta enzima por um neurotransmissor e por influxo de Ca^{2+} melhora a persistência da activação da fosforilação proteica dependente do AMPc de um canal de K^+ no neurónio sensorial⁷ (Fig. 2A).

Alternativamente, o mecanismo que provoca a persistência da fosforilação pode ser posterior à cascata da ciclase do adenilato. De facto, a arquitectura da proteína cinase A (PKA), em particular a da subunidade dissociável heterotetramérica R_2C_2 e da recombinação de R e C no estado de autofosforilação de R, pode permitir a esta enzima uma activação prolongada mesmo depois do estímulo de AMPc ter cessado⁸ (Fig. 2B).

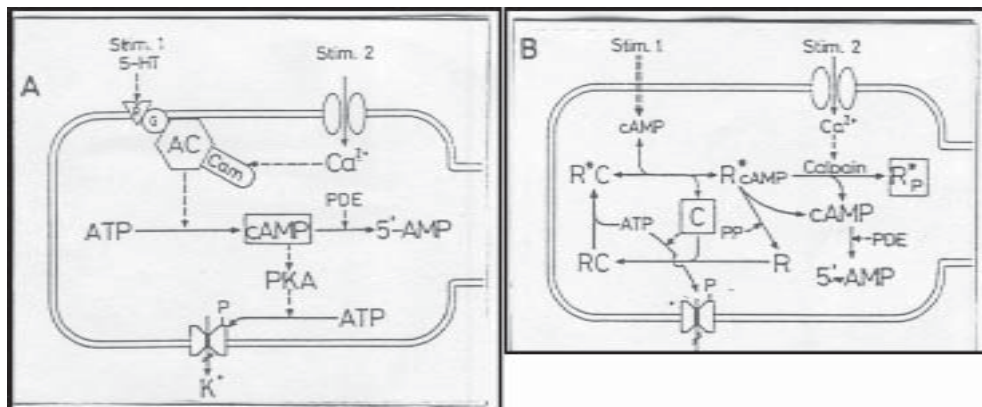


Figura 2 A/B - Mecanismo de neuromodulação associativa proposto para a "Aplysia" e para a "Drosófila" (Adaptado da ref. 7).

A: *convergência de estímulos na ciclase do adenilato (AC)*. O estímulo 1 mediado pela serotonina (5-HT) activa a AC através de uma proteína G. O estímulo 2 que poderá ocorrer via qualquer mecanismo que aumente o Ca^{2+} intracelular, também activa a AC via a calmodulina. A AC activada por estes 2 mecanismos pode pertencer a diversos subtipos⁷. Uma activação coordenada leva a um aumento duradouro de AMPc que activa a PKA, que irá fosforilar canais de K^+ , fechando-os. O resultado deste mecanismo é uma hiperexcitabilidade prolongada e aumentada da célula. O aumento de AMPc pode ser limitado a um compartimento submembranar e mantido por *turnover* repetido de AMPc⁷. (PDE, fosfodiesterase dos nucleotídeos cíclicos).

B: *convergência de estímulos na PKA*. O estímulo 1 produz AMPc do mesmo modo que em A (não é mostrado aqui) o que dissocia a holoenzima PKA (simplificado para RC em vez de R_2C_2), e ligando-se apenas uma molécula de AMPc em vez de duas por subunidade R). *In vivo* a subunidade R apresenta-se na forma autofosforilada (R^*). Depois de se dissociar, a subunidade C activada vai fosforilar canais de K^+ . Quando a subunidade R^* liberta o C, que é degradado pela PDE, pode ter dois destinos: (i) pode ser desfosforilada por fosfatases (PP) o que promove a reassociação com a subunidade C, extinguindo a actividade de cinase; (ii) pode ser convertida em R^*p pela calpaína, o que leva a uma desfosforilação mais lenta, e mesmo quando desfosforilada apresenta uma afinidade diminuída para a subunidade C⁷. Como resultado C e R^*p ficam com uma semi-vida aumentada, o que mantém a actividade de cinase até etapas mais tardias na sequência neuromodulatória como por exemplo a expressão de genes. A possível associação de C com R^*p não é mostrada.

Além disso, em neurónios sensoriais da "Aplysia", o aumento de AMPc pode ser compensado por um decréscimo selectivo na subunidade reguladora (R) da PKA⁹.

Na "Drosófila" a subunidade R análoga pode ser convertida pela calpaína, uma protease activada pelo cálcio, na forma R^*p que apresenta actividade de cinase com grande sensibilidade para o AMPc.

Nesta enzima da "Drosófila", a convergência do sinal pode consistir numa activação contígua por AMPc e modificação por proteólise dependente do Ca^{2+} , o que no conjunto resulta numa activação prolongada desta enzima (Fig. 2B).

UM MODELO PARA COMPORTAMENTOS ASSOCIATIVOS

Modelos teóricos sugerem que a convergência de estímulos numa enzima pode produzir comportamentos associativos¹⁰.

Uma enzima pode ser condicionada assegurando que pode sofrer modificações conformacionais e funcionais incluindo automodificações covalentes como a fosforilação:

- no estado inicial, apenas o ligando "incondicionado", "próprio", pode induzir a actividade da enzima, sendo que o ligando "condicionado", "não próprio", não é capaz;
- no estado final, "aprendido", que se segue à aplicação simultânea dos dois ligandos, ambos induzem a actividade enzimática (Fig. 3).

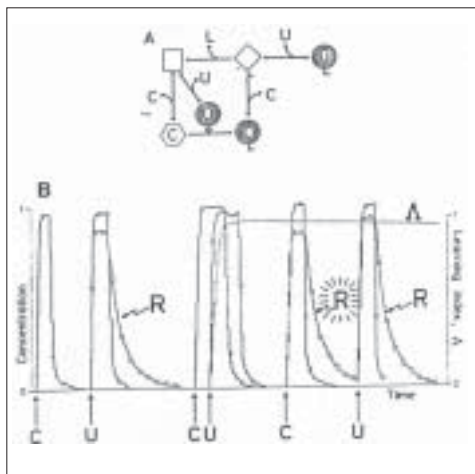


Figura 3 - Modelo de aprendizagem associativa (adaptado da ref. 5).

A: esquema de transições conformacionais que servem de base a comportamentos associativos. As diversas formas geométricas correspondem a várias conformações da enzima. *U* e *C* são ligandos que correspondem a estímulos incondicionados e condicionados respectivamente. *L* é um grupo fosforil proveniente do ATP, que se pode ligar covalentemente à enzima.

No estado basal (quadrado) o *U* activa a enzima (as enzimas activadas estão a traço fino) enquanto que *C* não exerce o mesmo efeito. Na forma modificada covalentemente ambos os ligandos activam a enzima.

B: curvas de simulação do modelo. No estado inicial (esquerda) a adição de *C* (x) não provoca resposta (i. e., actividade enzimática); a adição de *U* (0) provoca actividade. A aplicação de *C* e *U* induz um aumento imediato no index de aprendizagem I , que é definido como o *ratio* de modificação covalente actual e máxima da enzima pelo grupo *L*. No estado final, aprendido (direita) também há uma resposta para *C*.

Muito embora não passem de modelos especulativos, os seus elementos são comuns em enzimologia. São sugeridas duas hipóteses testáveis: (i) a rede necessária para a aprendizagem associativa pode ser molecular, i. e., um conjunto específico de reacções bioquímicas num compartimento neural; (ii) uma vez que tais redes enzimáticas não são específicas dos neurónios, qualquer outra célula ou organismo unicelular pode ser capaz de executar fenómenos reminescentes de aprendizagem associativa.

INTERRUPTORES ENZIMÁTICOS: SISTEMAS DE ARMAZENAMENTO DE INFORMAÇÃO POR LONGA DURAÇÃO

Existem dois problemas inerentes a este sistema: (i) a estabilidade do estado conformacional; (ii) o "turnover" proteico. Assim, devemos ter presente de início que por muito estável que seja a conformação adquirida, o "turnover" proteico irá apagar qualquer registo.

Um dos mecanismos sugeridos para ultrapassar esta barreira consiste numa enzima com actividade de cínase e fosfatase. A função de cínase é activada por outra cínase e por autofosforilação¹¹. Desde que os parâmetros cinéticos sejam os adequados, o sistema referido pode constituir um "bistable switch" (interruptor bi-estável), atendendo a que, para além de certo grau de estimulação, a activação da cínase torna-se auto-perpetuante, não sendo afectado pelo "turnover" proteico e pela desfosforilação. Isto está de acordo com as propostas de Lisman que aponta o nível de fosforilação de uma cínase com capacidade de autofosforilação como *bit* de informação persistente¹¹. O estado activado de tal enzima pode resistir à degradação proteica e à desfosforilação (Fig. 4). Este mecanismo apresenta as seguintes propriedades:

- devido à acção de "resetting" (montar de novo) da fosfatase, não se torna activo por pequenos estímulos e mostra estabilidade no seu estado base. Isto garante que este sistema é resistente ao ruído, isto é, flutuações ambientais sem sentido, ficando desactivado o tempo que for necessário;
- atingindo certo nível crítico, a activação da cínase fica mais rápida que a sua inactivação e ocorrem eventos regenerativos que levam à fosforilação e activação quase total da cínase;
- uma vez activado, este mecanismo pode permanecer perpetuamente, apesar do estímulo ter cessado, da acção de "resetting" da fosfatase e da degradação proteica¹².

Embora não passe de um modelo hipotético, os seus elementos são reacções bioquímicas comuns⁷.

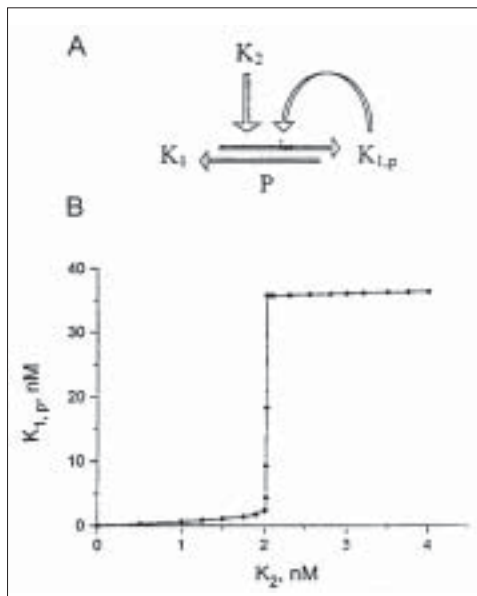


Figura 4 – O interruptor com capacidade de autofosforilação.

A: reações que caracterizam o interruptor bi-estável descrito de acordo com Lisman¹¹. O interruptor contém 3 proteínas: K1, uma cinase com capacidade autofosforilativa; K2, uma cinase que fosforila e activa K1, mediando deste modo, o estímulo até K1; P, uma fosfatase que desfosforila K1.

B: a estimulação do interruptor. K2 é aplicado nas concentrações indicadas até que a fosforilação de K1 (K_{1,P}) atinge um certo nível. Com níveis reduzidos de K2 a fosforilação de K1 é negligenciável.

A partir de certo nível, se a estimulação for adequada, a conversão é quase completa. Nestas condições K1 permanece activado mesmo depois da desactivação de K2.

POSSÍVEIS INTERRUPTORES BI-ESTÁVEIS: A CAM-CÍNASE-II CEREBRAL

A cam-cínase-II cerebral compreende 12 unidades, todas elas catalíticas, sendo que um estímulo inicial de Ca²⁺ pode manter a sua activação por autofosforilação em cerca de 30 *locus* de fosforilação¹³ (Fig. 5). Estudos revelaram que esta enzima é capaz de armazenar informação ordenada por longo prazo. Esta capacidade poderá residir na sua estrutura: o limiar para manutenção do seu estado autofosforilado assegu-

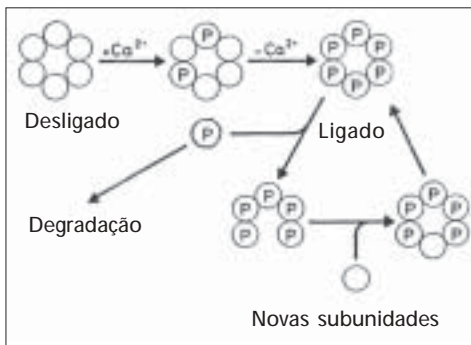


Figura 5 - Esquema do armazenamento a longo prazo de informação na cam-cínase-II (adaptado da ref. 15).

A holoenzima é constituída por 12 subunidades, 6 das quais são mostradas. Existem cerca de 30 locais de fosforilação na holoenzima, isto é, 2 ou 3 por subunidade, 1 dos quais é mostrado. A enzima está inactiva no estado desfosforilado e na falta de Ca²⁺. Quando um número crítico de locais estão fosforilados (2 a 4) a autofosforilação torna-se independente do Ca²⁺, e a holoenzima fica completamente fosforilada. Se durante o "turnover" proteico as subunidades se degradarem uma por uma, as novas subunidades ficam fosforiladas dentro da holoenzima, onde a actividade enzimática é mantida permanentemente. Informação ordenada pode ser armazenada num conjunto de moléculas deste tipo, desde que a fracção activa seja proporcional à dimensão do estímulo.

ra que o número de moléculas da enzima permanentemente activas esteja relacionado com a dimensão do estímulo de Ca²⁺, enquanto que o efeito do "turnover" proteico é ultrapassado por um mecanismo de mudança de subunidades que incorpora e assimila subunidades recentemente sintetizadas na estrutura preexistente. É de notar que a cam-cínase-II é um componente abundante da estrutura pós-sináptica^{14,15}.

O PRIÃO

O prião parece estar também relacionado com o armazenamento de informação (Fig. 6). A estrutura 3D do prião foi recentemente determinada^{16,17}. A metade N-terminal apresenta-se flexivelmente desordenada, o que sugere uma grande plasticidade estrutural, podendo adoptar várias formas conformacionais estáveis. A região

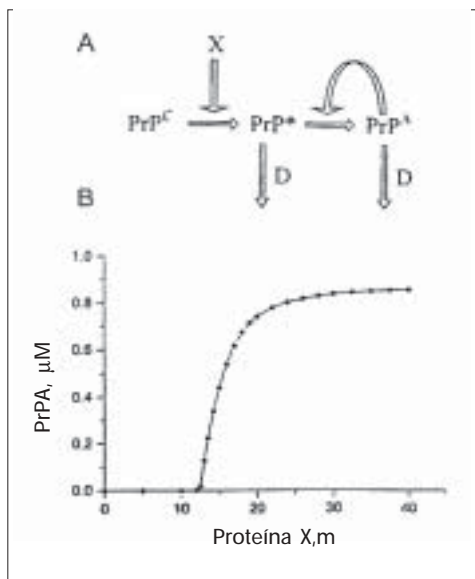


Figura 6 - O interruptor conformacional bi-estável.

A: reações responsáveis pelo interruptor conformacional bi-estável (adaptado da ref. 17). O interruptor contém 3 proteínas: PrP, proteína com 2 estados conformacionais estáveis: PrP^C e PrP^A; proteína X, uma molécula tipo chaperone; D, uma protease. A conversão PrP^C fi PrP^A passa por 1 intermediário, PrP^{*}. A formação de PrP^{*} a partir de PrP^C é facilitada pela proteína X. A transição espontânea de PrP^{*} fi PrP^A é lenta. Isto pode ocorrer de um modo autocatalítico. PrP^{*} é menos resistente à degradação pela protease.

B: a activação do interruptor. A proteína X é aplicada até que PrP^C é completamente convertido.

Com níveis reduzidos de X a transformação de PrP^C é negligenciável. PrP^A é mais estável que PrP^C dada a sua propensão para recrutar moléculas PrP^C para a conversão em PrP^A e dada a sua resistência à degradação proteica.

rica em glicina e alanina, que marca a divisão entre as duas partes da molécula, parece ter sido seleccionada para promover a flexibilidade do prião. O preço a pagar pela variabilidade é a susceptibilidade para criar formas conformacionais patológicas.

Outras propriedades fazem dos priões candidatos a mecanismos da memória a longo prazo: irreversibilidade; transições conformacionais auto-perpetuantes; indução de fenótipos celulares estáveis.

Outras observações também apoiam a presente hipótese: aparecem quase exclusivamente

na superfície da célula neuronal; têm grande abundância no hipocampo; um dos primeiros sintomas de patologia associada a formas anormais de priões é a perda de memória. Ratos sem produção de priões não têm grandes alterações comportamentais ou de desenvolvimento, porém apresentam redução dos receptores GABA tipo A e LTP (*long term potentiation*) prejudicadas.

Os priões apresentam também um efeito trófico na manutenção das células cerebelosas de Purkinge. De notar que a última fase da LTP é acompanhada de síntese proteica, formação e aumento dos contactos sinápticos, o que requer factores tróficos.

Os priões poderão estar envolvidos na comunicação neural, actuando como moléculas adesivas estabelecendo e/ou fixando ligações entre células na área sináptica ou entre células gliais. Esta função poderá ser controlada por uma proteína X que promove a conversão PrP fi PrP^A.

O facto de os priões não estarem presentes nas formas de vida mais primitivas não refuta estas ideias já que a memória a longo prazo não é uma função básica das células neurais. Para além disso, outras formas de organização supra molecular poderão servir de mecanismos de memória a longo prazo¹².

DA MEMÓRIA DE TRABALHO À MEMÓRIA A LONGO PRAZO: POTENCIAÇÃO; DEGRADAÇÃO; RIGIDIFICAÇÃO

Podemos distinguir dois tipos básicos de organização cerebral: os neurónios globais (substância reticular); os neurónios em série (vias sensoriais e estações de retransmissão). No quadro 1 são abordadas as principais características destes 2 tipos de neurónios.

Os neurónios globais trabalham como um todo unificado, criando vários padrões de actividade relacionados com determinados estados electroencefalográficos, estados emocionais e formas cognitivas. Este tipo de neurónios talvez apresente a capacidade de transformar a informação sensorial em actividade cognitiva¹⁸.

QUADRO 1 – CARACTERIZAÇÃO DOS NEURÓNIOS CENTRAIS GLOBAIS E SERIADOS (ADAPTADO DA REF. 18)

	<i>Sistemas seriados</i>	<i>Sistemas globais</i>
<i>Cérebro</i>	Neurónios sensoriais, neurónios de <i>relay</i> no tálamo, cerebelo, hipotálamo, hipocampo, córtex	Neurónios motores, núcleos da rafe, <i>locus coeruleus</i> , <i>tegment</i> mesopontino, substância negra, núcleos da base
<i>Neurotransmissores</i>	Glutamato, aspartato, GABA	Acetilcolina, serotonina, Norepinefrina, dopamina
<i>Origem</i>	Derivados das placas alares	Derivados das placas basais
<i>Neurotrofismo</i>	Neurónios centrais adultos têm sensibilidade diminuída para NGF BDNF, neurotrofina-3 e β FGF	Neurónios centrais adultos Mantêm ou aumentam a sensibilidade para NGF BDNF, neurotrofina-3 e β FGF
<i>Padrões de respostas fisiológicas</i>	Circuitos isolados estão electricamente inactivos se não existir um estímulo	Células isoladas têm actividade rítmica espontânea
<i>Funções específicas</i>	Fazem <i>relay</i> da informação proveniente do meio interno e externo, armazenam representações neurais criadas pela reorganização dos aferentes globais	Controlam o comportamento, regulam o ECC, focam a atenção, modulam a potenciação e a depressão, melhoram as respostas dos neurónios em série

PRIMEIRO PASSO NA FORMAÇÃO DA MEMÓRIA: AFERENTES GLOBAIS POTENCIAM AS RESPOSTAS DOS NEURÓNIOS EM SÉRIE

Sendo o processo da memória complexo, terá várias fases, podendo envolver as mais diversas estruturas e os mais variados mecanismos. A eficácia sináptica é um possível mecanismo da memória. Quando neurotransmissores globais são libertados com neurotransmissores seriados ou com "input" sensorial ocorre facilitação ou inibição. Por exemplo, a aplicação de acetilcolina com agonistas dos receptores glutamato NMDA potencia a resposta nas células do hipocampo; a aplicação de glutamato com a estimulação colinérgica dos núcleos da base melhora as respostas em células corticais. Estamos, portanto, a considerar a interacção mecanismos glutamatérgicos (retransmissão do "input" sensorial a nível talâmico) e colinérgico (núcleos da rafe, núcleos da base).

Mudanças electrofisiológicas de longa duração como "long-term-potential" (LTP) ou

"long-term-depression" (LTD) são modelos de memória de trabalho. A viabilidade de tais modelos é corroborada pela ocorrência de amplitudes potenciadas em populações de neurónios na circunvolução denteada depois de diversos tipos de treino. Estas respostas prolongadas são induzidas pelos neurónios globais que coordenam a actividade eléctrica em certas áreas dos circuitos corticais. Um único potencial de acção na célula pré-sináptica provoca uma resposta muito aumentada nas células pós-sinápticas.

A LTP ocorre em qualquer ocasião quando uma célula pré-sináptica dispara sobre uma membrana pós-sináptica fortemente despolarizada. Este mecanismo depende da translocação da PKC do citoplasma para a membrana e da sua subsequente activação. Durante a LTP a PKC induz correntes nos receptores NMDA.

Vamos considerar a seguinte hipótese onde a interacção entre o estímulo, o contexto e o estado mental aumentam a libertação de acetilcolina. Um aumento da libertação de glutamato é antecipado pela retransmissão sensorial. Um aumento coordenado na actividade dos receptores

de glutamato e nos receptores colinérgicos muscarínicos levam à potenciação. O glutamato activa os receptores glutamato NMDA e os receptores glutamato não-NMDA, o que sugere a existência de várias formas de o glutamato aumentar moléculas de transdução de sinal como a PKC¹⁹. Os receptores muscarínicos ligados à proteína G também activam a PKC²⁰. A potenciação induzida da potência cinase C (PKC) está relacionada com mudanças estruturais na densidade pós-sináptica^{21,22}. A região pós-sináptica contém a MAP-2 (*microtubule associated protein-2*) que é desfosforilada pela activação NMDA²³, o que a deixa livre para se ligar com a actina e a tubulina na densidade pós-sináptica. Isto irá, potencialmente, estabilizar qualquer mudança estrutural^{24,25}.

Na LTP as moléculas de adesão neurais e precursores amilóides proteicos estão aumentados, o que revela que poderão ter um papel a desempenhar nas mudanças morfológicas que ocorrem durante a aprendizagem²⁶.

A PKC e outras cinases dependentes do Ca²⁺ fosforilam a MAP-2^{24,27}. A fosforilação da MAP-2 diminui a sua capacidade de estabilizar proteínas estruturais²⁸. Deste modo a fosforilação da MAP-2, mediada por cinases, iria contra-actuar com a desfosforilação provocada por activação NMDA, limitando as alterações estruturais da densidade pós-sináptica (Fig. 7A).

O SEGUNDO PASSO NA FORMAÇÃO DA MEMÓRIA: DEGRADAÇÃO DA ESTRUTURA PRÉ-EXISTENTE

A memória a longo prazo requer mecanismos de maior duração temporal que LTP e LTD, o que implicará mudanças estruturais mais extensas do que aquelas limitadas à densidade pós-sináptica. Para que tal ocorra é necessária a degradação da estrutura existente. A degradação *in vivo* pára a potenciação mediada por cinases, o que sugere que a potenciação e a degradação sejam dois mecanismos isolados. A destruição da PKC e o seu transporte para fora da densidade pós-sináptica também pára a potenciação.

A degradação estrutural parece ser essencial à formação da memória, uma vez que esta é pre-

judicada quando inibidores da calpaína são administrados. A calpaína degrada proteínas do citosqueleto, especialmente a MAP-2^{29,30}. A degradação parece ser activada do seguinte modo: a libertação prolongada e elevada de acetilcolina amplifica o influxo de Ca²⁺, o que activa a calpaína. Aumentos a longo prazo de acetilcolina são produzidos por *up-regulation* de ChAT (*choline acetyltransferase*) mRNA (RNA mensageiro) regulado por factores neurotróficos. Foi encontrado ChAT mRNA aumentado em células colinérgicas com projecção para o córtex auditivo, em simultâneo com a degradação da MAP-2³¹. Talvez que a degradação seja limitada às sinapses potenciadas. Geralmente os influxos de Ca²⁺ estendem-se por cerca de 1-2 mm no segmento dentrítico ou são localizadas nas espinhas^{32,33}. Acções colinérgicas amplificam os influxos de Ca²⁺. Este tipo de amplificação pode induzir a degradação em locais específicos e essenciais de contacto (Fig. 7B).

TERCEIRO PASSO NA FORMAÇÃO DA MEMÓRIA: RIGIDIFICAÇÃO DA NOVA ESTRUTURA

No citoplasma dentrítico há geralmente excesso de MAP-2, onde mantém a polimerização da tubulina em microtúbulos e suprime a formação de ramificações laterais nos mesmos. Como referido, a degradação da MAP-2, assim como de outras proteínas do citosqueleto, é mediada pela calpaína, o que leva à fragmentação da estrutura pré-existente. Depois da degradação da MAP-2 e das suas ligações à tubulina, novas ramificações dentríticas são facilitadas (Fig. 7C). A formação de espinhas é facilitada com a degradação da MAP-2 e das suas ligações com a actina.

Considerando que a libertação de neurotransmissores pela estrutura pré-sináptica pode ou não participar na potenciação e na degradação, parece ser imperativo que ocorra reorganização pré-sináptica se todo o ramo dentrítico está a ser remodelado ou formado. Isto é certamente acompanhado de "input" sensorial. Factores neurotróficos, assim como neurotransmissores monoaminérgicos, aumentam o AMPc intracelular e estimulam a extensão dos dentritos^{34,35}.

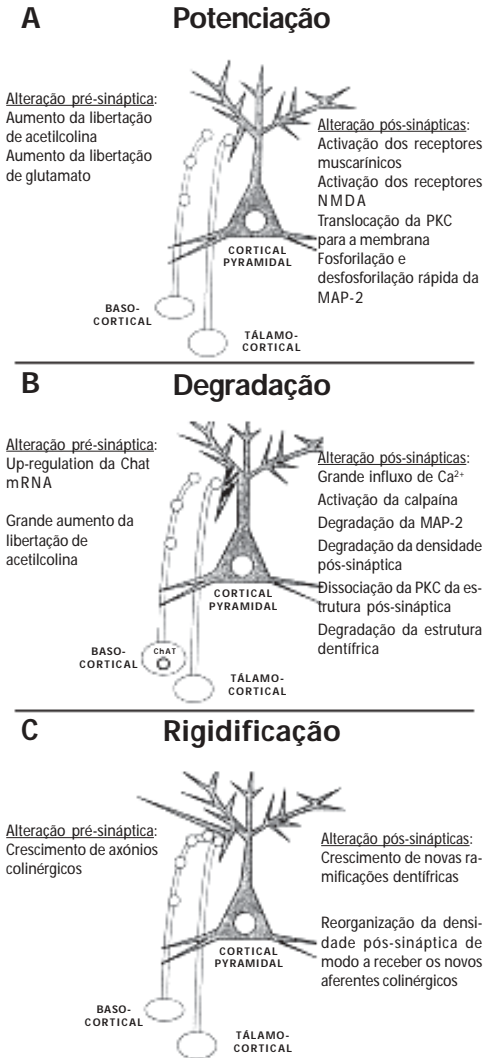


Figura 7 – Formação da memória: potenciação, degradação, rigidificação (adaptado da ref. 18).

A degradação tem de ser interrompida para que as novas sinapses fiquem rígidas (Fig. 7C). Cínases dependentes do AMPc fosforilam a MAP-2 em locais que previnem a sua degradação pela calpaína³⁶. As próprias mudanças morfológicas podem prevenir a degradação. Para

além disso, o alongamento das espinhas isola os receptores contidos na cabeça da espinha do citoplasma dendrítico. A MAP-2 isolada é menos susceptível à proteólise do que quando ligada aos microtúbulos. Assim, a mobilização de conjuntos de receptores para longe dos microtúbulos pode prevenir a degradação.

Existem autores que defendem a hipótese de que os aferentes globais ao reorganizarem as suas estruturas pré-sinápticas provoquem alterações na estrutura pós-sináptica dos neurónios em série. A estrutura formada é então designada por "representação neuronal" cujas principais características são: (i) as mudanças sinápticas podem ser em maior ou menor número, sendo necessário a interacção entre sinapses globais e em série e que daí resulte uma alteração na resposta de tal sinapse; (ii) essas mudanças têm de alterar o padrão de resposta dessa sinapse para determinado estímulo tendo como referência o estado emocional e o estado electroencefalográfico do sujeito durante a aprendizagem e o contexto em que o estímulo ocorreu; (iii) a mudança ocorrida deve influenciar outros neurónios em série.

Geralmente a reorganização sináptica diminui a resposta electroencefalográfica dessa sinapse no futuro. Todavia, a activação simultânea de sinapses-chave potencia a resposta devido ao aumento do efeito de somação temporal que se consegue deste modo. Ou seja, a resposta é melhorada apenas para determinado conjunto de estímulos para além dos quais é inibida. Este tipo de situação iria permitir que o conjunto de respostas dos neurónios em série, "esculpidas" pelos globais, apenas se activassem num contexto e estado apropriado¹⁸.

EFICÁCIA/PLASTICIDADE SINÁPTICA

É necessário ter presente a importância da plasticidade sináptica. Este conceito está presente na hipótese de formação da memória por potenciação, degradação e rigidificação. Um animal sem sinapses plásticas apenas seria capaz de responder passivamente a estímulos. Os seus padrões de comportamento seriam limitados a sucessões de actos fixos e reflexos. O desenvol-

vimento da plasticidade sináptica é um importante marco da evolução possibilitando às sinapses a virtualidade de evoluírem para qualquer adaptação comportamental. Porém, é também importante que os novos estados continuem eficazes.

Como já foi referido, a eficácia sináptica é um mecanismo de memória. Assim, será importante rever alguns dos mecanismos básicos da manutenção da eficácia sináptica, assim como, da plasticidade sináptica.

ESTABILIZAÇÃO DINÂMICA DOS CIRCUITOS NEURAIS

No embrião humano, activações espontâneas e repetidas dos circuitos do CNS durante o sono REM facilitam o desenvolvimento e manutenção dos circuitos. Tais activações parecem existir durante toda a vida, sendo responsáveis pelo estabelecimento e manutenção de circuitos neurais.

Este conceito serve de base ao paradigma de estabilização dinâmica (DS) dos circuitos neurais. De acordo com este paradigma, a eficácia sináptica dos circuitos que armazenam memória onto e filogenética é aumentada e mantida pelo uso frequente e por estimulações espontâneas produzidas pela actividade oscilatória do cérebro. Este último tipo de activação não desencadeia, geralmente, a função do circuito, sendo por isso designada de "não-utilitária"¹.

As oscilações cerebrais podem manter memórias para além do curto prazo.

Neurónios e redes ressonantes e oscilantes são capazes de gerar activações sincronizadas em grandes populações de neurónios³⁷. Os neurónios com capacidade oscilatória estão largamente distribuídos. Uma das fontes de pressão selectiva para a origem deste tipo de neurónios ou para o seu desenvolvimento a partir de neurónios sem actividade oscilatória pode ter sido a necessidade de activações espontâneas. Esta parece garantir a eficácia das sinapses em circuitos pouco utilizados. Essa necessidade de activação espontânea terá provavelmente uma origem muito remota, uma vez que a actividade espontânea e coordenada é uma característica dos sis-

temas nervosos mais primitivos³⁸. Este tipo de activação pode ser um dos mecanismos usados pela memória a longo prazo¹.

MECANISMOS DE MANUTENÇÃO DA EFICÁCIA SINÁPTICA. ENTRADA FACILITADA E PLASTICIDADE DEPENDENTE DA ACTIVIDADE

Uma das bases da plasticidade sináptica reside nas alterações estruturais dos terminais sinápticos, que ocorrem aquando da activação dos mesmos e regulam a taxa de entrada para os terminais de moléculas essenciais para a sinapse.

Em muitas circunstâncias a activação sináptica provoca "contração" e "alongamento" dos terminais. Isto pode facilitar a entrada de moléculas essenciais para os mesmos. Este fenómeno obedece a um transporte facilitado³⁹.

Os peptídeos e proteínas essenciais para a função sináptica são sintetizados no corpo celular⁴⁰⁻⁴⁵. Para manter a eficácia da sinapse estas moléculas têm de entrar nos terminais, caso contrário a degradação normal ou dependente da actividade levaria a um declínio das suas concentrações intra-terminais.

A interacção entre estes dois mecanismos opostos, um facilitando, ou restringindo a entrada de moléculas essenciais para os terminais, e o outro impedindo a sua entrada, levando indirectamente à sua extinção durante a inactividade sináptica, pode constituir a base para a plasticidade sináptica dependente da actividade. Quanto mais uma sinapse é activada, maior (dentro de certos limites) a sua eficácia, enquanto que uma activação pouco frequente diminui a eficácia dessa sinapse.

Activações sinápticas em série, ocorrendo numa frequência suficiente, poderiam manter as concentrações de moléculas essenciais num nível elevado, o que levaria à concomitante manutenção da eficácia aumentada da sinapse.

O valor adaptativo da plasticidade sináptica dependente da actividade pode ter originado a pressão selectiva para a evolução dos terminais em forma de "pecíolo" delgado. Este mecanismo parece ser primordial⁴⁶. Com terminais que restringem a entrada de moléculas para termi-

nais inactivos mas "relaxam" e "contraem" com a activação sináptica, facilitando a entrada de moléculas, a plasticidade dependente da actividade e a capacidade de aprender, tornar-se-iam propriedades intrínsecas da sinapse.

MECANISMOS PARA PROLONGAR O AUMENTO INDIVIDUAL DA EFICÁCIA SINÁPTICA

A eficácia poderia ser mantida num nível elevado se o número de activações tipo DS fosse suficiente. Contudo, outros mecanismos de origem evolucionária mais tardios e vieram acrescentar maior flexibilidade, e assim aumentos individuais da eficácia sináptica seriam mais prolongados (minutos a dias de duração) e requerendo activações menos frequentes garantindo a eficácia.

A LTP, geralmente associada com as espinhas dendríticas, parece ser um desses mecanismos. Ela é distinta das outras formas de plasticidade sináptica pelo facto de um pequeno estímulo poder induzir aumentos duradouros da eficácia sináptica. A potenciação envolve mecanismos mediados por receptores NMDA ou a activação de receptores que permitam o influxo da Ca^{2+} para a célula. Envolve frequentemente a activação dos neurónios pré e pós-sinápticos, ou a activação simultânea das fibras aferentes.

Existe outro mecanismo que leva a alterações ainda mais prolongadas da eficácia sináptica. Genes que não são expressos constitutivamente medeiam a síntese de novos mRNA e proteínas, num curto período de tempo durante a aprendizagem, o que produz alterações da eficácia sináptica por semanas, meses ou anos⁴⁷⁻⁵⁰. Estas moléculas recentemente sintetizadas são recrutadas por sinapses que foram activadas e têm, por isso, a sua eficácia aumentada⁴⁸. A entrada facilitada é um meio de atingir esse aumento de eficácia e a DS pode induzi-la repetidamente, tornando possível a entrada continuada de moléculas recentemente sintetizadas.

Adicionalmente, a entrada facilitada de moléculas específicas para a natureza do estímulo pode ser o mecanismo pelo qual as moléculas recentemente sintetizadas são seleccionadas. No

hipocampo ocorre um mecanismo semelhante⁵¹. Manter a eficácia alterada de uma sinapse por reforço repetido da alteração não é o único meio da codificação de informação nos circuitos neurais, ou seja, da formação da memória. Todavia qualquer mecanismo requer estabilização dinâmica "utilitária" ou "não-utilitária"¹.

"FORÇA" DA MEMÓRIA

Uma das questões pertinentes neste processo prende-se com a lentidão do mesmo. Vários estudos têm demonstrado que essa presumível lentidão tem uma função adaptativa ao possibilitar que processos endógenos activados pela experiência modulem a "força" da memória^{52,53}.

Os acontecimentos que fixamos com maior força são geralmente os que no momento da memorização se acompanham de uma intensa carga emotiva^{54,4}. Assim sendo, as hormonas suprarrenais de *stress*, adrenalina e cortisol, que são libertadas em experiências emocionais, irão ter um papel crucial na definição da importância de cada experiência e da "força" de cada memória. A adrenalina^{55,56} e a corticosterona⁵⁷⁻⁶⁰, assim como drogas que activam receptores adrenérgicos e receptores tipo II para glicocorticóides⁵⁷⁻⁶⁰ melhoram a memória para vários tipos de exercícios.

O ENVOLVIMENTO DA AMÍGDALA

A adrenalina não passa a barreira hematoencefálica. No entanto, ao activar os receptores – adrenérgicos e vagais, que projectam para o núcleo solitário vai modular a formação da memória. Do núcleo solitário partem eferentes noradrenérgicos para outras regiões cerebrais incluindo a amígdala^{61,62}.

O córtex suprarrenal liberta glicocorticóides que passam a barreira hematoencefálica e activam receptores intracelulares. A activação de receptores β -adrenérgicos no núcleo basolateral da amígdala (BLA), que é importante nas emoções, demonstrou ser crucial para a integração das influências da epadrenalina e glicocorticóides na formação da memória.

É de notar que a maior ou menor libertação de noradrenalina na amígdala se relaciona directamente com a maior ou menor facilidade com que a memória se forma⁵².

LOCUS DE MODULAÇÃO

A formação da memória envolve a interacção entre sistemas neurais, assim como mudanças celulares em sistemas específicos. Estudos com ratos revelaram que o hipocampo e o *striatum* processam formas distintas de memória e que a amígdala modula a consolidação ao regular o processamento nestas regiões⁶³. A lesão do BLA ou a administração de antagonistas dos receptores β -adrenérgicos no BLA bloqueiam a indução de *long-term-potential* (LTP – processo envolvido na memória a longo prazo) na circunvolução dentada do hipocampo, enquanto que a estimulação do BLA melhora a LTP^{64,65}. A memória a longo prazo está correlacionada com o grau de activação da amígdala durante a experiência.

CONCLUSÃO

Existem vários mecanismos que servem de base à memória. A convergência de sinal numa enzima (CA ou PKA), assim como a LTP e a LTD são modelos para a memória a curto prazo. Por outro lado, interruptores bi-estáveis (cálcio-cinase-II; prião) que ultrapassam o obstáculo do *turnover* proteico e da alteração do estado conformacional, podem ser dispositivos da memória a longo prazo. Devemos enquadrar estes mecanismos na estrutura supramolecular a que pertencem. Da interacção que se verifica a nível supramolecular *in vivo*, poderá nascer uma outra forma de memória a longo prazo que reside nas "representações neurais" formadas.

Abstract

This review focus the several kinds of memory, its formation and its neuroanatomic, cellular and molecular substract.

Memory is the ability to codify, store and remind information. Memory allows the highest thoughts.

In this work talking about memory is the same as talking about cognition.

The way how sensorial input is codified from reverberant circuits to neural representation is not completely known. Several proteins with different conformational forms may have the capacity to store information. The interaction between these proteins and the rest of neural structure will lead to the memory formation. Many neural and hormonal factors participate in the process.

Key-words: *Memory: short, midle, long term; Sinaptogene; Synapse plasticity; Long term potentiation; Adhesive molecular.*

BIBLIOGRAFIA

1. Kavanau JL. Memory, sleep and the evolution of mechanis of synaptic efficacy maintenance. *Neuroscience* 1997; 79: 7-44.
2. McGaugh JL. Memory – a century of consolidation. *Science* 2000; 287: 238-250.
3. Müller GE, Pilzecker AZ. *Psychol* 1900; 1: 1.
4. McGaugh JL, Herz MJ. *Memory Consolidation* Albions, San Francisco, 1972.
5. McGaugh JL, Gold PE, in *Psychoendocrinology*, RB Brush and S Levine, Eds. (Academic Press, New York, 1989), pp. 305-339.
6. Roozendaal B, McGaugh JL. *Neurobiol Learn Mem* 1996; 65: 1.
7. Friedrich P. Protein structure: The primary substracte for memory. *Neuroscience* 1990; 35: 1-7.
8. Buxdaum JD e col. A quantative model for kinetics of AMPc-dependent protein kinase (typell) activity. Long-term-activation of the kinase and its possible relevance to learning and memory. *J Biol Chem* 1989; 264: 9344-9351.
9. Greenbreg JR et al. A molecular mechanism for long-term-sensitization in Aplysia. *Nature* 1985; 329: 62-65.
10. Aszod A e col. Molecular kinetic modelling of associative learning. *Neuroscience* 1987; 22: 37-48.
11. Lisman JG. A mechanism for memory storage insensitive to molecular turnover: a unstable autophosphorilating kinase. *Proc Nat Sci USA* 1985; 82: 3055-3057.
12. Tompa P, Freidrich P. Prion proteins as memory molecules: an hypothesis. *Neuroscience* 1998; 86: 1037-1043.
13. Miller SG. Regulation of brain Type II Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase by autophosphorilation: a Ca^{2+} triggered molecular switch. *Cell* 1986; 44: 861-870.
14. Kelly PT e col. Evidence that the major post synaptic density protein is a component of a Ca^{2+} - calmodulin dependent protein kinase. *Proc Nat Acad Sci USA* 1984; 81: 945-949.
15. Kennedy MB e col. Biochemical and imunochemical evidence that the "major post synaptic density protein" is a subunit of a calmodulin-dependent protein kinase. *Proc Nat Acad Sci USA* 1983; 80: 7357-7361.
16. Rick R e col. NMR structure of the mouse prion protein domain PrP. *Nature* 1996; 382: 180-182.
17. Rick R. e col. NMR characterization of the full-lenght recombinant murine prion protein, mPrP. *Fedn Eur Biochem Secs. Lett* 1997; 413: 282-288.
18. Woolf NJ. Global and serial neurons form a hiererchically arranged interface proposed to underlie memory and cognition. *Neuroscience* 1996; 74: 625-651.
19. Jones KA e col. Both NMDA and non-NMDA subtypes of glutamate receptors are concentrated at synapses on cerebral cortical neurons in culture. *Neuron* 1991; 7: 593-603.

20. Nathanson NM. Molecular properties of the muscarinic acetylcholine receptor. *Rev Neurosci* 1987; 10: 195-236.
21. Bradley PM e col. Morphological correlates of PKC induced potentiation in the chick brain slice. *Neuroreport* 1992; 3: 233-236.
22. Bradley PM e col. Protein kinase activity and synaptic plasticity in a chick brain slice. *Neuroreport* 1992; 3: 227-230.
23. Halpain S. Activation of NMDA receptors induces rapid dephosphorylation of the MAP-2. *Neuron* 1990; 6: 129-139.
24. Jonhson GVW e col. The role of MAP-2 in the neural growth, plasticity and degeneration. *J Neurosci Res* 1992; 33: 505-512.
25. Morales M e col. Distribution of MAP-2 in dendritic spines and its colocalization with actin. *Cell Tiss Res* 1989; 256: 447-456.
26. Fazeli MS e col. Increase in extracellular NCAM and amyloid precursor protein following induction of long-term-potential in the dentate gyrus of anesthetized rats. *Neurosci Lett* 1994; 169: 77-80.
27. Sshulman H. Phosphorylation MAP by Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase. *J Cell Biol* 1984; 99: 11-19.
28. Yamauchi T e col. Phosphorylation of MAP-2 by calmodulin dependent protein kinase (kinase) which occurs only in the brain tissues. *Biochim Biophys Res Commun* 1982; 109: 975-981.
29. Jonhson GVW e col. Degradation of MAP-2 and brain spectrin by calpain: a comparative study. *J Neurochem* 1991; 56: 1630-1638.
30. Jonhson GVW e col. Brain derived neurotrophic factor supports survival of cultured rat retinal ganglion cells. *J Neurosci* 1986; 6: 3031-3038.
31. Oh JD e col. Coline acetyltransferase mRNA pavlovian conditioning to tone. *Exp Neurol* 1996; 140: 95-99.
32. Guthrie PB e col. Independent regulation of Ca^{2+} revealed by imaging dendritic spines. *Nature* 1991; 354: 76-80.
33. Muller W e col. Dendritic spines as individual neural compartments for synaptic Ca^{2+} responses. *Nature* 1991; 354: 73-76.
34. Gundersen RW e col. Characterization of the turning response of dorsal root neurites toward nerve growth nerve factor. *J Cell Biol* 1980; 87: 546-554.
35. Gereau RW e col. A AMPc-dependent form of associative synaptic plasticity induced by coactivation of β -adrenergic receptors and metabotropic glutamate receptors in a rat hippocampus. *J Neurosci* 1994; 14: 3310-3318.
36. Jonhson GVW e col. Calpain-mediated proteolyses of MAP-2 is inhibited by phosphorylation by AMPc dependent protein kinase, but not by Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II. *J Neurosci Res* 1993; 34: 642-647.
37. Linas RR. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous systems function. *Science* 1988; 242: 1654-1664.
38. Bullock TH e col. In "Structure and function in nervous systems of invertebrates" Wih. Freeman, San Francisco, CA.
39. Kavanu JL. Sleep and dynamic stabilization of neural circuitry: a review and synthesis. *Behav Brain Res* 1994; 63: 111-126.
40. Block MM e col. Regional differentiation of neural cytoskeleton with an appendix: diffusion in the neuron body. In "Intrinsic determinants of neural form and function" Alan R Liss ed p 463-486, New York.
41. Maunsell JHR. The brain visual world: representation of visual target in the cerebral cortex. *Science* 1995; 270: 764-769.
42. Kumar J e col. Kinectin, an essential anchor for kinesin-driven vesicle motility. *Science* 1995; 267: 1834-1837.
43. Laduron PM et col. Axon transport of receptors. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 604: 462-469.
44. Lasek R. J. Studing the intrinsic determinants of neural form and function. In "Intrinsic determinants of neural form and function" pp3-58 Alan R Liss ed New York.
45. Peter A e col. *The fine structure of nervous systems: the neurons and supporting cells*. WB Saunders, Philadelphia, PA.
46. Coss RG e col. The function of dendritic spines: a review of theoretical issues. *Behav Neural Biol* 1985; 44: 151-185.
47. Balely CH e col. Serotonin mediated endocytosis of CAM: an early step of learning related synaptic growth in aplisia. *Science* 1992; 256: 645-649.
48. Black IB e col. Biochemistry of information storage in the nervous system. *Science* 1987; 236: 1263-1268.
49. Goelet P e col. The long and short of long term memory – a molecular framework. *Nature* 1986; 322: 419-422.
50. Nguyen PV e col. Requirement of a critical period of transcription for induction of a late phase of LTP. *Science* 1994; 265: 1104-1107.
51. Schwartz JV e col. Molecular mechanisms for memory: second messenger induced modifications of protein kinases in nerve cells. *A Rev Neurosci* 10: 459-476.
52. Popov e col. Changes in hipoAMPcal glycoproteins during learning and memory processing. In "Neurobiology of hippocampus" pp. 473-497. Academic Press New York.
53. Polster MR, Drug-induced amnesia: implications for cognitive neuropsychological investigations of memory. *Psychol Bull* 1993; 114: 477-93.
54. Hebb DO. *The Organization of Behavior* Wiley, New York, 1949.
55. Weingartner H, Parker ES. Eds., *Memory Consolidation*: Erlbaum, Hillsdale, NJ, 1984.
56. McGaugh JL, in *Recent Advances in Learning and Retention*, D Bovet, F Bovet-Nitti, A Oliverio, Eds. Accademia Nazionale dei Lincei, Rome, 1968, pp. 13-24.
57. McGaugh JL. Drug facilitation of learning and memory. *Annu Rev Pharmacol* 1973; 13: 229-41.
58. McGaugh JL. Dissociating learning and performance: drug and hormone enhancement of memory storage. *Brain Res Bull* 1989; 23: 339-45.
59. Gerard RW. The nosology of schizophrenia: a co-operative study. *Behav Sci* 1964; 9: 311-33.
60. Alloway TM, Routtenberg A. "Reminiscence" in the cold flour beetle (*Tenebrio molitor*). *Science* 1967; 158: 1066-7.
61. Tully T, Preat T, Boynton S C e col. Genetic dissection of consolidated memory in *Drosophila*. *Cell* 1994; 79: 35-47.
62. Lechener A, Squire LR. *Learn Mem* 1999; 6: 77.
63. Elands D, Kloet ER, de Weid D. Neurohypophyseal hormone receptors: relation to behavior. *Prog Brain Res* 1992; 91: 459-64.
64. McGaugh JL. Time-dependent processes in memory storage. *Science* 1966; 153: 1351-8.
65. Dudai Y. Consolidation: fragility on the road to the engram. *Neuron* 1996; 17: 367-70.
66. Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Rev* 1997; 24: 1-27.

Nota Suplementar: Na altura de revermos as provas deste artigo tivemos conhecimento do trabalho de *H. Welzæ & O. Stork. "Cell adhesion molecular; key players in memory consolidation". News Physiol Sc 2003; 18: 147-50* em que se verifica a expressão e glicolização pelo ácido polisialico da glicoproteína neuronal L1 e da molécula da adesão das células neurais no momento da aprendizagem e que vão criar adesões célula a célula e reforçar as sinapses, consolidando os circuitos neurais, o que estaria na base da memória a longo prazo.