

PROGRESSOS NO ESTUDO DAS BASES NEURAIS DA APRENDIZAGEM¹

João Claudio Todorov
*Universidade de Brasília e
State University of New York at Stony Brook*

RESUMO - O estudo dos mecanismos neurais da aprendizagem revelou considerável progresso nos últimos vinte anos. A possibilidade de experimentação com invertebrados tem levado a descobertas importantes sobre as mudanças funcionais e estruturais, a nível celular, que acompanham processos simples de aprendizagem como a habituação e a sensibilidade.

Palavras-chave: aprendizagem, sensibilização, habituação, bases neurais.

ADVANCES IN THE STUDY OF THE NEURAL BASIS OF LEARNING

ABSTRACT - The study of the neural mechanisms of learning has revealed considerable progress in the last twenty years. The possibility of experimentation with invertebrates has provided important findings concerning functional and structural changes at the cellular level which are correlated with simple learning processes as habituation and sensitization.

Key-words: learning, habituation, sensitization, neural basis.

Independentemente das posições filosóficas, ideológicas e teóricas assumidas, os psicólogos de hoje concordam que as emoções, o pensamento, a memória e a aprendizagem no homem dependem em última instância de padrões de interconexões sinápticas de neurónios do cérebro. Já a afirmação de que o cérebro humano é um produto da história da evolução das espécies talvez não receba aprovação tão geral, mas a cada geração é menor o número de pessoas esclarecidas que colocam tal pressuposto em questão. A suposição da continuidade das espécies é essencial para aqueles pesquisadores que buscam em outras espécies modelos de aprendizagem que possam ajudar a entender, por exemplo, como se processa a aprendizagem humana. O pressuposto é necessário, mas não suficiente. Mesmo que os mecanismos biológicos da aprendizagem humana sejam um produto da evolução das espécies, nada nos garante que estudos sobre a aprendizagem em animais como a *Aplysia* (um molusco marinho do tamanho de um punho fechado) tenham alguma relação com a

1. O presente trabalho foi preparado graças ao apoio da Comissão Fulbright.
Endereço: Universidade de Brasília. Instituto de Psicologia, ICC Sul, Asa Norte, 70910 - Brasília. DF.

aprendizagem humana. É possível que na *Aplysia* encontremos um dos vários mecanismos diferentes desenvolvidos em diferentes espécies, e que a aprendizagem humana resulte da história evolucionária de um processo que nada tem a ver com invertebrados marinhos. Enquanto os neurobiólogos não conseguem estudar no homem tais processos tão bem como conseguem na *Aplysia*, dependemos de evidências e confirmações indiretas, e em vários casos o que conhecemos é suficiente para confiar na validade das informações.

Mas por que, poder-se-ia perguntar, não estudamos esses processos diretamente no homem? Vejamos o caso de processos com os de memória e de aprendizagem. O cérebro humano é extremamente complexo. O exame de padrões de inter-conexão sináptica no cérebro humano é extremamente difícil, e por razões éticas óbvias, métodos experimentais são raramente usados. Em tais casos, a história da pesquisa biológica tem mostrado a utilidade do uso de modelos de outras espécies animais. Um exemplo familiar é o uso de cães no estudo do sistema gástrico, que deu a Pavlov o Prêmio Nobel de Medicina de 1904, e, como subproduto, deu à psicologia o estudo experimental de uma forma de aprendizagem, o reflexo condicionado.

O que se procura é alguma similaridade em organização cerebral e no comportamento quando se compara a espécie humana com outras espécies mais simples. O trabalho dos etólogos como Konrad Lorenz, Niko Tinbergen, Kari von Frisch, tem mostrado como certos padrões comportamentais são comuns ao homem e a outros animais. Uma similaridade gritante é a capacidade de aprender. Ignorando-se o conteúdo da aprendizagem, isto é, o que é aprendido, e mantendo o foco apenas nos princípios básicos que governam o processo de aprendizagem, é fácil perceber como a capacidade de aprender é geral. Existe em todos os vertebrados e em muitos animais invertebrados. Kandel (1979) e Byrne (1990), por exemplo, apresentam boa argumentação a favor do estudo da aprendizagem em espécies mais simples, como a *Aplysia*: parece não haver muitas diferenças em estrutura, composição química, ou na função entre neurônios e sinapses do homem e de animais como a lula, a lesma ou o sanguessuga. É razoável supor-se, pois, que uma análise completa e rigorosa do processo de aprendizagem nesses animais seja significativa para o entendimento do que se passa no cérebro humano. Tal análise torna-se possível quando se tem uma espécie com um sistema nervoso relativamente simples, composto de 100.000 células; se esse número parece alto, devemos lembrar que em espécies mais próximas do homem o número é contado em bilhões. Em alguns invertebrados, as células nervosas aglutinam-se em gânglios, cada um com cerca de 500 a 1.500 neurônios. A pesquisa neurobiológica recente tem mostrado como essa simplificação torna possível relacionar-se o comportamento à função de células individuais.

Já em 1912 Richard Goldschmidt havia mostrado que em invertebrados muitos neurônios podem ser individualmente identificados e são invariantes em cada membro da espécie. No parasita intestinal *Áscaris*, estudado por Goldschmidt, cada gânglio contém exatamente 162 células, cada qual ocupando uma posição característica em relação às outras. Na *Aplysia*, Kandel e colaboradores (Kandel, 1979) mostraram que no gânglio abdominal os neurônios variam em tamanho, posição, forma, pigmentação, padrões de ativação, e nas substâncias químicas que são usadas na transmissão de informações para outras células, tornando-se fácil a identificação de cada célula.

Bases neurais da aprendizagem

Um neurônio individual tem conexões com várias células. Uma célula pode ao mesmo tempo excitar algumas células, inibir outras, e, o que pode parecer paradoxal, excitar e inibir outras, sempre pela ação da acetilcolina usada como substância transmissora. Os três tipos de efeito nas células subsequentes dependem de diferentes qualidades dos receptores nessas células. Esses receptores controlam canais iônicos na membrana celular sódio para excitação e cloreto de potássio para inibição. Células com conexão dupla têm os dois tipos de receptor para o mesmo transmissor (acetilcolina). Essas relações são invariantes em todos os membros da espécie e tornaram possível a identificação e descrição de conexões precisas ligadas a vários *circuitos comportamentais*: é possível dizer qual neurônio está ligado a qual comportamento. Essas pesquisas mostraram que em invertebrados células individuais exercem controle específico e poderoso sobre comportamentos como padrões de locomoção, reações de fuga e defesa, e mudanças em batimento cardíaco.

Padrões de locomoção, reações de defesa e batimento cardíaco são comportamentos encontrados em todos os invertebrados. Dada a importância atual de distúrbios cardíacos como a hipertensão, qualquer projeto de pesquisa de razoável qualidade, que prometa algum avanço de nosso conhecimento na área, tem enorme chance de ser aprovado e receber fundos. O batimento do coração humano é modulado por milhares de neurônios. Na *Aplysia* a modulação é feita por **quatro** células apenas. É fácil dizer que nossos corações e os corações das *Aplysias* batem por emoções diferentes, mas, dadas as similaridades de estrutura e função das conexões nervosas relacionadas ao batimento, será difícil negar que o conhecimento preciso e detalhado de todo o processo de modulação na *Aplysia* é muito importante para o avanço do conhecimento sobre o coração humano. Temos, então, um modelo animal simplificado de um comportamento que pode ser alterado pela aprendizagem, e o conhecimento detalhado de toda a estrutura nervosa a ele relacionado. Estudo semelhante no homem é impossível, pelo menos nos dias atuais.

Habituação e Sensitização

Todos os animais, inclusive o homem, reagem a eventos em seu ambiente. Respostas eliciadas variam conforme a natureza dos estímulos, e diferentes reflexos podem ser observados em diferentes espécies. O canto de um estranho elicia respostas de defesa do território em certos pássaros; uma luz forte faz com que a pupila se contraia em várias espécies; a dor causada por um espinho elicia a contração do membro afetado em algumas espécies, mas elicia a flexão em outras (quando o membro afetado é usado para se pendurar em algum apoio). Nesses reflexos, a ocorrência do estímulo geralmente leva à ocorrência da resposta, e a resposta raramente ocorre na ausência do estímulo. São as formas mais simples de comportamento não aprendido. Contudo, a experiência pode alterar esses reflexos, nos exemplos mais simples (ou menos complexos) de aprendizagem. Tanto aumentos quanto decrementos no responder podem ocorrer como resultado da apresentação repetida ou continuada do estímulo eliciador.

Habituação

Decréscimos no responder causados pela repetição de um estímulo caracterizam a habituação, a forma mais simples de aprendizagem não associativa. Na aprendizagem associativa, como nos condicionamentos respondente e operante, dois eventos, pelo menos, são emparelhados temporalmente. Na habituação, como na sensitização, um mesmo estímulo é apresentado repetidamente, sem qualquer emparelhamento com outros estímulos. A habituação distingue-se da fadiga porque um estímulo novo pode restaurar rapidamente a capacidade de responder.

Apesar de ser uma forma relativamente mais simples de aprendizagem, a habituação tem sido usada no estudo de processos mais complexos como os de atenção e memória, por seus efeitos de curto e de longo prazo. Na *Aplysia*, Kandel e colaboradores (Carew, Pinsker, e Kandel, 1972; Pinsker, Kupfermann, Castellucci, e Kandel, 1970) estudaram a habituação em relação ao reflexo de defesa. Bastaram de 10 a 15 repetições de um estímulo táctil em uma única sessão para a habituação do reflexo - a reação de defesa não era mais eliciada. Uma recuperação parcial da capacidade de responder àquele estímulo começa a partir de uma hora de descanso, e a recuperação total ocorre após um dia. Mas com apenas quatro sessões diárias de 10 apresentações do estímulo, a memória passa a ser de longo prazo. Ocorre habituação profunda e a memória perdura por semanas. A habituação na *Aplysia*, pois, tem as mesmas características do processo em todos os invertebrados. A vantagem está na relativa simplicidade dos mecanismos neurais. O circuito que controla a reação de defesa envolve apenas 24 neurônios sensoriais no receptor, que fazem conexão com interneurônios e com seis células motoras, as quais estão ligadas diretamente ao músculo. Kandel e colaboradores (Castellucci, Pinsker, Kupfermann, e Kandel, 1970) verificaram que na habituação de curto prazo apenas duas células são suficientes como fonte de informação sobre o que se passa durante o processo: o neurônio sensorial pré-sináptico e o neurônio motor pós-sináptico. Castellucci e Kandel (1974; 1976) demonstraram que a habituação ocorre nos terminais pré-sinápticos dos neurônios sensoriais e que o processo de habituação ocorre por um decréscimo progressivo na quantidade da substância transmissora liberada pelos terminais do neurônio sensorial. A habituação ocorre sem que haja mudança na sensibilidade do receptor pós-sináptico. A modulação na força da resposta é determinada pela quantidade de substância transmissora liberada na sinapse, a qual, por sua vez, depende do fluxo de cálcio nos terminais sensoriais (Kandel, e Schwartz, 1982; Kelen e Kandel, 1978; 1980), e da disponibilidade do transmissor nos terminais (Bailey e Chen, 1988b; Gin-grich e Byrne. 1985; 1987). A recuperação espontânea da resposta habituada depende do aumento no fluxo de cálcio e da quantidade da substância transmissora existente.

Ao explicar o mecanismo da memória de curto prazo no processo de habituação como uma questão que depende do fluxo de cálcio nos terminais sensoriais pré-sinápticos, Kandel e colaboradores criaram a possibilidade de se estudar as bases neurais da memória. Pela primeira vez se poderia testar diretamente a hipótese da existência de dois processos independentes de memória: de curto e de longo prazo (cf, Lewis, 1979; McGaugh e Herz, 1972; Spear, 1973). Trabalhando com quatro grupos de sujeitos experimentais (*Aplysia*), Castellucci, Carew e Kandel (1978) verificaram

que, após a habituação de longo prazo, conexões sinápticas permaneciam desativadas três semanas depois do treinamento. Enquanto que na habituação de curto prazo há um decréscimo transiente na eficácia sináptica, na de longo prazo ocorre uma mudança mais profunda e permanente. Como foi ressaltado por Kandel (1979), os dados de Castellucci e col. (1978) são importantes por demonstrar experimentalmente que: (1) um exemplo de memória de longo prazo pode ser explicado por uma mudança duradoura na eficácia da transmissão sináptica; (2) pouquíssimo treino é necessário para provocar essa mudança; (3) memórias de curto e de longo prazo ocorrem no mesmo *locus* neural e por meio de um mesmo mecanismo celular - a depressão da transmissão excitatória.

Sensitização

Sensitização é definida como o aumento na força da resposta reflexa que resulta da ocorrência de um estímulo novo. É o aumento prolongado da força de uma resposta pré-existente como consequência da apresentação de um segundo estímulo, que é novo e aversivo. A habituação, como vimos acima, é a diminuição da força da resposta reflexa pela apresentação repetida do mesmo estímulo. Portanto, quando um estímulo ocorre pela primeira vez, os dois processos são iniciados. A **qualidade** do estímulo e o **padrão temporal** de futuras ocorrências do estímulo é que determinam qual dos dois processos vai predominar. Na habituação o animal aprende a ignorar a ocorrência de um estímulo não aversivo, que não provoca danos nem representa perigo; na sensitização o estímulo novo é aversivo e provoca a eliciação conjunta de uma série de reflexos de defesa. Na *Aplysia*, a estimulação da cabeça ou da cauda provoca a restauração de uma resposta habituada e a sensitização de respostas reflexas não habituadas (Pinsker e col., 1970). A sensitização pode perdurar por dias e até por semanas (Pinsker, Hening, Carew e Kandel, 1973; Scholz e Byrne, 1987).

Como na habituação, a sensitização pode ser de curto ou de longo prazo, dependendo do tipo e da quantidade de treino. Frost, Castellucci, Hawkins e Kandel (1985) verificaram que na *Aplysia* a sensitização de longo prazo provoca o fortalecimento das conexões entre neurônios sensoriais e motores. Antes, Castellucci e Kandel (1976) mostraram que a habituação e a sensitização ocorrem no mesmo *locus* neural. No caso da sensitização, os neurônios envolvidos terminam perto dos terminais sinápticos dos neurônios sensoriais e aumentam a liberação da substância transmissora (Bailey e Chen, 1983).

Os terminais pré-sinápticos dos neurônios sensoriais, pois, podem ser regulados de forma oposta por dois tipos diferentes de aprendizagem. Esses terminais podem ser intrinsecamente desativados pelas atividades que ocorrem no neurônio durante a habituação, e podem ter sua ação facilitada na sensitização pelo resultado da atividade de outros neurônios que com ele se comunicam. Habituação e sensitização ocorrem no mesmo *locus* neural, mas através de mecanismos diferentes e opostos. Estudos recentes indicam que esses processos dependem em parte de modificações estruturais que ocorrem na sinapse, diretamente relacionadas com o tipo de aprendizagem (Bailey e Chen, 1983; 1988a; Byrne, 1990).

Desafio

Em todos os exemplos, as reações reflexas são inatas, características da espécie. Os circuitos neurais que controlam tais comportamentos são geneticamente determinados. Contudo, essas pesquisas recentes mostram que esses circuitos neurais também estão geneticamente preparados para sofrer modificações causadas pela aprendizagem. Uma experiência nova, durando alguns minutos, pode levar a mudanças funcionais e estruturais no circuito.

A importância desses trabalhos para o entendimento da aprendizagem humana, contudo, pode ser questionada. Como afirmamos acima, a evolução desses processos na espécie humana pode ter levado a mecanismos diferentes daqueles estudados experimentalmente na *Aplysia*. O que se pode argumentar, por outro lado, é que o desafio apenas começou. Nos últimos anos, vários exemplos de aprendizagem associativa, mais complexos que os que vimos, foram demonstrados em invertebrados (e.g., Carew, Hawkins, e Kandel, 1983; Carew, Walters, e Kandel, 1981; Cook e Carew, 1986; Crow e Alkon, 1978; Crow e Offenbach, 1983; Gelperin, 1975; Hawkins, Carew, e Kandel, 1986; Mpitso e Collins, 1975). A principal conclusão desses estudos é que o mecanismo responsável pela aprendizagem associativa que ocorre no condicionamento respondente, por exemplo, é simplesmente uma elaboração de mecanismos já existentes que modulam a sensitização. Como Byrne (1990) conclui, esse achado levanta a possibilidade de que formas mais complexas de aprendizagem podem ser alcançadas pelo uso sobreposto dessas formas e mecanismos celulares mais simples, como tem sido proposto por vários psicólogos (e.g., Skinner, 1938; 1953).

REFERÊNCIAS

- Bailey, C. H., & Chen, M. (1983). Morphological basis of long-term habituation and sensitization in *Aplysia*. *Science*, 220, 91-93. Bailey, C. H., & Chen, M. (1988a). Long-term memory in *Aplysia* modulates the total number of varicosities of single identified sensory neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85, 2373-2377.
- Bailey, C. H., & Chen, M. (1988b). Morphological basis of short-term habituation in *Aplysia*. *Journal of Neurosciences*, 8, 2452-2459.
- Byrne, J. H. (1990). Learning and memory in *Aplysia* and other invertebrates. Em R. P. Kesner, & D. S. Olton (Orgs.). *Neurobiology of Comparative Cognition*. Hillsdale, NJ.: Erlbaum.
- Carew, T. J., Hawkins, R. D., & Kandel, E. R. (1983). Differential classical conditioning of defensive withdrawal reflex in *Aplysia californica*. *Science*, 219, 397-400.
- Carew, T. J., Pinsker, H. M., & Kandel, E. R. (1972). Long-term habituation in *Aplysia*. *Science*, 175, 451-454.
- Carew, T. J., Walters, E. T., & Kandel, E. R. (1981). Classical conditioning in a simple withdrawal reflex in *Aplysia californica*. *Journal of Neuroscience*, 1, 1426-1437.
- Castelucci, V. F., Carew, T. J., & Kandel, E. R. (1978). Cellular analysis of long-term habituation of the gill-withdrawal reflex of *Aplysia californica*. *Science*, 202, 1306-1308.

- Castelucci, V. F., & Kandel, E. R. (1974). A quantal analysis of the synaptic depression underlying habituation of the gill-withdrawal reflex of *Aplysia*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 71, 5004-5008.
- Castelucci, V. F., & Kandel, E. R. (1976). Presynaptic facilitation as a mechanism for behavioral sensitization in *Aplysia*. *Science*, 194, 1176-1178.
- Castelucci, V. F., Pinsker, M., Kupfermann, I., & Kandel, E. R. (1970). Neuronal mechanisms of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science*, 167, 1745-1748.
- Cook, D. G., & Carew, T. J. (1986). Operant conditioning of head waving in *Aplysia*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83, 1120-1124.
- Crow, T., & Alkon, D. L. (1978). Retention of an associative behavioral change in *Hermisenda*. *Science*, 201, 1239-1241.
- Crow, T., & Offenbach, N. (1983). Modification of the initiation of locomotion in *Hermisenda*: Behavioral analysis. *Brain Research*, 271, 301-310.
- Frost, W. N., Castelucci, V. F., Hawkins, R. D., & Kandel, E. R. (1985). Monosynaptic connections made by the sensory neurons of the gill- and siphon-withdrawal reflex in *Aplysia* participate in the storage of long-term memory for sensitization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 82, 8266-8269.
- Gelperin, A. (1975). Rapid food-aversion learning by a terrestrial mollusk. *Science*, 189, 567-570.
- Gingrich, K. J., & Byrne, J. H. (1985). Simulation of synaptic depression, posttetanic potentiation, and presynaptic facilitation of synaptic potentials from sensory neurons mediating gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Journal of Neurophysiology*, 53, 652-669.
- Gingrich, K. J., & Byrne, J. H. (1987). Single-cell neuronal model for associative learning. *Journal of Neurophysiology*, 57, 1705-1715.
- Hawkins, R. D., Carew, T. J., & Kandel, E. R. (1986). Effects of interstimulus interval and contingency on classical conditioning of the *Aplysia* siphon withdrawal reflex. *Journal of Neuroscience*, 6, 1695-1701.
- Kandel, E. R. (1979). Small systems of neurons. *Scientific American*, 241, 61-70.
- Kandel, E. R., & Schwartz, J. M. (1982). Molecular biology of learning: Modulation of transmitter release. *Science*, 218, 433-443.
- Klein, M., & Kandel, E. R. (1978). Presynaptic modulation of voltage-dependent Ca²⁺ current: Mechanisms for behavioral sensitization in *Aplysia californica*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 75, 3512-3516.
- Klein, M., & Kandel, E. R. (1980). Mechanism of calcium current modulation underlying presynaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 77, 6912-6916.
- Lewis, D. J. (1979). Psychobiology of active and inactive memory. *Psychological Bulletin*, 86, 1054-1083.
- McGaugh, J. L., & Herz, M. J. (1972). *Memory Consolidation*. S. Francisco: Albion.

- Mpitsos, G. J., & Collins, S. D. (1975). Learning: Rapid aversive conditioning in the gastropod mollusk *Pleurobranchaes*. *Science*, 188, 954-957.
- Pinsker, M., Hening, W. A., Carew, T. J., & Kandel, E. R. (1973). Long term sensitization of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science*, 182, 1039-1042.
- Pinsker, H., Kupfermann, I., Castellucci, V. F., & Kandel, E. R. (1970). Habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science*, 167, 1740-1742.
- Scholz, K. P., & Byrne, J. H. (1987). Long-term sensitization in *Aplysia*: Biophysical correlates in tail sensory neurons. *Science*, 235, 685-687.
- Skinner, B. F. (1938). *The Behavior of Organisms*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Skinner, B. F. (1953). *Science and Human Behavior*. New York: Macmillan.
- Seppä, N. E. (1973). Retrieval of memory in animals. *Psychological Review*, 80, 163-194.

Recebido em 10/12/90.