

^{io} Considerações sobre a integração sináptica: uma introdução

On synaptic integration: an introduction

*Consideraciones sobre la integración sináptica:
una introducción*

Kae Leopoldo¹, Christina Joselevitch²

1. Graduação em Psicologia pela Universidade de São Paulo. Doutorando pelo programa de Neurociências e Comportamento, Universidade de São Paulo. São Paulo-SP, Brasil.

2. Graduação em Medicina Veterinária e Zootecnia pela Universidade de São Paulo, Doutora pela Universidade de Amsterdã, Holanda. Professora do Departamento de Psicologia Experimental do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. São Paulo-SP, Brasil.

Resumo

A integração sináptica é a maneira através da qual neurônios processam múltiplas entradas. Ela não representa uma simples "soma" de sinais elétricos, mas apresenta capacidades computacionais complexas e finamente balanceadas. Aqui, abordamos desde alguns conceitos centrais envolvidos na integração pós-sináptica de sinais (como interação sináptica e geometria celular) até técnicas e abordagens metodológicas (como as eletrofisiológicas e computacionais) que pautam a pesquisa científica do tema. Por fim, discutimos como pesquisas sobre integração sináptica em sistemas e organismos específicos podem ser comparadas e extrapoladas na busca de princípios universais que governam a comunicação celular no sistema nervoso.

Unitermos. integração sináptica; neurônio; processamento de informação

Abstract

Synaptic integration is the way neurons process multiple incoming inputs. It involves complex fine-tuned computational properties, being therefore more than a simple sum of electric signals. Here, we present core concepts involved in post-synaptic signal integration, such as synaptic interaction and cell geometry, and methods that shape the research of this subject, such as electrophysiological recordings and computational modeling. Lastly, we argue that the analysis and comparison of signal integration in different systems and organisms aids in the search for universal principles that govern cellular communication in the central nervous system.

Keywords. : synaptic integration; neuron; information processing

Resumen

La integración sináptica es la forma en que las neuronas procesan múltiples entradas. Además de una simple suma de señales eléctricas, la integración sináptica también expresa propiedades computacionales complejas. Aquí, abordamos desde algunos conceptos centrales involucrados en la integración postsináptica de señales (como la interacción sináptica y la geometría celular) hasta las técnicas y enfoques metodológicos (como el electrofisiológico y computacional) que orientan la investigación científica sobre el tema. Finalmente, discutimos cómo la investigación sobre la integración sináptica en sistemas y organismos específicos puede compararse y extrapolarse en la búsqueda de principios universales que gobiernan la comunicación celular en el sistema nervioso.

Palabras clave. integración sináptica; neurona; procesamiento de información

Trabalho realizado no Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. São Paulo-SP, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 09/04/2021

Aceito em: 28/07/2021

Endereço para correspondência: Christina Joselevitch. Email: christina@usp.br

INTRODUÇÃO

Processos perceptuais, cognitivos e volitivos resultam da interação entre neurônios e da maneira como estes processam informação. A comunicação neuronal, entretanto, é ainda pouco compreendida. Um exemplo notório é o sistema visual: embora saiba-se muito sobre o processamento visual da retina ao córtex, existem diversas incógnitas acerca da interação neuronal já na primeira sinapse retiniana, e certamente ao longo de toda a via visual¹. Essas incógnitas advêm da complexidade dos mecanismos pré- e pós-sinápticos subjacentes à neurotransmissão. Nesse ensaio, concentramo-nos nos fatores que influenciam a integração pós-sináptica de sinais, e nas metodologias de estudo destes.

Fatores que regulam a comunicação neuronal

O comportamento complexo de vertebrados é consequência da atividade orquestrada dos neurônios que compõem seu sistema nervoso. A comunicação neuronal apresenta intrincadas interações, que regulam desde a apreensão sensorial dos estímulos ambientais até a execução de respostas motoras. Apesar de grande avanço no conhecimento do funcionamento do sistema nervoso, o código neural utilizado para transmitir informação ainda é pouco entendido². Todavia, não basta apenas uma formulação computacional sobre o tema. Faz-se necessária uma ampla compreensão, em termos biológicos, das estratégias de comunicação neuronal que embasam a

complexidade de um organismo – em termos fisiológicos, morfológicos, e mesmo comportamentais. Nesse sentido, um longo histórico de estudos tenta conectar processos perceptuais, cognitivos e volitivos à estrutura e função das unidades de processamento de informação do sistema nervoso, os neurônios³.

A quantidade, qualidade e localização das entradas sinápticas para um determinado neurônio regulam a sua excitabilidade. Um neurônio cortical, por exemplo, pode receber milhares de sinapses⁴ ao longo dos dendritos, corpo celular e mesmo axônio. Cada uma delas influencia as respostas da célula aos padrões de estimulação que esta recebe, alterando a probabilidade de geração de potenciais de ação. A interação entre as entradas sinápticas pode ser sinérgica ou antagonista, dependendo do tipo e posição de cada sinapse. A exemplo, muitos neurônios corticais recebem sinapses inibitórias em seus corpos celulares, que antagonizam tonicamente o sinal excitatório de entradas dendríticas^{5,6}.

A geometria celular é outro fator de importância para a integração pós-sináptica de sinais⁵. A morfologia da árvore dendrítica dita o quanto um sinal sináptico decai até chegar ao soma e à zona de disparo; o sinal oriundo de sinapses mais distantes sofre maior atenuação do que o de sinapses mais próximas do corpo celular⁶. Além da distância da sinapse até o soma, também o diâmetro dos dendritos influencia a transmissão eletrotônica de potenciais, uma vez que este determina a resistência do processo dendrítico à

passagem de corrente⁷. Assim, embora a eletrotonicidade seja a regra em células não neuronais, que possuem morfologia simples, a geometria complexa da maioria dos neurônios é fator crucial na sua integração de sinais. Isso é verdade mesmo para neurônios considerados relativamente pequenos, como o caso de neurônios retinianos, que também podem apresentar considerável decaimento de sinal ao longo de suas estruturas dendríticas, intensificado pela distribuição heterogênea de condutâncias iônicas⁸.

Neurônios possuem, ainda, mecanismos intrínsecos para modular sua amplitude e cinética de resposta. A atividade sincronizada de canais de sódio e potássio dependentes de voltagem localizados ao longo da membrana axonal, por exemplo, gera o potencial de ação e permite assim a amplificação e propagação de sinais ao longo do axônio (que pode chegar a metros) com perda mínima de amplitude⁹. Canais dependentes de voltagem também são encontrados no soma, dendritos e terminais, variando em seletividade e permeabilidade iônicas e faixas de ativação e inativação¹⁰ e conferindo, assim, uma ampla faixa de modulação das respostas neuronais.

Modelos e métodos para o estudo da comunicação neuronal

Como os fatores que influenciam a integração pós-sináptica de sinais são diversos e variam com o tipo neuronal, são necessários modelos experimentais diferentes para sua compreensão. Exemplos clássicos são o estudo de estruturas mais acessíveis e experimentalmente tratáveis do

que o neocórtex, como a junção neuromuscular e a retina, ou ainda o uso de variados modelos animais para o estudo da relação entre sinais neuronais e o comportamento, como o *zebrafish* e o camundongo, e mesmo invertebrados, como a lesma-do-mar, *C. elegans* e *Drosophila*^{11,12}. Esses últimos são muito úteis para o estudo de mecanismos ubíquos, como canais dependentes de voltagem⁹, enquanto modelos vertebrados são necessários para desvendar aspectos mais específicos da interação neuronal.

Há também diversos métodos complementares para o estudo da forma e função neuronal. Técnicas de microscopia, por exemplo, possibilitam caracterizar a estrutura detalhada de um neurônio e de suas sinapses, fornecendo *insights* valiosos acerca de seu funcionamento^{13,14}. Técnicas de eletrofisiologia e biologia molecular permitem a caracterização moléculas e genes envolvidos na comunicação sináptica, como canais de membrana, receptores sinápticos e transportadores iônicos¹⁵⁻¹⁷. Por fim, no âmbito teórico, o uso de modelos matemáticos que ignoram a estrutura física do neurônio e focam somente em sua função¹⁸, ou o uso de modelos computacionais morfológica- e biofisicamente detalhados, que tratam o neurônio como um conjunto de cabos pelos quais um sinal elétrico se propaga¹⁹, também contribuem para o avanço do entendimento do sistema nervoso.

Como casos particulares informam sobre princípios universais

A integração sináptica é finamente balanceada ao longo de cada neurônio, e pequenas mudanças em seus aspectos temporais e espaciais podem acarretar transformações fundamentais no processamento de informação^{7,20}, incidindo, conseqüentemente, em toda a complexidade comportamental do organismo. Para entender essa dinâmica, é possível, por exemplo, analisar diferenças entre o processamento de estímulos visuais desde a primeira sinapse retiniana até o córtex cerebral em um mesmo organismo²¹. Outra possibilidade é a análise de diferenças funcionais entre neurônios equivalentes de diferentes modelos animais²².

Comparações feitas em uma única espécie são especialmente instrutivas para estudar os mecanismos responsáveis pela emergência de aspectos perceptuais e comportamentais ao longo da cadeia de processamento de informação do sistema nervoso. Já a análise de diferentes espécies animais permite, além disso, estabelecer relações entre fatores ecológicos, comportamentais e propriedades espécie-específicas. O estudo dessa relação entre ambiente e organismo permite, por fim, entender mais precisamente qual a função (a “tarefa computacional”) desempenhada por um determinado sistema neuronal²³.

Com estes tipos de estudo, tem sido possível dar um substrato biológico para processos comportamentais e perceptuais extremamente complexos. Um exemplo particularmente instrutivo é o fenômeno da constância de

cores, definida como a capacidade do sistema visual de compensar na percepção de cores a composição espectral da luz ambiente. É através deste mecanismo que, por exemplo, uma camiseta “branca” é percebida como “branca” tanto em um consultório médico iluminado por lâmpadas fluorescentes (que possuem alta emissão em comprimentos de onda curtos e médios, que percebemos como tons de “azul” e “verde”, respectivamente) quanto ao pôr do sol, quando a composição da luz ambiente é rica em comprimentos de onda longos (que percebemos como “laranjas” e “vermelhos”). Em grande medida, esse processo é resultado das interações entre os fotorreceptores (cones) e interneurônios (células horizontais) que interagem na primeira camada sináptica retiniana²⁴.

Este exemplo particular extraído do sistema visual exemplifica a ideia mais universal de que a integração da comunicação de bilhões de neurônios é essencial para processos complexos que ocorrem no organismo²⁵. Notoriamente, isso não se deve a algum conceito obscuro extraído depois da computação de trilhões de sinapses: ao contrário, cada sinapse conta e insere uma contribuição para o fenômeno computacional mais amplo; seja a visão, seja qualquer outra função complexa.

REFERÊNCIAS

1. Gollisch T, Meister M. Eye smarter than scientists believed: neural computations in circuits of the retina. *Neuron* 2010;65:150-64. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.009>

- 2.Jazayeri M, Afraz A. Navigating the Neural Space in Search of the Neural Code. *Neuron* 2017;93:1003-14.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.019>
- 3.Barlow HB. Single units and sensation: a neuron doctrine for perceptual psychology? *Perception* 1972;1:371-94.
<https://doi.org/10.1068/p010371>
- 4.Hawkins J, Ahmad S. Why Neurons Have Thousands of Synapses, a Theory of Sequence Memory in Neocortex. *Front Neural Circuits* 2016;10:23. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00023>
- 5.Roth A, Hausser M. Compartmental models of rat cerebellar Purkinje cells based on simultaneous somatic and dendritic patch-clamp recordings. *J Physiol* 2001;535:445-72.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00445.x>
- 6.Kwon T, Sakamoto M, Peterka DS, Yuste R. Attenuation of Synaptic Potentials in Dendritic Spines. *Cell Rep* 2017;20:1100-10.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.012>
- 7.Magee JC. Dendritic integration of excitatory synaptic input. *Nat Rev Neurosci* 2000;1:181-90. <https://doi.org/10.1038/35044552>
- 8.Leopoldo K. Estudo computacional da integração de sinais de cones e bastonetes em células bipolares retinianas (Tese). São Paulo: Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo; 2021.
<https://doi.org/10.11606/T.47.2021.tde-23062021-185040>
- 9.Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 1952;117:500-44.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>
- 10.Hille B. Ion Channels of Excitable Membranes. 3rd ed. Sunderland: Sinauer Associates; 2001.
- 11.Hawkins RD, Abrams TW, Carew TJ, Kandel ER. A cellular mechanism of classical conditioning in Aplysia: activity-dependent amplification of presynaptic facilitation. *Science* 1983;219:400-5.
<https://doi.org/10.1126/science.6294833>
- 12.Ribeiro FM, Camargos ER, de Souza LC, Teixeira AL. Animal models of neurodegenerative diseases. *Braz J Psychiatry* 2013;35(Suppl 2):S82-91. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1157>
- 13.Zenisek D, Steyer JA, Almers W. Transport, capture and exocytosis of single synaptic vesicles at active zones. *Nature* 2000;406:849-54.
<https://doi.org/10.1038/35022500>
- 14.Behrens C, Schubert T, Haverkamp S, Euler T, Berens P. Connectivity map of bipolar cells and photoreceptors in the mouse retina. *eLife* 2016;5:e20041. <https://doi.org/10.7554/eLife.20041>
- 15.Beech DJ, Barnes S. Characterization of a voltage-gated K⁺ channel that accelerates the rod response to dim light. *Neuron* 1989;3:573-81.
[https://doi.org/10.1016/0896-6273\(89\)90267-5](https://doi.org/10.1016/0896-6273(89)90267-5)
- 16.Puthussery T, Percival KA, Venkataramani S, Gayet-Primo J, Grunert U, Taylor WR. Kainate receptors mediate synaptic input to transient and sustained OFF visual pathways in primate retina. *J Neurosci* 2014;34:7611-21.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4855-13.2014>

17. Arriza JL, Eliasof S, Kavanaugh MP, Amara SG. Excitatory amino acid transporter 5, a retinal glutamate transporter coupled to a chloride conductance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:4155-60. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.4155>
18. Nguyen D, Tran X, Iacopi F. A Review of Algorithms and Hardware Implementations for Spiking Neural Networks. *J Low Power Electron Appl* 2021;11:23. <https://doi.org/10.3390/jlpea11020023>
19. Rall W. Theory of physiological properties of dendrites. *Ann N Y Acad Sci* 1962;96:1071-92. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1962.tb54120.x>
20. Belle MDC, Allen CN. The circadian clock: A tale of genetic-electrical interplay and synaptic integration. *Curr Opin Physiol* 2018;5:75-9. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2018.08.002>
21. Larderet I, Fritsch PM, Gendre N, Neagu-Maier GL, Fetter RD, Schneider-Mizell CM, *et al.* Organization of the Drosophila larval visual circuit. *eLife* 2017;6:e28387. <https://doi.org/10.7554/eLife.28387>
22. Euler T, Haverkamp S, Schubert T, Baden T. Retinal bipolar cells: elementary building blocks of vision. *Nat Rev Neurosci* 2014;15:507-19. <https://doi.org/10.1038/nrn3783>
23. Marr D. The computation of lightness by the primate retina. *Vision Res* 1974;14:1377-88. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(74\)90012-1](https://doi.org/10.1016/0042-6989(74)90012-1)
24. Vanleeuwen MT, Joselevitch C, Fahrenfort I, Kamermans M. The contribution of the outer retina to color constancy: a general model for color constancy synthesized from primate and fish data. *Vis Neurosci* 2007;24:277-90. <https://doi.org/doi:10.1017/S0952523807070058>
25. Hebb DO. *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New Jersey: Wiley. 1949.