



Eric R. Kandel

EM BUSCA  
DA MEMÓRIA

O nascimento de uma nova ciência da mente

PRÊMIO  NOBEL  
COMPANHIA DAS LETRAS



## DADOS DE COPYRIGHT

### Sobre a obra:

A presente obra é disponibilizada pela equipe [Le Livros](#) e seus diversos parceiros, com o objetivo de oferecer conteúdo para uso parcial em pesquisas e estudos acadêmicos, bem como o simples teste da qualidade da obra, com o fim exclusivo de compra futura.

É expressamente proibida e totalmente repudiável a venda, aluguel, ou quaisquer uso comercial do presente conteúdo

### Sobre nós:

O [Le Livros](#) e seus parceiros disponibilizam conteúdo de domínio público e propriedade intelectual de forma totalmente gratuita, por acreditar que o conhecimento e a educação devem ser acessíveis e livres a toda e qualquer pessoa. Você pode encontrar mais obras em nosso site: [LeLivros.site](#) ou em qualquer um dos sites parceiros apresentados [neste link](#)

*"Quando o mundo estiver unido na busca do conhecimento, e não mais lutando por dinheiro e poder, então nossa sociedade poderá enfim evoluir a um novo nível."*



**ERIC R. KANDEL**

**Em busca da memória**

*O nascimento de uma nova ciência da mente*

*Tradução*

Rejane Rubino

*1ª reimpressão*

Copyright © 2006 by Eric R. Kandel

*Grafia atualizada segundo o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1990, que entrou em vigor no Brasil em 2009.*

*Título original*

In search of memory: the emergence of a new science of mind

*Capa*

Mariana Newlands

*Revisão técnico-científica*

*Silvia Helena Cardoso,*

Doutora em ciências pela USP e pós- outora em neurociências pela Universidade da Califórnia. Fundadora e diretora do Centro de Teleneurociências do Instituto Edumed.

*Preparação*

Cacilda Guerra

*Índice remissivo*

Luciano Marchiori

*Revisão*

Márcia Moura

Angela das Neves

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Kandel, Eric R.

Em busca da memória: o nascimento de uma nova ciência da mente/Eric R.

Kandel ; tradução Rejane Rubino . - São Paulo

Companhia das Letras, 2009.

Título original: In search of memory: the emergence of a new science of mind

ISBN 978-85-359-1543-3

1. Kandel, Eric 2. Memórias 3. Neurobiologia 4. Neurologistas

- Estados Unidos - Biografia 5. Prêmio Nobel 6. Transdução de sinal celular 1.

Título.

[2010]

Todos os direitos desta edição reservados à

EDITORA SCHWARCZ LTDA.

Rua Bandeira Paulista, 702, cj. 32 04532-002 - São Paulo - SP

Telefone (n) 3707-3500

Fax (n) 3707-3501

*Para Denise*

## **Sumário**

Prefácio

### **PARTE I**

1. A memória pessoal e a biologia do armazenamento da memória

2. Infância em Viena.

3. Uma educação americana

### **PARTE II**

4. Uma célula por vez

5. Fala a célula nervosa

6. Conversações entre as células nervosas

7. Sistemas neuronais simples e complexos

8. Para diferentes tipos de memória, diferentes regiões do cérebro

9. Em busca de um sistema ideal para estudar a memória

10. Análogos neurais da aprendizagem

### **PARTE III**

11. Fortalecendo as conexões sinápticas.

12. Um centro para o estudo da neurobiologia e do comportament

13. Mesmo os comportamentos simples podem ser modificados pela aprendizagem

14. Experiência modifica as sinapses

15. Os fundamentos biológicos da individualidade

16. As moléculas e a memória de curto prazo

17. A memória de longo prazo

18. Os genes da memória

19. O diálogo entre os genes e as sinapses

### **PARTE IV**

20. Retornando à memória complexa

22. As sinapses também guardam nossas mais caras lembranças

23. A imagem cerebral do mundo externo

24. É preciso prestar atenção!

### **PARTE V**

25. Uma pilulazinha vermelha

26. Ratos, homens e doenças mentais

27. Um novo modo de tratar a doença mental

28. A biologia e o renascimento do pensamento psicanalítico

29. A consciência

PARTE VI

29. Redescobrimo Viena via Estocolmo

30. Aprendendo com a memória: perspectivas

Glossário

Notas e fontes

Agradecimentos

Créditos das imagens



## Prefácio

Compreender a mente humana em termos biológicos tornou-se o principal desafio da ciência no século XXI. Queremos compreender a natureza biológica da percepção, da aprendizagem, da memória, do pensamento, da consciência, e os limites do livre-arbítrio. Algumas poucas décadas atrás, parecia impensável que os biólogos pudessem um dia se encontrar em posição de explorar esses processos mentais. Antes da metade do século XX, a ideia de que a mente, o mais complexo conjunto de processos existente no universo, pudesse revelar seus mais profundos segredos à análise biológica, e que isso pudesse ser feito no nível molecular, nem sequer podia ser considerada seriamente.

Os avanços espetaculares da biologia durante os últimos cinquenta anos tornaram isso possível. A descoberta da estrutura do DNA por James Watson e Francis Crick, em 1953, revolucionou a biologia, fornecendo-lhe o arcabouço intelectual para a compreensão do modo como a informação genética controla o funcionamento da célula. Essa descoberta possibilitou um entendimento fundamental da maneira como os genes são regulados, do processo pelo qual eles originam as proteínas que determinam o funcionamento das células e do modo como o desenvolvimento liga e desliga os genes e as proteínas para determinar o plano corporal de um organismo. Com essas conquistas extraordinárias, a biologia assumiu uma posição central na constelação das ciências, equivalente à da física e da química.

Imbuída de novos conhecimentos e de uma nova confiança em si mesma, a biologia voltou a atenção para seu objetivo mais grandioso: a compreensão da natureza biológica da mente humana. Esse empreendimento, que durante longo tempo foi considerado pré-científico, vem se desenvolvendo a pleno vapor. Na realidade, quando os estudiosos da história intelectual voltarem sua atenção para as duas últimas décadas do século XX, é bem provável que comentem o fato surpreendente de que as descobertas mais valiosas em relação à mente humana que vieram à tona nesse período não se originaram nas disciplinas tradicionalmente relacionadas à mente - a filosofia, a psicologia ou a psicanálise. Elas resultaram da fusão dessas disciplinas com a biologia do cérebro, uma nova síntese impulsionada recentemente pelas conquistas formidáveis da biologia molecular. O resultado disso foi uma nova ciência da mente, uma ciência que utiliza o poder da biologia molecular para examinar os grandes mistérios da vida que ainda estão por ser elucidados.

A nova ciência baseia-se em cinco princípios. Em primeiro lugar, a mente e o cérebro são inseparáveis. O cérebro é um órgão biológico complexo, de grande capacidade computacional, que constrói nossas experiências sensoriais,

regula nossos pensamentos e emoções e controla nossas ações. O cérebro é responsável não apenas por comportamentos motores relativamente simples, tais como correr e comer, mas também pelos atos complexos que consideramos a quintessência do ser humano, como pensar, falar e criar obras de arte. Considerada sob essa perspectiva, a mente é um conjunto de operações desempenhadas pelo cérebro, do mesmo modo como andar é um conjunto de operações desempenhadas pelas pernas, exceto pelo fato de ser radicalmente mais complexa.

Em segundo lugar, cada função mental no cérebro - desde o reflexo mais simples até os atos mais criativos envolvendo a linguagem, a música e as artes plásticas - é realizada por circuitos neuronais especializados em diferentes regiões do cérebro. Nesse sentido, a expressão "biologia da mente" faz referência ao conjunto das operações mentais executadas por esses circuitos neuronais especializados, e deve ser entendida sem a conotação de um lugar único no cérebro que realiza todas as operações mentais.

Em terceiro lugar, todos esses circuitos são formados pelas mesmas unidades sinalizadoras elementares, as células nervosas. O quarto princípio é o de que os circuitos neuronais empregam moléculas específicas para gerar sinais no interior das células nervosas e entre elas. Por último, essas moléculas sinalizadoras foram preservadas - mantidas, por assim dizer - ao longo de milhões de anos de evolução. Algumas delas já estavam presentes nas células de nossos ancestrais mais antigos e podem ser encontradas hoje em nossos parentes evolutivos mais distantes e primitivos: os organismos unicelulares, como as bactérias e a levedura, e os organismos multicelulares simples, como os vermes, as moscas e as lesmas. Para organizar suas manobras no meio ambiente, essas criaturas utilizam as mesmas moléculas que são empregadas por nós para governarmos nossa vida diária e nos adaptarmos ao ambiente à nossa volta.

Desse modo, o que conquistamos com a nova ciência da mente vai além das explicações a nosso próprio respeito - de que modo percebemos, aprendemos, lembramos, sentimos e agimos -, pois inclui também uma nova perspectiva em relação ao homem no contexto da evolução biológica. A nova ciência da mente nos possibilita compreender que a mente humana evoluiu das moléculas utilizadas pelos nossos ancestrais mais humildes e que a conservação extraordinária dos mecanismos moleculares que regulam os vários processos vitais também se aplica à nossa vida mental.

Existe hoje um consenso na comunidade científica de que, em razão das suas vastas implicações para o bem-estar individual e social, a biologia da mente será tão importante para o século XXI quanto a biologia do gene o foi para o século XX.

Além de abordar as questões centrais que ocuparam o pensamento ocidental desde que Sócrates e Platão começaram a especular sobre a natureza dos processos mentais há mais de 2 mil anos, a nova ciência da mente nos fornece soluções práticas importantes para compreender e enfrentar as questões relativas à mente que afetam nossa vida cotidiana. Quase que diariamente a mídia divulga informações técnicas que não são acessíveis à compreensão do público em geral. As pessoas leem sobre a perda de memória causada pela doença de Alzheimer e também sobre a perda de memória relacionada ao envelhecimento, e tentam, quase sempre sem sucesso, entender a diferença entre esses dois problemas - um deles progressivo e devastador, e o outro benigno, comparativamente. Elas ouvem falar das drogas para a melhoria do desempenho cognitivo, mas não sabem realmente o que esperar delas. Ouvem dizer também que os genes afetam o comportamento e que as alterações desses genes provocam doenças mentais e neurológicas, mas não se explica a elas de que modo isso ocorre. E, finalmente, leem artigos afirmando que as diferenças de gênero em termos de aptidões influenciam os percursos acadêmicos e profissionais de homens e mulheres. Isso significa que há diferenças entre o cérebro da mulher e o cérebro do homem? Os homens e as mulheres aprendem de modos diferentes?

Ao longo da vida, a maioria de nós terá que tomar importantes decisões de ordem pública e privada que envolvem a compreensão biológica da mente. Algumas delas ocorrerão na tentativa de entender as variações no comportamento humano normal, ao passo que outras envolverão distúrbios mentais e neurológicos mais sérios. É essencial, portanto, que as pessoas tenham acesso à melhor informação científica disponível, apresentada de forma clara e compreensível. Eu compartilho da visão, hoje corrente na comunidade científica, de que é nossa responsabilidade fornecer ao público essa informação.

Desde o início de minha carreira como neurocientista, dei-me conta de que as pessoas que não têm formação científica se mostram tão sedentas de conhecer a nova ciência da mente quanto nós, cientistas, nos mostramos ávidos por explicá-la. Foi nesse espírito que eu e James H. Schwartz, um dos meus colegas da Universidade Columbia, escrevemos *Princípios da neurociência*, um compêndio dirigido aos estudantes do ensino superior em geral e aos estudantes de medicina, que já está indo para sua quinta edição. A publicação desse livro suscitou uma série de convites para apresentar palestras sobre a ciência da mente para o público mais amplo. Essa experiência me convenceu de que os leigos se mostram dispostos a fazer o esforço necessário para compreender as questões centrais da ciência do cérebro *desde que* os cientistas se mostrem dispostos a explicá-las a eles. Desse modo, escrevi este livro como uma introdução à nova ciência da mente pensando no leitor em geral, que não

tem nenhuma formação específica em ciência. Meu propósito é explicar em termos simples o modo como essa ciência nasceu a partir das teorias e das observações dos cientistas do passado que fizeram da biologia a ciência experimental que ela é hoje.

Um impulso adicional para escrever este livro veio no outono de 2000, quando tive o privilégio de receber o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina pelas minhas contribuições ao estudo do armazenamento da memória no cérebro. Todos aqueles que são laureados com o Nobel são convidados a escrever um ensaio autobiográfico. Enquanto escrevia esse ensaio, pude enxergar com mais clareza o quanto meu interesse na natureza da memória encontrava-se enraizado nas minhas experiências de infância em Viena. Também pude ver mais nitidamente, e com grande emoção e gratidão, que meu trabalho de pesquisa me deu a oportunidade de participar de um período histórico da ciência e de fazer parte de uma extraordinária comunidade internacional de biólogos cientistas. No curso da minha carreira, conheci alguns dos cientistas mais notáveis e destacados da revolução recente por que passaram a biologia e a neurociência, e minha própria pesquisa foi fortemente influenciada pela interação que pude estabelecer com esses cientistas.

Desse modo, duas histórias são entrelaçadas neste livro. A primeira é uma história intelectual dos progressos extraordinários no estudo da mente que ocorreram nos últimos cinquenta anos. A segunda é a história da minha vida e da minha carreira científica ao longo dessas cinco décadas. Ela reconstitui o modo como minhas experiências de infância em Viena originaram uma fascinação pela memória, fascinação que fez com que eu me voltasse inicialmente para a história e para a psicanálise, depois para a biologia do cérebro, e, finalmente, para os processos celulares e moleculares da memória. Em busca da memória é, portanto, um relato de como meu esforço pessoal de entender a memória se entrecruzou com esse grandioso projeto científico - a tentativa de compreender a mente em termos celulares e moleculares.

## PARTE I

*Não é o passado literal que nos governa, salvo, possivelmente, num sentido biológico. São as imagens do passado. Quase sempre essas imagens são tão estruturadas e seletivas quanto os mitos. As imagens e sínteses mentais do passado são impressas, quase à maneira de informação genética, em nossa sensibilidade. Cada nova era histórica se espelha na imagem e na mitologia ativa de seu passado.*

George Steiner, *No castelo do Barba Azul* (1971)

## **1. A memória pessoal e a biologia do armazenamento da memória**

A memória sempre me fascinou. Pense no que ela é capaz de nos proporcionar. Podemos nos lembrar, por vontade própria, de nosso primeiro dia de aula na escola secundária, de nosso primeiro encontro, de nosso primeiro amor. Ao fazer isso, não nos recordamos somente do evento em si, mas experimentamos também a atmosfera em que ele ocorreu - os cenários, os sons, os cheiros, o ambiente social, o momento do dia, as conversas e o clima emocional. Recordar o passado é uma forma de viagem mental no tempo. Ela nos liberta dos limites temporais e espaciais e permite que nos movamos livremente ao longo de dimensões completamente outras.

Essa viagem mental no tempo permite que eu interrompa a frase que estou escrevendo e, do meu escritório com vista para o rio Hudson, me transporte 67 anos em direção ao passado e em direção a leste, cruzando o oceano Atlântico até Viena, onde nasci e onde meus pais possuíam uma pequena loja de brinquedos.

Estamos no dia 7 de novembro de 1938 e completo hoje nove anos. Meus pais acabam de me presentear com algo que desejei ardentemente por muito tempo: um carrinho de controle remoto, movido a bateria. É um lindo e reluzente carrinho azul, com um longo cabo que conecta seu motor ao volante, de maneira que posso controlar o movimento do carro, seu destino. Nos dias que se seguem, piloto aquele carrinho por todos os cantos de nosso pequeno apartamento - faço-o partir da sala de estar, passar por sob as pernas da mesa onde meus pais, meu irmão mais velho e eu nos sentamos para jantar a cada noite, entrar no meu quarto e dele sair novamente -, dirigindo com grande prazer e com uma confiança cada vez maior.

Mas meu prazer dura pouco. Dois dias depois, ao cair da noite, somos surpreendidos por fortes batidas na porta. Lembro-me dessas batidas até hoje. Meu pai ainda não retornou de seu trabalho na loja. Minha mãe abre a porta. Entram dois homens, que se identificam como policiais nazistas e nos mandam colocar alguns pertences numa mala e deixar o apartamento. Eles nos dão um endereço e ordenam que nos alojemos lá, até que tenhamos novas instruções. Minha mãe e eu apanhamos apenas uma muda de roupas e alguns artigos de higiene pessoal, mas meu irmão, Ludwig, tem a sensatez de levar consigo suas duas propriedades mais valiosas - sua coleção de selos e sua coleção de moedas.

Carregando esses poucos objetos, percorremos vários quarteirões até a residência de um casal judeu, idoso e abastado, que nunca havíamos

encontrado antes. O apartamento deles, grande e bem mobiliado, é muito elegante, e fico impressionado com o dono da casa. Ele usa uma camisola de dormir ricamente ornamentada, diferente dos pijamas do meu pai, e dorme com uma touca sobre os cabelos e um protetor de bigode sobre o lábio superior. Muito embora tenhamos invadido sua privacidade, nossos hóspedes involuntários são atenciosos e gentis. Com toda a sua fortuna, estão igualmente assustados e preocupados com os eventos que nos trouxeram até ali. Minha mãe sente-se constrangida com a invasão da privacidade deles, consciente de que provavelmente se sentem tão desconfortáveis quanto nós com a súbita imposição da presença de três estranhos em sua casa. Sinto-me desnorteado e assustado durante os dias que passamos nesse apartamento cuidadosamente arrumado. Mas nossa maior preocupação não é com o fato de estarmos no apartamento de pessoas desconhecidas, e sim com meu pai, que desapareceu abruptamente e de cujo paradeiro não temos a menor ideia.

Depois de vários dias, finalmente recebemos permissão para voltar à nossa casa. Mas o lugar que encontramos ao retornar não é o mesmo que deixamos. O apartamento foi saqueado e todos os objetos de valor foram levados - o casaco de pele de minha mãe, suas joias, nossa baixela de prata, as toalhas de renda, alguns dos ternos de meu pai e todos os meus presentes de aniversário, inclusive o lindo e reluzente carrinho azul de controle remoto. Para nosso imenso alívio, no dia 19 de novembro, alguns dias depois de voltarmos ao nosso apartamento, meu pai retorna para junto de nós. Conta-nos que havia sido encarcerado em um quartel do Exército com centenas de outros homens judeus. Só foi libertado porque conseguiu provar que servira como soldado no Exército austro-húngaro, lutando do lado da Alemanha, durante a Primeira Guerra Mundial.

As lembranças daqueles dias - dirigir meu carrinho pelo apartamento com segurança crescente, escutar as pancadas na porta, ser obrigado pelos policiais nazistas a ficar no apartamento de pessoas estranhas, descobrir que haviam roubado nossos pertences, o desaparecimento e o reaparecimento do meu pai - são as lembranças mais intensas da minha infância. Só mais tarde eu viria a entender que esses acontecimentos coincidiram com a Noite dos Cristais, a noite catastrófica que estilhaçou não apenas as janelas de nossas sinagogas e da loja de meus pais em Viena, mas também as vidas de um incontável número de judeus em todos os países de língua alemã.

Olhando retrospectivamente, minha família teve sorte. Nosso sofrimento foi insignificante em comparação ao de milhões de judeus que não tiveram outra escolha senão permanecer na Europa sob o regime nazista. Depois de um ano humilhante e assustador, Ludwig, então com catorze anos, e eu conseguimos partir de Viena em direção aos Estados Unidos para viver com nossos avós em Nova York. Nossos pais vieram se juntar a nós seis meses mais

tarde. Embora minha família e eu tenhamos vivido sob o regime nazista somente durante um ano, a perplexidade, a pobreza, a humilhação e o medo que experimentei naquele último ano em Viena fizeram com que ele se tornasse um período decisivo da minha vida.

Não é fácil descobrir as raízes infantis e juvenis dos interesses e ações complexos da vida adulta de alguém. Ainda assim, não posso deixar de vincular meu interesse posterior pela mente - pelo modo como as pessoas se comportam, o caráter imprevisível de suas motivações e a persistência das suas lembranças - ao último ano que vivi em Viena. Depois do Holocausto, "Não esquecer, jamais" tornou-se um lema para os judeus, uma exortação para que as gerações futuras se mantenham vigilantes contra o antissemitismo, o racismo e o ódio, as atitudes mentais que tornaram possível a ocorrência das atrocidades nazistas. Meu trabalho científico investiga as bases biológicas desse lema: os processos cerebrais que tornam possíveis nossas lembranças.

Minhas recordações daquele ano em Viena encontraram expressão pela primeira vez antes mesmo que eu me interessasse pela ciência, no momento em que iniciei o ensino superior. Eu tinha um interesse insaciável pela história contemporânea da Áustria e da Alemanha e pensava em me tornar historiador. Esforçava-me para compreender o contexto político e cultural em que aqueles eventos trágicos haviam ocorrido e para entender de que modo um povo que adorava as artes plásticas e a música podia ter se convertido, de uma hora para outra, num povo capaz de cometer os atos mais bárbaros e cruéis. Boa parte dos ensaios que escrevi nas disciplinas cursadas na faculdade tinha como tema a história da Áustria e da Alemanha, incluindo uma monografia de conclusão de curso sobre a reação dos escritores alemães à ascensão do nazismo.

Então, no meu último ano de faculdade, entre 1951 e 1952, comecei a sentir um fascínio pela psicanálise, uma disciplina que se propõe a remover as camadas da memória e da experiência pessoais para compreender as raízes muitas vezes irracionais das motivações, dos pensamentos e do comportamento humano. No início da década de 1950, a maioria daqueles que praticavam a psicanálise eram médicos. Por essa razão, decidi ingressar no curso de medicina. Foi lá que tomei conhecimento da revolução que estava ocorrendo na biologia e da probabilidade de que mistérios fundamentais da natureza dos seres vivos estivessem prestes a ser revelados.

Menos de um ano depois de começar meus estudos em medicina, em 1952, a estrutura do DNA era descoberta. Como resultado disso, o mecanismo genético e o mecanismo molecular da célula começavam a se tornar acessíveis ao escrutínio científico. Com o passar do tempo, a investigação se estenderia às células que formam o cérebro humano, o órgão mais complexo existente no universo. Foi então que comecei a pensar em explorar os mistérios da aprendizagem e da memória em termos biológicos. Como o passado em



Viena deixou seus traços duradouros nas células nervosas do meu cérebro? De que maneira o espaço tridimensional complexo do apartamento onde eu pilotava meu carrinho de brinquedo veio a se entrelaçar com a representação interna, no meu cérebro, do mundo espacial ao meu redor? De que modo o terror das pancadas na porta de nosso apartamento ficou marcado com tal permanência no tecido molecular e celular do meu cérebro que até hoje, mais de meio século depois, sou capaz de reviver a experiência em detalhes visuais e emocionais impressionantemente nítidos? Essas perguntas, irrespondíveis uma geração atrás, hoje se abrem à nova biologia da mente.

A revolução que provocou meu fascínio quando eu ainda era um estudante de medicina produziu uma transformação na biologia. De um campo primordialmente descritivo, a biologia se converteu numa ciência coerente, solidamente embasada na genética e na bioquímica. Antes do advento da biologia molecular, havia três ideias separadas e dominantes na biologia: a evolução darwiniana, segundo a qual os seres humanos e os outros animais evoluíram gradativamente de animais ancestrais mais simples e bastante diferentes deles, as bases genéticas da herança da forma corporal e dos traços mentais e a teoria de que a célula é a unidade elementar de todas as coisas vivas. A biologia molecular possibilitou unir essas três ideias ao investigar as ações dos genes e das proteínas nas células individuais. Ela reconheceu o gene como a unidade da hereditariedade, a força que impulsiona a mudança evolutiva, e descobriu que os produtos dos genes, as proteínas, são a base do funcionamento celular. Examinando os elementos fundamentais dos processos vitais, a biologia molecular revelou o que todas as formas de vida têm em comum. De maneira ainda mais significativa do que a mecânica quântica ou a cosmologia, outros campos da ciência que sofreram grandes revoluções no século XX, a biologia molecular convoca nossa atenção, porque afeta diretamente nossa vida cotidiana. Ela aponta para o núcleo mesmo de nossa identidade, daquilo que somos.

A nova biologia da mente foi surgindo gradativamente ao longo das cinco décadas de duração da minha carreira. Os primeiros passos foram trilhados na década de 1960, quando a filosofia da mente, a psicologia behaviorista (o estudo do comportamento simples em animais experimentais) e a psicologia cognitiva se uniram para dar origem à psicologia cognitiva moderna. Essa nova disciplina dedicou-se a encontrar os elementos comuns aos processos mentais complexos dos animais, desde os camundongos até os macacos e os homens. Essa abordagem foi posteriormente estendida aos animais invertebrados simples, como as lesmas, as abelhas melíferas e as moscas. A psicologia cognitiva moderna mostrou-se ao mesmo tempo rigorosa do ponto de vista experimental e abrangente em seus fundamentos empíricos. Propôs-se a estudar um espectro amplo de comportamentos, desde os reflexos simples

em animais invertebrados até os processos mentais superiores nos seres humanos, como a atenção, a consciência e o livre-arbítrio, preocupações tradicionais da psicanálise.

Na década de 1970, a psicologia cognitiva, a ciência da mente, uniu-se à neurociência, a ciência do cérebro, para formar a neurociência cognitiva, uma disciplina que introduziu métodos biológicos de exploração dos processos mentais na psicologia cognitiva moderna. Na década de 1980, a neurociência cognitiva recebeu um enorme impulso das técnicas de imageamento cerebral. Essas técnicas possibilitaram aos cientistas realizar o sonho de visualizar o interior do cérebro humano e observar a atividade das suas várias regiões enquanto as pessoas realizam atividades que envolvem funções mentais superiores, como perceber uma imagem visual, raciocinar sobre um trajeto no espaço ou iniciar uma ação voluntária. As técnicas de imageamento do cérebro funcionam por meio da medição dos índices de atividade neuronal: a tomografia por emissão de pósitrons (PET) mede o consumo de energia pelo cérebro e a ressonância magnética funcional (fMRI) mede seu uso de oxigênio. No início da década de 1980, a neurociência cognitiva incorporou a biologia molecular, o que resultou numa nova ciência da mente - a biologia molecular da cognição -, que nos permitiu explorar em nível molecular nossos processos mentais: o modo como pensamos, sentimos, aprendemos e lembramos.

Toda revolução tem suas origens no passado, e a que culminou na nova ciência da mente não é nenhuma exceção. Embora o papel central da biologia no estudo dos processos mentais fosse novo, a capacidade dessa disciplina de influenciar o modo como o homem vê a si mesmo já estava em jogo. Charles Darwin provou que não somos uma criação especial, mas sim o produto de uma evolução gradual a partir de animais inferiores, que são nossos ancestrais. Darwin sustentou, além disso, que todas as formas vivas provêm de um ancestral comum - remontam à criação da vida propriamente dita. Ele propôs a ideia ainda mais arrojada de que a força que impulsiona a evolução não é nenhum propósito consciente, inteligente ou divino, mas um processo "cego" de seleção natural, um processo completamente mecânico de seleção por ensaio e erro, que atua com base nas variações hereditárias.

As ideias de Darwin constituíram um desafio direto ao ensino da maioria das religiões. Uma vez que a intenção original da biologia tinha sido a de explicar o desígnio divino da natureza, as ideias formuladas por Darwin demoliram o vínculo histórico entre a religião e a biologia. Com o tempo, a biologia moderna viria a propor que acreditássemos que os seres vivos, em toda a sua beleza e variedade infinita, nada mais são que os produtos de combinações sempre novas de bases de nucleotídeos, os blocos de construção do código genético do DNA. Essas combinações foram selecionadas durante

milhões de anos pela luta dos organismos para sobreviver e se reproduzir.

A nova biologia da mente é potencialmente mais perturbadora, pois sugere que não apenas o corpo, mas também a mente e as moléculas específicas por trás de nossos processos mentais mais complexos - a consciência que temos de nós mesmos e dos outros, a consciência do passado e do futuro - evoluíram de nossos ancestrais animais. Além disso, ela postula que a consciência é um processo biológico que será um dia explicado em termos de vias de sinalização molecular utilizadas por populações de células nervosas em interação.

A maioria das pessoas aceita sem embaraços os resultados da pesquisa científica experimental quando ela se aplica às outras partes do corpo: não nos sentimos incomodados, por exemplo, com o conhecimento de que o coração não é a sede das emoções, e sim um órgão muscular que bombeia sangue por todo o sistema circulatório. No entanto, a ideia de que a mente e a espiritualidade humanas se originam num órgão físico, o cérebro, parece nova e desconcertante para algumas pessoas. Elas acham difícil acreditar que o cérebro é um órgão computacional de processamento de informações cujo extraordinário poder resulta, não do seu mistério, mas da sua complexidade - da enorme quantidade, variedade e interatividade das suas células nervosas.

Para os biólogos que estudam o cérebro, a mente não perde nada do seu poder ou beleza quando os métodos experimentais são aplicados ao comportamento humano. Do mesmo modo, os biólogos não temem que a mente venha a ser banalizada por uma análise reducionista, que descreve as partes componentes do cérebro e suas atividades. Pelo contrário, a maioria dos cientistas acredita na probabilidade de que a análise biológica torne nosso respeito pelo poder e complexidade da mente ainda maior.

De fato, ao unificar a psicologia behaviorista e a psicologia cognitiva, a neurociência e a biologia molecular, a nova ciência da mente passa a dispor dos meios para enfrentar as questões filosóficas com as quais os pensadores mais eminentes se debateram durante milênios: De que forma a mente adquire o conhecimento do mundo? Até que ponto a mente é herdada? As funções mentais inatas impõem sobre nós uma maneira fixa de experimentar o mundo? Que mudanças físicas ocorrem no cérebro quando aprendemos e lembramos? Como uma experiência que dura minutos se converte numa lembrança que dura a vida toda? Questões como essas já não são mais o território da metafísica especulativa; elas são agora terrenos férteis da pesquisa experimental.

As descobertas fornecidas pela nova ciência da mente se manifestam de maneira mais evidente em nossa compreensão dos mecanismos moleculares que o cérebro utiliza para armazenar as memórias. A memória - a capacidade de adquirir e armazenar informações tão simples quanto os detalhes da vida

cotidiana e tão complexas quanto o conhecimento abstrato da geografia ou da álgebra - é um dos aspectos mais notáveis do comportamento humano. A memória nos possibilita resolver os problemas com que nos defrontamos na vida diária, evocando diversos fatos ao mesmo tempo, uma capacidade que é vital para a solução de problemas. Num sentido mais amplo, a memória proporciona continuidade às nossas vidas. Ela nos fornece uma imagem coerente do passado que coloca em perspectiva a experiência atual. A imagem pode não ser racional ou exata, mas é persistente. Sem a força coesiva da memória, a experiência se estilhaçaria numa quantidade de fragmentos tão elevada quanto o número de momentos de uma vida. Sem a viagem mental no tempo que a memória nos possibilita, não teríamos consciência alguma de nossa história pessoal, não teríamos nenhum meio de nos recordarmos das alegrias que servem como marcos luminosos em nossas vidas. Somos quem somos por obra daquilo que aprendemos e de que lembramos.

Nossos processos de memória servem melhor às nossas necessidades quando podemos recordar facilmente os eventos prazerosos em nossa vida e diluir o impacto emocional dos eventos traumáticos e dos desapontamentos. Mas, às vezes, as lembranças terríveis persistem e arruinam a vida, como acontece no transtorno de estresse pós-traumático, condição da qual sofrem algumas pessoas que tiveram uma experiência direta dos eventos aterrorizantes do Holocausto, da guerra, de um estupro ou de um desastre natural.

A memória é essencial não apenas para a continuidade da identidade individual, mas também para a transmissão da cultura e para a evolução e a continuidade das sociedades ao longo dos séculos. Embora o tamanho e a estrutura do cérebro humano não tenham mudado desde o surgimento do Homo sapiens no leste da África há aproximadamente 150 mil anos, a capacidade de aprendizagem dos seres humanos e sua memória histórica cresceram ao longo desse período por meio da aprendizagem partilhada - isto é, da transmissão da cultura. A evolução cultural, um modo de adaptação não biológico, atua paralelamente à evolução biológica como o meio de transmitir o conhecimento do passado e o comportamento adaptativo de geração em geração. Todas as conquistas humanas, desde a Antiguidade até os dias de hoje, são produtos de uma memória partilhada acumulada durante séculos, seja por intermédio dos registros escritos ou de uma tradição oral cuidadosamente preservada.

Do mesmo modo como a memória partilhada enriquece nossa vida como indivíduos, a perda da memória destrói o senso que uma pessoa tem de si mesma. Ela rompe a conexão com o passado e com os outros, e pode afligir tanto a criança em desenvolvimento como o adulto maduro. A síndrome de Down, a doença de Alzheimer e as perdas de memória relacionadas à idade

são exemplos conhecidos das muitas doenças que afetam a memória. Hoje sabemos que as deficiências na memória contribuem para as doenças psiquiátricas também: a esquizofrenia, a depressão e os estados de ansiedade carregam consigo o peso adicional das perturbações no funcionamento da memória.

A nova ciência da mente acredita que o entendimento mais profundo da biologia da memória conduzirá a tratamentos mais eficazes tanto para a perda da memória quanto para a persistência das lembranças dolorosas. De fato, é bem provável que essa nova ciência venha a ter implicações práticas para muitas áreas da saúde. Ainda assim, seus objetivos vão além da busca de soluções para doenças devastadoras. A nova ciência da mente tenta penetrar o mistério da consciência, incluindo seu mistério maior: o modo como o cérebro de cada pessoa cria a consciência de um eu singular e o senso de livre-arbítrio.

## **2. Infância em Viena**

Quando nasci, Viena era o mais importante centro cultural dos países de língua alemã, tendo como única concorrente a cidade de Berlim, a capital da República de Weimar. Viena era famosa pela sua grandiosidade, tanto na música como nas artes plásticas, e foi o berço da medicina científica, da psicanálise e da filosofia moderna. Além disso, a forte tradição intelectual da cidade forneceu os alicerces para a experimentação na literatura, na ciência, na música, na arquitetura, na filosofia e nas artes visuais, experimentações a partir das quais muitas ideias modernas se originaram. Viena foi o berço de um número considerável de pensadores, incluindo Sigmund Freud, o fundador da psicanálise, de escritores notáveis como Robert Musil e Elias Canetti, e dos criadores da filosofia moderna como Ludwig Wittgenstein e Karl Popper.

A cultura vienense, que tinha um vigor extraordinário, fora criada e alimentada em grande parte pelos judeus. Minha vida foi profundamente moldada pelo colapso da cultura vienense em 1938 - pelos acontecimentos que experimentei naquele ano, e também por tudo aquilo que vim a conhecer, desde então, sobre a cidade e sua história. Tal entendimento fez crescer ainda mais meu apreço pela grandeza de Viena e aguçou meu sentimento de perda com sua derrocada. Esse sentimento de perda é ainda mais forte pelo fato de Viena ser minha terra de origem, o lugar onde nasci.



*Meus pais, Charlotte e Hermann Kandel, à época do seu casamento em 1923.*

Meus pais se conheceram em Viena e se casaram em 1923, pouco depois de meu pai ter aberto sua loja de brinquedos no 18º distrito na Kutschkergasse, uma rua movimentada onde ficava também um mercado, o Kutschker Market. Meu irmão Ludwig nasceu em 1924, e eu, cinco anos depois. Morávamos num pequeno apartamento na Severingasse, no nono distrito, uma vizinhança de classe média nas proximidades da faculdade de medicina e a pouca distância da Berggasse 19, o apartamento de Sigmund Freud. Como meu pai e minha mãe trabalhavam ambos na loja, tivemos uma série de criadas que cuidavam de nossa casa em tempo integral.

Frequentei uma escola situada numa rua que, muito apropriadamente, chamava-se Schulgasse (rua da Escola), e que ficava a meio caminho entre nosso apartamento e a loja dos meus pais. Como a maioria das escolas fundamentais, ou *Volksschulen*, de Viena, seu currículo era bastante tradicional e rigoroso. Meu irmão, que era excepcionalmente talentoso, frequentara a mesma escola e tivera os mesmos professores. Durante toda a minha infância em Viena, sentia que Ludwig tinha um virtuosismo intelectual ao qual eu

jamais conseguiria me igualar. Na época em que comecei a ler e a escrever, ele já demonstrava um bom domínio do grego, tocava piano com grande habilidade e estava começando a construir aparelhos de rádio.



*A Loja de brinquedos e de malas que meus pais possuíam na Kutschnergasse. Minha mãe aparece comigo, ou talvez com meu irmão.*

Ludwig acabou de construir seu primeiro rádio de ondas curtas dias antes da entrada triunfal de Hitler em Viena, em março de 1938. Na noite de 13 de março estávamos escutando o rádio com nossos fones de ouvido quando o locutor descreveu o avanço das tropas alemãs na Áustria na manhã anterior. Hitler seguira as tropas à tarde, cruzando a fronteira na sua cidade natal,



Braunau am Inn, seguindo viagem até Linz. Dos 120 mil habitantes de Linz, quase 100 mil haviam saído às ruas para saudá-lo, gritando, em uníssono, "Heil Hitler". Ao fundo, a "Horst Wessel Song", uma marcha nazista hipnótica que até eu achava fascinante trombeteava no rádio. Na tarde de 14 de março, Hitler e seu séquito chegaram a Viena, onde ele foi recebido na Heldenplatz, a grande praça central, por uma multidão entusiástica de 200 mil pessoas e aclamado como o herói responsável pela unificação dos povos de língua alemã. Para meu irmão e eu, esse apoio retumbante ao homem que destruíra a comunidade judaica da Alemanha era aterrorizante.



*Meu irmão e eu em 1933. Eu tinha três anos de idade e Ludwig, oito.*

Hitler tinha presumido que os austríacos iriam se opor à anexação do seu país pela Alemanha e fossem pleitear que a Áustria se tornasse um protetorado alemão relativamente independente. Mas a maneira extraordinária como foi recebido, mesmo por aqueles que, 48 horas antes, se opunham a ele, convenceu-o de que a Áustria aceitaria prontamente - e, na verdade, receberia

de bom grado - a anexação. Parecia que todo mundo, dos comerciantes modestos aos mais elevados membros da comunidade acadêmica, agora acolhia Hitler de braços abertos. O cardeal Theodor Innitzer, o influente arcebispo de Viena, outrora defensor solidário da comunidade judaica, ordenou que todas as igrejas católicas de Viena hasteassem a bandeira nazista e fizessem soar seus sinos em homenagem à chegada de Hitler. Ao cumprimentá-lo pessoalmente, o cardeal empenhou sua própria lealdade e também a de todos os austríacos católicos, a maioria da população. Prometeu que os católicos da Áustria se tornariam "os verdadeiros filhos do grande Reich, para cujos braços eles haviam retornado neste dia importantíssimo". O único pedido do arcebispo foi o de que as liberdades da Igreja fossem respeitadas e seu papel na educação dos jovens, garantido.



*Hitler entra em Viena, em março de 1938. Ele é aclamado com grande entusiasmo pelas multidões, incluindo grupos de garotas acenando com bandeiras nazistas decoradas com suásticas (em cima). Hitler discursa para um público de 200 mil pessoas - a maior multidão reunida da história de Viena -, na Heldenplatz (embaixo).*

Naquela noite e durante os dias que se seguiram, o caos se instalou. Inspirados pelos austríacos nazistas e gritando "Fora com os judeus! Heil Hitler! Destruam os judeus!", multidões de vienenses, adultos e jovens, irromperam num frenesi nacionalista, espancando judeus e destruindo suas propriedades.



*Judeus forçados a esfregar as ruas de Viena para remover grafites políticos que defendiam uma Áustria livre.*

Judeus foram humilhados e obrigados a ficar de joelhos para esfregar as calçadas, eliminando todos os vestígios dos grafites políticos contrários à

anexação. Meu pai foi forçado a usar uma escova de dentes para limpar Viena do último sopro da independência austríaca - a palavra "sim", rabiscada pelos patriotas vienenses exortando os cidadãos a votar pela liberdade da Áustria e a se opor à anexação. Outros foram obrigados a carregar baldes de tinta e a marcar os estabelecimentos comerciais que pertenciam a judeus com a estrela de Davi ou com a palavra Jude (judeu). Os comentaristas estrangeiros, desde muito habituados às táticas nazistas na Alemanha, ficaram mudos de espanto com a brutalidade dos austríacos. Em Vienna and its Jews [Viena e seus judeus], George Berkeley cita um oficial da tropa de assalto de Hitler: "Os vienenses conseguiram alcançar, de um dia para o outro, aquilo que os alemães não conseguiram ... até hoje. Na Áustria, não foi necessário organizar um boicote aos judeus - a própria população, espontaneamente, se encarregou disso".

Em sua autobiografia, o dramaturgo alemão Carl Zuckmayer, que, na tentativa de escapar de Hitler, se mudara para a Áustria em 1933, descreveu a Viena dos dias que se seguiram à anexação como uma cidade transformada "num pesadelo pintado por Hieronymus Bosch". Era como se

*o Hades tivesse aberto seus portões e expelido os demônios mais abjetos, mais desprezíveis e mais hediondos. Ao longo da minha vida, eu conhecera uma boa parcela das inomináveis experiências humanas de horror ou de pânico. Participara de uma dúzia de batalhas na Primeira Guerra Mundial e vira o fogo de barragem e os ataques com gás ultrapassarem todos os limites. Testemunhara as turbulências do pós-guerra, as rebeliões esmagadoras, as batalhas de rua e as cenas de violência na sala de reuniões. Estava entre os espectadores do Putsch de Munique em 1923. Assistira ao início do governo nazista em Berlim. Mas nada disso era comparável àqueles dias em Viena. O que irrompeu em Viena não teve nada a ver com a tomada do poder na Alemanha. [...] O que irrompeu em Viena foi uma torrente de inveja, amargura e cegueira, uma ânsia ardente e maligna por vingança. Os melhores instintos foram silenciados [...] somente as massas entorpecidas encontravam livre curso para suas ações. [...] Foi o sabá das feiticeiras da multidão enfurecida. Tudo aquilo que concorre para a dignidade humana foi enterrado.*

No dia seguinte à chegada de Hitler, todos os meus colegas de classe, exceto um - uma menina, a única outra criança judia que estudava na minha classe -, me evitaram. No parque onde costumava brincar, fui insultado, humilhado e provocado. Ao final de abril de 1938, todas as crianças judias de minha escola foram expulsas e transferidas para uma escola especial dirigida

por professores judeus na Pantzergasse, no nono distrito, bastante distante de onde morávamos. Na Universidade de Viena, quase todos os judeus - mais de 40% do corpo discente e 50% dos professores da faculdade - foram demitidos. Essa hostilidade dirigida aos judeus, da qual o tratamento que recebi não passa de um exemplo ameno, culminou com os horrores da Noite dos Cristais.

Meu pai e minha mãe haviam chegado a Viena ainda muito jovens, antes da Primeira Guerra Mundial, quando a cidade era um lugar completamente diferente e muito mais tolerante. Minha mãe, Charlotte Zimels, nasceu em 1897 em Kolomyya, uma cidade de aproximadamente 43 mil habitantes às margens do rio Prut, na Galícia. Essa região do Império Austro-Húngaro, próxima da Romênia e que hoje pertence à Ucrânia, fazia parte da Polônia nessa época. A comunidade judaica de Kolomyya somava quase a metade da população da cidade e tinha uma cultura vibrante. Minha mãe vinha de uma família de classe média bem instruída. Embora tivesse permanecido somente um ano na Universidade de Viena, ela falava e escrevia em inglês, além do alemão e do polonês. Meu pai, Hermann Kandel - por quem minha mãe se sentiu imediatamente atraída, por considerá-lo bonito, cheio de energia e engraçado -, nasceu em 1898 numa família pobre em Olesko, uma cidade com cerca de 25 mil habitantes próxima de Lvov (Lemberg), igualmente parte da Ucrânia hoje em dia. Ele mudou-se para Viena com a família em 1903, aos cinco anos de idade. Foi recrutado diretamente da escola secundária para o Exército austro-húngaro, lutou na Primeira Guerra Mundial e foi ferido pelos estilhaços de uma shrapnel (*Tipo de granada cheia de balins, que explode no ar devido à ação de uma espoleta de tempo, dispersando-os contra concentrações de tropa. Foi inventada no final do século XVIII por William Shrapnel*) numa batalha. Depois da guerra, teve que trabalhar para se sustentar e nunca terminou o ensino secundário.

Nasci onze anos depois do colapso do Império Austro-Húngaro que se seguiu à sua derrota na Primeira Guerra Mundial. Antes da guerra, o Império Austro-Húngaro era o segundo maior estado da Europa, suplantado, em território, somente pela Rússia. Estendia-se, a nordeste, até a atual Ucrânia. Suas províncias do leste incluíam a atual República Tcheca e a Eslováquia, e as do sul, a Hungria, a Croácia e a Bósnia. Depois da guerra, a Áustria teve seu território drasticamente reduzido, perdendo todas as províncias de língua estrangeira e conservando apenas o núcleo de língua alemã. Como resultado, sua população decresceu enormemente (de 54 milhões de habitantes para 7 milhões), ocorrendo o mesmo com sua importância política.

Ainda assim, a Viena da minha infância, uma cidade de quase 2 milhões de habitantes, permaneceu intelectualmente vibrante. Meus pais e seus amigos ficaram satisfeitos quando o governo municipal, sob a liderança do Partido Social-Democrata, deu início a um programa de reforma social, econômica e

do sistema de saúde muito bem-sucedido e amplamente admirado. Viena era um centro cultural vicejante. A música de Gustav Mahler e de Arnold Schönberg, e também a de Mozart, Beethoven e Haydn, ressoava por toda a cidade, o mesmo se passando com as ousadas imagens expressionistas de Gustav Klimt, Oskar Kokoschka e Egon Schiele.

No entanto, ao mesmo tempo em que florescia do ponto de vista cultural, a Viena da década de 1930 era a capital de um sistema político opressivo e autoritário. Quando criança, eu não tinha meios de compreender isso. Foi somente mais tarde, da perspectiva de uma adolescência mais despreocupada nos Estados Unidos, que pude perceber o quanto eram opressivas as condições que realmente formaram minhas primeiras impressões do mundo.

Embora os judeus tivessem vivido nessa cidade por mais de mil anos e colaborado para seu desenvolvimento cultural, o antissemitismo de Viena era crônico. No começo do século XX, ela era a única das cidades importantes da Europa onde o antissemitismo fazia parte da plataforma política do partido no poder. Karl Lueger, o prefeito populista e antissemita que governou Viena entre 1897 e 1910, fazia referência específica, nos seus discursos hipnotizantes, aos "judeus endinheirados" da classe média. Essa classe média surgira como resultado da adoção de uma nova Constituição em 1867, que concedera direitos igualitários aos judeus e outros grupos minoritários e permitira a eles praticar suas religiões abertamente.

Apesar das cláusulas dessa nova Constituição, os judeus, que totalizavam aproximadamente 10% da população total da cidade e quase 20% da população da sua região central (composta por nove distritos), sofriam discriminações em todos os lugares: na administração civil, no exército, no corpo diplomático e em muitos aspectos da vida social. A maior parte dos clubes e das organizações atléticas tinha uma cláusula ariana que impedia que os judeus fossem admitidos como seus membros. De 1924 a 1934, quando foi declarado ilegal, a Áustria teve um partido nazista com uma plataforma fortemente antissemita. O partido organizou protestos, por exemplo, contra a apresentação de uma ópera de Ernst Krenek, um compositor judeu, no Teatro da Ópera de Viena em 1928.

Apesar disso, os judeus de Viena, incluindo meus pais, tinham verdadeiro fascínio pela cidade. Berkley, o historiador da vida dos judeus na capital austríaca, comentou com perspicácia: "A afeição ardente por uma cidade que ao longo dos anos demonstrou seu ódio profundamente enraizado por eles continua a ser a mais sinistra das ironias". Mais tarde, vim a compreender, por intermédio dos meus pais, as razões que faziam com que ela exercesse um encanto tão poderoso. Para começar, Viena é uma cidade bonita: os museus, o teatro da ópera, a universidade, o Ringstrasse (seu principal bulevar), os parques e o palácio dos Habsburgo no centro da cidade são todos interessantes



do ponto de vista arquitetônico. Os famosos Bosques de Viena, nos arredores da cidade, são facilmente acessíveis, assim como o Prater, o parque de diversões quase mágico com sua enorme roda-gigante que mais tarde ganhou fama ao aparecer no filme *O terceiro homem*. "Depois de uma noite no teatro ou de um feriado de Primeiro de Maio no Prater, um vienense poderia, com equanimidade, sentir-se levado a considerar sua cidade o centro do universo. Em que outro lugar do mundo a aparência exterior seria capaz de suavizar a realidade de maneira tão sedutora?", escreveu o historiador William Johnston. Embora meus pais não fossem pessoas profundamente refinadas, eles se sentiam ligados aos valores intelectuais de Viena, especialmente ao teatro, à ópera e ao dialeto melódico da cidade, dialeto que falo até hoje.

# Wiener und Wienerinnen!

Die Jüdische und Negrische soziale bewußtlose Fäulnis durch das Hölle-Gefährte mussen eines gleichbedeutenden Umfanges an Nicht-Bezug sein unter dem der Gleichmachung einer hochgradigen Kapitalisierung verfallen wurde. Folgen von sich die Reich-Verhältnisse Grundrechte selbst Volkswirtschaft geblieben werden.

## Unsere Staatsoper,

die erste Kunst- und Bildungsstätte der Welt, der Stolz aller Wiener,  
ist einer frechen jüdisch-negerischen  
Besudelung zum Opfer gefallen.

Das Schauspiel wird abendliche Aufnahme

### „Jonny spielt auf!“

Im höchsten Maß und Original, ohne, ohne und außer jedem Zweifel, werden die, welche der Schauspiel aufgenommen. Eine weltweite Aktion aus Geldvermögen und Fortschritt ist nicht besser, unter Umständen zu einer Zeit, die sich nicht über die jüdisch-negerischen Verhältnisse beschaffen lassen. Der **Rausch-Kollektivismus** erhebt sich über sich selbst. Das Schauspiel muß einen weltweiten Erfolg bei sich selbst haben, wenn es sich nicht empfinden können und Verdienste der höchsten Maßstäbe. Dies sind weltweite Maßstäbe, welche erheben wurde.  
Da die Weltöffentlichkeit die Regierung einen kulturellen Frieden möglich ist, ist es von ihrer Seite eine Waage verfallen, in der nur die Kultur zu sein.

## Riesen- Protest-Kundgebung

und, in diesem, über die Weltöffentlichkeit der jüdischen Bevölkerung, unter dem Grundgesetz und über die der Schauspiel aufgenommen. Dieses ist ein Grund, warum wir.

Christliche Wiener und Wienerinnen, Künstler, Musiker, Sänger und Antisemiten erscheint in Massen und protestiert mit uns gegen diese unerhörten Schandzustände in Österreich.

Ort: Vemböders Saal, Wien, III, Landstraße Hauptstraße.

Zeitpunkt: Freitag, den 13. Jänner 1928, 8 Uhr abends.

Kollektbeitrag: 20 Groschen. / Juden haben keinen Zutritt!

Nationalsozialistische Deutsche Arbeiterpartei  
Großdeutschlands

*Pôster do Partido Nazista Austríaco de 1928, uma década antes de Viena ser invadida por Hitler; protesta contra a apresentação na ópera de Viena de uma peça do compositor judeu Ernst Krenek: "Nosso teatro da ópera, a mais notável instituição de artes e educação em todo o mundo, o orgulho de todos os vienenses tombou vítima de uma insolente profanação negro-judaica [...] una-se a nós no protesto contra essa vergonha sem precedentes na história da Áustria".*

Meus pais compartilhavam os valores da maioria dos outros pais vienenses: desejavam que seus filhos tivessem sucesso profissional - se possível, sucesso do ponto de vista intelectual. Suas aspirações refletiam os valores tipicamente judeus. Desde a destruição do Segundo Templo em Jerusalém em 70 d.C., quando Yohanan ben Zakkai partiu para a cidade costeira de Yabneh e lá estabeleceu a primeira academia para o estudo da Torá, os judeus foram sempre o "povo do livro". Entre os judeus, espera-se que todo homem, independentemente da sua posição ou classe social, seja letrado, de forma a poder ler o livro de orações e a Torá. Ao final do século XIX, as famílias judias que ascendiam socialmente davam grande valor à instrução não somente de seus filhos, mas também de suas filhas. Para elas, o objetivo da vida não era simplesmente conquistar a segurança econômica, mas usar a segurança econômica para alcançar um nível cultural mais alto. O mais importante era a Bildung - a busca da educação e da cultura. Mesmo para uma família pobre em Viena, era muito desejável que pelo menos um de seus filhos conseguisse tornar-se músico, advogado, médico ou, melhor ainda, professor da universidade.

Viena era uma das poucas cidades na Europa onde as aspirações culturais da comunidade judaica coincidiam inteiramente com aquelas da maioria dos cidadãos não judeus. Após as repetidas derrotas dos exércitos austríacos pela Prússia, primeiro na Guerra da Sucessão Austríaca, de 1740 a 1748, e depois na Guerra Austro-Prussiana em 1866, os Habsburgo - a família que governava a Áustria - perderam toda a esperança em relação à predominância militar nos estados de língua alemã. À medida que seu poder político e militar declinava, seu desejo de proeminência territorial foi substituído por um anseio de superioridade cultural. Nos últimos 25 anos do século XIX, a suspensão das restrições sob a nova Constituição provocou um aumento na emigração para Viena tanto de judeus como de outros grupos minoritários de todos os cantos do império. Viena converteu-se no lar de pessoas vindas da Alemanha, da Croácia, da Bósnia, da Hungria, do norte da Itália, dos Bálcãs e da Turquia. Entre 1860 e 1880, sua população aumentou de 500 mil para 700 mil habitantes. Os cidadãos de classe média de Viena começaram a se considerar cidadãos do mundo, e seus filhos eram expostos à cultura desde a mais tenra infância. Criada "em museus, teatros e casas de concerto da nova Ringstrasse, a classe média vienense consumia cultura não como um adorno da vida ou um

sinal de status, mas como o ar que ela respirava", escreveu Carl Schorske, historiador cultural de Viena. Karl Kraus, o grande e satírico crítico social e literário, afirmou que ali "as ruas não são pavimentadas de asfalto, mas de cultura".

Além de ser culturalmente vibrante, Viena também contava com uma intensa sensualidade. Minhas mais caras lembranças infantis são tipicamente vienenses. Uma delas é a recordação de um contentamento burguês permanente, embora modesto, resultante do fato de crescer numa família unida e incentivadora que saía em viagem nas férias, regularmente. A outra é a recordação de um momento de contentamento erótico que brotou naturalmente de nossa sedutora criada, Mitzi.

Essa experiência erótica parece diretamente saída de um conto de Arthur Schnitzler, em que um adolescente vienense de classe média é introduzido à sexualidade por ein süßes Miidchen, uma donzela jovem e doce, que podia ser uma criada da casa ou outra jovem trabalhadora. Andrea Lee, escrevendo na revista *The New Yorker*, afirmou que um dos critérios das famílias burguesas austro-húngaras na seleção das moças para o serviço doméstico era o de que elas se mostrassem adequadas para assistir aos seus filhos adolescentes na perda da virgindade, em parte para evitar qualquer atração possível pela homossexualidade. É interessante olhar para trás e me dar conta de que um encontro que poderia facilmente ter se convertido num ato de abuso, ou ter sido assim interpretado pelas pessoas, nunca assumiu essa conotação para mim.

Meu encontro com Mitzi, uma jovem atraente e sensual de aproximadamente 25 anos, começou numa tarde em que eu me recuperava de uma gripe, aos oito anos de idade. Ela sentou-se à beira da minha cama e tocou meu rosto. Quando respondi a isso com sinais de prazer, ela abriu a blusa, expondo seus fartos seios, e perguntou-me se eu gostaria de tocá-la. Mal cheguei a compreender de quê ela estava falando, mas a tentativa de sedução teve efeito sobre mim, pois subitamente me senti diferente do que fora até então.

Quando comecei, com alguma orientação da parte dela, a explorar seu corpo, ela de repente mostrou-se constrangida e disse que deveríamos parar, caso contrário eu poderia engravidar. Como poderia eu engravidar? Eu sabia muito bem que só as mulheres têm bebês. Por onde um bebê sairia, nos meninos?

"Pelo umbigo", ela respondeu. "O médico coloca um pouco de pó sobre o umbigo, e ele se abre para deixar passar o bebê."

Uma parte de mim sabia que isso era impossível. Mas havia outra parte que não tinha certeza - e, embora isso me parecesse improvável, fiquei um tanto ansioso com as consequências potenciais daquele evento. O que minha

mãe iria pensar se eu engravidasse? Aquela preocupação e a mudança de estado de espírito de Mitzi puseram fim ao meu encontro sexual. Mas Mitzi continuou, depois disso, a me falar livremente sobre seus anseios sexuais e me disse que poderia tê-los realizado comigo se eu fosse mais velho.

Como se verificou, Mitzi não permaneceu celibatária até que eu alcançasse suas exigências em relação à idade. Algumas semanas depois de nosso breve encontro em minha cama, ela iniciou uma relação com um consertador de fogões que veio reparar nosso forno. Um mês ou dois mais tarde, fugiu com ele para a Tchecoslováquia. Por muitos anos, depois disso, continuei a pensar que fugir para a Tchecoslováquia fosse o equivalente a dedicar a vida à busca da felicidade sexual.

Nossa felicidade familiar de classe média era simbolizada pelo jogo de cartas semanal na casa dos meus pais, pelas reuniões de família nos feriados judaicos e pelas nossas férias de verão. Nas tardes de domingo, minha tia Minna, a irmã mais nova da minha mãe, e seu marido, o tio Srul, vinham para o chá. Srul e meu pai passavam a maior parte do tempo jogando *pinocle*, um jogo de cartas no qual meu pai era muito habilidoso e que ele jogava com grande animação e bom humor.

O Pessach era uma ocasião festiva que reunia toda a nossa família na casa dos meus avós, Hersch e Dora Zimels. Líamos a *hagadá*, um relato da fuga dos judeus da escravidão no Egito, e depois saboreávamos o *seder*, a ceia ritual cuidadosamente preparada por minha avó, da qual o ponto alto era seu *gefилte fish*, que, para mim, permanece inigualável. Recordo-me particularmente do Pessach de 1936. Alguns meses antes, tia Minna se casara com tio Srul, e fui um dos ajudantes na sua cerimônia de casamento, segurando a cauda do seu belo vestido. Srul era muito rico. Ele era um negociante de couros bastante bem-sucedido e a celebração de seu casamento com Minna teve um requinte que eu jamais vira antes. Sentia-me, portanto, muito satisfeito com meu papel na cerimônia.

Na primeira noite do Pessach eu disse afetuosamente a Minna o quanto havia gostado de seu casamento, com todos os convidados vestidos com tanto esmero e a comida servida com tamanha elegância. Disse a ela que seu casamento tinha sido tão bonito que eu esperava que ela logo tivesse outro, de modo que eu pudesse saborear um momento especial como aquele novamente. Minna, como vim a compreender mais tarde, sentia-se um tanto ambivalente em relação a Srul. Considerava-o inferior a ela, intelectual e socialmente, e, portanto, logo supôs que eu não estivesse me referindo à cerimônia de casamento, mas à sua escolha de parceiro. Inferiu que eu gostaria de vê-la casada de novo com outra pessoa - talvez com alguém que fosse mais condizente com ela em termos intelectuais e nas boas maneiras. Ficou enfurecida e repreendeu-me com uma detalhada preleção sobre a

santidade do casamento. Como ousava eu sugerir que ela pudesse desejar outro casamento tão cedo, que ela pudesse querer se casar com outra pessoa? Como vim a aprender mais tarde, ao ler *Sobre a psicopatologia da vida cotidiana*, de Freud, um princípio fundamental da psicologia dinâmica é que o inconsciente não mente jamais.

Todo mês de agosto, meus pais, Ludwig e eu passávamos as férias de verão em Mönichkirchen, uma pequena cidade rural oitenta quilômetros ao sul de Viena. Em julho de 1934, no momento exato em que estávamos de partida para lá, o chanceler Engelbert Dollfuss foi assassinado por um grupo de nazistas austríacos disfarçados de policiais - a primeira tempestade a ficar registrada na minha consciência política emergente.

Seguindo o exemplo de Mussolini, Dollfuss, que tinha sido eleito em 1932, havia absorvido os cristãos-socialistas na Frente Patriótica e estabelecido um regime autoritário, escolhendo como emblema uma cruz tradicional, em vez da suástica, para expressar seus valores cristãos, em vez dos valores nazistas. Para assegurar o controle do governo, ele havia abolido a Constituição da Áustria e banido todos os partidos de oposição, incluindo os nazistas. Embora Dollfuss se opusesse aos esforços do movimento nacional-socialista austríaco para formar um Estado constituído por todos os povos de língua alemã - um estado pangermânico -, o fato de ter abolido a antiga Constituição e os partidos políticos rivais ajudou a abrir as portas para Hitler. Depois do assassinato de Dollfuss e durante os primeiros anos do governo de seu sucessor, Kurt von Schuschnigg, o Partido Nazista Austríaco mergulhou na clandestinidade. No entanto, continuou a conquistar novas adesões, especialmente entre os professores e outros servidores públicos.

Hitler era austríaco e havia morado em Viena. Ele partira de sua cidade natal, Braunau am Inn, em direção à capital, em 1908, aos dezenove anos de idade, com a expectativa de tornar-se artista. Embora tivesse um razoável talento para a pintura, havia fracassado repetidas vezes na tentativa de ser admitido na Academia de Artes de Viena. Durante sua permanência na cidade, foi influenciado por Karl Lueger, com quem veio a tomar conhecimento do poder da oratória demagógica e dos benefícios políticos do antissemitismo.

Hitler havia sonhado com a união entre a Áustria e a Alemanha desde a juventude. Consequentemente, já no seu início, na década de 1920, a agenda política do Partido Nazista, que foi formulada em parte pelos nazistas austríacos, incluía a fusão de todos os povos falantes do alemão numa Grande Alemanha. No outono de 1936, Hitler começou a executar seu plano de ação. Com o controle total da Alemanha em suas mãos desde 1933, ele reintroduzira o serviço militar obrigatório em 1935 e, no ano seguinte, havia ordenado às suas tropas a reocupação da Renânia, uma região de língua alemã que tinha

sido desmilitarizada e colocada sob a supervisão da França pelo Tratado de Versalhes. Ele então intensificou sua retórica, ameaçando voltar-se contra a Áustria. Schuschnigg estava ansioso por uma conciliação com Hitler que pudesse assegurar a independência da Áustria e reagiu às ameaças solicitando um encontro com Hitler. Em 12 de fevereiro de 1938, eles se reuniram em Berchtesgaden, o refúgio particular que Hitler havia escolhido, por razões sentimentais, para permanecer próximo à fronteira da Áustria.

Numa demonstração de poder, Hitler foi ao encontro acompanhado de dois de seus generais e ameaçou invadir a Áustria, exigindo que Schuschnigg suspendesse as restrições ao Partido Nazista Austríaco e nomeasse três de seus membros para postos-chave ministeriais em seu governo. Schuschnigg recusou. À medida que o dia transcorria, no entanto, Hitler foi pressionando mais e mais. Finalmente, o exausto chanceler cedeu, concordando em legalizar o Partido Nazista, libertar os nazistas mantidos como prisioneiros políticos e conceder ao partido dois cargos no governo. Mas o acordo entre Schuschnigg e Hitler não fez senão aguçar o apetite dos nazistas austríacos pelo poder. Como somavam agora um grupo relativamente numeroso, eles ganharam visibilidade do grande público e passaram a desafiar o governo de Schuschnigg numa série de insurgências que a polícia teve dificuldade de controlar. Defrontado com as ameaças de agressão de Hitler, de um lado, e com a rebelião dos nazistas austríacos, de outro, Schuschnigg tomou a ofensiva e, numa atitude arrojada, convocou um plebiscito para o dia 13 de março, apenas um mês depois do seu encontro com Hitler. A questão formulada para os votantes era simples: a Áustria deveria permanecer livre e independente ou não?

Esse movimento corajoso da parte de Schuschnigg, que foi motivo de grande admiração por parte dos meus pais, desestabilizou Hitler, uma vez que parecia quase certo que as urnas favoreceriam uma Áustria independente. Hitler respondeu mobilizando suas tropas e ameaçando invadir o país caso Schuschnigg não adiasse o plebiscito, renunciasse e formasse um novo governo, tendo como chanceler Arthur Seyss-Inquart, um nazista austríaco. Schuschnigg pediu ajuda à Grã-Bretanha e à Itália, dois países que haviam apoiado a independência austríaca anteriormente. Para a consternação dos vienenses liberais como minha família, nenhum deles respondeu. Abandonado pelos aliados potenciais e preocupado em evitar um derramamento de sangue desnecessário, Schuschnigg renunciou na noite de 11 de março.

Embora o presidente da Áustria tivesse aceitado todas as exigências da Alemanha, Hitler invadiu o país no dia seguinte.

Foi então que veio a surpresa. Em vez de ser recebido por multidões de austríacos enfurecidos, Hitler foi saudado entusiasticamente pela maioria substancial da população. Como observou George Berkley, essa reviravolta

radical no comportamento das pessoas, que num dia gritavam lealdade à Áustria e apoiavam Schuschnigg e no dia seguinte aclamavam as tropas de Hitler como "irmãos alemães", não pode ser explicada simplesmente pela ideia de que dezenas de milhares de nazistas subitamente irromperam das profundezas. Em vez disso, o que ocorreu foi uma das "mais completas e rápidas conversões em massa" da história. Hans Ruzicka escreveria mais tarde: "Essas são as pessoas que deram vivas ao imperador e depois blasfemaram contra ele, que deram boas-vindas à democracia após a deposição do imperador para, em seguida, saudarem o fascismo [de Dollfuss] quando o sistema subiu ao poder. Hoje são nazistas e amanhã poderão ser outra coisa qualquer".



A imprensa austríaca não foi nenhuma exceção. Na sexta-feira, 11 de março, o *Reichspost*, um dos maiores jornais do país, apoiava Schuschnigg. Dois dias depois, o mesmo jornal publicava um editorial de primeira página intitulado "Rumo ao triunfo", que afirmava: "Graças ao gênio e à determinação de Adolf Hitler, é chegado o momento da união de todos os alemães".

Os ataques aos judeus, que haviam começado em meados de março de 1938, atingiram o ponto máximo de violência oito meses mais tarde, na Noite dos Cristais. Anos depois, nas minhas leituras a respeito desse episódio, descobri que ela teve origem em parte com os eventos de 28 de outubro de 1938. Naquele dia, 17 mil judeus alemães originários da Europa oriental foram presos pelos nazistas e levados até as proximidades da cidade de Zbszyn, na fronteira entre a Alemanha e a Polônia. Na época, os nazistas ainda consideravam a emigração - voluntária ou forçada - a solução para "a questão judaica". Na manhã do dia 7 de novembro, um garoto judeu de dezessete anos, Herschel Grynszpan, perturbado pela deportação de seus pais para Zbszyn, atirou em Ernst vom Rath, terceiro secretário da embaixada da Alemanha em Paris, e o matou, confundindo-o com o embaixador da Alemanha. Dois dias depois, usando esse ato isolado como um pretexto para agir contra os judeus, multidões organizadas atearam fogo em quase todas as sinagogas na Alemanha e na Áustria.

De todas as cidades sob o controle nazista, Viena foi a mais aviltada na Noite dos Cristais. Os judeus foram insultados e brutalmente espancados, desaposados de seus negócios e temporariamente expulsos das suas casas. Seus estabelecimentos comerciais e suas moradias foram, então, saqueados por vizinhos cobiçosos. Nossa linda sinagoga em Schopenhauerstrasse foi completamente destruída. Simon Wiesenthal, o principal caçador de nazistas depois da Segunda Guerra Mundial, viria a declarar tempos depois que, "comparada à de Viena, a Noite dos Cristais em Berlim foi uma agradável festa de Natal".

Naquele dia, enquanto meu pai estava na prisão, sua loja foi confiscada e transferida para um não judeu. Isso fazia parte da chamada arianização (*Arisierung*) da propriedade, uma forma de roubo pretensamente legal. Desde o dia em que meu pai foi libertado, em meados de novembro de 1938, até o momento em que ele e minha mãe partiram de Viena, em agosto de 1939, eles ficaram na miséria. Como eu viria a saber mais tarde, eles receberam provisões da Israelitische Kultusgemeinde der Stadt Wien, o Conselho da Comunidade Judaica de Viena, onde meu pai conseguiu também algumas oportunidades de trabalho ocasional, transportando mudanças, por exemplo.

Conscientes das leis antisemitas instituídas na Alemanha depois da ascensão de Hitler ao poder, meus pais compreenderam que era muito

improvável que a violência em Viena viesse a diminuir. Eles sabiam que tínhamos que partir - o mais rapidamente possível. O irmão da minha mãe, Berman Zimels, deixara Viena com destino a Nova York uma década antes e se estabelecera como guarda-livros. Minha mãe escreveu a ele em 15 de março de 1938, apenas três dias depois da invasão de Hitler, e ele rapidamente nos enviou declarações juramentadas de que nos sustentaria em nossa chegada aos Estados Unidos. Entretanto, o Congresso americano havia aprovado uma lei de imigração em 1924, limitando o número de pessoas originárias de países do leste e do sul da Europa que podiam entrar no país. Como meus pais tinham nascido em território que pertencia então à Polônia, tivemos que aguardar um ano até que chegasse nossa vez, muito embora tivéssemos os documentos exigidos pela Imigração. Quando nosso número finalmente foi chamado, tivemos que emigrar em etapas, também em razão das leis de imigração, que especificavam a sequência pela qual os membros da família podiam entrar nos Estados Unidos. De acordo com essa sequência, os pais da minha mãe podiam partir primeiro, o que eles fizeram em fevereiro de 1939. Meu irmão e eu partimos em seguida, em abril, e finalmente meus pais, no final de agosto, apenas alguns dias antes que estourasse a Segunda Guerra Mundial.

Como a única fonte de renda dos meus pais fora confiscada, eles não tinham dinheiro para custear a viagem para os Estados Unidos. Desse modo, solicitaram à Kultusgemeinde uma passagem e meia pela Holland America Line, uma passagem para meu irmão e meia para mim. Alguns meses depois, solicitaram duas passagens para a viagem deles. Felizmente, os dois pedidos foram concedidos. Meu pai era um homem honesto, escrupuloso, que sempre pagava suas contas em dia. Guardo comigo até hoje todos os documentos que ele anexou à sua solicitação, comprovando que pagava religiosamente suas taxas como membro da Kultusgemeinde. O fato de que ele era visto como um homem honrado, íntegro e de bom caráter é especificamente mencionado por um oficial dessa organização na sua avaliação do pedido de ajuda feito por meu pai.

Meu último ano em Viena foi decisivo, o que certamente estimulou uma gratidão profunda e duradoura pela vida que encontrei nos Estados Unidos. Mas, sem dúvida alguma, o espetáculo de Viena sob o regime nazista também me fez conhecer pela primeira vez o lado mais escuro e sádico do comportamento humano. Como compreender a brutalidade súbita e degenerada de um número tão grande de pessoas? Como foi possível que uma sociedade esclarecida abraçasse políticas punitivas e ações enraizadas no desprezo por todo um povo?

Essas são perguntas difíceis de responder. Muitos especialistas empenharam-se em fazê-lo, chegando apenas a explicações parciais e

inconsistentes. Uma conclusão, perturbadora demais para mim, é a de que a qualidade da cultura de uma sociedade não é um indicador confiável do seu respeito pela vida humana. A cultura é simplesmente incapaz de liberar as pessoas de seus preconceitos e modificar seu modo de pensar. O desejo de destruir aqueles que não pertencem ao seu grupo talvez seja uma resposta inata e, desse modo, capaz de ser despertada em quase todo grupo coeso.

Mas duvido muito que uma predisposição quase genética desse tipo pudesse operar num vácuo. A Alemanha como um todo não compartilhava o virulento antissemitismo dos austríacos. De que modo, então, os valores culturais de Viena tornaram-se tão radicalmente dissociados de seus valores morais? Certamente uma motivação importante para as ações dos vienenses em 1938 foi o oportunismo puro e simples. Os sucessos da comunidade judaica -econômico, político, cultural e acadêmico -geraram a inveja e o desejo de vingança entre os não judeus, especialmente entre os que pertenciam à universidade. A filiação ao Partido Nazista entre os professores universitários superava em muito a da população em geral. Como resultado, os vienenses não judeus estavam ávidos por progredir, substituindo os judeus nas suas profissões: professores universitários, advogados e médicos judeus logo se viram sem emprego. Muitos vienenses simplesmente se apossaram das propriedades dos judeus e de seus pertences. Dessa forma, como revelou o estudo sistemático que Tina Walzer e Stephen Templ fizeram desse período, um "grande número de advogados, juizes e médicos obteve uma melhoria em seu padrão de vida em 1938 espoliando seus vizinhos judeus. O sucesso de muitos austríacos hoje é baseado no dinheiro e na propriedade roubados sessenta anos atrás".

Outra razão para a dissociação dos valores culturais e morais foi a mudança de uma forma de antissemitismo cultural para uma forma racial. O antissemitismo cultural é baseado na ideia de "judeidade" como uma tradição religiosa ou cultural transmitida através do aprendizado, das tradições e de uma educação característica. Essa forma de antissemitismo atribui aos judeus certas características psicológicas e sociais pouco atrativas que são adquiridas por meio da aculturação, como um profundo interesse em ganhar dinheiro. No entanto, afirma também que, dado que uma identidade judaica é adquirida por meio da criação em um lar judeu, essas características podem ser anuladas pela educação ou pela conversão religiosa, de maneira que a "judeidade" de um determinado indivíduo poderia vir a ser superada. Um judeu que se converta ao catolicismo pode, em princípio, ser tão bom quanto outro católico qualquer.

O antissemitismo racial, por outro lado, supostamente tem raízes na crença de que os judeus, como raça, são geneticamente diferentes de outras raças. Essa ideia se origina da doutrina do deicídio, que durante muito tempo

foi ensinada pela Igreja católica romana. Como argumentou Frederick Schweitzer, pesquisador católico da história dos judeus, essa doutrina conduziu à crença popular de que eles mataram Cristo, uma visão que só recentemente foi abandonada pela Igreja católica. De acordo com Schweitzer, essa doutrina alegava que os perpetradores judeus do deicídio eram uma raça tão intrinsecamente desumana que eles só poderiam ser geneticamente diferentes, subumanos. Podia-se, portanto, eliminá-los sem remorso. O antisemitismo racial era patente na Inquisição espanhola dos anos 1400 e foi adotado na década de 1870 por alguns intelectuais austríacos (e alemães), incluindo Georg von Schönerer, líder dos nacionalistas pangermânicos na Áustria, e por Karl Lueger, o prefeito de Viena. Embora o antisemitismo racial não tivesse sido uma força dominante na Áustria antes de 1938, ele se tornou uma posição política pública depois de março daquele ano.

Uma vez que o antisemitismo racial veio a substituir o antisemitismo cultural, nenhum judeu poderia jamais tornar-se um "verdadeiro" austríaco. A conversão - isto é, a conversão religiosa - deixava de ser possível. A única solução para o problema era a expulsão ou a eliminação dos judeus.

Meu irmão e eu partimos para Bruxelas de trem em abril de 1939. Deixar meus pais para trás aos nove anos de idade foi uma experiência profundamente penosa para mim, apesar do otimismo persistente do meu pai e da tranquilidade serena da minha mãe. Ao alcançarmos a fronteira entre a Alemanha e a Bélgica, o trem parou por um curto período e oficiais da alfândega embarcaram. Eles pediram para ver qualquer joia ou objeto de valor que pudéssemos ter. Ludwig e eu havíamos sido antecipadamente avisados disso por uma moça que viajava conosco. Eu tinha, portanto, escondido no meu bolso um pequeno anel de ouro com minhas iniciais gravadas, que ganhara de presente no meu aniversário de sete anos. Minha ansiedade em relação à presença de oficiais nazistas chegou a um grau quase insuportável no momento em que eles subiram no trem, e temi que pudessem descobrir o anel. Felizmente, eles prestaram pouca atenção em mim e no meu tremor.

Em Bruxelas, ficamos com tia Minna e tio Srul. Com os substanciais recursos financeiros de que dispunham, eles haviam conseguido comprar um visto que lhes permitia entrar na Bélgica e fixar residência em Bruxelas. Eles viriam nos encontrar em Nova York alguns meses mais tarde. De Bruxelas, Ludwig e eu fomos de trem para Antuérpia, onde embarcamos no S. S. Geroldstein, da Holland America Line, para uma viagem de dez dias que nos levou até Hoboken, em Nova Jersey - passando bem em frente à convidativa Estátua da Liberdade.

### 3. Uma educação americana

Chegar aos Estados Unidos foi como começar uma nova vida. Embora não contasse nem com a presciência nem com o conhecimento da língua para dizer "Enfim, livre", era isso que eu sentia naquele momento e é isso que continuo a sentir até hoje. Gerald Holton, historiador da ciência da Universidade Harvard, sugeriu que, para muitos vienenses emigrados da minha geração, a educação sólida recebida em Viena, combinada ao sentimento de libertação que experimentamos ao chegar à América, deu vazão a uma energia ilimitada e inspirou-lhes novas formas de pensamento. Certamente foi assim no meu caso. Um dos muitos presentes que eu viria a receber nesse país foi uma excelente formação em artes liberais em três instituições muito marcantes: a Yeshivá de Flatbush, a Erasmus Hall High School e o Harvard College.

Meu irmão e eu fomos morar com nossos avós maternos, Hersch e Dora Zimels, que haviam chegado ao Brooklyn dois meses antes de nós, em fevereiro de 1939: Eu não falava nada de inglês e senti que era preciso me adaptar. Então, eliminei a última letra do meu nome, Erich, assumindo sua ortografia em língua inglesa. Ludwig passou por uma metamorfose ainda mais radical, passando a ser chamado de Lewis. Minha tia Paula e meu tio Berman, que viviam no Brooklyn desde sua chegada aos Estados Unidos na década de 1920, matricularam-me numa escola pública de educação elementar, a P. S. 217, localizada em Flatbush, não muito longe de onde morávamos. Frequentei essa escola por apenas doze semanas, mas, no início das férias, já falava inglês suficientemente bem para me fazer entender. Naquele verão, reli *Emil und die Detektive* [Emil e os detetives], de Erich Kastner, dessa vez em inglês, façanha que me fez sentir orgulhoso de mim mesmo.

Eu não me sentia muito à vontade na P. S. 217. Embora muitas crianças judias frequentassem a escola, eu não tinha conhecimento disso. Pelo contrário, como o número de alunos louros e de olhos azuis fosse muito grande, estava convencido de que eles eram não judeus e sentia medo de que acabassem por me hostilizar. Por essa razão, fui receptivo à insistência do meu avô de que eu frequentasse uma escola religiosa judaica. Meu avô era um homem estudioso e muito religioso, embora um tanto desapegado das coisas mundanas. Certa vez, meu irmão disse que nosso avô era o único homem que ele conhecia que falava sete línguas, mas não conseguia fazer-se entender em nenhuma delas. Meu avô e eu gostávamos muito um do outro e ele me convenceu prontamente de que poderia me ensinar o hebraico durante o verão, de modo que eu pudesse me candidatar a uma bolsa de estudos na Yeshivá de Flatbush no outono. Essa conhecida escola hebraica oferecia estudos seculares em inglês e estudos religiosos em hebraico, ambos com um nível de exigência bastante alto.

Graças às aulas do meu avô, comecei a frequentar a yeshivá no outono de 1939. À época da minha formatura, em 1944, eu falava o hebraico quase tão

bem quanto o inglês. Havia lido em hebraico os cinco livros de Moisés, os livros dos Reis, os Profetas e uma parte do Talmud. Senti muito orgulho e uma imensa alegria quando soube, muitos anos depois, que Baruch S. Blumberg, que ganhou o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1976, também havia tido a mesma experiência educacional extraordinária proporcionada pela Yeshivá de Flatbush.

Meus pais deixaram Viena ao final de agosto de 1939. Antes de partir, meu pai foi preso pela segunda vez e levado ao Estádio de Futebol de Viena, onde foi interrogado e intimidado pelos camisas pardas das Sturmabteilung, as S. A., ou tropas de assalto. O fato de que ele havia obtido um visto para os Estados Unidos e estava prestes a deixar a Áustria fez com que fosse libertado e provavelmente salvou sua vida.

Quando chegou a Nova York, meu pai, que não falava uma palavra de inglês, conseguiu um emprego numa fábrica de escovas de dente. Esse objeto, que havia sido o emblema da sua humilhação em Viena, representou, em Nova York o começo do seu caminho para uma vida melhor. Embora meu pai não gostasse desse trabalho, entregou-se a ele com sua energia habitual e logo foi repreendido pelo sindicato dos operários por produzir um número muito grande de escovas de dente num intervalo de tempo reduzido, fazendo com que os outros operários parecessem lentos. Meu pai não se amedrontou. Ele amava os Estados Unidos. Como muitos outros imigrantes, referia-se ao país muitas vezes como a *Goldene Medina*, a terra dourada que prometia aos judeus segurança e democracia. Em Viena, meu pai tinha lido os romances de Karl May que mitificavam a conquista do Oeste americano e a bravura dos índios, e encontrava-se, a seu próprio modo, imbuído do espírito dos pioneiros.

Com o tempo, meus pais conseguiram economizar dinheiro suficiente para alugar um imóvel e abrir uma loja de roupas. Eles trabalhavam juntos, vendendo vestidos simples e aventais para mulheres e também camisas, gravatas, pijamas e roupas de baixo masculinas. Alugamos o apartamento que ficava em cima da loja, no nº 411 da Church Avenue, no Brooklyn. Meus pais conseguiram ganhar o suficiente não apenas para nosso sustento, mas também para, depois de algum tempo, comprar o imóvel onde ficavam a loja e o apartamento. Além disso, puderam ajudar a custear meus estudos na faculdade e, mais tarde, na escola de medicina.

Meus pais se preocupavam tanto com a loja - uma peça-chave da estabilidade financeira deles e de seus filhos - que pouco participavam da vida cultural nova-iorquina, que Lewis e eu estávamos começando a desfrutar. Embora trabalhassem o tempo todo, sempre se mostravam otimistas e encorajadores. Nunca tentavam dirigir nossas escolhas, nem em relação ao trabalho nem em relação aos momentos de lazer. Meu pai era um homem obsessivamente honesto, que sempre se sentia compelido a saldar imediatamente as dívidas com seus fornecedores e costumava conferir duas vezes o troco que dava aos fregueses. Ele esperava que Lewis e eu nos comportássemos da mesma maneira em relação aos assuntos financeiros. Mas, exceto por uma expectativa geral de que tivéssemos um comportamento moderado e correto, nunca senti nenhuma pressão por parte dele para que

escolhesse esse ou aquele caminho na minha formação profissional. Do meu lado, nunca considere que ele estivesse em posição de me aconselhar nesses assuntos, dadas suas limitadas experiências sociais e educacionais. Geralmente eu pedia conselhos à minha mãe ou, mais frequentemente, ao meu irmão, aos meus professores e, mais ainda, aos meus amigos.

Meu pai trabalhou em sua loja até uma semana antes de morrer, aos 79 anos, em 1977. Logo depois disso, minha mãe vendeu a loja e o prédio em que ela ficava e mudou-se para um apartamento mais confortável e elegante ali perto, na Ocean Parkway. Ela morreu em 1991, aos 94 anos de idade.

Em 1944, quando me formei na Yeshivá de Flatbush, não existia m escolas secun dárias judaicas como existem hoje, de modo que ingressei na Erasmus Hall High School, uma escola pública local que era bastante exigente do ponto de vista acadêmico. Ali, comecei a me interessar por história, passei a gostar de escrever e também comecei a me interessar pelas garotas. Fui trabalhar no jornal da escola, The Dutchman, e me tornei o editor de esportes. Jogava futebol e fui também um dos capitães da equipe de corredores. Ronald Berman, um dos meus a migos mais próximos na escola secundária, era o cocapitão. Corredor extraordinário, chegou a vencer a prova dos oitocentos metros no campeonato da cidade. Eu terminei a prova em quinto lugar. Mais tarde, Ron tornou-se especialista em Shakespeare e professor de literatura inglesa na Universidade da Califórnia, em San Diego. Ele foi presidente do Fundo Nacional para as Humanidades durante o governo Nixon.



John Rucker   Eric Kandel   John Bartel   Ronald Berman   Peter Mannus

*Equipe vencedora das Corridas de Revezamento da Pensilvânia (1948), evento anual para atletas de escolas secundárias e faculdades. Vencemos uma das provas de 1.600 metros da categoria de estudantes secundaristas.*

Incentivado pelo meu professor de história, John Campagna, que havia estudado em Harvard, candidatei-me a uma vaga no Harvard College. Quando discuti o assunto com meu pai pela primeira vez, ele (que, assim como eu, não estava muito familiarizado com as diferenças entre as várias universidades americanas) me desencorajou, preocupado com o custo de outra inscrição para concorrer a uma vaga. Eu já havia me candidatado a uma vaga no Brooklyn College, uma faculdade excelente, que meu irmão havia frequentado. Ao saber da preocupação de meu pai, o Sr. Campagna ofereceu-se para pagar, do seu próprio bolso, os quinze dólares necessários à minha inscrição. Fui um dos dois alunos (Ron Berman foi o outro) de nossa turma de cerca de 1.150 estudantes a serem admitidos em Harvard, ambos com bolsas de estudo. Ao recebermos nossas bolsas, Ron e eu compreendemos o verdadeiro significado do hino de Harvard, "Fair Harvard". Democrática



Harvard, sem sombra de dúvida!

Embora estivesse muito empolgado com minha boa sorte e imensamente grato ao Sr. Campagna, fiquei apreensivo com a partida da Erasmus Hall, convencido de que nunca mais voltaria a sentir a alegria absoluta da aceitação social e do sucesso acadêmico e atlético que havia experimentado lá. Na Yeshivá, eu havia sido um aluno bolsista. Na Erasmus, era um *scholar athlete*. (*prêmio concedido aos alunos que se destacam por seu excelente desempenho, tanto acadêmico como atlético*) A diferença, para mim, era enorme. Foi na Erasmus que me senti, pela primeira vez, emergindo da sombra de meu irmão, uma sombra que fora tão dominante nos meus anos de escola em Viena. Pela primeira vez, eu tinha meus próprios interesses.

Em Harvard, especializei-me em história europeia moderna e em literatura, especialização que tinha uma seleção concorrida e que exigia que os alunos escrevessem uma monografia no último ano. Apenas nessa especialização, os alunos aprovados tinham a oportunidade de contar com um tutor desde o começo do segundo ano, inicialmente em pequenos grupos e depois individualmente. Na minha monografia, escolhi analisar a atitude de três escritores alemães, Carl Zuckmayer, Hans Carossa e Ernst Jünger, em relação ao nacional-socialismo. Cada um desses autores representava uma posição diferente num espectro de respostas intelectuais. Zuckmayer, liberal corajoso e também um crítico de longa data do nacional-socialismo, logo deixou a Alemanha, primeiro com destino à Áustria e depois aos Estados Unidos. Carossa, médico e poeta, assumiu uma posição neutra e permaneceu na Alemanha, embora seu espírito, conforme ele próprio afirmava, estivesse em outro lugar. Jünger, enérgico oficial militar alemão na Primeira Guerra Mundial, exaltou as virtudes espirituais da guerra e dos guerreiros e foi um precursor intelectual dos nazistas.

Ceguei à triste conclusão de que muitos artistas e intelectuais alemães - incluindo os que eram, aparentemente, dotados de espírito refinado, como Jünger, o grande filósofo Martin Heidegger e o maestro Herbert von Karajan - haviam sucumbido com demasiado ardor ao fervor nacionalista e à propaganda racista do nacional-socialismo. Estudos históricos subsequentes escritos por Fritz Stern e outros descobriram que Hitler não contava com um amplo apoio popular no seu primeiro ano de governo. Se os intelectuais tivessem efetivamente se mobilizado e sido capazes de persuadir segmentos da população em geral, as aspirações de Hitler pelo controle total do governo poderiam ter sido evitadas, ou ao menos reduzidas.

Comecei a trabalhar na minha monografia durante o terceiro ano da faculdade, momento em que planejava me dedicar ao estudo da história intelectual da Europa, depois da graduação. No entanto, à medida que o final do meu terceiro ano se aproximava, apaixonei-me por Anna Kris, aluna do

Radcliffe College que também tinha emigrado de Viena. Naquela época, eu frequentava dois seminários de Karl Vietor, um deles sobre Goethe, o grande poeta alemão, e o outro sobre literatura alemã moderna. Vietor era um dos intelectuais alemães mais inspirados nos Estados Unidos, bem como um professor arguto e carismático. Ele incentivou-me a continuar meus estudos em história e literatura alemãs. Vietor havia escrito dois livros sobre Goethe - um a respeito da juventude e o outro da fase madura do poeta - e um estudo inovador sobre Georg Büchner, um dramaturgo relativamente desconhecido que Vietor ajudara a redescobrir. Durante sua vida bastante curta, Büchner foi um pioneiro da escrita realista e expressionista, com seu texto inacabado *Woyzeck* a primeira peça de teatro a retratar em dimensões heroicas uma pessoa comum e relativamente desarticulada. Publicada como um fragmento depois da morte do autor em consequência de uma febre tifoide em 1837, aos 24 anos de idade, *Woyzeck* foi mais tarde convertida numa ópera (*Wozzeck*) composta por Alban Berg.

Anna apreciava muito meu conhecimento de literatura alemã, e nos primeiros tempos de nosso relacionamento passávamos as noites lendo poesia alemã: Novalis, Rilke e Stefan George. Eu tinha planos de frequentar mais dois seminários de Vietor no ano seguinte. Mas repentinamente, ao final do meu terceiro ano, ele morreu de câncer. Sua morte foi para mim uma grande perda pessoal. Também criou um grande vazio no currículo que eu havia imaginado seguir. Alguns meses antes de sua morte eu havia conhecido os pais de Anna, Ernst e Marianne Kris, psicanalistas renomados do círculo de Freud. Os Kris despertaram meu interesse pela psicanálise e mexeram com minhas ideias a respeito do que eu poderia fazer com meu plano agora em aberto.

É difícil apreender hoje em dia a fascinação que a psicanálise exerceu sobre os jovens na década de 1950. A psicanálise havia desenvolvido uma teoria da mente que me fez reconhecer pela primeira vez a complexidade do comportamento humano e das suas motivações. No curso de Vietor sobre literatura alemã contemporânea eu havia lido *Sobre a psicopatologia da vida cotidiana*, de Freud, assim como algumas obras de três outros escritores interessados no funcionamento da mente humana - Arthur Schnitzler, Franz Kafka e Thomas Mann. Mesmo diante de um padrão de qualidade literária tão intimidante, a prosa de Freud mostrava-se uma leitura muito prazerosa. Seu alemão - pelo qual ele recebeu o prêmio Goethe em 1930 - era simples, deliciosamente claro, cheio de humor e constantemente autorreferencial. Esse livro abriu um mundo novo para mim.

*Sobre a psicopatologia da vida cotidiana* contém uma série de relatos que entraram em nossa cultura com uma força tal que hoje elas poderiam servir de roteiro para um filme de Woody Allen ou um monólogo cômico. Freud descreve em detalhes os eventos mais comuns e aparentemente insignificantes

- como lapsos na fala, erros de ortografia, objetos guardados fora do seu lugar, esquecimentos e uma série de outros incidentes inexplicáveis - e os utiliza para demonstrar que a mente humana é governada por um conjunto preciso de regras, boa parte das quais são inconscientes. Na superfície, esses descuidos parecem erros rotineiros, pequenos acidentes que acontecem a todo mundo. Certamente já haviam acontecido comigo. Mas o que Freud me fez ver foi que nenhum desses lapsos é casual. Cada um deles tem uma relação coerente e significativa com o restante de nossa vida psíquica. Pareceu-me particularmente espantoso que Freud tivesse escrito tudo isso sem jamais ter conhecido minha tia Minna!

Freud argumentou ainda que a determinação psicológica - a ideia de que pouco ou quase nada na vida psíquica de uma pessoa ocorre por acaso e de que todo evento psicológico é determinado por um evento precedente - é central não apenas em relação à vida mental normal, mas também em relação à doença mental. Um sintoma neurótico, não importa o quanto possa parecer estranho, não é estranho ao inconsciente, mas guarda relação com outros processos mentais que ocorreram antes. A conexão entre um lapso verbal e sua causa, ou entre um sintoma e o processo cognitivo subjacente, é obscurecido pela operação das defesas - processos mentais onipresentes, dinâmicos e inconscientes -, resultando numa luta constante entre os eventos mentais autorreveladores e as medidas autopreservativas do eu. A psicanálise sustentava a promessa de autocompreensão e até mesmo de mudança terapêutica com base na análise das motivações e defesas inconscientes subjacentes às ações individuais.

O que tornava a psicanálise tão fascinante para mim na época da faculdade era o fato de ela se mostrar ao mesmo tempo original, abrangente e fundamentada empiricamente - ou assim me parecia, ingenuamente, naquele momento. Nenhuma outra percepção acerca da vida mental se comparava à psicanálise, em escopo ou em sutileza. As psicologias anteriores eram altamente especulativas ou demasiadamente estreitas.

Com efeito, até o final do século XIX as únicas abordagens dos mistérios da mente humana eram indagações filosóficas introspectivas (as reflexões de observadores especialmente treinados acerca da natureza de seus próprios padrões de pensamento) ou as intuições dos grandes romancistas, como Jane Austen, Charles Dickens, Fiodor Dostoiévski e Leon Tolstói. Essas foram as leituras que inspiraram meus primeiros anos em Harvard. Mas, conforme aprendi com Ernst Kris, nem a introspecção treinada nem os lampejos criativos dos romancistas conseguiriam levar à acumulação sistemática do conhecimento necessário à fundação de uma ciência da mente. Isso requer mais do que intuição: requer experimentação. Desse modo, foi o sucesso considerável alcançado pela ciência experimental em astronomia, física e

química que impeliu os estudiosos da mente a inventar métodos experimentais para o estudo do comportamento.

Essa busca teve início com a ideia de Charles Darwin de que o comportamento humano desenvolveu-se a partir do repertório de comportamentos dos animais que foram nossos ancestrais. Essa ideia originou o ponto de vista de que os animais submetidos a experimentos poderiam ser usados como modelos para o estudo do comportamento humano. O fisiologista russo Ivan Pavlov e o psicólogo americano Edward Thorndike testaram em animais uma extensão da ideia filosófica, enunciada pela primeira vez por Aristóteles e mais tarde retomada por John Locke, de que aprendemos por meio da associação de ideias. Pavlov descobriu o condicionamento clássico, uma forma de aprendizagem em que o animal aprende a associar dois estímulos. Thorndike descobriu o condicionamento instrumental, uma forma de aprendizagem em que o animal aprende a associar uma resposta comportamental às consequências dessa resposta. Esses dois processos de aprendizagem forneceram os alicerces para o estudo científico da aprendizagem e da memória não apenas em animais simples, mas também nos seres humanos. A sugestão de Aristóteles e de Locke de que a aprendizagem envolve a associação de ideias foi substituída pelo fato empírico de que a aprendizagem ocorre através da associação de dois estímulos ou de um estímulo e uma resposta.

No decorrer de seus estudos sobre o condicionamento clássico, Pavlov descobriu duas formas não associativas de aprendizagem: a habituação e a sensibilização. Na habituação e na sensibilização a aprendizagem por parte do animal incide somente sobre as características de um estímulo individual; ele não aprende a associar um estímulo a outro. Na habituação o animal aprende a ignorar um estímulo que é demasiadamente trivial, ao passo que na sensibilização ele aprende a dar atenção a um estímulo porque ele se mostra importante.

As descobertas de Thorndike e Pavlov tiveram um impacto notável na psicologia, dando origem ao behaviorismo, a primeira escola de pensamento empírica sobre a aprendizagem. O behaviorismo sustentou o ponto de vista de que o estudo do comportamento poderia ter o mesmo rigor das ciências naturais. Na época em que eu estava em Harvard, o principal proponente do behaviorismo era B. F. Skinner. Conheci suas ideias por intermédio de discussões com amigos que frequentavam os cursos ministrados por ele. Skinner seguia a linha de pensamento filosófico esboçada pelos fundadores do behaviorismo.

Juntos, eles limitaram a visão sobre o comportamento, ao insistir que uma psicologia verdadeiramente científica deveria se restringir àqueles aspectos do comportamento que poderiam ser observados diretamente e submetidos à

quantificação objetiva. Não havia lugar algum para a introspecção.

Consequentemente, Skinner e os behavioristas tomaram como foco exclusivamente o comportamento observável e excluíram do seu trabalho todas as referências à vida mental e todos os esforços de introspecção, uma vez que essas coisas não podiam ser observadas, medidas ou empregadas para desenvolver regras gerais sobre o comportamento humano. Sentimentos, pensamentos, planos, desejos, motivações e valores - os estados internos e as experiências pessoais que nos fazem humanos e que a psicanálise colocou em primeiro plano - foram considerados inacessíveis à ciência experimental e desnecessários no que diz respeito à ciência do comportamento. Os behavioristas se convenceram de que todas as nossas atividades psicológicas podem ser adequadamente explicadas sem o recurso a esses processos mentais.

A psicanálise que conheci por intermédio dos Kris ficava a mundos de distância do behaviorismo de Skinner. Na realidade, Ernst Kris fez um grande esforço para discutir as diferenças entre esses dois modos de pensamento e para transpor o abismo entre eles. Ele argumentou que parte do interesse exercido pela psicanálise se devia ao fato de que, assim como o behaviorismo, ela procura ser objetiva, rejeitando conclusões extraídas por introspecção. Freud sustentou que ninguém pode compreender os próprios processos inconscientes examinando-se a si mesmo. Somente um observador externo, neutro e treinado para essa finalidade, o psicanalista, pode discernir o conteúdo do inconsciente de outra pessoa. Freud também valorizava as evidências experimentais observáveis, mas acreditava que o comportamento manifesto não era senão uma das muitas maneiras de se examinar os estados internos, fossem estes conscientes ou inconscientes. Ele se interessava tanto pelos estados internos que determinavam as respostas de uma pessoa a um estímulo em particular quanto pelas respostas em si mesmas. Os seguidores de Freud argumentaram que, ao limitar o estudo do comportamento às ações observáveis e mensuráveis, os behavioristas ignoravam as questões mais importantes acerca dos processos mentais.

Minha atração pela psicanálise acentuou-se ainda mais pelo fato de Freud ser vienense e judeu e ter sido forçado a abandonar Viena. A leitura da sua obra em alemão despertou-me um anseio pela vida intelectual da qual tanto ouvira falar, mas que nunca havia experimentado realmente. Mais importantes ainda do que minhas leituras de Freud eram minhas conversas sobre a psicanálise com os pais de Anna, pessoas extraordinariamente interessantes e cheias de entusiasmo. Ernst Kris já trabalhava como curador de arte aplicada e de escultura no Kunsthistorisches Museum em Viena antes de se casar com Marianne e começar a se dedicar à psicanálise. Ele foi o mestre, entre outros, do grande historiador da arte Ernst Gombrich, do qual foi

mais tarde um colaborador, cada um deles contribuindo de forma importante para o desenvolvimento da moderna psicologia da arte. Marianne Kris, além de professora, era psicanalista renomada e uma pessoa maravilhosamente acolhedora. Seu pai, Oskar Rie, pediatra famoso, fora o melhor amigo de Freud e médico de seus filhos. Marianne era amiga íntima da talentosíssima filha de Freud, Anna. Foi em sua homenagem que ela deu o nome de Anna à sua filha.

Ernst e Marianne Kris eram generosos e encorajadores em relação a mim, como o eram também em relação a todos os amigos da sua filha. Por intermédio do meu relacionamento com eles, tive alguns encontros ocasionais com seus colegas, os psicanalistas Heinz Hartmann e Rudolph Lowenstein. Juntos, esses três homens haviam imprimido uma nova direção à psicanálise.

Quando Hartmann, Ernst Kris e Lowenstein migraram para os Estados Unidos, reuniram-se para escrever uma série de artigos inovadores em que apontavam que a teoria psicanalítica havia dado demasiada ênfase à frustração e à ansiedade no desenvolvimento do ego, o componente do aparelho psíquico que, segundo a teoria de Freud, está em contato com o mundo exterior. Uma ênfase maior, segundo eles, deveria ser atribuída ao desenvolvimento cognitivo normal. Para testar essas ideias, Ernst Kris insistiu na importância das observações empíricas do desenvolvimento normal da criança. Estreitando assim a distância entre a psicanálise e a psicologia cognitiva, que começava a surgir nas décadas de 1950 e 1960, ele encorajou a psicanálise americana a tornar-se mais empírica. Kris associou-se ao grupo de pesquisadores do Child Study Center da Universidade Yale e participou dos estudos observacionais ali desenvolvidos.

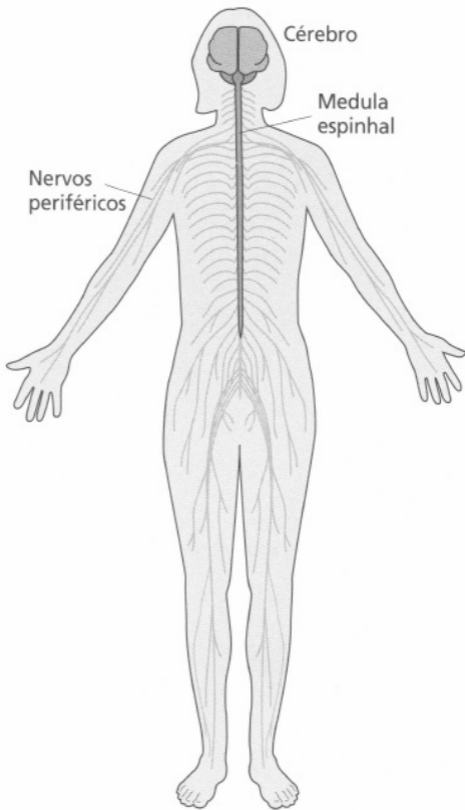
Ouvindo essas discussões estimulantes, converti-me à visão deles de que a psicanálise oferecia uma abordagem fascinante, talvez a única, para a compreensão da mente. A psicanálise inaugurou uma perspectiva insuperável, não apenas em relação aos aspectos racional e irracional da motivação e em relação à memória inconsciente e consciente, como também no que diz respeito à natureza organizada do desenvolvimento cognitivo, o desenvolvimento da percepção e do pensamento. Essa área de estudos começou a me parecer muito mais atraente do que a literatura e a história intelectual europeias.

Na década de 1950, considerava-se que, para alguém se tornar psicanalista, o melhor caminho era se graduar em medicina e depois fazer uma especialização em psiquiatria, um percurso de formação que eu não havia considerado até então. Mas a morte de Karl Vietor deixara um espaço para dois cursos anuais no meu plano de atividades. Desse modo, no verão de 1951, inscrevi-me, quase por impulso, no curso introdutório de química, que era um requisito para a faculdade de medicina. Minha ideia era fazer os

curso de física e de biologia no meu último ano, enquanto escrevia minha monografia, e então, se mantivesse o mesmo plano, faria o curso de química orgânica, a exigência final para ingressar na escola de medicina, depois da minha graduação em Harvard.

Naquele verão, dividi uma casa com quatro rapazes que se tornaram meus amigos pelo resto da vida. Henry Nunberg - primo de Anna e filho de Herman Nunberg, outro grande psicanalista -, Robert Goldberger, James Schwartz e Robert Spitzer. Alguns meses mais tarde, com base naquele único curso de química e no meu histórico escolar como um todo, fui aceito na escola de medicina da Universidade de Nova York, com a condição de que cumprisse os demais pré-requisitos para o curso antes de fazer minha matrícula no outono de 1952.

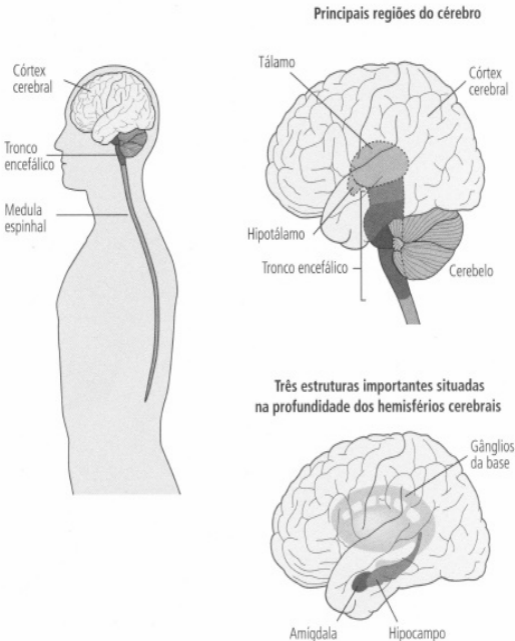
Ingressei na escola de medicina com a intenção de me tornar psicanalista e mantive esse plano durante o internato e a residência em psiquiatria. À época do meu último ano no curso, entretanto, passara a me interessar profundamente pelos fundamentos biológicos da prática médica. Decidi que precisava aprender alguma coisa sobre a biologia do cérebro. Uma das razões para isso é que havia apreciado imensamente o curso de neuroanatomia que fiz no meu segundo ano na faculdade. Louis Hausman, o professor responsável pelo curso, havia proposto que cada um de nós construísse com argila, e em cores diferentes, um modelo ampliado do cérebro humano quatro vezes maior que seu tamanho natural. Como meus colegas de turma depois descreveram no nosso livro do ano: "O modelo de argila incitou o germe adormecido da criatividade e até mesmo os menos sensíveis dentre nós produziram um cérebro colorido com muitos matizes".





*Figura 1. O sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico. O sistema nervoso central, formado pelo cérebro e pela medula espinhal, é simétrico bilateralmente. A medula espinhal recebe a informação sensorial vinda da pele através de feixes de longos axônios que inervam essa parte do corpo. Esses feixes são chamados de nervos periféricos. A medula espinhal também envia comandos motores para os músculos por intermédio dos axônios dos neurônios motores. Esses receptores sensoriais e axônios motores fazem parte do sistema nervoso periférico.*

A construção desse modelo deu-me a primeira visão tridimensional do modo como a medula espinhal e o cérebro se unem para formar o sistema nervoso central (figura 1). Aprendi que o sistema nervoso central é uma estrutura bilateral, essencialmente simétrica e formada por partes distintas, cada uma delas com um nome intrigante, como hipotálamo, tálamo, cerebelo ou amígdala. A medula espinhal contém o mecanismo necessário aos comportamentos reflexos simples. Hausman chamou atenção para o fato de que, ao examinarmos a medula espinhal, somos capazes de entender em microcosmo o propósito global do sistema nervoso central. O objetivo da medula espinhal é receber informação sensorial proveniente da pele por meio de feixes de longas fibras nervosas que são chamados de axônios e transformá-la em comandos motores coordenados que são retransmitidos aos músculos por intermédio de outros feixes de axônios.



*Figura 2. O sistema nervoso central.*

Estendendo-se em direção ao cérebro, a medula espinhal forma o tronco encefálico (figura 2), uma estrutura que transmite informações sensoriais às regiões superiores do cérebro e também os comandos motores dessas regiões do cérebro para a medula espinhal. O tronco encefálico regula ainda a atenção. Acima do tronco encefálico encontram-se o hipotálamo, o tálamo e os hemisférios cerebrais, cujas superfícies são cobertas por uma camada

externa repleta de saliências e reentrâncias, o córtex cerebral. O córtex cerebral ocupa-se das funções mentais superiores: a percepção, a linguagem e o planejamento. Três estruturas ficam profundamente escondidas sob o córtex cerebral: os gânglios da base, o hipocampo e a amígdala (figura 2). Os gânglios da base ajudam a regular a execução dos movimentos, o hipocampo está envolvido com certos aspectos do armazenamento da memória e a amígdala coordena as respostas autônomas e endócrinas relacionadas aos estados emocionais.

Mesmo tratando-se de um modelo de argila, era difícil olhar para o cérebro sem me perguntar onde o ego, o superego e o id descritos por Freud se localizavam. Freud era um estudioso aplicado da anatomia do cérebro e escrevera repetidamente sobre a relevância da biologia do cérebro para a psicanálise. Em 1914, por exemplo, no seu ensaio "Sobre o narcisismo: uma introdução", ele afirmou: "Devemos recordar que todas as nossas ideias provisórias em psicologia presumivelmente algum dia se basearão numa subestrutura orgânica". Em 1920, Freud observou novamente, em *Além do princípio de prazer*. "As deficiências de nossa descrição provavelmente se desvaneceriam se nos achássemos em posição de substituir os termos psicológicos por expressões fisiológicas ou químicas [...]".

Embora a maior parte dos psicanalistas na década de 1950 pensasse na mente em termos não biológicos, alguns deles haviam começado a discutir a biologia do cérebro e sua importância potencial para a psicanálise. Por intermédio dos Kris, encontrei três desses psicanalistas: Lawrence Kubie, Sidney Margolin e Mortimer Ostow. Depois de algumas conversas com cada um deles, decidi, no outono de 1955, matricular-me numa disciplina eletiva na Universidade Columbia com o neurofisiologista Harry Grundfest. Naquela época, a ciência do cérebro era uma disciplina considerada pouco importante em muitas escolas de medicina nos Estados Unidos e não havia ninguém no corpo de professores da Universidade de Nova York que estivesse ensinando neurociência básica.

Nessa decisão, contei com o forte apoio de Denise Bystryń, uma jovem francesa extremamente bonita e intelectualmente muito estimulante com quem eu começara a sair pouco tempo antes. Enquanto eu fazia o curso de anatomia de Hausman, Anna e eu havíamos começado a nos distanciar. Um relacionamento que fora tão especial para nós dois quando estávamos juntos em Cambridge não funcionou tão bem com ela morando em Cambridge e eu em Nova York. Além disso, nossos interesses estavam começando a divergir. Assim, nos separamos em setembro de 1953, logo depois de Anna ter se graduado no Radcliffe College. Anna é hoje uma psicanalista muito bem-sucedida em Cambridge.

Depois disso, tive dois relacionamentos sérios, embora breves, que duraram apenas um ano cada. Quando o segundo desses relacionamentos estava chegando ao fim, conheci Denise. Um amigo comum havia falado sobre ela e eu telefonei convidando-a para sair. Durante a conversa, ela deixou claro que estava ocupada e que não estava particularmente interessada em me conhecer. No entanto, persisti, desviando-me de um obstáculo após o outro. Tudo isso inutilmente. Por fim, mencionei de passagem que tinha nascido em Viena. Subitamente, o tom de voz de Denise mudou. Ao se dar conta de que eu era europeu, ela deve ter imaginado que eu poderia não ser um completo

desperdício de tempo e concordou em encontrar-se comigo.

Quando fui apanhá-la em seu apartamento na West End Avenue, perguntei se ela queria ir ao cinema ou ao melhor bar da cidade. Ela respondeu que gostaria de ir ao melhor bar, e então a levei ao apartamento na Rua 31, perto da escola de medicina, que eu dividia com meu amigo Robert Goldberger. Quando nos mudamos para o apartamento, nós dois tínhamos feito uma reforma e construído um bar que ficara muito bom e era certamente o melhor do nosso círculo de conhecidos. Bob, que entendia de uísque, tinha uma excelente coleção, incluindo até mesmo algumas garrafas de *single-malt*.

Denise ficou impressionada com nosso talento para a marcenaria (que era principalmente de Bob), mas ela não tomava uísque. Então, abri uma garrafa de chardonnay e passamos juntos algumas horas deliciosas, durante as quais lhe contei como era a vida na escola de medicina e ela me falou sobre seu trabalho de pós-graduação em sociologia na Universidade Columbia. Denise estava especificamente interessada no uso de métodos quantitativos para estudar as mudanças no comportamento das pessoas ao longo do tempo. Muitos a nos depois, ela aplicou essa metodologia ao estudo do envolvimento dos adolescentes com o abuso de drogas. Seu trabalho epidemiológico foi um marco e tornou-se a base para a hipótese da porta de entrada, que sustenta que há sequências de desenvolvimento particulares por trás do consumo de drogas progressivamente mais severo.

Nosso namoro era incrivelmente harmonioso. Denise combinava inteligência e curiosidade com uma capacidade admirável para tornar o dia a dia mais agradável. Era ótima cozinheira, tinha muito bom gosto para se vestir - costurando, ela mesma, algumas de suas roupas - e apreciava cercar-se de vasos, luminárias e outros objetos de arte que realçavam o espaço em que vivia. Do mesmo modo como Anna influenciou meu pensamento sobre a psicanálise, Denise influenciou meu pensamento sobre a ciência empírica e a qualidade de vida.

Ela também fortaleceu meu sentimento de ser judeu e sobrevivente do Holocausto. Seu pai, um engenheiro mecânico talentoso, descendia de uma longa linhagem de rabinos e intelectuais e havia se preparado para se tornar rabino na Polônia. Ele deixara a Polônia aos 21 anos de idade com destino a Caen, na Normandia, onde havia estudado matemática e engenharia. Embora tivesse se tornado agnóstico e deixado de frequentar a sinagoga, ele mantinha uma impressionante coleção de textos religiosos hebraicos na sua vasta biblioteca, incluindo a Mishná e uma edição de Vilna do Talmud.

Os Bystryn permaneceram na França durante toda a guerra. A mãe de Denise ajudou o marido a fugir de um campo de concentração francês e ambos sobreviveram à guerra escondendo-se dos nazistas na pequena cidade de Saint-Céré, localizada no sudoeste. Durante boa parte daquele período, Denise ficou separada dos pais, escondida num convento católico em Cahors,

aproximadamente oitenta quilômetros distante de Saint-Céré. Suas experiências, embora muito mais difíceis, se assemelhavam às minhas em vários aspectos. Ao longo dos anos, as lembranças de nossas experiências individuais na Europa dominada por Hitler mostraram-se duradouras tanto para um como para o outro, o que nos aproximou ainda mais.

Um incidente na vida de Denise produziu em mim uma impressão indelével. Durante os anos que passou no convento, ninguém exceto a madre superiora sabia que ela era judia e ninguém a pressionou a se converter ao catolicismo. Mas Denise sentia-se desconfortável em relação às suas companheiras por ser diferente. Ela não se confessava nem recebia a sagrada comunhão na missa todos os domingos. Sua mãe, Sara, sentiu-se angustiada com o fato de a filha chamar atenção dessa maneira e temeu que sua verdadeira identidade pudesse ser descoberta, o que a colocaria em perigo. Sara discutiu esse dilema com o marido, Iser, e ambos decidiram que Denise seria batizada.

Sara percorreu os quase oitenta quilômetros desde o lugar em que estavam escondidos até o convento em Cahors, parte deles a pé e o restante, de ônibus. Ao chegar ao convento, deteve-se em frente à pesada e escura porta de madeira e estava a ponto de bater e anunciar sua presença, quando, no último instante, desistiu de levar a cabo a decisão fatídica. Sem entrar no convento, ela virou as costas e caminhou de volta para casa, certa de que seu marido ficaria furioso com sua decisão, que significava não diminuir o risco para sua filha. Quando entrou em casa em Saint-Céré, descobriu que Iser ficou imensamente aliviado. Durante todo o tempo que Sara estivera fora, ele pensara sem cessar no erro que havia cometido ao concordar com a conversão de Denise. Embora Iser não acreditasse em Deus, ele e a mulher sentiam muito orgulho de ser judeus.



*Denise, em nosso casamento, em 1956. Ela tinha 23 anos e era estudante de pós-graduação em sociologia na Universidade Columbia*

Em 1949, Denise, seu irmão e seus pais emigraram para os Estados Unidos. Ela frequentou o Liceu Francês de Nova York durante um ano e foi admitida no Bryn Mawr College como terceiranista aos dezessete anos de idade. Ao graduar-se no Bryn Mawr aos dezenove anos, matriculou-se no programa de pós-graduação em sociologia na Universidade Columbia. Quando nos conhecemos, em 1955, ela havia iniciado sua pesquisa para a tese de sociologia médica com Robert K. Merton, um dos grandes contribuidores da sociologia moderna e um dos fundadores da sociologia da ciência. A tese de Denise foi um estudo sobre as decisões dos estudantes de medicina em relação à carreira, baseado num levantamento empírico longitudinal.

Alguns dias depois da minha formatura na escola de medicina, em junho de 1956, Denise e eu nos casamos. Depois de uma curta lua de mel em

Tanglewood, Massachusetts, na qual passei algum tempo estudando para o exame de habilitação em medicina - um pormenor que Denise nunca me permitiu esquecer -, iniciei um internato de um ano no Hospital Montefiore, na cidade de Nova York, enquanto ela começava a trabalhar em sua pesquisa de doutorado em Columbia.

Denise pressentia, talvez mais do que eu, que minha ideia de examinar a base biológica do funcionamento mental era original e ousada, e insistia em que eu a explorasse. No entanto, eu me preocupava com o fato de que nem eu nem ela contávamos com recurso financeiro algum, e considerava essencial me estabelecer como médico de modo a garantir nosso sustento. Denise simplesmente não perdia tempo com assuntos relativos a dinheiro. Seu pai, que havia morrido um ano antes de eu conhecê-la, aconselhara a filha a casar-se com um intelectual pobre, porque um homem com esse perfil valorizaria o conhecimento acima de tudo e se empenharia em perseguir objetivos acadêmicos estimulantes. Denise acreditava estar seguindo esse conselho (certamente ela se casou com um rapaz pobre) e sempre me encorajou a tomar decisões arrojadas que criassem condições para que eu fizesse algo genuinamente novo e original.



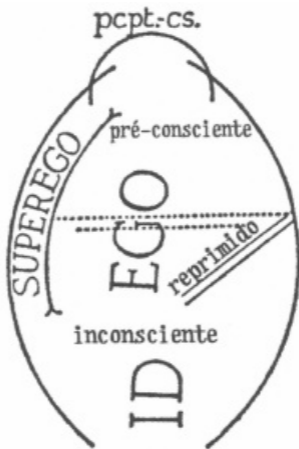
## PARTE II

*A biologia é, verdadeiramente, uma terra de possibilidades ilimitadas. Podemos esperar que ela nos forneça as informações mais surpreendentes, e não podemos imaginar que respostas nos dará, dentro de poucas dezenas de anos. [...] Poderão ser de um tipo que ponha por terra toda a nossa estrutura artificial de hipóteses.*  
Sigmund Freud, *Além do princípio de prazer* (1920)

#### 4. Uma célula por vez

No outono de 1955, ingressei no laboratório de Harry Grundfest, na Universidade Columbia, para um período eletivo de seis meses, com a expectativa de aprender algo sobre as funções cerebrais superiores. Ao fazê-lo, não imaginei que estivesse embarcando numa nova carreira, numa nova forma de vida. Mas minha primeira conversa com Grundfest me deu motivos para refletir. Descrevi a ele meu interesse pela psicanálise e minha esperança de descobrir alguma coisa em relação ao lugar no cérebro em que o ego, o id e o superego poderiam se situar.

O que acionara meu desejo de localizar essas três funções psíquicas foi um esquema publicado por Freud num resumo da sua nova teoria estrutural da mente, que ele desenvolveu durante uma década, de 1923 a 1933 (figura 1). Nessa nova teoria, Freud mantinha a distinção estabelecida anteriormente entre as funções mentais conscientes e inconscientes, mas acrescentava *três instâncias psíquicas* em interação umas com as outras: *o ego, o id e o superego*. Freud concebeu a consciência como a superfície do aparelho mental. Grande parte de nossa função mental, argumentou ele, encontra-se submersa abaixo dessa superfície, do mesmo modo como a parte mais substancial de um iceberg encontra-se submersa abaixo da superfície do oceano. Quanto maior a profundidade de uma função mental, menos acessível à consciência ela será. A psicanálise formulou os meios para se abrir caminho até os estratos mentais recobertos, os componentes pré-conscientes e inconscientes da personalidade.



*Figura 1. A teoria estrutural de Freud. Freud concebeu três estruturas psíquicas principais - o ego, o ide o superego. O ego tem um componente consciente (a consciência perceptual, ou pcpt.-cs.), que recebe a informação sensorial e se mantém em contato direto com o mundo exterior, assim como um componente pré-consciente, um aspecto do processo inconsciente que tem pronto acesso à consciência. Os componentes inconscientes do ego atuam, por intermédio da repressão e de outras defesas, de modo a inibir os impulsos instintuais do id, o gerador dos instintos agressivos e sexuais. O ego também responde às pressões do superego, que é o portador, em grande medida inconsciente, dos valores morais. As linhas pontilhadas indicam as divisões entre os processos que são acessíveis à consciência e aqueles que são completamente inconscientes.*

O que produziu uma reviravolta radical no novo modelo de Freud foi a interação das três instâncias psíquicas entre si. Freud não definiu o ego, o id e o superego como conscientes ou inconscientes, mas como instâncias que diferem em estilo cognitivo, objetivo e função.

Segundo a teoria estrutural de Freud, o ego (o "eu", ou self autobiográfico) é a instância executiva, que conta com um componente consciente e um componente inconsciente. O componente consciente está em contato di reto com o mundo exterior por meio dos aparelhos sensoriais para a visão, a audição e o

tato. Ele está relacionado à percepção, ao raciocínio, ao planejamento da ação e às experiências de prazer e de dor. Em seu trabalho, Hartmann, Kris e Lowenstein enfatizaram que esse componente do ego, livre de conflitos, opera logicamente e é guiado, em suas ações, pelo princípio da realidade. O componente inconsciente do ego está relacionado às defesas psicológicas (a repressão, a negação e a sublimação), que são os mecanismos pelos quais o ego inibe, canaliza e redireciona os impulsos instintuais, sexuais e agressivos do id, a segunda instância psíquica.

O id (o "isso"), termo que Freud tomou emprestado de Friedrich Nietzsche, é totalmente inconsciente. Não é governado pela lógica ou pela realidade, mas pelo princípio hedonista de busca do prazer e evitação da dor. O id, de acordo com Freud, representa a mente primitiva da criança e é a única estrutura mental presente no momento do nascimento. O superego, o terceiro governante, é a instância moral, inconsciente, a encarnação de nossas aspirações.

Muito embora Freud não tivesse pretendido, com esse esquema, produzir um mapa neuroanatômico da mente, seu diagrama me incitou a conjecturar a respeito do lugar, nas elaboradas dobras do cérebro humano, em que essas estruturas psíquicas poderiam se situar, da mesma forma como tinha, anteriormente, incitado a curiosidade de Kubie e de Ostow. Como mencionei, esses dois psicanalistas, que tinham um interesse vívido pela biologia, haviam me encorajado a estudar com Grundfest.

Grundfest me ouviu pacientemente quando falei a ele sobre minhas ideias um tanto grandiosas. Outro biólogo provavelmente teria pensado em se livrar de mim, não sabendo bem o que fazer com esse aluno ingênuo e equivocado. Mas não Grundfest. Ele explicou-me que minha expectativa de compreender a base biológica da teoria estrutural da mente de Freud estava muito além do alcance da ciência do cérebro naquele momento. Para compreendermos a mente, disse-me ele, era necessário que, ao invés disso, estudássemos o cérebro examinando uma célula por vez.

Uma célula por vez! De início, essas palavras me pareceram desanimadoras. Como alguém poderia enfrentar as questões psicanalíticas sobre a motivação inconsciente do comportamento ou sobre a ação de nossa vida consciente estudando o cérebro a partir das células nervosas individuais? No entanto, à medida que íamos conversando, lembrei-me de que em 1887, quando estava iniciando sua carreira, o próprio Freud tentara resolver os enigmas ocultos da vida mental pesquisando o cérebro célula por célula. Freud começou como um anatomista, estudando as células nervosas individuais, e antecipou uma ideia central daquilo que viria mais tarde a ser conhecido como a doutrina do neurônio, a visão de que as células nervosas são os blocos de construção do cérebro. Foi só posteriormente, depois de começar a tratar de pacientes com doenças mentais, que Freud fez suas descobertas monumentais sobre os processos mentais inconscientes.



*Harry Grundfest (1904-83), professor de neurologia da Universidade Columbia, que me introduziu na neurociência, permitindo que eu estagiasse em seu laboratório durante seis meses, em 1955-56, no começo do meu último ano da faculdade de medicina.*

Pareceu-me irônico e significativo que eu próprio estivesse agora sendo encorajado a empreender a viagem na direção inversa, a passar, de um interesse na teoria estrutural top-down da mente, para o estudo bottom-up dos elementos sinalizadores do sistema nervoso, os intrincados mundos internos dos neurônios. Harry Grundfest ofereceu-se para me guiar ao interior desse mundo novo.

Eu havia me empenhado em trabalhar especificamente com Grundfest porque ele era o neurofisiologista mais esclarecido e intelectualmente interessante na cidade de Nova York - na verdade, um dos melhores do país. Aos 51 anos, estava no auge de seus poderes intelectuais, que eram, a bem dizer, extraordinários.

Grundfest se tornara doutor em zoologia e fisiologia em Columbia, em 1930, e lá permaneceu como pesquisador de pós-doutorado. Em 1935, foi contratado pelo Rockefeller Institute (hoje Universidade Rockefeller) para trabalhar no laboratório de Herbert Gasser, um pioneiro no estudo da sinalização elétrica nas células nervosas, um processo essencial no funcionamento do sistema nervoso. Na época em que Grundfest trabalhou com ele, Gasser encontrava-se no auge da carreira e fora recentemente nomeado presidente do Rockefeller Institute. Em 1944, quando Grundfest ainda trabalhava em seu laboratório, Gasser ganhou o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina.

Ao término do seu treinamento com Gasser, Grundfest contava com um extenso conhecimento da biologia, aliado a uma formação consistente em engenharia elétrica. Além disso, ele adquirira uma boa compreensão da biologia comparativa do sistema nervoso, desde os animais invertebrados (como o camarão-d'água-doce, a lagosta, a lula e outros animais semelhantes) até os mamíferos. Poucas pessoas nessa época tinham uma formação comparável. Em consequência disso, Grundfest foi chamado de volta pela sua universidade de origem para dirigir o novo laboratório de neurofisiologia no instituto de neurologia do College of Physicians and Surgeons. Pouco depois de sua chegada, ele iniciou uma importante colaboração com David Nachmansohn, um bioquímico renomado. Juntos, estudaram as mudanças bioquímicas associadas à sinalização dos neurônios. O futuro de Grundfest parecia assegurado, mas ele logo veio a se defrontar com obstáculos em sua carreira.

Em 1953, Grundfest foi intimado a testemunhar diante do Subcomitê Permanente de Investigações do Senado, presidido pelo senador Joseph McCarthy. Durante a Segunda Guerra Mundial, Grundfest, radical declarado, tinha se envolvido em pesquisas sobre a cicatrização e a regeneração nervosa na unidade de pesquisa climática dos Laboratórios Signal em Fort Monmouth, Nova Jersey. McCarthy deduziu que Grundfest havia sido simpatizante do comunismo e que ele ou seus amigos haviam transmitido conhecimento técnico para a União Soviética durante a guerra. Nos interrogatórios, Grundfest declarou que não era comunista. Invocando os direitos garantidos pela Quinta Emenda, recusou-se a continuar discutindo suas próprias visões políticas ou as de seus colegas.

Nenhuma sombra de prova foi jamais produzida por McCarthy para sustentar suas alegações. No entanto, por um período que durou alguns anos, Grundfest perdeu o financiamento do National Institutes of Health (NIH). Nachmansohn, temendo que o financiamento governamental do seu próprio projeto de pesquisa fosse posto em risco, excluiu Grundfest do laboratório que dividiam e pôs fim à colaboração entre eles. Grundfest teve de reduzir seu

grupo de pesquisa a duas pessoas, e o prejuízo em sua carreira teria sido ainda maior não fosse pelo forte apoio que ele recebeu das lideranças acadêmicas em Columbia.

Para Grundfest, a redução da sua capacidade de pesquisa no momento do ápice de sua carreira científica foi devastadora. Paradoxalmente, essa situação teve repercussões benéficas para mim. Grundfest tinha mais tempo disponível do que teria em outras circunstâncias e dedicava boa parte dele a me ensinar o que era realmente a ciência do cérebro e a me mostrar de que forma ela viria em seguida a transformar-se, de um campo descritivo e pouco estruturado, numa disciplina coerente embasada na biologia celular. Eu não sabia praticamente nada a respeito da biologia celular moderna e, no entanto, a nova direção na pesquisa do cérebro, esboçada por Grundfest, me fascinava e mexia com minha imaginação. Os mistérios do funcionamento cerebral estavam começando a ser desvendados, como resultado do estudo do cérebro célula por célula.

Depois de construir o modelo de argila no curso de neuroanatomia, eu pensava no cérebro como um órgão à parte, um órgão cujo funcionamento é radicalmente diferente daquele das outras partes do corpo. Isso é verdade, é claro: o rim e o fígado não podem receber e processar os estímulos que colidem com nossos órgãos sensoriais e suas células não são capazes de armazenar e recuperar lembranças ou de dar origem ao pensamento consciente. No entanto, como Grundfest apontou, todas as células partilham certo número de traços comuns. Em 1839, os anatomistas Matthias Jakob Schleiden e Theodor Schwann formularam a teoria celular, que sustenta que todos os organismos vivos, desde as plantas mais simples até os seres humanos, com toda a sua complexidade, são formados pelas mesmas unidades básicas chamadas células. Embora as células das diferentes plantas e animais apresentem, em seus detalhes, distinções importantes, todas elas partilham um número de traços comuns.

Como explicou Grundfest, toda célula num organismo multicelular é cercada por uma membrana oleosa que a separa das outras células e do fluido extracelular que banha o conjunto das células. A membrana celular é permeável a certas substâncias, permitindo, dessa forma, que ocorra uma troca de nutrientes e de gases entre o interior da célula e o fluido à sua volta. No interior da célula encontra-se o núcleo, que tem sua própria membrana e fica envolto num fluido intracelular chamado citoplasma. O núcleo contém os cromossomos, estruturas longas e finas formadas pelo DNA, que carregam os genes como se fossem contas num cordão. Além de controlar a capacidade da célula de se reproduzir, os genes informam a célula sobre as proteínas que ela deve produzir para desempenhar suas atividades. O mecanismo propriamente dito de produção das proteínas localiza-se no citoplasma. Considerada a partir

dessa perspectiva comum, a célula é a unidade fundamental da vida, a base estrutural e funcional de todos os tecidos e órgãos em todas as plantas e animais.

Ao lado de seus traços biológicos comuns, todas as células têm funções especializadas. As células do fígado, por exemplo, desempenham funções digestivas, enquanto as células cerebrais têm formas particulares de processar a informação e de se comunicar umas com as outras. Essas interações permitem às células nervosas formar circuitos completos que carregam e transformam a informação. As funções especializadas, como enfatizou Grundfest, fazem com que uma célula do fígado se mostre especialmente apropriada para o metabolismo e uma célula do cérebro especialmente apropriada para o processamento da informação.

Eu aprendera tudo isso nos cursos básicos de ciência da Universidade de Nova York e nos livros introdutórios que estudara, mas nada disso havia incitado minha curiosidade nem adquirido tanto significado para mim até que Grundfest contextualizasse toda essa teorização. A célula nervosa não é apenas uma peça fascinante da biologia. Ela é a chave para a compreensão do modo como o cérebro funciona. À medida que os ensinamentos de Grundfest começaram a exercer seu impacto sobre mim, o mesmo ocorreu em relação à sua visão sobre a psicanálise. Percebi que, antes que pudéssemos compreender como o ego opera em termos biológicos, era necessário entender como funciona o neurônio.

A ênfase de Grundfest na importância de se entender o funcionamento das células nervosas foi fundamental para meus estudos posteriores sobre a aprendizagem e a memória e a insistência dele numa abordagem celular do funcionamento cerebral foi decisiva em relação ao nascimento de uma nova ciência da mente. Retrospectivamente, considerando o fato de que o cérebro humano é formado por aproximadamente 100 bilhões de células nervosas, é extraordinário o quanto os cientistas foram capazes de aprender sobre a atividade mental nos últimos cinquenta anos com base no estudo das células nervosas individuais. Os estudos celulares permitiram entrever pela primeira vez a base biológica da percepção, do movimento voluntário, da atenção, do aprendizado e do armazenamento da memória.

A biologia das células nervosas assenta-se nos três princípios que foram descobertos em grande medida durante a primeira metade do século XX e que formam até hoje o núcleo de nosso entendimento acerca da organização funcional do cérebro. A *doutrina do neurônio* (a teoria celular aplicada ao cérebro) estabelece que a célula nervosa, ou neurônio, é o bloco de construção fundamental e a unidade sinalizadora elementar do cérebro. A *hipótese iônica* aborda a transmissão da informação no interior da célula nervosa. Ela descreve os mecanismos por meio dos quais as células nervosas individuais



geram sinais elétricos, chamados potenciais de ação, que podem se propagar por uma distância considerável no interior de uma dada célula nervosa. A *teoria química* da transmissão sináptica trata da transmissão da informação entre as células nervosas. Ela descreve o modo como uma célula nervosa se comunica com outra ao liberar um sinal químico que é chamado de neurotransmissor. A segunda célula reconhece o sinal e responde por meio de uma molécula específica na sua membrana superficial, chamada de receptor. Todos esses conceitos dizem respeito às células nervosas individuais.

Santiago Ramón y Cajal, neuroanatomista contemporâneo de Freud, foi quem tornou possível o estudo celular da vida mental. Cajal estabeleceu as bases para o estudo moderno do sistema nervoso e pode, justificavelmente, ser considerado o mais importante cientista do cérebro que já existiu. Originalmente, ele aspirava se tornar pintor. Com o objetivo de familiarizar-se com o corpo humano, estudou anatomia com o pai, cirurgião, que, para transmitir seus conhecimentos, fazia uso de ossos desenterrados de um cemitério antigo. A fascinação por esses restos de esqueleto acabaram por levar Cajal da pintura à anatomia, e depois, especificamente, à anatomia do cérebro. Ao voltar sua atenção para o cérebro, ele foi impelido pela mesma curiosidade que impulsionou Freud e, muitos anos depois, também a mim. Cajal ambicionava desenvolver uma "psicologia racional". Ele considerou que o primeiro passo nessa direção seria a obtenção de um conhecimento detalhado sobre a anatomia celular do cérebro.



*Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), o grande anatomista espanhol, formulou a doutrina do neurônio, base de todo o pensamento moderno sobre o sistema nervoso.*

Cajal contava com uma habilidade espantosa para inferir as propriedades

das células nervosas vivas a partir das imagens estáticas das células nervosas mortas. Esse salto da imaginação, talvez derivado permitiu-lhe capturar e descrever em termos vívidos e em belíssimos desenhos a natureza essencial das observações feitas por ele. Mais tarde, o famoso fisiologista britânico Charles Sherrington disse, a respeito dele, que, "ao descrever o que via no microscópio, [Cajal] costumava falar como se se tratasse de uma cena viva. Isso era ainda mais surpreendente porque [...] suas preparações [eram] todas mortas e fixas". Sherrington prosseguiu dizendo que

*As intensas descrições antropomórficas do que Cajal enxergou nas seções do cérebro fixadas e oradas eram, de início, demasiadamente espantosas. Ele tratava a cena microscópica como se estivesse viva e fosse habitada por seres que sentiam, agiam, tinham expectativas e faziam tentativas como nós, humanos, fazemos. (...) Com as fibras que dela emergiam, uma célula nervosa "lateava com a mão para encontrar a outra"! [...] Escutando Cajal, eu me perguntava até que ponto essa capacidade de antropomorfização contribuía para seu sucesso como pesquisador. Jamais conheci outra pessoa em quem esse traço se revelasse tão marcante.*

Anteriormente à entrada de Cajal nesse campo, os biólogos se deixavam confundir pelo formato das células nervosas. Em contraste com a maior parte das outras células do corpo, que têm uma forma simples, as células nervosas têm formatos altamente irregulares e são circundadas por um grande número de prolongamentos extraordinariamente finos, conhecidos, naquela época, como processos. Os biólogos não sabiam se esses processos faziam parte da célula ou não, uma vez que não era possível rastrear seu caminho de volta até um corpo celular e tampouco seu caminho em direção a outro corpo celular e, desse modo, não tinham meios de saber de onde eles vinham nem para onde iam. Além disso, em razão do diâmetro extremamente fino dos processos (aproximadamente um centésimo de um fio de cabelo), não era possível visualizar sua membrana superficial. Isso fez com que muitos biólogos, incluindo o grande anatomista italiano Camillo Golgi, concluísse que os processos não contavam com uma membrana recobrimdo sua superfície. Além disso, porque os processos que circundam uma célula nervosa ficam muito próximos daqueles ao redor de outras células nervosas, pareceu a Golgi que o citoplasma no interior deles se misturava livremente, criando uma rede nervosa conectada de forma contínua, semelhante à teia de uma aranha, onde os sinais podem ser enviados em todas as direções de uma só vez. Por essa razão, Golgi argumentava que a unidade fundamental do sistema nervoso tinha que ser essa rede nervosa capaz de se comunicar livremente, e não a célula nervosa individual.

Na década de 1890, Cajal tentou encontrar uma forma mais eficiente de visualizar a célula nervosa em sua totalidade. Ele conseguiu fazê-lo combinando duas estratégias de pesquisa. A primeira foi estudar o cérebro em animais recém-nascidos, em vez de quando adultos. Nos recém-nascidos, o número de células nervosas é pequeno, a densidade do tecido nervoso é menor e os processos são menos extensos. Isso possibilitou que Cajal enxergasse, na floresta de células do cérebro, as árvores separadas entre si. A segunda estratégia foi o uso de um método específico de tingimento com prata desenvolvido por Golgi. Esse é um método bastante caprichoso, que marca, de forma relativamente aleatória, apenas um neurônio ou outro - menos de 1% do número total. Mas cada neurônio é identificado na sua totalidade, permitindo que o pesquisador enxergue o corpo da célula nervosa e todos os seus processos. No cérebro do recém-nascido, a célula casualmente identificada se sobressai em meio à floresta indiferenciada como uma árvore de Natal iluminada. Assim, Cajal escreveu:

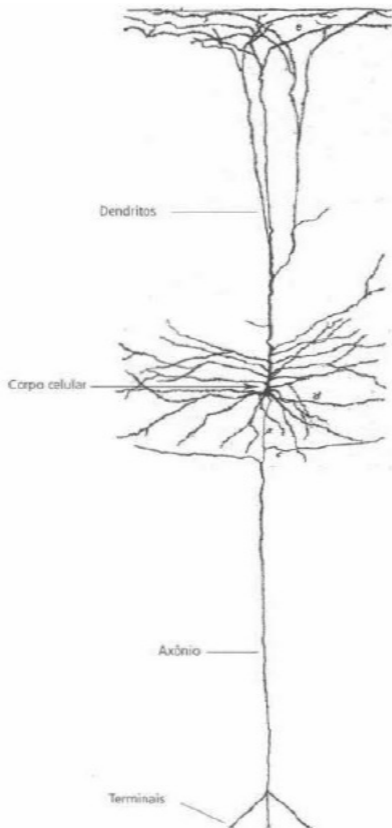
*Dado que a floresta completamente desenvolvida mostra-se impenetrável e impossível de discernir, por que não retroceder ao estudo da floresta quando jovem, ao estágio do viveiro, como poderíamos dizer? [...] Se o estágio do desenvolvimento for adequadamente escolhido [...] as células nervosas, que ainda são relativamente pequenas, se sobressaem completamente em cada seção; as ramificações terminais [...] são pintadas com extrema nitidez.*

Essas duas estratégias revelaram que, apesar do seu formato complexo, as células nervosas são entidades individuais claras (figura 2). Os processos finíssimos ao seu redor não são: independentes, mas emanam diretamente do corpo da célula. Além disso, a célula nervosa na sua totalidade, incluindo os processos, é totalmente envolvida por uma membrana, de maneira consistente com a teoria celular. Cajal, então, estabeleceu a diferenciação entre dois tipos de processos, os axônios e os dendritos, e chamou a célula nervosa, dividida em três componentes, de neurônio. Com raras exceções, todas as células nervosas no cérebro são compostas de um corpo celular que contém um núcleo, um único axônio e diversos (e finos) dendritos.

O axônio de um neurônio típico emerge numa das extremidades do corpo celular e pode atingir alguns metros de extensão. O axônio geralmente se divide em uma ou mais ramificações ao longo do seu comprimento; ao final de cada uma dessas ramificações existe um grande número de terminais minúsculos. Os vários dendritos geralmente emergem do lado oposto do corpo celular (figura 3 A). Eles se ramificam amplamente, formando uma estrutura

semelhante a uma árvore que brota do corpo celular e se espalha por uma área extensa. Alguns neurônios no cérebro humano chegam a ter quarenta ramificações dendríticas.

Na década de 1890, Cajal reuniu suas observações e formulou os quatro princípios que compõem a doutrina do neurônio, a teoria da organização neural que tem regido nossa compreensão do cérebro desde então.

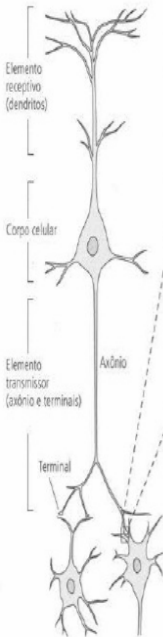


*Figura 2. Um neurônio no hipocampo, conforme desenhado por Cajal. Ele percebeu que tanto os dendritos (no alto) como o axônio (embaixo) de uma célula são prolongamentos do corpo celular e que as informações passam dos dendritos para o axônio. Essa é uma versão modificada do desenho feito por ele.*

O primeiro princípio é o de que o neurônio é o elemento estrutural e funcional fundamental do cérebro - ou seja, é tanto o bloco de construção básico quanto a unidade sinalizadora elementar do cérebro. Além disso, Cajal inferiu que os axônios e os dendritos desempenham papéis bastante diferentes nesse processo de sinalização. Um neurônio emprega seus dendritos para receber sinais de outras células nervosas e seu axônio para enviar informações às outras células.

### A. O neurônio

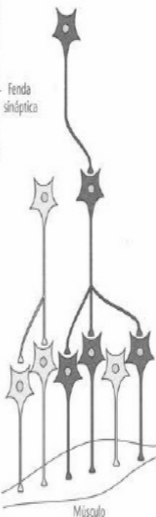
Cajal chamou a célula nervosa de "neurônio" — a unidade sinalizadora elementar do sistema nervoso.



### B. A sinapse

O axônio de um neurônio se comunica com os dendritos de outro neurônio somente nas regiões especializadas — as sinapses.

Terminal do axônio do neurônio emissor



### C. Especificidade da conexão

Um dado neurônio se comunicará apenas com células específicas, e não com outras.

### D. Polarização dinâmica

No interior de um neurônio, os sinais viajam apenas numa direção. Esse princípio possibilita determinar de que forma se dá o fluxo de informação nos circuitos neurais.



*Figura 3. Os quatro princípios da organização neural descritos por Cajal.*

Em segundo lugar, ele inferiu que os terminais do axônio de uma célula nervosa se comunicam com os dendritos de outros neurônios somente em lugares especializados, que Sherrington veio posteriormente a chamar de sinapses (do grego *syzzaptein*, que significa ligar, unir). Cajal inferiu mais tarde que a sinapse entre os neurônios é caracterizada por um pequeno intervalo, hoje chamado de fenda sináptica, onde os terminais do axônio de uma célula nervosa - que Cajal chamou de terminais pré-sinápticos - alcançam, mas sem realmente tocar, os dendritos da outra célula nervosa (figura 3 B). Assim, da mesma forma que lábios sussurrando muito próximos ao ouvido, a comunicação sináptica entre os neurônios tem três componentes básicos: o terminal pré-sináptico do axônio, que envia sinais (correspondendo aos lábios, na nossa analogia), a fenda sináptica (o espaço entre os lábios e o ouvido) e o local pós -sináptico no dendrito que recebe os sinais (o ouvido).

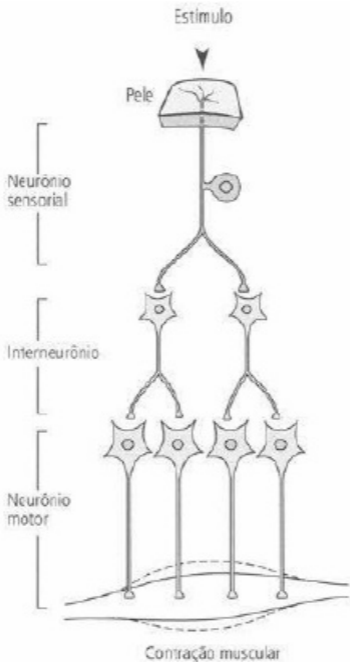
Em terceiro lugar, Cajal inferiu o princípio da especificidade da conexão, que sustenta que os neurônios não formam conexões indiscriminadamente. Em vez disso, cada célula nervosa forma sinapses e se comunica com certas células nervosas e não com outras (figura 3 C). Ele usou o princípio da especificidade da conexão para mostrar que as células nervosas se ligam em caminhos específicos que ele chamou de circuitos neurais. Os sinais viajam ao longo desses circuitos segundo padrões previsíveis.

Tipicamente, um neurônio individual faz contato através de seus muitos terminais pré-sinápticos com os dendritos de muitas células-alvo. Assim, um único neurônio pode disseminar amplamente a informação que ele recebe para diferentes neurônios-alvo, às vezes localizados em diferentes regiões do cérebro. Inversamente, os dendritos de uma célula nervosa-alvo podem receber informação dos terminais pré-sinápticos de muitos neurônios diferentes. Desse modo, um neurônio pode integrar as informações vindas de diversos neurônios diferentes, mesmo daqueles localizados em áreas distintas do cérebro.

Com base na sua análise da sinalização, Cajal concebeu o cérebro como um órgão construído de circuitos específicos, previsíveis, diferentemente da visão que prevalecia até então, segundo a qual o cérebro constituía uma rede nervosa difusa na qual todas as formas imagináveis de interação ocorriam em todos os lugares.

Com um prodigioso salto intuitivo, Cajal chegou ao quarto princípio, a polarização dinâmica. Esse princípio sustenta que os sinais num circuito neuronal viajam apenas numa direção (figura 3 D). A informação flui dos dendritos de uma determinada célula para o corpo celular, prosseguindo ao longo do axônio em direção aos terminais pré-sinápticos e então atravessa a fenda sináptica até os dendritos da célula seguinte, e assim sucessivamente. O princípio do fluxo de mão única dos sinais revelou-se extremamente importante porque permitiu relacionar todos os componentes da célula nervosa

a uma só função - a sinalização.



*Figura 4. As três principais classes de neurônios identificadas por Cajal. Cada classe de neurônios no cérebro e na medula espinhal tem uma função especializada. Os neurônios sensoriais respondem aos estímulos do mundo exterior; Os neurônios motores controlam a atividade dos músculos e das células glandulares. Os interneurônios servem como relé entre os neurônios sensoriais e motores.*

Os princípios da especificidade da conexão e do fluxo de mão única dos

sinais deram origem ao conjunto lógico de regras que tem sido usado desde então para mapear o fluxo de sinais entre as células nervosas. Os esforços para descrever os circuitos neurais receberam um impulso ainda maior quando Cajal mostrou que esses circuitos, no cérebro e na medula espinhal, contêm três classes principais de neurônios, cada uma com uma função especializada. Os *neurônios sensoriais*, que estão localizados na pele e nos vários órgãos sensoriais, respondem a um tipo específico de estímulos do mundo exterior - a pressão mecânica (tato), a luz (visão), as ondas sonoras (audição) ou elementos químicos específicos (olfato e paladar) - e enviam essas informações ao cérebro. Os *neurônios motores* enviam seus axônios para fora do tronco encefálico e da medula espinhal até as células efetoras, como as células musculares e as células glandulares, e controlam a atividade dessas células. Os interneurônios, a classe mais numerosa de neurônios no cérebro, servem como relé entre os neurônios sensoriais e os motores. Desse modo, Cajal foi capaz de rastrear o fluxo de informação dos neurônios sensoriais existentes na pele até a medula espinhal e de lá até os interneurônios e os neurônios motores que comandam os movimentos das células musculares (figura 4). Cajal derivou essas descobertas do trabalho com ratos, macacos e humanos.

Com o tempo, foi ficando claro que cada tipo de célula é diferente, do ponto de vista bioquímico, e pode ser afetado por estados patológicos diferentes. Desse modo, os neurônios sensoriais da pele e das articulações ficam comprometidos nos estágios finais da sífilis, a doença de Parkinson ataca uma determinada classe de interneurônios e os neurônios motores são seletivamente destruídos pela esclerose amiotrófica lateral e pela poliomielite, por exemplo. Na realidade, algumas doenças são tão seletivas a ponto de afetar apenas partes específicas do neurônio: a esclerose múltipla afeta certas classes de axônios, a doença de Gaucher afeta o corpo da célula, a síndrome do X frágil atinge os dendritos e a toxina botulínica, as sinapses.

Em reconhecimento às suas descobertas revolucionárias, Cajal recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1906, juntamente com Golgi, que criara a técnica de tingimento com prata que tornou possíveis as descobertas de Cajal.

É uma das estranhas distorções da história da ciência que Golgi, cujos desenvolvimentos técnicos abriram caminho para as descobertas brilhantes de Cajal, tenha continuado a discordar veementemente das interpretações deste último e jamais tenha aderido a nenhum aspecto da doutrina do neurônio. Na verdade, Golgi, ao apresentar sua conferência na entrega do prêmio Nobel, aproveitou a ocasião para renovar seu ataque a ela. Ele iniciou declarando uma vez mais que sempre se opusera à doutrina do neurônio e seguiu afirmando que se tratava de uma teoria que, "como se sabe amplamente, vem sendo alvo de desaprovação". Ele prosseguiu, dizendo: "Na minha opinião, não podemos extrair qualquer conclusão, numa direção ou na outra, de tudo o que foi dito [...] nem a favor nem contra a doutrina do neurônio". Golgi afirmou ainda que o princípio da polarização dinâmica estava errado e que era incorreto pensar que os elementos de um circuito neural conectados de formas

específicas ou os diferentes circuitos neurais tivessem funções comportamentais diferentes.

Até sua morte, em 1926, Golgi continuou a pensar, de maneira totalmente equivocada, que as células nervosas não são unidades individuais. De sua parte, Cajal escreveu posteriormente sobre o prêmio Nobel que ambos dividiram: "Que ironia cruel do destino juntar, como gêmeos siameses, unidos pelos ombros, adversários científicos de personalidades tão contrastantes".

Essa discordância revela muitas coisas interessantes em relação à sociologia da ciência, coisas que eu viria repetidamente a observar ao longo da minha própria carreira. Para começar, há cientistas, como Golgi, que, embora excelentes do ponto de vista técnico, não têm necessariamente as intuições mais profundas em relação às questões biológicas que estão estudando. Além disso, mesmo os melhores cientistas podem discordar uns dos outros, sobretudo nos primeiros estágios das suas descobertas.

Não é raro que as contendas que começam como discordâncias em relação à ciência assumam um cunho pessoal, quase vingativo, como ocorreu no caso de Golgi. Essas disputas revelam que os atributos que caracterizam a competição - a ambição, o orgulho e a índole vingativa - são tão evidentes entre os cientistas quanto o são os atos de generosidade e de compartilhamento. A razão disso é clara. O objetivo da ciência é descobrir novas verdades acerca do mundo e uma descoberta implica prioridade, chegar em primeiro lugar. Como Alan Hodgkin, o formulador da hipótese iônica, escreveu em seu ensaio autobiográfico: "Se os cientistas puros fossem motivados apenas pela curiosidade, deveriam se sentir felicíssimos quando outra pessoa soluciona o problema no qual estão trabalhando - mas essa não é a reação habitual". Somente aqueles que fizeram contribuições originais para o estoque comum de conhecimento são reconhecidos e estimados por seus pares. Isso levou Darwin a salientar que seu "amor pela ciência natural [...] foi grandemente auxiliado pela ambição de ser estimado por meus colegas cientistas".

Finalmente, as grandes controvérsias quase sempre surgem quando as metodologias disponíveis são insuficientes para fornecer uma resposta inequívoca para uma questão-chave. Foi somente em 1955 que as intuições de Cajal foram confirmadas de maneira conclusiva. Sanford Palay e George Palade, do Rockefeller Institute, usaram o microscópio eletrônico para demonstrar que, na vasta maioria dos casos, um pequeno espaço - a fenda sináptica - separa o terminal pré-sináptico de uma célula do dendrito da outra célula. Essas imagens revelaram igualmente que a sinapse é assimétrica e que o mecanismo para a liberação de transmissores químicos, descoberto muito tempo depois, situa-se apenas na célula pré-sináptica. Isso explica a razão pela qual a informação num circuito neural flui somente numa direção.

Os fisiologistas não demoraram a perceber a importância das contribuições de Cajal. Charles Sherrington tornou-se um dos maiores defensores de Cajal e o convidou para ir a Londres, em 1894, para apresentar a Conferência Croonian diante da Royal Society, em uma das maiores honrarias que a Grã-Bretanha pode conferir a um biólogo.

Em 1949, num memorial em homenagem a Cajal, Sherrington escreveu:

*Seria um exagero dizer que ele é o maior anatomista que o sistema nervoso jamais conheceu? Desde muito, esse era um dos assuntos favoritos de alguns dos melhores estudiosos. Houve descobertas anteriormente a Cajal, que quase sempre deixaram os médicos ainda mais atônitos do que antes, produzindo mais obscuridade do que esclarecimento. Foi Cajal quem tornou possível, mesmo a um principiante, reconhecer de imediato a direção da corrente nervosa na célula viva e numa cadeia inteira de células nervosas.*

*Cajal solucionou de um só golpe a grande questão da direção das correntes nervosas em sua jornada pelo cérebro e pela medula espinhal. Ele demonstrou, por exemplo, que cada caminho nervoso é uma via de mão única, e que a direção do tráfego é sempre a mesma, irreversivelmente.*

Em seu próprio e influente livro, *The integrative action of the nervous system* [A ação integrativa do sistema nervoso], Sherrington levou adiante as descobertas de Cajal sobre a estrutura das células nervosas, conseguindo estabelecer relações entre a estrutura, de um lado, e a fisiologia e o comportamento, de outro.



*Charles Sherrington (1857-1952) estudou as bases neurais do comportamento reflexo. Ele descobriu que os neurônios podem ser inibidos e estimulados e que a integração desses sinais determina as ações do sistema nervoso.*

Sherrington formulou essas relações ao examinar a medula espinal de gatos. A medula espinal recebe e processa a informação sensorial

proveniente da pele, das articulações e da musculatura dos membros e do tronco. Ela contém boa parte do mecanismo neuronal básico para controlar o movimento dos membros e do tronco, incluindo os movimentos envolvidos na marcha e na corrida. Na tentativa de entender os circuitos neurais simples, Sherrington estudou dois comportamentos reflexos no gato - o comportamento equivalente ao reflexo patelar nos humanos e a resposta de retirada da pata quando exposto a uma sensação desagradável. Esses reflexos inatos não dependem de aprendizagem. Além disso, eles são intrínsecos à medula espinhal e não requerem que mensagens sejam enviadas ao cérebro. Eles são eliciados instantaneamente por um estímulo apropriado, como uma pancadinha no joelho ou a exposição da pata a um choque ou a uma superfície quente.

Durante sua pesquisa com os reflexos, Sherrington fez uma descoberta que Cajal não poderia ter previsto somente com base em seus estudos anatômicos - a saber, que nem toda ação nervosa é excitatória -, isto é, que nem todas as células nervosas utilizam seus terminais pré-sinápticos para estimular as células receptoras adjacentes para transmitir a informação para adiante. Algumas células são inibitórias: elas utilizam seus terminais para impedir que as células receptoras transmitam a informação. Sherrington descobriu isso ao investigar o modo como os diferentes reflexos são coordenados para produzir uma resposta comportamental coerente. Ele verificou que, quando um lugar particular é estimulado de modo a eliciar uma resposta reflexa específica, apenas aquele reflexo é eliciado. Os outros reflexos, opostos a ele, são inibidos. Assim, uma pancadinha no tendão da patela desencadeia uma ação reflexa - a extensão da perna, um chute. Simultaneamente, essa pancadinha inibe a ação reflexa oposta - a flexão da perna para trás.

Sherrington explorou então o que acontece aos neurônios motores durante essa resposta reflexa coordenada. Descobriu que quando dava uma batidinha no tendão da patela do gato, os neurônios motores que estendem o membro (os extensores) eram ativamente estimulados, enquanto os neurônios motores que flexionam os membros (os flexores) eram ativamente inibidos. Sherrington chamou as células que inibem os flexores de *neurônios inibitórios*. Pesquisas posteriores mostraram que quase todos os neurônios inibitórios são interneurônios.

Sherrington reconheceu imediatamente a importância da inibição, não apenas para a coordenação das respostas reflexas, como também em relação ao aumento da estabilidade de uma resposta. Quase sempre, os animais são expostos a estímulos que podem provocar reflexos contraditórios. Os neurônios inibitórios produzem uma resposta estável, previsível e coordenada a um estímulo particular, inibindo todos os reflexos concorrentes, exceto um, num mecanismo que é chamado de controle recíproco. Por exemplo, a extensão da perna é invariavelmente acompanhada pela inibição da flexão, enquanto a flexão da perna é sempre acompanhada pela inibição da extensão. Por meio do controle recíproco, os neurônios inibitórios fazem uma seleção entre os reflexos concorrentes, assegurando que apenas uma entre duas ou entre as



várias respostas possíveis se expresse como comportamento.

A integração dos reflexos e a capacidade de tomar decisões da medula espinhal e do cérebro derivam das propriedades integrativas dos neurônios motores individuais. Um neurônio motor soma todos os sinais excitatórias e inibitórias que recebe dos outros neurônios que convergem para ele e então, com base nesse cálculo, executa uma ação apropriada. Apenas nos casos em que a soma da excitação exceder a soma da inibição por uma diferença mínima crítica, o neurônio motor enviará uma ordem para que o músculo-alvo se contraia.

Sherrington interpretou o controle recíproco como um expediente geral para coordenar as prioridades de modo a se assegurar a uniformidade da ação e do objetivo necessários ao comportamento. Suas pesquisas sobre a medula espinhal revelaram princípios da integração neuronal que provavelmente estão em jogo também em algumas funções cerebrais superiores, como as tomadas de decisão cognitivas. Cada uma das nossas percepções e pensamentos e cada movimento que fazemos é o resultado de uma vasta multidão de cálculos neurais basicamente semelhantes.

Alguns dos detalhes da doutrina do neurônio e das suas implicações para a fisiologia ainda não haviam sido formulados em meados da década de 1880, quando Freud abandonou as pesquisas sobre os neurônios e suas conexões. No entanto, ele se manteve informado sobre os avanços da neurobiologia e tentou incorporar algumas das ideias de Cajal sobre os neurônios num manuscrito não publicado, o "Projeto para uma psicologia científica", escrito ao final de 1895, depois de haver começado a empregar a psicanálise no tratamento de pacientes e de ter descoberto o significado inconsciente dos sonhos. Muito embora Freud tenha, por fim, permanecido totalmente imerso na psicanálise, os trabalhos experimentais que realizou na juventude tiveram uma influência duradoura em seu pensamento e, portanto, no desenvolvimento da psicanálise. Robert Holt, um psicólogo interessado na psicanálise, expressou isso com as seguintes palavras:

*Em muitos aspectos Freud parece ter sofrido uma profunda reorientação ao deixar de ser um pesquisador da neuroanatomia para se tornar um neurologista clínico que fazia experiências com a psicoterapia, tornando-se, finalmente, o primeiro psicanalista. Entretanto, seríamos psicólogos medíocres se imaginássemos que esse desenvolvimento não comportava tanto continuidade quanto ruptura, em graus comparáveis. Vinte anos de investimento apaixonado no estudo do sistema nervoso não foram facilmente jogados fora pela decisão de Freud de tornar-se psicólogo e de trabalhar com um modelo puramente abstrato, hipotético.*

Freud descrevia o período que passou estudando as células nervosas em organismos simples como o camarão-d'água-doce, a enguia e os peixes

primitivos como "as horas mais felizes da minha vida de estudante". Ele abandonou essa dedicação à pesquisa pura depois de conhecer Martha Bernays, por quem se apaixonou e com quem veio a se casar mais tarde. No século XIX, era necessário contar com uma renda independente para seguir uma carreira como cientista. Em vista de seus poucos recursos financeiros, Freud optou então pelo estabelecimento de uma prática médica que pudesse lhe garantir rendimentos suficientes para sustentar uma esposa e uma família. Se naquela época uma carreira científica pudesse contar com uma remuneração, como ocorre hoje em dia, talvez Freud fosse hoje conhecido como neuroanatomista e cofundador da doutrina do neurônio, em vez de como o pai da psicanálise.

## 5. Fala a célula nervosa

Se tivesse me tornado psicanalista, eu teria passado grande parte da minha vida escutando os pacientes falarem sobre si mesmos -sobre seus sonhos e suas lembranças conscientes, seus conflitos e desejos. Esse é o método introspectivo da "terapia pela fala" que Freud inventou para possibilitar a seus pacientes o acesso aos níveis mais profundos da compreensão deles mesmos. Encorajando a associação livre dos pensamentos e das lembranças, o psicanalista ajuda os pacientes a fazerem emergir as lembranças inconscientes, os traumas e os impulsos subjacentes a seus pensamentos conscientes e ao seu comportamento.

No laboratório de Grundfest, logo me dei conta de que, para compreender de que forma o cérebro funciona, eu teria que aprender a escutar os neurônios, a interpretar os sinais elétricos subjacentes a toda a vida mental. Os sinais elétricos representam a linguagem da mente, o meio pelo qual as células nervosas, os blocos com os quais o cérebro é construído, se comunicam umas com as outras a grandes distâncias. Escutar aquelas conversações e registrar a atividade neuronal era, por assim dizer, uma introspecção objetiva.

Grundfest era um pesquisador importante da biologia da sinalização. Com ele, aprendi que o pensamento sobre a função sinalizadora das células nervosas teve quatro fases distintas, começando no século XVIII e chegando a uma resolução particularmente clara e satisfatória duzentos anos depois, com o trabalho de Alan Hodgkin e Andrew Huxley. Durante todo esse período, o problema da comunicação entre as células nervosas foi objeto da atenção de alguns dos melhores cérebros da ciência.

A primeira fase data de 1791, quando Luigi Galvani, um biólogo de Bolonha, na Itália, descobriu a atividade elétrica nos animais. Galvani colocou uma perna de rã num gancho pendurado numa bancada de ferro e descobriu que a interação dos dois metais diferentes, cobre e ferro, ocasionalmente fazia a perna se contrair como se estivesse viva. Ele também conseguiu fazer com que a perna de uma rã se contraísse estimulando-a com um pulso de corrente elétrica. Depois de mais alguns estudos, Galvani propôs que as células nervosas e as células musculares são capazes de gerar, elas próprias, um fluxo de corrente elétrica e que a contração dos músculos é causada pela eletricidade produzida pelas células musculares - e não pelos espíritos ou "forças vitais", como geralmente se acreditava naquela época.

A descoberta de Galvani e seu êxito em resgatar a atividade nervosa do domínio das forças vitais e trazê-la para o domínio da ciência natural foram aprimorados, no século XIX, por Hermann von Helmholtz, um dos primeiros cientistas a empregar os métodos rigorosos da física para ajudar a

compreender toda uma gama de problemas na ciência do cérebro. Helmholtz descobriu que os axônios das células nervosas não geram eletricidade como um subproduto da sua atividade, mas como um meio de produzir mensagens que são transportadas ao longo de toda a sua extensão. Essas mensagens são utilizadas então para enviar a informação sensorial sobre o mundo externo para a medula espinhal e o cérebro e para transmitir os comandos do cérebro e da medula espinhal para a ação dos músculos.

No curso de suas pesquisas, Helmholtz fez uma medição experimental extraordinária que revolucionou o pensamento sobre a atividade elétrica nos animais. Em 1859, ele conseguiu captar a velocidade com que essas mensagens elétricas são conduzidas e descobriu, para sua grande surpresa, que a eletricidade conduzida ao longo de um axônio vivo é fundamentalmente diferente do fluxo de eletricidade em um fio de cobre. Num fio de cobre, um sinal elétrico é conduzido a uma velocidade próxima da velocidade da luz (300 mil quilômetros por segundo). Apesar de sua velocidade, entretanto, a força do sinal se deteriora de maneira significativa ao longo de grandes distâncias, uma vez que ela é propagada passivamente. Se um axônio dependesse da propagação passiva, um sinal proveniente de um nervo que terminasse na pele do nosso dedão do pé se extinguiria antes de alcançar nosso cérebro. Helmholtz descobriu que os axônios das células nervosas conduzem a eletricidade muito mais lentamente do que os fios e que o fazem por meio de uma ação diferente: os sinais elétricos nos nervos são propagados como ondas, em velocidades variadas que chegam a aproximadamente 27 metros por segundo! Estudos posteriores mostraram que, diferentemente do que ocorre nos fios de cobre, eles não perdem a força à medida que se propagam. Assim, os nervos sacrificam a velocidade da condução pela propagação ativa, que assegura que um sinal proveniente do nosso dedão do pé atinja nossa medula espinhal com a mesma magnitude.

As descobertas de Helmholtz deram origem a um conjunto de questões com as quais a fisiologia viria a se ocupar durante o período de um século. Como são esses sinais, mais tarde chamados de potenciais de ação, e de que forma eles codificam a informação? Como o tecido biológico consegue gerar sinais elétricos? Especificamente, o que carrega a corrente elétrica que produz os sinais?

A forma do sinal e seu papel na codificação da informação foram abordados na segunda fase, que teve início na década de 1920, com o trabalho de Edgar Douglas Adrian. Ele desenvolveu métodos para registrar e amplificar os potenciais de ação propagados ao longo dos axônios dos neurônios sensoriais individuais na pele e, dessa maneira, tornou inteligíveis pela primeira vez as elocuições elementares das células nervosas. Durante esse processo, fez uma série de descobertas extraordinárias acerca do potencial de ação e da forma

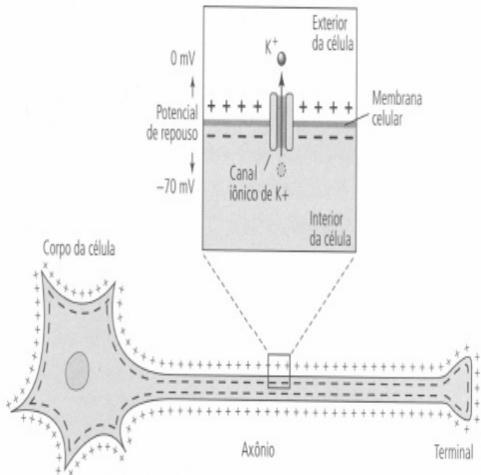
como ele conduz àquilo que percebemos como uma sensação.



*Edgar, lorde Adrian (1899-1977), desenvolveu métodos para registrar os potenciais de ação, os sinais elétricos que as células nervosas empregam para a comunicação.*

Para registrar os potenciais de ação, Adrian utilizou um pedaço de fio metálico fino. Colocou uma extremidade do fio na superfície externa do axônio de um neurônio sensorial na pele e então conectou o fio a um instrumento de impressão (de tal maneira que ele pudesse observar o formato e o padrão produzidos pelos potenciais de ação) e também a um alto-falante (para que pudesse ouvi-los). Toda vez que Adrian tocava a pele, um ou mais potenciais de ação eram gerados. A cada vez que um potencial de ação era produzido, ele ouvia um breve bang! bang! bang! no alto-falante e via um breve impulso elétrico ser registrado pelo instrumento de impressão. O potencial de ação no neurônio sensorial durava apenas cerca de um milésimo de segundo e tinha dois componentes: um rápido movimento ascendente, até atingir um pico, seguido de movimento descendente quase igualmente rápido, que retornava ao ponto de partida (figura 1).

Tanto o instrumento de impressão quanto o alto-falante revelaram a Adrian a mesma história notável: todos os potenciais de ação gerados por uma célula nervosa são exatamente iguais. Eles têm praticamente o mesmo formato e a mesma amplitude, independentemente da força, da duração ou da localização do estímulo que os provoca. O potencial de ação é, portanto, um sinal constante, do tipo tudo-ou-nada: uma vez que o limiar para gerar o sinal seja atingido, ele é sempre praticamente idêntico, nunca menor ou maior. A corrente produzida pelo potencial de ação é suficiente para estimular as regiões adjacentes do axônio, fazendo com que o potencial de ação seja propagado sem falha ou enfraquecimento ao longo de toda a extensão do axônio, a velocidades de até trinta metros por segundo, exatamente como Helmholtz descobrira antes!



*Figura 1. Os registros de Edgar Adrian revelaram as características do potencial de ação. Registros em células nervosas individuais mostraram que os potenciais de ação são reações do tipo tudo-ou-nada: uma vez que o limiar para gerar um potencial de ação seja atingido, o sinal é sempre o mesmo, tanto na sua amplitude como no seu formato.*

A descoberta dessa propriedade tudo-ou-nada do potencial de ação levantou mais questões para Adrian. Como um neurônio sensorial informa a intensidade de um estímulo - se se trata de um toque leve ou profundo, se uma luz é radiante ou embaçada? De que modo ele sinaliza a duração do estímulo? Em termos mais gerais, de que forma os neurônios diferenciam um tipo de informação sensorial de outro, distinguindo o toque da dor, da luz, do cheiro ou do som? Como diferenciam a informação sensorial, que visa a percepção, da informação motora, que visa a ação?

Adrian deu atenção, inicialmente, à questão da intensidade. Numa descoberta que constituiu um marco importante, verificou que a intensidade resulta da frequência com que os potenciais de ação são emitidos. Um estímulo brando, como um toque suave no braço, eliciará apenas dois ou três

potenciais de ação por segundo, enquanto um estímulo intenso, como um beliscão ou uma pancada no cotovelo, poderia deflagrar cem potenciais de ação por segundo. De modo semelhante, a duração de uma sensação é determinada pela extensão de tempo durante a qual os potenciais de ação são gerados.

Em seguida, ele explorou o modo como a informação é transmitida. Os neurônios empregam códigos elétricos diferentes para comunicar ao cérebro que estão transportando informações sobre estímulos diferentes, como a dor, a luz ou o som? Adrian descobriu que não. Praticamente não havia diferença entre os potenciais de ação produzidos pelos neurônios nos diversos órgãos sensoriais. Assim, a natureza e a qualidade de uma sensação - visual ou tátil, por exemplo - não depende de diferenças nos potenciais de ação.

O que, então, responde pelas diferenças na informação transportada pelos neurônios? Numa só palavra, a anatomia. Numa clara confirmação do princípio da especificidade da conexão descrito por Cajal, Adrian descobriu que a natureza da informação transmitida depende do tipo de fibras nervosas que são ativadas e dos sistemas cerebrais específicos aos quais essas fibras nervosas estão conectadas. Cada classe de sensações é transmitida ao longo de caminhos neurais específicos, e o tipo particular de informação retransmitida por um neurônio depende do caminho neural do qual ele faz parte. Num caminho sensorial, a informação é transmitida desde o primeiro neurônio - um receptor que responde a um estímulo ambiental, como o toque, a dor ou a luz - até os neurônios específicos e especializados na medula espinhal ou no cérebro. Desse modo, a informação visual é diferente da informação auditiva porque ela ativa caminhos diferentes.

Em 1928, Adrian fez um resumo do seu trabalho, com a vivacidade característica do seu estilo: "Todos os impulsos são muito parecidos, quer a mensagem se destine a despertar a sensação de luz, de toque ou de dor; se eles afluem aos magotes, a sensação é intensa; se são separados por um intervalo, a sensação é proporcionalmente tênue".

Finalmente, Adrian descobriu que os sinais enviados dos neurônios motores no cérebro até os músculos são virtualmente idênticos aos sinais que os neurônios sensoriais da pele enviam para o cérebro: "As fibras motoras transmitem descargas que são uma contraparte quase exata daquelas transmitidas pelas fibras sensoriais. Os impulsos [...] obedecem ao mesmo princípio tudo-ou-nada". Assim, uma rápida sucessão de potenciais de ação por um caminho neural particular produz um movimento de nossas mãos, em vez de produzir a percepção de luzes coloridas, porque aquele caminho é conectado às pontas de nossos dedos e não às nossas retinas.

Adrian, assim como Sherrington, estendeu a doutrina do neurônio de Cajal, que era baseada em observações anatômicas, para o domínio do



funcionamento. Mas, ao contrário de Golgi e Cajal, que se viram presos numa rivalidade amarga, Sherrington e Adrian foram amigos que se apoiaram mutuamente. Em virtude das suas descobertas relativas ao funcionamento dos neurônios, eles dividiram o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1932. Ao tomar conhecimento de que iria dividir o prêmio com Sherrington, Adrian, que era uma geração mais jovem, escreveu a ele:

*Não vou repetir aquilo que você já deve estar cansado de ouvir - a grande estima que sentimos por você e pelo seu trabalho -, mas quero que saiba da intensa alegria que experimento ao ver meu nome associado ao seu dessa maneira. Eu não poderia ter imaginado isso nem mesmo em sonhos e, racionalmente, não poderia tê-lo desejado, pois sua glória não deveria ser dividida com ninguém. Mas, uma vez que as coisas se passaram dessa maneira, não posso deixar de me sentir exultante com minha boa sorte.*

Adrian conseguiu sintonizar os bang! bang! bang! das sinalizações neuronais e descobriu que a frequência desses impulsos elétricos representa a intensidade de um estímulo sensorial. Mas muitas questões permaneciam irresolvidas. O que subjaz à capacidade notável do sistema nervoso de conduzir a eletricidade dessa forma tudo-ou-nada? Como os sinais elétricos são ligados e desligados, e qual é o mecanismo responsável pela sua rápida propagação ao longo do axônio?

A terceira fase na história da sinalização trata dos mecanismos subjacentes ao potencial de ação e se inicia com a hipótese da membrana, proposta pela primeira vez em 1902, por Julius Bernstein, aluno de Helmholtz e um dos mais criativos e exímios eletrofisiologistas do século XIX. Bernstein buscava responder às seguintes questões: quais são os mecanismos que dão origem aos impulsos tudo-ou-nada? O que é que transporta a corrente elétrica necessária ao potencial de ação?

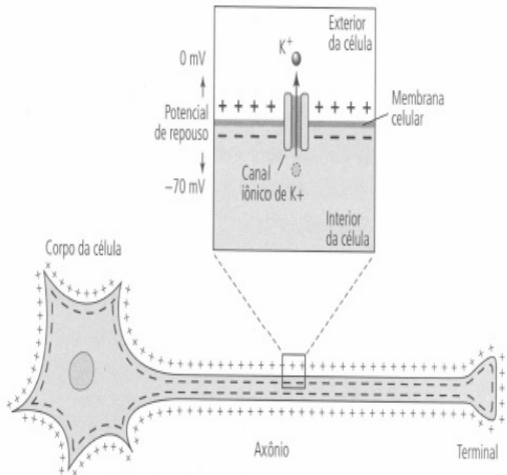
Bernstein compreendeu que o axônio é envolto pela membrana celular e que, mesmo no estado de repouso, ou seja, na falta de toda atividade neuronal, existe um potencial constante, ou diferença de voltagem, dentro e fora da membrana. Ele sabia que essa diferença, atualmente chamada de potencial de repouso da membrana, era de grande importância para as células nervosas, uma vez que toda sinalização é baseada em mudanças no potencial de repouso. Bernstein indicou com precisão que a diferença entre os meios extracelular e intracelular é de aproximadamente 70 milivolts, o meio interno à célula apresentando uma carga negativa maior do que o meio externo.

O que explica essa diferença de voltagem? Bernstein inferiu que deve necessariamente existir algo que transporta a corrente elétrica de um lado para o outro da membrana celular. Ele tinha conhecimento de que toda célula no

corpo é banhada em fluido extracelular. Esse fluido não contém elétrons livres para carregar a corrente, como fazem os condutores metálicos. Em vez disso, ele é rico em íons - átomos carregados de eletricidade, como o sódio, o potássio e o cloreto. Além disso, o citoplasma no interior de cada célula também contém altas concentrações de íons. Esses íons poderiam transportar a corrente elétrica, inferiu Bernstein. Ele teve ainda a intuição de que um desequilíbrio na concentração de íons no interior e no exterior da célula poderia produzir a carga elétrica na membrana.

Bernstein sabia, com base em estudos anteriores, que o fluido extracelular é salgado: ele contém uma alta concentração de íons de sódio, que têm carga positiva, contrabalançado por uma concentração igualmente alta de íons de cloreto, que têm uma carga negativa. Em contraste, o citoplasma da célula contém uma alta concentração de proteínas, que têm carga negativa, contrabalançada pelos íons de potássio, que têm carga positiva. Assim, as cargas positivas e negativas dos íons de cada lado da membrana celular se encontram em equilíbrio, mas íons diferentes estão envolvidos.

Para que a carga elétrica possa fluir através da membrana do neurônio, esta deve ser permeável a alguns íons no fluido extracelular ou no citoplasma. Mas a quais íons? Depois de fazer experimentos para testar as diversas possibilidades, Bernstein chegou à conclusão audaciosa de que no estado de repouso a membrana da célula apresenta uma barreira a todos os íons, à exceção de um - o potássio. A membrana celular, argumentou ele, contém aberturas especiais, hoje conhecidas como canais iônicos. Esses canais permitem que os íons de potássio, e somente eles, fluam ao longo de um gradiente de concentração, do interior da célula, onde esses íons estão presentes em altas concentrações, para o exterior da célula, onde estão presentes em baixas concentrações. Uma vez que o potássio é um íon com carga elétrica positiva, seu movimento para o exterior das células deixa a superfície interna da membrana com um pequeno excesso de carga negativa resultante das proteínas no interior da célula.



*Figura 2. A descoberta do potencial de repouso da membrana feita por Bernstein. Julius Bernstein deduziu que existe uma diferença de voltagem entre o interior e o exterior de uma célula nervosa, mesmo em estado de repouso. Ele propôs que a membrana da célula nervosa conta necessariamente com um canal especial através do qual os íons de potássio ( $K^+$ ), com carga elétrica positiva, podem escoar para fora da célula e que essa perda de carga positiva deixa a superfície interna da membrana celular com uma carga negativa, criando o potencial de repouso da membrana.*

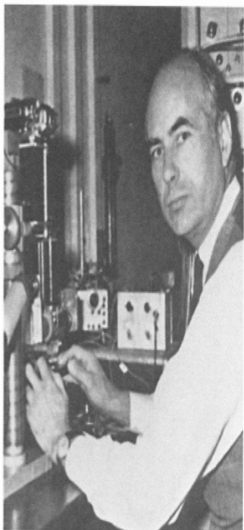
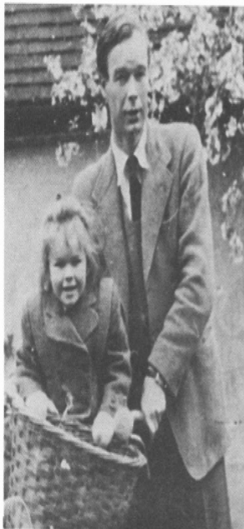
No exato momento em que o potássio se move para fora da célula, entretanto, ele é atraído de volta para o interior dela pela carga negativa efetiva que deixa atrás de si. Desse modo, a superfície exterior da membrana celular alinha-se com as cargas positivas dos íons de potássio que se difundiram para fora da célula, e o lado interno da membrana alinha-se com as cargas negativas das proteínas que tentam atrair os íons de potássio de volta para o interior da célula. Esse equilíbrio de íons mantém o potencial de repouso da membrana em  $-70$  milivolts (figura 2).

Essas descobertas fundamentais sobre a forma como as células nervosas mantêm seu potencial de repouso da membrana levaram Bernstein a formular

a pergunta: O que acontece quando um neurônio é estimulado suficientemente para gerar um potencial de ação? Com um estimulador operado por bateria, ele aplicou corrente elétrica a um axônio de célula nervosa para gerar um potencial de ação e inferiu que a permeabilidade seletiva da membrana celular deixa de operar por um breve instante durante o potencial de ação, permitindo que todos os íons entrem e saiam livremente e reduzindo o potencial de repouso da membrana a zero. De acordo com esse raciocínio, ao fazer com que o potencial de repouso da membrana celular passe de -70 milivolts para zero milivolts, seria gerado um potencial de ação de 70 milivolts de amplitude.

A hipótese da membrana formulada por Bernstein mostrou-se poderosa, em parte porque ela se assentava em princípios bem estabelecidos relativos aos movimentos dos íons em solução e em parte porque se tratava de uma hipótese muito elegante. O potencial de repouso e o potencial de ação não requeriam reações bioquímicas elaboradas, mas simplesmente utilizavam a energia armazenada no gradiente de concentração dos íons. Num sentido mais amplo, a formulação de Bernstein vinha se somar àquelas de Galvani e de Helmholtz, fornecendo evidências convincentes de que as leis da física e da química podem explicar até mesmo alguns aspectos sobre a forma como a mente funciona - a sinalização do sistema nervoso e, portanto, o controle do comportamento. Não havia necessidade ou lugar para "forças vitais" ou outros fenômenos que não poderiam ser explicados nos termos da física e da química.

A quarta fase foi dominada pela hipótese iônica e pelo pensamento de Alan Hodgkin, o discípulo mais brilhante de Adrian, e Andrew Huxley, aluno talentoso e colega do próprio Hodgkin. A relação de trabalho entre ambos era colaborativa e sinérgica. Hodgkin tinha uma compreensão penetrante, tanto biológica como histórica, a respeito do funcionamento das células nervosas. Era um experimentador exímio, contava com uma formação teórica extraordinária e estava sempre à procura do significado mais amplo por trás dos achados imediatos. Huxley, por sua vez, era um gênio em matemática, dotado de grande talento técnico. Descobriu novos meios de registrar e visualizar a atividade das células individuais e desenvolveu modelos matemáticos para descrever os dados que ele e Hodgkin obtiveram. Eles encontraram uma maneira perfeita de colaborar com o trabalho um do outro, possibilitando que o trabalho conjunto dos dois ultrapassasse em muito a soma da contribuição individual de cada um.



*Alan Hodgkin (1914-98) e Andrew Huxley (1917) fizeram uma série de estudos clássicos com o axônio gigante das células nervosas da lula. Além de confirmar a ideia de Bernstein de que o potencial da membrana em repouso é ocasionado pelo movimento dos íons de potássio para o exterior da célula, eles descobriram que o potencial de ação é causado pelo movimento dos íons de sódio para o interior da célula.*

O talento prodigioso de Hodgkin ficou evidente desde o início de sua carreira e, no momento em que deu início à sua colaboração com Huxley, em 1939, ele já havia feito uma importante contribuição ao estudo da sinalização neuronal. Ele obteve seu doutorado em 1936, na Universidade de Cambridge, na Inglaterra, com uma tese que tinha como tema "A natureza da condução nervosa". Nesse trabalho Hodgkin mostrou, com uma descrição quantitativa detalhada e elegante, que a corrente gerada por um potencial de ação é grande o suficiente para transpor um segmento anestesiado do axônio e fazer com que a porção não anestesiada adiante dele gere um potencial de ação. Esses

experimentos forneceram as observações que faltavam para que se pudesse compreender de que forma os potenciais de ação, uma vez iniciados, conseguem se propagar sem falhas e sem perder a força. Isso ocorre, demonstrou Hodgkin, porque a corrente gerada pelo potencial de ação é substancialmente maior do que a corrente requerida para excitar uma região vizinha.

A pesquisa que Hodgkin descreveu em sua tese era tão importante e fora executada com tanta beleza que imediatamente atraiu para ele a atenção da comunidade científica internacional, num momento em que contava apenas 22 anos de idade. A. V. Hill, ganhador do Nobel e um dos mais importantes fisiologistas da Inglaterra, participou da banca que avaliou a tese de Hodgkin e ficou tão impressionado que enviou o trabalho para Herbert Gasser, presidente do Rockefeller Institute. Na carta que acompanhava a tese, Hill se referiu a Hodgkin como "fora do comum. [...] É uma coisa praticamente inédita que um cientista experimental do Trinity College, em Cambridge, torne-se um de seus membros durante seu quarto ano, mas esse jovem foi capaz de fazê-lo".

Gasser leu a tese de Hodgkin e a considerou um "belo trabalho experimental", convidando-o a passar o ano de 1937 como pesquisador visitante no Rockefeller Institute. Durante esse período, Hodgkin iniciou uma amizade com Grundfest, que trabalhava no laboratório vizinho ao dele. Também visitou alguns outros laboratórios nos Estados Unidos e, numa dessas ocasiões, tomou conhecimento da existência do axônio gigante de lula, que ele viria a usar posteriormente com grande proveito. Finalmente, conheceu a mulher com quem viria a se casar, a filha de um professor do Rockefeller Institute. Nada mau para o período de um ano!

A primeira grande descoberta de Hodgkin e Huxley ocorreu em 1939, quando ambos viajaram até a estação biológica marinha em Plymouth, na Inglaterra, para estudar o modo como o potencial de ação é gerado no axônio gigante da lula. O neuroanatomista britânico J. Z. Young descobrira pouco tempo antes que esse molusco, um dos nadadores mais rápidos do mar, tem um axônio gigante que chega a atingir um milímetro (1/25 de uma polegada) de diâmetro, o que o torna aproximadamente mil vezes mais espesso que a maioria dos axônios no corpo humano. Ele tem aproximadamente o diâmetro de um fio de espagete fino, podendo ser visto a olho nu. Young, especialista em biologia comparada, compreendendo que os animais desenvolvem especializações que os tornam capazes de sobreviver mais efetivamente em seus meios ambientes, percebeu que o axônio especializado da lula, que confere a ela a propulsão para fugir rapidamente de seus predadores, poderia se revelar uma dádiva para os biólogos.

Hodgkin e Huxley logo perceberam que o axônio gigante de lula poderia ser exatamente o que eles precisavam para levar a cabo o sonho de todo

neurocientista, qual seja, registrar o potencial de ação do interior da célula e também do seu exterior, revelando, assim, a forma como o potencial de ação é gerado. Em virtude do tamanho tão avantajado desse axônio, eles poderiam introduzir um eletrodo no citoplasma da célula e, ao mesmo tempo, manter outro eletrodo no exterior da célula. Os registros de Hodgkin e Huxley confirmaram as inferências feitas por Bernstein de que o potencial de repouso da membrana é de aproximadamente -70 milivolts e de que ele depende da passagem dos íons de potássio através dos canais iônicos. Mas, ao estimularem o axônio com uma descarga elétrica para produzir um potencial de ação, como Bernstein havia feito, eles descobriram, para sua enorme surpresa, que sua amplitude era de 110 milivolts, e não de 70 milivolts, como Bernstein previra. O potencial de ação havia aumentado o potencial elétrico na membrana celular de -70 milivolts em repouso para +40 milivolts em seu pico. Essa discrepância inesperada tinha implicações muito profundas: a hipótese de Bernstein de que o potencial de ação representa uma interrupção generalizada da permeabilidade da membrana celular a todos os íons não podia estar correta. Em vez disso, a membrana deve continuar a atuar seletivamente durante o potencial de ação, permitindo que alguns íons, mas não outros, consigam atravessá-la.

Essa foi uma descoberta extraordinária. Uma vez que os potenciais de ação são os sinais-chave para a transmissão da informação sobre as sensações, os pensamentos, as emoções e as lembranças de uma região do cérebro para outra, a questão do modo como o potencial de ação é gerado tornou-se, em 1939, a questão dominante em toda a neurociência. Hodgkin e Huxley refletiram profundamente sobre isso, mas, antes que pudessem testar alguma das suas hipóteses, a Segunda Guerra Mundial interveio e ambos foram recrutados para o serviço militar.

Foi somente em 1945 que os dois puderam retornar à sua pesquisa sobre o potencial de ação. Trabalhando por um breve período com Bernard Katz, do University College, em Londres (enquanto Huxley estava se preparando para se casar), Hodgkin descobriu que a fase ascendente - a subida e o pico final atingido pelo potencial de ação - depende da quantidade de sódio no fluido extracelular. A fase descendente - o declínio do potencial de ação - é afetada pela concentração de potássio. Esse achado sugeriu a eles que alguns canais iônicos na célula são seletivamente permeáveis ao sódio e ficam abertos apenas durante a fase ascendente de um potencial de ação, enquanto outros canais iônicos ficam abertos somente durante a fase descendente.

Para testar essa ideia mais diretamente, Hodgkin, Huxley e Katz empregaram no axônio gigante de lula um grampeamento de voltagem, técnica desenvolvida pouco tempo antes para medir as correntes iônicas que atravessam a membrana. Novamente, eles confirmaram a observação de

Bernstein de que o potencial de repouso é criado pela distribuição desigual dos íons de potássio de cada um dos lados da membrana celular. Além disso, confirmaram a descoberta feita por eles anteriormente de que, quando a membrana celular é estimulada suficientemente, os íons de sódio se movem para o interior da célula durante cerca de um milésimo de segundo, modificando a voltagem interna de  $-70$  milivolts para  $+40$  milivolts e produzindo a elevação do potencial de ação. O aumento do influxo de sódio é seguido quase imediatamente por um aumento expressivo de saída de potássio, que produz o declínio do potencial de ação e faz com que a voltagem no interior da célula retorne ao seu valor inicial.

Como a membrana celular regula a mudança na permeabilidade aos íons de sódio e aos íons de potássio? Hodgkin e Huxley postularam a existência de uma classe de canais iônicos que não havia sido imaginada até então, canais com "comportas" ou "cancelas" que abrem e fecham. Eles propuseram que, à medida que um potencial de ação se propaga ao longo de um axônio, as comportas do sódio e depois os canais do potássio se abrem e se fecham em rápida sucessão. Também perceberam que, em razão da grande rapidez de abertura e de fechamento das comportas, a abertura deve ser regulada pela diferença de voltagem de um lado e de outro da membrana. Por essa razão, eles se referiram a esses canais de sódio e de potássio como canais dependentes de voltagem. Em contraste com isso, chamaram os canais de potássio que Bernstein havia descoberto e que são responsáveis pelo potencial de repouso da membrana de canais de potássio sem comportas, uma vez que estes não têm cancelas e não são afetados pela voltagem de um lado e do outro da membrana celular.

Quando o neurônio está em repouso, os canais voltagem-dependentes encontram-se fechados. Quando um estímulo reduz suficientemente o potencial de repouso da membrana da célula, por exemplo, de  $-70$  milivolts para  $-55$  milivolts, os canais de sódio voltagem-dependentes se abrem e os íons de sódio se precipitam para aumento na carga positiva que faz com que o potencial de membrana sofra uma mudança de  $-70$  milivolts para  $+40$  milivolts. Em resposta à mesma mudança no potencial de membrana, os canais de sódio se fecham após um intervalo de uma fração de segundo e os canais de potássio voltagem-dependentes se abrem por um momento, aumentando o influxo de íons de potássio positivos e rapidamente fazendo com que a célula retorne ao seu estado de repouso de  $-70$  milivolts (figura 3).



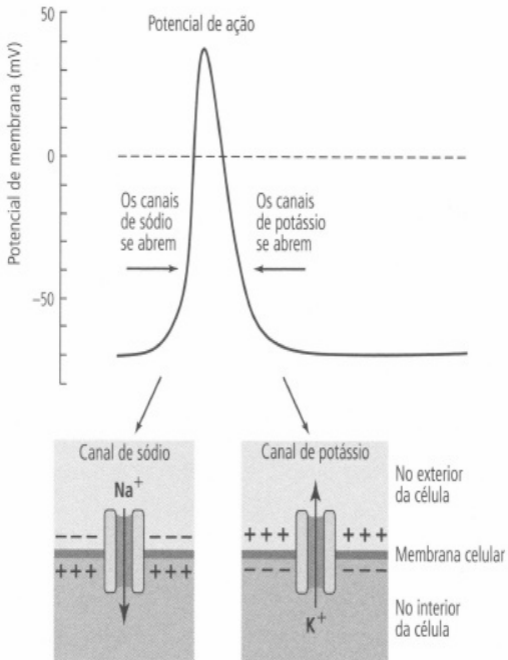


Figura 3. O modelo Hodgkin-Huxley do potencial de ação registrado no interior da célula. O influxo dos íons de sódio carregados positivamente ( $\text{Na}^+$ ) modifica a voltagem interna da célula e produz o movimento ascendente do potencial de ação. Quase imediatamente, os canais de potássio se abrem e os íons de potássio ( $\text{K}^+$ ) fluem para o exterior da célula, produzindo o movimento descendente e fazendo com que a célula retorne à sua voltagem original.

Cada potencial de ação, no final das contas, deixa a célula com uma

quantidade maior de sódio no seu interior e uma quantidade maior de potássio no seu exterior do que seria o ideal. Hodgkin descobriu que esse desequilíbrio é corrigido por uma proteína que transporta os íons de sódio excedentes para o exterior da célula e os íons de potássio excedentes de volta para o interior da célula. Finalmente, os gradientes de concentração originais de sódio e de potássio são restabelecidos.

Uma vez que um potencial de ação tenha sido gerado numa região do axônio, a corrente produzida por ele estimula a região vizinha a desencadear um potencial de ação. A reação em cadeia resultante assegura que o potencial de ação seja propagado ao longo de toda a extensão do axônio, desde o lugar onde ele foi iniciado até os terminais próximos de outro neurônio (ou célula muscular). Dessa maneira, um sinal para uma experiência visual, um movimento, um pensamento ou uma lembrança é enviado de uma extremidade do neurônio à outra.

Pelo seu trabalho, hoje conhecido como hipótese iônica, Hodgkin e Huxley dividiram o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1963. Hodgkin mais tarde declarou que o prêmio deveria ter sido concedido à lula, cujo axônio gigante tornou possíveis os experimentos realizados por eles. Mas essa demonstração de modéstia não leva em conta os insights extraordinários que os dois homens nos proporcionaram - e que deram à comunidade científica, incluindo os recém-convertidos como eu, a confiança de que poderíamos compreender a sinalização cerebral num nível mais profundo.

Quando a biologia molecular foi aplicada à neurociência, ela revelou que, na realidade, os canais de sódio e de potássio voltagem-dependentes são proteínas. Essas proteínas, que abarcam toda a extensão da membrana celular, contêm caminhos preenchidos por fluido, os poros do íon, através do qual estes conseguem transpor a membrana. Os canais iônicos estão presentes em cada uma das células do corpo, não apenas dos neurônios, e todos eles usam o mesmo mecanismo proposto por Bernstein para gerar o potencial de repouso da membrana.

Da mesma forma que a doutrina do neurônio fizera antes, a hipótese iônica fortaleceu a ligação entre a biologia celular do cérebro e as outras áreas da biologia celular. Ela forneceu a prova final de que as células nervosas podem ser entendidas com base nos princípios físicos comuns a todas as células. O que é mais importante ainda, a hipótese iônica preparou o terreno para a exploração dos mecanismos de sinalização neuronal no nível molecular. A generalidade e o poder preditivo da hipótese iônica unificaram o estudo celular do sistema nervoso, fazendo pela biologia celular dos neurônios o que a estrutura do DNA fizera pelo restante da biologia.

Em 2003, 51 anos depois que a hipótese iônica foi formulada, Roderick MacKinnon, da Universidade Rockefeller, recebeu o prêmio Nobel de Química pela obtenção da primeira imagem tridimensional dos átomos que formam a proteína de dois canais iônicos - um canal de potássio sem comporta e um canal de potássio voltagem-dependente. Vários elementos revelados pela originalíssima análise estrutural dessas duas proteínas feita por MacKinnon haviam sido antecipados com espantosa precisão por Hodgkin e Huxley.

Uma vez que o movimento dos íons através dos canais na membrana celular é decisivo para o funcionamento dos neurônios e o funcionamento dos

neurônios é crucial para o funcionamento mental, não é de se surpreender que as mutações nos genes que codificam as proteínas dos canais iônicos produzam doenças. Em 1990, passou a ser possível identificar os defeitos moleculares responsáveis por doenças genéticas humanas com relativa facilidade. Pouco tempo depois, uma série de defeitos nos canais iônicos que constituem a causa de doenças neurológicas foram identificados num curto espaço de tempo.

Hoje em dia, esses distúrbios são referidos como canalopatias ou distúrbios do funcionamento dos canais iônicos. Descobriu-se, por exemplo, que uma doença chamada epilepsia idiopática, uma epilepsia hereditária que se manifesta em recém-nascidos, está associada a mutações em genes responsáveis pela formação dos canais de potássio. Progressos recentes na exploração das canalopatias e o desenvolvimento de tratamentos específicos para essas doenças podem ser atribuídos diretamente ao vasto corpo de conhecimento científico sobre o funcionamento dos canais iônicos que, graças a Hodgkin e Huxley, já se encontra disponível.

## 6. Conversações entre as células nervosas

Cheguei ao laboratório de Grundfest, em 1955, no rastro de uma grande controvérsia sobre o modo como os neurônios se comunicam uns com os outros. O trabalho memorável de Hodgkin e Huxley havia solucionado o antigo mistério da geração dos sinais elétricos no interior dos neurônios, mas sem responder de que modo ocorre a sinalização *entre* essas células. Para que um neurônio possa "falar" com o seguinte, ele teria que enviar um sinal até o outro lado da sinapse, transpondo o intervalo entre as duas células. Que tipo de sinal poderia ser?

Até o início da década de 1950, quando ficou provado que eles estavam errados, Grundfest e outros importantes neurofisiologistas acreditavam firmemente que esse pequeno sinal que atravessa o intervalo entre duas células era um sinal *elétrico*, resultante do influxo, no neurônio pós-sináptico, da corrente elétrica gerada por um potencial de ação no neurônio pré-sináptico. Mas, desde o final da década de 1920, os indícios de que os sinais entre certas células nervosas poderiam ser de natureza *química* vinham se acumulando. Esses indícios eram resultado dos estudos das células nervosas no sistema nervoso autônomo, ou involuntário. Este é considerado parte do sistema nervoso periférico porque os corpos das suas células nervosas se dispõem em agrupamentos - os gânglios autônomos periféricos - localizados fora da medula espinhal e do tronco encefálico. O sistema nervoso autônomo controla as ações involuntárias, como a respiração, a frequência cardíaca, a pressão sanguínea e a digestão.

Os novos achados deram origem à teoria química da transmissão sináptica e levaram à controvérsia que ficou conhecida, jocosamente, como "*sopa versus faísca*" ("*soup versus spark*"), com os *sparkers*, como Grundfest, sustentando a ideia de que a comunicação sináptica é elétrica, e os *soupers* argumentando que a comunicação sináptica é química.

A teoria química da transmissão sináptica nasceu com os estudos de Henry Dale e Otto Loewi. Na década de 1920 e no início da década seguinte, eles investigaram os sinais que o sistema nervoso autônomo envia ao coração e a algumas glândulas. Em pesquisas independentes, descobriram que, quando um potencial de ação num neurônio do sistema nervoso autônomo atinge os terminais do axônio, ele provoca a liberação de uma substância química na fenda sináptica. Essa substância química, que hoje chamamos de neurotransmissor, atravessa a fenda sináptica até a célula-alvo, onde é reconhecida e capturada pelos receptores especializados na superfície externa da membrana da célula-alvo.

Loewi, fisiologista nascido na Alemanha que vivia na Áustria, examinou os dois nervos, ou feixes de axônios, que controlam a frequência cardíaca: o nervo vago, que produz sua desaceleração, e o nervo simpático, que a acelera. Num experimento decisivo feito com uma rã, Loewi estimulou o nervo vago, levando-o a desencadear potenciais de ação que conduziram à lentificação da frequência cardíaca do animal. Depois de recolher rapidamente o fluido em

torno do coração da rã durante a estimulação do nervo vago e também imediatamente depois dela, ele injetou esse fluido no coração de uma segunda rã. O resultado notável foi que a frequência cardíaca da segunda rã também diminuiu! Nenhum potencial de ação fora desencadeado para desacelerar o batimento cardíaco da segunda rã. Em vez disso, alguma substância liberada pelo nervo vago da primeira rã transmitira o sinal para a desaceleração da frequência cardíaca.

Loewi e o farmacologista britânico Dale demonstraram, mais tarde, que a substância química liberada pelo nervo vago nada mais é que a acetilcolina. A acetilcolina atua como um neurotransmissor, desacelerando a frequência cardíaca ao se ligar a um receptor especializado. A substância liberada pelo nervo simpático para acelerar a frequência cardíaca é relacionada à adrenalina, outra substância química simples. Em 1936, Loewi e Dale dividiram o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, por terem fornecido a primeira demonstração de que os sinais enviados pelas sinapses entre os neurônios no sistema nervoso autônomo são transportados por transmissores químicos específicos.

Dois anos depois de receber o prêmio, Loewi viveu na pele o desdém dos nazistas austríacos pela ciência e pelo conhecimento. No dia seguinte à chegada de Hitler na Áustria sob os aplausos de seus compatriotas, ele foi jogado numa prisão pelo fato de ser judeu. Loewi, que havia trabalhado na Universidade de Graz como professor de farmacologia durante 29 anos, foi libertado dois meses depois, com a condição de que transferisse sua parte do prêmio Nobel, ainda num banco na Suécia, para um banco controlado pelos nazistas na Áustria e deixasse o país imediatamente. Ele o fez, mudando-se para a escola de medicina da Universidade de Nova York, onde, anos mais tarde, teve o privilégio de ouvi-lo numa conferência sobre a descoberta da sinalização química no coração.

O trabalho pioneiro de Loewi e Dale sobre o sistema nervoso autônomo convenceu muitos neurocientistas de orientação farmacológica de que as células no sistema nervoso central provavelmente usam também os neurotransmissores para se comunicar com as células do outro lado da fenda sináptica. Mas alguns eletrofisiologistas, entre os quais John Eccles e Harry Grundfest, permaneceram céticos. Eles reconheceram a importância da transmissão química no sistema nervoso autônomo, mas estavam convencidos de que a sinalização entre as células no cérebro e na medula espinhal era rápida demais para que pudesse ter uma natureza química. Desse modo, continuaram a mostrar preferência pela teoria da transmissão elétrica no sistema nervoso central. Eccles formulou a hipótese de que a corrente produzida por um potencial de ação no neurônio pré-sináptico atravessa a fenda sináptica e chega à célula pós-sináptica, onde é amplificado, levando ao desencadeamento dos potenciais de ação.

À medida que os métodos para o registro dos sinais elétricos continuaram a ser aprimorados, um pequeno sinal elétrico foi descoberto na sinapse entre os neurônios motores e os músculos esqueléticos, provando que o potencial de

ação no neurônio pré-sináptico não desencadeia o potencial de ação diretamente na célula muscular. Em vez disso, o potencial de ação pré-sináptico induz um sinal muito menor, característico, conhecido como potencial sináptico, na célula muscular. Os potenciais sinápticos se mostraram diferentes dos potenciais de ação em dois aspectos: são muito mais lentos e a amplitude deles pode variar. Assim, num alto-falante como o de Adrian, um potencial sináptico soaria como um assobio prolongado, suave, lento, ao invés do abrupto bang! bang! bang! de um potencial de ação, e variaria em volume. A descoberta do potencial sináptico provou que as células nervosas utilizam dois tipos diferentes de sinais elétricos. O potencial de ação é usado para a sinalização de longo alcance, para transmitir a informação de uma região da célula nervosa à outra, e o potencial sináptico é usado para a sinalização local, para enviar informação de um lado da sinapse ao outro.

Eccles reconheceu imediatamente que os potenciais sinápticos são responsáveis pela "ação integrativa do sistema nervoso" descrita por Sherrington. Num dado momento, uma célula num caminho neural qualquer é bombardeada por muitos sinais sinápticos, tanto excitatórios como inibitórios, mas ela tem somente duas opções: desencadear um potencial de ação ou não. Na realidade, a tarefa fundamental de uma célula cerebral é a integração: ela soma os potenciais sinápticos excitatórios e inibitórios que recebe dos neurônios pré-sinápticos, gerando um potencial de ação somente quando o total de sinais excitatórios superar o total de sinais inibitórios por uma diferença mínima crítica. Eccles percebeu que é a capacidade das células nervosas de integrar todos os potenciais sinápticos excitatórios e inibitórios dos neurônios que convergem para ela que assegura a uniformidade da ação requerida pelo comportamento, conforme descrevera Sherrington.

Em meados da década de 1940, ambos os lados do debate concordavam que um potencial sináptico ocorre em todas as células pós-sinápticas e que ele constitui a ligação crucial entre o potencial de ação no neurônio pré-sináptico e o potencial de ação na célula pós-sináptica. No entanto, essa descoberta apenas fez com que a questão se colocasse de forma mais incisiva: o potencial sináptico no sistema nervoso central é iniciado por uma comunicação elétrica ou por uma comunicação química?

Dale e seu colega William Feldberg, outro cientista emigrado da Alemanha, foram os responsáveis por uma guinada decisiva ao descobrirem que a acetilcolina, empregada no sistema nervoso autônomo para desacelerar o coração, é também liberada pelos neurônios motores na medula espinhal para estimular os músculos esqueléticos. Esse achado despertou o interesse de Bernard Katz em descobrir se a acetilcolina seria a responsável pelo potencial sináptico nos músculos esqueléticos.

Katz, estudante de medicina que ganhara prêmios na Universidade de Leipzig, era judeu e fugira da Alemanha de Hitler em 1935. Ele foi para a Inglaterra e começou a trabalhar no laboratório de A. V. Hill, no University College, em Londres. Katz chegou ao porto inglês de Harwich em fevereiro daquele ano sem passaporte, experiência da qual ele se lembrava como

aterrorizante. Três meses depois, foi a Cambridge assistir a um encontro científico. O que se passou nesse encontro, e ao qual Katz assistiu da primeira fila, foi uma rodada da luta "sopa versus faisca". "Para minha grande surpresa", ele escreveria posteriormente, "testemunhei o que parecia ser praticamente um enfrentamento aberto entre J. C. Eccles e H. H. Dale, com o presidente, [lorde] Adrian, fazendo o papel de árbitro com enorme desconforto e relutância." John Eccles, o líder dos *sparkers*, havia apresentado um artigo contestando vigorosamente uma alegação fundamental de Henry Dale, o líder dos *soupers*, e de seus colegas: a afirmação de que a acetilcolina atua como um transmissor de sinais nas sinapses do sistema nervoso. "Tive uma certa dificuldade em acompanhar a argumentação, já que não estava muito familiarizado com a terminologia", lembrou Katz. "A palavra transmissor me fazia pensar em alguma coisa que tinha relação com as comunicações de rádio e, como isso não fazia sentido, a questão ficava um pouco confusa."

Na realidade, à parte a confusão de Katz, um dos problemas com a transmissão química era que ninguém sabia de que modo um sinal elétrico no terminal pré-sináptico poderia causar a liberação de um transmissor químico e de que maneira um sinal químico poderia então ser convertido num sinal elétrico no neurônio pós-sináptico. Durante as duas décadas seguintes, Katz participou dos esforços para enfrentar essas duas questões e para expandir o trabalho de Dale e Loewi com o sistema nervoso autonômico para o sistema nervoso central.

Entretanto, como ocorrera antes com Hodgkin e Huxley, a ameaça da guerra interrompeu o trabalho de Katz. Em agosto de 1939, um mês antes de estourar a Segunda Guerra Mundial, Katz, sentindo-se desconfortável com sua condição de estrangeiro alemão em Londres, aceitou um convite de John Eccles para trabalhar com ele em Sydney, na Austrália.

Por coincidência, Stephen Kuffler, outro cientista que deixara a Europa para escapar dos nazistas e que exerceu uma forte influência no meu pensamento, também foi parar em Sydney e juntou-se à equipe que trabalhava no laboratório de Eccles. Nascido na Hungria e formado em Viena, Kuffler, um médico que se tornou fisiologista, saiu da capital austríaca em 1938, porque, além de ter um avô judeu, era socialista. Ele fora campeão juvenil de tênis na Áustria e, anos depois, costumava dizer, brincando, que a verdadeira razão por que Eccles o havia convidado a ingressar no laboratório era sua necessidade de um parceiro qualificado para jogar tênis. Embora Eccle e Katz fossem cientistas muito mais experientes, Kuffler os deixava espantados com sua habilidade cirúrgica. Ele era capaz de dissecar fibras musculares individuais para estudar a ligação sináptica entre um axônio motor e uma fibra muscular, o que era um verdadeiro *tour de force*.





*Três pioneiros da transmissão sináptica trabalharam juntos na Austrália durante a Segunda Guerra Mundial, vindo, mais tarde, a fazer importantes contribuições individuais nessa área de estudos. Stephen Kuffler (1918-80), à esquerda, caracterizou as propriedades dos dendritos do camarão-d' água-doce, John Eccles (1903-97), no centro, descobriu a inibição sináptica na medula espinhal, e Bernard Katz (1911-2002) revelou os mecanismos da estimulação sináptica e da transmissão química.*

Durante todo o período da guerra, Katz, Kuffler e Eccles permaneceram juntos, debatendo sobre a transmissão química e a transmissão elétrica entre as células nervosas e o músculo. Eccles tentou reconciliar as evidências da transmissão química, em cuja lentidão ele insistia, com a rapidez da sinalização nervo-músculo. Formulou a hipótese de que o potencial sináptico tem dois componentes: um componente inicial, rápido, mediado por um sinal elétrico, e uma ação prolongada, residual, mediada por um transmissor

químico como a acetilcolina. Katz e Kuffler se tornaram soupers recém-convertidos quando descobriram indícios de que a acetilcolina é responsável até mesmo pelo componente inicial do potencial sináptico no músculo. Em 1944, quando a Segunda Guerra Mundial estava chegando ao fim, Katz retornou à Inglaterra e Kuffler imigrou para os Estados Unidos. Em 1945, Eccles aceitou um importante posto de professor na Universidade de Dunedin, na Nova Zelândia, para montar um novo laboratório.

À medida que os experimentos lançavam mais e mais dúvidas sobre a teoria elétrica da transmissão sináptica, Eccles, homem de compleição grande, atlético e normalmente cheio de energia e entusiasmo, começou a mostrar-se abatido. Depois que nos tornamos amigos, no final da década de 1960, ele recordou como, nesse estado de desalento, sofreu uma grande transformação intelectual, pela qual ficou grato para sempre. Isso aconteceu no clube dos professores da universidade, para onde Eccles ia regularmente a fim de relaxar após um dia de trabalho. Numa dessas ocasiões, em 1946, ele conheceu o filósofo da ciência Karl Popper, vienense que havia emigrado para a Nova Zelândia em 1937, prevendo que Hitler pudesse vir a anexar a Áustria. Durante a conversa que tiveram, Eccles falou a Popper sobre a controvérsia acerca da transmissão elétrica e sobre o fato de que ele parecia estar do lado perdedor de um debate longo e, para ele, fundamental.

Popper ficou fascinado e assegurou a Eccles que não havia nenhum motivo para desespero. Pelo contrário, insistiu que ele deveria se sentir exultante. Ninguém estava contestando suas descobertas científicas - o questionamento era em relação à sua teoria, à sua interpretação dos resultados das pesquisas. Eccles estava fazendo ciência da melhor qualidade. É somente quando os fatos se tornam claros e as interpretações concorrentes em relação a eles podem ser abordadas com perspicácia que hipóteses opostas podem entrar em conflito. E é somente quando as ideias examinadas de forma penetrante entram em conflito que se torna possível provar que uma delas está errada. Estar do lado errado de uma interpretação não era algo tão importante assim, afirmou Popper. O maior poder do método científico é sua capacidade de refutar uma hipótese. A ciência se desenvolve por meio de ciclos infinitos e cada vez mais refinados de conjectura e refutação. Um cientista propõe uma ideia nova sobre a natureza e outros cientistas depois dele trabalham para encontrar observações que sustentem ou refutem essa ideia.

Eccles tinha todos os motivos para se alegrar, argumentou Popper. Ele insistiu que Eccles voltasse ao laboratório e refinasse ainda mais suas ideias e sua investida experimental em relação à transmissão elétrica, de tal maneira que ele pudesse realmente, se necessário, refutar ele próprio a ideia da transmissão elétrica. Mais tarde, Eccles escreveu sobre esse encontro:

*Aprendi com Popper aquilo que para mim é a essência da investigação científica - como ser especulativo e imaginativo na criação de hipóteses, e então desafiá-las com o máximo rigor; utilizando todo o conhecimento já disponível e também realizando as mais minuciosas investidas experimentais. Na verdade, aprendi com ele até mesmo a me regozijar com refutação de*

*uma hipótese pela qual se tem grande estima, porque também sua refutação é uma conquista científica, e porque muitas coisas foram descobertas por meio da refutação.*

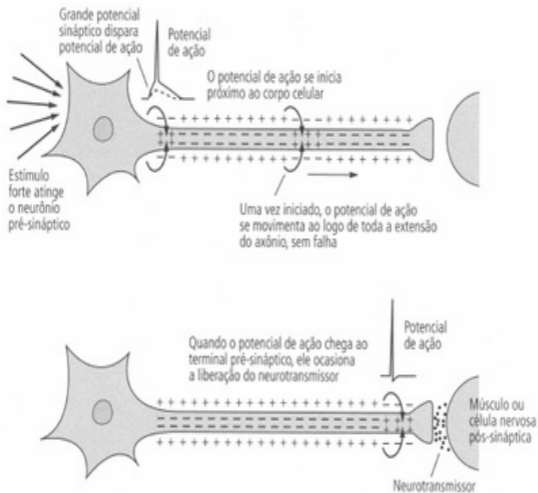
Minha amizade com Popper fez com que eu experimentasse uma grande liberação, escapando das convenções rígidas que geralmente são mantidas em relação à pesquisa científica. [...] Quando nos libertamos desses dogmas restritivos, a investigação científica se transforma numa aventura emocionante aberta a novas visões, e essa atitude, penso eu, se refletiu na minha própria vida científica desde aquela época.

Eccles não precisou esperar muito tempo até que sua hipótese fosse refutada. Quando Katz retornou do University College, em Londres, apresentou evidências diretas de que a acetilcolina liberada pelo neurônio motor é responsável por todas as fases do potencial sináptico. Ela o faz difundindo-se, com velocidade, para o outro lado da fenda sináptica e rapidamente se ligando aos receptores na célula muscular. Mais tarde, demonstrou-se que o receptor da acetilcolina é uma proteína com dois componentes de grande importância: um componente de ligação com a acetilcolina e um canal iônico. Quando a acetilcolina é reconhecida e se liga ao receptor, o canal iônico se abre.

Katz foi adiante e mostrou que os novos canais iônicos de abertura controlada por um transmissor químico diferem dos canais de sódio e potássio voltagem-dependentes de duas maneiras: eles respondem apenas a transmissores químicos específicos e permitem o fluxo tanto dos íons de sódio quanto dos íons de potássio. A passagem simultânea dos íons de sódio e de potássio modifica o potencial de repouso da membrana da célula muscular de -70 milivolts para aproximadamente zero. Além disso, embora o potencial sináptico seja produzido por uma substância química, ele é rápido, como Dale havia previsto. Quando é grande o suficiente, ele produz um potencial de ação que provoca a contração da fibra muscular (figura 1).

Juntos, os trabalhos de Hodgkin, Huxley e Katz mostraram que existem dois tipos fundamentalmente distintos de canais iônicos. Os canais voltagem-dependentes geram potenciais de ação que transportam as informações no interior dos neurônios, enquanto os canais transmissor-dependentes transportam a informação entre os neurônios (ou entre os neurônios e as células musculares), gerando potenciais sinápticos em células pós-sinápticas. Desse modo, Katz descobriu que, ao produzir o potencial sináptico, os canais iônicos transmissor-dependentes traduzem os sinais químicos dos neurônios motores nos sinais elétricos das células musculares.

Do mesmo modo como existem as doenças dos canais iônicos voltagem-dependentes, há doenças dos canais transmissor-dependentes. Por exemplo, a miastenia grave, uma séria doença autoimune que ocorre principalmente em homens, produz anticorpos que destroem os receptores da acetilcolina em células musculares e, desse modo, enfraquecem a ação muscular. A fraqueza muscular pode se tornar tão severa que os pacientes não são capazes de manter os olhos abertos.



*Figura 1. O potencial de ação propagado*

A transmissão sináptica na medula espinhal e no cérebro é decididamente mais complexa do que a sinalização entre os neurônios motores e o músculo. Eccles passou o período entre 1925 e 1935 trabalhando diretamente com Sherrington nas pesquisas sobre a medula espinhal. Ele retornou em tempo integral a esses estudos em 1945 e, em 1951, conseguiu obter registros intracelulares dos neurônios motores. Eccles confirmou a descoberta de Sherrington de que os neurônios motores recebem tanto sinais excitatórios como inibitórios e de que esses sinais são produzidos por neurotransmissores diferentes atuando em receptores diferentes. No neurônio motor, os neurotransmissores excitatórios liberados pelos neurônios pré-sinápticos diminuem o potencial de repouso da membrana da célula pós-sináptica de -70 milivolts para -55 milivolts, o limiar para desencadear um potencial de ação, ao passo que os neurotransmissores inibitórios aumentam o potencial de membrana de -70 milivolts para -75 milivolts, tornando mais difícil para a célula desencadear um potencial de ação.

Hoje sabemos que o mais importante neurotransmissor excitatório no

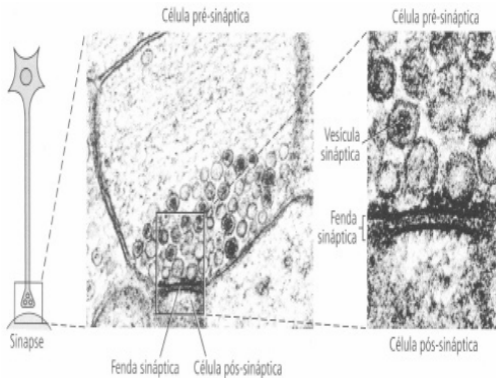
cérebro é o aminoácido glutamato, ao passo que o principal transmissor inibitório é o aminoácido GABA (ácido gama-aminobutírico). Várias drogas tranquilizantes - as benzodiazepinas, os barbitúricos, o álcool e os anestésicos em geral - se ligam aos receptores de GABA e produzem um efeito calmante ao intensificar a função inibitória dos receptores.

Desse modo, Eccles confirmou a descoberta de Katz de que a transmissão sináptica excitatória é mediada quimicamente e mostrou que a transmissão sináptica inibitória também o é. Ao descrever esses achados, anos mais tarde, ele afirmou: "Fui encorajado por Karl Popper a tornar minha hipótese tão precisa quanto possível, de tal maneira que ela exigisse tratamento experimental e falsificação". Eccles celebrou suas descobertas abandonando a hipótese elétrica que sustentara com tanta energia e convertendo-se sinceramente à hipótese química, defendendo sua universalidade com igual entusiasmo e vigor.

Foi nesse momento, em outubro de 1954, que Paul Fatt, um dos mais destacados colaboradores de Katz, escreveu uma retrospectiva magistral sobre a transmissão sináptica. Fatt assumiu uma visão cautelosa, ressaltando que era prematuro concluir que toda transmissão sináptica é química. Ele terminou o texto dizendo: "Embora tenhamos todas as indicações de que a transmissão química ocorre através dessas junções [...] que os fisiologistas conhecem bem, é provável que a transmissão elétrica ocorra em algumas outras junções [grifo meu]".

Três anos mais tarde, a previsão feita por Fatt foi comprovada de forma convincente por Edwin Furshpan e David Potter, dois pesquisadores de pós-doutorado que trabalhavam no laboratório de Katz que descobriram um caso concreto de transmissão elétrica entre duas células do sistema nervoso no camarão-d'água-doce. Assim, como ocorre por vezes nas controvérsias científicas, os dois lados do debate tinham mérito. Hoje sabemos que a maioria das sinapses, incluindo aquelas sob escrutínio nessa época, tem uma natureza química. Mas alguns neurônios formam sinapses elétricas com outras células nervosas. Nessas sinapses, há pequenas pontes entre as duas células que permitem que a corrente elétrica passe de uma célula para a outra, de uma forma bastante próxima àquela prevista por Golgi.

A existência de duas formas de transmissão sináptica levantou questões que reapareceriam em meu pensamento anos mais tarde. Por que as sinapses químicas predominam no cérebro? A transmissão química e a transmissão elétrica têm papéis diferentes no comportamento?

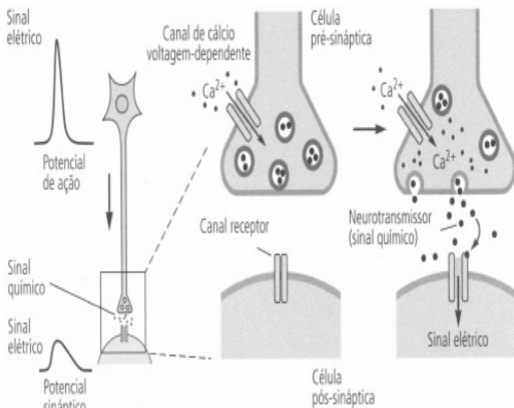


*Figura 2. O processo pelo qual os sinais viajam de uma célula a outra. As primeiras imagens de uma sinapse mostraram que o terminal pré-sináptico contém vesículas sinápticas, que, como mais tarde se descobriu, carregam em seu interior cerca de 5 mil moléculas de neurotransmissor. Essas vesículas se aglomeram perto da membrana do terminal pré-sináptico, onde se preparam para liberar o neurotransmissor no espaço entre as duas células, a fenda sináptica. Depois de atravessar a fenda sináptica, os neurotransmissores se ligam aos receptores dos dendritos da célula pós-sináptica.*

Na fase final de uma carreira extraordinária, Katz voltou sua atenção do potencial sináptico na célula-alvo para a liberação dos neurotransmissores na célula sinalizadora. Ele queria saber de que forma o potencial de ação, um evento elétrico no terminal pré-sináptico, conduz à liberação de um transmissor químico. Katz fez duas descobertas notáveis em relação a esse processo. Primeiro, quando um potencial de ação se propaga ao longo do axônio, atingindo o terminal pré-sináptico, ele ocasiona a abertura dos canais voltagem-dependentes que admitem os íons de cálcio. O influxo dos íons de cálcio para o interior dos terminais pré-sinápticos desencadeia uma série de passos moleculares que levam à liberação do neurotransmissor. Assim, na célula sinalizadora, os canais de cálcio voltagem-dependentes abertos pelo potencial de ação iniciam o processo de tradução de um sinal elétrico num sinal químico, assim como, na célula receptora, os canais transmissor-dependentes traduzem os sinais químicos de volta em sinais elétricos.

Segundo, Katz descobriu que transmissores como a acetilcolina não são liberados do terminal do axônio como moléculas individuais, mas em pequenos pacotes, separados um do outro, contendo aproximadamente 5 mil moléculas cada um. Katz chamou esses pacotes de *quanta* e postulou que cada um deles consiste numa organela delimitada por uma membrana. Ele deu a essas organelas o nome de vesículas sinápticas. Em 1955, imagens da sinapse obtidas por Sanford Palay e George Palade com o emprego de um microscópio eletrônico confirmaram a previsão de Katz, mostrando que o terminal pré-sináptico contém vesículas que, conforme se demonstrou posteriormente, contêm neurotransmissores (figura 2).

Para testar essa ideia em maior profundidade, Katz tomou uma decisão estratégica brilhante. Ele passou do estudo da sinapse nervo-músculo da rã para a sinapse gigante da lula. Usando esse sistema vantajoso, Katz conseguiu inferir o que os íons de cálcio fazem quando entram no terminal pré-sináptico: eles provocam a fusão das vesículas sinápticas à membrana que recobre o terminal pré-sináptico e abrem um poro na membrana através do qual as vesículas - las liberam o neurotransmissor na fenda sináptica (figura 3).



**Figura 3.** Dos sinais elétricos aos sinais químicos e de volta aos sinais elétricos. Bernard Katz descobriu que, quando um potencial de ação entra num terminal pré-sináptico, ele faz com que os canais de cálcio se abram, deixando

*os íons de cálcio fluírem para o interior da célula. Isso conduz à liberação de neurotransmissores na fenda sináptica. O neurotransmissor se liga aos receptores na superfície da célula pós-sináptica e os sinais químicos são reconvertidos em sinais elétricos.*

A compreensão de que o funcionamento do cérebro - a capacidade não apenas de perceber, mas de pensar, aprender e armazenar informação - pode ocorrer por meio de sinais químicos, e não somente por meio de sinais elétricos, fez com que o interesse pela neurociência se expandisse desde os anatomistas e eletrofisiologistas aos bioquímicos. Além do mais, uma vez que a bioquímica é a linguagem universal da biologia, a transmissão sináptica despertou o interesse de toda a comunidade biológica, para não dizer dos estudiosos do comportamento e da mente, como eu.

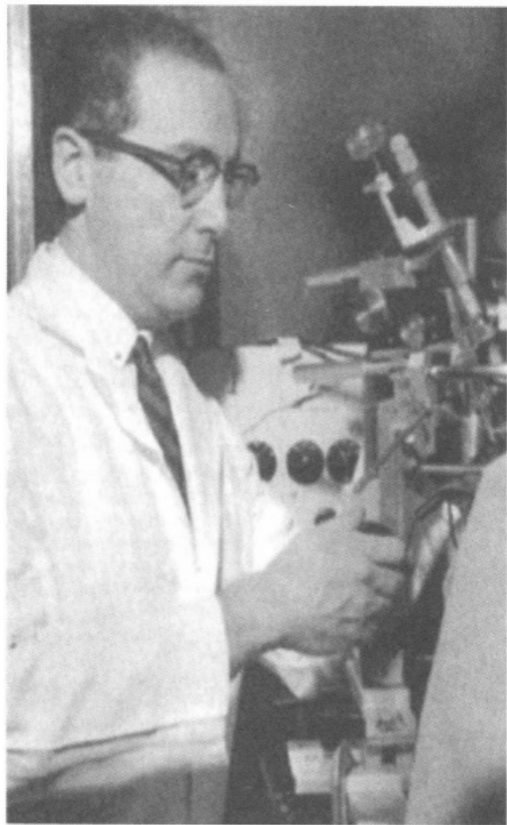
Que sorte para a neurociência do mundo todo que a Inglaterra, a Austrália, a Nova Zelândia e os Estados Unidos tenham aberto suas portas para os notáveis pesquisadores da sinapse banidos da Áustria e da Alemanha, incluindo Loewi, Feldberg, Kuffler e Katz. Isso me evoca a lembrança de uma história contada a respeito de Sigmund Freud, no momento em que ele chegou à Inglaterra e lhe mostraram a bela casa nos arredores de Londres onde ele passaria a viver. Ao observar a tranquilidade e a civilidade que sua emigração forçada proporcionara, ele foi levado a dizer, em voz baixa, com ironia tipicamente vienense: "Heil Hitler!".



## 7. Sistemas neuronais simples e complexos

Logo após minha chegada a Columbia em 1955, Grundfest sugeriu que eu trabalhasse lado a lado com Dominick Purpura, um jovem médico cuja mudança de carreira, da neurocirurgia para a pesquisa pura em neurociência, ele havia encorajado. Quando conheci Dom, ele acabara de tomar a decisão de concentrar seus esforços de pesquisa no córtex cerebral, a mais desenvolvida das regiões do cérebro. Dom estava interessado nas drogas que produzem alterações no funcionamento da mente e os primeiros experimentos em que o auxiliiei tinham o objetivo de investigar o papel do agente psicodélico LSD (dietilamida do ácido lisérgico) na produção das alucinações visuais.

O LSD foi descoberto na década de 1940. Em meados dos anos 1950, ele tinha se tornado bastante conhecido em razão de seu difundido uso recreativo. Aldous Huxley havia propagandeado a ideia de que o LSD tem a propriedade de produzir alterações na mente em seu livro *As portas da percepção*, no qual descrevia como essa droga intensificou sua consciência de experiências visuais, fazendo surgir imagens poderosas, de colorido brilhante, e produzindo também um maior senso de clareza. A capacidade do LSD e de outras drogas psicodélicas relacionadas de alterar a percepção, o pensamento e o sentimento de modos que não são comumente experimentados, exceto nos sonhos e nos estados religiosos elevados, as torna marcadamente diferentes de outras classes de drogas. As pessoas que consomem o LSD quase sempre sentem que sua mente se expandiu e se dividiu em duas: uma parte é organizada e experimenta os efeitos perceptuais intensificados; a outra parte permanece passiva, observando os eventos de fora e com neutralidade. Tipicamente, a atenção se volta para dentro e a distinção clara entre o eu e o não eu se perde, proporcionando ao usuário de LSD a sensação mística de fazer parte do cosmos. Em muitas pessoas as distorções perceptuais assumem a forma de alucinações visuais. Em algumas, o LSD pode até mesmo causar uma reação psicótica semelhante à esquizofrenia. Em razão dessas propriedades notáveis, Dom queria compreender de que modo o LSD funcionava.



*Dominick Purpura (n.1927) formou-se neurocirurgião, mas passou a se dedicar integralmente à pesquisa e foi responsável por importantes contribuições ao estudo da fisiologia do córtex. Trabalhei com ele em 1955-56, durante meu primeiro ano no laboratório de Grundfest. Mais tarde, Purpura tornou-se um líder acadêmico na Universidade Stanford e, posteriormente, na escola de medicina Albert Einstein.*

No ano anterior, D. W. Woolley e E. N. Shaw, dois farmacologistas que trabalhavam no Rockefeller Institute, haviam descoberto que o LSD se liga ao mesmo receptor que a serotonina, uma substância neurotransmissora identificada no cérebro pouco tempo antes. Em seus estudos, eles utilizaram uma preparação muito utilizada pelos farmacologistas experimentais, a musculatura lisa do útero de ratas, e descobriram que esta sofria contrações espontâneas em resposta à serotonina. O LSD antagonizava esse efeito da serotonina, substituindo a serotonina em seu receptor. Isso fez com que Woolley e Shaw sugerissem que o LSD poderia antagonizar a serotonina no cérebro. Eles propuseram também que o LSD poderia ocasionar reações psicóticas pelo fato de impedir a ação normal da serotonina no cérebro. Nesse caso, argumentaram, isso demonstraria que a serotonina pode ser necessária à nossa sanidade - ao funcionamento mental normal.

Embora Dom não tivesse nada contra a ideia de usar a musculatura lisa uterina para testar hipóteses sobre as substâncias químicas no cérebro e sobre seu funcionamento na saúde e nas doenças mentais, ele considerou que seria mais relevante olhar diretamente para o cérebro para examinar o modo como as drogas psicodélicas atuam. Sua intenção era verificar, especificamente, se o LSD afeta a atividade sináptica no córtex visual, a área do cérebro envolvida na percepção visual, onde presumivelmente as poderosas distorções e alucinações visuais ocorrem. Dom pediu-me que o ajudasse a explorar a ação da serotonina num caminho neural no cérebro dos gatos que termina no córtex visual.

Anestesiámos os animais, abrimos seus crânios para expor o cérebro e inserimos eletrodos na superfície do córtex visual. Descobrimos que nessa região do córtex a serotonina e o LSD não atuavam em oposição um ao outro, como ocorria na musculatura lisa do útero. As duas substâncias não apenas tinham a mesma ação, inibindo a sinalização sináptica, como também intensificavam a atividade inibitória uma da outra. Desse modo, nossos estudos, assim como estudos subsequentes desenvolvidos em outros laboratórios, pareciam refutar a ideia de Woolley e Shaw de que os efeitos visuais desorientadores do LSD seriam causados pela ação bloqueadora da serotonina no sistema visual. (Hoje sabemos que a serotonina atua sobre dezoito tipos diferentes de receptores no cérebro e que o LSD parece produzir sua ação alucinatória estimulando um desses receptores, localizado no lobo frontal).

Esse foi um resultado bastante satisfatório. Durante o trabalho com Dom, aprendi a realizar experimentos com gatos e a operar com equipamentos de registro e estimulação. Para minha surpresa, achei minhas primeiras experiências no laboratório bastante envolventes, em contraste com a ciência um tanto árida que me haviam ensinado nas salas de aula da faculdade e da escola de medicina. No laboratório, a ciência é um meio para formular perguntas interessantes sobre a natureza, discutir se essas questões são importantes e bem formuladas, e então conceber uma série de experimentos para explorar as respostas possíveis para uma questão em particular.

As perguntas a que Grundfest e Purpura estavam tentando responder não tinham nenhuma relação imediata com o *ego*, o *superego* ou o *id*, mas me fizeram perceber que a neurociência começava a se mostrar capaz de testar ideias sobre alguns aspectos das principais doenças mentais, como as distorções perceptuais e as alucinações da esquizofrenia.

Mais importante que isso, fiquei fascinado pelas discussões com Grundfest e Purpura - eles se mostravam perspicazes e, às vezes, divertidamente fofos a respeito do trabalho de outros cientistas, de suas carreiras e de suas vidas sexuais. Dom era brilhante, tinha uma enorme competência técnica e, além de tudo, era extremamente engraçado (mais tarde, passei a chamá-lo de "o Woody Allen da neurobiologia"). Comecei a compreender que o que torna a ciência uma atividade tão especial, em particular num laboratório americano, não são apenas os experimentos em si, mas também o contexto social, o sentimento de igualdade entre aluno e professor e o intercâmbio aberto, contínuo e brutalmente franco de ideias e de críticas. Embora Grundfest e Purpura admirassem um ao outro e estivessem envolvidos no desenvolvimento de um experimento conjunto, isso não impedia que Grundfest criticasse os resultados obtidos por Dom como se ele fosse um rival de outro laboratório. Grundfest era tão exigente com os experimentos de seu laboratório quanto o era em relação aos experimentos alheios.

Além de tomar conhecimento das ideias novas e importantes que estavam surgindo dos estudos biológicos do cérebro, também aprendi muito sobre metodologia e estratégia com Grundfest e Purpura e, mais tarde, com Stanley Crain, um jovem colega de Grundfest. Num sentido mais amplo, do mesmo modo como as lembranças dolorosas da minha infância em Viena, em 1938, se tornariam uma obsessão para mim com o avanço dos anos, essas primeiras experiências positivas como pesquisador e as ideias a que fui exposto nessa época tiveram um impacto fundamental no meu pensamento e no curso do meu trabalho.

Os achados relativos à serotonina e ao LSD encorajaram Dom a estender sua análise até o limite do que era tecnicamente possível no córtex

dos mamíferos. Nós havíamos empregado sinais luminosos para ativar o córtex visual. Esses estímulos ativavam um caminho que terminava nos dendritos dos neurônios no córtex visual. Naquela época, o conhecimento sobre os dendritos era bastante escasso. Especificamente falando, não se sabia se eles podiam gerar potenciais de ação semelhantes aos do axônio. Com base em suas pesquisas, Purpura e Grundfest propuseram que os dendritos têm propriedades elétricas limitadas, podendo produzir potenciais sinápticos, mas não se mostrando capazes de gerar potenciais de ação.

No entanto, Grundfest e Purpura mostraram-se cautelosos em relação a essa afirmação, assinalando que se tratava de uma conclusão provisória, uma vez que não tinham certeza de que os métodos experimentais empregados por eles mostravam-se adequados à tarefa de estudar os dendritos. Para detectar mudanças na transmissão sináptica produzida pelo LSD, o ideal seria obter registros intracelulares dos dendritos dos neurônios no córtex visual, um por um. Isso exigia o uso de pequenos eletrodos de vidro do tipo empregado por Katz nas fibras musculares isoladas e por Eccles nos neurônios motores individuais. Ao cabo de alguma discussão, eles concluíram que era improvável que tivessem êxito com os registros intracelulares, porque os neurônios no córtex visual eram muito menores do que as células estudadas por Katz e Eccles. A obtenção de registro dos dendritos, cujo diâmetro é vinte vezes menor do que o do corpo celular, parecia ser uma tarefa impossível.

Foi no contexto dessas discussões que voltei a encontrar Stephen Kuffler. Num final de tarde, Grundfest atirou no meu colo um exemplar do *Journal of General Physiology* que continha três artigos de Kuffler baseados na sua pesquisa com as células nervosas individuais e seus dendritos no camarão-d'água-doce. Achei notável que um neurofisiologista contemporâneo estivesse trabalhando com esse animal, pois um dos primeiros artigos científicos que Freud publicou, em 1882, com apenas 26 anos de idade, era sobre as células nervosas do camarão-d'água-doce! Foi no curso desse estudo que ele quase descobriu, independentemente de Cajal, a unidade de sinalização no cérebro.

Esforcei-me para fazer a melhor leitura possível dos artigos de Kuffler. Embora não os compreendesse inteiramente, uma coisa saltou-me aos olhos de imediato: Kuffler estava fazendo aquilo que Purpura e Grundfest almejavam fazer, sem sucesso, no cérebro dos mamíferos. Ele estava estudando os dendritos de uma célula nervosa individual. Sem nenhuma outra célula nervosa presente, Kuffler podia realmente visualizar os ramos individuais dos dendritos e registrar as consequências das mudanças elétricas ocorridas neles.

Os artigos de Kuffler deixavam muito claro que a seleção de um sistema anatômico simples é decisiva para o sucesso de um experimento e que os animais invertebrados são uma fonte valiosa de sistemas simples. Os artigos

também me fizeram lembrar que a escolha de um sistema experimental é uma das decisões mais importantes a serem tomadas pelo biólogo, lição que eu aprendera anteriormente com o estudo do axônio gigante de lula feito por Hodgkin e Huxley e com o estudo da sinapse gigante desse mesmo animal desenvolvido por Katz.

Esses lampejos de entendimento tiveram enorme impacto sobre mim e comecei a me sentir ansioso por testar as novas estratégias de pesquisa com minhas próprias mãos. Embora ainda não tivesse em mente nenhuma ideia específica, estava começando a pensar como biólogo. Compreendia o fato de que todos os animais têm alguma forma de vida mental que reflete a arquitetura do seu sistema nervoso e me dava conta de que desejava estudar o funcionamento desse sistema no nível celular. Tudo o que eu sabia naquele momento era que talvez um dia quisesse testar uma ideia num animal invertebrado.

Depois de me graduar na escola de medicina em 1956, passei um ano como médico interno no Hospital Montefiore, em Nova York. Na primavera de 1957, durante um breve curso facultativo no meu internato, voltei ao laboratório de Grundfest e passei seis semanas trabalhando com Stanley Crain, que era um mestre dos sistemas simples. Procurei Crain porque sabia que ele se dedicara a buscar sistemas experimentais apropriados para resolver problemas importantes. Ele foi um dos primeiros a estudar as propriedades de células nervosas individuais, removidas do cérebro e desenvolvidas em cultura, separadas de todas as outras células. Seria impossível chegar a algo mais simples do que isso!

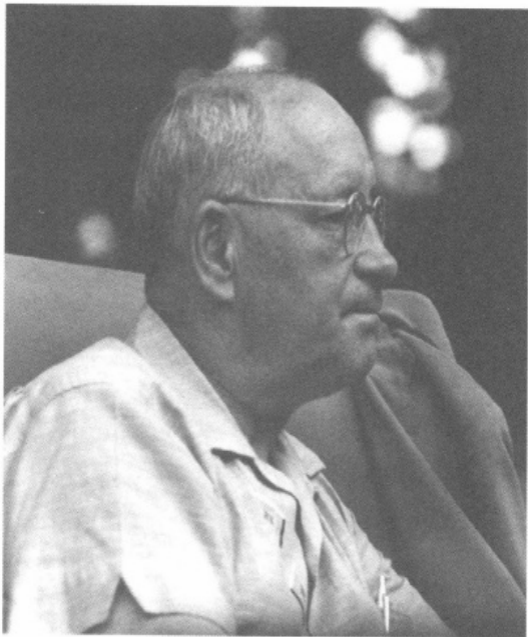
Sabendo da minha curiosidade crescente em relação aos animais invertebrados, particularmente o camarão-d'água-doce, Grundfest sugeriu que eu inventasse um sistema de registro eletrofísico com a ajuda de Crain. Eu poderia usar o sistema para replicar o experimento de Hodgkin e Huxley, obtendo registros do grande axônio do camarão-d'água-doce, que controla a cauda do animal e possibilita sua fuga dos predadores. O axônio do camarão-d'água-doce é menor do que o da lula, mas é, ainda assim, muito grande.

Crain ensinou-me a fabricar microeletrodos de vidro para inseri-los nos axônios individuais e a obter e interpretar os registros elétricos provenientes deles. Foi no decorrer desses experimentos - que eram quase exercícios de laboratório, uma vez que eu não estava explorando um novo terreno, nem científica nem conceitualmente - que comecei a sentir pela primeira vez o entusiasmo de desenvolver minha própria pesquisa. Conectei a saída do amplificador que estava usando para registrar o sinal elétrico a um alto-falante, como Adrian fizera trinta anos antes. A cada vez que penetrava uma célula, eu também podia ouvir o estampido de um potencial de ação. Embora não goste do som de tiros, achei inebriante o bang! bang! bang! dos potenciais

de ação. A ideia de que conseguira empalar um axônio e estava realmente escutando o cérebro do camarão-d'água-doce enquanto ele enviava mensagens me parecia maravilhosamente íntima. Eu estava me tornando um verdadeiro psicanalista, escutando os pensamentos profundos e ocultos do meu camarão-d'água-doce!

Os belos resultados diretos que obtive nesses primeiros experimentos com o sistema nervoso do camarão-d'água-doce - as medições dos potenciais de ação e dos potenciais de repouso da membrana, a confirmação da propriedade tudo-ou-nada do potencial de ação e do fato de que ele não anula o potencial de repouso da membrana, e sim o ultrapassa - deixaram em mim uma impressão profunda e confirmaram a importância de selecionar de forma muito precisa o animal apropriado para meus estudos. Ainda que meus resultados não tivessem absolutamente nada de original, eles pareciam, aos meus olhos, maravilhosos.

Com base nos dois breves períodos que eu havia passado em seu laboratório, Grundfest ofereceu-se para indicar meu nome para um cargo como pesquisador no *National Institute of Mental Health (NIMH)*, o setor psiquiátrico do NIH, como uma alternativa ao recrutamento pelas Forças Armadas. Durante os anos que se seguiram à Guerra da Coreia, os médicos eram recrutados para prestar cuidados médicos aos membros das Forças Armadas e às suas famílias. O trabalho no Serviço de Saúde Pública, naquela época parte da Guarda Costeira e ao qual pertencia o NIH, era uma forma alternativa de serviço militar ativo para aqueles que eram considerados elegíveis para as Forças Armadas. Com a indicação de Grundfest, fui aceito por Wade Marshall, diretor do Laboratório de Neurofisiologia do NIMH, e convocado a assumir meu posto em julho de 1957.



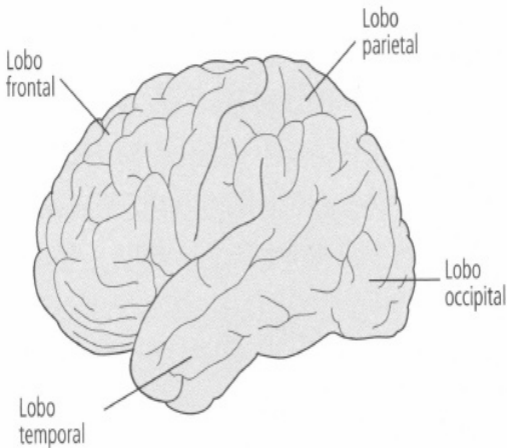
*Wade Marshall (1907-72) foi o primeiro cientista a mapear de forma detalhada a representação sensorial do tato e da visão no córtex cerebral. Ele ingressou no NIH em 1947 e tornou-se diretor do Laboratório de Neurofisiologia do NIMH em 1950, onde trabalhei de 1957 a 1960.*

No final da década de 1930, Wade Marshall era provavelmente o mais promissor e mais competente jovem cientista a desenvolver pesquisas sobre o cérebro nos Estados Unidos. Numa série de estudos que se tornaram clássicos, ele investigou o modo como os receptores táteis da superfície corporal - as



mãos, o rosto, o peito, as costas - são representados no cérebro de gatos e macacos. Marshall e seus colegas descobriram que a representação interna do tato é organizada espacialmente: áreas vizinhas na superfície corporal são também áreas vizinhas no cérebro.

Na época em que Marshall iniciou sua pesquisa, já se sabia muita coisa sobre a anatomia do córtex cerebral. O córtex é uma estrutura convoluta que cobre os dois hemisférios simétricos do prosencéfalo e é dividido em *quatro partes*, ou *lobos* (*frontal, parietal, temporal e occipital*) (figura 1). Desdobrado, o córtex cerebral humano tem a dimensão aproximada de um guardanapo de pano grande, mas é um pouco mais grosso. Ele contém cerca de 100 bilhões de neurônios, cada um deles com mais ou menos mil sinapses, totalizando cerca de 1 quatrilhão de conexões sinápticas.



*Figura 1. Os quatro lobos do córtex cerebral. O lobo frontal é parte do circuito neural que governa os julgamentos sociais, o planejamento e a organização das atividades, certos aspectos da linguagem, o controle do movimento e uma forma de memória de curto prazo denominada memória de*

*trabalho. O lobo parietal recebe a informação sensorial sobre o tato, a pressão e o espaço em torno do corpo e ajuda a integrar essas informações em percepções coerentes. O lobo occipital está envolvido na visão. O lobo temporal está relacionado ao processamento auditivo e a alguns aspectos da linguagem e da memória.*

Marshall começou seus estudos sobre o tato na época em que era estudante de pós-graduação na Universidade de Chicago, em 1936. Ele descobriu que, quando mexemos nos pelos da pata de um gato ou tocamos sua pele, uma resposta elétrica é produzida em grupos específicos de neurônios no córtex somatossensorial, uma região do lobo parietal que governa as sensações táteis. Embora esses estudos indicassem apenas que o sentido do tato é representado no cérebro, Marshall imediatamente percebeu que seria possível levar sua análise mais adiante. Ele pretendia descobrir se áreas vizinhas na superfície da pele são representadas em áreas vizinhas do córtex somatossensorial ou se elas se distribuem aleatoriamente pelo cérebro.

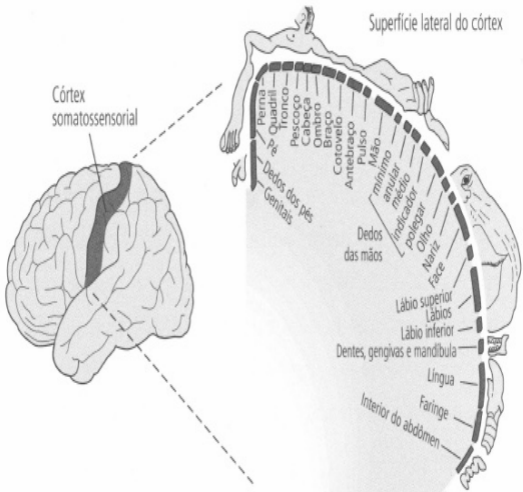
Visando responder a essa pergunta, Marshall iniciou um pós-doutorado sob a orientação de Philip Bard, chefe do departamento de fisiologia da escola de medicina da Universidade Johns Hopkins e uma das figuras mais eminentes da biologia americana. Marshall associou-se a Bard na realização de estudos em macacos que os levaram à descoberta de que toda a superfície corporal é representada ponto a ponto num mapa neural no córtex somatossensorial. As partes do corpo adjacentes, como os dedos das mãos, são representadas em pontos vizinhos no córtex somatossensorial. Alguns anos mais tarde, Wilder Penfield, um neurocirurgião excepcionalmente talentoso, ampliou esse estudo de modo a incluir humanos, revelando que as partes da superfície corporal mais sensíveis ao tato são representadas pelas áreas maiores do córtex somatossensorial (figura 2).

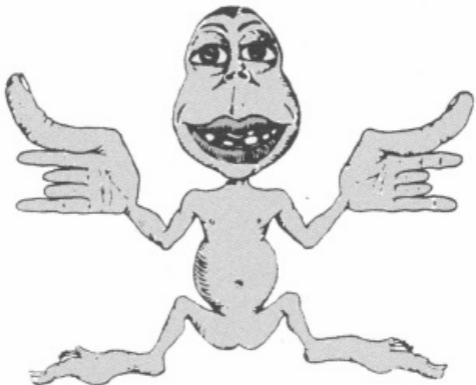
Em seguida, Marshall descobriu que os receptores de luz na retina são também representados de maneira organizada no córtex visual primário, uma região do lobo occipital. Por fim, ele demonstrou que o lobo temporal contém um mapa sensorial para as frequências sonoras e que as diferentes frequências, do grave ao agudo, são representadas sistematicamente no cérebro.

Esses estudos revolucionaram nosso entendimento sobre a forma como a informação sensorial é organizada e representada no cérebro. Marshall mostrou que, muito embora os diferentes sistemas sensoriais transmitam tipos diferentes de informação e terminem em regiões distintas do córtex cerebral, eles partilham uma lógica comum na sua organização: toda informação sensorial é organizada topograficamente no cérebro sob a forma de mapas acurados dos receptores sensoriais do corpo, como a retina ocular, a membrana basilar no ouvido ou a pele na superfície do corpo.

Esses mapas sensoriais podem ser mais facilmente compreendidos por meio da representação do tato no córtex somatossensorial. O tato se inicia com os receptores na pele que traduzem a energia de um estímulo - por exemplo, a energia transmitida por um beliscão - em sinais elétricos nos neurônios sensoriais. Os sinais, então, são conduzidos até o cérebro ao longo de caminhos precisos, passando por diversos estágios de processamento, ou de retransmissão, no tronco encefálico e no tálamo, antes de chegar ao córtex somatossensorial. Em cada estágio, os sinais que partem de pontos adjacentes na pele são transportados por fibras nervosas que correm ao lado uma da outra. Desse modo, a estimulação de dois dedos adjacentes, por exemplo, ativa populações adjacentes de células nervosas no cérebro.

O conhecimento dos mapas sensoriais do cérebro e o entendimento de como eles são organizados topograficamente é de extrema utilidade no tratamento de pacientes. Em consequência da precisão espantosa desses mapas, a neurologia clínica tornou-se, desde muito, uma disciplina diagnóstica acurada, embora ela tenha empregado, até o desenvolvimento recente do imageamento do cérebro, apenas os instrumentos mais simples e primitivos - como um chumaço de algodão para a avaliação do tato, um alfinete de segurança para testar a dor, um diapasão nos testes para a vibração e um martelo para o exame das ações reflexas. As perturbações nos sistemas sensorial e motor podem ser localizadas com um grau de exatidão notável em virtude da relação ponto a ponto entre os lugares do corpo e as áreas do cérebro.





*Figura 2. Mapa sensorial do corpo, tal como ele é representado no cérebro. O córtex somatossensorial - uma faixa no lobo parietal do córtex cerebral - recebe as sensações táteis. Cada parte do corpo é representada separadamente. Os dedos das mãos, a boca e outras áreas particularmente sensíveis ocupam um espaço maior. Wilder Penfield chamou esse mapa transversal de homúnculo sensorial. Na representação do homúnculo sensorial sob a forma de uma figura humana (embaixo), feita com base no mapa transversal, as mãos, os dedos e a boca têm dimensões avantajadas.*

Um exemplo impressionante dessa relação é a marcha sensorial jacksoniana, que caracteriza um tipo de ataque epiléptico descrito pela primeira vez pelo neurologista britânico John Hughlings Jackson, em 1878. Nesse ataque, a dormência e sensações como calor ou formigamento começam num determinado lugar e se espalham por todo o corpo. Por exemplo, a dormência pode começar nas pontas dos dedos das mãos e, no minuto seguinte, espalhar-se para a mão, para o braço, o ombro, chegar às costas e descer até a perna do mesmo lado. Essa sequência de sensações é explicada pela organização do mapa sensorial do corpo: o ataque, que é uma onda de atividade elétrica anormal no cérebro, começa na área lateral do córtex somatossensorial, onde a mão está representada, e se propaga pelo córtex em direção à linha média, onde a perna está representada.

Os maravilhosos avanços científicos alcançados por Marshall,

entretanto, tiveram seu preço. Os experimentos eram muito exigentes, do ponto de vista físico, quase sempre durando mais de 24 horas sem intervalo. Frequentemente privado de sono, ele ficou esgotado. Além disso, a relação com Bard era tensa. Em 1942, Marshall entrou em colapso, com um episódio psicótico paranoide agudo, depois de ter feito ameaças físicas concretas a Bard. Esse episódio de doença mental exigiu que ele ficasse hospitalizado durante dezoito meses.

Quando Marshall retornou à neurociência, no final da década de 1940, passou a dedicar-se a um conjunto de problemas totalmente novo: a depressão alastrante cortical, um silenciamento reversível, induzido experimentalmente, da atividade elétrica do córtex cerebral. Na época em que cheguei ao NIH, o ápice de sua brilhante carreira já havia passado. Ele ainda gostava de conduzir experimentos ocasionais, mas perdera o ímpeto científico e a clareza de visão, concentrando boa parte da sua energia e interesse em assuntos administrativos, o que fazia com muita competência.

Embora excêntrico, temperamental, desconfiado e um tanto imprevisível, Marshall era um chefe generoso, apoiando firmemente os pesquisadores jovens por quem ele era responsável. Aprendi muitas coisas com ele em relação à modéstia e ao rigor necessários ao trabalho num laboratório científico. Ele mantinha padrões rigorosos de conduta científica e um senso de humor refinado sobre si mesmo, que se refletia nos maravilhosos aforismos que repetia em momentos apropriados. Um de seus favoritos, repetidos sempre que uma de suas descobertas era desafiada, era: "Nós estávamos confusos e eles também, mas nós estávamos mais acostumados a estar confusos". Em outras ocasiões, resmungava: "As coisas vão continuar assim por algum tempo, e depois vão piorar!".

Além da humildade, aprendi com Marshall que, com grande empenho pessoal e com o passar do tempo, é possível que uma pessoa chegue a se recuperar substancialmente de uma doença mental grave (as drogas terapêuticas ainda não estavam disponíveis nessa época). Aprendi também o quanto alguém recuperado de um distúrbio tão devastador é capaz de realizar. Muitos jovens que vieram a ter carreiras espetaculares na ciência e eu mesmo devemos nossos primeiros passos e boa parte de nosso sucesso posterior ao exemplo pessoal e profissional de Wade Marshall. Apesar da minha óbvia inexperiência, ele não insistia em que eu trabalhasse apenas nos problemas que eram de seu interesse. Ao contrário, ele me permitiu pensar sobre o que eu desejava fazer - estudar de que forma a aprendizagem e a memória ocorrem nas células do cérebro. A ciência nos fornece uma oportunidade estruturada para colocar em teste nossas ideias - e, se não tivermos medo de dar com os burros n'água, uma oportunidade de testar ideias intocadas, importantes e arrojadas. Marshall me deu liberdade para pensar de forma criativa.

Grundfest, Purpura, Crain, Marshall e, mais tarde, Steve Kuffler tiveram grande influência sobre mim e transformaram minha vida. Do mesmo modo que o Sr. Campagna, que abriu caminho para que eu pudesse chegar a Harvard, eles ilustram a importância das relações entre aluno e professor no desenvolvimento intelectual de uma pessoa. Mostram o quanto influências fortuitas e a generosidade de espírito podem encorajar o desenvolvimento dos jovens. Estes, por sua vez, devem se esforçar para manter a mente aberta e procurar lugares onde estejam cercados de intelectuais de primeira qualidade.

## 8. Para diferentes tipos de memória, diferentes regiões do cérebro

Na época em que cheguei ao laboratório de Wade Marshall, já havia abandonado a ideia ingênua de tentar encontrar o ego, o id e o superego no cérebro e avançado até a ideia um pouco menos vaga de que procurar as bases biológicas da memória poderia ser uma estratégia eficiente para compreender os processos mentais superiores. Eu tinha a clareza de que a aprendizagem e a memória são centrais para a psicanálise e a psicoterapia. Afinal, muitos problemas psicológicos têm aspectos que são aprendidos e a psicanálise apoia-se no princípio de que o que é aprendido pode ser desaprendido. Num sentido amplo, a aprendizagem e a memória são centrais para nossa própria identidade. Elas estão por trás daquilo que somos.

Naquela época, contudo, a biologia da aprendizagem e da memória era uma verdadeira confusão. Predominavam as ideias de Karl Lashley, um professor de psicologia de Harvard que tinha convencido muitos cientistas de que não havia áreas específicas para a memória no córtex cerebral. Logo depois da minha chegada ao NIMH, dois pesquisadores mudaram todo esse cenário. Num artigo publicado pouco antes, Brenda Milner, psicóloga do Montreal Neurological Institute da Universidade McGill, e William Scoville, neurocirurgião de Hartford, Connecticut, anunciaram que haviam localizado as regiões específicas do cérebro responsáveis pela memória. Essa notícia teve um impacto enorme sobre mim e sobre muitas outras pessoas, pois significava que talvez estivéssemos próximos de um final decisivo em relação a uma controvérsia muito antiga sobre a mente humana.

Até a metade do século XX, a procura pelo local no cérebro onde reside a memória foi moldada por duas visões concorrentes sobre o modo como o cérebro - e especialmente o córtex cerebral - funciona. Uma delas sustentava que o córtex cerebral é composto de regiões descontínuas com funções específicas - uma representando a linguagem, outra a visão, e assim por diante. A outra visão era a de que as capacidades mentais resultam da atividade combinada de todo o córtex cerebral.

A primeira pessoa a defender a ideia de que as diferentes faculdades mentais estão localizadas em regiões específicas do córtex foi Franz Joseph Gall, médico e neuroanatomista alemão que lecionou na Universidade de Viena de 1781 a 1802. Gall forneceu duas contribuições conceituais duradouras à ciência da mente. Primeiro, defendeu a ideia de que todos os processos mentais são biológicos, e, portanto, têm origem no cérebro. Segundo, propôs que o córtex cerebral tem muitas regiões distintas que governam funções mentais específicas.

A teoria de Gall de que todos os processos mentais são biológicos o





*Mais tarde, ele desenvolveu a frenologia, um sistema que relacionava a personalidade às protuberâncias no crânio.*

A Igreja católica romana, sentindo sua autoridade ameaçada pelas novas descobertas na anatomia, abraçou o dualismo, pois este separava os domínios da ciência e da religião. A proposta radical feita por Gall em favor de uma visão materialista da mente despertou o interesse da comunidade científica porque colocava um ponto-final no conceito não biológico de alma, mas ameaçava os poderosos elementos conservadores da sociedade. De fato, o imperador Francisco I proibiu Gall de apresentar suas ideias em público e o expulsou da Áustria.

Gall também especulou a respeito do que cada área do córtex faz de diferente. A psicologia acadêmica da época determinara a existência de 27 faculdades mentais. Gall atribuiu essas faculdades a 27 regiões diferentes do córtex e considerou cada uma delas como um "órgão mental". (Regiões adicionais foram acrescentadas mais tarde por Gall e outros.) Essas faculdades mentais - como a memória factual, a cautela, a discrição, a esperança, a crença em Deus, a grandeza, o amor parental e o amor romântico - eram abstratas e complexas, e, no entanto, Gall insistiu que cada uma delas era controlada por uma única e precisa região do cérebro. Essa teoria da função localizada deu início a um debate que persistiu durante todo o século seguinte.

Embora correta em seus princípios, a teoria de Gall continha falhas em seus detalhes. Primeiro, a maior parte das "faculdades" consideradas funções mentais distintas na época de Gall são complexas demais para se originar numa só região do córtex cerebral. Segundo, o método empregado por Gall para atribuir funções a áreas específicas do cérebro era equivocado. Gall não confiava nos estudos do comportamento de pessoas que haviam perdido partes do cérebro, de modo que ignorava os achados clínicos. Ele desenvolveu um método baseado em estudos do crânio. Gall acreditava que cada área do córtex cerebral crescia com o uso e que esse crescimento produzia protuberâncias na área correspondente do crânio (figura 1).

Gall desenvolveu essa ideia em vários estágios, começando quando era jovem. Na escola, ele ficara com a impressão de que seus colegas de classe mais inteligentes tinham testas e olhos proeminentes. Em contraste com isso, uma viúva muito romântica e encantadora que ele conheceu tinha a parte posterior da cabeça proeminente. Assim, Gall passou a considerar que a inteligência poderosa cria uma massa maior na frente do cérebro, ao passo que a grande paixão romântica produziria uma massa maior na sua parte posterior. Em cada caso, o crânio se expandia pelo crescimento do cérebro. Gall acreditava que, examinando as protuberâncias e saliências nos crânios de pessoas bem-dotadas com faculdades específicas, ele poderia identificar os centros dessas faculdades.

Ele produziu uma sistematização maior dessa maneira de pensar quando, como jovem médico, esteve encarregado de um asilo de loucos em Viena. Ali, examinou os crânios de criminosos e encontrou uma protuberância sobre a orelha muito semelhante àquela encontrada em animais carnívoros. Gall associou a protuberância com a parte do cérebro que ele julgava responsável pelo comportamento sádico e destrutivo. Esse método de identificação dos locais das faculdades mentais levou à frenologia, uma disciplina que correlacionava a personalidade e o caráter com o formato do crânio.

Ao final da década de 1820, as ideias de Gall e a frenologia haviam se tornado extremamente populares, mesmo entre o público em geral. Pierre Flourens, um neurologista experimental francês, decidiu testá-las. Usando vários animais em seus experimentos, Flourens removeu, uma a uma, as áreas do córtex cerebral que Gall havia associado com funções mentais específicas, mas não conseguiu encontrar nenhum dos déficits comportamentais que o neuroanatomista alemão havia previsto. Na realidade, Flourens não conseguiu associar nenhum déficit no comportamento com regiões específicas do córtex. Somente a dimensão da área removida mostrou-se significativa, mas não sua localização ou a complexidade do comportamento envolvido.

Flourens concluiu, portanto, que todas as regiões dos hemisférios cerebrais eram igualmente importantes. O córtex é equipotencial, argumentou ele, afirmando, desse modo, que todas as regiões são capazes de desempenhar qualquer uma das funções do cérebro. Assim, um dano numa região particular do córtex cerebral não afetaria uma capacidade mais do que outra. "Todas as percepções, todas as vontades ocupam o mesmo lugar nesses órgãos [cerebrais]; assim, as faculdades de perceber, de pensar e de desejar constituem essencialmente uma única e mesma faculdade", escreveu Flourens.

A visão de Flourens se disseminou rapidamente. É certo que sua aceitação imediata deve ser parcialmente atribuída à credibilidade do seu trabalho experimental, mas representou igualmente uma reação política e religiosa contra a visão materialista do cérebro sustentada por Gall. Se a visão materialista estivesse correta, não haveria necessidade alguma de postular a existência da alma como um mediador necessário das funções cognitivas humanas.

O debate entre os seguidores de Gall e os de Flourens produziu distorções no pensamento sobre o cérebro durante muitas décadas, permanecendo irresolvido até a segunda metade do século XIX, quando a questão atraiu a atenção de dois neurologistas, Pierre-Paul Broca, em Paris, e Carl Wernicke, em Breslau, na Alemanha. Durante seus estudos com pacientes que apresentavam déficits de linguagem específicos, ou afasias, Broca e Wernicke

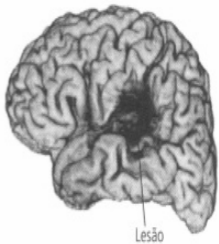
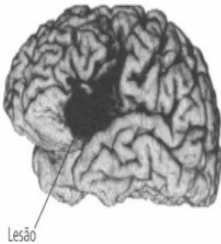
fizeram muitas descobertas importantes. Juntas, essas descobertas formam um dos capítulos mais sensacionais do estudo do comportamento humano - a primeira vez que se descortinou de forma penetrante a base biológica de uma capacidade cognitiva complexa, a linguagem.

Em vez de explorar o cérebro normal para testar as ideias de Gall, como Flourens fizera, Broca e Wernicke estudaram os estados patológicos - aquilo que os médicos da época chamavam de experimentos da natureza. Eles conseguiram associar distúrbios específicos da linguagem a lesões em áreas particulares do córtex cerebral, fornecendo, dessa maneira, evidências convincentes de que pelo menos algumas das funções mentais superiores têm origem nesses locais.

Paul Broca



Carl Wernicke



*Figura 2. Dois pioneiros no estudo do funcionamento cerebral na linguagem.*

O córtex cerebral tem duas características importantes. Primeiro, embora seus dois hemisférios aparentem ser imagens espelhadas um do outro, eles

diferem tanto em estrutura como em função. Segundo, cada hemisfério tem relação com a sensação e os movimentos do lado oposto do corpo. Assim, a informação sensorial que chega à medula espinhal vinda do lado esquerdo do corpo - por exemplo, da mão esquerda - cruza até o lado direito do sistema nervoso em seu caminho até o córtex cerebral. Do mesmo modo, as áreas motoras no hemisfério direito controlam os movimentos da metade esquerda do corpo.

Broca, que era também cirurgião e antropólogo, fundou o que chamamos hoje de neuropsicologia, uma ciência que examina as alterações nos processos mentais produzidas por lesões cerebrais. Em 1861, ele descreveu o caso de Leborgne, um sapateiro parisiense de 51 anos de idade que sofrera um acidente vascular cerebral (derrame) 21 anos antes. Em consequência disso, Leborgne tinha perdido a capacidade de falar fluentemente, embora indicasse com expressões faciais e ações que podia compreender a linguagem falada bastante bem. Leborgne não apresentava nenhum dos déficits motores convencionais que afetam a fala. Não tinha dificuldade em mover a língua, a boca ou as cordas vocais. Na verdade, ele conseguia emitir palavras isoladas, assobiar e cantar uma melodia sem dificuldade, mas não conseguia falar de forma gramatical ou criar frases completas. Além disso, sua dificuldade não se restringia à linguagem falada. Leborgne também não se mostrava capaz de expressar suas ideias por meio da escrita.

Leborgne morreu uma semana depois de ter sido examinado por Broca pela primeira vez. No exame *post-mortem*, Broca descobriu uma área lesionada na região do lobo frontal que é hoje chamada de área de Broca (figura 2). Ele deu prosseguimento às suas pesquisas, fazendo estudos *post-mortem* de outros oito pacientes que haviam perdido a capacidade de falar. Todos tinham uma lesão semelhante no lobo frontal do hemisfério cerebral esquerdo. Os achados de Broca forneceram a primeira evidência empírica de que uma capacidade mental bem definida poderia ser atribuída a uma região específica do córtex. Uma vez que todos esses pacientes tinham lesões no hemisfério esquerdo, Broca estabeleceu que os dois hemisférios, embora aparentemente simétricos, têm papéis diferentes. Essa descoberta o levou a anunciar, em 1864, um dos mais famosos princípios do funcionamento do cérebro: "*Nous parlons avec l'hémisphère gauche!*" (*Falamos com o hemisfério esquerdo!*).

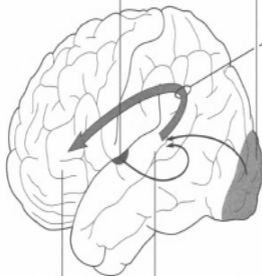
A descoberta de Broca encorajou a busca pela localização de outras funções comportamentais no córtex. Nove anos mais tarde, dois fisiologistas alemães, Gustav Theodor Fritsch e Eduard Hitzig, surpreenderam a comunidade científica ao demonstrar que os cães moviam as patas de maneiras previsíveis quando uma região específica do seu córtex cerebral recebia estimulação elétrica. Fritsch e Hitzig também identificaram as

pequenas áreas do córtex que controlavam os grupos musculares individuais responsáveis pelos movimentos.

Os primeiros passos no processamento da linguagem

O córtex auditivo está envolvido na audição das palavras

O córtex visual está envolvido na leitura das palavras



O fascículo arqueado conecta a área de Wernicke à área de Broca

Processamento linguístico de ordem superior

A expressão da linguagem é controlada pela área de Broca

A percepção da linguagem resulta da convergência de informações auditivas e visuais na área de Wernicke

*Figura 3. Os comportamentos complexos, como a linguagem, envolvem diversas áreas interligadas do cérebro.*

Em 1879, Carl Wernicke descreveu um segundo tipo de afasia. Essa doença não é um distúrbio na produção da fala, mas uma ruptura na compreensão da linguagem falada ou escrita. Além disso, as pessoas com afasia de Wernicke conseguem falar, mas o que elas dizem é completamente incoerente para quem quer que seja. Como ocorre na afasia de Broca, ela é causada por uma lesão no lado esquerdo do cérebro, mas, nesse caso, a lesão é na parte posterior do cérebro, numa região chamada de área de Wernicke (figura 2).

Com base no seu próprio trabalho e também nas descobertas de Broca, Wernick formulou uma teoria sobre as conexões corticais para a linguagem.

Essa teoria, embora mais simples do que nossa compreensão atual da linguagem, é coerente com o modo como vemos o cérebro hoje. Como um primeiro princípio, Wernicke propôs que todo comportamento complexo é o produto não de uma única região, mas de diversas áreas especializadas e interligadas do cérebro. Para a linguagem, essas são a área de Wernicke (compreensão) e a área de Broca (expressão). Ambas, como Wernicke sabia, são conectadas por um caminho neural (figura 3). Ele compreendeu também que são essas extensas redes interligando as regiões especializadas, como aquelas que governam a linguagem, que fazem com que as pessoas experientem a atividade mental como se ela fosse contínua.

A ideia de que diferentes regiões do cérebro são especializadas para diferentes propósitos é central para a moderna ciência do cérebro, e o modelo de Wernicke de uma rede de regiões especializadas interconectadas é um tema dominante no estudo do cérebro. Uma razão pela qual essa conclusão escapou aos pesquisadores durante tantos anos pode ser encontrada em outro princípio organizacional do sistema nervoso: a circuitaria cerebral tem uma redundância intrínseca. Muitas funções sensoriais, motoras e cognitivas são servidas por mais de um caminho neural - a mesma informação é processada simultânea e paralelamente em diferentes regiões do cérebro. Quando uma região ou caminho é lesionado, as outras podem mostrar-se capazes de compensar essa perda, ao menos parcialmente. Quando a compensação ocorre e nenhum déficit comportamental é observado de forma evidente, os pesquisadores têm dificuldade em estabelecer a relação entre um local lesionado e um comportamento.

Com a descoberta de que a linguagem é produzida e compreendida em regiões específicas do cérebro, as regiões que governam cada um dos sentidos foram identificadas, fornecendo os fundamentos para as descobertas posteriores feitas por Wade Marshall dos mapas sensoriais para o tato, a visão e a audição. Foi apenas uma questão de tempo até que essas pesquisas se voltassem para a memória. Na verdade, permanecia em aberto o problema fundamental de saber se a memória é um processo neural independente ou um processo neural associado com os processos motores e sensoriais.

As primeiras tentativas de identificar uma região do cérebro responsável pela memória, ou mesmo de descrever a memória como um processo mental separado, fracassaram. Numa famosa série de experimentos na década de 1920, Karl Lashley treinou ratos a percorrerem um labirinto simples. Em seguida, ele removeu diferentes áreas do córtex cerebral dos ratos e os submeteu a um novo teste, vinte dias depois, para verificar quanto eles haviam retido daquele processo de aprendizagem. Com base nesses experimentos, Lashley formulou a lei da ação de massa, que sustenta que a severidade da perda de memória se correlaciona com a extensão da área cortical removida,

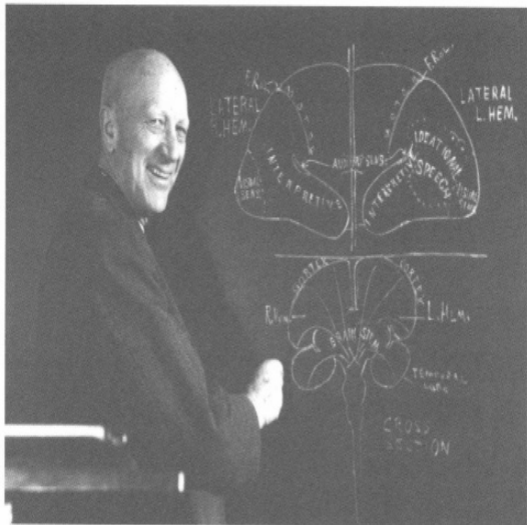


e não com sua localização específica. Assim, Lashley escreveu, ecoando as palavras de Flourens um século antes: "É certo que o hábito em relação ao labirinto, uma vez formado, não se localiza numa única área do córtex cerebral e que o desempenho no labirinto está de alguma forma condicionado pela quantidade de tecido que permaneceu intacto".

Muitos anos mais tarde, os resultados de Lashley foram reinterpretados por Wilder Penfield e Brenda Milner, no Montreal Neurological Institute. À medida que outros cientistas conduziram experimentos com ratos, ficou claro que os labirintos não eram instrumentos adequados para estudar a localização da função da memória. Aprender a percorrer um labirinto é uma atividade que envolve muitas capacidades sensoriais e motoras diferentes. Quando um animal é privado de um tipo de estímulo sensorial (por exemplo, o tato), ele pode ainda assim reconhecer razoavelmente bem um lugar empregando os outros sentidos (como a visão ou o olfato). Além disso, Lashley concentrou seus esforços no córtex, a camada mais externa do cérebro. Ele não explorou as estruturas que se situam em regiões cerebrais mais profundas. Pesquisas subsequentes mostraram que muitas formas de memória requerem uma ou mais dessas regiões mais profundas.

A primeira sugestão de que alguns aspectos da memória podem ser armazenados em regiões específicas do cérebro surgiu em 1948, a partir do trabalho neurocirúrgico de Penfield, que aprendera fisiologia com Charles Sherrington com uma bolsa de estudos Rhodes. Penfield começou a empregar métodos cirúrgicos para tratar a epilepsia focal, uma doença que produz crises convulsivas em regiões limitadas do córtex. Ele desenvolveu uma técnica, ainda utilizada hoje em dia, de remoção do tecido epiléptico graças à qual é possível evitar ou minimizar a lesão de áreas envolvidas nos processos mentais do paciente.

Uma vez que o cérebro não contém receptores para a dor, a cirurgia pode ser realizada com anestesia local. Assim, os pacientes de Penfield permaneciam totalmente conscientes durante a cirurgia e eram capazes de relatar suas experiências. (Ao descrever esse procedimento a Sherrington, que havia passado sua carreira trabalhando com gatos e macacos, Penfield não resistiu a acrescentar: "Imagine só trabalhar com uma preparação experimental que é capaz de conversar com você".) Penfield aplicava uma corrente elétrica fraca a várias áreas do córtex cerebral de seus pacientes durante a cirurgia e determinava os efeitos dessa estimulação na capacidade deles de produzir e compreender a linguagem. Por meio das respostas dos pacientes, ele podia localizar com precisão as áreas de Broca e de Wernicke e tentar evitar a lesão dessas áreas ao remover o tecido epiléptico.



*Wilder Penfield (1891-1976) expôs a superfície do cérebro em pacientes conscientes durante o tratamento cirúrgico da epilepsia. Ele estimulou diferentes partes do córtex e, com base as respostas dos pacientes, identificou o lobo temporal como um local potencial para a armazenagem da memória.*

Ao longo de anos, Penfield explorou boa parte da superfície do córtex cerebral em mais de mil pessoas. De vez em quando, em resposta à estimulação elétrica, um paciente descrevia percepções ou experiências complexas: "Parecia uma voz dizendo palavras, mas era algo tão tênue que eu não consegui entender". Ou: "Vejo uma figura de um cachorro e um gato [...] o cachorro está perseguindo o gato". Respostas como essas, raras (ocorrendo apenas em 8% dos casos), eram sempre provocadas somente pelos lobos temporais do cérebro, e nunca pelas outras áreas. As respostas sugeriram a Penfield que as experiências induzidas pela estimulação elétrica dos lobos temporais são fragmentos da memória, do fluxo da experiência na vida da

pessoa. Lawrence Kubie, o psicanalista que conheci por intermédio de Ernst Kris, viajou a Montreal e utilizou um gravador para monitorar as falas dos pacientes de Penfield. Ele ficou convencido de que o lobo temporal armazenava um tipo particular de informação inconsciente chamado de inconsciente pré-consciente. Quando estava na escola de medicina, li um importante artigo seu e assisti a suas conferências diversas vezes durante o período em que trabalhei no laboratório de Grundfest. Fiquei contagiado pelo seu entusiasmo pelo lobo temporal.

Com o passar do tempo, a visão de Penfield de que os lobos temporais armazenam a memória foi posta em xeque. Em primeiro lugar, todos os seus pacientes tinham cérebros anormais em razão da epilepsia. Além do mais, em quase a metade dos casos a experiência mental evocada pela estimulação era idêntica às experiências mentais alucinatórias que quase sempre acompanhavam as crises. Esses achados convenceram muitos neurocientistas de que Penfield estava induzindo fenômenos semelhantes às crises epiléticas com sua estimulação elétrica - especificamente, que ele poderia estar provocando as auras (experiências alucinatórias) características da fase inicial de um ataque epilético. Em segundo lugar, os relatos das experiências mentais incluíam elementos de fantasia, assim como situações improváveis ou impossíveis. Elas se pareciam mais com sonhos do que com lembranças. Finalmente, a remoção do tecido do cérebro que se encontrava sob a estimulação do eletrodo não apagava a lembrança do paciente. No entanto, alguns neurocirurgiões foram inspirados pelo trabalho de Penfield, entre eles William Scoville, que obteve indícios diretos de que os lobos temporais têm papel decisivo no que diz respeito à memória humana. No artigo que eu havia lido ao chegar ao NIH, Scoville e Brenda Milner relatavam a história extraordinária de um paciente que ficou conhecido apenas pelas suas iniciais, H. M.

Aos nove anos de idade, H. M. foi atropelado por uma bicicleta. Ele sofreu um ferimento na cabeça que, por fim, levou à epilepsia. Com o passar dos anos, suas crises pioraram, chegando a dez episódios de perda da consciência e uma crise epilética mais séria por semana. Ao atingir a idade de 27 anos, ele se encontrava severamente incapacitado.

Uma vez que se pensava que a epilepsia de H. M. havia se originado no lobo temporal (especificamente, no lobo temporal medial), Scoville decidiu, como último recurso, remover a face interna daquele lobo em ambos os lados do cérebro, assim como o hipocampo, uma estrutura situada nas profundezas do lobo temporal. A cirurgia teve êxito em minorar as crises de H. M., mas deixou-o com uma perda de memória devastadora, da qual ele jamais se recuperou. Depois da operação, em 1953, H. M. permaneceu o mesmo homem inteligente, gentil e divertido que sempre fora, mas tornou-se incapaz

de converter quaisquer novas memórias em memória permanente.

Numa série de estudos, Milner documentou com extrema riqueza de detalhes a habilidade de memória que H. M. havia perdido, aquela que ele havia conservado e as áreas do cérebro responsáveis por ambas. Ela descobriu que a habilidade que H. M. havia conservado era extraordinariamente específica. Para começar, ele tinha uma memória de curto prazo perfeitamente boa, que durava minutos. Podia reter com facilidade um número com vários dígitos ou uma imagem visual por um curto período de tempo depois de aprendê-los, e mostrava-se capaz de participar normalmente de uma conversação, desde que não fosse longa demais e não tivesse muitas mudanças de assunto. Essa função da memória de curto prazo foi mais tarde chamada de memória de trabalho e demonstrou-se que ela envolve uma área conhecida como córtex pré-frontal, que não havia sido removida na cirurgia sofrida pelo paciente. H. M. apresentava também uma memória de longo prazo perfeitamente boa para eventos ocorridos antes da cirurgia. Ele se lembrava da língua inglesa, seu QI era bom e ele recordava vivamente muitos episódios da infância.

O que H. M. havia perdido - e perdido até o grau mais profundo - era a capacidade de converter as novas memórias de curto prazo em memória de longo prazo. Sem essa habilidade, ele esquecia os eventos pouco depois de terem ocorrido. Conseguia reter uma informação nova desde que sua atenção não se desviasse dela, mas, um minuto ou dois depois de dirigir sua atenção para outra coisa, não conseguia se lembrar do assunto anterior nem de coisa alguma que tivesse pensado acerca dele. Menos de uma hora depois de comer, não conseguia se lembrar de nada que tivesse comido, nem mesmo do fato de que havia feito uma refeição. Brenda Milner estudou H. M. mensalmente durante quase trinta anos e, a cada vez que ela entrava no quarto e o cumprimentava, ele não a reconhecia. O paciente também não se reconhecia em fotografias recentes ou no espelho, pois só se lembrava de si mesmo com a aparência de antes da cirurgia. Ele não tinha lembranças de sua mudança de aparência: sua identidade permaneceu congelada por mais de cinquenta anos, desde o momento da cirurgia. Milner diria depois, em relação a H. M.: "Ele não era capaz de adquirir nenhum fragmento de conhecimento novo. Hoje, H. M. vive acorrentado ao passado, numa espécie de mundo infantil. Poderíamos dizer que sua história pessoal se interrompeu com a cirurgia".



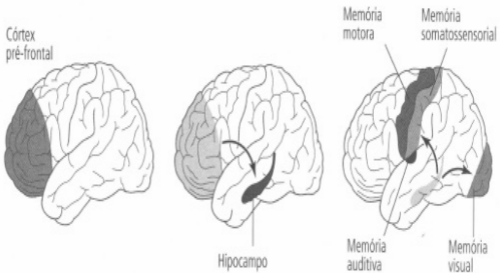
*Brenda Milner (n. 1918), cujas pesquisas sobre o paciente H. M. deram início ao moderno estudo do armazenamento da memória ao estabelecer a relação entre a memória e uma área específica no cérebro. Milner identificou os papéis do hipocampo e do lobo temporal medial na memória explícita e forneceu a primeira demonstração do armazenamento da memória implícita.*

A partir de seus estudos sistemáticos do caso de H. M., Milner extraiu três importantes princípios sobre as bases biológicas da memória complexa.

Primeiro, a memória é uma faculdade mental distinta, claramente separada das outras capacidades perceptuais, motoras e cognitivas. Segundo, a memória de curto prazo e a memória de longo prazo podem ser armazenadas separadamente. A perda das estruturas do lobo temporal medial, especialmente a perda do hipocampo, destrói a capacidade de converter uma nova memória de curto prazo numa nova memória de longo prazo. Terceiro, Milner mostrou que é possível situar os lugares específicos no cérebro que são responsáveis pelo menos por um tipo de memória. A perda de substância cerebral no lobo temporal medial e no hipocampo desestrutura profundamente a capacidade de formar novas memórias de longo prazo, ao passo que perdas em algumas outras regiões do cérebro não afetam a memória.

Assim, Milner refutou a teoria da ação de massa de Lashley. É somente no hipocampo que os vários feixes da informação sensorial necessários à formação da memória de longo prazo se juntam. Lashley nunca fora além da superfície do córtex em seus experimentos. Além disso, a descoberta de que H. M. continuava a apresentar uma boa memória de longo prazo para eventos ocorridos antes da cirurgia mostrou claramente que o lobo temporal medial e o hipocampo não são os locais de armazenamento permanente das memórias que já se encontram conservadas há algum tempo.

## Armazenamento da Memória Explícita



## Armazenamento da Memória Implícita

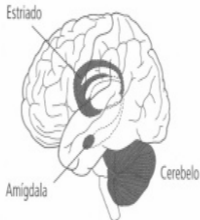


Figura 4. A memória explícita e a memória implícita são processadas e armazenadas em regiões diferentes do cérebro. A curto prazo, a memória explícita para pessoas, objetos, lugares, fatos e eventos fica guardada no córtex pré-frontal. Essas memórias são convertidas em memórias de longo prazo no hipocampo e então são armazenadas nas áreas do córtex que correspondem aos sentidos envolvidos - isto é, nas mesmas áreas que processaram originalmente a informação. A memória implícita de habilidades, hábitos e aquelas resultantes

*de condicionamento é armazenada no cerebelo, no estriado e na amígdala.*

Hoje, temos razões para acreditar que a memória de longo prazo é armazenada no córtex cerebral. Além disso, seu armazenamento ocorre na mesma área do córtex cerebral que processou a informação originalmente - ou seja, as memórias das imagens visuais são armazenadas em diferentes áreas do córtex visual e as memórias das experiências táteis são armazenadas no córtex somatossensorial (figura 4). Isso explica por que Lashley, que empregava em seus experimentos tarefas complexas envolvendo diversas modalidades sensoriais diferentes, não conseguia apagar completamente as lembranças dos ratos com a remoção de seções escolhidas do córtex.

Durante muitos anos, Milner pensou que a deficiência de memória de H. M. fosse completa, que este se mostrasse incapaz de converter qualquer memória de curto prazo em memória de longo prazo. Mas em 1962 ela demonstrou outros princípios das bases biológicas da memória - a existência de mais de um tipo de memória. Especificamente, Milner descobriu que além da memória consciente, que exige a participação do hipocampo, existe uma memória inconsciente que reside no exterior do hipocampo e do lobo temporal médio. (Essa distinção já havia sido proposta com base em observações comportamentais na década de 1950, em Harvard, por Jerome Bruner, um dos pais da psicologia cognitiva).

Milner comprovou essa distinção ao demonstrar que as duas formas de memória requerem sistemas anatômicos diferentes (figura 4). Ela descobriu que H. M. podia aprender e lembrar algumas coisas a longo prazo - ou seja, que ele mantinha um tipo de memória de longo prazo que não depende do lobo temporal medial ou do hipocampo. H. M. aprendeu a desenhar o contorno de uma estrela no espelho e sua habilidade nessa tarefa melhorava dia após dia, do mesmo modo como ocorre com uma pessoa sem lesão cerebral (figura 5). Entretanto, apesar de mostrar um desempenho melhor no início de cada nova sessão em que era testado, H. M. nunca conseguia se recordar de ter realizado essa tarefa no dia anterior.





1º dia



3º dia

*Figura 5. Apesar de sua evidente perda de memória, H. M. conseguia aprender e reter novas habilidades. Durante sua primeira tentativa, no primeiro dia (à esquerda), H. M. fez muitos erros ao desenhar uma estrela que ele só podia ver num espelho. Durante sua primeira tentativa no terceiro dia (à direita), H. M. reteve o que havia aprendido praticando - muito embora ele não se lembrasse de ter realizado essa tarefa antes.*

A capacidade de aprender a desenhar mostrou ser apenas uma das habilidades entre muitas outras que permaneceram intactas em H. M. Além disso, essa habilidade de aprender, assim como uma série de outras descritas por Milner, revelou-se extraordinariamente geral e se aplicava igualmente bem a outras pessoas com lesão no hipocampo e no lobo temporal medial. Desse modo, o trabalho de Milner mostrou que processamos e armazenamos a informação sobre o mundo de duas maneiras fundamentalmente diferentes (figura 4). E também demonstrou uma vez mais, como ocorrera com os trabalhos de Broca e Wernicke, que podemos descobrir muitas coisas com base no estudo cuidadoso de casos clínicos.

Larry Squire, neuropsicólogo que trabalhava na Universidade da Califórnia, em San Diego, ampliou a descoberta de Milner. Ele conduziu experimentos paralelos sobre o armazenamento da memória em humanos e nos animais. Esses estudos, assim como aqueles desenvolvidos por Daniel Schacter, atualmente na Universidade Harvard, descreveram a biologia de duas categorias principais de memória.

O que usualmente entendemos como memória consciente é chamada, hoje em dia, seguindo a proposição de Squire e Schacter, de memória explícita (ou declarativa). A memória explícita é a recordação consciente de pessoas, lugares, objetos, fatos e eventos - a memória que H. M. havia perdido. A memória inconsciente é chamada atualmente de memória implícita (ou procedural). Essa é a memória que subjaz à habituação, à sensibilização e ao condicionamento clássico, assim como às habilidades motoras e perceptuais, como andar de bicicleta ou dar um saque com uma bolinha de tênis. É essa memória que H. M. havia conservado.

A memória implícita não constitui um sistema de memória único, mas uma série de processos envolvendo diversos sistemas diferentes do cérebro que se alojam nas profundezas do córtex cerebral (figura 4). Por exemplo, a associação de sentimentos (como medo ou felicidade) a eventos ocorridos envolve uma estrutura denominada amígdala. A formação de novos hábitos motores (e talvez cognitivos) envolve o estriado, ao passo que a aprendizagem de novas habilidades motoras e de atividades coordenadas depende do cerebelo. Nos animais mais simples, incluindo os invertebrados, a memória implícita para a habituação, a sensibilização e o condicionamento clássico pode ser armazenada no interior dos próprios caminhos reflexos.

A memória implícita tem quase sempre uma qualidade automática. Ela

é lembrada diretamente durante a execução de uma atividade, sem esforço consciente algum e até mesmo sem consciência alguma de que estamos fazendo uso da memória. Embora as experiências modifiquem nossas habilidades perceptuais e motoras, elas são virtualmente inacessíveis à recordação consciente. Por exemplo, uma vez que uma pessoa aprenda a andar de bicicleta, ela simplesmente o faz. Ela não dá orientações conscientes ao seu corpo: "Agora impulse com o pé direito, agora com o esquerdo ...". Se prestássemos toda essa atenção a cada movimento, provavelmente cairíamos da bicicleta. Quando falamos, não ponderamos sobre o lugar na frase em que devemos colocar o sujeito ou o verbo. Nós o fazemos automaticamente, inconscientemente. Esse é o tipo de aprendizagem reflexa estudado por Pavlov, Thorndike e Skinner.

Muitas experiências de aprendizagem convocam tanto a memória explícita quanto a memória implícita. Na verdade, a repetição constante pode transformar a memória explícita em memória implícita. Aprender a andar de bicicleta, de início, envolve nossa atenção consciente em relação ao nosso corpo e à bicicleta, mas acaba por tornar-se uma atividade motora automática e inconsciente. Filósofos e psicólogos já haviam antecipado a distinção entre memória explícita e memória implícita. Hermann von Helmholtz, o primeiro a medir a velocidade da condução do potencial de ação, pesquisou também a percepção visual. Em 1885, ele mostrou que boa parte do processamento mental para a percepção visual e para a ação ocorre num nível inconsciente. Em 1890, no seu clássico livro *The principles of psychology*, William James expandiu essa ideia, escrevendo capítulos separados sobre o hábito (a ação reflexa, inconsciente e mecânica) e a memória (a percepção consciente do passado). Em 1949, o filósofo britânico Gilbert Ryle formulou a distinção entre saber como (o conhecimento das habilidades) e saber que (o conhecimento dos fatos e eventos). Na verdade, uma premissa central da teoria psicanalítica de Freud, enunciada em 1900 em *A interpretação dos sonhos*, é uma extensão da ideia de Helmholtz de que as experiências são registradas e recordadas não apenas como lembranças conscientes, mas também como lembranças inconscientes. As lembranças inconscientes são em geral inacessíveis à consciência, mas, ainda assim, exercem efeitos poderosos no comportamento.

Por mais que as ideias de Freud fossem interessantes e influentes, muitos cientistas não ficaram convencidos da sua verdade na falta de investigação experimental acerca do modo como o cérebro realmente armazena a informação. O experimento do desenho da estrela conduzido por Milner com o paciente H. M. revelou pela primeira vez a base biológica de uma hipótese psicanalítica. Ao demonstrar que uma pessoa que teve o hipocampo removido (e, portanto, perdeu a capacidade de armazenar lembranças conscientes) pode, apesar disso, recordar-se de uma ação, ela confirmou a teoria freudiana

de que a maioria de nossas ações é inconsciente.

A cada vez que retorno aos artigos de Brenda Milner sobre o paciente H. M., fico novamente impressionado com o grau de esclarecimento que eles produziram em relação ao nosso pensamento sobre a memória. Pierre Flourens, no século XIX e Karl Lashley, nas primeiras décadas do século XX, concebiam o córtex cerebral como uma tigela de mingau, em que todas as regiões eram semelhantes em seu funcionamento. Para eles, a memória não era um processo mental distinto, que pudesse ser estudado isoladamente. Mas, quando outros cientistas começaram a atribuir não apenas os processos cognitivos como também vários processos da memória a diferentes regiões do cérebro, a teoria da ação de massa foi descartada definitivamente.

Assim, em 1957, tendo lido o artigo inicial de Milner e contando com algum entendimento sobre os lugares onde a memória é armazenada no cérebro, comecei a pensar no modo como isso ocorre. Essa se tornou, para mim, a próxima pergunta científica a ser respondida. Ao me instalar no laboratório de Wade Marshall, ela me parecia o desafio ideal. Mais que isso, comecei a considerar que a melhor maneira de tentar respondê-la seria examinando as células envolvidas no armazenamento de memórias explícitas específicas. Eu plantaria minha bandeira a meio caminho entre meus interesses na clínica psicanalítica e na base biológica do funcionamento neuronal, e o faria investigando o território da memória explícita "uma célula por vez".

## 9. Em busca de um sistema ideal para estudar a memória

Anteriormente às descobertas de Brenda Milner, muitos behavioristas e um certo número de psicólogos cognitivistas haviam seguido o exemplo de Freud e Skinner e abandonado a biologia como um guia útil para o estudo da aprendizagem e da memória. Eles não o tinham feito por serem dualistas, como Descartes, mas porque achavam improvável que a biologia viesse a desempenhar um papel importante nos estudos da aprendizagem num futuro próximo. De fato, o trabalho influente de Lashley fez com que a biologia da aprendizagem parecesse essencialmente incompreensível. Em 1950, chegando ao final da sua carreira, ele escreveu: "Ao rever as evidências a respeito da localização do traço mnemônico, sinto às vezes que a conclusão a que devo chegar é de que a *aprendizagem simplesmente não é possível* [grifo meu]".

O trabalho de Milner transformou isso tudo. Suas descobertas de que certas regiões do cérebro são necessárias para algumas formas de memória forneceram a primeira indicação dos locais onde as diferentes memórias são processadas e armazenadas. Mas a pergunta sobre como a memória é armazenada, que permanecia sem resposta, fascinava-me. Embora contasse somente com um preparo rudimentar para investigar isso, eu me sentia ansioso por tentar - e o ambiente no NIH encorajava certo grau de ousadia. Para onde quer que eu olhasse, pesquisas sobre várias questões relativas à medula espinhal, delineadas pela primeira vez por Sherrington, estavam sendo conduzidas no nível celular. Em última análise, os estudos celulares da memória tinham que responder a certas questões-chave. Que mudanças ocorrem no cérebro quando aprendemos? Diferentes tipos de aprendizagem envolvem mudanças diferentes? Quais são os mecanismos bioquímicos do armazenamento da memória? Essas perguntas ficavam girando na minha mente, mas não eram facilmente traduzíveis em experimentos úteis.

Eu desejava começar do ponto onde Milner havia parado. Queria tentar resolver o aspecto mais complexo e interessante da memória - a formação da memória de longo prazo para pessoas, lugares e coisas, cuja falta ela havia observado em H. M. Portanto, eu queria me concentrar no hipocampo, que, como Milner havia demonstrado, era essencial para a formação de novas memórias de longo prazo. Mas minhas ideias sobre como enfrentar a biologia da memória no hipocampo não eram apenas vagas, mas também ingênuas.

Como um primeiro passo, formulei uma pergunta simples: As células nervosas que participam do armazenamento da memória teriam traços característicos facilmente reconhecíveis? As células nervosas do hipocampo - presumivelmente decisivas para o armazenamento da memória - seriam fisiologicamente diferentes dos neurônios motores na medula espinhal, os

únicos outros neurônios bem estudados no sistema nervoso central dos mamíferos? Possivelmente, pensava eu, as propriedades dos neurônios do hipocampo revelariam algo sobre o modo como a memória é registrada.

Eu me sentia encorajado a tentar desenvolver esse estudo, que era bastante exigente do ponto de vista técnico, porque Karl Frank, que trabalhava no laboratório vizinho ao meu, e John Eccles, na Austrália, estavam usando microeletrodos para estudar neurônios motores individuais na medula espinhal de gatos. Esses eletrodos eram idênticos aos que eu havia utilizado para escutar as células do camarão-d'água-doce. Embora o próprio Frank considerasse que o estudo do hipocampo era descomunal e arriscado, ele não me desanimou.

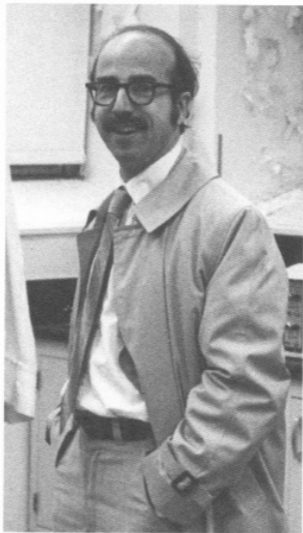
Marshall contava apenas com um laboratório e tinha dois pesquisadores trabalhando nele, Jack Brinley e eu. Jack havia obtido o diploma de médico na Universidade de Michigan e começara a trabalhar num doutorado em biofísica na Universidade Johns Hopkins pouco antes de vir para o NIH. Seu projeto de tese era sobre o movimento dos íons de potássio através da membrana neuronal no sistema nervoso autônomo. Como Wade gostasse do córtex cerebral, Jack mudou um pouco o foco de sua pesquisa e estudou o movimento do potássio no córtex decorrente da depressão alastrante cortical, um processo epiléptico pelo qual Marshall se interessara durante muitos anos. Embora esse fosse um problema perfeitamente satisfatório, não era algo que me cativasse. Jack sentia o mesmo em relação ao hipocampo. Então, fizemos um acordo: dividiríamos o laboratório. Ele o usaria metade do tempo, com meu auxílio, e eu ficaria com a outra metade, contando com a ajuda dele.

Esse arranjo funcionou muito bem até que, repentinamente, Marshall nos impôs a presença de um terceiro pesquisador, Alden Spencer, que havia acabado de se formar na escola de medicina da Universidade do Oregon. A ideia de que agora o laboratório seria compartilhado por três projetos independentes, com cada um de nós dispondo de menos tempo para trabalhar em sua própria pesquisa, fez com que Jack e eu ficassemos apreensivos. Tanto ele como eu tentamos febrilmente convencer Alden a juntar-se aos nossos projetos particulares.

Para minha alegria, não precisei de muito esforço para persuadi-lo a trabalhar comigo no hipocampo. Parte do meu sucesso, que só vim a perceber mais tarde, decorreu do fato de que Alden não considerou, por um momento sequer, a hipótese de trabalhar com Jack, cujo projeto exigia o uso de uma forma radioativa de potássio. Alden era um tanto hipocondríaco e ficou morrendo de medo da radioatividade.

A chegada de Alden provocou uma guinada extremamente favorável na minha pesquisa. Nascido em Portland, no Oregon, Alden era um liberal na melhor tradição do pensamento independente, baseado na moral, e não em considerações políticas estreitas. Seu pai, que era ao mesmo tempo um livre-

pensador e um homem religioso, tinha sido um opositor consciente durante a Primeira Guerra Mundial e fora recrutado para o corpo de não combatentes. Depois da guerra, tinha ingressado na faculdade de teologia na Colúmbia Britânica e servira como pastor de uma pequena igreja durante certo período. Depois disso, estudara matemática e estatística na Universidade Stanford, trabalhando mais tarde como estatístico no serviço público em Oregon.



*Alden Spencer (1931-77), com quem tive o privilégio de colaborar no NIMH de 1958 a 1960 e que depois trabalhou comigo na escola de medicina da Universidade de Nova York e na Universidade Columbia. Alden fez importantes contribuições para o entendimento do hipocampo, da modificação das respostas simples pela aprendizagem e da percepção tátil.*

Alden mudou completamente minha visão limitada sobre a vida fora da costa leste. Ele era muito independente, dono de um pensamento original, de um grande interesse pela música e pelas artes plásticas e também de um

entusiasmo pela vida que tornava sua companhia eletrizante. Tinha percepções intuitivas sobre a maior parte das coisas que experimentava: uma conferência, um concerto, uma partida de tênis. Sua criatividade era copiosa e sua inspiração tão veloz que ele estava sempre expandindo seus interesses em direção a coisas novas. Alden tinha também um considerável talento musical, tendo tocado clarinete na Orquestra Sinfônica de Portland. Sua esposa, Diane, era excelente pianista. Além disso, Alden era extremamente modesto e expressava esses profundos interesses criativos de maneira totalmente despretensiosa. Denise e eu logo nos tornamos grandes amigos de Alden e Diane e costumávamos ir juntos aos concertos semanais de música de câmara da Biblioteca do Congresso, onde o renomado Quarteto de Cordas de Budapeste costumava se apresentar.

Entre seus numerosos talentos, Alden contava com uma excelente habilidade cirúrgica, um bom conhecimento da organização anatômica do cérebro e uma intuição fantástica em relação às questões cientificamente relevantes. Embora não tivesse experiência com a obtenção de registros intracelulares, ele havia feito excelentes pesquisas eletrofisiológicas sobre o cérebro, estudando de que modo os caminhos entre o tálamo e o córtex contribuem para os vários ritmos cerebrais observados nos eletroencefalogramas. Alden era uma grande companhia. Conversávamos sobre ciência o tempo todo e reforçávamos a audácia um do outro. Quando decidíamos que determinado passo era importante - como a tentativa de obter registros de neurônios corticais individuais em cérebros intactos -, não relutávamos em encará-lo, por mais difícil que fosse.

Logo depois de começarmos a trabalhar juntos, conseguimos realizar um primeiro experimento bem-sucedido. Jamais me esquecerei disso. Eu levava a manhã toda e uma parte da tarde para completar a cirurgia que deixava exposto o hipocampo de um gato. No final da tarde, Alden assumiu seu turno e estava fazendo progressos na tentativa de introduzir um eletrodo no hipocampo. Eu estava sentado em frente ao osciloscópio, o instrumento que mostrava os sinais elétricos, e controlava também os estimuladores com os quais poderia ativar os caminhos que levavam ao hipocampo e saíam dele. Como fizera no laboratório de Stanley Crain, conectei o eletrodo a um alto-falante, de maneira que qualquer sinal elétrico que conseguíssemos obter pudesse não somente ser visto, mas também ouvido. Estávamos tentando obter registros das células piramidais, a classe mais importante de neurônios no hipocampo. Essas células recebem e processam a informação que chega até essa estrutura e a enviam até o próximo ponto de retransmissão. Também havíamos instalado uma câmera para fotografar a tela do osciloscópio.

De repente, ouvimos o estrondoso bang! bang! bang! dos potenciais de ação, um som que reconheci imediatamente em razão dos meus experimentos



com o camarão-d'água-doce. Alden havia penetrado uma célula! Rapidamente percebemos que se tratava de uma célula piramidal, porque os axônios desses neurônios formam um feixe num caminho (chamado fórnix) que leva ao exterior do hipocampo, e eu tinha colocado eletrodos nesse caminho. Cada estímulo que eu aplicava eliciava um grande e emocionante potencial de ação. Esse método de estimular o axônio de saída e fazer disparar as células piramidais revelou-se um método poderoso de identificação dessas células. Também conseguimos excitar as células piramidais estimulando o caminho que leva as informações para o interior do hipocampo. Assim, obtivemos uma quantidade extraordinária de informações no período de aproximadamente dez minutos durante o qual registramos os sinais das células piramidais. Fizemos uma filmagem ininterrupta do experimento para garantir que todos os registros, cada um dos potenciais sinápticos e cada um dos potenciais de ação nas células piramidais ficassem registrados.

Alden e eu estávamos eufóricos - tínhamos conseguido obter os primeiros registros de sinais intracelulares da região do cérebro que armazena nossas mais caras memórias! Quase saímos dançando pelo laboratório. O simples fato de conseguir registros bem-sucedidos dessas células durante vários minutos já satisfazia às nossas expectativas mais otimistas. Além disso, nossos dados pareciam fascinantes e até certo ponto diferentes daqueles que Eccles e Frank haviam encontrado nos neurônios motores da medula espinal.

Esse experimento e os que se seguiram depois eram fisicamente exaustivos, durando, muitas vezes; 24 horas. Foi providencial que ambos tivéssemos acabado de concluir o internato médico, no qual trabalhar 24 horas sem intervalo não era algo incomum. Fazíamos três experimentos por semana e usávamos os outros dois dias - quase sempre em tempo parcial, apenas, porque Jack estava usando o laboratório - para analisar os dados, discutir os resultados e simplesmente conversar. Muitos experimentos não tiveram sucesso, mas, por fim, conseguimos desenvolver melhorias técnicas simples que nos permitiam obter registros de alta qualidade uma ou duas vezes por semana.

Aplicando as metodologias poderosas da biologia celular ao hipocampo, Alden e eu conseguimos colher com facilidade alguns resultados científicos que se encontravam a nosso alcance. Para começar, descobrimos que, ao contrário dos neurônios motores, há uma classe dos neurônios do hipocampo que dispara espontaneamente, mesmo sem receber instruções dos neurônios sensoriais ou de outros neurônios. Mais interessante ainda, descobrimos que os potenciais de ação nas células piramidais do hipocampo se originam somente na base do axônio, no ponto em que este emerge do corpo da célula. Tínhamos boas evidências para sugerir que os potenciais de ação nas células piramidais do hipocampo podem também começar nos dendritos e ser iniciados em

resposta à estimulação do caminho perforante, uma importante entrada sináptica direta que começa numa parte do córtex chamada de córtex entorrinal e chega até as células piramidais.

Essa descoberta revelou-se importante. Até aquele momento, a maioria dos neurocientistas, incluindo Dominick Purpura e Harry Grundfest, acreditava que os dendritos não podiam ser estimulados e, portanto, não podiam gerar potenciais de ação. Willifred Rall, um importante teórico e construtor de modelos no NIH, havia desenvolvido um modelo matemático mostrando como os dendritos dos neurônios motores funcionam. Esse modelo baseava-se no pressuposto fundamental de que a membrana celular dos dendritos é passiva: ela não contém canais de sódio voltagem-dependentes e, portanto, não pode sustentar um potencial de ação. Os sinais intracelulares que registramos eram a primeira demonstração do contrário, e nossa descoberta, posteriormente, revelou-se um princípio geral do funcionamento neuronal.

Nosso êxito técnico e as descobertas intrigantes a que chegamos produziram elogios abundantes e um encorajamento entusiástico por parte de nossos colegas mais velhos no NIH. John Eccles, que despontava como o mais importante fisiologista celular no estudo do cérebro dos mamíferos, veio encontrar-se conosco quando visitou o NIH e foi generoso em seus comentários. Ele nos convidou para nos juntarmos a ele na Austrália e continuarmos nosso trabalho sobre o hipocampo, uma oferta que só recusamos depois de muita hesitação. Wade Marshall pediu-me que apresentasse um seminário no NIMH, resumindo os resultados que Alden e eu havíamos obtido. Nesse seminário, minha apresentação foi calorosamente recebida por um auditório lotado. Mas, mesmo em nossos momentos mais inebriantes, Alden e eu não deixávamos de levar em conta que nossa história era uma história típica no NIH. Ali, os pesquisadores jovens e inexperientes contavam com a oportunidade de tentar coisas novas por sua própria conta, sabendo que, quaisquer que fossem seus resultados, os profissionais experientes estariam disponíveis para oferecer ajuda.

No entanto, nem tudo foi um mar de rosas. Logo após minha chegada, outro jovem cientista, Felix Strumwasser, veio trabalhar num laboratório vizinho. Diferentemente dos demais jovens pesquisadores que eram meus colegas, Felix já tinha um doutorado em neurofisiologia pela Universidade da Califórnia, em Los Angeles. Enquanto a maioria de nós contava com conhecimentos relativamente limitados sobre a neurociência, Felix tinha uma formação excelente. Tornamo-nos bons amigos e costumávamos jantar na casa um do outro. Aprendi muito com ele. De fato, nas minhas conversas com Felix, aguicei meu pensamento a respeito do modo de enfrentar os estudos neurobiológicos sobre a aprendizagem. Ele também me fez pensar sobre o hipotálamo, uma região do cérebro envolvida na expressão emocional e nas

secreções hormonais. O hipotálamo estava assumindo uma importância cada vez maior nas discussões clínicas sobre o tratamento do estresse e da depressão.

Senti-me, portanto, surpreso e magoado quando, no dia seguinte ao meu seminário sobre a pesquisa com Alden, Felix parou de falar comigo. Eu não conseguia entender o que havia acontecido. Apenas com o passar do tempo pude compreender que a ciência não envolve simplesmente a paixão pelas ideias, mas também a ambição e os conflitos entre pessoas em diferentes estágios de suas carreiras. Muitos anos mais tarde, Felix tornou-se meu amigo de novo e explicou-me que se sentira mortificado ao ver que dois cientistas relativamente inexperientes - incompetentes, aos olhos dele - tinham sido capazes de produzir resultados experimentais interessantes e importantes.

Quando a poeira da nossa sorte de principiantes começou a se dissipar, Alden e eu nos demos conta de que, por mais fascinantes que fossem nossos resultados, eles nos levavam em direções não relacionadas à memória. Na verdade, havíamos descoberto que as propriedades dos neurônios do hipocampo não eram suficientemente diferentes daquelas dos neurônios motores da medula espinhal para explicar a capacidade do hipocampo de armazenar as memórias. Foi preciso um ano para que compreendêssemos aquilo que era óbvio desde o início: os mecanismos celulares da aprendizagem e da memória não residem nas propriedades especiais do neurônio em si, mas nas suas conexões com as outras células no circuito neuronal do qual faz parte. À medida que aprendíamos, por meio de leituras e de discussões um com o outro, a pensar mais profundamente nos mecanismos biológicos da aprendizagem e da memória, íamos chegando à conclusão de que o papel do hipocampo na memória deve resultar de outra coisa, talvez da natureza da informação recebida por ele, da forma como suas células estão interconectadas e do modo como essa circuitaria e também a informação que ela transmite são afetadas pela aprendizagem.

Essa modificação em nosso raciocínio levou a uma mudança em nosso método experimental. Para entender de que forma a circuitaria neural do hipocampo afeta o armazenamento da memória, precisávamos saber como a informação sensorial chega ao hipocampo, o que acontece com ela ao chegar ali e para onde ela se dirige ao sair dele. Esse era um desafio formidável. Naquela época, não se sabia praticamente nada sobre o modo como os estímulos sensoriais atingem o hipocampo ou sobre a forma como este envia informações a outras áreas do cérebro.

Assim, realizamos uma série de experimentos para examinar de que maneira diferentes estímulos sensoriais - táteis, auditivos e visuais - afetam o padrão de disparo dos neurônios piramidais do hipocampo. Observamos apenas respostas ocasionais e demoradas - nada que se comparasse às

respostas rápidas descritas por outros investigadores dos caminhos neurais dos córtices somatossensorial, auditivo e visual. Numa tentativa final de entender de que modo o hipocampo poderia participar do armazenamento da memória, exploramos as propriedades das sinapses que os axônios provenientes do caminho perforante formam com as células nervosas no hipocampo. Estimulamos esses axônios repetidamente a uma frequência de dez impulsos por segundo e verificamos um aumento na força sináptica que durava aproximadamente dez a quinze segundos. Então, nós os estimulamos a uma frequência de sessenta a cem impulsos por segundo e produzimos uma crise epiléptica. Esses eram, com certeza, resultados interessantes, mas não eram aquilo que estávamos procurando!

No momento em que adquirimos mais familiaridade com o hipocampo, compreendemos que descobrir como suas redes neurais processam a informação aprendida e como a aprendizagem e o armazenamento da memória modificam essas redes era uma tarefa extraordinariamente difícil, que demandaria um tempo muito longo.

Inicialmente, eu me sentia atraído pelo hipocampo em virtude do meu interesse pela psicanálise, que me induzia a tentar dar conta da biologia da memória na sua forma mais complexa e intrigante. Mas ficou claro para mim que a estratégia reducionista utilizada por Hodgkin, Katz e Kuffler para estudar o potencial de ação e a transmissão sináptica também se aplicava à pesquisa sobre a aprendizagem. Para avançar, por pouco que fosse, no entendimento de como ocorre o armazenamento da memória, seria desejável, ao menos no início, estudar o caso mais simples possível num animal que tivesse o sistema nervoso mais simples possível, de forma que eu conseguisse rastrear o fluxo da informação desde o input sensorial até o output motor. Em consequência disso, comecei a buscar um animal experimental - talvez um invertebrado, como um verme, um mosquito ou um caracol - cujos comportamentos simples, mas modificáveis, fossem controlados por circuitos neuronais simples compostos de um pequeno número de células nervosas.

Mas que animal? Nesse ponto, Alden e eu pensávamos em caminhos intelectuais diferentes. Ele estava comprometido com a neurofisiologia dos mamíferos e queria continuar a estudar o cérebro desses animais. Considerava que, embora os invertebrados fossem instrutivos, tinham uma organização cerebral tão essencialmente diferente daquela dos animais vertebrados que ele não tinha o desejo de trabalhar com eles. Além disso, os componentes do cérebro vertebrado já se encontravam bem descritos. As soluções biológicas que se mostrassem válidas para o restante do reino animal seriam dignas do seu interesse e admiração, mas ele não tinha a intenção de investir nelas, a menos que se revelassem verdadeiras em relação ao cérebro vertebrado. Assim, Alden voltou-se para um dos subsistemas simples da medula espinhal

do gato e examinou os reflexos espinhais, que são modificados pela aprendizagem. Ao longo dos cinco anos seguintes, ele fez importantes contribuições a essa área de pesquisa, em colaboração com o psicólogo Richard Thompson. No entanto, mesmo os circuitos reflexos relativamente simples na medula espinhal mostraram-se complexos demais para uma análise celular detalhada da aprendizagem, e, por volta de 1965, Alden havia deixado o estudo da medula espinhal e da aprendizagem e se concentrara em outras áreas de pesquisa.

Embora isso significasse nadar contra a corrente em relação ao pensamento da época, eu ansiava por uma abordagem reducionista, mais radical, da biologia da aprendizagem e do armazenamento da memória. Estava convencido de que a base biológica da aprendizagem deveria ser estudada primeiramente no nível da célula individual e, além disso, que era mais provável que essa abordagem tivesse sucesso se ela fosse direcionada para o comportamento mais simples possível de um animal simples. Muitos anos mais tarde, Sydney Brenner, um pioneiro da genética molecular que introduziu o verme *Caenorhabditis elegans* na biologia, escreveu:

*O que é preciso fazer é descobrir o melhor sistema para resolver experimentalmente o problema, e, contanto que ele seja suficientemente geral, a solução será encontrada ali.*

A escolha de um objeto experimental continua a ser uma das coisas mais importantes a fazer em biologia e penso que esse é um dos grandes caminhos para um trabalho inovador. [...] A diversidade no mundo vivo é tão grande, e, uma vez que tudo está relacionado de alguma maneira, devemos tratar de encontrar a melhor escolha.

Nas décadas de 1950 e 1960, no entanto, a maioria dos biólogos compartilhava da relutância de Alden em aplicar uma estratégia estritamente reducionista ao estudo do comportamento, pois acreditava-se que isso não teria relevância alguma para o comportamento humano. Os humanos têm capacidades que não são observadas nos animais mais simples, e os biólogos acreditavam que a organização funcional do cérebro humano tinha necessariamente que se mostrar bastante diferente daquela dos animais mais simples. Embora esse ponto de vista contenha alguma verdade, parecia-me que ele negligenciava o fato - amplamente demonstrado no campo de trabalho dos etologistas como Konrad Lorenz, Niko Tinbergen e Karl von Frisch - de que certas formas elementares de aprendizagem são comuns a todos os animais. No meu modo de ver, parecia provável que no curso da evolução os humanos tivessem conservado alguns dos mecanismos celulares da aprendizagem e da memória encontrados nos animais mais simples.

Como seria de esperar, fui desencorajado a adotar essa estratégia de pesquisa por um bom número de neurobiólogos mais experientes, incluindo Eccles. A preocupação dele refletia em parte a hierarquia dos problemas de pesquisa aceitáveis na neurobiologia daquela época. Embora alguns cientistas estivessem estudando o comportamento nos invertebrados, esse trabalho não era considerado importante - na realidade, ele era amplamente ignorado - pela maioria das pessoas que trabalhavam no cérebro mamífero. Eu ficava ainda mais preocupado com a descrença, mesmo por parte de psicólogos e psicanalistas esclarecidos, de que alguma coisa de interessante sobre os processos mentais superiores, como a aprendizagem e a memória, pudesse ser encontrada por meio do estudo das células nervosas individuais - especialmente das células de um invertebrado. Entretanto, eu fizera minha escolha. A única dúvida que subsistia era em relação à espécie de animal invertebrado que melhor serviria ao estudo celular da aprendizagem e da memória.

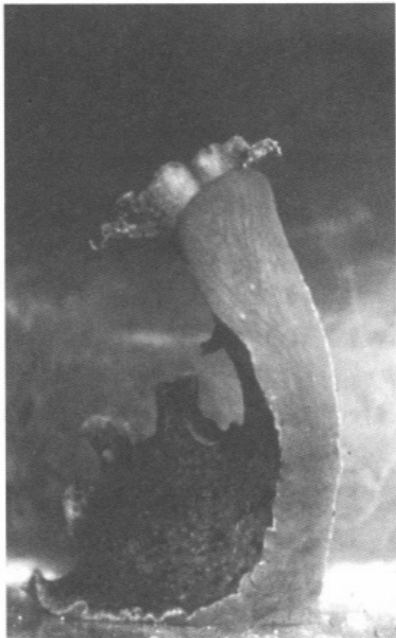
Além de ser um bom lugar para a realização de pesquisas, o NIH era também um lugar excelente para aprender sobre os novos desenvolvimentos em biologia. Todo ano, boa parte dos pesquisadores de primeira linha que estudam o cérebro visitam o campus do NIH. Isso me deu a oportunidade de falar com muitas pessoas e de assistir a seminários nos quais pude conhecer as vantagens experimentais de diversos animais invertebrados, como o camarão-d'água-doce, a lagosta, as abelhas melíferas, os mosquitos, as lesmas terrestres e o verme nematódeo *Ascaris*.

Eu me lembrava com nitidez da descrição de Kuffler sobre as vantagens do neurônio sensorial do camarão-d'água-doce para o estudo das propriedades dos dendritos. Descartei esse crustáceo porque, embora seus poucos axônios tenham dimensões avantajadas, os corpos celulares de seus neurônios não são muito grandes. Eu procurava um animal com um reflexo simples que pudesse ser modificado pela aprendizagem e que fosse controlado por um pequeno número de células nervosas de grandes dimensões, cujo caminho desde o input até o output pudesse ser identificado. Desse modo, eu poderia relacionar as mudanças no reflexo às mudanças nas células.

Depois de ponderar cuidadosamente durante cerca de seis meses, decidi que o animal adequado aos meus estudos era a lesma-marinha gigante *Aplysia*. Eu tinha assistido a duas conferências sobre esse invertebrado que haviam me impressionado fortemente, uma delas apresentada por Angelique Arvanitaki-Chalazontis, competente e experiente pesquisadora que havia descoberto a utilidade da *Aplysia* para o estudo das características sinalizadoras das células nervosas, e a outra por Ladislav Tauc, um pesquisador mais jovem que trouxe uma nova perspectiva biofísica para o estudo do funcionamento das células nervosas.

A *Aplysia* foi mencionada pela primeira vez por Plínio, o Velho, em seu estudo enciclopédico *Historia naturalis*, escrito durante o século I d. C. Foi mencionada novamente por Galeno, no século II. Esses estudiosos antigos a chamavam de *lepus marinus*, ou lebre-do-mar, porque ela se assemelha a um coelho quando se encontra parada e contraída. Ao começar a examinar a *Aplysia*, descobri, como outros tinham feito antes de mim, que ela libera quantidades copiosas de tinta púrpura quando perturbada. Pensou-se, equivocadamente, que essa tinta fosse a púrpura real, usada para tingir a barra nas togas dos imperadores romanos. (A púrpura real é na verdade secretada pelo molusco *Murex*). A tendência da *Aplysia* a liberar essa tinta com tanta profusão levou alguns naturalistas antigos a considerá-la sagrada.

A espécie americana de *Aplysia* que vive na costa da Califórnia (*A. californica*) e que estudei durante a maior parte da minha carreira tem mais de trinta centímetros de comprimento e chega a pesar vários quilos. Ela assume a coloração vermelho-amarronzada da alga marinha de que se alimenta. É um animal grande, orgulhoso, cativante e, é claro, muito inteligente - exatamente o tipo de animal que se escolheria para os estudos de aprendizagem!



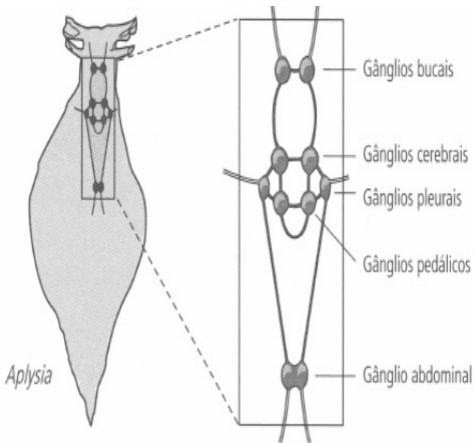
*Aplysia californica*: a lesma-marinha gigante.

O que atraiu minha atenção não foi a história natural da *Aplysia* e tampouco sua beleza física, mas uma série de outras características descritas por Arvanitaki-Chalazonitis e Tauc em suas conferências sobre as espécies europeias (*A. depilans*). Eles enfatizaram que o cérebro da *Aplysia* tem aproximadamente 20 mil células, um número pequeno se comparado ao do cérebro mamífero, que tem cerca de 100 bilhões de células. A maior parte



dessas células situa-se em nove agrupamentos, ou gânglios (figura 1). Levando em conta que se acreditava que os gânglios individuais controlassem várias respostas reflexas simples, pareceu-me provável que o número de células envolvidas com um único comportamento simples fosse pequeno. Além do mais, algumas das células da *Aplysia* são as maiores do reino animal, facilitando a tarefa de inserir nelas microeletrodos para registrar sua atividade elétrica. As células piramidais do hipocampo do gato, cuja atividade Alden e eu havíamos registrado, estão entre as maiores células nervosas no cérebro mamífero, embora tenham apenas vinte micrômetros de diâmetro (1/1250 de uma polegada) e possam ser vistas somente com um microscópio de alta potência. Algumas células do sistema nervoso da *Aplysia* têm cinquenta vezes esse tamanho e podem ser vistas a olho nu.

Arvanitaki-Chalazonitis havia descoberto que algumas células nervosas na *Aplysia* se prestam excepcionalmente bem à identificação - ou seja, as mesmas células podem ser facilmente reconhecíveis ao microscópio em cada um dos indivíduos dessa espécie. Com o tempo, percebi que o mesmo se dá em relação à maioria das outras células no seu sistema nervoso, elevando a probabilidade de se conseguir mapear integralmente a circuitaria neural que controla um comportamento. Como se verificou mais tarde, a circuitaria que controla os reflexos mais elementares da *Aplysia* é bastante simples. Além disso, como descobri depois, a estimulação de um único neurônio quase sempre produzia um grande potencial sináptico nas suas células-alvo, um sinal e uma medida claros da força da conexão sináptica entre as duas células. Esses grandes potenciais sinápticos tornavam possível mapear as conexões neurais célula por célula, e finalmente me permitiram formular pela primeira vez o diagrama elétrico exato de um comportamento.



*Figura 1. O cérebro da Aplysia é muito simples. Ele tem 20 mil neurônios que se agrupam em nove aglomerados separados, ou gânglios. Uma vez que cada gânglio contém um número pequeno de células, os pesquisadores conseguem isolar comportamentos simples que são controlados por esse gânglio. Isso possibilita que eles estudem as modificações sofridas por células particulares quando um comportamento é modificado pela aprendizagem.*

Muitos anos mais tarde, Chip Quinn, um dos primeiros cientistas a realizar estudos genéticos da aprendizagem nas moscas-das-frutas, afirmou que o animal experimental ideal para os estudos biológicos da aprendizagem deveria ter "não mais que três genes, ser capaz de tocar violoncelo ou pelo menos recitar em grego clássico e aprender a realizar essas tarefas com um sistema nervoso contendo somente dez neurônios, grandes, de cores diferentes e, portanto, facilmente reconhecíveis". Muitas vezes me ocorreu que a *Aplysia* se ajusta surpreendentemente bem a esses critérios.

Quando tomei a decisão de trabalhar com a *Aplysia*, nunca havia dissecado essa lesma ou registrado a atividade elétrica de seus neurônios. Além do mais, ninguém nos Estados Unidos trabalhava com esse animal. As únicas duas pessoas que estavam estudando a *Aplysia* em 1959 eram Tauc e Arvanitaki-Chalazonitis. Os dois estavam na França, Tauc em Paris e Arvanitaki-Chalazonitis em Marselha. Denise, a parisiense chauvinista de sempre, achou que Paris seria a melhor escolha. Morar em Marselha, ela me disse, seria como morar em Albany em vez de em Nova York. Desse modo, decidi-me por Tauc. Antes de deixar o NIH em maio de 1960, fui visitá-lo e combinamos que eu iria trabalhar com ele em setembro de 1962, tão logo tivesse concluído minha residência em psiquiatria na escola de medicina de Harvard.

Ao deixar o NIH em junho de 1960, senti uma profunda tristeza, semelhante à que havia experimentado ao me formar na Erasmus Hall High School. Eu chegara ali como principiante e saí como cientista, ainda que limitado. No NIH eu havia passado das palavras à ação. Descobri que gostava disso e que tinha certo êxito nas minhas tentativas. Mas estava genuinamente surpreso com meu sucesso. Por muito tempo, senti que ele se devia ao puro acaso, à minha boa sorte, à colaboração agradável e produtiva com Alden, ao generoso apoio psicológico de Wade Marshall e à cultura científica orientada para os jovens que era praticada no NIH. Eu havia tido algumas ideias que se mostraram proveitosas, mas atribuí-as à minha sorte de principiante. Sentia muito medo de que minhas ideias pudessem se esgotar e que minha carreira como cientista tivesse vida curta.

Essa insegurança quanto à minha capacidade de produzir novas ideias era ainda mais agravada pelo fato de que John Eccles e outros cientistas experientes por quem eu nutria um grande respeito consideravam que eu estava cometendo um erro grave ao abandonar meus primeiros passos altamente promissores no estudo do hipocampo mamífero e começar de novo com um invertebrado cujo comportamento ainda não fora bem estudado. Mas três fatores me fizeram seguir adiante. Em primeiro lugar, o princípio de Kuffler e Grundfest em relação à pesquisa biológica: para cada problema biológico existe um organismo apropriado no qual estudá-lo. Segundo, eu agora era biólogo celular. Queria pensar no modo como as células funcionam durante a aprendizagem e dedicar meu tempo a ler, pensar e discutir ideias com outros pesquisadores. Não queria passar horas e horas realizando os mesmos experimentos, como Alden e eu havíamos feito com o hipocampo, apenas para descobrir, ocasionalmente, uma célula adequada para se estudar. Agradava-me a ideia de trabalhar com as células grandes e, apesar dos riscos envolvidos,

estava convencido de que a *Aplysia* era a escolha certa e de que eu dispunha dos instrumentos apropriados para estudar o comportamento nesse animal de maneira eficaz.

Finalmente, havia aprendido uma coisa ao me casar com Denise. Eu me sentira relutante e temeroso em relação ao casamento, mesmo com ela, a quem amava muito mais do que a qualquer outra mulher com quem algum dia pensei em me casar. Mas Denise estava confiante de que daria certo, de modo que simplesmente acreditei e fui em frente. Aprendi com essa experiência que há muitas situações em que não podemos tomar decisões puramente com base nos fatos - porque os fatos são quase sempre insuficientes. No final das contas, temos que confiar em nosso inconsciente, em nossos instintos, em nosso anseio criativo. Foi o que fiz novamente ao escolher a *Aplysia*.

## 10. Análogos neurais da aprendizagem

Depois de visitarmos brevemente Ladislav Tauc em Paris, Denise e eu fomos a Viena, em maio de 1960, para que eu pudesse mostrar a ela a cidade onde nasci. Era a primeira vez que voltava a Viena desde minha partida, em abril de 1939. Passeamos a pé pela elegante Ringstrasse, o importante bulevar onde ficam muitos dos principais edifícios públicos da cidade, como a Ópera, a universidade e o Parlamento. Saboreamos nossa visita ao Kunsthistorisches Museum, uma construção opulenta em estilo barroco, com sua elegante escada em mármore e uma coleção de arte magnífica, formada originalmente pela família real dos Habsburgo. Um dos pontos altos desse museu formidável é uma sala contendo os quadros das estações do ano pintados por Pieter Bruegel, o Velho. Visitamos o Oberes Belvedere e desfrutamos da melhor coleção do mundo de expressionistas austríacos - Klimt, Kokoschka e Schiele, os três pintores modernos cujas imagens ficaram indelevelmente marcadas na memória da maioria dos amantes da arte vienense da minha geração.

Mais importante que tudo isso, fomos ao apartamento na Severingasse 8, onde eu havia morado com minha família. Nós o encontramos ocupado por uma jovem e seu marido. Ela permitiu que entrássemos e dêssemos uma olhada. Muito embora o apartamento ainda pertencesse legalmente à minha família, uma vez que jamais o vendemos, fiquei constrangido em impor nossa presença a essa moça tão gentil. Ficamos ali por um tempo brevíssimo, mas longo o suficiente para que eu me surpreendesse com o tamanho diminuto do apartamento. Eu me recordava de que o espaço era bastante reduzido – a sala de estar e a sala de jantar onde eu pilotara meu lustroso carrinho azul de controle remoto no dia do meu aniversário, tantos anos antes –, mas fiquei espantado ao ver o quanto ele era realmente pequeno. Não é incomum que a distorção da memória nos pregue esse tipo de peça. Depois disso, caminhamos até a Schulgasse para visitar minha escola primária, e descobrimos que no seu lugar havia agora uma repartição do governo. A caminhada, que minha lembrança fazia supor ser bastante longa, não levou mais do que cinco minutos. Era tão curta quanto a distância até Kutschkergasse, onde ficava a loja do meu pai.

Parados do outro lado da rua, eu estava mostrando a loja a Denise quando surgiu um senhor que eu não conhecia e disse: “Você deve ser filho de Hermann Kandell!”.

Fiquei emudecido. Perguntei-lhe como chegara a essa conclusão, já que meu pai jamais voltou a Viena e eu havia partido ainda criança. Ele se identificou, contando-nos que morava a três casas dali, e então disse simplesmente: “Você se parece muito com ele”. Nem eu nem ele tivemos coragem de falar sobre os anos que haviam se passado desde então - e, olhando

para trás, lamento não tê-lo feito.

Fiquei muito comovido com a visita. Denise se mostrou interessada pela cidade, mas mais tarde me revelou que, não fosse pela minha fascinação profunda e duradoura por Viena, ela a teria achado sem graça se comparada a Paris. Seu comentário me fez lembrar de uma noite, logo que nos conhecemos, quando Denise me convidou para jantar na casa de sua mãe. Naquela noite, estava presente também sua autoritária tia Sonia, uma mulher grandalhona, intelectualmente poderosa e ligeiramente arrogante que trabalhava na Organização das Nações Unidas e que tinha sido secretária do Partido Socialista na França antes da Segunda Guerra Mundial.

Quando nos sentamos para tomar um aperitivo antes do jantar, ela virou-se inquisitivamente para mim e perguntou, com seu acentuado sotaque francês: “Onde você nasceu?”.

“Em Viena”, respondi.

Sem perder a expressão condescendente que mantinha o tempo todo, ela deu um pequeno sorriso forçado e disse: “Que simpático. Costumávamos chamá-la de pequena Paris”.

Muitos anos mais tarde, meu amigo Richard Axel, que me apresentou a biologia molecular, preparava-se para sua primeira viagem a Viena. Antes que eu pudesse informá-lo sobre as virtudes da cidade, um de seus amigos transmitiu a ele sua opinião sobre Viena: “É a Filadélfia da Europa”.

*Para mim, nenhuma dessas pessoas chegou realmente a entender Viena, com sua grandiosidade perdida, sua beleza duradoura, sua complacência atual e seu antissemitismo latente.*

Ao retornar de Viena, comecei minha residência em psiquiatria no Massachusetts Mental Health Center, da escola de medicina de Harvard. Na realidade, tinha me comprometido a iniciá-la um ano antes, mas, como o trabalho com o hipocampo estivesse correndo tão bem, eu escrevera a Jack Ewalt, diretor do centro de saúde mental e professor de psiquiatria da escola, perguntando se seria possível estender minha permanência no NHI por mais um ano. Ele respondeu imediatamente que eu deveria ficar o tempo que julgasse necessário. Aquele terceiro ano no NHI mostrou-se decisivo, não apenas para meu trabalho em colaboração com Alden, mas também para meu amadurecimento como cientista.

Tendo em mente esse primeiro contato e uma troca subsequente de cartas cordiais, fui visitar Ewalt assim que cheguei. Perguntei-lhe se seria possível contar com um pequeno espaço e recursos modestos para montar um laboratório. Subitamente, a atmosfera se transformou. Foi como se eu estivesse

conversando com uma pessoa totalmente diferente. Ele olhou para mim e então apontou para a pilha de currículos de outros 22 jovens médicos que estavam para começar a residência e vociferou: “Quem você pensa que é? O que o faz pensar que é melhor do que qualquer uma dessas outras pessoas?”.

Fiquei totalmente surpreso com o conteúdo de seus comentários, e mais ainda com o tom deles. Em todos os meus anos como aluno em Harvard e como estudante de medicina na Universidade de Nova York nenhum dos meus professores jamais havia falado comigo daquela maneira. Assegurei a ele que não tinha nenhuma ilusão a respeito das minhas qualificações clínicas, comparadas às dos meus pares, mas que tinha, sim, três anos de experiência em pesquisa, que não desejava deixar inativos. Ewalt ordenou que eu fosse para o ambulatório e cuidasse dos pacientes.

Saí de seu escritório confuso e deprimido e, por um breve momento, considerei a ideia de mudar para o programa de residência do Boston Veterans Administration Hospital. Jerry Lettvin, um amigo neurobiólogo a quem descrevi minha conversa com Ewalt, recomendou-me enfaticamente que o fizesse, dizendo: “Trabalhar no Massachusetts Mental Health Center é como nadar num redemoinho. É impossível mudar as coisas ou fazer algum progresso”. No entanto, em razão da excelente reputação do seu programa de residência, decidi engolir meu orgulho e ficar.

Foi uma decisão sábia. Alguns dias depois, fui até a escola de medicina e discuti minha situação com Elwood Henneman, um professor de fisiologia, que me ofereceu espaço em seu laboratório. Depois de algumas semanas, ele me procurou e disse que ficara sabendo através de seus colegas da escola de medicina, referindo-se a Henneman e Stephen Kuffler, que eu era uma boa pessoa em quem investir. “Do que você precisa?”, perguntou, “Como posso ajudá-lo?”. Ele então disponibilizou todos os recursos necessários à continuação da minha pesquisa no laboratório de Henneman durante os dois anos do programa de residência.

A residência acabou por se revelar ao mesmo tempo estimulante e um tanto decepcionante. Meus colegas formavam um grupo talentoso e permanecemos amigos ao longo dos anos. Muitos deles vieram a ter carreiras importantes em psiquiatria acadêmica. O grupo incluía Judy Livant Rappaport, que se tornou uma influente pesquisadora dos transtornos mentais infantis, Paul Wender, pioneiro nos estudos genéticos modernos no campo da esquizofrenia, Joseph Schildkraut, criador do primeiro modelo biológico da depressão, George Valliant, que ajudou a delinear alguns dos fatores que predispõem as pessoas a doenças físicas e mentais, Alan Hobson e Ernst Hartmann, que fizeram valiosas contribuições ao estudo do sono, e Tony Kris (irmão de Anna), renomado psicanalista e autor de um livro importante sobre a natureza da transferência.

A supervisão clínica era extraordinária, embora um pouco estreita em seu

escopo. No primeiro ano, tratamos pacientes que necessitavam de hospitalização, alguns dos quais sofriam de esquizofrenia. Cuidávamos apenas de um número limitado de casos e tínhamos a rara oportunidade de trabalhar intensivamente com esses pacientes graves, atendendo-os em sessões de psicoterapia com a duração de uma hora, duas ou até mesmo três vezes por semana. Embora não conseguíssemos realmente produzir melhoras no seu funcionamento mental, aprendemos muito sobre a esquizofrenia e sobre as doenças depressivas, simplesmente ouvindo esses pacientes. Elvin Semrad, o diretor dos serviços clínicos, e muitos de nossos supervisores eram fortemente orientados em direção à teoria e à prática psicanalíticas. Poucos deles pensavam em termos biológicos, poucos tinham familiaridade com a psicofarmacologia e a maioria desencorajava nosso estudo da literatura psiquiátrica ou mesmo da literatura psicanalítica, por considerar que devíamos aprender com nossos pacientes e não com nossos livros. “Escute o paciente, não a literatura” era o lema pedagógico prevalente.

Até certo ponto eles tinham razão. Nossos pacientes nos ensinavam muita coisa sobre os aspectos clínicos e dinâmicos das doenças mentais severas. Aprendemos, acima de tudo, a escutar muito atentamente e de maneira inteligente aquilo que nossos pacientes nos diziam sobre si mesmos e sobre suas vidas. Mais importante que tudo, aprendemos a respeitar os pacientes como indivíduos com recursos diferentes e problemas distintos.

Mas não aprendemos quase nada sobre os fundamentos do diagnóstico ou sobre as bases biológicas dos transtornos psiquiátricos. Recebemos apenas uma introdução rudimentar ao uso das drogas no tratamento das doenças mentais. Na verdade, éramos quase sempre desencorajados a empregar drogas no tratamento, porque Semrad e nossos supervisores temiam que isso pudesse interferir na psicoterapia.

Em resposta a esse ponto fraco do programa, os outros residentes e eu organizamos um grupo de discussão em psiquiatria descritiva que se reunia uma vez por mês na casa que Kris e Hartmann dividiam. Apresentei um artigo sobre um grupo de distúrbios mentais agudos denominados amências, que ocorriam em seguida a traumas craneoencefálicos e intoxicações químicas. Em alguns desses distúrbios, como a alucinação alcoólica aguda, os pacientes sofrem de uma psicose que se assemelha à esquizofrenia, mas é completamente reversível à medida que passa o efeito do álcool. Meu argumento era que uma reação psicótica não é exclusiva da esquizofrenia, mas pode ser a consequência de diversos distúrbios.

Antes de nossa chegada, o centro de doenças mentais quase nunca tinha convidado conferencistas de fora para falar aos residentes ou aos membros da faculdade. Em grande medida, isso era um reflexo da autoconfiança presunçosa de Harvard e de Boston, representada com perfeição pela lenda da matriarca



nascida em Boston que, quando lhe perguntaram sobre suas viagens, respondeu: “Por que eu deveria viajar? Eu já estou aqui”.

Kris, Schildkraut e eu demos início a um ciclo de encontros acadêmicos, conferências que reuniam todos os pesquisadores e médicos do hospital e também pessoas importantes de outras instituições. Durante minha permanência no NHI, eu ficara fascinado com uma conferência em que Seymour Kety, o antigo diretor interno do National Institute of Mental Health e o responsável pela contratação de Wade Marshall, fez uma revisão das contribuições dos genes para a esquizofrenia. Considerei que esse tema deveria ser o pontapé inicial de nossa série de conferências. Mas em 1961 não consegui encontrar um único psiquiatra em toda a cidade de Boston que soubesse alguma coisa sobre a relação entre a genética e as doenças mentais. Acabei descobrindo que Ernst Mayr, o grande biólogo evolucionista de Harvard, tinha sido amigo do falecido Franz Kallman, um pioneiro na genética da esquizofrenia. Mayr aceitou generosamente nosso convite e deu duas conferências esplêndidas sobre a genética das doenças mentais.

Eu entrara na faculdade de medicina convencido de que a psicanálise tinha um futuro promissor. Agora, tendo passado pela experiência no NHI, começara a me questionar sobre minha decisão de me tornar psicanalista. Também sentia falta de trabalhar no laboratório. Ansiava por novos dados e me sentia sedento por novos achados que pudesse discutir com outros cientistas. Mas, acima de tudo, eu questionava o emprego da psicanálise no tratamento da esquizofrenia, um campo em relação ao qual o próprio Freud não se mostrava muito otimista.

Naqueles tempos, os residentes não trabalhavam muito duro: das oito e meia da manhã às cinco da tarde, com algumas poucas mudanças para os turnos da noite ou dos finais de semana. Consequentemente, pude levar adiante uma ideia sugerida pela primeira vez por Felix Strumwasser: estudar as células neuroendócrinas do hipotálamo. Essas são células atípicas e relativamente raras no cérebro. Elas se parecem com os neurônios, mas, em vez de emitir sinais para outras células diretamente por meio das conexões sinápticas, elas liberam hormônios na corrente sanguínea. Essas células pareciam particularmente interessantes para mim porque algumas pesquisas sugeriam que as células neuroendócrinas do hipotálamo são afetadas nas principais doenças depressivas. Eu havia descoberto que o peixe-vermelho tem células neuroendócrinas de grandes dimensões e, durante meu tempo livre, realizei uma série de experimentos mostrando que elas geram potenciais de ação e recebem sinais sinápticos de outras células nervosas, do mesmo modo como fazem os neurônios comuns. Denise ajudou-me a instalar o tanque para os peixes e, com um pano de prato velho e um cabide de arame, confeccionou uma ótima rede para que eu pudesse apanhá-los.

Esses estudos forneceram evidências diretas de que as células

neuroendócrinas que liberam hormônios funcionam tanto como células endócrinas quanto como células nervosas. Elas têm toda a capacidade sinalizadora complexa das células nervosas. Os estudos foram bem recebidos, pois haviam demonstrado algo novo. Mais importante para mim, eu os havia realizado completamente sozinho, numa sala dos fundos do laboratório de Henneman, trabalhando em horários extras, quando as outras pessoas não estavam lá. Depois de concluir esses estudos, comecei a me sentir mais seguro em relação à minha competência. Mas a mudança do estudo sobre o hipocampo para um projeto com as células neuroendócrinas não foi algo extraordinariamente original para mim. Em grande medida, apliquei ali o mesmo modo de pensar que empregara no NIMH. Quanto tempo duraria esse lampejo de criatividade? Era isso que eu me perguntava, preocupado em saber se minhas ideias logo se esgotariam.

No entanto, essa era a menor das minhas preocupações. Logo depois do nascimento de nosso primeiro filho, Paul, em março de 1961, Denise e eu tivemos uma crise séria, de longe a mais séria de toda a nossa vida em comum. Eu achava que nós tínhamos uma relação excepcionalmente harmoniosa. Denise havia me apoiado fortemente no período em que eu estava lutando para definir o rumo de minha carreira e ela trabalhava como doutora em pesquisa no Massachusetts Mental Health Center, num programa concebido para formar sociólogos pesquisadores voltados aos problemas da saúde mental. Nós nos encontrávamos de passagem durante o dia e nos víamos também à noite.

Mas, num domingo à tarde, quando eu estava trabalhando no laboratório, Denise foi até lá e simplesmente explodiu. Carregando Paul nos braços, ela gritava: “Você não pode continuar assim! Está pensando somente em si mesmo e no seu trabalho! Você está simplesmente nos deixando de lado!”.

Fiquei assustado e profundamente magoado. Estava tão hipnotizado pelo meu trabalho de pesquisa, tanto por causa do prazer que ele me proporcionava quanto em razão da preocupação de que os experimentos não dessem certo, como ocorria com certa frequência, que jamais me ocorreu que pudesse estar negligenciando ou desvalorizando Denise ou Paul, de alguma forma, ou privando-os de amor. Fiquei contrariado e furioso ao ser confrontado de maneira tão áspera e repentina. Fiquei zangado, amuado, e levei dias para me recobrar. Foi apenas aos poucos que comecei a compreender de que modo minhas ações poderiam ter sido vistas por Denise. Em resposta a isso, decidi passar mais tempo em casa com ela e Paul.

Nessa ocasião, e em muitas outras que se seguiram, Denise foi capaz de desviar minha atenção daquilo que poderia facilmente ter se transformado - e ocasionalmente se transformou - numa preocupação em tempo integral com a ciência, em detrimento de um envolvimento mais imediato com nossos filhos. Tanto para Paul quanto para nossa filha, Minouche, nascida em 1965, fui um pai

preocupado e envolvido, mas muito longe de um pai ideal. Perdi pelo menos metade dos jogos de Paul pela Pequena Liga de beisebol, incluindo uma partida na qual ele se apresentou para rebater com as bases cheias e conseguiu limpar as bases com uma rebatida dupla. Esse feito foi muito comentado na nossa casa e até hoje eu lamento tê-lo perdido.

Em 2004, perto do meu aniversário de 75 anos, decidimos celebrá-lo com três meses de antecedência na nossa casa em Cape Cod, de maneira que nossos filhos e suas famílias pudessem juntar-se a nós: Minouche e seu marido, Rick Sheinfeld, com seus filhos, Izzy, de cinco anos, e Maya, de três, e Paul e sua esposa, Emily, e as duas filhas deles, Allison, de doze anos, e Libby, de oito. Minouche, que se graduou em Yale e depois cursou a Harvard Law School, trabalha com direito de interesse público em San Francisco, ocupando-se das causas e dos direitos das mulheres. Rick trabalha como advogado do município e especializou-se em ações que envolvem serviços hospitalares e serviços de saúde de forma geral. Paul estudou economia em Haverford e depois cursou a Columbia Business School. Ele administra um conjunto de fundos para a Dreyfus. Emily formou-se na Bryn Mawr e, a seguir, estudou na Parsons School of Design. Hoje ela administra sua própria empresa de design de interiores.

No meu jantar de aniversário, fiz um brinde a nossos filhos, seus companheiros e a nossos quatro netos. Disse que me sentia orgulhoso de ver que nossos filhos haviam se tornado não apenas pessoas interessantes, mas também pessoas de princípios. Acrescentei que sentia orgulho do quanto eles se mostravam zelosos em relação a seus filhos, levando-se em consideração o fato de que eu era somente um pai B+. Minouche, que gosta de me provocar, protestou: “Nota inflacionada!”.

Noutra ocasião, Minouche colocou em perspectiva minhas qualidades como pai.

*Você era formidável, papai, mostrando-me que eu poderia fazer o que quisesse, intelectualmente. Estava sempre lendo para mim, quando eu era pequena, e demonstrava um profundo interesse por aquilo que eu pensava e por aquilo que estava aprendendo na Horace Mann, na faculdade, no curso de direito e até mesmo hoje em dia. Mas não me recorde de uma única vez, em toda a minha infância, em que você tivesse me levado a uma consulta médica de rotina!*

É compreensível que tenha sido, e continue a ser, bastante difícil para meus filhos entenderem - e me desculparem - pela minha fascinação infinita pela ciência e pelo meu envolvimento sempre crescente em relação a ela. Foi necessário um esforço consciente da minha parte e a ajuda de Denise e de minha análise pessoal para que eu conseguisse ser mais realista e organizar meu

tempo de modo a encontrar espaço para as responsabilidades e prazeres de minha vida com Minouche e Paul e com os filhos deles.

Passar mais tempo em casa com Denise e Paul fez também com que eu tivesse mais tempo para pensar no método a ser empregado no estudo da aprendizagem na *Aplysia*. Alden Spencer e eu havíamos encontrado poucas diferenças nas propriedades básicas dos neurônios que participam do armazenamento da memória e dos neurônios que não participam desse processo. Esses achados fortaleciam a ideia de que a memória não depende das propriedades da célula nervosa *per se*, mas da natureza das conexões entre os neurônios e da forma como eles processam a informação sensorial que recebem. Isso me levou a pensar que num circuito que medeia o comportamento, a memória pode resultar das mudanças na força sináptica ocasionada por certos padrões de estimulação sensorial.

A ideia primordial de que algum tipo de mudança nas sinapses poderia ser importante para a aprendizagem havia sido proposta por Cajal em 1894:

*O exercício mental facilita um desenvolvimento maior do aparelho protoplásmico e dos nervos colaterais por parte do cérebro em uso. Desse modo, as conexões preexistentes entre grupos de células poderiam ser reforçadas pela multiplicação das ramificações terminais. [...] Mas as conexões preexistentes poderiam igualmente ser reforçadas pela formação de novos colaterais e [...] pela sua expansão.*

Uma versão moderna dessa hipótese foi proposta em 1948 pelo neuropsicólogo polonês Jerzy Kornorski, um aluno de Pavlov. Ele argumentou que um estímulo sensorial gera dois tipos de mudanças no sistema nervoso. A primeira, que ele chamou de excitabilidade, é ocasionada pela geração de um ou mais potenciais de ação num caminho neuronal, em resposta ao estímulo sensorial. O desencadeamento dos potenciais de ação eleva por um breve momento o limiar para a geração de outros potenciais de ação naqueles neurônios, um fenômeno bem conhecido que é chamado de período refratário. A segunda e mais interessante mudança, que Kornorski chamou de plasticidade, ou mudança plástica, conduz, como ele afirmou, a “transformações funcionais permanentes [...] em sistemas particulares de neurônios, como resultado dos estímulos apropriados ou da combinação entre eles”.

A ideia de que certos sistemas de neurônios eram altamente adaptáveis e plásticos e poderiam, portanto, sofrer mudanças permanentes - talvez em virtude de uma alteração na força das suas sinapses - tornou-se muito absorvente para mim. Ela fez com que eu me perguntasse de que modo essas mudanças são produzidas. John Eccles se mostrara entusiasmado quanto à possibilidade de que as sinapses se modifiquem em resposta ao seu uso excessivo, mas, ao testar essa

ideia, descobriu que a mudança durava apenas um período de tempo muito breve. “Infelizmente”, ele escreveu, “não foi possível demonstrar experimentalmente que o uso excessivo produz mudanças prolongadas na eficácia sináptica.” Para que seja relevante em relação à aprendizagem, eu pensava, a mudança nas sinapses teria que durar longos períodos - em casos extremos, tão longos quanto a vida toda de um animal. Eu começava a me dar conta de que talvez Pavlov tivesse conseguido produzir a aprendizagem porque os padrões simples de estimulação sensorial utilizados por ele induziram certos padrões naturais de ativação que eram particularmente apropriados para produzir mudanças de longo prazo na transmissão sináptica. Essa ideia realmente atraiu minha atenção. Mas como testá-la? De que forma eu poderia induzir esse padrão ideal de atividade?

Refletindo um pouco mais, decidi tentar simular nas células nervosas da *Aplysia* os padrões de estimulação sensorial que Pavlov havia empregado em seus experimentos com a aprendizagem. Ainda que iniciados por meios artificiais, esses padrões de atividade poderiam revelar algumas das mudanças plásticas de longo prazo que podem ocorrer nas sinapses.

Quando comecei a pensar seriamente nessas ideias, percebi que precisaria reformular a teoria de Cajal de que a aprendizagem modifica a força das conexões sinápticas entre os neurônios. Cajal pensava na aprendizagem como um processo único. Devido à minha familiaridade com o trabalho behaviorista de Pavlov e com os estudos posteriores em psicologia cognitiva desenvolvidos por Brenda Milner, eu percebia que há muitas formas diferentes de aprendizagem produzidas por diferentes padrões e combinações de estímulos, e que estas originam duas formas muito diferentes de armazenamento da memória.

Desse modo, fiz o seguinte desdobramento da ideia de Cajal: presumi que diferentes formas de aprendizagem ocasionam diferentes padrões de atividade neural e que cada um desses padrões de atividade modifica a força das conexões sinápticas de uma maneira particular. Quando essas mudanças persistem, o resultado é o armazenamento da memória.

Reinterpretar a teoria de Cajal nesses termos possibilitou que eu pensasse em maneiras de traduzir os protocolos comportamentais de Pavlov em protocolos biológicos. Afinal de contas, a habituação, a sensibilização e o condicionamento clássico - os três protocolos de aprendizagem descritos por Pavlov - constituem, essencialmente, séries de instruções sobre a forma como um estímulo sensorial deve ser apresentado, sozinho ou em combinação com outro estímulo sensorial, para produzir aprendizagem. Meus estudos biológicos teriam como objetivo determinar se diferentes padrões de estímulo, modelados a partir das formas de aprendizagem descobertas por Pavlov, produziram diferentes formas de plasticidade sináptica.

Na habituação, por exemplo, um animal ao qual se apresenta repetidamente um estímulo sensorial fraco ou neutro aprende a reconhecer o estímulo como sem importância e a ignorá-lo. Quando um estímulo é forte, como na sensibilização, o animal reconhece o estímulo como perigoso e aprende a intensificar seus reflexos defensivos como preparação para a retirada e a fuga. Nesse caso, mesmo um estímulo inócuo apresentado pouco depois provocará uma resposta defensiva intensificada. Quando um estímulo neutro é pareado com um estímulo potencialmente perigoso, como no condicionamento clássico, o animal aprende a responder ao estímulo neutro como se este fosse um sinal de perigo.

Eu achava que conseguiria produzir, nos caminhos neurais da *Aplysia*, padrões de atividade similares aos que são convocados nos animais submetidos a treinamento nessas três tarefas de aprendizagem. Seria possível determinar, então, de que maneira as conexões sinápticas são modificadas pelos padrões de estímulos que simulam diferentes formas de aprendizagem. Chamei essa abordagem de análogos neurais da aprendizagem.

Cheguei a essa ideia por meio de um experimento que foi descrito exatamente no momento em que eu estava refletindo sobre o método que deveria empregar nos meus experimentos com a *Aplysia*. Em 1961, na Universidade de Michigan, em Ann Arbor, Robert Doty fez uma descoberta notável sobre o condicionamento clássico. Ele aplicou um estímulo elétrico de fraca intensidade no cérebro de um cachorro, na região que governa a visão, e observou que esse estímulo produzia atividade elétrica em neurônios do córtex visual, mas nenhum movimento. Outro estímulo elétrico aplicado ao córtex motor fazia a pata do cachorro se mover. Depois de algumas tentativas em que os estímulos foram pareados, o estímulo fraco, sozinho, eliciava o movimento da pata. Doty havia demonstrado claramente que o condicionamento clássico no cérebro não requer motivação, mas simplesmente o pareamento de dois estímulos.

Esse foi um grande passo em direção a uma abordagem reducionista da aprendizagem. Contudo, os análogos neurais da aprendizagem que eu tencionava desenvolver ainda requeriam dois passos. Primeiro, em vez de conduzir os experimentos em animais intactos, eu removeria o sistema nervoso e trabalharia num único gânglio, num único aglomerado de aproximadamente 2 mil células nervosas. Segundo, selecionaria uma única célula nervosa - uma célula-alvo - naquele gânglio para servir como um modelo de todas as mudanças sinápticas que pudessem ocorrer em resultado da aprendizagem. Então aplicaria diferentes padrões de pulsos elétricos a um feixe específico de axônios que se estendesse dos neurônios sensoriais na superfície corporal da *Aplysia* até a célula-alvo.

Para simular a habituação, aplicaria repetidos pulsos elétricos de fraca intensidade a esse caminho neural. Para simular a sensibilização, estimularia de

forma intensa um segundo caminho neural, uma ou mais vezes, e verificaria de que modo isso afeta a resposta da célula-alvo à estimulação do primeiro caminho. Finalmente, para simular o condicionamento clássico, faria o pareamento do estímulo forte do segundo caminho com o estímulo fraco do primeiro caminho, de tal maneira que o estímulo forte fosse sempre apresentado em seguida ao estímulo fraco e ficasse associado a ele. Dessa maneira, seria possível determinar se os três padrões de estimulação alteravam as conexões sinápticas com a célula-alvo e, em caso afirmativo, de que modo. Mudanças diferentes na força sináptica em resposta aos padrões diferentes de estimulação elétrica representariam análogos - modelos biológicos - das mudanças sinápticas no sistema nervoso da *Aplysia* produzidas pelo treinamento das três diferentes formas de aprendizagem.

Eu pretendia que esses análogos neurais respondessem a uma questão central: De que modo as sinapses são modificadas pelos diferentes padrões de estímulos elétricos cuidadosamente controlados que imitam o estímulo sensorial nos três principais experimentos de aprendizagem? De que forma, por exemplo, as sinapses são modificadas quando um estímulo fraco aplicado a um determinado caminho precede imediatamente - e, portanto, antecipa - um estímulo forte aplicado a outro caminho, como ocorre no condicionamento clássico?

Para responder a essa pergunta, candidatei-me, em janeiro de 1962, a uma bolsa de estudos de pós-doutorado do NHI, que me possibilitaria trabalhar no laboratório de Tauc. Meu objetivo específico era

*estudar os mecanismos celulares do condicionamento eletrofisiológico e do uso das sinapses numa rede nervosa simples. [...] Esse estudo exploratório buscará desenvolver métodos para condicionar uma preparação simples e para analisar alguns dos elementos neurais nesse processo. [...] O objetivo de longo alcance é "capturar" uma resposta condicionada na menor população neural possível, de modo a permitir uma investigação com múltiplos microeletrodos da atividade das células participantes.*

Concluí meu pedido da bolsa de estudos com as seguintes palavras:

*A hipótese explícita da presente pesquisa é a de que a potencialidade para as formas elementares de mudança plástica condicionada constitui uma propriedade inerente e fundamental de todas as coletividades nervosas centrais, sejam elas simples ou complexas.*

Eu estava testando a hipótese provável de que os mecanismos celulares subjacentes à aprendizagem e à memória foram conservados pela evolução e, portanto, podem ser encontrados em animais simples, mesmo utilizando modos

artificiais de estimulação.



O compositor alemão Richard Strauss certa vez afirmou que suas melhores músicas quase sempre foram compostas depois de uma briga com a esposa. De modo geral, isso não se aplica a mim. Mas o desentendimento com Denise fez com que eu parasse para refletir. Aprendi com isso uma lição óbvia: o esforço de pensamento, especialmente quando ele leva a uma ideia útil, é muito mais valioso do que a realização pura e simples de um grande número de experimentos. Mais tarde, isso me fez lembrar um comentário sobre Jim Watson feito por Max Perutz, biólogo estrutural britânico nascido em Viena: “Jim nunca cometeu o engano de confundir esforço físico com esforço de pensamento”.

Em setembro de 1962, com uma bolsa de estudos do NHI que nos garantia a vultosa renda anual de 10 mil dólares, Denise, Paul e eu partimos para um período de catorze meses em Paris.

### PARTE III

*O século que está terminando voltou sua atenção para os ácidos nucleicos e as proteínas. O próximo se concentrará na memória e no desejo. Conseguirá o século XXI responder às questões que estes levantam?*  
François Jacob, *O rato, a mosca e o homem* (1998)

## 11. Fortalecendo as conexões sinápticas

Viver em Paris foi uma experiência maravilhosa. Acostumei-me a fazer passeios a pé pela cidade com Denise e Paul todo fim de semana, o que tornou nossa estada na França recompensadora para cada um de nós. Além disso, eu estava feliz por me dedicar à ciência em período integral novamente. Ladislav Tauc e eu complementávamos os interesses e as áreas de competência um do outro, o que fazia dele um excelente parceiro de trabalho. Além de se sentir completamente à vontade com a *Aplysia*, Tauc contava com uma formação em física e em biofísica, áreas fundamentais no que diz respeito à fisiologia celular. Eu não tinha uma formação sólida em nenhuma dessas áreas, de modo que aprendi muito com ele.



*Ladislav Tauc (1925-99) foi um pioneiro no estudo da Aplysia. Trabalhei com ele durante um período de catorze meses em Paris e em Arcachon, na França, em 1962-63.*

Nascido na Tchecoslováquia, Tauc obtivera seu doutorado estudando as propriedades elétricas das células nas plantas, cujo potencial de repouso e potencial de ação são semelhantes aos das células nervosas. Ele aplicou esse

conhecimento na *Aplysia* estudando a maior célula do gânglio abdominal desse animal - uma célula que mais tarde chamei de R2 - e descrevendo o local nesse neurônio em que o potencial de ação é gerado. Uma vez que tomara como foco as propriedades biofísicas das células nervosas, Tauc não havia estudado os circuitos neuronais nem o comportamento animal e dera pouca atenção à aprendizagem e à memória, os temas que dominavam minha reflexão sobre o cérebro mamífero.

Como muitas experiências proveitosas de pós-doutorado, a minha fez mais do que simplesmente permitir que eu me beneficiasse da formação e da experiência consideráveis de um cientista mais maduro. Ela possibilitou também que eu desse minha própria contribuição, aplicando o conhecimento e a experiência de que dispunha em nosso trabalho conjunto. Originalmente, Tauc mostrara-se um pouco cético quanto à tentativa de estudar a aprendizagem no nível celular na *Aplysia*. Mas, com o tempo, ele acabou por se entusiasmar com meu plano de estudar os análogos da aprendizagem em células individuais do gânglio abdominal.

Conforme havia planejado ao conceber essa pesquisa, dissequei o gânglio abdominal, com suas 2 mil células nervosas, e o coloquei num pequeno compartimento com água do mar aerada. Introduzi microeletrodos numa célula, quase sempre a célula R2, e então registrei suas respostas a várias sequências de estímulos aplicadas aos caminhos neurais que convergiam para ela. Usei três padrões de estimulação, baseados no trabalho de Pavlov com cães, para desenvolver três análogos da aprendizagem: a habituação, a sensibilização e o condicionamento clássico. No condicionamento clássico, um animal aprende a responder a um estímulo neutro da mesma maneira como responderia a um estímulo efetivo, ameaçador ou negativo. Ou seja, ele forma uma associação entre o estímulo neutro e o estímulo negativo. Na habituação e na sensibilização, um animal aprende a responder a um tipo de estímulo sem associá-lo com qualquer outro estímulo. Os experimentos se mostraram mais produtivos do que eu havia imaginado.

Através da habituação, a forma mais simples de aprendizagem, um animal aprende a reconhecer um estímulo inofensivo. Quando percebe um barulho repentino, ele responde, de início, com uma série de mudanças defensivas no seu sistema nervoso autônomo, incluindo a dilatação das pupilas e o aumento na frequência respiratória e dos batimentos cardíacos (figura 1). Se o barulho é repetido várias vezes, o animal aprende que o estímulo pode ser ignorado com segurança. As pupilas do animal não se dilatam mais e sua frequência cardíaca já não aumenta mediante a apresentação do estímulo. Se este é removido durante certo período de tempo e então apresentado novamente, o animal voltará a responder a ele.

A habituação torna possível que as pessoas trabalhem com eficiência num ambiente ruidoso. Acostumamo-nos com o som do relógio no escritório e também com nossos próprios batimentos cardíacos, movimentos do estômago e

outras sensações corporais. Essas sensações, então, raramente entram em nossa consciência e apenas o fazem sob circunstâncias especiais. Nesse sentido, a habituação nos ensina a reconhecer estímulos recorrentes que podem ser ignorados com segurança.

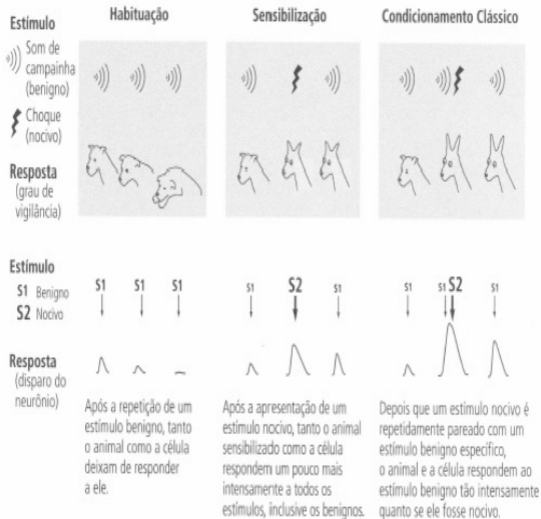


Figura 1. Três tipos de aprendizagem implícita. A habituação, a sensibilização e o condicionamento clássico podem ser estudados tanto em animais (parte superior da figura) quanto nas células nervosas individuais (parte inferior da figura).

A habituação também elimina respostas defensivas inadequadas ou exageradas. Isso é ilustrado na seguinte fábula (com um pedido de desculpas a Esopo):

*Uma raposa que até então nunca tinha visto uma tartaruga ficou tão assustada ao se encontrar com uma pela primeira vez na floresta que quase morreu. Ao se encontrar com a tartaruga pela segunda vez, ainda ficou bastante alarmada, mas não tanto quanto da primeira. Ao ver a tartaruga pela terceira vez, a raposa já demonstrava uma coragem tão grande que ela se aproximou da tartaruga e começou a conversar com ela.*

A eliminação de respostas que não servem a um propósito útil permite que o comportamento de um animal adquira foco. Animais imaturos quase sempre mostram respostas de fuga a uma variedade de estímulos não ameaçadores. Uma vez que eles se habituam a esses estímulos, passam a se concentrar em estímulos novos ou associados ao prazer e ao perigo. A habituação é, portanto, importante na organização da percepção.

A habituação não se restringe às respostas de fuga: a frequência de respostas sexuais também pode ser diminuída através da habituação. Se tiver livre acesso a uma fêmea receptiva, um rato macho copulará seis ou sete vezes ao longo do período de uma ou duas horas. Depois disso, ele parece ficar sexualmente esgotado e torna-se inativo por trinta minutos ou mais. Isso se deve à habituação sexual, e não à fadiga. Um macho aparentemente exausto voltará prontamente a copular se uma nova fêmea for colocada à sua disposição.

Devido à sua simplicidade como um meio de se testar o reconhecimento de objetos familiares, a habituação é um dos métodos mais eficientes para se estudar o desenvolvimento da percepção visual e da memória nos bebês. Os bebês respondem de forma característica a uma imagem nova, apresentando dilatação das pupilas e aumento nas frequências respiratória e cardíaca. No entanto, se a mesma imagem for repetidamente exposta a eles, deixarão de responder a esse estímulo. Desse modo, um bebê a quem se mostrou repetidamente um círculo passará a ignorá-lo. Mas se, então, mostrarmos a ele um quadrado, suas pupilas se dilatarão novamente e sua frequência respiratória e cardíaca aumentará, indicando que ele é capaz de distinguir entre as duas imagens.

A habituação foi produzida aplicando-se um estímulo elétrico fraco a um feixe de axônios que conduz à célula R2 e, então, repetindo aquele estímulo por dez vezes. Descobri que o potencial sináptico produzido pela célula em resposta a esse estímulo diminuía progressivamente com sua repetição. Ao aplicar o estímulo pela décima vez, a resposta mostrava apenas um vigésimo da força observada inicialmente, da mesma forma como a resposta de um animal diminui quando um estímulo neutro é repetidamente apresentado (figura i). Chamei esse processo de depressão homossináptica: depressão, porque a resposta sináptica foi diminuída, e homossináptica, porque a depressão ocorreu no mesmo caminho neural onde incidiu o estímulo (*homo*, em grego, significa “o

mesmo”). Depois de retirar o estímulo por dez ou quinze minutos, apliquei-o novamente e verifiquei que a resposta da célula havia retornado quase à sua força inicial. Chamei esse processo de recuperação da depressão homosináptica.

A sensibilização é a imagem espelhada da habituação. Em vez de ensinar um animal a ignorar um estímulo, a sensibilização é uma forma de medo aprendido: ela ensina o animal a prestar atenção e a responder mais vigorosamente a quase todo estímulo, depois de ter sido submetido a um estímulo ameaçador. Assim, imediatamente depois de um choque ter sido aplicado à pata de um animal, por exemplo, ele exibirá respostas exageradas de retirada e de fuga ao som de um sino, de uma campainha ou a um estímulo tátil suave.

Da mesma forma que a habituação, a sensibilização é comum nos humanos. Após ouvir o disparo de uma arma de fogo, a pessoa mostrará uma resposta exagerada e se assustará ao ouvir o som de uma campainha ou sentir um toque em seu ombro. Konrad Lorenz descreve em detalhes o valor de sobrevivência dessa forma aprendida de vigilância até para os animais simples: “Uma minhoca que acaba de escapar de ser devorada por um melro [...] fará bem em responder com um limiar consideravelmente mais baixo a estímulos semelhantes, uma vez que é quase certo que o pássaro ainda estará por perto durante os próximos segundos”.

Ao modelar a sensibilização, apliquei um estímulo fraco ao mesmo caminho neural conduzindo até a célula R2 que eu havia usado no meu experimento anterior, com a habituação. Estimulei-o uma ou duas vezes para induzir um potencial sináptico que serviria como uma medida de referência em relação à responsividade da célula. Em seguida, apliquei uma série de cinco estímulos mais fortes (destinados a simular estímulos desagradáveis ou nocivos) a um caminho neural diferente conduzindo até a célula R2. Depois de ter apresentado os estímulos mais fortes, a resposta sináptica da célula à estimulação do primeiro caminho mostrou-se bastante aumentada, indicando que as conexões sinápticas naquele caminho haviam se fortalecido. A resposta aumentada perdurou até trinta minutos. Chamei esse processo de facilitação heterossináptica: facilitação, porque a força sináptica foi aumentada, e heterossináptica, porque a resposta aumentada à estimulação dos axônios no primeiro caminho resultou de uma estimulação forte num caminho diferente (*hetero* significa “diferente” em grego) (figura 1). A resposta aumentada à estimulação do primeiro caminho dependeu somente da força maior do estímulo aplicado ao caminho diferente, e não de um pareamento de estímulos fracos e fortes. Desse modo, o processo mostrou-se semelhante à sensibilização comportamental, uma forma não associativa de aprendizagem.

Finalmente, fiz uma tentativa de simular o condicionamento clássico aversivo. Essa forma de condicionamento clássico ensina um animal a associar

um estímulo desagradável, como um choque elétrico, com outro estímulo que geralmente não provoca nenhuma resposta. O estímulo neutro deve sempre preceder o estímulo aversivo e, conseqüentemente, passará a prenunciá-lo. Por exemplo, Pavlov usou um choque aplicado à pata de um cachorro como estímulo aversivo. O choque fazia o animal levantar e retirar a pata, numa resposta de medo. Pavlov descobriu que, depois de diversas tentativas em que ele pareava o choque com o barulho de um sino - primeiro fazendo soar o sino e então administrando o choque -, o cão retirava a pata sempre que o sino tocava, ainda que nenhum choque seguisse esse estímulo. Assim, o condicionamento clássico aversivo configura uma forma associativa de medo aprendido (figura 1).

O condicionamento clássico aversivo assemelha-se à sensibilização no sentido de que a atividade num caminho sensorial acentua a atividade num outro caminho, mas difere dela em dois aspectos. Primeiro, no condicionamento clássico forma-se uma associação entre um par de estímulos que ocorrem em rápida seqüência. Segundo, o condicionamento clássico acentua as respostas defensivas de um animal apenas para o estímulo neutro, e não para os estímulos ambientais em geral, como ocorre na sensibilização.

Assim, nos meus experimentos com o condicionamento clássico aversivo na *Aplysia*, pareei repetidamente um estímulo fraco aplicado a um caminho neural com um estímulo forte aplicado a um outro caminho. O estímulo fraco era apresentado primeiro e atuava como um aviso em relação ao estímulo forte. O pareamento dos dois estímulos acentuou fortemente a resposta da célula ao estímulo fraco. Além disso, a resposta acentuada foi mais forte que a resposta acentuada da célula ao estímulo fraco nos experimentos de sensibilização (figura 1). O impulso adicional observado mostrou-se decisivamente dependente do momento de apresentação do estímulo fraco: era preciso que este precedesse e renunciasse o estímulo forte, infalivelmente.

Esses experimentos confirmaram aquilo que eu havia suspeitado - a saber, que um padrão de estimulação concebido para mimetizar os padrões usados na indução da aprendizagem em estudos comportamentais pode modificar a eficácia da comunicação de um neurônio com outros. Os experimentos mostraram claramente que a força sináptica não é fixa - ela pode ser alterada de diferentes maneiras por diferentes padrões de atividade. Especificamente, os análogos neurais da sensibilização e do condicionamento clássico aversivo fortaleceram a conexão sináptica, ao passo que o análogo da habituação enfraqueceu a conexão.

Dessa maneira, Tauc e eu havíamos descoberto dois princípios importantes. Primeiro, a força da comunicação sináptica entre as células nervosas pode ser modificada durante muitos minutos ao se aplicar diferentes padrões de estimulação derivados de protocolos de treinamento específico para o



comportamento aprendido em animais. Segundo, e ainda mais significativo, a mesma sinapse pode ser fortalecida ou enfraquecida por padrões de estimulação diferentes. Essas descobertas nos motivaram a escrever em nosso artigo no *Journal of Physiology*:

*O fato de que as conexões entre as células nervosas podem ser fortalecidas durante mais de meia hora com um protocolo experimental concebido para simular um paradigma de condicionamento comportamental sugere igualmente que as mudanças concomitantes na força sináptica podem estar por trás de certas formas simples de armazenamento de informação no animal intacto.*

O que mais nos impressionou foi a prontidão com que a força das sinapses podia ser modificada pelos diferentes padrões de estímulos. Isso sugeria que a plasticidade sináptica é inerente à própria natureza da sinapse química, à sua arquitetura molecular. Em termos mais amplos, isso sugeria que o fluxo de informação nos vários circuitos neurais do cérebro podia ser modificado pela aprendizagem. Nós não sabíamos se a plasticidade sináptica era um elemento da aprendizagem propriamente dita no animal intacto que produz o comportamento, mas nossos resultados sugeriam que valia a pena continuar investigando essa possibilidade.

A *Aplysia* estava se revelando mais do que um sistema experimental extraordinariamente informativo. Ela também tornava o trabalho extremamente agradável. O que havia começado como um interesse baseado na expectativa de encontrar um animal adequado estava se transformando num compromisso sério. Além do mais, em virtude da grande dimensão das células da *Aplysia* (a célula R2, em particular, é gigantesca - ela tem um milímetro de diâmetro e é visível a olho nu), as exigências técnicas dos experimentos eram bem menos severas do que as do estudo do hipocampo.

Os experimentos também eram conduzidos com mais tranquilidade. Uma vez que a inserção de um eletrodo minúsculo numa célula tão gigantesca não causa essencialmente nenhum dano, é possível, sem esforço, obter registros da célula R2 por períodos de cinco a dez horas. Eu saía para almoçar e, na volta, encontrava a célula ainda em perfeita saúde, à espera de que eu retomasse o experimento no ponto em que o havia interrompido. Essa era uma situação incomparavelmente melhor do que a que Alden e eu havíamos experimentado durante as noites em que tínhamos nos empenhado ao máximo para obter um registro ocasional, que durava entre dez e trinta minutos, das células piramidais do hipocampo. Um experimento típico com a *Aplysia* podia ser concluído num período de seis a dez horas. O resultado disso é que os experimentos se tornaram muito divertidos.

Nesse estado de espírito, depois de uma temporada de estudo com a *Aplysia*, lembrei-me de uma história que Bernard Katz certa vez me contara sobre o grande fisiologista A. V. Hill, seu mentor no University College, em Londres. Na primeira visita de Hill aos Estados Unidos, em 1924, logo depois de ter ganhado o prêmio Nobel, aos 36 anos de idade, pelo seu trabalho sobre o mecanismo da contração muscular, ele deu uma conferência sobre esse tema num encontro científico. Ao final de sua apresentação, um cavalheiro de idade avançada levantou-se e perguntou a ele sobre a utilização prática de sua pesquisa.

Hill ponderou por um momento se ele deveria enumerar os muitos casos em que grandes benefícios para a humanidade se originaram de experimentos realizados puramente para satisfazer a curiosidade intelectual. Em vez de tomar esse caminho, no entanto, ele simplesmente virou-se para o cavalheiro e respondeu com um sorriso: “Para falar a verdade, senhor, não fazemos isso porque é útil. Fazemos porque é divertido”.

Do ponto de vista pessoal, esses estudos foram fundamentais para minha confiança como cientista independente. Logo que cheguei à França, quando comentava sobre aprendizagem e sobre os análogos neurais da aprendizagem, os outros pesquisadores de pós-doutorado reagiam sem nenhum entusiasmo. Em 1962, falar sobre aprendizagem aos estudiosos da neurobiologia celular era um pouco como falar com as paredes. Quando parti, no entanto, o teor das discussões no laboratório havia mudado.

Eu também sentia que estava desenvolvendo um estilo de fazer ciência. Embora ainda considerasse que não dispunha do treinamento apropriado em certas áreas, dei provas de ser bastante arrojado no meu modo de abordar os problemas científicos. Eu fazia experimentos que considerava interessantes e importantes. Sem ter consciência disso, havia encontrado meu tom, do mesmo modo como um escritor provavelmente se sente depois de ter escrito certo número de narrativas satisfatórias. Com essa descoberta, veio a autoconfiança, a percepção de que eu podia obter algum sucesso na ciência. Depois dessa experiência de pós-doutorado com Tauc, nunca mais voltei a sentir medo de que minhas ideias se esgotassem. Experimentei muitos momentos de desapontamento, desânimo e exaustão, mas sempre pensei que, estudando a literatura, voltando ao meu laboratório dia após dia para examinar os dados que iam surgindo e discutindo-os com meus alunos e meus colegas pesquisadores, eu conseguiria chegar a uma ideia do que fazer a seguir. Essas ideias eram então discutidas incansavelmente. Ao me voltar para um novo problema, eu mergulhava na literatura sobre ele.

Do mesmo modo como havia feito quando escolhi a *Aplysia* para meus estudos, aprendi a confiar em mim mesmo, a seguir o caminho que minha intuição indicava. O amadurecimento de um cientista envolve muitos componentes, mas um elemento decisivo para mim foi a descoberta das minhas

predileções, do mesmo modo como se passa em relação às artes plásticas, à música, à comida ou ao vinho. É preciso aprender quais são os problemas importantes. Eu sentia que estava desenvolvendo meu próprio gosto, distinguindo o que era interessante daquilo que não era - e, entre as coisas que achava interessantes, também aprendi a distinguir o que se mostrava factível.

Além do prazer proporcionado pela atividade científica, nossa estada de catorze meses na França foi uma experiência transformadora. Denise e eu gostávamos tanto de saborear a vida em Paris e o trabalho com a *Aplysia* se mostrava tão mais tranquilo que pude, pela primeira vez na vida, passar os finais de semana sem trabalhar e voltar para casa todas as noites às sete horas, para o jantar. Usávamos nosso tempo livre para conhecer Paris e seus arredores. Começamos a frequentar regularmente as galerias de arte e os museus e, depois de muito esforço para guardar algumas economias, compramos nossas primeiras obras de arte. Uma delas foi um maravilhoso autorretrato a óleo de Claude Weisbusch, um artista alsaciano que pouco tempo antes fora premiado como revelação do ano e que usava pinceladas rápidas e nervosas que faziam lembrar Kokoschka. Também adquirimos um delicado óleo de Akira Tanaka, intitulado *Mãe e filho*. Nosso maior investimento foi uma magnífica água-forte de Picasso, do artista e suas modelos, produzida em 1934. Nessa maravilhosa água-forte, a de número 82 da série *Suite Vollard*, cada uma das quatro mulheres fora retratada num estilo diferente. Denise achava que era possível reconhecer três delas como mulheres importantes na vida de Picasso em diferentes momentos da sua juventude: Olga Koklova, Sarah Murphy e Marie-Thérèse Walter. Ainda hoje sentimos muito prazer ao olhar para essas três belas obras.

A espécie francesa de *Aplysia* com a qual Ladislav Tauc trabalhava vinha do oceano Atlântico. O sistema de fornecimento dessas lesmas não era muito confiável, de modo que era difícil obtê-las em Paris. Em consequência disso, passamos quase todo o outono de 1962 e 1963 em Arcachon, uma cidadezinha litorânea muito bonita próxima a Bordeaux. A maior parte dos meus experimentos com a *Aplysia* foi desenvolvida ali e analisada posteriormente em Paris, onde também realizei alguns experimentos com a lesma terrestre.

Embora os meses passados em Arcachon já fossem para nós um verdadeiro período de férias, Tauc, os membros de seu laboratório e a França inteira consideravam as férias durante o mês de agosto uma coisa sagrada. Nós nos juntamos a eles nessa crença. Alugamos uma casa no Mediterrâneo, na cidade italiana de Marina di Pietrasanta, a cerca de uma hora e meia de Florença, para onde íamos três ou quatro vezes por semana. Em outros períodos livres, viajamos para localidades próximas e distantes. Fomos a Versalhes, nos arredores de Paris, e a Cahors, no sul da França, para visitar o convento onde Denise ficara escondida durante a guerra.

Em Cahors, conversamos com uma freira que se recordava de Denise e que

nos mostrou fotografias do dormitório dela, com dez camas de armário cuidadosamente alinhadas em cada lado, e uma fotografia de Denise com as colegas de classe. A freira mencionou que uma das demais meninas também era judia, mas nem ela nem Denise tinham conhecimento da identidade uma da outra. Para protegê-las, nenhuma das alunas foi informada disso. Ambas foram chamadas separadamente pela madre superiora, que mostrou a elas uma rota de fuga secreta, uma passagem através de um túnel que deveria ser usada caso a Gestapo viesse procurar por alunas judias.

A cerca de trinta quilômetros de Cahors, numa pequena cidade de duzentos habitantes, visitamos o padeiro Alfred Aymard e sua esposa, Louise, que haviam escondido o irmão de Denise. Aquele foi certamente um dos dias mais inesquecíveis do ano que passamos na França. Aymard, comunista, não tinha abrigado o irmão de Denise porque gostasse necessariamente de judeus, mas porque odiava os nazistas. Depois de alguns meses, havia se afeiçoado muito a Jean-Claude e experimentara sentimentos difíceis ao vê-lo partir no fim da guerra. Os Bystryn compreenderam essa dificuldade e, durante alguns anos após a guerra, tinham passado parte das férias de verão com Aymard e sua esposa.

Quando chegamos para nossa visita, Aymard insistiu que passássemos a noite em sua casa. Ele havia sofrido um acidente vascular cerebral pouco antes, que tornara sua fala vagarosa e o deixara parcialmente paralisado do lado esquerdo, mas, ainda assim, mostrava-se jovial e extremamente generoso. Aymard desocupou o quarto que dividia com a esposa e puxou uma extensão elétrica até ali para que pudéssemos ter uma iluminação melhor. Apesar de minha insistência para que continuasse a ocupar seu quarto, Aymard e sua esposa repetiram que nós, os hóspedes, deveríamos ficar com o melhor aposento, enquanto eles dois dormiriam na cozinha. Durante o jantar, tentamos retribuir sua generosidade contando uma série de histórias sobre Jean-Claude, de quem Aymard, passados dezessete anos, ainda sentia muita falta.

Em outra viagem que Denise e eu não esqueceremos facilmente, passamos a noite em Carcassonne, uma cidade medieval cercada de muros, situada no sul da França. Chegamos lá tarde da noite e foi difícil encontrar um lugar para dormir. Finalmente, conseguimos encontrar um quarto num pequeno hotel. O quarto, porém, tinha apenas uma cama de solteiro, razoavelmente grande. Pusemos Paul no meio da cama, vestimos nossos pijamas e nos deitamos cada um de um lado dele. Acostumado a dormir sozinho, Paul se rebelou na mesma hora e começou a gritar, em protesto. Tentamos repetidamente acalmá-lo. Como não conseguíssemos, saímos da cama e nos deitamos no chão, cada um de um lado da cama, que deixamos para ele. De início, Denise e eu demos graças pela quietude. Mas, depois de dez minutos de desconforto, percebemos que não seria fácil dormir ali. Então, passamos de pais progressistas a disciplinadores. Voltamos para a cama e, resolutos, nos recusamos a sair. Depois de alguns

minutos, tudo estava calmo e dormimos os três a noite toda.

Morar na França também me possibilitou encontrar meu irmão com certa regularidade. Ao partirmos de Viena rumo a Nova York em 1939, Lewis estava com catorze anos e fora um aluno prodigioso durante toda a sua vida escolar. Apesar das suas ambições acadêmicas, ele entendeu que deveria se esforçar, acima de tudo, para ajudar no sustento de nossa família, uma vez que o salário que meu pai recebia era baixo e a Depressão não havia ainda terminado. Assim, em vez de se matricular numa escola com um currículo acadêmico, ele foi para a New York High School for Special Trades e aprendeu o ofício de impressor, ocupação da qual gostava em razão do seu grande amor pelos livros. Durante o curso e, a seguir, nos seus dois primeiros anos no Brooklyn College, Lewis trabalhou meio período numa gráfica, o que lhe possibilitava ajudar nas despesas da família e ainda lhe garantia algum dinheiro extra para alimentar sua paixão pelas óperas de Wagner, um hábito que ele satisfazia comprando ingressos para os lugares de pé no teatro. Aos dezenove anos, Lewis foi recrutado pelo Exército dos Estados Unidos e enviado para a Europa. Na batalha de Bulge, o derradeiro esforço da Alemanha para evitar o avanço do Exército americano, ele foi ferido por uma *shrapnel*.

Ao receber uma exoneração honrosa, Lewis ingressou na reserva do Exército e foi promovido ao posto de tenente. Todos os militares eram elegíveis para a G. I. Bill (*A G. I. Bill of Rights, uma lei aprovada em 1944, destinava-se a prover apoio financeiro aos militares que haviam servido na Segunda Guerra Mundial, inclusive para aqueles que desejassem frequentar o ensino superior.*), que possibilitava que eles frequentassem gratuitamente a faculdade de sua escolha. Lewis voltou ao Brooklyn College e retomou os estudos em engenharia e literatura alemã. Pouco depois de se graduar, casou-se com Elise Wilker, uma moça emigrada de Viena que ele havia conhecido na faculdade, e ingressou no programa de pós-graduação em estudos germânicos na Universidade Brown. Em 1932, começou a trabalhar na sua tese de doutorado em linguística e alto-alemão médio. Enquanto desenvolvia esse trabalho, com a Guerra da Coreia ainda em curso, Lewis foi indicado para trabalhar na embaixada dos Estados Unidos em Paris. Ele decidiu que se tratava de uma boa oportunidade e, em 1953, foi até Nova York com Elise, de carro, para visitar a família antes de partir. Uma noite, enquanto jantavam fora, o carro deles foi roubado, juntamente com todos os seus pertences, inclusive as anotações de pesquisa feitas por Lewis e os primeiros rascunhos de sua tese. De início, ele tentou reconstruir o trabalho, mas nunca conseguiu superar esse revés na sua carreira acadêmica.

Depois de servir como funcionário na embaixada, Lewis recebeu uma segunda indicação na França, dessa vez para o posto de controlador civil da base da Força Aérea americana em Bar-le-Duc. Ele acabou gostando tanto da vida que levava na França e da família de cinco filhos que abandonou os planos de

retornar à vida acadêmica. Decidiu permanecer na França e tornou-se um *connaisseur* de vinhos e queijos requintados.

Billy, o filho mais novo de Lewis e Elise, nasceu em 1961. Algumas semanas depois de seu nascimento, ele teve uma febre muito alta ocasionada por uma infecção, o que deixou Elise muito assustada. Antes disso, ela e Lewis haviam se tornado amigos do capelão batista da base aérea, cujas discussões sobre o cristianismo causaram forte impressão sobre Elise, que ansiava por um envolvimento mais profundo com a religião. Ela prometeu a si mesma que, se Billy sobrevivesse, ela reconheceria a intervenção de Cristo e se converteria ao cristianismo. Billy sobreviveu e Elise se converteu.

Quando Lewis telefonou para contar sobre a conversão da mulher, minha mãe não conseguiu compreender que a razão por trás disso era uma busca pela fé e ficou extremamente contrariada. Para ela, o problema não era aceitar uma nora cristã na família. Tanto Lewis quanto eu havíamos tido relacionamentos com mulheres não judias, e minha mãe estava preparada para aceitar a possibilidade de que um de nós se casasse com uma. Mas ela considerou a conversão de Elise algo completamente diferente. Elise era judia. Ela tinha nascido em Viena, havia experienciado o antissemitismo, sobrevivido, e agora estava abandonando o judaísmo. Por que os judeus tinham lutado para sobreviver, argumentava minha mãe, se não para dar continuidade à nossa herança cultural?

Para ela, a essência do judaísmo repousava menos na concepção de Deus do que nos valores sociais e intelectuais de nossa cultura. Ela não podia deixar de comparar as ações de Elise com as da mãe de Denise, que havia sacrificado a paz de espírito e até mesmo a segurança da filha para que esta pudesse manter sua continuidade cultural e histórica como judia.

Elise e eu tínhamos um bom relacionamento, embora ela nunca tivesse discutido comigo seu desejo de se converter ou sua busca de valores espirituais mais profundos. Eu não conseguia compreender o que havia ocorrido e fiquei preocupado de que isso fosse o reflexo de uma crise psicológica em reação ao nascimento de Billy, talvez uma depressão pós-parto. Depois de tentar, sem sucesso, convencê-la por telefone, minha mãe voou para Bar-le-Duc e passou duas semanas com o filho e a nora, mas sem conseguir abalar a convicção de Elise.

Durante o período que moramos na França, Denise, Paul e eu visitamos Bar-le-Duc diversas vezes, e Elise, Lewis e os filhos deles vieram nos visitar em Paris. Essas visitas nos deram a oportunidade de conversar com mais calma sobre a nova fé de Elise e pouco a pouco fui me dando conta de que ela realmente estava em busca de uma crença mais profunda. Com o tempo, Elise também converteu seus cinco filhos, para meu espanto e para a profunda tristeza de minha mãe. Lewis, que não havia se convertido, não interferiu.

Por volta de 1965, Lewis e Elise estavam ansiosos para regressar aos Estados Unidos, onde desejavam que os filhos crescessem. Lewis conseguiu uma transferência para uma base da Força Aérea em Tobyhanna, na Pensilvânia. Dois anos mais tarde, assumiu um cargo administrativo na Health and Hospital Administration da cidade de Nova York Passava a semana em Nova York, na casa de meus pais, e o final de semana em Tobyhanna. Enquanto isso, Elise abandonou a religião batista e adotou a Igreja metodista. Na década seguinte, tornou-se presbiteriana e, finalmente, como eu havia em tom de brincadeira antecipado a ela, católica romana.

À distância, essa progressão fazia pensar numa busca infundável por uma estrutura e uma segurança cada vez maiores, motivada por um temor muito poderoso e profundo, que a levava a voltar-se para o cristianismo com a confiança de que ele pudesse contê-lo. Se Elise se sentia atemorizada, isso não era algo aparente para mim. Fiquei perplexo com suas atitudes e ainda mais contrariado pelo fato de ela ter convertido seus filhos. No entanto, tendo frequentado uma yeshivá, eu tinha uma vaga compreensão do que uma convicção religiosa profunda poderia significar para uma pessoa.

Mais que isso, eu tinha uma profunda consciência de que somos todos assombrados pela nossa própria história, pelos nossos problemas e demônios pessoais e de que essas experiências e temores influenciam profundamente nossas ações. Durante o período que vivemos na França, minha primeira estada prolongada na Europa desde a partida de Viena em 1939, passei a ter uma consciência aguda dos meus próprios demônios. Muito embora estivesse usufruindo de um período produtivo no meu trabalho como cientista e de uma variedade extraordinária de experiências culturais prazerosas, às vezes eu me sentia profundamente sozinho e isolado. A sociedade e a ciência francesas são hierárquicas e eu era um cientista relativamente desconhecido, o que me situava numa posição inferior.

Um ano antes da minha partida para Paris, providenciei para que Tauc viesse a Boston apresentar uma série de seminários. Ele hospedou-se em nossa casa e oferecemos um jantar de boas-vindas para recepcioná-lo. Mas, quando chegamos à França, a hierarquia se fez sentir. Nenhum dos pesquisadores de pós-doutorado era convidado por Tauc ou qualquer outro pesquisador mais antigo do instituto para visitá-los em suas casas e também não havia interação social

entre nós. Além disso, eu sentia no ar um clima sutil de antissemitismo - especialmente por parte dos técnicos do laboratório e das secretárias -, que não havia experimentado desde a fuga de Viena. Comecei a me sentir intranquilo no momento em que disse a Claude Ray, o técnico que trabalhava com Tauc, que eu era judeu. Ele olhou para mim com uma expressão de incredulidade e insistiu que eu não parecia judeu. Quando lhe assegurei que era, ele me perguntou, zombeteiro, se eu havia participado da conspiração internacional judaica para controlar o mundo. Mencionei a Tauc essa conversa que me chamara a atenção e ele comentou que boa parte da classe trabalhadora na França compartilhava tal crença em relação aos judeus. Essa experiência fez com que eu me perguntasse se Elise, durante seus muitos anos de permanência longe dos Estados Unidos, havia encontrado demonstrações de antissemitismo semelhantes e se esse demônio havia contribuído para sua conversão.

Em 1969, Lewis descobriu que estava com câncer no rim. O tumor foi removido com sucesso, aparentemente sem deixar traços. Doze anos mais tarde, contudo, a doença reapareceu sem aviso, tirando a vida de meu irmão aos 57 anos de idade. Depois da morte dele, como talvez fosse de se prever, meu contato com Elise e seus filhos diminuiu significativamente. Continuamos a nos encontrar, mas agora a intervalos medidos em anos, mais do que em semanas ou meses.

Meu irmão exerceu uma influência enorme sobre mim até hoje. Meu interesse por Bach, Mozart e Beethoven, e pela música clássica em geral, meu amor por Wagner e pela ópera e meu prazer em aprender coisas novas foram transmitidos em grande medida por ele. Numa fase mais avançada de minha vida, quando comecei a apreciar os prazeres do paladar, compreendi que, mesmo na área da boa cozinha e do bom vinho, os esforços de Lewis em relação a mim não foram completamente em vão.

Em outubro de 1963, pouco antes de partirmos de Paris, Tauc e eu escutamos no rádio que Hodgkin, Huxley e Eccles haviam ganhado o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina por seus trabalhos sobre a sinalização no sistema nervoso. Ficamos empolgadíssimos. Sentimos que isso indicava um reconhecimento muito importante de nosso campo de pesquisa e que as melhores pessoas desse campo haviam sido homenageadas. Não pude resistir à tentação de dizer que considerava o problema da aprendizagem tão importante e ainda tão intocado pela ciência que quem quer que viesse a solucioná-lo poderia também um dia ganhar o Nobel.



## 12. Um centro para o estudo da neurobiologia e do comportamento

Depois de catorze meses muito produtivos no laboratório de Tauc, retornei ao Massachusetts Mental Health Center, em novembro de 1963, como instrutor, o degrau mais baixo na hierarquia da faculdade. Eu supervisionava os residentes na sua formação em psicoterapia, um exercício ao qual costumava me referir com a expressão “um cego conduzindo outros cegos”. Os residentes discutiam comigo as várias sessões de terapia que haviam feito com um paciente em particular e eu me esforçava por fornecer conselhos úteis.

Três anos antes, ao chegar ao centro de saúde mental para dar início à minha residência em psiquiatria, eu tivera uma agradável surpresa. Stephen Kuffler, cujo pensamento tanto havia influenciado meu trabalho, fora recrutado na Universidade Johns Hopkins para criar a faculdade de neurofisiologia no departamento de farmacologia da escola de medicina de Harvard. Kuffler trouxe com ele, para fazer parte do corpo docente, um grupo de jovens cientistas extraordinariamente talentosos que tinham sido pesquisadores em seu laboratório David Hubei, Torsten Wiesel, Edwin Furshpan e David Potter. De uma só vez, Kuffler conseguira formar o primeiro grupo de neurocientistas do país. Conhecido pelo seu trabalho experimental de primeira linha, ele despontou como a figura mais admirada e influente da neurociência americana.

Após meu retorno de Paris, minhas relações com Kuffler se estreitaram. Ele gostou do meu trabalho com a *Aplysia* e me incentivou muito. Até sua morte, em 1980, ele mostrou-se um amigo e um conselheiro infinitamente forte e generoso. Ele tinha um interesse genuíno pelas pessoas, por suas carreiras e suas famílias. Anos depois de eu ter saído de Harvard, ele me telefonava, ocasionalmente, num final de semana para discutir um artigo de minha autoria que ele havia achado interessante ou simplesmente para perguntar sobre minha família. Quando me enviou uma cópia do livro que havia escrito em 1976 com John Nicholls, *From neuron to brain* [Do neurônio ao cérebro], escreveu, como dedicatória: “Para Paul e Minouche” (que tinham, nessa época, quinze e onze anos).

Durante os dois anos em que lecionei na escola de medicina em Harvard, debati-me com três escolhas que teriam um impacto profundo na minha carreira. A primeira surgiu quando fui convidado, aos 36 anos, para assumir a direção do departamento de psiquiatria do Beth Israel Hospital, em Boston. A psiquiatra que ocupava esse cargo e acabara de se aposentar, Grete Bibring, era uma psicanalista importante e antiga colega de Marianne e Ernst Kris em Viena. Alguns anos antes, esse convite teria representado a maior das minhas aspirações. Mas, em 1963, meu pensamento tinha se movido numa direção

muito diferente e, contando com o forte encorajamento de Denise, decidi não aceitar o convite. Ela resumiu a questão de uma forma bem simples: “O quê? Comprometer sua carreira científica tentando combinar pesquisa pura com a prática clínica e com responsabilidades administrativas?!”.

Segundo, tomei a decisão ainda mais fundamental e difícil de não me tornar psicanalista e de me dedicar integralmente à pesquisa em biologia. Compreendi que não conseguiria conciliar com sucesso a pesquisa pura e a prática clínica em psicanálise, como havia sido anteriormente minha aspiração. Um problema que encontrei repetidas vezes na psiquiatria acadêmica é que os jovens médicos assumem muito mais responsabilidades do que são capazes de enfrentar com eficiência um problema que apenas piora com o passar do tempo. Decidi que eu não poderia e não faria isso.

Finalmente, tomei a decisão de deixar Harvard e seu ambiente clínico para assumir um cargo num departamento de ciência pura na minha *alma mater*, a escola de medicina da Universidade de Nova York. Lá, iniciei um pequeno grupo de pesquisa dentro do departamento de fisiologia, voltado especificamente para a neurobiologia do comportamento.

Harvard onde eu havia passado meus anos da faculdade de medicina e os dois anos da residência médica, e onde trabalhava então como um jovem membro do corpo docente foi uma experiência maravilhosa. Boston é um ótimo lugar para se viver e para se criar os filhos pequenos. Além disso, a universidade desenvolve um trabalho de reconhecida excelência em muitas áreas do conhecimento. Não foi fácil deixar aquele ambiente intelectual contagiante. Ainda assim, decidi fazê-lo. Denise e eu nos mudamos para Nova York em dezembro de 1965, alguns meses depois do nascimento de nossa filha Minouche.

Durante o período em que eu estava amadurecendo essas decisões, estava também a caminho de concluir uma análise pessoal que havia iniciado em Boston. A análise foi particularmente proveitosa para mim naquele período difícil e fatigante. Ela me permitiu colocar de lado considerações secundárias e me ater às questões fundamentais que estavam em jogo na minha decisão. Meu analista, que foi extremamente acolhedor, sugeriu que eu considerasse a ideia de dedicar uma pequena parte do meu tempo à clínica psicanalítica, concentrando-me nos pacientes que apresentassem um distúrbio específico, e os atendesse uma vez por semana. Mas rapidamente ele compreendeu que eu estava por demais decidido, naquele momento, para conduzir com sucesso uma carreira dupla.

Frequentemente me perguntam se me beneficieei de minha análise. Não tenho muita dúvida quanto a isso. Ela me proporcionou novos insights em relação às minhas próprias ações e também em relação às ações das outras pessoas e, como resultado, fez com que eu me tornasse um pai um pouco melhor e um ser humano mais capaz de empatia e mais cheio de nuances. Comecei a compreender certos aspectos das minhas motivações inconscientes e as relações

entre algumas das minhas atitudes acerca das quais não tinha antes nenhuma consciência.

E quanto a desistir da prática clínica? Se permanecesse em Boston, talvez tivesse, por fim, seguido o conselho do meu analista e dedicado parte do meu tempo à prática clínica. Isso ainda teria sido algo fácil de fazer, em Boston, em 1965. Mas em Nova York, onde poucos médicos conheciam suficientemente minhas competências clínicas para me indicarem pacientes, isso teria sido muito mais difícil. Além disso, acredito que as pessoas devem conhecer a si mesmas. Eu realmente me saio melhor quando posso me concentrar numa coisa de cada vez. Tinha consciência de que estudar a aprendizagem na *Aplysia* era tudo o que eu conseguiria fazer satisfatoriamente naquele ponto ainda inicial da minha carreira.

O meu posto na Universidade de Nova York contava com três atrativos que, a longo prazo, se revelaram decisivos. Primeiro, ele permitiu que Denise e eu ficássemos mais próximos dos meus pais e da mãe dela, que estavam todos atingindo uma idade avançada, começando a sofrer problemas de saúde, e se beneficiavam do fato de estarmos por perto. Também achávamos que seria maravilhoso para nossos filhos ficarem perto de nossos pais. Segundo, na temporada em Paris, Denise e eu havíamos passado muitos finais de semana visitando museus e galerias de arte e posteriormente, em Boston, tínhamos começado a colecionar obras sobre papel de artistas expressionistas alemães e austríacos, um interesse que viria a aumentar com o passar do tempo. Em meados da década de 1960, Boston tinha somente algumas poucas galerias, ao passo que Nova York era o centro do mundo das artes. Além disso, enquanto eu cursava a escola de medicina, havia me deixado guiar por Lewis e me apaixonara pelo Metropolitan Opera. O retorno a Nova York permitiu que Denise e eu desfrutássemos desse interesse.

De mais a mais, o trabalho na Universidade de Nova York me deu a oportunidade maravilhosa de trabalhar novamente com Alden Spencer. Depois do seu período de permanência no NIH, Alden havia aceitado uma posição como professor-assistente na escola de medicina da Universidade de Oregon. Essa experiência tinha se mostrado frustrante, porque a atividade docente consumia todo o seu tempo e não deixava espaço livre para o trabalho de pesquisa. Eu havia tentado, sem sucesso, ajudá-lo a conseguir uma posição em Harvard. A oferta da universidade me permitia recrutar outro neurofisiologista experiente, e Alden concordou em vir para Nova York.

Ele adorou a cidade. Ela permitia que ele e Diane dessem vazão ao amor que sentiam pela música, e, logo após sua chegada, Diane começou a tocar cravo, estudando com Igor Kipnis, um talentoso cravista que por acaso havia sido meu colega de classe em Harvard. Alden ocupava o laboratório vizinho ao meu. Embora não colaborássemos diretamente nos experimentos um do outro

(porque Alden estava trabalhando com os gatos e eu, com a *Aplysia*), conversávamos diariamente sobre a neurobiologia do comportamento e sobre quase tudo o mais, até sua morte prematura, onze anos depois. Nenhuma outra pessoa exerceu tanta influência sobre meu pensamento científico quanto ele.

Um ano depois, James H. Schwartz, bioquímico que tinha sido contratado pela escola de medicina independentemente de Alden e de mim, veio trabalhar conosco. Jimmy e eu havíamos sido companheiros de moradia e amigos nos cursos de verão em Harvard, em 1951, e ele iniciara o curso de medicina na Universidade de Nova York dois anos depois de mim, o que permitiu que nos aproximássemos novamente. No entanto, havíamos perdido contato um com o outro desde minha formatura, em 1956.

Depois de concluir o curso de medicina, Jimmy havia feito doutorado na Universidade Rockefeller, estudando os mecanismos das enzimas e a estrutura química das bactérias. Quando nos encontramos novamente, na primavera de 1966, ele era um jovem cientista de grande reputação. Numa conversa sobre ciência, ele mencionou que estava pensando em abandonar os estudos sobre as bactérias e começar a fazer pesquisa sobre o cérebro. Uma vez que as células nervosas da *Aplysia* eram tão grandes e também tão excepcionalmente fáceis de identificar, elas pareciam boas candidatas para o estudo da identidade bioquímica isto é, o estudo do modo como uma célula difere da outra no nível molecular. Jimmy começou estudando os transmissores químicos específicos usados para a sinalização por diferentes células nervosas da *Aplysia*. Ele, Alden e eu formamos o núcleo da nova divisão de neurobiologia e comportamento que eu havia fundado na Universidade de Nova York.

Nosso grupo de pesquisa foi fortemente influenciado pelo grupo de Stephen Kuffler em Harvard não apenas no que diz respeito ao trabalho que esses pesquisadores haviam feito, mas também em relação àquilo que eles não estavam fazendo. Kuffler havia desenvolvido o primeiro departamento unificado de neurobiologia que combinava o estudo eletrofisiológico do sistema nervoso com a bioquímica e a biologia celular. Esse foi um desenvolvimento formidável, interessante e importante, que se tornou um modelo para a neurociência moderna. Seu foco era a célula isolada e a sinapse isolada. Kuffler partilhava da visão de muitos bons neurocientistas de que o território ainda desconhecido entre a biologia celular dos neurônios e o comportamento era grande demais para ser mapeado e vencido num período de tempo razoável (como o tempo de vida que tínhamos pela frente). Em consequência disso, o grupo de Harvard não recrutou, em seus primórdios, nenhum especialista no estudo do comportamento ou da aprendizagem.



*James Schwartz (n. 1932), que conheci no verão de 1931, fez seu mestrado na Universidade de Nova York e seu doutorado em bioquímica na Universidade Rockefeller. Ele foi um pioneiro no estudo bioquímico da Aplysia e fez importantes contribuições no que se refere às bases moleculares da aprendizagem e da memória*

Embora uma vez ou outra, depois de ter tomado uma ou duas taças de vinho, Steve se pusesse a discorrer livremente sobre as funções superiores do cérebro, como a aprendizagem e a memória, ele me disse, certo dia, que nos momentos de sobriedade costumava achar que esses problemas eram demasiadamente complexos para serem enfrentados no nível celular naquele momento. Ele também considerava, injustificadamente na minha opinião, que não sabia muita coisa sobre o comportamento e não se sentia à vontade em estudá-lo.

Alden, Jimmy e eu divergíamos de Kuffler em relação a isso. Não nos sentíamos tão tolhidos por aquilo que não sabíamos, e o que nos instigava eram exatamente a natureza desconhecida daquele território e a importância dos problemas que ele encerrava. Desse modo, propusemos que a nova divisão na universidade teria como projeto investigar de que modo o sistema nervoso produz comportamento e de que modo o comportamento é modificado pela aprendizagem. Nossa intenção era juntar a neurobiologia celular com o estudo do comportamento simples.

Em 1967, Alden e eu anunciamos essa direção numa revisão bibliográfica substancial intitulada “Cellular neurophysiological approaches in the study of learning” [Abordagens da neurofisiologia celular no estudo da aprendizagem]. Nesse trabalho, apontávamos a importância de descobrir o que realmente acontece na sinapse quando o comportamento é modificado pela aprendizagem. O próximo passo decisivo, observávamos, era ultrapassar os análogos da aprendizagem e estabelecer relações entre as mudanças sinápticas nos neurônios e nas suas conexões e os exemplos concretos de aprendizagem e de memória. Delineamos uma abordagem celular sistemática para enfrentar esse desafio e discutimos os pontos fortes e fracos de uma variedade de sistemas simples que poderiam se prestar a essa abordagem lesmas, vermes, insetos, além de peixes e de outros vertebrados simples. Cada um desses animais tinha comportamentos que, em princípio, seriam modificáveis pela aprendizagem, embora isso ainda não tivesse sido demonstrado em relação à *Aplysia*. Além disso, um esboço da circuitaria neural desses comportamentos permitiria revelar onde ocorrem as mudanças induzidas pela aprendizagem. Estariamos, então, em posição de utilizar as poderosas técnicas da neurofisiologia celular para analisar a natureza dessas mudanças.

Na época em que Alden e eu escrevemos esse artigo, eu já me encontrava em transição, não apenas de Harvard para a Universidade de Nova York, mas também da neurobiologia celular da plasticidade sináptica para a neurobiologia celular do comportamento e da aprendizagem.

O impacto de nosso artigo talvez o mais influente de todos os que escrevi perdura até hoje. Ele inspirou alguns pesquisadores a adotar uma perspectiva reducionista no estudo da aprendizagem e da memória e os estudos com sistemas experimentais simples voltados à pesquisa da aprendizagem começaram a brotar por toda parte na sanguessuga, na lesma *Limax*, nas lesmas-marinhas *Tritonia* e *Hermisenda*, na abelha, na barata, no camarão-d'água-doce e na lagosta. Esses estudos sustentavam a ideia, inicialmente formulada pelos etólogos no estudo do comportamento dos animais em seu habitat, de que a aprendizagem é conservada através da evolução porque ela é essencial para a sobrevivência. Um animal tem que aprender a distinguir entre presas e predadores, alimentos que são nutritivos e aqueles que são venenosos,

um lugar confortável e seguro para descansar e outro abarrotado e perigoso.

O impacto de nossas ideias também se estendeu à neurobiologia dos vertebrados. Per Andersen, cujo laboratório inaugurou, em 1973, o estudo da plasticidade sináptica no cérebro mamífero, escreveu: “Teriam essas ideias influenciado os cientistas que já trabalhavam nesse campo antes de 1973? Para mim, a resposta é óbvia”.

A retrospectiva que Alden e eu escrevemos convenceu David Cohen, um concorrente com quem mantínhamos uma relação amigável e que mais tarde viria a tornar-se colega e vice-presidente da área de artes e ciências de Columbia, de que os sistemas simples eram valiosos. Comprometido com a pesquisa nos animais vertebrados, Cohen decidiu estudar o pombo, o animal experimental favorito de Skinner. Mas, enquanto Skinner ignorava o cérebro, Cohen focalizou as mudanças na frequência cardíaca mudanças controladas pelo cérebro que resultavam da sensibilização e do condicionamento clássico.

Joseph LeDoux, que também foi influenciado pelo artigo, modificou o protocolo de Cohen para o condicionamento clássico e o aplicou no rato, desenvolvendo o melhor sistema experimental para o estudo dos mecanismos celulares do medo aprendido em mamíferos. LeDoux concentrou-se na amígdala, uma estrutura situada nas profundidades do córtex cerebral que é especializada na detecção do medo. Anos depois, quando se tornou possível produzir camundongos geneticamente modificados, meus interesses se voltaram para a amígdala e, influenciado pelo trabalho de LeDoux, estendi meu interesse pela biologia molecular do medo aprendido na *Aplysia* para abranger também os estudos sobre o medo aprendido no camundongo.

### 13. Mesmo os comportamentos simples podem ser modificados pela aprendizagem

Quando cheguei à Universidade de Nova York, em dezembro de 1965, sabia que estava na hora de dar um grande passo. No laboratório de Tauc eu havia descoberto que uma sinapse pode facilmente sofrer mudanças duradouras em resposta aos diferentes padrões de estimulação descritos por Pavlov, e que essas mudanças afetam a força da comunicação entre duas células nervosas num gânglio isolado. Mas essa era uma situação artificial. Eu não tinha nenhuma evidência direta de que, no comportamento de um animal, o aprendizado concreto produzisse mudanças na efetividade das sinapses. Era preciso ir além da modelagem da aprendizagem nas células individuais de um gânglio isolado para estudar os casos de aprendizagem e de armazenamento na memória no circuito neural de um comportamento no animal intacto.

Em vista disso, estabeleci dois objetivos a serem alcançados nos anos seguintes. Primeiro, iria desenvolver um catálogo detalhado do repertório comportamental da *Aplysia* e determinar quais comportamentos podiam ser modificados pela aprendizagem. Segundo, selecionaria um comportamento capaz de ser modificado pela aprendizagem e o utilizaria para explorar o modo como ela ocorre e o modo como as memórias são armazenadas na circuitaria neural daquele comportamento. Eu já tinha esse plano em mente quando ainda estava em Harvard e comecei a procurar um estudante de pós-doutorado que tivesse um interesse específico pela aprendizagem nos invertebrados para ser meu colaborador no estudo desse problema.

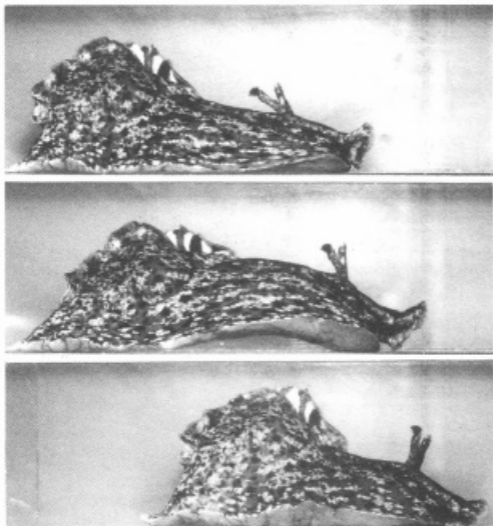
Tive a boa sorte de recrutar Irving Kupfermann, um behaviorista talentoso e idiossincrático que fizera sua formação na Universidade de Chicago. Ele veio trabalhar comigo em Boston alguns meses antes da minha partida e, depois, mudou-se comigo para Nova York. Irving era um típico intelectual da Universidade de Chicago. Alto, magérrimo, levemente excêntrico e leitor inveterado, usava óculos fundo de garrafa e era quase careca, apesar de bastante jovem. Um de seus alunos o descreveu como “um cérebro grande na ponta de um longo caniço”. Ele era alérgico a roedores e a gatos, de forma que, na sua tese de doutorado, havia trabalhado com o tatu-bola, uma pequena criatura invertebrada, terrestre e segmentada. Irving revelou-se um aluno extremamente bem informado e criativo, além de mostrar-se muito sagaz na idealização de experimentos.

Juntos, começamos a explorar a conduta da *Aplysia*, em busca de um comportamento que pudesse ser usado para estudar a aprendizagem. Ficamos familiarizados com praticamente cada traço do comportamento alimentar do animal, com seu padrão diário de atividade locomotora (figura 1), de secreção



de tinta e de oviposição. Ficamos fascinados pelo seu comportamento sexual (figura 2), o comportamento social mais óbvio e impressionante nesse invertebrado. As *Aplysia* são hermafroditas, podendo atuar como machos ou como fêmeas com diferentes parceiros em diferentes momentos ou mesmo simultaneamente. Capazes de reconhecer-se uns aos outros, esses animais podem formar cadeias de copulação impressionantes, em que cada membro pode servir tanto como macho para o animal à sua frente quanto como fêmea para o animal atrás de si na cadeia.

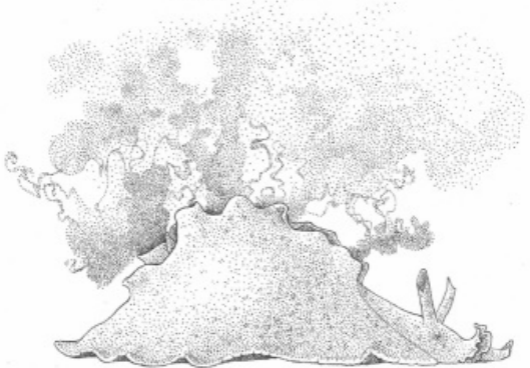
À medida que analisávamos e refletíamos sobre esses comportamentos, nos demos conta de que eram demasiadamente complexos, alguns deles envolvendo mais do que um gânglio do sistema nervoso do animal. Precisávamos encontrar um comportamento muito simples, que fosse controlado pelas células de um único gânglio. Desse modo, nos concentramos nos diversos comportamentos controlados pelo gânglio abdominal, aquele que eu havia estudado em Paris e com o qual tinha mais familiaridade. O gânglio abdominal, que contém somente 2 mil células nervosas, controla a frequência cardíaca, a respiração, a oviposição, a secreção de tinta, a liberação de muco e a retração da guelra e do sifão. Em 1968, nos decidimos pelo comportamento mais simples: o reflexo de retração da guelra.



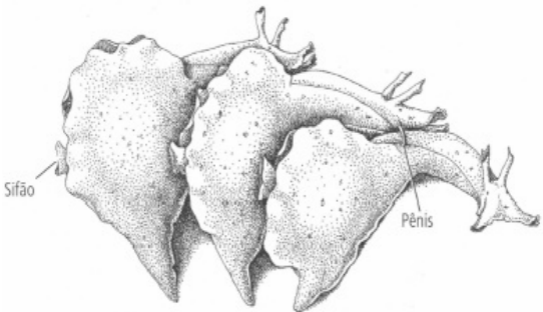
*Figura 1. Um passo completo. A Aplysia se movimenta erguendo a cabeça e afrouxando a sucção para levantar a parte frontal do pé, que ela então estende por uma distância equivalente à metade do comprimento de seu corpo. O animal abaixa a parte frontal do pé, aderindo à superfície, para fazer o movimento de retração.*

A guelra é um órgão externo utilizado pela *Aplysia* para respirar. Esse órgão se situa numa cavidade da parede corporal denominada cavidade do manto e fica encoberto por uma lâmina de pele que é chamada de prega do manto. A prega do manto termina no sifão, um tubo carnudo que expede água e resíduos da cavidade do manto (figura 3 A). Um leve toque no sifão produz uma rápida resposta defensiva de retração do sifão e da guelra para o interior da cavidade do manto (figura 3 B). O propósito do reflexo de retração é, claramente, proteger a guelra, órgão vital e delicado, de um possível dano.

## Secreção de tinta



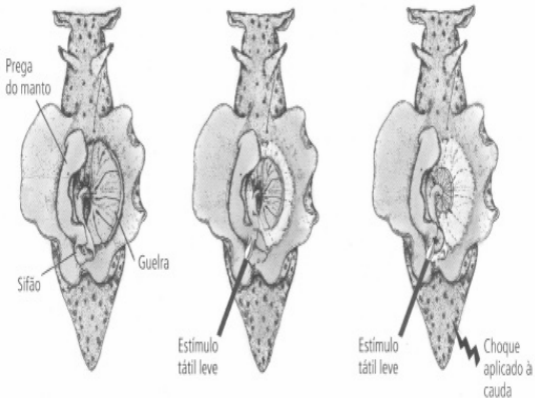
## Cadeia copulatória



*Figura 2. Comportamentos simples e complexos na Aplysia. A secreção de tinta (acima) é um comportamento relativamente simples, controlado por células situadas num único gânglio (o gânglio abdominal) do sistema nervoso da lesma. O comportamento sexual é muito mais complexo e envolve células nervosas em*

*diversos gânglios. As Aplysia são hermafroditas, podendo desempenhar tanto o papel de macho como o de fêmea, e frequentemente formam cadeias copulatórias como a que é representada aqui (abaixo).*

Irving e eu descobrimos que até mesmo esse reflexo muito simples pode ser modificado por duas formas de aprendizagem a habituação e a sensibilização -, cada uma delas originando uma memória de curto prazo que tinha a duração de alguns minutos. Um leve toque inicial no sifão produzia a retração brusca da guelra. A repetição de toques leves levava à habituação: o reflexo enfraquecia progressivamente à medida que o animal aprendia a reconhecer que se tratava de um estímulo trivial. A sensibilização foi produzida por meio da aplicação de um choque forte na cabeça ou na cauda. O animal reconheceu o estímulo forte como nocivo e, em seguida, produziu um reflexo de retração da guelra exagerado em resposta ao mesmo contato leve no sifão (figura 3 C).



A. A guelra, por meio da qual a *Aplysia* respira, apresenta-se relaxada, em condições normais.

B. Para proteger-se, a guelra se retrai em direção à cavidade do manto quando a lesma é assustada por um toque em seu sifão. Até mesmo essa resposta simples pode ser modificada pela habituação, pela sensibilização e pelo condicionamento clássico.

C. Após a repetição de toques leves em seu sifão, a lesma fica habituada ao estímulo e seu reflexo de retração diminui. Mas, quando esse toque leve é pareado com um choque na cauda, produz-se a sensibilização, e a *Aplysia* responde com um forte reflexo de retração da guelra ainda que o toque leve seja o único estímulo apresentado.

**Figura 3.** O comportamento mais simples da *Aplysia*, o reflexo de retração da guelra.

Em 1971, Tom Carew, da Universidade da Califórnia, em Riverside, veio integrar nosso grupo de trabalho. Psicólogo especializado em fisiologia, talentoso, de temperamento vibrante e gregário, Carew tornou acessível para nós o estudo da memória de longo prazo. Ele simplesmente adorava fazer parte do grupo de neurobiologia e comportamento da Universidade de Nova York. Ficou muito amigo de Jimmy Schwartz e de Alden Spencer, e tornou-se também um grande

amigo meu. Como uma esponja, absorveu a cultura do grupo não apenas a forma de fazer ciência, mas também o interesse comum pelas artes plásticas, pela música e pela fofoca científica. Carew e eu costumávamos dizer um ao outro: “Quando outras pessoas se entregam a esse tipo de conversa, é fofoca; quando nós o fazemos, é história intelectual”.

Carew e eu descobrimos que a memória de longo prazo na *Aplysia*, assim como nos humanos, requer treinamento repetido, intercalado por períodos de descanso. A prática leva à perfeição, até mesmo nas lesmas. Desse modo, quarenta estímulos administrados consecutivamente produzem uma habituação da retração da guelra que dura somente um dia, mas dez estímulos a cada dia, durante quatro dias, produzem uma habituação que pode durar semanas. Intercalar os treinamentos com períodos de descanso aumenta a capacidade da *Aplysia* de estabelecer memória de longo prazo.

Kupfermann, Carew e eu havíamos mostrado que um reflexo simples pode ser modificado por duas formas de aprendizagem não associativas, cada uma delas resultando em memórias de curto e de longo prazo. Em 1983, conseguimos produzir de forma confiável o condicionamento clássico do reflexo de retração da guelra. Esse foi um avanço importante, uma vez que demonstrava que o reflexo pode também ser modificado por aprendizagem associativa.

Em 1985, após mais de quinze anos de trabalho árduo, tínhamos conseguido provar que um comportamento simples na *Aplysia* pode ser modificado por diversas formas de aprendizagem. Isso fortaleceu minha expectativa de que algumas formas de aprendizagem tivessem sido conservadas pela evolução e pudessem ser encontradas até mesmo num circuito neural simples de um comportamento muito simples. Além do mais, eu podia agora antever a possibilidade de ir além das questões relativas ao modo como a aprendizagem ocorre e a memória é armazenada no sistema nervoso central, voltando-me para o modo como as diferentes formas de aprendizagem e de memória se relacionam uma à outra no nível celular. A pergunta específica a que eu almejava responder era: “Como a memória de curto prazo se converte em memória de longo prazo no cérebro?”.

Os estudos comportamentais do reflexo de retração da guelra não eram o único foco de nosso trabalho nesse período. Na verdade, eles formavam a base de nosso segundo e principal interesse idealizar experimentos que permitissem explorar o que acontece no cérebro de um animal quando ele aprende. Assim, uma vez que tínhamos decidido concentrar nosso estudo da aprendizagem no reflexo de retração da guelra na *Aplysia*, precisávamos mapear a circuitaria neural desse reflexo para descobrir de que modo ele é produzido pelo gânglio abdominal.

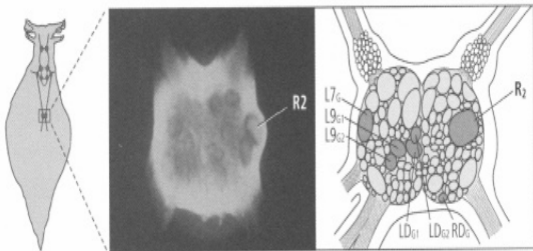
Mas a solução do problema da circuitaria neural apresentava seu próprio desafio conceitual. Qual é o grau de precisão e de especialização das conexões

entre as células de um circuito neural? No início da década de 1960, alguns seguidores de Karl Lashley argumentaram que as propriedades dos diferentes neurônios no córtex cerebral são tão parecidas que, para todos os efeitos, podemos considerá-las idênticas, assim como podemos considerar as interconexões entre eles aleatórias e aproximadamente de mesmo valor.

Outros cientistas, particularmente aqueles que estudavam o sistema nervoso dos invertebrados, defenderam a ideia de que boa parte dos neurônios, e talvez todos eles, são inconfundíveis. Essa ideia foi proposta pela primeira vez em 1908, pelo biólogo alemão Richard Goldschmidt. Estudando um gânglio do verme nematódeo *Ascaris*, um parasita intestinal primitivo, ele descobriu que cada animal dessa espécie tem o mesmo número de células situadas na mesma posição exata naquele gânglio. Numa conferência hoje famosa à German Zoological Association naquele ano, Goldschmidt mencionou “a constância quase espantosa dos elementos do sistema nervoso: há 162 células no centro do gânglio, e nunca uma a mais ou a menos”.

Angeliqe Arvanitaki-Chalazonitis conhecia a análise do *Ascaris* feita por Goldschmidt e, na década de 1950, explorou o gânglio abdominal da *Aplysia* em busca de células identificáveis. Ela descobriu que várias células são únicas e podem ser identificadas em cada animal com base na sua localização, pigmentação e tamanho. Uma dessas células é a R2, a célula que pesquisei nos meus estudos da aprendizagem realizados com Ladislav Tauc. Inicialmente, em Harvard, e, mais tarde, na Universidade de Nova York, prossegui nessa direção e, por volta de 1967, havia descoberto, como Goldschmidt e Arvanitaki-Chalazonitis tinham feito antes de mim, que poderia facilmente identificar a maioria das células proeminentes no gânglio (figura 4).

A descoberta de que os neurônios são inconfundíveis e de que a mesma célula aparece no mesmo local em todo membro da espécie levantou novas questões. Seriam as conexões sinápticas entre esses neurônios únicos igualmente invariantes? Uma célula específica transmitiria sinais exatamente para a mesma célula-alvo, e não para outras?



### Aplysia

*Figura 4. Identificando neurônios específicos no gânglio abdominal da Aplysia. A célula R2 pode ser vista claramente numa fotomicrografia (à esquerda) do gânglio abdominal da Aplysia. Ela tem um milímetro de diâmetro. Um desenho (à direita) mostra a posição da célula R2 e dos seis neurônios motores que controlam o movimento da guelra. Uma vez que neurônios individuais haviam sido identificados, era possível mapear suas conexões.*

Para minha surpresa, descobri que podia facilmente mapear as conexões sinápticas entre as células. Inserindo um microeletrodo numa célula-alvo e estimulando potenciais de ação em outras células do gânglio, uma célula por vez, eu conseguia identificar muitas das células pré-sinápticas que se comunicam com a célula-alvo. Isso provou pela primeira vez que era possível em qualquer animal mapear as conexões sinápticas em operação entre células individuais, o que podia ser utilizado como um método para descobrir o circuito neural que controla um comportamento.

Encontrei a mesma especificidade das conexões entre neurônios individuais que Santiago Ramón y Cajal havia observado entre populações de neurônios. Mais que isso, da mesma forma como os neurônios e suas conexões sinápticas são exatos e invariantes, também a função dessas conexões é invariante. Essa extraordinária invariância facilitaria a realização do meu objetivo de longo prazo de “capturar” a aprendizagem num conjunto simples de conexões neurais de modo a examinar de que maneira a aprendizagem dá origem à memória no nível celular.

Em 1969, Kupfermann e eu havíamos conseguido identificar a maioria das células nervosas que atuam em conjunto no reflexo de retração da guelra. Para realizar isso, anestesiávamos brevemente o animal, de forma que pudéssemos



fazer uma pequena incisão em seu pescoço e então puxar delicadamente para fora o gânglio abdominal e os nervos ligados a ele e colocá-los numa superfície iluminada. Inserimos em vários neurônios os microeletrodos *double-barreled* que usávamos para registrar e estimular uma célula. Abrir o animal vivo dessa maneira nos possibilitou manter seu sistema nervoso e todas as suas conexões normais intactas e, desse modo, observar todos os órgãos controlados pelo gânglio abdominal ao mesmo tempo. Primeiramente, começamos a procurar pelos neurônios motores que controlam o reflexo de retração da guelra isto é, as células motoras cujos axônios saem do sistema nervoso central e vão até a guelra. Fizemos isso estimulando uma célula por vez com o microeletrodo e observando se aquele estímulo produzia um movimento da guelra.

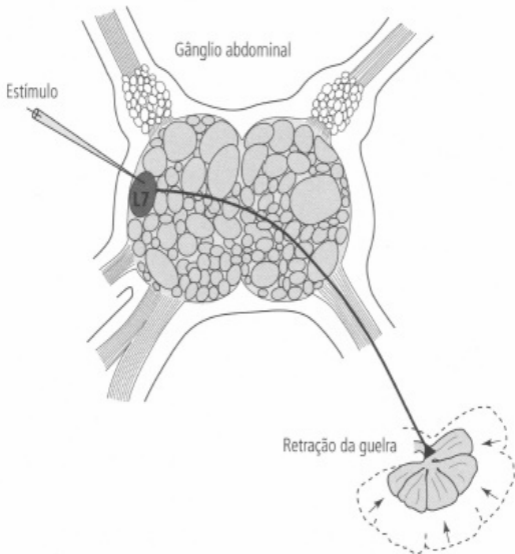


Figura 5. Descobrimo um neurônio motor que produz um comportamento específico na *Aplysia*. Uma vez que as células nervosas individuais no gânglio

abdominal da *Aplysia* tinham sido identificadas, tornou-se possível mapear suas conexões. Por exemplo, a estimulação da célula Ly (um neurônio motor) produz uma súbita contração da guelra do animal.

Uma tarde em que estava trabalhando sozinho, no outono de 1968, estimei uma célula e fiquei abismado ao ver que isso produzia uma vigorosa contração da guelra (figura 5). Pela primeira vez eu havia identificado na *Aplysia* um neurônio motor que controlava um comportamento específico! Mal podia esperar para mostrar isso a Irving. Ficamos ambos boquiabertos de ver as poderosas consequências comportamentais da estimulação de uma única célula, e sabíamos que isso indicava um bom prognóstico para a identificação de outras células motoras. De fato, poucos meses depois, Irving havia encontrado cinco outras células motoras. Suspeitávamos que essas seis células respondessem pelo componente motor do reflexo de retração da guelra, uma vez que, quando impedíamos essas células de dispararem, nenhuma resposta reflexa ocorria.

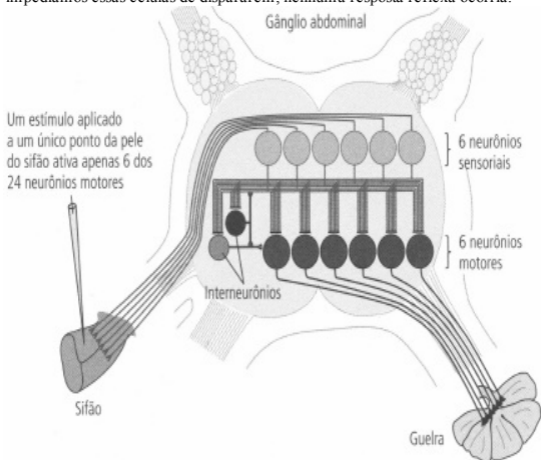


Figura 6. A arquitetura neural do reflexo de retração da guelra da *Aplysia*. O sistema do sifão tem 24 neurônios sensoriais, mas um estímulo aplicado a um ponto qualquer da pele ativa apenas seis. Os mesmos seis neurônios sensoriais

*retransmitem a sensação tátil aos mesmos seis neurônios motores em cada lesma, produzindo o reflexo de retração da guelra.*

Em 1969, Vincent Castellucci e Jack Byrne vieram trabalhar comigo. Castellucci era um cientista canadense culto e encantador, com uma formação abrangente em biologia e que frequentemente me dava surras nas partidas de tênis. Jack Byrne, um aluno de pós-graduação dotado de grandes talentos técnicos e com formação em engenharia elétrica, aplicou o rigor dessa disciplina em nosso trabalho conjunto. Juntos, identificamos os neurônios sensoriais do reflexo de retração da guelra. Descobrimos então que, além das suas conexões diretas, os neurônios sensoriais formavam conexões sinápticas indiretas com os neurônios motores por meio dos interneurônios, um tipo de neurônio intermediário. Essas duas séries de conexões a direta e a indireta retransmitem informações táteis aos neurônios motores, que efetivamente produzem o reflexo de retração por meio das suas conexões com o tecido da guelra. Além disso, os mesmos neurônios estavam envolvidos no reflexo de retração da guelra em cada uma das lesmas que estudamos, e as mesmas células sempre formavam as mesmas conexões umas com as outras. Desse modo, a arquitetura neural de pelo menos um comportamento da *Aplysia* mostrou-se incrivelmente precisa (figura 6). Com o tempo, encontramos a mesma especificidade e invariância na circuitaria neural de outros comportamentos.

Kupfermann e eu concluímos nosso artigo na revista *Science*, em 1969, intitulado “Neuronal Controls of a behavioral response mediated by the abdominal ganglion of *Aplysia*’ [Controles neuronais de uma resposta comportamental mediada pelo gânglio abdominal da *Aplysia*], num tom otimista:

*Em vista das suas vantagens para os estudos de neurofisiologia celular, essa preparação pode se mostrar útil para a análise dos mecanismos neuronais da aprendizagem. Os experimentos iniciais indicaram que a resposta reflexa comportamental pode ser modificada como efeito da aprendizagem simples, como na sensibilização e na habituação. [...] Pode ser que também se mostre possível estudar modificações comportamentais mais complexas usando os paradigmas do condicionamento clássico ou do condicionamento operante.*

## 14. A experiência modifica as sinapses

Uma vez que havíamos determinado que a arquitetura neural de um comportamento é invariante, nos defrontamos com uma questão crucial: de que modo um comportamento que é controlado por um circuito neural preciso pode ser modificado pela experiência? Uma solução para esse problema fora proposta por Cajal, que sugeriu que a aprendizagem poderia mudar a força da sinapse entre os neurônios, fortalecendo, desse modo, a comunicação entre eles. É interessante notar que o “Projeto para uma psicologia científica” de Freud apresenta um esboço de um modelo neural da mente que inclui um mecanismo de aprendizagem semelhante. Freud postulou que há conjuntos separados de neurônios para a percepção e a memória. Os circuitos neurais envolvidos na percepção formam conexões sinápticas fixas, assegurando assim a exatidão de nosso mundo perceptual. Os circuitos neurais relacionados à memória têm conexões sinápticas cuja força se modifica com a aprendizagem. Esse mecanismo forma a base da memória e das funções cognitivas superiores.

O trabalho de Pavlov e dos behavioristas e o de Brenda Milner e dos cognitivistas tinham me levado a compreender que formas diferentes de aprendizagem originam formas diferentes de memória. Assim, eu havia reformulado a ideia de Cajal e utilizado esse novo entendimento como base para desenvolver os análogos da aprendizagem na *Aplysia*. Os resultados desse trabalho tinham mostrado que diferentes padrões de estimulação modificam a força das conexões sinápticas de diferentes maneiras. Mas Tauc e eu não havíamos examinado de que modo um comportamento concreto é modificado e, portanto, não tínhamos evidências de que a aprendizagem realmente depende das mudanças na força sináptica.

Na verdade, a própria ideia de que as sinapses podiam ser fortalecidas pela aprendizagem, contribuindo, desse modo, para o armazenamento da memória, estava longe de ser amplamente aceita. Duas décadas depois da proposta de Cajal, o consagrado fisiologista Alexander Forbes, de Harvard, sugeriu que a memória é mantida por mudanças dinâmicas, contínuas, no interior de um circuito fechado de neurônios autoexcitatórios. Para sustentar essa ideia, Forbes citou um desenho feito por Rafael Lorente de Nó, um aluno de Cajal, que mostrava que os neurônios se conectam uns aos outros em caminhos fechados. A ideia foi posteriormente aprofundada pelo psicólogo D. O. Hebb em seu influente livro publicado em 1949, *The organization of behavior: A neuropsychological theory* [A organização do comportamento: Uma teoria neuropsicológica]. Hebb argumentou que circuitos reverberatórios são responsáveis pela memória de curto prazo.

De modo semelhante, B. Delisle Burns, um importante estudioso da biologia

do córtex cerebral, desafiou a ideia de que as mudanças físicas nas sinapses podem servir como um meio de armazenamento da memória:

*Os mecanismos de facilitação sináptica que foram apresentados como candidatos à explicação da memória [...] se mostraram decepcionantes. Antes que possa atribuir a qualquer um deles as modificações celulares que acompanham a formação do reflexo condicionado, seria necessário estender consideravelmente a escala de tempo em que eles operam. O fracasso persistente da facilitação sináptica em explicar a memória faz com que nos perguntemos se os neurofisiologistas não têm procurado pelo tipo errado de mecanismo.*

Alguns pesquisadores questionaram se a aprendizagem poderia, sob qualquer condição, ocorrer em circuitos neurais fixos. Para eles, a aprendizagem teria que ser parcialmente ou mesmo totalmente independente de caminhos neuronais preestabelecidos. Essa visão foi defendida por Lashley e por alguns membros de um grupo influente de pioneiros da psicologia cognitiva, os psicólogos da Gestalt. Uma variante dessa ideia foi formulada em 1965 pelo neurofisiologista Ross Adey. Ele introduziu sua argumentação dizendo que “nenhum neurônio em isolamento natural ou artificial em relação aos outros neurônios mostrou-se capaz de armazenar informação de acordo com a noção usual de memória”. Adey prosseguiu afirmando que o fluxo da corrente no espaço entre os neurônios pode transmitir informações de uma forma que se poderia classificar como “pelo menos tão boa quanto o disparo neuronal na troca de informações e, mais importante ainda, no armazenamento e na recuperação das informações”. Para Adey, e também para Lashley, a aprendizagem era completamente misteriosa.

Tendo identificado e desvendado a circuitaria neural do reflexo de retração da guelra e determinado que esta poderia ser modificada pela aprendizagem, meus colegas e eu nos encontrávamos em posição de perguntar qual dessas ideias era válida. No primeiro de três artigos consecutivos que publicamos na revista *Science* em 1970, delineamos a estratégia de pesquisa que havíamos utilizado e que viria a guiar nosso pensamento durante as três décadas seguintes:

*A análise dos mecanismos neurais da aprendizagem e de modificações comportamentais semelhantes requer um animal cujo comportamento seja modificável e cujo sistema nervoso seja acessível à análise celular. Neste artigo, e nos dois subsequentes, aplicamos uma abordagem neurofisiológica que combinava uma análise comportamental e uma análise celular do molusco marinho *Aplysia*, com o objetivo de estudar um reflexo comportamental que está sujeito tanto à habituação quanto à desabitucação*

*(sensibilização). Simplificamos progressivamente o circuito neural desse comportamento de maneira que a ação dos neurônios individuais pudesse ser relacionada ao reflexo total. Como resultado, é possível agora analisar o lugar e os mecanismos dessas modificações comportamentais.*

Nos artigos subsequentes, estabelecemos que a memória não depende de circuitos autoexcitatórios de neurônios. Para as três formas simples de aprendizagem que estudamos na *Aplysia*, descobrimos que a aprendizagem leva a uma mudança na força das conexões sinápticas e, portanto, na efetividade da comunicação entre células específicas no circuito neural que medeia o comportamento.

Nossos resultados demonstravam isso de forma clara e impactante. Havíamos delineado, tanto do ponto de vista anatômico como do ponto de vista funcional, as operações envolvidas no reflexo de retração da guelra obtendo registros a partir dos neurônios sensoriais e motores individuais. Tínhamos descoberto que um estímulo tátil na pele ativa diversos neurônios sensoriais que, em conjunto, produzem um sinal forte um potencial sináptico forte em cada um dos neurônios motores, levando-os a disparar diversos potenciais de ação. Esses potenciais de ação nos neurônios motores produzem um comportamento a retração da guelra. Podíamos ver que, sob circunstâncias normais, os neurônios sensoriais se comunicam de maneira eficaz com os neurônios motores, enviando a eles um sinal adequado para produzir o reflexo de retração da guelra.

A essa altura, voltamos nossa atenção para as sinapses entre os neurônios sensoriais e os neurônios motores. Observamos que quando produziâmos a habituação tocando a pele repetidamente, a amplitude do reflexo de retração da guelra diminuía progressivamente. Essa modificação aprendida no comportamento ocorria paralelamente a um enfraquecimento progressivo das conexões sinápticas. Inversamente, quando produziâmos a sensibilização, aplicando um choque na cabeça ou na cauda do animal, o reflexo acentuado de retração da guelra era acompanhado por um fortalecimento da conexão sináptica. Concluimos que durante a habituação um potencial de ação no neurônio sensorial origina um potencial sináptico mais fraco no neurônio motor, levando a uma comunicação menos efetiva, ao passo que durante a sensibilização ele produz um potencial sináptico mais forte no neurônio motor, levando a uma comunicação mais efetiva.

Em 1980, demos um passo adiante em nossa abordagem reducionista e exploramos o que acontece nas sinapses durante o condicionamento clássico. Carew e eu contamos com os esforços de Robert Hawkins, um psicólogo jovem e perspicaz da Universidade Stanford. Nascido numa família de acadêmicos, ele não precisava de Nova York para alargar seus horizontes, pois já era um devoto da música clássica e da ópera. Excelente atleta, Hawkins havia jogado no time

de futebol de Stanford e deu continuidade à sua paixão pelo esporte velejando.

Descobrimos que no condicionamento clássico os sinais neuronais do estímulo inócua (condicionado) e do estímulo nocivo (incondicionado) devem ocorrer numa sequência precisa. Ou seja, quando o sifão é tocado imediatamente antes da cauda antecipando, assim, o choque aplicado a essa parte do corpo -, os neurônios sensoriais disparam potenciais de ação imediatamente antes de receberem os sinais originários da cauda. O disparo precisamente sincronizado dos potenciais de ação nos neurônios sensoriais, seguido pela chegada precisamente sincronizada dos sinais provenientes do choque na cauda, leva a um fortalecimento muito maior da sinapse entre os neurônios sensoriais e motores do que quando os sinais do sifão ou da cauda ocorrem separadamente, como na sensibilização.

O conjunto desses resultados em relação à habituação, à sensibilização e ao condicionamento clássico nos levava a pensar forçosamente no modo como os processos genéticos e os processos do desenvolvimento interagem com a experiência para determinar a estrutura da atividade mental. Os processos genéticos e os do desenvolvimento especificam as conexões entre os neurônios isto é, quais são os neurônios que formam conexões sinápticas entre si e em que momento isso ocorre. Mas eles não especificam a força dessas conexões. A força e a efetividade a longo prazo das conexões sinápticas é regulada pela experiência. Essa visão implica que o *potencial* para muitos dos comportamentos do organismo é pré-formado na mente e, nessa medida, encontra-se sob o controle genético e desenvolvimental. Entretanto, o ambiente e a aprendizagem de uma criatura alteram a eficácia dos caminhos preexistentes, levando, dessa maneira, à manifestação de novos padrões de comportamento. Nossos achados relativos à *Aplysia* sustentavam essa visão: nas suas formas mais simples, a aprendizagem seleciona entre um vasto repertório de conexões preexistentes e modifica a força de um subconjunto dessas conexões.

Ao fazer uma revisão de nossos resultados, eu não podia deixar de me lembrar das duas visões filosóficas opostas sustentadas em relação à mente que haviam dominado o pensamento ocidental do século XVII em diante o empirismo e o racionalismo. O empirista britânico John Locke argumentava que a mente não possui conhecimento inato, mas é, ao contrário, uma *tabula rasa*, preenchida, por fim, pela experiência. Tudo que sabemos sobre o mundo é aprendido, de forma que, quanto mais encontramos uma ideia e mais eficientemente a associamos com outras, mais duradouro é seu impacto em nossas mentes. Immanuel Kant, filósofo racionalista alemão, argumentava na direção oposta, afirmando que nascemos com alguns modelos pré-formados de conhecimento. Esses modelos, que Kant chamou de conhecimento *a priori*, determinam o modo como a experiência sensorial é recebida e interpretada.

Ao escolher entre uma carreira na psicanálise e uma carreira na biologia, eu

me decidira pela biologia porque a psicanálise, assim como sua disciplina predecessora, a filosofia, tratavam a mente como uma caixa-preta, como algo desconhecido. Nenhum desses campos tinha meios de resolver o conflito entre as visões empirista e racionalista, uma vez que isso requeria um exame direto do cérebro. Mas examinar o cérebro era exatamente aquilo que havíamos começado a fazer. No reflexo de retração da guelra na *Aplysia*, que figura entre os organismos mais simples, vimos que as duas visões tinham mérito na verdade, elas se complementavam. A anatomia do circuito neural é um exemplo simples do conhecimento *a priori* kantiano, ao passo que as mudanças na força de conexões específicas no circuito neural refletem a influência da experiência. Além disso, em consonância com a ideia de Locke de que a prática leva à perfeição, a persistência dessas mudanças forma a base da memória.

Embora o estudo da aprendizagem complexa tivesse sido considerado inacessível por Lashley e outros estudiosos, a simplicidade elegante do reflexo de retração da guelra numa lesma possibilitara que meus colegas e eu abordássemos experimentalmente certo número de questões filosóficas e psicanalíticas que estavam por trás da minha escolha da biologia. Isso me parecia ao mesmo tempo surpreendente e irônico.

No terceiro de nossos artigos na *Science*, em 1970, concluímos com os seguintes comentários:

*Finalmente, esses estudos fortalecem o pressuposto [...] de que um pré-requisito para o estudo da modificação comportamental é a análise do diagrama das conexões que subjazem ao comportamento.*

*Com efeito, descobrimos que uma vez que se conheça esse diagrama, a análise da sua modificação torna-se muitíssimo mais simples. Assim, embora essa análise se refira apenas a modificações comportamentais relativamente simples e de curto prazo, é possível que uma abordagem semelhante possa ser aplicada aos processos de aprendizagem mais complexos e de duração mais longa.*

Ao aderir a uma abordagem radicalmente reducionista examinando um reflexo comportamental muito simples e formas simples de aprendizagem, descrevendo célula por célula o circuito neuronal desse reflexo e, a partir daí, focalizando os pontos em que a mudança ocorre no interior desse circuito -, eu alcançara o objetivo de longo prazo delineado no meu pedido de bolsa ao NiH em 1961. Eu havia “capturado uma resposta condicionada na menor população neural possível”, as conexões entre duas células.

Desse modo, a abordagem reducionista nos levou a descobrir diversos princípios da biologia celular da aprendizagem e da memória. Primeiro, descobrimos que as mudanças na força sináptica que subjazem à aprendizagem



de um comportamento podem ser grandes o suficiente para reconfigurar uma rede neural e sua capacidade de processamento da informação. Por exemplo, uma célula sensorial específica na *Aplysia* se comunica com oito células motoras diferentes cinco responsáveis pelo movimento da guelra e três pela contração da glândula secretora de tinta. Antes do treinamento, a ativação dessa célula sensorial estimulava moderadamente as cinco células motoras que inervam a guelra, levando-as a disparar potenciais de ação e, desse modo, provocando a contração da guelra. A ativação da mesma célula sensorial também estimulava os três neurônios motores inervadores da glândula secretora de tinta, mas sem força suficiente para produzir potenciais de ação ou desencadear a secreção de tinta. Assim, antes da aprendizagem, a retração da guelra ocorria em resposta à estimulação do sifão, mas a secreção de tinta, não. Após a sensibilização, entretanto, a comunicação sináptica entre a célula sensorial e as oito células motoras era intensificada, fazendo com que os três neurônios motores inervadores da glândula secretora de tinta também disparassem potenciais de ação. Dessa forma, como um resultado da aprendizagem, quando o sifão era estimulado a liberação de tinta ocorria simultaneamente a uma vigorosa retração da guelra.

Em segundo lugar, em consonância com a reformulação que eu propusera da teoria de Cajal e meus trabalhos anteriores com os análogos da aprendizagem, descobrimos que um conjunto de conexões sinápticas entre dois neurônios pode sofrer modificações opostas pode ser fortalecido ou enfraquecido por diferentes formas de aprendizagem. A habituação enfraquece a sinapse, enquanto a sensibilização ou o condicionamento clássico a fortalecem. Essas mudanças duradouras na força das conexões sinápticas são os mecanismos celulares subjacentes à aprendizagem e à memória de curto prazo. Além disso, uma vez que as mudanças ocorrem em diversos lugares na circuitaria neural do reflexo de retração da membrana, a memória é distribuída e armazenada ao longo de todo o circuito, e não num único local especializado.

Terceiro, descobrimos que nas três formas de aprendizagem, a duração do armazenamento da memória de curto prazo depende do período de tempo em que uma sinapse é enfraquecida ou fortalecida.

Em quarto lugar, estávamos começando a entender que a força de uma determinada sinapse química pode ser modificada de duas maneiras, dependendo de qual dos dois circuitos neurais é ativado pela aprendizagem um circuito mediador ou um circuito modulatório. Na *Aplysia*, o circuito mediador é composto pelos neurônios sensoriais que inervam o sifão, os interneurônios e os neurônios motores que controlam o reflexo de retração da guelra. O circuito modulatório é composto pelos neurônios sensoriais que inervam a cauda e que se situam numa parte do corpo completamente diferente. Quando se ativam os neurônios num circuito mediador, o resultado é uma mudança homossináptica. É

isso que acontece na habituação: os neurônios sensoriais e motores que controlam o reflexo de retração da guelra disparam repetidamente e de acordo com certo padrão, em resposta direta ao estímulo sensorial repetido. As mudanças heterossinápticas ocorrem quando os neurônios num circuito neural modulatório, e não mediador, são ativados. Isso acontece no caso da sensibilização: o estímulo forte aplicado à cauda do animal ativa um circuito modulatório que controla a força da transmissão sináptica nos neurônios mediadores.

Descobrimos mais tarde que o condicionamento clássico recruta tanto as mudanças homossinápticas quanto as mudanças heterossinápticas. Na verdade, nossos estudos sobre a relação entre a sensibilização e o condicionamento clássico indicam que a aprendizagem pode depender de uma combinação de várias formas elementares de plasticidade sináptica em formas novas e mais complexas, quase da mesma forma como um alfabeto é utilizado para formar palavras.

An aplisa is like  
a squishy snail.

In rain in snow in sleet,  
in hail.

When it is angry, it shoots  
out ink.

The ink is purple, ~~is not~~  
pink.

An aplisa cannot live on  
land.

It doesn't have feet so  
it can't stand.

It has a very funny  
mouth.

And its <sup>winter</sup> goes to the south.

Eu começava agora a me dar conta de que a maior quantidade de sinapses químicas em relação às sinapses elétricas nos cérebros dos animais poderia refletir uma vantagem fundamental da transmissão química sobre a transmissão elétrica: a capacidade de mediar uma variedade de formas de aprendizagem e de armazenamento de memória. Olhando dessa perspectiva, ficou claro que as sinapses entre os neurônios sensoriais e os neurônios motores no circuito da retração da guelra neurônios que se desenvolveram para participar de vários tipos de aprendizagem são muito mais facilmente modificadas do que as

sinapses que não desempenham nenhum papel na aprendizagem. Nossos estudos mostraram de maneira radical que, nos circuitos modificados pela aprendizagem, a força das sinapses pode sofrer mudanças significativas e duradouras após um período relativamente curto de treinamento.

Um dos traços fundamentais da memória é sua formação em estágios. A memória de curto prazo tem a duração de minutos, ao passo que a memória de longo prazo dura vários dias ou um período ainda muito maior. Os experimentos comportamentais sugerem que a memória de curto prazo evolui de forma gradativa e natural para a memória de longo prazo e, além disso, que ela o faz por meio da repetição. A prática leva à perfeição.

Como a prática propicia isso? De que forma o treinamento converte uma memória de curto prazo numa memória de longo prazo, persistente e que se mantém por si mesma? Esse processo ocorre no mesmo lugar a conexão entre as células sensoriais e motoras ou exige um novo local? Agora nos encontrávamos em posição de responder a essas questões.

Nesse período, a ciência estava exigindo uma vez mais minha concentração total, excluindo todas as outras atividades. Na minha obsessão pela *Aplysia*, no entanto, encontrei na minha filha Minouche uma aliada inesperada. Em 1970, aos cinco anos de idade, quando começou a ler, ela topou por acaso com uma fotografia da *Aplysia* na *Larousse encyclopedia of animal life* [Enciclopédia Larousse da vida animal], um belo livro de fotografias que ficava em nossa sala de estar. Minouche simplesmente adorou a fotografia e, apontando para ela, gritava seguidamente e com voz estridente: "*Aplysia! Aplysia!*".

Dois anos depois, aos sete anos de idade, Minouche escreveu o seguinte poema, por ocasião de meu 43º aniversário:

"A aplisa" por Minouche

*A aplisa parece uma lesma molhada.  
Na chuva, no gelo, na neve gelada.  
Ela lança uma tinta quando fica zangada.  
A tinta é púrpura, e não rosada.  
Uma aplisa não pode viver na terra.  
Não fica de pé, porque não tem pé.  
A aplisa é muito bocuda.  
E, quando chega o inverno, ela se muda.*

Minouche disse tudo, muito melhor do que eu seria capaz de fazer!

## 15. Os fundamentos biológicos da individualidade

Na minha pesquisa com a *Aplysia* eu havia descoberto que as mudanças no comportamento são acompanhadas por mudanças na força das sinapses entre os neurônios que produzem o comportamento em questão. Mas isso não esclarecia de que modo a memória de curto prazo é transformada em memória de longo prazo. Na verdade, não se sabia nada a respeito dos mecanismos celulares da memória de longo prazo.

A base das minhas primeiras pesquisas sobre a aprendizagem e a memória eram os paradigmas da aprendizagem utilizados pelos behavioristas, que focalizavam sobretudo o modo como o conhecimento é adquirido e armazenado como memória de curto prazo. A memória de longo prazo, particularmente, não interessava a eles. O interesse pela memória de longo prazo veio dos estudos da memória humana conduzidos pelos precursores dos psicólogos cognitivistas.

Em 1885, uma década antes que Thorndike iniciasse seus estudos sobre a aprendizagem em animais experimentais na Universidade Columbia, o filósofo alemão Hermann Ebbinghaus transformou a análise da memória humana, propondo que esta fosse pesquisada não mais através de estudos introspectivos, e sim como um objeto da ciência experimental. Ebbinghaus foi influenciado por três cientistas o fisiologista Ernst Weber e os físicos Gustav Fechner e Hermann von Helmholtz que introduziram métodos rigorosos no estudo da percepção. Helmholtz, por exemplo, mediu a velocidade em que o estímulo tátil na pele viaja até o cérebro. Nessa época, acreditava-se que a condução nervosa era incomensuravelmente rápida, comparável à velocidade da luz. Mas Helmholtz descobriu que ela era lenta aproximadamente 27 metros por segundo. Além disso, o tempo transcorrido até que o organismo respondesse ao estímulo o tempo de reação era mais lento ainda! Isso levou Helmholtz a propor que uma parcela considerável do processamento cerebral das informações perceptuais ocorre inconscientemente. Ele chamou esse processamento de “inferência inconsciente” e argumentou que ele se assentava na avaliação e na transformação do sinal neural sem a percepção consciente dessa operação. Esse processamento, afirmou Helmholtz, resultava do fato de que os sinais são enviados e processados em diferentes lugares durante a percepção e o movimento voluntário.

Como Helmholtz, Ebbinghaus defendia a ideia de que os processos mentais têm uma natureza biológica e podem ser compreendidos nos mesmos termos científicos rigorosos da física e da química. A percepção, por exemplo, pode ser estudada empiricamente, contanto que os estímulos sensoriais empregados para induzir as respostas sejam objetivos e quantificáveis. Ebbinghaus teve a ideia de

estudar a memória utilizando um método experimental semelhante. As técnicas que ele formulou para medir a memória são utilizadas até hoje.

Ao criar seus experimentos para examinar de que modo as informações novas são alocadas na memória, Ebbinghaus precisava se certificar de que os sujeitos estudados estavam formando associações novas, e não recorrendo a associações aprendidas anteriormente. Ele teve a ideia de fazer com que pessoas aprendessem palavras sem sentido, cada uma delas constituída por duas consoantes separadas por uma vogal (rax, paf, wux, caz etc.). Uma vez que nenhuma palavra tinha significado, elas não se encaixavam na rede de associações preestabelecidas do aprendiz. Ebbinghaus inventou cerca de 2 mil palavras como essas, escreveu cada uma delas numa tira de papel, embaralhou-as e sorteou-as aleatoriamente para criar listas cuja extensão variava entre sete e 36 palavras. Frente à difícil tarefa de memorizar as listas, ele foi para Paris e alugou um quarto num sótão com vista para os telhados daquela linda cidade. Lá, decorou cada uma das listas, lendo-as em voz alta, uma por vez, à velocidade de cinquenta palavras por minuto. Como diria Denise, “só mesmo em Paris alguém poderia pensar em fazer um experimento tão maçante!”.

Com base nesses experimentos que impôs a si mesmo, Ebbinghaus extraiu dois princípios. Primeiro, ele constatou que a memória é gradativa em outras palavras, que a prática leva à perfeição. Havia uma relação linear entre o número de repetições realizadas no treinamento no primeiro dia e a quantidade de material retida no dia seguinte. A memória de longo prazo, portanto, parecia ser uma simples extensão da memória de curto prazo. Segundo, apesar da semelhança aparente nos mecanismos da memória de curto prazo e da memória de longo prazo, Ebbinghaus observou que uma lista de seis ou sete itens podia ser decorada e conservada com uma única apresentação, ao passo que uma lista mais longa requeria repetidas apresentações.

Em seguida, ele esboçou uma curva de esquecimento. Testando a si mesmo em intervalos variados após a memorização e usando listas diferentes para cada intervalo, determinou a quantidade de tempo necessária para decorar de novo cada lista com o mesmo grau de precisão alcançado na primeira vez. Constatou que havia uma economia de esforço e de tempo: decorar novamente uma lista velha requeria menos tempo e um número menor de tentativas do que a memorização original. Mas o mais interessante de tudo foi sua descoberta de que o esquecimento tinha pelo menos duas fases: um rápido declínio inicial, mais abrupto nas primeiras horas após a memorização, seguido de um declínio bem mais gradual que continuava por aproximadamente um mês.

Tomando por base as duas fases do esquecimento descritas por Ebbinghaus e sua própria e extraordinária intuição, William James concluiu, em 1890, que a memória inclui pelo menos dois processos diferentes: um processo de curto prazo, que ele chamou de “memória primária”, e um processo de longo prazo,

que chamou de “memória secundária”. James se referiu à memória de longo prazo como secundária porque ela envolvia uma rememoração algum tempo depois de um evento primário de aprendizagem.

Pouco a pouco, foi ficando evidente para os psicólogos seguidores de Ebbinghaus e de James que o passo seguinte no entendimento da memória de longo prazo seria compreender de que modo ela se transforma numa memória firmemente estabelecida, um processo que hoje é chamado de consolidação. Para que uma memória persista, a informação recebida deve ser processada de forma exaustiva e profunda. Isso é alcançado por meio da atenção à informação e do estabelecimento de associações significativas e sistemáticas com o conhecimento já estabelecido na memória.

O primeiro indicio de que as informações recém-armazenadas devem sofrer uma estabilização para que possam ser armazenadas na memória de longo prazo surgiu em 1900, a partir do trabalho de dois psicólogos alemães, Georg Müller e Alfons Pilzecker. Utilizando as técnicas de Ebbinghaus, eles pediram a um grupo de voluntários que decorasse uma lista de palavras sem significado suficientemente bem para lembrá-la 24 horas depois, o que o grupo fez prontamente. Eles pediram então que um segundo grupo decorasse a mesma lista com o mesmo número de repetições, mas deram a esses voluntários uma lista adicional de palavras para que a decorasse *imediatamente depois* de aprender a primeira lista. Esse segundo grupo de voluntários não conseguiu se recordar da primeira lista 24 horas depois. Em contraste com isso, um terceiro grupo de voluntários, a quem se apresentou a segunda lista *duas horas depois* de terem decorado a primeira, teve pouca dificuldade em lembrar a primeira lista depois de um intervalo de 24 horas. Esse resultado sugeriu que durante o período de uma hora após o treinamento, quando a lista inicial se encontrava na memória de curto prazo e talvez até mesmo nos primeiros estágios da memória de longo prazo, a memória ainda estava sensível à interrupção. Presumivelmente, era preciso certa quantidade de tempo para que a memória de longo prazo se fixasse, ou se consolidasse. Uma vez consolidada, depois de duas horas ou mais, ela permanecia estável durante algum tempo e se rompia com menos facilidade.

A ideia da consolidação da memória é sustentada por dois tipos de observações clínicas. Primeiro, desde o final do século XIX, sabe-se que as concussões e lesões na cabeça podem levar a uma perda de memória denominada amnésia retrógrada. Um lutador de boxe que leve um golpe na cabeça e sofra uma concussão cerebral no quinto round de uma luta quase sempre se recordará de ter se dirigido ao local dessa luta, mas tudo o que tiver acontecido depois disso se apagará. Sem dúvida, um número considerável de eventos entrou na sua memória de curto prazo pouco antes do golpe a ansiedade ao entrar no ringue, os movimentos de seu oponente durante os quatro rounds

anteriores, talvez até mesmo o movimento do golpe em si e sua tentativa de evitá-lo -, mas a pancada no cérebro ocorreu antes que qualquer um desses traços de memória pudesse ser consolidado. A segunda observação clínica é que uma amnésia retrógrada semelhante ocorre com frequência em seguida a uma convulsão epiléptica. As pessoas com epilepsia não conseguem se recordar dos eventos imediatamente precedentes a uma crise, muito embora a crise não tenha nenhum efeito sobre sua memória de eventos anteriores. Isso sugere que, nas suas primeiras fases, o armazenamento da memória é dinâmico e sensível à ruptura.

O primeiro teste rigoroso de consolidação da memória ocorreu em 1949, quando o psicólogo americano C. P. Duncan aplicou estimulação elétrica no cérebro de animais durante uma sessão de treinamento ou imediatamente depois dela, resultando em convulsões que provocaram uma fratura na memória e causaram amnésia retrógrada. A produção de crises várias horas depois do treinamento tinha pouco ou nenhum efeito sobre a memória. Quase vinte anos mais tarde, Louis Flexner, na Universidade da Pensilvânia, fez a extraordinária descoberta de que as drogas que inibem a síntese de proteínas no cérebro perturbam a memória de longa duração se administradas durante a aprendizagem ou logo depois dela, mas não perturbam a memória de curta duração. Esse achado sugeriu que o armazenamento da memória de longa duração requer a síntese de novas proteínas. Juntos, os dois conjuntos de estudos pareceram confirmar a ideia de que o armazenamento da memória acontece em pelo menos dois estágios: uma memória de curto prazo que dura minutos converte-se por um processo de consolidação que requer a síntese de proteína nova numa memória estável, de longo prazo, que dura dias, semanas, ou um período de tempo ainda maior.

Logo foram propostas variantes do modelo de memória de dois estágios. De acordo com uma visão, a memória de curta duração e a de longa duração ocorrem em locais anatômicos distintos. Por outro lado, alguns psicólogos argumentaram que a memória estava presente num só local e simplesmente se tornava progressivamente mais forte com o tempo. O problema de saber se a memória de curto prazo e a de longo prazo requerem dois locais separados ou podem ser acomodadas num só local é central para a análise da aprendizagem, especialmente para a análise da memória no nível celular. Claramente, esse problema não poderia ser resolvido apenas com a análise comportamental, mas necessitava da análise celular. Nossos estudos da *Aplysia* haviam nos colocado em posição de tentar responder se a memória de curto prazo e a de longo prazo são o mesmo processo neural ou processos neurais separados e se eles ocorrem no mesmo lugar ou em lugares diferentes.

Em 1971, Carew e eu havíamos descoberto que, com treinamento repetido, a habituação e a sensibilização as formas mais simples de aprendizagem podem



ser sustentadas por longos períodos. Dessa forma, elas podiam servir como um meio de testar as diferenças entre a memória de curto prazo e a memória de longo prazo. Descobrimos, por fim, que as mudanças celulares que acompanhavam a sensibilização de longo prazo na *Aplysia* eram semelhantes às mudanças subjacentes à memória de longa duração no cérebro mamífero: a memória de longo prazo requeria a síntese de novas proteínas.

Queríamos saber se formas simples de memória de longo prazo utilizam os mesmos locais de armazenamento o mesmo grupo de neurônios e o mesmo conjunto de sinapses que a memória de curto prazo. Com base no trabalho de Brenda Milner no caso H. M., eu sabia que, em humanos, a memória de longa duração, explícita e complexa uma memória que pode durar dias ou anos -, requer não apenas o córtex, mas também o hipocampo. Mas e quanto à memória implícita, mais simples? Carew, Castellucci e eu descobrimos que as mesmas conexões sinápticas entre os neurônios sensoriais e motores que são modificadas na habituação e na sensibilização de curta duração são também modificadas na habituação e na sensibilização de longa duração. Além disso, em ambos os casos, as modificações sinápticas se assemelham às mudanças no comportamento observadas por nós: na habituação de longo prazo, ocorre uma depressão da sinapse durante um período de semanas, ao passo que na sensibilização de longo prazo, ela é intensificada pelo mesmo período. Isso sugeria que, nos casos mais simples, o mesmo local pode armazenar tanto a memória de curto prazo quanto a memória de longo prazo e que pode fazê-lo como resultado de diferentes formas de aprendizagem.

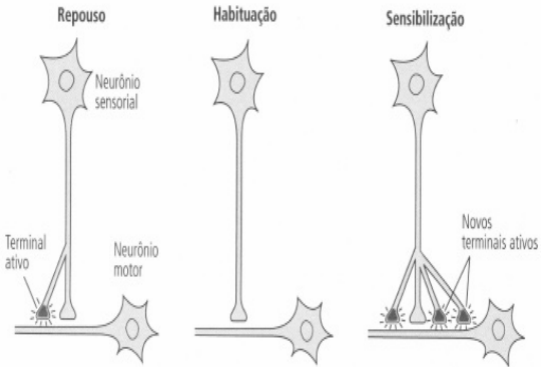
Restava a questão do mecanismo. Os mecanismos da memória de curta duração e da memória de longa duração seriam os mesmos? Em caso afirmativo, qual seria a natureza do processo pelo qual a memória de longa duração é consolidada? A síntese de proteínas necessária às mudanças sinápticas de longo prazo estaria associada ao armazenamento da memória de longo prazo?

Eu acreditava durante algum tempo que a memória de longa duração pudesse ser consolidada por uma mudança anatômica. Essa mudança poderia ser uma das razões da necessidade de novas proteínas. Percebi que logo iríamos precisar de uma análise da estrutura do armazenamento da memória. Em 1973, consegui recrutar Craig Bailey, um jovem especialista em biologia celular talentoso e criativo, para explorar as mudanças estruturais que acompanham a transição da memória de curto prazo para a memória de longo prazo.

Carew e eu, juntamente com Bailey e sua colega Mary Chen, descobrimos que a memória de longo prazo não é simplesmente uma extensão da memória de curto prazo: as mudanças na força sináptica não apenas duram mais tempo, como também, o que é mais surpreendente, o número propriamente dito de sinapses no circuito se modifica. Na habituação de longo prazo, especificamente, o número de conexões pré-sinápticas entre os neurônios sensoriais e os neurônios

motores diminuí, enquanto na sensibilização de longo prazo os neurônios sensoriais formam novas conexões que persistem durante o período de tempo em que a memória é conservada (figura 1). Em cada um dos casos, ocorre um conjunto paralelo de mudanças na célula motora.

Essa mudança anatômica se manifesta de diversas maneiras. Bailey e Chen verificaram que um único neurônio sensorial tem aproximadamente 1300 terminais pré-sinápticos, com os quais ele faz contato com aproximadamente 23 células-alvo diferentes neurônios motores, interneurônios excitatórios e interneurônios inibitórios. Dos 1300 terminais pré-sinápticos, apenas 40% aproximadamente têm sinapses ativas, e somente essas sinapses contam com o mecanismo necessário para liberar um neurotransmissor. Os terminais restantes são inativos. Na sensibilização de longo prazo, o número de terminais sinápticos aumenta em mais de 100% (de 1300 para 2700) e a proporção de sinapses ativas aumenta de 40% para 60%. Além disso, ocorre um crescimento no neurônio motor para que ele possa receber algumas das novas conexões. Com o tempo, à medida que a memória se enfraquece e a resposta intensificada volta ao normal, o número de terminais pré-sinápticos cai de 2700 para aproximadamente 1500, um número ligeiramente mais alto que o inicial. Presume-se que esse crescimento residual seja responsável pelo fato, originalmente descoberto por Ebbinghaus, de que um animal pode aprender uma tarefa mais prontamente numa segunda vez. Na habituação de longo prazo, por outro lado, o número de terminais pré-sinápticos cai de 1300 para aproximadamente 850, e o número de terminais ativos diminui de quinhentos para cerca de cem uma paralisação quase completa da transmissão sináptica (figura 1).



Em repouso, esse neurônio sensorial tem dois pontos de contato com um neurônio motor.

A habituação de longo prazo leva o neurônio sensorial a retrain seu terminal ativo, levando a uma paralisação quase completa da transmissão sináptica.

A sensibilização de longo prazo leva o neurônio sensorial a desenvolver novos terminais e a fazer mais contatos ativos com o neurônio motor. Isso intensifica a transmissão sináptica.

*Figura 1. Mudanças anatômicas acompanham a memória de longa duração.*

Assim, pudemos ver na *Aplysia*, pela primeira vez, que o número de sinapses no cérebro não é fixo ele se modifica com a aprendizagem! Além disso, a memória de longo prazo persiste enquanto as mudanças anatômicas forem mantidas.

Esses estudos forneceram os primeiros insights claros em relação às duas teorias concorrentes do armazenamento da memória. Ambas estavam corretas, mas de formas diferentes. Em consonância com a teoria de que há somente um processo em jogo, o mesmo local pode dar origem tanto à memória de curto prazo como à memória de longo prazo na habituação e na sensibilização. Em cada caso, além disso, ocorre uma mudança na força sináptica. Mas, em conformidade com a teoria dos dois processos, os mecanismos de mudança de

curto e de longo prazo são fundamentalmente distintos. A memória de curto prazo produz uma mudança na função da sinapse, fortalecendo ou enfraquecendo as conexões preexistentes, enquanto a memória de longo prazo requer mudanças anatômicas. O treinamento de sensibilização repetido (prática) leva os neurônios a desenvolverem novos terminais, dando origem à memória de longo prazo, ao passo que a habituação leva os neurônios a retraírem terminais existentes. Assim, ao produzir mudanças estruturais profundas, a aprendizagem pode tornar inativas sinapses ativas ou ativar sinapses inativas.

Para que tenha utilidade, a memória tem que ser recuperada. A recuperação de memórias depende da presença de sinais apropriados que um animal pode associar com suas experiências de aprendizagem. Os sinais podem ser externos, como um estímulo sensorial na habituação, na sensibilização e no condicionamento clássico, ou internos, desencadeados por uma ideia ou por um impulso. No reflexo de retração da guelra na *Aplysia*, o sinal para a recuperação da memória é externo: a saber, a estimulação tátil no sifão que provoca o reflexo. Os neurônios que recuperam a memória relativa ao estímulo são os mesmos que já haviam sido ativados antes. Mas, porque a força e o número das conexões sinápticas entre esses neurônios foram modificados pela aprendizagem, o potencial de ação gerado pelo estímulo sensorial aplicado ao sifão “lê” o novo estado da sinapse quando atinge os terminais pré-sinápticos e a recuperação dá origem a uma resposta mais vigorosa.

Na memória de longa duração, assim como na memória de curta duração, o número de conexões sinápticas modificadas pode ser grande o suficiente para reconfigurar um circuito neural, mas, nesse caso, anatomicamente. Por exemplo, antes do treinamento, um estímulo aplicado a um neurônio sensorial da *Aplysia* poderia ser forte o bastante para fazer com que os neurônios motores conectados à guelra disparassem potenciais de ação, mas não para fazer com que os neurônios motores conectados à glândula secretora de tinta disparassem potenciais de ação. O treinamento fortalece não apenas as sinapses entre o neurônio sensorial e os neurônios motores ligados à guelra, mas também as sinapses entre o neurônio sensorial e os neurônios motores ligados à glândula de tinta. Quando o neurônio sensorial é estimulado após o treinamento, ele recupera a memória da resposta intensificada, que leva tanto os neurônios motores da guelra quanto os da glândula a dispararem potenciais de ação e faz com que a secreção de tinta e também a retração da guelra ocorram. Assim, a forma do comportamento da *Aplysia* é modificada. O estímulo tátil no sifão não provoca somente uma mudança na magnitude do comportamento a amplitude da retração da guelra -, mas também uma mudança no repertório comportamental do animal.

Nossos estudos mostrando que o cérebro da *Aplysia* é modificado fisicamente pela experiência nos levaram às seguintes questões: A experiência

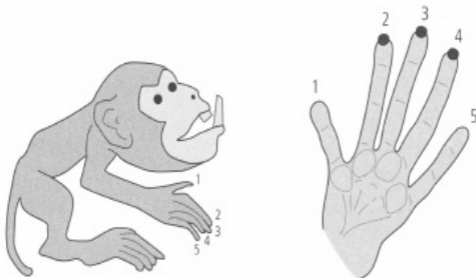
modifica também o cérebro primata? Ela modifica o cérebro das pessoas?

Na minha época de estudante na escola de medicina na década de 1950, aprendíamos que o mapa do córtex somatossensorial descoberto por Wade Marshall é fixo e permanece imutável por toda a vida. Hoje sabemos que essa ideia é incorreta. O mapa está sujeito a constantes modificações ocasionadas pela experiência. Dois estudos realizados na década de 1990 foram particularmente informativos a esse respeito.

Primeiro, Michael Merzenich, na Universidade da Califórnia, em San Francisco, descobriu que entre os macacos existe uma considerável variação individual nos detalhes dos mapas corticais. Por exemplo, alguns macacos têm uma representação muito mais extensa da mão do que outros. O estudo inicial de Merzenich não separava os efeitos da experiência dos efeitos da dotação genética, de maneira que havia a possibilidade de que essas diferenças na representação fossem geneticamente determinadas.

Merzenich conduziu então outros experimentos para determinar as contribuições relativas dos genes e da experiência. Ele treinou os macacos a tocar um disco rotatório com os três dedos mediais para obter pelotas de alimento. Após alguns meses, a área do córtex responsável pelos dedos mediais sobretudo as pontas dos dedos usadas para tocar o disco havia se expandido significativamente (figura 2). Ao mesmo tempo, a sensibilidade tátil nos dedos do meio aumentou. Outros estudos mostraram que o treinamento na discriminação visual de cor ou de forma também conduz a mudanças na anatomia cerebral e a progressos nas habilidades perceptuais.

Segundo, Thomas Ebert e seus colegas da Universidade de Konstanz, na Alemanha, compararam imagens dos cérebros de violinistas e violoncelistas com imagens dos cérebros de indivíduos que não tocavam esses instrumentos. Os músicos que tocam instrumentos de corda usam os quatro dedos da mão esquerda para modular o som das cordas. Os dedos da mão direita, que movem o arco, não estão envolvidos nesses movimentos tão altamente diferenciados. Ebert constatou que a área do córtex correspondente aos dedos da mão direita não diferiam nos instrumentistas e nos não instrumentistas, ao passo que as representações dos dedos da mão esquerda eram muito mais extensas aproximadamente cinco vezes mais nos cérebros dos violinistas e violoncelistas do que naqueles dos demais indivíduos. Além disso, os músicos que haviam começado a tocar o instrumento antes dos treze anos de idade tinham representações dos dedos da mão esquerda mais extensas do que os que haviam começado a tocar depois dessa idade.



Esse desenho mostra, comparativamente, a área do córtex somatossensorial de um macaco responsável pelas várias partes do corpo. Os dedos e outras áreas particularmente sensíveis ocupam a maior parte do espaço.

Um macaco foi treinado numa tarefa que requer uso frequente das pontas dos três dedos mediais. Depois de vários meses de treinamento, essas áreas se tornaram mais sensíveis.



A área do córtex somatossensorial do macaco que corresponde às pontas dos dedos antes do treinamento (áreas escuras).



Após o treinamento, a área que corresponde às pontas dos dedos mediais do macaco se expandiu.

*Figura 2. Os mapas do córtex se modificam com a experiência.*

Essas mudanças impressionantes nos mapas corticais resultantes da aprendizagem expandiram as descobertas anatômicas que nossos estudos da *Aplysia* haviam revelado: a amplitude da representação de uma parte do corpo

no córtex depende da intensidade e da complexidade do seu uso. Além do mais, como o estudo de Ebbert havia demonstrado, essas mudanças estruturais no cérebro são alcançadas mais facilmente nos primeiros anos de vida. Assim, a habilidade de um músico prodigioso, como Wolfgang Amadeus Mozart, não é uma simples decorrência dos genes adequados (embora os genes ajudem), mas também do fato de que ele começou a praticar as habilidades que o fizeram famoso num período da vida em que seu cérebro era mais maleável.

Além disso, nossos resultados na *Aplysia* mostraram que a plasticidade do sistema nervoso a capacidade das células nervosas de modificarem a força e até mesmo o número de sinapses é o mecanismo subjacente à aprendizagem e à memória de longo prazo. Consequentemente, uma vez que cada ser humano cresce num ambiente diferente e tem experiências diferentes, a arquitetura do cérebro de cada pessoa é única. Mesmo os gêmeos idênticos, com seus genes idênticos, têm cérebros diferentes em razão das diferenças nas suas experiências de vida. Desse modo, um princípio da biologia celular que ficou evidente pela primeira vez no estudo de um organismo simples como uma lesma revelou-se uma contribuição profunda para os fundamentos biológicos da individualidade humana.

Nossa descoberta de que a memória de curto prazo resulta de uma mudança funcional e a memória de longo prazo de uma mudança anatômica levantava um número de questões ainda maior. Qual é a natureza da consolidação da memória? Por que razão ela requer a síntese de novas proteínas? Para descobrir as respostas para essas perguntas, teríamos que nos voltar para o interior da célula e estudar sua composição molecular. Meus colegas e eu estávamos prontos para esse passo.

Justamente nesse momento, recebemos uma notícia devastadora. No outono de 1973, Alden Spencer, meu melhor amigo e cofundador da divisão de neurobiologia e comportamento da Universidade de Nova York, começou a se queixar de uma fraqueza nas mãos que dificultava sua prática do tênis. Depois de alguns meses, ele recebeu o diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica (ela, ou doença de Lou Gehrig), uma enfermidade que é invariavelmente fatal. Ao ouvir esse diagnóstico de um dos mais importantes neurologistas do país, Alden ficou deprimido e começou a preparar seu testamento, imaginando que poderia morrer na semana seguinte. Mas ele tinha também artrite no cotovelo, traço que geralmente não se encontra associado ao quadro de esclerose lateral amiotrófica. Desse modo, sugeri que consultasse um reumatologista.

Alden consultou um médico muito bom, que lhe assegurou que ele não tinha ela, mas um distúrbio do tecido conectivo (uma doença do colágeno) aparentado ao lúpus eritomatoso. Com esse diagnóstico muito mais otimista, a disposição de Alden melhorou. Alguns meses mais tarde ele voltou ao seu neurologista, que lhe garantiu que, independentemente de qualquer quadro de artrite, não havia dúvida

de que ele tinha esclerose lateral amiotrófica. Alden caiu imediatamente num estado de grande desânimo.

A essa altura, conversei com seu neurologista e lhe disse que Alden estava encontrando grandes dificuldades em lidar com seu diagnóstico. Perguntei-lhe se poderia ajudá-lo, sustentando uma opinião mais otimista. O neurologista, uma pessoa verdadeiramente correta e gentil, insistiu que não podia fazer isso, pois estaria iludindo Alden a respeito do seu futuro, o que não seria justo. “Contudo”, disse, “eu não tenho nada a oferecer a Alden. Não é preciso que ele venha se consultar comigo e é melhor que não o faça. Deixe que ele continue a se consultar com o reumatologista.”

Discuti essa conduta com Alden e, separadamente, com sua esposa, Diane. Ambos consideraram que era uma boa ideia. Diane estava convencida de que ele não queria se confrontar com a ideia de que o diagnóstico correto era mesmo o de esclerose lateral amiotrófica, como ela e eu já havíamos aceitado, com grande pesar.

Durante os dois anos e meio seguintes, Alden foi se debilitando lenta e progressivamente. Primeiro, começou a usar uma bengala para ir de um lugar a outro, e depois uma cadeira de rodas. Mas em momento algum ele deixou de ir ao seu laboratório e de trabalhar como cientista. Embora a apresentação de conferências tivesse se tornado algo difícil, Alden continuou a lecionar, ainda que um número menor de aulas. Ninguém no nosso grupo, exceto eu, sabia do seu verdadeiro diagnóstico e ninguém pensava ou, ao menos, ninguém admitia que sua doença não era uma forma peculiar de artrite. Alden continuou a se exercitar e nadava com regularidade numa piscina especial para deficientes físicos próxima a sua casa. Um dia antes de morrer, em novembro de 1977, ele esteve em seu laboratório participando de uma discussão sobre o processamento sensorial.

A morte de Alden nos abalou a todos pessoalmente e foi devastadora para nosso grupo, tão estreitamente ligado. Havíamos nos falado quase todos os dias por mais ou menos vinte anos, de forma que durante um longo período depois disso todo o ritmo da minha vida de trabalho se quebrou. Ainda penso nele com frequência.

Eu não estava sozinho: todo mundo apreciava a autoironia de Alden, sua modéstia, sua generosidade sem limites e sua infinita criatividade. Para homenageá-lo, criamos em 1978 o Alden Spencer Lectureship and Award, um prêmio concedido anualmente a um grande cientista de menos de cinquenta anos de idade que ainda tem um futuro brilhante à sua frente. O cientista premiado é escolhido por todos os participantes do Center for Neurobiology and Behavior da Universidade Columbia os professores da faculdade, os alunos da graduação, os pesquisadores de pós-graduação e os professores catedráticos.

Os anos que seguiram à morte de Alden foram produtivos e, dessa forma,



devem ter parecido harmoniosos vistos de fora, mas, pessoalmente, eles foram muito dolorosos para mim. A morte de Alden, em 1977, foi seguida pela morte de meu pai, no mesmo ano, e pela de meu irmão, em 1981. Nos três casos, estive intensamente envolvido em cuidar deles, e a morte de cada um me deixou não apenas psicologicamente desencorajado e esvaziado, como também fisicamente exausto. Sempre me senti muito grato pela serenidade que conseguia obter concentrando-me no trabalho. Naquele momento, as indagações desafiadoras e as descobertas surpreendentes que ele me revelou foram um refúgio especialmente bem-vindo da realidade dolorosa das irreparáveis perdas de nossa vida cotidiana.

Esse período difícil foi ainda mais devastador para mim em razão da ida de meu filho Paul para a faculdade, em 1979. Quando Paul tinha sete anos, incentivei-o a adotar o xadrez como hobby e a começar a ter aulas de tênis. Mais tarde, ele se tornou bastante bom em ambos os jogos. Como eu também jogava xadrez, consegui despertar seu interesse pelas torres, cavalos e xeque-mates. Mas eu não jogava tênis. Assim, aos 39 anos de idade, comecei a ter aulas de tênis e logo me tornei um jogador medíocre, mas capaz de desfrutar de partidas extremamente agradáveis, o que continuo a fazer com regularidade. Desde o momento em que Paul começou a jogar tênis, ele sempre foi um dos meus adversários mais frequentes. À época do seu último ano do ensino secundário, ele se tornara um excelente jogador e era meu único parceiro. O fato de ele sair de casa me privou não apenas de meu filho, mas também de meu parceiro de tênis e de xadrez. Eu estava começando a me sentir como Jó.

## 16. As moléculas e a memória de curto prazo

Em 1975, vinte anos depois de ter ouvido de Harry Grundfest que era preciso estudar o cérebro uma célula por vez, meus colegas e eu tínhamos começado a explorar a base celular da memória o modo como uma pessoa é capaz de se lembrar de um encontro social, de uma cena da natureza ou da declaração de um médico por toda a sua vida. Havíamos descoberto que a memória resulta de mudanças nas sinapses num circuito neural: mudanças funcionais, no caso da memória de curto prazo, e mudanças estruturais, no caso da memória de longo prazo. Agora queríamos mergulhar ainda mais fundo no mistério da memória. Queríamos penetrar a biologia molecular de um processo mental, para saber exatamente qual é o papel das moléculas na memória de curto prazo. Com essa pergunta, estávamos adentrando um território totalmente desconhecido.

O percurso tornou-se menos atemorizante em virtude da minha confiança crescente de que havíamos encontrado na *Aplysia* um sistema simples no qual poderíamos explorar a base molecular do armazenamento da memória. Tínhamos entrado no labirinto das conexões sinápticas no sistema nervoso da *Aplysia*, mapeado o percurso neural do seu reflexo de retração da guelra e mostrado que as sinapses das quais ele é formado podiam ser fortalecidas pela aprendizagem. Havíamos, quase que literalmente, navegado os círculos externos de um labirinto científico. Agora, queríamos determinar exatamente em quais pontos ao longo do percurso neural se localizavam as mudanças sinápticas associadas à memória de curto prazo.

Concentramos nossa atenção numa sinapse decisiva, a sinapse entre o neurônio que transmite a informação tátil e o neurônio cujos potenciais de ação levam à retração da guelra. Queríamos saber de que maneira os dois neurônios que formam a sinapse contribuem para a mudança aprendida na força sináptica. A mudança ocorria no neurônio sensorial, que, em resposta ao estímulo, levaria seus terminais axônicos a liberarem uma quantidade maior ou menor de transmissores? Ou a mudança ocorria no neurônio motor, resultando num aumento no número de receptores na célula ao neurotransmissor ou num aumento na sensibilidade dos receptores ao transmissor? Descobrimos que a mudança é totalmente unilateral: durante a habituação de curto prazo, o neurônio sensorial libera uma quantidade menor de neurotransmissores, e durante a sensibilização de curto prazo ele libera uma quantidade maior.

Esse neurotransmissor, como viemos a descobrir mais tarde, é o glutamato, que é também o principal transmissor excitatório no cérebro mamífero. Elevando-se a quantidade de glutamato que uma célula sensorial envia à célula motora, a sensibilização fortalece o potencial sináptico eliciado na célula motora,

facilitando, dessa maneira, que o neurônio dispare um potencial de ação e produza a retração da guelra.

O potencial sináptico entre os neurônios sensorial e motor dura apenas alguns milissegundos, e, no entanto, havíamos observado que um choque aplicado à cauda da *Aplysia* intensifica a liberação de glutamato e a transmissão sináptica por muitos minutos. Como isso acontece? Enquanto meus colegas e eu nos concentrávamos nessa pergunta, percebemos algo curioso. O fortalecimento da conexão sináptica entre o neurônio sensorial e o neurônio motor é acompanhado por um potencial sináptico muito lento na célula sensorial, que dura minutos em vez dos milissegundos típicos dos potenciais sinápticos no neurônio motor. Logo descobrimos que o choque na cauda da *Aplysia* ativa uma segunda classe de neurônios sensoriais, que recebem a informação proveniente da cauda. Esses neurônios sensoriais da cauda ativam um grupo de interneurônios que atuam no neurônio sensorial que vem do sifão. São esses interneurônios que produzem o potencial sináptico extraordinariamente lento. Nós nos perguntamos, então: qual é o neurotransmissor liberado pelos interneurônios? De que maneira esse segundo neurotransmissor leva à liberação de mais glutamato dos terminais do neurônio sensorial, criando, dessa maneira, o armazenamento da memória de curto prazo?

Descobrimos que os interneurônios ativados por um choque na cauda da *Aplysia* liberam um neurotransmissor chamado serotonina. Além disso, os interneurônios formam sinapses não apenas no corpo celular dos neurônios sensoriais como também nos terminais pré-sinápticos, e não se limitam à produção de um potencial sináptico lento, mas também intensificam a liberação pela célula sensorial de glutamato na célula motora. Na verdade, nós conseguimos simular o potencial sináptico lento, a intensificação da força sináptica e o fortalecimento do reflexo de retração da membrana simplesmente aplicando serotonina às conexões entre os neurônios sensorial e motor.

Chamamos esses interneurônios liberadores de serotonina de interneurônios modulatórios, porque eles não fazem a mediação direta do comportamento. Em vez disso, eles modificam a força do reflexo de retração da guelra intensificando a força das conexões entre o neurônio sensorial e o neurônio motor.

Essas descobertas nos levaram a concluir que existem dois tipos de circuitos neurais importantes no comportamento e na aprendizagem: os circuitos mediadores, que já havíamos caracterizado anteriormente, e os circuitos modulatórios, que estávamos apenas começando a caracterizar em detalhe (figura 1). Os circuitos mediadores produzem o comportamento diretamente e são, portanto, kantianos por natureza. Eles são os componentes neuronais do comportamento, determinados geneticamente e pelo desenvolvimento, ou seja, a arquitetura neuronal. O circuito mediador é composto pelos neurônios sensoriais que inervam o sifão, pelos interneurônios e pelos neurônios motores

que controlam o reflexo de retração da guelra. Com a aprendizagem, o circuito mediador se transforma num estudante e adquire novos conhecimentos. O circuito modulatório é lockeano por natureza. Ele funciona como um professor. Não está diretamente envolvido na produção de um comportamento, mas faz delicados ajustes no comportamento em resposta à aprendizagem, modulando heterossinápticamente a força das conexões sinápticas entre o neurônio sensorial e o neurônio motor. Ativado por um choque aplicado à cauda, uma parte do corpo completamente separada do sifão, o circuito modulatório ensina a *Aplysia* a prestar atenção ao estímulo no sifão, que é de grande importância para sua segurança. Assim, o circuito é, em essência, responsável pela estimulação e pela saliência na *Aplysia*, do mesmo modo como circuitos modulatórios análogos são um componente essencial da memória em animais mais complexos, como veremos adiante.

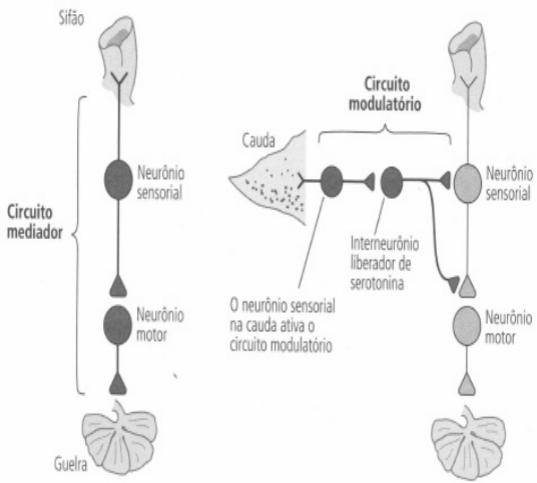


Figura 1. Os dois tipos de circuitos no cérebro. Os circuitos mediadores produzem comportamentos. Os circuitos modulatórios atuam sobre os circuitos mediadores, regulando a força das suas conexões sinápticas.

Fiquei simplesmente abismado ao saber que a serotonina é um modulador para a sensibilização! Alguns dos meus primeiros experimentos com Dom Purpura em 1956 tinham tomado como foco a ação da serotonina. Com efeito, no Dia do Estudante na escola de medicina da Universidade de Nova York, na primavera de 1956, eu apresentara uma breve palestra intitulada “Electrophysiological patterns of serotonin and LSD interaction on afferent cortical pathways” [Padrões eletrofisiológicos da interação da serotonina com lsd em vias corticais aferentes]. Jimmy Schwartz tivera a gentileza de escutar meu ensaio da palestra e me ajudar a melhorá-la. Eu estava começando a entender que a vida é um círculo. Tendo deixado a serotonina de lado por quase vinte anos, aqui estava eu, agora, voltando a ela com atenção e entusiasmo renovados!

Agora que sabemos que a serotonina atua como um transmissor modulatório para intensificar a liberação de glutamato dos terminais pré-sinápticos do neurônio sensorial, o cenário estava pronto para uma análise bioquímica do armazenamento da memória. Felizmente, eu podia contar com Jimmy Schwartz como um excelente guia e companheiro de viagem.

Antes de retornar à Universidade de Nova York, Jimmy trabalhara na Universidade Rockefeller com a bactéria *Escherichia coli*, o organismo unicelular no qual muitos princípios fundamentais da bioquímica moderna e da biologia molecular foram desvendados pela primeira vez. Em 1966, ele se interessara pela *Aplysia* e começou sua pesquisa descrevendo os transmissores químicos utilizados por um neurônio do gânglio abdominal. Em 1971, unimos nossos esforços para estudar as ações moleculares que acompanham a aprendizagem.

Jimmy representou uma ajuda inestimável nesse segundo período da minha educação biológica. Estávamos influenciados pelo trabalho de Louis Flexner, que havia demonstrado, alguns anos antes, que a memória de longa duração em camundongos e ratos requer a síntese de proteínas novas, ao passo que o mesmo não ocorre com a memória de curta duração. As proteínas são o “pau para toda obra” da célula. São elas que formam suas enzimas, seus canais iônicos, seus receptores e seu sistema de transporte. Uma vez que a memória de longo prazo envolve a formação de novas conexões, como havíamos descoberto, não é de se surpreender que a síntese de novas proteínas constituintes seja necessária para essa formação.

Jimmy e eu começamos a testar essa ideia na *Aplysia* e a fazê-lo no nível da célula sensorial do sifão e das suas sinapses com os neurônios motores da guelra. Se as mudanças sinápticas ocorrem paralelamente às mudanças na memória, então as mudanças sinápticas de curto prazo que havíamos descrito não deveriam exigir a síntese de novas proteínas. Isso foi exatamente o que constatamos. O que, então, faz a mediação dessa mudança de curto prazo?

Cajal demonstrara que o cérebro é um órgão construído por neurônios ligados um ao outro em percursos específicos. Eu tinha observado essa notável especificidade das conexões nos circuitos neurais simples que fazem a mediação do comportamento reflexo na *Aplysia*. Mas Jimmy mostrou que essa especificidade se estende também às moléculas às combinações de átomos que são as unidades elementares da função celular. Os bioquímicos tinham descoberto que as moléculas podem interagir umas com as outras no interior de uma célula e que essas reações químicas são organizadas em sequências específicas conhecidas como vias de sinalização bioquímica. Essas vias transportam informação sob a forma de moléculas, desde a superfície da célula até seu interior, aproximadamente do mesmo modo como uma célula nervosa transmite informação para outra. Além disso, nessas vias as ligações são feitas “sem fio”. As moléculas que flutuam no interior da célula reconhecem e fazem ligações com parceiros moleculares específicos, dos quais elas regulam as atividades.

Não apenas meus colegas e eu tínhamos realizado minha ambição inicial de capturar uma resposta aprendida na menor população de neurônios possível, como tínhamos também capturado um componente de uma forma simples de memória num neurônio sensorial individual. Mas mesmo um único neurônio da *Aplysia* contém milhares de proteínas diferentes e de outras moléculas. Quais dessas moléculas são responsáveis pela memória de curto prazo? Quando Jimmy e eu começamos a discutir as possibilidades, decidimos nos concentrar na hipótese de que a serotonina liberada em resposta a um choque na cauda poderia intensificar a liberação de glutamato no neurônio sensorial, desencadeando uma sequência específica de reações bioquímicas na célula sensorial.

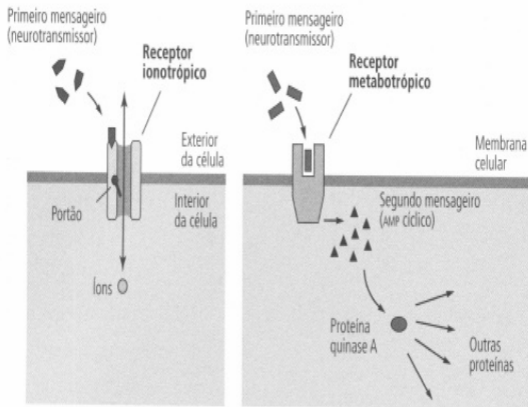
A sequência de reações bioquímicas que estávamos procurando teria que servir a dois propósitos fundamentais. Primeiro, ela teria que traduzir a ação transitória da serotonina em moléculas cujos sinais teriam a duração de minutos no interior do neurônio sensorial. Segundo, essas moléculas teriam que transmitir os sinais provenientes da membrana celular, onde a serotonina atua, para o interior da célula sensorial, particularmente para as regiões especializadas do terminal axônico envolvidas na liberação de glutamato. Elaboramos essas hipóteses em nosso artigo de 1971 publicado no *Journal of Neurophysiology* e especulamos sobre a possibilidade de que uma molécula específica conhecida como AMP cíclico pudesse estar envolvida.

O que é o AMP cíclico? Como descobrimos que ele era um candidato provável? O AMP cíclico nos ocorreu porque já se sabia que essa pequena molécula serve como o principal regulador da sinalização no interior dos músculos e das células adiposas. Jimmy e eu sabíamos que a natureza é conservadora portanto, um mecanismo usado em células de um tecido

provavelmente será conservado e usado nas células de outro. Earl Sutherland, na Universidade Case Western Reserve, em Cleveland, já havia demonstrado que o hormônio epinefrina (adrenalina) produz uma breve mudança bioquímica na membrana superficial das células adiposas e das células musculares que leva a uma mudança mais duradoura no interior das células. Essa mudança de maior duração é ocasionada por um aumento na quantidade do AMP cíclico dentro dessas células.

As conclusões revolucionárias de Sutherland foram descritas mais tarde como a teoria da sinalização do segundo mensageiro. A chave para essa teoria da sinalização bioquímica foi a descoberta feita por ele de uma nova classe de receptores na superfície celular das células adiposas e das células musculares que respondem aos hormônios. Antes disso, Bernard Katz havia descoberto os receptores neurotransmissor-dependentes conhecidos como receptores ionotrópicos. Ao se ligarem a um neurotransmissor, esses receptores abrem ou fecham a passagem de um canal iônico contido em seu interior, traduzindo, desse modo, um sinal químico num sinal elétrico. Mas a nova classe de receptores, os chamados receptores metabotrópicos, não contém canais iônicos capazes de se abrir ou de se fechar. Em vez disso, uma região desses receptores se projeta para fora da superfície externa da membrana celular e reconhece sinais das outras células, enquanto outra região se projeta do interior da membrana celular e se liga a uma enzima. Quando esses receptores reconhecem e se ligam a um mensageiro químico no exterior da célula, eles ativam uma enzima no interior da célula chamada adenilciclase, que forma o AMP cíclico.

Esse processo tem a vantagem de amplificar significativamente a resposta da célula. Quando uma molécula do mensageiro químico se liga a um receptor metabotrópico, esse receptor estimula a adenilciclase a produzir mil moléculas de AMP cíclico. O AMP cíclico então se liga a proteínas-chave que disparam toda uma família de respostas moleculares por toda a célula. Finalmente, a adenilciclase continua a produzir o AMP cíclico por alguns minutos. As ações dos receptores metabotrópicos, portanto, tendem a ser mais poderosas, mais generalizadas e mais persistentes do que as ações dos receptores ionotrópicos. Ao passo que as ações ionotrópicas geralmente duram milissegundos, as ações metabotrópicas podem durar de segundos até minutos uma duração mil vezes mais longa, podendo chegar a ser 10 mil vezes mais longa.



*Figura 2. As duas classes de receptores descritas por Sutherland. Os receptores ionotrópicos (à esquerda) produzem mudanças que têm a duração de milissegundos. Os receptores metabotrópicos (por exemplo, os receptores de serotonina) atuam por intermédio dos segundos mensageiros (à direita). Eles produzem mudanças cuja duração varia de segundos até minutos e são transmitidas por toda a célula.*

Para distinguir entre as duas funções espacialmente distintas dos receptores metabotrópicos, Sutherland chamou o mensageiro químico que se liga ao receptor metabotrópico no exterior da célula de primeiro mensageiro, e o AMP cíclico ativado no interior da célula para difundir o sinal, de segundo mensageiro. Ele argumentou que o segundo mensageiro transmite o sinal na superfície celular do primeiro mensageiro para o interior da célula e inicia a resposta da célula como um todo (figura 2). A sinalização do segundo mensageiro nos sugeriu que os receptores metabotrópicos e o AMP cíclico poderiam ser agentes enganosos conectando o potencial sináptico lento nos neurônios sensoriais à liberação aumentada de glutamato e, conseqüentemente, à formação da memória de curto prazo.

Em 1968, o trabalho de Ed Krebs, da Universidade de Washington, forneceu a descoberta inicial sobre o modo como o AMP cíclico produz seus efeitos



generalizados. O AMP cíclico ativa uma enzima com a qual ele se liga uma enzima que Krebs chamou de proteína quinase dependente do AMP cíclico, ou proteína quinase A (porque ela foi a primeira proteína quinase a ser identificada). As quinases modificam as proteínas acrescentando a elas uma molécula de fosfato, um processo conhecido como fosforilação. A fosforilação ativa algumas proteínas e desativa outras. Krebs descobriu que a fosforilação pode ser prontamente revertida e, desse modo, pode atuar como um interruptor molecular simples, que liga e desliga a atividade bioquímica de uma proteína.

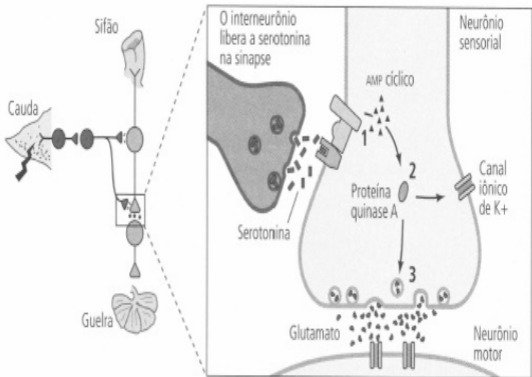
Krebs foi adiante na tentativa de descobrir de que modo esse interruptor molecular opera. Ele descobriu que a proteína quinase A é uma molécula complexa composta de quatro unidades duas regulatórias e duas catalíticas. As unidades catalíticas têm o papel de executar a fosforilação, mas são normalmente “reprimidas” e inibidas pelas unidades regulatórias. As unidades regulatórias contêm sítios que se ligam ao AMP cíclico. Quando a concentração de AMP cíclico numa célula aumenta, as unidades regulatórias se ligam às moléculas excedentes. Essa ação modifica o formato dessas últimas e faz com que elas se desprendam das unidades catalíticas, deixando-as livres para fosforilar as proteínas-alvo.

Essas considerações levantaram uma questão-chave para nós. Seria o mecanismo descoberto por Sutherland e Krebs específico à ação dos hormônios nas células adiposas e nas células musculares ou poderia ele envolver também outros neurotransmissores, incluindo aqueles presentes no cérebro? Em caso positivo, isso representaria um mecanismo da transmissão sináptica até então desconhecido.

Nesse ponto, contamos com o auxílio do trabalho de Paul Greengard, um bioquímico talentoso que tinha também formação em fisiologia e que deixara recentemente seu cargo de diretor de bioquímica nos Geigy Pharmaceutical Research Laboratories e se transferira para a Universidade Yale. A caminho de Yale, ele ficou um ano no departamento de Sutherland. Ao dar-se conta da importância de um mecanismo de sinalização no cérebro potencialmente desconhecido, Greengard começou, em 1970, a classificar os receptores metabotróficos no cérebro de ratos. Nesse momento, ocorreu uma coincidência maravilhosa que fez com que Arvid Carlsson, Paul Greengard e eu nos juntássemos numa jornada que nos conduziria a Estocolmo, em 2000, para dividir o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina pelo estudo das transformações dos sinais (transdução) no sistema nervoso.

Em 1958, Arvid Carlsson, um grande farmacologista sueco, descobriu que a dopamina é um transmissor no sistema nervoso. Ele demonstrou que, quando a concentração de dopamina no coelho diminui, o animal desenvolve sintomas semelhantes aos da doença de Parkinson. Quando Greengard se propôs a explorar os receptores metabotróficos no cérebro, começou por um receptor

para a dopamina e descobriu que ele estimula uma enzima que aumenta o AMP cíclico e ativa a proteína quinase A no cérebro!



*Figura 3. Os passos bioquímicos na memória de curto prazo. Um choque aplicado à cauda da Aplysia ativa um interneurônio que libera o mensageiro químico serotonina na sinapse. Depois de atravessar a fenda sináptica, a serotonina se liga a um receptor no neurônio sensorial, levando à produção do AMP cíclico (1). O AMP cíclico libera a unidade catalítica da proteína quinase A (2). A unidade catalítica da proteína quinase A intensifica a liberação do neurotransmissor glutamato (3).*

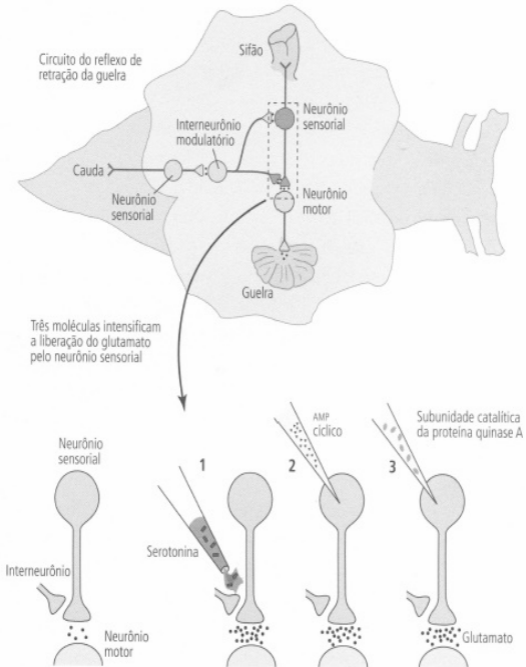
Com base nessas indicações, Jimmy Schwartz e eu descobrimos que a sinalização pelo segundo mensageiro AMP cíclico é também ativada pela serotonina durante a sensibilização. Como vimos anteriormente, um choque aplicado à cauda da *Aplysia* ativa interneurônios modulatórios que liberam a serotonina. A serotonina, por sua vez, intensifica a produção do AMP cíclico nos terminais pré-sinápticos dos neurônios sensoriais durante alguns minutos (figura 3). Assim, todas essas peças se juntaram: o aumento no AMP cíclico tem aproximadamente a mesma duração do potencial sináptico lento, do aumento na força sináptica entre o neurônio sensorial e o neurônio motor e da resposta comportamental intensificada do animal ao choque aplicado em sua cauda.

A primeira confirmação direta de que o AMP cíclico está envolvido na

formação da memória de curto prazo surgiu em 1976, quando Marcello Brunelli, um pesquisador de pós-doutorado italiano, veio trabalhar em nosso laboratório. Brunelli testou a ideia de que, quando a serotonina transmite um sinal aos neurônios sensoriais para que estes aumentem a concentração de AMP cíclico, as células elevam a quantidade de glutamato liberada pelos seus terminais. Injetamos AMP cíclico diretamente numa célula sensorial da *Aplysia* e descobrimos que isso aumentava drasticamente a quantidade de glutamato liberada e, portanto, a força da sinapse entre a célula sensorial e os neurônios motores. Na verdade, a injeção de AMP cíclico simulava com perfeição a força sináptica aumentada produzida pela aplicação de serotonina nos neurônios sensoriais ou pelo choque na cauda do animal. Esse experimento extraordinário não apenas permitiu relacionar o AMP cíclico e a memória de curto prazo como também nos forneceu nosso primeiro insight sobre os mecanismos moleculares da aprendizagem. Tendo começado a capturar os componentes moleculares básicos da memória de curta duração, nós poderíamos usá-los agora para simular a formação da memória.

Em 1978, Jimmy e eu começamos a trabalhar com Greengard. Queríamos saber se o AMP cíclico produz efeito na memória de curto prazo por intermédio da proteína quinase A. Isolamos a proteína e injetamos diretamente num neurônio sensorial somente a unidade catalítica, que normalmente executa a fosforilação. Descobrimos que essa unidade faz exatamente o mesmo que o AMP cíclico ela fortalece a conexão sináptica, intensificando a liberação de glutamato. Então, apenas para nos assegurarmos de que estávamos no caminho certo, injetamos um inibidor da proteína quinase A num neurônio sensorial e constatamos que ele realmente bloqueava a capacidade da serotonina de intensificar a liberação de glutamato. Ao descobrir que o AMP cíclico e a proteína quinase A são ambos necessários e suficientes para fortalecer as conexões entre os neurônios sensoriais e os neurônios motores, conseguimos identificar as primeiras ligações na cadeia de eventos bioquímicos que levam ao armazenamento da memória de curto prazo (figura 4).

Entretanto, isso não nos dizia de que modo a serotonina e o AMP cíclico produzem o potencial sináptico lento ou de que maneira esse potencial sináptico se relaciona à intensificação da liberação de glutamato. Em 1980, conheci Steven Siegelbaum em Paris, onde eu estava apresentando uma série de seminários no Collège de France. Steve era um jovem biofísico muito talentoso do ponto de vista técnico, que havia se especializado no estudo das propriedades de canais iônicos individuais. Nós nos entendemos bastante bem e, por uma feliz coincidência do destino, ele havia acabado de aceitar um posto no departamento de farmacologia em Columbia. Assim, decidimos que, quando ele chegasse a Nova York, juntaríamos nossos esforços para explorar a natureza biofísica do potencial sináptico lento.



*Figura 4. As moléculas envolvidas na memória de curto prazo. A aplicação de serotonina no terminal de um neurônio sensorial (1), a injeção do AMP cíclico no neurônio (2) e a injeção da parte catalítica da proteína quinase A (3) levam todas a um aumento na liberação do neurotransmissor glutamato. Desse modo, cada uma dessas substâncias participa do caminho de formação da memória de curto prazo.*

Steve descobriu um dos alvos do AMP cíclico e da proteína quinase A: um canal iônico de potássio nos neurônios sensoriais que responde à serotonina. Damos a ele o nome de canal S, pelo fato de ele responder à serotonina e também porque ele foi descoberto por Steve Siegelbaum. O canal fica aberto quando o neurônio encontra-se em repouso e contribui para seu potencial de repouso da membrana. Steve observou que o canal estava presente nos terminais pré-sinápticos e que ele conseguia causar seu fechamento administrando a serotonina (o primeiro mensageiro) no exterior da membrana celular ou administrando o AMP cíclico (o segundo mensageiro) ou a proteína quinase A no interior da membrana. O fechamento do canal iônico de potássio causava o potencial sináptico lento que despertara nossa atenção para o AMP cíclico desde o início.

O fechamento do canal também ajuda a intensificar a liberação do glutamato. Quando o canal encontra-se aberto, ele contribui, juntamente com outros canais de potássio, para o potencial de repouso da membrana e para o movimento de saída do potássio durante a fase descendente do potencial de ação. Mas quando ele é fechado pela serotonina os íons se movem rapidamente para fora da célula, aumentando ligeiramente a duração do potencial de ação ao tornar mais lenta a fase descendente. Steve mostrou que a lentificação do potencial de ação possibilita um intervalo de tempo maior a fim de que o cálcio flua para o interior dos terminais pré-sinápticos e o cálcio, como Katz havia mostrado na sinapse gigante da lula, é essencial para a liberação do glutamato. Além disso, o AMP cíclico e a proteína quinase A atuam diretamente no sistema que libera as vesículas sinápticas e, desse modo, estimulam ainda mais a liberação de glutamato.

Esses resultados animadores em relação ao AMP cíclico logo foram complementados por importantes estudos genéticos sobre a aprendizagem em *Drosophila*, a mosca-das-frutas, um dos animais experimentais mais estudados durante mais de meio século. Em 1907, Thomas Hunt Morgan, de Columbia, começou a utilizá-la como um organismo modelo para estudos genéticos em razão do seu pequeno tamanho e da curta duração do seu ciclo reprodutivo (doze dias). Isso revelou-se uma escolha feliz, porque a *Drosophila* tem apenas quatro pares de cromossomos (comparados aos 23 pares nos humanos), o que a torna um animal relativamente fácil de estudar do ponto de vista genético. Já era evidente há muito tempo que muitos caracteres físicos dos animais a forma do corpo, a cor dos olhos e a velocidade, entre outros são herdados. Se os caracteres externos podem ser herdados, podem as características mentais produzidas pelo cérebro ser igualmente herdados? Os genes têm algum papel num processo mental como a memória?

A primeira pessoa a abordar essa questão com técnicas modernas foi Seymour Benzer, em seu trabalho no Califórnia Institute of Technology. Em

1967, ele deu início a uma brilhante série de experimentos em que as moscas eram submetidas a tratamentos químicos planejados para produzir mutações aleatórias, ou mudanças, nos genes individuais. Depois disso, ele examinou os efeitos dessas mutações na aprendizagem e na memória. Para estudar a memória na mosca-das-frutas, Chip Quinn e Yadin Dudai, alunos de Benzer, usaram um procedimento de condicionamento clássico. Colocaram as moscas numa pequena câmara e as expuseram a dois odores em sequência. Depois disso, as moscas receberam um choque elétrico na presença do odor 1, ensinando-lhes a evitar aquele odor. Mais tarde, elas foram colocadas em outra câmara com as fontes dos dois odores situadas em extremidades opostas. As moscas condicionadas evitaram a extremidade que continha o odor 1 e afluíram para a extremidade contendo o odor 2.

Esse procedimento proporcionou aos pesquisadores uma forma de diferenciar as moscas que não demonstravam a capacidade de se lembrar de que o odor 1 era acompanhado por um choque. Em 1974, Quinn e Dudai haviam identificado milhares de moscas e conseguido isolar o primeiro mutante com uma deficiência na memória de curto prazo. Benzer chamou-o de *dunce* (*bobó, bronco, lerdo*). Em 1981, Duncan Byers, aluno de Benzer, seguindo de perto os estudos com a *Aplysia*, começou a examinar o caminho do AMP cíclico nos *dunce* e descobriu uma mutação no gene responsável pela capacidade de desfazer-se do AMP cíclico. Como resultado, a mosca acumula uma quantidade demasiadamente grande dessa substância. Suas sinapses presumivelmente ficam saturadas, tornando-as insensíveis a novas mudanças e impedindo que elas funcionem de modo ideal. Outras mutações nos genes da memória foram subsequentemente identificadas. Também elas envolvem a via do AMP cíclico.

Os resultados mutuamente corroborativos encontrados na *Aplysia* e na *Drosophila* dois animais experimentais muito diferentes, examinados em relação a tipos distintos de aprendizagem e com o emprego de métodos diferentes eram consideravelmente conclusivos. Juntos, eles esclareciam que os mecanismos celulares subjacentes a formas simples de memória implícita são muito provavelmente os mesmos em diversas espécies animais incluindo os humanos e em muitas formas diferentes de aprendizagem em razão de sua conservação durante a evolução. A bioquímica e, mais tarde, a biologia molecular seriam ferramentas poderosas para revelar traços comuns no funcionamento biológico dos diferentes organismos.

As descobertas na *Aplysia* e na *Drosophila* também reforçaram um princípio biológico importante: a evolução não necessita de moléculas novas, especializadas, para produzir um novo mecanismo adaptativo. A via do AMP cíclico não é exclusiva do armazenamento da memória. Como Sutherland havia mostrado, ela não é sequer exclusiva dos neurônios: o intestino, o rim e o fígado

também utilizam, todos eles, a via do AMP cíclico para produzir mudanças metabólicas persistentes. Na verdade, entre todos os segundos mensageiros conhecidos, o sistema do AMP cíclico é provavelmente o mais primitivo. Ele é o mais importante e, em alguns casos, é o único sistema do segundo mensageiro encontrado em organismos unicelulares como a bactéria *E. coli*, na qual atua como um sinalizador da fome. Assim, as ações bioquímicas subjacentes à memória não surgiram especificamente para sustentar essa função. Em vez disso, os neurônios simplesmente recrutaram um sistema de sinalização eficiente empregado para outras finalidades em outras células e o utilizaram para produzir as mudanças na força sináptica exigidas pelo armazenamento da memória.

Como salientou o geneticista molecular François Jacob, a evolução não é um designer original que resolve problemas novos com conjuntos de soluções completamente inéditos. A evolução se assemelha mais a um trabalho de bricolagem. Ela usa sempre a mesma coleção de genes, mas de modos ligeiramente diferentes. A evolução opera fazendo variar as condições existentes, peneirando as mutações aleatórias na estrutura do gene que dão origem a pequenas variações numa proteína ou a variações na forma como uma proteína se desenvolve nas células. A maior parte das mutações é neutra ou até mesmo danosa, e não sobrevive ao teste do tempo. Apenas as raras mutações que aumentam a sobrevivência e as capacidades reprodutivas de um indivíduo têm probabilidade de ser conservadas. Como afirma Jacob:

*A ação da seleção natural tem sido muitas vezes comparada à de um engenheiro. Essa comparação, entretanto, não parece apropriada. Primeiro [...] o engenheiro trabalha a partir de um projeto preestabelecido. Segundo, um engenheiro que constrói uma nova estrutura não necessariamente trabalha a partir daquelas já existentes. A lâmpada elétrica não se origina da vela, e tampouco o motor a jato descende do motor de combustão interna. [...] Finalmente, os objetos que o engenheiro produz do zero, pelo menos no caso do bom engenheiro, atinge o nível de perfeição possível de acordo com a tecnologia da época.*

*Em contraste com o engenheiro, a evolução não tira suas inovações do nada. Ela trabalha sobre o que já existe, seja transformando um sistema antigo para dar-lhe uma nova função, seja combinando diversos sistemas para com eles arquitetar outro mais complexo. Se quisermos lançar mão de uma comparação, no entanto, seria o caso de se dizer que a evolução atua não como um engenheiro, mas como um engenheiro, um bricoleur, como se diz em francês. Enquanto o trabalho do engenheiro depende da matéria-prima e dos instrumentos precisamente ajustados ao seu projeto, o bricoleur tem que se virar com a miscelânea de coisas que lhe caem às mãos. [...] Ele usa tudo aquilo que encontra ao seu redor; papéis velhos, pedaços de barbante, bocados de madeira ou de metal, para construir algum tipo de objeto aproveitável. O bricoleur apanha um objeto que encontra por acaso em seu estoque e dá a ele uma função inesperada. De uma roda de carro velha ele fará um ventilador, de uma mesa quebrada, um guarda-sol.*

Nos organismos vivos, novas capacidades são obtidas modificando-se ligeiramente as moléculas e ajustando a interação entre estas e as outras moléculas existentes. Como os processos mentais humanos foram durante muito tempo considerados únicos e exclusivos, alguns dos primeiros estudiosos do cérebro esperavam encontrar muitas classes de proteínas escondidas em nossa



substância cinzenta. Em vez disso, a ciência encontrou um número surpreendentemente pequeno de proteínas que existem apenas no cérebro humano e não encontrou nenhum sistema de sinalização que seja exclusivo do homem. Quase todas as proteínas no cérebro têm parentes que servem a propósitos semelhantes em outras células do corpo. Isso é verdadeiro até mesmo em relação às proteínas usadas em processos que são exclusivos do cérebro, como aquelas que servem como receptores para os neurotransmissores. Toda a matéria viva, incluindo o substrato de nossos pensamentos e lembranças, é composta dos mesmos blocos de construção.

Resumi as primeiras descobertas sobre a biologia celular da memória de curto prazo num livro intitulado *Cellular basis of behavior* [Fundamentos celulares do comportamento], publicado em 1976. Nesse livro, apresentei de forma clara e detalhada quase à maneira de um manifesto minha crença de que a compreensão do comportamento exigia que se aplicasse a ele o mesmo tipo de abordagem reducionista radical que se mostrara tão eficiente em outras áreas da biologia. Mais ou menos na mesma época, Steve Kuffler e John Nicholls publicaram *From neuron to brain*, obra que enfatiza o alcance da abordagem celular. Eles usaram a biologia celular para explicar de que modo as células nervosas operam e de que modo elas formam circuitos no cérebro, ao passo que eu utilizei a biologia celular para relacionar o cérebro ao comportamento. Steve também percebeu essa conexão e viu que o campo da neurobiologia estava prestes a dar outro grande passo.

Senti-me, portanto, particularmente satisfeito quando, em agosto de 1980, tivemos a oportunidade de viajar juntos. Fomos ambos convidados a ir a Viena receber o título de membros honorários da Austrian Physiological Society. Steve havia partido de Viena em 1938. Fomos apresentados aos membros da faculdade de medicina da Universidade de Viena por Wilhelm Auerwald, um acadêmico presunçoso que contava com poucas realizações científicas e que agiu como se nada de extraordinário tivesse se passado para fazer com que esses dois vienenses fugissem de seu país. O professor observou alegremente que Kuffler havia frequentado a escola de medicina em Viena e que eu havia morado na Severingasse, que ficava bem próxima à universidade. O silêncio dele sobre nossas verdadeiras experiências em Viena disse tudo. Steve e eu não respondemos aos seus comentários.

Dois dias depois, pegamos um barco que descia o Danúbio, indo de Viena a Budapeste, onde fomos ao Encontro Internacional de Fisiologia. Esse foi o último encontro importante ao qual Steve compareceu. Ele deu uma conferência magnífica. Pouco tempo depois, em outubro de 1980, morreu de um ataque cardíaco em sua casa de praia em Woods Hole, Massachusetts, logo após voltar de um longo mergulho.

Como quase toda a comunidade dos neurocientistas, fiquei profundamente

abalado ao saber dessa notícia. Todos nós devíamos muito a Steve e, de certo modo, dependíamos dele. Jack McMahan, um de seus discípulos mais dedicados, descreveu a reação de muitos dentre nós: “Como ele pôde fazer isso conosco?”.

Eu era presidente da Sociedade para a Neurociência aquele ano e o responsável, juntamente com a comissão designada para isso, pela organização de seu encontro anual em novembro. O encontro aconteceu em Los Angeles apenas algumas semanas após a morte de Steve, e aproximadamente 10 mil neurocientistas compareceram ao encontro. David Hubel proferiu um admirável tributo a Kuffler. Acompanhado de slides, falou da antevisão de Steve, da sua perspicácia e generosidade, e do quanto ele significava para todos nós. Não acredito que alguma outra pessoa no cenário americano desde então tenha sido tão influente ou tão querida quanto Steven Kuffler. Jack McMahan organizou um volume póstumo em sua homenagem, e no trabalho que escrevi como contribuição para o livro afirmei: “Ao escrever este texto, sinto o quanto ele ainda permanece entre nós. Depois de Alden Spencer, não há nenhum outro colega cientista em quem eu pense tanto e de quem eu sinta uma falta tão grande”.

A morte de Steve Kuffler marcou o fim de uma era, uma era em que a comunidade dos neurocientistas era ainda relativamente pequena e focalizava a célula como a unidade da organização cerebral. Sua morte coincidiu com a fusão entre a biologia molecular e a neurociência, um passo que expandiu de maneira decisiva tanto o escopo desse campo quanto o número de cientistas dedicados a ele. Meu próprio trabalho reflete essa mudança: em grande medida, encerrei meus estudos celulares e bioquímicos da aprendizagem e da memória em 1980. Nessa época, estava se tornando claro para mim que o aumento no AMP cíclico e a intensificação da liberação do transmissor produzidos pela serotonina numa única sessão de aprendizagem duravam apenas poucos minutos. A facilitação de longo prazo, com duração de dias e semanas, envolvia necessariamente alguma coisa a mais, talvez mudanças na expressão dos genes, lado a lado com mudanças anatômicas. Então, voltei-me para o estudo dos genes.

Eu me encontrava pronto para dar esse passo. A memória de longo prazo começava a ativar minha imaginação. Como uma pessoa consegue se recordar de acontecimentos da infância durante toda a sua vida? A mãe de Denise, Sara Bystryn, que transmitiu a ela e a seu irmão Jean-Claude, bem como a seus filhos e cônjuges, o gosto pelas artes decorativas móveis, vasos e luminárias *art nouveau* -, raramente conversava comigo sobre meu trabalho científico. Mas, de algum modo, ela deve ter intuído que eu estava pronto para enfrentar os genes e a memória de longo prazo.

No meu aniversário de cinquenta anos, em 7 de novembro de 1979, ela me presenteou com um belíssimo vaso vienense de Teplist, acompanhado do

seguinte bilhete:

Caro Eric,  
Esse vaso de Teplist  
A imagem da floresta vienense  
A nostalgia que emana  
das árvores  
das flores  
da luz  
do pôr do sol  
Trará lembranças  
de outros tempos  
Reminiscências da sua infância.  
E ao correr entre as árvores da floresta de Riverdale,  
a nostalgia da floresta vienense  
o envolverá.  
E por um breve momento  
o fará esquecer-se dos acontecimentos  
do seu dia a dia.

Com afeto,  
Sara



*O vaso de Teplist.*

Sara Bystryn havia definido minha tarefa.

## 17. A memória de longo prazo

Refletindo sobre seus estudos genéticos das bactérias, François Jacob fez uma distinção entre duas categorias de investigação científica: a ciência diurna e a ciência noturna. A diurna é racional, lógica e pragmática, e avança por meio de experimentos meticulosamente planejados. “Ela emprega raciocínios que se ajustam uns aos outros como uma engrenagem e alcança resultados com a força da certeza”, escreveu Jacob. A noturna, por outro lado, “é uma espécie de workshop do possível, no qual se elabora aquilo que virá a se transformar nos materiais de construção da ciência. Na ciência noturna, as hipóteses assumem a forma de pressentimentos vagos, de sensações nebulosas”.

Em meados da década de 1980, eu sentia que nossos estudos da memória de curto prazo na *Aplysia* estavam se aproximando dos limites da ciência diurna. Havíamos conseguido seguir o curso de uma resposta simples até os neurônios e as sinapses que fazem sua mediação e descobrimos que a aprendizagem origina a memória de curto prazo produzindo mudanças transitórias na força das sinapses entre os neurônios sensoriais e os neurônios motores. Essas mudanças de curto prazo são mediadas por proteínas e outras moléculas já presentes na sinapse. Havíamos descoberto também que o AMP cíclico e a proteína quinase A intensificam a liberação de glutamato nos terminais dos neurônios sensoriais e que essa liberação aumentada é um elemento-chave na formação da memória de curto prazo. Em suma, havíamos encontrado na *Aplysia* um sistema experimental cujos componentes moleculares podíamos manipular experimentalmente de uma maneira lógica.

Mas um mistério central na biologia molecular do armazenamento da memória permanecia. De que modo as memórias de curto prazo são transformadas em memórias duradouras, de longo prazo? Esse mistério se tornou para mim um objeto da ciência noturna, um objeto de meditações românticas e de ideias desconectadas, de meses de reflexão sobre o modo como poderíamos persegui-lo através dos experimentos da ciência diurna.

Jimmy Schwartz e eu descobrimos que a formação da memória de longo prazo depende da síntese de novas proteínas. Eu pressentia que essa memória, que envolve modificações duradouras na força sináptica, poderia ser localizada nas mudanças no mecanismo genético dos neurônios sensoriais. Perseguir essa ideia nebulosa significava mergulhar ainda mais profundamente no labirinto molecular do neurônio: no núcleo da célula, onde residem os genes e onde a atividade deles é controlada.

Nas minhas meditações noturnas, eu sonhava em dar o próximo passo, usando as técnicas recém-desenvolvidas da biologia molecular para tentar ouvir

o diálogo entre os genes dos neurônios sensoriais e suas sinapses. Esse novo passo não poderia ter chegado num momento mais oportuno. Em 1980, a biologia molecular se tornara a força dominante e unificadora no interior da biologia. Logo ela estenderia sua influência à neurociência e ajudaria a criar uma nova ciência da mente.

Como a biologia molecular, e em especial a genética molecular, tornou-se tão importante? A emergência da biologia molecular e sua influência inicial podem ser rastreadas até a década de 1850, quando Gregor Mendel compreendeu pela primeira vez que a informação hereditária é transmitida do pai para os filhos por meio de unidades biológicas distintas que hoje chamamos de genes. Por volta de 1915, Thomas Hunt Morgan descobriu na mosca-das-frutas que cada gene reside num local específico, ou *locus*, nos cromossomos. Nas moscas e em outros organismos superiores, os cromossomos existem em pares: um tem origem na mãe e o outro no pai. O descendente, desse modo, recebe uma cópia de cada gene de cada um de seus genitores. Em 1942, o físico teórico Erwin Schrödinger, nascido na Áustria, apresentou uma série de conferências em Dublin que foram mais tarde publicadas num pequeno livro intitulado *O que é vida?* Nesse livro, ele afirmava que o que distingue uma espécie animal de outra e os seres humanos dos outros animais são as diferenças em seus genes. Os genes, afirmou Schrödinger, dotam os organismos com seus traços distintivos. Eles codificam a informação biológica de uma forma estável de maneira que ela possa ser copiada e transmitida confiavelmente de geração a geração. Assim, quando o par de cromossomos se separa, como ocorre durante a divisão celular, os genes em cada um deles devem ser copiados exatamente nos genes do novo cromossomo. Os processos essenciais da vida o armazenamento e a transmissão de informação biológica de uma geração para a outra são executados por meio da replicação dos cromossomos e da expressão dos genes.

As ideias de Schrödinger chamaram a atenção dos físicos, fazendo com que alguns deles se aproximassem da biologia. Além disso, elas ajudaram a converter a bioquímica, uma das áreas centrais da biologia, de uma disciplina que se ocupava das enzimas e da transformação da energia (ou seja, do modo como a energia é produzida e utilizada pela célula) a uma disciplina que estuda a transformação da informação (o modo como a informação é copiada, transmitida e modificada no interior da célula). Vista a partir dessa nova perspectiva, a importância dos cromossomos e dos genes reside no fato de que são eles que carregam a informação biológica. Por volta de 1949, já estava claro que algumas doenças neurológicas, como a doença de Huntington e o mal de Parkinson, assim como diversas doenças mentais, incluindo a esquizofrenia e a depressão, tinham componentes genéticos. A natureza do gene, portanto, tornou-se a questão central de toda a biologia, incluindo, em última análise, a biologia do

cérebro.

Qual é a natureza do gene? Do que ele é feito? Em 1944, Oswald Avery, Maclyn McCarty e Colin MacLeod, no Rockefeller Institute, fizeram a descoberta revolucionária de que os genes não são proteínas, como muitos biólogos haviam pensado, mas são constituídos pelo ácido desoxirribonucleico (DNA).

Nove anos mais tarde, na edição da *Nature* de 25 de abril de 1953, James Watson e Francis Crick descreveram o modelo, hoje histórico, da estrutura do DNA. Com o auxílio de fotografias em raio-X tiradas pelos especialistas em biologia estrutural Rosalind Franklin e Maurice Wilkins, Watson e Crick conseguiram inferir que o DNA é composto de duas longas fitas que se entrelaçam uma sobre a outra na forma de uma espiral, ou hélice. Sabendo que cada fita nessa dupla hélice é composta de quatro unidades pequenas e repetidas chamadas bases do nucleotídeo adenina, timina, guanina e citosina -, Watson e Crick presumiram que os quatro nucleotídeos são os elementos que carregam a informação do gene. Isso os levou à descoberta surpreendente de que os dois cordões do DNA são complementares e de que as bases do nucleotídeo num cordão do DNA emparelham-se com bases do nucleotídeo específicas no outro cordão: a adenina (A) numa fita une-se à timina (T) na outra, ao passo que a guanina (G) numa fita une-se à citosina (C) na outra. O emparelhamento das bases do nucleotídeo em múltiplos pontos ao longo da extensão das fitas as sustenta unidas.

A descoberta de Watson e Crick colocou as ideias de Schrödinger num quadro de referência molecular, fazendo com que a biologia molecular decolasse. A operação essencial dos genes, conforme apontou Schrödinger, é a replicação. No artigo que se tornou clássico, Watson e Crick concluíram com a hoje famosa frase: “Não nos escapou à observação que o pareamento específico que postulamos sugere imediatamente um possível mecanismo de cópia para o material genético”.

O modelo da dupla hélice ilustra de que modo a replicação do gene opera. Quando as duas fitas do DNA se desenrolam durante a replicação, cada fita parental atua como um molde para a formação de uma fita filha complementar. Uma vez que a sequência dos nucleotídeos contendo a informação na fita parental é dada, segue-se que a sequência na fita filha será igualmente dada: A se ligará a T e G a C. A fita filha pode então servir como um molde para a formação de mais uma fita. Desse modo, cópias múltiplas do DNA podem ser replicadas fielmente quando a célula se divide, e as cópias podem ser distribuídas às células filhas. Esse padrão se estende a todas as células de um organismo, incluindo o espermatozóide e o óvulo, possibilitando, dessa maneira, que o organismo como um todo seja replicado de geração a geração.

Tomando como exemplo a replicação do gene, Watson e Crick sugeriram

ainda um mecanismo para a síntese de proteína. Dado que cada gene regula a produção de uma proteína particular, eles argumentaram que a sequência das bases de nucleotídeo em cada gene transmite o código para a produção de proteína. Como na replicação do gene, o código genético para as proteínas é “lido” ao produzir uma cópia complementar das bases do nucleotídeo numa fita do DNA. Mas, na síntese de proteína, como as pesquisas posteriores demonstraram, o código é transmitido por uma molécula intermediária chamada RNA (ácido ribonucleico) mensageiro. Assim como o DNA, o mensageiro RNA é um ácido nucleico composto de quatro nucleotídeos. Três deles a adenina, a guanina e a citosina são idênticos aos nucleotídeos no DNA, mas o quarto é exclusivo do RNA e substitui a timina. Quando as duas fitas do DNA num gene se separam, uma das fitas é copiada num RNA mensageiro. A sequência de nucleotídeos no RNA mensageiro é mais tarde traduzida em proteína. Desse modo, Watson e Crick formularam o dogma central da biologia molecular: o DNA produz o RNA, e o RNA produz as proteínas.

O próximo passo era quebrar o código genético e descobrir as regras por meio das quais os nucleotídeos no RNA mensageiro são traduzidos em aminoácidos de proteínas, incluindo proteínas importantes para o armazenamento da memória. As tentativas de se fazer isso começaram a ser postas em prática seriamente em 1956, quando Crick e Sydney Brenner direcionaram seus estudos ao entendimento do modo como os quatro nucleotídeos no DNA podiam codificar para os vinte aminoácidos que se combinam para formar as proteínas. Um sistema um para um, com cada nucleotídeo codificando para um único aminoácido, produziria apenas quatro aminoácidos. Para produzir vinte aminoácidos diferentes, argumentou Brenner, o sistema teria que ser baseado em trios isto é, em combinações de três nucleotídeos. No entanto, trios de nucleotídeos produziriam não vinte, mas 64 combinações. Brenner sugeriu, desse modo, que um código baseado em trios é degenerativo (redundante), significando que mais de um trio de nucleotídeos codifica o mesmo aminoácido.

Em 1961, Brenner e Crick provaram que o código genético consiste numa série de trios de nucleotídeos, cada um deles contendo as instruções para formar um aminoácido diferente. Mas eles não mostraram quais são os trios que codificam para cada aminoácido. Isso foi revelado no mesmo ano por Marshall Nirenberg, no NIH, e por Har Gohind Khorana, da Universidade de Wisconsin. Eles testaram a ideia de Brenner e Crick do ponto de vista bioquímico e desvendaram o código genético ao descrever as combinações específicas de nucleotídeos que codificam para cada aminoácido.

Nos últimos anos da década de 1970, Walter Gilbert, em Harvard, e Frederick Sanger, em Cambridge, na Inglaterra, desenvolveram uma nova técnica bioquímica que tornou possível sequenciar o DNA rapidamente, ou seja,



ler os segmentos das sequências de nucleotídeo no DNA com relativa facilidade e, desse modo, determinar quais são as proteínas codificadas por genes específicos. Isso se mostrou um avanço extraordinário. A nova técnica possibilitou aos cientistas observar que as mesmas porções de DNA ocorrem em diferentes genes e codificam regiões idênticas ou semelhantes numa variedade de proteínas. Essas regiões reconhecíveis, que foram chamadas de domínios, fazem a mediação da mesma função biológica, independentemente da proteína em que elas ocorrem. Assim, ao se examinar simplesmente algumas das sequências de nucleotídeos que compõem um gene, os cientistas conseguiam determinar aspectos importantes da maneira como a proteína codificada por esse gene opera, seja ela uma quinase, um canal iônico ou um receptor, por exemplo. Além do mais, comparando-se a sequência dos aminoácidos em diferentes proteínas, eles podiam reconhecer similaridades entre proteínas encontradas em contextos muito diferentes, assim como em diferentes células do corpo ou até mesmo em organismos muito diferentes.

A partir dessas sequências e das comparações entre elas, emergiu um plano de como as células operam e transmitem sinais umas às outras, formando um arcabouço conceitual para se compreender muitos dos processos da vida. Em particular, esses estudos revelaram uma vez mais que células diferentes na verdade, organismos diferentes são construídos com o mesmo material. Todos os organismos multicelulares têm a enzima que sintetiza o amp cíclico, todas elas têm quinases, canais iônicos etc. etc. De fato, metade dos genes expressos no genoma humano está presente em animais invertebrados muito mais simples, como o verme *C. elegans*, a mosca *Drosophila* e a lesma *Aplysia*. O camundongo tem mais de 90% das sequências codificadoras do genoma humano, e os macacos superiores, 98%.

Um avanço-chave na biologia molecular que se seguiu ao sequenciamento do DNA e me atraiu para esse campo foi o surgimento das técnicas do DNA recombinante e da clonagem do gene, que tornaram possível a identificação dos genes, inclusive daqueles expressos no cérebro, e a determinação da sua função. O primeiro passo nessa direção é isolar o gene que se deseja estudar isto é, o segmento do DNA que codifica para uma proteína em particular numa pessoa, num camundongo ou numa lesma. Isso requer que se localize o gene no cromossomo, para então extrai-lo com tesouras moleculares as enzimas que recortam o DNA nos lugares apropriados.

O próximo passo é fazer muitas cópias do gene, um processo conhecido como clonagem. Na clonagem, as extremidades do gene extraído são costuradas em porções de DNA de outro organismo, como uma bactéria, criando aquilo que se conhece como DNA recombinante recombinante porque um gene recortado do DNA de um organismo é recombinado com o genoma de outro organismo. O genoma de uma bactéria se divide a cada vinte minutos,

aproximadamente, produzindo grandes números de cópias idênticas do gene original. O passo final é decifrar a proteína que o gene codifica. Isso se faz por meio da leitura da sequência dos nucleotídeos, ou blocos de construção moleculares, no gene.

Em 1972, Paul Berg, da Universidade Stanford, conseguiu criar a primeira molécula de DNA recombinante e, em 1973, Herbert Boyer, da Universidade da Califórnia, em San Francisco, e Stanley Cohen, de Stanford, aprimoraram a técnica de Berg para desenvolver a clonagem do gene. Em 1980, Boyer havia inserido o gene da insulina humana numa bactéria, proeza que permitiu a produção de uma quantidade ilimitada de insulina humana e, desse modo, deu origem à indústria da biotecnologia, fim Watson, o codescobridor da estrutura do DNA, viria mais tarde a se referir a essas conquistas como “brincar de Deus”:

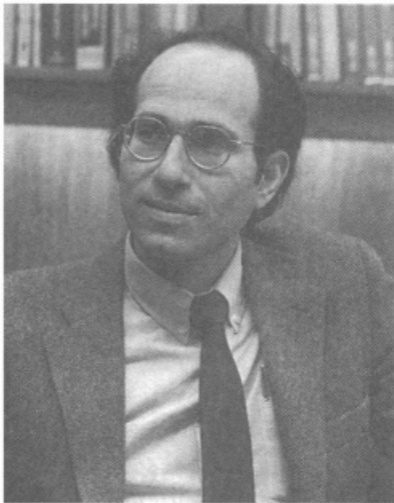
*Depois de quebrar o código do DNA [...] queríamos fazer o equivalente ao que um editor de texto pode hoje realizar: cortar, colar e copiar o DNA. [...] Entretanto, algumas descobertas ocorridas no final da década de 1960 e na década de 1970 vieram por acaso se juntar, em 1973, para nos fornecer a chamada tecnologia do “DNA recombinante” a capacidade de editar o DNA. Não se tratava de um avanço corriqueiro nas técnicas de laboratório. Os cientistas se viram, subitamente, capazes de construir moléculas de DNA sob medida, criando algumas moléculas que jamais havíamos visto na natureza. Tínhamos nos tornado capazes de “brincar de Deus” com os fundamentos moleculares da vida.*

Não demorou muito para que os extraordinários instrumentos e descobertas moleculares que haviam sido utilizados para dissecar o gene e o funcionamento da proteína nas bactérias, na levedura e nas células não neuronais fossem incorporados avidamente pelos neurocientistas, especialmente por mim, para estudar o cérebro. Eu não tinha nenhuma experiência com qualquer um desses métodos para mim, tudo isso era ciência noturna. Mas, mesmo na noite cerrada, pude vislumbrar o poder da biologia molecular.

## 18. Os genes da memória

Três acontecimentos conspiraram para que meu plano de aplicar a biologia molecular ao estudo da memória pudesse se converter de ciência noturna em ciência diurna. O primeiro foi minha mudança, em 1974, para o College of Physicians and Surgeons da Universidade Columbia, para substituir meu mentor Harry Grundfest, que estava se aposentando. O que me atraía em Columbia era o fato de ela ser uma grande universidade com uma tradição fantástica na medicina científica e também o fato de ser particularmente forte em neurologia e psiquiatria. Fundada como King's College em 1754, era a quinta faculdade mais antiga nos Estados Unidos e fora a primeira a outorgar o grau em medicina. O fator decisivo foi que Denise estava trabalhando no College of Physicians and Surgeons e havíamos comprado nossa casa em Riverdale em virtude da sua conveniente proximidade do campus. Minha mudança da Universidade de Nova York para Columbia, portanto, abreviou radicalmente o tempo que eu levava viajando de casa até o trabalho e possibilitou que nós dois, mantendo nossas carreiras independentes, participássemos, ainda assim, de uma mesma faculdade.

A mudança para Columbia levou ao segundo acontecimento, minha colaboração com Richard Axel. Da mesma forma que Grundfest fora meu mentor no estágio inicial de minha carreira na biologia, incentivando-me a estudar as funções cerebrais no nível celular, e que Jimmy Schwartz fora meu guia no estágio seguinte, explorando a bioquímica da memória de curto prazo, Richard Axel foi o colaborador que me auxiliou no terceiro estágio da minha carreira, centrado no diálogo entre os genes de um neurônio e suas sinapses na formação da memória de longo prazo.



*Richard Axel (n. 1946) e eu nos tornamos amigos durante nossos primeiros anos na Universidade Columbia. Foi por intermédio de nossas interações científicas que aprendi biologia molecular e que ele começou a trabalhar com o sistema nervoso. Em 2004, Richard e sua colega Linda Buck (n. 1947), que havia trabalhado com ele durante seu pós-doutorado, ganharam o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina pelo seu clássico trabalho sobre o olfato.*

Richard e eu nos conhecemos na reunião de uma comissão científica, em 1977. Ao final dela, ele aproximou-se de mim e disse: “Estou ficando cansado de toda essa clonagem de genes. Quero fazer alguma coisa com o sistema nervoso. Quem sabe não deveríamos conversar e pesquisar algo sobre a biologia molecular da marcha?”. Comparada à ingenuidade e à grandiosidade da proposta de estudar as bases biológicas do ego, do superego e do id que eu fizera a Harry Grundfest, a proposta de Richard era até bastante modesta. No entanto, senti-me obrigado a responder a ele que, naquele momento, a marcha

provavelmente se encontrava fora do alcance da biologia molecular. Talvez um comportamento simples na *Aplysia*, como a retração da guelra, a liberação de tinta ou a oviposição, pudesse se mostrar mais viável.

À medida que fui conhecendo Richard, percebi o quanto ele era uma pessoa extremamente interessante, inteligente e generosa. Em seu livro sobre as origens do câncer, Robert Weinberg faz uma excelente descrição da curiosidade de Richard e da sua inteligência incisiva:

*Alto, esbelto, ombros curvados para frente, Axel tinha um rosto forte, anguloso, que se mostrava ainda mais marcante devido aos óculos de metal prateado que ele sempre usava. Axel [...] era a fonte da “síndrome de Axel”, que eu descobri ao observá-lo meticulosamente e que descrevi, em certa ocasião, aos membros do meu laboratório. Reconheci a existência dessa síndrome em diversos encontros científicos a que ele havia comparecido. Axel se sentava na primeira fileira da plateia de uma conferência, ouvindo atentamente cada palavra pronunciada pelo conferencista. Depois disso, fazia perguntas penetrantes e perspicazes, emitidas em palavras bem medidas, lentas, cada sílaba articulada com cuidado e clareza. Essas perguntas invariavelmente atingiam diretamente o ponto central da conferência, desnudando um ponto fraco nos dados ou nos argumentos do apresentador. A expectativa de uma pergunta perscrutadora vinda de Axel provocava grande inquietação naqueles que não se encontravam inteiramente confortáveis com seu trabalho científico.*

Na verdade, Richard sempre usou óculos de aros dourados, mas, à parte isso, a descrição é extremamente precisa. Além de ter acrescentado a “síndrome de Axel” aos anais do desconforto acadêmico, Richard fizera contribuições importantes à tecnologia do DNA recombinante. Ele havia desenvolvido um método geral de transferir qualquer gene para qualquer célula em cultura de tecido. Esse método, chamado cotransfecção, é amplamente utilizado tanto pelos cientistas, nas suas pesquisas, quanto pela indústria farmacêutica, na geração de drogas.

Richard era também viciado em ópera e, logo que nos tornamos amigos, fomos juntos a algumas apresentações, sempre sem ingressos. Na primeira vez, assistimos a *A Valquíria*, de Wagner. Ele insistiu que usássemos a entrada que ficava ligada à garagem. O funcionário que recolhia os ingressos imediatamente o reconheceu e nos deixou entrar. Ficamos esperando atrás da orquestra até que as luzes baixassem. Então, outro funcionário que havia reconhecido Richard logo que chegamos aproximou-se e nos indicou duas cadeiras vazias. Rapidamente, Richard enfiou algum dinheiro no bolso dele, mas jamais consentiu em me revelar quanto. A apresentação foi maravilhosa, embora, a todo momento, eu me

visse suando, preocupado com a possibilidade de que a manchete “Dois professores de Columbia flagrados entrando sem ingresso no Metropolitan Opera” saísse no *The New York Times* do dia seguinte.

Logo que iniciamos nossa colaboração, Richard perguntou aos colegas que trabalhavam em seu laboratório quem entre eles gostaria de aprender neurobiologia. Richard Scheller, o único a levantar a mão, tornou-se nosso coorientando de pós-doutorado. A participação de Scheller acrescentou muito ao nosso trabalho, pois ele era criativo e arrojado, como seu gesto de voluntariar-se para explorar o cérebro já denotava. Scheller tinha também um grande conhecimento de engenharia genética. Ele fizera contribuições técnicas importantes antes mesmo de iniciar seu pós-doutorado e mostrou-se generoso em me ajudar a aprender biologia molecular.

Quando Irving Kupfermann e eu estávamos investigando a função comportamental de várias células e agrupamentos celulares na *Aplysia*, havíamos encontrado dois agrupamentos simétricos de neurônios, cada um contendo cerca de duzentas células idênticas, que chamamos de células-saco. Irving descobriu que as células-saco liberam um hormônio que desencadeia a oviposição, um padrão fixo e instintivo de comportamento complexo. Os ovos da *Aplysia* ficam acondicionados em longos cordões gelatinosos, cada um dos quais contém 1 milhão de ovos ou mais. Em resposta ao hormônio para a oviposição, o animal expele um cordão contendo ovos por uma abertura no seu sistema reprodutivo que fica localizada próxima à cabeça. Ao fazê-lo, sua frequência cardíaca aumenta e a respiração se torna mais rápida. Então ele agarra o cordão emergente com a boca e, balançando a cabeça para frente e para trás, puxa-o para fora do duto reprodutivo, formando com o cordão uma bola que a seguir é depositada numa pedra ou numa alga.

Scheller conseguiu isolar o gene que controla a oviposição e mostrou que ele codifica um hormônio peptídeo, ou uma sequência curta de aminoácidos, que é expresso nas células-saco. Ele sintetizou o hormônio peptídeo, injetou-o na *Aplysia* e viu o animal dar início ao ritual completo da oviposição. Essa foi uma conquista extraordinária para aquele momento, pois mostrou que uma única sequência curta de aminoácidos podia desencadear uma sequência complexa de ações. Meu trabalho com Axel e Scheller sobre a biologia molecular de um comportamento complexo - a oviposição - atíçou o interesse dos dois pela neurobiologia e impulsionou meu desejo de mergulhar ainda mais profundamente no labirinto da biologia molecular.

Nossos estudos sobre a aprendizagem e a memória no começo da década de 1970 haviam ligado a neurobiologia celular à aprendizagem num comportamento simples. Meus estudos com Scheller e Axel, que começaram ao final dessa década, me convenceram, e também a Axel, de que a biologia molecular, a neurobiologia e a psicologia poderiam se fundir para criar uma

nova ciência molecular do comportamento. Manifestamos essa convicção na introdução de nosso primeiro artigo sobre a biologia molecular da oviposição: “Nesse artigo, descrevemos um sistema experimental útil na *Aplysia* para examinar a estrutura, a expressão e a modulação dos genes que codificam para um hormônio peptídeo que responde por uma função comportamental conhecida”.

Esse projeto conjunto me apresentou a técnica do DNA recombinante, que se tornou crucial para meu trabalho subsequente sobre a memória de longo prazo. Além disso, minha colaboração com Axel estabeleceu as bases para uma importante amizade científica e pessoal. Assim, fiquei extremamente feliz, e nem um pouco surpreso, quando soube, em 10 de outubro de 2004, quatro anos depois do meu reconhecimento pelo comitê do prêmio Nobel, que Richard e um de seus primeiros pesquisadores de pós-doutorado, Linda Buck, haviam sido agraciados com o Nobel de Fisiologia ou Medicina pelo seu extraordinário trabalho em neurobiologia molecular. Juntos, Richard e Linda fizeram a descoberta espantosa de que existem aproximadamente mil receptores diferentes para o olfato no nariz de um camundongo. Esse vasto arranjo de receptores - completamente imprevisível - explica por que somos capazes de detectar milhares de odorantes específicos e indica que um aspecto significativo da análise cerebral dos odores é executado pelos receptores no nariz. Richard e Linda usaram esses receptores em estudos independentes para demonstrar a precisão das conexões entre os neurônios no sistema olfativo.

O terceiro e último acontecimento que contribuiu com meu objetivo de aprender biologia molecular e empregá-la para estudar a memória ocorreu em 1983, quando Donald Fredrickson, o recém-nomeado presidente do Howard Hughes Medical Institute, convidou Schwartz, Axel e a mim para formarmos um grupo dedicado a essa nova ciência da mente - a cognição molecular. Cada grupo de cientistas que esse instituto financia nas universidades e em outras instituições de pesquisa em todo o país recebe um nome de acordo com a entidade onde se desenvolvem suas atividades. Assim, nos tornamos o Howard Hughes Medical Institute de Columbia.

Howard Hughes foi um industrial criativo e excêntrico que também produziu filmes e projetou e pilotou aviões. Ao herdar o controle da indústria de peças de maquinário do pai, a Hughes Tool Company, utilizou-o para construir um império industrial fabuloso. Ele fundou a Hughes Aircraft Company, uma divisão aeronáutica na Hughes Tool Company, que se tornou um dos principais fornecedores da defesa aérea do país. Em 1953, Hughes doou integralmente a empresa aeronáutica ao Howard Hughes Medical Institute, uma organização de pesquisa médica que ele acabara de fundar. Em 1984, oito anos após sua morte, o instituto havia se tornado o maior financiador privado da pesquisa biomédica nos Estados Unidos. Em 2004, a verba do instituto ultrapassava os 11 bilhões de

dólares e financiava 350 pesquisadores em numerosas universidades nos Estados Unidos. Cerca de cem desses cientistas pertenciam à National Academy of Sciences e dez haviam recebido o prêmio Nobel.

O lema do Howard Hughes Medical Institute é “Pessoas, não projetos”. O instituto acredita que a ciência floresce quando se assegura aos pesquisadores de primeira qualidade tanto os recursos como a flexibilidade intelectual necessários ao desenvolvimento de um trabalho arrojado e inovador. Em 1983, o instituto inaugurou três novas iniciativas - em neurociência, em genética e em regulação metabólica. Fui convidado para ser pesquisador sênior da área de neurociência, uma oportunidade que teve um impacto extraordinário na minha carreira, assim como na de Axel.

O recém-formado instituto nos deu a chance de reforçar nosso grupo com Tom Jessell e Gary Struhl, de Harvard, e de convidar Steven Siegelbaum, que estava prestes a sair de Columbia, para continuar a trabalhar conosco. Esses pesquisadores enriqueceram significativamente o grupo de Hughes em Columbia e o Center for Neurobiology and Behavior. Jessell despontou rapidamente como cientista excepcional no trabalho com o desenvolvimento do sistema nervoso dos vertebrados. Numa brilhante série de estudos, ele localizou os genes responsáveis pela identidade das diferentes células nervosas na medula espinhal (as mesmas células que Sherrington e Eccles haviam estudado). Ele mostrou que esses genes também controlam o desenvolvimento das ramificações do axônio e a formação das sinapses. Os notáveis insights de Siegelbaum sobre os canais iônicos contribuíram para que entendêssemos de que modo esses canais controlam a excitabilidade das células nervosas e a força das conexões sinápticas e também o modo como estas são moduladas pela atividade e por vários neurotransmissores modulatórios. Struhl desenvolveu uma criativa abordagem genética na *Drosophila* para pesquisar de que forma as moscas-das-frutas desenvolvem sua forma corporal.

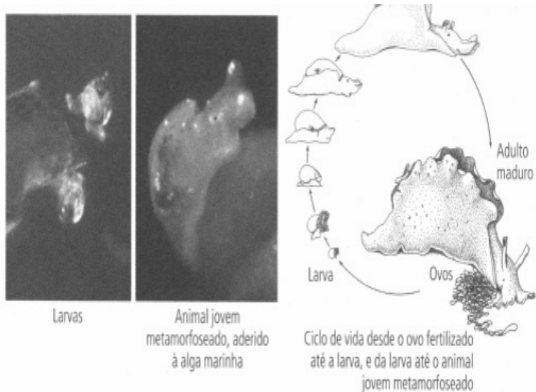
Munidos dos instrumentos da biologia molecular e contando com o apoio financeiro do Howard Hughes Medical Institute, podíamos agora lidar com as questões relativas aos genes e à memória. Desde 1961, minha estratégia experimental tinha sido a de capturar uma forma simples de memória na menor população neural possível e usar múltiplos microeletrodos para rastrear a atividade das células participantes. Conseguíamos registrar os sinais das células sensoriais e motoras individuais no animal intacto durante horas e horas, o que era mais do que apropriado para o estudo da memória de curto prazo. Mas, para a memória de longo prazo, precisávamos obter registros durante um dia ou mais. Isso exigia uma nova abordagem, de modo que voltei minha atenção para a cultura de tecidos das células sensoriais e motoras.

Não é possível simplesmente remover células sensoriais e motoras de animais adultos e cultivá-las, porque as células dos adultos não sobrevivem bem



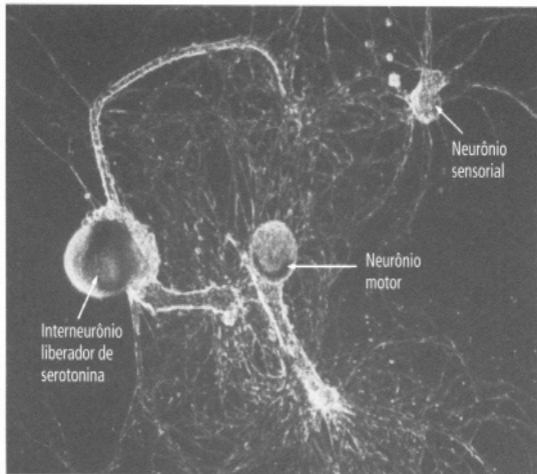
numa cultura. É necessário extrair as células do sistema nervoso de animais muito jovens e fornecer-lhes um ambiente em que possam se desenvolver até o estágio adulto. O avanço crucial nessa direção foi feito por Arnold Kriegstein, um aluno de pós-graduação. Pouco antes da mudança de nosso laboratório para Columbia, ele conseguiu desenvolver a *Aplysia* em laboratório, desde o estágio embriônico da massa de ovos até o estágio adulto, um feito que os biólogos vinham tentando alcançar, sem sucesso, por quase um século.

Quando cresce, a *Aplysia* se transforma de uma larva transparente, que nada livremente e se alimenta de algas unicelulares, numa jovem lesma rastejante, que se alimenta de plantas marinhas, uma versão pequena do animal adulto. Para atingir essa mudança drástica na forma corporal, a larva necessita instalar-se numa espécie particular de alga marinha e ser exposta a uma substância química específica. Ninguém jamais havia observado essa metamorfose na natureza, de maneira que não se sabia o que era necessário para que ela ocorresse. Kriegstein observou *Aplysias* imaturas na natureza e percebeu que elas frequentemente se instalavam numa espécie particular de alga marinha. Quando fez um teste, expondo as larvas a esse tipo de alga, descobriu que as larvas se transformavam em lesmas jovens (figura 1). Aqueles que estavam presentes no extraordinário seminário de Kriegstein em dezembro de 1973 não esquecerão facilmente sua descrição de como as larvas procuram uma alga vermelha chamada *Laurencia pacifica*, aderem a ela e extraem-lhe as substâncias químicas necessárias para desencadear a metamorfose. Quando Kriegstein mostrou as primeiras fotografias da minúscula lesma jovem, lembrome de ter dito comigo mesmo: “Os bebês são sempre tão bonitos!”.



*Figura 1. O ciclo de vida da Aplysia. As larvas da Aplysia se instalam numa espécie particular de alga marinha vermelha (Laurencia pacifica) e extraem dela as substâncias químicas necessárias para desencadear a metamorfose para o estado juvenil.*

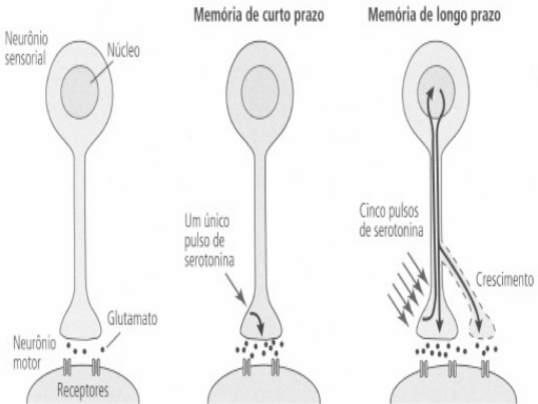
Depois da descoberta de Kriegstein, começamos a cultivar a alga e logo contávamos com todos os animais jovens de que precisávamos para desenvolver as células do sistema nervoso. A tarefa mais importante a seguir - cultivar células nervosas individuais em cultura e fazer com que elas formassem sinapses - foi assumida por um antigo aluno meu, Samuel Schacher, especialista em biologia celular. Com a ajuda de dois pós-doutorandos, Schacher logo conseguiu desenvolver uma cultura de neurônios sensoriais, neurônios motores e interneurônios individuais envolvidos no reflexo de retração da gueltra (figura 2).



*Figura 2. Utilizando células nervosas individuais cultivadas em laboratório para estudar a memória de longo prazo. Neurônios sensoriais, neurônios motores e interneurônios modulatórios liberadores de serotonina, individuais, desenvolvidos em cultura formam sinapses que reproduzem a forma mais simples do circuito que medeia e modula o reflexo de retração da guelra. Esse circuito simples de aprendizagem - o primeiro disponível em cultura de tecidos - tornou possível investigar a biologia molecular da memória de longo prazo.*

Agora contávamos com os elementos de um circuito de aprendizagem em cultura de tecido. Esse circuito tornava possível estudar um componente do armazenamento da memória tomando como foco um neurônio sensorial individual e um neurônio motor individual. Nossos experimentos mostraram que, em cultura, o neurônio sensorial e o neurônio motor individuais formam as mesmas conexões sinápticas e exibem o mesmo comportamento fisiológico observados no animal intacto. Na natureza, um choque aplicado à cauda ativa os interneurônios modulatórios que liberam a serotonina, fortalecendo assim as

conexões entre neurônios sensoriais e neurônios motores. Como já sabíamos que esses interneurônios modulatórios liberam serotonina, descobrimos, depois de alguns experimentos, que nem sequer havia a necessidade de cultivá-los. Nós simplesmente injetávamos serotonina próximo às sinapses entre o neurônio sensorial e os neurônios motores - isto é, no local onde os interneurônios modulatórios terminam nos neurônios sensoriais e liberam serotonina no animal intacto. Um dos grandes prazeres de trabalhar num sistema biológico durante um longo período é ver as descobertas de hoje se transformarem nas ferramentas experimentais de amanhã. Nossos anos de estudo desse circuito neural, nossa habilidade de isolar os sinais químicos-chave transmitidos entre as células e no interior delas, possibilitavam que usássemos esses mesmos sinais para manipular o sistema e ir mais fundo na investigação.



Mudança funcional: Sinapse fortalecida via liberação intensificada de glutamato. O núcleo não está envolvido.

Mudança anatômica: Síntese de proteínas no núcleo e crescimento de novas conexões sinápticas, além da intensificação da liberação de glutamato.

*Figura 3. Mudanças subjacentes à memória de curto prazo e à memória de longo prazo num neurônio sensorial e num neurônio motor individuais.*

Descobrimos que um pulso rápido de serotonina fortalecia a conexão sináptica entre o neurônio sensorial e o neurônio motor durante alguns minutos, intensificando a liberação de glutamato da célula sensorial. Como no animal intacto, essa intensificação de curto prazo da força sináptica é uma mudança funcional: ela não requer a síntese de novas proteínas. Em contraste com isso, cinco pulsos separados de serotonina, concebidos para simular cinco choques na cauda, fortaleciam a conexão sináptica durante dias e levavam ao crescimento de novas conexões sinápticas, uma mudança anatômica que envolvia a síntese de novas proteínas (figura 3). Isso nos mostrou que podíamos desencadear o novo crescimento sináptico no neurônio sensorial em cultura de tecidos, mas ainda precisávamos descobrir que proteínas são importantes para a memória de longo prazo.

Minha carreira na biologia se entrecruzava agora com uma das grandes aventuras intelectuais da biologia moderna: o desvendamento do mecanismo molecular de regulação dos genes, a informação hereditária codificada no coração de cada forma de vida na Terra.

Essa aventura começou em 1961, quando François Jacob e Jacques Monod, do Institut Pasteur de Paris, publicaram um artigo intitulado “Mecanismos genéticos regulatórios na síntese da proteína”. Usando bactérias como um sistema modelo, eles fizeram a descoberta memorável de que os genes podem ser regulados - isto é, eles podem ser ligados ou desligados como uma torneira.

Jacob e Monod inferiram o que hoje conhecemos como um fato: mesmo num organismo complexo como o ser humano, quase todos os genes do genoma estão presentes em cada uma das células do nosso corpo. Cada célula contém no seu núcleo todos os cromossomos do organismo e, portanto, todos os genes necessários para formar o organismo inteiro. Essa inferência levantou uma séria questão para a biologia: por que os genes não funcionam todos da mesma maneira em todas as células do corpo? Jacob e Monod propuseram uma resposta que, no final, mostrou-se correta - a saber, que uma célula do fígado é uma célula do fígado e uma célula nervosa é uma célula nervosa porque em cada tipo de célula somente alguns desses genes encontram-se ligados, ou expressos. Todos os outros genes estão desligados, ou reprimidos. Assim, cada tipo de célula contém uma mistura única de proteínas - uma subpopulação de todas as proteínas disponíveis para a célula. Essa mistura de proteínas possibilita que a célula desempenhe suas funções biológicas específicas.

Os genes são ligados e desligados conforme o necessário para alcançar o funcionamento ideal da célula. Alguns genes são reprimidos durante quase toda a vida do organismo. Outros genes, como aqueles envolvidos na produção de

energia, estão sempre expressos, porque as proteínas que eles codificam são essenciais à sobrevivência. Mas em todo tipo de célula alguns genes são expressos apenas em certos momentos, ao passo que outros são ligados e desligados em resposta a sinais que vêm do interior do corpo ou do meio ambiente. Esse conjunto de argumentos fez com que, uma determinada noite, uma luz se acendesse em minha mente: o que é a aprendizagem senão um conjunto de sinais sensoriais provenientes do meio ambiente, com suas diferentes modalidades resultando de diferentes tipos ou padrões de sinais sensoriais?

Que tipo de sinais regula a atividade dos genes? De que modo, exatamente, os genes são ligados e desligados? Jacob e Monod descobriram que, nas bactérias, os genes são ligados e desligados por outros genes. Isso os levou a distinguir entre genes efetores e genes reguladores. Os genes efetores codificam proteínas efetoras como as enzimas e os canais iônicos, que fazem a mediação de funções celulares específicas. Os genes reguladores codificam proteínas que são chamadas de proteínas regulatórias dos genes, que ligam e desligam os genes efetores. Jacob e Monod se perguntaram então: como as proteínas dos genes regulatórios atuam nos genes efetores? Eles postularam que todo gene efetor tem no seu DNA não apenas uma região codificadora, que codifica uma proteína particular, mas também uma região de controle, um local específico que hoje conhecemos como sítio promotor. As proteínas regulatórias se ligam ao promotor dos locais efetores e, desse modo, determinam se os genes efetores serão ligados ou desligados.

Antes que um gene efetor possa ser ligado, as proteínas regulatórias devem se acumular no seu sítio promotor e ajudar a separar as duas fitas do DNA. Uma das fitas expostas é então copiada no RNA mensageiro num processo conhecido como transcrição. O RNA mensageiro transporta as instruções do gene do núcleo da célula para o citoplasma, onde estruturas conhecidas como ribossomos traduzem o RNA mensageiro em proteína. Uma vez que o gene tenha sido expresso, as duas fitas do DNA se unem novamente e o gene é desligado até a próxima vez que as proteínas regulatórias iniciarem a transcrição.

Jacob e Monod não fizeram um simples esboço de uma teoria da regulação do gene, mas também descobriram os primeiros reguladores da transcrição genética. Esses reguladores existem sob duas formas - os repressores, genes que codificam as proteínas regulatórias que desligam os genes, e, como trabalhos posteriores demonstraram, os ativadores, genes que codificam as proteínas regulatórias que ligam os genes. Por meio de um raciocínio brilhante e de experimentos genéticos penetrantes, Jacob e Monod descobriram que, quando a bactéria intestinal comum *E. coli* tem à sua disposição uma quantidade abundante de uma fonte de alimento, a lactose, ela liga o gene para uma enzima que metaboliza a lactose para o consumo. Quando não há lactose presente, o

gene para essa enzima digestiva é subitamente desligado. De que maneira isso ocorre?

Os dois cientistas descobriram que, na falta da lactose, o gene repressor codifica uma proteína que se liga ao sítio promotor do gene para a enzima digestiva, impedindo, desse modo, que o DNA do gene seja transcrito. Quando eles reintroduziram a lactose no meio em que as bactérias se desenvolviam, a lactose introduziu-se na célula e se ligou às proteínas repressoras, fazendo-as cair do sítio promotor. O sítio promotor ficou então desobstruído para se ligar a proteínas codificadas por um gene ativador. As proteínas ativadoras ligam o gene efetor, resultando na produção da enzima que metaboliza a lactose.

Esses estudos mostraram que a bactéria *E. coli* ajusta a taxa de transcrição de genes particulares em resposta a sinais ambientais. Estudos posteriores revelaram que quando uma bactéria se encontra na presença de uma concentração baixa de glicose, ela responde sintetizando o AMP cíclico, que desencadeia um processo que possibilita à célula consumir uma forma alternativa de açúcar.

A descoberta de que a função do gene pode ser regulada em resposta às necessidades ambientais por moléculas sinalizadoras que se encontram fora da célula (como os diferentes açúcares) ou dentro da célula (os sinais do segundo mensageiro, como o AMP cíclico) foi revolucionária para mim. Ela fez com que eu reformulasse em termos moleculares a pergunta sobre o modo como a memória de curto prazo é convertida em memória de longo prazo. Agora eu me perguntava: qual é a natureza dos genes regulatórios que respondem a uma forma específica de aprendizagem, isto é, aos sinais do meio ambiente? E como esses genes regulatórios transformam uma mudança sináptica de curto prazo essencial para uma memória específica de curto prazo numa mudança sináptica de longo prazo essencial para uma memória de longo prazo específica?

Nossos estudos nos invertebrados, bem como diversas pesquisas com animais vertebrados, haviam demonstrado que a memória de longo prazo requer a síntese de novas proteínas, indicando a probabilidade de que os mecanismos do armazenamento da memória sejam bastante semelhantes em todos os animais. Além disso, Craig Bailey fizera a descoberta notável de que a memória de longo prazo na *Aplysia* é retida porque os neurônios sensoriais desenvolvem novos terminais nervosos que fortalecem as conexões sinápticas entre eles e os neurônios motores. No entanto, continuávamos sem saber o que, exatamente, aciona a chave para a formação da memória de longo prazo. Seria o caso de se supor que o tipo de aprendizagem que produz a sensibilização de longo prazo ativa certos genes regulatórios? As proteínas codificadas por esses genes induzem os genes efetores a ordenar a formação de novos terminais axônicos?

Estudando as células sensoriais e motoras desenvolvidas em cultura, tínhamos conseguido reduzir suficientemente nosso sistema comportamental de

modo a tentarmos enfrentar essas perguntas. Havíamos localizado um componente essencial para a memória de longo prazo na conexão sináptica entre apenas duas células. Agora, podíamos utilizar as técnicas do DNA recombinante para perguntar: os genes regulatórios acionam e mantêm o fortalecimento de longo prazo dessa conexão?

Mais ou menos nessa época, meu trabalho começou a receber reconhecimento formal. Em 1983, dividi com Vernon Mountcastle o prêmio Lasker em ciências médicas básicas, o reconhecimento científico mais importante outorgado nos Estados Unidos, e recebi também meu primeiro título honorário, conferido pelo Jewish Theological Seminary de Nova York. Fiquei muito emocionado, pois não imaginava sequer que eles soubessem da existência do meu trabalho. Suspeito que tenham tomado conhecimento dele a partir do meu colega Mortimer Ostow, um dos primeiros psicanalistas a instigar meu interesse pela psicanálise e pelo cérebro.

Meu pai já havia morrido a essa altura, mas minha mãe veio assistir à cerimônia. Em seus comentários introdutórios, Gerson D. Cohen, o diretor do seminário, referiu-se à boa educação judaica que eu recebera na Yeshivá de Flatbush, um reconhecimento que encheu de orgulho o coração judeu de minha mãe. Penso que o reconhecimento de que seu pai, meu avô, conseguira me ensinar o hebraico pode ter significado muito mais para ela do que a distinção do prêmio Lasker alguns meses mais tarde.



## 19. O diálogo entre os genes e as sinapses

Em 1985, comecei finalmente a aplicar as intuições que havia obtido na ciência noturna - nos longos meses de reflexão sobre as proteínas que regulam a expressão do gene - num arcabouço diurno que me permitisse trabalhar com a expressão do gene e a memória de longo prazo. Essa reflexão ganhara mais foco com a chegada de Philip Goelet, um estudante de pós-doutorado que tinha trabalhado com Sydney Brenner, no Medical Research Council Laboratory, em Cambridge, na Inglaterra, e que se encontrava agora em Columbia. Goelet e eu raciocinávamos da seguinte maneira: a memória de longo prazo requer que informações novas sejam codificadas e depois consolidadas, isto é, armazenadas de modo mais permanente. Com a descoberta de que esse processo requer o desenvolvimento de novas conexões sinápticas, tínhamos chegado a algum entendimento sobre a forma assumida por esse armazenamento permanente. Mas ainda não compreendíamos a natureza da consolidação da memória, ou seja, quais são os passos genéticos moleculares que intervêm nesse armazenamento. De que modo a memória de curto prazo passageira é convertida em memória de longo prazo?

No modelo de Jacob e Monod, os sinais do meio ambiente de uma célula ativam as proteínas regulatórias dos genes, e estas ligam os genes que codificam proteínas específicas. Isso nos levou a indagar se o passo decisivo na ativação da memória de longo prazo na sensibilização poderia envolver sinais semelhantes e proteínas regulatórias semelhantes. Queríamos saber se a importância dos treinamentos repetidos requeridos pela sensibilização reside no fato de eles enviarem sinais para o núcleo, instruindo-o a ativar os genes regulatórios que codificam as proteínas regulatórias, que, por sua vez, ligam os genes efetores necessários ao desenvolvimento de novas conexões sinápticas. Em caso positivo, a fase de consolidação da memória poderia representar o intervalo durante o qual as proteínas regulatórias ligam os genes efetores. Nossa hipótese poderia fornecer uma explicação genética para a descoberta de que, quando bloqueamos a síntese de novas proteínas durante um período decisivo - isto é, durante o treinamento e logo depois dele -, o crescimento de novas conexões sinápticas e a conversão da memória de curto prazo em memória de longo prazo são ambos bloqueados. Ao bloquear a síntese de proteína, raciocinávamos, estávamos na verdade impedindo a expressão dos genes que desencadeiam a síntese de proteínas que é essencial para o crescimento sináptico e para o armazenamento da memória de longo prazo.

Resumimos nosso ponto de vista em “The long and short of long-term memory”, um artigo no qual fazíamos uma revisão conceitual e que foi publicado na *Nature*, em 1986. Propúnhamos que, se a expressão do gene é necessária para converter a memória de curto prazo numa sinapse em memória de longo prazo, então a sinapse estimulada pela aprendizagem deve, de algum modo, enviar um sinal para o núcleo instruindo-o a ligar certos genes

regulatórios. Na memória de curto prazo, as sinapses usam o AMP cíclico e a proteína quinase A no interior da célula para requerer a liberação de uma quantidade maior de neurotransmissores. Goelet e eu formulamos a hipótese de que na memória de longo prazo essa quinase se move da sinapse para o núcleo, onde ativa as proteínas que regulam a expressão do gene.

Para testar nossa hipótese, teríamos que identificar o sinal enviado da sinapse para o núcleo, descobrir os genes regulatórios ativados pelo sinal e, então, identificar os genes efetores ligados pelo regulador - isto é, os genes responsáveis pelo novo desenvolvimento sináptico subjacente ao armazenamento da memória de longo prazo.

O circuito neural simplificado que havíamos criado em cultura de tecidos - um único neurônio sensorial conectado a um único neurônio motor - nos fornecia um sistema biológico completo para testar essas ideias. No recipiente em que fazíamos a cultura, a serotonina atuava como o sinal ativador desencadeado pela sensibilização. Um pulso - o equivalente a um choque, a uma sessão de treinamento - alertava a célula de que um determinado estímulo era de interesse momentâneo, de curto prazo, ao passo que cinco pulsos - o equivalente a cinco sessões de treinamento - sinalizavam um estímulo de interesse duradouro, de longo prazo. Descobrimos que a injeção de uma alta concentração de AMP cíclico num neurônio sensorial produzia não apenas um aumento de curto prazo, mas um aumento de longo prazo na força da sinapse. Agora trabalhávamos em cooperação com Roger Tsien, da Universidade da Califórnia, em San Diego, e empregávamos um método desenvolvido por ele que nos permitia visualizar a localização do AMP cíclico e da proteína quinase A no neurônio. Descobrimos que, enquanto um único pulso de serotonina aumenta a quantidade de AMP cíclico e da proteína quinase A principalmente na sinapse, os repetidos pulsos de serotonina produzem concentrações ainda mais altas do AMP cíclico, levando a proteína quinase A a se mover para o interior do núcleo, onde ela ativa os genes. Estudos posteriores constataram que a proteína quinase A recruta outra quinase, chamada MAP quinase, igualmente associada ao crescimento sináptico e que também migra para o núcleo. Desse modo, confirmamos nossa ideia de que uma das funções do treinamento repetido na sensibilização - a razão pela qual a prática leva à perfeição - é fazer com que os sinais apropriados, sob a forma de quinases, se movam para o interior do núcleo.

Uma vez dentro do núcleo, como as quinases atuam? Sabíamos, com base em estudos recém-publicados sobre células não neuronais, que a proteína quinase A pode ativar uma proteína regulatória chamada CREB (proteína ligadora responsiva ao AMP cíclico), que se liga a um promotor (o elemento responsivo ao AMP cíclico). Isso nos sugeriu que a CREB poderia ser um componente-chave do processo de ativação que transforma a facilitação de curto prazo das conexões sinápticas em facilitação de longo prazo, com o

desenvolvimento de novas conexões.

Em 1990, com a participação de dois estudantes de pós-doutorado, Pramod Dash e Benjamin Hochner, descobrimos que a CREB está presente nos neurônios sensoriais da *Aplysia* e é de fato essencial para o fortalecimento de longo prazo das conexões sinápticas que subjazem à sensibilização. Ao bloquear a ação da CREB no núcleo de um neurônio sensorial em cultura, nós impedimos o fortalecimento de longo prazo, mas não o de curto prazo, dessas conexões sinápticas. Esse foi um resultado espantoso: ao bloquear essa proteína regulatória, bloqueava-se todo o processo de mudança sináptica de longo prazo! Dusan Bartsch, um pesquisador de pós-doutorado criativo e tecnicamente brilhante, descobriu posteriormente que a simples injeção da CREB fosforilada pela quinase A no núcleo dos neurônios sensoriais era suficiente para ligar os genes que produzem a facilitação de longo prazo dessas conexões.

Assim, embora eu tivesse aprendido há muito tempo que os genes do cérebro governam o comportamento e são os senhores absolutos de nosso destino, nosso trabalho mostrou que, no cérebro, assim como nas bactérias, os genes são também os servos do meio ambiente. Eles são guiados por eventos no mundo externo. Um estímulo ambiental - um choque aplicado à cauda de um animal - ativa interneurônios modulatórios que liberam a serotonina. A serotonina atua no neurônio sensorial para aumentar o AMP cíclico e para fazer com que a proteína quinase A e a MAP quinase se movam para o interior do núcleo e ativem a CREB. A ativação da CREB, por sua vez, conduz à expressão dos genes que modificam a função e a estrutura da célula.

Em 1995, Bartsch descobriu que existem de fato duas formas da proteína CREB, como, até certo ponto, já seria de se prever de acordo com o modelo de Jacob e Monod: uma forma que ativa a expressão do gene (CREB-1) e outra que suprime a expressão do gene (CREB-2). A estimulação repetida faz com que a proteína quinase A e a MAP quinase se movam para o núcleo, onde a proteína quinase A ativa CREB-1 e a MAP quinase desativa a CREB-2. Desse modo, a facilitação de longo prazo das conexões sinápticas requer não somente a ativação de alguns genes, mas também a desativação de outros (figura 1).

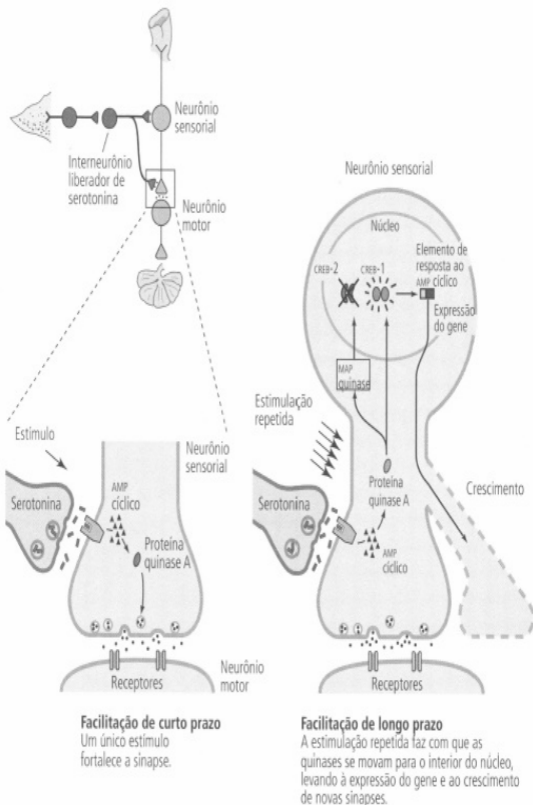


Figura 1. Os mecanismos moleculares da facilitação de curto e de longo

prazo.

Quando essas descobertas fascinantes vieram à tona no laboratório, duas coisas me ocorreram. Primeiro, que tínhamos bem diante de nossos olhos o modelo da regulação do gene de Jacob e Monod aplicado ao processo de armazenamento da memória. Segundo, estávamos verificando a descoberta de Sherrington da ação integrativa do neurônio ser estendida até o nível do núcleo. Fiquei mudo de espanto ao observar esses paralelos: no nível celular, sinais sinápticos inibitórios e excitatórios no nível molecular uma proteína regulatória CREB facilita a expressão dos genes e a outra a inibe. Juntas, as duas proteínas regulatórias CREB respondem pela integração das ações opostas.

De fato, as ações regulatórias opostas das CREB fornecem um limiar para o armazenamento da memória, presumivelmente para garantir que apenas as experiências que se mostram importantes e úteis à vida sejam aprendidas. Choques repetidos na cauda são uma experiência de aprendizagem significativa para uma *Aplysia*, tanto quanto praticar exercícios no piano ou conjugar verbos em francês, por exemplo, são significativas para nós: a prática leva à perfeição e a repetição é necessária para a memória de longo prazo. Em princípio, no entanto, um estado altamente emocional, como aquele produzido por um acidente de carro, poderia passar ao largo dos limites normais que vigoram sobre a memória de longo prazo. Numa situação como essa, uma quantidade suficiente de moléculas MAP quinase seria enviada ao núcleo com uma rapidez suficiente para desativar todas as moléculas CREB-2, tornando fácil para a proteína quinase A ativar a CREB-1 e colocar a experiência diretamente na memória de longo prazo. Isso poderia explicar a chamada memória *flashbulb*, a memória de eventos tão carregados de emoções que eles são recordados em seus nítidos detalhes - como minha experiência com Mitzi -, como se uma fotografia completa tivesse sido gravada de forma instantânea e eficiente no cérebro.

De modo semelhante, a memória excepcional apresentada por algumas pessoas pode ter origem em diferenças genéticas na CREB-2 que limitam a atividade dessa proteína repressora em relação à CREB-1. Embora a memória de longo prazo geralmente exija o treinamento repetido, espaçado, com intervalos de descanso, ela às vezes ocorre em seguida a uma única exposição que não se apresenta emocionalmente carregada. A aprendizagem a partir de uma única sessão de treinamento era particularmente bem desenvolvida no famoso mnemonista russo S. V. Shereshevski, que parecia nunca se esquecer de nada que tivesse aprendido depois de uma única exposição, mesmo depois de transcorrida uma década. Geralmente, os mnemonistas têm aptidões mais limitadas: eles podem mostrar uma capacidade excepcionalmente boa para lembrar-se de certos tipos de conhecimento, mas não de outros. Algumas pessoas têm uma memória espantosa para imagens visuais, partituras musicais,

jogos de xadrez, para recordar-se de poemas ou de fisionomias. Alguns mnemonistas talmúricos da Polônia afirmam que podem se lembrar visualmente de cada uma das palavras em cada uma das páginas dos doze volumes do Talmud babilônico, como se aquela página específica (entre milhares de páginas) estivesse diante de seus olhos.

Inversamente, uma característica da perda de memória relacionada à idade (esquecimento senescente benigno) é a incapacidade para consolidar memórias de longo prazo. Essa dificuldade pode representar não apenas um enfraquecimento da habilidade de ativar a CREB-1, mas também uma insuficiência dos sinais em removerem a ação repressora da CREB-2 sobre a consolidação da memória.

O sistema CREB de ativação da memória de longo prazo, do mesmo modo que os mecanismos celulares da memória de curto prazo, mostrou ser o mesmo em diversas espécies de animais, indicando que ele foi conservado ao longo da evolução. Em 1993, Tim Tully, um geneticista comportamental que trabalhava no Cold Spring Harbor Laboratory em Long Island, Nova York, desenvolveu um protocolo elegante para examinar a formação da memória de longo prazo na mosca em situações de medo aprendido. Em 1993, Tully e o geneticista molecular Jerry Yin uniram seus esforços e descobriram que as proteínas CREB são essenciais para a memória de longo prazo na *Drosophila*. Assim como na *Aplysia*, os ativadores e os repressores da CREB desempenharam papéis cruciais. O repressor da CREB bloqueou a conversão da memória de curto prazo em memória de longo prazo. Mais fascinante ainda, observou-se nas moscas mutantes criadas para produzir mais cópias do ativador da CREB o equivalente a uma memória *flashbulb*. Algumas sessões de treinamento em que um odor específico era pareado com um choque produziram apenas uma memória de curto prazo do medo desse odor em moscas normais, mas o mesmo número de sessões fez com que as moscas mutantes mostrassem uma memorização de longo prazo desse medo. Com o tempo, ficou claro que o mesmo sistema CREB é importante para muitas formas de memória implícita numa variedade de outras espécies, de abelhas a camundongos, e também nos humanos.

Assim, num esforço coletivo em que combinamos a análise comportamental com a neurociência celular e depois com a biologia molecular, fomos capazes de estabelecer as bases da biologia molecular dos processos mentais elementares.

O fato de que a chave para ativar a conversão da memória de curto prazo em memória de longo prazo seja a mesma numa variedade de animais simples aprendendo tarefas simples foi encorajador, confirmando nossa crença de que os mecanismos essenciais do armazenamento da memória são conservados ao longo de todo o espectro das diferentes espécies. Mas ele levantava um problema considerável para a biologia celular dos neurônios. Um único neurônio sensorial tem 1200 terminais sinápticos e faz contato com aproximadamente 25

células-alvo: os neurônios motores da gúelra, os neurônios motores do sifão e os interneurônios excitatórios e inibitórios. Tínhamos descoberto que as mudanças de curto prazo ocorrem em apenas algumas dessas sinapses, e não em outras. Isso fazia sentido, uma vez que um único choque na cauda ou um único pulso de serotonina aumenta o AMP cíclico localmente, num conjunto particular de sinapses. Mas a mudança sináptica de longa duração requer a transcrição genética, que ocorre no núcleo e leva à produção de novas proteínas. Seria de esperar que as proteínas recém-sintetizadas fossem enviadas para todos os terminais sinápticos do neurônio. Desse modo, a menos que algum mecanismo especial na célula limitasse essas mudanças a sinapses específicas, todos os terminais sinápticos do neurônio seriam afetados pela facilitação de longo prazo. Nesse caso, cada mudança de longo prazo ficaria armazenada em todas as sinapses de um neurônio. Isso criava um paradoxo: como os processos de longo prazo de aprendizagem e de memória ficam circunscritos a sinapses específicas?

Goelet e eu pensamos um bocadinho sobre essa questão e, em nossa revisão na revista *Nature*, esboçamos um esquema que ficou conhecido como “marcação sináptica”. Formulamos a hipótese de que a modificação transitória de uma determinada sinapse produzida pela memória de curto prazo marcaria essa sinapse de alguma forma. Essa marcação permitiria que as proteínas fossem reconhecidas pela sinapse e se estabilizassem nela.

A pergunta sobre o modo como a célula identifica as proteínas para sinapses específicas caiu como uma luva para Kelsey Martin, uma especialista em biologia celular que havia feito mestrado e doutorado em Yale. Depois de concluir sua graduação no Harvard College, ela e o marido ingressaram no Peace Corps e trabalharam na África. Na época em que vieram para Columbia, o casal já tinha um filho, Ben. No período em que Kelsey trabalhou em nosso laboratório, tiveram uma filha, Maya. Kelsey revelou-se uma presença especial no laboratório, não apenas desenvolvendo seu trabalho científico com uma competência extraordinária, mas também levantando nosso ânimo ao transformar nossa pequena sala de conferências e de almoço num alegre jardim de infância para crianças talentosas das quatro às seis da tarde.

O rastreamento da proteína quinase A até o núcleo e a descoberta dos reguladores da CREB haviam nos conduzido por um caminho molecular que ia da sinapse até o núcleo. Agora, tínhamos que começar a viagem de volta. Kelsey e eu precisávamos explorar, numa única célula sensorial, de que modo uma sinapse estimulada que está sofrendo mudanças estruturais de longo prazo difere de uma sinapse não estimulada. Fizemos isso desenvolvendo um elegante sistema novo de cultura celular.

Cultivamos um único neurônio sensorial com uma ramificação axônica que formava conexões sinápticas com dois neurônios motores separados. Simulamos

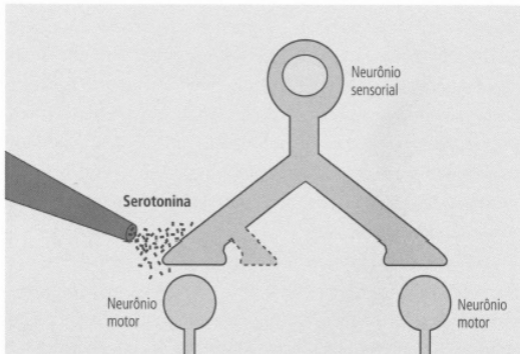
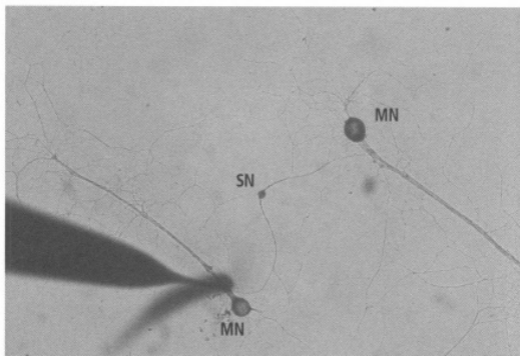
um treinamento do comportamento como havíamos feito antes, isto é, aplicando pulsos de serotonina, mas agora podíamos aplicá-los seletivamente a um ou outro conjunto de conexões sinápticas. Conforme esperávamos, um único pulso de serotonina aplicado a um conjunto de sinapses produzia facilitação de curto prazo somente naquelas sinapses. No entanto, cinco pulsos de serotonina aplicados a um conjunto de sinapses produziam facilitação de longo prazo e crescimento de novos terminais sinápticos apenas nas sinapses estimuladas. Esse resultado foi surpreendente porque a facilitação de longo prazo e o desenvolvimento de novos terminais requerem a ativação dos genes pela CREB, uma ação que tem lugar no núcleo da célula e, teoricamente, deveria afetar todas as sinapses da célula. Quando Kelsey bloqueou a ação da CREB no núcleo da célula, isso suprimiu tanto a facilitação quanto o crescimento de novos terminais na sinapse estimulada (figura 2).

Essa descoberta nos forneceu ideias iluminadoras em relação ao poder computacional do cérebro. Ela mostrou que, embora um neurônio possa fazer mil conexões sinápticas, ou até mais do que isso, com diferentes células-alvo, as sinapses individuais podem ser modificadas independentemente, tanto na memória de longo prazo como na de curto prazo. A independência das sinapses em relação à ação de longo prazo confere ao neurônio uma extraordinária flexibilidade computacional.

De que modo essa seletividade extraordinária se produz? Nós consideramos duas possibilidades. Os neurônios enviam o RNA mensageiro e as proteínas somente para as sinapses marcadas para o armazenamento da memória de longo prazo? Ou o RNA mensageiro e as proteínas são enviados a todas as sinapses do neurônio e somente as sinapses marcadas são capazes de utilizá-los para o crescimento? Começamos por testar a segunda hipótese, pois ela se mostrava mais fácil de explorar.

O que torna possível esse processo “marcado para o crescimento”? Kelsey descobriu que duas coisas devem ocorrer na sinapse marcada. A primeira é simplesmente a ativação da proteína quinase A. Se a proteína quinase A não for ativada na sinapse, nenhuma facilitação ocorrerá. A segunda é a ativação do mecanismo que regula a síntese de proteína *local*. Essa foi uma descoberta muito surpreendente, que imprimiu um novo sentido a uma área da biologia da célula nervosa que ainda não havia sido devidamente valorizada e, desse modo, permanecera em grande medida ignorada. No princípio da década de 1980, Oswald Steward, então na Universidade da Califórnia, em Irvine, descobriu que, embora a vasta maioria das sínteses de proteínas ocorra no corpo celular do neurônio, existem também algumas que ocorrem localmente, nas próprias sinapses.





Um pulso de serotonina fortalece a sinapse estimulada.

Cinco pulsos de serotonina levam ao crescimento de novos terminais.

Nenhum efeito é observado na sinapse não estimulada.

*Figura 2. Esquema de um estudo sobre o papel da serotonina na mudança sináptica. Um neurônio sensorial (SN na foto, acima) com uma ramificação axônica forma sinapses com dois neurônios motores (MN). A serotonina é aplicada a apenas uma das sinapses. Somente essa sinapse sofre modificação de curto e de longo prazo.*

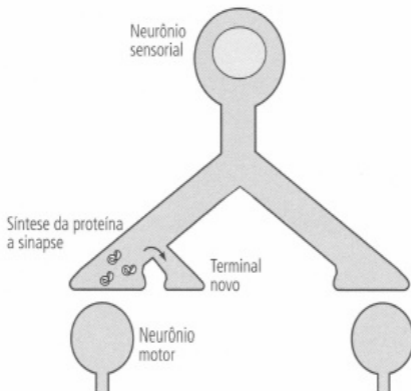
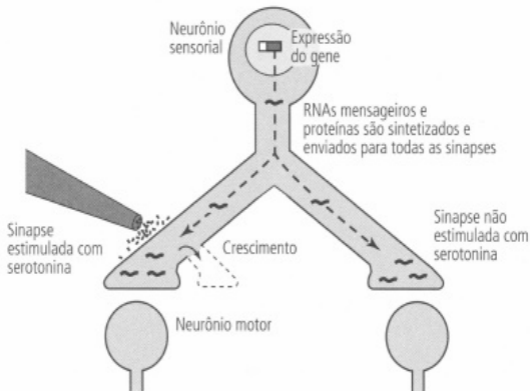
Nossos resultados indicavam agora que uma função da síntese local de proteína é sustentar o fortalecimento de longo prazo da conexão sináptica. Quando inibimos a síntese local de proteína numa sinapse, o processo de facilitação de longo prazo foi disparado e novos terminais se desenvolveram, empregando as proteínas enviadas à sinapse pelo corpo da célula. Esse novo crescimento, entretanto, não se sustentou e, depois de um dia, retrocedeu. Assim, a proteína sintetizada no corpo da célula e enviada aos terminais é suficiente para iniciar o crescimento sináptico, mas para sustentar esse crescimento as proteínas sintetizadas localmente são necessárias (figura 3).

Esses resultados abriram uma nova janela para a memória de longo prazo, sugerindo que a atuação de dois mecanismos independentes operam. Um deles inicia a facilitação de longo prazo, enviando a proteína quinase A para o núcleo de forma a ativar a CREB. Por meio desse processo, os genes efetores que codificam as proteínas necessárias para o crescimento das novas conexões sinápticas são ligados. O outro processo perpetua o armazenamento da memória mantendo os terminais sinápticos recém-desenvolvidos, um mecanismo que requer a síntese de proteína local. Desse modo, percebemos que há processos separados para a iniciação e para a manutenção. De que modo esse segundo mecanismo opera?

Foi nesse momento, em 1999, que Kausik Si, um cientista excepcionalmente original e talentoso, veio trabalhar conosco no laboratório. Kausik nasceu numa pequena cidade na Índia, onde seu pai lecionava na escola secundária local. Quando o pai percebeu que ele se interessava pela biologia, pediu a um colega, o professor de biologia local, que tomasse conta do rapaz. Esse professor ensinou muitas coisas a Kausik e despertou sua curiosidade pelos mecanismos genéticos. Também encorajou Kausik a estudar biologia numa universidade nos Estados Unidos, o que acabou por levá-lo a fazer seu pós-doutorado comigo em Columbia.

Kausik tinha feito sua pesquisa de doutorado sobre a síntese de proteína na levedura e, quando chegou a Columbia, começou a refletir sobre o problema da síntese de proteína local na *Aplysia*. Sabíamos que as moléculas do RNA mensageiro são sintetizadas no núcleo e traduzidas em proteína em sinapses específicas. Assim, nossa pergunta era: O RNA mensageiro é enviado aos terminais em estado ativo? Ou ele é enviado em estado dormente, como a Bela Adormecida esperando para ser beijada nas sinapses marcadas por algum

Príncipe Encantado molecular?



*Figura 3. Os dois mecanismos da modificação de longo prazo. Novas proteínas são enviadas a todas as sinapses (acima), mas apenas as sinapses estimuladas com a serotonina as utilizam para dar início ao crescimento de novos terminais axônicos. As proteínas sintetizadas localmente (abaixo) são necessárias para sustentar o crescimento iniciado pela expressão do gene.*

Kausik preferiu a hipótese da Bela Adormecida. Argumentou que as moléculas do RNA mensageiro dormente se tornam ativas somente se elas alcançam uma sinapse apropriadamente marcada e encontram um sinal específico. Ele chamou atenção para o fato de que um exemplo interessante desse tipo de regulação ocorre no desenvolvimento da rã. Quando o ovo da rã é fertilizado e amadurece, as moléculas do RNA mensageiro dormente são despertadas e ativas por uma proteína nova que regula a síntese local de proteína. Essa proteína é conhecida como CPEB (proteína de ligação ao elemento de poliadenilação citoplasmática).

Ao mergulharmos ainda mais fundo no labirinto dos processos moleculares subjacentes à memória, Kausik descobriu que uma nova forma de CPEB na *Aplysia* atuava de fato como o Príncipe Encantado que estávamos procurando. A molécula, que existe somente no sistema nervoso, está localizada em todas as sinapses de um neurônio, é ativada pela serotonina e sua presença nas sinapses ativas é indispensável para manter a síntese de proteínas e o crescimento de novo terminais sinápticos. Mas a descoberta de Kausik possibilitou que a questão avançasse somente um passo adiante. A maior parte das proteínas é degradada e destruída num intervalo de horas. O que mantém o crescimento durante longos intervalos de tempo? O que sustentou minha lembrança de Mitzi durante toda a minha vida?

Enquanto Kausik examinava cuidadosamente a sequência de aminoácidos da nova CPEB, ele percebeu algo muito peculiar. Uma das extremidades da proteína tinha todas as características de um príon.

Os príons são provavelmente as proteínas mais estranhas que a biologia moderna conhece. Elas foram descobertas por Stanley Prusiner, da Universidade da Califórnia, em San Francisco, como os agentes causais de várias doenças neurodegenerativas misteriosas, como a doença da vaca louca (encefalopatia espongiforme bovina) no gado e a doença de Creutzfeldt-Jakob em seres humanos (essa é a doença que, tragicamente, matou Irving Kupfermann, em 2002, no auge da sua carreira científica). Os príons diferem das outras proteínas pelo fato de que podem assumir duas formas, ou conformações, funcionalmente distintas. Uma delas é dominante e a outra é recessiva. Os genes que codificam os príons dão origem à forma recessiva, mas a forma recessiva pode ser convertida numa forma dominante, seja por pura obra do acaso, como pode ter ocorrido com Irving, seja pela ingestão de

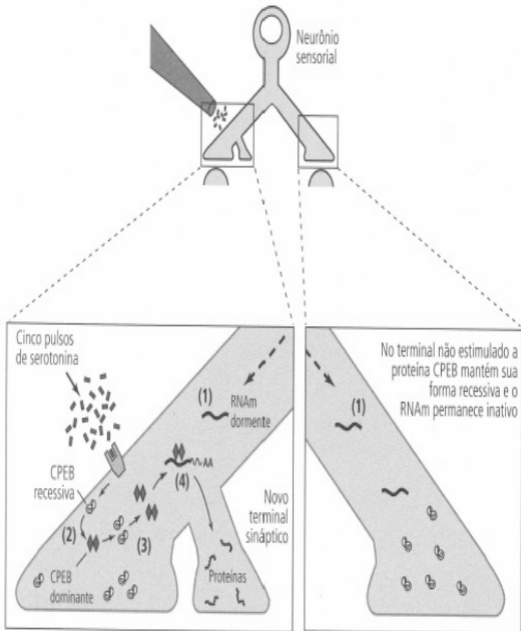
alimentos que contêm uma forma ativa da proteína. Na forma dominante, os príons podem ser letais para as outras células. O segundo modo pelo qual os príons diferem das outras proteínas é que a forma dominante é autopropagadora. Ela faz com que a forma recessiva sofra uma mudança de formato e, desse modo, se torne também dominante e autopropagadora (figura 4).

Lembro-me de que numa linda tarde em Nova York, na primavera de 2001, com a luz brilhante do sol ondulando no rio Hudson defronte à janela, Kausik entrou no escritório subitamente e perguntou: “O que você pensaria se eu lhe dissesse que a cpeb tem propriedades semelhantes às do príon?”.

Uma ideia extravagante, sem dúvida! Mas, caso se provasse verdadeira, ela poderia explicar de que modo a memória de longo prazo é mantida nas sinapses indefinidamente, apesar da constante degradação e do *turnover* das proteínas. Claramente, uma molécula autopropagadora poderia permanecer numa sinapse indefinidamente, regulando a síntese local de proteína necessária para manter os terminais sinápticos recém-desenvolvidos.

Nos meus pensamentos altas horas da noite sobre a memória de longo prazo, eu considerara certa vez a ideia de que os príons poderiam estar de algum modo envolvidos no armazenamento da memória de longo prazo. Além disso, eu estava familiarizado com o trabalho pioneiro de Prusiner sobre os príons e as doenças priônicas, pelo qual ele receberia o prêmio Nobel de Medicina ou Fisiologia em 1997. Assim, embora jamais tivesse antecipado que a nova forma da cpeb poderia ser um príon, fiquei imediatamente entusiasmado com as ideias de Kausik.

Os príons eram um dos principais campos de pesquisa na levedura, mas ninguém havia identificado uma função normal dessas proteínas até a descoberta de Kausik da forma nova da cpeb nos neurônios. Desse modo, sua descoberta não apenas ofereceu novos e profundos insights sobre a aprendizagem e a memória, mas revolucionou a biologia. Logo descobrimos que, nos neurônios sensoriais do reflexo de retração da guelra, a conversão da forma inativa e não propagadora da cpeb para sua forma ativa e propagadora é controlada pela serotonina, o transmissor necessário para converter a memória de curto prazo em memória de longo prazo (figura 4). Na sua forma autopropagadora, a cpeb mantém a síntese local de proteína. Além disso, o estado autopropagador não é facilmente revertido.



**Figura 4. A memória de longo prazo e a proteína prônica CPEB.** Como resultado do estímulo anterior, o núcleo da célula sensorial enviou o RNA mensageiro dormente (RNAm) para todos os terminais axônicos (1). Cinco pulsos de serotonina num terminal convertem uma proteína semelhante aoprion (CPEB), que está presente em todas as sinapses, numa forma dominante, autoperpetuadora (2). A CPEB dominante ativa o RNA mensageiro dormente (4). O RNA mensageiro ativado regula a síntese de proteína no novo terminal sináptico, estabiliza a sinapse e perpetua a memória.

Essas duas características tornam a nova variante do prion ideal para o armazenamento da memória. A autopropagação de uma proteína que é crucial para a síntese local de proteína possibilita que a informação seja armazenada seletivamente e de forma perpétua numa determinada sinapse, e não, como Kausik logo descobriu, nas numerosas outras que um neurônio faz com suas células-alvo.

Para além da descoberta da relevância do novo prion para a persistência da memória ou até mesmo para o funcionamento do cérebro, Kausik e eu descobrimos duas novas características biológicas dos príons. A primeira é que um sinal fisiológico normal - a serotonina - é fundamental para converter a CPEB de uma forma para a outra. A segunda é que a CPEB é a primeira forma autopropagadora de um prion conhecida que serve a uma função fisiológica nesse caso, a perpetuação de uma facilitação sináptica e o armazenamento da memória. Em todos os outros casos anteriormente estudados, a forma autopropagadora leva a doenças e à morte ao destruir células nervosas ou, mais raramente, se mostra inativa.

Passamos a acreditar que a descoberta de Kausik pode ser apenas a ponta de um novo iceberg biológico. Em princípio, esse mecanismo - a ativação de uma mudança autopropagadora, não hereditária, numa proteína - poderia operar em muitos contextos biológicos, incluindo o desenvolvimento e a transcrição do gene.

Essa descoberta arrebatadora ocorrida no meu laboratório ilustra o quanto a ciência básica pode se assemelhar a um bom romance de mistério, com reviravoltas surpreendentes: um processo novo, inesperado, encontra-se à espreita em algum nicho escondido da vida e mais tarde se descobre que ele tem uma importância significativa. Esse achado, em particular, era totalmente insólito, no sentido de que os processos moleculares que estão por trás de um grupo de doenças cerebrais estranhas passavam a ser vistos agora como subjacentes também à memória de longo prazo, um aspecto fundamental da função cerebral saudável. Geralmente, a *biologia básica contribui para nossa compreensão dos estados patológicos, e não o contrário.*



*Retrospectivamente*, nosso trabalho com a sensibilização de longo prazo e a descoberta do mecanismo priônico trazia para o primeiro plano três princípios novos relacionados não somente à *Aplysia*, mas ao armazenamento da memória em todos os animais, incluindo os humanos. Primeiro, a ativação da memória de longo prazo requer a ligação de genes. Segundo, há uma restrição biológica em relação às experiências que ficam armazenadas na memória. Para ligar os genes para a memória de longo prazo, as proteínas CREB-1 devem ser ativadas e as proteínas CREC-2, que suprimem os genes intensificadores da memória, devem ser desativadas. Uma vez que as pessoas não se lembram de tudo aquilo que aprenderam - e tampouco desejariam isso -, fica claro que os genes que codificam as proteínas supressoras estabelecem um limiar alto para a conversão da memória de curto prazo em memória de longo prazo. É por essa razão que temos lembranças duradouras apenas de certos acontecimentos e experiências. A maior parte das coisas é simplesmente esquecida. A remoção dessa restrição biológica dispara a ativação da memória de longo prazo. Os genes ativados pela CREB-1 são necessários para o novo crescimento sináptico. O fato de que um gene precisa ser ligado para formar a memória de longo prazo mostra claramente que os genes não são simplesmente determinantes do comportamento, mas são também suscetíveis à estimulação ambiental, como a aprendizagem.

Finalmente, o crescimento e a manutenção dos novos terminais sinápticos fazem a memória perdurar. Assim, se você se lembrar de alguma coisa que leu neste livro, é porque seu cérebro estará ligeiramente diferente depois que tiver acabado de lê-lo. Essa capacidade de desenvolver novas conexões sinápticas como resultado da experiência parece ter sido conservada ao longo da evolução. Nos seres humanos, por exemplo, assim como nos animais mais simples, os mapas corticais da superfície corporal estão sujeitos à modificação constante, em resposta às informações sempre novas que chegam pelos caminhos sensoriais.

## PARTE IV

*Por que razão essas cenas sobrevivem intactas ano após ano, a menos que sejam feitas de algo tão permanente quanto elas?*

Virginia Woolf, *“Um esboço do passado”* (1953)

## 20. Retornando à memória complexa

Quando comecei a estudar as bases biológicas da memória, tomei como foco o armazenamento da memória que resulta das três formas mais simples de aprendizagem: a habituação, a sensibilização e o condicionamento clássico. Descobri que quando um comportamento motor simples é modificado pela aprendizagem, essas modificações afetam diretamente o circuito neural responsável pelo comportamento, alterando a força das conexões preexistentes. Uma vez armazenada no circuito neural, aquela memória pode ser recuperada imediatamente.

Essa foi nossa primeira descoberta iluminadora em relação à biologia da memória implícita, uma forma de memória que não é recuperada conscientemente. A memória implícita é responsável não apenas por habilidades perceptuais e motoras simples, mas, em princípio, também pelas piruetas de Margot Fonteyn, pela técnica de Wynton Marsalis ao trompete, pelos precisos golpes de fundo de quadra de Andre Agassi e pelos movimentos das pernas de um adolescente andando de bicicleta. A memória implícita nos guia naquelas rotinas bem estabelecidas que não são controladas conscientemente.

A memória mais complexa que havia me inspirado de início a memória explícita para pessoas, objetos e lugares é recuperada conscientemente, e, em geral, pode ser expressa em imagens ou palavras. A memória explícita é muito mais sofisticada do que o reflexo simples que eu tinha estudado na *Aplysia*. Ela depende de uma elaborada circuitaria neural do hipocampo e do lobo temporal medial e tem muitos outros locais possíveis de armazenamento.

A memória explícita é extremamente individual. Algumas pessoas vivem com essas lembranças todo o tempo. Virginia Woolf se inscreve nessa categoria. Suas lembranças da infância estiveram sempre no limiar de sua consciência, prontas para serem recolhidas e incorporadas aos momentos cotidianos, e ela dispunha de uma habilidade primorosa para descrever os detalhes das experiências das quais se recordava. Assim, anos depois da morte de sua mãe, a lembrança que Woolf tinha dela ainda estava vívida:

*[...] ali estava ela, bem no centro daquele grande espaço da Catedral que era a infância; ali estava ela desde o primeiro momento. Minha primeira lembrança é do seu colo. [...] Depois eu a vejo em sua camisola branca na sacada. [...] É absolutamente verdade que fui obcecada por ela até meus 44 anos de idade, embora ela tivesse morrido quando eu tinha treze anos. Por que razão essas cenas sobrevivem intactas ano após ano, a menos que sejam feitas de algo tão permanente quanto elas?*

Outras pessoas convocam os acontecimentos de seu passado apenas ocasionalmente. Periodicamente, olho para trás e me recordo dos dois policiais batendo à porta e ordenando que deixássemos nosso apartamento, na Noite dos Cristais. Quando essa lembrança se introduz na minha consciência, sou capaz de ver e sentir novamente a presença deles. Consigo visualizar a expressão preocupada no rosto de minha mãe, sentir a ansiedade em meu corpo e perceber a confiança nas ações de meu irmão enquanto ele apanhava suas coleções de moedas e de selos. Uma vez que eu situe essas lembranças no contexto da disposição espacial de nosso pequeno apartamento, os detalhes restantes emergem em minha mente com surpreendente clareza.

Recordar tais detalhes de um acontecimento é como lembrar-se de um sonho ou assistir a um filme no qual desempenhamos um papel. Podemos nos lembrar até mesmo de estados emocionais passados, embora, quase sempre, de uma forma simplificada. Até hoje me lembro de alguns fragmentos do contexto emocional de meu encontro romântico com nossa criada Mitzi.

Como Tennessee Williams escreveu em *The milk train doesn't stop here anymore*, descrevendo isso que hoje chamamos de memória explícita, “alguma vez lhe ocorreu [...] que a vida é toda ela memória, exceto pelo momento presente que passa por nós com uma rapidez tão grande que mal conseguimos apanhá-lo? Realmente, são tudo lembranças [...] exceto pelos momentos passageiros”.

Para todos nós, a memória explícita torna possível que nos lancemos no espaço e no tempo e evoquemos eventos e estados emocionais que desapareceram no passado, mas que continuam de algum modo a viver em nossas mentes. Contudo, evocar uma lembrança episodicamente não importa o quanto ela seja importante não é como olhar uma fotografia num álbum. A recordação é um processo criativo. Acredita-se que aquilo que a mente armazena é apenas uma porção nuclear da memória. Ao ser recordada, essa porção nuclear é então elaborada e reconstruída, com subtrações, adições, elaborações e distorções. Quais são os processos biológicos que nos possibilitam recapitular nossa própria história com tamanha nitidez emocional?

Ao chegar ao meu sexagésimo aniversário, finalmente reuni a coragem para retornar ao estudo do hipocampo e da memória explícita. Há muito tempo sentia a curiosidade de ver se os princípios moleculares básicos que tínhamos descoberto a partir de um circuito reflexo simples na *Aplysia* também se aplicavam aos circuitos neurais complexos do cérebro mamífero. Em 1989, três descobertas haviam tornado possível explorar essa questão experimentalmente.

A primeira foi a descoberta de que as células piramidais do hipocampo desempenham um papel crucial no modo como um animal percebe seu

ambiente espacial. A segunda foi a descoberta de um mecanismo de fortalecimento sináptico notável no hipocampo, que foi chamado de potencialização de longo prazo. Muitos pesquisadores consideraram que esse mecanismo poderia estar por trás da memória explícita. A terceira guinada, e a mais imediatamente relevante para minha própria abordagem da aprendizagem, foi a invenção de novas e poderosas metodologias para a modificação genética de camundongos. Meus colegas e eu adaptamos esses métodos para o estudo do cérebro, numa tentativa de explorar a memória implícita no hipocampo com o mesmo grau de detalhamento molecular com que havíamos estudado a memória implícita na *Aplysia*.

A nova era da pesquisa do hipocampo começou em 1971, quando John O'Keefe, do University College, em Londres, fez uma descoberta surpreendente sobre o modo como o hipocampo processa a informação sensorial. Ele descobriu que os neurônios no hipocampo do rato registram informações não sobre uma única modalidade sensorial visual, sonora, tátil ou de dor -, mas sobre o espaço que circunda o animal, uma modalidade que depende de informações dos vários sentidos. Ele conseguiu mostrar que o hipocampo dos ratos contém uma representação um mapa do espaço externo e que as unidades desse mapa são as células piramidais do hipocampo, que processam as informações sobre o lugar. Na realidade, o padrão dos potenciais de ação nesses neurônios está relacionado de uma forma tão particular a um lugar específico que O'Keefe se referiu a eles como "células de lugar". Logo após a descoberta de O'Keefe, os experimentos com roedores mostraram que as lesões no hipocampo comprometem seriamente a capacidade do animal de aprender uma tarefa que dependa da informação espacial. Esse achado mostrou que o mapa do espaço externo desempenha um papel central na cognição espacial, a consciência que temos do ambiente ao nosso redor.

Uma vez que o espaço envolve informações adquiridas por meio de diversas modalidades sensoriais, isso levantou as seguintes questões: De que maneira essas modalidades são reunidas umas com as outras? De que modo se estabelece o mapa espacial? Uma vez estabelecido, como ele é mantido?

A primeira pista para as respostas a essas perguntas surgiram em 1973, quando Terje Lomo e Tim Bliss, estudantes de pós-doutorado no laboratório de Per Andersen, em Oslo, descobriram que os caminhos neurais que conduzem ao hipocampo dos coelhos podem ser fortalecidos por uma breve erupção da atividade neural. Lomo e Bliss não tinham conhecimento do trabalho de O'Keefe e não tentaram examinar o funcionamento do hipocampo no contexto da memória ou de um comportamento específico, como nós havíamos feito com o reflexo de retração da guelra na *Aplysia*. Em vez disso, adotaram uma abordagem similar àquela que Ladislav Tauc e eu havíamos empregado pela primeira vez em 1962: desenvolveram um análogo neural da aprendizagem. Em

vez de desenvolvê-lo com base em paradigmas comportamentais convencionais, como a habituação, a sensibilização ou o condicionamento clássico, eles se basearam na atividade neuronal em si mesma. Aplicaram uma sucessão muito rápida de estímulos elétricos (cem impulsos por segundo) a um caminho neural que levava ao hipocampo e descobriram que as conexões sinápticas nesse caminho eram fortalecidas por um período de várias horas, chegando mesmo a estender-se por um período de um dia ou mais. Lomo e Bliss chamaram essa forma de facilitação sináptica de potencialização de longo prazo.

Logo ficou evidente que a potencialização de longo prazo ocorre nos três caminhos no interior do hipocampo e que ela não é um processo unitário. Ao contrário, descreve uma família de mecanismos ligeiramente diferentes, cada um dos quais aumenta a força da sinapse em resposta a diferentes frequências e padrões de estimulação. A potencialização de longo prazo é análoga à facilitação de longo prazo das conexões entre os neurônios sensoriais e os neurônios motores na *Aplysia* no que diz respeito ao fortalecimento das conexões sinápticas. Mas, enquanto a facilitação de longo prazo na *Aplysia* fortalece as sinapses heterossinápticamente, por meio de um transmissor modulatório que atua no caminho homossináptico, boa parte das potencializações de longo prazo pode ser iniciada simplesmente por intermédio da atividade homossináptica. No entanto, conforme foi constatado posteriormente, os neuromoduladores são em geral recrutados para converter a plasticidade homossináptica em plasticidade heterossináptica de longo prazo.

No começo da década de 1980, Andersen simplificou enormemente a metodologia de pesquisa empregada por Lomo e Bliss ao remover o hipocampo do cérebro de um rato, cortando-o em fatias e dispondo-as numa lâmina experimental. Isso lhe possibilitou observar os diversos caminhos neurais num segmento específico do hipocampo. Surpreendentemente, essas fatias do cérebro podem funcionar durante horas, quando preparadas de maneira adequada. Com esse avanço, os pesquisadores puderam analisar a bioquímica da potencialização de longo prazo e observar os efeitos de drogas ao bloquear os vários componentes da sinalização.

As moléculas-chave envolvidas na potencialização de longo prazo começaram a se evidenciar a partir desses estudos. Na década de 1960, David Curtis, em colaboração com Geoffrey Watkins, descobriu que o glutamato, um aminoácido comum, é o maior transmissor excitatório no cérebro vertebrado (assim como o é também no cérebro invertebrado, conforme descobrimos mais tarde). Watkins e Graham Collingridge descobriram então que o glutamato atua em dois tipos diferentes de receptores ionotrópicos no hipocampo, o receptor AMPA e o receptor NMDA. O receptor AMPA funciona como mediador da transmissão sináptica normal e responde a um potencial de ação individual no neurônio pré-sináptico. O receptor NMDA, por sua vez, responde apenas a

sequências extraordinariamente rápidas de estímulos e é necessário para a potencialização de longo prazo.

Quando um neurônio pós-sináptico é estimulado repetidamente, como nos experimentos de Bliss e Lomo, o receptor AMPA gera um potencial sináptico poderoso que chega a despolarizar a membrana celular em aproximadamente vinte a trinta milivolts. Essa despolarização provoca a abertura de um canal iônico no receptor NMDA, permitindo que o cálcio flua para o interior da célula. Na Universidade da Califórnia, Roger Nicoll, em San Francisco, e Gary Lynch, em Irvine, descobriram, em pesquisas independentes, que o fluxo de íons de cálcio para o interior da célula pós-sináptica atua como um segundo mensageiro (de maneira semelhante ao AMP cíclico), disparando a potencialização de longo prazo. Assim, o receptor NMDA pode traduzir o sinal elétrico do potencial sináptico num sinal bioquímico.

Essas reações bioquímicas são importantes porque desencadeiam sinais moleculares que podem ser transmitidos por toda a célula e, desse modo, contribuem para as modificações sinápticas de longa duração. Especificamente, o cálcio ativa uma quinase (chamada proteína quinase dependente de cálcio-calmodulina) que aumenta a força sináptica pelo período aproximado de uma hora. Nicoll mostrou que o influxo de cálcio e a ativação dessa quinase levam ao fortalecimento das conexões sinápticas, fazendo com que uma quantidade adicional de receptores AMPA seja reunida e inserida na membrana da célula pós-sináptica.

A análise do modo como o receptor NMDA funciona despertou um grande entusiasmo entre os neurocientistas, pois mostrou que o receptor atua como um detector de coincidências. Ele só permite que os íons de cálcio fluam através do seu canal se detectar a coincidência dos dois eventos neurais, um pré-sináptico e o outro pós-sináptico. O neurônio pré-sináptico deve estar ativo, liberando o glutamato, *ao mesmo tempo* que o receptor AMPA na célula pós-sináptica se liga ao glutamato e despolariza a célula. Somente então os receptores NMDA se tornam ativos e permitem que o cálcio flua para o interior da célula, disparando, dessa maneira, a potencialização de longo prazo. O interessante é que, em 1949, o psicólogo D. O. Hebb havia previsto que algum tipo de detector de coincidências neurais estaria presente no cérebro durante a aprendizagem: “Quando um axônio da célula A [...] estimula a célula B e, repetida ou persistentemente, participa do seu disparo, algum processo de crescimento ou de mudança metabólica ocorre em uma ou em ambas as células, de tal maneira que a eficiência de A seja aumentada”.

Aristóteles e, depois dele, os filósofos empiristas britânicos e muitos outros pensadores, havia proposto que a aprendizagem e a memória resultam, de algum modo, da capacidade da mente de associar e de formar alguma conexão mental duradoura entre duas ideias ou estímulos. Com a descoberta do receptor NMDA e da potencialização de longo prazo, os neurocientistas tinham revelado um

processo molecular e celular que poderia ser o responsável por esse processo associativo.



## 21. As sinapses também guardam nossas mais caras lembranças

As novas descobertas no hipocampo as células de lugar, o receptor NMDA e a potencialização de longo prazo abriram perspectivas estimulantes para a neurociência. Mas não estava claro de modo algum de que maneira o mapa espacial e a potencialização de longo prazo relacionavam-se um ao outro ou ao armazenamento da memória explícita. Para começar, embora a potencialização de longo prazo no hipocampo fosse um fenômeno fascinante e generalizado, tratava-se de um modo altamente artificial de produzir mudanças na força sináptica. Essa artificialidade fez com que até mesmo Lomo e Bliss se perguntassem “se o animal intacto faz uso ou não, na vida real, de uma propriedade que foi revelada por meio das descargas repetidas e simultâneas [...]”. De fato, parecia improvável que o mesmo padrão de disparo ocorresse no curso da aprendizagem. Muitos cientistas questionaram se as mudanças na força sináptica produzidas pela potencialização de longo prazo realmente desempenhavam algum papel na memória espacial ou na formação e manutenção do mapa espacial.

Comecei a perceber que a maneira ideal de explorar essas relações seria por meio da genética, do mesmo modo como Seymour Benzer utilizara a genética para estudar a aprendizagem na *Drosophila*. Na década de 1980, os biólogos começaram a combinar a reprodução seletiva e as ferramentas do DNA recombinante para produzir camundongos geneticamente modificados. Essas técnicas tornavam possível manipular os genes que estão por trás da potencialização de longo prazo e, desse modo, responder a algumas questões prementes que me interessavam. A potencialização de longo prazo tem fases diferentes, como ocorre com a facilitação de longo prazo na *Aplysia*? Essas fases correspondem ao armazenamento de curto prazo e de longo prazo da memória espacial? Em caso positivo, poderíamos interferir numa ou noutra fase da potencialização de longo prazo e, dessa forma, determinar o que realmente acontece ao mapa espacial no hipocampo quando um animal aprende e se recorda de um novo ambiente.

Fiquei exultante ao retornar ao hipocampo, como se reencontrasse um antigo amor. Eu me mantivera em dia com os avanços na pesquisa, de maneira que nem parecia que haviam se passado trinta anos. Per Andersen mostrou-se um bom amigo, da mesma forma que Roger Nicoll. Mas, acima de tudo, eu me sentia motivado pelas recordações dos meus experimentos com Alden Spencer quando ambos trabalhávamos no NIH. Experimentava novamente a empolgação de quem estava se aproximando de alguma coisa nova desta vez, porém, munido das técnicas da genética molecular, cujo poder e especificidade Alden e eu não poderíamos ter imaginado nem mesmo em nossos sonhos mais

exaltados.

Esses avanços na genética molecular tiveram suas raízes intelectuais na reprodução seletiva de camundongos. Experimentos realizados na virada do século XX mostraram que diferentes linhagens de camundongos se distinguem não apenas na sua formação genética, como também no seu comportamento. Algumas linhagens eram extremamente bem-dotadas para aprender uma variedade de tarefas, enquanto outras aprendiam de maneira excepcionalmente lenta. Essas observações mostraram que os genes contribuem para a aprendizagem. Os animais diferem também em relação ao medo, à sociabilidade e à competência para cuidar das suas crias. Por meio da reprodução consanguínea e da criação de linhagens anormalmente medrosas e de linhagens normais, os geneticistas comportamentais superaram a aleatoriedade da seleção natural. A reprodução seletiva mostrou-se, assim, o primeiro passo para o isolamento dos genes responsáveis por comportamentos particulares. Agora, o DNA recombinante possibilitava que se tentasse identificar os genes específicos necessários a um comportamento, a um estado emocional ou à capacidade de aprender. Permitia também que se examinasse o papel desses genes na modificação das sinapses subjacente a cada comportamento, estado emocional ou capacidade.

Até 1980, a genética molecular no camundongo dependia de uma análise clássica conhecida como *forward genetics*, que foi a técnica empregada por Benzer na *Drosophila*. Ela começa com a exposição do camundongo a uma substância química que geralmente causa dano a apenas um dos 15 mil genes no genoma do animal. No entanto, o dano ocorre de forma aleatória, de maneira que não se sabe qual gene foi afetado. Os animais são submetidos a uma variedade de tarefas para verificar se alguma delas se mostra afetada pelo gene alterado. Uma vez que é necessário o cruzamento dos camundongos por várias gerações, a *forward genetics* é muito exigente e consome muito tempo, embora tenha a grande vantagem de ser imparcial. Não existe nenhuma hipótese e, portanto, nenhum viés envolvido nesse método de identificação dos genes.

A revolução do DNA recombinante tornou possível aos biólogos moleculares desenvolver uma estratégia que fosse menos exigente e consumisse menos tempo, a genética reversa. Na genética reversa, um gene específico é removido do genoma do camundongo, ou introduzido nele. Em seguida, examinam-se os efeitos disso na mudança sináptica e na aprendizagem. A genética reversa não é imparcial, pois é concebida para testar uma hipótese específica, como, por exemplo, se um determinado gene e a proteína codificada por ele estão envolvidos num comportamento em particular.

Dois métodos de modificação dos genes individuais tornaram possível a genética reversa nos camundongos. O primeiro deles, a transgênese, envolve a introdução de um gene estrangeiro, chamado de transgene, no DNA de um óvulo

de camundongo. Uma vez que o óvulo tenha sido fertilizado, o transgene se torna parte do genoma do filhote de camundongo. Esses animais transgênicos adultos são então cruzados para obter uma linhagem geneticamente pura de camundongos em que todos eles expressem o transgene. O segundo método de obtenção de camundongos modificados geneticamente envolve a inativação de um gene no genoma do camundongo. Isso é feito por meio da inserção de um segmento do material genético no DNA do camundongo que torna o gene escolhido disfuncional e, desse modo, elimina a proteína codificada por aquele gene do corpo do animal.

Estava se tornando evidente para mim que com esses avanços na engenharia genética o camundongo seria um animal experimental formidável para a identificação dos genes e das proteínas responsáveis pelas várias formas de potencialização de longo prazo. Isso possibilitaria relacionar esses genes e essas proteínas ao armazenamento da memória espacial. Embora os camundongos sejam mamíferos relativamente simples, do ponto de vista anatômico o cérebro deles é semelhante ao dos humanos e, como nos humanos, seu hipocampo está envolvido no armazenamento das memórias de lugar e de objetos. Além disso, os camundongos se reproduzem com muito mais rapidez do que mamíferos maiores, como gatos, cães, macacos e seres humanos. Consequentemente, grandes populações com genes idênticos, incluindo transgenes ou genes neutralizados, podem ser criadas no espaço de meses.

Essas novas e revolucionárias técnicas experimentais tiveram também importantes ramificações biomédicas. Quase todo gene no genoma humano existe em várias versões diferentes, chamadas de alelos, que estão presentes em membros diferentes da população humana. Os estudos genéticos das doenças neurológicas e psiquiátricas no homem tinham possibilitado identificar os alelos que respondem pelas diferenças comportamentais em pessoas normais, assim como os alelos que estão por trás de muitos distúrbios neurológicos, tais como a esclerose lateral amiotrófica, a doença de Alzheimer de início precoce, o mal de Parkinson, a doença de Huntington e diversas formas de epilepsia. A possibilidade de inserir os alelos causadores de doenças no genoma do camundongo para se estudar o modo como eles destroem o cérebro e o comportamento revolucionou a neurologia.

O estímulo final para que eu me voltasse para o estudo de camundongos geneticamente modificados foi a presença em nosso laboratório de vários pós-doutorandos de grande talento, entre eles Seth Grant e Mark Mayford. Grant e Mayford conheciam a genética do camundongo muito melhor do que eu e influenciaram fortemente a direção de nossa pesquisa. Enquanto a presença de Grant impulsionou o começo de nossos estudos com camundongos, o pensamento crítico de Mayford tornou-se importante mais tarde, quando começamos a aperfeiçoar a metodologia que eu e outros havíamos empregado

em nossa primeira geração de estudos comportamentais com esses animais.

Nossos primeiros métodos para produzir camundongos transgênicos afetavam todas as células no corpo do animal. Precisávamos encontrar uma maneira de restringir nossas manipulações genéticas ao cérebro, especialmente às regiões que formam os circuitos neurais da memória explícita. Mayford desenvolveu meios para limitar a expressão de genes recém-implantados a certas regiões do cérebro. Ele desenvolveu também um método para controlar o momento da expressão do gene no cérebro, tornando possível, dessa maneira, ligar e desligar o gene. Esses dois feitos inauguraram um novo estágio em nossos estudos e foram amplamente adotados por outros pesquisadores. Até hoje eles continuam a ser alicerces fundamentais da análise moderna do comportamento em camundongos geneticamente modificados.

A primeira tentativa de relacionar a potencialização de longo prazo à memória espacial foi feita no final da década de 1980. Richard Morris, um fisiologista da Universidade de Edimburgo, havia mostrado que, ao bloquear farmacologicamente o receptor NMDA, era possível bloquear a potencialização de longo prazo e, desse modo, interferir na memória espacial. Em experimentos independentes, Grant e eu, na Universidade Columbia, e Susumu Tonegawa e seu orientando de pós-doutorado Alcino Silva, no Massachusetts Institute of Technology (MIT), demos um importante passo adiante nessa análise. Cada um criou uma linhagem diferente de camundongos geneticamente modificados que não contavam com uma proteína-chave supostamente envolvida na potencialização de longo prazo. Em seguida, começamos a observar os efeitos disso na aprendizagem e na memória desses animais, em comparação com os camundongos normais.

Testamos o desempenho dos animais em diversas tarefas espaciais bem conhecidas. Por exemplo, colocamos um camundongo no centro de uma grande plataforma circular, branca e bem iluminada, circundada por uma borda onde havia quarenta buracos. Apenas um dos buracos levava a uma câmara de fuga. A plataforma ficava numa sala pequena cujas paredes eram decoradas, cada uma delas, com uma marca diferente, bem característica. Os camundongos não gostam dos espaços abertos, especialmente quando se trata de ambientes bem iluminados. Sentindo-se desprotegidos, tentam fugir. O único meio pelo qual os camundongos poderiam escapar da plataforma era encontrar o buraco que levava à câmara de fuga. Eles sempre acabavam por encontrá-lo, ao aprender a relação entre o buraco e as marcas na parede.

Ao tentar escapar, os camundongos seguiam três estratégias, uma em seguida da outra: a estratégia randômica, a serial e a espacial. Todas elas possibilitam aos animais encontrar o alçapão para escapar, mas variam enormemente em eficiência. Os camundongos primeiro se dirigem a qualquer buraco, ao acaso, e rapidamente aprendem que essa estratégia não é eficiente.

Em seguida, começam por um determinado buraco e vão tentando cada um dos buracos consecutivos até encontrarem o correto. Essa é uma estratégia melhor, mas, ainda assim, está longe de ser ideal. Nenhuma dessas estratégias é espacial nenhuma requer que os camundongos tenham um mapa interno da organização do ambiente armazenado em seus cérebros e nenhuma necessita do hipocampo. Finalmente, os camundongos utilizam uma estratégia espacial que, esta sim, necessita do hipocampo. Eles aprendem a ver qual das paredes marcadas está alinhada ao buraco-alvo, e então correm direto para ele, usando a marca na parede como um guia. A maioria dos camundongos passa rapidamente pelas duas primeiras estratégias e logo aprende a utilizar a estratégia espacial.

Voltamo-nos então para a potencialização de longo prazo numa área do hipocampo chamada via colateral de Schaffer. Larry Squire, da Universidade da Califórnia, em San Diego, havia mostrado que lesões nessa via produzem uma deficiência de memória semelhante à experimentada por H. M., o paciente de Brenda Milner. Descobrimos que, neutralizando um gene particular que codifica uma proteína importante para a potencialização de longo prazo, podíamos comprometer o fortalecimento sináptico na via colateral de Schaffer. Além disso, esse defeito genético mostrava correlação com o defeito na memória espacial do camundongo.

Todo ano, o Cold Spring Harbor Laboratory promove um encontro dedicado exclusivamente a um tema importante em biologia. O tema do encontro de 1992 era “A superfície celular”, mas o trabalho de Susumu Tonegawa e o nosso, relacionando os genes à memória no camundongo, foi considerado tão interessante que uma nova seção foi criada para que nós dois pudéssemos apresentar nossas pesquisas. Tonegawa e eu apresentamos nossos experimentos independentes que mostravam como a inativação de um único gene inibe tanto a potencialização de longo prazo num caminho do hipocampo quanto a memória espacial. Na época, essa era a correlação mais direta que já havia sido feita entre a potencialização de longo prazo e a memória espacial. Logo depois, tanto ele como eu avançamos mais um passo e examinamos o modo como a potencialização de longo prazo se relaciona com o mapa espacial do ambiente externo representado no hipocampo.

Na época desse encontro, Tonegawa e eu já nos conhecíamos superficialmente. Na década de 1970, ele havia determinado a base genética da diversidade dos anticorpos, uma contribuição extraordinária à imunologia, pela qual recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1987. Com esse grande feito em sua carreira, sua intenção era voltar-se para o cérebro em busca de novos mundos científicos a conquistar. Tonegawa era um bom amigo de Richard Axel, que sugeriu a ele que viesse conversar comigo.

O problema que mais interessava a Tonegawa quando ele me procurou, em 1987, era a consciência. Tentei estimular sua vontade de pesquisar o cérebro e,

ao mesmo tempo, dissuadi-lo de estudar a consciência, que se mostrava excessivamente difícil e mal definida para possibilitar uma abordagem molecular naquele momento. Susumu começara a utilizar camundongos modificados geneticamente para estudar o sistema imunológico, então era natural e muito mais realista que se voltasse para a aprendizagem e a memória, o que ele fez quando Silva passou a trabalhar em seu laboratório.

Desde 1992, muitos outros grupos de pesquisa obtiveram resultados semelhantes aos nossos. Embora existam exceções ocasionais e importantes à ligação entre a ruptura da potencialização de longo prazo e a deficiência na memória espacial, esta mostrou ser, ainda assim, um bom lugar para se começar a examinar os mecanismos moleculares da potencialização de longo prazo e o papel dessas moléculas no armazenamento da memória.

Eu sabia que a memória espacial nos camundongos, assim como a memória implícita estudada na *Aplysia* e na *Drosophila*, tem dois componentes: uma memória de curto prazo que não depende da síntese de proteínas e uma memória de longo prazo que necessita dessa síntese. Minha intenção agora era descobrir se o armazenamento da memória explícita de curto e de longo prazo também tem mecanismos sinápticos e moleculares distintos. Na *Aplysia*, a memória de curto prazo requer mudanças sinápticas de curta duração que dependem somente da sinalização do segundo mensageiro. A memória de longo prazo exige mudanças sinápticas mais persistentes que estão baseadas também nas alterações na expressão do gene.

Meus colegas e eu examinamos fatias do hipocampo retirado dos camundongos geneticamente modificados e descobrimos que, em cada um dos três caminhos mais importantes do hipocampo, a potencialização de longa duração tem duas fases semelhantes àquelas da facilitação de longo prazo na *Aplysia*. Uma única sequência de estímulos elétricos produz uma fase inicial, transitória, da potencialização de longo prazo que dura somente de uma a três horas e não exige a síntese de uma nova proteína. A reação dos neurônios a esses estímulos era exatamente como Roger Nicoll havia descrito: os receptores NMDA na célula pós-sináptica são ativados, levando ao fluxo de íons de cálcio para o interior da célula pós-sináptica. Ali, o cálcio atua como um segundo mensageiro. Ele dispara a potencialização de longo prazo intensificando a resposta ao glutamato dos receptores AMPA existentes e estimulando a inserção de novos receptores AMPA na membrana da célula pós-sináptica. Na resposta a certos padrões de estimulação, a célula pós-sináptica também envia um sinal de volta à célula pré-sináptica, demandando mais glutamato.

Sequências repetidas de estímulos elétricos produzem uma segunda fase da potencialização de longo prazo que dura mais que um dia. Descobrimos que as propriedades dessa fase, que até então não tinham sido extensamente exploradas, são muito semelhantes à facilitação de longo prazo da força

sináptica na *Aplysia*. Tanto na *Aplysia* como nos camundongos, a segunda fase da potencialização de longa duração é fortemente afetada pelos interneurônios modulatórios, que, nos camundongos, são recrutados para transformar uma mudança homossináptica, de curto prazo, numa mudança heterossináptica, de longo prazo. Nos camundongos, esses neurônios liberam dopamina, um neurotransmissor geralmente recrutado no cérebro mamífero para a atenção e o reforçamento. Como a serotonina na *Aplysia*, a dopamina induz um receptor no hipocampo a ativar uma enzima que aumenta a quantidade do AMP cíclico. Entretanto, uma parte importante do aumento no AMP cíclico no hipocampo do camundongo ocorre na célula pós-sináptica, ao passo que na *Aplysia* o aumento ocorre no neurônio sensorial pré-sináptico. Em cada um dos casos, o AMP cíclico recruta a proteína quinase A e outras proteínas quinases, que levam à ativação da CREB e à ligação dos genes efetores.

Um dos fatos surpreendentes que havíamos descoberto estudando a memória na *Aplysia* era a existência do gene supressor da memória que produz a proteína CREB-2. Bloquear a expressão desse gene na *Aplysia* intensifica tanto o fortalecimento como o aumento no número de sinapses associadas com a facilitação de longo prazo. No camundongo, verificamos que bloquear esse e outros genes supressores da memória intensifica tanto a potencialização de longo prazo no hipocampo quanto a memória espacial.

Ao longo desses estudos, experimentei novamente a agradável oportunidade de contar com a colaboração de Steven Siegelbaum. Estávamos interessados num canal iônico particular que inibe o fortalecimento sináptico, especialmente em certos dendritos. Alden Spencer e eu havíamos estudado esses dendritos em 1959 e inferido que eles produzem potenciais de ação em resposta à atividade no caminho perforante, que vai do córtex entorrinal até o hipocampo. Steve e eu criamos camundongos nos quais o gene para esse canal iônico em particular estava ausente. Descobrimos que a potencialização de longo prazo em resposta à estimulação do caminho perforante era fortemente intensificada nesses camundongos, em parte pelos potenciais de ação dendríticos. Como resultado, esses camundongos eram brilhantes. Eles apresentavam uma memória espacial muito mais poderosa do que os camundongos normais!

Meus colegas e eu também descobrimos que a memória explícita no cérebro mamífero, em contraste com a memória implícita na *Aplysia* ou na *Drosophila*, requer diversos genes reguladores além da CREB. Embora, nesse caso, as indicações sejam menos completas, parece que nos camundongos a expressão dos genes também dá origem a mudanças anatômicas especificamente, ao crescimento de novas conexões sinápticas.

Apesar das diferenças comportamentais significativas entre a memória implícita e a memória explícita, alguns aspectos do armazenamento da memória implícita nos invertebrados foram conservados ao longo de milhões de anos de tempo evolutivo nos mecanismos pelos quais a memória explícita é armazenada nos vertebrados. Embora o grande neurofisiologista John Eccles tivesse insistido,

no início de minha carreira, que eu não abandonasse a pesquisa no esplêndido cérebro mamífero para trabalhar numa viscosa lesma-marinha quase desprovida de cérebro, há evidências hoje de que diversos mecanismos moleculares essenciais relativos à memória são partilhados por todos os animais.



## 22. A imagem cerebral do mundo externo

O estudo da memória explícita do espaço no camundongo me atraiu inelutavelmente para as questões maiores que haviam motivado meu interesse pela psicanálise no início de minha carreira. Eu estava começando a pensar sobre a natureza da atenção e da consciência, estados mentais não associados a ações reflexas simples, mas a processos psicológicos complexos. Minha intenção era abordar o problema de como o espaço - o ambiente interno no qual o camundongo navega - é representado no cérebro, e de que modo essa representação é modificada pela atenção. Ao fazê-lo, estava trocando um sistema na *Aplysia* que era razoavelmente bem compreendido por sistemas no cérebro mamífero que até então (o que de certo modo perdura até os dias de hoje) haviam produzido apenas alguns poucos resultados fascinantes e um grande número de questões não resolvidas. No entanto, chegara a hora de tentar ajudar a biologia molecular da cognição a dar um passo adiante.

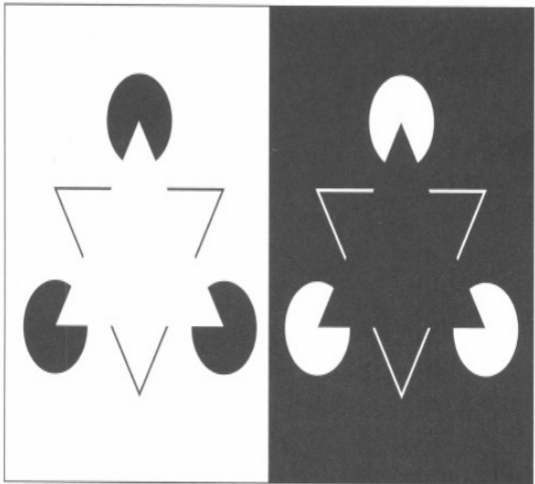
Ao examinar a memória implícita na *Aplysia*, eu havia construído uma abordagem neurobiológica e molecular dos processos mentais elementares baseada nos fundamentos formulados por Pavlov e pelos behavioristas. Os métodos que eles haviam proposto eram rigorosos, mas refletiam uma definição estreita e limitada de comportamento, focalizada nas ações motoras. Em contraste com isso, nossa pesquisa sobre a memória explícita e o hipocampo implicava novos e enormes desafios intelectuais, em grande parte porque a codificação e a recuperação da memória espacial exigem atenção consciente.

Como um primeiro passo para refletir sobre a memória espacial complexa e sua representação interna no hipocampo, voltei-me para os psicólogos cognitivistas, os sucessores científicos dos psicanalistas e o primeiro grupo de cientistas a pensar sistematicamente sobre o modo como o mundo externo é recriado e representado em nosso cérebro.

A psicologia cognitiva surgiu no início da década de 1960, em resposta às limitações do behaviorismo. Ao mesmo tempo em que tentavam preservar o rigor experimental do behaviorismo, os psicólogos cognitivistas se propunham a abordar processos mentais que eram muito mais complexos e que estavam mais próximos do domínio da psicanálise. Da mesma forma que os psicanalistas antes deles, os novos psicólogos não se satisfaziam em simplesmente descrever as respostas motoras provocadas por estímulos sensoriais. Seu interesse era investigar os mecanismos cerebrais que intervêm entre um estímulo e uma resposta - os mecanismos que convertem um estímulo sensorial numa ação. Eles criaram experimentos comportamentais que permitiam inferir de que modo a informação sensorial recebida pelos olhos e pelos ouvidos é transformada no

cérebro em imagens, palavras ou ações.

O pensamento dos psicólogos cognitivistas foi guiado por dois pressupostos subjacentes. O primeiro era a noção kantiana de que o cérebro nasce com conhecimento *a priori*, “conhecimento que é [...] independente da experiência”. Essa ideia foi posteriormente desenvolvida pela escola europeia da psicologia da Gestalt, precursora, juntamente com os psicanalistas, da psicologia cognitiva moderna. Os psicólogos gestaltistas argumentavam que nossas percepções coerentes são o resultado final da capacidade inata do cérebro de derivar significado das propriedades do mundo, das quais apenas traços limitados podem ser detectados pelos órgãos sensoriais periféricos. A razão pela qual o cérebro é capaz de extrair significado, por exemplo, de uma análise limitada de uma cena visual é que o sistema visual não registra uma cena passivamente apenas, como faz uma câmera. Em vez disso, a percepção é criativa: o sistema visual transforma os padrões bidimensionais da luz na retina numa interpretação logicamente coerente e estável de um mundo sensorial tridimensional. Há regras complexas de interpretação embutidas nos caminhos neurais do cérebro. Essas regras possibilitam que o cérebro extraia informações de padrões relativamente empobrecidos dos sinais neurais que chegam e os transforme numa imagem com significado. O cérebro é, portanto, a máquina de resolver ambiguidades por excelência!



*Figura 1. A reconstrução da informação sensorial pelo cérebro. O cérebro resolve as ambiguidades criando formas a partir de dados incompletos - por exemplo, preenchendo as linhas que faltam nesses triângulos. Se escondermos partes dessas figuras, o cérebro fica privado de algumas pistas que utiliza para construir suas conclusões e os triângulos desaparecem.*

Os psicólogos cognitivistas demonstraram essa habilidade estudando as ilusões de óptica, isto é, os erros de leitura da informação visual pelo cérebro. Por exemplo, uma imagem que não contém o contorno completo de um triângulo é, no entanto, vista como tal porque o cérebro tem a expectativa de formar certas imagens (figura 1). As expectativas do cérebro são embutidas na organização anatômica e funcional dos caminhos visuais. Embora sejam parcialmente derivadas da experiência, elas resultam, em larga medida, da rede neural inata para a visão.

Para avaliar essas habilidades visuais, é produtivo comparar as habilidades computacionais do cérebro com aquelas dos dispositivos computacionais

artificiais. Quando nos sentamos num café na calçada e olhamos quem passa, podemos, com um número mínimo de pistas, diferenciar facilmente os homens das mulheres e os amigos das pessoas estranhas. Perceber e reconhecer objetos e pessoas é algo que aparentemente fazemos sem maior esforço. Entretanto, os cientistas da computação descobriram, a partir da construção de máquinas inteligentes, que essas discriminações perceptuais requerem cálculos que um computador nem de longe consegue realizar. Reconhecer alguém é um feito computacional espantoso. Todas as nossas percepções - a visão, a audição, o olfato e o tato - são façanhas analíticas.

A segunda premissa formulada pelos psicólogos cognitivistas era que o cérebro consegue realizar essas façanhas analíticas desenvolvendo uma representação interna do mundo externo - um mapa cognitivo -, utilizando-a então para gerar uma imagem significativa do que existe para se ver e ouvir. O mapa cognitivo é então combinado com informações sobre eventos passados e é modulado pela atenção. Finalmente, as representações sensoriais são usadas para organizar e orquestrar a ação intencional.

A ideia de um mapa cognitivo revelou-se um importante avanço no estudo do comportamento e aproximou a psicologia cognitiva e a psicanálise. Ela também nos forneceu uma visão de mundo muito mais ampla e mais interessante do que a dos behavioristas. Mas não se tratava de um conceito isento de problemas. O maior deles estava no fato de que as representações internas inferidas pelos psicólogos cognitivistas eram apenas conjecturas sofisticadas. Elas não podiam ser examinadas diretamente e, desse modo, não se prestavam facilmente à análise objetiva. Para ter acesso às representações internas - espiar o interior da caixa-preta da mente -, os psicólogos cognitivistas tiveram que unir seus esforços aos da biologia.

Felizmente, ao mesmo tempo em que a psicologia cognitiva despontava na década de 1960, a biologia das funções cerebrais superiores estava amadurecendo. Durante as décadas de 1970 e 1980, behavioristas e psicólogos cognitivistas começaram a trabalhar em cooperação com neurocientistas. Como resultado disso, a neurociência, a ciência biológica que se ocupa dos processos cerebrais, começou a se unir à psicologia behaviorista e à psicologia cognitiva, as ciências que estudam os processos mentais. A síntese que emergiu dessas interações deu origem ao campo da neurociência cognitiva, que focalizava a biologia das representações internas e impulsionou vigorosamente duas linhas de investigação: o estudo eletrofisiológico do modo como a informação sensorial é representada no cérebro dos animais e o imageamento das representações sensoriais e de outras representações internas complexas no cérebro de seres humanos intactos, durante o comportamento.

Ambos os métodos foram empregados para examinar a representação interna do espaço, a qual eu desejava estudar, e revelaram que ele é de fato a

mais complexa das representações sensoriais. Para abordar a questão, eu precisava, em primeiro lugar, estudar cuidadosamente as descobertas que já haviam sido feitas a partir do estudo de representações mais simples. Para minha sorte, as principais contribuições para esse campo vinham de Wade Marshall, Vernon Mountcastle, David Hubel e Torsten Wiesel, quatro pessoas que eu conhecia muito bem e cujos trabalhos vinha acompanhando de perto há tempos.

O estudo eletrofisiológico da representação sensorial foi iniciado por meu mentor, Wade Marshall, a primeira pessoa a estudar de que modo o tato, a visão e a audição estão representados no córtex cerebral. Marshall começou examinando a representação do tato. Em 1936, ele descobriu que o córtex somatossensorial do gato contém um mapa da sua superfície corporal. Ele então trabalhou junto com Philip Bard e Clinton Woolsey para mapear detalhadamente a representação de toda a superfície corporal no cérebro de macacos. Alguns anos mais tarde, Wilder Penfield mapeou o córtex somatossensorial humano.

Esses estudos fisiológicos revelaram dois princípios relativos aos mapas sensoriais. Primeiro, tanto nos humanos como nos macacos, cada parte do corpo é representada no córtex de uma forma sistemática. Segundo, os mapas sensoriais não são simplesmente uma réplica direta no cérebro da topografia da superfície corporal. Na verdade, a forma corporal mostra-se radicalmente distorcida nesses mapas. Cada parte do corpo é representada proporcionalmente à sua importância na percepção sensorial, e não ao seu tamanho. Assim, as pontas dos dedos e a boca, que são regiões extremamente sensíveis do ponto de vista da percepção tátil, têm uma representação desproporcionalmente maior do que a pele das costas, que, embora muito mais extensa, mostra-se menos sensível. Essa distorção reflete a densidade da inervação sensorial nas diferentes áreas do corpo. Mais tarde Woolsey encontrou distorções semelhantes em outros animais experimentais. Nos coelhos, por exemplo, a face e o nariz têm a maior representação no cérebro, porque são os principais meios pelos quais esses animais exploram seu meio ambiente. Como vimos, esses mapas podem ser modificados pela experiência.

No início da década de 1950, Vernon Mountcastle, da Johns Hopkins, estendeu a análise da representação sensorial obtendo registros a partir de células individuais. Ele descobriu que neurônios individuais no córtex somatossensorial respondem a sinais provenientes de uma área limitada da pele, e chamou essa área de campo receptivo do neurônio. Por exemplo, uma determinada célula na região correspondente à mão no córtex somatossensorial esquerdo pode responder única e exclusivamente à estimulação da ponta do dedo medial da mão direita.

Mountcastle descobriu também que a sensação tátil é composta de muitas submodalidades distintas. O tato, por exemplo, inclui a sensação produzida pela

pressão forte contra a pele e a sensação produzida por um leve roçar sobre ela. Ele verificou que cada submodalidade distinta tem seu próprio caminho particular no interior do cérebro e que essa separação é mantida em cada relé no tronco encefálico e no tálamo. O exemplo mais fascinante desse isolamento é patente no córtex somatossensorial, que se organiza em colunas de células nervosas que se estendem desde sua superfície superior até a inferior. Cada coluna é dedicada a uma submodalidade e a uma área da pele. Assim, todas as células numa coluna poderiam receber as informações produzidas por um toque superficial na extremidade do dedo indicador. As células numa outra coluna poderiam receber as informações produzidas por uma pressão profunda no dedo indicador. O trabalho de Mountcastle revelou a extensão com que a mensagem sensorial sobre o tato é desconstruída; cada submodalidade é analisada separadamente e reconstruída e combinada apenas nos estágios posteriores do processamento da informação. Mountcastle também propôs a ideia, hoje amplamente aceita, de que essas colunas formam os módulos básicos de processamento da informação no córtex.

As outras modalidades sensoriais são organizadas de forma semelhante. A análise da percepção encontra-se mais avançada em relação à visão do que a qualquer um dos outros sentidos. No caso da visão, sabemos que a informação, retransmitida de um ponto a outro do caminho que vai da retina até o córtex cerebral, também sofre transformações precisas, sendo primeiramente desconstruída e depois reconstruída - tudo sem que tenhamos a menor consciência disso.

Nos primeiros anos da década de 1950, Stephen Kuffler obteve registros de células isoladas na retina e fez a observação surpreendente de que essas células não sinalizam níveis absolutos de luminosidade, e sim o contraste entre claro e escuro. Ele descobriu que o estímulo mais eficiente para excitar as células da retina não é a luz difusa, mas pequenos pontos luminosos. David Hubel e Torsten Wiesel encontraram um princípio semelhante operando no estágio seguinte de transmissão, localizado no tálamo. Entretanto, eles fizeram a descoberta espantosa de que o sinal é transformado uma vez que ele alcance o córtex. A maior parte das células no córtex não responde vigorosamente a pequenos pontos luminosos, e sim a contornos lineares, a bordas alongadas entre áreas mais claras e mais escuras, como aquelas que delineiam os objetos em nosso meio ambiente.

Mais surpreendente ainda, cada célula no córtex visual primário responde apenas a uma orientação específica desses contornos claro-escuro. Assim, se fizermos um bloco quadrado girar lentamente diante de nossos olhos, mudando lentamente o ângulo de cada borda, células diferentes dispararão em resposta a esses ângulos distintos. Algumas células respondem melhor quando a borda linear tem uma orientação vertical, outras quando a borda é horizontal, e outras

ainda quando o eixo se encontra num ângulo oblíquo. A desconstrução dos objetos visuais em segmentos lineares de orientação diferente parece ser o primeiro passo da codificação das formas dos objetos em nosso meio ambiente. Hubel e Wiesel descobriram em seguida que no sistema visual, assim como no sistema somatossensorial, as células com propriedades semelhantes (nesse caso, as células com eixos semelhantes de orientação) são agrupadas em colunas.

Fiquei arrebatado com os resultados desse trabalho. Como contribuição à neurociência, ele representa o avanço mais fundamental em nossa compreensão da organização do córtex cerebral desde o trabalho de Cajal na virada do século passado. Cajal revelou a precisão das interconexões entre populações de células nervosas individuais. Mountcastle, Hubel e Wiesel revelaram a importância funcional desses padrões de interconexões. Eles mostraram que as conexões filtram e transformam a informação sensorial a caminho do córtex e no seu interior, e que o córtex é organizado em compartimentos funcionais ou módulos.

Como resultado do trabalho de Mountcastle, Hubel e Wiesel, podemos começar a discernir os princípios da psicologia cognitiva no nível celular. Esses cientistas confirmaram as inferências dos psicólogos gestaltistas, demonstrando que a crença de que nossas percepções são diretas e precisas é uma ilusão - uma ilusão perceptual. O cérebro não se limita a receber os dados brutos que provêm dos sentidos e a reproduzi-los com fidelidade. Em vez disso, cada sistema sensorial inicialmente analisa e desconstrói, para depois reestruturar as informações brutas que chegam de acordo com suas próprias conexões e regras intrínsecas - ecos de Immanuel Kant!

Os sistemas sensoriais são geradores de hipóteses. Não confrontamos o mundo de maneira direta nem de forma precisa, e sim, como Mountcastle mostrou,

*a partir de um cérebro ligado ao que está "lá fora" por alguns milhões de frágeis fibras nervosas sensoriais, que são nossos únicos canais de informação, nossos meios vitais de comunicação com a realidade. Elas fornecem também algo que é essencial para a vida em si mesma: uma excitação aferente que mantém o estado de consciência, a consciência que temos de nós mesmos.*

*As sensações são determinadas pelas funções codificadoras dos terminais nervosos sensoriais e pelos mecanismos integrativos do sistema nervoso central. As fibras nervosas aferentes não são gravadores de alta-fidelidade, pois acentuam certos aspectos dos estímulos, negligenciando outros. O neurônio central é um contador de histórias, no que diz respeito às fibras nervosas aferentes, e ele nunca é inteiramente digno de crédito, permitindo certas distorções de qualidade e de medida. [...] A sensação é uma abstração, não uma réplica do mundo real.*

Pesquisas subsequentes sobre o sistema visual mostraram que, além de dissecar os objetos em segmentos lineares, outros aspectos da percepção visual - o movimento, a profundidade, a forma, a cor - são isolados uns dos outros e transportados em caminhos separados até o cérebro, onde são reunidos e coordenados numa percepção unificada. Uma parte importante dessa separação ocorre na área visual primária do córtex, que dá origem a dois caminhos paralelos. Um caminho, o caminho do “o quê”, carrega a informação sobre a forma de um objeto, sua aparência. O outro, o caminho do “onde”, carrega a informação sobre o movimento do objeto no espaço e o lugar onde ele está situado. Esses dois caminhos neurais terminam em regiões superiores do córtex que estão envolvidas no processamento mais complexo.

A hipótese de que áreas separadas do cérebro lidariam com diferentes aspectos da percepção visual foi prevista por Freud no final do século XIX. Ele propôs que a incapacidade de certos pacientes para reconhecer traços específicos do mundo visual não resultava de um déficit sensorial (resultante de uma lesão na retina ou no nervo óptico), mas de um defeito cortical que afetava sua habilidade de combinar os aspectos da visão num padrão significativo. Esses distúrbios, que Freud chamou de *agnosias* (perda do conhecimento), podem ser bastante específicos. Por exemplo, há déficits específicos causados por lesões no caminho do “onde” ou no caminho do “o quê”. Uma pessoa com agnosia profunda ocasionada por um defeito no sistema “onde” é incapaz de perceber a profundidade, mas, a não ser por isso, sua visão apresenta-se intacta. Um desses pacientes era incapaz “de perceber a profundidade ou a espessura dos objetos vistos. [...] O indivíduo mais corpulento podia ser uma figura de papelão em movimento. Tudo se mostra perfeitamente plano”. De modo semelhante, as pessoas com agnosia de movimento são incapazes de perceber esse aspecto dos objetos, mas todas as outras habilidades perceptuais apresentam-se normais.

Evidências impressionantes indicam que no caminho do “o quê” há uma região separada especializada no reconhecimento da face. Após um acidente vascular cerebral, algumas pessoas conseguem reconhecer uma face, as partes dela e até mesmo expressões faciais específicas, mas se mostram incapazes de identificar uma face como pertencente a alguém em particular. Pacientes com esse distúrbio (prosopagnosia) muitas vezes não conseguem reconhecer parentes próximos ou nem mesmo o próprio rosto no espelho. Eles não perderam a capacidade de reconhecer a identidade de uma pessoa, e sim a conexão entre um rosto e uma identidade. Para reconhecer um amigo próximo ou um parente, necessitam se basear na voz dele ou em outras pistas não visuais. Em seu clássico ensaio “O homem que confundiu sua mulher com um chapéu”, o talentoso neurologista e neuropsicólogo Oliver Sacks descreve um paciente com prosopagnosia que não conseguiu reconhecer a esposa sentada ao lado dele e, julgando que ela era seu chapéu, tentou apanhá-la e colocá-la na cabeça quando



estava saindo do consultório de Sacks.

De que modo as informações sobre o movimento, a profundidade, a cor e a forma, que são transmitidas ao longo de caminhos neurais separados, são organizadas numa percepção coerente? Esse problema, chamado de problema da integração, está relacionado com a unidade da experiência consciente, isto é, com o fato de que, ao vermos um menino andando de bicicleta, não vemos o movimento sem a imagem nem uma imagem estacionária, mas vemos, com todas as cores, uma versão coerente, tridimensional e em movimento do menino. Acredita-se que o problema da integração seja resolvido produzindo-se uma associação temporária entre os diversos caminhos neurais que têm funções separadas. De que maneira essa integração acontece, e onde? Semir Zeki, um importante pesquisador da percepção visual no University College, em Londres, formulou a questão em poucas palavras:

*À primeira vista, o problema da integração pode parecer bastante simples. Do ponto de vista lógico, ele demanda apenas que todos os sinais das áreas visuais especializadas sejam reunidos e “relatem” os resultados de suas operações a uma única área cortical principal. Essa área principal sintetizaria então a informação proveniente dessas diversas fontes e nos forneceria a imagem final, ou assim se poderia pensar. Mas o cérebro tem sua própria lógica. [...] Se todas as áreas visuais se reportam a uma única área cortical principal, a quem ou a que, por sua vez, essa área principal se reporta? Para dizê-lo em termos mais visuais, quem “olha” para a imagem visual proporcionada por essa área principal? O problema não é exclusivo da imagem visual ou do córtex visual. Quem, por exemplo, escuta a música proporcionada por uma área auditiva principal, ou sente o odor fornecido pelo córtex olfativo principal? Na verdade, não faz sentido perseguir esse projeto grandioso. Pois aqui nos deparamos com um fato anatômico importante, que pode parecer menos grandioso, mas talvez seja, no final das contas, mais esclarecedor: não existe uma única área cortical à qual todas as outras áreas corticais se reportem de maneira exclusiva, seja no sistema visual, seja em qualquer outro. Em resumo, o córtex necessariamente usa outra estratégia para gerar a imagem visual integrada.*

Quando um neurocientista cognitivista espia dentro do cérebro de um animal experimental, pode ver quais células estão disparando e pode ler e compreender o que o cérebro está percebendo. Mas qual é a estratégia que o cérebro utiliza para ler a si mesmo? Essa questão, que é essencial no que diz respeito à natureza unitária da experiência consciente, permanece um dos muitos mistérios não resolvidos da nova ciência da mente.

Uma abordagem inicial foi desenvolvida por Ed Evarts, Robert Wurtz e Michael Goldberg no NIH. Eles criaram métodos pioneiros para registrar a

atividade das células nervosas individuais nos cérebros de macacos intactos e focalizaram tarefas cognitivas que exigem ação e atenção. Essas novas técnicas de pesquisa possibilitaram que investigadores como Anthony Movshon, da Universidade de Nova York, e William Newsome, de Stanford, correlacionassem a ação de células do cérebro individuais ao comportamento complexo - isto é, à percepção e à ação - e observassem os efeitos que a estimulação ou a redução da atividade em pequenos grupos de células exerciam sobre elas.

Esses estudos também permitiram examinar de que modo o disparo das células nervosas individuais envolvidas no processamento perceptual e motor é modificado pela atenção e pela tomada de decisões. Assim, em contraste com o behaviorismo, que focalizava apenas o comportamento que nasce da resposta a um determinado estímulo, ou da psicologia cognitiva, voltada para uma noção abstrata de representação interna, a fusão da psicologia cognitiva e da neurobiologia celular revelou uma representação física real - uma capacidade do cérebro para processar informações - que conduz a um comportamento. Esse trabalho demonstrou que a inferência inconsciente descrita por Helmholtz em 1860, ou seja, o processamento inconsciente da informação que intervém entre o estímulo e a resposta, podia também ser estudado no nível celular.

Os estudos celulares da representação interna no córtex cerebral do mundo sensorial e motor ganharam maior alcance na década de 1980, com a introdução do imageamento do cérebro. Essas técnicas, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a ressonância magnética funcional (fMRI), fizeram com que os trabalhos de Paul Broca, Carl Wernicke, Sigmund Freud, do neurologista britânico John Hughlings Jackson e de Oliver Sacks dessem um gigantesco passo adiante, ao revelar a localização no cérebro de uma variedade de funções comportamentais complexas. Com essas novas tecnologias, os investigadores podiam olhar dentro do cérebro e ver não apenas as células individuais, mas também os circuitos neurais em ação.

Eu estava convencido de que a chave para compreender os mecanismos moleculares da memória espacial estava no entendimento do modo como o espaço é representado no hipocampo. Como seria de esperar, dada sua importância em relação à memória explícita, a representação interna da memória espacial dos ambientes é proeminente no hipocampo. Isso é evidente, mesmo do ponto de vista anatômico. As aves cuja memória espacial é particularmente importante - aquelas que armazenam alimento num grande número de locais, por exemplo - têm um hipocampo maior do que as outras aves.

Nesse aspecto, os motoristas de táxi de Londres são igualmente um caso interessante. Em contraste com os taxistas em outros lugares do mundo, os que trabalham em Londres passam por um exame rigoroso para obter sua licença.

Nesse teste, eles precisam demonstrar que conhecem os nomes de todas as ruas e as rotas mais eficientes para viajar entre dois pontos. Os estudos de ressonância magnética funcional revelaram que, após dois anos dessa orientação rigorosa em relação às ruas da cidade, os motoristas de táxi em Londres têm um hipocampo maior do que outras pessoas da mesma idade. Na verdade, o tamanho do hipocampo dos taxistas em Londres continua a aumentar durante o tempo em que eles exercem essa atividade. Além disso, os estudos de neuroimagem mostram que o hipocampo é ativado durante os deslocamentos imaginados, quando se pede a um motorista de táxi que se recorde do caminho a percorrer até um destino em particular. De que modo, então, o espaço é representado no nível celular no interior do hipocampo?

Para abordar essas questões, apliquei as ferramentas e descobertas da biologia molecular aos estudos existentes da representação interna do espaço em camundongos. Nós havíamos começado utilizando camundongos geneticamente modificados para estudar o efeito de genes específicos na potencialização de longo prazo do hipocampo e na memória espacial explícita. Agora, estávamos prontos para perguntar de que modo a potencialização de longo prazo ajuda a estabilizar a representação interna do espaço e de que maneira a atenção, um aspecto definidor do armazenamento da memória explícita, modula a representação do espaço. Essa abordagem complexa - que abrange desde as moléculas até a mente - abriu a possibilidade de uma biologia molecular da cognição e da atenção e permitiu o delineamento de uma síntese que conduziu à nova ciência da mente.

### 23. É preciso prestar atenção!

O conhecimento do espaço é crucial em relação ao comportamento de todas as criaturas vivas, de lesmas a seres humanos. Como afirma John O’Keefe, “o espaço desempenha um papel em todo o nosso comportamento. Vivemos nele, nos movimentamos nele, o exploramos e o defendemos”. O espaço não é somente um sentido decisivo, mas também um sentido fascinante, uma vez que, à diferença dos demais, ele não é analisado por um órgão sensorial especializado. Como, então, o espaço é representado no cérebro?

Kant, um dos ancestrais da psicologia cognitiva, sustentou que a capacidade de representar o espaço faz parte de nossa mente. Ele afirmou que o ser humano já nasce com princípios para ordenar o espaço e o tempo, de tal maneira que, quando as outras sensações são eliciadas - sejam elas objetos, melodias ou experiências táteis -, elas são automaticamente interligadas, de modos particulares, com o espaço e o tempo. O’Keefe aplicou essa lógica kantiana sobre o espaço à memória explícita. Ele tentou demonstrar que muitas formas de memória explícita (por exemplo, a memória para pessoas e objetos) usam coordenadas espaciais - ou seja, geralmente nos recordamos das pessoas e dos acontecimentos num contexto espacial. Essa não é uma ideia nova. Em 55 a. C., Cícero, o grande poeta e orador romano, descreveu a técnica grega (usada até hoje por alguns atores) de lembrar palavras imaginando os lugares de uma casa em sequência, associando as palavras com cada um desses lugares e então caminhando mentalmente por eles na ordem correta.

Uma vez que não temos um órgão sensorial dedicado ao espaço, a representação do espaço é a quintessência da sensibilidade cognitiva: ela é a expressão maior do problema da integração. O cérebro tem que combinar informações que chegam de diversas modalidades sensoriais diferentes e então gerar uma representação interna completa que não depende exclusivamente de nenhuma dessas informações. Ele em geral representa as informações sobre o espaço em muitas áreas e de modos muito diferentes, e as propriedades de cada representação variam de acordo com sua finalidade. Para algumas representações do espaço o cérebro utiliza quase sempre coordenadas *egocêntricas* (centradas no receptor), codificando, por exemplo, a localização de uma luz em relação à fóvea ou o lugar de onde provém um odor ou uma sensação tátil em relação ao corpo. A representação egocêntrica é também utilizada por humanos e macacos para mover os olhos numa direção particular mediante um ruído repentino. Na *Drosophila*, ela é empregada para evitar um odor que tenha associações desagradáveis, e na *Aplysia*, para gerar o reflexo de retração da guelra. Outros comportamentos, como a memória espacial no

camundongo ou em humanos, necessitam codificar a posição do organismo relativamente ao mundo externo e a relação dos objetos externos uns aos outros. Para esses propósitos, o cérebro utiliza coordenadas *alocêntricas* (centradas no mundo).

Estudos dos mapas sensoriais mais simples para o tato e a visão, que se baseiam em coordenadas egocêntricas, foram um trampolim para os estudos da representação mais complexa do espaço alocêntrico. Mas o mapa espacial descoberto em 1971 por O'Keefe é radicalmente diferente dos mapas sensoriais egocêntricos para o tato e a visão descobertos por Wade Marshall, Vernon Mountcastle, David Hubei e Torsten Wiesel, porque ele não depende de nenhuma modalidade sensorial determinada. Na verdade, em 1959, quando Alden Spencer e eu tentamos decifrar de que modo a informação sensorial chega ao hipocampo, fizemos registros a partir de células nervosas individuais enquanto estimulávamos sentidos diferentes, um a um, mas não conseguimos respostas fortes. Não nos demos conta de que o hipocampo está relacionado à percepção do meio ambiente e, desse modo, representa a experiência multissensorial.

John O'Keefe foi o primeiro a compreender que o hipocampo dos ratos contém uma representação multissensorial do espaço extrapessoal. Ele descobriu que, quando um animal se movimenta num espaço fechado, algumas células de lugar disparam potenciais de ação somente quando o animal se dirige a um local em particular, enquanto outras disparam quando ele se dirige a outro local. O cérebro analisa o espaço circundante em pequenas áreas superpostas, semelhantes a mosaicos, cada uma delas representada pela atividade de células específicas no hipocampo. Esse mapa interno do espaço se desenvolve num período de minutos após a entrada do rato num ambiente novo.

Comecei a pensar sobre o mapa espacial em 1992, refletindo sobre o modo como ele se forma e é mantido, e perguntando-me também de que maneira a atenção controla sua formação e manutenção. Eu estava impressionado com a descoberta de que o mapa espacial, até mesmo de um local simples, não se forma instantaneamente, e sim depois de um período aproximado de dez a quinze minutos após a introdução do rato num ambiente novo. Essa descoberta sugere que a formação do mapa é um processo de aprendizagem. Também em relação ao espaço, a prática leva à perfeição. Em circunstâncias ideais, esse mapa permanece estável durante semanas ou até mesmo meses, de modo semelhante ao que se passa na memória.

Diferentemente da visão, do tato ou do olfato, que são pré-programados e derivam do conhecimento kantiano *a priori*, o mapa espacial nos apresenta um novo tipo de representação, que se baseia numa combinação de conhecimento *a priori* com aprendizagem. A capacidade *geral* de formação de mapas espaciais é inata, mas o *mapa particular* não é. Em contraste com os neurônios num

sistema sensorial, as células de lugar não são ligadas pela estimulação sensorial. A atividade coletiva dessas células representa o lugar onde o animal *pensa* que está.

Agora, minha intenção era descobrir se os mesmos caminhos moleculares necessários para induzir a potencialização de longo prazo e a memória espacial em nossos experimentos com o hipocampo são também responsáveis pela formação e manutenção do mapa espacial. Embora O'Keefe tivesse descoberto as células de lugar em 1971, e Bliss e Lomo tivessem descoberto a potencialização de longo prazo no hipocampo em 1973, nenhuma tentativa fora feita de relacionar as duas descobertas. Quando começamos a estudar os mapas espaciais em 1992, nada se sabia sobre os passos moleculares que levam à formação de um mapa. Essa situação ilustra, uma vez mais, o quanto o trabalho na fronteira entre as disciplinas - nesse caso, a biologia das células de lugar e a biologia molecular da sinalização intracelular - pode ser altamente informativo. Aquilo que um cientista explora em um experimento é determinado em grande parte pelo contexto intelectual em que ele trabalha. Poucas coisas são mais estimulantes do que introduzir uma nova maneira de pensar numa outra disciplina. Essa interfertilização de disciplinas é o que Jimmy Schwartz, Alden Spencer e eu tínhamos em mente desde 1965, quando demos o nome de “neurobiologia e comportamento” à nova divisão que fundamos na Universidade de Nova York.

Em colaboração com Robert Muller, um dos pioneiros no estudo das células de lugar, descobrimos que uma parcela das mesmas ações moleculares responsáveis pela potencialização de longo prazo é de fato necessária para a preservação de um mapa espacial por um longo período. Sabíamos que a proteína quinase A liga os genes e, desse modo, dá início à síntese de proteína necessária à fase posterior da potencialização de longo prazo. De modo semelhante, descobrimos que, embora nem a proteína quinase A nem a síntese de proteína sejam necessárias para a formação inicial de um mapa, ambas são essenciais para que o mapa seja “fixado” a longo prazo, de tal maneira que o camundongo se recorde do mesmo mapa toda vez que entrar num determinado lugar.

A descoberta de que a proteína quinase A e a síntese de proteína são necessárias para a estabilização do mapa espacial levantou uma nova questão: o mapa espacial que registramos no hipocampo possibilita a formação da memória explícita nos animais - isto é, possibilita que eles ajam como se tivessem familiaridade com um determinado ambiente? Seriam esses mapas a representação interna propriamente dita, os correlatos neurais da memória espacial explícita? Na sua formulação inicial, O'Keefe considerou o mapa cognitivo uma representação interna do espaço que o animal utiliza para a navegação. Portanto, ele interpretou o mapa mais como uma representação que

orienta a navegação, mais ou menos como uma bússola, do que como uma representação da memória em si mesma. Exploramos essa questão e descobrimos que, de fato, quando bloqueávamos a proteína quinase A ou inibíamos a síntese de proteína, interferíamos não apenas na estabilidade de longo prazo do mapa espacial, mas também na capacidade de retenção das memórias espaciais de longa duração. Desse modo, obtivemos evidências genéticas diretas de que o mapa se correlaciona com a memória espacial. Além disso, descobrimos que na memória espacial, assim como na memória explícita simples subjacente ao reflexo de retração da guelra na *Aplysia*, há uma distinção entre os processos envolvidos na aquisição do mapa (e na retenção deste durante algumas horas) e na manutenção do mapa de forma estável por um longo período de tempo.

A despeito de certas similaridades, a memória espacial explícita nas pessoas difere profundamente da memória implícita. Em particular, a memória explícita requer atenção seletiva para a codificação e para a recuperação de informações. Desse modo, para examinar a relação entre atividade neural e memória explícita, precisávamos agora abordar o problema da atenção.

A atenção seletiva é amplamente reconhecida como um fator poderoso na percepção, na ação e na memória - na unidade da experiência consciente. A todo momento, os animais são inundados por um vasto número de estímulos sensoriais e, apesar disso, eles prestam atenção a apenas um estímulo ou a um número muito reduzido deles, ignorando ou suprimindo os demais. A capacidade do cérebro de processar a informação sensorial é mais limitada do que a capacidade de seus receptores para mensurar o ambiente. A atenção, portanto, funciona como um filtro, selecionando alguns objetos para processamento adicional. É em grande parte devido à atenção seletiva que as representações internas não reproduzem todo detalhe do mundo externo e os estímulos sensoriais em si mesmos não predizem toda ação motora. Em nossa experiência momentânea, nos concentramos em informações sensoriais específicas e excluimos (mais ou menos) as demais. Se o leitor levantar os olhos deste livro para olhar quem está entrando na sala, não estará mais prestando atenção nas palavras desta página. Ao mesmo tempo, não estará prestando atenção na decoração da sala ou nas outras pessoas presentes. Se for solicitado a relatar sua experiência mais tarde, é muito mais provável que se recorde de que alguém entrou na sala do que, por exemplo, que havia um pequeno arranhão na parede. Essa focalização do aparato sensorial é uma característica essencial de toda percepção, como observou William James em seu livro seminal, *The principles of psychology*, em 1890:

*Milhões de informações [...] se apresentam aos meus sentidos, que nunca entraram propriamente na minha experiência. Por quê? Porque elas não têm*

*nenhum interesse para mim. Minha experiência é aquela na qual eu consinto em prestar atenção. [...] Todo mundo sabe o que é a atenção. É a tomada de posse pela mente, de forma clara e vívida, de um entre os muitos objetos ou cadeias de pensamento simultaneamente possíveis. A focalização, a concentração da consciência, fazem parte da sua essência. Ela implica o afastamento de algumas coisas de modo a que se possa lidar efetivamente com outras.*

A atenção também nos permite integrar os vários componentes de uma imagem espacial num todo unificado. Com o auxílio de Cliff Kentros, um pesquisador de pós-doutorado, decidi abordar a relação entre a atenção e a memória espacial, de modo a responder se a atenção é necessária para o mapa espacial. Em caso positivo, a atenção modificaria a formação ou a estabilidade do mapa? Para testar essas ideias, desenvolvemos experimentos que expunham os camundongos a quatro condições que exigem graus crescentes de atenção. O primeiro, o da atenção ao ambiente ou atenção basal, é aquele que está presente até mesmo na falta de estimulação adicional. Aqui, os animais se movimentavam por um espaço fechado onde não havia estímulos distrativos. Segundo, nós obrigávamos os animais a procurarem alimento, uma tarefa que necessariamente exige um pouco mais de atenção. Terceiro, obrigávamos os animais a discriminar entre dois ambientes. Por fim, exigíamos que eles efetivamente aprendessem uma tarefa espacial. O experimento era conduzido de tal modo que, quando o camundongo se locomovia no espaço fechado, luzes e sons, estímulos que o camundongo detesta, surgiam periodicamente. O único meio que o camundongo tinha de desligá-los era encontrar uma pequena região, não marcada, e permanecer ali por um momento. Os camundongos aprendem essa tarefa muito bem.

Descobrimos que mesmo a atenção ao ambiente é suficiente para possibilitar que um mapa espacial se forme e permaneça estável durante algumas horas, mas um mapa desse tipo se torna instável após um período de três a seis horas. A estabilidade de longo prazo tem uma correlação forte e sistemática com o grau de exigência da atenção ao ambiente feito ao animal. Assim, quando um camundongo é forçado a prestar muita atenção a um novo ambiente, em razão da necessidade de aprender uma tarefa espacial enquanto explora esse espaço novo, o mapa espacial permanece estável durante dias e o animal se lembra prontamente de uma tarefa baseada no conhecimento daquele ambiente.

O que vem a ser esse mecanismo atencional no cérebro? De que forma ele contribui para a codificação da informação sobre o espaço e a pronta recuperação dessa informação depois de longos períodos de tempo? Eu já sabia que a atenção não era simplesmente uma força misteriosa no cérebro, mas um



processo modulatório. Michael Goldberg e Robert Wurtz, no NIH, haviam descoberto que no sistema visual a atenção intensifica a resposta dos neurônios aos estímulos. O caminho modulatório mediado pela dopamina tinha sido fortemente associado aos fenômenos relacionados à atenção. As células que produzem dopamina se agrupam no mesencéfalo e seus axônios se projetam até o hipocampo. De fato, descobrimos que bloquear a ação da dopamina no hipocampo bloqueava a estabilização do mapa espacial no animal submetido a tarefas que requeriam a atenção. Inversamente, a ativação dos receptores de dopamina no hipocampo estabilizava o mapa espacial de um animal que *não* estava desempenhando tarefas que exigiam a atenção. Os axônios dos neurônios produtores de dopamina no mesencéfalo enviam sinais para diversos locais, incluindo o hipocampo e o córtex pré-frontal. O córtex pré-frontal, que é convocado para a ação voluntária, envia sinais de volta ao mesencéfalo, ajustando o disparo desses neurônios. Nossa descoberta de que algumas das regiões do cérebro que são recrutadas para os comportamentos voluntários são convocadas também para os processos atencionais reforçou a ideia de que a atenção seletiva é decisiva em relação à natureza unitária da consciência.

Em *The principles of psychology*, William James mostrou que existe mais do que uma forma de atenção. Há pelo menos dois tipos: a involuntária e a voluntária. A atenção involuntária é sustentada por processos neurais automáticos e é particularmente evidente na memória implícita. No condicionamento clássico, por exemplo, os animais aprendem a associar dois estímulos apenas se o estímulo condicionado for saliente ou surpreendente. A atenção involuntária é ativada por uma propriedade do mundo externo - do estímulo - e é capturada, de acordo com James, por “coisas grandes, coisas brilhantes, coisas em movimento, ou sangue”. Por outro lado, a atenção involuntária, como aquela que está em jogo quando estamos dirigindo e prestamos atenção na estrada e no tráfego, é uma característica específica da memória explícita e se origina da necessidade interna de processar estímulos que não são automaticamente salientes.

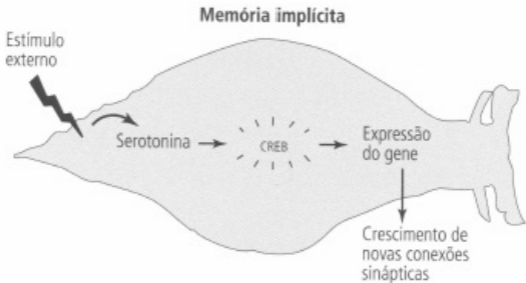
James sustentou que a atenção voluntária é evidentemente um processo consciente nas pessoas. Desse modo, é provável que ela tenha início no córtex cerebral. Numa perspectiva reducionista, os dois tipos de atenção convocam sinais biológicos de saliência, como os neurotransmissores modulatórios, que regulam a função ou a configuração de uma rede neural.

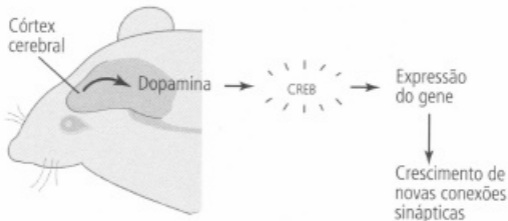
Nossos estudos moleculares na *Aplysia* e nos camundongos sustentam a alegação de James de que essas duas formas de atenção, a involuntária e a voluntária, existem. Uma das diferenças-chave entre elas não é a ausência ou a presença de saliência, mas o fato de o sinal de saliência ser percebido conscientemente. Desse modo, prestarei atenção conscientemente quando precisar aprender o caminho de minha casa em Riverdale até a casa de meu

filho Paul, em Westchester. Mas colocarei meu pé no breque automaticamente se, de repente, um carro me fechar quando eu estiver dirigindo na estrada. Os estudos sugerem igualmente que, como James havia tentado demonstrar, o fator que determina se a memória é implícita ou explícita é a maneira pela qual o sinal atencional para a saliência é recrutado.

Em ambos os tipos de memória, como vimos anteriormente, a conversão da memória de curto prazo em memória de longo prazo requer a ativação dos genes, e em cada uma delas os transmissores modulatórios parecem carregar um sinal atencional marcando a importância de um estímulo. Em resposta a esse sinal, os genes são ligados e as proteínas são produzidas e enviadas a todas as sinapses. A serotonina desencadeia a proteína quinase A na *Aplysia*, por exemplo, e a dopamina desencadeia a proteína quinase A no camundongo. Mas esses sinais de saliência são mobilizados de maneiras fundamentalmente diferentes para a memória implícita subjacente à sensibilização na *Aplysia* e para a memória explícita necessária à formação do mapa espacial no camundongo.

No armazenamento da memória implícita, o sinal atencional é recrutado involuntariamente (de forma reflexa), de baixo para cima: os neurônios sensoriais da cauda, ativados por um choque, agem diretamente nas células que liberam a serotonina. Na memória espacial, a dopamina parece ser recrutada voluntariamente, de cima para baixo: o córtex cerebral ativa as células que liberam a dopamina, e a dopamina modula a atividade no hipocampo (figura 1).





*Figura 1. O sinal de saliência para a memória de longo prazo implícita e explícita. Na memória implícita (inconsciente), um estímulo de fora desencadeia um sinal de saliência (serotonina) no animal. Isso ativa os genes que levam ao armazenamento da memória de longo prazo. Na memória explícita (consciente), o córtex cerebral convoca voluntariamente um sinal de saliência (dopamina), que faz com que o animal preste atenção. Isso modula a atividade no hipocampo, levando ao armazenamento da memória de longo prazo.*

Em consonância com a ideia de que mecanismos moleculares semelhantes são empregados nos processos atencionais de cima para baixo e de baixo para cima, descobrimos um mecanismo que pode estar envolvido na estabilização da memória em ambos os casos. O hipocampo do camundongo contém pelo menos uma proteína semelhante ao príon, como a proteína descoberta por Kausik Si na *Aplysia*. O pesquisador alemão de pós-doutorado Martin Theis e eu descobrimos que, da mesma forma que a serotonina regula a quantidade e o estado da proteína cpeb na *Aplysia*, a dopamina regula a quantidade da proteína cpeb semelhante ao príon (CPEB-3) no hipocampo do camundongo. Essa descoberta levantou a intrigante possibilidade - ainda não confirmada - de que os mapas espaciais podem se tornar fixos quando a atenção de um animal desencadeia a liberação de dopamina no hipocampo e esta inicia um estado autoperpetuador também mediado pela CPEB.

A importância da atenção na estabilização do mapa espacial levanta outra questão: será que o mapa espacial, um mapa formado pela aprendizagem, é semelhante em todos nós? Especificamente, homens e mulheres usam as mesmas estratégias para se localizar num ambiente? Essa é uma pergunta fascinante que os biólogos estão apenas começando a explorar. O'Keefe, que foi o primeiro a descobrir as células de lugar no hipocampo, ampliou sua pesquisa sobre a orientação espacial para as diferenças nos gêneros. Ele encontrou diferenças marcantes no modo como mulheres e homens prestam atenção ao

espaço à sua volta e se orientam nele. As mulheres utilizam pistas próximas ou marcos de referências. Assim, quando se pede a elas a indicação de um caminho, é muito provável que elas respondam: “Vire à direita na farmácia Walgreens e siga em frente até uma casa colonial branca com venezianas verdes à sua esquerda”. Os homens se baseiam mais num mapa geométrico internalizado. É provável que eles digam: “Dirija oito quilômetros em direção ao norte, depois entre à direita e siga em direção ao leste por mais um quilômetro”. Os experimentos com neuroimagens mostram a ativação de áreas diferentes em homens e em mulheres quando pensam sobre o espaço: o hipocampo esquerdo nos homens e o córtex parietal direito e pré-frontal direito nas mulheres. Esses estudos apontam os benefícios potenciais de se otimizar ambas as estratégias visando a efetividade dos grupos.

As diferenças de gênero na formação do mapa espacial assumem uma importância adicional quando consideradas num contexto mais amplo. Qual é o grau de diferença das estruturas cerebrais e dos estilos cognitivos do homem e da mulher? Essas diferenças são inatas ou têm origem na aprendizagem e na socialização? É em relação a esse tipo de questão que a biologia e a neurociência podem nos proporcionar orientações básicas para decisões sociais de grande alcance.

## P A R T E V

*Há muitos aspectos da humanidade que ainda precisamos compreender para os quais não existem modelos úteis. Talvez devêssemos fingir que apenas os deuses conhecem a moralidade e que, se tratarmos os humanos como organismos-modelo para os deuses, então ao estudarmos a nós mesmos poderemos vir a entender os deuses também.*

Sydney Brenner, *Conferência Nobel* (2002)

## 24. Uma pilulazinha vermelha

Qualquer pessoa que trabalhe com a memória passa a ter uma consciência aguçada da necessidade urgente de drogas que possam melhorar a memória destruída pela doença ou debilitada pela idade. Mas, antes que novas drogas possam ser colocadas no mercado, é preciso testá-las em modelos animais. Levando em consideração os modelos animais do armazenamento da memória implícita e da memória explícita que estávamos desenvolvendo, parecia claro que era possível começar a pensar em novas abordagens terapêuticas para os distúrbios da memória. Mais uma vez, estávamos no lugar certo, na hora certa. No exato momento em que os camundongos geneticamente modificados estavam sendo criados para analisar a natureza da memória e suas alterações, no início da década de 1990, surgia uma nova indústria, à procura de novos métodos para o desenvolvimento de medicamentos.

Até 1976, as novas descobertas científicas não podiam ser traduzidas com rapidez em métodos de tratamento mais eficazes. Os pesquisadores acadêmicos nos Estados Unidos, como era meu próprio caso, tampouco se mostravam particularmente interessados em trabalhar com a indústria farmacêutica na criação de novas drogas. Nesse ano, entretanto, a situação mudou radicalmente. Robert Swanson, um capitalista arrojado de 28 anos, reconhecendo o potencial da engenharia genética para o desenvolvimento de novos remédios, convenceu Herbert Boyer, um pioneiro nesse campo que trabalhava na Universidade da Califórnia, em San Francisco, a unir-se a ele para formarem a Genentech (acrônimo de *genetic engineering technologies*). A Genentech foi a primeira empresa de biotecnologia voltada à comercialização de proteínas produzidas pela engenharia genética para finalidades médicas. Com um aperto de mãos e uma contribuição de quinhentos dólares cada um, Swanson e Boyer tornaram-se sócios nesse empreendimento. Swanson então levantou mais algumas centenas de milhares de dólares para fazer com que a empresa decolasse. Hoje ela vale aproximadamente 20 bilhões de dólares.

Os biólogos moleculares tinham descoberto recentemente uma maneira rápida de sequenciar o DNA e haviam desenvolvido técnicas poderosas de engenharia genética: cortar fora sequências específicas dos cromossomos, costurar novas sequências e inserir o DNA recombinado no genoma da bactéria *E. coli*, que produz muitas cópias do novo gene, expressando a proteína codificada por ele. Boyer foi um dos primeiros biólogos moleculares a perceber que as bactérias poderiam ser usadas para expressar genes existentes nos animais superiores, até mesmo em humanos. Na realidade, ele próprio colaborara para o desenvolvimento de algumas técnicas-chave para se fazer

isso.

A Genentech tinha planos de usar a tecnologia do DNA recombinante para sintetizar grandes quantidades de dois hormônios humanos extremamente importantes do ponto de vista médico - a insulina e o hormônio do crescimento. A insulina é liberada na corrente sanguínea pelo pâncreas, para regular o açúcar no corpo. O hormônio do crescimento é secretado pela glândula pituitária, para regular o desenvolvimento e o crescimento. Com o objetivo de provar que poderia sintetizar essas duas proteínas relativamente complexas, a empresa voltou-se primeiramente para uma proteína mais simples chamada somatostatina, um hormônio liberado na corrente sanguínea pelo pâncreas para inibir a liberação da insulina.

Até 1976, o estoque de somatostatina, de insulina e de hormônio do crescimento disponível para finalidades médicas era bastante limitado. A oferta de insulina e de somatostatina era pequena, pois elas tinham de ser purificadas de porcos ou de vacas. Uma vez que as seqüências de aminoácidos dos hormônios animais são ligeiramente diferentes daquelas do hormônio humano, elas às vezes causavam reações alérgicas nas pessoas. O hormônio do crescimento era derivado das glândulas pituitárias humanas removidas de cadáveres. Além de limitada, essa fonte era às vezes contaminada pelos príons, as proteínas infecciosas que causam a doença de Creutzfeldt-Jacob, a demência terrível que atacou Irving Kupfermann. O DNA recombinante abriu a possibilidade de sintetizar proteínas dos genes humanos e produzi-las a um custo mais baixo e em quantidades ilimitadas, sem a preocupação com problemas de segurança. Estava claro para Boyer e Swanson que a clonagem de genes humanos permitiria manufaturar essas e outras proteínas importantes para uso médico e finalmente curar doenças genéticas substituindo os genes defeituosos dos pacientes por genes clonados.

Em 1977, um ano depois de se unir a Swanson, Boyer desenvolveu métodos de clonagem de genes que possibilitaram a síntese de grandes quantidades de somatostatina, estabelecendo assim o princípio de que o DNA recombinante podia produzir drogas importantes do ponto de vista terapêutico e valiosas do ponto de vista comercial. Três anos mais tarde, a Genentech conseguiu clonar a insulina.

A Genentech foi seguida, dois anos depois, pela Biogen, uma segunda e poderosa empresa de biotecnologia. Mas esses dois anos tinham feito uma diferença gigantesca. A Biogen não foi criada por um jovem empreendedor agindo por conta própria, mas por C. Kevin Landry e Daniel Adams, dois investidores maduros, cada um representando grupos de investidores bem consolidados, que não colocaram na mesa somente mil dólares e um aperto de mãos, mas 750 mil dólares e uma série de contratos para formar um *dream team* da biotecnologia. Eles atraíram os melhores e mais brilhantes cientistas do

mundo todo: primeiramente Walter Gilbert, de Harvard, e a seguir Philip Sharp, do MIT, Charles Weissman, da Universidade de Zurique, Peter Hans Hofschneider, do Max Planck Institute of Biochemistry, de Munique, e Kenneth Murray, da Universidade de Edimburgo. Após algumas conversas, todos concordaram em tomar parte do empreendimento e Gilbert aceitou presidir o conselho consultivo científico.

Pouco tempo depois, toda uma indústria deslanchou. Além de produzir seus próprios e novos produtos, a indústria biotecnológica também transformou a indústria farmacêutica. Em 1976, a maior parte das empresas farmacêuticas de peso não era nem suficientemente arrojada nem suficientemente ágil para fazer pesquisas com o recombinante, mas, investindo em algumas empresas de biotecnologia e comprando outras, elas logo adquiriram essa competência.

As empresas de biotecnologia também transformaram a comunidade acadêmica, em particular quanto à sua atitude em relação à comercialização da ciência. Ao contrário dos acadêmicos da maioria dos países da Europa, os cientistas americanos se opunham à sua participação na indústria. O grande biólogo francês Louis Pasteur, cujo trabalho, no século, possibilitou o entendimento de que os germes são a causa das doenças infecciosas, mantinha muitos vínculos com a indústria. Ele descobriu as bases biológicas da fermentação do vinho e da cerveja. Seus métodos de identificação e destruição das bactérias que infectam o bicho-da-seda, o vinho e o leite salvaram tanto a indústria da seda como a do vinho e levaram à pasteurização do leite para evitar a infecção e o desperdício. Ele desenvolveu a primeira vacina contra a raiva e, até hoje, uma parte substancial das verbas do Institut Pasteur de Paris, estabelecido em sua homenagem enquanto ele ainda vivia, vem da fabricação de vacinas. Henry Dale, o cientista inglês que ajudou a descobrir as bases químicas da transmissão sináptica, transferiu-se livremente de seu posto acadêmico na Universidade de Cambridge para o Wellcome Physiological Research Laboratories, uma empresa farmacêutica, e novamente para um cargo acadêmico no National Institute for Medical Research, de Londres.

Nos Estados Unidos, as coisas eram muito diferentes. Gilbert logo se deu conta de que três condições precisavam ser alcançadas para fazer com que os biólogos acadêmicos, incluindo ele mesmo, revissem suas ideias sobre a combinação entre ciência e negócios. Primeiro, era preciso demonstrar que uma empresa poderia fazer algo útil. Segundo, era preciso assegurar-lhes que o envolvimento na empresa não os distrairia demasiadamente do seu trabalho com a ciência pura. Finalmente, era preciso assegurar-lhes também que sua independência científica - tão valorizada pelos acadêmicos - não ficaria comprometida.

Em 1980, quando a Genentech conseguiu produzir a insulina humana, a primeira condição - a da utilidade - havia sido alcançada. Pouco a pouco, os



biólogos estabeleceram contato com a indústria biotecnológica. Uma vez que experimentaram o pecado, eles descobriram, para sua surpresa, que haviam gostado. Gostavam do fato de que a ciência levava à descoberta de drogas valiosas do ponto de vista médico e também da ideia de que podiam prosperar financeiramente fazendo coisas boas para o público - ou seja, podiam ganhar dinheiro desenvolvendo drogas extremamente necessárias. Enquanto a maioria dos acadêmicos tinha evitado o envolvimento com a indústria e desdenhado os colegas que davam consultoria às empresas farmacêuticas, o cenário mudou depois de 1980. Além disso, os acadêmicos descobriram que, com as salvaguardas adequadas, podiam limitar o tempo dedicado a elas e manter sua independência. De fato, muitos acadêmicos constataram que, ao trabalhar na indústria, eles não apenas contribuíam com seu próprio conhecimento como também aprendiam novos modos de fazer ciência.

Como resultado, as universidades começaram a estimular as capacidades empreendedoras dos membros das suas faculdades. Columbia foi pioneira nesse aspecto. Em 1982, Richard Axel, juntamente com vários outros colegas, desenvolveu um método para expressar qualquer gene, incluindo um gene humano, numa célula de tecido cultivado. Como Axel era membro da faculdade em Columbia, a universidade patenteou o método. Esse método foi imediatamente adotado por diversas grandes empresas farmacêuticas, que o empregaram para produzir drogas novas e importantes do ponto de vista terapêutico. Durante os vinte anos seguintes - o tempo de validade da patente -, Columbia ganhou com ela 500 milhões de dólares. Os fundos possibilitaram que a universidade contratasse novos membros para seu corpo docente e fortalecesse seus projetos de pesquisa. Axel e outros inventores compartilharam esse subsídio.

Quase na mesma época, Cesare Milstein, no Medica Research Council Laboratory, em Cambridge, na Inglaterra, descobriu como produzir anticorpos monoclonais, anticorpos altamente específicos que atacam apenas uma região específica de uma proteína. A técnica descoberta por ele também foi imediatamente apropriada pela indústria farmacêutica e utilizada para desenvolver novas drogas. Mas o Medica Research Council e a Universidade de Cambridge ainda se encontravam presos ao seu antigo modo de pensar. Não patentearam o método e perderam a oportunidade de receber os rendimentos a que teriam direito e que poderiam ter financiado muitas pesquisas novas e de excelente qualidade. Quando outras universidades assistiram a esses acontecimentos, a maior parte daquelas que ainda não tinham constituído um grupo de propriedade intelectual apressaram-se em fazê-lo.

Em pouco tempo, quase todos os biólogos moleculares que se prezam tinham sido recrutados para o conselho consultivo de uma ou outra empresa de biotecnologia. Nesse período inicial, as companhias estavam voltadas principalmente para os hormônios e os agentes antivirais, mas em meados da

década de 1980 os diretores financeiros começaram a se perguntar se a neurociência poderia ser usada para produzir novas drogas para distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Em 1985, Richard Axel me convidou para falar sobre o mal de Alzheimer numa reunião, em Nova York, do conselho de diretores da Biotechnology General, uma empresa com sede em Israel, da qual Axel era consultor. Apresentei-lhes uma breve visão geral sobre a doença, enfatizando que ela estava assumindo proporções epidêmicas em razão do aumento expressivo da população acima dos 65 anos. Encontrar um tratamento traria grandes benefícios à saúde pública.

Os fatos que eu estava transmitindo eram absolutamente óbvios para a comunidade dos neurocientistas, mas não para a comunidade dos investidores. Depois da reunião, Fred Adler, o presidente do conselho da Biotechnology General, convidou Richard e a mim para um almoço no dia seguinte. Ele propôs que fundássemos uma nova empresa de biotecnologia voltada exclusivamente para o cérebro, uma companhia que utilizasse as descobertas da ciência molecular para estudar as doenças do sistema nervoso.

De início, relutei em me envolver com a biotecnologia, pois achava que esse esforço não valeria a pena. Eu partilhava da visão sustentada anteriormente por boa parte da comunidade acadêmica de que a ciência praticada pelas empresas biotecnológicas e farmacêuticas era desinteressante e de que o envolvimento com um empreendimento comercial seria insatisfatório do ponto de vista intelectual. Richard, no entanto, estimulou-me a mudar de ideia, argumentando que esse trabalho poderia se mostrar bastante interessante. Em 1987, formamos a Neurogenetics, mais tarde chamada de Synaptic Pharmaceuticals. Richard e Adler me convidaram a presidir o conselho consultivo científico.

Convidei Walter Gilbert para tornar-se membro do conselho. Wally, que eu havia conhecido em 1984, é uma pessoa extraordinária, um dos biólogos mais inteligentes, talentosos e versáteis da segunda metade do século XX. Ele tinha continuado a trabalhar com a teoria de Monod e Jacob e isolara o primeiro gene regulador, mostrando que este era uma proteína que se ligava ao DNA, como tinha sido previsto. Com esse feito notável no currículo, Wally desenvolveu um método para sequenciar o DNA, o que lhe valeu o prêmio Nobel de Química em 1980. Como cofundador da Biogen, ele também contava com algum conhecimento sobre como administrar um negócio. Considerei que essa combinação de sucesso científico com know-how comercial fazia de Wally uma grande aquisição.

Ele havia deixado a Biogen em 1984, retornado a Harvard e voltado sua atenção para a neurobiologia, um campo pelo qual se interessara recentemente. Como era um novato com o cérebro, imaginei que gostaria de se juntar a nós e aprender um pouco mais sobre esse campo. Ele aceitou e sua adesão mostrou-se extremamente valiosa. Denise e eu desenvolvemos um costume que segue até

hoje - na véspera das reuniões do conselho consultivo científico, jantamos com Wally, em geral num excelente restaurante.

Richard e eu convidamos outros cientistas para integrar o conselho consultivo, incluindo Tom Jessell, talentoso neurobiólogo do desenvolvimento que era nosso colega em Columbia, Paul Greengard, um pioneiro na sinalização do segundo mensageiro no cérebro que se mudara de Yale para a Universidade Rockefeller, Lewis Roland, chefe do departamento de neurologia de Columbia, e Paul Marks, que tinha sido reitor do College of Physicians and Surgeons de Columbia e depois se tornou presidente do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Era um grupo extraordinariamente forte. Passamos vários meses analisando que direção a companhia deveria tomar.

Inicialmente, consideramos a possibilidade de nos especializarmos na esclerose amiotrófica lateral, a doença que levava Alden Spencer à morte. Em seguida, consideramos a esclerose múltipla, os tumores cerebrais e o acidente vascular cerebral, mas por fim decidimos que provavelmente seria melhor fazer alguma coisa relacionada aos receptores para a serotonina. Muitas drogas importantes - quase todos os antidepressivos, por exemplo - atuam por meio dela e Richard acabara de isolar e clonar seu primeiro receptor. Desvendar a biologia molecular desses receptores poderia tornar acessível o estudo de um certo número de doenças. Além disso, o receptor clonado por Richard era apenas um de uma grande classe de receptores metabotrópicos, de forma que ele poderia ser usado para tentar clonar receptores semelhantes para outros transmissores que atuam através dos segundos mensageiros.

Kathleen Mullinex, a diretora associada de Columbia, que havíamos convidado para o cargo de presidente executiva, nos incentivou com entusiasmo a trabalhar nessa linha. Embora não conhecesse a neurobiologia, ela percebeu que os receptores poderiam ser úteis para a identificação de novas drogas. O conselho estimulou essa ideia. Clonariamos receptores para a serotonina e a dopamina, veríamos como eles funcionam, e então formularíamos novas composições químicas para controlá-los. Paul Greengard e eu escrevemos o documento que apresentava essa ideia, que ilustramos com o exemplo da clonagem bem-sucedida do primeiro receptor de serotonina feita por Richard Axel.

A companhia começou bem. Contratamos uma equipe científica excelente, que se mostrou adepta da clonagem de novos receptores, e formamos parcerias eficientes com a Eli Lilly e a Merck. Ela tornou-se uma empresa de capital aberto em 1992 e dissolveu seu extraordinário conselho consultivo científico. Permaneci durante um certo período como consultor científico, mas, três anos mais tarde, fundei uma companhia voltada à minha própria área de pesquisa.

A ideia desse novo empreendimento surgiu numa noite em 1995, quando Denise e eu estávamos num de nossos jantares com Walter Gilbert. Wally e eu

discutíamos os resultados obtidos por mim recentemente e que sugeriam que a perda de memória nos camundongos de idade avançada pode ser revertida, quando Denise sugeriu que fundássemos uma companhia para desenvolver uma “pilulazinha vermelha” para a perda de memória relacionada à idade. Trabalhando nessa ideia, Wally e eu nos associamos a Jonathan Fleming, um capitalista empreendedor do grupo Oxford Partners que havia financiado a Synaptic Pharmaceuticals. Jonathan nos ajudou a recrutar Axel Unterbeck, da Bayer Pharmaceuticals. Em 1996, nós quatro formamos uma nova empresa, a Memory Pharmaceuticals.

Fundar uma companhia vinculada de forma tão direta ao meu trabalho com a memória foi estimulante, mas administrar uma empresa, ainda que derivada de nosso próprio trabalho, é uma tarefa que consome um tempo excessivo. Alguns acadêmicos abandonam a universidade para conseguir dar conta disso. Eu não tinha intenção alguma de deixar Columbia ou o Howard Hughes Medical Institute. Minha intenção era ajudar a fundar a empresa e, feito isso, trabalhar nela como consultor em tempo parcial. Tanto Columbia quanto o Howard Hughes Medical Institute contam com advogados experientes, que me ajudaram a elaborar contratos de consultoria - primeiro com a Synaptic Pharmaceuticals e depois com a Memory Pharmaceuticals - que se adequavam tanto às diretrizes institucionais quanto aos meus próprios interesses.

A participação nessas duas empresas de biotecnologia expandiu meus horizontes. A Memory Pharmaceuticals possibilitou que eu ajudasse a traduzir minha pesquisa pura em drogas potencialmente úteis para tratar as pessoas. Além do mais, pude ver de que modo uma empresa funciona. Num departamento acadêmico típico, os membros da faculdade são independentes. Nos primeiros estágios da carreira, eles são incentivados a desenvolver seus próprios projetos de pesquisa, mais do que a colaborar com os membros mais antigos. No mundo dos negócios, as pessoas devem trabalhar juntas pelo bem da empresa, utilizando os recursos intelectuais e financeiros de uma forma que abra caminhos promissores para cada produto potencial. Embora essa característica cooperativa da indústria geralmente não seja encontrada nas universidades, há importantes exceções, como o Projeto Genoma Humano, que envolveu uma fusão semelhante de esforços individuais para um bem comum.

A nova companhia sustentava-se na ideia de que o estudo da memória se expandirá numa ciência aplicada e de que um dia nosso entendimento gradual dos mecanismos da função da memória possibilitará o tratamento dos distúrbios da cognição. Como eu havia salientado ao conselho da Biotechnology General, as alterações da memória são mais evidentes hoje em dia do que elas eram quando comecei a exercer a medicina cinquenta anos atrás, porque as pessoas, atualmente, vivem mais tempo. Mesmo numa população normal, saudável, de pessoas com setenta anos de idade, apenas 40% delas têm uma memória tão boa

quanto a que tinham por volta dos 35 anos. Os 60% restantes experimentam um discreto declínio, que nos estágios iniciais não afeta outros aspectos da função cognitiva - não afeta a linguagem nem a capacidade de resolver a maioria dos problemas, por exemplo. Metade desses 60% mostra uma perda de memória leve, às vezes chamada de esquecimento senescente benigno, que progride lentamente, quando progride, com o tempo e a idade. A metade restante, entretanto (os 30% da população acima dos setenta anos), desenvolve o mal de Alzheimer, uma degeneração progressiva do cérebro.

Em seus primeiros estágios, a doença de Alzheimer é caracterizada por alterações cognitivas leves que são indistinguíveis do esquecimento senescente benigno. Mas, nos últimos estágios da doença, déficits progressivos e de grande impacto se desenvolvem na memória e nas outras funções cognitivas. A vasta maioria dos sintomas nos últimos e debilitantes estágios da doença é atribuída à perda de conexões sinápticas e à morte das células nervosas. Essa degeneração de tecido é causada em grande parte pela acumulação de um material anormal, conhecido como beta-amiloide, na forma de placas insolúveis nos espaços entre as células do cérebro.

Voltei minha atenção para o esquecimento senescente benigno pela primeira vez em 1993. Esse termo é um tanto eufemístico, uma vez que o distúrbio em questão não começa com a senescência e tampouco é completamente benigno. Em algumas pessoas, ele se torna perceptível pela primeira vez depois dos quarenta anos e geralmente se torna um pouco mais pronunciado como passar do tempo. Eu tinha esperanças de que a compreensão cada vez mais ampla dos mecanismos do armazenamento da memória na *Aplysia* e nos camundongos pudesse nos capacitar a entender o defeito subjacente a esse aspecto angustiante do envelhecimento e, depois disso, a desenvolver terapias para contrabalançar a perda de memória.

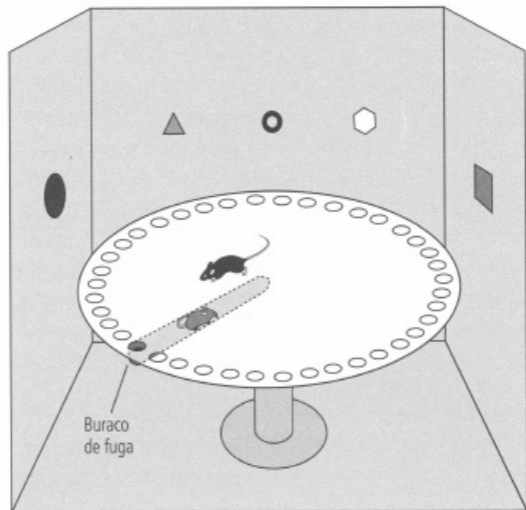
Ao pesquisar a literatura sobre o esquecimento senescente benigno, ficou claro para mim que essa alteração tem um caráter semelhante, e talvez uma severidade também semelhante, a um déficit de memória associado à lesão no hipocampo: a incapacidade de formar novas memórias de longo prazo. Como H. M., aqueles que apresentam esquecimento senescente benigno podem manter uma conversação normal e reter ideias na memória de curto prazo, mas não conseguem converter facilmente a nova memória de curto prazo em memória de longo prazo. Por exemplo, uma pessoa de idade avançada que é apresentada a um desconhecido numa festa pode se lembrar do nome dele durante um curto período de tempo, mas esquecê-lo completamente na manhã seguinte. Essa semelhança me forneceu a primeira pista de que a perda de memória relacionada à idade pode envolver o hipocampo. O exame posterior de seres humanos e de animais experimentais revelou que de fato isso é verdade. Uma pista adicional adveio da descoberta de que, com a idade, ocorre uma perda das

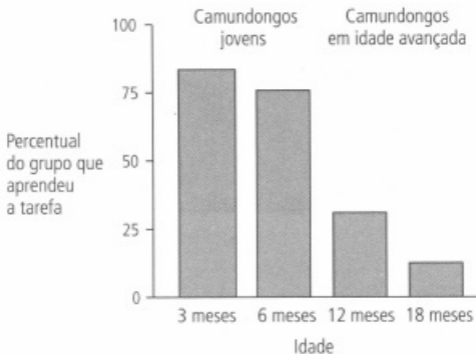
sinapses que liberam a dopamina no hipocampo. Já havíamos descoberto anteriormente que a dopamina é importante para manter a facilitação de longo prazo e para regular a atenção na memória espacial.

Para obter uma melhor compreensão desse quadro, meus colegas e eu desenvolvemos um modelo natural da perda de memória relacionada à idade em camundongos. Os camundongos de laboratório vivem até os dois anos de idade. Assim, o período em que eles são jovens vai dos três aos seis meses de idade. Aos doze meses, já atingiram a meia-idade, e aos dezoito meses, a velhice. Usamos um labirinto semelhante ao que havíamos empregado antes para examinar o papel dos genes na memória espacial. Colocados no centro de uma grande plataforma circular rodeada por uma borda de quarenta buracos, os camundongos aprendem a encontrar o buraco que conduz a uma câmara de fuga ao descobrir a relação espacial entre o buraco e as marcas na parede. Observamos que, na maioria dos casos, os camundongos jovens passam rapidamente pela estratégia randômica e pela estratégia da fuga serial e logo aprendem a utilizar a estratégia espacial, que é mais eficiente. Muitos camundongos de idade avançada, entretanto, têm dificuldade para aprender a estratégia espacial (figura 1).

Descobrimos também que nem todos os camundongos mais velhos mostram essa limitação: a memória de alguns é tão boa quanto a dos animais jovens. Além disso, o déficit de memória nos camundongos que apresentam essa perda ocorre apenas na memória explícita. Realizamos alguns testes comportamentais e descobrimos que a memória implícita para habilidades perceptuais e motoras simples estava intacta nesses animais. Finalmente, os déficits de memória não são necessariamente restritos à velhice. Em alguns casos, eles começam na meia-idade. Todos esses achados nos sugeriram que há muitas semelhanças entre seres humanos e camundongos no que diz respeito ao esquecimento senescente benigno.

Se um camundongo tem uma alteração na memória espacial, isso implica que algo está errado com seu hipocampo. Exploramos a via colateral de Schaffer no hipocampo dos camundongos mais velhos que apresentavam perda de memória relacionada à idade e descobrimos que a última fase da potencialização de longo prazo, cuja forte correlação com a memória explícita de longo prazo já era algo que conhecíamos, era defeituosa. Além disso, os camundongos de mais idade que tinham boa memória apresentavam potencialização de longo prazo normal, como ocorria com os animais mais jovens com memória espacial normal.





*Figura 1. Camundongos mostram perda de memória relacionada à idade numa tarefa espacial "O labirinto de Barnes" (acima) proporciona um buraco de fuga e uma série de pistas visuais para orientar o animal. Os camundongos de idade avançada têm dificuldade para aprender as relações espaciais entre essas pistas e o buraco de fuga (abaixo). Isso se correlaciona com o funcionamento deficiente do hipocampo.*

Havíamos descoberto anteriormente que a última fase da potencialização de longo prazo é mediada pelo AMP cíclico e pela proteína quinase A e que esse caminho de sinalização é ativado pela dopamina. Quando a dopamina se liga ao seu receptor nas células piramidais do hipocampo, a concentração do AMP cíclico aumenta. Descobrimos que as drogas que ativam esses receptores de dopamina, e, desse modo, aumentam a quantidade do AMP cíclico, permitem a superação do déficit na última fase da potencialização de longo prazo. Elas também reverterem o déficit de memória dependente do hipocampo.

No meu trabalho em conjunto com Mark Barad, um pesquisador de pós-doutorado, nos perguntávamos se o déficit na memória espacial de longo prazo dos camundongos mais velhos poderia também ser melhorado por meio de outros modos de manipulação do caminho do AMP cíclico. O AMP cíclico normalmente é decomposto em seus constituintes pela ação de uma enzima, de maneira que a sinalização não continue indefinidamente. A droga Rolipram inibe essa enzima, estendendo a vida do AMP cíclico e fortalecendo a sinalização. Nos



camundongos de idade mais avançada, como Barad e eu descobrimos, o Rolipram melhora significativamente a aprendizagem que envolve o hipocampo; na verdade, os animais mais velhos que receberam o Rolipram mostraram um desempenho tão bom quanto os mais jovens nas tarefas de memória. O Rolipram aumentou até mesmo a potencialização de longo prazo e a memória dependente do hipocampo nos animais jovens.

Esses resultados sustentam a ideia de que o declínio da aprendizagem dependente do hipocampo nos animais mais velhos se deve, pelo menos em parte, a um defeito relacionado à idade na última fase da potencialização de longo prazo. Mais importante que isso, talvez, eles sugerem que o esquecimento senescente benigno pode ser reversível. Se assim for, os indivíduos idosos poderão ser tratados num futuro próximo com drogas desenvolvidas a partir desses estudos com os camundongos.

A perspectiva de que a perda de memória senescente benigna seja tratável levou a diretoria da Memory Pharmaceuticals a especular sobre que outras formas de diminuição da memória poderiam ser tratadas se tivéssemos mais conhecimentos acerca dos mecanismos moleculares subjacentes à formação da memória. Com essa ideia em mente, a Memory Pharmaceuticals voltou sua atenção para a fase inicial do mal de Alzheimer.

Uma das características interessantes do mal de Alzheimer é a leve perda da memória que precede o depósito das placas beta-amiloides no hipocampo. Uma vez que inicialmente os déficits cognitivos no mal de Alzheimer são tão parecidos com aqueles da perda de memória relacionada à idade, Michael Shelanski, de Columbia, começou a se perguntar se os mesmos caminhos estariam perturbados em cada uma dessas condições. Para descobrir isso, ele estudou o hipocampo dos camundongos.

Shelanski expôs o hipocampo do camundongo ao componente mais tóxico das placas beta-amiloides, conhecido como peptídeo beta-amilóide, e constatou que a potencialização de longo prazo se mostrava diminuída antes mesmo que qualquer neurônio tivesse morrido ou que as placas tivessem se formado. Além disso, os modelos animais do início da doença de Alzheimer apresentavam déficits de memória antes de qualquer acumulação detectável das placas ou de qualquer evidência de morte celular. Ao examinar a expressão dos genes nas células do hipocampo expostas ao peptídeo A $\beta$ , Shelanski descobriu que esse peptídeo diminui a atividade do AMP cíclico e da proteína quinase A. Essa descoberta lhe sugeriu que talvez esse peptídeo comprometa o sistema AMP cíclico-proteína quinase A. Com efeito, ele verificou que aumentar o AMP cíclico por meio do Rolipram evita a toxicidade A $\beta$  nos neurônios dos camundongos.

As mesmas drogas que impedem a perda de memória relacionada à idade nos camundongos também previnem os déficits de memória nos camundongos

nos primeiros estágios da doença de Alzheimer. Ottavio Arando, da Universidade Columbia, mostrou que o Rolipram protege contra uma parte do dano aos neurônios que ocorre na doença, sugerindo, desse modo, que o AMP cíclico não apenas fortalece o funcionamento dos caminhos que perderam eficiência, mas também ajuda a proteger contra o dano às células nervosas, e talvez possibilite até mesmo a regeneração das conexões perdidas no camundongo.

Atualmente, a Memory Pharmaceuticals e outras empresas que desenvolvem medicamentos para combater a perda de memória estão tentando lidar com ambos os distúrbios. Na verdade, muitas companhias ampliaram sua base desde que foram fundadas e agora estão desenvolvendo drogas não apenas para a perda de memória relacionada à idade e o mal de Alzheimer, mas também para uma variedade de problemas de memória que acompanham outros distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Um deles é a depressão, que nas suas formas mais severas está associada a uma perda de memória muito significativa. Outro é a esquizofrenia, caracterizada por uma falha no funcionamento da memória e nas funções executivas, como ordenar uma sequência de eventos ou estabelecer prioridades.

A Memory Pharmaceuticals, hoje sediada em Montvale, Nova Jersey, tornou-se uma empresa de capital aberto em 2004. Ela desenvolveu quatro novas famílias de drogas para a perda de memória relacionada à idade que são substancialmente melhores do que as fórmulas produzidas em série que meus colegas e eu havíamos usado em Columbia para nossos experimentos. Alguns desses remédios melhoram a memória de um rato numa tarefa nova durante meses!

A era da biotecnologia mostra-se extremamente promissora em relação ao desenvolvimento de novas drogas para tratar as pessoas que sofrem de doenças mentais. Dentro de uma década, talvez venhamos a descobrir que nosso entendimento dos mecanismos moleculares subjacentes à formação da memória levou a avanços terapêuticos que dificilmente poderíamos imaginar na década de 1990. As implicações terapêuticas dessas drogas são óbvias. Menos óbvios são os efeitos que a indústria biotecnológica terá na nova ciência da mente e na vida acadêmica. Não somente os pesquisadores acadêmicos participam dos conselhos consultivos, mas alguns dos melhores cientistas estão deixando empregos excelentes nas universidades para assumir o que eles consideram empregos melhores ainda em biotecnologia. Richard Scheller, o extraordinário biólogo molecular que trabalhou com Richard Axel e comigo durante seu pós-doutorado quando estávamos iniciando nossos esforços para aplicar a biologia molecular ao sistema nervoso, deixou Stanford e o Howard Hughes Medical Institute para tornar-se vice-presidente da área de pesquisa na Genentech. Ele foi seguido logo depois por Marc Tessier-Lavigne, conceituado neurobiólogo do desenvolvimento de Stanford. Corey Goodman, um dos mais importantes estudiosos do desenvolvimento do sistema nervoso da *Drosophila*, deixou a Universidade da Califórnia, em Berkeley, para dirigir sua própria empresa, a Renovis. A lista não para por aqui.

A indústria da biotecnologia representa hoje um caminho paralelo na carreira dos cientistas jovens e também daqueles mais maduros. Uma vez que nas melhores empresas o padrão de qualidade da pesquisa científica é muito

alto, é provável que os cientistas passem a se movimentar livremente entre a ciência acadêmica e a indústria da biotecnologia.

Ao mesmo tempo que o surgimento da Memory Pharmaceuticals e de outras empresas de biotecnologia alimentou a esperança de aliviar a perda de memória e abriu novos caminhos na carreira de cientistas que trabalham com o cérebro, ele também suscitou o problema ético da melhoria do desempenho cognitivo. É recomendável aumentar a memória nas pessoas normais? Seria desejável que os jovens que podem pagar por essas drogas capazes de aumentar a memória usassem esse tipo de medicamento antes de se submeter aos exames para entrar na faculdade? Há todo um leque de opiniões a respeito dessas questões, mas minha posição é que as pessoas jovens e *saudáveis* são capazes de estudar e de aprender sem o auxílio de substâncias químicas para intensificar a memória (alunos com distúrbios de aprendizagem talvez sejam um caso diferente). Para aqueles capazes de aprender, estudar é, sem sombra de dúvida, a maneira mais eficiente de melhorar o desempenho cognitivo.

Num sentido mais amplo, essas questões levantam problemas éticos análogos àqueles levantados em relação à clonagem de genes e à biologia da célula-tronco. A comunidade biológica tem desenvolvido pesquisas que, em razão das questões éticas que elas levantam, têm encontrado oposição por parte de pessoas honestas e bem informadas.

Como fazer para combinar os avanços na ciência com uma discussão adequada das suas implicações éticas? Aqui, dois problemas convergem. O primeiro diz respeito à pesquisa científica. A liberdade de realizar pesquisas é como a liberdade de opinião, de maneira que dentro de certos limites bastante amplos uma sociedade democrática deveria resguardar a liberdade dos cientistas de fazer pesquisas no que quer que eles considerem apropriado. Se nós, nos Estados Unidos, proibirmos a pesquisa numa determinada área da ciência, podemos estar certos de que ela será desenvolvida em outro lugar, talvez mesmo numa parte do mundo onde a vida humana não é tão valorizada ou considerada quanto é aqui. O segundo problema é o de se avaliar o modo como uma descoberta científica deve ser usada, caso ela deva. Essa avaliação não deve ser deixada nas mãos dos cientistas, uma vez que ela afeta a sociedade como um todo. Os cientistas podem contribuir para as discussões sobre o modo de utilização dos produtos da ciência, mas as decisões finais exigem a participação dos pensadores da ética, dos advogados, dos grupos de defesa dos direitos dos pacientes e da Igreja, além dos próprios cientistas.

A ética, um sub-ramo da filosofia, tem se ocupado historicamente das questões morais do gênero humano. A biotecnologia deu origem ao campo especializado da bioética, que trata das implicações sociais e morais da pesquisa biológica e médica. Para abordar as questões particulares originadas pela nova ciência da mente, William Safire, colunista do *The New York Times* e presidente

da Dana Foundation, um grupo de interesse público cujo propósito é familiarizar o público em geral com a importância da neurociência, incentivou a instituição, em 2002, a estimular estudos no campo da neuroética. Para dar início ao processo, Safire patrocinou um simpósio intitulado “Neuroética: mapeamento do campo”. Esse simpósio reuniu cientistas, filósofos, advogados e representantes da Igreja para discutir de que modo a nova ciência da mente afeta assuntos que vão desde a responsabilidade pessoal e o livre-arbítrio até a imputabilidade legal de pessoas que sofrem de doença mental e as implicações, para o indivíduo e a sociedade, dos novos métodos farmacológicos de tratamento.

Para tratar das questões relativas à melhoria do desenvolvimento cognitivo, associei-me, em 2004, a Martha Farah, da Universidade da Pensilvânia, Judy Illes, do Center for Biomedical Ethics da Universidade Stanford, Robin Cook-Deegan, do Center for Genome Ethics, Law and Policy da Universidade Duke, e a diversos outros especialistas. Publicamos nossa declaração na *Nature Reviews Neuroscience* sob a forma de uma revisão crítica intitulada “Neurocognitive enhancement: What can we do and what should we do?” [Melhoria neurocognitiva: O que podemos e o que devemos fazer?].

A DANA Foundation mantém permanentemente aberta a discussão de questões neuroéticas. Como Steven Hyman, o diretor da Universidade Harvard, declarou numa publicação recente da fundação, “temas [...] que vão desde a privacidade do cérebro até a melhora do humor e da memória deveriam ser submetidos a vigorosas discussões, para que, idealmente, essas discussões possam amadurecer antes que os avanços permanentes da ciência obriguem a sociedade a responder a eles”.

## 25. Ratos, homens e doenças mentais

Do mesmo modo como meus estudos da memória explícita na década de 1990 me levaram de volta a questões que tinham suscitado meu interesse pela psicanálise durante a faculdade, a possibilidade de estudar a perda de memória relacionada à idade nos camundongos, no começo do novo milênio, me atraiu irresistivelmente para os problemas que haviam me fascinado durante minha residência em psiquiatria. Essa fascinação renovada pelas doenças mentais resultou de diversos fatores.

Primeiro, minha pesquisa sobre a memória progredira até um ponto que me permitia começar a lidar com problemas relativos às formas complexas de memória e ao papel da atenção seletiva na memória, o que me estimulava a tentar desenvolver outros modelos animais da doença mental. Fiquei ainda mais interessado pela descoberta de que algumas formas de doenças mentais, como o transtorno de estresse pós-traumático, a esquizofrenia e a depressão, são acompanhadas de um ou outro tipo de déficit de memória. À medida que minha compreensão da biologia molecular da memória se aprofundou e pude ver o quanto os modelos da perda da memória relacionada à idade nos camundongos tinham se revelado instrutivos, pude pensar sobre o papel da disfunção da memória em outras formas de doenças mentais e até mesmo na biologia do bem-estar mental.

Segundo, a psiquiatria sofrera uma importante aproximação à biologia no curso da minha carreira. Na década de 1960, durante minha residência no Massachusetts Mental Health Center, a maioria dos psiquiatras considerava que as determinações sociais do comportamento eram completamente independentes das determinações biológicas, e que cada tipo de determinante atuava em aspectos diferentes da mente. As doenças psiquiátricas eram classificadas em dois grupos maiores - as doenças orgânicas e as doenças funcionais - com base nas diferenças que se presumia em relação à sua origem. Essa classificação, que datava do século XIX, resultou dos estudos *post-mortem* dos cérebros dos pacientes com distúrbios mentais.

Os métodos disponíveis para examinar o cérebro naquela época eram demasiadamente limitados para possibilitar a detecção de mudanças anômicas. Consequentemente, apenas as doenças mentais que resultavam numa perda significativa de células nervosas e de tecido cerebral, como o mal de Alzheimer, a doença de Huntington e o alcoolismo crônico, eram classificadas como orgânicas. A esquizofrenia, as várias formas de depressão e os estados ansiosos não produziam perda de células nervosas ou outras mudanças óbvias na anatomia do cérebro e, desse modo, eram classificadas como funcionais. Quase sempre um estigma social especial recaía sobre as

chamadas doenças mentais funcionais, porque se dizia que, nesse caso, “estava tudo na mente do paciente”. Essa ideia era acompanhada pela sugestão de que a doença poderia ter sido colocada na mente do paciente por seus pais.

Já não pensamos mais que apenas certas doenças afetam os estados mentais através de mudanças biológicas no cérebro. Na verdade, o princípio subjacente à nova ciência da mente é o de que *todos* os processos mentais são biológicos - todos eles dependem das moléculas orgânicas e dos processos celulares que ocorrem literalmente “na nossa cabeça”. Portanto, todo distúrbio ou alteração desses processos tem necessariamente uma base biológica.

Finalmente, fui convidado em 2001 a escrever um artigo para o *Journal of the American Medical Association* sobre as contribuições da biologia molecular para a neurologia e a psiquiatria, em coautoria com Max Cowan, um amigo de longa data que foi vice-presidente e diretor científico do Howard Hughes Medical Institute. Ao escrever o artigo, fiquei perplexo com a maneira radical como a genética molecular e os modelos animais das doenças haviam transformado a neurologia, mas não a psiquiatria. Isso fez com que eu me perguntasse por que a biologia molecular não havia tido um efeito transformador similar na psiquiatria.

A razão fundamental é que as doenças neurológicas e as doenças psiquiátricas diferem em vários aspectos importantes. A neurologia, desde muito, apoia-se no conhecimento da localização de doenças específicas no cérebro. As doenças que fazem parte do interesse central dessa disciplina - os acidentes vasculares cerebrais, os tumores cerebrais e as doenças degenerativas do cérebro - produzem danos estruturais claramente discerníveis. Os estudos dessas doenças nos ensinaram que, em neurologia, a localização é um ponto-chave. Já faz quase um século que sabemos que a doença de Huntington é um distúrbio do núcleo caudado do cérebro, que a doença de Parkinson é um distúrbio da substância negra e que a esclerose lateral amiotrófica (ela) é um distúrbio dos neurônios motores. Sabemos que cada uma dessas doenças produz perturbações específicas do movimento porque cada uma delas envolve um componente diferente do sistema motor.

Além do mais, descobriu-se que uma série de doenças neurológicas comuns, como a doença de Huntington, a forma X frágil de deficiência mental, algumas formas de ela e a doença de Alzheimer de início precoce são herdadas de maneira relativamente direta, o que implica que cada uma dessas doenças é causada por um único gene defeituoso. A identificação dos genes que produzem essas doenças foi relativamente fácil. Uma vez que se identifique uma mutação, podemos fazer com que esse gene mutante se expresse em camundongos e moscas e, assim, descobrir de que modo o gene dá origem à doença.

Como resultado do conhecimento da localização anatômica, da identidade e do mecanismo de ação dos genes específicos, os médicos já não diagnosticam

as doenças neurológicas com base somente nos sintomas comportamentais. Desde a década de 1990, além de examinar seus pacientes nos consultórios, os médicos podem solicitar testes para a disfunção de genes, proteínas e componentes neuronais específicos, e podem recorrer a exames de neuroimagem para ver de que modo regiões específicas foram afetadas por uma doença.

Encontrar as causas das doenças mentais é uma tarefa muito mais difícil do que localizar lesões estruturais no cérebro. Um século de estudos *post-mortem* dos cérebros de pessoas com tais distúrbios não conseguiu revelar as lesões localizadas e claras presentes nas doenças neurológicas. Além disso, as doenças psiquiátricas são perturbações das funções mentais superiores. Os estados de ansiedade e as diversas formas de depressão são distúrbios da emoção, ao passo que a esquizofrenia é um transtorno do pensamento. A emoção e o pensamento são processos mentais complexos mediados por circuitarias neuronais complexas. Até uma época bastante recente, pouco se sabia sobre os circuitos nervosos envolvidos no pensamento e na emoção normais.

Além disso, embora a maior parte das doenças mentais tenha um componente genético importante, elas não têm padrões hereditários diretos, porque não são causadas pelas mutações de um único gene. Desse modo, não existe um único gene para a esquizofrenia, assim como não existe um único gene para os transtornos de ansiedade, para a depressão ou para a maioria das doenças mentais. Pelo contrário, os componentes genéticos dessas doenças provêm da interação de diversos genes com o ambiente. Cada gene exerce um efeito relativamente pequeno, mas juntos eles criam uma predisposição genética - um potencial - para uma doença. Quase todas as enfermidades psiquiátricas são causadas por uma combinação entre essas predisposições genéticas e alguns fatores adicionais, ambientais. Por exemplo, gêmeos idênticos têm genes idênticos. Se um tiver a doença de Huntington, o outro também terá. Mas, se um dos gêmeos tiver esquizofrenia, o outro terá apenas 50% de probabilidade de desenvolver a doença. Para desencadear a esquizofrenia, é necessária a presença de alguns outros fatores, não genéticos, no início da vida, como uma infecção intrauterina, desnutrição, estresse ou o esperma de um pai de idade avançada. Em razão dessa complexidade no padrão de hereditariedade, ainda não conseguimos identificar a maioria dos genes envolvidos nas principais doenças mentais.

Ao deixar o estudo da memória implícita na *Aplysia* para investigar a memória explícita e a representação interna do espaço no camundongo, eu havia mudado de um domínio relativamente simples para outro muito mais complexo, que encerrava numerosas questões de enorme importância para o comportamento humano, mas contava com poucas descobertas sólidas. Ao tentar explorar os modelos animais das doenças mentais, estava dando um passo



na direção da incerteza. Além disso, enquanto eu fora um dos pioneiros no estudo da memória implícita na *Aplysia* e começara a estudar a memória explícita no camundongo num momento intermediário interessante, era um retardatário na biologia das doenças mentais. Muitas outras pessoas haviam trabalhado com modelos animais das doenças mentais antes de mim.

A falta de conhecimentos acerca da anatomia, da genética e da circuitaria neuronal envolvida nas doenças mentais tornava difícil a produção de um modelo animal dessas doenças. A única exceção clara, e aquela em que me concentrei inicialmente, eram os estados de ansiedade. É difícil saber se um camundongo está sofrendo de esquizofrenia e se ele está delirando ou alucinando. É igualmente difícil reconhecer um camundongo que esteja psicoticamente deprimido. Mas todo animal com um sistema nervoso central bem desenvolvido - de lesmas a camundongos, macacos e seres humanos - é capaz de sentir medo ou de manifestar ansiedade. Além do mais, o medo tem traços característicos, facilmente reconhecíveis em cada um desses animais. Desse modo, além de ser possível afirmar que os animais experimentam o medo, somos também capazes de saber quando eles manifestam ansiedade. Somos capazes, por assim dizer, de ler seus pensamentos. Essa ideia foi proposta pela primeira vez por Charles Darwin, em seu estudo clássico de 1872, *A expressão das emoções no homem e nos animais*.

O fato biológico central reconhecido por Darwin, e que facilitou o desenvolvimento dos modelos animais dos estados de ansiedade, é que a ansiedade - o medo em si - é uma resposta universal, instintiva, a uma ameaça ao corpo ou ao status social de um animal e é, portanto, crucial para sua sobrevivência. A ansiedade sinaliza um perigo potencial, que exige uma resposta adaptativa. Como mostrou Freud, a ansiedade normal contribui para o domínio de situações difíceis e, desse modo, para o crescimento pessoal. Existem duas formas principais de ansiedade normal: a ansiedade instintiva (medo inato ou instintivo), que é inerente ao organismo e fica sob controle genético rígido, e a ansiedade aprendida (medo aprendido), em relação à qual um organismo pode se mostrar geneticamente predisposto, mas que é essencialmente adquirida por meio da experiência. Como vimos anteriormente, a ansiedade instintiva pode facilmente associar-se a um estímulo neutro como efeito da aprendizagem. Uma vez que toda capacidade que aumenta a sobrevivência tende a ser conservada pela evolução, tanto o medo instintivo como o medo aprendido são conservados por todo o reino animal (figura 1).



*Figura 1. Respostas defensivas ao medo que foram conservadas pela evolução.*

Ambas as formas de medo podem sofrer perturbações. A ansiedade instintiva é patológica quando ela é excessiva e persistente o bastante para paralisar a ação. A ansiedade aprendida é patológica quando ela é provocada por eventos que não apresentam nenhuma ameaça real, como ocorre quando um estímulo neutro fica associado, no cérebro, com a ansiedade instintiva. Os estados de ansiedade me interessaram particularmente pelo fato de que constituem decididamente a mais comum das doenças mentais: em algum momento da vida, 10% a 30% das pessoas na população em geral sofrem desses transtornos!

Estudando o medo instintivo e o medo aprendido em humanos e em animais experimentais, fizemos muitas descobertas tanto em relação aos mecanismos comportamentais quanto em relação aos mecanismos biológicos do medo instintivo e do medo aprendido nas pessoas. Uma das primeiras descobertas relativas aos mecanismos comportamentais do medo foi estimulada pelas teorias de Freud e do filósofo americano William James, que compreenderam que o medo tem componentes conscientes e inconscientes. O que não era claro era o modo como esses dois componentes interagem.

Tradicionalmente, pensava-se que nas pessoas o medo começava com a percepção consciente de um acontecimento importante, como ver a própria casa pegando fogo. Esse reconhecimento produziria no córtex cerebral uma experiência emocional - o medo -, que então dispararia sinais para o coração, os vasos sanguíneos, as glândulas suprarrenais e as glândulas sudoríparas, que mobilizam o corpo em preparação para a defesa ou a fuga. Assim, de acordo com essa visão, um evento consciente de caráter emocional desencadearia as respostas defensivas no corpo, que são inconscientes, reflexas e autônomas.

James rejeitou essa visão. Num artigo que se tornou referência, publicado em 1884 e intitulado “What is an emotion?” [O que é uma emoção?], ele propôs que a experiência cognitiva da emoção é secundária à sua expressão fisiológica. James sugeriu que, quando encontramos uma situação potencialmente perigosa - por exemplo, um urso bem no meio do nosso caminho -, nossa avaliação da ferocidade do urso não gera um estado emocional experimentado conscientemente. Não experimentamos o medo até que tenhamos fugido do urso. Primeiro agimos instintivamente e depois invocamos a cognição para explicar as mudanças no corpo associadas àquela ação.

Com base nessa ideia, James e o psicólogo dinamarquês Cari Lange propuseram que a experiência consciente da emoção ocorre somente *depois* que o córtex recebeu sinais sobre as mudanças em nosso estado fisiológico. Em outras palavras, os sentimentos conscientes são precedidos por certas mudanças fisiológicas inconscientes - um aumento ou uma diminuição na pressão sanguínea, na frequência cardíaca e na tensão muscular. Assim, quando vemos um incêndio, sentimos medo porque nosso córtex recebe sinais sobre nosso coração batendo disparado, o tremor nos joelhos e o suor nas mãos. James afirmou: “Sentimo-nos tristes porque choramos, furiosos porque atacamos, atemorizados porque trememos, em vez de chorarmos, atacarmos e tremermos porque nos sentimos tristes, furiosos ou atemorizados, respectivamente”. De acordo com essa visão, as emoções são respostas cognitivas às informações provenientes dos estados corporais, que são mediadas em grande parte pelo sistema nervoso autônomo. Nossa experiência cotidiana confirma que a informação do corpo contribui para a experiência emocional.

Evidências experimentais logo vieram dar sustentação a alguns aspectos da teoria de James e Lange. Por exemplo, emoções objetivamente discerníveis estão correlacionadas a padrões específicos de respostas autônomas, endócrinas e voluntárias. Além disso, as pessoas cuja medula espinhal foi acidentalmente rompida, interrompendo o feedback do sistema nervoso autônomo em regiões do corpo abaixo do local lesionado, parecem experimentar emoções menos intensas.

Com o tempo, no entanto, ficou claro que a teoria de James e Lange explica apenas um aspecto do comportamento emocional. Se o feedback fisiológico fosse o único fator controlador, as emoções não deveriam durar mais tempo que as mudanças fisiológicas. Entretanto, os sentimentos - os pensamentos e as ações em resposta às emoções - podem ser sustentados durante um longo período depois que uma ameaça tenha cessado. Inversamente, alguns sentimentos se originam muito mais rápido do que as mudanças no corpo.

Assim, pode haver mais coisas em jogo nas emoções do que a interpretação do feedback das mudanças fisiológicas corporais.

Uma importante modificação da visão de James e Lange foi proposta pelo

neurologista António Damásio, que argumenta que a experiência da emoção é essencialmente uma representação de ordem superior das reações corporais e que essa representação pode ser estável e persistente. Como resultado do trabalho de Damásio, estamos a caminho de um consenso em relação ao modo como as emoções são produzidas. Acredita-se que o primeiro passo seja a avaliação inconsciente, implícita, de um estímulo, seguida de respostas fisiológicas, e, finalmente, da experiência consciente que pode ou não persistir.

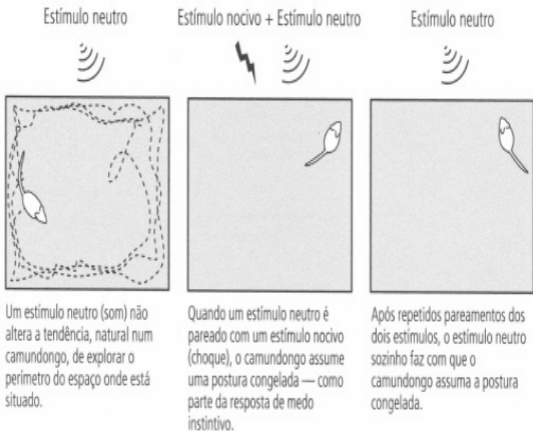
Para determinar diretamente o grau em que a experiência inicial da emoção depende de processos conscientes ou inconscientes, os cientistas tiveram que estudar a representação interna da emoção com as mesmas ferramentas celulares e moleculares usadas para estudar os processos cognitivos conscientes e inconscientes. Eles fizeram isso combinando o estudo de modelos animais e o estudo de seres humanos. Em consequência disso, os caminhos neurais da emoção foram identificados com alguma precisão nas duas últimas décadas. O componente inconsciente da emoção, que foi identificado sobretudo por meio dos modelos animais, envolve a operação do sistema nervoso autônomo e do hipotálamo, que fazem sua regulação. O componente consciente da emoção, estudado nos seres humanos, envolve as funções avaliativas do córtex cerebral, que são executadas pelo córtex cingulado. A amígdala, um grupo de núcleos aglomerados situado na profundidade dos hemisférios cerebrais, tem um papel central em relação a ambos os componentes. Acredita-se que a amígdala coordena a experiência consciente de sentir e a expressão corporal da emoção, particularmente do medo.

Estudos de seres humanos e de roedores constataram que os sistemas neurais que armazenam as memórias inconscientes, implícitas e emocionalmente carregadas são diferentes daqueles que geram a memória de estados emocionais conscientes e explícitos. As lesões na amígdala, envolvida na lembrança do medo, alteram a capacidade de um estímulo emocionalmente carregado de provocar uma resposta emocional. Em contraste com isso, as lesões no hipocampo, envolvido na memória consciente, interferem na capacidade de recordar o contexto em que o estímulo ocorreu. Desse modo, os sistemas cognitivos conscientes nos dão uma escolha de ação, mas os mecanismos de avaliação emocionais inconscientes limitam essas opções a algumas poucas alternativas apropriadas à situação. Um aspecto interessante dessa visão é que ela alinha o estudo da emoção aos estudos do armazenamento da memória. Hoje, está demonstrado que a recordação inconsciente da memória emocional envolve o armazenamento da memória implícita, ao passo que a recordação consciente do estado emocional envolve o armazenamento da memória explícita e, portanto, requer a participação do hipocampo.

Uma característica surpreendente do medo é que ele pode se associar rapidamente com estímulos neutros por meio da aprendizagem. Uma vez que

isso ocorra, os estímulos neutros podem funcionar como disparadores poderosos das memórias emocionais de longo prazo nas pessoas. Essa forma de medo aprendido é um componente-chave do transtorno de estresse pós-traumático, assim como das fobias sociais, agorafobias (medo de espaços abertos) e medo do palco. No medo do palco e em outras formas de ansiedade antecipatória, um acontecimento futuro (apresentar-se no palco, por exemplo) é associado à expectativa de que algo vá sair errado (esquecer as próprias falas). O transtorno de estresse pós-traumático ocorre em seguida a um acontecimento extremamente violento, como uma luta que coloca a vida em risco, tortura física, estupro, maus-tratos ou desastres naturais. Ele se manifesta por meio de episódios recorrentes de medo, quase sempre desencadeados por estímulos que lembram o trauma inicial. Um dos traços notáveis desse distúrbio, e do medo aprendido de uma forma geral, é que a memória da experiência traumática permanece poderosa durante décadas e é prontamente reativada por uma variedade de circunstâncias aflitivas. Com efeito, após uma única exposição à ameaça, a amígdala pode reter a lembrança daquela ameaça durante toda a vida de um organismo. Como isso se produz?

Meu ingresso nos estudos sobre o medo aprendido no camundongo foi, de certo modo, uma extensão natural do meu trabalho com a *Aplysia*. Nela, o condicionamento clássico do medo ensina um animal a associar dois estímulos: um que é neutro (um leve estímulo tátil no sifão) e outro que é forte o suficiente para produzir o medo instintivo (um choque na cauda). Da mesma forma que o choque na cauda da *Aplysia*, um choque elétrico aplicado nas patas de um camundongo desencadeia uma resposta de medo instintivo - a fuga, a postura agachada e o congelamento. O estímulo neutro para os camundongos, um tom simples de campainha, não produz essa resposta. Quando a campainha e o choque são pareados repetidamente, entretanto, o animal aprende a associar os dois. Ele aprende que o som da campainha antecipa o choque. Como resultado, o som da campainha passa a induzir a resposta de medo (figura 2).

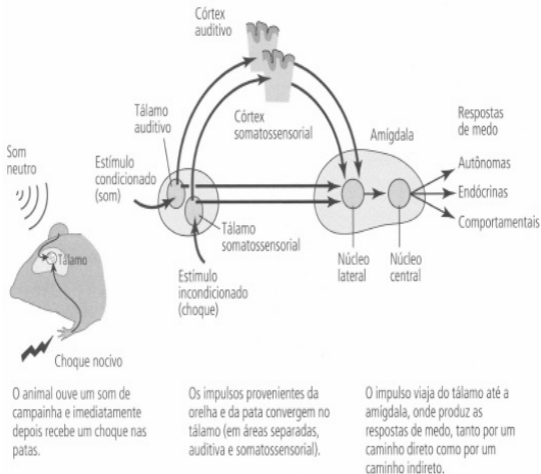


*Figura 2. Produzindo o medo aprendido em camundongos.*

Embora a circuitaria neuronal do medo aprendido no camundongo seja muito mais complicada do que a da *Aplysia*, já se sabe muita coisa sobre ela, graças aos estudos de Joseph LeDoux, da Universidade de Nova York, e de Michael Davis, atualmente na Universidade Emory. Eles descobriram que nos roedores, assim como nos seres humanos, tanto o medo inato como o medo adquirido recrutam um circuito neural centrado na amígdala. Além disso, descreveram o modo como as informações provenientes do estímulo condicionado e do estímulo incondicionado alcançam a amígdala e o modo como ela inicia uma resposta de medo.

Quando o som de uma campainha é pareado com um choque aplicado às patas do animal, a informação sobre o som e o choque são inicialmente transportadas por caminhos diferentes. O som, que é o estímulo condicionado, ativa os neurônios sensoriais na cóclea, o órgão na orelha interna que recebe o som. Esses neurônios sensoriais enviam seus axônios para um agrupamento de neurônios no tálamo que está envolvido na audição. Os neurônios no tálamo formam dois caminhos: um caminho direto que vai até o núcleo lateral da amígdala sem entrar em contato com o córtex, e um caminho indireto que vai

primeiramente até o córtex auditivo e depois até o núcleo lateral (figura 3). Ambos os caminhos auditivos terminam em conexões sinápticas com os neurônios piramidais, o principal tipo de célula nervosa no núcleo lateral.



*Figura 3. Os caminhos neurais do medo aprendido.*

A informação sobre a dor proveniente do estímulo incondicionado, o choque aplicado às patas, ativa caminhos que terminam num agrupamento diferente de neurônios no tálamo, um agrupamento que processa os estímulos dolorosos. Esses neurônios no tálamo também formam caminhos diretos e indiretos que chegam às células piramidais do núcleo lateral. Nesse caso, o caminho indireto atravessa todo o córtex somatossensorial.

A existência de caminhos separados - um que atravessa o córtex e outro que se desvia dele completamente - forneceu indicações diretas de que a avaliação inconsciente de um estímulo amedrontador precede a avaliação consciente, cortical, do medo, como a teoria de James e Lange havia previsto. Ao ativar o caminho direto, rápido, que não passa pelo córtex, um estímulo amedrontador pode fazer nosso coração disparar e as palmas das mãos transpirarem antes de

percebermos conscientemente, por meio do caminho lento, que um revólver disparou na nossa vizinhança.

Além de servir como um ponto de convergência para a informação sobre o estímulo condicionado (som) e o estímulo incondicionado (choque), o núcleo lateral da amígdala mobiliza respostas adaptativas por intermédio das conexões que ele forma com o hipotálamo e o córtex cingulado. O hipotálamo é essencial para a expressão corporal do medo, disparando a resposta de luta ou fuga (um aumento na frequência cardíaca, a transpiração, o ressecamento da boca e a tensão muscular). O córtex cingulado está envolvido na avaliação consciente do medo.

De que modo, então, o medo aprendido opera no caso do camundongo? Ele produz mudanças na força sináptica dos caminhos neurais afetados pelo estímulo condicionado, como acontece na *Aplysia*? Para abordar essa questão, alguns cientistas, incluindo meus colegas e eu mesmo, estudaram cortes da amígdala do camundongo. Estudos anteriores haviam mostrado que tanto os caminhos diretos quanto os indiretos, quando estimulados numa frequência elétrica semelhante à empregada por Bliss e Lomo no hipocampo, são fortalecidos por meio de uma variante da potencialização de longo prazo. Nossos estudos bioquímicos dessa variante mostraram que, embora ela seja um pouco diferente da sua contraparte no hipocampo, é quase idêntica à facilitação de longo prazo que contribui para a sensibilização e o condicionamento clássico (duas formas de medo aprendido) na *Aplysia*. Ambas têm um caminho de sinalização molecular que inclui o AMP cíclico, a proteína quinase A e o gene regulatório *creb*. Essas descobertas ilustram uma vez mais que a facilitação de longo prazo e as diversas formas de potencialização de longo prazo fazem parte de uma família de processos moleculares capazes de fortalecer as conexões sinápticas por longos períodos de tempo.

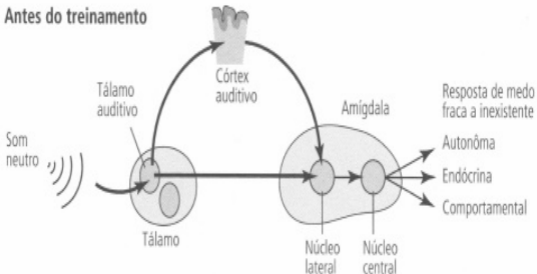
Em 2002, Michael Rogan, que tinha trabalhado com LeDoux anteriormente, tornou-se meu colaborador e mudamos o foco de nosso estudo de fatias do cérebro do camundongo para os animais intactos. Examinamos a resposta dos neurônios na amígdala a um estímulo sonoro e descobrimos, de maneira semelhante ao que Rogan e LeDoux haviam observado antes no rato, que o medo aprendido intensifica essa resposta (figura 4). Esse fenômeno se assemelhava à potencialização de longo prazo que havíamos visto nas fatias da amígdala. Nosso colaborador Vadim Bolshakov, de Harvard, concluiu então que, se o medo aprendido fortalece as sinapses na amígdala de um camundongo intacto, a estimulação elétrica de fatias da amígdala do mesmo camundongo não deveria continuar a produzir fortalecimento sináptico. Foi exatamente o que constatamos. Pudemos compreender, assim, que na amígdala de um animal vivo a aprendizagem atua nos mesmos lugares e também de um modo semelhante à ação dos estímulos elétricos nas fatias da amígdala.



Fizemos uso, então, de um teste comportamental bem conhecido para o medo aprendido. Colocamos um camundongo numa caixa grande e iluminada. O camundongo é um animal noturno e teme a luminosidade forte, de modo que ele normalmente se movimenta ao longo das paredes laterais da caixa, fazendo apenas incursões ocasionais em direção ao centro. Esse comportamento de proteção é uma acomodação entre a necessidade do animal de evitar os predadores e sua necessidade de explorar o meio ambiente. Quando apresentávamos um som, o camundongo continuava a correr ao longo das paredes laterais da caixa como se nada tivesse acontecido. Mas, quando introduzíamos repetidamente um choque elétrico em seguida ao som, o animal aprendia a associar o som ao choque. Então, ao ouvir o som, ele já não se movia ao longo das laterais ou em direção ao centro da caixa; em vez disso, permanecia agachado num dos cantos, geralmente numa posição congelada (figura 2).

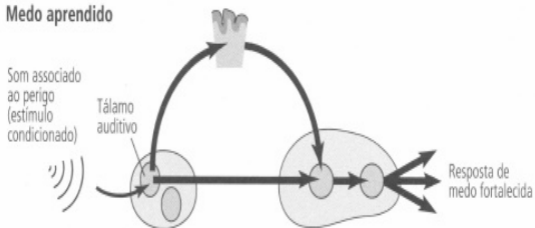
Munidos desse entendimento da anatomia e da fisiologia do medo aprendido, sentimo-nos encorajados a explorar sua base molecular. Com a colaboração de Gleb Shumyatsky, um estudante de pós-doutorado, comecei a procurar pelos genes que poderiam estar expressos somente no núcleo lateral da amígdala, a região que vínhamos estudando. Descobrimos que as células piramidais expressam um gene que codifica um neurotransmissor peptídeo chamado peptídeo liberador de gastrina. As células piramidais utilizam esse peptídeo como um transmissor excitatório, juntamente com o glutamato, liberando-o de seus terminais pré-sinápticos em direção às células-alvo no núcleo lateral. Verificamos em seguida que as células-alvo são uma população especial de interneurônios inibitórios que contêm receptores para o peptídeo liberador de gastrina. Como todos os interneurônios inibitórios no núcleo lateral, essas células-alvo liberam o transmissor GABA. As células-alvo então se conectam novamente com as células piramidais e, quando ativas, liberam gaba para inibir as células piramidais.

## Antes do treinamento



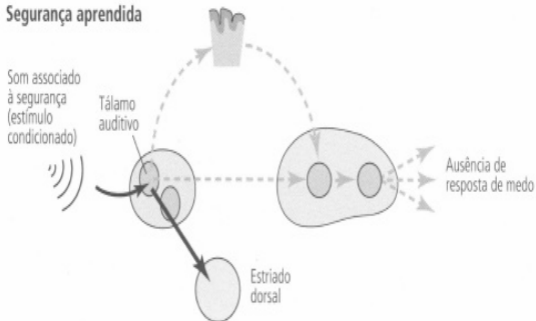
A informação que chega à amígdala, proveniente do tálamo auditivo, é normal.

## Medo aprendido



A informação recebida do tálamo auditivo é intensificada.

## Segurança aprendida



A informação recebida do tálamo auditivo é deprimida e o estriado dorsal, associado a um estado de bem-estar, é ativado.

*Figura 4. Modificando os caminhos do medo por meio da aprendizagem.*

O circuito que traçamos é chamado de circuito de feedback negativo: um neurônio excita um interneurônio inibitório que então inibe o neurônio que o excitou no início do processo. Poderia esse circuito de feedback inibitório ter a finalidade de refrear o medo num organismo? Para descobrir, testamos um camundongo geneticamente modificado cujos receptores para o peptídeo liberador de gastrina haviam sido eliminados, interrompendo, dessa maneira, o circuito de feedback inibitório. Levantamos a hipótese de que a mudança resultante na direção de uma excitação maior levaria ao medo intensificado e descontrolado.

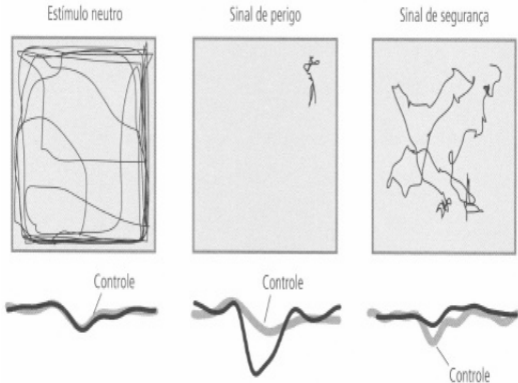
Em consonância com o que havíamos previsto, observamos uma enorme intensificação da potencialização de longo prazo no núcleo lateral e uma memória do medo significativamente intensificada e persistente. O efeito mostrou-se surpreendentemente específico em relação ao medo aprendido: os mesmos camundongos mutantes apresentaram medo inato normal em vários outros testes. Essa descoberta é coerente com a distinção fundamental entre medo aprendido e medo inato. Assim, uma abordagem combinada, celular e genética nos permitiu identificar um circuito neural que é importante para o controle do medo aprendido. A descoberta poderia levar ao desenvolvimento de drogas que contrabalançassem o medo aprendido associado a síndromes psiquiátricas como o transtorno de estresse pós-traumático e as fobias.

E quanto ao oposto do medo? E quanto às nossas sensações de segurança,

confiança e felicidade? Nesse contexto, não posso deixar de me lembrar da frase de abertura de *Anna Karenina*, o romance de Liev Tolstói sobre as consequências trágicas de um caso de amor inaceitável socialmente: “As famílias felizes parecem-se todas; as famílias infelizes são infelizes cada uma à sua maneira”. Tolstói sugere aqui, numa afirmação que tem mais força literária do que científica, que a ansiedade e a depressão podem assumir muitas formas, mas que as emoções positivas - a segurança, a confiança e a felicidade - têm traços comuns.

Com essa ideia em mente, Rogan e eu exploramos as características neurobiológicas da segurança aprendida, presumivelmente uma forma de felicidade. Fizemos o seguinte raciocínio. Quando um som é pareado com um choque, o animal aprende que o primeiro estímulo antecipa o segundo. Assim, se um som e um choque forem sempre apresentados separadamente, o animal aprenderá que o som não antecipa o choque, e que, em vez disso, antecipa a segurança. Quando fizemos esse experimento, constatamos exatamente o que havíamos previsto: quando um camundongo que havia recebido choques e estímulos sonoros separadamente ouvia o som num novo ambiente, ele parava de agir de maneira defensiva. Ele se dirigia à região central de um campo aberto como se estivesse muito à vontade, sem demonstrar sinal algum de medo (figura 5). Quando examinamos o núcleo lateral de camundongos que tinham sido treinados para a segurança aprendida, descobrimos o oposto de uma potencialização de longo prazo, a saber, uma depressão de longo prazo na resposta neural ao som, sugestiva de que o sinal enviado à amígdala fora radicalmente reduzido (figura 4).

## Teste em campo aberto



Antes do treinamento, um camundongo explora um espaço aberto movimentando-se ao longo das suas extremidades e, de vez em quando, atravessando rapidamente sua região central. A resposta eletrofisiológica do camundongo a um som é muito pequena e não difere da resposta de um camundongo controle.

Depois do treinamento para o medo aprendido, o camundongo fica paralisado em uma das extremidades do campo aberto. Sua resposta eletrofisiológica a um som neutro é muito maior do que a resposta de um camundongo controle que não foi treinado para temer o sinal.

Depois do treinamento para a segurança aprendida, um camundongo se move pelo campo aberto muito mais livremente do que antes. Sua resposta eletrofisiológica a um som neutro é mais fraca do que a resposta do animal controle.

*Figura 5. Efeitos dos sinais de perigo e de segurança no medo aprendido e na segurança aprendida.*

Perguntamo-nos em seguida se o treinamento para a segurança origina uma verdadeira sensação de segurança, uma sensação real de autoconfiança, ou se ele simplesmente diminui os parâmetros de referência em relação ao medo que estão sempre presentes em todos nós. Para distinguir entre essas duas possibilidades, fizemos registros a partir do estriado, uma área do cérebro

normalmente relacionada ao reforço positivo e ao sentimento de bem-estar. (Essa é a área ativada pela cocaína e outras drogas aditivas, que sequestram o sistema neural reforçador positivo e induzem a pessoa a utilizar a droga com maior frequência.) Descobrimos que a atividade neural no estriado que se segue à apresentação do som não é alterada quando o animal é treinado a sentir medo - isto é, quando ele aprende a associar o som com um choque. Mas, quando um animal aprende a associar o som com a segurança, a resposta no estriado é radicalmente intensificada, o que se faz acompanhar da sensação positiva de sentir-se seguro.

Nossos estudos da segurança aprendida permitiram uma nova visão tanto das sensações positivas de felicidade e segurança quanto das sensações negativas de ansiedade e medo. Eles apontam para um segundo sistema alojado nas profundezas do cérebro que está envolvido nas emoções positivas. Na verdade, tanto os neurônios no tálamo que respondem ao estímulo auditivo quanto os neurônios no núcleo lateral da amígdala enviam conexões ao estriado para transmitir informações sobre satisfação e segurança. O estriado conecta-se a muitas áreas, incluindo o córtex pré-frontal, que inibe a amígdala. Assim, é concebível que, ao intensificar o sinal no estriado, a segurança aprendida não apenas acentue as sensações de segurança e confiança, mas também reduza o medo ao inibir a amígdala.

Como se pode deduzir desses estudos, talvez estejamos entrando numa era em que a biologia molecular da cognição e da emoção pode abrir caminhos para aumentar a sensação de segurança e de autoestima das pessoas. Poderiam certos estados ansiosos, por exemplo, representar um defeito nos sinais neurais que normalmente transmitem uma sensação de segurança? Desde a década de 1960 existem medicações que aliviam certos estados ansiosos, mas essas drogas não se mostram benéficas para todos os transtornos de ansiedade, e algumas delas, como o Librium e o Valium, são aditivas e, portanto, necessitam ser monitoradas com extrema cautela. As terapias que fortalecem a atividade da circuitaria neural para a segurança e o bem-estar talvez possam fornecer um método mais eficaz para tratar os transtornos de ansiedade.

## 26. Um novo modo de tratar a doença mental

Podem os camundongos ser utilizados como modelos animais para investigar doenças que são ainda mais complexas, mais sérias e mais incapacitantes do que os transtornos de ansiedade? É possível utilizá-los para estudar a esquizofrenia, a doença mental mais persistente e devastadora do gênero humano e a que mais necessita de novos tratamentos?

Surpreendentemente, a esquizofrenia é uma doença relativamente comum. Atinge cerca de 1% da população mundial e parece afetar homens com uma frequência um pouco mais alta e de uma forma um pouco mais severa do que o faz com mulheres. Outros 2% a 3% da população geral têm transtorno de personalidade esquizotípica, frequentemente considerada como uma forma mais branda da doença porque os pacientes não manifestam comportamentos psicóticos.

A esquizofrenia é caracterizada por três tipos de sintomas: positivos, negativos e cognitivos. Os sintomas positivos, que têm a duração mínima de seis meses, são comportamentos estranhos ou mesmo bizarros e perturbações no funcionamento mental. Eles chamam mais a atenção durante os episódios psicóticos, as fases da doença em que os pacientes se mostram incapazes de interpretar a realidade corretamente. Durante esses episódios, os pacientes não conseguem examinar suas crenças e percepções de forma realista e compará-las ao que está realmente ocorrendo no mundo à sua volta. Os sinais distintivos dessa incapacidade de interpretar a realidade são os delírios (crenças aberrantes que se opõem aos fatos e não se deixam modificar pelas evidências de que são absurdas), alucinações (percepções que ocorrem na ausência de estímulos externos, como ouvir vozes comentando suas próprias ações) e pensamento ilógico (perda das conexões ou associações normais entre ideias, conhecida como afrouxamento das associações ou descarrilamento, que, nos casos severos, resulta em pensamentos e fala incoerentes).

Os sintomas negativos da esquizofrenia englobam a falta de certos comportamentos sociais e interpessoais normais, acompanhada de retraimento social, pobreza da fala e uma perda da habilidade de sentir e expressar emoções que é chamada de achatamento do afeto. Os sintomas cognitivos incluem diminuição da atenção e déficits numa forma de memória de curto prazo explícita conhecida como memória de trabalho, que é essencial para as funções executivas como organizar as atividades do dia e planejar e executar uma sequência de eventos. Os sintomas cognitivos são crônicos, persistindo mesmo durante os períodos não psicóticos, e é com esses aspectos da doença que é mais difícil lidar.

Entre um episódio psicótico e outro, os pacientes apresentam principalmente sintomas negativos e cognitivos: comportam-se de maneira excêntrica, isolam-se do convívio social e apresentam embotamento emocional, falta de interesse pelo contato social, fala empobrecida, tempo de atenção reduzido e falta de motivação.

A maioria das pessoas que pesquisam a esquizofrenia reconhecem já há



algum tempo que não é possível modelar todo o seu repertório de sintomas nos camundongos. Os sintomas positivos não podem ser modelados facilmente, uma vez que não sabemos como identificar delírios e alucinações em camundongos. É igualmente difícil modelar sintomas negativos. No entanto, seguindo os passos do trabalho pioneiro de Patricia Goldman-Rakic com macacos, desenvolvido na Universidade Yale, meus colegas Eleanor Simpson, Christoph Kellendonk e Jonathan Polan se propuseram a investigar se é possível utilizar camundongos como modelos animais para investigar a base molecular de alguns aspectos dos sintomas cognitivos da esquizofrenia. Acreditávamos que seria possível modelar um componente-chave dos sintomas cognitivos - a saber, o déficit na memória de trabalho. A memória de trabalho encontra-se bem descrita e sabe-se que ela depende essencialmente do córtex pré-frontal, uma parte do lobo frontal que faz a mediação de nossos processos mentais mais complexos. Também acreditávamos que o entendimento dos déficits cognitivos permitiria que avançássemos na compreensão do modo como o córtex pré-frontal funciona durante os estados mentais normais.

O estudo do córtex pré-frontal data de 1848, quando John Harlow descreveu o caso, hoje famoso, de Phineas Gage, um capataz que trabalhava na construção de ferrovias. Uma explosão acidental fez com que uma barra de ferro atravessasse seu córtex pré-frontal. Ele sobreviveu ao acidente e, embora a inteligência geral, a percepção e a memória de longo prazo desse paciente permanecessem intactas, sua personalidade se modificou. Gage, que antes do acidente se mostrara sempre consciencioso e diligente, passou a beber demais e tornou-se um funcionário displicente e indigno de confiança. Estudos subsequentes de pessoas com lesões no córtex pré-frontal confirmaram que essa região do cérebro desempenha um papel crucial no julgamento e no planejamento de longo prazo.

Na década de 1930, Carlyle Jacobsen, um psicólogo da Universidade Yale, começou a pesquisar a função do córtex pré-frontal em macacos e forneceu as primeiras evidências de seu envolvimento na memória de curto prazo. Quatro décadas mais tarde, o psicólogo cognitivista britânico Alan Baddeley descreveu uma forma de memória de curto prazo que chamou de memória de trabalho. Ela faz a integração das percepções momentâneas ao longo de um período de tempo relativamente curto e relaciona essas percepções a lembranças de experiências passadas, um aspecto essencial do planejamento e da execução de comportamentos complexos. Pouco depois, Joaquin Fuster, da Universidade da Califórnia, em Los Angeles, e Goldman-Rakic estabeleceram a ligação entre a pesquisa de Jacobsen com o córtex pré-frontal e os estudos de Baddeley sobre a memória de trabalho. Eles descobriram que a remoção do córtex pré-frontal de macacos não resulta num déficit generalizado na memória de curto prazo, e sim num déficit nas funções que Baddeley descrevera como memória de trabalho.

A descoberta de que o córtex pré-frontal está envolvido no planejamento e na execução de comportamentos complexos - funções que se encontram perturbadas na esquizofrenia - levou os investigadores a explorar o córtex pré-frontal de pacientes esquizofrênicos. As imagens cerebrais revelaram que a atividade metabólica no córtex pré-frontal desses pacientes é subnormal, mesmo quando eles não estão envolvidos em nenhuma atividade mental específica. Quando os indivíduos normais desempenham uma tarefa que requer a memória de trabalho, a função metabólica em suas áreas pré-frontais aumenta expressivamente. O aumento é muito menor nos indivíduos esquizofrênicos.

Levando-se em conta que a esquizofrenia tem um componente genético, talvez não seja de surpreender que a memória de trabalho também se mostre moderadamente diminuída em 40% a 50% dos parentes em primeiro grau (pais, filhos e irmãos) dos pacientes com esquizofrenia, muito embora esses parentes não apresentem os sintomas clínicos da doença. Além disso, os mesmos parentes apresentam funcionamento anormal do córtex pré-frontal, o que enfatiza a importância dessa região na expressão genética da esquizofrenia.

O fato de que os sintomas cognitivos da esquizofrenia se assemelham às deficiências comportamentais observadas quando os lobos frontais são cirurgicamente desconectados do resto do cérebro nos animais experimentais nos levou a formular a seguinte pergunta: quais são as bases moleculares do déficit na memória de trabalho no córtex pré-frontal?

Boa parte do que sabemos sobre a biologia da esquizofrenia é resultado do estudo das drogas que produzem melhoras nos doentes. Na década de 1950, Henri Laborit, um neurocirurgião francês, levantou a hipótese de que a ansiedade experimentada por muitos pacientes antes de uma cirurgia poderia ter como causa a liberação no corpo de quantidades maciças de histamina. A histamina é uma substância semelhante a um hormônio, que é produzida em resposta ao estresse. Ela causa a dilatação dos vasos sanguíneos e a diminuição na pressão. Laborit deduziu que o excesso de histamina poderia contribuir para alguns dos efeitos colaterais da anestesia, como a agitação, o choque e a morte súbita. Na busca por uma droga que bloqueasse a ação da histamina e acalmasse os pacientes, deparou-se com a clorpromazina, que acabara de ser desenvolvida pelo laboratório farmacêutico francês Rhône-Poulenc. Laborit ficou tão impressionado com a ação tranquilizante da clorpromazina que começou a se perguntar se ela poderia também acalmar os pacientes agitados que apresentavam transtornos psiquiátricos. Dois psiquiatras franceses, Jean Delay e Pierre Deniker, levaram essa ideia adiante e descobriram que uma alta dosagem de clorpromazina realmente acalmava os pacientes agressivos e agitados com sintomas de esquizofrenia.

Com o tempo, descobriu-se que a clorpromazina e outras drogas relacionadas não apenas eram tranquilizantes, acalmando os pacientes sem

deixá-los excessivamente sedados, mas também agentes antipsicóticos, reduzindo drasticamente os sintomas da esquizofrenia. Essas drogas, as primeiras a se mostrarem eficientes no tratamento de um transtorno mental importante, revolucionaram a psiquiatria. Elas serviram também para despertar a atenção da comunidade psiquiátrica para a necessidade de se compreender de que maneira um agente antipsicótico produz seus efeitos.

A primeira pista sobre o mecanismo de ação da clorpromazina surgiu da análise de um de seus efeitos colaterais que se assemelhava à doença de Parkinson. Em 1960, Arvid Carlsson, um professor de farmacologia da Universidade de Gotemburgo, na Suécia, com quem eu viria anos depois a dividir o prêmio Nobel, fez três descobertas memoráveis que forneceram um entendimento decisivo tanto da doença de Parkinson quanto da esquizofrenia. Primeiramente, ele descobriu a dopamina e demonstrou que ela é um neurotransmissor no cérebro. Em seguida, descobriu que, quando se diminuía significativamente a concentração de dopamina no cérebro de animais experimentais, produzia-se um modelo da doença de Parkinson. A partir disso, Carlsson deduziu que essa doença poderia resultar de uma baixa concentração de dopamina nas regiões do cérebro que estão envolvidas no controle motor. Ele e outros pesquisadores testaram essa ideia e constataram que era possível reverter os sintomas da doença de Parkinson fazendo com que os pacientes recebessem uma quantidade adicional de dopamina.

No curso dessas investigações, Carlsson percebeu que, quando se administrava aos pacientes uma dose excessivamente alta de dopamina, eles desenvolviam sintomas psicóticos semelhantes aos encontrados na esquizofrenia. Essa observação levou-o a sugerir que a causa subjacente da esquizofrenia é a transmissão excessiva de dopamina. Os agentes antipsicóticos, concluiu ele, produzem seus efeitos terapêuticos bloqueando os receptores de dopamina. Essa ação reduz a transmissão de dopamina ao longo de uma série de caminhos neuronais importantes e, desse modo, diminui as consequências da produção excessiva de dopamina. A sugestão de Carlsson foi mais tarde confirmada experimentalmente. Sua hipótese encontrou sustentação também na observação posterior de que, durante o tratamento de pacientes com drogas antipsicóticas, muitas vezes sintomas parksonianos apareciam como um efeito colateral, o que sugeria, por uma outra via, que essas drogas bloqueiam a ação da dopamina no cérebro.

Na visão de Carlsson, a atividade excessiva dos neurônios produtores de dopamina era responsável por todos os sintomas da esquizofrenia - os positivos, os negativos e os cognitivos. Ele sugeriu que o excesso de dopamina no caminho até o hipocampo, a amígdala e as estruturas relacionadas a eles poderia ocasionar os sintomas positivos, ao passo que o excesso de dopamina no caminho até o córtex, especialmente em razão das abundantes conexões sinápticas desse

caminho com o córtex pré-frontal, poderia originar os sintomas negativos e cognitivos. Com o tempo, ficou claro que todas as medicações que aliviam os sintomas da esquizofrenia têm como alvo principal um tipo particular de receptor de dopamina, o receptor D<sub>2</sub>. Solomon Snyder, da Universidade Johns Hopkins, e Philip Seeman, da Universidade de Toronto, descobriram uma forte correlação entre a eficácia das drogas antipsicóticas e sua capacidade de bloquear o receptor D<sub>2</sub>. Ao mesmo tempo, no entanto, foi ficando claro que as drogas antipsicóticas fazem efeito apenas nos sintomas positivos da esquizofrenia. Elas atenuam e chegam mesmo a abolir os delírios, as alucinações e alguns tipos de perturbações do pensamento sem afetar significativamente os sintomas negativos ou cognitivos da doença. Essa discrepância era difícil de explicar.

Em 2004, alguns pesquisadores descobriram que uma forma de predisposição ou suscetibilidade genética à esquizofrenia é o número excepcionalmente grande de receptores D<sub>2</sub> no estriado, uma área do cérebro que, como *já* vimos, encontra-se geralmente relacionada à sensação de bem-estar. Uma quantidade muito grande de receptores D<sub>2</sub> disponíveis para se ligarem à dopamina resulta no aumento da transmissão dessa substância. Simpson, Kellendonk, Polan e eu queríamos explorar o papel dessa suscetibilidade genética na produção dos déficits cognitivos da esquizofrenia. Para isso, criamos camundongos com um gene que expressa uma superabundância de receptores D<sub>2</sub> no estriado. Descobrimos que esses animais realmente apresentam déficits na memória de trabalho, em consonância com a hipótese de Carlsson.

Queríamos entender por que razão as drogas que bloqueiam os receptores D<sub>2</sub> não conseguem melhorar os sintomas cognitivos da esquizofrenia, de forma que conduzimos outro experimento, usando as ferramentas genéticas que havíamos desenvolvido dez anos antes. Assim que os camundongos atingiram a idade adulta, desligamos o transgene responsável pela produção do excesso de receptores de dopamina e descobrimos que a deficiência na memória de trabalho não diminuía. Em outras palavras, a correção do defeito molecular nos cérebros adultos não corrigia o déficit cognitivo.

Esse resultado sugeriu que a superabundância de receptores D<sub>2</sub> durante o desenvolvimento causa mudanças no cérebro do camundongo que persistem na vida adulta. Essas mudanças poderiam ser a razão pela qual as drogas antipsicóticas não fazem efeito nos sintomas cognitivos da esquizofrenia. A produção excessiva de receptores D<sub>2</sub> no estriado exerce seu impacto nas primeiras fases do desenvolvimento, muito antes que a doença se manifeste, talvez produzindo mudanças fixas e irreversíveis no sistema de dopamina de alguma outra parte do cérebro. Uma vez que isso aconteça, os déficits na função

do córtex pré-frontal, a estrutura envolvida nos sintomas cognitivos no estriado, deixam de ser revertidos com a redução ao normal do número de receptores D<sub>2</sub>.

Conseguimos agora localizar pelo menos uma mudança que ocorre no córtex pré-frontal como resultado da produção excessiva de receptores D<sub>2</sub>: uma diminuição na ativação de outro receptor de dopamina, o receptor D<sub>1</sub>. Experimentos anteriores desenvolvidos por Goldman-Rakic haviam sugerido que a diminuição na ativação do receptor D<sub>1</sub> também diminui o AMP cíclico, causando uma deficiência na memória de trabalho.

Esses experimentos demonstram que os camundongos geneticamente modificados podem servir como modelos valiosos no estudo das doenças psiquiátricas complexas, possibilitando dividir a doença em componentes moleculares mais simples e mais facilmente analisáveis. Não apenas podemos explorar as contribuições genéticas à esquizofrenia em camundongos mutantes, como também podemos manipular o meio ambiente do camundongo, no útero e durante os primeiros estágios do desenvolvimento, para examinar quais são as interações entre gene e meio ambiente que podem desencadear o começo da doença.

A depressão, outra doença comum que destrói o bem-estar psíquico, foi descrita pela primeira vez no século V a.C. por Hipócrates, médico grego que considerava que os estados de espírito dependem do equilíbrio dos quatro humores: sangue, fleuma, bile amarela e bile negra. Acreditava-se que um excesso de bile negra era a causa da depressão. Na verdade, a melancolia, o antigo termo grego para depressão, significa “bile negra”. Embora a explicação da depressão por Hipócrates pareça fantasiosa hoje em dia, a visão de que os distúrbios psicológicos refletem processos fisiológicos tem sido cada vez mais reconhecida.

Os traços clínicos da depressão podem ser facilmente resumidos citando as palavras de Hamlet: “Como são enfadonhas, azedas ou rançosas todas as práticas do mundo!”. Sem tratamento, um episódio de depressão geralmente dura de quatro meses a um ano. A doença se caracteriza por um estado de humor desagradável que está presente diariamente, durante a maior parte do tempo, assim como um sofrimento mental intenso, uma incapacidade para experimentar o prazer e uma perda generalizada de interesse pelo mundo. Está geralmente associada a perturbações no sono, à diminuição no apetite, à perda de peso e de energia, à diminuição do interesse sexual e à lentificação dos pensamentos.

A depressão afeta aproximadamente 5% da população mundial em algum momento da vida. Nos Estados Unidos, 8 milhões de pessoas sofrem desse transtorno. A depressão severa pode ser profundamente debilitante: em casos

extremos, os pacientes param de comer ou de manter os cuidados básicos com a higiene pessoal. Embora algumas pessoas apresentem um único episódio, a doença é quase sempre recorrente. Cerca de 70% daqueles que tiveram um episódio de depressão significativo voltarão a ter pelo menos mais um. A média de idade para o aparecimento da doença é 28 anos, mas a primeira crise pode aparecer praticamente em qualquer idade. Na realidade, a depressão pode afetar crianças pequenas, embora quase nunca seja reconhecida nesses casos. Ela também ocorre nos idosos. Muitas vezes, as pessoas idosas que são acometidas pela doença não tiveram um episódio anterior, e sua depressão é mais resistente ao tratamento. As mulheres são atingidas pela depressão duas a três vezes mais do que os homens.

*Diversas drogas efetivas foram desenvolvidas para combater a depressão. A primeira - um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) - foi inicialmente produzida para combater uma doença muito diferente, a tuberculose. Os IMAOs atuam diminuindo a degradação da serotonina e da norepinefrina, fazendo, desse modo, com que uma quantidade maior desses neurotransmissores permaneça disponível para a liberação nas sinapses. Os médicos logo perceberam que os pacientes que recebiam esses IMAO se tornavam extraordinariamente otimistas, considerando a gravidade prolongada de suas doenças. Demorou pouco para que eles se dessem conta de que os IMAOs são mais eficientes contra a depressão do que contra a tuberculose. Essa descoberta levou ao desenvolvimento de um grupo de drogas que atualmente se mostram eficazes em 70% dos casos significativos de depressão.*

Seguindo de perto a descoberta dos agentes antipsicóticos, a descoberta dos antidepressivos inaugurou uma nova era na psiquiatria. Se anteriormente a psiquiatria não dispunha de tratamentos efetivos para as pessoas gravemente doentes, ela agora passava a contar com um arsenal terapêutico efetivo comparável ao de outras áreas da medicina.

As drogas que se mostram eficientes contra a depressão atuam principalmente em dois sistemas transmissores modulatórios no cérebro: um deles é o da serotonina e o outro é o da norepinefrina. As evidências são particularmente claras em relação à serotonina, que está fortemente correlacionada a estados de humor nos seres humanos: altas concentrações de serotonina estão associadas a sensações de bem-estar, ao passo que baixas concentrações desse neurotransmissor estão associadas a sintomas de depressão. De fato, as pessoas que cometem suicídio apresentam concentrações de serotonina extremamente baixas.

Os medicamentos antidepressivos mais eficazes são conhecidos como

inibidores seletivos de recaptação de serotonina. Essas drogas aumentam a concentração de serotonina no cérebro ao inibir o sistema de transporte molecular que a remove da fenda sináptica, onde ela é liberada pelos neurônios pré-sinápticos. Com base nesse achado, formulou-se a hipótese de que a depressão é ocasionada pela disponibilidade reduzida de serotonina, de norepinefrina ou de ambas no cérebro.

Embora essa hipótese justifique alguns aspectos da resposta dos pacientes às medicações antidepressivas, ela não dá conta de explicar certo número de fenômenos importantes. Em particular, não esclarece por que essas drogas levam somente algumas horas para inibir a recaptação de serotonina nos neurônios e, ainda assim, levam pelo menos três semanas para aliviar os sintomas da depressão. Se as drogas antidepressivas realmente produzem todas as suas ações inibindo a captação e, dessa forma, promovendo a acumulação da serotonina nas sinapses, o que justifica a demora na resposta? Talvez seja necessário um período mínimo de três semanas para que o aumento da serotonina afete os principais circuitos neurais em todo o cérebro - para que o cérebro “aprenda” a ficar feliz novamente. Além disso, sabemos hoje que os antidepressivos afetam outros processos além da recaptação e da acumulação de serotonina.

Uma pista importante em relação à depressão veio do trabalho de Ronald Duman, de Yale, e de Rene Hen, da Universidade Columbia. Eles descobriram que as drogas antidepressivas também aumentam a capacidade de uma pequena região do hipocampo, o giro denteado, de gerar novas células nervosas. Embora a vasta maioria das células nervosas não se divida, esse pequeno ninho de células-tronco se divide e dá origem a células nervosas diferenciadas. Ao longo de um período de duas a três semanas, o tempo que transcorre até que os medicamentos antidepressivos façam efeito, algumas das células são incorporadas nas redes neurais do giro denteado. A função dessas células-tronco não é clara. Na tentativa de investigá-la, Hen utilizou o camundongo como modelo animal da depressão causada por estresse e empregou a radiação para destruir o giro denteado desses animais. Ele constatou que os antidepressivos não se mostravam capazes de reverter o comportamento depressivo nos camundongos que não tinham as células-tronco.

Essas descobertas extraordinárias levantam a possibilidade de que os antidepressivos exerçam seus efeitos sobre o comportamento, pelo menos em parte, estimulando a produção de neurônios no hipocampo. Essa ideia é congruente com a descoberta de que a depressão quase sempre compromete severamente a memória. Talvez o dano sofrido pelo cérebro na depressão possa ser superado pelo restabelecimento da capacidade do hipocampo de produzir novas células nervosas. Uma ideia notável! E, acima de tudo, uma ideia que desafiará a imaginação e a competência de uma nova geração de pesquisadores

em psiquiatria nas décadas que virão.

Parece bastante claro que a biologia molecular está pronta a realizar, em relação à psiquiatria, o que ela já começou a fazer em relação à neurologia. Os modelos genéticos das grandes doenças mentais nos camundongos pode se mostrar, portanto, de duas maneiras pelo menos. Primeiro, considerando-se que os estudos dos pacientes humanos levam à descoberta de genes variantes que podem predispor as pessoas à doença mental (como no caso da variante do gene receptor  $D_2$ , que é um fator de risco para a esquizofrenia), esses genes podem ser inseridos em camundongos e usados para testar hipóteses específicas sobre as origens e o desenvolvimento de certas doenças. Além disso, os estudos genéticos nos camundongos nos possibilitarão explorar os caminhos moleculares complexos subjacentes à doença num nível de detalhe e precisão impossível em pacientes humanos. Esses estudos neurobiológicos básicos aumentarão nossa capacidade de diagnosticar e classificar as doenças mentais e fornecerão uma base racional para o desenvolvimento de novas terapias moleculares.

Num sentido mais amplo, estamos na transição de uma década voltada à investigação dos mistérios do funcionamento do cérebro para uma década dedicada à exploração de tratamentos para as disfunções cerebrais. Nos cinquenta anos transcorridos desde que comecei a me dedicar à medicina, a ciência básica e a ciência clínica deixaram de constituir universos separados. Algumas das questões mais interessantes na ciência neural hoje em dia estão diretamente relacionadas aos problemas prementes da neurologia e da psiquiatria. Consequentemente, a pesquisa translacional (referente ao processo de utilização de novas descobertas em laboratórios de pesquisa para o desenvolvimento de aplicações clínicas e progressos práticos na medicina.) já não é um esforço limitado exercido por algumas poucas pessoas de avental branco. Em vez disso, o potencial para utilização terapêutica é que guia boa parte das pesquisas desenvolvidas pela neurociência.

Durante a década de 1990, conhecida como a Década do Cérebro, todos nós nos tornamos pesquisadores translacionais. Na primeira década do século XXI nossos avanços estão nos conduzindo à Década da Terapêutica do Cérebro. Como resultado disso, a psiquiatria e a neurologia estão se aproximando mais e mais uma da outra, intelectualmente falando. É possível prever o dia, num futuro não muito distante, em que os médicos residentes em ambas as disciplinas terão um ano de formação em comum, assim como ocorre durante o ano de residência em clínica geral para os médicos que mais tarde se especializarão em áreas muito diferentes, como as doenças coronárias e os distúrbios gastrointestinais.



## 27. A biologia e o renascimento do pensamento psicanalítico

Quando a psicanálise surgiu em Viena nas primeiras décadas do século XX, ela representava uma maneira revolucionária de pensar sobre a mente e suas doenças. O alvoroço em torno da teoria dos processos mentais inconscientes tornou-se mais intenso por volta da metade do século, quando a psicanálise foi levada para os Estados Unidos por exilados da Alemanha e da Áustria.

Na minha época de estudante em Harvard, eu partilhava desse entusiasmo, não apenas porque a psicanálise apresentava uma visão da mente que parecia ter grande poder explicativo, mas também porque ela evocava o ambiente intelectual da Viena no começo do século XX, um ambiente que eu admirava muito e que não tivera a oportunidade de experimentar. Na verdade, o que me fascinava na vida intelectual do círculo de Anna Kris e de seus pais eram as percepções intuitivas e a visão que ela me fornecia da vida em Viena na década de 1930. Eles faziam comentários sobre o *Die Neue Frei Presse* [A Nova Imprensa Livre], o jornal mais importante de Viena, que, segundo diziam, não era nem tão novo nem tão livre assim. Eles também recordavam as conferências impactantes, até mesmo histriônicas, de Karl Kraus, o estudioso da linguagem e crítico cultural que eu tanto admirava. Kraus fazia ataques verbais à hipocrisia vienense, e sua magnífica peça *Die letzten Tage der Menschheit* [Os últimos dias da humanidade] previu o que estava por vir: a Segunda Guerra Mundial e o Holocausto.

Mas, por volta da década de 1960, quando iniciei minha residência em psiquiatria, minha paixão tinha arrefecido. Meu casamento com Denise, uma socióloga dedicada à pesquisa empírica, e minhas experiências de pesquisa - primeiro no laboratório de Harry Grundfest em Columbia e depois no laboratório de Wade Marshall no National Institute of Mental Health - temperaram meu entusiasmo pela psicanálise. Ao mesmo tempo em que eu admirava a riqueza e as nuances da visão de mente introduzida pela psicanálise, estava desapontado ao ver que ela fizera poucos progressos na direção de tornar-se uma disciplina empírica, de submeter suas ideias à verificação. Também me sentia decepcionado ao observar que muitos dos meus professores em Harvard, médicos que haviam ingressado na psiquiatria psicanalítica movidos por suas preocupações humanísticas, tinham pouco interesse pela ciência. Senti que a psicanálise estava andando para trás, em direção a um estágio não científico, e, nesse processo, estava arrastando consigo a psiquiatria.

Nas décadas seguintes à Segunda Guerra Mundial, sob a influência da psicanálise, a psiquiatria deixou de ser uma disciplina médica experimental relacionada de perto com a neurologia para se tornar uma especialidade não empírica voltada para a arte da psicoterapia. Na década de 1950, a psiquiatria acadêmica abandonou parte de suas raízes na biologia e na medicina experimental e se transformou, gradativamente, numa disciplina terapêutica baseada nas teorias psicanalíticas. Desse modo, ela se mostrava estranhamente desvinculada das evidências empíricas e também do cérebro como o órgão da

atividade mental. No mesmo período, e em contraste com isso, a medicina evoluiu de uma arte terapêutica para uma ciência terapêutica, baseada na abordagem reducionista derivada inicialmente da bioquímica e, mais tarde, da biologia molecular. Durante meus anos de formação na escola de medicina, eu testemunhara essa evolução e fora influenciado por ela. Em consequência disso, a posição particular da psiquiatria no interior da medicina não podia deixar de me chamar a atenção.

A psicanálise havia introduzido um novo método de examinar a vida mental dos pacientes, um método baseado na associação livre e na interpretação. Freud ensinou os psiquiatras a escutar cuidadosamente seus pacientes e a fazê-lo de novas maneiras. Ele enfatizou a sensibilidade tanto ao significado latente quanto ao significado manifesto das comunicações do paciente. Criou também um esquema provisório para interpretar os relatos que pudessem parecer desconectados e incoerentes.

Esse método se mostrou tão original e poderoso que, por muitos anos, não somente Freud como também outros psicanalistas inteligentes e criativos argumentaram que os encontros entre o paciente e o analista forneciam o melhor contexto para a investigação científica da mente, sobretudo dos processos mentais inconscientes. De fato, nos primeiros anos os psicanalistas haviam feito muitas observações proveitosas e originais que contribuíram para nossa compreensão da mente apenas escutando atentamente seus pacientes e testando as ideias que nasciam da psicanálise - como a sexualidade infantil - em estudos observacionais do desenvolvimento da criança normal. Outras contribuições originais incluíam a descoberta de diferentes tipos de processos mentais inconscientes e pré-conscientes, as complexidades da motivação, a transferência (o deslocamento de relacionamentos passados para a vida atual do paciente) e a resistência (a tendência inconsciente do paciente a se opor aos esforços do terapeuta para efetuar mudanças em seu comportamento).

Sessenta anos depois de sua introdução, no entanto, a psicanálise esgotara grande parte do seu poder investigativo original. Em torno da década de 1960, estava claro, até mesmo para mim, que restavam poucos conhecimentos ou insights novos a serem aprendidos através da observação e da escuta meticulosa de pacientes individuais. Embora, em termos históricos, tivesse sido científica em suas ambições - Freud sempre quis desenvolver uma ciência empírica e testável da mente -, raramente a psicanálise era científica em seus métodos. Durante anos, ela falhara em submeter seus pressupostos à experimentação replicável. Tradicionalmente, na verdade, ela era muito melhor na geração de ideias do que na sua verificação. Em consequência disso, não fizera o mesmo progresso que algumas outras áreas da psicologia e da medicina. Com efeito, parecia-me que a psicanálise estava perdendo sua força. Em vez de se concentrar em áreas que pudessem ser testadas empiricamente, ela expandira

sua abrangência, passando a ocupar-se de doenças mentais e físicas em relação às quais não se mostrava totalmente adequada.

Inicialmente, a psicanálise fora utilizada para tratar as chamadas doenças neuróticas: fobias, transtornos obsessivos e estados histéricos e de ansiedade. Entretanto, a terapia psicanalítica gradativamente estendeu seu alcance a quase todas as doenças mentais, incluindo a esquizofrenia e a depressão. Ao final da década de 1940, muitos psiquiatras, influenciados em parte pelas suas experiências bem-sucedidas de tratamento de soldados que tinham desenvolvido problemas psiquiátricos servindo na guerra, haviam passado a acreditar que as descobertas psicanalíticas poderiam ser úteis no tratamento de doenças médicas que não respondiam facilmente às medicações. Enfermidades como a hipertensão, a asma, as úlceras gástricas e a colite ulcerativa passaram a ser entendidas como psicossomáticas - isto é, como doenças induzidas por conflitos inconscientes. Assim, por volta de 1960, a teoria psicanalítica se tornara, para muitos psiquiatras, em especial os das costas leste e oeste dos Estados Unidos, o modelo prevalente para se compreender todas as doenças mentais e algumas doenças físicas.

À primeira vista essa ampliação do escopo terapêutico pareceu fortalecer o poder explicativo e o insight clínico da psicanálise, mas, na realidade, enfraqueceu a efetividade da psiquiatria e obstruiu seus esforços para se tornar uma disciplina empírica alinhada com a biologia. Quando Freud, em 1894, explorou pela primeira vez o papel dos processos mentais inconscientes no comportamento, estava também engajado na tentativa de criar uma psicologia empírica. Ele tentou formular um modelo neural do comportamento, mas, em razão da imaturidade da neurociência àquela época, abandonou o modelo biológico por um modelo baseado nos relatos verbais das experiências subjetivas. No momento em que cheguei a Harvard para iniciar minha formação em psiquiatria, a biologia havia começado a fazer importantes progressos no entendimento dos processos mentais superiores. Apesar desses avanços, alguns psicanalistas assumiram uma posição muito mais radical - a biologia, argumentavam, é irrelevante para a psicanálise.

Essa indiferença, ou mesmo desdém, pela biologia foi um dos problemas que encontrei durante a residência. Um problema ainda mais sério era a falta de interesse, entre os psicanalistas, pelo desenvolvimento de estudos objetivos, ou mesmo a falta de preocupação em controlar os vieses do investigador. Outros ramos da medicina asseguravam a confiabilidade das suas pesquisas por meio de experimentos cegos, em que o investigador não sabe quais pacientes estão recebendo o tratamento testado e quais não. Entretanto, os dados colhidos nas sessões psicanalíticas são quase sempre privados. Os comentários do paciente, as associações que ele produz, seus silêncios, posturas, movimentos e outros comportamentos são os elementos privilegiados. Obviamente, a privacidade é

essencial à confiança do paciente no analista - e é nisso que reside a dificuldade. Em quase todos os casos, o único registro de que se dispõe são as descrições subjetivas do analista daquilo que ele acredita que ocorreu. Como Hartvig Dahl, um pesquisador em psicanálise, argumentou muito tempo atrás, essa interpretação não é aceita como evidência na maioria dos contextos científicos. Os psicanalistas, entretanto, raramente se preocupam com o fato de que as descrições das sessões de tratamento são necessariamente subjetivas.

Quando iniciei a residência em psiquiatria, senti que a psicanálise poderia ser incomensuravelmente enriquecida se unisse seus esforços aos da biologia. Considerei também que, se a biologia do século XX viesse a responder a algumas das questões persistentes sobre a mente humana, essas respostas seriam mais ricas e mais significativas caso se chegasse a elas em colaboração com a psicanálise. Essa colaboração proporcionaria também uma base científica mais sólida para a psicanálise. Eu acreditava nessa época, e acredito ainda mais hoje em dia, que a biologia pode ser capaz de delinear a base física de diversos processos mentais que se encontram no cerne da psicanálise - a saber, os processos mentais inconscientes, o determinismo psíquico (o fato de que nenhuma ação ou comportamento e nenhum lapso verbal são inteiramente aleatórios ou arbitrários), o papel do inconsciente na psicopatologia (isto é, a ligação dos eventos psicológicos, mesmo os disparatados, no inconsciente) e o próprio efeito terapêutico da psicanálise. O que me fascinava particularmente, em razão do meu interesse pela biologia da memória, era a possibilidade de que a psicoterapia, ao criar um ambiente em que as pessoas podem aprender a mudar, produza mudanças estruturais no cérebro, assim como a possibilidade, com o conhecimento de que dispomos hoje, de se avaliar essas mudanças diretamente.

Felizmente, nem todos na comunidade psicanalítica consideravam a pesquisa empírica irrelevante para o futuro da disciplina. Duas tendências se fortaleceram nos quarenta anos decorridos desde minha residência, e elas começam a exercer um impacto significativo no pensamento psicanalítico. Uma delas é a insistência numa psicoterapia baseada em evidências. A segunda tendência, e a mais difícil, é a tentativa de alinhar a psicanálise à biologia da mente.

Talvez o impulso mais importante em direção à primeira tendência tenha vindo do trabalho de Aaron Beck, psicanalista da Universidade da Pensilvânia. Influenciado pela psicologia cognitiva moderna, Beck descobriu que o estilo cognitivo dominante de um paciente - isto é, o modo como percebe o mundo, o representa e pensa sobre ele - é um elemento-chave num certo número de doenças, como a depressão, os transtornos de ansiedade e os transtornos obsessivo-compulsivos. Ao colocar em relevo o estilo cognitivo e o funcionamento do ego, Beck deu continuidade a uma linha de pensamento

iniciada por Heinz Hartmann, Ernst Kris e Rudolph Lowenstein.

Essa valorização do papel dos processos de pensamento conscientes nas doenças mentais era algo inédito. Tradicionalmente, a psicanálise havia ensinado que os problemas mentais se originam de conflitos inconscientes. Por exemplo, no final da década de 1950, quando Beck iniciou suas pesquisas, as doenças depressivas geralmente eram vistas como “ódio introjetado”. Freud argumentou que os pacientes deprimidos se sentem hostis e raivosos em relação a alguém que amam. Diante da impossibilidade de lidar com esses sentimentos negativos em relação a alguém que é importante, necessário e valorizado por eles, os pacientes reprimem esses sentimentos e inconscientemente os dirigem a si mesmos. O rancor e o ódio dirigidos a si mesmo levam à baixa autoestima e aos sentimentos de falta de valor.

Beck testou a ideia de Freud comparando os sonhos de pacientes deprimidos com os sonhos de pacientes que não sofriam de depressão. Descobriu que os deprimidos mostravam, na verdade, menos hostilidade do que os outros, em vez de mais hostilidade. Durante a realização desse estudo e ao escutar cuidadosamente seus pacientes, Beck constatou que, mais do que hostilidade, o que as pessoas deprimidas expressam é uma distorção negativa sistemática no seu modo de pensar sobre a vida. Quase invariavelmente, elas têm expectativas irrealisticamente altas em relação a si mesmas, reagem de maneira excessivamente emocional a todo desapontamento, depreciam a si mesmas sempre que possível e mostram-se pessimistas em relação ao seu futuro. Beck percebeu que esse padrão distorcido de pensamento não é simplesmente um sintoma, um reflexo de um conflito profundo no interior da psique, mas um agente-chave no desenvolvimento e na manutenção do transtorno depressivo. Ele fez a sugestão radical de que, ao se identificar e abordar as crenças, processos de pensamento e comportamentos negativos, seria possível ajudar esses pacientes a substituí-los por crenças saudáveis e positivas. Além disso, seria possível fazê-lo independentemente dos fatores da personalidade e dos conflitos inconscientes que podem estar por trás deles.

Para testar clinicamente essa ideia, Beck apresentou aos pacientes evidências extraídas das experiências, ações e realizações deles próprios que contrariavam, desafiavam e corrigiam suas visões negativas. Ele descobriu que quase sempre eles melhoravam com rapidez surpreendente, sentindo-se melhor e funcionando melhor depois de um pequeno número de sessões. Esse resultado positivo levou Beck a desenvolver um tratamento psicológico sistemático e de curto prazo para a depressão, focalizando não os conflitos inconscientes do paciente, mas seu estilo cognitivo consciente e seu modo distorcido de pensar.

Beck e seus colaboradores começaram a desenvolver testes clínicos controlados para avaliar a eficácia desse tratamento, comparando-os à administração de placebo e de medicamentos antidepressivos. Eles constataram

que a terapia cognitivo-comportamental é em geral tão eficiente quanto a medicação antidepressiva no tratamento de pessoas com depressão leve e moderada. Em alguns estudos, ela mostrou-se superior no que diz respeito à prevenção de recaídas. Em testes realizados posteriormente, a terapia cognitivo-comportamental foi estendida com sucesso aos transtornos de ansiedade, especialmente as crises de pânico, o transtorno de estresse pós-traumático, as fobias sociais, os transtornos alimentares e os transtornos obsessivo-compulsivos.

Beck foi além, propondo uma nova forma de psicoterapia, que submeteu igualmente a testes empíricos. Ele também desenvolveu escalas e inventários para avaliar os sintomas e a extensão da depressão e de outras doenças psiquiátricas, introduzindo um novo rigor científico na pesquisa baseada na psicoterapia. Além disso, Beck e seus colegas escreveram manuais sobre o modo como os tratamentos deveriam ser conduzidos. Assim, ele introduziu na terapia psicanalítica da mente uma atitude crítica, a busca por dados empíricos e o desejo de descobrir se uma determinada terapia funciona.

Influenciados pela abordagem de Beck, Gerald Klerman e Myrna Weissman criaram uma segunda forma cientificamente válida de psicoterapia de curto prazo, conhecida como psicoterapia interpessoal. Esse tratamento focaliza a correção das crenças equivocadas dos pacientes e a mudança da natureza de sua comunicação em várias interações com outras pessoas. Assim como a terapia cognitivo-comportamental, ela mostrou-se eficaz em testes controlados para depressão leve e moderada e foi codificada em manuais de formação. A terapia interpessoal parece ser particularmente efetiva em crises situacionais, como a perda de um parceiro ou de um filho, ao passo que a terapia cognitiva mostra-se especialmente eficaz no tratamento de distúrbios crônicos. De maneira comparável, Peter Sifneos e Habib Davanloo formalizaram um terceiro tratamento de curto prazo, a terapia dinâmica breve, que tem como foco as defesas e a resistência do paciente, e Otto Kernberg propôs uma psicoterapia voltada para a transferência, embora ainda não tenhamos estudos em profundidade sobre a efetividade desses tratamentos.

Diferentemente da psicanálise tradicional, os quatro modelos de psicoterapia de curto prazo tentam reunir dados empíricos e utilizá-los para determinar a efetividade do tratamento. Em consequência disso, eles ocasionaram uma importante mudança no modo como a terapia de curto prazo (e mesmo a de longo prazo) é conduzida e impulsionaram a psicoterapia na direção de procedimentos baseados em evidências e de estudos de resultados.

Os efeitos de longo prazo das novas psicoterapias, porém, ainda são incertos. Embora quase sempre se chegue à compreensão do que está em jogo no caso e a resultados terapêuticos no período entre cinco e quinze sessões, a melhora nem sempre é duradoura. Na verdade, parece possível pensar que, para alguns pacientes alcançarem uma melhora sustentável, a terapia necessita continuar

por um ou dois anos, talvez porque o tratamento dos sintomas sem a abordagem dos conflitos subjacentes a eles nem sempre seja eficaz. Ainda mais importante de um ponto de vista científico é o fato de que Beck e a maioria dos outros proponentes de terapêuticas baseadas em evidências vêm de uma tradição psicanalítica de observação, e não de uma tradição biológica de experimentação. Com raras exceções, as pessoas que estão à frente dessa tendência em psicoterapia ainda não se voltaram para a biologia na tentativa de entender as bases por trás do comportamento observado.

O que necessitamos é de uma abordagem biológica da psicoterapia. Até bem recentemente, havia poucos métodos biológicos convincentes para se testar as ideias psicodinâmicas ou avaliar a eficácia de um método terapêutico em comparação a outro. Uma combinação entre a psicoterapia de curto prazo efetiva e as técnicas de imageamento do cérebro pode agora nos proporcionar exatamente isso - um meio de revelar tanto a dinâmica mental quanto os modos de funcionamento do cérebro vivo. Na verdade, se as mudanças psicoterapêuticas são mantidas ao longo do tempo, é razoável concluir que diferentes formas de psicoterapia produzem diferentes mudanças estruturais no cérebro, assim como o fazem outras formas de aprendizagem.

A ideia de se utilizar o imageamento do cérebro para avaliar o resultado de diferentes tipos de psicoterapia não é um sonho impossível, como mostraram os estudos do transtorno obsessivo-compulsivo. Durante muito tempo, pensou-se que esse transtorno refletia um distúrbio dos gânglios da base, um grupo de estruturas que se aloja na profundidade do cérebro e desempenha um papel-chave na regulação do comportamento. Uma das estruturas dos gânglios da base, o núcleo caudado, é o recipiente principal da informação proveniente do córtex e de outras regiões do cérebro. O imageamento do cérebro revelou que o transtorno obsessivo-compulsivo está associado ao aumento do metabolismo do núcleo caudado. Lewis R. Baxter Jr. e seus colegas na Universidade da Califórnia, em Los Angeles, descobriram que esse transtorno pode ser revertido pela psicoterapia cognitivo-comportamental. Ele pode também ser revertido farmacologicamente pela inibição da recaptação da serotonina. Tanto as drogas quanto a psicoterapia normalizam o metabolismo aumentado do núcleo caudado.

Os estudos de neuroimagem de pacientes com depressão geralmente revelam uma diminuição na atividade da região dorsolateral do córtex pré-frontal, mas um aumento na atividade da sua região ventrolateral. Novamente, tanto a psicoterapia quanto os medicamentos revertem essas anormalidades. Se a tecnologia do imageamento do cérebro estivesse disponível em 1895, quando Freud escreveu o “Projeto para uma psicologia científica”, ele poderia ter dirigido a psicanálise ao longo de linhas bem diferentes, mantendo-a numa relação de proximidade com a biologia, conforme delineou nesse ensaio. Nesse sentido, a combinação do imageamento do cérebro com a psicoterapia

representa uma investigação de cima para baixo do funcionamento mental e dá continuidade ao programa científico originalmente previsto por Freud.

Como vimos, existem hoje pelo menos quatro métodos diferentes de psicoterapia de curto prazo, e a técnica do imageamento cerebral pode nos proporcionar um meio científico para fazer a distinção entre elas. Essa técnica poderia revelar que todas as psicoterapias que se mostram efetivas operam sobre os mesmos mecanismos anatômicos e moleculares. Alternativamente, e o que é mais previsível, as imagens poderiam mostrar que as psicoterapias atingem seus objetivos por meio de mecanismos cerebrais diferentes. Provavelmente as psicoterapias também têm efeitos colaterais adversos, como os medicamentos. A testagem empírica das psicoterapias poderia nos ajudar a maximizar a segurança e a efetividade desses importantes tratamentos, do mesmo modo como ela nos permite fazer em relação às drogas. Ela poderia também nos auxiliar a prever o resultado de tipos particulares de psicoterapia e a dirigir os pacientes àqueles mais apropriados ao caso deles.

A combinação da psicoterapia de curto prazo e dos estudos de neuroimagem pode finalmente fornecer à psicanálise os meios de fazer sua própria contribuição particular à nova ciência da mente. E isso viria em boa hora. A saúde pública necessita enormemente de terapias efetivas para várias doenças mentais leves e moderadamente graves. Estudos feitos por Ronald Kessler em Harvard sugeriram que quase 50% da população em geral apresentou algum problema psiquiátrico num dado momento da vida. No passado, muitas dessas pessoas foram tratadas com remédios. Eles representaram um grande avanço para a psiquiatria, mas podem ter efeitos colaterais. Além disso, nem sempre são eficazes. Muitos pacientes se saem melhor quando alguma forma de psicoterapia é combinada com o tratamento medicamentoso, ao passo que um número surpreendente de pacientes alcança uma melhora razoável apenas com a psicoterapia.

Em seu livro *Uma mente inquieta*, Kay Jamison descreve os benefícios de ambos os modos de tratamento até mesmo para uma doença séria - no seu caso, o transtorno bipolar. O tratamento com lítio para essa doença evitou os momentos de euforia desastrosos, manteve-a livre de internações, salvou sua vida impedindo que ela cometesse suicídio e tornou possível a psicoterapia de longo prazo. “Mas, de um modo infável”, diz ela, “é a psicoterapia que *cura*. Ela confere algum sentido à confusão, refreia os pensamentos e sentimentos apavorantes, devolve algum controle, esperança e a possibilidade de se aprender com tudo isso. Os comprimidos não têm o efeito de facilitar a volta de uma pessoa à realidade”.

O que considero fascinante na percepção aguda de Jamison é sua visão da psicoterapia como uma experiência de aprendizagem que permite a ela juntar os fios das suas experiências - sua história de vida. Obviamente, é a memória que



faz com que nossa vida forme um todo coerente. Uma vez que a psicoterapia seja submetida a testes mais rigorosos quanto à sua efetividade e a mais estudos biológicos sobre seus efeitos, seremos capazes de examinar os modos de funcionamento da memória e da mente. Poderemos explorar, por exemplo, os diferentes estilos de pensamento para verificar de que maneira eles afetam o modo como nos comportamos e como nos sentimos em relação ao mundo.

Uma abordagem reducionista da psicanálise também nos possibilitará alcançar uma compreensão mais aprofundada do comportamento humano. Os passos mais importantes nessa direção foram aqueles tomados pelos estudos do desenvolvimento infantil, uma área que despertou a imaginação de Ernst Kris. Anna, a talentosa filha de Freud, estudou os efeitos traumáticos da ruptura familiar durante a Segunda Guerra Mundial e encontrou a primeira demonstração convincente da importância dos laços entre pais e filhos durante períodos de estresse. Os efeitos da ruptura familiar foram estudados posteriormente pelo psicanalista nova-iorquino René Spitz, que comparou dois grupos de crianças separadas de suas mães. Um grupo foi criado num orfanato para crianças abandonadas e cuidado por enfermeiras, cada uma das quais era responsável por sete crianças; o outro grupo permaneceu num berçário ligado a uma prisão de mulheres, onde as crianças eram cuidadas por suas mães durante breves períodos de tempo, diariamente. Ao final do primeiro ano, o desempenho motor e intelectual das crianças do orfanato apresentava-se significativamente mais baixo do que o das crianças no berçário da prisão: as do orfanato eram retraídas e demonstravam pouca curiosidade ou alegria. Esses estudos clássicos foram publicados em *The Psychoanalytic Study of the Child*, um conjunto de volumes editado por três dos pioneiros nos estudos observacionais de crianças: Anna Freud, Heinz Hartmann e Ernst Kris.

Num paradigma de como o reducionismo pode contribuir para nosso entendimento dos processos psicológicos, Harry Harlow, da Universidade de Wisconsin, aprofundou esse trabalho desenvolvendo um modelo animal da privação materna. Ele descobriu que, quando macacos recém-nascidos eram isolados por um período de seis meses a um ano e posteriormente devolvidos à companhia de outros macacos, eles se mostravam fisicamente saudáveis, mas arruinados do ponto de vista comportamental. Permaneciam encolhidos num canto da jaula, balançando o corpo para frente e para trás. Não interagiam com os outros macacos, não lutavam, não brincavam e tampouco demonstravam qualquer interesse sexual. Em contrapartida, o isolamento de um animal mais velho por um período de tempo comparável era inócuo. Desse modo, nos macacos, assim como nos seres humanos, existe um período crítico para o desenvolvimento social.

Harlow descobriu em seguida que a síndrome podia ser parcialmente revertida oferecendo-se ao macaco isolado uma mãe substituta - um boneco de

madeira recoberto de tecido felpudo. Esse boneco levava o macaco isolado a agarrar-se nele, mas era insuficiente para o desenvolvimento do comportamento social totalmente normal. O desenvolvimento social normal só podia ser resgatado se, além de uma mãe substituta, o animal isolado tivesse contato durante algumas horas por dia com um filhote normal que passasse o resto de seu tempo na colônia de macacos.

O trabalho de Anna Freud, Spitz e Harlow teve prosseguimento com John Bowlby, que formulou a ideia de que o bebê indefeso mantém uma proximidade com seu cuidador por meio de um sistema de padrões de respostas emocionais e comportamentais que ele chamou de “sistema de apego”. Bowlby concebeu o sistema de apego como um sistema instintual ou motivacional inato, semelhante à fome ou à sede, que organiza os processos da memória do bebê e o orienta a buscar proximidade e comunicação com a mãe. Do ponto de vista evolutivo, o sistema de apego aumenta claramente as chances de sobrevivência do bebê ao possibilitar que seu cérebro imaturo use as funções maduras de seu genitor para organizar seus próprios processos vitais. O mecanismo de apego do bebê se reflete, à maneira de um espelho, nas respostas emocionalmente sensíveis do genitor aos sinais produzidos por ele. As respostas parentais servem tanto para ampliar e reforçar os estados emocionais positivos do bebê como para atenuar seus estados emocionais negativos. Essas experiências repetidas ficam codificadas na memória procedural sob a forma de expectativas, que ajudam o bebê a se sentir seguro.

Essas diferentes abordagens de estudo do desenvolvimento da criança estão agora sendo exploradas em camundongos geneticamente modificados para se chegar a uma compreensão ainda mais aprofundada da natureza da interação entre pais e filhos.

Outros meios experimentais de exploração das ideias psicanalíticas sobre as funções da mente encontram-se disponíveis hoje em dia. Por exemplo, existem métodos para se distinguir os processos mentais procedurais (implícitos) que se refletem em nossa memória das habilidades perceptuais e motoras de outros dois tipos de processos mentais inconscientes: o inconsciente dinâmico, que representa nossos conflitos, nossos impulsos sexuais e os pensamentos e ações reprimidos, e o inconsciente pré-consciente, relacionado à organização e ao planejamento, e que é diretamente acessível à consciência.

As abordagens biológicas da teoria psicanalítica poderiam, em princípio, explorar os três tipos de processos inconscientes. Uma maneira de fazer isso - que explicarei no próximo capítulo - é comparar as imagens da atividade gerada por estados perceptuais conscientes e inconscientes e identificar as regiões do cérebro recrutadas por cada um deles. Muitos aspectos de nossos processos cognitivos se baseiam em inferências inconscientes, em processos que ocorrem sem que tenhamos consciência deles. Vemos o mundo, sem esforço algum,

como um todo unificado - o primeiro plano de uma paisagem e o horizonte mais além dele - porque a percepção visual, a integração dos vários elementos da imagem visual, ocorre sem que tenhamos consciência desse processo. Como consequência disso, a maioria dos estudiosos do cérebro acredita, como Freud acreditava, que não temos consciência da grande maioria dos processos cognitivos, apenas do resultado final desses processos. Um princípio semelhante parece se aplicar ao nosso sentimento consciente de livre-arbítrio.

Aplicar a biologia às ideias psicanalíticas provavelmente irá revigorar o papel da psiquiatria na medicina moderna e incentivar o pensamento psicanalítico sustentado em bases empíricas a unir seus esforços aos das outras disciplinas que estão dando forma à moderna ciência da mente. O objetivo dessa fusão é unir o reducionismo radical, que guia a biologia pura, ao esforço humanista para compreender a mente humana, que orienta a psiquiatria e a psicanálise. Esse, afinal de contas, é o objetivo maior da neurociência: ligar os estudos físicos e biológicos do mundo natural e dos seres vivos que o habitam à compreensão das estruturas íntimas da mente e da experiência humanas.

## 28. A consciência

A psicanálise nos apresentou o inconsciente nas suas diversas formas. Assim como muitos outros cientistas que hoje desenvolvem pesquisas sobre o cérebro, senti-me, durante muito tempo, intrigado com a maior das perguntas em relação ao cérebro: qual é a natureza da consciência e de que modo os vários processos inconscientes se relacionam com o pensamento consciente? Quando conversei pela primeira vez com Harry Grundfest sobre a teoria estrutural de Freud sobre a mente - o ego, o id e o superego -, o foco central de meu pensamento era: de que modo os processos conscientes e inconscientes diferem em sua representação no cérebro? Mas apenas recentemente a nova ciência da mente desenvolveu os instrumentos para explorar essa questão de maneira experimental.

Para chegar a descobertas produtivas em relação à consciência, era necessário em primeiro lugar decidir por uma definição operacional de consciência como um estado de percepção consciente ou de atenção seletiva mais evidente. Basicamente, a consciência humana é uma percepção de si, uma consciência da própria consciência. Assim, ela se refere à nossa capacidade não apenas de experimentar o prazer e a dor, mas de prestar atenção a tais experiências e refletir sobre elas, e fazê-lo no contexto de nossas vidas imediatas e de nossa história de vida. A atenção consciente nos possibilita excluir experiências irrelevantes e focalizar o evento crucial diante de nós, seja ele um prazer ou uma dor, o azul do céu, a fria luz boreal de um quadro de Vermeer ou a beleza e a calma que experimentamos à beira-mar.

Compreender a consciência é, de longe, a tarefa mais desafiadora que a ciência tem a enfrentar. A carreira de Francis Crick, possivelmente o biólogo mais criativo e influente da segunda metade do século XX, nos permite enxergar com clareza a verdade dessa afirmação. Quando Crick ingressou na biologia, depois da Segunda Guerra Mundial, acreditava-se que existiam duas questões que ultrapassavam as capacidades da ciência: O que distingue o mundo dos seres vivos e o dos seres não vivos? E qual é a natureza biológica da consciência? Crick voltou-se primeiro para o problema mais fácil, a distinção entre a matéria viva e a matéria inanimada, e explorou a natureza do gene. Em 1953, depois de apenas dois anos de trabalho conjunto, Jim Watson e ele ajudaram a resolver esse mistério. Como Watson descreveria mais tarde em *The double helix* [A dupla hélice], “na hora do almoço, Francis entrou correndo no [pub] Eagle para anunciar para quem quisesse ouvir que havíamos descoberto o segredo da vida”. Nas duas décadas seguintes, Crick ajudou a decifrar o código genético: o modo como o DNA produz o RNA e o RNA produz proteínas.

Em 1976, aos sessenta anos, Crick voltou-se para o mistério científico que havia restado: a natureza biológica da consciência. Durante o resto de sua vida ele se dedicou à pesquisa da consciência em parceria com Christof Koch, um jovem especializado em neurociência computacional. Crick aplicou-se ao estudo da questão com a inteligência e o otimismo que lhe eram característicos. Além

disso, conseguiu que a comunidade científica, que sempre havia ignorado a consciência, passasse a se interessar por ela. Mas, apesar de quase trinta anos de esforço contínuo, conseguiu avançar relativamente pouco em relação ao problema. Na verdade, alguns cientistas e filósofos da mente continuam a considerar a consciência tão inescrutável que temem que ela jamais venha a ser explicada em termos físicos. Como pode um sistema biológico, uma máquina biológica, perguntam eles, sentir o que quer que seja? E, o que é ainda mais obscuro, como é que ele pode pensar a respeito de si mesmo?

Essas perguntas não são novas. Foram formuladas pela primeira vez no pensamento ocidental, durante o século V a.C., por Hipócrates e por Platão, o fundador da academia de Atenas. Hipócrates foi o primeiro médico a abandonar a superstição, embasando seu pensamento em observações clínicas e argumentando que todos os processos mentais emanam do cérebro. Platão, que rejeitou as observações e os experimentos, acreditava que só podemos pensar sobre nós mesmos e sobre nosso corpo mortal porque somos dotados de uma alma imaterial e imortal. A ideia de alma imortal foi subsequentemente incorporada no pensamento cristão e elaborada em mais profundidade por São Tomás de Aquino, no século XIII. Ele e outros pensadores religiosos que vieram depois sustentavam que a alma - o gerador da consciência - não apenas é distinta do corpo, como tem também uma origem divina.

No século XVII, René Descartes desenvolveu a ideia de que os seres humanos têm uma natureza dual: eles têm um corpo, feito de substância material, e uma mente, que deriva da natureza espiritual da alma. A alma recebe sinais vindos do corpo e pode influenciar suas ações, mas é, ela própria, feita de uma substância imaterial que é exclusiva dos seres humanos. O pensamento de Descartes deu origem à visão de que ações como comer e caminhar, assim como a percepção sensorial, os apetites, as paixões e até mesmo formas simples de aprendizagem, são todas mediadas pelo cérebro e podem ser estudadas cientificamente. A mente, entretanto, é sagrada e, como tal, não é um objeto de estudo adequado para a ciência.

É extraordinário pensar que essas ideias do século XVII ainda eram correntes na década de 1980. Karl Popper, filósofo da ciência nascido em Viena, e John Eccles, neurobiólogo premiado com o Nobel, aderiram ao dualismo durante toda a sua vida. Eles concordavam com Tomás de Aquino na visão de que a alma é imortal e independente do cérebro. O filósofo da ciência britânico Gilbert Ryle se referia à ideia de alma como “o fantasma na máquina”.

Hoje, a maioria dos filósofos da mente concorda que aquilo que chamamos de consciência deriva do cérebro, mas alguns discordam de Crick em relação à visão de que ela possa um dia vir a ser abordada pela ciência. Alguns poucos, como Colin McGinn, acreditam que a consciência simplesmente não pode ser estudada porque a arquitetura do cérebro impõe limitações às capacidades

cognitivas humanas. Na perspectiva de McGinn, a mente humana pode se mostrar incapaz de resolver certos problemas. No outro extremo, filósofos como Daniel Dennett afirmam que o problema simplesmente não existe. O argumento de Dennett, bastante próximo da visão formulada pelo neurologista John Hughlings Jackson um século atrás, é que a consciência não é uma operação distinta do cérebro. Ela é o resultado combinado das operações computacionais de áreas superiores do cérebro envolvidas com os estágios finais do processamento da informação.

Finalmente, filósofos como John Searle e Thomas Nagel adotam uma posição intermediária, sustentando que a consciência é um conjunto distinto de processos biológicos. Os processos são acessíveis à análise, mas o escasso progresso que fizemos na compreensão deles deve-se à sua complexidade e ao fato de que esses processos representam mais do que a soma de suas partes. A consciência é, portanto, muito mais complicada do que qualquer propriedade do cérebro compreendida por nós.

Searle e Nagel atribuem duas características ao estado consciente: a unidade e a subjetividade. A natureza unitária da consciência refere-se ao fato de que nossas experiências chegam até nós como um todo unificado. Todas as modalidades sensoriais diferentes são fundidas numa experiência consciente única e coerente. Assim, ao me aproximar de uma roseira no jardim botânico em Wave Hill, que fica próximo à minha casa em Riverdale, sinto o perfume delicado das flores ao mesmo tempo em que vejo sua bela cor vermelha - e a roseira é percebida contra o pano de fundo do rio Hudson e dos penhascos das Palisades mais ao longe. Minha percepção não somente é inteira no momento em que a experimento, mas é também inteira duas semanas mais tarde, quando me entrego a uma viagem mental no tempo para recapturar o momento. Apesar do fato de que há diferentes órgãos para o olfato e a visão, e de que cada um utiliza seus próprios caminhos individuais, eles convergem no cérebro de tal maneira que minhas percepções são unificadas.

A natureza unitária da consciência levanta um problema difícil, mas provavelmente não insuperável. Essa natureza unitária pode ser decomposta. Num paciente cujos hemisférios cerebrais tenham sido separados cirurgicamente, há duas mentes conscientes, cada uma com sua própria impressão unificada.

A subjetividade, a segunda característica da percepção consciente, introduz o desafio científico mais formidável. O mundo de nossas sensações únicas e privadas que é muito mais real para cada um de nós do que as experiências dos outros. Experimentamos nossas próprias ideias, estados de humor e sensações diretamente, ao passo que podemos apenas avaliar a experiência de outra pessoa indiretamente, observando-a ou ouvindo-a falar a respeito. Portanto, podemos perguntar: “Sua reação ao azul que você vê e ao perfume de jasmim que você

sente - o significado que eles têm para você - é idêntica à minha reação ao azul que vejo e ao perfume de jasmim que sinto e ao significado que eles têm para mim?”.

A questão aqui não diz respeito à percepção em si mesma. Não se trata de saber se cada um de nós enxerga uma tonalidade muito semelhante no mesmo azul. Isso é relativamente fácil de se estabelecer fazendo registros a partir das células nervosas individuais no sistema visual de indivíduos diferentes. O cérebro reconstrói nossa percepção do objeto, mas o objeto percebido - seja ele a cor azul, seja o dó central no piano - parece corresponder às propriedades físicas do comprimento de onda da luz refletida ou da frequência do som emitido. O que está em questão aqui é a importância desse azul e dessa nota para cada um de nós. O que não compreendemos é de que modo a atividade elétrica nos neurônios origina o significado que atribuímos a essa cor ou a esse comprimento de onda sonora. O fato de a experiência consciente ser singular levanta a questão de sabermos se é possível determinar objetivamente quaisquer características da consciência que sejam comuns a todos nós. Se os sentidos, em última análise, produzem experiências que são completamente subjetivas, não podemos, argumenta-se, chegar a uma definição geral da consciência com base na experiência pessoal.

Nagel e Searle ilustram a dificuldade de explicar a natureza subjetiva da consciência em termos físicos da seguinte maneira: vamos admitir que sejamos capazes de registrar a atividade elétrica dos neurônios numa região que sabemos ser importante para a consciência enquanto a pessoa que está sendo estudada realiza alguma tarefa que exija a atenção consciente. Suponha, por exemplo, que tenhamos êxito em identificar as células que disparam quando olho para a imagem vermelha dos botões numa roseira em Wave Hill e tomo consciência dela. Teremos conseguido dar um primeiro passo no estudo da consciência - teremos encontrado aquilo que Crick e Koch chamaram de correlato neural da consciência para esse percepto. Para a maioria de nós, isso seria um grande avanço porque representaria a identificação de um concomitante substancial da percepção consciente. A partir daí, poderíamos prosseguir com os experimentos de modo a determinar se esses correlatos também se fundem num todo coerente, isto é, o pano de fundo do rio Hudson e as Palisades. Mas, para Nagel e Searle, esse seria o problema fácil em relação à consciência. O “problema difícil da consciência” é o segundo mistério, o mistério da experiência subjetiva.

De que modo eu reajo à imagem vermelha da rosa com um sentimento que é particular? Para usar outro exemplo, que razões temos para acreditar que, quando uma mãe olha para o filho, o disparo das células na região do córtex relacionada ao reconhecimento facial explica as emoções que ela sente e sua capacidade de reunir a memória dessas emoções e a imagem do filho?

Até o momento, não sabemos de que modo o disparo de neurônios



específicos conduz ao componente subjetivo da percepção consciente, nem mesmo no caso mais simples. Na verdade, de acordo com Searle e Nagel, nos falta uma teoria adequada do modo como um fenômeno objetivo, como os sinais elétricos no cérebro, pode causar uma experiência subjetiva, como a dor. E porque a ciência como nós a praticamos atualmente é uma visão analítica e reducionista de eventos complicados, ao passo que a consciência é irredutivelmente subjetiva, essa teoria encontra-se, por enquanto, além de nosso alcance.

De acordo com Nagel, a ciência não pode se ocupar da consciência sem uma mudança significativa em sua metodologia, uma mudança que possibilitaria aos cientistas identificar e analisar os elementos da experiência subjetiva. Provavelmente esses elementos são componentes básicos da função cerebral, mais ou menos como os átomos e as moléculas são componentes básicos da matéria, mas existem numa forma que não conseguimos ainda imaginar. As reduções realizadas rotineiramente na ciência não são problemáticas, sustenta Nagel. A ciência biológica pode explicar facilmente de que modo as propriedades de um tipo de matéria particular se originam das propriedades objetivas das moléculas das quais ela é composta. O que falta à ciência são as regras para explicar de que modo as propriedades subjetivas (consciência) se originam das propriedades dos objetos (as células nervosas interconectadas).

Nagel argumenta que nossa completa falta de compreensão dos elementos da experiência subjetiva não deve nos impedir de descobrir os correlatos neurais da consciência e as regras que relacionam os fenômenos conscientes aos processos celulares no cérebro. Na verdade, é somente acumulando tais informações que estaremos em posição de pensar sobre a redução de algo subjetivo a algo físico e objetivo. Mas, para chegar a uma teoria que seja compatível com essa redução, teremos primeiro que descobrir os elementos da consciência subjetiva. Essa descoberta, afirma Nagel, será enorme em sua magnitude e suas implicações, exigindo uma revolução na biologia e muito provavelmente uma transformação completa do pensamento científico.

O objetivo da maioria dos neurocientistas que trabalham com a consciência é muito mais modesto do que essa perspectiva grandiosa implicaria. Eles não estão trabalhando deliberadamente em direção à revolução no pensamento científico nem antecipando-a. Embora tenham que lutar com as dificuldades de definir os fenômenos da consciência experimentalmente, eles não encaram essas dificuldades como uma obstrução de todo estudo experimental sob os paradigmas existentes. Os neurocientistas acreditam - e Searle, de sua parte, concorda com isso - que fizeram progressos consideráveis no entendimento da neurobiologia da percepção e da memória sem ter que dar conta da experiência individual. Por exemplo, os neurocientistas cognitivos produziram avanços na compreensão da base neural da percepção da cor azul sem abordar a questão do

modo como cada um de nós responde ao mesmo azul.

O que não compreendemos é o “problema difícil da consciência” - o mistério relativo ao modo como a atividade neural origina a experiência subjetiva. Crick e Koch argumentaram que, uma vez que solucionemos o “problema fácil da consciência”, a unidade da consciência, seremos capazes de manipular esses sistemas neurais para resolver o “problema difícil”.

A unidade da consciência é uma variante do problema da integração identificado inicialmente no estudo da percepção visual. Uma parte íntima da minha experiência de prazer subjetivo vivida em Wave Hill é o modo como a aparência e o perfume das rosas no jardim botânico se ligam e formam um todo unificado com minha visão do Hudson, das Palisades e de todas as outras imagens que compõem minha percepção. Cada um desses componentes da minha experiência subjetiva é mediado por diferentes regiões do cérebro no interior dos meus sistemas visual, olfativo e emocional. A unidade dessa experiência consciente implica que, de algum modo, o processo de integração deve necessariamente conectar e ligar todas essas áreas separadas no cérebro.

Como primeiro passo para solucionar o “problema fácil”, precisamos perguntar se a unidade da consciência - uma unidade que, como se acredita, é realizada pelos sistemas neurais que fazem a mediação da atenção seletiva - está localizada num único lugar ou em alguns poucos lugares, o que nos tornaria capazes de manipulá-las biologicamente. A resposta a essa pergunta está longe de ser clara. Gerald Edelman, um importante teórico do cérebro e da consciência, argumentou de maneira persuasiva que é quase certo que a maquinaria neural para a unidade da consciência seja amplamente distribuída por todo o córtex e pelo tálamo. Como resultado, assevera Edelman, é improvável que sejamos capazes de encontrar a consciência por meio de um conjunto simples de correlatos neurais. Crick e Koch, por outro lado, acreditam que a unidade da consciência terá correlatos neurais diretos, uma vez que é muito provável que eles envolvam um conjunto específico de neurônios com assinaturas moleculares ou neuroanatômicas particulares. Para Crick e Koch, é quase certo que os correlatos neurais requerem apenas um pequeno conjunto de neurônios atuando como um refletor: o *spotlight* da atenção. A tarefa inicial, sustentam eles, é localizar no interior do cérebro esse pequeno conjunto de neurônios cuja atividade se correlaciona melhor com a unidade da experiência consciente e então determinar os circuitos neurais a que eles pertencem.

Mas como encontraremos essa pequena população de células nervosas que poderiam mediar a unidade da consciência? Que critérios elas devem preencher? No último artigo escrito por Crick e Koch (que ainda estava sendo corrigido por Crick a caminho do hospital, algumas horas antes de sua morte, em 28 de julho de 2004), eles voltaram sua atenção para o claustrum, uma calota delgada do tecido cerebral que se localiza abaixo do córtex, como o lugar que

faz a mediação da unidade da experiência. Pouco se sabe sobre o claustrum, exceto que ele se conecta e troca informações com quase todas as regiões sensoriais e motoras do córtex, e também com a amígdala, que desempenha um papel importante na emoção. Crick e Koch comparam o claustrum ao maestro de uma orquestra. Com efeito, as conexões neuroanômicas do claustrum preenchem os requisitos de um regente; ele pode conectar e coordenar as várias regiões do cérebro necessárias à unidade da percepção consciente.

A ideia que obcecou Crick no final da vida - a hipótese de que o claustrum é o *spotlight* da atenção, o lugar que conecta os vários componentes de toda impressão perceptual - é a última de uma série de ideias importantes que ele desenvolveu. Suas enormes contribuições à biologia (a estrutura da dupla hélice do DNA, a natureza do código genético, a descoberta do RNA mensageiro, os mecanismos de tradução do RNA mensageiro numa sequência de aminoácidos de uma proteína e a legitimização da biologia da consciência) o colocaram na mesma categoria que Copérnico, Newton, Darwin e Einstein. No entanto, sua intensa e duradoura dedicação à ciência, à vida da mente, é algo que ele compartilha com muitas pessoas na comunidade científica, e essa obsessão simboliza o que há de melhor na ciência. O psicólogo cognitivista Vilayanur Ramachandran, colega e amigo de Crick, descreveu seu interesse entusiasmado pelo claustrum durante suas últimas semanas de vida:

*Três semanas antes de sua morte eu o visitei em sua casa em La Jolla. Ele estava com 88 anos, tinha um câncer terminal, estava fazendo quimioterapia e sentia muita dor. No entanto, era visível que ele vinha trabalhando continuamente, sem parar, em seu último projeto. Sua escrivaninha enorme - que ocupava metade do aposento - estava coberta por artigos, correspondências, envelopes, as últimas edições da Nature, um laptop (apesar de sua aversão a computadores) e livros recentes sobre neuroanatomia. Durante as duas horas que passei ali, não houve nenhuma menção à sua doença - apenas uma enxurrada de ideias sobre as bases neurais da consciência. Crick estava especialmente interessado numa estrutura minúscula chamada claustrum, que, ele sentia, fora largamente ignorada pelos especialistas do mainstream. Quando eu estava saindo, ele disse: "Rama, acho que o segredo da consciência está no claustrum, você não acha? Por que outra razão essa estrutura minúscula se conectaria a tantas outras áreas no cérebro?" - e deu uma piscadela maliciosa, conspiratória. Foi a última vez que o vi.*

Uma vez que se sabe tão pouco sobre o claustrum, Crick tinha a intenção de fundar um instituto para estudar sua função. Em particular, ele queria determinar se o claustrum é ativado quando a percepção inconsciente,

subliminar, de um dado estímulo pelos órgãos sensoriais se transforma numa impressão perceptual consciente.

Um exemplo dessa ativação que intrigou Crick e Koch é a competição binocular. Nesse fenômeno, duas imagens distintas - por exemplo, listras verticais e listras horizontais - são apresentadas a uma pessoa simultaneamente de tal maneira que cada olho vê apenas um dos conjuntos de listras. A pessoa pode combinar as duas imagens e relatar a visão de um padrão axadrezado, mas, mais frequentemente, ela verá primeiro uma imagem e depois a seguinte, com as listras horizontais e verticais se alternando espontaneamente.

Usando imagens de ressonância magnética, Eric Lumer e seus colegas do University College, em Londres, identificaram as áreas frontal e parietal do córtex como as regiões do cérebro que são ativadas quando a atenção consciente de uma pessoa se alterna entre uma imagem e outra. Essas duas regiões têm um papel especial na focalização da atenção consciente em objetos no espaço. As regiões pré-frontal e parietal posterior do córtex parecem se revezar em relação à imagem que deve sobressair para o sistema visual, que então traz a imagem à consciência. Com efeito, as pessoas com lesão no córtex pré-frontal têm dificuldade com a alternância entre uma imagem e outra em situações de competição binocular. Crick e Koch talvez argumentassem que as áreas frontal e parietal do córtex são recrutadas pelo claustrum, que reveza a atenção de um olho para o outro e unifica a imagem que é apresentada à percepção consciente em cada um dos olhos.

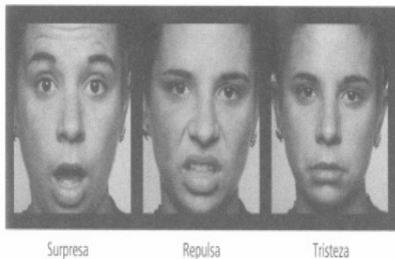
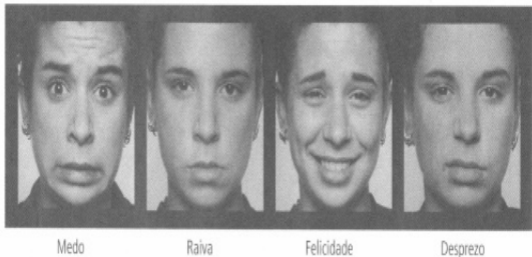
Como esses argumentos esclarecem, a consciência permanece um grande problema. Mas, através dos esforços de Crick e Koch, de um lado, e de Edelman, de outro, nós dispomos agora de duas teorias específicas e testáveis que merecem ser exploradas.

Como alguém interessado na psicanálise, minha intenção era levar adiante o paradigma de Crick e Koch e comparar a percepção consciente e a percepção inconsciente do mesmo estímulo, de forma a determinar de que modo a percepção visual se torna dotada de emoção. Diferentemente da percepção visual simples, é provável que a percepção visual emocionalmente carregada difira entre os indivíduos. Isso conduz a uma nova pergunta: de que modo e em que lugar as percepções emocionais inconscientes são processadas?

Com a colaboração de Amit Etkin, um doutorando criativo e arrojado, e de Joy Hirsch, especialista em imageamento cerebral da Universidade Columbia, realizei um estudo no qual induzíamos as percepções consciente e inconsciente de estímulos emocionais. Nossa abordagem era comparável, na esfera emocional, à utilizada por Crick e Koch na esfera cognitiva. Exploramos o modo como as pessoas normais reagem, tanto conscientemente como inconscientemente, a fotografias de expressões faciais humanas claramente neutras ou expressões faciais de medo. As fotografias foram fornecidas por

Peter Ekman, da Universidade da Califórnia, em San Francisco.

Ekman, que catalogou mais de 100 mil expressões humanas, conseguiu mostrar, como fez Charles Darwin antes dele, que, independentemente de sexo ou cultura, as percepções conscientes de sete expressões faciais - de felicidade, medo, repulsa, desprezo, raiva, surpresa e tristeza - têm virtualmente o mesmo significado para todas as pessoas. Deduzimos, portanto, que as expressões faciais de medo deveriam provocar uma reação semelhante nos médicos jovens e estudantes de pós-graduação que foram nossos sujeitos nesse estudo, fossem essas expressões percebidas consciente ou inconscientemente. Produzimos a percepção consciente do medo apresentando as faces amedrontadas durante um longo período, de modo que os sujeitos tivessem tempo de pensar sobre elas. Produzimos a percepção inconsciente do medo apresentando as mesmas faces tão rapidamente que os voluntários eram incapazes de responder que tipo de expressão tinham visto. Na verdade, eles nem sequer tinham certeza de que tivessem visto um rosto!



Dado que até mesmo as pessoas normais diferem em sua sensibilidade a uma ameaça, pedimos a todos os voluntários que respondessem a um questionário formulado para medir sua ansiedade-traço. Em contraste com a ansiedade momentânea que a maioria das pessoas sente numa situação nova, a ansiedade-traço, ou ansiedade de fundo, reflete um padrão permanente que é característico do indivíduo.

Não foi surpresa que, ao mostrarmos aos voluntários as fotografias de pessoas com expressão facial de medo, observamos um grau elevado de atividade na amígdala, a estrutura situada na profundidade dos hemisférios cerebrais responsável pela mediação do medo. O que nos surpreendeu foi a observação de que os estímulos conscientes e inconscientes afetavam regiões diferentes da amígdala, e o faziam em graus diferentes em pessoas diferentes, dependendo do seu padrão de ansiedade.

A percepção inconsciente das faces com expressão de medo ativou o núcleo

basolateral. Nos seres humanos, da mesma forma que nos camundongos, essa área da amígdala recebe a maior parte da informação sensorial aferente e é o meio principal pelo qual a amígdala se comunica com o córtex. A ativação do núcleo basolateral pela percepção inconsciente das faces com expressão de medo ocorreu em proporção direta com a ansiedade-traço de cada pessoa: quanto maior a medida de ansiedade-traço, maior a resposta da pessoa. Os voluntários com níveis reduzidos de ansiedade-traço não mostravam resposta alguma. Em contraste com isso, a percepção consciente da expressão facial de medo ativou a região dorsal da amígdala, que contém o núcleo central, e o fez independentemente da ansiedade-traço do sujeito. O núcleo central da amígdala envia informações para regiões do cérebro que são parte do sistema nervoso autônomo - relacionado ao estado de ativação e às respostas defensivas. Em resumo, as ameaças percebidas inconscientemente afetaram desproporcionalmente as pessoas com altos índices de ansiedade-traço, ao passo que as ameaças percebidas conscientemente ativaram a resposta de fuga ou luta em todos os voluntários.

Descobrimos também que a percepção consciente e a percepção inconsciente das faces amedrontadas ativam redes neurais diferentes fora da amígdala. Também nesse caso as redes ativadas pelas ameaças percebidas inconscientemente foram recrutadas somente pelos voluntários ansiosos. Surpreendentemente, até mesmo a percepção inconsciente recruta a participação de regiões no interior do córtex cerebral.

Assim, a visão de estímulos assustadores ativa dois sistemas cerebrais diferentes, um deles envolvendo presumivelmente a atenção de cima para baixo, e o outro envolvendo a atenção de baixo para cima, ou vigilância, à semelhança do que ocorre com o sinal de saliência na memória explícita e na memória implícita no caso da *Aplysia* e do camundongo.

Esses resultados são fascinantes. Primeiro, eles mostram que no domínio da emoção, tanto quanto no da percepção, um estímulo pode ser percebido consciente e inconscientemente. Eles também comprovam a ideia de Koch de que, na percepção, áreas diferentes do cérebro estão correlacionadas com a percepção consciente e com a percepção inconsciente de um estímulo. Segundo, esses estudos confirmam biologicamente a importância da ideia psicanalítica de emoção inconsciente. Eles sugerem que os efeitos da ansiedade no cérebro são muito mais poderosos quando o estímulo é deixado à imaginação do que quando ele é percebido conscientemente. Uma vez que a imagem de um rosto aterrorizado seja confrontada de forma consciente, mesmo as pessoas ansiosas se mostram capazes de avaliar meticulosamente se esse estímulo representa de fato uma ameaça.

Um século depois de Freud ter sugerido que a psicopatologia tem origem nos conflitos que ocorrem num nível inconsciente e que ela pode ser controlada se a

fonte do conflito for confrontada conscientemente, nossos estudos de imageamento mostram os modos como esses processos conflitivos podem ser mediados no cérebro. Além disso, a descoberta de uma correlação entre a ansiedade-traço dos voluntários e seus processos neurais inconscientes confirma biologicamente a ideia freudiana de que os processos mentais inconscientes fazem parte do sistema de processamento de informação pelo cérebro. Embora as ideias de Freud existam há mais de cem anos, nenhum estudo de imageamento cerebral anterior havia tentado explicar de que forma as diferenças no comportamento das pessoas e nos seus modos de interpretação do mundo têm origem nos diferentes modos pelos quais elas processam a emoção inconscientemente. A descoberta de que a percepção inconsciente do medo ativa o núcleo basolateral da amígdala em proporção direta com seu padrão de ansiedade fornece um marcador biológico para diagnosticar um estado ansioso e para avaliar a eficácia de várias drogas e formas de psicoterapia.

Ao identificar uma correlação entre a atividade de um circuito neural e a percepção inconsciente e consciente de uma ameaça, estamos começando a delinear o correlato neural de uma emoção - o medo. É bem possível que essa descrição nos conduza a uma explicação científica do medo percebido conscientemente. Ela poderá nos fornecer uma aproximação do modo como os eventos neurais ocasionam um evento mental que se introduz em nossa consciência. Assim, meio século depois de ter decidido abandonar a psicanálise em favor da biologia da mente, a nova biologia da mente encontra-se em vias de se tornar capaz de enfrentar algumas das questões centrais da psicanálise e da consciência.

Uma dessas questões é a da natureza do livre-arbítrio. Considerando-se a descoberta freudiana do determinismo psíquico - ou seja, do fato de que grande parte de nossa vida cognitiva e afetiva é inconsciente -, o que resta para a escolha pessoal, para a liberdade de ação?



Um conjunto de experimentos decisivo em relação a essa questão foi desenvolvido em 1983 por Benjamin Libet, da Universidade da Califórnia, em San Francisco. Libet utilizou como ponto de partida uma descoberta feita pelo neurocientista alemão Hans Kornhuber. Em seu estudo, Kornhuber pediu a voluntários que movessem o dedo indicador direito. Então ele mediu esse movimento voluntário com um extensômetro, ao mesmo tempo em que registrava a atividade elétrica do cérebro por meio de um eletrodo no crânio. Após centenas de tentativas, Kornhuber descobriu que, invariavelmente, cada movimento era precedido por um pequeno estouro no registro elétrico do cérebro, uma centelha de livre-arbítrio! Ele chamou esse potencial no cérebro de “potencial de prontidão” e descobriu que ele ocorria um segundo antes do movimento voluntário.

Libet prosseguiu trabalhando com a descoberta de Kornhuber, através de um experimento em que se pedia aos sujeitos que levantassem um dedo toda vez que sentissem vontade de fazê-lo. Ele colocou um eletrodo no crânio de um voluntário e confirmou um potencial de prontidão aproximadamente um segundo antes que a pessoa levantasse o dedo. Então ele comparou o tempo que a pessoa levava para decidir fazer o movimento com o tempo do potencial de prontidão. Surpreendentemente, Libet descobriu que o potencial de prontidão não aparecia depois, mas duzentos milissegundos antes que o voluntário sentisse o impulso de mover o dedo! Assim, simplesmente pela observação da atividade elétrica no cérebro, Libet podia prever o que a pessoa faria, antes mesmo que ela estivesse de fato ciente de sua decisão.

Essa descoberta levou os filósofos da mente a formular várias perguntas. Se a escolha é determinada no cérebro antes de decidirmos agir, onde está o livre-arbítrio? Será que a sensação de que determinamos nossos movimentos é apenas uma ilusão, uma racionalização em relação ao fato que ocorre depois dele? Ou se trata de uma escolha realizada livremente, mas não conscientemente? Nesse caso, a escolha, tanto na ação como na percepção, pode refletir a importância da inferência inconsciente. Libet propõe que o processo de iniciar a ação voluntária ocorre numa parte inconsciente do cérebro, mas, imediatamente antes que a ação seja iniciada, a consciência é recrutada para aprová-la ou vetá-la. Nos duzentos milissegundos antes que um dedo seja levantado, a consciência determina se ele se movimentará ou não.

Quaisquer que sejam as razões para a demora entre a decisão e a tomada de consciência, as descobertas de Libet levantam também uma questão de ordem moral: como uma pessoa pode ser responsabilizada por decisões que são feitas sem sua percepção consciente? Os psicólogos Richard Gregory e Vilayanur Ramachandran estabeleceram limites nítidos nesse argumento. Eles afirmam que “nossa mente consciente pode não ser livre quanto à decisão do que fazemos, mas certamente é livre para decidir o que não fazemos”. Michael

Gazzaniga, um dos pioneiros no desenvolvimento da neurociência cognitiva e membro do American Council of Bioethics, acrescentou: “O cérebro é automático, mas a pessoa é livre”. Não se pode inferir a soma total da atividade cerebral simplesmente examinando-se alguns poucos circuitos neuronais.

## PARTE VI

*O verdadeiro amante de Viena vive de memórias emprestadas. Com uma pontada de nostalgia agridoce, ele se recorda de coisas que nunca experimentou [...] a Viena que nunca existiu é a mais grandiosa das cidades.*

Orson Welles, *Vienna*. 1968. *Redescobrimo Viena via Estocolmo*

## 29. Redescobrimo Viena via Estocolmo

Em 9 de outubro de 2000, dia do Yom Kippur, despertei com o telefone tocando às cinco e quinze da manhã. O telefone fica do lado de Denise na cama, de modo que ela atendeu e me cutucou para que eu acordasse.

“Eric, estão ligando de Estocolmo. Deve ser para você. Para mim é que não é!”

Hans Jörnvall, o secretário-geral da Fundação Nobel, estava no telefone. Escutei silenciosamente enquanto ele me dizia que eu havia ganhado o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina pela transdução de sinais no sistema nervoso e que o dividiria com Arvid Carlsson e com meu amigo de longa data Paul Greengard. A conversa me pareceu irreal.

As deliberações de Estocolmo provavelmente figuram entre os segredos mais bem guardados do mundo. Vazamentos de informação praticamente não existem. Desse modo, é quase impossível saber quem irá ganhar o prêmio a cada mês de outubro. Apesar disso, pouquíssimos ganhadores do Nobel são totalmente pegos de surpresa. A maior parte das pessoas elegíveis pressentem que seu nome está sendo considerado, uma vez que seus colegas comentam sobre essa possibilidade. Além disso, o Karolinska Institutet organiza simpósios esporádicos cujo objetivo é trazer a Estocolmo os mais importantes biólogos do mundo e eu fora convidado para um desses simpósios semanas antes.

Ainda assim, não estava esperando esse telefonema. Muitos candidatos eminentemente merecedores desse prêmio e cuja elegibilidade é comentada nunca são escolhidos, e meu reconhecimento me parecia improvável.

Diante da dificuldade de acreditar no que estava ouvindo, eu não soube o que dizer, e só fui capaz de agradecer. Jörnvall pediu-me que não fizesse nenhum telefonema até as seis da manhã, quando a imprensa seria informada. Depois disso, acrescentou, eu poderia ligar para quem quisesse.

Denise estava começando a ficar preocupada. Permaneci ali deitado, em silêncio, escutando ao telefone, durante um tempo que parecia interminável. Como ela não estava habituada a me ver nesse estado não comunicativo, temeu que se tratasse de uma notícia que tivesse me deixado emocionalmente arrasado. Quando desliguei o telefone e lhe contei o que acabara de ouvir, ela ficou duplamente emocionada, feliz por saber que eu havia ganhado o prêmio Nobel e aliviada porque eu ainda estava vivo e passando bem. Então ela disse: “Ainda é muito cedo. Por que você não dorme mais um pouco?”

“Está brincando?”, respondi. “Acha que eu seria capaz de dormir depois de uma notícia dessas?!”

Esperei pacientemente que aquela meia hora passasse e comecei a

telefonar para todo mundo. Liguei para nossos filhos, acordando Minouche, na costa oeste, no meio da noite. Telefonei para Paul Greengard para felicitá-lo pelo sucesso que estávamos compartilhando. Liguei para meus amigos em Columbia, não somente para dar a notícia, mas também pensando em prepará-los para a entrevista coletiva que provavelmente seria marcada para aquela tarde. Estava claro para mim que, embora a notícia tivesse chegado no Yom Kippur, o Dia do Perdão e o mais solene dos feriados judaicos, a entrevista coletiva seria realizada.

Antes que tivesse acabado de dar os primeiros telefonemas, a campanha tocou e, para minha surpresa e contentamento, nossos vizinhos em Riverdale, Tom Jessell, sua esposa, Jane Dodd, e suas três filhas surgiram na porta de entrada com uma garrafa de vinho na mão. Apesar de ser cedo demais para abrir a garrafa de vinho, a visita deles era muito bem-vinda, trazendo um pouco de realidade ao vertiginoso mundo do prêmio Nobel. Denise propôs que nos sentássemos e tomássemos o café da manhã, o que fizemos em seguida, embora tivéssemos que deixar o telefone fora do gancho.

Todo mundo estava ligando o rádio, a televisão, os jornais e nossos amigos. O mais interessante eram os telefonemas que vinham de Viena, dizendo-me o quanto a Áustria se sentia feliz com mais um Nobel austríaco. Tive que lembrá-los de que aquele era mais um Nobel americano. Então, recebi um telefonema da assessoria de imprensa de Columbia, convocando-me a participar de uma entrevista coletiva no Alumni Auditorium à uma e meia da tarde.

A caminho da entrevista, parei rapidamente em nossa sinagoga como um ato de expiação e também de celebração e fui até o laboratório, onde me receberam com manifestações de júbilo. Fiquei profundamente emocionado. Manifestei a todos minha gratidão por seus esforços e acrescentei que sentia que o Nobel era em grande medida um prêmio que eu compartilhava com eles.

Muitos membros da faculdade vieram à coletiva de imprensa e, numa demonstração de generosidade, me aplaudiram de pé. Os pesquisadores mais importantes da universidade também estavam presentes. David Hirsch, o reitor da escola de medicina, me apresentou brevemente à imprensa. Em meus comentários, manifestei minha gratidão à universidade e à minha família. Então, expliquei muito resumidamente a natureza de meu trabalho. Nos dias que se seguiram, recebi mais de mil mensagens por e-mail, cartas e telefonemas. Falei com pessoas que não via há décadas. Moças com que eu havia saído na escola secundária subitamente voltaram a me achar interessante. No meio de todo esse alvoroço, um convite aceito anteriormente mostrou-se inesperadamente bem-vindo. Meses antes, eu havia concordado em apresentar uma conferência na Itália, em 17 de outubro, em homenagem a Massimiliano Aloisi, um reverenciado professor da Universidade de Pádua. Considerei que essa seria uma excelente ocasião para Denise e eu escaparmos daquele tumulto. A viagem

a Pádua foi deliciosa, e pudemos visitar a capela Scrovegni, que abriga os magníficos afrescos de Giotto. Eu também havia me comprometido a combinar a visita a essa cidade com uma conferência plenária na Universidade de Turim, onde receberia um título honorário.

Em Pádua, e depois em Veneza, que visitamos brevemente, procuramos os vestidos que Denise iria usar nas cerimônias de entrega do Nobel em Estocolmo. Depois de muita procura, finalmente tivemos a sorte de ser apresentados à estilista Adrienne Pastrone, em Turim. Denise adorou seus vestidos e comprou vários modelos. Além do meu profundo amor por Denise, sou profundamente grato ao apoio que ela sempre deu a mim e ao meu trabalho durante nossa vida juntos. Ela teve uma carreira maravilhosa em epidemiologia na Universidade Columbia, mas não há dúvida de que fez concessões em relação a seu trabalho e a seus momentos de lazer para preencher as lacunas criadas pela minha obsessão pela ciência.

No dia 29 de novembro, pouco antes de partirmos para Estocolmo, o embaixador da Suécia nos Estados Unidos convidou os sete laureados americanos para irem até Washington, para que eles e seus cônjuges pudessem se conhecer. Como um de seus momentos especiais, a visita incluiu uma recepção no Salão Oval, onde fomos recebidos pelo presidente Clinton, que irradiou o ambiente com sua presença, discuti macroeconomia com os premiados nesse campo e, gentilmente, posou para fotos com Denise e comigo, e também com cada um dos premiados e seus cônjuges. Clinton estava prestes a deixar a presidência e falou afetuosamente sobre o cargo, assinalando que havia se tornado tão bom em orientar as pessoas para as poses nas fotografias que ele e o fotógrafo da Casa Branca deveriam abrir uma empresa juntos. A visita ao Salão Oval foi seguida de um jantar na embaixada da Suécia, onde Denise e eu conversamos com os ganhadores do Nobel em outros campos do conhecimento.

O prêmio Nobel deve sua existência à visão extraordinária de Alfred Nobel. Nascido em Estocolmo em 1833, ele deixou a Suécia aos nove anos de idade, retornando a seu país apenas por breves períodos. Nobel falava sueco, alemão, inglês, francês, russo e italiano fluentemente, mas não tinha de fato uma pátria. Inventor brilhante, desenvolveu mais de trezentas patentes e, durante toda a sua vida, nutriu um interesse profundo pela ciência.

Sua fortuna se deveu à invenção da dinamite. Em 1866, Nobel descobriu que a nitroglicerina líquida deixava de ser instável ao ser absorvida por um tipo de terra siliciosa chamada *kieselguhr*. Dessa forma, podia ser acondicionada em cartuchos e utilizada com segurança, já que sua explosão passava a exigir um detonador. Os cartuchos de dinamite abriram caminho para a escavação de minérios e para a expansão sem precedentes de obras públicas no século XIX. Estradas de ferro, canais (incluindo o canal de Suez), portos, estradas e pontes foram construídos com relativa facilidade, em grande parte em virtude do poder

da dinamite de remover enormes quantidades de terra.

Nobel nunca se casou. Ao morrer, em 10 de dezembro de 1896, deixou um patrimônio de 31 milhões de coroas suecas, o equivalente a 9 milhões de dólares, uma enorme fortuna naquela época. Seu testamento dizia: “Todo o meu patrimônio restante deverá [...] constituir um fundo, cujos juros serão distribuídos anualmente, sob a forma de prêmios, àqueles que durante o ano precedente tiverem conferido os maiores benefícios à humanidade”. Nobel elencou então os cinco campos em que esses prêmios deveriam ser concedidos: física, química, fisiologia ou medicina, literatura e, para “a pessoa que tiver empreendido o maior esforço ou realizado o melhor trabalho em prol da fraternidade entre as nações”, o prêmio Nobel da Paz.

A despeito de sua clareza e visão extraordinárias, o testamento levantou problemas que permaneceram sem solução durante muitos anos. Para começar, várias partes se mostraram interessadas em receber a herança: os parentes de Nobel, algumas academias suecas, o governo da Suécia e, mais importante, o governo da França. Os franceses reivindicavam que a França era a residência legal de Nobel. Ele raramente visitara sua terra natal depois dos nove anos de idade, jamais pagara impostos lá (o pagamento de impostos num país em geral serve como prova de cidadania) e vivera na França durante quase trinta anos. Entretanto, nunca havia solicitado a cidadania francesa.

Como primeiro passo, Ragnar Sohlman, assistente administrativo e testamentário de Nobel (que mais tarde se revelou um eficiente e perspicaz diretor executivo da Fundação Nobel), uniu seus esforços aos do governo da Suécia para provar que Nobel era sueco. Argumentaram que, uma vez que ele escrevera seu testamento em sueco, apontara um cidadão de nacionalidade sueca como seu testamentário e designara diversas academias suecas para efetuar as premiações que idealizara, deveria ser legalmente considerado sueco. Em 1897, o governo da Suécia instruiu formalmente o procurador-geral do país para que mantivesse o testamento sob a jurisdição do país.

Isso resolveu apenas parte do problema: permaneciam as hesitações por parte das academias. Elas alegavam que, para conceder as premiações, teriam que contar com especialistas para fazer as indicações, tradutores, consultores e avaliadores, embora o testamento de Nobel não previsse uma verba para essas despesas. No final das contas, Sohlman incentivou a aprovação de uma lei que atribuía a cada comitê uma parte do valor do prêmio visando os honorários e as despesas de seus membros e consultores. O pagamento dos membros correspondia aproximadamente a um terço do salário anual de um professor.

Os primeiros prêmios foram concedidos em 10 de dezembro de 1901, no quinto aniversário da morte de Nobel. Sohlman investira sabiamente o capital deixado por ele, e a verba da fundação já atingia 3,9 bilhões de coroas suecas, ou um pouco mais de 1 bilhão de dólares. O valor de cada prêmio foi de 9

milhões de coroas suecas. Os prêmios de ciência e literatura foram concedidos numa cerimônia em Estocolmo e, desde então, ocorreram sempre nessa data, a cada ano, com exceção dos períodos da Primeira e da Segunda Guerra Mundial.

Quando Denise e eu chegamos ao guichê de embarque da Scandinavian Airlines em 2 de dezembro, recebemos um tratamento especial de boas-vindas. Isso continuou quando chegamos a Estocolmo. Fomos recebidos pelo professor Jörnvall e uma limusine com motorista ficou à nossa disposição. Irene Katzman, funcionária do Ministério das Relações Exteriores, atuou como nossa coordenadora administrativa. No Grand Hotel, o melhor hotel de Estocolmo, nos deram uma linda suíte com vista para o ancoradouro. Naquela primeira noite, jantamos com Irene, seu marido e seus filhos. No dia seguinte, a pedido nosso, Irene organizou uma visita privada ao Museu Judaico, que descreve a história de como os judeus da Suécia ajudaram a salvar uma parcela significativa da comunidade judaica dinamarquesa na época de Hitler.

Seguiu-se uma série de atividades, cada uma com sua força e magia particulares. Em 7 de dezembro, Arvid Carlsson, Paul Greengard e eu demos uma entrevista coletiva à imprensa. Naquela noite, jantamos com o Comitê de Fisiologia e Medicina do Nobel, as pessoas que haviam nos escolhido. Os membros do comitê nos disseram que era provável que nos conhecessem tão bem quanto nossas esposas, uma vez que haviam nos estudado em detalhe durante mais de uma década.

Nossos filhos e nossos netos mais velhos vieram nos encontrar em Estocolmo Minouche com seu marido, Rick Sheinfeld, e Paul, com sua esposa, Emily, e seus filhos, Allison, então com oito anos de idade, e Libby, de cinco. (Minouche estava grávida de Maya nessa ocasião. Seu filho Izzy, que estava com dois anos, ficou com os pais de Rick.)

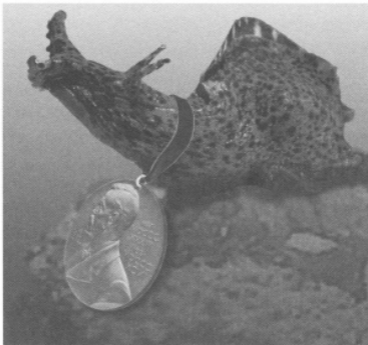
Denise e eu também havíamos convidado nossos velhos amigos de Columbia Jimmy e Cathy Schwartz, Steve Siegelbaum e Amy Bedik, Richard Axel, Tom Jessell e Jane Dodd, e John Koester e Kathy Hilten. Todos eram amigos de longa data a quem eu era muito grato. Unindo os dois grupos estavam Ruth e Gerry Fischbach. Ruth é prima em segundo grau de Denise e diretora do Center for Bioethics de Columbia. Gerry é um neurocientista excepcional e um importante líder da comunidade científica dos Estados Unidos. Pouco antes de nossa viagem, ele fora convidado para o cargo de reitor do College of Physicians and Surgeons e vice-diretor da área de ciências da saúde da Universidade Columbia. Quando chegou a Estocolmo, ele havia aceitado o convite e se tornado meu novo chefe.





*Minha família em Estocolmo. De pé, da esquerda para a direita: Alexe, Annie Bystrin (meu sobrinho e minha sobrinha), Jean-Claude Bystrin (pai deles e irmão de Denise), Ruth e Gerry Fischbach (Ruth é prima de Denise), Mareia Bystrin (esposa de Jean-Claude). Sentados, da esquerda para a direita: Libby, Emily e Paul Kandel, Denise, eu, Minouche e o marido, Rick, e Allison.*

A ocasião era boa demais para passar em branco. Em nossa única noite livre durante a viagem, Denise e eu demos um jantar numa linda sala privada no Grand Hotel para todos os convidados e parentes que tinham vindo a Estocolmo. Queríamos agradecer a presença de todos naquela ocasião de celebração. Além disso, queríamos comemorar a nomeação de Gerry como reitor e vice-diretor em Columbia. Foi uma noite muito animada.



*A Aplysia com o prêmio Nobel.*

Na tarde do dia 8 de dezembro, Arvid, Paul e eu apresentamos nossas Conferências Nobel no Karolinska Institutet para a faculdade e os alunos do instituto e também diante de nossos convidados e amigos. Falei sobre meu trabalho e, ao apresentar a *Aplysia*, não pude deixar de comentar que, além de ser um animal muito bonito, ela era também muito competente. Projetei então na tela uma encantadora imagem que Jack Byrne, um dos meus primeiros alunos de pós-graduação, havia me enviado, mostrando uma orgulhosa *Aplysia* com a medalha do prêmio Nobel pendurada no pescoço. A plateia irrompeu numa gargalhada.

A cada ano, no sábado anterior à entrega do prêmio, a comunidade judaica de Estocolmo, que tem cerca de 7 mil pessoas, convida os laureados judeus para uma cerimônia na Grande Sinagoga, onde eles recebem pessoalmente a bênção do rabino e são presenteados com uma lembrança. No dia 9 de dezembro, compareci à sinagoga levando comigo uma *entourage* considerável de familiares e colegas. Durante a cerimônia, pediram-me que fizesse um breve discurso e recebi uma pequena réplica da sinagoga, muito bonita. Denise recebeu uma rosa vermelha de uma senhora da congregação que também ficara escondida na França durante a guerra.

No dia seguinte, 10 de dezembro, recebemos o prêmio Nobel das mãos do rei Cari Gustaf XVI. A cerimônia, no Stockholm Concert Hall, foi o momentomais extraordinário e memorável de todos. Cada detalhe foi executado

com a perfeição de um século de experiência. Em comemoração ao aniversário da morte de Alfred Nobel, o Concert Hall foi decorado com flores trazidas de San Remo, na Itália, onde ele passou seus últimos anos de vida. Havia um clima maravilhosamente festivo no ar. Todos vestiam roupas de gala, com os homens de fraque e gravatas brancas. Numa galeria atrás do palco, a Filarmônica de Estocolmo tocou em vários momentos.

A cerimônia teve início às quatro da tarde. Assim que os laureados e a congregação subiram ao palco, a presença do rei, juntamente com a rainha Silvia, seus três filhos e sua tia, a princesa Lilian, foi anunciada. Com a família real a postos, a plateia de 2 mil dignatários cantou o hino nacional. Presidindo tudo isso, havia um grande retrato de Alfred Nobel.

A entrega dos prêmios começou com um discurso em sueco de Bengt Samuelsson, presidente do conselho da Fundação Nobel, seguido pelos comentários dos representantes dos cinco comitês de premiação, que descreveram as descobertas e realizações reconhecidas pelo prêmio daquele ano. O prêmio de Fisiologia e Medicina foi anunciado por Urban Ungerstadt, um experiente neurofisiologista e membro do Comitê Nobel no Karolinska Institutet. Depois de resumir em sueco nossas respectivas contribuições, ele se dirigiu a nós, em inglês:

*Caros Arvid Carlsson, Paul Greengard e Eric Kandel. Suas descobertas sobre a "transdução de sinais no sistema nervoso" transformaram verdadeiramente nossa compreensão do funcionamento cerebral.*

*Graças à pesquisa de Arvid Carlsson, sabemos hoje que a doença de Parkinson se deve a uma falha na liberação sináptica da dopamina. Sabemos que é possível substituir a função perdida por uma única molécula, a l-dopa, que reabastece os estoques de dopamina e, desse modo, possibilita a milhões de seres humanos uma vida melhor.*

*Com base no trabalho de Paul Greengard, sabemos como isso acontece. Sabemos de que modo os segundos mensageiros ativam as proteínas quinase que levam a mudanças nas reações celulares. Começamos a compreender o papel central desempenhado pela fosforilação na própria orquestração das diferentes informações dos transmissores que chegam às células nervosas.*

*Finalmente, o trabalho de Eric Kandel nos mostrou como esses transmissores, por intermédio dos segundos transmissores e da fosforilação da proteína, criam a memória de curto prazo e memória de longo prazo, formando a base de nossa capacidade de existir e de interagir com o mundo de maneira significativa.*

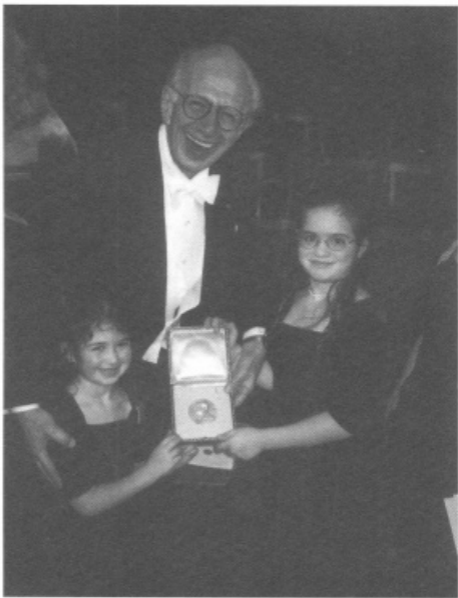
*Em nome do Comitê Nobel do Karolinska Institutet, quero transmitir a vocês nossas mais calorosas congratulações, e peço-lhes que deem um passo à frente para receber o prêmio Nobel das mãos de Sua Majestade, o rei.*

Um a um, Arvid, Paul e eu nos levantamos e demos um passo à frente. Cada um de nós recebeu do rei um aperto de mão e um diploma ricamente ornamentado, junto com uma caixa de couro contendo a medalha de ouro. A medalha traz a imagem de Alffed Nobel estampada de um lado e, do outro, a imagem de duas mulheres, uma representando o gênio da medicina e a outra, uma jovem enferma. O gênio da medicina, com um livro aberto no colo, recolhe a água que emana de uma rocha para saciar a sede da jovem. Ao soar das trombetas, como me haviam instruído, fiz três reverências, uma para o rei, uma para o Comitê Nobel e, finalmente, uma para Denise, Paul, Emily, Minouche, Rick e o restante da distinta plateia. Quando me sentei, a Filarmônica de Estocolmo tocou o terceiro movimento do insuperável concerto para clarinete de Mozart. Nesse momento, os solos melódiosos, compostos para os temperamentos vienenses como o meu, soaram ainda mais adoráveis do que de costume.

Da cerimônia de premiação, fomos diretamente para um banquete na sede da prefeitura. Concluído em 1923, esse edifício magnífico foi projetado pelo grande arquiteto sueco Ragnar Ostberg, inspirado nas *piazas* do norte da Itália. Uma mesa para oitenta pessoas no centro do salão principal acomodou os laureados, a família real, o primeiro-ministro e vários outros dignatários. Os convidados dos laureados, os membros das instituições responsáveis pela premiação, os representantes das principais universidades e os ocupantes dos cargos mais elevados do governo e da indústria foram acomodados em 26 mesas dispostas em volta da mesa central. Alunos das universidades suecas e de algumas faculdades sentaram-se ao redor da sala.

Depois do jantar, cada laureado ou representante de um grupo de laureados foi até o púlpito dizer algumas palavras. Eu falei pelo nosso grupo:

*Acima da entrada do templo de Apoio em Delfos, podia-se ver, gravada, a máxima “Conhece-te a ti mesmo”. Desde que Sócrates e Platão especularam pela primeira vez sobre a natureza da mente humana, pensadores sérios de todas as épocas de Aristóteles a Descartes, de Esquilo a Strindberg e Ingmar Bergman consideraram que o homem deveria conhecer-se a si mesmo e ao seu próprio comportamento. [...]*



*Minhas netas Libby e Allison no palco ao meu lado, após o encerramento da cerimônia de entrega do prêmio, segurando a medalha do Nobel.*

Arvid Carlsson, Paul Greengard e eu, que somos homenageados por vocês esta noite, e nossa geração de cientistas fizemos a tentativa de traduzir as questões filosóficas abstratas sobre a mente na linguagem empírica da biologia. O princípio-chave que guia nosso trabalho é que a mente é um conjunto de operações executadas pelo cérebro, um dispositivo computacional extraordinariamente complexo que constrói nossa percepção do mundo externo, fixa nossa atenção e controla nossas ações.

*Nós três demos os primeiros passos para estabelecer o elo entre a mente e as moléculas, determinando o modo como a bioquímica da sinalização no interior das células nervosas e entre elas se relaciona com os processos mentais e também com as doenças mentais. Descobrimos que as redes neurais do cérebro não são fixas, mas que a comunicação entre os neurônios pode ser regulada pelas moléculas neurotransmissoras descobertas aqui na Suécia pela sua excelente escola de farmacologia molecular.*

*Olhando para o futuro, nossa geração de cientistas acredita hoje que a biologia da mente será tão importante cientificamente para esse século quanto a biologia do gene o foi para o século XX. Num sentido mais amplo, o estudo biológico da mente é mais do que uma investigação promissora. Ele é também um importante esforço humanístico. A biologia da mente faz a ponte entre as ciências naturais preocupadas com o mundo da natureza e as ciências humanas que se ocupam do significado da experiência humana. As descobertas que resultam dessa nova síntese não apenas melhorarão nossa compreensão dos distúrbios psiquiátricos e neurológicos, mas conduzirão igualmente a uma compreensão mais aprofundada de nós mesmos.*

*Na verdade, mesmo em nossa geração, já fizemos algumas descobertas biológicas iniciais em direção a um entendimento mais profundo do eu. Sabemos que, muito embora as palavras daquela máxima já não se encontrem mais escritas na pedra em Delfos, elas estão inscritas em nossos cérebros. Durante séculos, elas foram preservadas na memória humana precisamente por aqueles processos moleculares no cérebro que vocês generosamente reconhecem hoje, e que estamos apenas começando a compreender.*

O banquete foi seguido de um baile. Denise e eu havíamos tomado algumas aulas para reavivar nosso talento limitado, e raramente praticado, para a valsa, mas, infelizmente, e para grande desapontamento dela, não tivemos muita chance de dançar. Logo que o jantar terminou, fomos cercados pelos nossos amigos, e a conversa com eles estava tão agradável que me foi difícil interrompê-la.

No dia 11 de dezembro, fomos convidados pelo rei e pela rainha para um jantar no palácio real. Na manhã de 13 de dezembro, dia de santa Lúcia e o primeiro dia da longa celebração de Natal da Suécia, que dura um mês, Paul, Arvid e eu fomos acordados por jovens estudantes de faculdade a maioria, mulheres segurando velas e entoando canções de Natal em nossa homenagem. Depois disso, deixamos a capital para uma série de conferências na Universidade de Uppsala. Retornamos para um jantar de santa Lúcia extremamente informal e divertido organizado pelos estudantes de medicina de Estocolmo. No dia seguinte, voltamos a Nova York

Quatro anos mais tarde, em 4 de outubro de 2004, Denise e eu estávamos num voo da Lufthansa de Viena para Nova York quando a comissária de bordo me entregou uma mensagem dizendo que meu colega e amigo Richard Axel e Linda Buck, sua antiga aluna de pós-doutorado, haviam sido escolhidos para o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina por seus estudos inovadores sobre o olfato realizados em Columbia. Em dezembro de 2004, estávamos todos de volta a Estocolmo para celebrar com Richard e Linda. Realmente, a vida é um círculo!

Algumas semanas depois de receber a notícia de que eu havia ganhado o prêmio Nobel, o presidente da Áustria, Thomas Klestil, me escreveu para me felicitar. Ele expressou o desejo de me homenagear como ganhador do Nobel de origem vienense. Aproveitei a oportunidade para sugerir que organizássemos um simpósio intitulado <sup>ct</sup>“A resposta da Áustria ao nacional-socialismo: Implicações para o conhecimento científico e humanístico”. Minha intenção era comparar a resposta da Áustria ao período hitlerista, negando sua participação em toda injustiça, com a resposta da Alemanha, que tentou lidar honestamente com o passado.

O presidente Klestil concordou entusiasticamente e me enviou cópias de vários discursos que fizera sobre a situação delicada dos judeus em Viena nos dias de hoje. Então, ele me colocou em contato com Elisabeth Gehrler, a ministra da Educação, para me ajudar a organizar o simpósio. Eu disse a ela que tinha a expectativa de que o simpósio pudesse servir a três finalidades: primeira, contribuir para o reconhecimento do papel da Áustria no esforço nazista de aniquilação dos judeus durante a Segunda Guerra Mundial; segunda, tentar enfrentar a negação implícita da Áustria quanto ao seu papel no período nazista; e, terceira, avaliar o impacto do desaparecimento da comunidade judaica de Viena no âmbito acadêmico.

As evidências em relação às duas primeiras questões são absolutamente claras. Uma década antes da anexação da Áustria pela Alemanha, uma parcela significativa da população austríaca pertencia ao Partido Nazista. Depois da anexação, embora os austríacos somassem aproximadamente 8% da população do Reich alemão, mais de 30% dos oficiais que trabalharam para a eliminação dos judeus eram austríacos. Eles chefiaram quatro campos de concentração na Polônia e tiveram outros postos de liderança no Reich: além de Hitler, Ernst Kaltenbrunner, dirigente da Gestapo, e Adolf Eichmann, encarregado do programa de extermínio, eram austríacos. Estima-se que cerca de metade dos 6 milhões de judeus que sucumbiram durante o Holocausto foram assassinados por oficiais austríacos chefiados por Eichmann.

No entanto, apesar da sua participação ativa no Holocausto, os austríacos alegaram que tinham sido vítimas da agressão de Hitler Otto von Hapsburg, o aspirante ao trono austríaco, conseguiu convencer os Aliados de que a Áustria

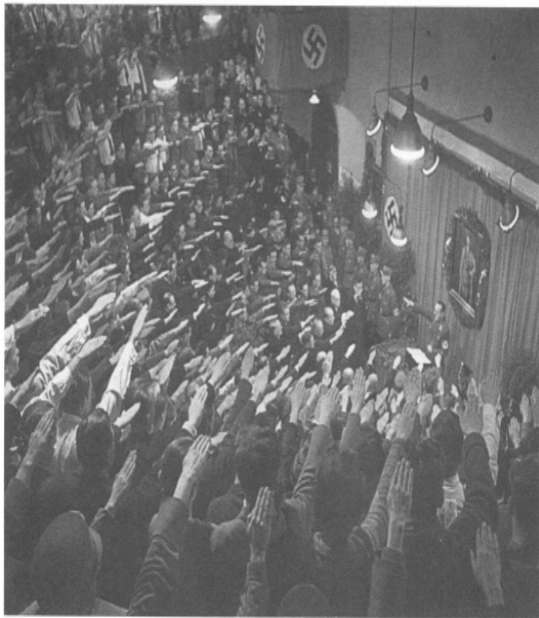
fora a primeira nação livre a cair sob as mãos do ditador. Tanto os Estados Unidos como a União Soviética mostraram-se inclinados a aceitar esse argumento em 1943, antes do final da guerra, porque Von Hapsburg acreditava que isso estimularia a resistência pública da Áustria aos nazistas no momento em que a guerra começava a perder força. Nos anos que se seguiram, ambos os aliados mantiveram esse mito para assegurar que a Áustria se mantivesse neutra na Guerra Fria. Em razão de não ter sido responsabilizada por suas ações entre 1938 e 1943, a Áustria nunca se submeteu ao exame de consciência e à limpeza que a Alemanha realizou depois da guerra.

A Áustria aceitou prontamente o manto da inocência ferida e essa atitude caracterizou muitas de suas ações após a guerra, incluindo sua resposta às reivindicações financeiras dos judeus. A posição intransigente contra o pagamento de indenizações aos judeus baseou-se na premissa de que o próprio país fora vítima da agressão. Desse modo, os sobreviventes de uma das maiores, mais antigas e mais ilustres comunidades judaicas da Europa foram novamente privados de seus direitos, tanto do ponto de vista financeiro como do ponto de vista moral, depois que a guerra acabou.

Inicialmente, os Aliados ratificaram essa alegada inocência, isentando a Áustria do pagamento de indenizações. Em 1945, as forças de ocupação aliadas pressionaram o Parlamento austríaco a aprovar uma lei contra os criminosos de guerra, mas foi somente em 1963 que se instituiu um órgão de promotoria pública para pôr essa medida em prática. No final, poucas pessoas foram julgadas e a maior parte delas foi absolvida.

A perda sofrida pela Áustria do ponto de vista intelectual também é clara e contundente. Dias depois da chegada de Hitler, a vida intelectual de Viena encontrava-se em ruínas. Aproximadamente metade dos membros da faculdade de medicina uma das maiores e mais renomadas de toda a Europa era constituída por judeus, que foram demitidos por serem judeus. A medicina vienense nunca se recobrou dessa “limpeza”. Mais desolador ainda é o fato de que, depois do colapso do Terceiro Reich, quase nada foi feito para reparar as injustiças cometidas contra essas pessoas ou para reconstruir o quadro de professores da faculdade. Poucos professores judeus foram convidados a voltar a Viena e um número menor ainda teve suas propriedades ou sua renda restituídas. Entre os que retornaram, um número muito pequeno assumiu seus antigos postos na universidade e quase todos tiveram enormes dificuldades para reaver suas casas ou até mesmo sua cidadania, das quais haviam sido expoliados.





*Reunião de Eduard Pernkopf diretor da faculdade de medicina da Universidade de Viena, com os membros do corpo docente em abril de 1938, algumas semanas depois da chegada de Hitler. Eles saúdam uns aos outros com as palavras aHeil Hitler!"*

Igualmente perturbador é o fato de que muitos dos membros não judeus da faculdade de medicina que permaneceram em Viena durante a guerra eram nazistas e, no entanto, conservaram seus empregos após o final do conflito. Além disso, uma parcela daqueles que foram inicialmente forçados a deixar a instituição em decorrência dos crimes cometidos contra a humanidade foram

mais tarde empossados de novo.

Para dar apenas um exemplo, Eduard Pernkopf, diretor da faculdade de medicina de 1938 a 1943 e reitor da Universidade de Viena de 1943 a 1945, era nazista antes mesmo de Hitler invadir a Áustria. Pernkopf fora simpatizante do Partido Nacional-Socialista desde 1932 e tornou-se membro oficial em 1933. Três semanas após a anexação da Áustria pela Alemanha, foi nomeado diretor. Ele apareceu de uniforme nazista perante o corpo docente da faculdade, da qual demitiu todos os médicos judeus, e saudou-os com *“Heil Hitler”*. Depois da guerra, Pernkopf foi preso em Salzburgo pelas forças aliadas, mas foi libertado alguns anos depois, com a reclassificação de sua pena como criminoso de guerra para outra pena mais leve. Mais chocante ainda, ele obteve permissão para terminar seu atlas de anatomia, livro que, acreditava-se, tinha sido baseado na dissecação dos cadáveres de prisioneiros assassinados nos campos de concentração da Áustria.

Pernkopf foi apenas um dos muitos austríacos “reabilitados” no período pós-guerra. A reabilitação dessas pessoas ilustra claramente a tendência da Áustria a esquecer, suprimir e renegar os eventos do período nazista. Os livros de história censuraram o envolvimento do país nos crimes contra a humanidade, e nazistas estridentes continuaram a lecionar para uma nova geração de austríacos depois que a guerra terminou. Anton Pelinka, um dos principais pesquisadores da história política austríaca, descreveu esse fenômeno como “o grande tabu da Áustria”. Foi justamente esse vácuo moral que induziu Simon Wiesenthal a estabelecer seu centro de documentação dos crimes de guerra nazistas na Áustria, e não na Alemanha.

De certo modo, a timidez dos judeus austríacos e me incluo nisso contribuiu para esse tabu. Na minha primeira visita a Viena, em 1960, quando um homem aproximou-se de mim, reconhecendo-me como o filho de Hermann Kandel, nenhum dos dois sequer mencionou o que se passara desde a última vez que ele viu meu pai. Vinte anos depois, quando Stephen Kuffler e eu recebemos o título de membros honorários da *Österreichische Physiologische Gesellschaft* [Sociedade Austríaca de Fisiologia], nenhum dos dois protestou quando o dignatário da academia, ao nos apresentar, omitiu nossa fuga de Viena como se ela simplesmente não tivesse acontecido.

Mas em 1989 eu chegara ao limite do meu silêncio. Naquela primavera, Max Birnstiel, um notável biólogo molecular suíço, convidou-me para ir a Viena participar do simpósio inaugural do Institute of Molecular Pathology. Eu podia ver claramente que Max pretendia imprimir novo fôlego à ciência em Viena. O simpósio ocorreu em abril, quase cinquenta anos depois do dia em que eu deixara a cidade, e me senti entusiasmado com essa coincidência.

Comecei a conferência fazendo alguns comentários sobre as razões que me levaram a partir de Viena e sobre meus sentimentos ambivalentes ao voltar à cidade. Falei do meu carinho por Viena, onde eu conhecera a música e as artes plásticas que eram fonte de grande prazer, assim como da enorme raiva,

decepção e dor causadas pela humilhação que sofrera ali. Falei também da minha sorte em ter conseguido emigrar para os Estados Unidos.

Ao fim desses comentários, não houve nenhum aplauso e nenhum sinal de reconhecimento. Ninguém disse uma palavra. Mais tarde, uma senhora se aproximou de mim e disse, naquele tom vienense bem característico: “Sabe, nem todos os vienenses eram maus!”.

O simpósio que eu propusera ao presidente Klestil ocorreu em junho de 2003. Fritz Stern, um grande amigo e colega em Columbia, ajudou-me a organizá-lo. Ele e muitos outros historiadores renomados, especializados nos temas do simpósio, participaram. As conferências descreveram as diferenças entre a Alemanha, a Suíça e a Áustria no modo de lidar com seu passado e as consequências devastadoras da perda, para a vida intelectual de Viena, de tantos pensadores excelentes. A lista inclui Popper, Wittgenstein e outros filósofos importantes do Círculo de Viena, Freud, o inventor da psicanálise, e líderes das grandes escolas de medicina e de matemática. No último dia, três vienenses emigrados falaram sobre a influência liberadora da vida acadêmica americana, e Walter Kohn, um emigrado que trabalhava na Universidade da Califórnia, em Santa Bárbara, e ganhara o prêmio Nobel de Química, e eu falamos sobre nossas experiências em Viena.

O simpósio me trouxe também a oportunidade de estabelecer contato com a comunidade judaica e de pensar sobre o que tornava a experiência judaica tão especial. Apresentei uma conferência no Museu Judaico e convidei vários membros da plateia para jantar num restaurante próximo, onde pudemos conversar sobre o passado e o futuro.

Nesse jantar, os membros da comunidade judaica em Viena me lembraram o que fora perdido. A história da cultura e do conhecimento na Áustria da era moderna tinha um paralelo importante com a história da comunidade judaica austríaca. Somente na Espanha do século xv a comunidade judaica europeia alcançara um período de criatividade mais produtivo do que aquele observado em Viena no final do período Habsburgo, de 1860 a 1916, e na década seguinte. Escrevendo em 1937, Hans Tietze afirmara: “Sem os judeus, Viena não seria o que é hoje, e sem Viena, os judeus perderiam a era mais brilhante de sua existência durante os últimos séculos”.

Ao escrever sobre a importância dos judeus na cultura vienense, Robert Wistrich comentou:

*Alguém poderia conceber a cultura do século XX sem as contribuições de Freud, Wittgenstein, Mahler, Schönberg, Karl Kraus, Theodore Herzl? [...] Essa intelligentsia judaica leiga mudou a cara de Viena e, a bem da verdade, do mundo moderno de um modo geral. Ela ajudou a transformar uma cidade que não participava da vanguarda da criatividade intelectual ou artística*

*européia (exceto na música) num laboratório experimental para os triunfos e traumas criativos do mundo moderno.*

Depois do simpósio, encontrei novamente alguns desses judeus vienenses e conversamos sobre suas impressões do que fora alcançado pelo simpósio. Eles concordaram que o simpósio tinha ajudado os jovens acadêmicos de Viena a reconhecer a colaboração entusiástica da Áustria com os nazistas e com o Holocausto. Ele também chamara a atenção através dos jornais, da televisão, do rádio e das revistas para o fato de que existia um segmento da comunidade internacional que começava a voltar sua atenção para o papel da Áustria na era Hitler. Isso me deixou esperançoso de que pouco a pouco uma mudança pudesse acontecer.

Entretanto, um incidente ilustra e ressalta a dificuldade persistente do país em lidar com sua pesada dívida e com sua responsabilidade em relação à comunidade judaica. Enquanto estávamos em Viena em junho de 2003, Walter Kohn e eu soubemos que a Viennese Kultusgemeinde, a agência de serviço social responsável pelas sinagogas, escolas e hospitais judaicos e também pelo cemitério judaico da cidade, encontrava-se à beira da falência tentando proteger essas entidades contra o vandalismo contínuo. Os governos europeus geralmente reembolsam as organizações judaicas por essas despesas, mas a compensação do governo austríaco era insuficiente. Como resultado, a Kultusgemeinde tinha que esvaziar os próprios cofres e dispor de toda a sua verba. O governo recusara as solicitações de Ariel Muzicant, o presidente da organização, para aumentar o subsídio.

De volta aos Estados Unidos, Walter Kohn e eu decidimos unir nossos esforços para tentar amenizar o problema. Walter conhecia Peter Launsky-Tieffenthal, o cônsul-geral da Áustria em Los Angeles, que organizou uma reunião com Muzicant, Wolfgang Schüssel (o chanceler austríaco), Walter e eu.

Pensávamos que a reunião estivesse confirmada, mas, na última hora, Schüssel cancelou sua participação, alegando duas razões. A primeira era que ele temia que sua participação fosse interpretada como uma indicação de que o governo da Áustria não estava fazendo o suficiente pela comunidade judaica, e ele discordava disso. A segunda era que ele se mostrava disposto a conversar com Walter Kohn, mas não comigo, devido às críticas que eu fizera ao país.

Felizmente, nos dias que havíamos passado em Viena durante o simpósio, Walter e eu também havíamos conhecido Michael Häupl, o prefeito da cidade e governador do estado de Viena. Ficamos muito impressionados com ele, que era biólogo de formação, e apreciamos muito os momentos que passamos juntos. Häupl reconheceu que a organização judaica estava sendo prejudicada. Depois de Schüssel recusar-se a conversar conosco, Walter escreveu a Häupl, que entrou em ação junto aos governadores dos estados austríacos e, para grande

alegria de Walter e minha, conseguiu convencê-los a contribuir financeiramente. Em junho de 2004, os estados salvaram a Kultusgemeinde da insolvência, pelo menos por ora.

Nessas negociações, considerei nosso apoio à Kultusgemeinde uma questão de princípios, baseada em valores morais. Até onde sabia, não tinha nenhum envolvimento pessoal com esse órgão. Algumas semanas depois, descobri que estava errado. Além da questão dos princípios, eu tinha uma dívida pessoal com a Kultusgemeinde.

Em julho de 2004, por intermédio do Museu do Holocausto em Washington, D. C., recebi o arquivo de meu pai na Kultusgemeinde. Nesse arquivo constavam as solicitações de auxílio financeiro feitas por ele para pagar minha viagem e a de meu irmão para os Estados Unidos e, mais tarde, a viagem dele e a de minha mãe. Em poucas palavras, devo minha vida nos Estados Unidos à generosidade da Viennese Kultusgemeinde.

Apesar do sucesso do prefeito Häupl, alguns judeus vienenses não veem futuro algum para si ou para seus filhos na Áustria. O número de judeus em Viena é muito pequeno. Atualmente, apenas cerca de 9 mil habitantes estão registrados oficialmente como judeus na Kultusgemeinde, e é provável que existam outros 8 mil não registrados. Esse número é resultado da parcela minúscula da comunidade original que sobreviveu à guerra e dos poucos que retornaram depois ou vieram do Leste Europeu para Viena. Ele traduz também o fracasso do governo em reverter a emigração dos judeus e encorajar, como ocorreu na Alemanha, a imigração de judeus do Leste Europeu para a Áustria.

A situação de Viena nos dias de hoje me faz lembrar o romance satírico de Hugo Bettauer, *Die Stadt ohne Juden: Ein Roman von Übermorgen* [A cidade sem judeus: Um romance sobre depois de amanhã], escrito em 1922. Bettauer descreveu a Viena do futuro como uma cidade onde o governo antisemita expulsou todos os cidadãos judeus, incluindo aqueles convertidos ao cristianismo, porque mesmo nesses não se pode confiar. Sem os judeus, a vida intelectual e social de Viena entra em decadência, assim como sua economia. Um personagem, falando da cidade, agora sem judeus, comenta:

*Sempre mantenho os olhos e os ouvidos abertos de manhã, quando faço as compras, nos concertos, na ópera e no trem. E também escuto as pessoas relembando o passado com mais e mais nostalgia e descrevendo-o como se ele tivesse sido um passado muito bonito. [...] “Nos velhos dias, quando os judeus ainda estavam aqui” elas dizem isso em todos os tons de voz imagináveis, mas nunca com ódio[;] sabe, acho que as pessoas realmente estão sentindo falta dos judeus.*

As autoridades municipais no livro de Bettauer não têm escolha a não ser implorar aos judeus que retornem a Viena. Infelizmente, esse final é tão pouco realista hoje em dia quanto era oitenta anos atrás.

Retornei a Viena em setembro de 2004 para o lançamento da publicação do simpósio e para participar do encontro de outono da Orden pour le Mérite. Originalmente estabelecida em 1748 por Frederico, o Grande, da Prússia, a Orden pour le Mérite é formada por pesquisadores, cientistas e artistas importantes, metade deles alemães nativos e metade estrangeiros falantes do alemão. Além disso, incentivados por nossos filhos, Denise e eu havíamos decidido celebrar o Yom Kippur na sinagoga principal de Viena.

Encontramos a sinagoga cercada de seguranças, preocupados com a violência tanto por parte de austríacos como por parte de árabes antisemitas. Quando conseguimos entrar, descobrimos que a congregação tinha reservado um lugar para cada um de nós na primeira fila das seções dos homens e das mulheres. Num dado momento da cerimônia, o rabino, Paul Chaim Eisenberg, querendo prestar-me uma homenagem, pediu-me que subisse ao púlpito e abrisse as cortinas da Arca contendo os pergaminhos da Torá. Meus olhos se encheram de lágrimas e, paralisado de emoção, não consegui fazê-lo.

No dia seguinte, fui para o encontro da Orden. Reunimo-nos com a Ehrenzeichen für Wissenschaft und Kunst, uma sociedade honorária austríaca, e assistimos a uma lição antiamericana sobre o futuro da Europa apresentada pela veemente e conhecida geógrafa urbana Elisabeth Lichtenberger, de 84 anos, uma estudiosa da estrutura econômica e social da Ringstrasse de Viena. No intervalo para o almoço, Lichtenberger procurou-me para perguntar o que eu pensava sobre as diferenças entre a vida na Áustria e nos Estados Unidos. Disse a ela que não era a pessoa adequada para responder a essa pergunta: para mim, não havia comparação. Enquanto em 1939 eu escapara vivo de Viena por um triz, havia experimentado uma vida privilegiada nos Estados Unidos.

Lichtenberger então inclinou-se para mim e disse:

*Deixe-me explicar o que aconteceu em 1938 e 1939. Havia um desemprego em massa em Viena até 1938. Eu podia senti-lo na minha família de gente pobre e oprimida. Os judeus controlavam tudo - os bancos e os jornais. A maior parte dos médicos era de judeus, e eles simplesmente arrancavam até o último centavo das pessoas empobrecidas. Era terrível. Foi por essa razão que tudo aquilo ocorreu.*

De início, pensei que ela estivesse brincando, mas quando compreendi que não se tratava disso virei-me para ela e literalmente gritei: “*Ich glaube nicht was Sie mirsagen!*” “Não acredito que você está me dizendo isso! Você, uma cientista, recitando cegamente essa propaganda nazista antisemita!”

Minutos depois, todos em torno de nossa mesa estavam olhando para nós, estupefatos, enquanto eu continuava a vociferar contra ela. Finalmente, vendo que nada disso fazia efeito algum, dei-lhe as costas e comecei a conversar com a pessoa sentada do outro lado.

Minha confrontação com Lichtenberger foi a primeira de três conversas reveladoras que tive com austríacos de diferentes idades durante aquela visita em setembro de 2004. A segunda ocorreu quando uma mulher de cerca de cinquenta anos nascida em Viena, secretária de um colega austríaco da Orden, o físico quântico Anton Zeilinger, me disse: “Gostei tanto de ler seus comentários no simpósio no ano passado. Até então, eu não sabia absolutamente nada sobre a Noite dos Cristais!”. Por fim, um jovem homem de negócios no lobby do hotel me reconheceu e disse: “É admirável de sua parte voltar a Viena. Deve ser muito difícil para você!”.

Essas opiniões provavelmente refletem com exatidão o espectro de atitudes austríacas em relação aos judeus, um espectro que, em grande parte, depende da idade. Minha esperança é que a diferença nas atitudes das três gerações possa sinalizar uma diminuição do antissemitismo na Áustria. Mesmo alguns dos judeus em Viena observam isso.

Dois outros acontecimentos foram ainda mais encorajadores. O primeiro se deu numa conferência, quando Georg Winkler, o diretor da faculdade na Universidade de Viena, fez minha apresentação ao público. Winkler desdobrou-se para reconhecer a colaboração da universidade para com os nazistas e me pedir desculpas por isso. “A Universidade de Viena esperou tempo demais para fazer sua própria análise e tornar transparente seu envolvimento com o nacional-socialismo”, afirmou.

O segundo ocorreu num evento social, em Hofburg, o palácio real antigamente ocupado pelos Habsburgo, para o qual fui convidado, com os outros participantes da Orden. Em Viena, eu soubera da morte recente do presidente Klestil, que tinha me convidado a organizar o simpósio quatro anos antes. Nesse evento, fui apresentado ao recém-eleito presidente da Áustria, Heinz Fischer. Ele reconheceu meu nome imediatamente e convidou Denise e a mim para um jantar privado no Hotel Sacher. Ele nos contou que o pai de sua esposa tinha sido preso num campo de concentração pelos nazistas em 1938, e que só fora libertado porque conseguiu um visto para a Suécia. O presidente Fischer e sua esposa tinham feito um grande esforço para encorajar Karl Popper e outros judeus emigrados a voltar a viver em Viena.

O novo presidente mostra-se mais envolvido com a vida dos judeus em Viena do que seu antecessor. Além disso, achei inspirador pensar que, 65 anos depois de ter sido forçado a deixar Viena, eu receberia um convite do presidente da Áustria para uma conversa particular e franca sobre a vida dos judeus naquela cidade, enquanto saboreávamos o vinho, o jantar e a célebre torta do Hotel Sacher.

Em 4 de outubro, em nosso último dia em Viena, a caminho do aeroporto, Denise e eu paramos na Severingasse 8. Não fizemos nenhuma tentativa de entrar no prédio ou de visitar o pequeno apartamento que eu havia deixado 65 anos antes. Apenas ficamos do lado de fora observando os raios de sol banharem a porta de madeira descascada. Num momento de profunda paz, senti-me feliz por ter sobrevivido e por ter conseguido escapar daquele prédio e do Holocausto relativamente ileso.



### 30. Aprendendo com a memória: perspectivas

Depois de cinquenta anos de ensino e pesquisa, continuo a considerar a carreira científica numa universidade no meu caso, a Universidade Columbia infinitamente interessante. Sinto-me muito feliz em pensar sobre o funcionamento da memória, desenvolvendo ideias específicas sobre o modo como ela é conservada, dando forma a essas ideias através de discussões com alunos e colegas e, então, vendo de que modo elas necessitam ser corrigidas à medida que os experimentos são concluídos. Continuo a explorar a ciência em que trabalho quase como uma criança, com alegria inocente, curiosidade e espanto. Sinto-me particularmente privilegiado por trabalhar na biologia da mente, uma área que diferentemente do meu primeiro amor, a psicanálise cresceu de maneira formidável nos últimos cinquenta anos.

Recapitulando esse período, fico impressionado ao pensar como inicialmente quase não havia indícios de que a biologia viria a se tornar a paixão da minha vida profissional. Se eu não tivesse sentido, no laboratório de Harry Grundfest, o entusiasmo de realmente fazer pesquisa, de desenvolver experimentos para descobrir algo novo, teria seguido uma carreira muito diferente e, presumo, teria tido uma vida muito diferente. Nos dois primeiros anos da faculdade de medicina cursei as disciplinas obrigatórias de ciência básica, mas, antes que tivesse realmente trabalhado com pesquisa, achava que minha educação científica era um pré-requisito para fazer aquilo que de fato me importava seguir com a prática médica, cuidar de pacientes, compreender suas doenças e me preparar para me tornar psicanalista. Fiquei surpreso ao descobrir que trabalhar no laboratório *-fazer* ciência em colaboração com pessoas criativas e interessantes é radicalmente diferente de fazer cursos e leituras sobre ciência.

Na verdade, considero o processo de fazer ciência, de explorar os mistérios biológicos no dia a dia, profundamente gratificante, não apenas intelectualmente, mas também emocional e socialmente. Os experimentos me trazem a intensa emoção de descobrir de novo as maravilhas do mundo. Além disso, a ciência é praticada num contexto social intenso e infinitamente absorvente. A vida de um biólogo cientista nos Estados Unidos é uma vida de discussão e de debate é a tradição talmúdica no sentido mais evidente. Mas, em vez de tecer explicações sobre um texto religioso, nós formulamos explicações para os textos escritos pelos processos evolutivos em operação há milhões de anos. Poucos esforços humanos engendram um sentimento de camaradagem tão grande com colegas jovens e velhos, com alunos e mentores, quanto a realização de uma descoberta conjunta interessante.

A estrutura social igualitária da ciência americana estimula essa camaradagem. Num laboratório de biologia moderno, a colaboração é

dinâmica, ocorrendo não somente de cima para baixo, mas também, o que é muito importante, de baixo para cima. A vida numa universidade americana estreita a distância de idade e de posição social entre as pessoas de modos que sempre considerei inspiradores. François Jacob, o geneticista molecular francês cujo trabalho influenciou fortemente meu pensamento, disse-me certa vez que o que mais o impressionou em sua primeira visita aos Estados Unidos foi o fato de que os estudantes de pós-graduação chamavam Arthur Kornberg, um pesquisador da bioquímica do dna mundialmente famoso, pelo seu primeiro nome. Para mim, isso não era nenhuma surpresa. Grundfest, Purpura e Kuffler sempre trataram a mim e a todos os seus alunos como iguais. No entanto, isso não teria acontecido e não poderia acontecer na Áustria, na Alemanha, na França, e possivelmente nem mesmo na Inglaterra de 1955. Nos Estados Unidos, os jovens se fazem ouvir e são realmente ouvidos se tiverem coisas interessantes a dizer. Por essa razão, não aprendi apenas com meus superiores, mas também com os extraordinários estudantes de pós-graduação e pesquisadores de pós-doutorado com quem interagi diariamente.

Pensar nos alunos e pós-doutorandos com quem trabalhei em meu laboratório me traz à memória o artista da Renascença Andrea dei Verrocchio. Entre os anos de 1470 e 1475, seu ateliê abrigou uma sucessão de jovens artistas talentosos, incluindo Leonardo da Vinci, que estudou lá e, nesse período, deu grandes contribuições às telas que Verrocchio pintava. Até hoje, as pessoas apontam para o *Batismo de Cristo*, na Galeria Uffizi em Florença, e dizem: “Aquele maravilhoso anjo ajoelhado à esquerda foi pintado em 1472 por Leonardo”. De modo semelhante, quando apresento palestras e projeto desenhos gigantescos dos neurônios da *Aplysia* e de suas sinapses na tela de um auditório, digo à minha plateia: “Esse novo sistema de cultura foi desenvolvido por Kelsey Martin, esse ativador e repressor da creb foi descoberto por Dusan Bartsch e essas fascinantes moléculas semelhantes ao prion foram descobertas por Kausik Si!”.

Nas melhores circunstâncias, a comunidade científica é imbuída de um maravilhoso senso de coleguismo e de propósitos comuns, não somente nos Estados Unidos, mas em todo o mundo. Por mais feliz que me sinta em relação às contribuições que meus colegas e eu pudemos dar ao entendimento atual do armazenamento da memória no cérebro, fico ainda mais orgulhoso de participar das realizações da comunidade internacional de cientistas que originou a nova ciência da mente.

Nas últimas décadas a comunidade biológica avançou quase ininterruptamente do entendimento da natureza molecular do gene e do código genético até a leitura do código de todo o genoma humano e a elucidação da base genética de muitas doenças. Hoje, nos encontramos próximos de compreender muitos aspectos do funcionamento mental, incluindo as doenças

mentais, e talvez, um dia, até mesmo da base biológica da consciência. O conjunto dessa conquista a síntese ocorrida no interior das ciências biológicas nos últimos cinquenta anos é fenomenal. Ela elevou a biologia, antes uma ciência descritiva, a um nível de rigor, de entendimento mecanístico e de efervescência científica comparável ao da física e da química. Na época em que iniciei a faculdade de medicina, a maioria dos físicos e químicos considerava a biologia uma “ciência soft”; hoje, físicos e químicos acorrem aos montes para o campo da biologia, juntamente com cientistas da computação, matemáticos e engenheiros.

Darei um exemplo dessa síntese nas ciências biológicas. Logo que comecei a empregar a biologia celular para correlacionar os neurônios à função cerebral e ao comportamento na *Aplysia*, Sydney Brenner e Seymour Benzer começaram a buscar abordagens genéticas para correlacionar os neurônios à função cerebral e ao comportamento em dois outros organismos simples. Brenner estudou o comportamento do minúsculo verme *C. elegans*, que tem apenas 302 células em seu cordão nervoso central. Benzer estudou o comportamento da mosca-das-frutas, a *Drosophila*. Cada um desses sistemas experimentais tem diferentes vantagens e desvantagens. A *Aplysia* conta com células nervosas de grandes dimensões, facilmente acessíveis, mas não é a melhor opção para a genética tradicional. O *C. elegans* e a *Drosophila* são excepcionalmente apropriados para os experimentos genéticos, mas suas células nervosas são pequenas e não muito condizentes com os estudos de biologia celular.

Durante vinte anos esse sistemas experimentais se desenvolveram no interior de tradições diferentes e ao longo de linhas bastante separadas. Os paralelos inerentes a eles não eram aparentes. Mas o poder da biologia moderna os aproximou pouco a pouco. Na *Aplysia*, inicialmente com as técnicas do dna recombinante e, hoje, com um mapa quase completo de seu genoma, temos o poder de transferir e manipular genes nas células individuais. De forma complementar, os novos avanços na biologia celular e a introdução de análises comportamentais mais sofisticadas tornam possíveis abordagens celulares do comportamento da mosca-das-frutas e do verme. Como resultado, a conservação molecular que caracterizou tão fortemente a biologia dos genes e das proteínas é visualizada agora na biologia das células, nos circuitos neurais, no comportamento e na aprendizagem.

Embora altamente satisfatória, uma carreira científica está longe de ser fácil. Experimentei muitos momentos de intenso prazer ao longo desse percurso e meu dia a dia é maravilhosamente revigorante do ponto de vista intelectual. Mas a diversão da atividade científica é explorar domínios do conhecimento que são relativamente inexplorados. Como todo aquele que se aventura no desconhecido, senti-me algumas vezes sozinho, inseguro e sem uma trilha aberta

para percorrer. A cada vez que embarcava numa nova direção, pessoas bem-intencionadas, tanto do meu círculo social como colegas da comunidade científica, me aconselhavam a não fazê-lo. Tive que aprender desde o início a me sentir confortável numa situação insegura e a confiar no meu próprio julgamento.

Certamente não fui o único a experimentar isso. A maior parte dos cientistas que tentaram seguir caminhos relativamente novos em suas pesquisas, com toda a dificuldade e a frustração que esses caminhos impõem, relatam que foram advertidos a não correr riscos. Para a maioria de nós, essas recomendações contra o impulso de seguir adiante apenas instigam o espírito de aventura.

A decisão mais difícil que tive que tomar em relação à minha carreira foi abandonar a segurança potencial de uma prática em psiquiatria pela incerteza da pesquisa. Apesar do fato de ter uma boa formação em psiquiatria e de gostar de trabalhar com os pacientes, decidi, em 1965, dedicar-me integralmente à pesquisa. Nesse momento tão delicado, contei com o encorajamento de Denise. Logo que essa decisão foi tomada, ela e eu, num estado de espírito otimista, tiramos um breve período de férias. Aceitamos um convite do meu bom amigo Henry Nunberg para passar alguns dias na casa de veraneio de seus pais em Yorktown Heights, no estado de Nova York. Henry, naquele momento, tinha planos de fazer residência em psiquiatria no mesmo hospital que eu, o Massachusetts Mental Health Center. Denise e eu conhecíamos seus pais relativamente bem.

O pai de Henry, Herman Nunberg, era um psicanalista consagrado e um professor influente, autor de um livro-texto que eu apreciava muito pela sua clareza. Ele tinha um interesse geral, embora dogmático, por muitos aspectos da psiquiatria. Na primeira noite em que jantamos juntos, descrevi com entusiasmo os novos planos em relação à minha carreira e falei de meu projeto de estudar a aprendizagem na *Aphysia*. Herman Nunberg olhou para mim espantado e murmurou: “Creio que sua análise não foi totalmente bem-sucedida. Você não parece ter conseguido realmente resolver sua transferência”.

Achei esse comentário bem-humorado e irrelevante e típico de muitos psicanalistas americanos da década de 1960, que simplesmente não conseguiam entender que o interesse de uma pessoa em pesquisar o cérebro não implicava necessariamente uma rejeição da psicanálise. Se Herman Nunberg estivesse vivo hoje, é quase inconcebível que julgasse da mesma maneira um psiquiatra de orientação psicanalítica que decidisse se dedicar à neurociência.

Esse tema retornou periodicamente ao longo dos primeiros vinte anos de minha carreira. Em 1986, quando Morton Reiser se aposentou como diretor do departamento de psiquiatria da Universidade Yale, convidou diversos colegas, inclusive a mim, para apresentarem conferências num simpósio realizado em sua homenagem. Um dos convidados foi seu colega Marshall Edelson, de quem

ele era bastante próximo, e que era um conhecido professor de psiquiatria e o diretor das áreas de educação e estudos em medicina do departamento de psiquiatria em Yale. Em sua conferência, Edelson afirmou que os esforços para vincular a teoria psicanalítica a fundamentos neurobiológicos ou para formular ideias sobre o modo como diferentes processos mentais são mediados por diferentes sistemas no cérebro eram resultado de uma profunda confusão lógica. Mente e corpo devem ser abordados separadamente, prosseguiu. Não podemos procurar conexões causais entre eles. Futuramente os cientistas concluirão, argumentou, que a distinção entre mente e corpo não constitui um obstáculo metodológico transitório, ocasionado pela inadequação de nossos modos de pensamento atuais, e sim uma barreira absoluta, lógica e conceitual que nenhum desenvolvimento futuro poderá jamais superar.

Ao chegar minha vez, apresentei um estudo sobre a aprendizagem e a memória na *Aplysia*. Ressaltei que todos os processos mentais, dos mais prosaicos aos mais sublimes, emanam do cérebro. Assinalei também que todas as doenças mentais, independentemente de seus sintomas, encontram-se necessariamente associadas a alterações características no cérebro. Durante a discussão, Edelson se levantou e disse que concordava que as psicoses decorriam de distúrbios no funcionamento cerebral, mas que os transtornos descritos por Freud e que são vistos na prática pelos psicanalistas, como a neurose obsessivo-compulsiva e os estados de ansiedade, não podiam ser explicados com base no funcionamento cerebral.

Embora a visão de Edelson e o julgamento mais pessoal de Herman Nunberg sejam extremos idiossincráticos, eles são representativos do modo de pensar de um número surpreendentemente grande de psicanalistas num passado recente. A insularidade de tais visões, e em particular a relutância a pensar sobre a psicanálise no contexto mais amplo da neurociência, obstruiu o crescimento da psicanálise durante a recente idade de ouro da biologia. Olhando retrospectivamente, é provável que Nunberg, e talvez até mesmo Edelson, não pensassem realmente que mente e cérebro são separados. O problema é que eles não sabiam como juntá-los.

Desde a década de 1980, ficou claro como mente e cérebro devem ser reunidos. Consequentemente, a psiquiatria assumiu um novo papel. Ela tornou-se um estímulo para o pensamento biológico moderno, além de se beneficiar desse pensamento. Nos últimos poucos anos, assisti a um significativo interesse pela biologia da mente no interior da comunidade psicanalítica. Hoje entendemos que todo estado mental é um estado cerebral e que todo distúrbio mental é um distúrbio da função cerebral. O que os tratamentos fazem é alterar a estrutura e o funcionamento do cérebro.

Encontrei um tipo diferente de reação negativa quando me voltei do estudo do hipocampo no cérebro mamífero para o estudo das formas simples de

comportamento na lesma-marinha. Naquele momento, havia uma forte opinião geral entre os cientistas que trabalhavam com o cérebro mamífero de que ele era radicalmente diferente do cérebro dos vertebrados inferiores, como peixes e sapos, e incomparavelmente mais complexo que o dos invertebrados. O fato de que Hodgkin, Huxley e Katz houvessem fornecido uma base para estudar o sistema nervoso pesquisando o axônio gigante da lula e a sinapse entre o nervo e o músculo do sapo era algo que esses chauvinistas dos mamíferos viam como uma exceção. É claro que todas as células nervosas são semelhantes, admitiam, mas a circuitaria neural e o comportamento são muito diferentes nos vertebrados e nos invertebrados. Essa divisão persistiu até que a biologia molecular começasse a revelar a espantosa conservação dos genes e das proteínas no curso da evolução.

Finalmente, houve disputas contínuas sobre a probabilidade de que alguns dos mecanismos celulares ou moleculares da aprendizagem e da memória revelados pelos estudos dos animais simples fossem generalizáveis para animais mais complexos. Em particular, as controvérsias recaíram sobre a utilidade de se estudar a sensibilização e a habituação como formas de memória. Os etólogos, que estudam o comportamento dos animais em seus ambientes naturais, enfatizaram a importância e a generalidade dessas duas formas simples de memória. Mas os behavioristas enfatizaram sobretudo as formas associativas de aprendizagem, como o condicionamento clássico e o condicionamento operante, que são claramente mais complexos.

As controvérsias foram por fim resolvidas de duas maneiras. Primeiro, Benzer provou que o amp cíclico, cuja importância em relação à sensibilização de curto prazo na *Aplysia* nós havíamos descoberto, era também necessário para uma forma mais complexa de aprendizagem num animal mais complexo a saber, o condicionamento clássico na *Drosophila*. O segundo fato, que teve um impacto ainda maior, foi a descoberta de que a proteína regulatória *creb*, primeiramente identificada na *Aplysia*, era um componente importante na conversão da memória de curto prazo em memória de longo prazo em muitas formas de aprendizagem de vários tipos de organismos, das lesmas e moscas até camundongos e seres humanos. Tornou-se igualmente evidente que a aprendizagem e a memória, assim como a plasticidade sináptica e a neuronal, representam uma família de processos que compartilham uma lógica comum e certos componentes-chave, variando nos detalhes de seus mecanismos moleculares.

Na maior parte dos casos, quando a poeira finalmente baixou, essas polêmicas se revelaram benéficas para a ciência: elas aguçaram a questão e produziram avanços na ciência. Isso foi o mais importante para mim, a compreensão de que estávamos caminhando na direção correta.

Quais serão os rumos da nova ciência da mente nos anos que virão? No

estudo do armazenamento da memória, nos encontramos hoje no contraforte de uma grande cadeia de montanhas. Já contamos com algum entendimento dos mecanismos celulares e moleculares do seu armazenamento, mas precisamos chegar às propriedades dos sistemas da memória. Quais são os circuitos neurais importantes para os vários tipos de memória? Como as representações internas de um rosto, uma cena, uma melodia ou uma experiência são codificadas no cérebro?

Para chegar desse ponto onde nos encontramos agora até esse lugar que desejamos atingir, mudanças conceituais importantes devem ocorrer no modo como estudamos o cérebro. O estudo dos processos elementares proteínas individuais, genes individuais e células individuais deve dar lugar ao estudo das propriedades dos sistemas mecanismos que combinam muitas proteínas, sistemas complexos de células nervosas, o funcionamento de organismos inteiros e a interação de grupos de organismos. As abordagens celulares e moleculares certamente continuarão a produzir informações importantes no futuro, mas não poderão, sozinhas, elucidar os segredos das representações internas nos circuitos neurais ou das interações entre os circuitos os passos-chave que ligam a neurociência celular e molecular à neurociência cognitiva.

Para desenvolver uma abordagem capaz de relacionar os sistemas neurais às funções cognitivas complexas, teremos que nos mover para o nível do circuito neural e determinar de que modo os padrões de atividade em diferentes circuitos neurais se unem numa representação coerente. Para estudar o modo como percebemos e recordamos experiências complexas, precisaremos determinar de que modo as redes neurais estão organizadas e como a atenção e a percepção consciente regulam e reconfiguram as ações dos neurônios nessas redes. A biologia deverá, portanto, centrar seus esforços nos primatas não humanos e nos seres humanos como sistemas modelo. Para isso, necessitaremos de técnicas de imageamento que possam dar visibilidade à atividade dos neurônios individuais e das redes neuronais.

Essas considerações levaram-me a me perguntar de que questões eu me ocuparia se começasse de novo. Faço duas exigências em relação a um problema científico. A primeira é que ele me permita abrir uma nova área de interesse, que me ocupará por um período bastante longo. Gosto de compromissos de longo prazo, e não de romances breves. Em segundo lugar, agrada-me lidar com problemas que se situam na fronteira de duas ou mais disciplinas. Com essas predileções em mente, identifiquei três questões que me parecem atrativas.

Primeiro, eu gostaria de entender como ocorre o processamento inconsciente da informação sensorial e de que modo a atenção consciente guia os mecanismos cerebrais que estabilizam a memória. Somente então seremos capazes de abordar em termos que façam sentido do ponto de vista biológico as

teorias sobre os conflitos e as lembranças conscientes e inconscientes propostas por Freud em 1900. Gosto muito do argumento formulado por Crick e Koch de que a atenção seletiva não é apenas essencial em si mesma, como é também uma das vias régias para a consciência. Sinto-me atraído pela ideia de desenvolver uma abordagem reducionista do problema da atenção focalizando o modo como as células de lugar no hipocampo criam um mapa espacial duradouro somente quando um organismo está prestando atenção ao seu ambiente. Qual é a natureza desse *spotlight* da atenção? Como ela possibilita a codificação inicial da memória ao longo de toda a circuitaria neural envolvida na memória espacial? Que outros sistemas modulatórios no cérebro, além da dopamina, são recrutados quando um animal presta atenção em algo, e como esse recrutamento se dá? Eles utilizam um mecanismo semelhante ao do prion para estabilizar as células de lugar e a memória de longo prazo? Obviamente, seria muito bom estender esses estudos ao ser humano. De que modo a atenção possibilita que eu embarque em minha viagem mental no tempo até o pequeno apartamento de minha família em Viena?

Um segundo problema que me fascina é o da relação entre o processamento mental inconsciente e o processamento mental consciente nos seres humanos. A ideia de que não tomamos consciência da maior parte de nossa vida mental, desenvolvida primeiramente por Hermann von Helmholtz, assume um lugar central na psicanálise. Freud acrescentou a interessante ideia de que, embora na maior parte do tempo não tenhamos consciência de nosso processamento mental, podemos ganhar acesso a ele através da atenção. Partindo dessa perspectiva, com que a grande maioria dos neurocientistas concorda hoje em dia, a maior parte de nossa vida mental é inconsciente; ela se torna consciente apenas por meio de palavras e de imagens. As técnicas de imageamento do cérebro poderiam ser utilizadas para conectar a psicanálise à anatomia cerebral e ao funcionamento neural, determinando de que forma esses processos inconscientes mostram-se alterados nos estados patológicos e de que modo eles poderiam ser reconfigurados pela psicoterapia. Dada a importância dos processos psíquicos inconscientes, é reconfortante pensar que a biologia se encontra hoje em condições de nos ensinar muitas coisas acerca deles.

Finalmente, me atrai a ideia de aplicar a biologia molecular para estabelecer relações entre minha área, a biologia molecular da mente, e a área de estudos de Denise, a sociologia, de modo a desenvolver uma sociobiologia molecular realista. Vários pesquisadores deram passos importantes nessa direção. Cori Bargmann, geneticista que trabalha hoje na Universidade Rockefeller, estudou duas variantes de *C. elegans* que diferem em seus padrões de alimentação. Uma variante é solitária e procura seu alimento sozinha. A outra é social e procura o alimento em grupos. A única diferença entre elas é a presença de um aminoácido numa proteína receptora compartilhada por ambas.



A transferência desse receptor de um verme social para um verme solitário leva este último a tornar-se social.

Na *Drosophila*, o ritual da corte pelo macho é um comportamento instintivo que requer uma proteína decisiva, chamada *fruitless*. *Afruitless* se expressa de duas formas ligeiramente diferentes: uma nos machos e outra nas fêmeas. Ebru Demir e Barry Dickson fizeram a descoberta surpreendente de que quando a forma masculina da proteína é expressa nas fêmeas, elas dirigem comportamentos de corte a outras fêmeas ou o dirigem a machos modificados geneticamente para que produzam um odor característico das fêmeas, ou feromônio. Dickson descobriu que o gene para a proteína *fruitless* é necessário durante o desenvolvimento para conectar a circuitaria neuronal responsável pelo comportamento de corte e pela preferência sexual.

Giacomo Rizzolatti, neurocientista italiano, descobriu que quando um macaco realiza uma ação específica com a mão, como colocar um amendoim na boca, certos neurônios no córtex pré-motor se tornam ativos. O que é notável é que os mesmos neurônios são ativados quando um macaco vê outro (ou mesmo um ser humano) introduzindo comida na boca. Rizzolatti chamou esses neurônios de “neurônios espelho” e sugeriu que eles fornecem a primeira pista para compreendermos a imitação, a identificação, a empatia e possivelmente a capacidade de imitar vocalizações os processos mentais intrínsecos à interação humana. Vilayanur Ramachandran encontrou indícios de neurônios semelhantes no córtex pré-motor humano.

Somente esses três caminhos já nos permitem entrever toda uma nova área da biologia se abrindo, uma área que pode nos levar a compreender o que nos torna seres sociais e comunicativos. Uma tarefa ambiciosa como essa poderia não somente identificar os fatores que possibilitam que os membros de um grupo coesivo reconheçam-se uns aos outros, mas também nos ensinar algo sobre os fatores que originam o tribalismo, que é tão frequentemente associado com o medo, o ódio e a intolerância em relação a estranhos.

Quase sempre me perguntam: “O que você ganhou com sua formação em psiquiatria? Ela foi útil para sua carreira como neurocientista?”.

Sempre me surpreendo com perguntas como essa, uma vez que é claro para mim que minha formação em psiquiatria e meu interesse pela psicanálise estão no cerne do meu pensamento científico. Eles me forneceram uma maneira de pensar sobre o comportamento que influenciou quase todos os aspectos de meu trabalho. Se tivesse desistido da residência em psiquiatria, partindo para a França mais cedo e trabalhando por um período mais longo num laboratório de biologia molecular, eu poderia ter me voltado para a biologia molecular da regulação dos genes no cérebro num ponto ligeiramente anterior de minha carreira. Mas as ideias mais importantes que influenciaram meu trabalho e alimentaram meu interesse pela memória consciente e pela memória inconsciente derivam de

uma perspectiva em relação à mente que a psiquiatria e a psicanálise descortinaram para mim. Assim, minha carreira inicial como psicanalista aspirante está longe de ter sido um desvio; ao contrário, ela foi o leito de tudo aquilo que fui capaz de realizar desde então.

Com frequência, estudantes de medicina recém-formados que desejam se dedicar à pesquisa me perguntam se devem desenvolver mais trabalhos em disciplinas básicas ou começar a atuar como pesquisadores diretamente. Sempre recomendo que eles comecem ingressando num bom laboratório. É claro que os trabalhos desenvolvidos nos cursos são importantes continuei a cursar disciplinas durante todos os meus anos no National Institute of Mental Health, e até hoje aprendo muita coisa nos seminários e encontros científicos e também com meus colegas e alunos. Mas é muito mais significativo e divertido estudar a literatura científica sobre os experimentos com os quais se está envolvido diretamente do que ler sobre ciência em teoria.

Poucas coisas são mais empolgantes e estimulam mais a imaginação do que fazer uma nova descoberta, por mais modesta que seja. Um novo achado permite que se veja pela primeira vez alguma parte da natureza uma pequena peça do quebra-cabeça do seu funcionamento. Quando estou envolvido com um problema, considero extremamente proveitoso obter uma perspectiva completa sobre ele, saber o que os cientistas anteriores pensaram a seu respeito. Quero ver não apenas quais foram as linhas de pensamento que se mostraram produtivas, como também quais foram as direções que se revelaram improdutivas, e por quais razões. Assim, fui muito influenciado pela psicologia de Freud e pelos primeiros estudiosos no campo da aprendizagem e da memória James, Thorndike, Pavlov, Skinner e Ulric Neisser. O pensamento deles, e até mesmo seus erros, forneceram um pano de fundo cultural admiravelmente rico para meu trabalho posterior.

Também considero importante ser arrojado, enfrentar problemas difíceis, especialmente aqueles que, de início, parecem confusos e desestruturados. Não se deve ter medo de tentar coisas novas, como mudar de um campo para outro ou trabalhar na fronteira entre disciplinas diferentes, pois é nessas fronteiras que residem alguns dos problemas mais interessantes. Os cientistas estão constantemente aprendendo coisas novas e o fato de não terem familiaridade com uma área nova não faz com que se sintam impedidos de mudar para ela. Eles seguem seus interesses instintivamente e aprendem o que é necessário nessa nova disciplina à medida que seu trabalho avança. Nada nos estimula mais a aprender por nossa própria conta do que trabalhar num novo campo. Eu não tive nenhuma preparação para a pesquisa científica antes de começar a trabalhar com Grundfest e Purpura. Meus conhecimentos de bioquímica eram muito limitados quando me tornei colaborador de Jimmy Schwartz. Também não conhecia nada sobre a genética molecular quando Richard Axel e eu

começamos a trabalhar juntos. Em todos esses casos, experimentar coisas novas trouxe certa dose de ansiedade, mas foi também algo divertido. É melhor perder alguns anos tentando alguma coisa nova e fundamental do que realizar experimentos rotineiros que todo mundo está fazendo e que outras pessoas poderiam desenvolver tão bem quanto nós (ou ainda melhor).

Acima de tudo, é importante definir um problema ou um conjunto de problemas relacionados entre si que tenha uma longa trajetória. Tive sorte, logo no início de minha carreira, ao topar com um problema interessante no trabalho com o hipocampo e a memória, e também quando mudei resolutamente para o estudo da aprendizagem num animal simples. Ambos os problemas mostraram um alcance intelectual que me ajudou a atravessar e a superar muitos fracassos e desapontamentos.

Em consequência disso, não experimentei o mal-estar descrito por alguns de meus colegas quando, na meia-idade, começam a se sentir entediados com a ciência que estão praticando e se voltam para outras coisas. Ocupei-me de uma variedade de atividades acadêmicas diferentes da pesquisa, como escrever livros sobre neurociência, participar de comissões acadêmicas em Columbia e também em âmbito nacional, e ajudar a fundar uma empresa de biotecnologia. Mas jamais fiz qualquer uma dessas coisas porque me sentisse entediado com a atividade de pesquisa. Richard Axel fala do valor reforçador dos dados os achados novos e interessantes que ficam reverberando em nossa cabeça como algo que vicia. A menos que veja novos resultados a caminho, Richard se sente abatido, um sentimento que muitos de nós compartilhamos.

Meu trabalho científico foi também enormemente enriquecido pela paixão que Denise e eu sentimos pela música e pelas artes plásticas. Quando nos mudamos de Boston para Nova York em dezembro de 1964, compramos uma casa construída cem anos antes na região de Riverdale, no Bronx, com uma vista maravilhosa do rio Hudson e das Palisades. Durante décadas enchemos a casa de gravuras, desenhos e pinturas do começo do século XX, com um espírito que tem fortes raízes em Viena e na França. Colecionamos peças de mobiliário *art nouveau* e luminárias de Louis Majorelle, Emile Gallé e dos irmãos Daum, um interesse que brotou inicialmente em Denise. Sua mãe nos iniciou nessa direção quando nos deu de presente de casamento uma linda mesa de chá que Gallé havia feito para sua primeira exposição.

Uma vez em Nova York, começamos a concentrar nossos interesses na arte gráfica dos expressionistas austríacos e alemães Klimt, Kokoschka e Schiele, entre os austríacos, e Max Beckmann, Emil Nolde e Ernst Kirschner, entre os alemães. Esse interesse nasceu inicialmente da minha parte. Em quase todos os aniversários mais importantes e, às vezes, no intervalo entre eles, quando não conseguimos esperar -, Denise e eu compramos um para o outro algo que achamos que nos agradaria. Na maior parte das vezes, escolhemos as peças juntos. Escrevendo sobre isso, começo a suspeitar que nosso prazer em colecionar pode bem ser uma tentativa de resgatar parte de nossa juventude irremediavelmente perdida.

Olhando para trás, parece um caminho muito longo de Viena a Estocolmo. Minha fuga oportuna de Viena resultou numa vida extraordinariamente feliz nos Estados Unidos. A liberdade que experimentei nesse país e em suas instituições acadêmicas fez com que o prêmio Nobel se tornasse algo possível para mim, assim como para muitos outros. Tendo estudado história e humanidades, campos em que cedo se aprende o quanto a vida pode ser depressiva, fico feliz por ter, no final das contas, mudado para a biologia, onde um otimismo ilusório ainda existe em abundância.

De vez em quando, ao refletir sobre meus anos como cientista olhando para o rio Hudson ao final de mais um dia longo, exaustivo e quase sempre divertido, vejo-me tomado de surpresa pelo rumo que minha vida tomou. Ingressei em Harvard para me tornar historiador e saí de lá com a intenção de me tornar psicanalista, para então abandonar essas duas carreiras e seguir minha intuição de que o percurso até a compreensão verdadeira da mente deve passar pelos caminhos celulares do cérebro. Seguindo meus instintos, meus processos de pensamento inconscientes, e atendendo a um chamado que parecia impossivelmente distante, fui conduzido a uma vida que apreciei imensamente.

## Glossário

**AÇÃO DE MASSA:** Visão defendida por Jean Pierre Flourens e por Karl Lashley, durante a primeira metade do século XX, de que a função cerebral é holística, em vez de dividida em subunidades especializadas e localizáveis. Esses teóricos acreditavam que a perda de funcionalidade ocasionada por uma lesão cerebral seria diretamente proporcional à quantidade de tecido lesado, e não à localização da lesão. Também conhecida como teoria do campo agregado. (Comparar com LOCALIZAÇÃO).

**ACETILCOLINA:** Neurotransmissor químico liberado pelos neurônios motores nas sinapses com as células musculares e também nas sinapses entre os neurônios.

**AFASIA:** Categoria dos distúrbios da linguagem resultantes de lesões em estruturas específicas no cérebro. Esses distúrbios levam a uma incapacidade para compreender a linguagem (afasia de Wernicke), para expressar a linguagem (afasia de Broca) ou ambas.

**AGNOSIA:** Perda do conhecimento; incapacidade de reconhecer conscientemente os objetos através das vias sensoriais que, exceto por isso, encontram-se funcionando normalmente. Por exemplo, agnosia da profundidade, agnosia do movimento, agnosia das cores e prosopagnosia (dificuldade de reconhecimento de faces).

**AMÍGDALA:** Região do cérebro relacionada de modo mais específico às emoções, como o medo. Coordena respostas autônomas e endócrinas em conjunção com os estados emocionais e forma a base da memória emocional. É constituída de um grupo de vários núcleos situado na profundidade dos lobos temporais dos hemisférios cerebrais.

**AMP CÍCLICO (cyclic adenosine-3',5'-monophosphate):** Molécula que atua como um segundo mensageiro na célula, desencadeando mudanças na estrutura e na função da proteína. O AMP cíclico ativa uma enzima chamada proteína quinase dependente de AMP cíclico, que atua sobre a função de muitas proteínas, modificando-a, incluindo os canais iônicos e as proteínas que regulam a transcrição do DNA em RNA. (Ver FOSFORILAÇÃO; PROTEÍNA QUINASE A; SEGUNDO MENSAGEIRO; TRANSCRIÇÃO).

**ANÁLISE REDUCIONISTA; REDUCIONISMO:** Abordagem científica que busca eliminar os traços do processo estudado que não são essenciais ao seu funcionamento, isolando, desse modo, seus traços mais importantes. A análise reducionista pode envolver a criação de um modelo simples para um processo mais complicado, quando o processo mais complicado se mostrar demasiadamente complexo para ser estudado de maneira efetiva.

**ANÁLOGO NEURAL DA APRENDIZAGEM:** Tentativa de simular os estímulos sensoriais usados nos experimentos de aprendizagem aplicando estímulos elétricos aos axônios que terminam numa célula nervosa-alvo num gânglio isolado.

**APRENDIZAGEM ASSOCIATIVA:** Processo em que o sujeito de um experimento (ser humano ou animal experimental) aprende sobre a relação entre dois estímulos ou entre um estímulo e uma resposta comportamental.

**APRENDIZAGEM EXPLÍCITA:** Classe de aprendizagem que exige participação consciente e que está envolvida na aquisição de informações sobre pessoas, lugares e coisas. Também conhecida como aprendizagem declarativa. (Comparar com MEMÓRIA IMPLÍCITA).

**APRENDIZAGEM POR ENSAIO E ERRO:** Ver CONDICIONAMENTO OPERANTE.

**ÁREA DE BROCA:** Região na parte posterior do córtex frontal esquerdo que mostra um envolvimento crucial com a expressão da linguagem. (Comparar com ÁREA DE WERNICKE).

**ÁREA DE WERNICKE:** Parte do lobo parietal esquerdo relacionada à compreensão da linguagem. (Comparar com ÁREA DE BROCA.)

**ATENÇÃO INVOLUNTÁRIA:** Focalização de um estímulo particular, interno ou externo, resultante de uma resposta reflexa a algum aspecto do estímulo, geralmente um estímulo poderoso, nocivo ou muito novo.

**ATENÇÃO VOLUNTÁRIA:** Atenção focalizada num estímulo particular, interno ou externo, de acordo com a predisposição da pessoa; é determinada internamente, pelos processos cerebrais. (Comparar com REFLEXO).

**AXÔNIO:** Longa fibra de saída do neurônio que acaba nas terminações pré-sinápticas e envia sinais para outras células.

**BASE DE NUCLEOTÍDEO:** Bloco de construção básico do DNA ou do RNA. Existem normalmente quatro tipos que, em combinação, codificam para os genes. No DNA as quatro bases são a timina, a adenina, a citosina e a guanina. No RNA, a uracila substitui a timina.

**BEHAVIORISMO:** Teoria desenvolvida no começo do século XX que sustenta que o único método apropriado ao estudo do comportamento é o da observação direta das ações de um sujeito. A "função mental" é considerada inobservável. Contrasta com as abordagens cognitivas do estudo do comportamento, que têm dominado a pesquisa em psicologia nas últimas décadas.

**BENZODIAZEPINAS:** Classe de medicamentos ansiolíticos e relaxadores musculares que inclui o diazepam (Valium) e o lorazepam (Ativan). As benzodiazepinas inibem a transmissão sináptica fixando-se aos receptores para o neurotransmissor inibitório GABA e acentuando o efeito do GABA nos neurônios.

**BIOLOGIA CELULAR:** Campo da biologia que busca compreender os

processos da vida, como o crescimento, o desenvolvimento, a adaptação e a reprodução, no nível da célula, de suas estruturas subcelulares e de seus processos fisiológicos.

**BIOLOGIA MOLECULAR:** Disciplina formada pela combinação da genética e da bioquímica, que busca compreender os processos da vida no nível das macromoléculas da célula e da sua estrutura e função.

**BIOQUÍMICA:** Campo da biologia que busca compreender os processos da vida estudando os vários caminhos e reações químicas que ocorrem nos organismos vivos, particularmente o papel desempenhado pelas proteínas.

**BULBO:** Uma das partes do tronco encefálico é a extensão direta da medula espinhal. Inclui diversos centros responsáveis por funções autônomas vitais como a digestão, a respiração e o controle da frequência cardíaca.

**CÁLCIO (Ca<sup>2+</sup>):** O íon de cálcio com carga positiva é essencial à liberação dos neurotransmissores. O influxo de íons de cálcio, que é controlado pelos canais de cálcio voltagem-dependentes na membrana da célula nervosa, desencadeia a liberação dos neurotransmissores.

**CAMPO RECEPTIVO:** Parcela do mundo sensorial total que ativa um neurônio sensorial particular. Por exemplo, o campo receptivo de um neurônio sensorial na retina pode responder a um spot de luz aceso na parte superior esquerda de um campo visual.

**CANAL:** Proteína que atravessa toda a espessura da membrana e controla o fluxo de íons para o interior e para o exterior das células. Nas células nervosas, alguns canais são responsáveis pelo potencial de repouso e outros desencadeiam as mudanças no potencial de membrana que geram o potencial de ação, ao passo que outras alteram a excitabilidade das células nervosas. Os canais iônicos podem ser abertos ou fechados por mudanças no potencial de membrana (voltagem-dependentes) ou pela ligação dos mensageiros químicos (transmissor-dependentes), ou podem conduzir os íons passivamente (canal sem comportas, ou de repouso). (Comparar com CANAL SEM COMPORTA; CANAL TRANSMISSOR-DEPENDENTE; CANAL VOLTAGEM-DEPENDENTE).

**CANAL COM COMPORTA:** Canal iônico que se abre e se fecha em resposta a um tipo particular de sinal. (Ver CANAL TRANSMISSOR-DEPENDENTE; CANAL VOLTAGEM-DEPENDENTE).

**CANAL IÔNICO:** Ver CANAL.

**CANAL SEM COMPORTA:** Canal na membrana das células nervosas que conduz passivamente os íons (mais frequentemente, os íons de potássio) de um lado ao outro da membrana celular. O fluxo de íons através desses canais é responsável pelo potencial de repouso da membrana celular. Também conhecido por canal de repouso. (Comparar com CANAL COMCOMPORTA.)

**CANAL TRANSMISSOR-DEPENDENTE:** Canal iônico cuja abertura e fechamento é regulada pela ligação de um mensageiro químico, como um

neurotransmissor. A ligação do transmissor pode regular o movimento dos íons diretamente ou levar à ativação do segundo mensageiro. Os canais transmissor-dependentes podem ser excitatórios ou inibitórios. Eles estão envolvidos na comunicação neurônio a neurônio, ao passo que os canais voltagem-dependentes estão envolvidos na geração do potencial de ação no interior de um neurônio individual. (Comparar com CANAL VOLTAGEM-DEPENDENTE.)

**CANAL VOLTAGEM-DEPENDENTE:** Canal iônico que abre e fecha em resposta a mudanças no potencial de membrana da célula. Os canais voltagem-dependentes nos neurônios podem ser permeáveis ao sódio, ao potássio ou ao cálcio. Esses canais podem, por exemplo, gerar o potencial de ação ou permitir a entrada de cálcio para desencadear a liberação do neurotransmissor, dependendo do canal e da sua localização na célula. (Comparar com CANAL TRANSMISSOR-DEPENDENTE.)

**CÉLULA NERVOSA:** Ver NEURÔNIO.

**CÉLULA PÓS-SINÁPTICA; NEURÔNIO PÓS-SINÁPTICO:** Neurônio que recebe sinais (elétricos ou químicos) de outro neurônio numa sinapse. Os sinais afetam a excitabilidade da célula pós-sináptica.

**CÉLULA PRÉ-SINÁPTICA:** Neurônio que envia sinais (elétricos ou químicos) a outro neurônio na sinapse.

**CÉLULA RECEPTORA:** Célula sensorial especializada em responder a uma propriedade física particular, como o tato, a luz ou a temperatura.

**CÉLULAS DE LUGAR:** Neurônios do hipocampo que entram em ação somente quando um animal se encontra num lugar particular em seu meio ambiente e que formam um mapa cognitivo desse ambiente. Quando o animal se move para outro lugar, outras células de lugar se tornam ativas.

**CÉLULAS PIRAMIDAIAS:** Tipo particular de neurônio, tipicamente excitatório, encontrado no córtex cerebral, que tem aproximadamente o formato de uma pirâmide. As células piramidais são a principal classe de neurônios no hipocampo, onde codificam o lugar. (Ver CÉLULAS DE LUGAR).

**CEREBELO:** Uma das principais partes do cérebro, envolvida no controle motor. Modula a força e a precisão do movimento e está envolvido na coordenação motora e na aprendizagem das habilidades motoras. (Ver CÉREBRO.)

**CÉREBRO:** Órgão que faz a mediação de todas as funções mentais e de todos os comportamentos. É convencionalmente subdividido em várias partes principais: o tronco encefálico, o hipotálamo e o tálamo, o cerebelo e os dois hemisférios cerebrais.

**CIRCUITO MEDIADOR:** Principal circuito envolvido numa ação reflexa; inclui os neurônios motores, os neurônios sensoriais e os interneurônios diretamente envolvidos no reflexo. (Comparar com CIRCUITO MODULATÓRIO.)



**CIRCUITO MODULATÓRIO:** Circuito envolvido no processamento regulatório (não reflexo), como a sensibilização e o condicionamento clássico. Modifica a função do circuito primário envolvido no comportamento. (Comparar com CIRCUITO MEDIADOR.)

**CIRCUITO NEURAL:** Grupo de diversos neurônios interconectados que se comunicam entre si.

**CITOPLASMA:** Todo o material no interior da célula, à exceção do núcleo. É no citoplasma que se localiza a maquinaria de produção de proteínas.

**CLORETO (CL<sup>-</sup>):** O íon de cloreto com carga negativa faz a mediação da inibição dos neurônios pelo GABA.

**CONDICIONAMENTO CLÁSSICO:** Forma de aprendizagem implícita descoberta por Ivan Pavlov na qual um sujeito aprende a associar um estímulo condicionado previamente neutro com um estímulo incondicionado que tipicamente produz uma ação reflexa. Em experimentos com cachorros, por exemplo, a apresentação do alimento (o estímulo incondicionado) normalmente produz a salivação. Pavlov descobriu que, se o som de uma campainha (o estímulo condicionado previamente neutro) fosse consistentemente pareado com o alimento, o cão aprenderia a associar o som da campainha com o alimento e, assim, salivaria a cada vez que ouvisse a campainha, independentemente de o alimento estar presente. De maneira inversa, se o som fosse pareado com um choque na pata que leva o cachorro a retrai-la, o animal logo passaria a retraindo a pata em resposta ao som da campainha apresentado isoladamente.

**CONDICIONAMENTO INSTRUMENTAL:** Ver **CONDICIONAMENTO OPERANTE**.

**CONDICIONAMENTO OPERANTE:** Forma de aprendizagem associativa implícita em que, por meio de recompensa ou de punição, um sujeito aprende a executar ou a não executar uma ação (que não seja um reflexo preexistente) em resposta a um estímulo condicionado previamente neutro. Também chamado de condicionamento instrumental.

**CORPO CELULAR:** Centro metabólico do neurônio. Contém o núcleo, com seus cromossomos. Dele se originam dois tipos de processos, o axônio e os dendritos, ambos condutores de sinais elétricos.

**CORRELATO NEURAL DA CONSCIÊNCIA:** Processo que ocorre nos neurônios enquanto uma pessoa executa uma atividade que requer atenção consciente.

**CÓRTEX CEREBRAL:** Cobertura exterior dos hemisférios cerebrais. É dividido em quatro lobos (frontal, parietal, temporal e occipital).

**CÓRTEX DE ORDEM SUPERIOR:** Qualquer uma das diversas regiões do córtex cerebral que processam informação proveniente de uma área sensorial ou motora primária do cérebro.

**CÓRTEX PRÉ-FRONTAL:** Parte mais anterior do córtex frontal, associada

ao planejamento, à tomada de decisões, à cognição de nível superior, à atenção e a alguns aspectos da função motora.

**CÓRTEX SOMATOSSENSORIAL:** Parte do córtex cerebral, localizada no lobo parietal, que processa sensações, incluindo o tato, a vibração, a pressão e a propriocepção dos membros. (Ver LOBO PARIETAL.)

**CPEB (Proteína ligadora da poliadenilação citoplasmática):** Um regulador da tradução na sinapse. Acredita-se que a CPEB contribui para a estabilização da memória de longo prazo.

**CREB (Proteína ligadora responsiva ao AMP cíclico):** Proteína reguladora do gene que é ativada pelo AMP cíclico e pelo caminho da proteína quinase A. A CREB ativa os genes responsáveis pela memória de longo prazo. (Ver AMP cíclico, PROTEÍNA QUINASE A).

**CROMOSSOMO:** Estrutura que contém o material genético de um organismo, usualmente na forma de uma molécula de DNA com duas fitas firmemente enroladas em espiral, entrelaçadas com diversas proteínas. Os cromossomos são autorreplicadores, possibilitando desse modo que as células se reproduzam e transmitam seu material genético para as gerações seguintes. (Ver DNA.)

**CULTURA CELULAR:** Crescimento de células extraídas de um animal e colocadas numa placa de Petri sob condições controladas no laboratório.

**DENDRITO:** Estruturas ramificadas na maioria das células nervosas onde o neurônio recebe sinais de outros neurônios.

**DEPRESSÃO HOMOSSINÁPTICA:** Mecanismo neural por meio do qual ocorre a habituação. Na depressão homossináptica, a força da conexão sináptica entre duas células é diminuída como resultado da atividade em uma ou em ambas as células. Essa resposta enfraquecida ocorre no mesmo caminho que é repetidamente estimulado.

**DESPOLARIZAÇÃO:** Mudança no potencial de membrana da célula em direção a valores mais positivos e, portanto, em direção ao limiar para o desencadeamento de um potencial de ação. A despolarização aumenta a probabilidade de que um neurônio gere um potencial de ação e é, conseqüentemente, excitatória. (Comparar com HIPERPOLARIZAÇÃO.)

**DNA (ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO):** o material de que são feitos os genes. Compostopor quatro unidades chamadas nucleotídeos, contém as instruções necessárias para a síntese das proteínas. Uma parcela maior da informação genética total codificada no DNA é mais expressa no cérebro do que em qualquer outro órgão do corpo. (Ver CROMOSSOMO.)

**DNA RECOMBINANTE:** Molécula de DNA formada por fitas combinadas provenientes de duas moléculas de DNA originalmente separadas.

**DOPAMINA:** Neurotransmissor no cérebro que desempenha um papel-chave na potencialização de longo prazo, no controle da atenção, no movimento

voluntário, na cognição e na ação de muitos estimulantes (por exemplo, a cocaína). A deficiência de dopamina resulta na doença de Parkinson; o excesso contribui para os sintomas positivos da esquizofrenia.

**DOCTRINA NEURONAL:** Teoria de que os neurônios individuais são os elementos sinalizadores fundamentais do sistema nervoso.

**ELETRODO:** Instrumento sensível de vidro ou metal, com o formato de uma agulha. Os eletrodos de vidro são inseridos num neurônio para registrar a atividade elétrica de um lado a outro da membrana. Os eletrodos de metal são utilizados para obter registros no exterior da célula.

**ENDÓCRINAS:** Classe de glândulas que secretam os hormônios diretamente na corrente sanguínea. Os hormônios viajam então até os tecidos-alvo, onde exercem seu efeito.

**ESPECIFICIDADE DA CONEXÃO:** Princípio formulado por Cajal, segundo o qual os neurônios formam conexões funcionais específicas, e que se baseia em três observações anatômicas: (1) os neurônios, como as outras células, são separados um do outro por uma membrana celular; (2) os neurônios não se conectam indiscriminadamente uns aos outros nem formam redes aleatórias; e (3) cada neurônio se comunica apenas com células pós-sinápticas específicas, e somente em lugares especializados (sinapses).

**ESTÍMULO:** Qualquer evento que provoque uma resposta. Os estímulos têm quatro atributos: modalidade (via), intensidade, duração e localização.

**ESTÍMULO CONDICIONADO:** Estímulo neutro que, antes do treinamento, não produz nenhuma resposta observável; pode ser associado com um estímulo incondicionado por meio do condicionamento clássico. (Ver **CONDICIONAMENTO CLÁSSICO**).

**ESTÍMULO INCONDICIONADO:** Estímulo recompensador ou aversivo que sempre produz uma resposta observável.

**ESTRIADO:** Parte do gânglio basal que desempenha um papel no movimento e na cognição. O estriado é formado pelo putâmen, o núcleo caudado e o núcleo acumbente. Seu funcionamento é anormal nas pessoas com doença de Parkinson. É o mediador das sensações prazerosas e um lugar de anormalidade na esquizofrenia. (Comparar com **GÂNGLIOS DA BASE**).

**ETOLOGIA:** Estudo do comportamento animal no seu ambiente natural.

**EXCITAÇÃO:** Despolarização de uma célula pós-sináptica, que aumenta a probabilidade de geração de um potencial de ação.

**EXCITATÓRIO:** Indica um neurônio ou sinapse que despolariza seu alvo, aumentando a probabilidade de que o neurônio dispare um potencial de ação. (Comparar com **INIBITÓRIO**).

**EXPRESSÃO:** Ver **EXPRESSÃO DO GENE**.

**EXPRESSÃO DO GENE:** Produção de proteínas baseada numa informação genética específica codificada no DNA de um organismo.

**FACILITAÇÃO:** Processo pelo qual a força da conexão sináptica entre duas células é fortalecida.

**FACILITAÇÃO HETEROSSINÁPTICA:** Mecanismo neural por meio do qual ocorre a sensibilização. Na facilitação heterossináptica, a força intensificada das conexões sinápticas entre duas células nervosas é produzida pela atividade de uma terceira célula ou grupo de células.

**FEEDBACK INIBITÓRIO:** Circuito no qual um neurônio excita um interneurônio inibitório que, por sua vez, se conecta com o primeiro neurônio e inibe sua ação. Esse tipo de circuito é uma forma de autorregulação.

**FENDA SINÁPTICA:** Intervalo entre dois neurônios numa sinapse química.

**FIBRA:** Um axônio.

**FÓRNIX:** Feixe de axônios que transporta informação para dentro e para fora do hipocampo.

**FORWARD GENETICS:** Técnica genética que geralmente emprega uma substância química para produzir mutações aleatórias num gene individual. Esses mutantes são então selecionados de acordo com um fenótipo específico.

**FOSFORILAÇÃO:** Adição de um grupo fosfato a uma proteína, alterando a estrutura, a carga ou a atividade de uma proteína. É efetuada por uma classe especial de enzimas chamadas proteínas quinases.

**FRENOLOGIA:** Teoria popular no século XIX, que sustentava a hipótese da correlação entre os traços de personalidade e o formato do crânio. Acreditava-se que o uso frequente das estruturas cerebrais ocasionaria nelas um crescimento que se refletiria nas elevações do crânio.

**GABA (Ácido GAMA-AMINOBUTÍRICO):** Principal neurotransmissor inibitório no cérebro, capaz de causar, entre outros efeitos, sono, relaxamento muscular e uma diminuição da atividade emocional.

**GÂNGLIO:** Agrupamento de corpos celulares de neurônios funcionalmente relacionados no sistema nervoso periférico dos vertebrados e no sistema nervoso central da Aplysia e de outros animais invertebrados.

**GÂNGLIOS DA BASE:** Grupo de estruturas cerebrais situado na profundidade de ambos os hemisférios cerebrais, que ajuda a regular a atividade motora e a cognição. Os gânglios da base incluem o putâmen, o caudado, o globo pálido e a substância negra. Juntos, o putâmen e o caudado são chamados de estriado.

**GENE:** Sequência específica do DNA que se localiza em um certo ponto de um cromossomo e contém as instruções para a síntese de uma proteína particular.

**GENÉTICA REVERSA:** Técnica genética por meio da qual um gene é removido ou introduzido no genoma de um camundongo e o efeito da alteração genética é testado com o objetivo de se avaliar uma hipótese específica.

**GIRO:** Crista de uma convolução na face exterior do córtex cerebral. Boa

parte dos giros têm localizações invariantes e ajudam a identificar regiões do córtex. A depressão entre dois giros é chamada de sulco. O giro denteado é parte da formação hipocampal e envia informações para o hipocampo.

**GIRO DENTEADO:** Ver GIRO.

**GLUTAMATO:** Aminoácido comum que funciona como o principal neurotransmissor excitatório no cérebro e na medula espinhal.

**HABITUAÇÃO:** Forma simples de aprendizagem não associativa na qual um sujeito aprende sobre as propriedades de um estímulo único e inócuo. O sujeito aprende a ignorá-lo, o que resulta na diminuição da resposta neuronal a esse estímulo.

**HEMISFÉRIO CEREBRAL:** Os hemisférios cerebrais situam-se um de cada lado do cérebro e são conectados por um grande conjunto de axônios, o corpo caloso, que assegura a unidade da experiência consciente. Os hemisférios cerebrais compreendem o córtex cerebral e três estruturas mais profundas: os gânglios da base, o hipocampo e a amígdala. (Ver CÉREBRO.)

**HIPERPOLARIZAÇÃO:** Mudança no potencial de membrana de uma célula nervosa em direção a um valor mais negativo. A hiperpolarização torna menos provável que um neurônio gere um potencial de ação e é, portanto, inibitória. (Comparar com DESPOLARIZAÇÃO.)

**HIPOCAMPO:** Estrutura situada nas profundidades do lobo temporal dos hemisférios cerebrais. É necessário para a armazenagem da memória explícita. O hipocampo, o giro denteado e o subiculum constituem a formação hipocampal.

**HIPOTÁLAMO:** Parte do cérebro situada imediatamente abaixo do tálamo que regula as funções autonômicas, endócrinas e viscerais. (Ver CÉREBRO).

**HIPÓTESE DA MEMBRANA:** Ideia de que, mesmo no estado de repouso, existe uma diferença de voltagem estável entre um lado e o outro da membrana neuronal.

**HIPÓTESE IÔNICA:** Teoria desenvolvida por Hodgkin e Huxley, segundo a qual os movimentos dos íons de sódio e de potássio através da membrana neuronal são regulados independentemente e originam o potencial de ação e o potencial de repouso.

**HORMÔNIO:** Substância química produzida pelas glândulas endócrinas do corpo e que serve como mensageiro. Em quase todos os casos, os hormônios são secretados pelas glândulas endócrinas diretamente na corrente sanguínea, através da qual eles são transportados até seu alvo. (Ver ENDÓCRINAS).

**IMAGEAMENTO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (MRI):** Técnica não invasiva que utiliza um grande ímã para o imageamento em pessoas vivas; empregada para visualizar estruturas no cérebro.

**INIBIÇÃO:** Mudança no potencial de membrana em direção a valores mais negativos, evitando ou reduzindo a probabilidade de um potencial de ação

naquela célula.

**INIBITÓRIO:** Indica um neurônio ou sinapse que hiperpolariza seu alvo, reduzindo a probabilidade de que o neurônio dispare um potencial de ação. (Comparar com **EXCITATÓRIO**).

**INTEGRAÇÃO:** Processo pelo qual um neurônio soma todos os sinais de entrada excitatórios e inibitórios, determinando a geração ou não de um potencial de ação.

**INTER NEURÔNIO:** Um dos três principais tipos funcionais de neurônios. Conecta ou regula outros neurônios. Muitos interneurônios são inibitórios. (Comparar com **NEURÔNIO MOTOR**; **NEURÔNIO SENSORIAL**).

**ÍON:** Átomo ou molécula que tenha uma carga efetiva, positiva ou negativa. Os principais íons encontrados no interior e no exterior da membrana neuronal são o potássio, o sódio, o cloreto, o cálcio e o magnésio, além dos íons orgânicos, como os aminoácidos.

**ÍONS ORGÂNICOS:** Moléculas contendo átomos de carbono e carregadas eletricamente (incluindo alguns aminoácidos e proteínas) que estão envolvidas nos processos biológicos.

**LOBO FRONTAL:** Um dos quatro lobos do córtex cerebral. Ocupa-se principalmente da função executiva, da memória de trabalho, do raciocínio, do planejamento, da fala e do movimento. Na esquizofrenia ocorre uma perturbação nos lobos frontais. (Comparar com **LOBO OCCIPITAL**; **LOBO PARIETAL**; **LOBO TEMPORAL**).

**LOBO OCCIPITAL:** Um dos quatro lobos do córtex cerebral. Situado na parte posterior do córtex, é importante para a visão. (Comparar com **LOBO FRONTAL**; **LOBO PARIETAL**; **LOBO TEMPORAL**).

**LOBO PARIETAL:** Um dos quatro lobos do córtex cerebral, localizado entre os lobos frontal e occipital. Processa sensações como o tato, a pressão e a dor, e é importante na integração de sensações múltiplas numa experiência única. (Comparar com **LOBO FRONTAL**; **LOBO OCCIPITAL**; **LOBO TEMPORAL**).

**LOBO TEMPORAL:** Um dos quatro lobos do córtex cerebral. Localizado abaixo do lobo frontal e do lobo parietal, relaciona-se principalmente com a audição e a visão, bem como com aspectos da aprendizagem, da memória e da emoção. (Comparar com **LOBO FRONTAL**; **LOBO OCCIPITAL**; **LOBO PARIETAL**).

**LOCALIZAÇÃO:** Teoria segundo a qual funções específicas são desempenhadas por partes especializadas do sistema nervoso. (Comparar com **AÇÃO DE MASSA**.)

**MAPA COGNITIVO:** Representação cerebral de um espaço físico externo em particular.

Um exemplo é o mapa espacial evidente no hipotálamo.

**MAPA ESPACIAL:** Representação interna do ambiente externo que existe

no hipocampo e que resulta da combinação de muitas células de lugar. Um tipo de mapa cognitivo.

**MAPA NEURAL:** Disposição ordenada (topográfica) dos neurônios no sistema nervoso central que reflete as relações espaciais dos neurônios no órgão sensorial primário. O cérebro contém um mapa motor com organização semelhante para o movimento.

**MAP-QUINASE (MITOGEN ACTIVATED PROTEIN):** Quinase que geralmente atua em conjunção com a proteína quinase A para iniciar a memória de longo prazo. Acredita-se que na *Aplysia* ela atue sobre a CREB-2 (o inibidor da transcrição mediada pela CREB). (Ver CREB; PROTEÍNA QUINASE A.)

**MARCAÇÃO SINÁPTICA:** Processo pelo qual as sinapses são identificadas, preparando-as para fortalecimento de longo prazo.

**MEDULA ESPINHAL:** Parte do sistema nervoso central que controla os movimentos do tronco e dos membros, processa a informação sensorial proveniente da pele, das articulações e dos músculos do tronco e dos membros, e controla o funcionamento autônomo. (Ver CÉREBRO.)

**MEMÓRIA:** Armazenamento da informação aprendida. Existem pelo menos dois estágios diferentes de memória: a memória de curto prazo (cuja duração varia de minutos a horas) e a memória de longo prazo (cuja duração varia de dias a semanas). A memória existe sob duas formas: a explícita e a implícita. (Ver MEMÓRIA EXPLÍCITA; MEMÓRIA IMPLÍCITA.)

**MEMÓRIA DE TRABALHO:** Tipo distinto de memória de curto prazo, implementada em parte pelo córtex pré-frontal. Integra as percepções momentâneas durante um período de tempo relativamente curto e as combina com memórias de experiências passadas. A memória de trabalho é necessária para muitos aspectos aparentemente simples da vida cotidiana, como desenvolver uma conversação, somar uma lista de números ou dirigir um carro. Essa memória apresenta-se falha nos indivíduos com esquizofrenia.

**MEMÓRIA ESPACIAL:** Forma de memória explícita relacionada à capacidade de um organismo de localizar-se no espaço.

**MEMÓRIA EXPLÍCITA:** Armazenamento de informação que exige a atenção consciente para ser recuperada. Essas lembranças podem ser descritas em palavras. A memória explícita é aquilo a que a maioria das pessoas se refere quando fala da memória. Também conhecida como memória declarativa. (Comparar com MEMÓRIA IMPLÍCITA.)

**MEMÓRIA IMPLÍCITA:** Armazenamento de informação que não exige atenção consciente para ser lembrada - geralmente sob a forma de hábitos, estratégias perceptivas ou motoras e condicionamento, tanto associativo quanto não associativo.

**MEMÓRIA PROCEDURAL:** Ver MEMÓRIA IMPLÍCITA.

**MESENCÉFALO:** Parte superior do tronco cerebral, que controla muitas funções sensoriais e motoras, incluindo os movimentos oculares e a coordenação dos reflexos visuais e auditivos.

**MUDANÇA NA EXCITABILIDADE:** Mudança no limiar de uma célula nervosa que se segue à sua atividade.

**NERVO:** Feixe de axônios.

**NEUROCIÊNCIA COGNITIVA:** Combinação dos conceitos e métodos da psicologia cognitiva, que estuda os processos mentais, com os da neurociência, que estuda o cérebro. Os métodos envolvidos nessa disciplina conjunta incluem os da neurociência, da psicologia cognitiva, da neurologia comportamental e da ciência da computação.

**NEUROLOGIA:** Campo clássico da medicina que se ocupa do sistema nervoso, tanto normal como doente. A neurologia clínica faz o diagnóstico e o tratamento das doenças do sistema nervoso que, em geral, não afetam primariamente os processos mentais. As doenças relevantes incluem os acidentes vasculares cerebrais (derrames), as convulsões, a doença de Huntington, a doença de Alzheimer e o mal de Parkinson. A neurologia tem levantado muitas das questões fundamentais que a neurociência cognitiva vem tentando responder. Em contraste, a psiquiatria tenta abordar os distúrbios cerebrais que afetam os processos mentais.

**NEURÔNIO:** Unidade fundamental de todo sistema nervoso. O cérebro humano contém cerca de 100 bilhões de neurônios, cada um dos quais forma cerca de mil sinapses. Os neurônios são semelhantes às outras células do corpo pelo fato de apresentarem maquinaria metabólica comum para o funcionamento celular. No entanto, só eles têm a capacidade de se comunicar rapidamente entre si, mesmo separados por grandes distâncias, e com alta precisão.

**NEURÔNIO MOTOR:** Um dos três principais tipos funcionais de neurônios. Forma sinapses com as células musculares, transmitindo a informação proveniente do sistema nervoso central e convertendo-a em movimento. (Comparar com INTERNEURÔNIO; NEURÔNIO SENSORIAL).

**NEURÔNIO SENSORIAL:** Um dos três principais tipos funcionais de neurônios. Transmite informações sobre os estímulos ambientais provenientes de um receptor sensorial a outros neurônios no caminho sensorial. (Comparar com INTERNEURÔNIO; NEURÔNIO MOTOR; RECEPTOR SENSORIAL).

**NEUROTRANSMISSOR:** Substância química que é liberada por um neurônio e se liga aos receptores de outro neurônio, alterando o fluxo da corrente elétrica ou os eventos bioquímicos internos na segunda célula. A ação específica de um neurotransmissor depende das propriedades do receptor. Pode haver muitos tipos diferentes de receptores para um mesmo neurotransmissor.



**NÚCLEO:** (1) Centro de processamento de uma célula, onde se encontra todo o seu material genético. É circundado por uma membrana que o separa do citoplasma. (2) Agrupamento de corpos celulares neuronais, funcionalmente relacionados, no sistema nervoso central. No sistema nervoso periférico e no sistema nervoso central dos animais invertebrados, os agrupamentos de neurônios se organizam sob a forma de gânglios. (Ver CORPO CELULAR; comparar com CITOPLASMA).

**PERÍODO REFRAATÓRIO:** Tempo durante o qual o neurônio tem um limiar mais alto para gerar novos potenciais de ação depois de ter disparado um potencial de ação.

**PLASTICIDADE:** Capacidade das sinapses, dos neurônios ou de regiões do cérebro de mudar suas propriedades em resposta ao uso ou a diferentes padrões de estimulação. Também conhecida como mudança plástica.

**PLASTICIDADE HETEROSSINÁPTICA:** Toda mudança na força (seja aumento, seja depressão) de uma conexão sináptica entre duas células produzida pela atividade de uma terceira célula ou grupo de células.

**PLASTICIDADE HOMOSSINÁPTICA:** Mudança na força da conexão sináptica entre duas células (seja aumento, seja depressão) produzida pela atividade em uma das células, ou em ambas.

**PLASTICIDADE SINÁPTICA:** Aumento ou uma diminuição na força sináptica, por períodos curtos ou longos, que ocorre em seguida a padrões específicos de atividade neuronal. Demonstrou-se que a plasticidade sináptica encontra-se decisivamente envolvida na aprendizagem e na memória.

**POLARIZAÇÃO DINÂMICA:** Princípio de que a informação no interior do neurônio flui numa única direção previsível e consistente.

**POTÁSSIO (K<sup>+</sup>):** Íon com carga positiva que é essencial para o funcionamento do sistema nervoso. As concentrações de potássio no interior do neurônio em repouso são mais altas do que aquelas no exterior da célula.

**POTENCIAL DE AÇÃO:** Um grande sinal elétrico transitório, com cerca de 100 milivolts de amplitude e um a dois milissegundos de duração, que se propaga ao longo do axônio até chegar ao terminal pré-sináptico sem falhar e sem perder a força. No terminal pré-sináptico, o potencial de ação desencadeia a liberação do neurotransmissor nos neurônios-alvo.

**POTENCIAL DE MEMBRANA:** ver POTENCIAL DE REPOUSO DA MEMBRANA.

**POTENCIAL DE REPOUSO DA MEMBRANA:** Diferença, em termos de carga de eletricidade, entre as superfícies interna e externa de uma membrana neuronal, que resulta da distribuição desigual de íons de sódio, potássio e cloreto. O potencial de repouso varia aproximadamente entre -60 e -70 milivolts na maioria das células nervosas dos mamíferos.

**POTENCIAL SINÁPTICO:** Variação graduada do potencial de membrana

de um neurônio pós-sináptico, produzida por um sinal, geralmente químico, de um neurônio pré-sináptico. Um potencial sináptico pode ser excitatório ou inibitório. Se for suficientemente forte, um potencial sináptico excitatório desencadeará um potencial de ação na célula pós-sináptica. Desse modo, o potencial sináptico é um passo intermediário que liga um potencial de ação no terminal pré-sináptico a um potencial de ação na célula pós-sináptica.

**POTENCIALIZAÇÃO:** Processo pelo qual a atividade em um neurônio causa um aumento da força da conexão sináptica com seu alvo. A potencialização de longo prazo é um aumento persistente (cuja duração pode variar de horas a dias) na resposta sináptica de um neurônio pós-sináptico que se segue à estimulação repetida do neurônio pré-sináptico.

**PRIMEIRO MENSAGEIRO:** Neurotransmissor ou hormônio que se liga a um receptor na superfície celular e ativa uma substância química (o segundo mensageiro) no interior da célula.

**PRÍON (PROTEINACEOUS INFECTIOUS AGENT):** Classe muito pequena de proteínas infecciosas que pode assumir duas formas funcionalmente distintas: a forma recessiva, que é inativa ou tem um papel convencional, fisiológico, e a forma dominante, que é tóxica para as células nervosas e se autoperpetua. Na forma dominante, os príons podem causar doenças degenerativas do sistema nervoso, como a doença da vaca louca (encefalopatia espongiforme bovina) e, nos seres humanos, a doença de Creutzfeldt-Jakob.

**PROCESSAMENTO MENTAL DE ORDEM SUPERIOR:** Processamento neuronal que ocorre além da área sensorial ou motora primária do cérebro.

**PROCESSOS:** Em um neurônio, as protrusões onde as sinapses podem se desenvolver. (Ver AXÔNIO; DENDRITO).

**PROMOTOR:** Lugar específico para cada gene no DNA ao qual as proteínas regulatórias se ligam, determinando, desse modo, a expressão ou não do gene.

**PROPAGAÇÃO:** (1) Processo pelo qual os impulsos nervosos são conduzidos ao longo do neurônio. (2) Nos príons, processo pelo qual uma das suas formas se perpetua.

**PROTEÍNA:** Molécula grande formada por uma ou mais cadeias de aminoácidos, unidas numa estrutura complexa tridimensional. As proteínas desempenham papéis regulatório, estrutural e catalítico nos organismos vivos.

**PROTEÍNA QUINASE:** Enzima que catalisa a fosforilação de outras proteínas, modificando, assim, seu funcionamento.

**PROTEÍNA QUINASE A:** Alvo do AMP cíclico e enzima que fosforila proteínas-alvo. É formada por quatro subunidades, duas subunidades regulatórias que inibem duas subunidades catalíticas. A subunidade catalítica fosforila outras enzimas.

**PSICOLOGIA DA GESTALT:** Escola de psicologia voltada particularmente para a percepção visual e que enfatizava o fato de que a percepção ocorre como

uma reconstrução das informações sensoriais no cérebro baseada numa análise da relação entre um objeto e aquilo que o cerca.

**PSIQUIATRIA:** Campo da medicina que se ocupa do funcionamento mental normal e anormal. A psiquiatria clínica lida com doenças como a esquizofrenia, a depressão, a ansiedade e o abuso de drogas.

**QUANTUM:** Pequeno pacote contendo cerca de 5 mil moléculas de neurotransmissor que é liberado do terminal pré-sináptico do axônio. Os quanta são armazenados nas vesículas sinápticas. (Ver TRANSMISSÃO SINÁPTICA; VESÍCULA SINÁPTICA.)

**RECEPTOR:** Proteína especializada na célula pós-sináptica que reconhece o neurotransmissor liberado pela célula pré-sináptica e se liga a ele. Todos os receptores para transmissores químicos têm duas funções: reconhecem os transmissores e desempenham uma função efetora no interior da célula. Por exemplo, eles podem se envolver no fechamento de canais iônicos ou na ativação de segundos mensageiros. Com base nessas funções de fechamento ou de ativação, os receptores podem pertencer a duas categorias principais: os receptores ionotrópicos e os receptores metabotrópicos. (Ver RECEPTOR IONOTRÓPICO; RECEPTOR METABOTRÓPICO.)

**RECEPTOR AMPA (ácido A-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propriato):** Um dos dois tipos de receptores pós-sinápticos para o glutamato. É ativado em resposta à transmissão sináptica normal. (Comparar com RECEPTOR NMDA.)

**RECEPTOR IONOTRÓPICO:** Proteína que atravessa a superfície da membrana celular e contém um sítio de ligação ao transmissor que funciona como canal pelo qual os íons podem passar. A ligação ao transmissor apropriado abre ou fecha o canal ao movimento dos íons. (Ver CANAL TRANSMISSOR-DEPENDENTE; comparar com

RECEPTOR METABOTRÓPICO.)

**RECEPTOR METABOTRÓPICO:** Proteína na superfície da célula que se liga a um transmissor ou hormônio (o primeiro mensageiro), ativando uma substância química no interior da célula (o segundo mensageiro) que inicia uma resposta na célula como um todo. (Comparar com RECEPTOR IONOTRÓPICO.)

**RECEPTOR NMDA (N-METHYL-D-ASPARTATE):** Um dos dois tipos de receptores pós-sinápticos para o glutamato que são discutidos neste livro. Desempenha um papel fundamental na potencialização de longo prazo. (Comparar com RECEPTOR AMPA.)

**RECEPTOR PÓS-SINÁPTICO:** Ver RECEPTOR.

**RECRUTAMENTO:** Processo pelo qual vários componentes necessários para um determinado caminho bioquímico são reunidos de tal modo que as reações químicas requeridas podem ocorrer em sequência.

**REFLEXO:** Resposta não aprendida, involuntária, a um estímulo. No caso

dos reflexos espinhais, essas respostas são mediadas pela membrana espinhal e não requerem que as mensagens sejam enviadas ao cérebro. (Comparar com ATENÇÃO VOLUNTÁRIA.)

**REFLEXO ESPINHAL:** Movimento involuntário desencadeado por um estímulo sensorial e produzido pela circuitaria neuronal limitada à medula espinhal.

**RNA (Ácrno RIBONUCLEICO):** Nucleotídeo semelhante ao DNA, a classe do ácido nucleico que inclui o RNA mensageiro.

**RNA MENSAGEIRO:** Forma de ácido ribonucleico (RNA) que carrega as instruções para uma proteína particular desde o DNA no núcleo de uma célula até a maquinaria de síntese de proteína no citoplasma. O processo de produção do RNA mensageiro é chamado de transcrição. (ver TRADUÇÃO, TRANSCRIÇÃO).

**REPLICAÇÃO:** Formação de cópias da dupla espiral do DNA. A estrutura de dupla fita do DNA se divide e cada uma delas serve como um molde, ou fita parental, gerando uma cópia. As novas fitas, ou fitas filhas, carregam o complemento.

**REPRESSOR:** Proteína regulatória que se liga ao promotor e impede que um gene seja ligado.

**RESPOSTA CONDICIONADA:** Resposta induzida pelo estímulo condicionado após o condicionamento clássico. É semelhante à resposta originalmente provocada pelo estímulo incondicionado. (Ver CONDICIONAMENTO CLÁSSICO).

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (fMRI):** Técnica de imageamento não invasiva que emprega um grande ímã para detectar mudanças no fluxo sanguíneo e no consumo de oxigênio no cérebro. O fluxo sanguíneo e a utilização de oxigênio aumentam nas regiões onde os neurônios são mais ativos, como, por exemplo, durante a realização de uma tarefa cognitiva.

**SEGUNDO MENSAGEIRO:** Substância química que é produzida no interior da célula quando um neurotransmissor se liga a uma classe particular de receptores na superfície. O AMP cíclico é um segundo mensageiro comum nos neurônios. (Comparar com PRIMEIRO MENSAGEIRO; ver AMP CÍCLICO; RECEPTOR METABOTRÓPICO).

**SENSAÇÃO:** Tato, dor, visão, audição, olfato, paladar.

**SENSIBILIZAÇÃO:** Tipo de aprendizagem não associativa em que a exposição a um estímulo nocivo produz uma resposta reflexa mais forte a outros estímulos, mesmo quando eles são inofensivos. (Ver FACILITAÇÃO HETEROSSINÁPTICA).

**SEROTONINA:** Neurotransmissor modulatório no cérebro que foi relacionado à regulação dos estados de humor, incluindo a depressão, a

ansiedade, o consumo alimentar e a violência impulsiva.

**SINAL:** Mudança no potencial de membrana de um neurônio pós-sináptico, como resultado da carga proveniente de um neurônio pré-sináptico ou da ativação de um receptor sensorial. Existem dois tipos de sinais. Os sinais locais são potenciais sinápticos, que são espacialmente limitados e não se propagam ativamente. Em contraste com eles, os sinais propagados são potenciais de ação, que se propagam por toda a extensão do axônio até os terminais sinápticos. Os sinais que são potenciais de ação são extremamente estereotipados em todo o sistema nervoso. A "mensagem" transmitida por um potencial de ação depende inteiramente do caminho no qual o neurônio ativo está localizado.

**SINAPSE:** Local especializado de comunicação entre dois neurônios. Uma sinapse tem três componentes: um terminal pré-sináptico, uma célula pós-sináptica e uma zona de oposição - a fenda sináptica entre eles. Dependendo da natureza da zona de oposição, as sinapses podem ser classificadas como químicas ou elétricas, cada uma utilizando um mecanismo diferente de transmissão sináptica.

**SINAPSE ELÉTRICA:** Local em que um neurônio se conecta a outro, transmitindo sinais por meio de um fluxo de corrente elétrica que atravessa a junção entre os dois neurônios. (Comparar com SINAPSE QUÍMICA).

**SINAPSE QUÍMICA:** Local em que um neurônio libera um sinal químico (neurotransmissor) que se fixa aos receptores num neurônio adjacente, excitando ou inibindo a célula que recebe o sinal. (Comparar com SINAPSE ELÉTRICA).

**SISTEMA MOTOR:** Parte do sistema nervoso que faz a mediação do movimento e de outras funções ativas, em oposição ao sistema sensorial, que recebe e processa os estímulos.

**SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO:** Uma das duas principais subdivisões do sistema nervoso periférico. Controla as vísceras, a musculatura lisa e as glândulas exócrinas e faz a mediação do controle involuntário dos batimentos cardíacos, da pressão sanguínea e da respiração.

**SISTEMA NERVOSO CENTRAL:** Uma das duas divisões do sistema nervoso, sendo a outra o sistema nervoso periférico. Inclui o cérebro e a medula espinhal. Embora anatômica e funcionalmente distintos, os sistemas nervosos central e periférico são funcionalmente interconectados.

**SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO:** Parte do sistema nervoso, incluindo o sistema nervoso autônomo, onde as atividades motoras ou autonômicas são mediadas por neurônios que se situam fora da medula espinhal e do tronco cerebral. É funcionalmente conectado ao sistema nervoso central. (Comparar com SISTEMA NERVOSO CENTRAL).

**SISTEMA SOMATOSSENSORIAL:** Sistema sensorial relacionado às sensações provenientes da pele na superfície corporal (tato, vibração, pressão e

dor) e com a propriocepção dos membros. Os sinais são enviados do sistema nervoso periférico para o cérebro.

**SISTEMA VISUAL:** Caminho sensorial que vai da retina até o córtex, detecta os estímulos no ambiente e produz uma imagem do mundo externo.

**SÓDIO (Na<sup>+</sup>):** Íon com carga positiva que é essencial para o funcionamento do sistema nervoso. As concentrações de sódio no interior do neurônio em repouso são mais baixas do que aquelas no exterior da célula.

**TÁLAMO:** Importante centro de relé do cérebro, que processa a maior parte da informação sensorial que chega ao córtex cerebral proveniente de vários sistemas sensoriais e a informação motora que é transmitida dos córtices motores aos músculos para a realização dos movimentos.

**TEORIA CELULAR:** Ideia, proposta na década de 1830 pelos anatomistas Jakob Schleiden e Theodore Schwann, de que todos os órgãos e tecidos vivos nos corpos de todos os animais partilham uma unidade estrutural e funcional, a célula, e de que toda célula se origina de outra célula.

**TEORIA QUÍMICA DA TRANSMISSÃO SINÁPTICA:** Teoria segundo a qual certas substâncias químicas chamadas neurotransmissores são os mediadores da transmissão sináptica entre dois neurônios.

**TERMINAL PRÉ-SINÁPTICO:** Área terminal no final do axônio do neurônio pré-sináptico a partir da qual as vesículas sinápticas que contêm os neurotransmissores são liberadas na célula pós-sináptica (sinapses químicas) ou que se conectam por meio das junções elétricas à célula pós-sináptica (sinapses elétricas).

**TERMINAL SINÁPTICO:** Ver TERMINAL PRÉ-SINÁPTICO.

**TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET SCAN):** Técnica de tomografia computadorizada para o imageamento das funções cerebrais em organismos vivos. Conceitualmente semelhante ao imageamento por ressonância magnética funcional, emprega moléculas radioativas para investigar atividades cerebrais específicas, como o fluxo sanguíneo e o metabolismo. (Ver IMAGEAMENTO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL.)

**TRADUÇÃO:** Produção de proteínas a partir do RNA mensageiro, baseada no código genético.

**TRANSCRIÇÃO:** Fabricação do RNA a partir do molde do DNA.

**TRANSGENE:** Gene estrangeiro que foi introduzido no genoma de outro organismo.

**TRANSGÊNESE:** Introdução de genes de um organismo no genoma de outro, de tal maneira que os genes podem ser transmitidos à progênie.

**TRANSMISSÃO SINÁPTICA:** Mecanismo pelo qual um neurônio influencia a excitabilidade de outro. O mecanismo dessa transmissão pode ser químico ou elétrico. A transmissão sináptica química é mediada pela liberação de um neurotransmissor pela célula pré-sináptica, que atua nos receptores na

célula pós-sináptica. A transmissão sináptica elétrica é mediada pelo fluxo de corrente por uma junção que une dois neurônios.

**TRANSMISSOR:** Ver NEUROTRANSMISSOR.

**TRONCO ENCEFÁLICO:** Termo que engloba três estruturas anatômicas - o bulbo, a ponte e o mesencéfalo - localizadas na parte inferior do cérebro, acima da medula espinhal. O tronco encefálico processa as sensações provenientes da pele e das articulações na cabeça, no pescoço e no rosto, bem como os sentidos especializados, como a audição, o paladar e o equilíbrio. Além disso, faz a mediação de certas funções necessárias à sobrevivência, como a respiração, a frequência cardíaca e a digestão. A informação sensorial e a informação motora do tronco encefálico são transportadas pelos nervos cranianos. (Ver CÉREBRO).

**VESÍCULA SINÁPTICA:** Organela delimitada por membrana contendo aproximadamente 5 mil moléculas de neurotransmissores que são liberados do terminal sináptico de forma tudo ou nada. (Ver QUANTUM; TRANSMISSÃO SINÁPTICA.)

**VIA COLATERAL DE SCHAFFER:** Caminho no hipocampo que é importante para o armazenamento da memória explícita e, desse modo, serviu como um modelo experimental da mudança sináptica fundamental para a memória.

## Notas e Fontes

O objetivo destas notas é ajudar o leitor a encontrar as fontes das citações e outros pontos de referência que aparecem em cada capítulo e indicar fontes de informação complementares.

### PREFÁCIO [PP. 9-16]

Dois artigos anunciaram a estrutura do DNA e suas implicações no que diz respeito à replicação: J. D. Watson e F. H. C. Crick, "Molecular structure of nucleic acids; A structure for deoxyribose nucleic acid", *Nature* 171 (1953), pp. 737-38; e J. D. Watson e F. H. C. Crick, "Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid", *Nature* 171 (1953), pp. 964-67.

A primeira edição do compêndio é E. R. Kandel e J. H. Schwartz, *Principles of neural science* (Nova York Elsevier, 1981).

Alguns dos detalhes autobiográficos mencionados foram descritos de forma bem mais resumida em minha Conferência Nobel, publicada como E. R. Kandel, *The molecular biology of memory storage: A dialog between genes and synapses, les Prix Nobel* (Estocolmo: Almquist & Wiksell International, 2001).

### 1. A MEMÓRIA PESSOAL E A BIOLOGIA DO ARMAZENAMENTO DA MEMÓRIA [PP. 17-25]

Para uma discussão da viagem mental no tempo, ver D. Schacter, *Searching for memory: The brain, the mind and the past* (Nova York Basic Books, 1996).

Dois livros excelentes que contam a história da emergência da genética e da biologia molecular são H. F. Judson, *The eighth day of creation* (Nova York Simon & Schuster, 1979); e F. Jacob, *The logic of life: A history of heredity* (Nova York Pantheon, 1982).

Para uma discussão da biologia da memória, ver L. Squire and E. R. Kandel, *Memory: From mind to molecules* (Nova York Scientific American Books, 1999) [*Memória: Da mente às moléculas*. Porto Alegre: Artmed, 2003].

As quatro obras a seguir são especialmente valiosas em relação à história da biologia: C. Darwin, *On the origin of species* (1859; reeditado pela Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1964) [*Origem das espécies*. Belo Horizonte: Itatiaia, 2002]; E. Mayr, *The growth of biological thought: Diversity, evolution and inheritance* (Cambridge, Mass.: Belknap, 1982) [*O desenvolvimento do pensamento biológico: Diversidade, evolução e herança*.



Brasília: Ed. Universidade de Brasília, 1998]; R. Dawkins, *The ancestor's tale: A pilgrimage to the dawn of evolution* ( Nova York Houghton Mifflin, 2004) [ *A grande história da evolução: Na trilha dos nossos ancestrais*. São Paulo: Companhia das Letras, 2009]; e S. J. Gould, "Evolutionary theory and human origins" em *Medicine, science, and society*, ed. K. J. Isselbacher ( Nova York Wiley, 1984).

Para discussões técnicas sobre a emergência da nova ciência da mente, ver T. D. Albright, T.

M. Jessell, E. R. Kandel e M. I. Posner, "Neural science: A century of progress and the mysteries that remain", *Neuron* (Supl.) 25(S2) (2000), pp. 1-55; E. R. Kandel, J. H. Schwartz e T. M. Jessell, *Principles of neural science*, 4<sup>o</sup> ed. (Nova York McGraw-Hill, 2000) [ *Princípios da neurociência*. Barueri: Manole, 2003]. Outras informações deste capítulo foram extraídas de Y. Dudai, *Memory from A to Z* (Oxford: Oxford University Press, 2002).

## 2. INFÂNCIA EM VIENA [PP. 26-46]

Fui muito influenciado pela discussão da história dos judeus em Viena feita por G. E. Berkley, *Vienna and its Jews: The tragedy of success, 1880s-1980s* (Cambridge, Mass.: Abt Books, 1988) e por C. E. Schorske, *Fin de siècle Vienna: Politics and culture* (Nova York Alfred A. Knopf, 1980). O livro de Berkley é a fonte da citação sobre o que "os vienenses conseguiram alcançar, de um dia para o outro" (p. 45), dos comentários de William Johnston sobre Viena (p. 75), da observação de Hans Ruzicka (p. 303) e do editorial do *Reichpost* (p. 307). A discussão de Schorske sobre a explosão cultural em Viena em 1900 é hoje um clássico e a citação sobre a cultura da classe média foi extraída da p. 298.

Em relação às expectativas de Hitler antes da *Anschluss* [anexação], ver I. Kershaw, *Hitler, 1936-1945: Nemesis* (Nova York W. W. Norton, 2000); e E. B. Bukey, *Hitler's Austria: Popular sentiment in the Nazi era, 1938-1945* (Chapel Hill: University of North Carolina Press, 2000 ).

O encontro do cardeal Innitzer com Hitler foi retirado de G. Brook-Shepherd, *Anschluss* (Londres: Macmillan, 1963), pp. 201-2. Esse encontro é também discutido em Berkley, *Vienna and its Jews*, p. 323, e em Kershaw, *Hitler*, pp. 81-82.

A descrição de Viena em 1938 feita por Carl Zuckmayer encontra-se em sua autobiografia, *Ais Wiirs ein Stück von Mir* (Frankfurt: Fischer Tochenbuch Verlag, 1966), p. 84; tradução minha. Uma versão em língua inglesa foi publicada como *A part of myself Portrait of an epoch*, tradução de Richard e

Clara Winston (Nova York Carroll & Graf, 1984).

Sobre as aspirações e realizações de Hitler como artista, ver P. Schjeldahl, "The Hitler show",

*The New Yorker*, 1º de abril de 2002, p. 87.

Em relação à usurpação das propriedades dos judeus pelos vizinhos, ver T. Walzer e S. Templ, *Unser Wien: "Arisierung" auf österreichisch* (Berlim: Aufbau-Verlag, 2001), p. 110.

Sobre o papel da Igreja católica na disseminação do antissemitismo, ver F. Schweitzer, *Jewish-Christian encounters over the centuries: Symbiosis, prejudice, Holocaust, dialogue*, ed. M. Perry (Nova York P. Lang, 1994), especialmente pp. 136-37.

Outras informações deste capítulo foram extraídas do arquivo de meu pai na Kultusgemeinde em Viena e das seguintes fontes:

Applefeld, A. "Always, darkness visible." *The New York Times*, 27 de janeiro de 2005, p. A25. Beller, S. *Vienna and the Jews, 1867-1938: A cultural history*. Cambridge: Cambridge University Press.

Clare, G. *Last waltz in Vienna*. Nova York Avon, 1983, especialmente pp. 176-77.

Freud, S. *The psychopathology of everyday life*. Tradução de James Strachey. 19or. Reedição, Nova York W. W. Norton, 1989 [*Sobre a psicopatologia da vida cotidiana*. Rio de Janeiro: Imago, 2006].

Gedye, G. E. R. *Betrayal in central Europe: Austria and Czechoslovakia, the fallen bastions*. Nova York Harper & Brothers, 1939, especialmente p. 284.

Kamper, E. "Der schlechte Ort zu Wien: Zur Situation der Wiener Juden um Anschluss zum Novemberprogrom 1938". In *Der Novemberprogrom 1938: Die "Reichkristallnacht" in Wien*. Viena: Wienkultur, 1988, especialmente p. 36.

Lee, A. "La ragazza", *The New Yorker*, 16 de fevereiro de 2004, pp. 174-87, especialmente p. 176.

Lesky, E. *The Vienna medical school of the nineteenth century*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1976.

McCragg, W. O., Jr. *A history of the Hapsburg Jews, 1670-1918*. Bloomington: Indiana University Press, 1992.

Neusner, J. *A life of Yohanan ben Zaggai: Ca. 1-80 C. E.*, 2ª ed. Leiden: Brill, 1970.

Pulzer, P. *The rise of political anti-Semitism in Germany and Austria*. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1988.

Sachar, H. M. *Diaspora: An inquiry into the contemporary Jewish world*. Nova York Harper & Row, 1985.

Schütz, W. "The medical faculty of the University of Vienna sixty years

following Austria's annexation". *Perspectives in Biology and Medicine* 43

(2000 ), pp. 389-96.

Spitzer, L. *Hotel Bolívia*. Nova York Hill & Wang, 1998.

Stern, F. *Einstein's German world*. Princeton, N. J.: Princeton University Press, 1999.

Weiss, D. W. *Reluctant return: A survivor's journey to an Austrian town*.

Bloomington: Indiana University Press, 1999.

Zweig, S. *World of yesterday*. Nova York Viking, 1943.

### 3. UMA EDUCAÇÃO AMERICANA [PP. 47-65]

Para uma discussão da motivação acadêmica dos vienenses emigrados, ver G. Holton and G. Sonnert, "What happened to Austrian refugee children in America?" em *Österreichs Umgang mit dem Nationalsozialismus* (Viena: Springer Verlag, 2004).

A Yeshivá de Flatbush é hoje em dia o maior externato judaico dos Estados Unidos e continua a ser um dos melhores. Em 1927, o corpo de fundadores pediu ao dr. Joel Braverman, um líder educacional excepcional, que dirigisse a escola. Braverman recrutou -na Europa e no que era, na época, a Palestina - um conceituado corpo de professores falantes do hebraico e deu início a uma mudança radical na educação judaica nos Estados Unidos. Essa mudança incluiu três aspectos. Primeiro, em vez de conduzir os estudos religiosos- que abrangiam metade do currículo - em inglês ou iídiche, a língua comum entre os emigrantes judeus naquele período, Braverman insistiu em que as aulas fossem ministradas exclusivamente em hebraico, língua que raramente era falada fora da Palestina nessa época. A Yeshivá de Flatbush foi a primeira escola do país a colocar em prática o princípio do "hebraico em hebraico". Segundo, o currículo secular recebia a mesma ênfase, e era ensinado em inglês por um corpo docente de excelente qualidade. Finalmente, a yeshivá era moderna e tinha quase o mesmo número de meninos e de meninas matriculados. Mais tarde, muitos outros externatos seguiram os passos da Yeshivá de Flatbush. Para uma história dessa instituição, ver Jodi Bodner DuBow, ed., *The Yeshiva of Flatbush: The first seventy-five years* (Brooklin: Yeshiva of Flatbush, 2002).

A Erasmus Hall High School foi fundada em 1787. Inicialmente com 22 meninos matriculados, foi a primeira escola secundária a ser reconhecida pelos membros do conselho da Universidade do Estado de Nova York. Muitas vezes chamada de "mãe das escolas secundárias", a Erasmus gerou o desenvolvimento do sistema de escolas secundárias do estado de Nova York. O edifício original, que se encontra preservado no centro do campus, foi

construído no ano da fundação da escola com fundos doados por John Jay, Aaron Burr e Alexander Hamilton. Para uma história da Erasmus, ver Rita Rush, ed., *The chronicles of Erasmus Hall High School* (Nova York Board of Education, 1987). O livro do ano da turma de 1948, *The Arch*, foi também uma fonte inestimável para essa seção.

O Harvard College foi fundado em Cambridge, Massachusetts, em 1636. Durante os anos em que estudei em Harvard, foi presidido por James Bryant Conant, um químico competentíssimo que introduziu quatro importantes iniciativas que asseguraram ainda mais a preeminência intelectual da instituição. A primeira foi um sistema de comitês *ad hoc* compostos por acadêmicos independentes para avaliar a escolha dos professores que seriam efetivados em seus cargos. Esse passo garantiu que a efetivação fosse baseada nas realizações acadêmicas dos docentes, e não em sua posição social ou em outros fatores não relacionados ao exercício da docência. A segunda iniciativa foi o National Scholars Program, que garantia uma bolsa de estudos integral a dois alunos de cada estado da União, avaliados por mérito, assegurando, desse modo, uma diversidade geográfica, além da excelência do corpo discente. Em terceiro lugar, Conant estabeleceu um programa de educação geral que exigia que os alunos cursassem disciplinas tanto em ciências quanto em humanidades, garantindo assim que eles recebessem uma formação em artes liberais. Quarto, ele assinou um acordo com o Radcliffe College que conferia às mulheres livre acesso às aulas em Harvard. Ver H. Hawkins, *Between Harvard and America: The educational leadership of Charles W. Eliot* (Nova York Oxford University Press, 1972); e R. A. McCaughey, "The transformation of American academic life: Harvard University 1821-1892", *Perspectives in American history* 8 (1974), pp. 301-5.

Para uma discussão de Freud, ver P. Gay, *Freud: A life for our time* (Nova York W. W. Norton, 1988) [*Freud: Uma vida para nosso tempo*. São Paulo: Companhia das Letras, 1991]; e E. Jones, *The life and work of Sigmund Freud*, 3 vols. (Nova York Basic Books, 1952-1957) [*A vida e a obra de Sigmund Freud*. Rio de Janeiro: Imago, 1989].

Para uma discussão do behaviorismo, ver E. Kandel, *Cellular basis of behavior: An introduction to behavioral neurobiology* (San Francisco: Freeman, 1976); J. A. Gray, *Ivan Pavlov* (Nova York Penguin Books, 1981); e G. A. Kimble, *Hilgard and Marquis' conditioning and learning*, 2ª ed. (Nova York Appleton-Century-Crofts, 1961).

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes: Freud, S. *Beyond the pleasure principle*. Tradução de James Strachey. 1992. Reedição, Nova York Liveright, 1950; citação da p. 83 [*Além do princípio de*

*prazer*. Rio de Janeiro: Imago, 2006].

Kandel, E. "Carl Zuckmayer, Hans Carossa, and Ernst Jünger: A study of their attitude toward National Socialism". Tese de bacharelado, Harvard University, junho de 1952.

Stern, F. *Dreams and delusions*. Nova York: Alfred A. Knopf, 1987.

. *Einstein's German world*. Princeton, N. J.: Princeton University Press, 1999.

Vietor, K. *George Buchner*. Berna: A. Francke AG Verlag, 1949.

. *Goethe*. Berna: A. Francke AG Verlag, 1949.

. *Der Junge Goethe*. Berna: A. Francke AG Verlag, 1950.

#### 4. UMA CÉLULA POR VEZ [PP. 69-90]

Sobre a relação entre a psicanálise e o funcionamento cerebral, ver L. S. Kubie, "Some implications for psychoanalysis of modern concepts of the organization of the brain", *Psychoanalytic Quarterly* 22 (1953), pp. 21-68; M. Ostow, "A psychoanalytic contribution to the study of brain function. 1: The frontal lobes", *Psychoanalytic Quarterly* 23 (1954), pp. 317-38; e M. Ostow, "A psychoanalytic contribution to the study of brain function. u: The temporal lobes", *Psychoanalytic Quarterly* 24 (1955), pp. 383-423.

Para uma história da teoria celular e da doutrina do neurônio, ver E. Mayr, *The growth of biological thought: Diversity, evolution and inheritance* (Cambridge, Mass.: Belknap, 1982) [*O desenvolvimento do pensamento biológico: Diversidade, evolução e herança*. Brasília: Ed. Universidade de Brasília, 1998]; P. Mazzarello, *The hidden structure: The scientific biography of Camillo Golgi* (Oxford: Oxford University Press, 1999); e G. M. Shepherd, *Foundations of the neuron doctrine* (Nova York: Oxford University Press, 1991).

Sherrington escreveu sobre Cajal num ensaio intitulado "A memorial on Ramón y Cajal", publicado inicialmente em D. F. Cannon, ed., *Explorers of the human brain: The life of Santiago Ramón y Cajal* (Nova York: Henry Shuman, 1949). O artigo foi reeditado em J. C. Eccles and W.

C. Gibson, *Sherrington: His life and thought* (Berlim: Springer Verlag, 1979); "ao descrever o que via no microscópio [...]" é uma citação da p. 204; "as intensas descrições antropomórficas [...]", das pp. 204-5, e "Seria um exagero dizer que ele [...]" é uma citação da p. 203.

As memórias de Cajal, *Recollections of my life*, foram traduzidas em 1937 por E. H. Craigie e J. Cano, e publicadas em *Am Philos. Soc. Mem.* 8. Ele compara as células a uma "floresta completamente desenvolvida" nas pp. 324-25; ele e Golgi são comparados a "gêmeos siameses" na p. 553. A Conferência Nobel de Golgi foi reeditada em *Opera omnia*, ed. L. Sala, E. Veratti e G. Sala, vol. 4 (Milão: Hoepl, 1929); citação da p. 1259; o texto foi traduzido para o inglês como "The neuron theory: Theory and facts", em *Nobel Lectures*:

*Physiology or Medicine, 1901-1921*, ed. Nobel Foundation (Amsterdã: Elsevier, 1967).

Hodgkin escreveu sobre a inveja científica em seu "Autobiographical essay", em *The History of Neuroscience in Autobiography*, ed. L. R. Squire, vol.1 (Washington, D. C.: Society for Neuroscience, 1996); citação da p. 254. A observação de Darwin sobre o mesmo tema foi extraída de R.

K. Merton, "Priorities in scientific discovery: A chapter in the sociology of science", *Am. Soc. Rev.* 22 (1957), pp. 635-59.

Para outras informações sobre a vida e o trabalho de pesquisa de Sherrington, ver C. Sherrington, *The integrative action of the nervous system* (New Haven: Yale University Press, 1906); e R. Granit, *Charles Scott Sherrington: A biography of the neurophysiologist* (Garden City, N. Y.: Doubleday, 1966).

Os comentários de Robert Holt sobre Freud são da p. 17 de F. J. Sulloway, *Freud, biologist of the mind* (Nova York: Basic Books, 1979). O próprio Freud é citado em relação a esse período feliz em W. R. Everdell, *The first moderns* (Chicago: University of Chicago Press, 1997), p. 131.

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

Cajal, S. R. "The Croonian Lecture: La fine structure des centres nerveux". *Proc. R. Soc. London Ser. B* 55 (1894), pp. 444-67.

\_. Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertébrés. 2 vols. Madri: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 1909-1911. (Em língua inglesa, *Histology of the nervous system*. Tradução de N. Swanson e L. W. Swanson. 2 vols. Nova York: Oxford University Press, 1995.)

\_. Neuron theory or reticular theory: Objective evidence of the anatomical unity of nerve cells.

Tradução de M. U. Purkiss e C. A. Fox. Madri: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 1954.

\_. "History of the synapse as a morphological and functional structure". Em *Golgi Centen*

\_. *ennial Symposium: Perspectives in neurobiology*, ed. M. Santini, pp. 39-50. Nova York: Raven Press, 1975.

Freud, S. *New introductory lectures in psychoanalysis*. Tradução de James Strachey. 1933. Reedição, Nova York: W. W. Norton, 1965 [Novas conferências introdutórias sobre psicanálise. Rio de Janeiro: Imago, 2006].

Kandel, E. R., J. H. Schwartz e T. M. Jessell. *Principles of neural science*. 4ª ed. Nova York: McGraw-Hill, 2000 [ *Princípios da neurociência*. Barueri: Manole, 2003].

Reuben, J. P. "Harry Grundfest -10 de janeiro de 1904 -10 de outubro de 1983". *Biog. Mem. Natl.*

*Acad. Sci.* 66 (1995), pp. 151-66.

## 5. FALA A CÉLULA NERVOSA [PP. 91-107]

Adrian descreveu os impulsos com elegância em seu *The basis of sensation: The action of the sense organs* (Londres: Christopher, 1928). As descargas motoras são discutidas em E. D. Adrian and D. W. Bronk, "The discharges of impulses in single fibers of the phrenic nerve", *J. Physiol.* 66 (1928), pp. 81-101; "as fibras motoras [...]" é uma citação da p. 98. O elogio a Sherrington feito por Adrian aparece em J. C. Eccles and W. C. Gibson, *Sherrington: His life and thought* (Berlim: Springer Verlag, 1979), p. 84.

Para uma discussão do conjunto extraordinário de contribuições de Hermann von Helmholtz à condução do impulso nervoso, à percepção e à inferência inconsciente, ver E. G. Boring, *A history of experimental psychology*, 2ª ed. (Nova York: Appleton-Century-Crofts, 1950).

Sobre a contribuição de Julius Bernstein, ver A. L. Hodgkin, *The conduction of the nervous impulse* (Liverpool: Liverpool University Press, 1967); A. Huxley, "Electrical activity in nerve: The background up to 1952", em *The axon: Structure, function and pathophysiology*, ed. S. G. Waxman, J. D. Kocsis e P. K. Stys, 3-10 (Nova York: Oxford University Press, 1995); B. Katz, *Nerve, muscle, synapse* (Nova York: McGraw-Hill, 1966); e S. M. Schuetze, "The discovery of the action potential", *Trends in Neuroscience* 6 (1983), pp. 164-68.

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

Adrian, E. D. *The mechanism of nervous action: Electrical studies of the neuron*. (Londres: Oxford University Press, 1932).

Bernstein, J. "Investigations on the thermodynamics of bioelectric currents". *Pflügers Arch* 92 (1902), pp. 521-62. (Tradução em inglês in *Cell membrane permeability and transport*, ed. G.

R. Kepner, pp. 184-210. Stroudsburg, Pa.:Dowden, Hutchinson & Ross, 1979.)  
Doyle, D. A., J. M. Cabral, R. A. Pfuetzner, A. Kuo, J. M. Gulbis, S. L. Cohen, B. T. Chait e R. MacKinnon. "The structure of the potassium channel: Molecular basis of K<sup>+</sup> conduction and selectivity". *Science* 280 (1998), pp. 69-77.

Galvani, L. *Commentary on the effect of electricity on muscular motion*. Tradução de Robert Montraville Green. Cambridge, Mass.: E. Licht, 1953. (Tradução de *De viribus electricitatis in motu musculari commentarius*, de Luigi Galvani, 1933.)

Hodgkin, A. L. *Chance and design*. Cambridge: Cambridge University Press, 1992.

. "Autobiographical essay". In *The History of Neuroscience in Autobiography*, ed. L. R. Squire, vol. 1., pp. 253-92. Washington, D. C.: Society for Neuroscience, 1996.

Hodgkin, A. L. e A. F. Huxley. "Action potentials recorded from inside a nerve fibre". *Nature* 144 (1939), pp. 710-11.

Young, J. Z. "The functioning of the giant nerve fibers of the squid". *J. Exp. Biol.* 15 (1938), pp. 170-85.

## 6. CONVERSACÕES ENTRE AS CÉLULAS NERVOSAS [PP. 108-21]

Grundfest permaneceu partidário da fásca por um tempo muito longo, mesmo depois que Eccles e a maior parte dos outros neurofisiologistas já haviam se convencido da natureza química da transmissão sináptica. Foi somente em setembro de 1954, um ano antes de minha chegada ao seu laboratório, que Grundfest, num importante simpósio sobre impulsos nervosos, mudou de ponto de vista. Ele escreveu: "Eccles adotou recentemente a posição de que essa transmissão [de célula nervosa a célula nervosa] é mediada quimicamente. Alguns de nós se opunham a essa visão. [...] Pode ser que tenhamos errado". (D. Nachmansohn e H. H. Merrit, eds., *Nerve impulses: Transactions* [Nova York: Josiah Macy Jr. Foundation, 1956], p. 184.)

Para uma história da transmissão sináptica, ver W. M. Cowan e E. R. Kandel, "A brief history of synapses and synaptic transmission", em *Synapses*, ed. W. M. Cowan, T. C. Südhof e C. F. Stevens (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2000), pp. 1-87.

Bernard Katz narra sua chegada à Grã-Bretanha em "To tell you the truth, sir, we do it beca use it's amusing!", em *The History of Neuroscience in Autobiography*, ed. L. R. Squire, vol. 1 (Washington, D. C.: Society for Neuroscience, 1996, pp. 348-81; citação da p. 373.

Eccles fala sobre Popper em seu "Under the spell of the synapse", em *The neurosciences: Paths of discovery*, ed. F. G. Worden, J. P. Swazey e G. Adelman (Cambridge, Mass.: MIT Press, 1976), pp. 159-80; citações das pp. 162 e 163. Para outras reminiscências sobre a história da sinapse e a controvérsia entre a sopa e a fásca, ver S. R. Cajal, *Recollections of my life*, tradução de E. H. Craigie e J. Cano, *Am. Philos. Soc. Mem.* 8 (1937); H. H. Dale, "The beginnings and the prospects of neurohumoral transmission", *Pharmacol. Rev.* 6 (1954), pp. 7-13; O. Loewi, *From the workshop of discoveries* (Lawrence: University of Kansas Press, 1953). Paul Fatt fez uma retrospectiva sobre a transmissão sináptica em "Biophysics of junctional transmission", *Physiol. Rev.* 34 (1954), pp. 674-710; citação da p. 704.

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes: Brown, G. L., H. H. Dale e W. Feldberg. "Reactions of the normal mammalian muscle to acetylcholine and eserine". *J. Physiol.* 87 (1936), pp. 394-424. Eccles, J. C. *Physiology of the synapses*. Berlim: Springer Verlag, 1964.

Furshpan, E. J., e D. D. Potter. "Transmission at the giant motor synapses of the cray fish". *J. Physiol.* 145 (1959), pp. 289-325.

Grundfest, H. "Synaptic and ephaptic transmission". Em *Handbook of physiology*. Seção 1: *Neurophysiology*, pp. 147-97. Washington, D. C.: American Physiological Society, 1959.



- Kandel, E. R., J. H. Schwartz e T. M. Jessell. *Principles of neural science*, 4ª ed. Nova York McGraw-Hill, 2000 [ *Princípios da neurociência*. Barueri: Manole, 2003].
- Katz, B. *Electric excitation of nerve*. Oxford: Oxford University Press, 1939.
- \_. *The release of neural transmitters substances*. Liverpool: University Press, 1969.
- \_. "Stephen Kuffler". Em *Steve: Remembrances of Stephen W. Kuffler*, ed. O. J. McMahan. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, 1990.
- Loewi, O., e E. Navratil. "On the humoral propagation of cardiac nerve action. Communication x: The fate of the vagus substance". Em *Cellular neurophysiology: A source book*, ed. I. Cooke e M. Lipkin Jr., pp. 478-85. Nova York Holt, Rinehart & Winston, 1972. (Publicado originalmente em alemão em 1926).
- Palay, S. L. "Synapses in the central nervous system". *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 2 (Supl.) (1956), pp. 193-202.
- Popper, K. R., e J. C. Eccles. *The self and its brain*. Berlim: Springer Verlag, 1977.

## 7. SISTEMAS NEURONAIS SIMPLES E COMPLEXOS [PP. 122-34]

As experiências visuais em resposta ao LSD são descritas em A. L. Huxley, *The doors of perception* (Nova York Harper & Brothers, 1954) [ *As portas da percepção*. São Paulo: Globo, 2002]; J. H. Jaffe, "Drugs of addiction and drug abuse", em *The pharmacological basis of therapeutics*, "Jª ed.", ed. L. S. Goodman e A. Gilman ( Nova York MacMillan, 1985); e D. W. Wooley e E. N. Shaw, "Evidence for the participation of serotonin in mental processes", *Annals N. Y Acad. of Sei.* 66 (1957), pp. 649-65; discussão, 665-67.

Na reconstrução das minhas recordações de Wade Marshall neste capítulo, beneficiei-me das discussões com William Landau, Stanley Rappaport e Tom Marshall, filho de Wade Marshall.

Os primeiros artigos seminais de Marshall foram: R. W. Gerard, W. H. Marshall e L. J. Saul, "Cerebral action potentials", *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 30 (1933), pp. 1123-25; e R. W. Gerard, W. H. Marshall e L. J. Saul, "Electrical activity of the cat's brain", *Arch. Neural and Psychiat.* 36 (1936), pp. 675-735. Seus artigos clássicos posteriores incluem: W. H. Marshall, C. N. Woolsey e P. Bard, "Observations on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey", *J. Neurophysiol.* 4 (1941), pp. 1-24; e W. H. Marshall e S. A. Talbot, "Recent evidence for neural mechanisms in vision leading to a general theory of sensory acuity", em *Visual mechanisms*, ed. H. Kluver, pp. 117-64

(Lancaster, Pa.: Cattell, 1942).

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

- Eyzaguirre, C., e S. W. Kuffler. "Processes of excitation in the dendrites and in the soma of single isolated sensory nerve cells of the lobster and cray fish." *J. Gen. Physiol.* 39 (1955), pp. 87-119
- . "Further study of soma, dendrite and axon excitation in single neurons". *J. Gen. Physiol.* 39 (1955), PP- 121-53.
- Jackson, J. H. Selected writings of John Hughlings Jackson, ed. J. Taylor, vol. r. Londres: Hodder & Stoughton, 193r.
- Katz, B. "Stephen W. Kuffler". Em *Steve: Remembrances of Stephen W. Kuffler*, ed. O. J. MacMahan. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, 1990.
- Kuffler, S. W., e C. Eyzaguirre. "Synaptic inhibition in an isolated nerve cell". *J. Gen. Physiol.* 39 (1955), PP- 155-84.
- Penfield, W., e E. Boldrey. "Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation". *Brain* 60 (1937), pp. 389-443.
- Penfield, W., e T. Rasmussen. *The cerebral cortex of man: A clinicaí study of localization of function*. Nova York Macmillan, 1950.
- Purpura, D. P., E. R. Kandel e G. F. Gestrig. "LsD-serotonin interaction on central synaptic activity". Citado em D. P. Purpura. "Experimental analysis of the inhibitory action oflysergic acid diethylamide on cortical dendritic activity in psychopharmacology of psychotomimetic and psychotherapeutic drugs". *Annals N. Y. Acad. of Sei.* 66 (1957), pp. 515-36.
- Sulloway, F. J. Freud: Biologist of the mind. Nova York Basic Books, 1979.

## **8. PARA DIFERENTES TIPOS DE MEMÓRIA, DIFERENTES REGIÕES DO CÉREBRO [PP. 135-53]**

Para uma discussão do trabalho de Gall, ver A. Harrington, *Medicine, mind, and the double brain: A study in nineteenth-century thought* (Princeton, N. J.:Princeton University Press, 1987); e R. M. Young, *Mind, brain and adaptation in the 19<sup>th</sup> century* (Oxford: Clarendon Press, 1970).

O anúncio feito em 1864 por Broca de que o hemisfério esquerdo governava a fala foi publicado em "Sur le siege de la faculté du langage articulê", *Buli. Soe. Antropol.* 6 (1868), pp. 337-93; citação da p. 378. Esse artigo foi traduzido para o inglês por E. A. Berker, A. H. Berker e A. Smith como "Localization of speech in the third left frontal convolution", *Arch. Neurol.* 43 (1986), pp. 1065-72.

Milner escreveu sobre H. M. em P. J. Hills, *Memory's ghost* (Nova York Simon & Schuster, 1995), p. 110.

Para uma discussão sobre Broca e Wernicke, ver N. Geschwind, *Selected*

*papers on language and the brain*, Boston Studies in the Philosophy of Science 16 (Norwell, Mass.: Kluwer, 1974); e T. F. Feinberg e M. J. Farah, *Behavioral neurology and neuropsychology* ( Nova York McGraw Hill, 1997).

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

Bruner, J. S. "Modalities of memory." Em *The pathology of memory*, ed. G. A.

Talland e N. C. Waugh. Nova York Academic Press, 1969.

Flourens, P. *Recherches expérimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux, dans les animaux vertébrés*. Paris: Chez Crevot, 1824.

- Gall, F. J. , e G. Spurzheim. *Anatomie et physiologie du systeme nerveux en général, et du verveau en particulier, avec des observations sur la possibilité de reconnaître plusieurs dispositions intellectuelles et morales de l'homme et des animaux, par la configuration de leurs têtes*. Paris: Schoell, 1810.
- James, W. *The works of William James: The principles of psychology*, ed. F. Burkhardt e F. Bowers, 3 vols. Reimpressão, Cambridge, Mass.: Harvard University Press.
- Lashley, K. S. "In search of the engram". *Soe. Exp. Biol.* 4 (1950), pp. 454-82.
- Milner, B., L. R. Squire e E. R. Kandel. "Cognitive neuroscience and the study of memory." Revisão bibliográfica. *Neuron* 20 (1998), pp. 445-68.
- Ryle, G. *Concept of mind*. Nova York: Barnes & Noble, 1949.
- Schacter, D. *Searching for memory: The brain, the mind and the past*. Nova York: Basic Books, 1996.
- Scoville, W. B., e B. Milner. "Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesion". *f. Neu- ro/. Neurosurg. Psychiat.* 20 (1957), pp. 411-21.
- Searle, J. R. *Mind: A brief introduction*. Londres: Oxford University Press, 2004.
- Spurzheim, J. G. *A view of the philosophical principles of phrenology*, 3• ed. Londres: Knight, 1825.
- Squire, L. R. *Memory and brain*. Nova York: Oxford University Press, 1987.
- Squire, L. R., e E. R. Kandel. *Memory: From mind to molecules*. Nova York: Scientific American, 1999 [ *Memória: Da mente às moléculas*. Porto Alegre: Artmed, 2003].
- Squire, L. R., P. C. Slater e P. M. Chace. "Retrograde amnesia: Temporal gradient in very long term memory following electroconvulsive therapy". *Science* 187 (1975), pp. 77-79.
- Warren, R. M. *Helmholtz on perception: Its physiology and development*. Nova York: John Wiley & Sons, 1968.
- Wernicke, C. *Der Aphasische Symptomencomplex*. Breslau: Cohn & Weigert, 1874.

## **9. EM BUSCA DE UM SISTEMA IDEAL PARA ESTUDAR A MEMÓRIA [PP. 154-69]**

Alden Spencer e eu publicamos diversos artigos em coautoria sobre o hipocampo. Ver E. R. Kandel, W. A. Spencer e F. J. Brinley Jr., "Electrophysiology of hippocampal neurons. r: Sequential invasion and synaptic organization", *J. Neurophysiol.* 24 (1961), pp. 225-42; E. R. Kandel e W.

- Spencer, "Electrophysiology of hippocampal neurons. n: After-potentials and repetitive firing", *J. Neurophysiol.* 24 (1961), pp. 243-59; W. A. Spencer e E. R. Kandel, "Electrophysiology of hippocampal neurons. m: Firing level and time \_constant", *J. Neurophysiol.* 24 (1961), pp. 260-71;
- e W. A. Spencer e E. R. Kandel, "Electrophysiology of hippocampal neurons. rv: Fast prepotentials", *J. Neurophysiol.* 24 (1961), pp. 272-85; E. R. Kandel e W. A. Spencer, "The pyramidal cell during hippocampal seizure", *Epilepsia* 2

(1961), pp. 63-69; e W. A. Spencer e E. R. Kandel, "Hip pocampal neuron responses to selective activation of recurrent collaterals of hippocampofugal axons", *Exptl. Neural.* 4 (1961), pp. 149-61.

Os experimentos sobre a memória da aprendizagem e o caminho perforante foram realizados em 2004 e publicados como: M. F. Nolan, G. Malleret, J. T. Dudman, D. L. Buhl, B. Santoro, E. Gibbs, S. Vronskaya, G. Buzsáki, S. A. Siegelbaum, E. R. Kandel e A. Morozov, "A behavioral role for dendritic integration: HCNI channels constrain spatial memory and plasticity at inputs to distal dendrites of CA1 pyramidal neurons", *Cell* 119 (2004), pp. 719-32.

A biologia da *Aplysia* e suas vantagens são descritas em E. R. Kandel, *Cellular basis of behavior: An introduction to behavioral neurobiology* (San Francisco: Freeman, 1976); e em *The behavioral biology of Aplysia: A contribution to the comparative study of opisthobranch molluscs* (San Francisco: Freeman, 1979).

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes: Brenner, S. *My life in science*. Londres: Biomed Central, 2002. "O que é preciso fazer é [...]" é uma citação das pp. 56-60.

"Nature's gift to science". Em *Les Prix Nobel! The Nobel Prizes*, ed. Nobel Foundation, 268-83. Estocolmo: Almqvist & Wiksell International, 2002.

Hilgard, E. *Theories of learning*. Nova York: Appleton-Century-Crofts, 1956.

## 10. ANÁLOGOS NEURONAIS DA APRENDIZAGEM [PP. 170-83]

Para uma discussão anterior sobre o Massachusetts Mental Health Center, ver E. R. Kandel, "A new intellectual framework for psychiatry", *Am. J. Psych.* 155 (1998), pp. 457-69. O estudo que

desenvolvi como residente é E. R. Kandel, "Electrical properties of hypothalamic neuroendocrine cells", *J. Gen. Physiol.* 47 (1964), pp. 691-717.

Para uma discussão do behaviorismo, ver I. P. Pavlov, *Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*, tradução de G. V. Anrep (Londres: Oxford University Press, 1927); B. F. Skinner, *The behavior of organisms* (Nova York: Appleton-Century-Crofts, 1938); E. G. Boring, *A history of experimental psychology*, 2ª ed. (Nova York: Appleton-Century-Crofts, 1950); G. A. Kimble, *Hilgard and Marquis' conditioning and learning*, 2ª ed. (Nova York: Appleton-Century-Crofts, 1961); e J. Kornoski, *Conditioned reflexes and neuron organization* (Cambridge: Cambridge University Press, 1948; citação das pp. 79-80).

A citação de Max Perutz sobre Jim Watson foi extraída de H. F. Judson, *The eighth day of creation* (Nova York: Simon & Schuster, 1979), p. 2r.

A citação de Eccles encontra-se em J. C. Eccles, "Conscious experience and memory", em *Brain and conscious experience*, ed. J. C. Eccles (Nova York: Springer, 1966), pp. 314-44; citação da p. 330.

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

- Cajal, S. R. "The Croonian Lecture. La fine structure des centres nerveux". *Proc. R. Soc. London Ser. B* 55 (1894), pp. 444-67. "O exercício mental facilita [...]" é uma citação da p. 466.
- Doty, R. W., e C. Guirgea. "Conditioned reflexes established by coupling electrical excitation to two cortical areas". Em *Brain mechanisms and learning*, ed. A. Fessard, R. W. Gerard e J. Kornoski, pp. 133-51. Oxford: Blackwell, 1961.
- Kimble, G. A. *Foundations of conditioning and learning*. Nova York: Appleton-Century-Crofts, 1967.

## II. FORTALECENDO AS CONEXÕES SINÁPTICAS [PP. 187-202]

Os estudos dos análogos da habituação e da sensibilização foram feitos na célula R1, anteriormente chamada de célula gigante da *Aplysia*. Eles foram publicados como E. R. Kandel e L. Tauc, "Mechanism of heterosynaptic facilitation in the giant cell of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*", *J. Physiol.* (Londres) 181 (1965), pp. 28-47. Os estudos sobre o condicionamento clássico foram realizados em células próximas, de menor dimensão; ver E. R. Kandel e L. Tauc, "Heterosynaptic facilitation in neurons of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*", *J. Physiol.* (Londres) 181 (1965), pp. 1-17; citação ("O fato de que as conexões [...]") da p. 24.

A observação de Konrad Lorenz sobre as minhocas foi citada em Y. Dudai, *Memory from A to Z* (Oxford: Oxford University Press, 2002), p. 225.

O comentário de Katz sobre Hill é descrito também em seu "To tell you the truth, sir, we do it because it's amusing!", em *The History of Neuroscience in Autobiography*, ed. L. R. Squire, vol. 1, 348-81 (Washington, D. C.: Society for Neuroscience, 1996).

Para uma excelente discussão sobre os paradigmas de aprendizagem que influenciaram meu trabalho, ver E. Hilgard, *Theories of learning* (Nova York: Appleton-Century-Crofts, 1956); e G.

- Kimble, *Foundations of conditioning and learning* (Nova York: Appleton-Century-Crofts, 1967).

Sobre o antissemitismo histórico na França, ver I.Y. Zingular and S. W. Bloom, eds., *Inclusion and exclusion: Perspectives on Jews from the enlightenment to the Dreyfus affair* (Leiden e Boston: Brill, 2003).

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

Kandel, E. R. *Cellular basis of behavior: An introduction to behavioral neurobiology*. San Francisco: Freeman, 1976. Kandel, E. R., e L. Tauc.

"Mechanism of prolonged heterosynaptic facilitation". *Nature* 202 (1964), pp. 145-47.

- . "Heterosynaptic facilitation in neurons of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*". *J. Physiol. (Londres)* 181 (1965), pp. 1-27.
- . "Mechanism of heterosynaptic facilitation in the giant cell of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*". *J. Physiol. (Londres)* 181 (1965), pp. 28-47.

## **12. UM CENTRO PARA O ESTUDO DA NEUROBIOLOGIA E DO COMPORTAMENTO [PP. 203-10]**

O ambiente em Harvard na época de Kuffler encontra-se bem descrito em O. J. McMahan, ed., *Steve: Remembrances of Stephen W. Kuffler* (Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, 1990); e em D.

H. Huberl e T. N. Wiesel, *Brain and visual reception* (Oxford: Oxford University Press, 2005).

A citação de Per Andersen foi retirada de P. Andersen, "A prelude to long-term potentiation", em *LTP: Long-Term potentiation*, ed. T. Bliss, G. Collingridge e R. Morris (Oxford: Oxford University Press, 2004). A revisão bibliográfica que Alden e eu escrevemos encontra-se em E. R. Kandel e W. A. Spencer, "Cellular neurophysiological approaches in the study of learning", *Physiol. Rev.* 48 (1968), pp. 65-134.

## **13. MESMO OS COMPORTAMENTOS SIMPLES PODEM SER MODIFICADOS PELA APRENDIZAGEM [PP. 11-21]**

O mapeamento das conexões entre as células identificadas baseou-se em W. T. Frazier, E. R. Kandel, I. Kupfermann, R. Waziri e R. E. Coggeshall, "Morphological and functional properties of identified neurons in the abdominal ganglion of *Aplysia californica*", *J. Neurophysiol.* 30 (1967), pp. 1288-1351; E. R. Kandel, W. T. Frazier, R. Waziri e R. E. Coggeshall, "Direct and common connections among identified neurons in *Aplysia*", *J. Neurophysiol.* 30 (1967), pp. 1352-76; I. Kupfermann e E. R. Kandel, "Neuronal controls of a behavioral response mediated by the abdominal ganglion of *Aplysia*", *Science* 164 (1969), pp. 847-50. Nos experimentos iniciais, quase sempre usávamos um choque na cabeça, em vez de na cauda, como um estímulo incondicionado forte nos experimentos de sensibilização.

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

Arvanitaki, A., e N. Chalazonitis. "Configurations modales de l'activité, propres à différents neurones d'un même centre". *J. Physiol. (Paris)* 50 (1958), pp. 122-25.

Byrne, J., V. Castellucci e E. R. Kandel. "Receptive fields and response properties of mechanoreceptor neurons innervating siphon skin and mantle shelf of *Aplysia*". *J. Neurophysiol.* 37 (1974), pp. 1041-64.

— . "Contribution of individual mechanoreceptor sensory neurons to defensive

- gill-withdrawal reflex in *Aplysia*". *J. Neurophysiol.* 41 (1978), pp. 418-3i.
- Cajal, S. R. "The Croonian Lecture. La fine structure des centres nerveux". *Proc. R. Soc. London Ser. B* 55 (1894), pp. 444-67.
- Carew, T. J., R. D. Hawkins e E. R. Kandel. "Differential classical conditioning of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia californica*". *Science* 219 (1983), pp. 397-400.
- Goldschmidt, R. "Das nervensystem von *Ascaris lumbricoides* und megalocéphala: Ein Versuch in den aufbau eines einfachen Nervensystem einzurichten. Erster Teil. Z. Wiss". *Zool.* 90 (1908), pp. 73-126.
- Hawkins, R. D., V. F. Castellucci e E. R. Kandel. "Interneurons involved in mediation and modulation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. u: Identified neurons produce heterosynaptic facilitation contributing to behavioral sensitization". *f. Neurophysiol.* 45 (1981), pp. 315-26.
- Kandel, E. R. *Cellular basis of behavior: An introduction to behavioral neurobiology*. San Francisco: Freeman, 1976.
- . *The behavioral biology of Aplysia: A contribution to the comparative study of opisthobranch molluscs*. San Francisco: Freeman, 1979.
- Köhler, W. *Gestalt psychology. An introduction to new concepts of modern psychology*. Denver: Mentor Books/New American Library, 1947.
- Pinsker, H., I. Kupfermann, V. Castellucci e E. R. Kandel. "Habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*". *Science* 167 (1970), pp. 1740-42.
- Thorpe, W. H. *Learning and instinct in animals*. Ed. revista. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1963.

## 14. A EXPERIÊNCIA MODIFICA AS SINAPSES [PP. 222-31]

Para uma discussão das teorias de Freud sobre a plasticidade sináptica e a memória, ver S. Freud, "Project for a scientific psychology", em *Standard Edition*, tradução e edição de James Strachey et al., vol. 1, pp. 281-397 (Nova York: W. W. Norton, 1976) [ *Projeto para uma psicologia científica*, em *Pequena coleção das obras de Freud*, vol. 12. Rio de Janeiro: Imago, 1975]; K. H. Pribram e M. M. Gill, *Freud's "Project" re-assessed: Preface to contemporary cognitive theory and neuropsychology* ( Nova York: Basic Books, 1976); e F. J. Sulzoway, *Freud: Biologist of the mind* (Nova York: Basic Books, 1979).

Meus colegas e eu analisamos também os mecanismos do condicionamento clássico. Em 1983, Hawkins, Carew e eu fizemos um esboço de descrição de um componente pré-sináptico, uma intensificação dos mecanismos que contribuem para a sensibilização. Em 1992, Nicholas Dale e eu descobrimos que o neurônio sensorial utiliza o glutamato como seu transmissor. Em 1994, meu antigo aluno David Glanzman, e depois Robert Hawkins e eu, fizemos a importante observação de que existe também um componente pós-sináptico relevante. Ver X. Y. Lin e D. L. Glanzman, "Long-term potentiation of *Aplysia* sensory motor synapses in cell culture regulation by postsynaptic voltage", *Biol.*



Sei. 255 (1994), pp. 113-18; e I. Antonov, I. Antonova, E. R. Kandel e R. D. Hawkins, "Activity-dependent presynaptic facilitation and Hebbian LTP are both required and internet during classical conditioning in *Aplysia*", *Neuron* 37 (2003), pp. 135-47.

Para outras visões dos mecanismos da aprendizagem, ver R. Adey, "Electrophysiological patterns and electrical impedance characteristics in orienting and discriminative behavior", *Proc. Int. Physiol. Soc.* (Tóquio) 23 (1965), pp. 324-29; citação da p. 235; B. D. Burns, *The mammalian cerebral cortex* (Londres: Arnold, 1958); citação da p. 96; S. R. Cajal, "The Croonian Lecture. La fine structure des centres nerveux", *Proc. R. Soc. London Ser. B* 55 (1894), pp. 444-67; e D. O. Hebb, *The organization of behavior: A neuropsychological theory* (Nova York: John Wiley, 1949).

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

- Castellucci, V., H. Pinsker, I. Kupfermann e E. R. Kandel. "Neuronal mechanisms of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*". *Science* 167 (1970), pp. 1745-48. "Os dados indicam [...]" é uma citação da p. 1748.
- Hawkins, R. D., T. W. Abrams, T. J. Carew e E. R. Kandel. "A cellular mechanism of classical conditioning in *Aplysia*: Activity-dependent amplification of presynaptic facilitation". *Science* 219 (1983), pp. 400-5.
- Kandel, E. R. *A cell-biological approach to learning*. Grass Lecture Monograph 1. Bethesda, Md.: Society for Neuroscience, 1978.
- Kupfermann, I., V. Castellucci, H. Pinsker e E. R. Kandel. "Neuronal correlates of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*". *Science* 167 (1970), pp. 1743-45.
- Pinsker, H., Kupfermann, V. Castellucci e E. R. Kandel. "Habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*". *Science* 167 (1970), pp. 1740-43. "A análise dos mecanismos neurais [...]" é uma 15.

## **OS FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS DA INDIVIDUALIDADE [PP. 232-45]**

A discussão do trabalho de Helmholtz sobre a inferência inconsciente baseou-se em C. Frith, "Disorders of cognition and existence of unconscious mental processes: An introduction", em E. Kandel et al., *Principles of neural science*, 5ª ed. (Nova York: McGraw-Hill, a sair);

R. M. Warren e R. P. Warren, *Helmholtz on perception: Its physiology and development* (Nova York: John Wiley & Sons, 1968); R. J. Herrnstein e E. Boring, eds., *A source book in the history of psychology* (Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1965), especialmente pp. 189-93; e R. L. Gregory, ed., *The Oxford companion to the mind* (Oxford: Oxford University Press, 1987),

Para uma discussão sobre o trabalho de Ebbinghaus, ver H. Ebbinghaus, *Memory: A contribution to experimental psychology*, tradução de H. A. Ruger e C. E. Bussenius (Nova York: Teacher's College/Columbia University, 1913); publicado originalmente em alemão em 1885.

Em relação às mudanças estruturais na *Aplysia*, ver C. H. Bailey e M. Chen, "Long-term memory in *Aplysia* modulates the total number of varicosities of single identified sensory neurons", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85 (1988), pp. 2373-77; C. H. Bailey e M. Chen, "Time course of structural changes at identified sensory neuron synapses during long-term sensitization in *Aplysia*", *J. Neurosci.* 9 (1989), pp. 1774-80; e C. H. Bailey e E. R. Kandel, "Structural changes accompanying memory storage", *Annu. Rev. Physiol.* 55 (1993), pp. 397-426.

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

Cajal, S. R. "The Croonian Lecture. La fine structure des centres nerveux."

*Proe. R. Soc. London Ser. B* 55 (1894), pp. 444-67.

Dudai, Y. *Memory from A to Z*. Oxford: Oxford University Press, 2002.

Duncan, C. P. "The retroactive effect of eletroshock on learning." *J. Comp. Physiol. Psychol.* 42 (1949), pp. 32-44.

Ebert, T., C. Pantev, C. Wienbruch, B. Rockstroh e E. Taub. "Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players." *Science* 270 (1995), pp. 305-7.

Flexner, J. B., L. B. Flexner e E. Stellar. "Memory in mice as affected by intracerebral puromycin." *Science* 141 (1963), pp. 57-59.

Jenkins, W. M., M. M. Merzenich, M. T. Ochs, T. Allard e E. Guic-Robles. "Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation." *J. Neurophysiol.* 63 (1990), pp. 83-104.

## 16. AS MOLÉCULAS E A MEMÓRIA DE CURTO PRAZO [PP. 246-64]

Para um histórico dos estudos sobre o AMP cíclico, ver R. J. DeLange, R. G. Kemp, W. D. Riley, R. A. Cooper e E. G. Krebs, "Activation of skeletal muscle phosphorylase kinase by adenosine triphosphate and adenosine 3',5'-monophosphate", *J. Biol. Chem.* 243, nº 9 (1968), pp. 2200-8; E. G. Krebs, "Protein phosphorylation and cellular regulation, 1", em *Les Prix Nobel! The Nobel Prizes*, ed. Nobel Foundation (Estocolmo: Almqvist & Wiksell International, 1992); T. W. Rali e E. W. Sutherland, "The regulatory role of adenosine 3'-5'-phosphate. Cold Spring Harbor Symp.", *Quant. Biol.* 26 (1961), pp. 347-54; A. E. Gilman, "Nobel Lecture. G proteins and regulation of adenylyl cyclase", *Biasei. Reports* 15 (1995), pp. 65-97; P. Greengard, "The neurobiology of dopamine signaling", em *Les Prix Nobel/The Nobel Prizes*, ed. Nobel Foundation, pp. 262-81 (Estocolmo: Almqvist & Wiksell International,

2000 ).

Em relação ao AMP cíclico na *Aplysia*, ver J. H. Schwartz, V. F. Castellucci e E. R. Kandel, "Functioning of identified neurons and synapses in abdominal ganglion of *Aplysia* in absence of protein synthesis", *J. Neurophysiol.* 34 (1971), pp. 939-53; H. Cedar, E. R. Kandel e J. H. Schwartz, "Cyclic adenosine monophosphate in the nervous system of *Aplysia californica*: Increased synthesis in response to synaptic stimulation", *J. Gen. Physiol.* 60 (1972), pp. 558-69; M. Brunelli, V. Castellucci e E. R. Kandel, "Synaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*: Possible role of serotonin and cyclic AMP", *Science* 194 (1976), pp. 1178-81; também V. F. Castellucci, E. R. Kandel, J.

H. Schwartz, F. D. Wilson, A. C. Caim e P. Greengard, "Intracellular injection of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase simulates facilitation of transmitter release underlying behavioral sensitization in *Aplysia*", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77 (1980), pp. 7492-96.

Em relação ao AMP cíclico na *Drosophila*, ver S. Benzer, "Behavioral mutants of *Drosophila* isolated by counter current distribution", *Proc. Natl. Acad. Sci.* 58 (1967), pp. 1112-19; D. Byers, R. L. Davis e J. R. Kiger Jr., "Defect in cyclic AMP phosphodiesterase due to the dunce mutation of learning in *Drosophila melanogaster*", *Nature* 289 (1981), pp. 79-81; e Y. Dudai, Y. N. Jan, D. Byers, W. G. Quinn e S. Benzer, "Dunce, a mutant of *Drosophila* deficient in learning", *Proc.*

*Natl. Acad. Sci. USA* n° 5 (1976), pp. 1684-88.

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes: Castellucci, V., e E. R. Kandel. "Presynaptic facilitation as a mechanism for behavioral sensitization in *Aplysia*". *Science* 194 (1976), pp. 1176-78.

Dale, N., e E. R. Kandel. "L-glutamate may be the fast excitatory transmitter of *Aplysia* sensory neurons". *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 90 (1993), pp. 7163-67.

Jacob, F. *The possible and the actual*. Nova York: Pantheon, 1982; citação das pp. 33-35.

Jacob, F. *The statue within*. Tradução de E. Phillip. Nova York: Basic Books, 1988.

Kandel, E. R. *Cellular basis of behavior: An introduction to behavioral neurobiology*. San Francisco: Freeman, 1976.

Kandel, E. R., M. Klein, B. Hochner, M. Shuster, S. Siegelbaum, R. Hawkins, D. Glanzman, V. F. Castellucci e T. Abrams. "Synaptic modulation and learning: New insights into synaptic transmission from the study of behavior". Em *Synaptic function*, ed. G. M. Edelman, W. E. Gall e W. M. Cowan, 471-518. Nova York: John Wiley & Sons, 1987.

Kistler, H. B., Jr., R. D. Hawkins, J. Koester, H. W. M. Steinbusch, E. R. Kandel e J. H. Schwartz. "Distribution of serotonin-immunoreactive cell bodies and processes in the abdominal ganglion of mature *Aplysia*". *J. Neurosci.* 5 (1985), pp. 72-80.

Kriegstein, A., V. F. Castellucci e E. R. Kandel. "Metamorphosis of *Aplysia californica* in laboratory culture". *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 71 (1974), pp. 3654-58.

Kuffler, S., e J. Nicholls. *From neuron to brain: A cellular approach to the function of the nervous system*. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, 1976.  
Siegelbaum, S., J. S. Camardo e E. R. Kandel. "Serotonin and CAMP dose single K<sup>+</sup> channels in *Aplysia* sensory neurons". *Nature* 299 (1982), pp. 413-17.

## 17. A MEMÓRIA DE LONGO PRAZO [PP. 265-72]

François Jacob escreve sobre a ciência diurna *versus* a ciência noturna em *The statue within*, tradução de F. Philip (Nova York Basic Books, 1988), nas pp. 296-97.

Para uma discussão do trabalho de Thomas Hunt Morgan, ver duas biografias: G. E. Allen, *Thomas Hunt Morgan: The man and his science* (Princeton, N. J.: Princeton University Press, 1978); e A. H. Sturtevant, *Thomas Hunt Morgan* ( Nova York National Academy of Sciences, 1959). Ver também E. R. Kandel, "Thomas Hunt Morgan at Columbia: Genes, chromosomes, and the origins of modern biology", pp. 29-35, e E. R. Kandel, "An American century of biology", pp. 36-39, ambos em *Living Legacies: Great Moments in the Life of Columbia for the 250<sup>th</sup> Anniversary*, outono de 1999, de *Columbia: The Magazine of Columbia University*.

Watson e Crick anunciaram suas descobertas pela primeira vez em "Molecular structure of nucleic acids: A structure of deoxyribose nucleic acid", *Nature* 171 (1953), pp. 737-38; citação da p. 738. Ver também J. D. Watson e F. H. C. Crick, "Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid", *Nature* 171 (1953), pp. 964-67; J. D. Watson, *The double helix* (1968; reedição, Nova York Touchstone/Simon & Schuster, 2001); e J. D. Watson e A. Berry, *DNA: The secret of life* (Nova York Alfred A. Knopf, 2003). O último livro é a fonte das reflexões de Watson ( p. 88). O ensaio de Schrödinger foi publicado em E. Schrödinger, *What is life? The physical aspect of the living cell*. 1944- (Reedição, Cambridge: Cambridge University Press, 1947) [ *O que é vida?* São Paulo: Unesp, 1997].

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

- very, O. T., C. M. MacLeod e M. McCarty. "Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* Type m". *J. Exp. Med.* 79 (1944), pp. 137-58.
- Chimpanzee Genome*. Número especial sobre chimpanzês. *Nature* 437, 1º de setembro de 2005.
- Cohen, S. N., A. C. Chang, H. W. Boyer e R. B. Helling. "Construction of biologically functional bacterial plasmids *in vitro*". *Proc. Natl. Sei. USA* 70, n° 11 (1973), pp. 3240-44.
- Crick, F. H., L. Barnett, S. Brenner e R. J. Watts-Tobin. "General nature of the genetic code for proteins". *Nature* 192 (1961), pp. 1227-32.

- Gilbert, W. "DNA sequencing and gene structure". *Science* 214 (1981), pp. 1305-12.
- Jackson, D. A., R. H. Symons e P. Berg. "Biochemical method for inserting new genetic information into DNA. Simian Virus 40: circular sv40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*". *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 69 (1972), pp. 2904-09.
- Jessell, T. M. e E. R. Kandel. "Synaptic transmission: A bidirectional and a self-modifiable form of cell-cell communication". *Cell* 72/*Neuron* 10 (Supl.) 1993, pp. 1-30.
- Matthaei, H., e M. W. Nirenberg. "The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon RNA prepared from ribosomes". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 4 (1961), pp. 404-8. Sanger, F. "Determination of nucleotide sequences in DNA". *Science* 214 (1981), pp. 1205-10.

## 18. OS GENES DA MEMÓRIA [PP. 273-86]

O artigo clássico de Jacob e Monod é F. Jacob e J. Monod, "Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins", *J. Molec. Biol.* 3 (1961), pp. 318-56.

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

- Buck, L., e R. Axel. "Novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition". *Cell* 65, nº 1 (1991), pp. 175-87.
- Jacob, F. *The statue within*. Tradução de F. Philip. Nova York: Basic Books, 1988.
- Kandel, E. R., A. Kriegstein e S. Schacher. "Development of the central nervous system of *Aplysia* in the terms of the differentiation of its specific identifiable cells". *Neurosci.* 5 (1980), pp. 2033-63.
- Scheller, R. H., J. F. Jackson, L. B. McAllister, J. H. Schwartz, E. R. Kandel e R. Axel. "A family of genes that codes for ELH, a neuropeptide eliciting a stereotyped pattern of behavior in *Aplysia*". *Cell* 28 (1982), pp. 707-19; citação da p. 707.
- Weinberg, R. A. *Racing to the beginning of the road: The search for the origin of cancer*. San Francisco: Freeman, 1998; citação das pp. 162-63.

## 19. O DIÁLOGO ENTRE OS GENES E AS SINAPSES [PP. 287-303]

As duas resenhas de Philip Goelet são P. Goelet!, V. F. Castellucci, S. Schacher e E. R. Kandel, "The long and short of long-term memory - a molecular framework", *Nature* 322 (1986), pp. 419-22; e P. Goelet e E. R. Kandel, "Tracking the flow of learned information from membrane receptors to genome", *Trends Neurosci.* 9 (1986), pp. 472-99.

Nos experimentos com a translocação da proteína quinase dependente de AMP cíclico, trabalhamos em colaboração com Roger Tsien, pesquisador do Howard Hughes Medical Institute na Universidade da Califórnia, em San Diego, que desenvolveu o método que utilizamos para visualizar o movimento da proteína quinase dependente de AMP cíclico para o núcleo. Esse trabalho foi descrito em B. J. Bacskai, B. Hochner, M. Mahaut-Smith, S. R. Adams, B.-

K. Kaang, E. R. Kandel e R. Y. Tsien, "Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase A subunits in *Aplysia* sensory neurons", *Science* 260 (1993), pp. 222-26.

O desenvolvimento dos métodos de cultura de tecidos para o neurônio da *Aplysia* foi iniciado por Sam Schacher, em colaboração com meus alunos Stephen Rayport, Pier Giorgio Montarolo e Eric Proshansky.

As primeiras evidências do papel da CREB na plasticidade relacionada à aprendizagem encontram-se descritas em P. K. Dash, B. Hochner e E. R. Kandel, "Injection of cAMP-responsive element into the nucleus of *Aplysia* sensory neurons blocks long-term facilitation", *Nature* 345 (1990), pp. 718-21.

A descoberta de um repressor na *Aplysia* é relatada em D. Bartsch, M. Ghirardi, P. A. Skehel, K. A. Karl, S. P. Herder, M. Chen, C. H. Bailey e E. R. Kandel, "*Aplysia* CREB-2 represses long-term facilitation: Relief of repression converts transient facilitation into long-term functional and structural change", *Cell* 83 (1995), pp. 979-92.

Em relação ao novo protocolo para o estudo da memória na *Drosophila*, ver T. Tully, T. Preat, S. C. Boynton e M. Dei Vecchio, "Genetic dissection of consolidated memory in *Drosophila melanogaster*", *Cell* 79 (1994), pp. 35-47.

Os estudos na *Drosophila* que apontaram o papel do repressor da CREB no bloqueio da memória de longo prazo e o papel do ativador superexpresso na intensificação do armazenamento da memória para o medo aprendido estão descritos em J. C. P. Yin, J. S. Wallach, M. Dei Vecchio, E. L. Wilder, H. Zhuo, W. G. Quinn e T. Tully, "Induction of a dominant negative CREB transgene specifically blocks long-term memory in *Drosophila*", *Cell* 79 (1994), pp. 49-58; J. C. P. Yin, M. Dei Vecchio, H. Zhou e T. Tully, "cCREB as a memory modulator: Induced expression of a dcREB2 activator isoform enhances long-term memory in *Drosophila*", *Cell* 81 (1995), pp. 107-15.

Para as evidências da CREB na abelha, ver D. Eisenhardt, N. Stollhoff, U. Müller, H. Kress e R. Menzel, "The *AmCREB* gene is an ortholog of the mammalian CREB/CREM family of transcription factors and encodes several splice variants in the honeybee brain", *Insect Molecular Biol.* 12 (1003), pp. 373-82.

Os achados relativos ao papel da CREB no medo aprendido no camundongo foram descritos em P. W. Frankland, S. A. Josselyn, S. G. Anagnostaras et al., "Consolidation of cs and us representations in associative fear conditioning", *Hippocampus* 14 (1004), pp. 557-69; e S. Kida, S. A. Josselyn, S. P. de Ortiz et al., "cCREB required for the stability of new and reactivated fear memories", *Nature Neurosci.* 5 (1002), pp. 348-55.

Sobre os indícios do papel da CREB na aprendizagem humana, ver J. M. Alarcon, G. Malleret, K. Touzani, S. Vronskaya, S. Ishii, E. R. Kandel e A.

Barco, "Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP<sup>+/-</sup> mice: A model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration", *Neuron* 42 (1004), pp. 947-59.

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

Bailey, C. H., P. Montarolo, M. Chen, E. R. Kandel e S. Schacher. "Inhibitors of protein and RNA synthesis block structural changes that accompany long-term heterosynaptic plasticity in *Aplysia*". *Neuron* 9 (1992), pp. 749-58.

Bartsch, D., A. Casadio, K. A. Karl, P. Serodio e E. R. Kandel. "cREB-1 encodes a nuclear activator, a repressor, and a cytoplasmic modulator that form a regulatory unit critical for long-term facilitation". *Cell* 95 (1998), pp. 211-23.

Bartsch, D., M. Ghirardi, A. Casadio, M. Giustetto, K. A. Karl, H. Zhu e E. R. Kandel. "Enhancement of memory-related long-term facilitation by ApAF, a novel transcription factor that acts downstream from both CREB-1 and CREB-2". *Cell* 103 (2000), pp. 595-608.

Casadio, A., K. C. Martin, M. Giustetto, H. Zhu, M. Chen, D. Bartsch, C. H. Bailey e E. R. Kandel. "A transient neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis". *Cell* 99 (1999), pp. 221-37.

- Chain, D. G., A. Casadio, S. Schacher, A. N. Hedge, M. Valbrun, N. Yamamoto, A. L. Goldberg, D. Bartsch, E. R. Kandel e J. H. Schwartz. "Mechanisms for generating the autonomous CAMP-dependent protein kinase required for long-term facilitation in *Aplysia*". *Neuron* 22 (1999), pp. 147-56.
- Dale, N., e E. R. Kandel. "L-glutamate may be the fast excitatory transmitter of *Aplysia* sensory neurons". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90 (1993), pp. 7163-67.
- Glanzman, D. L., E. R. Kandel e S. Schacher. "Target-dependent structural changes accompanying long-term synaptic facilitation in *Aplysia* neurons". *Science* 249 (1990), pp. 799-802.
- Kaang, B.-K., E. R. Kandel e S. G. N. Grant. "Activation of CAMP-responsive genes by stimuli that produce long-term facilitation in *Aplysia* sensory neurons". *Neuron* 10 (1993), pp. 427-35.
- Lorenz, K. Z. *The foundations of ethology*. Nova York Springer Verlag, 1981 [Os fundamentos da etologia. São Paulo: Unesp, 1993].
- Martin, K. C., D. Michael, J. C. Rose, M. Barad, A. Casadio, H. Zhu e E. R. Kandel. "MAP kinase translocates into the nucleus of the presynaptic cell and is required for long-term facilitation in *Aplysia*". *Neuron* 18 (1997), pp. 899-912.
- Martin, K. C., A. Casadio, H. Zhu, E. Yaping, J. Rose, C. H. Bailey, M. Chen e E. R. Kandel. "Synapse-specific transcription dependent long-term facilitation of the sensory to motor neuron connection in *Aplysia*: A function for local protein synthesis in memory storage". *Cell* 91 (1997), pp. 927-38.
- Mayford, M., A. Barzilai, F. Keller, S. Schacher e E. R. Kandel. "Modulation of an NCAM-related adhesion molecule with long term synaptic plasticity in *Aplysia*". *Science* 256 (1992), pp. 638-44. Montarolo, P. G., P. Goelet, V. F. Castellucci, J. Morgan, E. R. Kandel e S. Schacher. "A critical period for macromolecular synthesis in long-term heterosynaptic facilitation in *Aplysia*". *Science* 234 (1986), pp. 1249-54.
- Montminy, M. R., K. A. Sevarino, J. A. Wagner, G. Mandel e R. H. Goodman. "Identification of a cyclic-AMP-responsive element within the rat somatostatin gene". *Proc. Natl. Acad. Sci. Usa* 83, no. 18 (1986), pp. 6682-86.
- Prusiner, S. B. "Prions". *Les Prix Nobel/The Nobel Prizes*, ed. Nobel Foundation. Estocolmo: Almquist & Wiksell International, 1997.
- Rayport, S. G., e S. Schacher. "Synaptic plasticity in vitro: Cell culture of identified *Aplysia* neurons mediating short-term habituation and sensitization". *J. Neurosci.* 6 (1986), pp. 759-63. Schacher, S., V. F. Castellucci e E. R. Kandel. "cAMP evokes long-term facilitation in *Aplysia* sensory



neurons that requires new protein synthesis". *Science* 240 (1988), pp. 1667-69.

Si, K., M. Giustetto, A. Etkin, R. Hsu, A. M. Janisiewicz, M. C. Miniaci, J.-H. Kim, H. Zhu e E. R. Kandel. "A neuronal isoform of CPEB regulates local protein synthesis and stabilizes synapse-specific long-term facilitation in *Aplysia*". *Cell* 115 (2003), pp. 893-904.

, K., S. Lindquist e E. R. Kandel. "A neuronal isoform of the *Aplysia* CPEB has prion-like properties". *Cell* 115 (2003), pp. 879-9r.

eward, O., e E. M. Schuman. "Protein synthesis at synaptics sites on dendrites". *Annu. Rev. Neurosci.* 24 (2001), pp. 299-325.

## 20. RETORNANDO À MEMÓRIA COMPLEXA [PP. 307-13]

Virginia Woolf escreveu sobre as lembranças de sua mãe em "Esboços do passado", que foi reeditado em J. Schulkind, ed., *Moments of being* (Nova York: Harcourt Brace, 1985), p. 98 ["Um esboço do passado", em *Momentos da vida: Um mergulho no passado e na emoção*. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1986]; e é citado em S. Nalbatton, *Memory in literature: Rousseau to neuroscience* (Nova York: Palgrave MacMillan, 2003).

Christof Koch cita *The milk train doesn't stop here anymore*, de Tennessee Williams, na p. 187 de *The quest for consciousness: A neurobiological approach* (Englewood, Col.: Roberts, 2004).

A primeira descrição das células de lugar encontra-se em J. O'Keefe e J. Dostrosky. "The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unity activity in the freely-moving rat", *Brain Res.* 34, nº 1 (1971), pp. 171-75.

Para uma excelente revisão sobre a potencialização de longo prazo, ver T. Bliss, G. Collingridge e R. Morris, eds., *LTP: Long-term potentiation* (Oxford: Oxford University Press, 2003). Entre os muitos artigos esclarecedores nesse volume estão P. Andersen, "A prelude to long-term potentiation"; R. Malinow, "AMPA receptor trafficking and long-term potentiation"; R. G. M. Morris, "Long-term potentiation and memory"; e R. A. Nicoll, "Expression mechanisms underlying long-term potentiation: a postsynaptic view".

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

Baudry, M., R. Siman, E. K. Smith e G. Lynch. "Regulation by calcium ions of glutamate receptor binding in hippocampal slices". *Euro. J. Pharmacol.* 90, nº 2-3 (1983), pp. 161-68.

liss, T. V., e T. Lômô. "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate gyrus of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path". *J. Physiol.* 232 (1973), PP. 331-56.

Collingridge, G. L., S. J. Kehl e H. McLennan. "Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus". *f. Physiol.* (Londres) 334 (1983), pp. 33-46.

Curtis, D. R., J. W. Phillis e J. C. Watkins. "The chemical excitation of spinal

- neurons by certain acidic amino acids". *J. Physiol.* 150 (1960), pp. 656-82.
- Eccles, J. C. *The physiology of synapses*. Berlin: Springer Verlag, 1964.
- Hebb, D. O. *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. Nova York Wiley, 1949; citação da p. 62.
- Nowak, L., P. Bregestovski, P. Ascher, A. Herbet e A. Prochiantz. "Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons". *Nature* 307 (1984), pp. 462-65.
- O'Dell, T. J., S. G. N. Grant, K. Karl, P. M. Soriano e E. R. Kandel. "Pharmacological and genetic approaches to the analysis of tyrosine kinase function in long-term potentiation". Cold Spring Harbor Symp. *Quant. Biol.* 57 (1992), pp. 517-26.
- Roberts, P. J., e J. C. Watkins. "Structural requirements for inhibition for L-glutamate uptake by glia and nerve endings". *Brain Res.* 85, nº 1 (1975), pp. 120-25.
- Schacter, D. L. *Searching for memory: The brain, the mind and the past*. Nova York Basic Books, 1996.
- Spencer, W. A., e E. R. Kandel. "Electrophysiology of hippocampal neurons. 1v: Fast prepotentials". *J. Neurophysiol.* 24 (1961), pp. 272-85.
- Westbrook, G. L., e M. L. Mayer. "Glutamate currents in mammalian spinal neurons resolution of a paradox". *Brain Res.* 301, nº 2 (1984), pp. 375-79.

## **21. AS SINAPSES TAMBÉM GUARDAM NOSSAS MAIS CARAS LEMBRANÇAS [PP. 314-22]**

Os métodos para desenvolver camundongos geneticamente modificados foram descritos em R. L. Brinster e R. D. Palmiter, "Induction of foreign genes in animais", *Trends Biochem. Sei.* 7 (1982), pp. 438-40; e M. R. Capecchi, "High-efficiency transformation by direct micro-injection of DNA into cultured mammalian cells", *Cell* 22, no. 2 (1980), pp. 479-88.

Os primeiros relatos dos efeitos da inativação do gene na potencialização de longo prazo e na memória espacial encontram-se em S. G. N. Grant, T. J. O'Dell, K. A. Karl, P. L. Stein, P. Soriano e E. R. Kandel, "Impaired long-term potentiation, spatial learning, and hippocampal development in *fyn* mutant mice", *Science* 258 (1992), pp. 1903-10; A. J. Silva, R. Paylor, J. M. Wehner e S. Tonegawa, "Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase-11 mutant mice", *Science* 257 (1992), pp. 206-11.

Os experimentos em colaboração com Steven Siegelbaum, também referidos no capítulo 9, foram executados por Matt Nolan e Josh Dudman. Os experimentos foram descritos em: M. F. Nolan, G. Malleret, J. T. Dudman, D. Buhl, B. Santoro, E. Gibbs, S. Vronskaya, G. Buzsáki, S. A. Siegelbaum, E. R. Kandel e A. Morozov, "A behavioral role for dendritic integration: HCNI channels constrain spatial memory and plasticity at inputs to distal dendrites of

CAI pyramidal neurons", *Cell* 119 (2004), pp. 719-32.

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

Mayford, M., T. Abel e E. R. Kandel. "Transgenic approaches to cognition".

*Curr. Opin. Neurobiol.* 5 (1995), pp. 141-48.

Mayford, M., M. E. Bach, Y.-Y. Huang, L. Wang, R. D. Hawkins e E. R.

Kandel. "Control of memory formation through regulated expression of a CaMLIIa transgene". *Science* 274 (1996), pp. 1678-83.

Mayford, M., D. Baranes, K. Podyspanina e E. R. Kandel. "The 3'-untranslated region of CaMLIIa is a cis-acting signal for the localization and translation of mRNA in dendrites". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93 (1996), pp. 13250-55.

Silva, A. J., C. F. Stevens, S. Tonegawa e Y. Wang. "Deficient hippocampal long-term potentiation in alpha-calcium-calmodulin kinase-II mutant mice". *Science* 257 (1992), pp. 201-6.

Tsien, J. Z., D. F. Chen, D. Gerber, C. Tom, E. H. Mercer, D. J. Anderson, M. Mayford, E. R. Kandel e S. Tonegawa. "Subregion and cell-type restricted gene knockout in mouse brain." *Cell* 87 (1996), pp. 1317-26.

Tsien, J. Z., P. T. Huerta e S. Tonegawa. "The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory". *Cell* 87 (1996), pp. 1327-38.

## 22. A IMAGEM CEREBRAL DO MUNDO EXTERNO [PP. 323-34]

Para uma perspectiva dos neurologistas acerca da cognição, ver S. Freud, *The interpretation of dreams*, 1900 (Reedição, Londres: Hogarth, 1953) [*A interpretação dos sonhos*. Rio de Janeiro: Imago, 1999]; e O. Sacks, *The man who mistook his wife for a hat* (Nova York: Alfred A. Knopf, 1985) [*O homem que confundiu sua mulher com um chapéu*. São Paulo: Companhia das Letras, 1997].

Para uma visão sobre a psicologia cognitiva, ver G. A. Miller, *Psychology: The science of mental life* (Nova York: Harper & Row, 1962); e U. Neisser, *Cognitive psychology* (Nova York: Appleton-Century-Crofts, 1967), citação da p. 3.

Para revisões do trabalho de Mountcastle, Hubel e Wiesel, ver D. H. Hubel e T. N. Wiesel, *Brain and visual perception* (Nova York: Oxford University Press, 2005); V. B. Mountcastle, "Central nervous mechanisms in mechanoreceptive sensibility", em *Handbook of physiology*. Seção 1, *The nervous system*. Vol. 3, *Sensory processes*, Part 2, pp. 789-878, ed. I. Darian Smith (Bethesda, Md.: American Physiological Society, 1984); e V. B. Mountcastle, "The view from within: Pathways to the study of perception", *Johns Hopkins Med. J.* 136, nº 3 (1975), pp. 109-31, citação da p. 109 (os itálicos são do texto original).

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

- Evarts, E. V. "Pyramidal tract activity associated with a conditioned hand movement in the monkey". *J. Neurophysiol.* 29 (1966), pp. 1011-27.
- Gregory, R. L., ed. *The Oxford companion to the mind*. Oxford: Oxford University Press, 1987.
- Marshall, W. H., C. N. Woolsey e P. Bard. "Observarions on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey". *J. Neurophysiol.* 4 (1941), pp. 1-24.
- Marshall, W. H., e S. A. Talbot. "Recent evidence for neural mechanisms in vision leading to a general theory of sensory acuity". Em *Visual mechanisms*, ed. H. Kluver, pp. 117-64. Lancaster, Pa.: Cattell, 1942.
- Movshon, J. A. "Visual processing of moving images". Em *Images and understanding: Thoughts about images; ideas about understanding*, ed. H. Barlow, C. Blakemore e M. Weston-Smith, 122-37. Nova York: Cambridge University Press, 1990.
- Tolman, E. C. *Purposive behavior in animais and men*. Nova York: Century, 1932.
- Wurtz, R. H., M. E. Goldberg e D. L. Robinson. "Brain mechanisms of visual attention". *Sei. Am.* 246, nº 6 (1982), pp. 124-35.
- Zeki, S. M. *A vision of the brain*. Oxford: Oxford University Press, 1993; citação das pp. 195-96 (os itálicos são do texto original).

### 23. É PRECISO PRESTAR ATENÇÃO! [PP. 335-44]

Para uma discussão detalhada da relação entre o hipocampo e o espaço, ver J. O'Keefe e L.

Nadei, *The hippocampus as a cognitive map* (Oxford: Clarendon Press, 1978), citação da p. 5.

Em relação à atenção, ver W. James, *The works of William James. The principles of psychology*, ed. F. Burkhardt e F. Bowers, 3 vols. (1980) (Reedição, Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1981), citação de 1: pp. 380-81, itálicos do texto original.

Sobre a atenção, o espaço e a memória, ver F. A. Yates, *The art of memory* (Chicago: University of Chicago Press; Londres: Routledge & Kegan Paul, 1966).

As diferenças entre os gêneros são discutidas em E. A. Maguire, N. Burgess e J. O'Keefe, "Human spatial navigation: Cognitive maps, sexual dimorphism and neural substrates", *Current Opin Neurobiol.* 9, nº 2 (1999), pp.171-77.

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

Agnihotri, N. T., R. D. Hawkins, E. R. Kandel e C. G. Kentros. "The long-term stability of new hippocampal place fields requires new protein synthesis". *Proc. Natl. Acad. Sei. USA* 101 (2004), pp. 3656-6i.

Bushnell, M. C., M. E. Goldberg e D. L. Robinson. "Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. 1: Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention". *f. Neurophysiol.* 46, nº 4 (1981), pp. 755-72.

Kentros, C. G., N. T. Agnihotri, S. Streater, R. D. Hawkins e E. R. Kandel.

"Increased attention to spatial context increases both place field stability and spatial memory". *Neuron* 42 (2004), pp. 283-95.

McHugh, T. J., K. I. Bium, J. Z. Tsien, S. Tonegawa e M. A. Wilson. "Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice". *Cell* 87 (1996), pp. 1339-49.

Keefe, J., e J. Dostrowsky. "The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat". *Brain Res.* 34, n° 1 (1971), pp. 171-75.

Rotenberg, A., M. Mayford, R. D. Hawkins, E. R. Kandel e R. U. Muller. "Mice expressing activated CaMKII lack low frequency LTP and do not form stable place cells in the CA1 region of the hippocampus". *Cell* 87 (1996), pp. 1351-61.

Heis, M., K. Si e E. R. Kandel. "Two previously undescribed members of the mouse CPEB family of genes and their inducible expression in the principal cell layers of the hippocampus". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100 (2003), pp. 9602-7.

Zeki, S. M. *A vision of the brain*. Oxford: Oxford University Press, 1993.

## 24. UMA PILULAZINHA VERMELHA [PP. 347-63]

Para uma discussão da contribuição de Pasteur para a ciência e a indústria, ver R. J. Dubos, *Louis Pasteur* (Boston: Little, Brown, 1950); e M. Perutz, "Deconstructing Pasteur", em *I wish I'd made you angry earlier: Essays on science, scientists and humanity* (Plainview, N. Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1998), pp. 119-30.

Para uma discussão da contribuição de Dale, tanto na pesquisa acadêmica como na indústria, ver H. H. Dale, *Adventures in physiology* (Londres: Pergamon, 1953).

Sobre os primórdios da história da biotecnologia, ver S. Hall, *Invisible frontiers: The race to synthesize a human gene* (Nova York: Atlantic Monthly Press, 1987); Kenney, M. *Biotechnology. The university-industrial complex*. New Haven: Yale University Press, 1986; e J. D. Watson e A. Berry, *DNA: The secret of life* (Nova York: Alfred A. Knopf., 1987). Hall (p. 94) usa as expressões "pecado" e "paraíso purista".

Para uma discussão sobre neuroética, ver M. J. Farah, J. Illes, R. Cook-Deegan, H. Gardner, E. R. Kandel, P. King, E. Parens, B. Sahakian e P. R. Wolpe, "Science and society: Neurocognitive enhancement: What can we do and what should we do?", *Nat. Rev. Neurosci.* 5 (2004), pp. 421-25; S. Hyman, "Introduction: The brain's special status", *Cerebrum* 6, n° 4 (2004), pp. 9-12, citação da p. 9; S. J. Marcus, ed. *Neuroethics: Mapping the field* (Nova York: Dana Press, 2004).

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

Bach, M. E., M. Barad, H. Son, M. Zhuo, Y.-F. Lu, R. Shih, Mansuy, R. D. Hawkins e E. R. Kandel. "Age-related defects in spatial memory are correlated with defects in the late phase of hippocampal long-term potentiation

*in vitro* and are attenuated by drugs that enhance the CAMP signaling pathway". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96 (1999), pp. 5280-85.

Barad, M., R. Bourtchouladze, D. Winder, H. Golan e E. R. Kandel. "Rolipram, a type 1v-specific phosphodiesterase inhibitor, facilitates the establishment of long-lasting long-term potentiation and improves memory". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95 (1998), pp. 15020-25.

## **25. RATOS, HOMENS E DOENÇAS MENTAIS [PP. 364-80]**

Outro impulso importante por trás dos avanços da neurologia molecular foi o surgimento de grupos de defesa dos direitos dos pacientes. Desde a década de 1930, quando a National Foundation for Infantile Paralysis iniciou a March of Dimes, incentivada pelo presidente Franklin D. Roosevelt, que contraíra poliomielite em 1921, associações de pais e amigos têm se formado em torno de doenças específicas. A entidade financiou tanto a pesquisa básica como a pesquisa clínica que levaram ao desenvolvimento das vacinas contra a pólio, que acabaram por erradicar a doença. Esse desenvolvimento notável assentou-se na capacidade da fundação de levantar fundos substanciais e de selecionar consultores científicos que deram sustentação a pesquisas inovadoras e rigorosas.

Na década de 1960, uma abordagem semelhante foi adotada em relação às doenças genéticas do sistema nervoso. Como relatou a historiadora Alice Wexler, ela própria um membro de um grupo de defesa dos interesses dos pacientes: "A década de 1960, marcada pelo florescimento do ativismo social, também ajudou a fomentar uma atmosfera política favorável à mobilização das famílias diretamente afetadas pela doença. O ativismo dos direitos sociais, o movimento pela saúde da mulher e o movimento em defesa dos direitos dos pacientes das décadas de 1960 e 1970 criaram um ambiente que encorajou as famílias [dos pacientes com doenças genéticas do sistema nervoso] [ ...] a agirem em nome de seus interesses" (A. Wexler, *Mapping fate: A memoir of family, risk, and genetic research* [Nova York Times Books/Random House, 1995], p. xv).

Em 1967, o poeta e compositor Woody Guthrie morreu em consequência da doença de Huntington. Essa terrível doença mobilizou sua ex-mulher, a bailarina Marjorie Guthrie, a organizar as famílias de pacientes com essa enfermidade num grupo intitulado Committee to Combat Huntington, que mais tarde deu origem à Huntington's Disease Society of America. Esse grupo pressionou o Congresso para acelerar o desenvolvimento de terapias eficazes e para conseguir maior apoio em relação aos esforços para minorar as consequências da doença através da educação de membros das famílias e do treinamento de profissionais da saúde.

No mesmo ano da morte de Woody Guthrie, Leonore Wexler foi diagnosticada com a doença de Huntington, como ocorrera anteriormente com seus dois irmãos. O marido de Leonore, Milton Wexler, um talentoso e perspicaz psicanalista de Los Angeles, compreendeu que o fato de ter um dos pais com a doença de Huntington fazia com que suas filhas, Alice, a historiadora, e Nancy, psicóloga que mais tarde tornou-se minha colega e amiga em Columbia, tivessem uma probabilidade de 50% de herdar a doença. Angustiado com a doença da ex-mulher e preocupado com as filhas, Wexler criou a Hereditary Disease Foundation. Essa fundação tinha uma orientação diferente daquela instituída por Guthrie e produziu uma mudança de paradigma não somente em relação aos direitos dos pacientes, mas também no desenvolvimento de pesquisas efetivas sobre as doenças genéticas.

Wexler decidiu não tomar como foco o tratamento da doença, uma vez que o pouco conhecimento que existia a respeito tornava improvável que tal esforço se mostrasse produtivo. Ele voltou sua atenção para a pesquisa básica e levantou fundos para a realização de pesquisas cujo objetivo era descobrir e caracterizar o gene mutante que causa a doença. Mas Wexler não se limitou apenas a obter recursos para os pesquisadores. Ele estabeleceu e dirigiu grupos de trabalho com os melhores cientistas para debater estratégias alternativas e para delinear aquelas que apresentavam maior probabilidade de sucesso. Então recrutou e financiou cientistas que dispunham dessas habilidades estratégicas, reunindo-se com eles periodicamente para examinar os progressos e planejar os passos seguintes.

Essa estratégia, iniciada por Milton e levada adiante por Nancy durante trinta anos, mostrou-se excepcionalmente bem-sucedida. Pessoas com a doença de Huntington foram identificadas, os históricos médicos de suas famílias foram estabelecidos e bancos de tecidos foram organizados. A comunidade científica foi informada desses esforços, de maneira que cada passo alcançado pela fundação -desde a identificação do gene (por Nancy Wexler e Jim Gusella) até sua clonagem e o desenvolvimento de modelos animais da doença -foi motivo de celebração geral para toda a comunidade científica.

Essa história é descrita em A. Wexler, *Mapping fate: A memoir of family, risk, and genetic research* ( Nova York Times Books/Random House, 1995).

Com efeito, o sucesso da Hereditary Disease Foundation não passou despercebido aos parentes das pessoas com doenças mentais. Vários grupos de defesa dos interesses de pacientes com doenças mentais se formaram, dos quais o mais influente tem sido a National Association for Research in Schizophrenia and Depression (NARSAD). Fundada em 1986 por Connie e Steve Lieber e por Herbert Pardes, antigo diretor do National Institute of Mental Health, a NARSAD forneceu orientação e apoio substanciais para as

pesquisas sobre doenças mentais. Atualmente, muitas outras fundações de defesa dos interesses dos pacientes têm tido um impacto importante na pesquisa em saúde mental, incluindo a National Alliance for Mental Illness, a Fragile-X Foundation e a Cure Autism Now.

Para uma revisão geral sobre a biologia dos estados emocionais, ver C. Darwin, *The expression of emotion in man and animals* (Nova York: Appleton, 1873) [*A expressão das emoções no homem e nos animais*. São Paulo: Companhia das Letras, 2000]; W. B. Cannon, "The James-Lange theory of emotions: A critical examination and an alternative theory", *Am. J. Psychol.* 39 (1927), pp. 106-24; W. B. Cannon, *The wisdom of the body* (Nova York: W. W. Norton, 1932); A. R. Damásio, *The feeling of what happens: Body and emotion in the making of consciousness* (Nova York: Harcourt Brace, 1999) [*O mistério da consciência: Do corpo e das emoções ao conhecimento de si*. São Paulo: Companhia das Letras, 2000]; M. Davis, "The role of the amygdala in fear and anxiety", *Annu. Rev. Neurosci.* 15 (1992), pp. 353-75; J. E. LeDoux, *The emotional brain* (Nova York: Simon & Schuster, 1996) [*O cérebro emocional*. Rio de Janeiro: Objetiva, 1998]; J. Pankseep, *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions* (Nova York: Oxford University Press, 1998); W. James, "What is an emotion?", *Mind* 9 (1884), pp. 188-205; e C. G. Lange, *Om sindsbevaegelser et psycho* (Copenhague: Kromar, 1885). James republicou a teoria de Lange em seu *Principles of psychology*, atualmente disponível numa edição definitiva em três volumes, *The works of William James*, ed. F. Burkhardt e F. Bowers (1890; reedição, Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1981).

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

Cowan, W. M., e E. R. Kandel. "Prospects for neurology and psychiatry". *AMA* 285 (1001), pp.

594-600.

Huang, Y.-Y., K. C. Martin e E. R. Kandel. "Both protein kinase A and mitogen-activated protein kinase are required in the amygdala for the macromolecular synthesis-dependent late phase of long-term potentiation". *J. Neurosci.* 20 (1000), pp. 6317-25.

Kandel, E. R. "Disorders of mood: Depression, mania and anxiety disorders". Em *Principles of neural science*, 4ª ed., E. R. Kandel, J. H. Schwartz e T. M. Jessell, eds. New York: McGraw-Hill, 2000, pp. 1209-26 [Princípios da neurociência. Barueri: Manole, 2003].

Rogan, M. T., M. G. Weisskopf, Y.-Y. Huang, E. R. Kandel e J. E. LeDoux. "Long-term potentiation in the amygdala: Implications for memory". Cap. 2 em *Neuronal mechanisms of memory formation: Concepts of long-term potentiation and beyond*, ed. C. Hölscher, 58-76. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.

Rogan, M. T., K. S. Leon, D. L. Perez e E. R. Kandel. "Distinct neural signatures for safety and danger in the amygdala and striatum of the mouse". *Neuron* 46 (1005), pp. 309-20.

Shumyatsky, G. P., E. Tsvetkov, G. Malleret, S. Vronskaya, M. Hatton, L.



Hampton, J. F. Battey,

C. Dulac, E. R. Kandel e V. Y. Bolshakov. "Identification of a signaling network in lateral nucleus of amygdala important for inhibiting memory specifically related to learned fear". *Cell* 110 (2002), pp. 905-18.

Snyder, S. H. *Drugs and the brain*. Nova York: Scientific American Books, 1986.

Tsvetkov, E., W. A. Carlezon, Jr., F. M. Benes, E. R. Kandel e V. Y. Bolshakov.

"Fear conditioning occludes LTP-induced presynaptic enhancement of synaptic transmission in the cortical pathway to the lateral amygdala". *Neuron* 34 (2002), pp. 289-300.

## 26. UM NOVO MODO DE TRATAR A DOENÇA MENTAL [PP. 381-92]

Abi-Dargham, A., D. R. Hwang, Y. Huang, Y. Zea-Ponce, D. Martinez, I. Lombardo, A. Broft, T. Hashimoto, M. Slifstein, O. Mawlawi, R. VanHeertum e M. Laruelle. "Quantitative analysis of striatal and extrastriatal D2 receptors in humans with [<sup>18</sup>F]fallypride: Validation and reproducibility". Em preparação.

Ansonge, M. S., M. Zhou, A. Lira, R. Hen, and J. A. Gingrich. "Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice". *Science* 306 (2004), pp. 879-81.

Baddeley, A. D. *Working memory*. Oxford: Clarendon Press, 1986.

Carlsson, M. L., A. Carlsson e M. Nilsson. "Schizophrenia: From dopamine to glutamate and back". *Curr. Med. Chem.* 11, nº 3 (2004), pp. 267-77.

Fuster, J. M. "The prefrontal cortex -an update: Time is of essence". *Neuron* 30, nº 2 (2001), pp. 319-33.

Goldman-Rakic, P. "The 'psychic' neuron of the cerebral cortex". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 868 (1999), pp. 13-26.

Huang, Y.-Y., E. Simpson, C. Kellendonk e E. R. Kandel. "Genetic evidence for the bi-directional modulation of synaptic plasticity in the prefrontal cortex by Dr receptors". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 (2004), pp. 3236-4r.

Jacobsen, C. F. *Studies of cerebral function in primates*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1936.

Kandel, E. R. "Disorders of thought: Schizophrenia". Em *Principles of neural science*. 3ª ed. Ed. E.

R. Kandel, J. H. Schwartz e T. M. Jessell, 853-68. Nova York: Elsevier, 199r.

Lawford, B. R., R. M. Young, E. P. Noble, B. Kann, L. Arnold, J. Rowell e T. L. Ritchie. "D2 dopamine receptor gene polymorphism: Paroxetine and social functioning in posttraumatic stress disorder". *Euro. Neuropsychopharm.* 13, nº 5 (2003), pp. 313-20.

Santarelli, L., M. Saxe, C. Gross, A. Surget, F. Battaglia, S. Dulawa, N. Weisstaub, J. Lee, R. Duman, O. Arancio, C. Belzung e R. Hen.

"Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants". *Science* 301 (2003), pp. 805-9.

Seeman, P., T. Lee e M. Chau-Wong. "Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors". *Nature* 261 (1976), pp. 717-19.

Snyder, S. H. *Drugs and the brain*. Nova York: Scientific American Books, 1986.

Schwartz, J. M., P. W. Stoessel, L. R. Baxter, K. M. Martin e M. E. Phelps. "Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorders". *Arch Gen Psychiatry* 53 (1996), pp. 109-13.

## **27. A BIOLOGIA E O RENASCIMENTO DO PENSAMENTO PSICANALÍTICO [PP. 393-405]**

Para uma introdução à psicanálise, ver C. Brenner, *An elementary textbook of psychoanalysis*, ed. rev. (Nova York: International University Press, 1973).

Em relação ao trabalho de Aaron Beck, ver J. S. Beck, *Cognitive therapy: Basics and beyond* (Nova York: Guilford, 1995) [ *Terapia cognitiva: Teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed, 1997]. Para uma crítica construtiva das psicoterapias com base empírica, ver D. Westen, C. M.

Novotny e H. Thompson Brenner, "The empirical status of empirically supported psychoterapies: Assumptions, findings, and reporting in controlled clinical trials", *Psychol. Bull.* 130 (2004), pp. 631-63.

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

Etkin, A., K. C. Klemm, J. T. Dudman, M. T. Rogan, R. Hen, E. R. Kandel e J. Hirsch. "Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces". *Neuron* 44 (2004), pp. 1043-55.

Etkin, A., C. Pittenger, H. J. Polan e E. R. Kandel. "Towards a neurobiology of psychotherapy: Basic science and clinical applications". *f. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 17 (2005), pp. 145-58.

Jamison, K. R. *An unquiet mind*. Nova York: Alfred A. Knopf, 1995; citação das pp. 88-89 [ *Uma mente inquieta*. São Paulo: WMF Martins Fontes, 2001].

Kandel, E. R. "A new intellectual framework for psychiatry". *Am. J. Psych.* 155, nº 4 (1998), pp. 457-69.

"Biology and the future of psychoanalysis: A new intellectual framework for psychiatry revisited". *Am. J. Psych.* 156, nº 4 (1999), pp. 505-24 (ver em particular as referências citadas nesse artigo).

Psychiatry, psychoanalysis and the new biology of mind. Arlington, Va.: APA Publishing, 2005.

## **28. A CONSCIÊNCIA [PP. 406-20]**

Para uma discussão do dualismo mente-cérebro, ver P. S. Churchland,

*Brain wise studies in neurophilosophy* (Cambridge, Mass.: MIT Press, 2002); A. R. Damásio, *Descartes: Errar, emotion, reason and the human brain* (Nova York Putman, 1994) [*O erro de Descartes: Emoção, razão e o cérebro humano*. São Paulo: Companhia das Letras, 1996]; R. Descartes, *The philosophical writings of Descartes*, tradução de E. S. Haldane e G. R. T. Ross, vol. 1 (Nova York Cambridge University Press, 1972); J. C. Eccles, *Evolution of the brain: Creation of the self* (Londres/Nova York Routledge, 1989); e M. S. Gazzaniga e M. S. Steven, "Free will in the twenty-first century: A discussion of neuroscience and the law", em *Neuroscience and the law*, ed. B. Garland (Nova York Dana Press, 2004), p. 57, citando V. Ramachandran.

Para uma discussão sobre os processos inconscientes na percepção, ver C. Frith, "Disorders of cognition and existence of unconscious mental processes: An Introduction", em E. R. Kandel et al., *Principles of neural science*, 5ª ed. (Nova York McGraw-Hill, a sair).

Em relação ao livre-arbítrio, ver *ibid.*; S. Blakemore, *Consciousness: An introduction* (Oxford/ Nova York: Oxford University Press, 2004); L. Deecke, B. Grozinger e H. H. Kornhuber, "Voluntary finger movement in man: Cerebral potential and theory", *Biol.Cyber.* 23 (1976), pp. 99-119;

B. Libet, "Autobiography", em *History of Neuroscience in Autobiography*, ed. L. R. Squire, vol. 1, pp. 414-53 (Washington, D. C.: Society for Neuroscience, 1996); B. Libet, C. A. Gleason, E. W. Wright e D. K. Pearl, "Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness-potential): The unconscious initiation of a freely voluntary act", *Brain* 106 (1983), pp. 623-42; e M. Wegner, *The illusion of conscious will* (Cambridge, Mass.: MIT Press, 2002).

A Academia fundada por Platão em Atenas ainda existe hoje. Fui nomeado um de seus membros estrangeiros em 2005!

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes: Bloom, P. "Dissecting the right brain". Resenha de *The ethical brain*, de M. Gazzaniga. *Nature* 436 (1005), pp. 178-79; citação da p. 178.

Crick, F. C., e C. Koch. "What is the function of the claustrum?" *Philos. Trans.*

R. Soe. *Lond. B Biol. Sei*, 30 de junho de 2005, pp. 1271-79.

Durnwald, M. "The psychology of facial expression". *Discover* 26 (2005), pp. 16-18.

Edelman, G. *Wider than the sky: The phenomenal gift of consciousness*. New Haven: Yale University Press. Etkin, A., K. C. Klemenhagen, J. T. Dudman, M. T. Rogan, R. Hen, E. R. Kandel e J. Hirsch. "Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces". *Neuron* 44 (2004), pp. 1043-55.

Kandel, E. R. "From nerve cells to cognition: The internal cellular representation required for perception and action". Em *Principles of neural science*, 4ª ed., ed. E. R. Kandel, J. H. Schwartz e T. M. Jessell. Nova York: McGraw-Hill, 2000, pp. 381-403 [ *Princípios da neurociência*. Barueri: Manole, 2003].

Koch, C. *The quest for consciousness: A neurobiological approach*. Denver, Col.: Roberts, 2004.

Lumer, E. D., K. J. Friston e G. Rees. "Neural correlates of perceptual rivalry in the human brain". *Science* 280 (1998), pp. 1930-34.

Miller, K. "Francis Crick, 1916-2004". *Discover* 26 (2005), p. 62.

Nagel, T. "What is the mind-brain problem?" Em *Experimental and theoretical studies of consciousness*, 1-13. CIBA Foundation Symposium Series 174. Nova York: John Wiley & Sons.

Polonsky, A., R. Blake, J. Braun e D. J. Heeger. "Neuronal activity in human primary visual cortex correlates with perception during binocular rivalry". *Nature Neuroscience* 3 (2000), pp. 1153-59.

Ramachandran, V. "The astonishing Francis Crick". *Perception* 33 (2004), pp. 1151-54; citação da p. 1154.

Searle, J. R. *Mind: A brief introduction*. Oxford: Oxford University Press, 2004.

. "Consciousness: What we still don't know". Resenha de *The quest for consciousness*, de Christof Koch. *New York Review of Books* 52 (1005), pp.

Stevens, C. F. "Crick and the claustrum". *Nature* 435 (1005), pp. 1040-41.

Watson, J. D. *The double helix*. 1968. Reedição, Nova York: Touchstone, 2001; citação da p. 115.

Zimmer, C. *Sou! made flesh: The discovery of the brain and how it changed the world*. Nova York: Free Press, 2004.

## 29. REDESCOBRINDO VIENA VIA ESTOCOLMO [PP. 423-45]

Existem várias boas biografias de Alfred Nobel. Por exemplo, ver a biografia escrita por T. Frångsmyr, *Alfred Nobel*, tradução de J. Black (Estocolmo: Swedish Institute, 1996); e o livro de Ragnar Sohlman, o testamenteiro de Nobel, *The legacy of Alfred Nobel: The story behind the Nobel Prize*, tradução de E. Schubert (Londres: Bodley Head, 1983).

Para uma discussão do prêmio Nobel, incluindo uma história resumida de Nobel e de sua herança, ver B. Feldman, *The Nobel Prize* (Nova York: Arcade, 2000); e I. Hargittai, *Nobel Prizes, science, and scientists* (Oxford: Oxford University Press, 2002).

Uma discussão aprofundada - do ponto de vista sociológico - sobre os laureados americanos encontra-se em H. Zuckerman, *Scientific elite: Nobel laureates in the United States* (Nova York: Free Press, 1977).

O destino dos físicos acadêmicos judeus é discutido num número especial (27 de fevereiro de 1998) do *Wiener Klinische Wochenschrift* - o periódico médico mais importante de Viena -, intitulado "Sobre o sexagésimo aniversário da exoneração dos membros judeus do corpo docente da escola de medicina de Viena". Esse número traz também uma discussão de Peter Malina sobre Eduardo Pernkop, às pp. 193-201. Ver também o ensaio "Springtime for Pernkopf", de G. Weissman, *Hospital Practice* 30 (1985), pp. 142-68.

O livro de George Berkley *Vienna and its fews: The tragedy of success, 1880s-1980s* (Cambridge, Mass.: Abt Books, 1988) foi uma fonte inestimável para este capítulo. Os números relativos ao papel dos austríacos no Holocausto aparecem na p. 318; a citação de Hans Tietze, na p. 41.

A publicação que resultou do simpósio realizado no verão de 2003 é F. Stadler, E. R. Kandel,

W. Kohn, F. Stern e A. Zeilinger, eds. *österreiches Umgang mit dem National Socialism Springer Wien* (Viena: Springer Verlag, 2004).

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

Bettauer, H. *The city without fews: A novel of our time*. Tradução de S. N. Brainin. Nova York: Bloch, 1926; citação da p. 130.

Sachar, H. M. *Diaspora: An inquiry into the contemporary fewish world*. Nova York: Harper & Row, 1985.

Wistrich, R. *The fews of Vienna in the age of Franz Joseph*. Oxford: Oxford University Press, 1989; citação da p. viii.

Young, J. E. *The texture of memory: Holocaust memoriais and meaning*. New Haven: Yale University Press, 1993.

### **30. APRENDENDO COM A MEMÓRIA: PERSPECTIVAS [PP. 446-60]**

Para uma discussão sobre a formação de Leonardo da Vinci no ateliê de Andrea dei Verrocchio, ver E. T. DeWald, *History of Italian painting, 1200-1600* (Nova York Holt Rinehart & Winston, 1961), especialmente as pp. 356-57.

Outras informações deste capítulo foram extraídas das seguintes fontes:

De Bono, M., e C. I. Bargmann. "Natural variation in a neuropeptide Y receptor homolog modifies social behavior and food responses in *C. elegans*". *Cell* 94 (1998), pp. 679-89.

Demir, E., e B. J. Dickson. "Fruitless splicing specifies male courtship behavior in *Drosophila*".

*Cell* 121 (2005), pp. 785-94.

Insel, T. R., e L. J. Young. "The neurobiology of attachment". *Nat. Rev. Neurosci.* 2 (2001), pp. 129-36.

Kandel, E. R. *Psychiatry, psychoanalysis and the new biology of mind*. Arlington, Va.: APA Publishing, 2005.

Rizzolatti, G., L. Fadiga, V. Gallese e L. Fogassi. "Premotor cortex and the recognition of motor actions". *Cogn. Brain Res.* 3 (1996), pp. 131-4i.

Stockinger, P., D. Kvitsiani, S. Rotkopf, L. Tirian e B. J. Dickson. "Neural circuitry that governs

*Drosophila* male courtship behavior". *Cell* 121 (2005), pp. 795-807.

## Agradecimentos

Durante minha carreira, tive o privilégio de trabalhar e aprender com muitos colaboradores, colegas e alunos de grande talento. Ao longo de todo o livro, tentei assinalar as contribuições de todos eles. Além dos colaboradores individuais, meu trabalho foi enormemente favorecido pelo ambiente interativo criado pelo Center for Neurobiology and Behavior no College of Physicians and Surgeons da Universidade Columbia. Dificilmente eu poderia encontrar um ambiente melhor para amadurecer como cientista. Em particular, beneficiei-me grandemente da amizade duradoura de Richard Axel, Craig Bailey, Jane Dodd, Robert Hawkins, Michael Goldberg, Samuel Schacher, John Koester, Thomas Jessell, James H. Schwartz, Steven Siegelbaum e Gerald Fischbach, o atual administrador do College of Physicians and Surgeons. Sou grato também a John Koester pelo seu excelente trabalho como diretor do Center for Neurobiology and Behavior.

Meu trabalho de pesquisa contou com o apoio generoso do Howard Hughes Medical Institute e do NIH. Sou particularmente grato à direção do Howard Hughes Medical Institute: Donald Frederickson, George Cahill, Purnell Chopin, Max Cowan, Donald Harter e, mais recentemente, Tom Cech e Gerry Rubin. A visão presciente dessas pessoas encorajou os pesquisadores do Hughes a adotar em suas pesquisas uma perspectiva de longo prazo e a enfrentar questões desafiadoras. A pesquisa da aprendizagem e da memória certamente preenche esses dois critérios!

Agradeço à Sloan Foundation pela concessão de um auxílio financeiro que me ajudou a dar início a este livro, e também aos meus agentes, John Brockman e Katinka Matson, que me ajudaram a idealizar a proposta do livro e cuidaram do processo editorial.

Muitas pessoas leram, integralmente ou em parte, as várias versões anteriores deste texto. O professor Edward Timms, historiador dedicado ao estudo da Áustria contemporânea na Universidade de Sussex, na Inglaterra, e Dieter Kuhl, pesquisador da cultura vienense, tiveram a gentileza de ler e comentar os capítulos 2 e 24. David Olds, psicanalista acadêmico e colega em Columbia, comentou os capítulos 3, 22 e 27. Diversos colegas pesquisadores leram uma ou mais versões do texto como um todo. Agradeço particularmente a Tom Jessell, Jimmy Schwartz, Tom Carew, Jack Byrne, Yadin Dudai, Tamas Bartfi, Roger Nicoll, Sten Grillner, David Olds, Rod MacKinnon, Michael Bennett, Dominick Purpura, Dusan Bartsch, Robert Wurtz, Tony Movshon, Chris Miller, Anna Kris Wolfe, Marianne Goldberger, Christof Koch e Bertil Hille pelos seus comentários atenciosos. Também contei com as observações perspicazes em relação a uma versão anterior feitas por diversos leitores não cientistas, como Connie Casey, Amy Bednick, June Bingham Birge, Natalie Lehman Haupt, Robert Kornfeld e Sarah Mack, que apontaram as dificuldades originadas por certas discussões técnicas.

Jane Nevins, editora-chefe da DANA Foundation, e Sibyl Golden leram

versões posteriores do manuscrito e me ajudaram a fazer com que algumas das passagens mais técnicas se tornassem mais compreensíveis para o público em geral. Howard Beckman, meu amigo de longa data que editou várias versões de Princípios da neurociência, teve a generosidade de ler e comentar o texto, e o formidável escritor de ciência Geoffrey Montgomery trabalhou comigo em diversos capítulos para me ajudar a torná-los mais estimulantes. Acima de tudo, sou extremamente grato à minha excelente editora Blair Burns Potter, que leu quase todas as versões do texto e das ilustrações e, em ambos os casos, cuidou para que eles se tornassem mais claros e mais coerentes. Antes de começar a trabalhar neste livro, eu já ouvira falar sobre os talentos de Blair, mas nunca tivera com ela mais do que um contato bastante breve. Por intermédio de nossa copiosa troca de e-mails, passei a considerá-la uma grande amiga.

Quanto ao projeto gráfico, tive a sorte de contar com a ajuda de Maya Pines, amiga de longa data e editora de ciência no Howard Hughes Medical Institute, e também com o auxílio de Sara Mack, minha colega em Columbia e a diretora de arte de Princípios da neurociência. Sou grato a Sarah e a Charles Lam, que também executaram o projeto gráfico, dando vida a ideias que de início se mostravam bastante vagas. Além disso, quero agradecer aos meus colegas em Columbia - Aviva Olsavsky, pela ajuda com o glossário e o texto, Shoshana Vasheetz, pelo auxílio com o processamento do texto, Seta Izmirly, Millie Pellan, Arielle Rodman, Brian Skorney e Heidi Smith pela leitura das provas, e especialmente Maria Palileo pela sua organização assídua das numerosas versões do manuscrito.

Minha editora na Norton, Angela von der Lippe, me ajudou a repensar e reorganizar certas passagens do livro, contribuindo para melhorá-lo em vários aspectos. Também sou grato aos colegas de Angela na Norton, em particular a Vanessa Levine-Smith, Winfrida Mbewe e Trent Duffy, meu revisor editorial. Todos eles se empenharam carinhosamente em fazer com que o livro chegasse à sua forma final e merecem minha mais profunda gratidão.



## Créditos das imagens

- p. 27: Arquivo pessoal de Eric Kandel.
- p. 28: Arquivo pessoal de Eric Kandel.
- p. 29: Arquivo pessoal de Eric Kandel.
- p. 30: Cortesia de Dokumentationsarchiv des österreichischen Widerstandes e Hoover Institute Archives.
- p. 31: Cortesia de Yad Vashem Photo Archives.
- p. 35: Wienbibliothek im Rathaus, Plakatsammlung/ Vienna City Administration, Poster Collection.
- p. 50: Cortesia de Ron Berman.
- p. 64: Arquivo pessoal de Eric Kandel.
- p. 70: *Novas conferências introdutórias sobre psicanálise* [1933].
- p. 72: Arquivo pessoal de Eric Kandel.
- p. 77: Instituto Cajal (cs1c), Madri (Espanha).
- p. 80: Adaptado da "Figura 23", *Cajal on the cerebral cortex*, editado por Javier DeFelipe e Edward Jones, © 1988 by Oxford University Press, Inc. Utilizado com a permissão da Oxford University Press, Inc.
- p. 87: Reprodução de *The integrative action of the nervous system*, Cambridge University Press, 1947.
- p. 94: Reprodução de *Essentials of neural science and behavior*, Kandel, Schwartz e Jessell, McGraw-Hill, 1995 [Fundamentos da neurociência e do comportamento, Guanabara Koogan, 2000].
- p. 101: Cortesia de Jonathan Hodgkin e A. Huxley.
- p. 113: Cortesia de Damien Kuffler.
- p. 119: Reprodução de *Cell*, vol. 10, 1993, p. 2, Jessell e Kandel, "Synaptic transmission: A bidirectional and self-modifiable form of cell-cell communication". Usada com permissão da Elsevier. A imagem central é cortesia de C. Bailey e M. Chen.
- p. 123: Arquivo pessoal de Eric Kandel.
- p. 129: Cortesia de Louise Marshall.
- p. 132: *Mechanics of the mind*, Colin Blakemore, © Cambridge University Press, 1977. p.137: Imagem de Gall: cortesia de Anthony A. Walsh.
- p. 140: Reproduzidos de *Essentials of neural science and behavior*, Kandel, Schwartz e Jessell, McGraw-Hill, 1995/[Fundamentos da neurociência e do comportamento, Guanabara Koogan, 2000]. Imagens do cérebro: cortesia de Hanna Damasio.
- p. 145: Cortesia do Penfield Archive e do Montreal Neurological Institute.
- p. 148: Reprodução de *Essentials of neural science and behavior*, Kandel, Schwartz & Jessell, McGraw-Hill, 1995.
- p. 157: Arquivo pessoal de Eric Kandel.

- p. 166: Cortesia de Thomas Teyke.
- p. 188: Reprodução de *Cellular basis of behavior*, E. R. Kandel, W. H. Freeman and Company, 1976.
- p. 208: Arquivo pessoal de Eric Kandel.
- p. 213: Cortesia de Paul Kandel.
- p. 214: Reprodução de *Cellular basis of behavior*, E. R. Kandel, W. H. Freeman and Company, 1976.
- p. 230: Reprodução de *Behavioral biology of Aplysia*, E. R. Kandel, W. H. Freeman and Company, 1979.
- p. 242: Adaptado de Jenkins et al., 1990.
- p. 264: Coleção pessoal de Eric Kandel.
- p. 274: Arquivo pessoal de Eric Kandel.
- p. 280: Desenho reproduzido de *Cellular basis of behavior*, E. R. Kandel, W. H. Freeman and Company, 1976.
- p. 281: Cortesia de Sam Schacher.
- p. 296: Foto: reprodução de *Cell*, vol. 91, p. 929, 1997, Kelsey C. Martin, Andrea Casadio, Huixiang Zhu, Yaping E., Jack C. Rose, Mary Chen, Craig H. Bailey e E. R. Kandel, "Synapsespecific, long-term facilitation of *Aplysia* sensory to motor synapses: a function for local protein synthesis in memory storage". Utilizada com a autorização de Elsevier. Imagem: cortesia de Kelsey Martin.
- p. 416: Cortesia de Paul Ekman.
- p. 429: Arquivo pessoal de Eric Kandel.
- p. 430: Cortesia de Jack Byrne.
- p. 433: Arquivo pessoal de Eric Kandel.
- p. 437: Cortesia da Österreichische Gesellschaft für Zeitgeschichte, Viena.

