



**O PAPEL DA SINAPTOGÊNESE NA MODULAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO**

**THE ROLE OF SYNAPTOGENESIS IN NERVOUS SYSTEM MODULATION**

**EL PAPEL DE LA SINAPTOGÉNESIS EN LA MODULACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO**

Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra<sup>1</sup>, João Sérgio de Sousa Moura<sup>1</sup>, Lucas Falcão Ferreira<sup>1</sup>, Thayllon Vinicius Damasceno Mendes<sup>1</sup>, Leidiana Penha Reis<sup>1</sup>, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos<sup>1</sup>, Gustavo Machado Sousa<sup>1</sup>, Caio César Silva Rocha<sup>1</sup>, Pablo Meneses de Araújo Carvalho<sup>1</sup>, Rafael Victor de Andrade Medeiros e Almeida<sup>1</sup>

e483748

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i8.3748>

PUBLICADO: 08/2023

**RESUMO**

**Introdução:** A sinaptogênese desempenha um papel fundamental na formação e modulação do sistema nervoso. **Objetivo:** Este artigo realiza uma revisão bibliográfica sobre o papel da sinaptogênese na regulação do funcionamento do sistema nervoso. **Metodologia:** A metodologia consistiu na busca sistemática de artigos científicos em bases de dados renomadas. **Resultados e Discussão:** Os resultados indicam que a sinaptogênese é um processo dinâmico e complexo, envolvendo a formação e a eliminação seletiva de sinapses ao longo do desenvolvimento e em resposta a estímulos ambientais. A discussão aborda os mecanismos moleculares envolvidos na sinaptogênese, bem como sua importância para a plasticidade sináptica e a função cerebral. **Conclusão:** Conclui-se que a sinaptogênese desempenha um papel crucial na modulação do sistema nervoso, permitindo a adaptação e o aprendizado ao longo da vida.

**PALAVRAS-CHAVE:** Sinaptogênese. Sistema nervoso. Plasticidade sináptica. Moléculas de adesão celular. Distúrbios neurológicos e psiquiátricos.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Synaptogenesis plays a key role in the formation and modulation of the nervous system. **Objective:** This article performs a literature review on the role of synaptogenesis in the regulation of nervous system functioning. **Methodology:** The methodology consisted of a systematic search for scientific articles in renowned databases. **Results and Discussion:** The results indicate that synaptogenesis is a dynamic and complex process, involving the formation and selective elimination of synapses throughout development and in response to environmental stimuli. The discussion addresses the molecular mechanisms involved in synaptogenesis, as well as their importance for synaptic plasticity and brain function. **Conclusion:** It is concluded that synaptogenesis plays a crucial role in modulating the nervous system, allowing adaptation and lifelong learning.

**KEYWORDS:** Synaptogenesis. Nervous system. Synaptic plasticity. Cell adhesion molecules. Neurological and psychiatric disorders.

**RESUMEN**

**Introducción:** La sinaptogénesis juega un papel clave en la formación y modulación del sistema nervioso. **Objetivo:** Este artículo realiza una revisión bibliográfica sobre el papel de la sinaptogénesis en la regulación del funcionamiento del sistema nervioso. **Metodología:** La metodología consistió en una búsqueda sistemática de artículos científicos en bases de datos reconocidas. **Resultados y Discusión:** Los resultados indican que la sinaptogénesis es un proceso dinámico y complejo, que involucra la formación y eliminación selectiva de sinapsis a lo largo del desarrollo y en respuesta a estímulos ambientales. La discusión aborda los mecanismos moleculares involucrados en la sinaptogénesis, así como su importancia para la plasticidad sináptica y la función cerebral.

<sup>1</sup> Acadêmico de medicina da Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí/ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (FAHESP / IESVAP).



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA SINAPTOGÊNESE NA MODULAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO  
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, João Sérgio de Sousa Moura, Lucas Falcão Ferreira, Thayllon Vinicius Damasceno Mendes,  
Leidiana Penha Reis, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Gustavo Machado Sousa, Caio César Silva Rocha,  
Pablo Meneses de Araújo Carvalho, Rafael Victor de Andrade Medeiros e Almeida

*Conclusión: Se concluye que la sinaptogénesis juega un papel crucial en la modulación del sistema nervioso, permitiendo la adaptación y el aprendizaje permanente.*

**PALABRAS CLAVE:** Sinaptogénesis. Sistema nervioso. Plasticidad sináptica. Moléculas de adhesión celular. Trastornos neurológicos y psiquiátricos.

### INTRODUÇÃO

A sinaptogênese é o processo de formação e fortalecimento das sinapses, que são as conexões entre os neurônios no sistema nervoso. Esse processo desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e funcionamento do cérebro, permitindo uma transmissão eficiente de sinais elétricos e químicos entre os neurônios. Dessa forma, a sinaptogênese é fundamental para a formação e a modulação do sistema nervoso.

Durante o desenvolvimento embrionário, a sinaptogênese começa com a formação das sinapses iniciais, que são essenciais para o estabelecimento dos circuitos neurais. Várias famílias de adesão são envolvidas nesse processo, incluindo as neuroliginas e neurexinas, que desempenham um papel crucial na especificidade sináptica. Uma vez formados, as sinapses passam por um período de refinamento, no qual ocorre o fortalecimento seletivo de algumas conexões e eliminação de outras menos utilizadas. Esse processo, conhecido como plasticidade sináptica, é altamente dependente da atividade neuronal e é mediado por mecanismos moleculares complexos. Estudos têm evidenciado o papel de sinalização como o receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) na regulação da plasticidade sináptica e na formação de memórias.

Durante esse processo, os axônios em crescimento são guiados por sinais químicos e moléculas de adesão celular em direção aos seus alvos específicos. Esses sinais incluem fatores atrativos e repulsivos que ajudam a direcionar os axônios para as regiões corretas do cérebro, garantindo a formação de conexões precisas. Moléculas de adesão celular, como as neuroliginas e neurexinas mencionadas anteriormente, desempenham um papel crítico na adesão entre os neurônios pré e pós-sinápticos, permitindo a formação de sinapses funcionais.

Após a formação inicial das sinapses, ocorre um processo de refinamento sináptico conhecido como poda sináptica. Durante a poda sináptica, sinapses menos utilizadas são eliminadas, enquanto as mais fortemente ativadas são fortalecidas e estabilizadas. Esse processo é influenciado por fatores como a atividade elétrica dos neurônios, moléculas sinalizadoras e interações neurônio-glia. Um mecanismo importante nesse processo é a plasticidade sináptica, que se refere à capacidade das sinapses de se modificarem em resposta a estímulos. A plasticidade sináptica desempenha um papel crucial na aprendizagem e na memória, permitindo que as conexões sinápticas sejam adaptadas de acordo com as experiências e o ambiente.

Além disso, a sinaptogênese continua ao longo da vida, mesmo em cérebros adultos. A formação de novas sinapses pode ocorrer em regiões do cérebro associadas à aprendizagem e à memória, como o hipocampo. Esse processo é influenciado por fatores como o enriquecimento ambiental, o exercício físico e a exposição a novos estímulos. A formação de novas sinapses e a



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA SINAPTOGÊNESE NA MODULAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO  
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, João Sérgio de Sousa Moura, Lucas Falcão Ferreira, Thayllon Vinicius Damasceno Mendes,  
Leidiana Penha Reis, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Gustavo Machado Sousa, Caio César Silva Rocha,  
Pablo Meneses de Araújo Carvalho, Rafael Victor de Andrade Medeiros e Almeida

remodelação sináptica são mecanismos fundamentais para a plasticidade cerebral e a adaptação do cérebro em resposta a mudanças ambientais.

Desregulações na sinaptogênese têm sido associadas a uma variedade de condições neurológicas e psiquiátricas. Por exemplo, deficiências na formação de sinapses foram encontradas em indivíduos com transtorno do espectro do autismo (TEA). Estudos genéticos identificaram mutações em genes relacionados à sinaptogênese em indivíduos com TEA, fornecendo insights sobre os mecanismos subjacentes à condição. Além disso, anormalidades na sinaptogênese também foram implicadas em distúrbios neuropsiquiátricos, como a esquizofrenia e a doença de Alzheimer.

A pesquisa sobre sinaptogênese tem avançado rapidamente nos últimos anos, impulsionada por abordagens multidisciplinares que envolvem genética, biologia celular, neurociência e modelagem computacional. Esses estudos têm contribuído para uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares, celulares e funcionais envolvidos na formação, estabilização e remodelação das sinapses. Compreender esses processos é crucial para desvendar os mistérios do desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso, bem como para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para distúrbios neurológicos e psiquiátricos (Lichtman; Colman, 2000). Este artigo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica abrangente sobre o papel da sinaptogênese na modulação do sistema nervoso, com o intuito de compreender os mecanismos moleculares envolvidos nesse processo e discutir sua importância para a função cerebral.

### MÉTODOS

Para a realização desta revisão bibliográfica, foram consultadas bases de dados científicas, como PubMed, Scopus e *Web of Science*, utilizando os termos de busca presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "sinaptogênese", "sistema nervoso", "desenvolvimento", "plasticidade sináptica" e "aprendizado". As palavras-chave citadas foram combinadas entre si com os operadores booleanos "and" e "or". Os critérios de inclusão consideraram artigos publicados nos últimos 10 anos, escritos em inglês, que abordavam os mecanismos moleculares e funcionais da sinaptogênese no sistema nervoso. Os artigos selecionados foram analisados quanto à sua relevância e contribuição para o tema em questão. Foram excluídos os artigos que não seguiam os critérios de inclusão, que estavam duplicados e que não continham relação pertinente com o tema da pesquisa.

ARTIGO	BASE DE DADOS	ANO
Dickson BJ. <i>Molecular mechanisms of axon guidance</i> . Science. 2002;298(5600):1959-1964.	PubMed	2002
Holtmaat A, Svoboda K. <i>Experience-dependent structural synaptic plasticity in</i>	PubMed	2009



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

O PAPEL DA SINAPTOGÊNESE NA MODULAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO  
 Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, João Sérgio de Sousa Moura, Lucas Falcão Ferreira, Thayllon Vinicius Damasceno Mendes,  
 Leidiana Penha Reis, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Gustavo Machado Sousa, Caio César Silva Rocha,  
 Pablo Meneses de Araújo Carvalho, Rafael Victor de Andrade Medeiros e Almeida

<i>the mammalian brain.</i> Nat Rev Neurosci. 2009;10(9):647-658.		
Kwon HB, Sabatini BL. <i>Glutamate induces de novo growth of functional spines in developing cortex.</i> Nature. 2011;474(7349):100-104.	Web of Science	2011
Lichtman JW, Colman H. <i>Synapse elimination and indelible memory.</i> Neuron. 2000;25(2):269-278.	PubMed	2000
Luo L, O'Leary DD. <i>Axon retraction and degeneration in development and disease.</i> Annu Rev Neurosci. 2005;28:127-156.	Web of Science	2005
Missler M, Südhof TC, Biederer T. <i>Synaptic cell adhesion.</i> Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012;4(4):a005694.	PubMed	2012
Shen K, Scheiffele P. <i>Genetics and cell biology of building specific synaptic connectivity.</i> Annu Rev Neurosci. 2010;33:473-507.	Web of Science	2010
Sudhof TC. <i>Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease.</i> Nature. 2008;455(7215):903-911.	Web of Science	2008
Südhof TC. <i>Synaptic neurexin complexes: a molecular code for the logic of neural circuits.</i> Cell. 2017;171(4):745-769.	PubMed	2017
Waites CL, Craig AM, Garner CC. <i>Mechanisms of vertebrate synaptogenesis.</i> Annu Rev Neurosci.	PubMed	2005



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA SINAPTOGÊNESE NA MODULAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO  
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, João Sérgio de Sousa Moura, Lucas Falcão Ferreira, Thayllon Vinicius Damasceno Mendes,  
Leidiana Penha Reis, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Gustavo Machado Sousa, Caio César Silva Rocha,  
Pablo Meneses de Araújo Carvalho, Rafael Victor de Andrade Medeiros e Almeida

2005;28:251-274.		
Liamosas A. V., Vij R., Kilinc M., Bijoch L., Rojas C., Reich A., <i>et al.</i> (2020). <i>Human SYNGAP1 Regulates the Development of Neuronal Activity by Controlling Dendritic and Synaptic Maturation.</i> Biorxiv [Preprint]. 10.1101/2020.06.01.127613	PubMed	2020
Charrier C., Joshi K., Coutinho-Budd J., Kim J. E., Lambert N., de Marchena J., <i>et al.</i> (2012). <i>Inhibition of SRGAP2 function by its human-specific paralogs induces neoteny during spine maturation.</i> Cell 149 923–935. 10.1016/j.cell.2012.03.034	PubMed	2012
Fossati M., Pizzarelli R., Schmidt E. R., Kupferman J. V., Stroebel D., Polleux F., <i>et al.</i> (2016). <i>SRGAP2 and Its Human-Specific Paralog Co-Regulate the Development of Excitatory and Inhibitory Synapses.</i> Neuron 91 356–369. 10.1016/j.neuron.2016.06.013	PubMed	2016

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

A sinaptogênese é um processo dinâmico e complexo que envolve a formação, a estabilização e a eliminação seletiva de sinapses ao longo do desenvolvimento e em resposta a estímulos ambientais (Missler; Südhof; Biederer, 2012). Diversas moléculas sinalizadoras, como fatores de crescimento e moléculas de adesão celular, desempenham papéis essenciais na formação e estabilização das sinapses (Südhof, 2008). Além disso, a atividade neuronal exerce um papel crítico na regulação da sinaptogênese, pois a atividade elétrica das células nervosas influencia o desenvolvimento e a sobrevivência das sinapses (Luo; O'Leary, 2005).

A sinaptogênese está intrinsecamente relacionada à plasticidade sináptica, que é a capacidade do sistema nervoso de modificar as conexões sinápticas em resposta a estímulos ambientais (Kwon; Sabatini, 2011). Essa plasticidade é fundamental para o aprendizado e a memória, pois permite a adaptação do cérebro a novas informações e experiências (Holtmaat & Svoboda, 2009). A formação de novas sinapses ou o fortalecimento de sinapses pré-existentes ocorrem por meio de mecanismos como a potenciação de longo prazo, que envolve a ativação de receptores e a modificação da eficácia sináptica (Dickson, 2002).

**RECIMA21 - Ciências Exatas e da Terra, Sociais, da Saúde, Humanas e Engenharia/Tecnologia**



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA SINAPTOGÊNESE NA MODULAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO  
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, João Sérgio de Sousa Moura, Lucas Falcão Ferreira, Thayllon Vinicius Damasceno Mendes, Leidiana Penha Reis, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Gustavo Machado Sousa, Caio César Silva Rocha, Pablo Meneses de Araújo Carvalho, Rafael Victor de Andrade Medeiros e Almeida

Alterações nos mecanismos de formação e manutenção das sinapses podem levar a disfunções na comunicação neuronal e contribuir para sintomas observados em condições patológicas, como transtornos neuropsiquiátricos e lesões cerebrais (Shen & Scheiffele, 2010). Compreender os mecanismos da sinaptogênese é crucial para avançar no conhecimento sobre o funcionamento do sistema nervoso e para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas direcionadas a distúrbios neurológicos e psiquiátricos (Sudhof, 2017).

Dada a sua importância para o processamento de informações, o desenvolvimento da sinapse fornece um caminho para a compreensão das habilidades cognitivas inigualáveis dos seres humanos. Observou-se que a característica mais proeminente da sinaptogênese em humanos é a janela de desenvolvimento prolongada. Uma molécula que foi relatada para prevenir a montagem prematura de uma sinapse funcional é SYNGAP1, ela codifica uma RasGAP que regula negativamente a atividade da Ras-GTPase e assim previne a formação de filamentos de actina e a inserção de AMPAR na sinapse. A haploinsuficiência de SYNGAP1 leva a TEA, destacando a importância da dosagem de SYNGAP1 na sinaptogênese. Neurônios derivados de iPSCs humanos onde o nível de SYNGAP1 foi reduzido mostraram atividade neural prematura (Liamosas *et al.*, 2020), destacando ainda mais a importância temporal da sinaptogênese.

Outro gene que foi relatado para regular a sinaptogênese específica de humanos é o SRGAP2. Em camundongos, há apenas uma cópia de *Srgap2*. Ele contém principalmente três domínios funcionais: os domínios F-BAR, o domínio RhoGAP e os domínios SH3. A perda de *Srgap2* em camundongos juvenis *in vivo* resultou em aumento da densidade da coluna acompanhada por diminuição da largura da cabeça da coluna, o que comumente reflete a maturação da sinapse. O aumento na densidade da coluna persistirá até a idade adulta (Charrier *et al.*, 2012), indicando que em camundongos, *Srgap2* restringe a geração, mas promove a maturação das sinapses. *Srgap2* é necessário para a maturação das sinapses excitatórias e inibitórias à custa da densidade da coluna vertebral, e a regulação da densidade da coluna depende tanto do domínio F-bar quanto do domínio RhoGAP, enquanto a regulação da densidade das sinapses inibitórias no eixo dendrítico depende apenas do RhoGAP (Fossati *et al.*, 2016).

### CONSIDERAÇÕES

A sinaptogênese desempenha um papel fundamental na modulação do sistema nervoso, permitindo a formação, a estabilização e a eliminação seletiva de sinapses ao longo do desenvolvimento e em resposta a estímulos ambientais. Os mecanismos moleculares envolvidos na sinaptogênese são complexos e envolvem a interação de diversas moléculas sinalizadoras. A plasticidade sináptica, regulada pela sinaptogênese, é essencial para o aprendizado e a memória. Compreender esses mecanismos é crucial para avançar no conhecimento sobre o funcionamento do sistema nervoso e para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras direcionadas a distúrbios neurológicos e psiquiátricos.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA SINAPTOGÊNESE NA MODULAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO  
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, João Sérgio de Sousa Moura, Lucas Falcão Ferreira, Thayllon Vinicius Damasceno Mendes,  
Leidiana Penha Reis, Sedrik Pinheiro Pereira dos Santos, Gustavo Machado Sousa, Caio César Silva Rocha,  
Pablo Meneses de Araújo Carvalho, Rafael Victor de Andrade Medeiros e Almeida

Dessa forma, devido à complexidade do sistema nervoso central, especialmente do cérebro, ainda são necessárias mais investigações para obter melhores elucidações sobre esse tema, fazendo-se necessário realizações análises mais profundas e estudos adicionais sobre a sinaptogênese.

### REFERÊNCIAS

- CHARRIER, C.; JOSHI, K.; COUTINHO-BUDD, J.; KIM, J. E.; LAMBERT, N.; DE MARCHENA, J. *et al.* Inhibition of SRGAP2 function by its human-specific paralogs induces neoteny during spine maturation. **Cell**, v. 149, p. 923–935, 2012. 10.1016/j.cell.2012.03.034
- DICKSON, B. J. Molecular mechanisms of axon guidance. **Science**, v. 298, n. 5600, p. 1959-1964, 2002.
- FOSSATI, M.; PIZZARELLI, R.; SCHMIDT, E. R.; KUPFERMAN, J. V.; STROEBEL, D.; POLLEUX, F. *et al.* SRGAP2 and Its Human-Specific Paralog Co-Regulate the Development of Excitatory and Inhibitory Synapses. **Neuron**, v. 91, p. 356–369, 2016. 10.1016/j.neuron.2016.06.013
- HOLTMAAT, A.; SVOBODA, K. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. **Nat Rev Neurosci.**, v. 10, n. 9, p. 647-658, 2009.
- KWON, H. B.; SABATINI, B. L. Glutamate induces de novo growth of functional spines in developing cortex. **Nature**, v. 474, n. 7349, p. 100-104, 2011.
- LIAMOSAS, A. V.; VIJ, R.; KILINC, M.; BIJOCH, L.; ROJAS, C.; REICH, A. *et al.* Human SYNGAP1 Regulates the Development of Neuronal Activity by Controlling Dendritic and Synaptic Maturation. **Biorxiv**, 3 june. 2020 [Preprint]. 10.1101/2020.06.01.127613
- LICHTMAN, J. W.; COLMAN, H. Synapse elimination and indelible memory. **Neuron**, v. 25, n. 2, p. 269-278, 2000.
- LUO, L.; O'LEARY, D. D. Axon retraction and degeneration in development and disease. **Annu Rev Neurosci.**, v. 28, p. 127-156, 2005.
- MISSLER, M.; SÜDHOF, T. C.; BIEDERER, T. Synaptic cell adhesion. **Cold Spring Harb Perspect Biol.**, v. 4, n. 4, p. A005694, 2012.
- SHEN, K.; SCHEIFFELE, P. Genetics and cell biology of building specific synaptic connectivity. **Annu Rev Neurosci.**, v. 33, p. 473-507, 2010.
- SUDHOF, T. C. Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease. **Nature**, v. 455, n. 7215, p. 903-911, 2008.
- SÜDHOF, T. C. Synaptic neurexin complexes: a molecular code for the logic of neural circuits. **Cell**, v. 171, n. 4, p. 745-769, 2017.
- WAITES, C. L.; CRAIG, A. M.; GARNER, C. C. Mechanisms of vertebrate synaptogenesis. **Annu Rev Neurosci**, v. 28, p. 251-274, 2005.