Bioquímica

Prof. Dr. Walter F. de Azevedo Jr.

E-mail: walter@azevedolab.net

© 2018 Dr. Walter F. de Azevedo Jr.

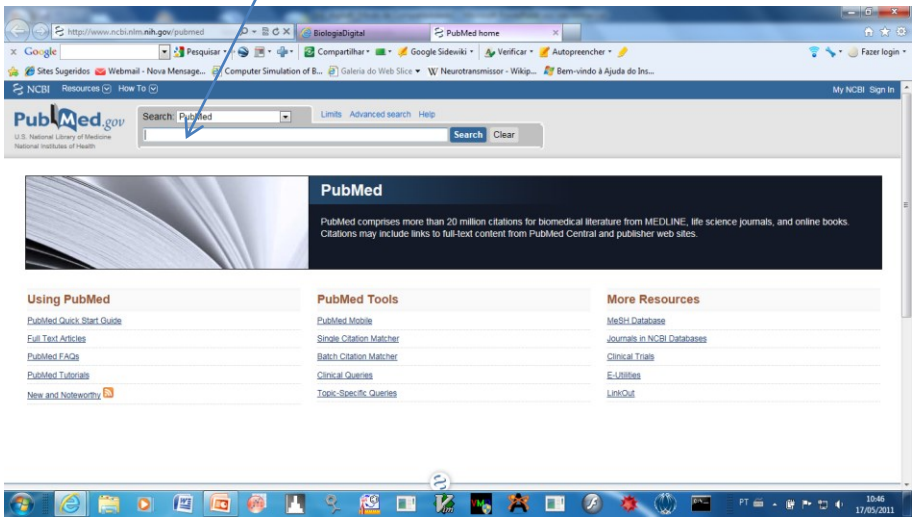
Você pode acessar o PubMed no endereço:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ .

A página de entrada é mostrada ao lado. O campo indicado pela seta é usado para digitarmos a(s) palavra(s) sobre o qual queremos pesquisar.

Podemos usar também para busca de artigos pelos autores. Mais informações no site:

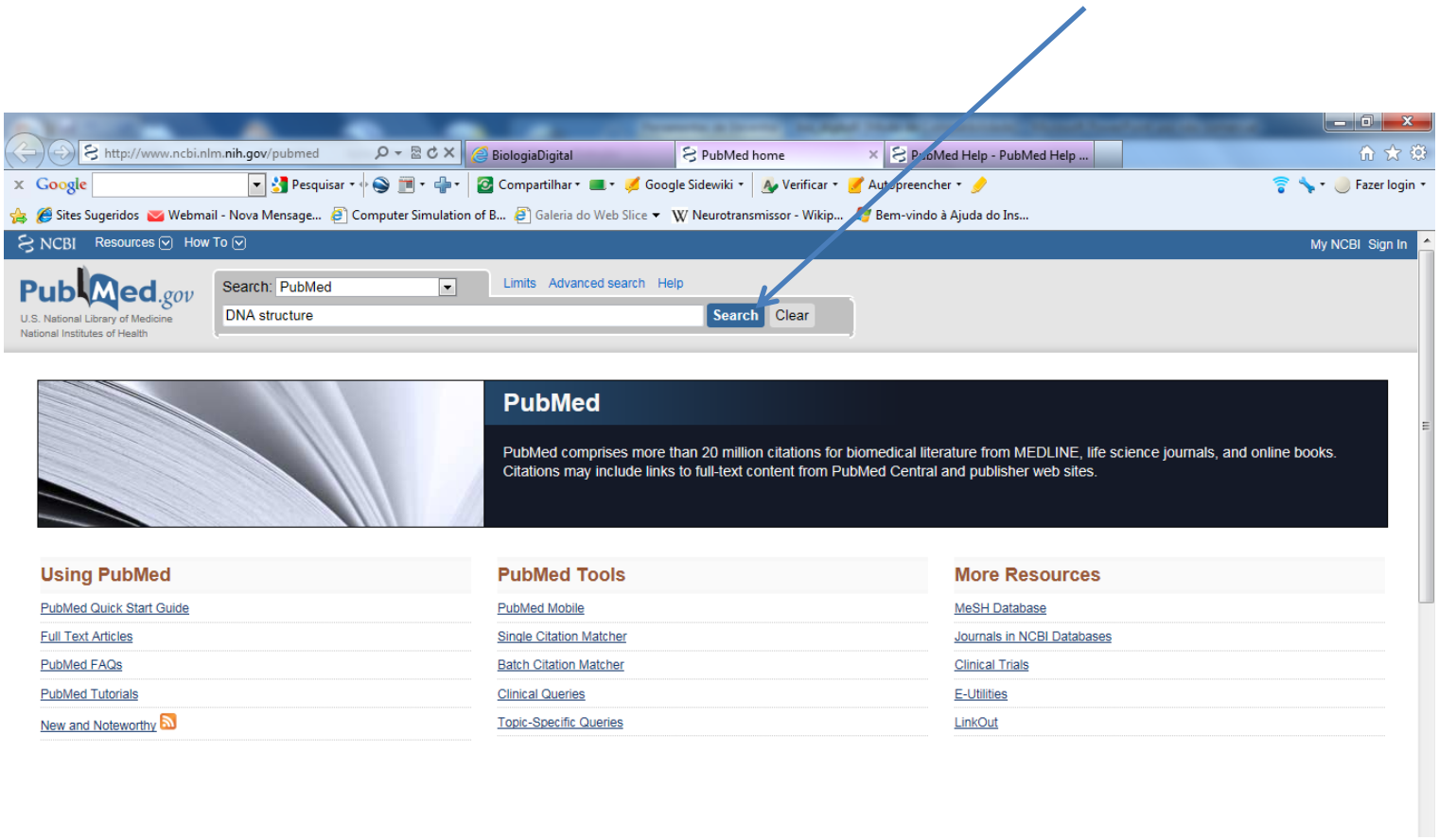
Campo para inserir a palavra para busca



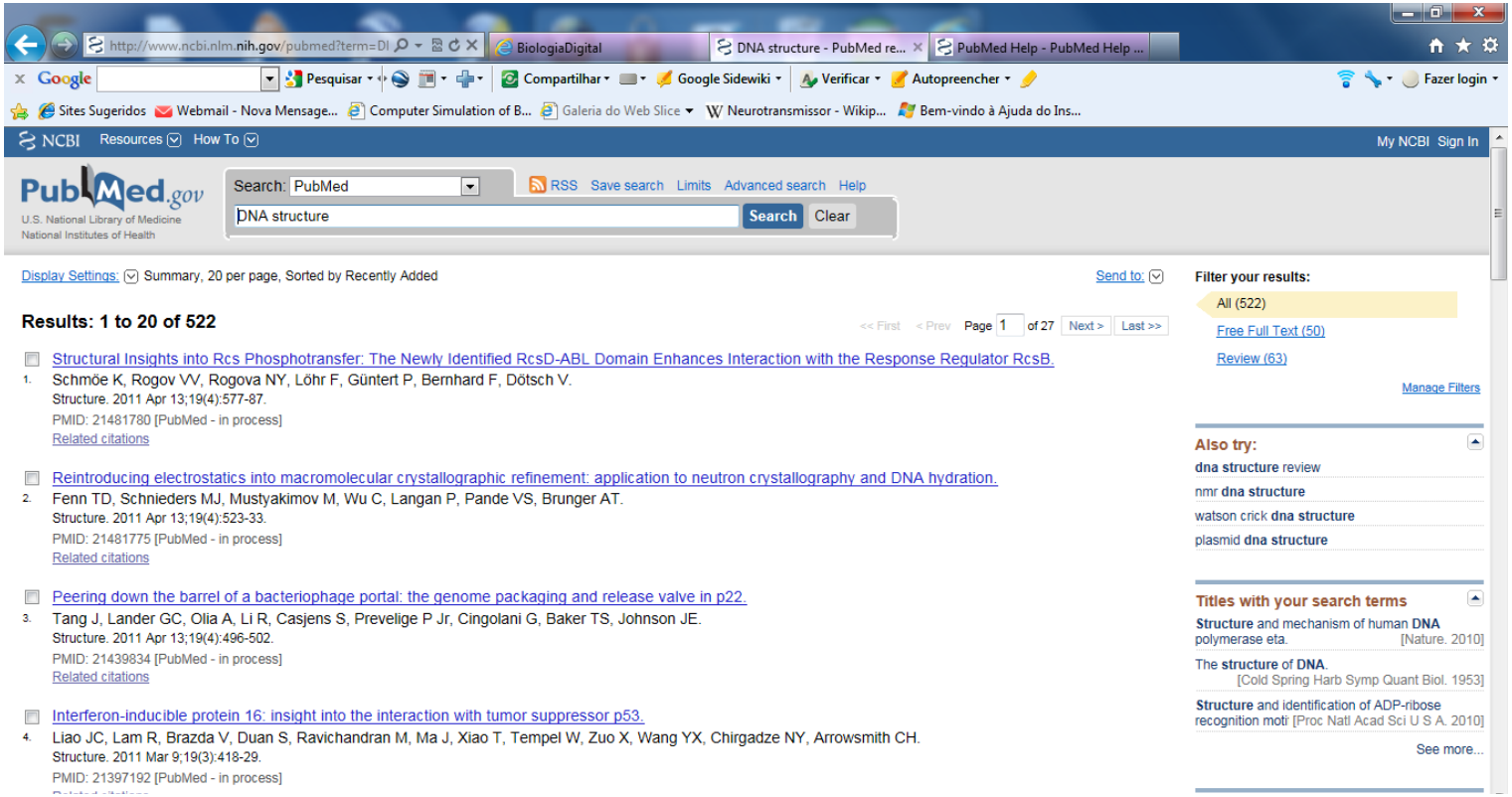
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/#pubmedhelp.PubMed_Quick_Start
Acesso em: 09 de abril de 2018.

Vamos efetuar dois tipos básicos de buscas no PubMed.

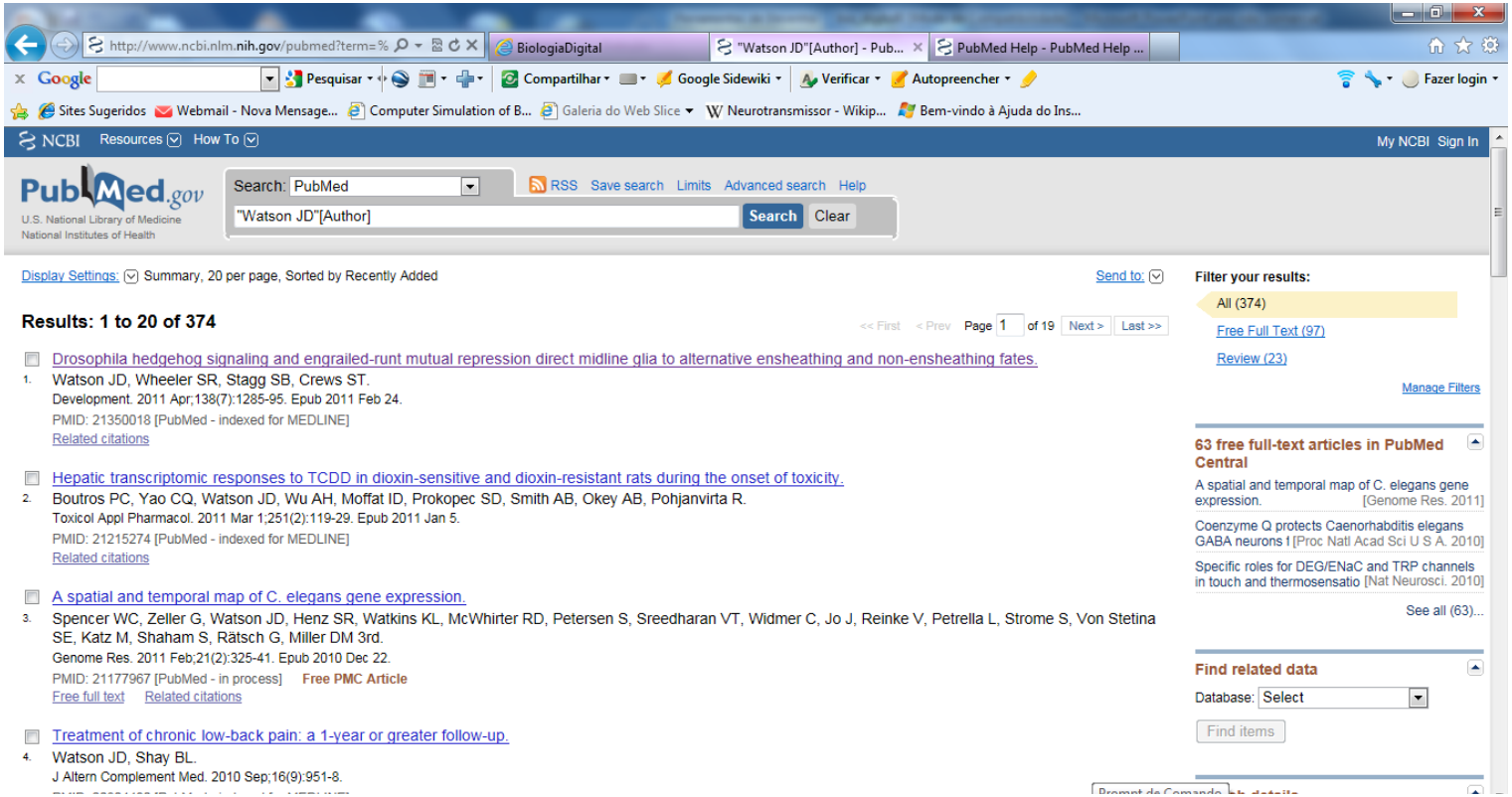
1) Busca por assunto. Imagine que você está interessado em ter acesso aos artigos científicos publicados sobre estruturas de DNA. Podemos colocar “DNA structure”, não se esqueça, o site funciona em inglês. Depois clicamos no “Search”



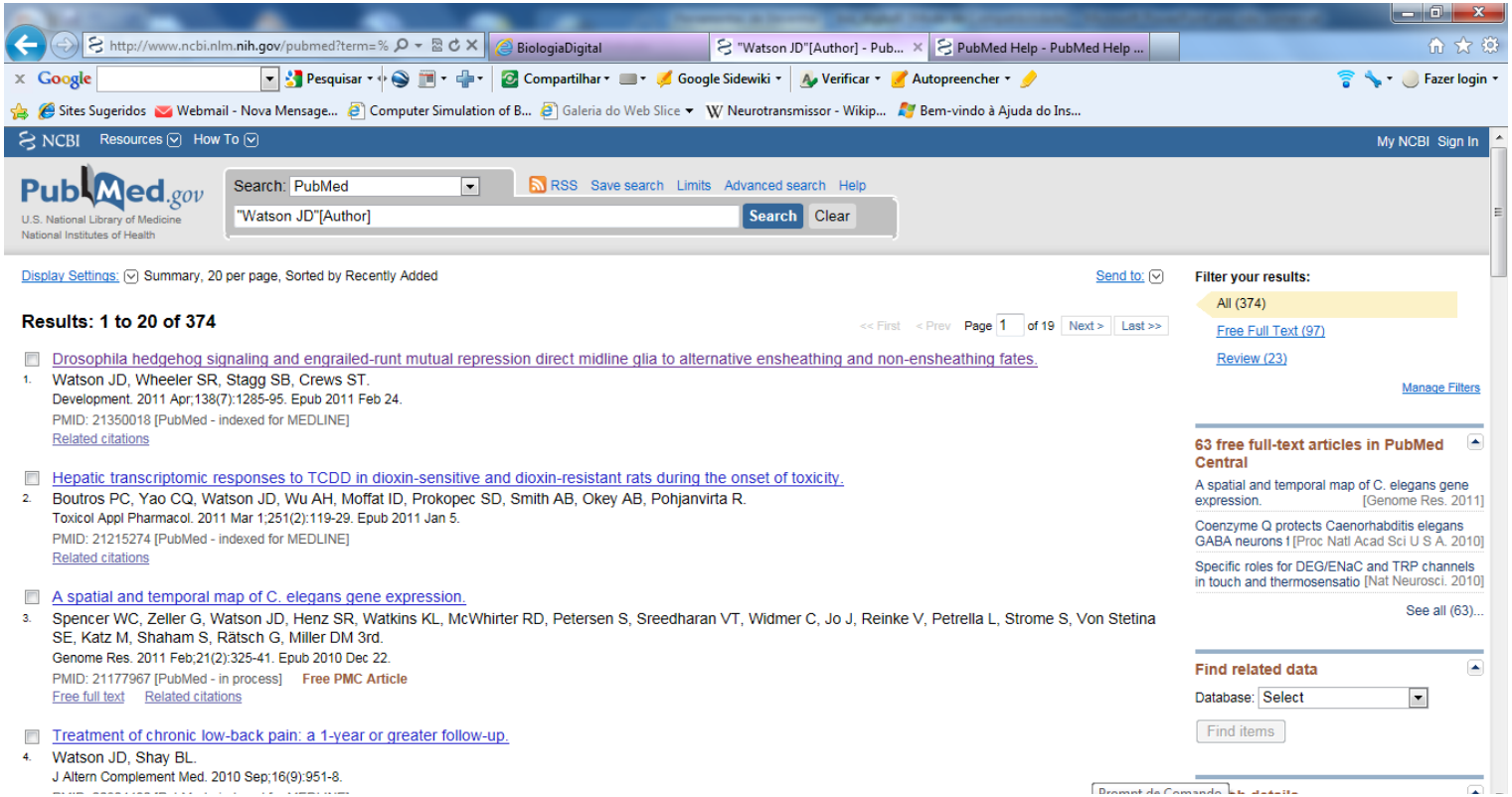
Os resultados da busca estão mostrados abaixo. Cada artigo encontrado é numerado, do mais recente para o mais antigo. Tais parâmetros de visualização podem ser mudados. Ao correr a barra vertical do seu browser você verá mais artigos. Nesta busca foram identificados 522 artigos.



2) Busca por autor(es). Você pode fazer uma busca por autores, por exemplo todos os artigos de James D. Watson, um dos cientistas que elucidou a estrutura do DNA. Para efetuar busca por autor, é melhor deixar claro que estamos procurando os artigos do autor, e não sobre o autor, assim indicamos "Watson JD"[Author] .Depois clicamos no “Search”



2) Busca por autor(es). Podemos buscar os artigos de dois ou mais autores, usando o operador lógico “AND”. Por exemplo, queremos encontrar os artigos publicados por James D. Watson e Francis H. Crick. Indicamos no campo de busca "Watson JD" AND "Crick FH”[Author]. Depois clicamos no “Search”



Neurônio

Canal de Sódio

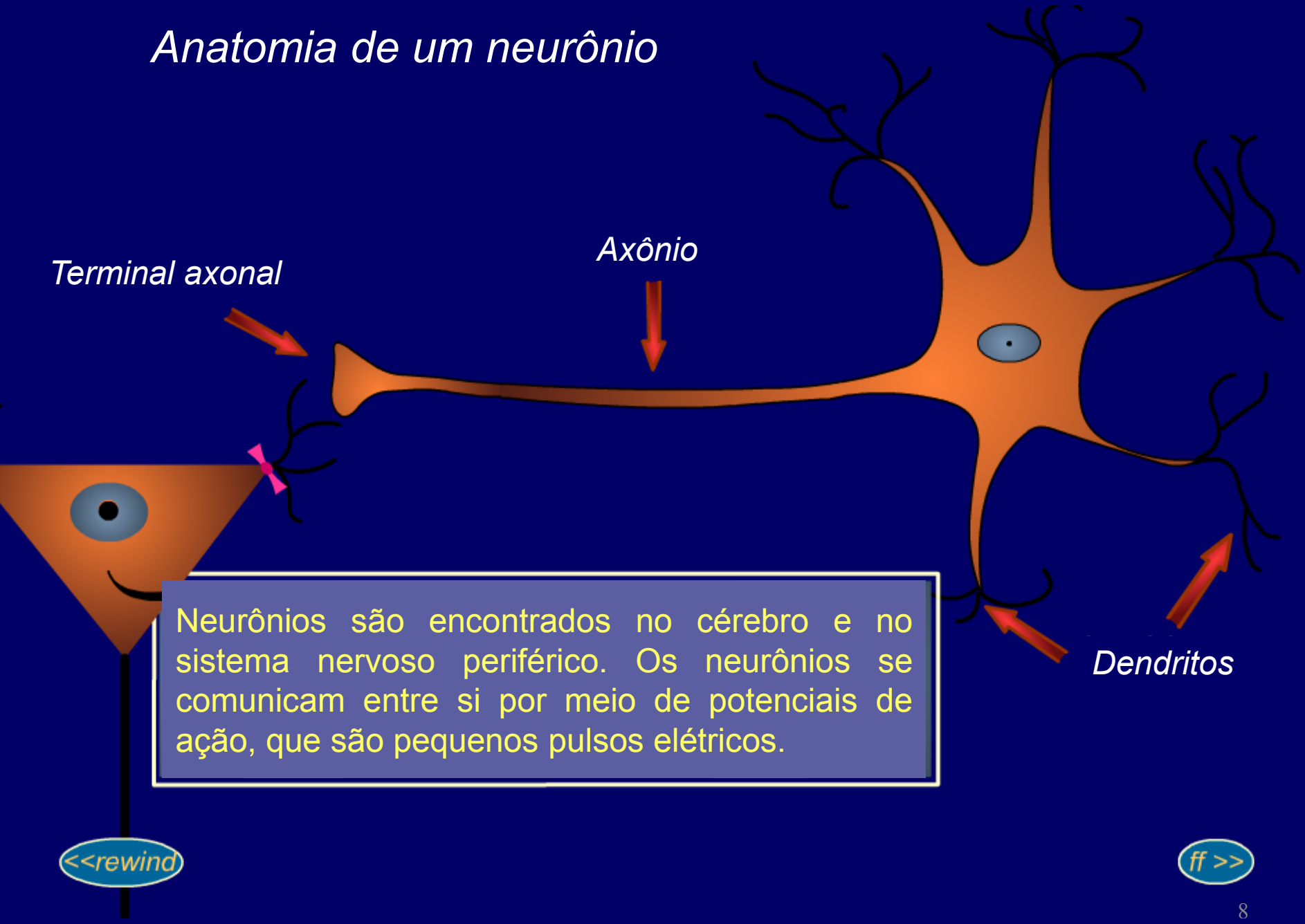
Bomba de Sódio/Potássio

Íon Sódio

Canal de Potássio

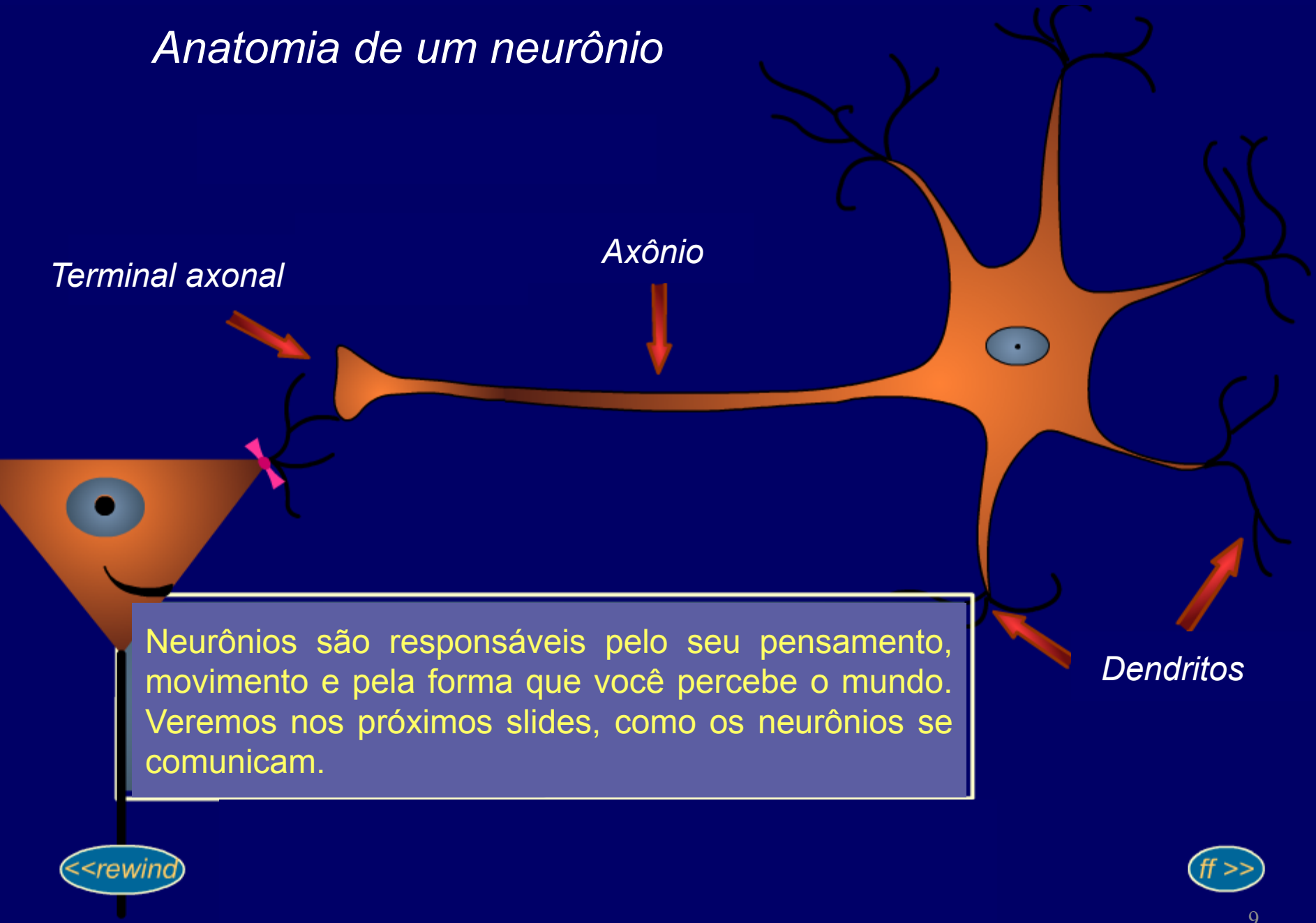
Íon Potássio

Anatomia de um neurônio



Neurônios são encontrados no cérebro e no sistema nervoso periférico. Os neurônios se comunicam entre si por meio de potenciais de ação, que são pequenos pulsos elétricos.

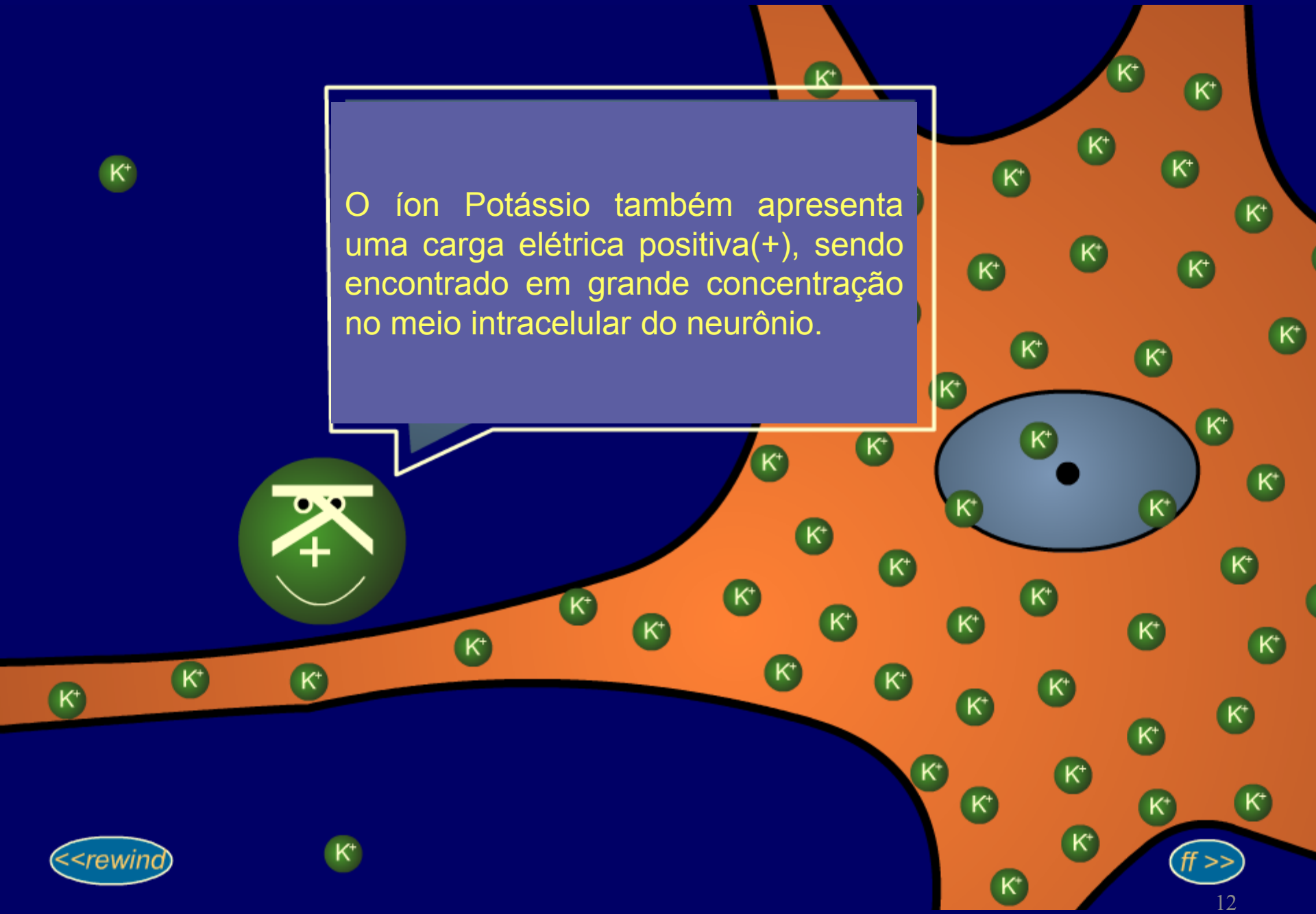
Anatomia de um neurônio

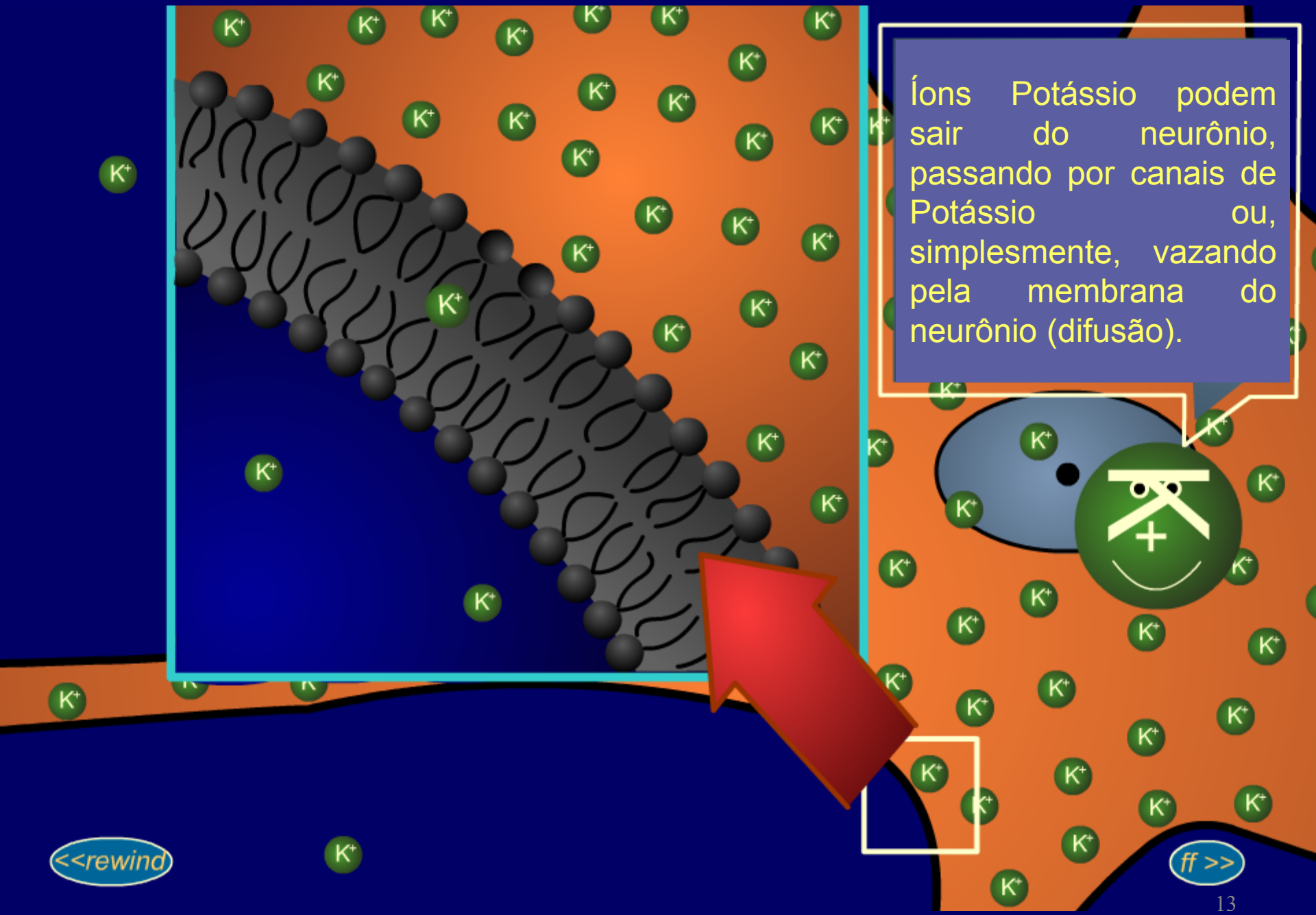


Neurônios são responsáveis pelo seu pensamento, movimento e pela forma que você percebe o mundo. Veremos nos próximos slides, como os neurônios se comunicam.

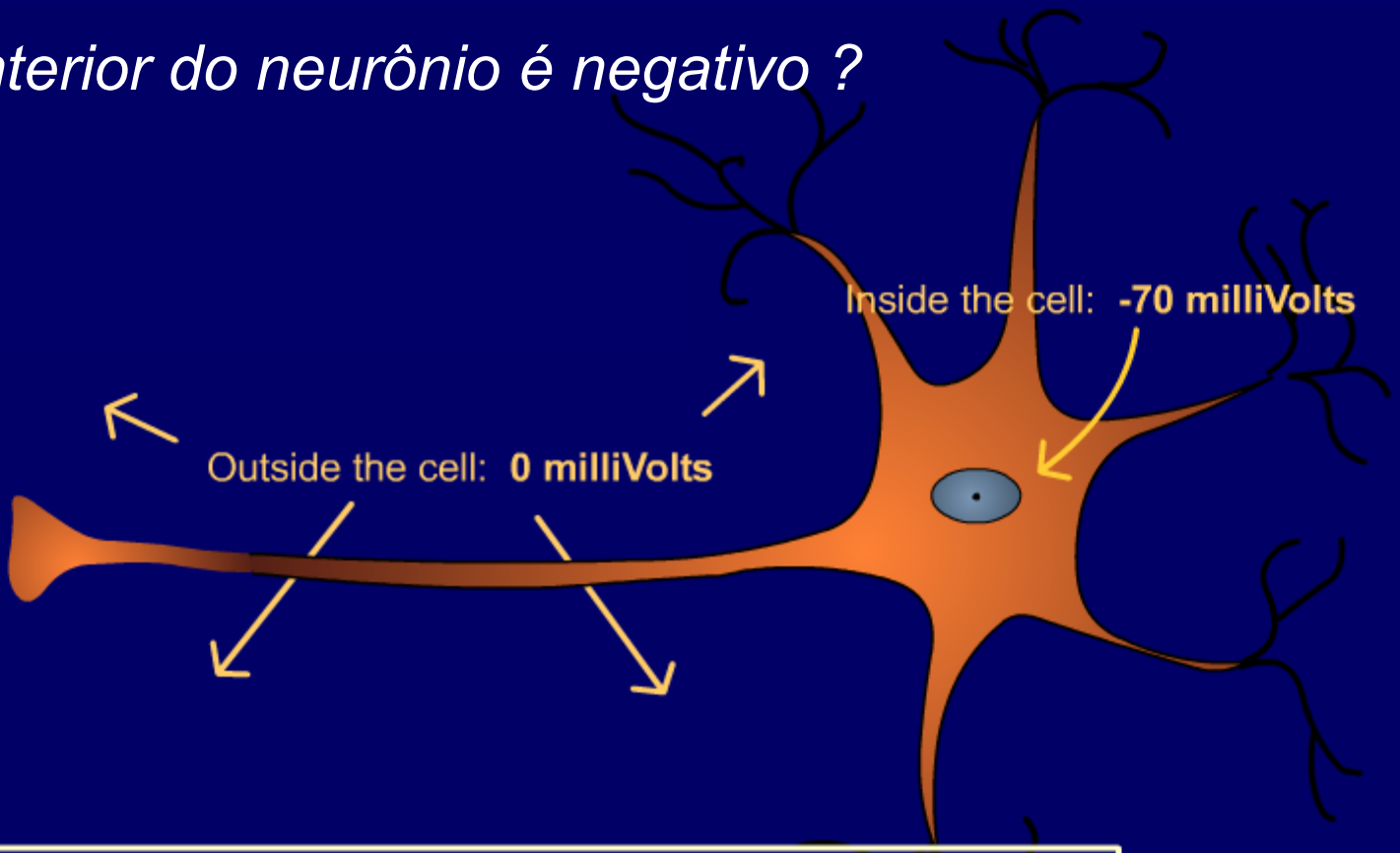
O íon Sódio apresenta uma carga elétrica positiva(+), sendo encontrado em abundância no meio extracelular.

Na
Poucos íons Sódio atravessam a membrana e entram no neurônio. A diferença de concentração do íon Sódio, cria um gradiente de Sódio através da membrana do neurônio.
N A


O íon Potássio também apresenta uma carga elétrica positiva(+), sendo encontrado em grande concentração no meio intracelular do neurônio.
<<rewind
ff >>


Íons Potássio podem sair do neurônio, passando por canais de Potássio ou, simplesmente, vazando pela membrana do neurônio (difusão).
<<rewind
ff >>

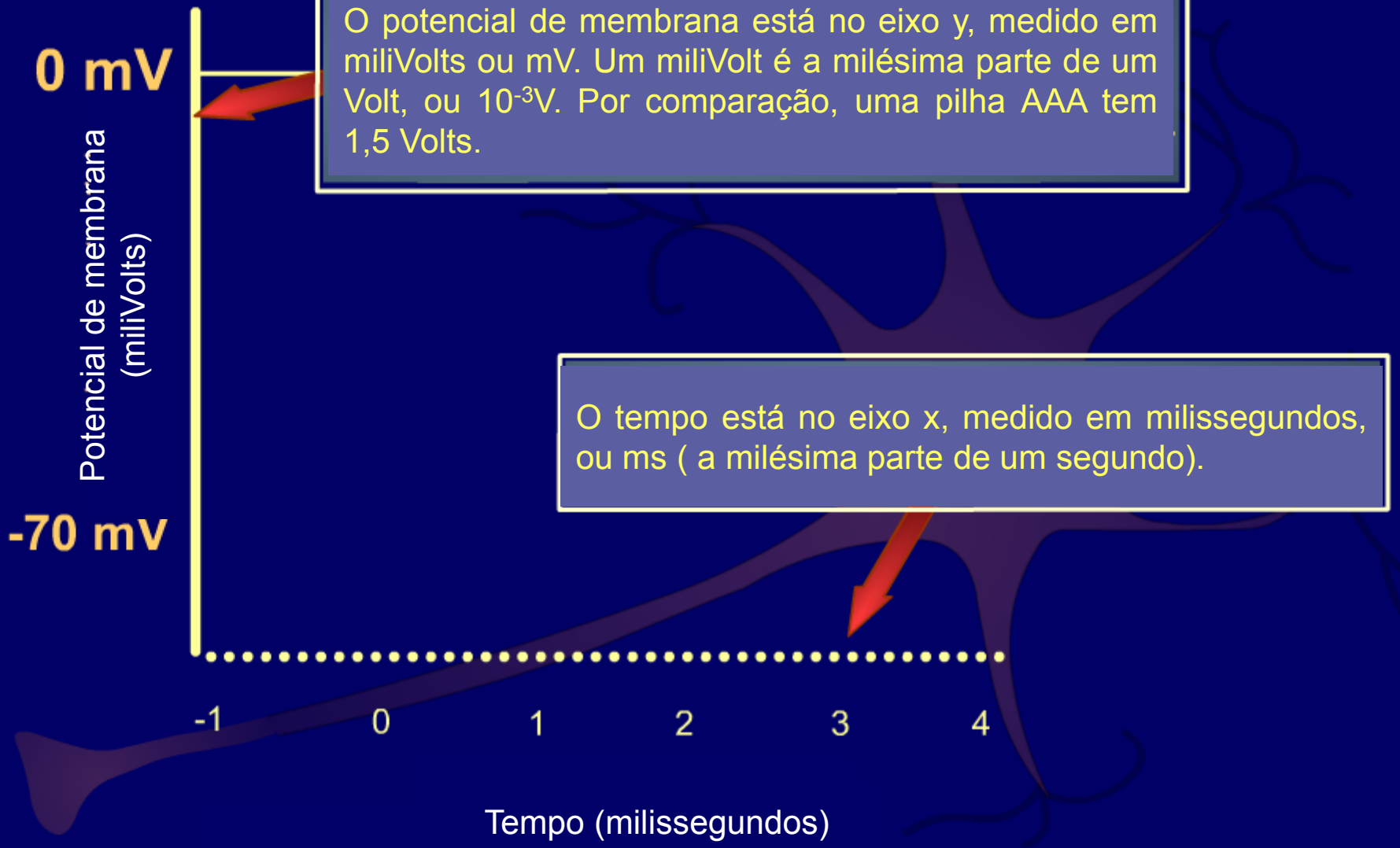
Por que o interior do neurônio é negativo ?



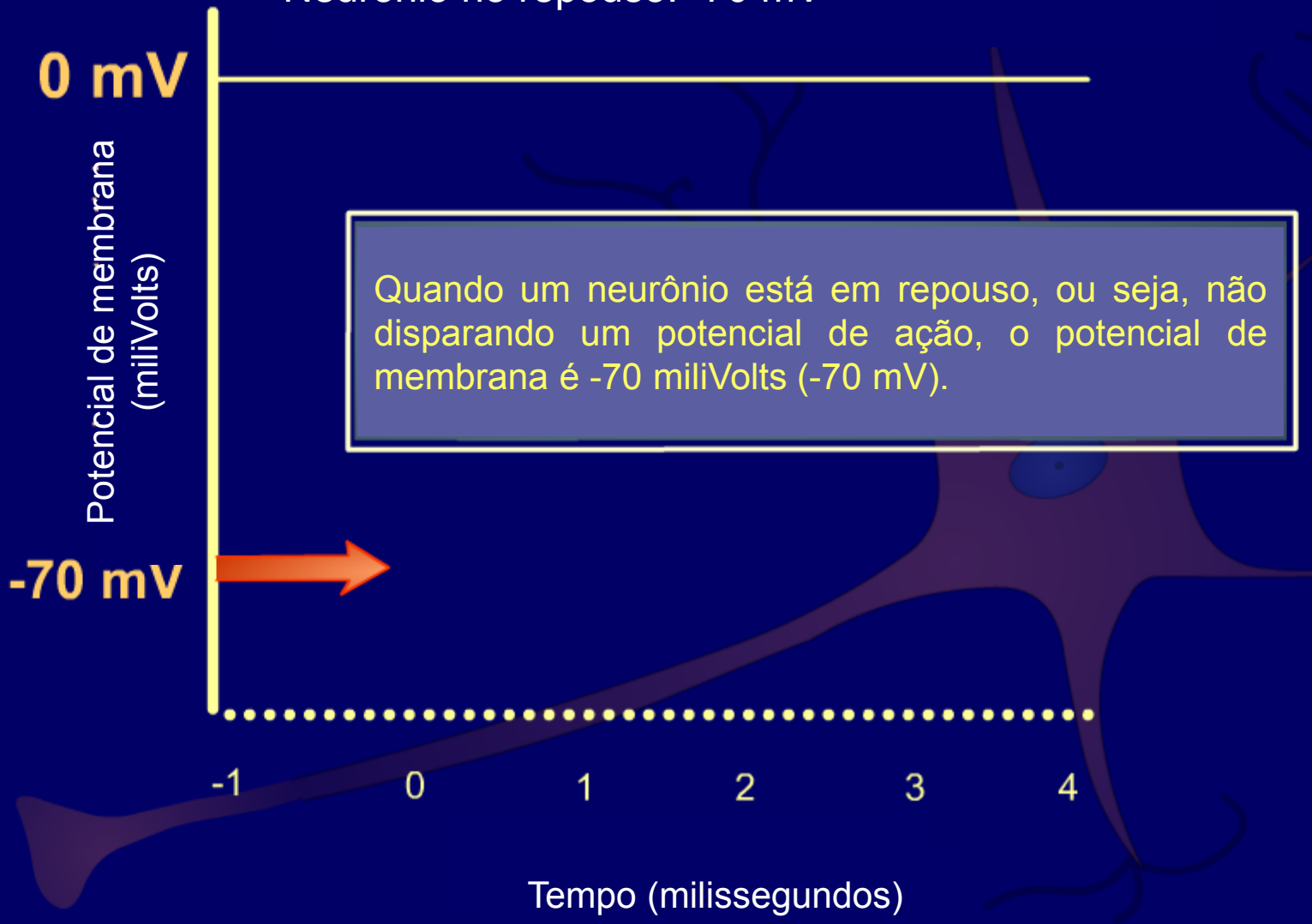
Como temos mais íons de Potássio saindo do neurônio, do que íons de Sódio entrando, o resultado líquido é um acúmulo de carga negativa no interior do neurônio, quando comparado com o meio extracelular. Este potencial é chamado de potencial de membrana ou repouso.

0 mV
-70 mV
Potencial de membrana (miliVolts)
Este gráfico é usado para mostrar como o potencial de membrana varia com o tempo.
-1
0
1
2
3
4
Tempo (milissegundos)

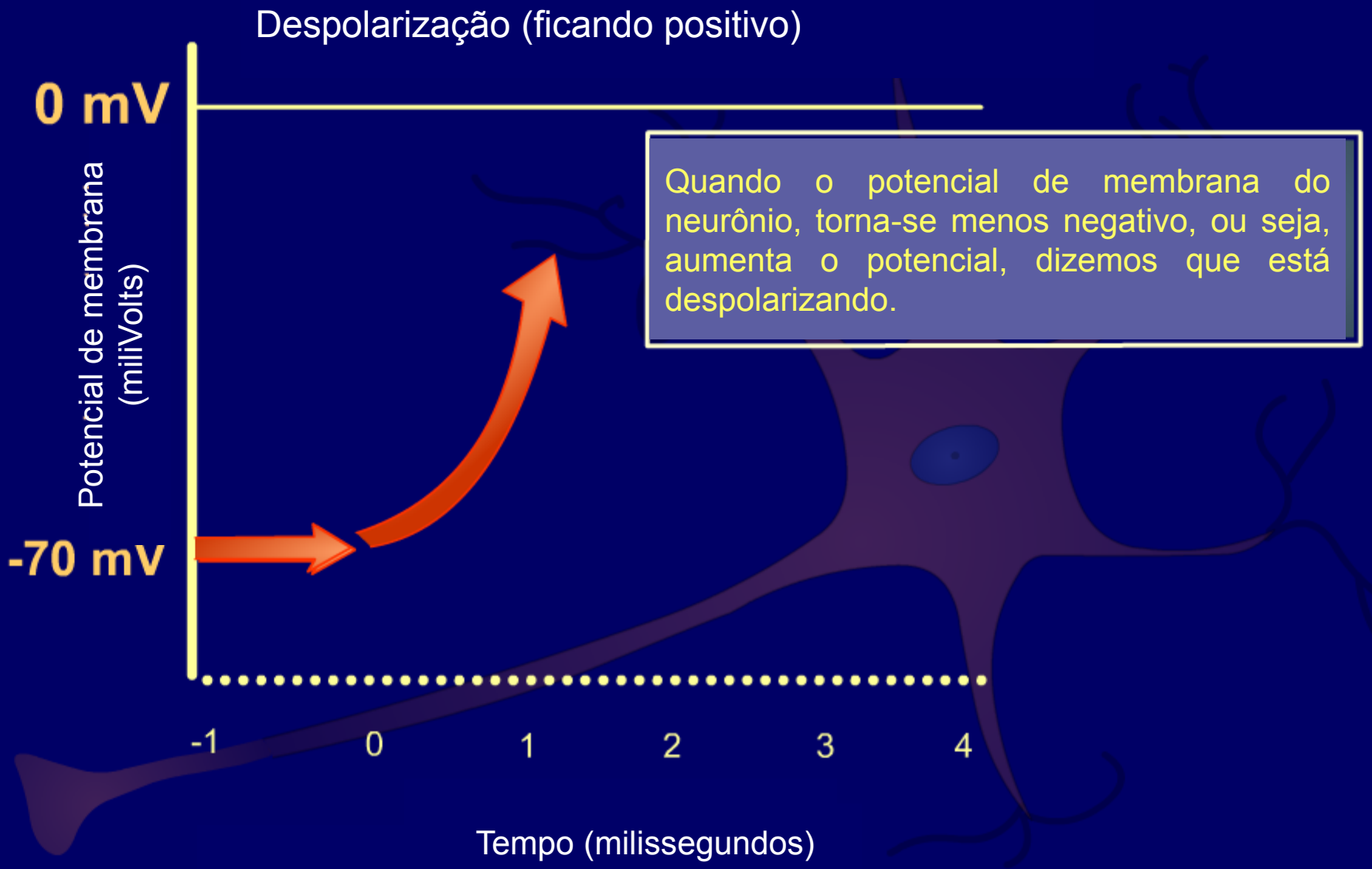
<<rewind
ff >>


O potencial de membrana está no eixo y, medido em miliVolts ou mV. Um miliVolt é a milésima parte de um Volt, ou 10^{-3}V. Por comparação, uma pilha AAA tem 1,5 Volts.
O tempo está no eixo x, medido em milissegundos, ou ms (a milésima parte de um segundo).
0 mV
-70 mV
Potencial de membrana (miliVolts)
-1
0
1
2
3
4
Tempo (milissegundos)

Neurônio no repouso: -70 mV

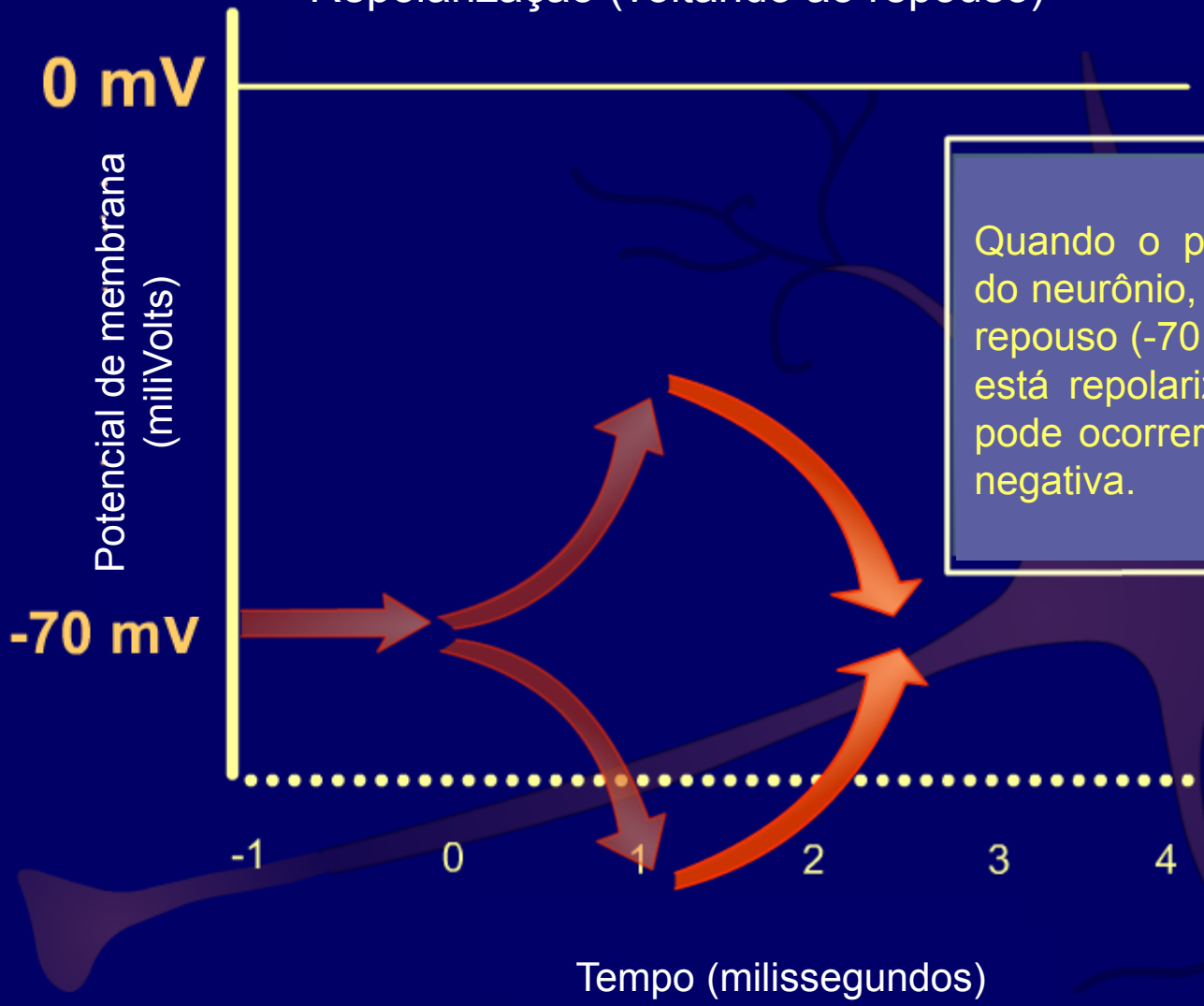


Quando um neurônio está em repouso, ou seja, não disparando um potencial de ação, o potencial de membrana é -70 miliVolts (-70 mV).

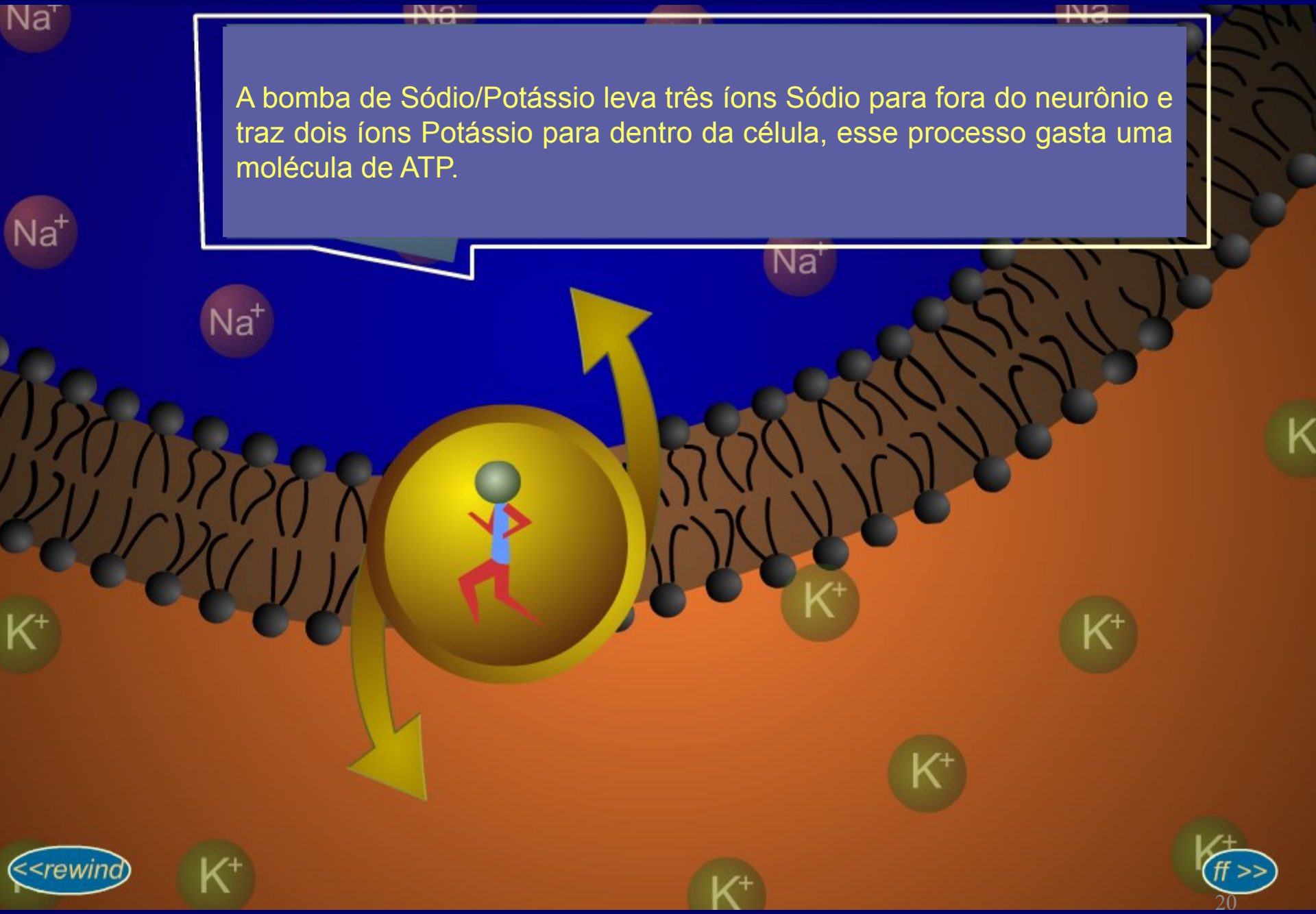


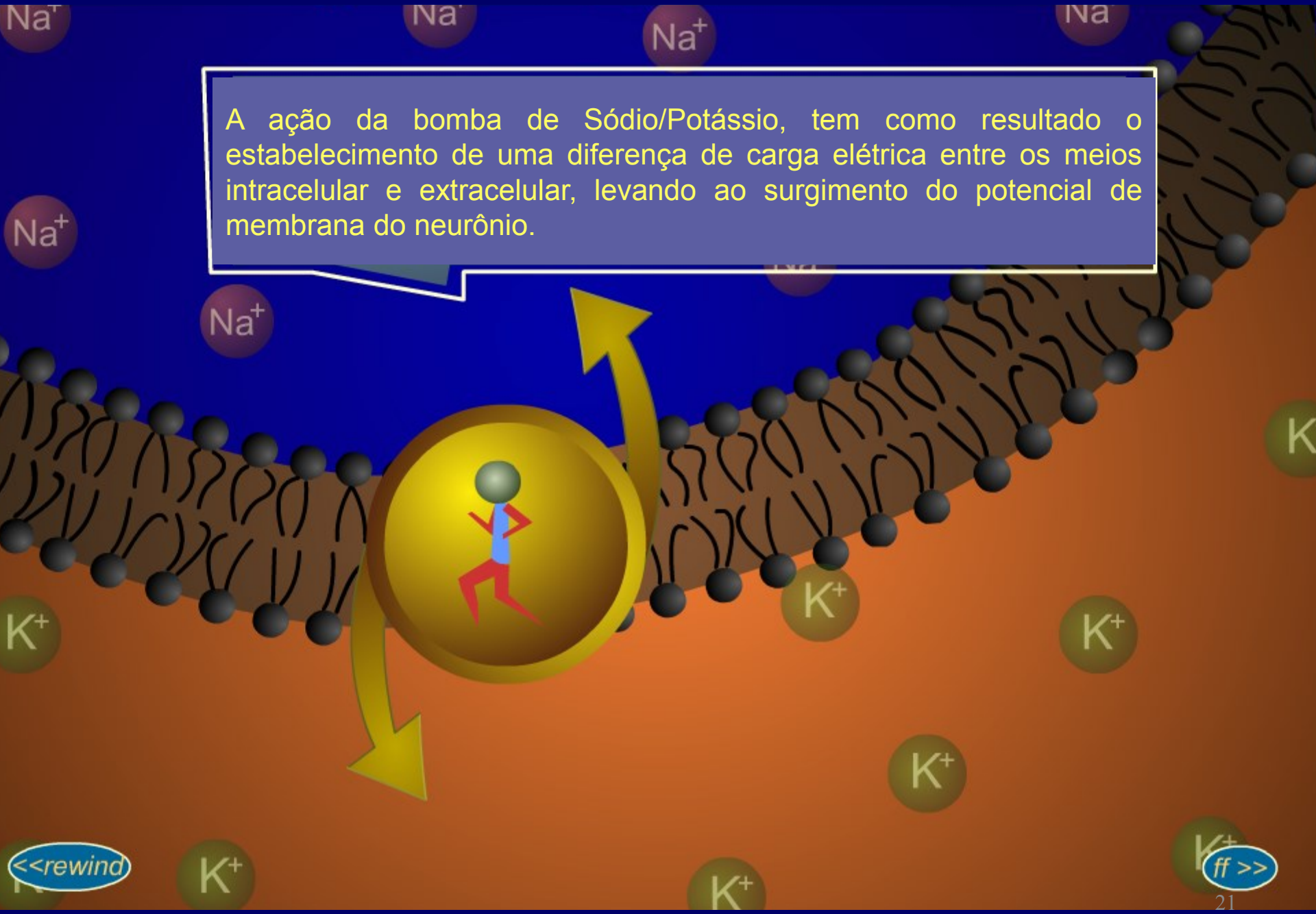
Quando o potencial de membrana do neurônio, torna-se menos negativo, ou seja, aumenta o potencial, dizemos que está despolarizando.

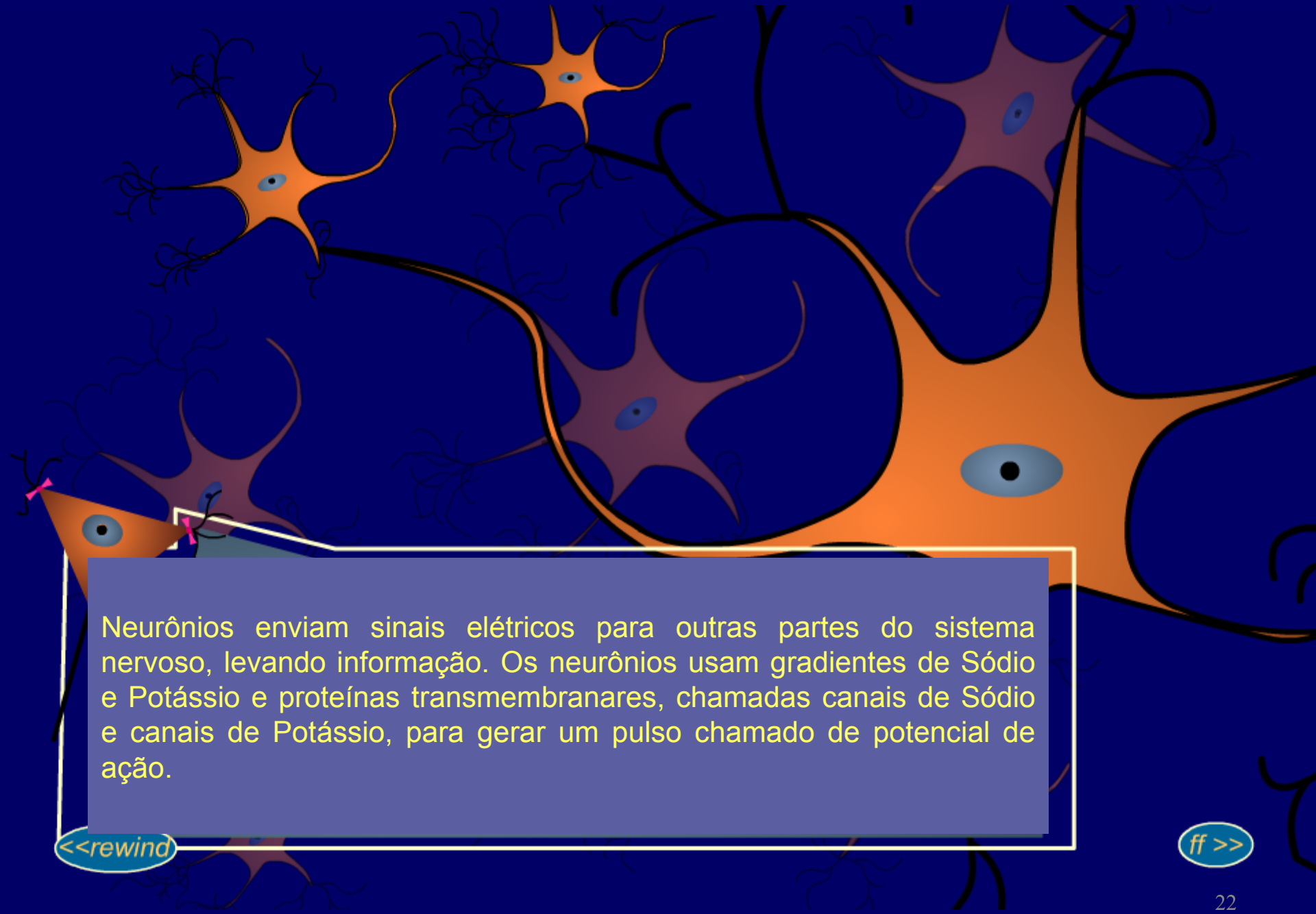
Repolarização (voltando ao repouso)



Quando o potencial de membrana do neurônio, retorna ao potencial de repouso (-70 mV), dizemos que este está repolarizando. A repolarização pode ocorrer na direção positiva ou negativa.


A bomba de Sódio/Potássio leva três íons Sódio para fora do neurônio e traz dois íons Potássio para dentro da célula, esse processo gasta uma molécula de ATP.
Na+
K+
<<rewind
ff >>

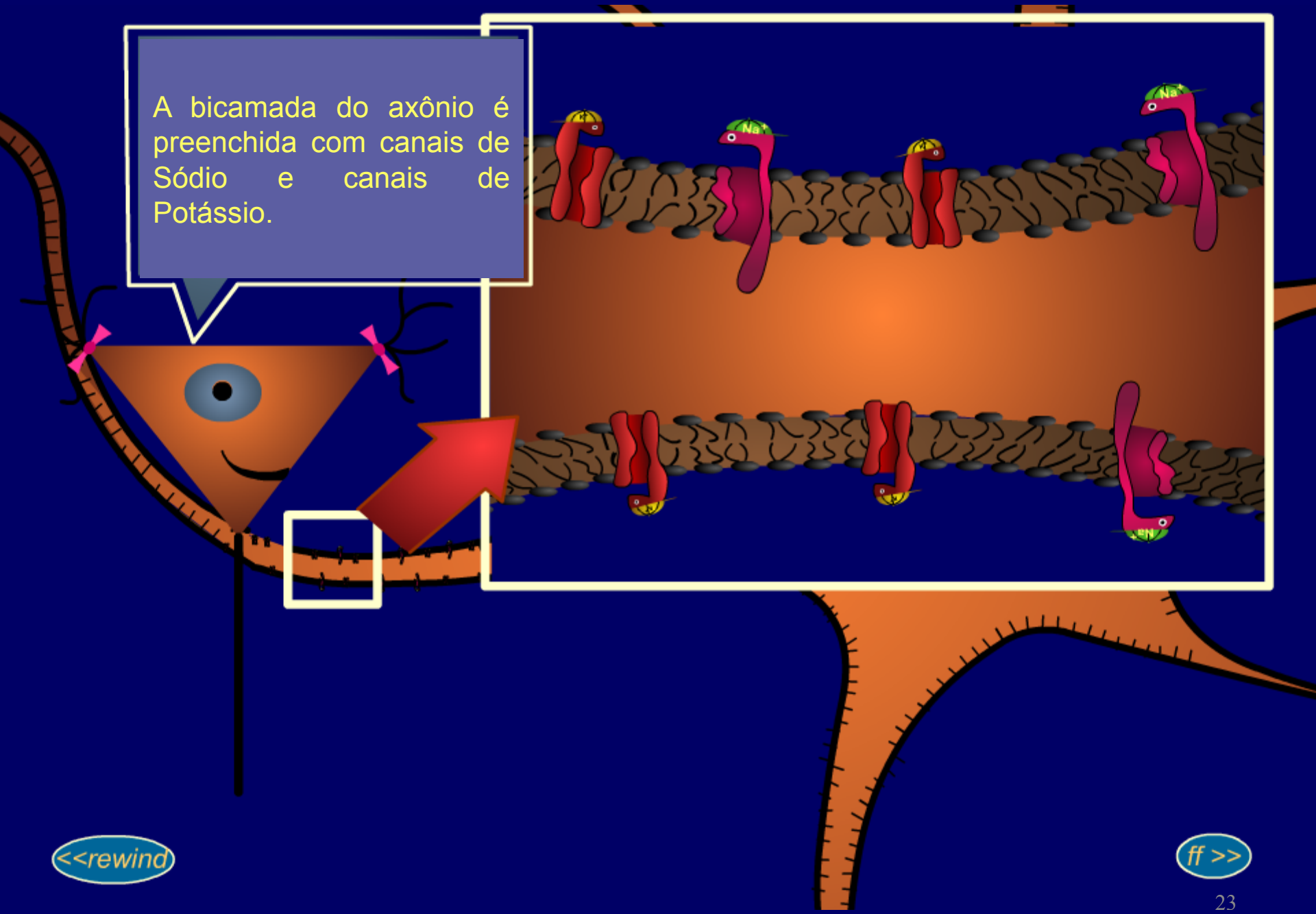

A ação da bomba de Sódio/Potássio, tem como resultado o estabelecimento de uma diferença de carga elétrica entre os meios intracelular e extracelular, levando ao surgimento do potencial de membrana do neurônio.
Na+
K+
<<rewind
ff >>

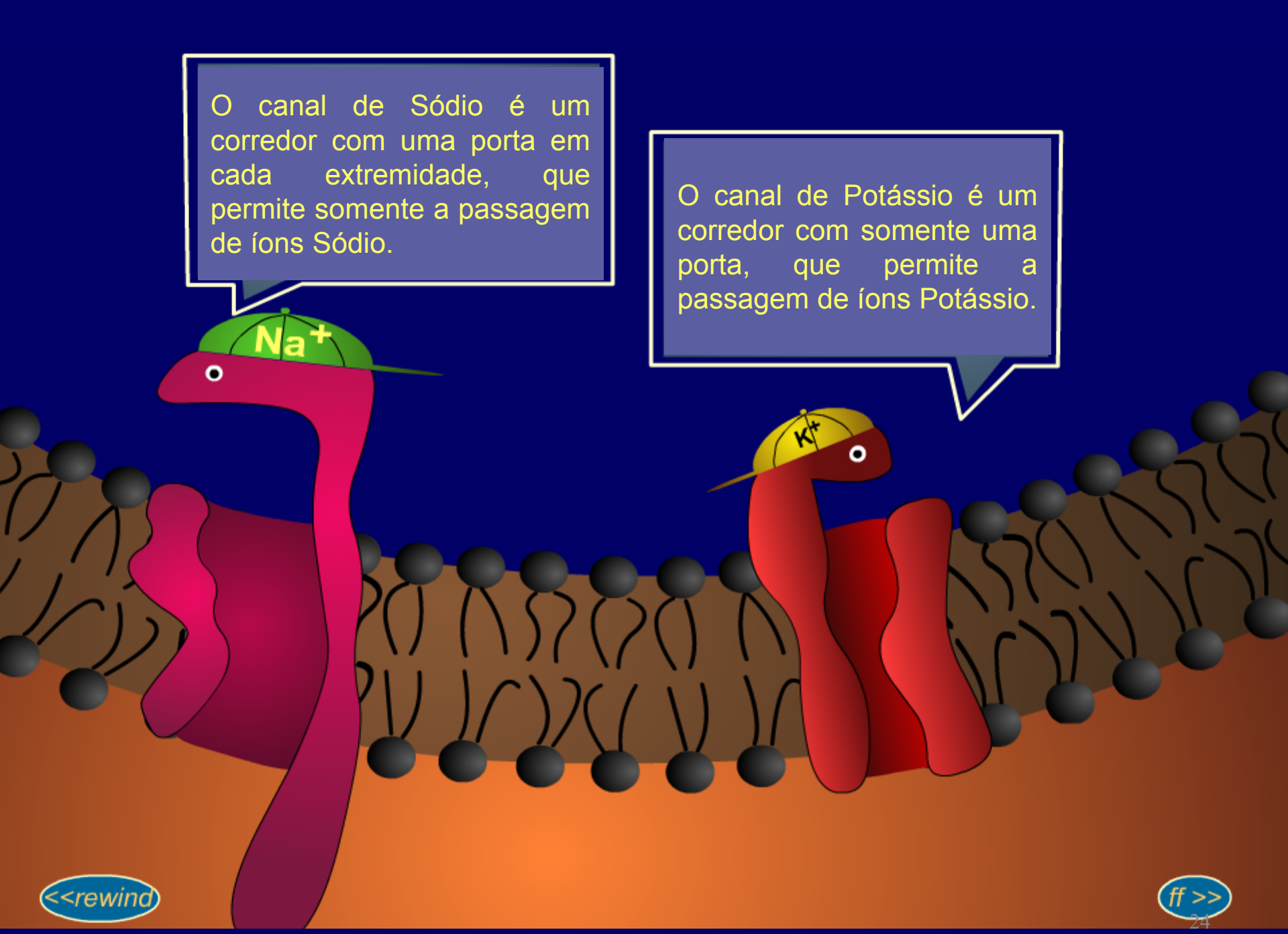


Neurônios enviam sinais elétricos para outras partes do sistema nervoso, levando informação. Os neurônios usam gradientes de Sódio e Potássio e proteínas transmembranares, chamadas canais de Sódio e canais de Potássio, para gerar um pulso chamado de potencial de ação.

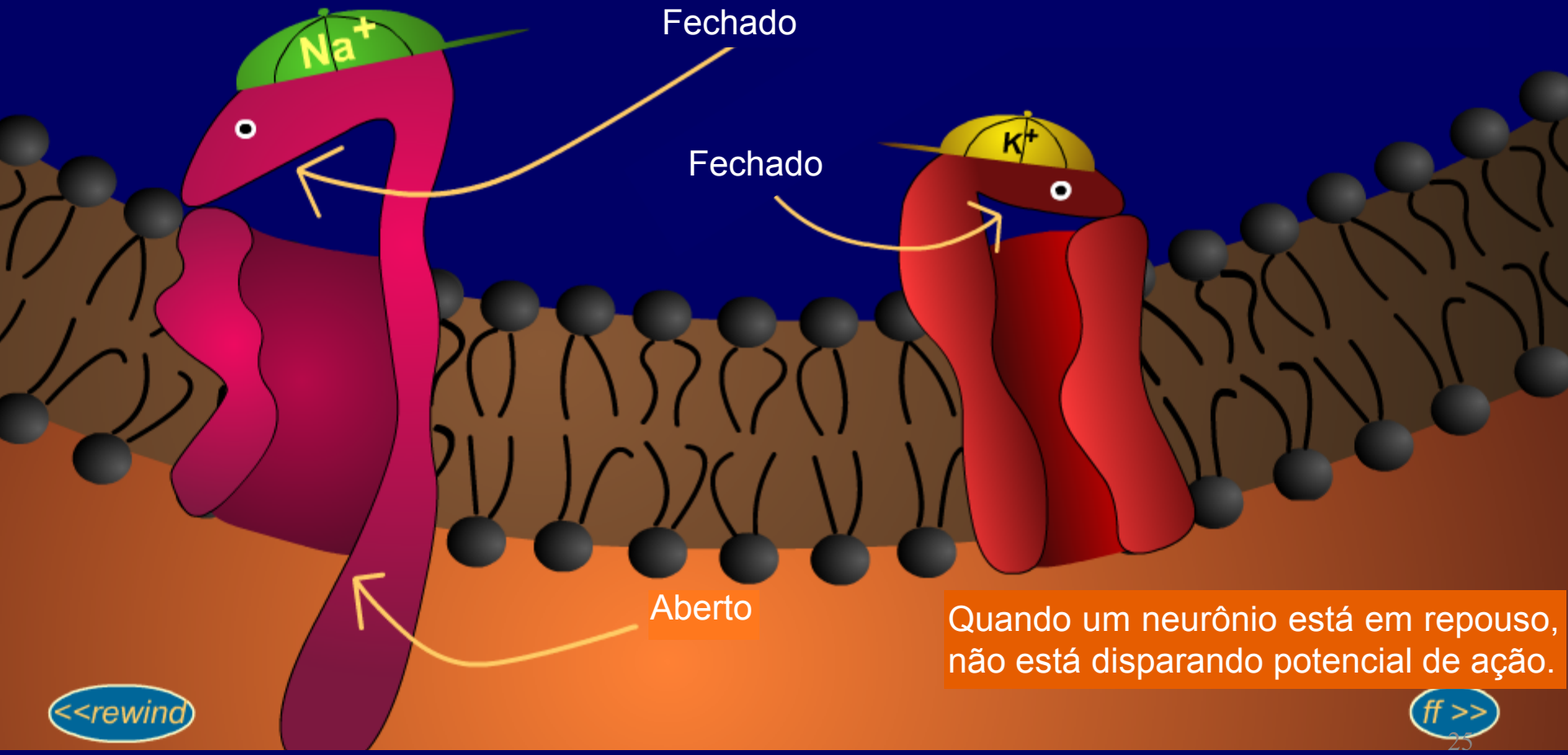
<<rewind

ff >>


A bicamada do axônio é preenchida com canais de Sódio e canais de Potássio.
Na+
K+
Na+
K+
Na+
K+

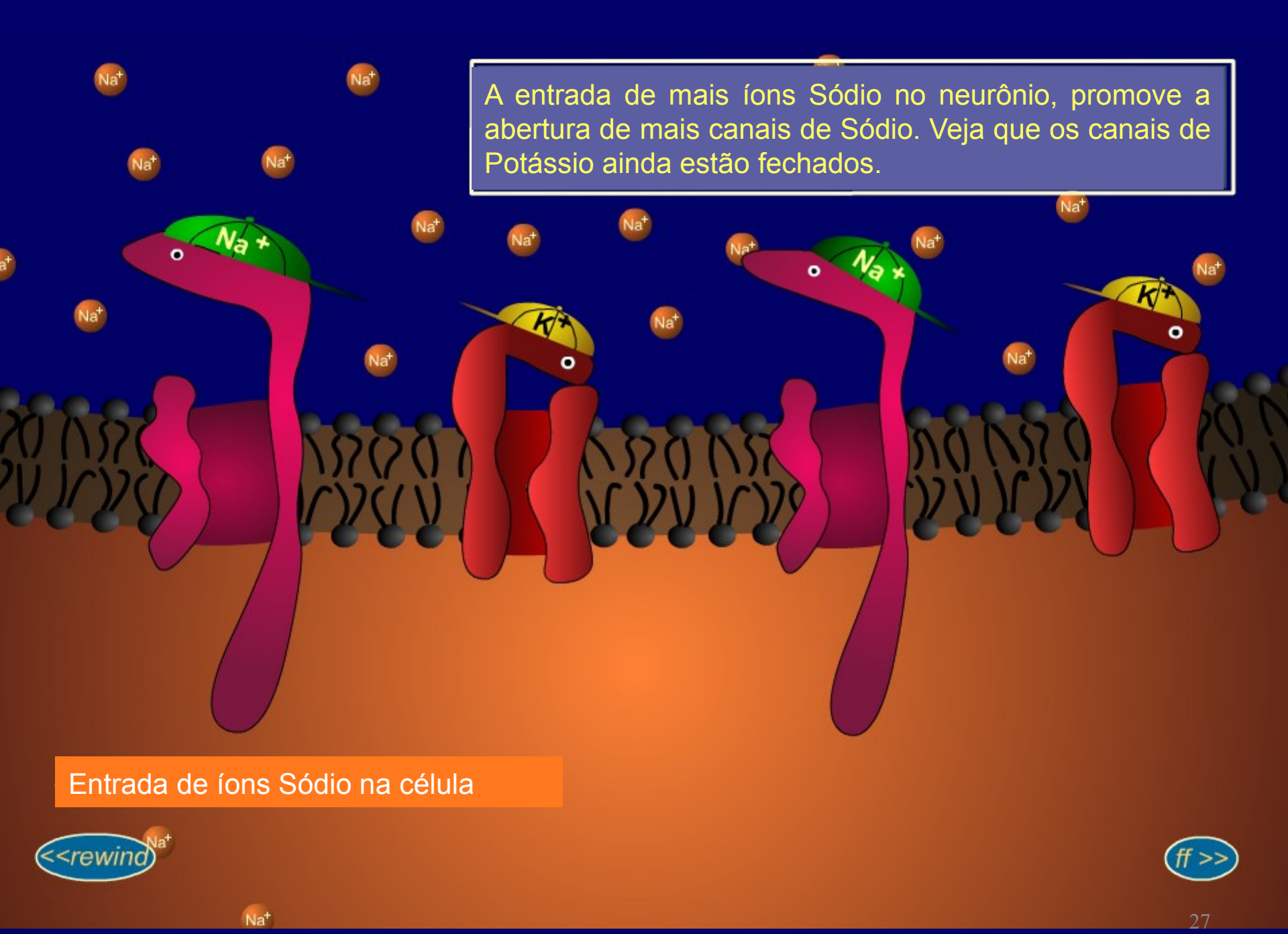

O canal de Sódio é um corredor com uma porta em cada extremidade, que permite somente a passagem de íons Sódio.
O canal de Potássio é um corredor com somente uma porta, que permite a passagem de íons Potássio.
Na+
K+
<<rewind
ff >>

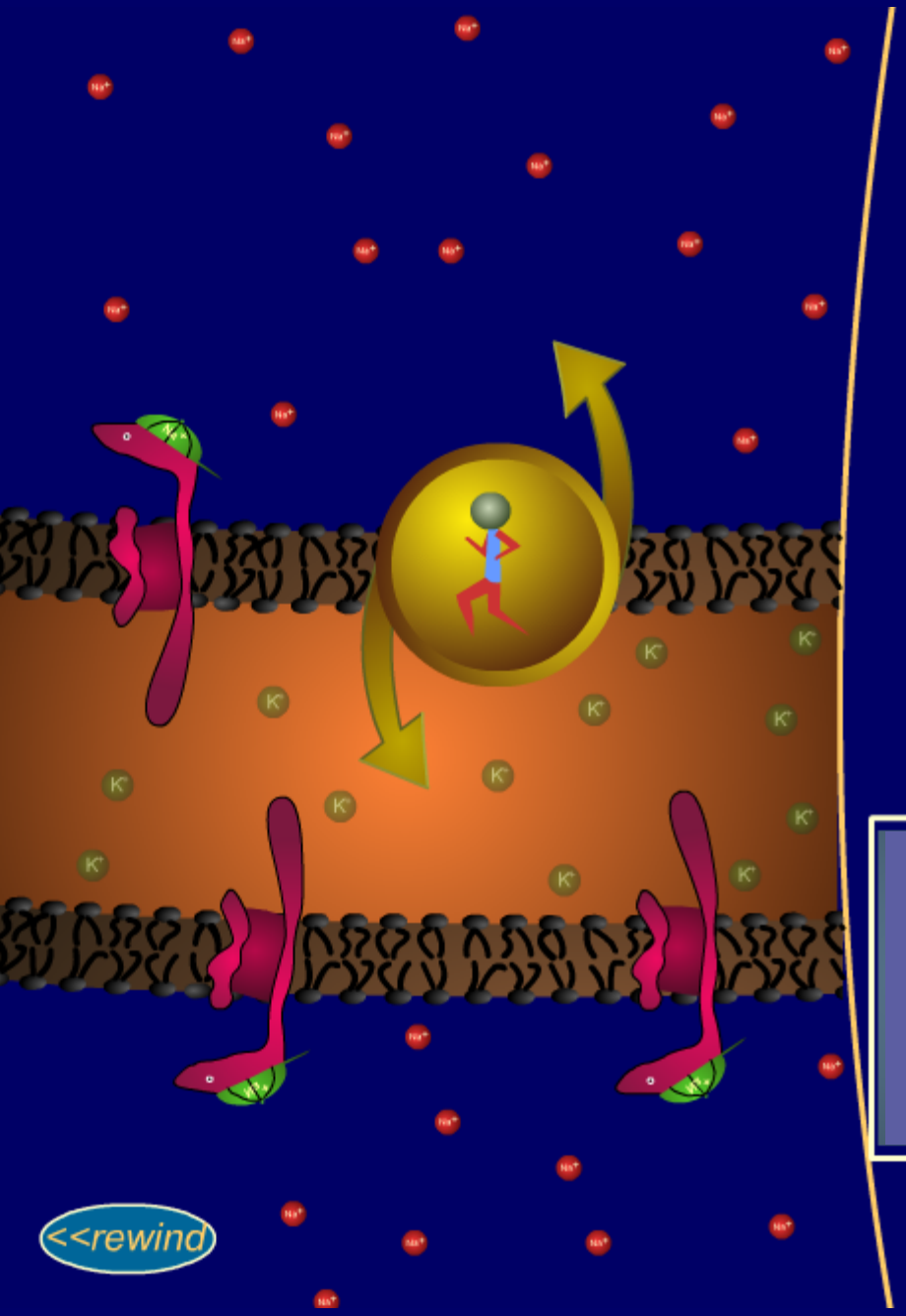
Quando o neurônio está em repouso, o portão de ativação (portão externo) do canal de Sódio está fechado e o portão de inativação (portão interno) aberto. Na situação de repouso, o portão do canal de Potássio está fechado.

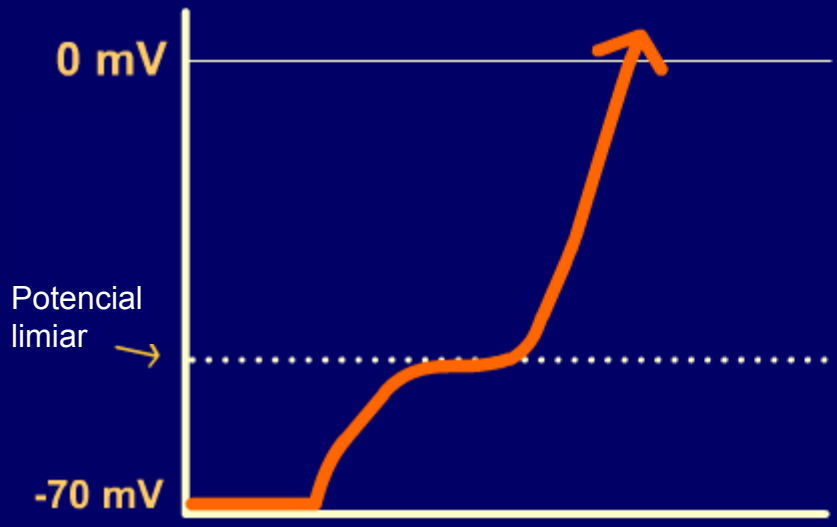


Quando um neurônio está em repouso, não está disparando potencial de ação.

Entrada de íons Sódio na célula


A entrada de mais íons Sódio no neurônio, promove a abertura de mais canais de Sódio. Veja que os canais de Potássio ainda estão fechados.
Na+
K+
Entrada de íons Sódio na célula
<<rewind
ff >>

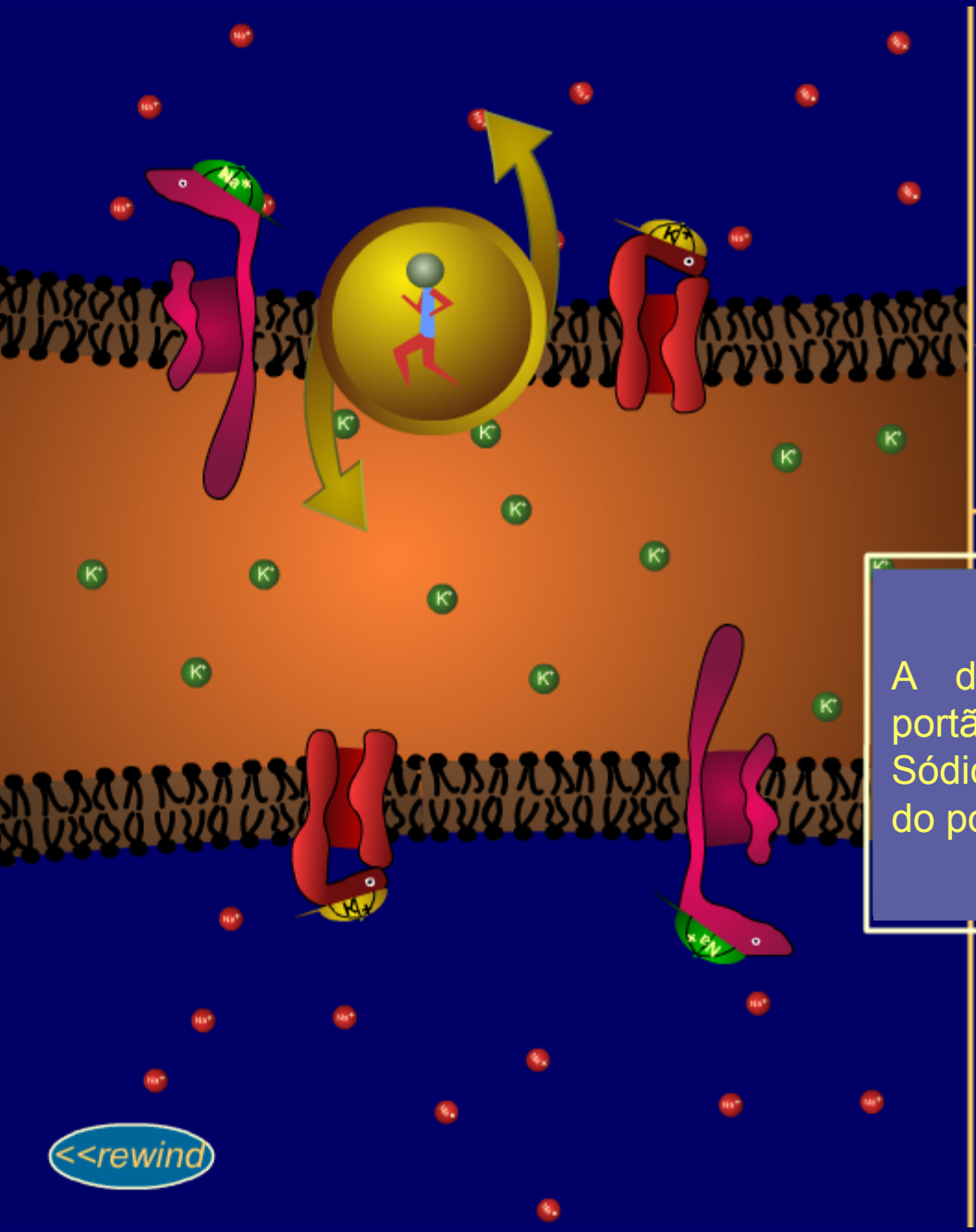


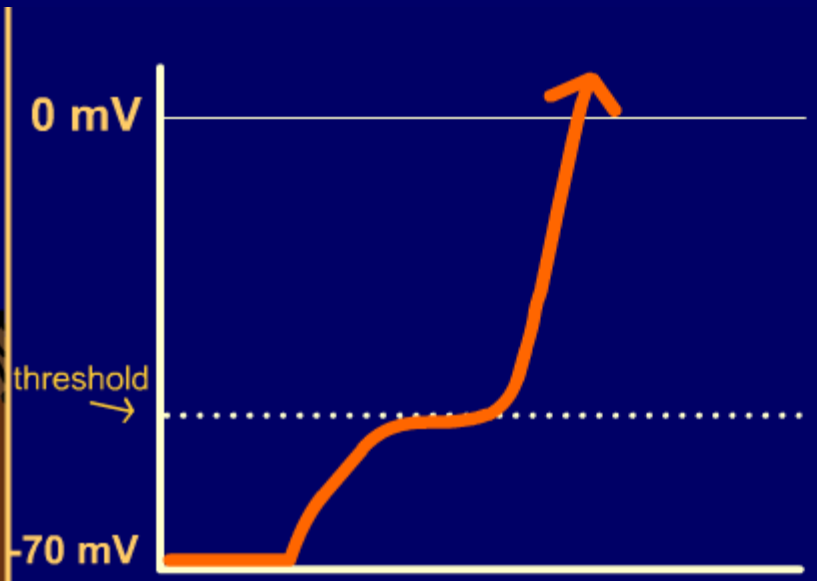


O potencial de membrana torna-se mais positivo com a entrada de íons Sódio, chegando a um valor onde a abertura de canais de Sódio não pode ser interrompida. Este potencial é chamado “potencial limiar”.

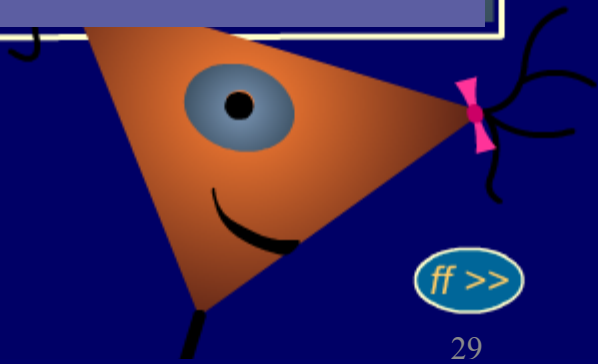
<<rewind

ff >>



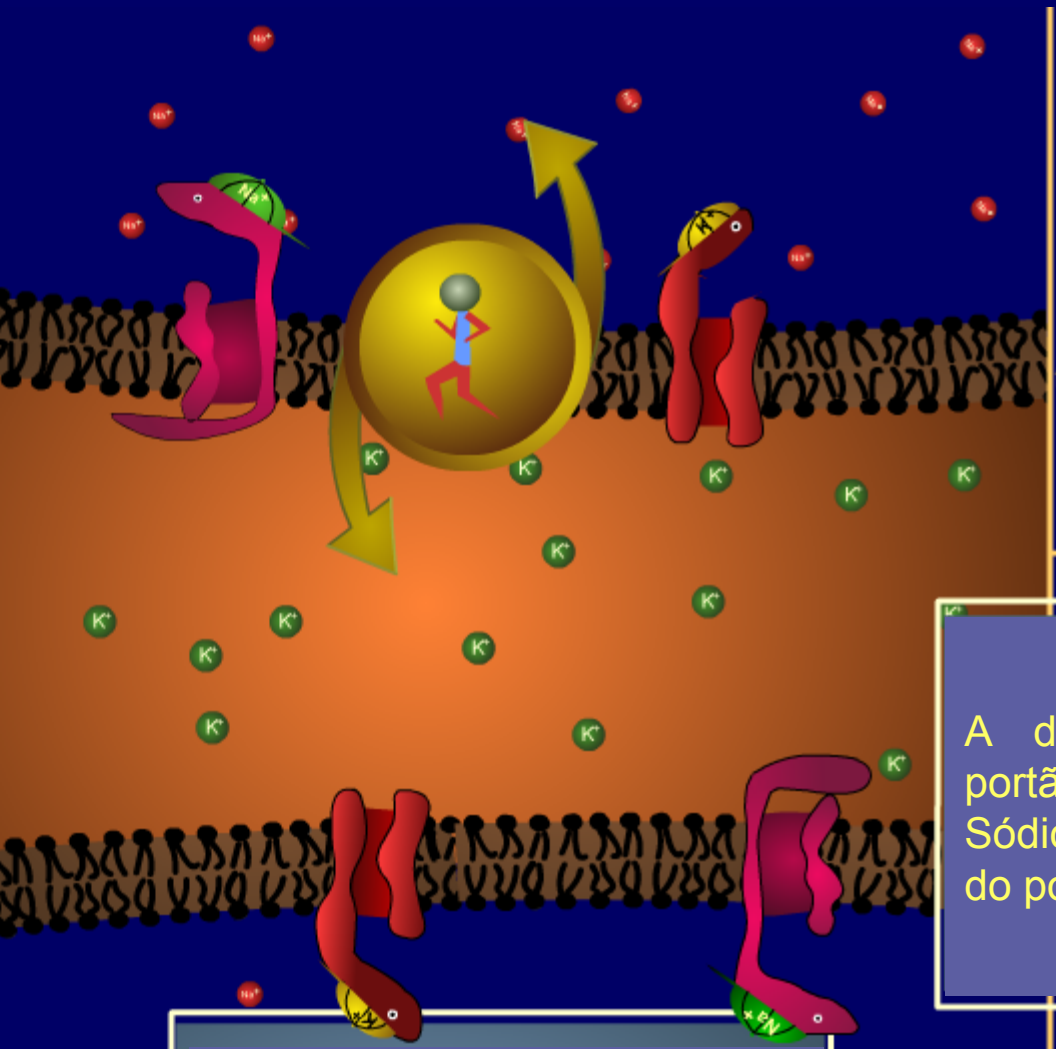


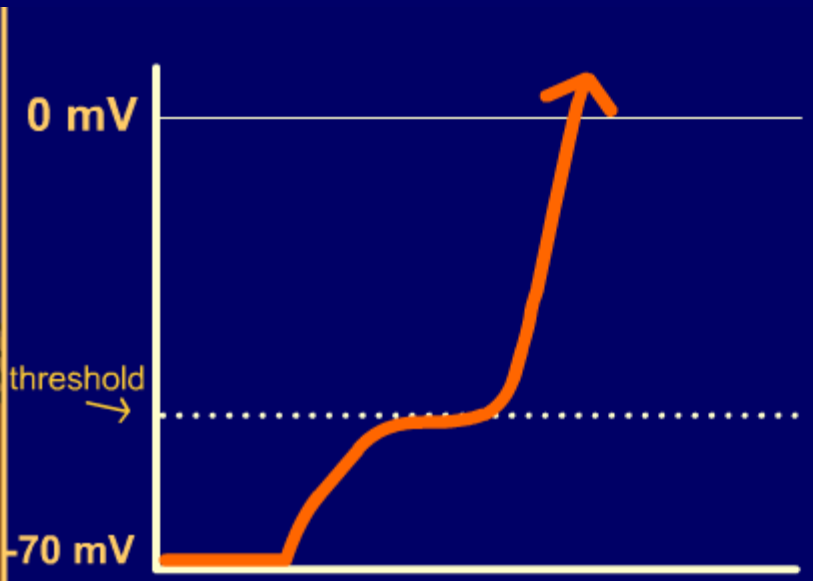
A despolarização lentamente fecha o portão de inativação (interno) do canal de Sódio, promovendo, também, a abertura do portão do canal de Potássio.



<<rewind

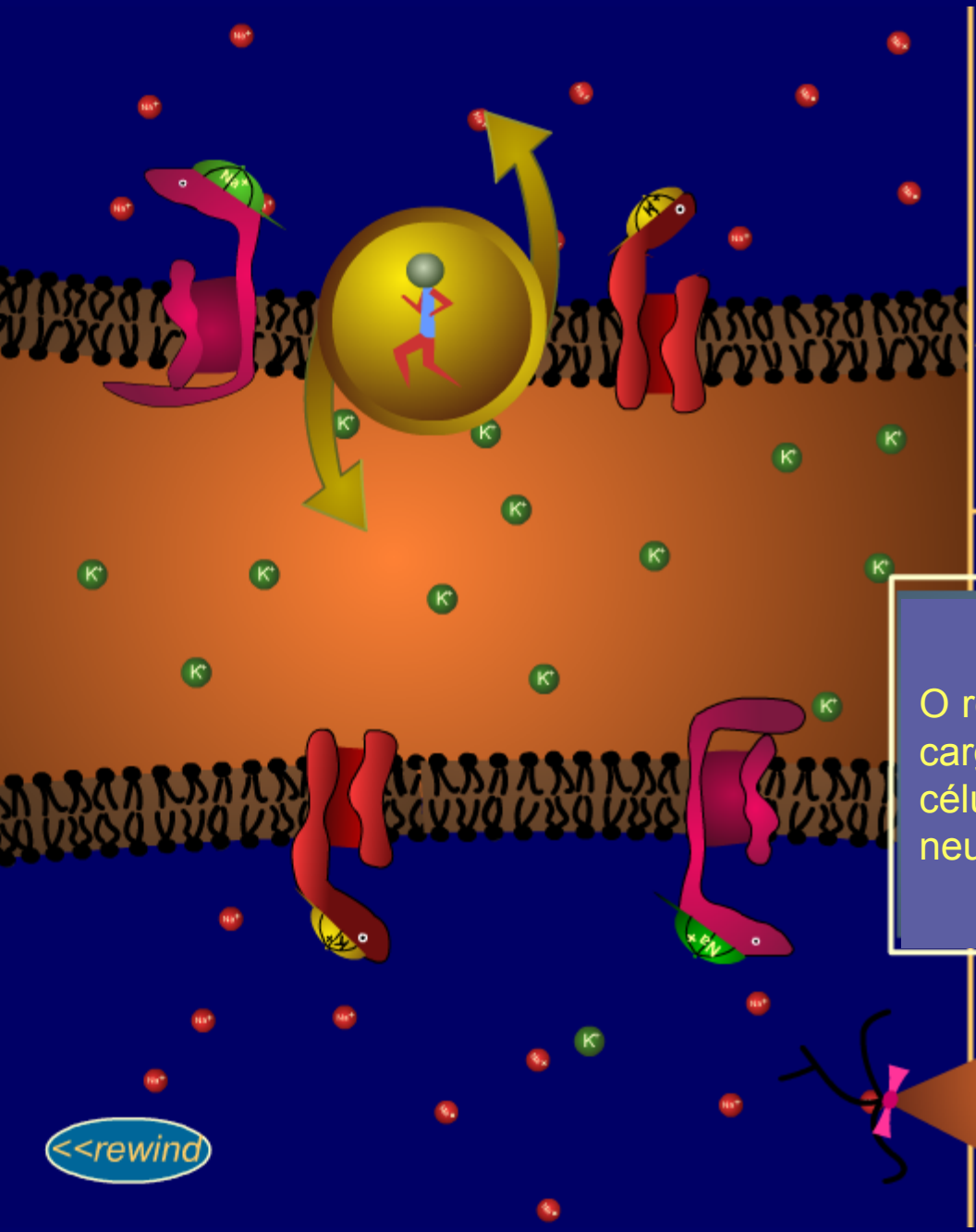
ff >>

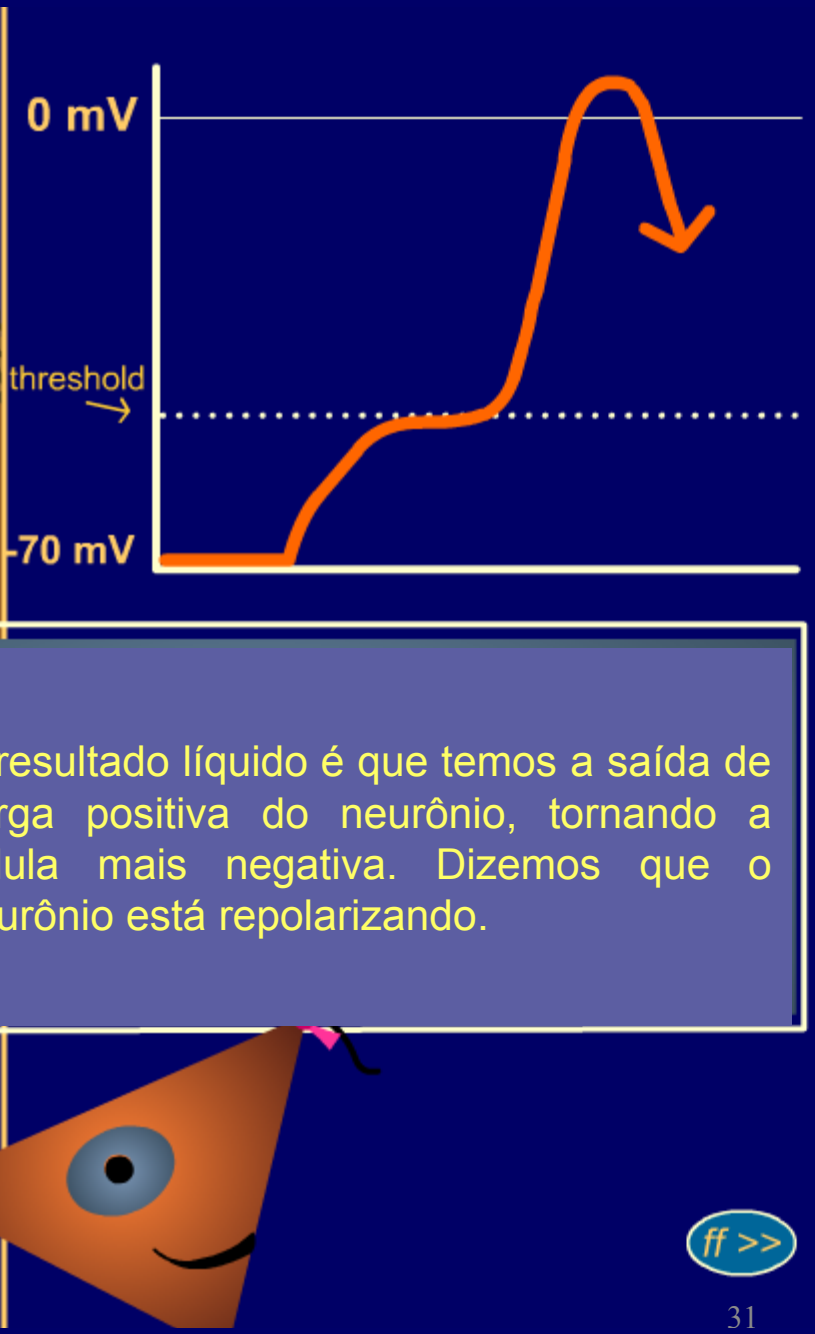




A despolarização lentamente fecha o portão de inativação (interno) do canal de Sódio, promovendo, também, a abertura do portão do canal de Potássio.

Agora temos a saída do íon Potássio, diminuindo o gradiente desse íon através da membrana.

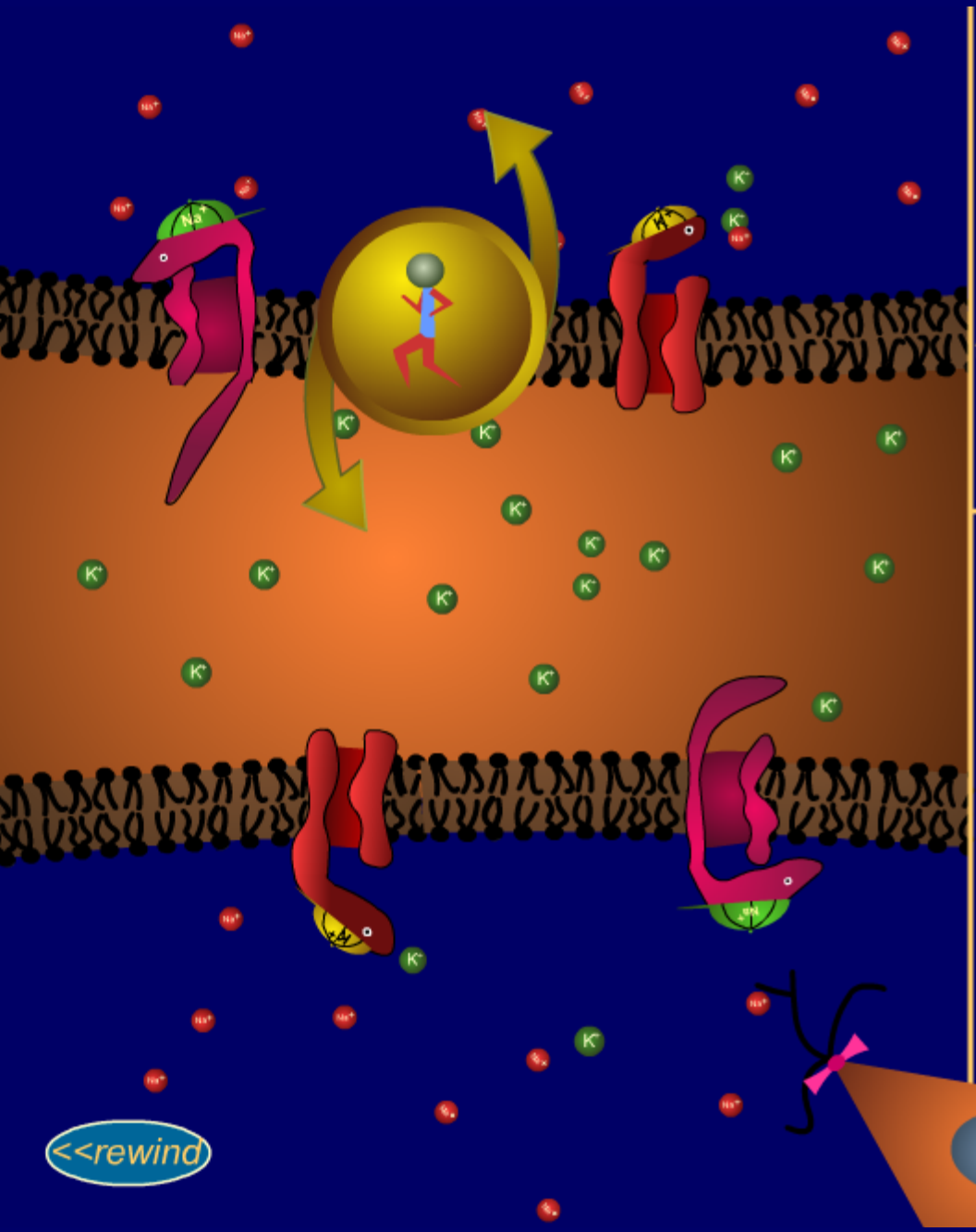


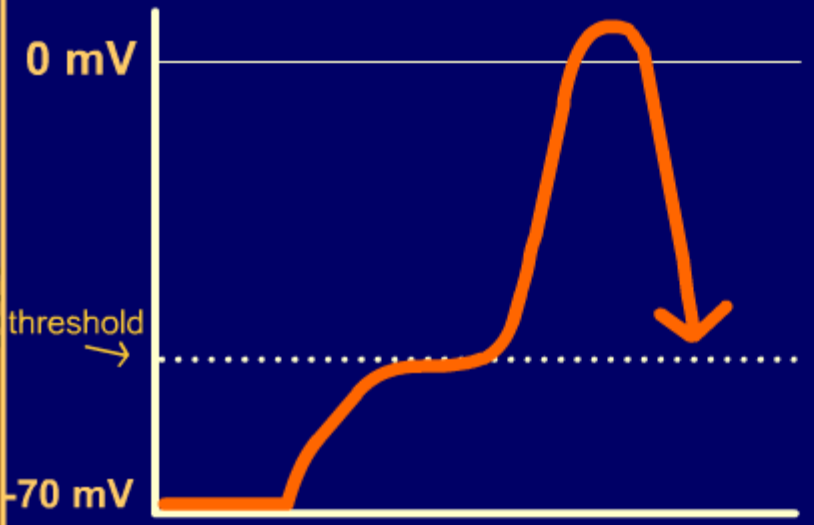


O resultado líquido é que temos a saída de carga positiva do neurônio, tornando a célula mais negativa. Dizemos que o neurônio está repolarizando.

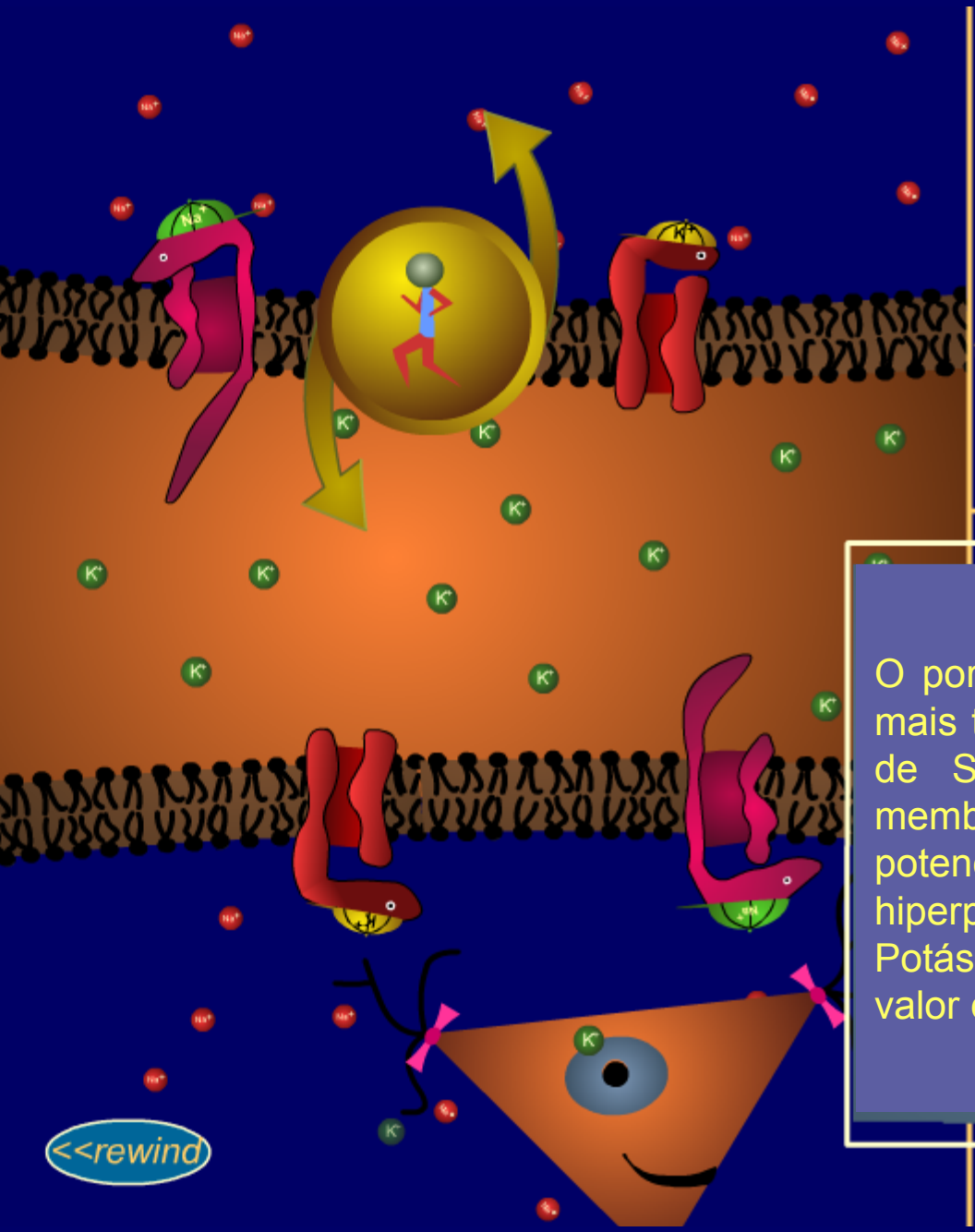
<<rewind

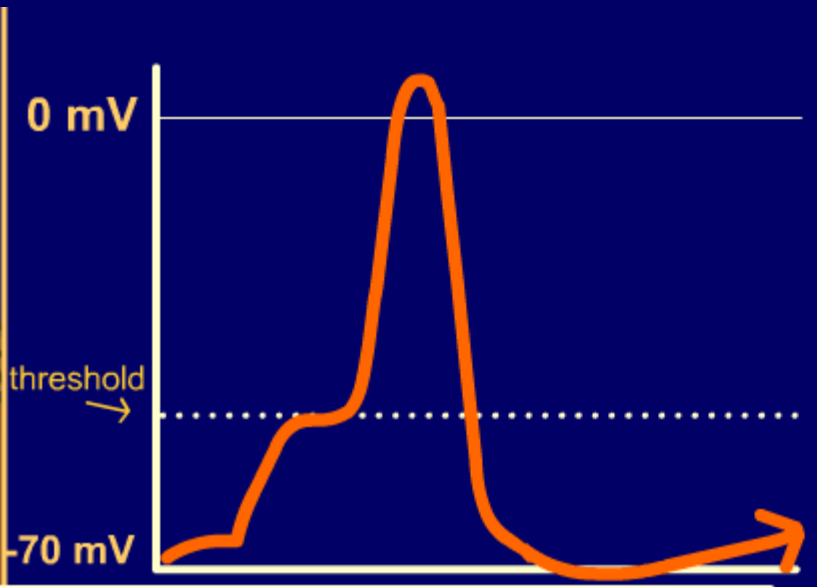
ff >>





Conforme o potencial de membrana repolariza (torna-se mais negativo), o canal de Potássio lentamente fecha-se. Concomitantemente, o portão de ativação do canal de Sódio rapidamente fecha-se, enquanto o portão de inativação lentamente se abre.



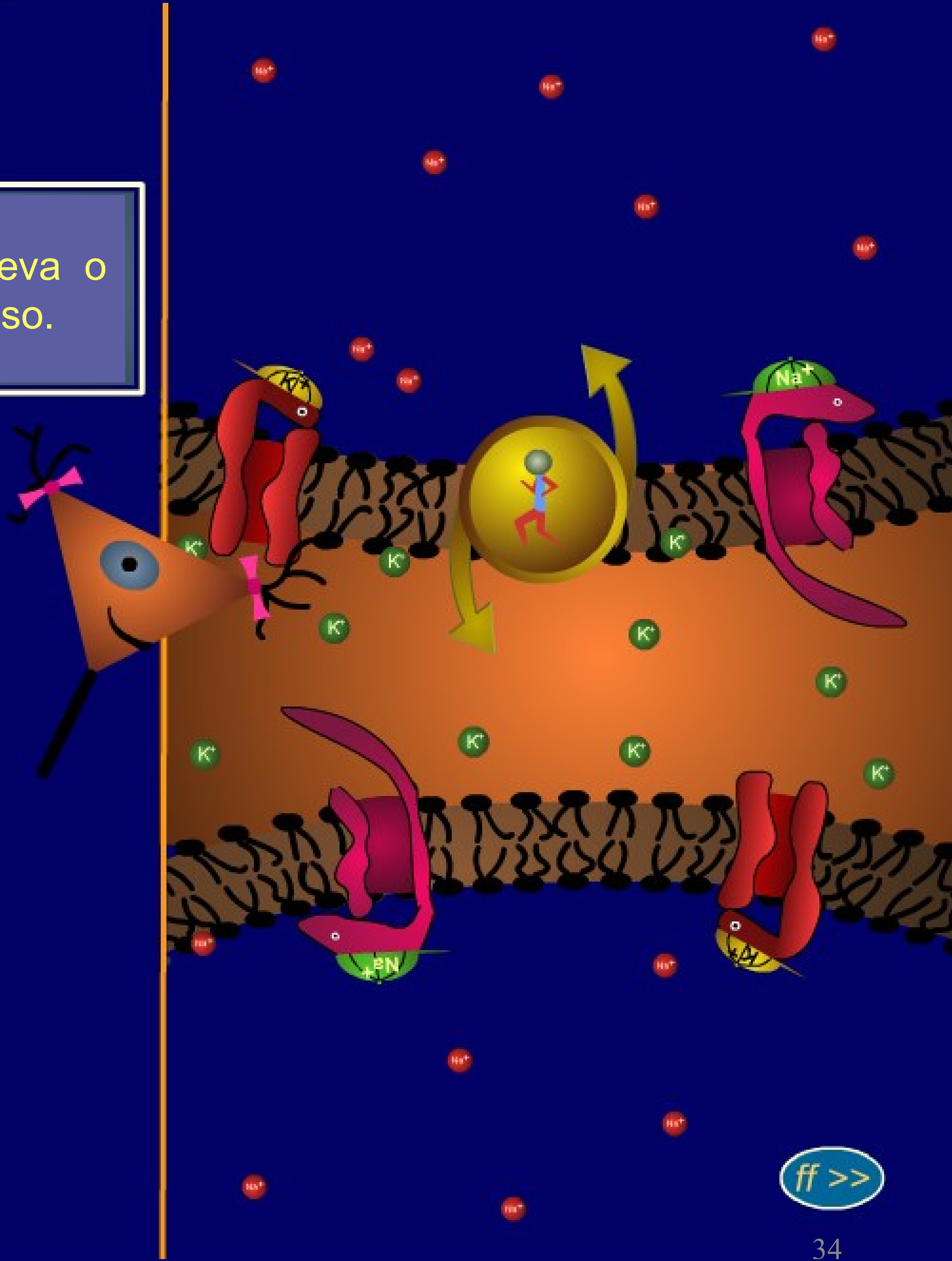


O portão do canal de Potássio permanece mais tempo aberto que os portões do canal de Sódio, o que leva o potencial de membrana a valores mais baixos que o potencial de repouso. Uma fase chamada hiperpolarização. Por último, o canal de Potássio fecha-se e o potencial retorna ao valor de repouso.

<<rewind

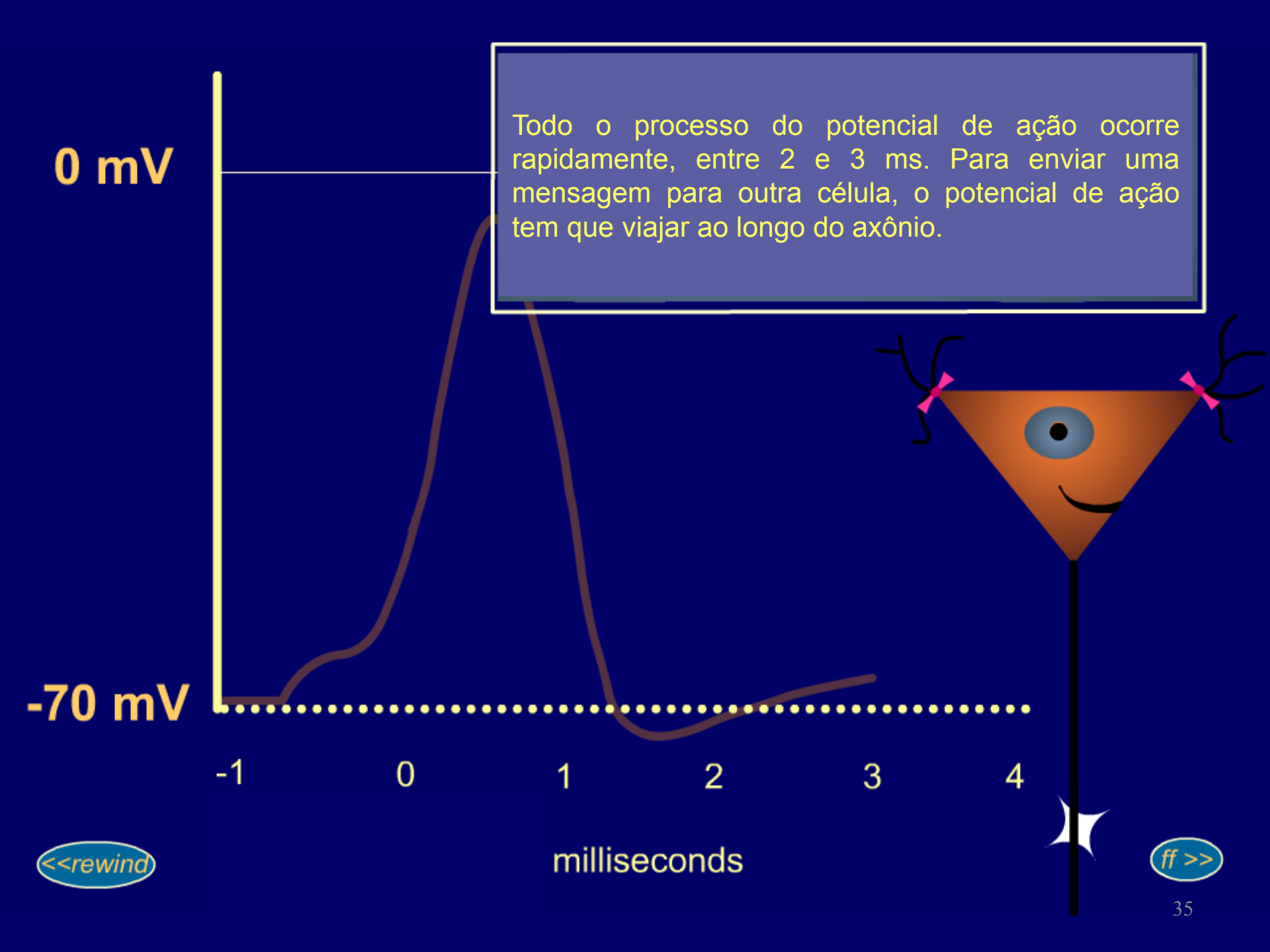
ff >>

A ação de bomba de Sódio/Potássio leva o potencial de membrana de volta ao repouso.



<<rewind

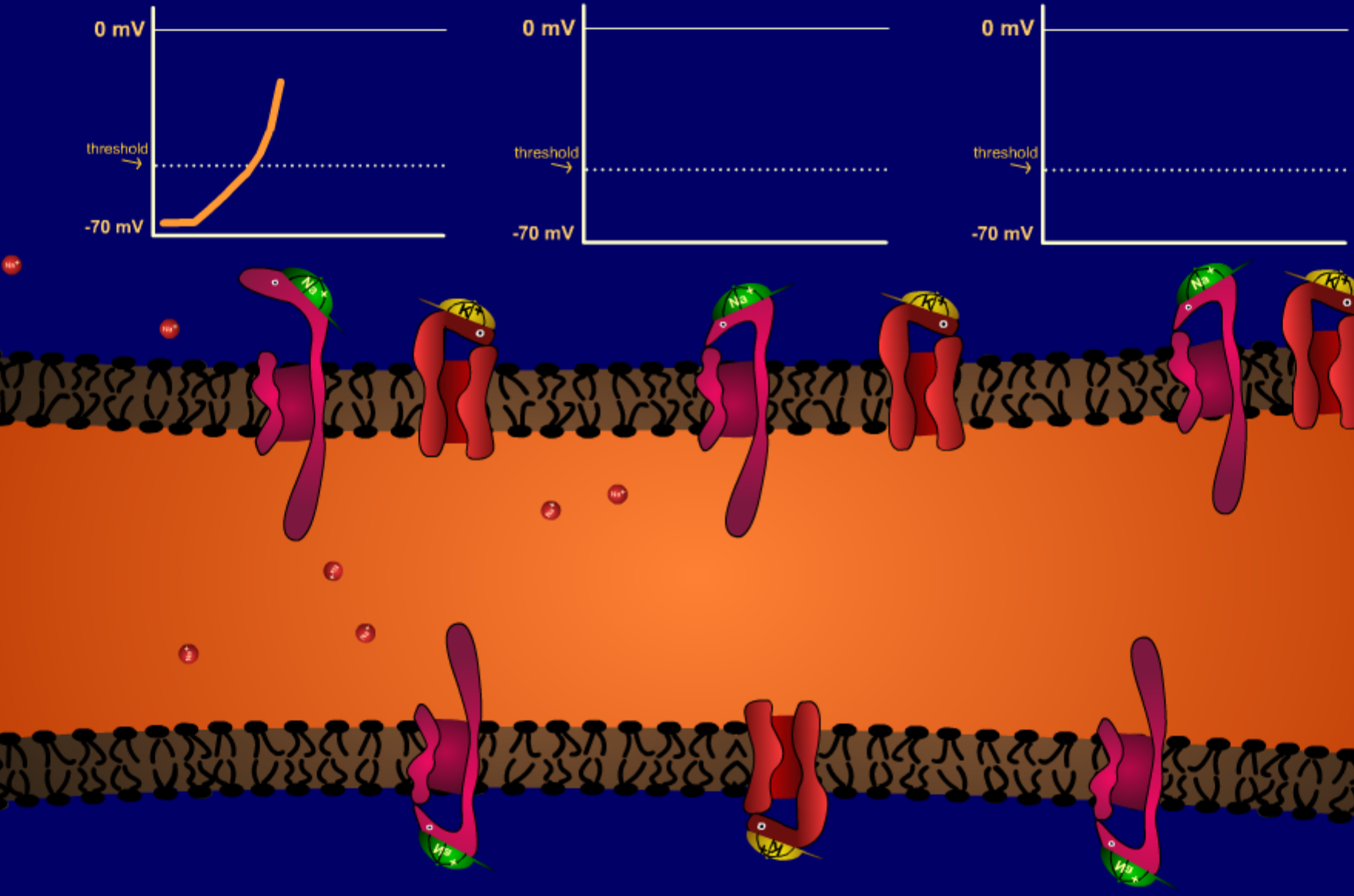
ff >>


0 mV
-70 mV
-1
0
1
2
3
4
milliseconds
Todo o processo do potencial de ação ocorre rapidamente, entre 2 e 3 ms. Para enviar uma mensagem para outra célula, o potencial de ação tem que viajar ao longo do axônio.
<<rewind
ff >>

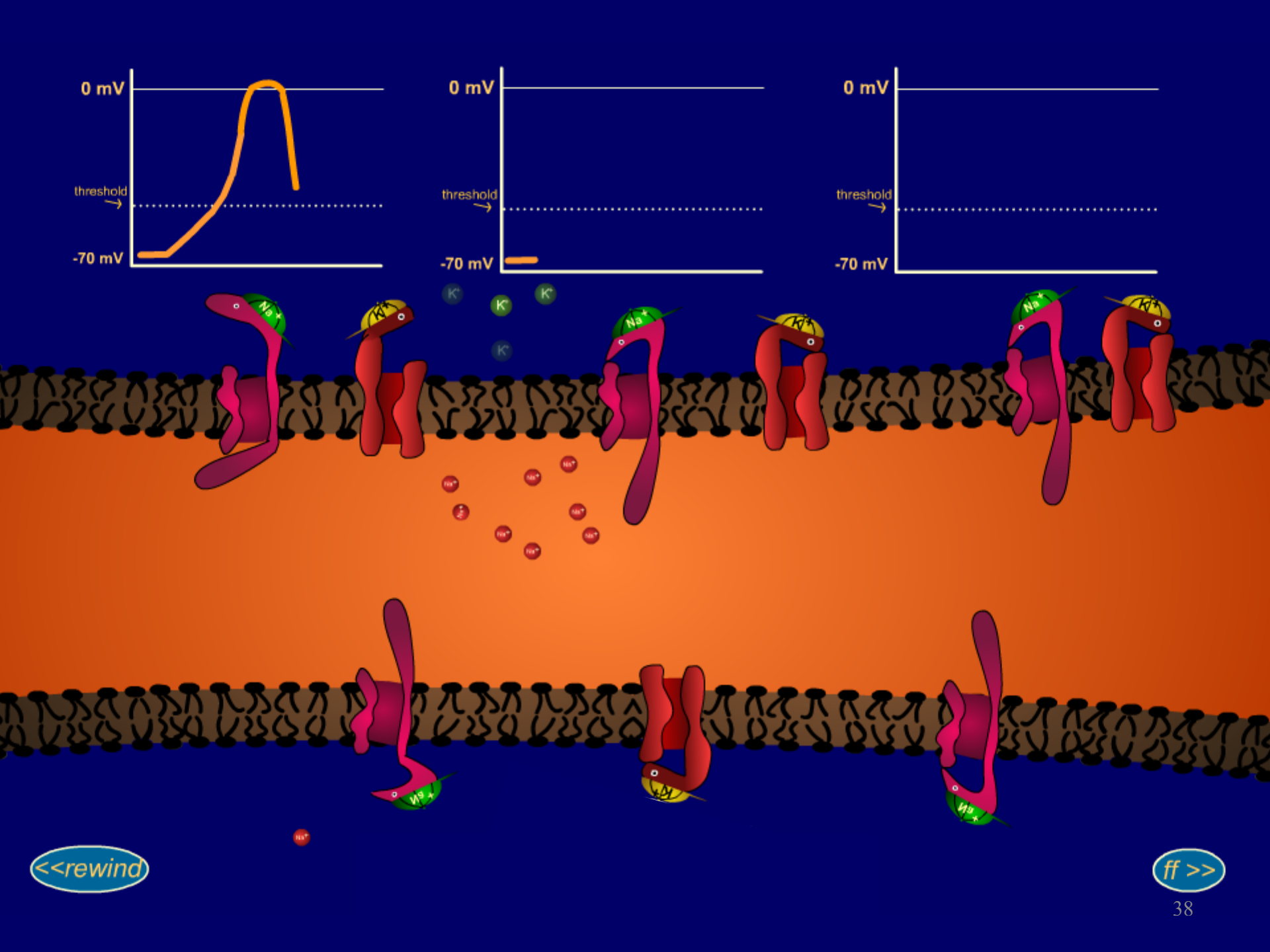
Quando os íons Sódio entram no axônio em uma dada posição, eles se movem por difusão, despolarizando a porção seguinte do axônio. Quando uma quantidade de íons Sódio sobe o potencial de membrana, acima do potencial limiar, um potencial de ação é disparado nesta posição adjacente.

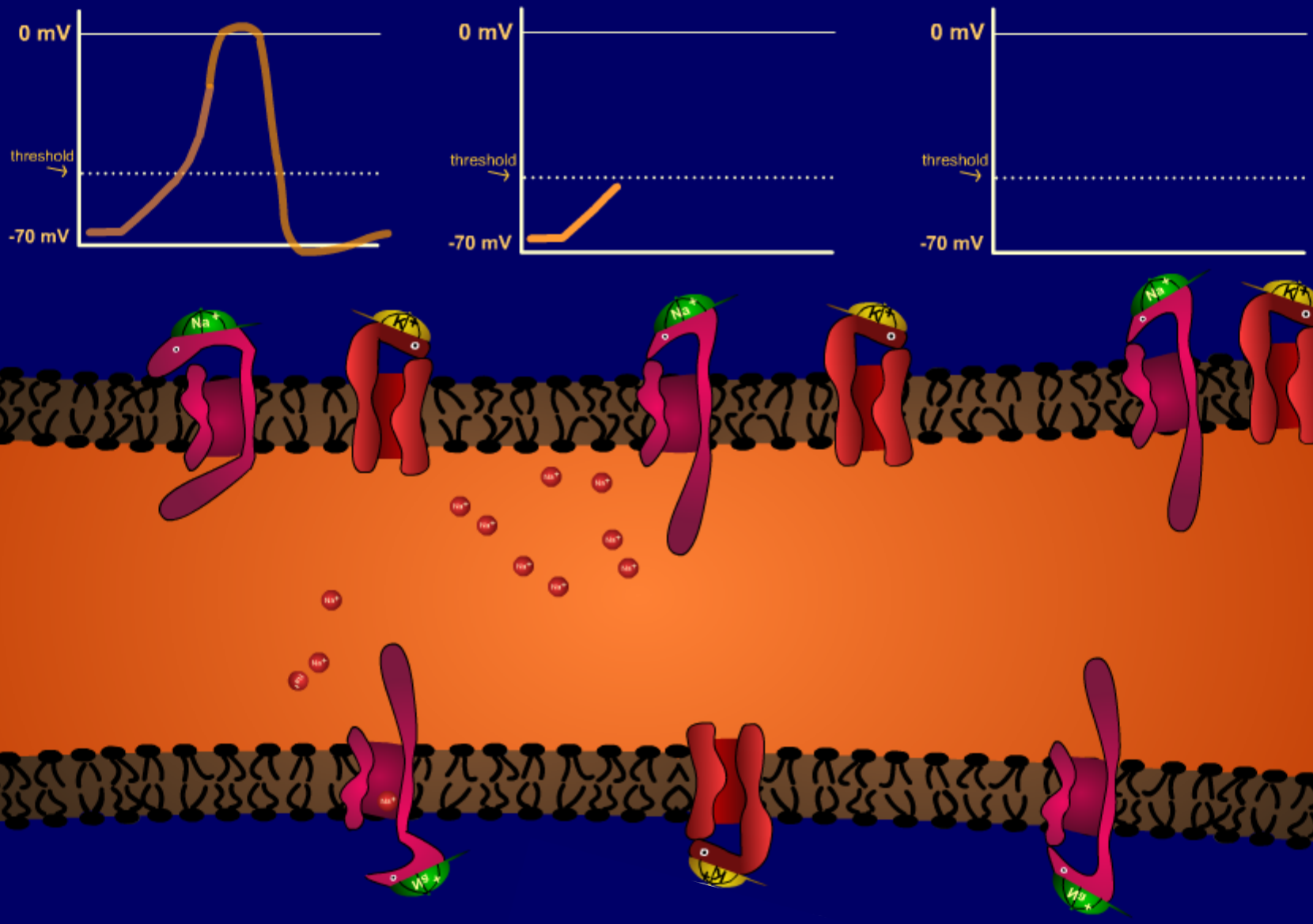
<<rewind

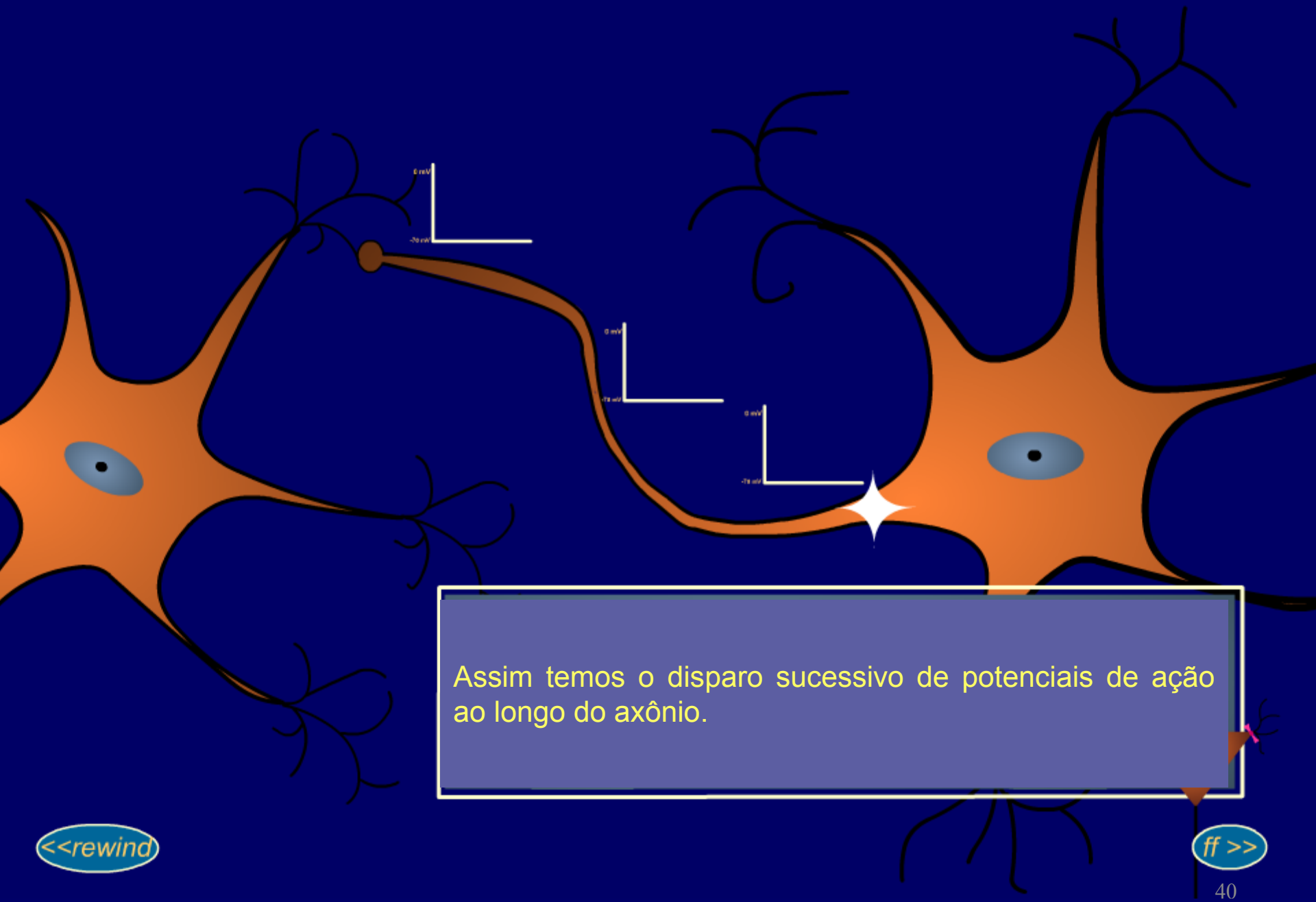
ff >>


0 mV
threshold
-70 mV
0 mV
threshold
-70 mV
0 mV
threshold
-70 mV
Na+
K+

<<rewind
ff >>


0 mV
threshold
-70 mV
0 mV
threshold
-70 mV
0 mV
threshold
-70 mV
<<rewind
ff >>


0 mV
threshold
-70 mV
0 mV
threshold
-70 mV
0 mV
threshold
-70 mV
Na+
K+

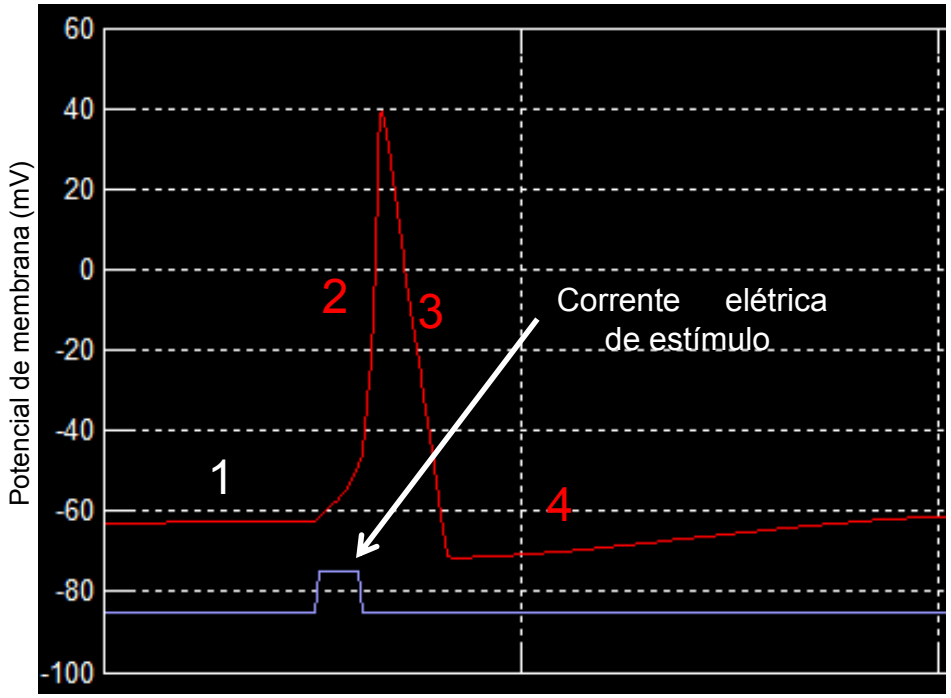


Assim temos o disparo sucessivo de potenciais de ação ao longo do axônio.

<<rewind

ff >>

Quando o neurônio passa para o estado de potencial de ação, temos um aumento do potencial de membrana, além do potencial limiar. Tal aumento leva o neurônio a uma situação onde há influxo de Sódio, entram em ação dois outros canais transmembranares, os canais de Sódio e Potássio, ambos dependentes do potencial elétrico da membrana. Aqui cabe uma pequena observação. Na linguagem física não usamos o termo "voltagem" para indicar potencial elétrico, contudo, a grande maioria dos textos de fisiologia em português, quando referem-se aos canais citados, usam a denominação "dependentes de voltagem". No presente texto usaremos os termos "canais dependentes de voltagem", para mantermos os termos usados na área de fisiologia.

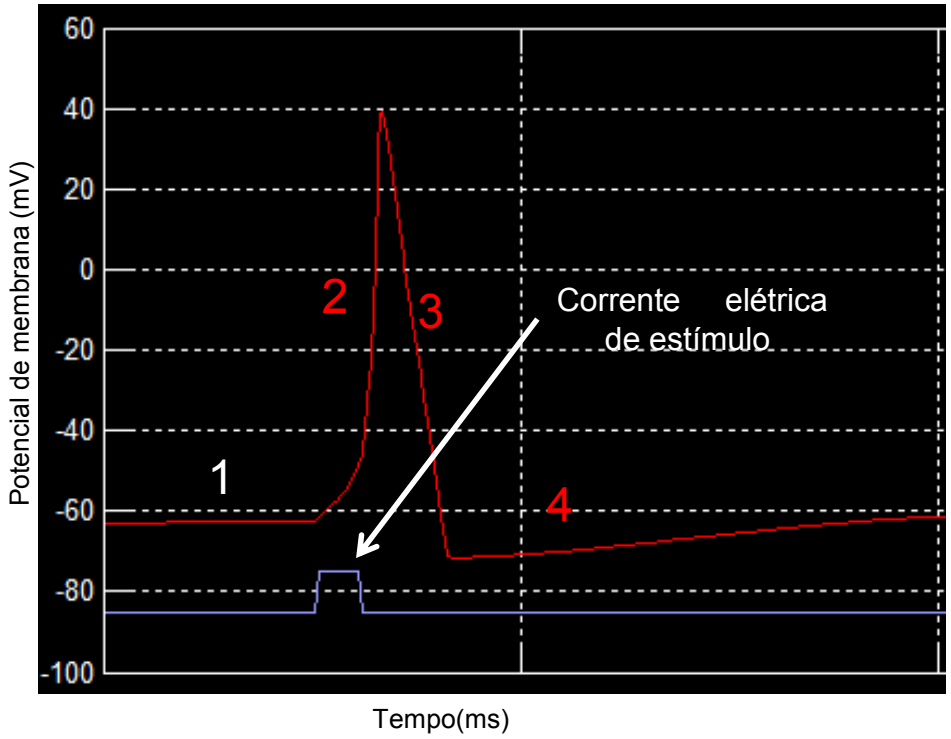


Fases indicadas no gráfico acima

1 Potencial de repouso
2 Despolarização
3 Repolarização
4 Hiperpolarização

↕ Potencial de ação

As etapas canônicas do potencial de ação ocorrem devido à ação coordenada dos canais de Sódio e Potássio dependentes de voltagem. A abertura do canal de Sódio dependente de voltagem (despolarização), o fechamento do canal de Sódio e abertura do canal de Potássio (repolarização e hiperpolarização), conforme vemos no gráfico ao lado. A linha roxa indica o estímulo que é dado para o início do potencial de ação, veja que o estímulo não está em escala com o potencial indicado pela linha vermelha. O eixo horizontal é o eixo do tempo (em ms), e o eixo vertical o eixo do potencial de membrana (em mV). A linha vermelha indica a variação do potencial de membrana, durante as diferentes etapas do potencial de ação. O neurônio é considerado inicialmente em potencial de repouso.



Fases indicadas no gráfico acima

1 Potencial de repouso
2 Despolarização
3 Repolarização
4 Hiperpolarização

↕ Potencial de ação

O canal de Sódio é um tipo especializado de canal iônico dependente de voltagem (potencial elétrico). Sua abertura está condicionada ao aumento do potencial de membrana. Quando temos um potencial de membrana, acima de um valor limite de potencial (potencial limiar), o canal abre-se, permitindo o influxo de íons de Sódio na célula. O canal permanece aberto por aproximadamente 1 milisegundo (1 ms). Tempo suficiente para elevar o potencial de membrana para dezenas mV positivos. O canal de Sódio possui dois portões distintos, portões m (de ativação) e h (de inativação). O portão h fecha-se após a despolarização e permanece fechado, não permitindo o início de um novo potencial de ação (período refratário).

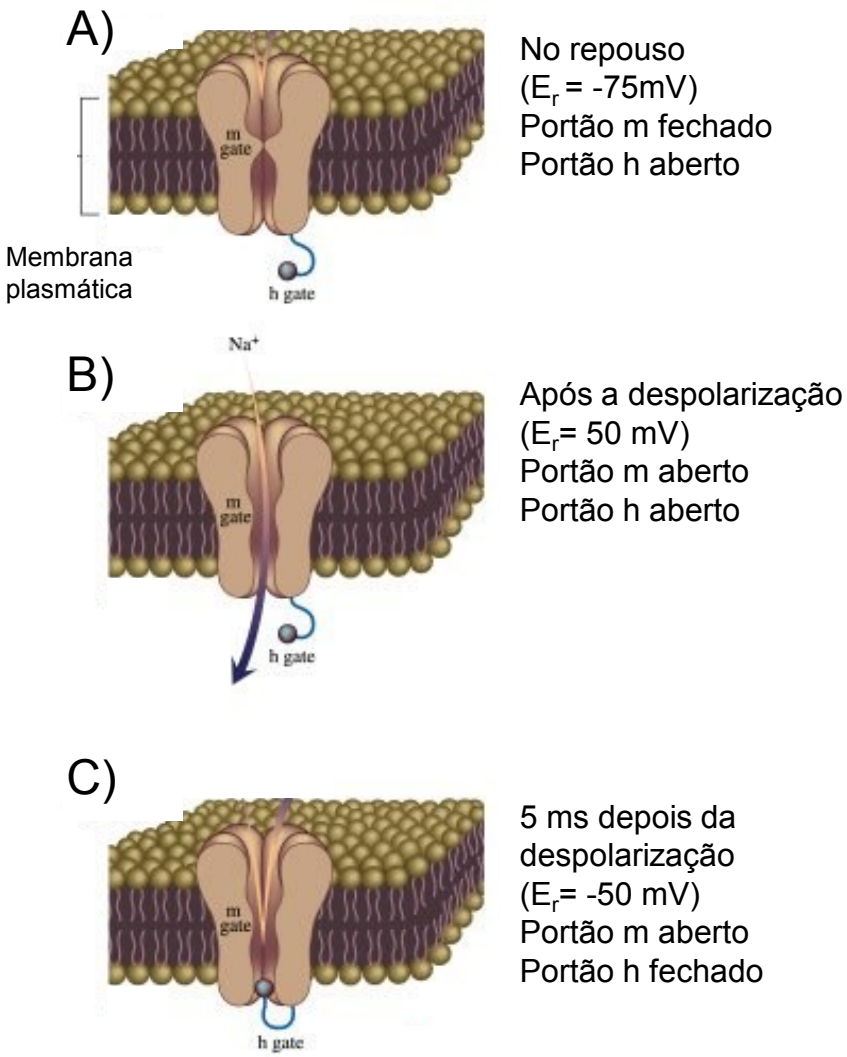


Imagem disponível em:< http://www.blackwellpublishing.com/matthews/figures.html >
Acesso em: 09 de abril de 2018.

Os canais de Potássio abrem-se imediatamente após a despolarização, o que permite a saída de carga positiva da célula, na forma de íons de Potássio. O canal de Potássio fica aberto durante a fase de repolarização, onde o potencial de membrana será trazido a valores negativos, chegando a ficar mais negativo que o potencial de repouso, durante a fase seguinte, chamada de fase de hiperpolarização.

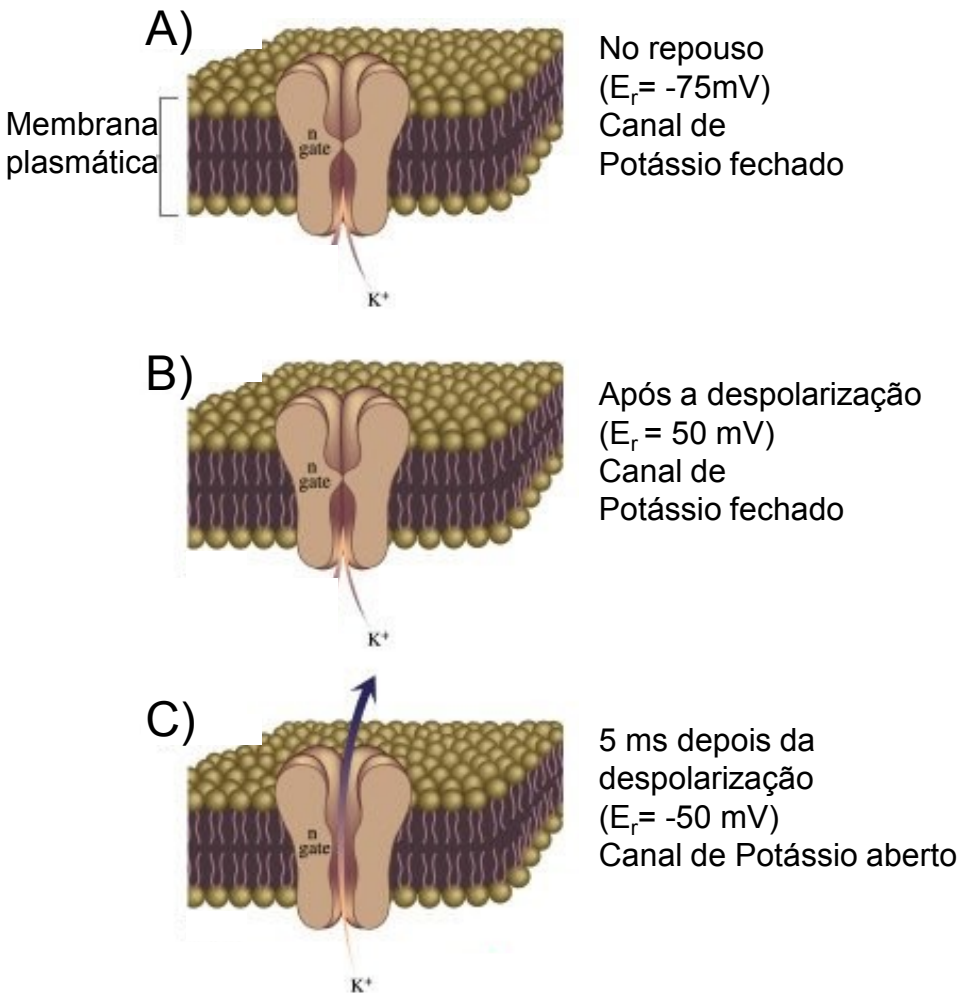


Imagem disponível em:< http://www.blackwellpublishing.com/matthews/figures.html > Acesso em: 09 de abril de 2018.

Descrição passo a passo do potencial de ação
A) Os canais de Sódio e Potássio estão fechados (potencial de repouso).
B) O aumento do potencial na membrana leva o canal de Sódio, que é dependente de voltagem (potencial elétrico), a abrir-se. O que permite o rápido influxo de Sódio na célula, aumentando de forma significativa o potencial de membrana. Esta fase é chamada despolarização (ou fase ascendente).
C) Aproximadamente 1 ms depois, os canais de Sódio fecham-se e os canais de Potássio, dependentes de voltagem (potencial elétrico), abrem-se. Permitindo a saída do excesso de carga positiva da célula. Esta fase é a de repolarização (ou fase descendente).
D) A saída de grande quantidade de íons de K^+, leva a célula a atingir um potencial de membrana abaixo do potencial de repouso, esta fase é chamada de hiperpolarização.

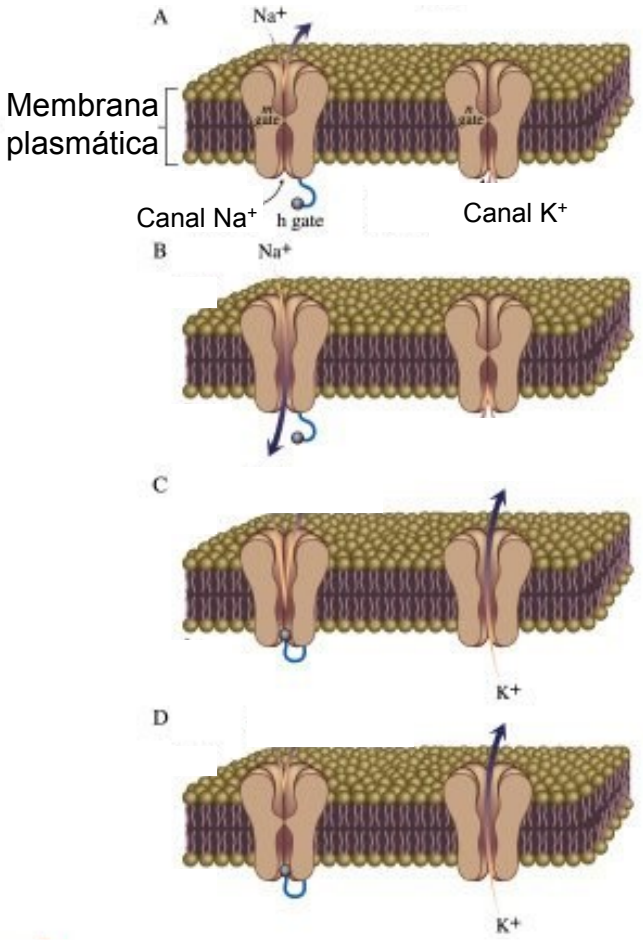
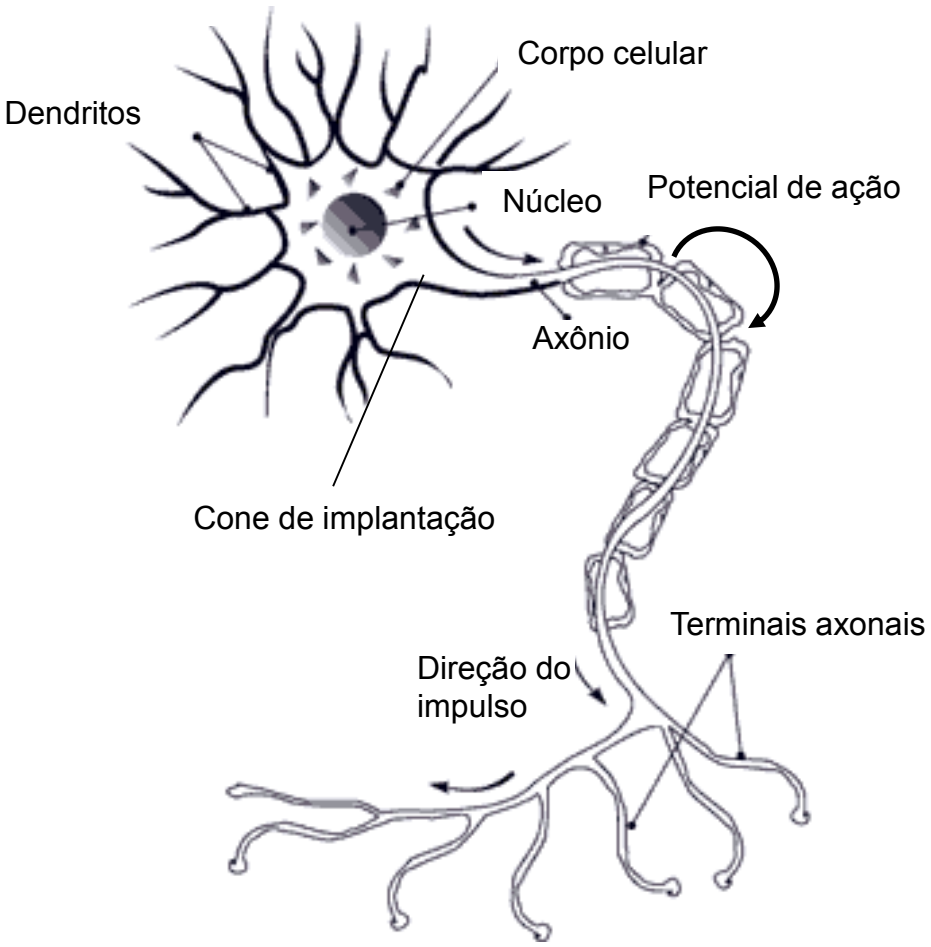
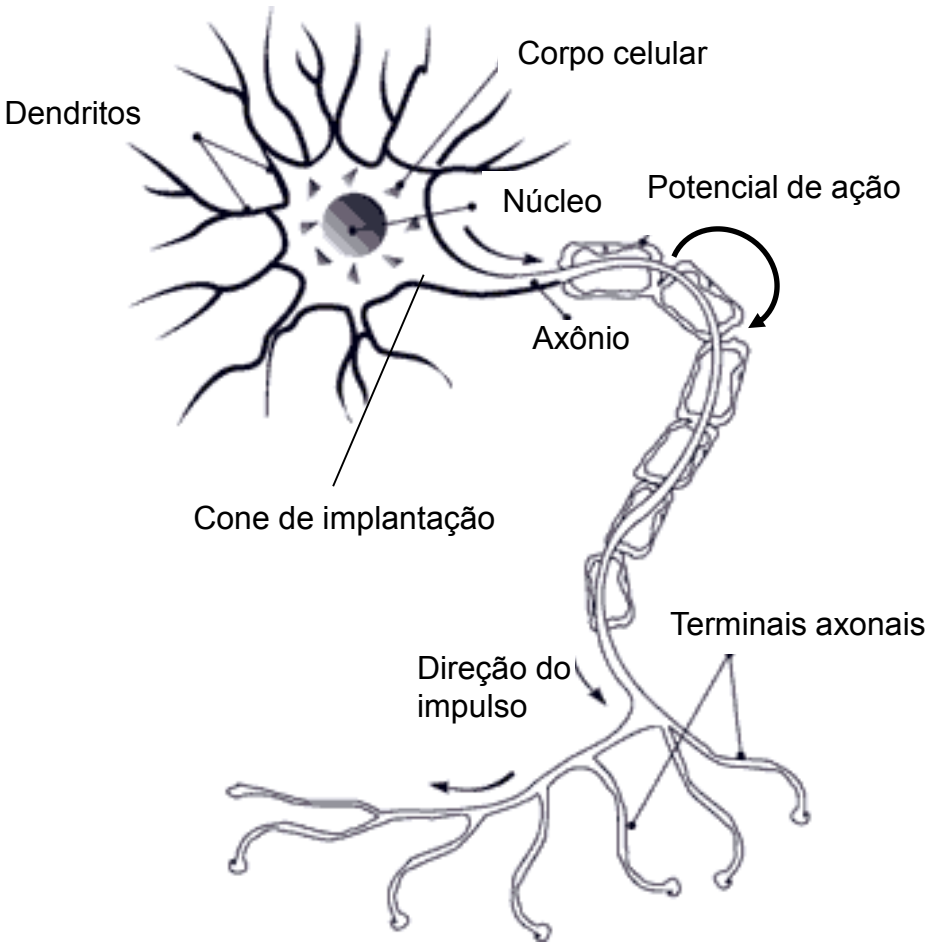


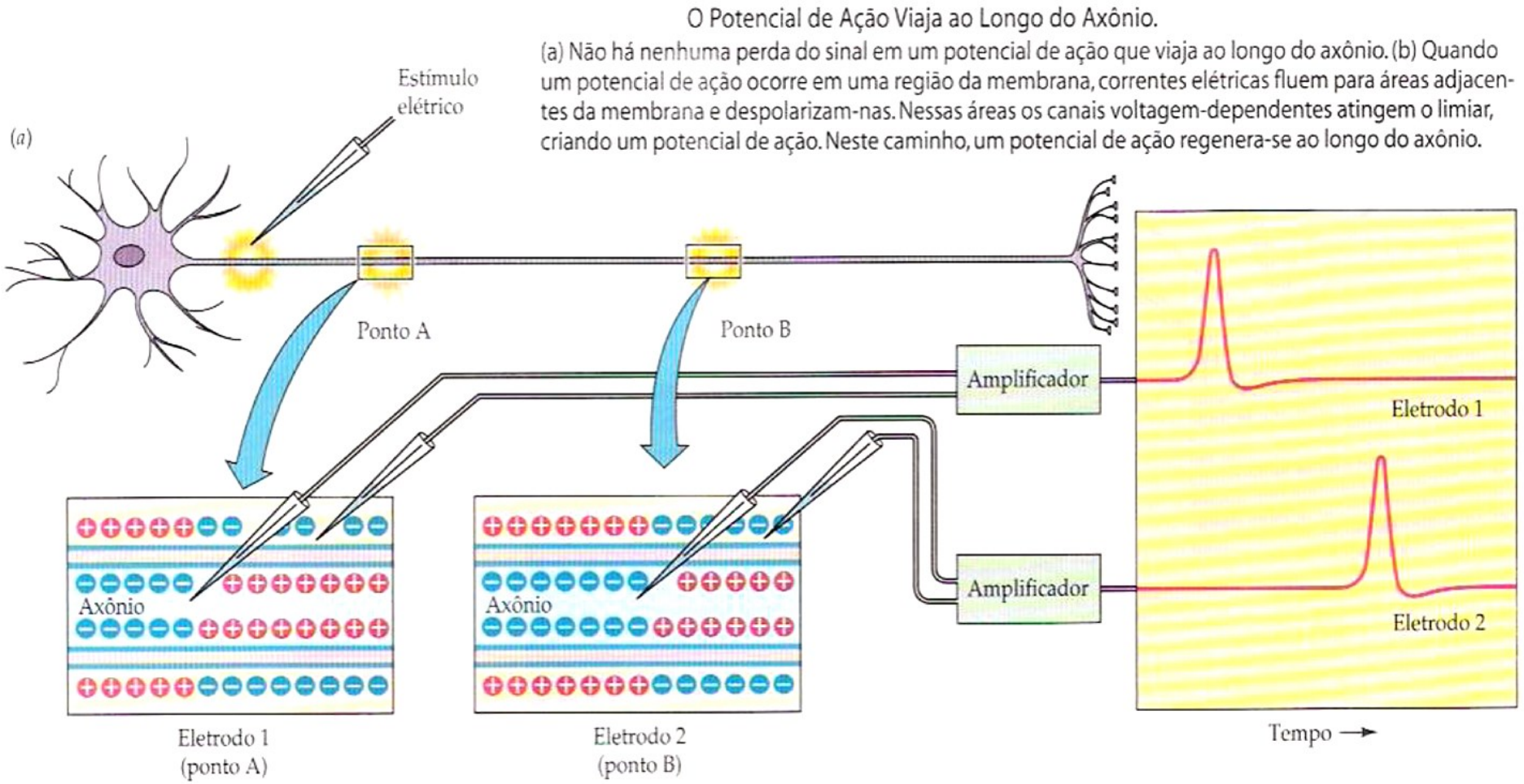
Imagem disponível em:< http://www.blackwellpublishing.com/matthews/figures.html > Acesso em: 09 de abril de 2018.

A presença do portão de inativação (portão h) no canal de Sódio dependente de voltagem garante a propagação unidirecional do potencial de ação. A entrada de íons de Sódio, decorrente da abertura do canal de Sódio dependente de voltagem, leva a uma difusão de íons de Sódio nos dois sentidos no axônio. Tal presença de íons de Sódio levaria à reabertura dos canais de Sódio, caso não tivessem o portão de inativação (portão h). Tal portal permanece fechado por alguns milisegundos, caracterizando o período refratário do neurônio. Durante este período a elevação do potencial de membrana, além do potencial limiar, não causa disparo de novo potencial de ação.



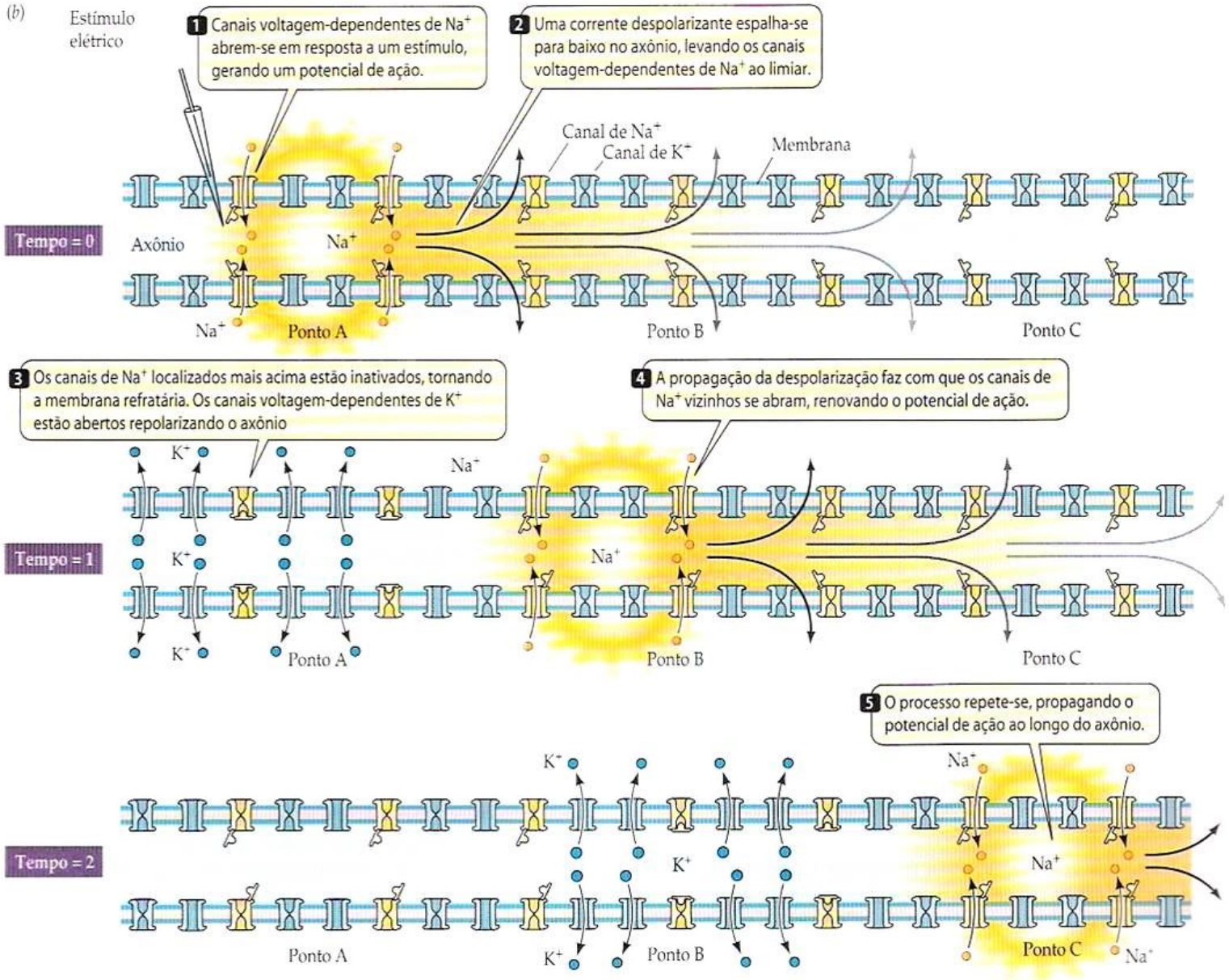
Um potencial de ação é uma súbita variação no potencial de membrana, que dura poucos milisegundos (ms). Lembre-se, 1 ms = 10^{-3} s, ou seja, a milésima parte do segundo. Tal perturbação é conduzida ao longo do axônio. Num neurônio de vertebrado, o potencial de ação apresenta uma ação saltatória e unidirecional, ou seja, sai do corpo do neurônio e desloca-se ao longo do axônio até o terminal axonal. A amplitude do potencial de ação é a mesma, não havendo queda de potencial ao longo do axônio, como indicado por medidas de potencial elétricos em pontos distintos do axônio durante o potencial de ação (mostrado no slide seguinte).





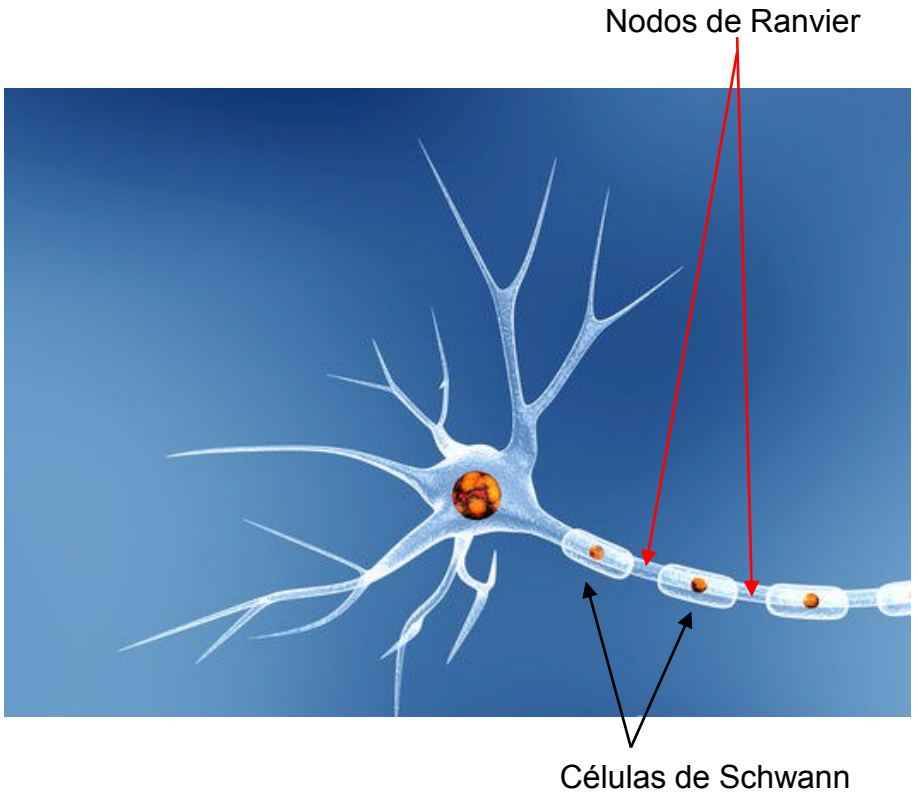
Fonte: Purves et al., Vida A ciência da Biologia. 6a. Ed. Artmed editora, 2002 (pg. 782).

Propagação do Potencial de Ação



Fonte: Purves et al., Vida A ciência da Biologia. 6a. Ed. Artmed editora, 2002 (pg. 782).

Em neurônios da maioria dos invertebrados, é lançado mão do mecanismo de aumento do diâmetro do axônio, para acelerar a propagação do potencial de ação. Tal artifício torna-se inviável em vertebrados, devido à complexidade do sistema nervoso desses animais, assim, durante a evolução, convergiu-se para um mecanismo alternativo, para aumentar a velocidade de propagação do potencial de ação. No sistema nervoso periférico de vertebrados, existe um tipo especializado de célula, chamada célula de Schwann, que reveste os axônios, como mostrado na figura ao lado, o resultado do revestimento do axônio é o isolamento elétrico do axônio, nas regiões envolvidas por essas células.

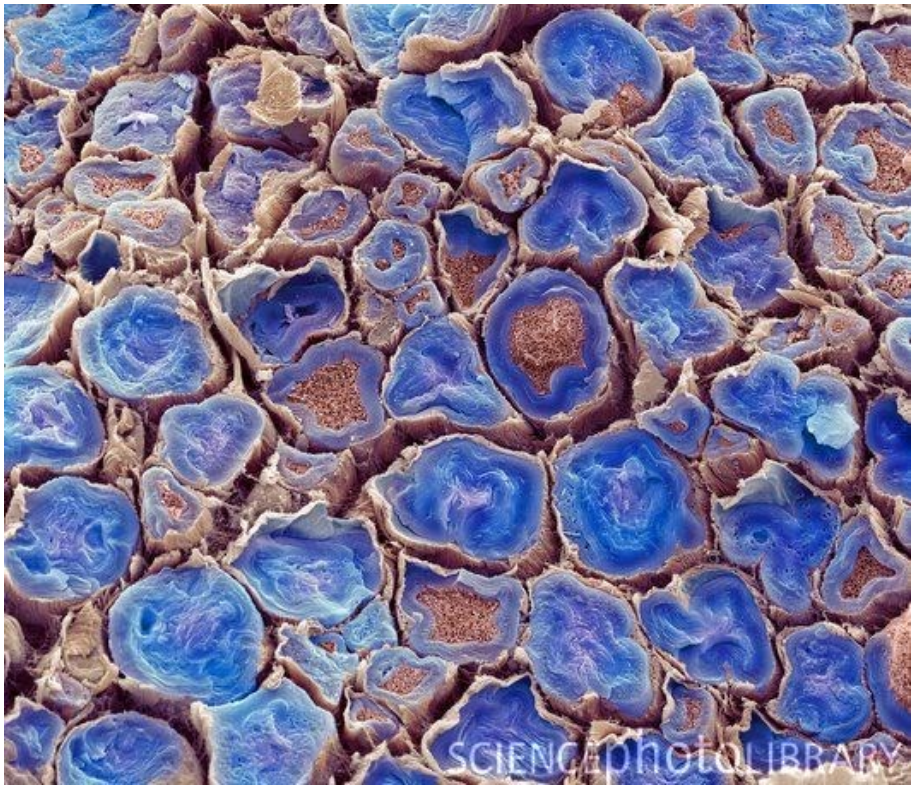


Concepção artística de um neurônio de vertebrado, com células de Schwann envolvendo parcialmente o axônio.

Disponível em: < http://www.sciencephoto.com/media/307779/enlarge >

Acesso em: 09 de abril de 2018.

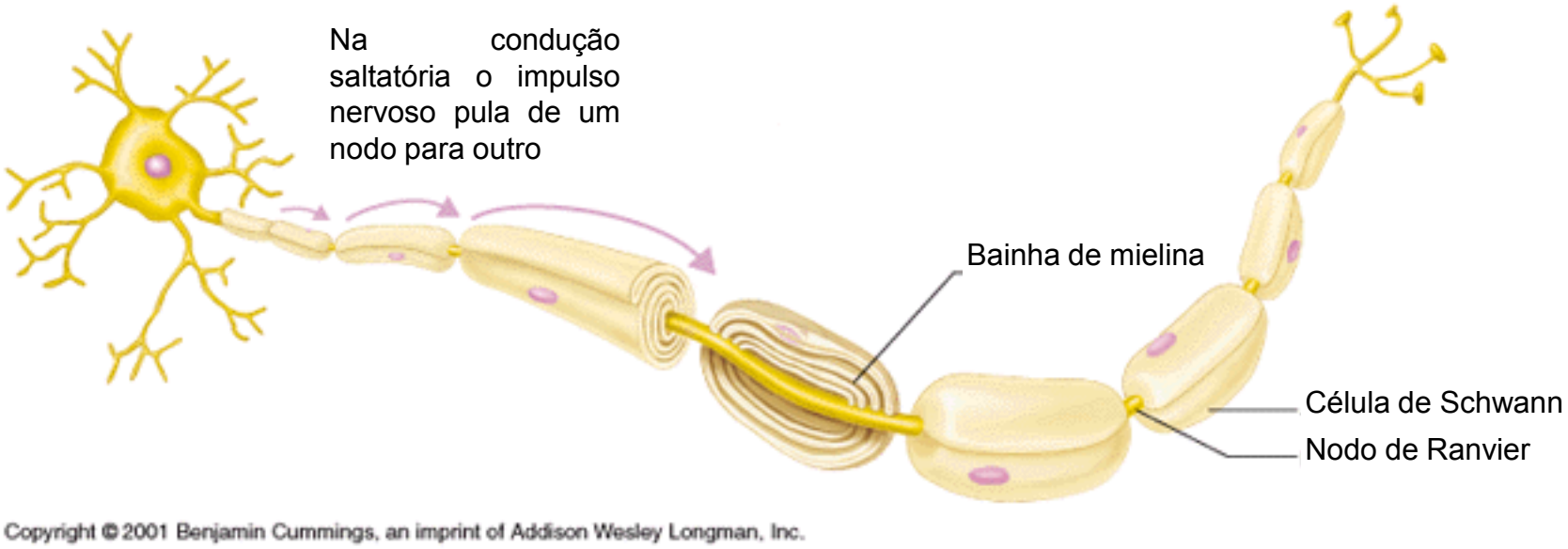
O isolamento elétrico impede que haja abertura de canais iônicos ao longo dos axônios, nas regiões envolvidas pelas células de Schwann. O resultado líquido é o aumento da velocidade de propagação do potencial de ação. A figura ao lado mostra a mielina (em azul), que envolve o axônio (em marrom). A célula de Schwann, ao envolver o axônio, deposita camadas de mielina, formadas por ácidos graxos, que isolam eletricamente o axônio. A situação é análoga ao isolamento de um fio condutor de eletricidade, sendo a mielina a capa isolante. No sistema nervoso central, a célula que envolve o axônio é o oligodendrócito. As células de Schwann e os oligodentrócitos são tipos especiais de células, chamadas células da glia.



Micrografia eletrônica (*Scanning electronic micrography, SEM*) de axônios mielinizados. Considerando-se que a imagem tem 10 cm de largura, o aumento observado é de 1350 vezes.

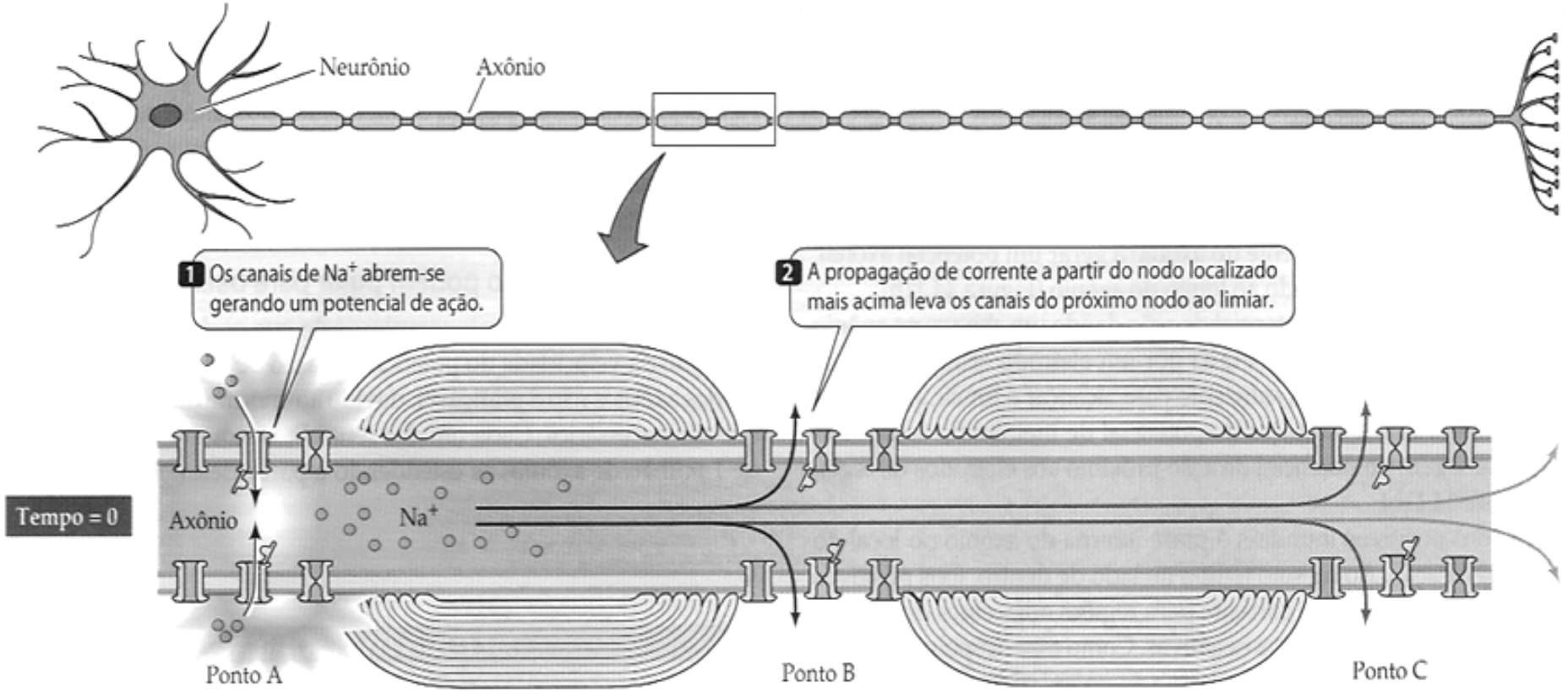
Disponível em: < http://www.sciencephoto.com/media/467670/enlarge >.

Acesso em: 09 de abril de 2018.



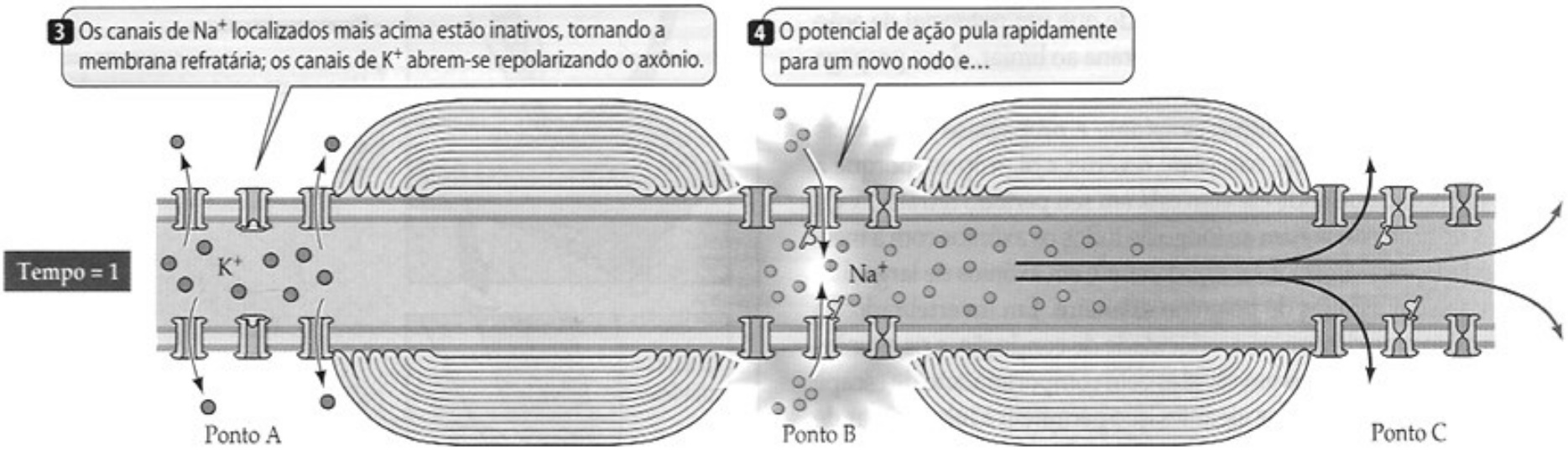
Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Vamos considerar a propagação do potencial de ação de vertebrados. No instante inicial (T=0), temos o disparo do potencial de ação, com a elevação do potencial de membrana além do potencial limiar, o que leva à abertura dos canais de Na^+ dependentes de voltagem.



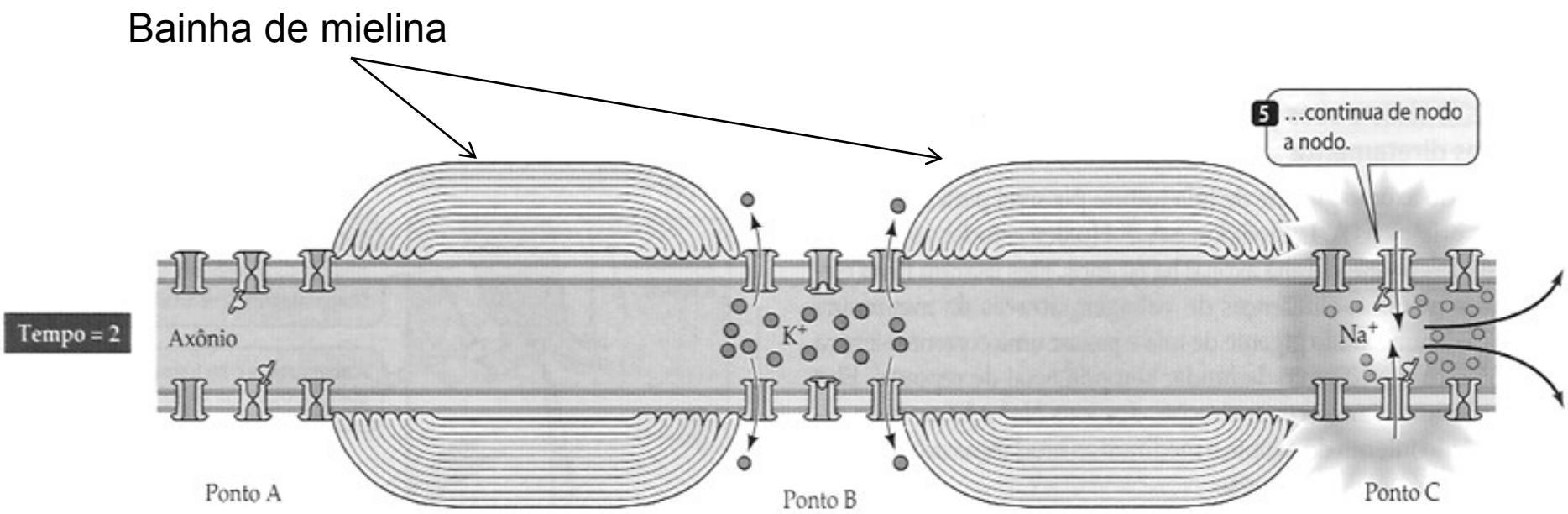
Fonte: Purves et al., Vida A ciência da Biologia. 6a. Ed. Artmed editora, 2002 (pg. 784).

A difusão dos íons de Na^+, ao longo do axônio, permite a abertura de canais de Na^+, à direita do ponto de disparo (no instante T=1). Tais canais estão distantes do ponto de origem do potencial de ação.



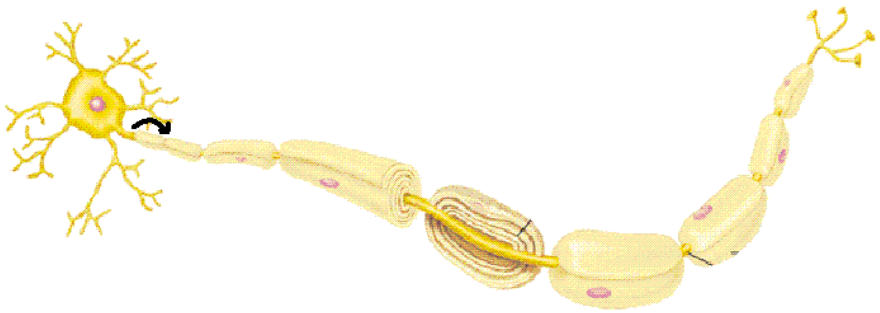
Fonte: Purves et al., Vida A ciência da Biologia. 6a. Ed. Artmed editora, 2002 (pg. 784).

Na região da bainha de mielina, temos um isolamento elétrico, que não permite trocas iônicas. A abertura de mais canais de Na^+, gera uma retroalimentação positiva, propagando o potencial ao longo do axônio (T=2).



Fonte: Purves et al., Vida A ciência da Biologia. 6a. Ed. Artmed editora, 2002 (pg. 784).

A animação ao lado mostra a propagação do potencial de ação em uma célula de vertebrado. O potencial de ação salta de um nodo de Ranvier para outro, até chegar aos terminais axonais. Não há disparo de potencial de ação na região coberta pela bainha de mielina, mas no axônio os íons estão em processo de difusão, o que permite que cheguem ao nodo de Ranvier mais próximo, disparando um potencial de ação. O processo termina com a liberação de neurotransmissor na fenda sináptica. Deve-se ressaltar, que foi observado em alguns invertebrados a presença da bainha de mielina, mas, de uma forma geral, o mecanismo da bainha de mielina é característico de vertebrados.



Neurônio de vertebrado. Vemos a propagação do potencial de ação, de um nodo de Ranvier para outro. A região coberta pelas células de Schwann não despolarizam, devido ao isolamento elétrico propiciado pela mielina.

Durante a propagação do potencial de ação, o canal de Na^+ dependente de voltagem entra num período refratário após o fechamento. Durante o período refratário, o canal de Na^+ dependente de voltagem não responde a novos estímulos, como podemos ver no gráfico ao lado. Na figura ao lado um estímulo é aplicado 1 ms após o disparo do potencial de ação, e não ocorre a geração de um novo potencial de ação (linha vermelha).

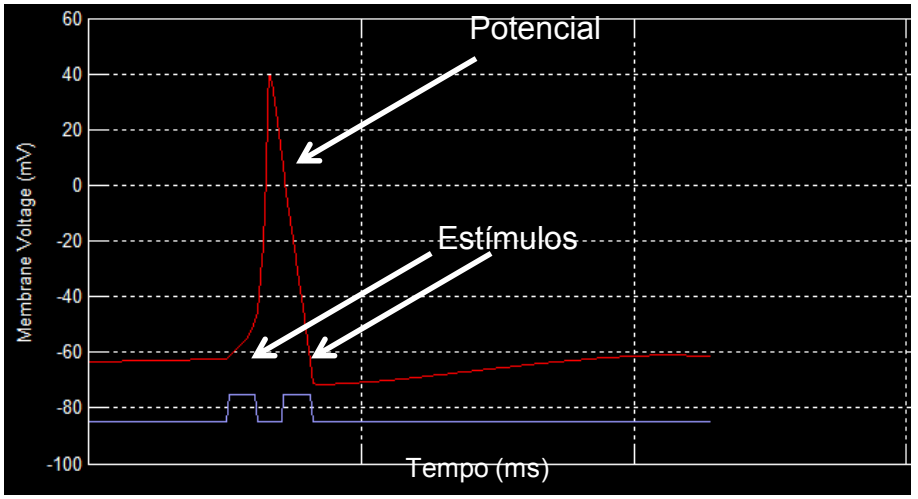


Gráfico do potencial de membrana contra o tempo (linha vermelha), gerado pelo HHSim .

Programa disponível para download em: < http://www.cs.cmu.edu/~dst/HHsim/)>.

Acesso em: 09 de abril de 2018.

Na figura ao lado, temos a aplicação de um segundo estímulo, 8 ms após o primeiro, gerando um segundo potencial de ação. O intervalo de tempo de 8 ms é suficiente para que o canal de Na^+ feche seu portão de ativação. Em seguida, é aberto o portão de inativação, o que possibilita o disparo de um novo potencial de ação. O período refratário é importante para garantir a propagação unidirecional do potencial de ação.

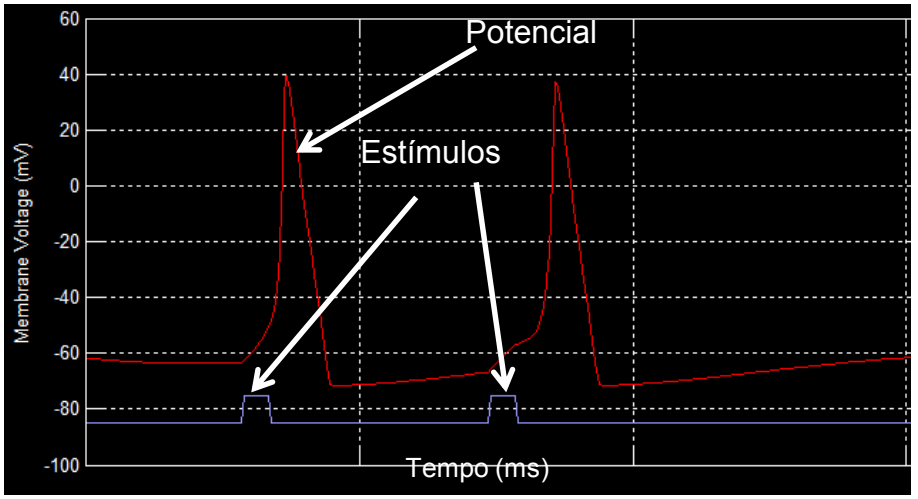


Gráfico do potencial de membrana contra o tempo (linha vermelha), gerado pelo HHSim .

Programa disponível para download em: < http://www.cs.cmu.edu/~dst/HHsim/)>.

Acesso em: 09 de abril de 2018.

O cérebro humano é considerado por muitos como o mais capaz entre os animais do planeta Terra. Considerando-se que, um maior número de neurônios significa maior poder cognitivo, espera-se que o cérebro humano seja o campeão entre os animais em número de neurônios. Na verdade, apesar de muitos livros textos estabelecerem o número redondo de 100 bilhões de neurônios no cérebro (10^{11}) (Williams & Herrup, 1988), tal número ainda é motivo de grande debate.

Fonte: Williams RW, Herrup K. The control of neuron number. Annu Rev Neurosci. 1988;11:423-53.

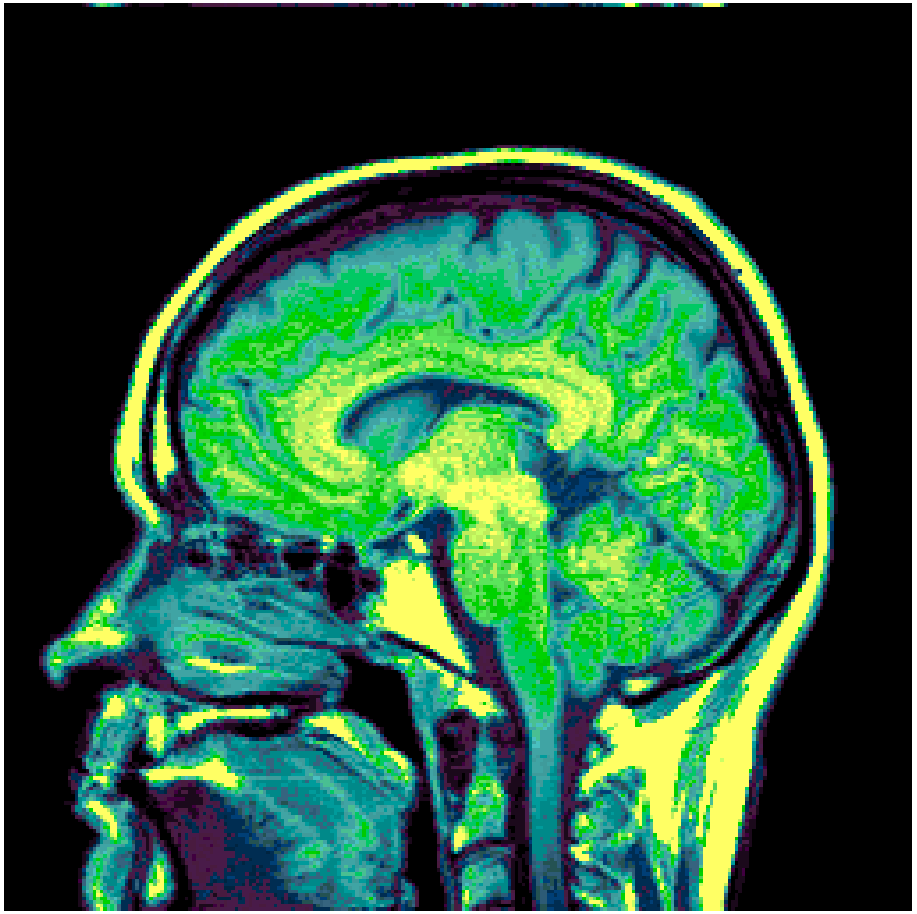
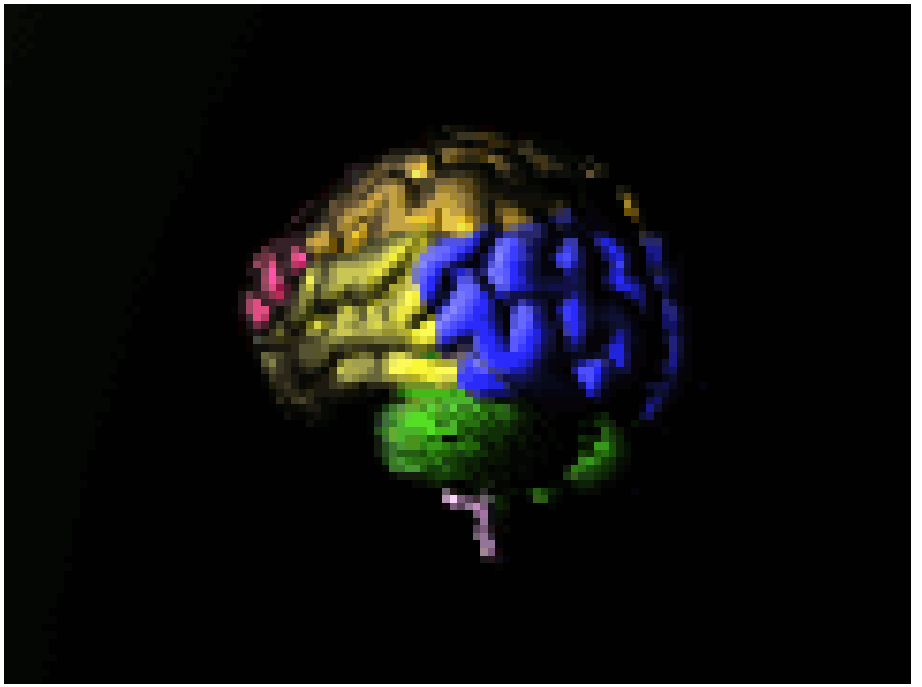


Imagem de CAT scan do cérebro.
Disponível em : < http://netanimations.net/Moving_Animated_Heart_Beating_Lungs_Breathing_Organ_Animations.htm#.UXKY4rXvuSp >.

Acesso em: 09 de abril de 2018.

Se considerarmos que o cérebro humano é formado por aproximadamente 10^{11} neurônios, sendo que cada uma dessas células pode formar até 10.000 conexões, temos que o cérebro humano pode apresentar até 10^{14} sinapses. Tomamos um valor médio de 10^{3} sinapses por neurônio. Um estudo sobre o assunto (Azevedo et al., 2009), estimou o número em 86,1 ± 8,1 bilhões de neurônios ($8{,}61.10^{10}$) num adulto do sexo masculino. Revisões posteriores, sobre o número de neurônios no cérebro humano, ficam entre 75 e 124 bilhões (Lent, 2012), assim, o número de 100 bilhões, é um valor médio das estimativas.



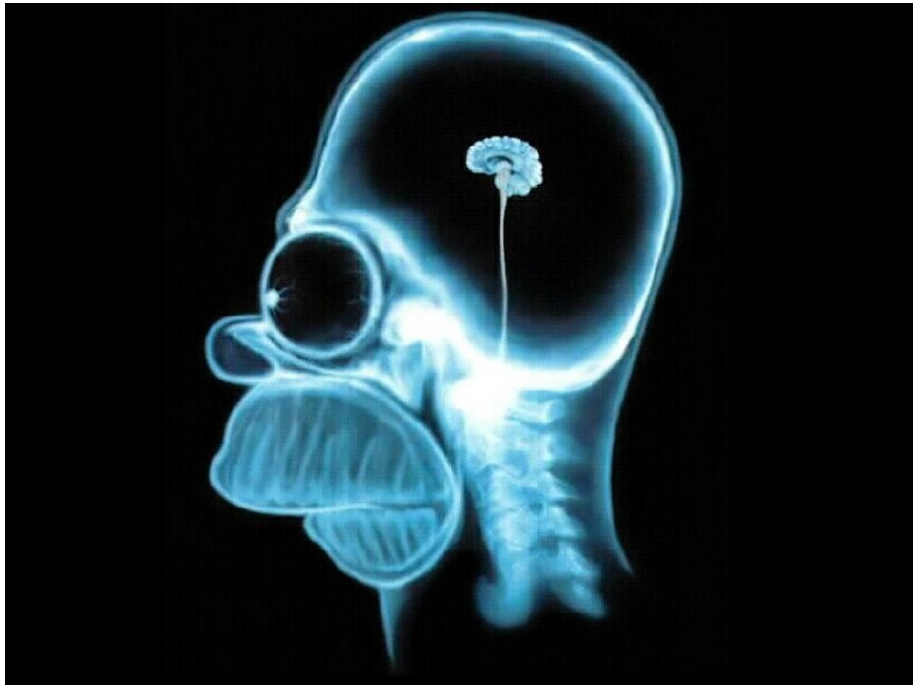
Concepção artística do cérebro humano.

Disponível em : < http://www.whydomath.org/ >

Acesso em: 09 de abril de 2018.

Fonte: Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti RE, Leite RE, Jacob Filho W, Lent R, Herculano-Houzel S. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain J Comp Neurol. 2009;513(5):532-41.

A complexidade dos pensamentos e do tráfego de sinais no organismo humano são resultados da interação entre neurônios conectados. O impressionante número de conexões entre os neurônios cria um sistema altamente complexo envolvendo 10^{14} sinapses. Os resultados da ação desse sistema vemos a cada segundo de nossas vidas, pensando, criando e aprendendo... As interações, que geram padrões complexos, são resultados das sinapses entre as células. Resumindo, tudo que pensamos e lembramos é resultado das interações dessa rede complexa de sinapses. Iremos ver as principais características das sinapses.



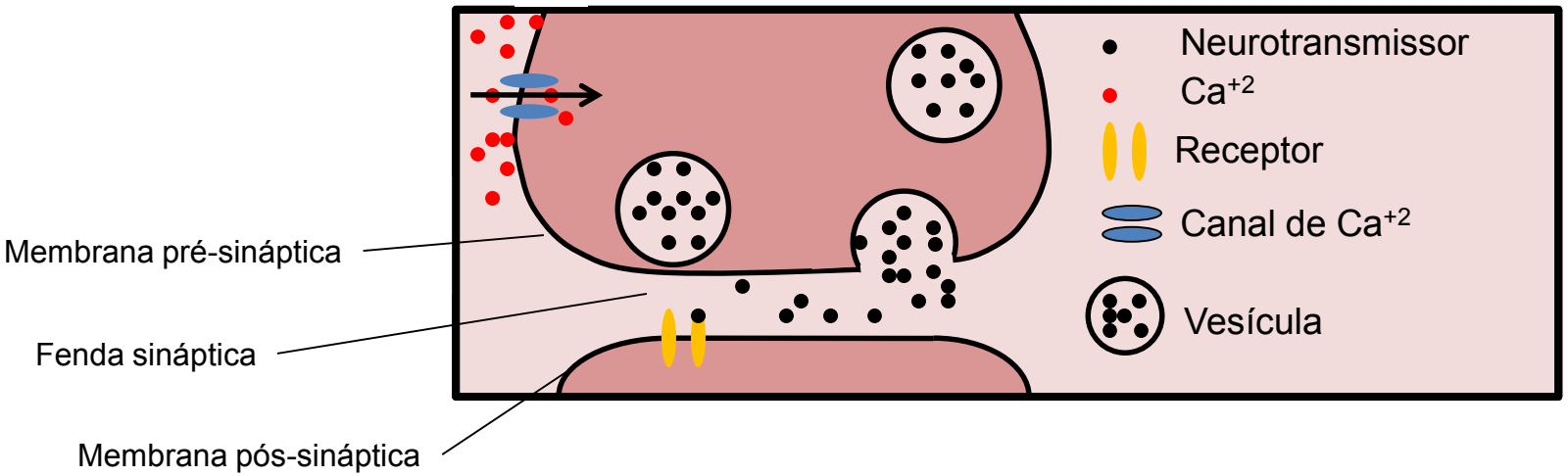
Segundo alguns autores, o cérebro humano tem aproximadamente 10^{14} sinapses, uns apresentam um número menor...

Fonte da imagem: http://images.fanpop.com/images/image_uploads/Homer-Brain-X-Ray-the-simpsons-60337_1024_768.jpg

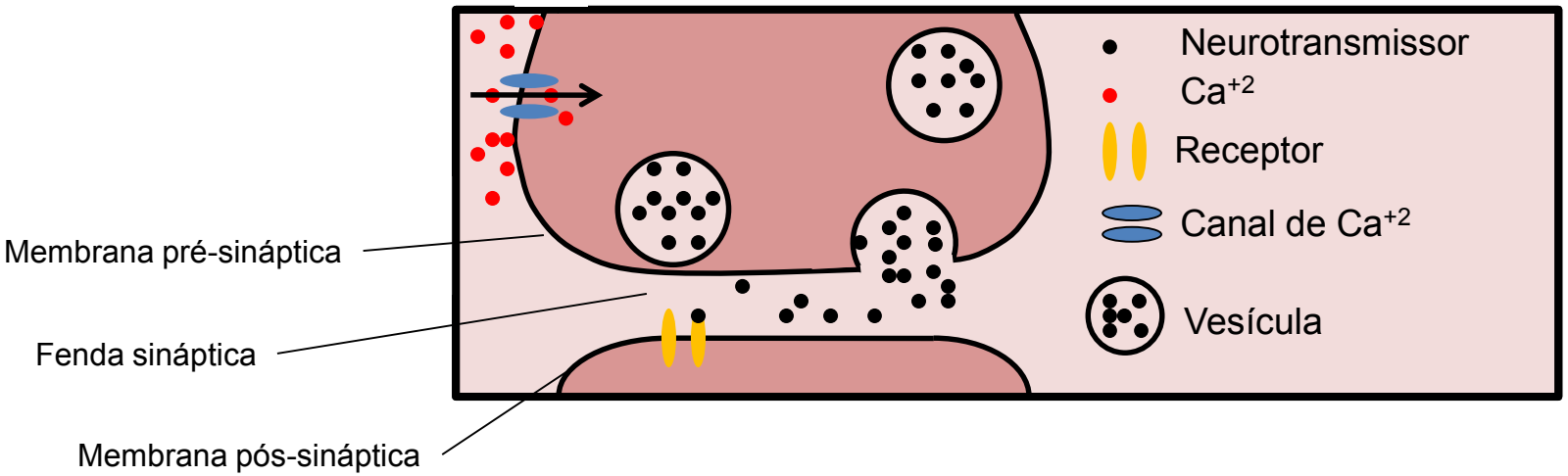
Acesso em: 09 de abril de 2018.

As sinapses são junções estruturalmente especializadas, em que uma célula pode influenciar uma outra célula diretamente por meio do envio de sinal químico ou elétrico. A forma mais comum de sinapse é a sinapse química. Na sinapse temos a participação das células pré-sináptica e pós-sináptica.

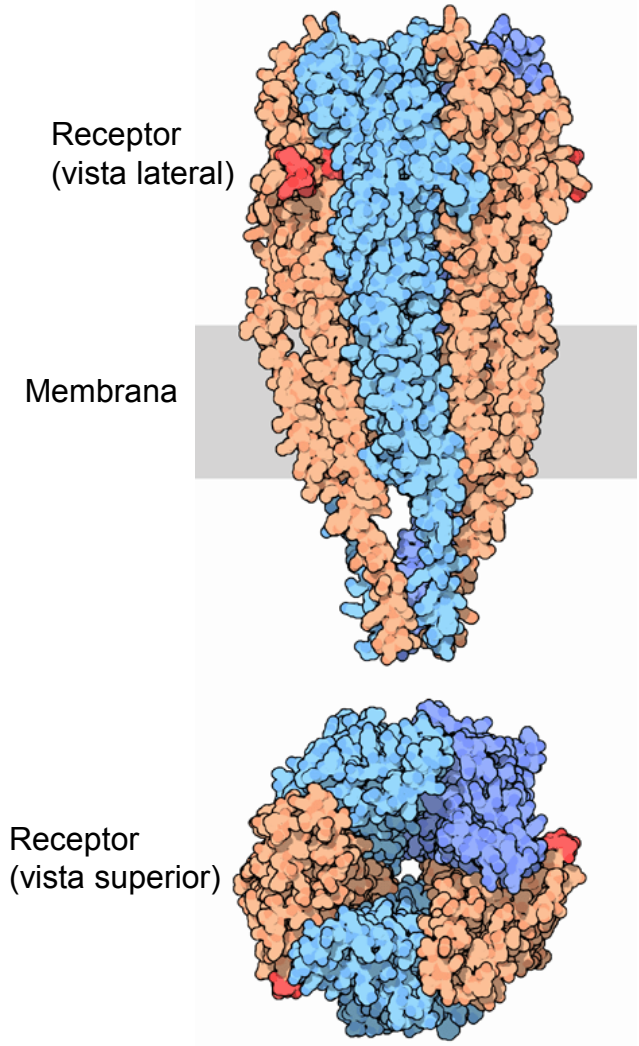
Célula pré-sináptica: É a célula que envia o sinal nervoso.
Célula pós-sináptica: É a célula que recebe o sinal da célula pré-sináptica.



Na sinapse química, a comunicação entre a célula pré-sináptica e pós-sináptica dá-se por meio de neurotransmissores, que passam da célula pré-sináptica, ligando-se a receptores específicos na célula pós-sináptica. Os neurotransmissores ficam armazenados em vesículas e, uma vez que um potencial de ação chega ao terminal axonal, esses são liberados na fenda sináptica. Os neurotransmissores ligam-se a uma classe especial de proteínas transmembranares, chamadas receptores.

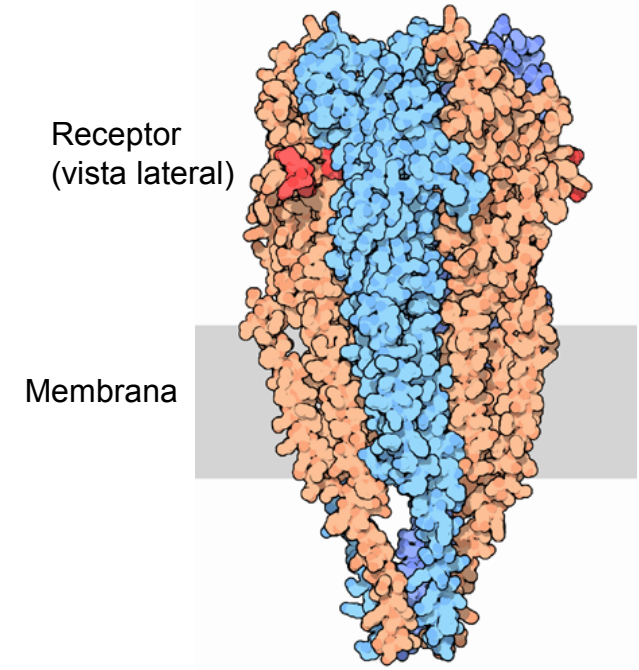


De uma forma geral, as células nervosas comunicam-se através de neurotransmissores, que são pequenas moléculas que se difundem facilmente pela fenda sináptica. Os neurotransmissores ligam-se às proteínas transmembranares. Tal ligação promove uma mudança estrutural, permitindo a abertura dos receptores. A abertura permite um influxo de íons. Todo o processo demora milisegundos e há diversos tipos de neurotransmissores, como a acetilcolina e serotonina. O fechamento dos receptores também ocorre rapidamente, uma vez fechados, a entrada de íons para célula pós-sináptica é interrompida.



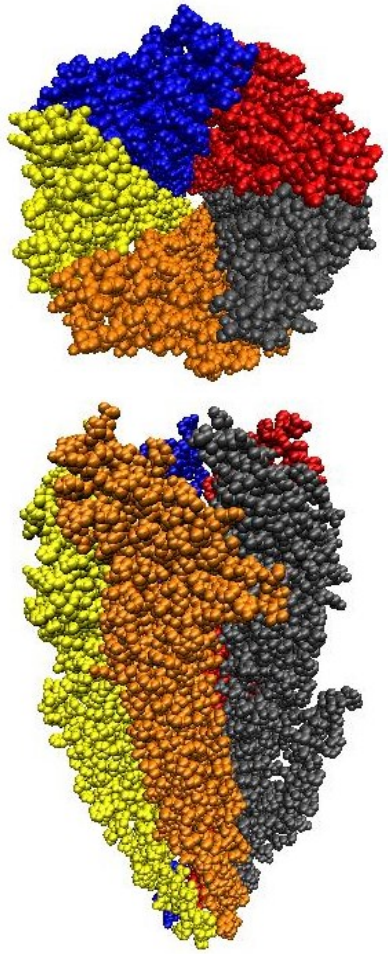
Fonte: http://www.rcsb.org/pdb/static.do?p=education_discussion/molecule_of_the_month/pdb71_1.html

Um tipo especial de receptor é o receptor de acetilcolina, encontrado nas células do músculo esquelético e em neurônios do sistema nervoso central. A acetilcolina, indicada em vermelho na figura ao lado, liga-se nas cadeias alfa do pentâmero, indicadas em laranja, que formam o receptor de acetilcolina. A faixa cinza na figura indica a posição da membrana celular, vemos claramente que o receptor de acetilcolina atravessa a membrana celular. Como sempre, a parte de cima da figura indica o meio extracelular e a parte inferior o meio intracelular. A faixa cinza é a bicamada fosfolipídica.



Fonte: http://www.rcsb.org/pdb/static.do?p=education_discussion/molecule_of_the_month/pdb71_1.html

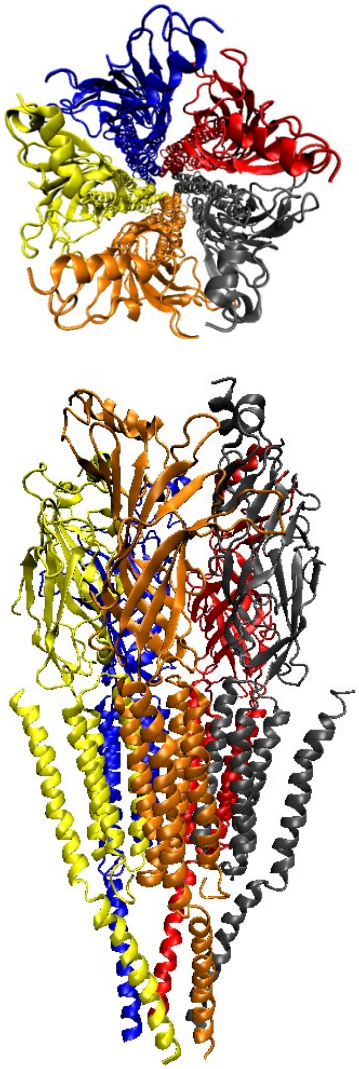
A acetilcolina (ACh) é liberada por exocitose da célula pré-sináptica, ligando-se ao seu receptor na célula pós-sináptica. O receptor de acetilcolina é uma proteína transmembranar composta por 5 cadeias polipeptídicas (pentâmero), sendo duas cadeias alfa, uma beta, gama e delta. A ligação da acetilcolina promove uma mudança conformacional na estrutura do pentâmero, abrindo um poro no centro da estrutura. Tal poro permite a passagem de íons do meio exterior para o citoplasma, o influxo de íons de sódio eleva o potencial de membrana na região próxima à fenda sináptica. Na figura ao lado vemos o receptor de ACh visto de cima, do meio extracelular e de perfil, numa imagem deslocada 90° com relação à figura de cima.



Código PDB: 2BG9

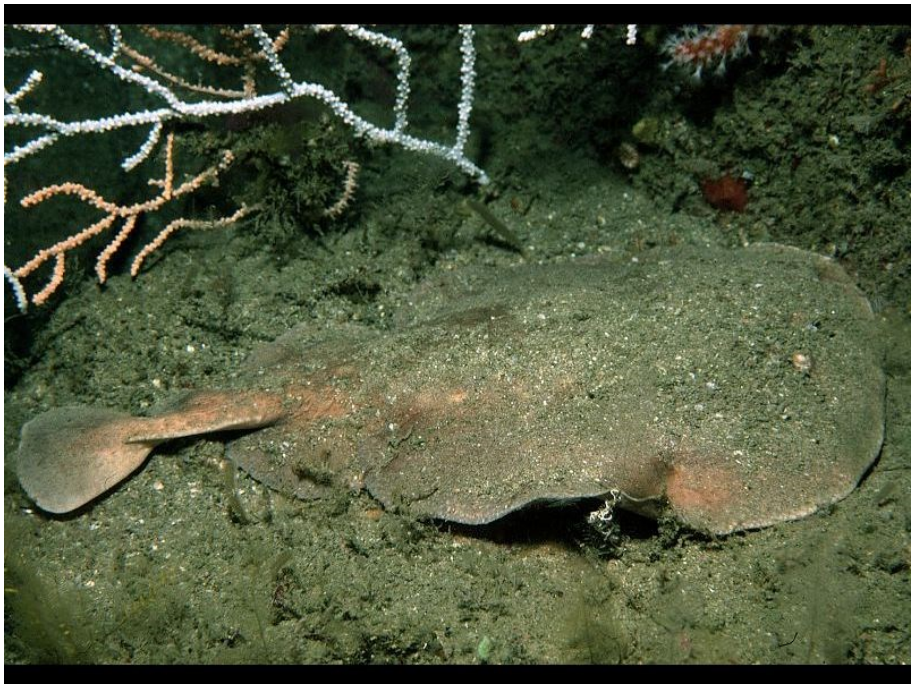
Observando-se o pentâmero que forma o receptor de ACh por cima, vê-se claramente o poro, em formato de estrela no centro da estrutura. Cada cadeia polipeptídica está colorida de forma distinta.

Na figura ao lado, temos uma visão de perfil do receptor de acetilcolina, o trecho transmembranar tem uma predominância de hélices alfa, um padrão comum em proteínas transmembranares.



Código pdb: 2BG9

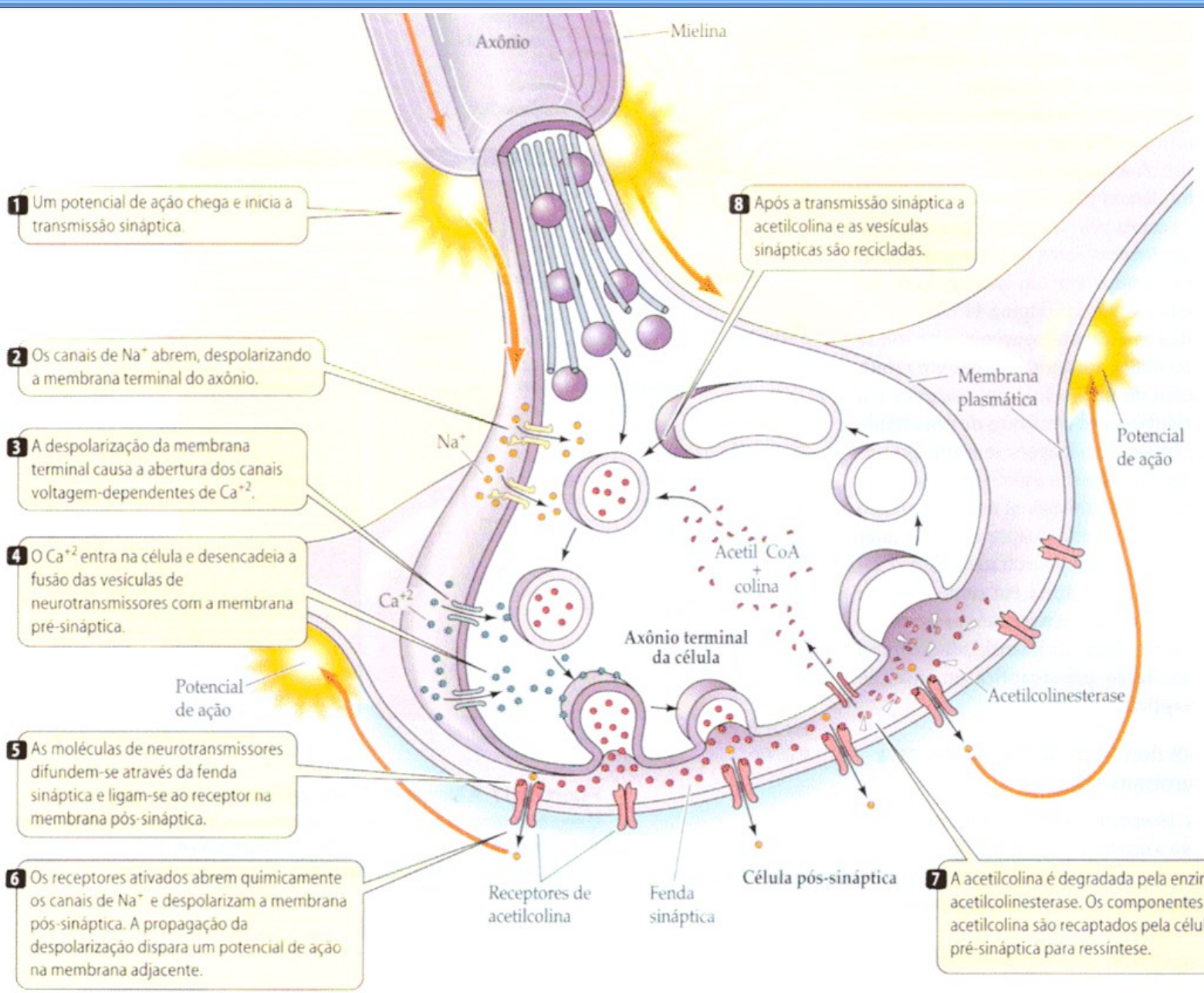
A estrutura mostrada no slide anterior é o receptor de acetilcolina da raia elétrica (*Torpedo marmorata*), similar ao encontrado na junção neuromuscular de mamíferos. As arraias e enguias elétricas apresentam órgãos especializados capazes de gerar pulsos de eletricidade. Tais pulsos são capazes de paralisar suas presas. Os órgãos elétricos são células musculares modificadas de forma plana, que encontram-se empilhadas. O pequeno potencial gerado através de cada membrana celular, controlada pela grande densidade de receptores de acetilcolina, somam-se, gerando choques elétricos capazes de paralisar uma presa. Cada célula funciona como um gerador, que são colocados em série, o que tem como resultado, a soma dos potenciais individuais.



Torpedo marmorata (Risso, 1810) fotografia de ©Bernard Picton.

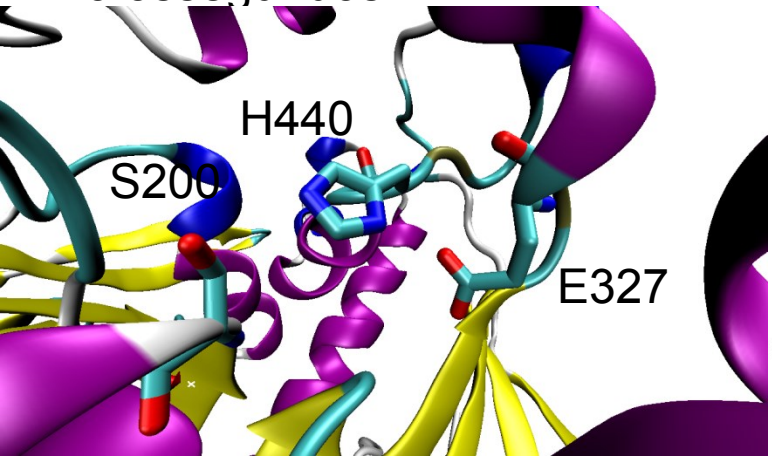
Disponível em: < http://www.habitas.org.uk/marinelife/photo.asp?item=tormar >

Acesso em: 09 de abril de 2018.

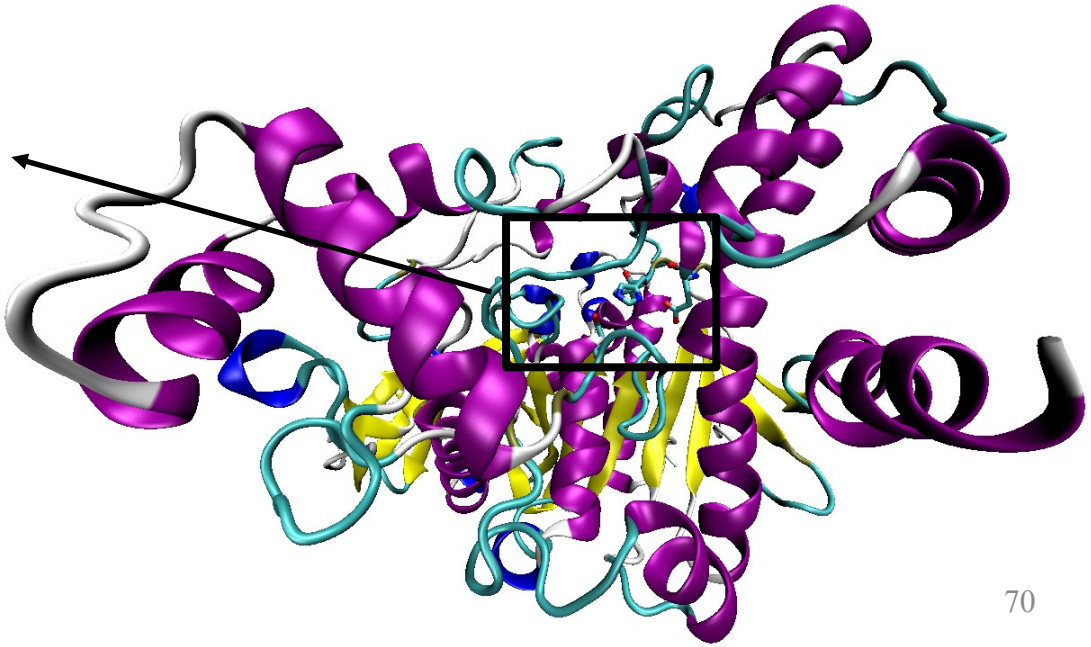


Fonte: Purves et al., Vida. A ciência da Biologia. 6a. Ed. Artmed editora, 2002 (pg. 787).

A presença de ACh na fenda sináptica, deixaria os receptores de ACh abertos por um tempo maior que o necessário após a repolarização da célula pré-sináptica. Para evitar tal situação, entra em ação a enzima acetilcolinaesterase (EC 3.1.1.7), que catalisa a clivagem da molécula de ACh. A clivagem ocorre rapidamente, para garantir que a célula pós-sináptica retorne ao repouso, uma vez cessado o potencial de ação na célula pré-sináptica. A figura abaixo mostra a estrutura da enzima acetilcolinaesterase (AChE), onde vemos a tríade catalítica no sítio ativo. Em média a acetilcolinaesterase catalisa a clivagem de uma molécula de ACh em 80 microssegundos.

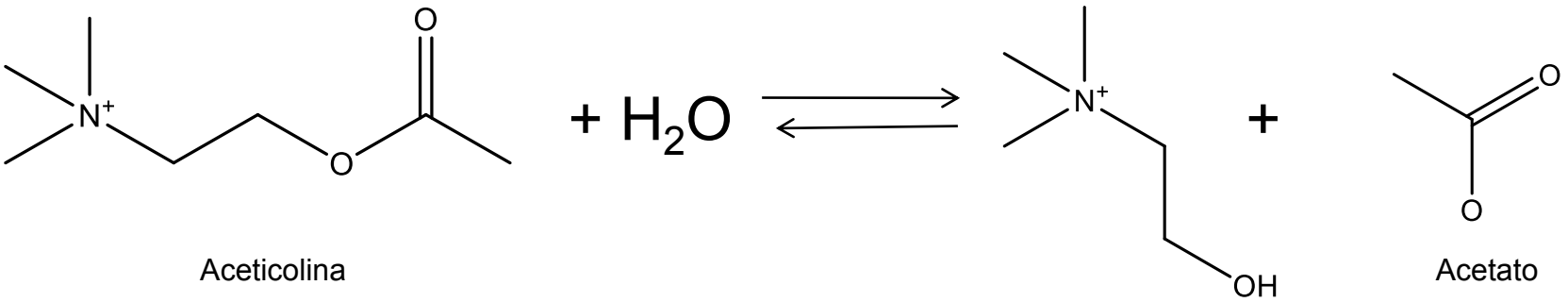


Tríade catalíca formada pelo resíduos: Ser 200, Glu 327 e His 440.



Código de acesso PDB: 1ACJ

A acetilcolinaesterase tem sido estudada intensamente por ser um alvo para o desenho de drogas contra o mal de Alzheimer. Pessoas com Alzheimer apresentam enfraquecimento do impulso nervoso. A inibição da enzima acetilcolinaesterase, permite que haja um número maior de neurotransmissores na fenda sináptica, aumentando o impulso nervoso. A reação química catalisada pela acetilcolinaesterase está mostrada abaixo.



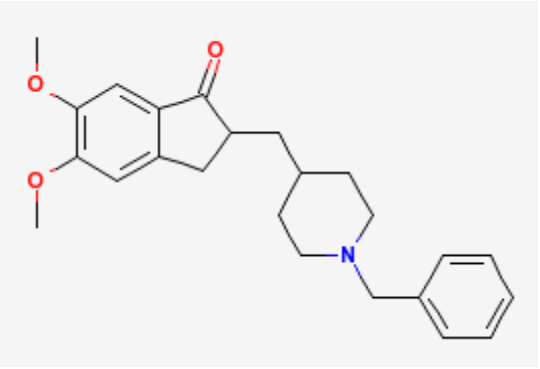
Aceticolina

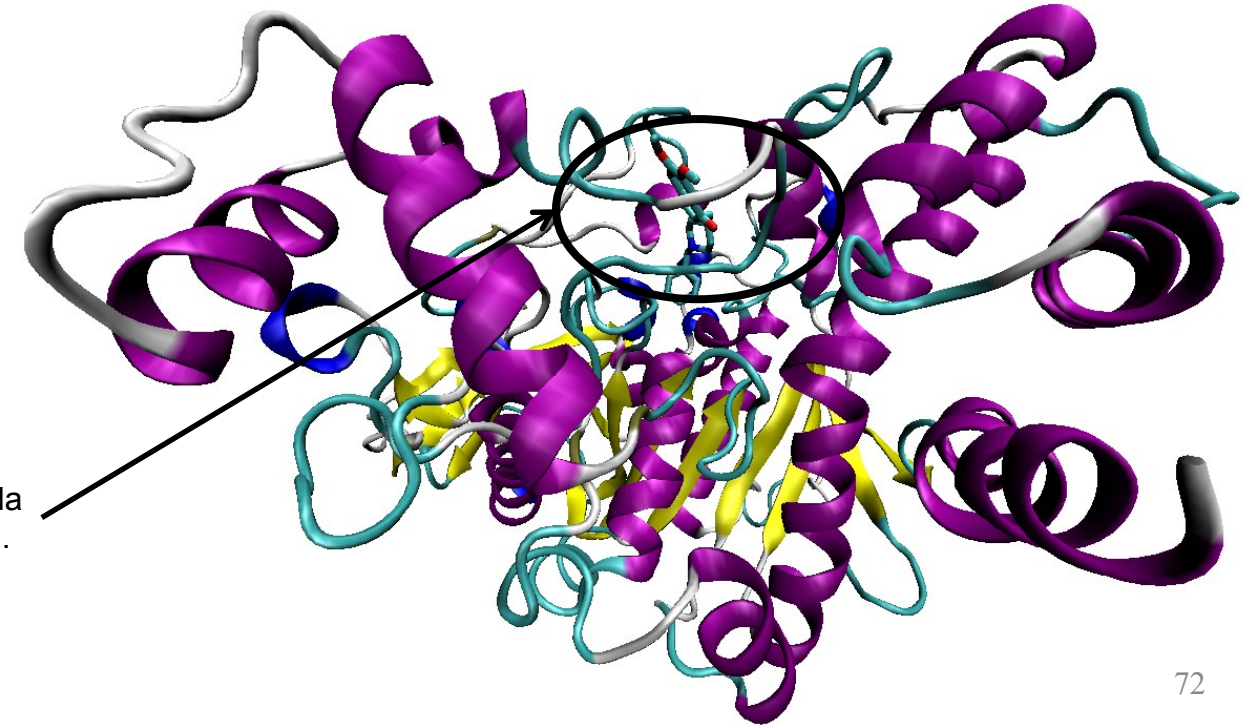
Colina

Acetato

Reação de catálise da acetilcolina.
Disponível em: < http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=3.1.1.7 >
Acesso em: 09 de abril de 2018.

A estrutura abaixo mostra o complexo da aceticolinaesterase com a droga aricept, resolvido a partir da técnica de cristalografia por difração de raios X. Na estrutura temos a droga (aricept) bloqueando o sítio ativo da enzima, o que impossibilita a ligação da ACh, inibindo a reação de catálise da ACh. O inibidor aricept é um inibidor competitivo, pois compete com a acetilcolina, impedindo sua ligação. Usando o modelo chave-fechadura, o sítio ativo da enzima é a fechadura e o inibidor a chave.

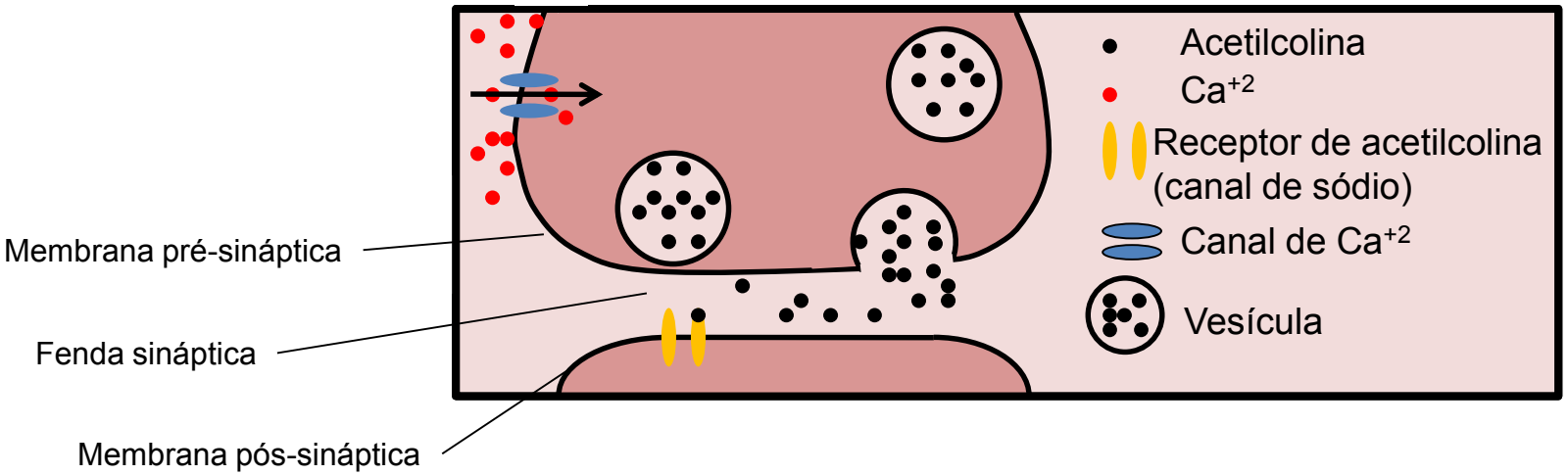




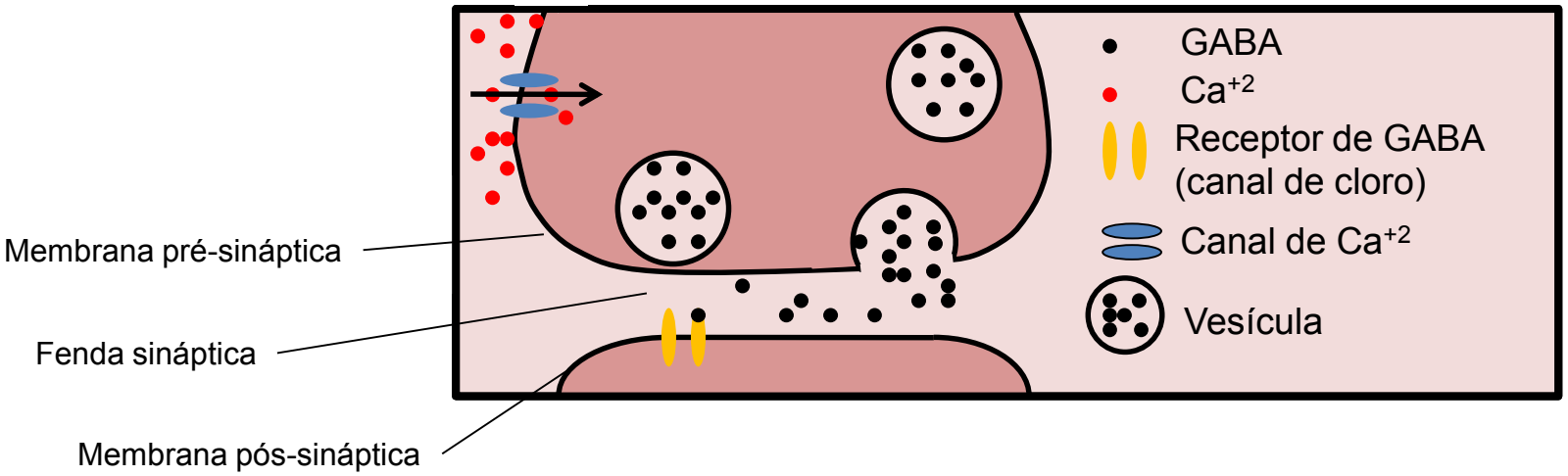
Droga aricept bloqueando o sítio ativo da enzima e prevenindo a clivagem de ACh.

Código de acesso PDB: 1EVE

Sinapses excitatórias levam a célula pós-sináptica a aumentar a probabilidade de disparo de potencial de ação, ou seja, há entrada de íons positivos na célula pós-sináptica. É o caso da junção neuromuscular no músculo esquelético, onde a célula pós-sináptica (fibra muscular) sofre despolarização devido à liberação do neurotransmissor acetilcolina da célula pré-sináptica.



Sinapses inibitórias são sinapses onde há entrada de íons negativos na célula pós-sináptica, levando esta à hiperpolarização. GABA (ácido γ-aminobutírico) e glicina são os neurotransmissores comumente encontrados em sinapses inibitórias. A presença de canais de cloro dependentes de ligantes nas células pós-sinápticas, permite a entrada de carga negativa, levando a célula à hiperpolarização.



ALBERTS, B. *et al.* Biologia Molecular da Célula. 4a edição. Artmed editora, Porto Alegre, 2004 (Capítulo 3).

DURÁN, J. E. R. Biofísica. Fundamentos e Aplicações. Pearson Education do Brasil Ltda, São Paulo, 2003.

LESK, A. M. Introduction to Protein Architecture. Oxford University Press, New York, 2001.

RAW, I. HO, P. L. Integração e seus sinais. Editora UNESP, São Paulo, 1999.

Última atualização em: Acesso em: 09 de abril de 2018.