

Transmissão Sináptica



Prof. Dr. Walter F. de Azevedo, Jr.

walter@azevedolab.net

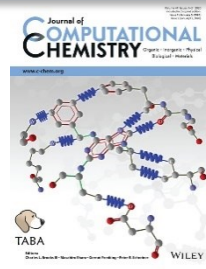
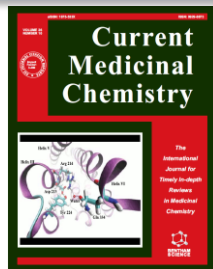
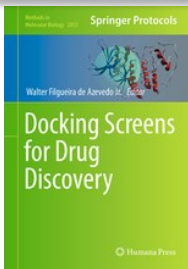
[Biography 01](#) ♥

[Biography 02](#) ♥

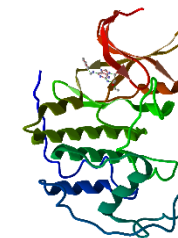
[Biography 03](#) ♥

[Biography 04](#) ♥

Frontiers Section Editor (Bioinformatics and Biophysics) for the [Current Drug Targets](#) ISSN: 1873-5592
Section Editor (Bioinformatics in Drug Design and Discovery) for the [Current Medicinal Chemistry](#) ISSN: 1875-533X

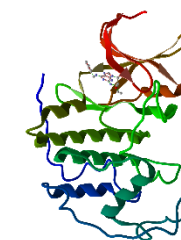
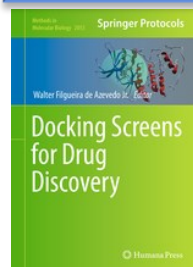


PROUD to be a Springer Author
Read a free preview!



Conteúdo

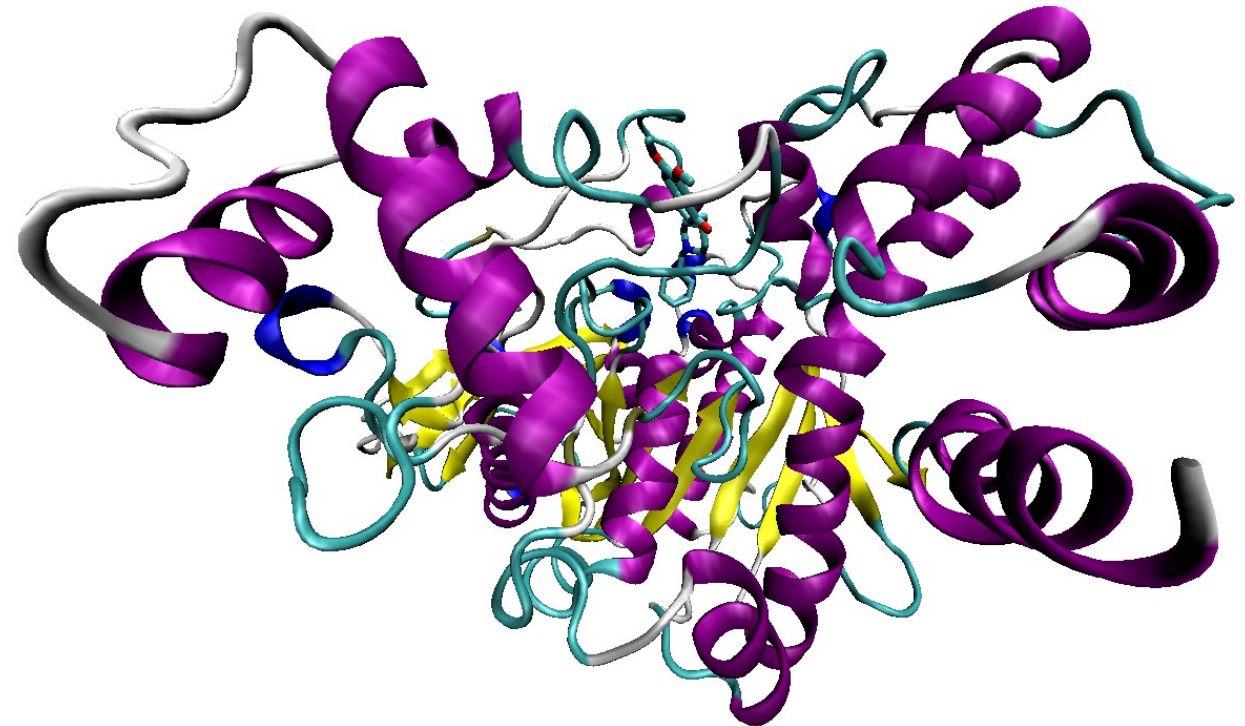
- [Resumo](#)
- [Canal de Na⁺ Dependente de Voltagem](#)
- [Lidocaína](#)
- [Propagação do Potencial de Ação](#)
- [Cérebro Humano](#)
- [Transmissão Sináptica](#)
- [Mal de Alzheimer](#)
- [Molecule of the Month](#)
- [Autor](#)



Resumo

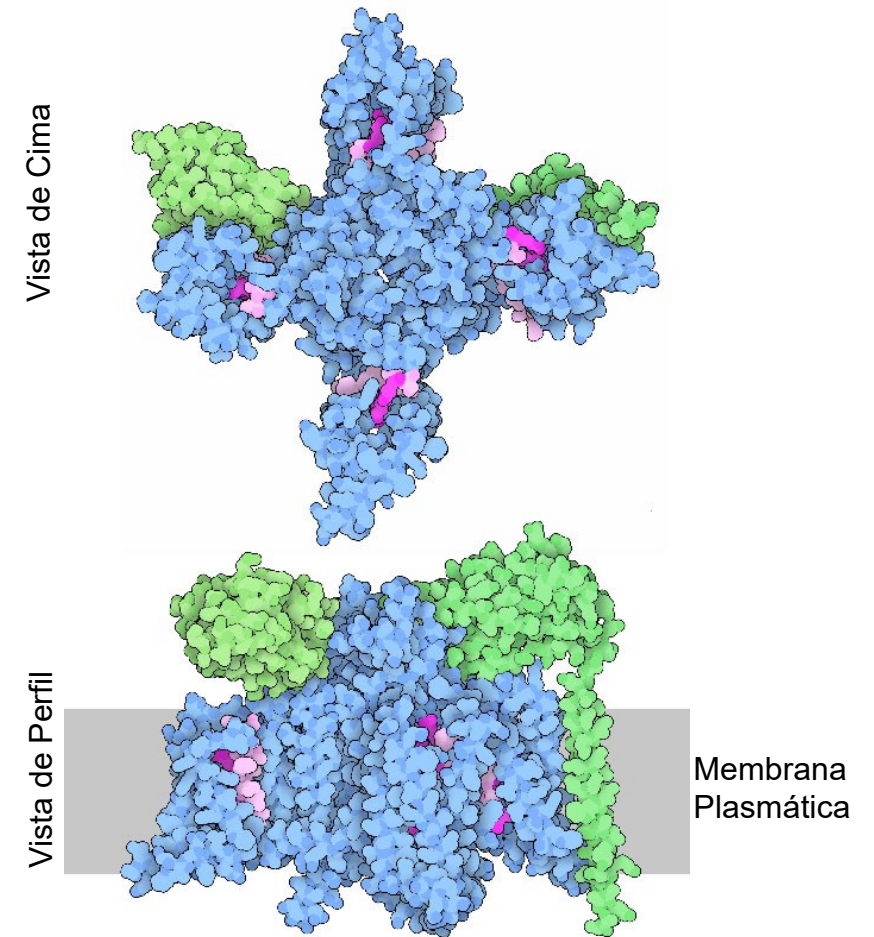
Nos nossos estudos sobre os fenômenos elétricos na célula, já vimos o potencial de repouso e de ação, bem como as proteínas envolvidas em ambos os processos. Dando continuidade, veremos a transmissão sináptica e duas proteínas que participam da sinapse química, o receptor de acetilcolina e a acetilcolinesterase. A partir do entendimento do papel exercido pela enzima acetilcolinesterase na transmissão sináptica, veremos como funcionam os fármacos que tratam o mal de Alzheimer. Apresentaremos o site Molecule of the Month.

Palavras-chave: biofísica, neurônio, sistemas biológicos, canal de sódio dependente de voltagem, canal de potássio sódio dependente de voltagem, potencial de ação, propagação do potencial de ação, TTx, lidocaína, hélice alfa, hélice 3₁₀, receptor de acetilcolina, acetilcolina, neurotransmissor, acetilcolinesterase, canais iônicos, sinapse química, sinapse, transmissão sináptica, molecule of the the month, proteínas intrínsecas, mal de Alzheimer.



Canal de Na⁺ Dependente de Voltagem

A partir do uso da técnica de criomicroscopia eletrônica foi obtida a estrutura tridimensional do canal de sódio dependente de voltagem (mostrada ao lado). A estrutura apresenta uma cadeia polipeptídica com 2031 resíduos de aminoácidos indicada em azul na figura. Essa cadeia polipeptídica é uma proteína transmembranar que forma um poro na membrana plasmática (faixa cinza na figura da parte inferior). Esse poro tem regiões sensíveis à variação do potencial elétrico. As regiões sensíveis às variações do potencial elétrico incluem partes formadas por trechos helicoidais, onde a maioria tem uma conformação de hélice 3_{10} . Este tipo de hélice apresenta uma estabilidade menor que a hélice alfa. Os trechos em hélice 3_{10} apresentam resíduos positivos como lisina e arginina indicados em magenta ao lado.



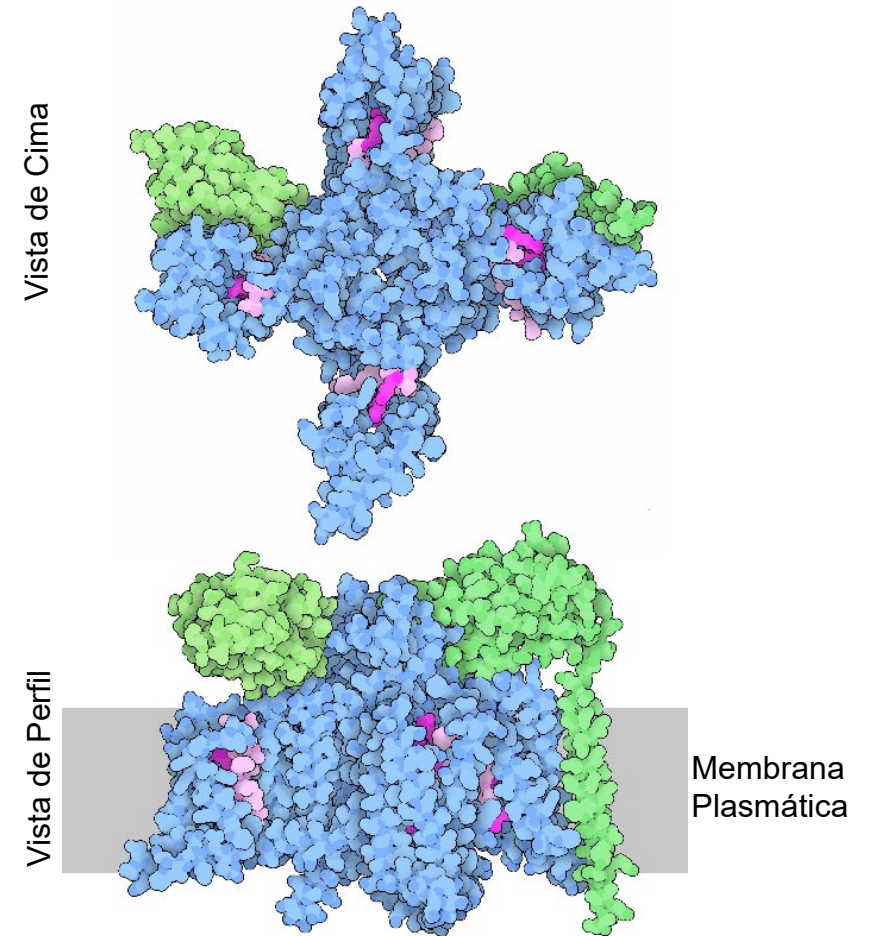
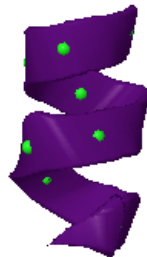
Estrutura do Canal de Sódio Dependente de Voltagem.

Código de acesso PDB: [6j8j](https://doi.org/10.27434/chemrxiv-2016-06j8j).

Fonte: https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/242-Voltagegated_Sodium_Channels-6j8j_twoview.jpg

Canal de Na⁺ Dependente de Voltagem

A hélice 3₁₀ tem uma extensão maior que a hélice alfa para um mesmo número de aminoácidos. Podemos pensar que a hélice alfa é uma mola e a hélice 3₁₀ é a mola esticada. O terceiro tipo de hélice é a hélice π que é mais curta, usando-se a analogia com a mola é como se tivéssemos comprimido a mola da hélice alfa para termos a hélice π . A figura abaixo mostra os três tipos de hélices, a mais comum é a hélice alfa. As outras duas não são tão estáveis quanto à hélice alfa.

Hélice 3₁₀Hélice α Hélice π 

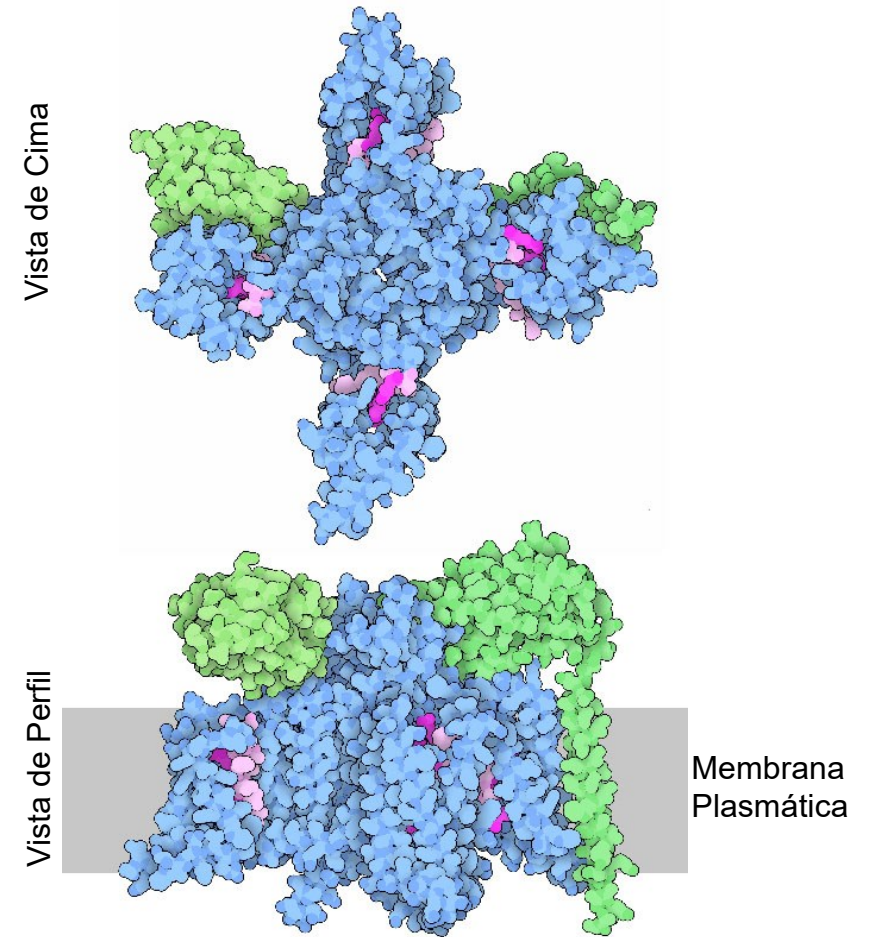
Estrutura do Canal de Sódio Dependente de Voltagem.

Código de acesso PDB: [6j8j](https://doi.org/10.22424/10.22424/6j8j).

Fonte: https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/242-Voltagegated_Sodium_Channels-6j8j_twoview.jpg

Canal de Na⁺ Dependente de Voltagem

Completando a descrição da estrutura do canal de sódio dependente de voltagem, temos subunidades adicionais indicadas em verde que modulam a ação do canal iônico.



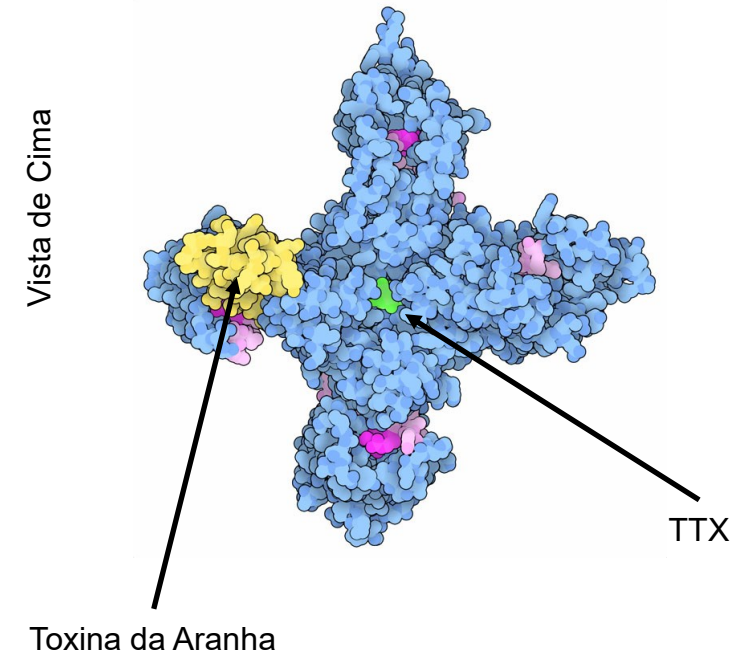
Estrutura do Canal de Sódio Dependente de Voltagem.

Código de acesso PDB: [6j8j](https://www.rcsb.org/entry/6j8j).

Fonte: https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/242-Voltagegated_Sodium_Channels-6j8j_twoview.jpg

Canal de Na⁺ Dependente de Voltagem

Os canais de sódio dependentes de voltagem são responsáveis pelo disparo do potencial de ação e controlam o início da contração muscular. Diversas toxinas de animais têm esse canal como alvo, como por exemplo a tetrodotoxina (TTx) do baiacu e de outros animais que bloqueia o poro do canal, indicado em verde na proteína. Outra toxina extraída do veneno de algumas aranhas (indicada em amarelo) liga-se aos elementos sensíveis às variações no potencial elétrico, o que prejudica sua atividade e conseqüentemente o disparo do potencial de ação, o que paralisa a presa.



Estrutura do Canal de Sódio Dependente de Voltagem.
Código de acesso PDB: [6j8j](https://www.rcsb.org/structure/6j8j).

Fonte: https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/242-Voltagegated_Sodium_Channels-6j8j_twoview.jpg

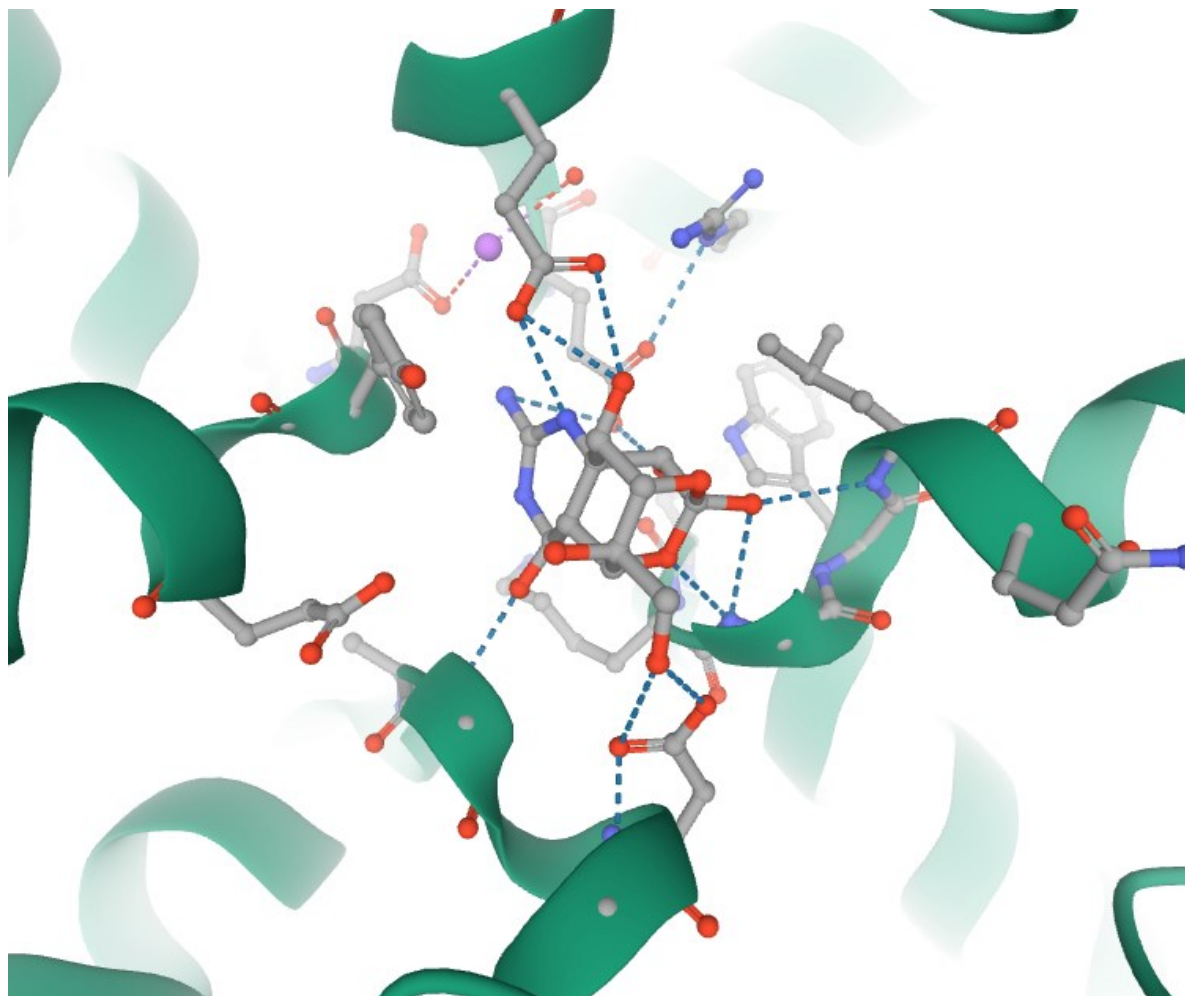
Canal de Na⁺ Dependente de Voltagem

Clique na imagem abaixo para interagir com a estrutura.



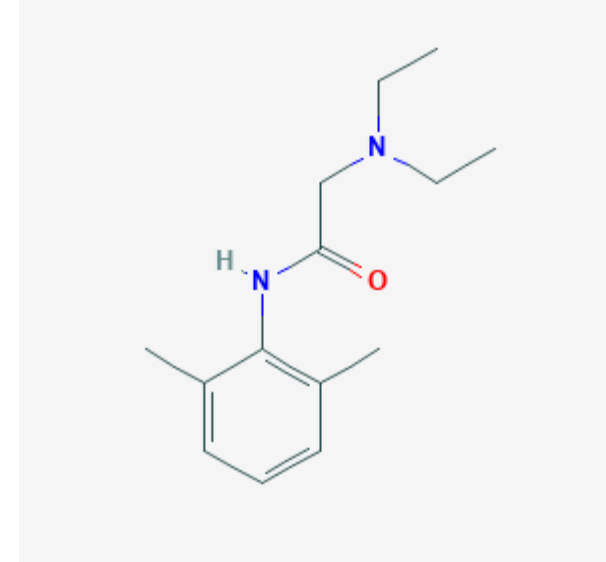
Canal de Na⁺ Dependente de Voltagem

Clique na imagem abaixo para interagir com a estrutura com foco nas interações entre a molécula de TTx e a proteína. As linhas tracejadas são ligações de hidrogênio intermoleculares.



Lidocaína

A lidocaína é um anestésico local. Sua ação anestésica é devido ao bloqueio do canal de sódio dependente de voltagem. Lidocaína é um bloqueador mais suave que a TTx.



Estrutura molecular da lidocaína

Fonte:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3676#section=2D-Structure>). Acesso em 11 de abril de 2021.

Lidocaína

A anestesia local realiza o impedimento da propagação do impulso nervoso. Tal bloqueio determina a perda das sensações, contudo não leva à alteração do nível de consciência. Anestésicos locais funcionam com o bloqueio do canal de sódio dependente de voltagem. A lidocaína (xilocaína) funciona dessa forma. O bloqueio do canal de sódio dependente de voltagem impede o disparo do potencial de ação e, conseqüentemente, a transmissão do impulso nervoso da célula pré-sináptica para a célula pós-sináptica. Praticamente todos os anestésicos locais agem com bloqueio reversível dos canais de sódio. Além da lidocaína, diversas drogas apresentam efeito anestésico, ao lado temos a estrutura molecular de algumas que interferem com o canal de sódio dependente de voltagem.

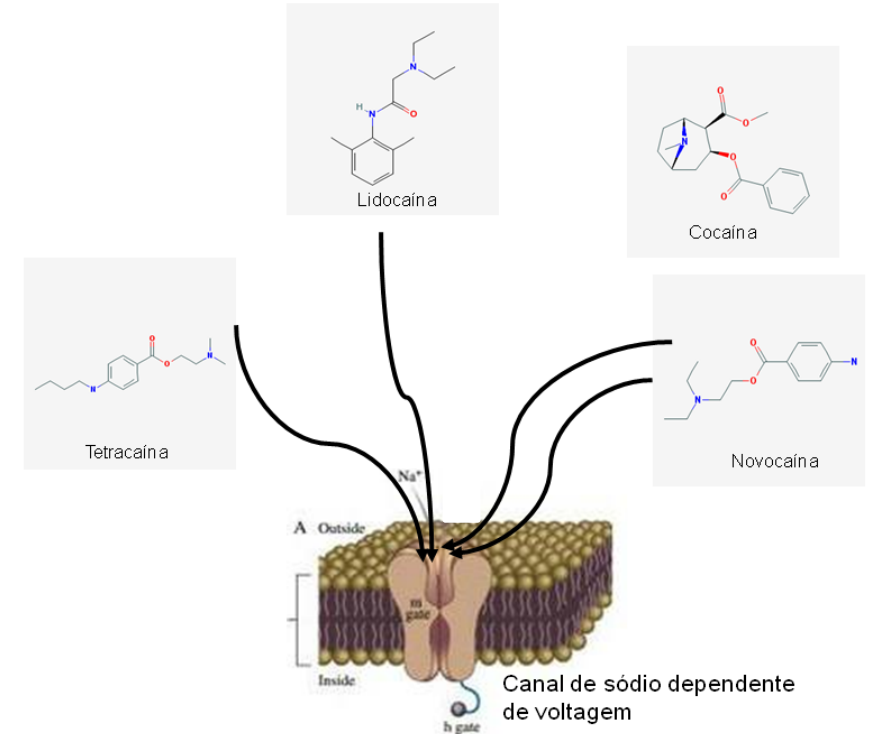
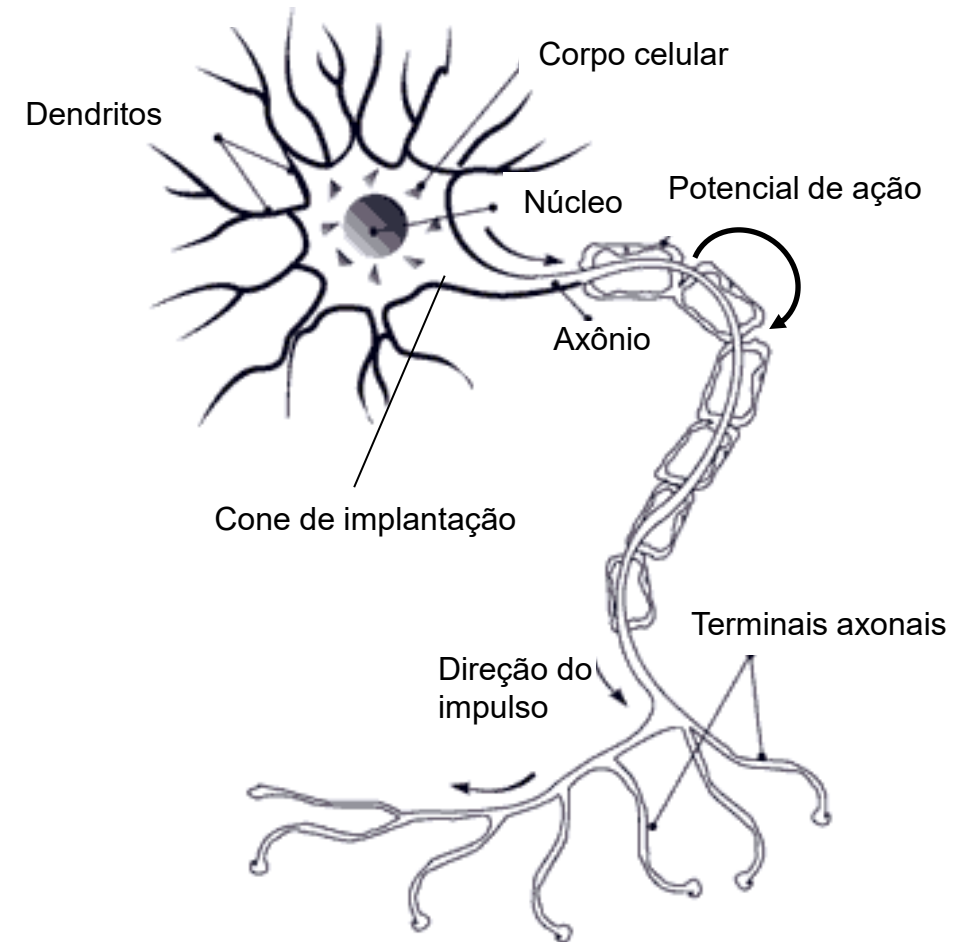


Diagrama ilustrando o bloqueio do canal de sódio dependente de voltagem por anestésicos locais.

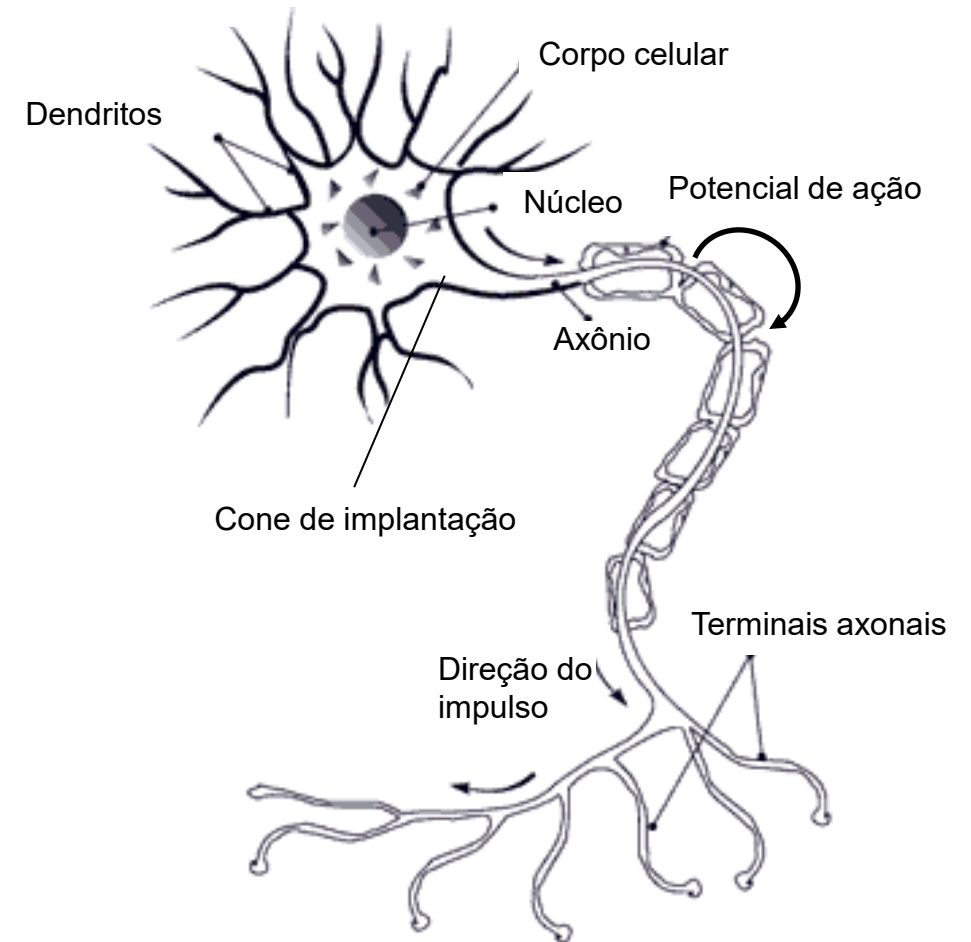
Propagação do Potencial de Ação

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 dentro do axônio. Essa presença de íons de sódio levaria à reabertura dos canais de sódio, caso não tivessem o portão de inativação (portão h). Este portão permanece fechado por alguns milissegundos, 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.**

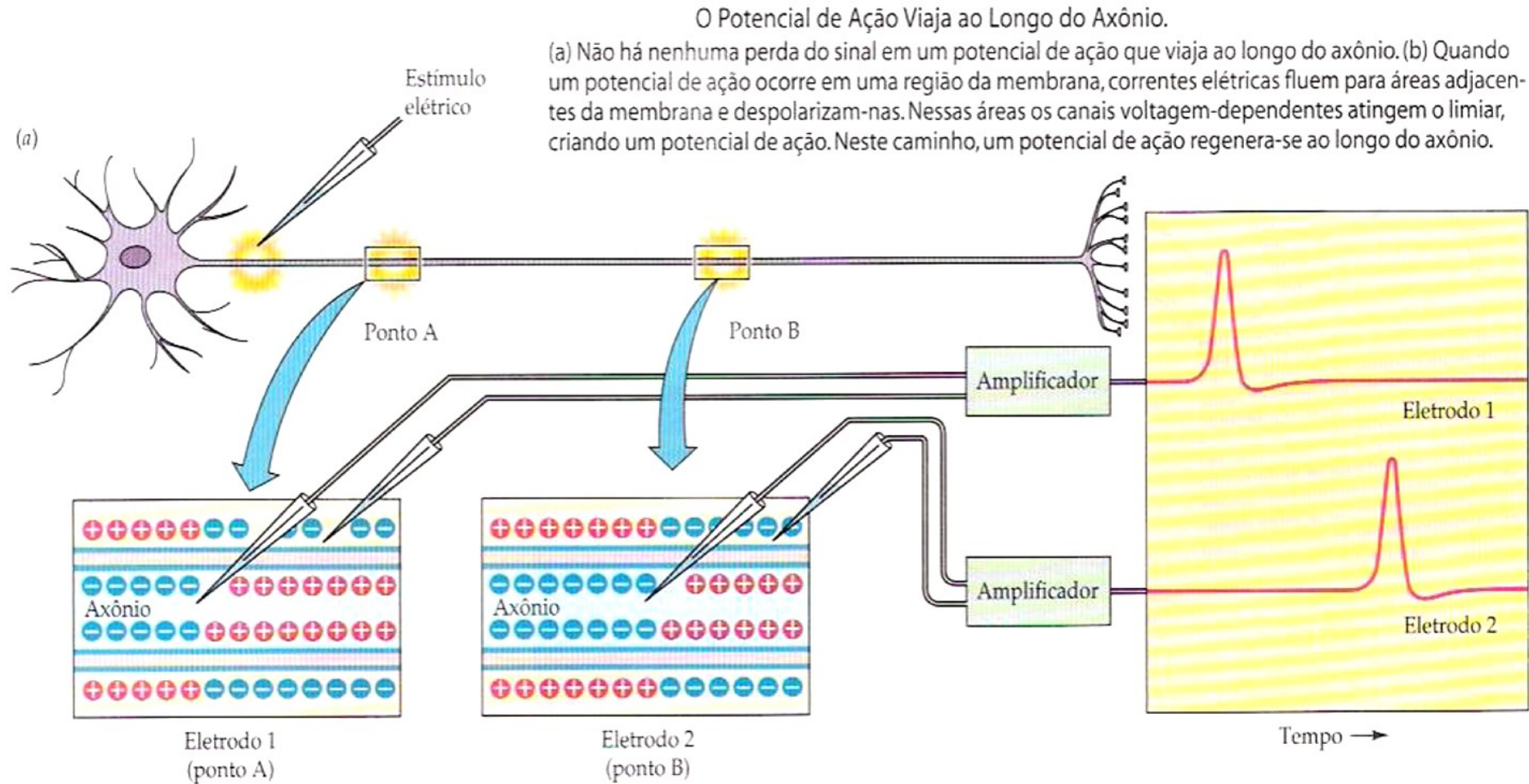


Propagação do Potencial de Ação

Um potencial de ação é uma súbita variação no potencial de membrana, que dura poucos milissegundos (ms). Lembrese, $1 \text{ ms} = 10^{-3} \text{ s}$, 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).

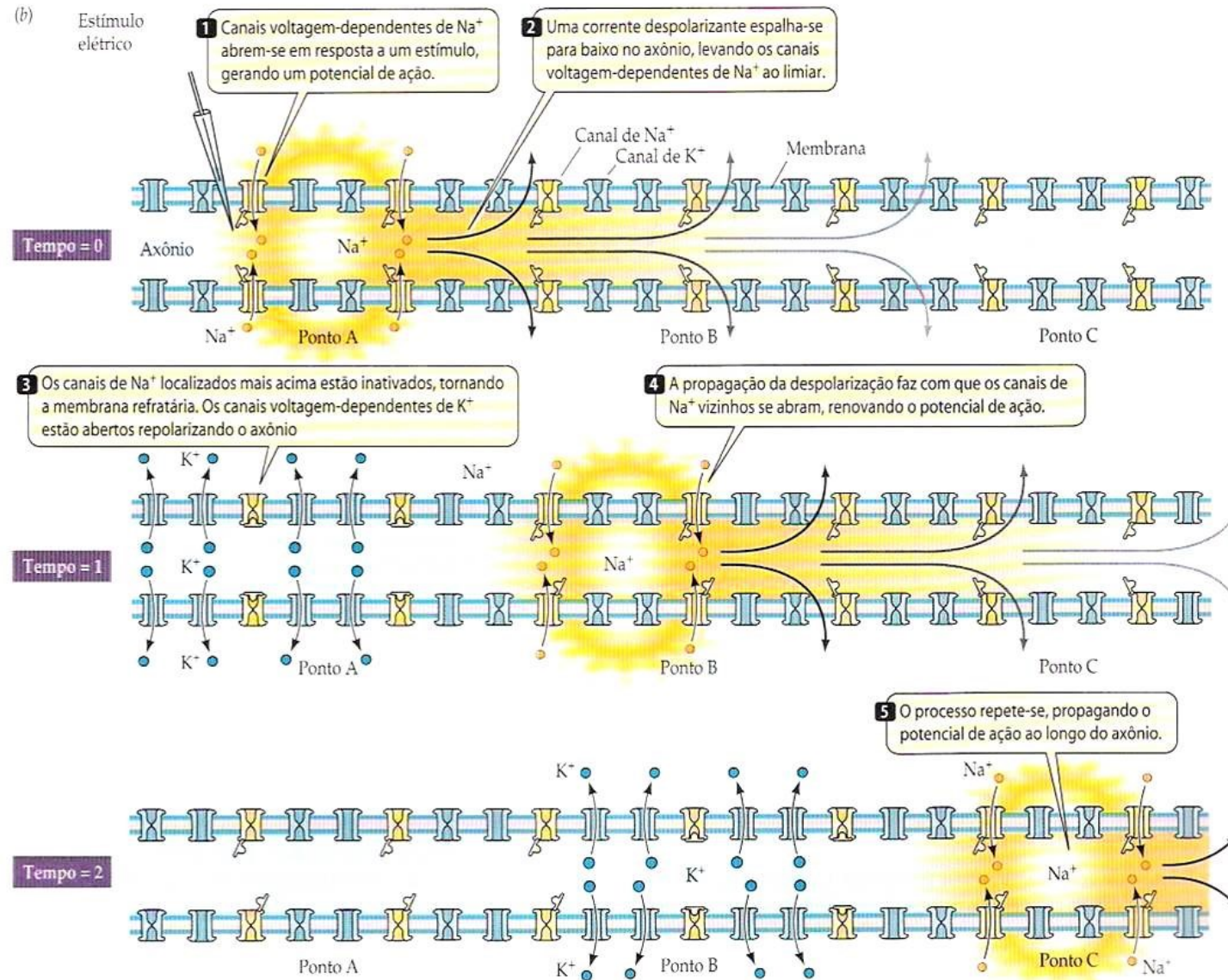


Propagação do Potencial de Ação



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

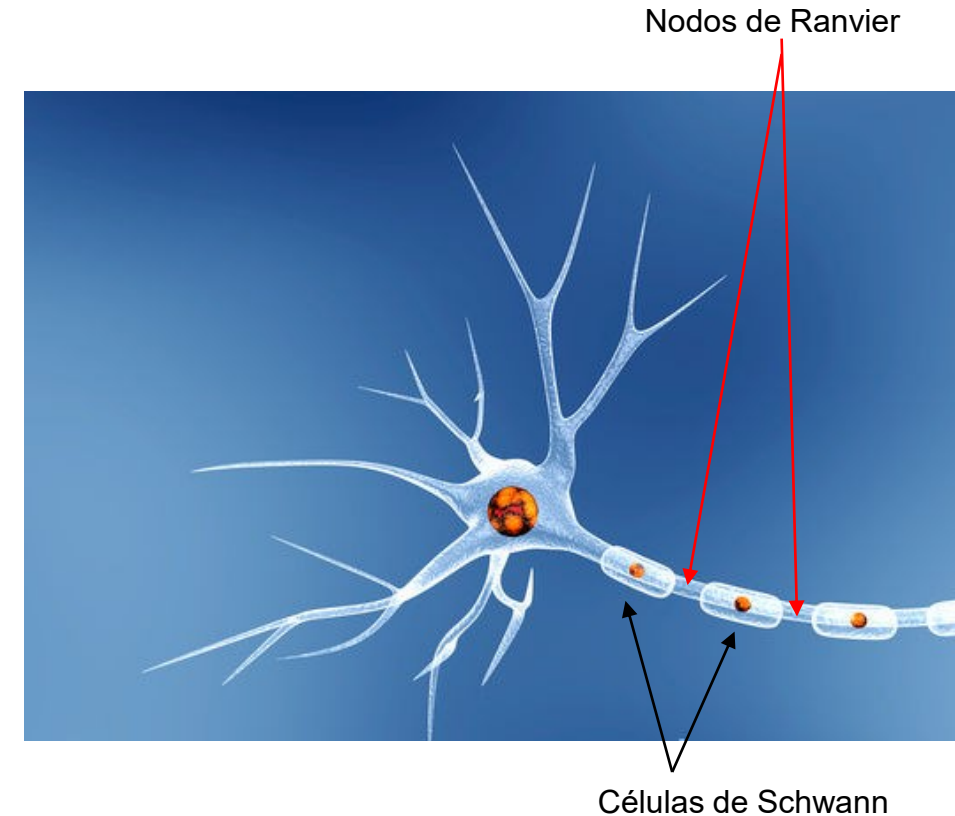
Propagação do Potencial de Ação



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

Propagação do Potencial de Ação

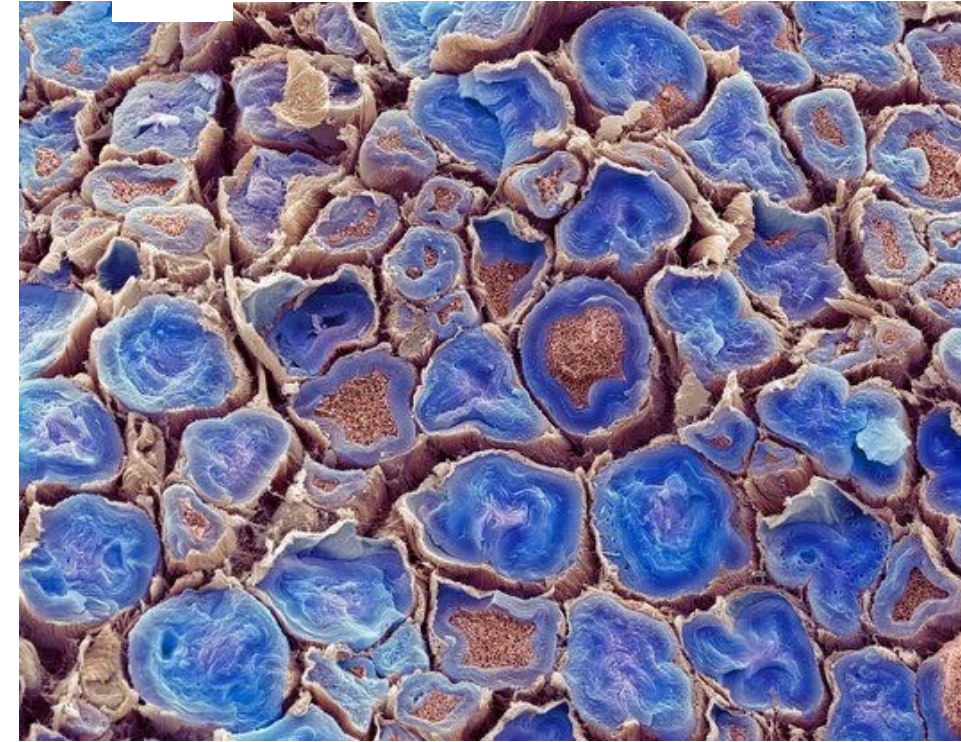
Na maioria dos neurônios dos invertebrados é lançada mão do mecanismo de aumento do diâmetro do axônio para acelerar a propagação do potencial de ação. Esse artifício torna-se inviável em vertebrados, devido à complexidade do sistema nervoso destes animais, assim, durante a evolução, convergiu-se para 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.
Fonte: <http://www.sciencephoto.com/media/307779/enlarge>

Propagação do Potencial de Ação

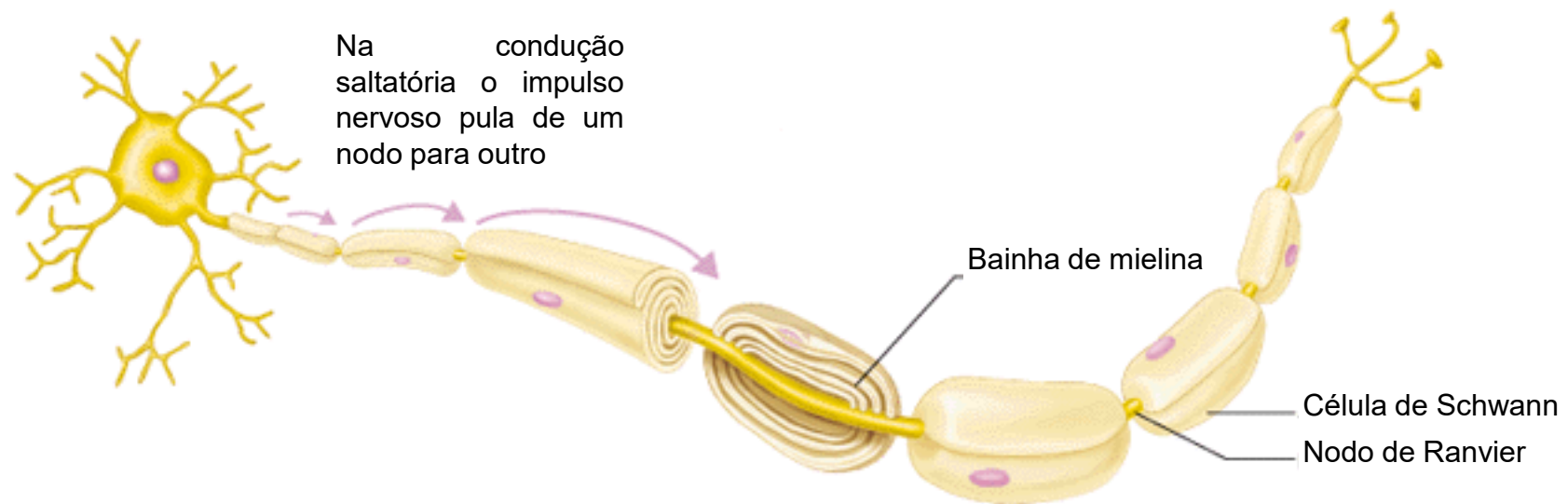
A presença das células de Schwann propicia o aumento da velocidade de propagação do potencial de ação. A figura ao lado mostra a mielina (em azul), que envolve o axônio (em marrom). Ao envolver o axônio, a célula de Schwann deposita camadas de mielina, formadas por ácidos graxos, que isolam eletricamente 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 oligodendrócitos 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.

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

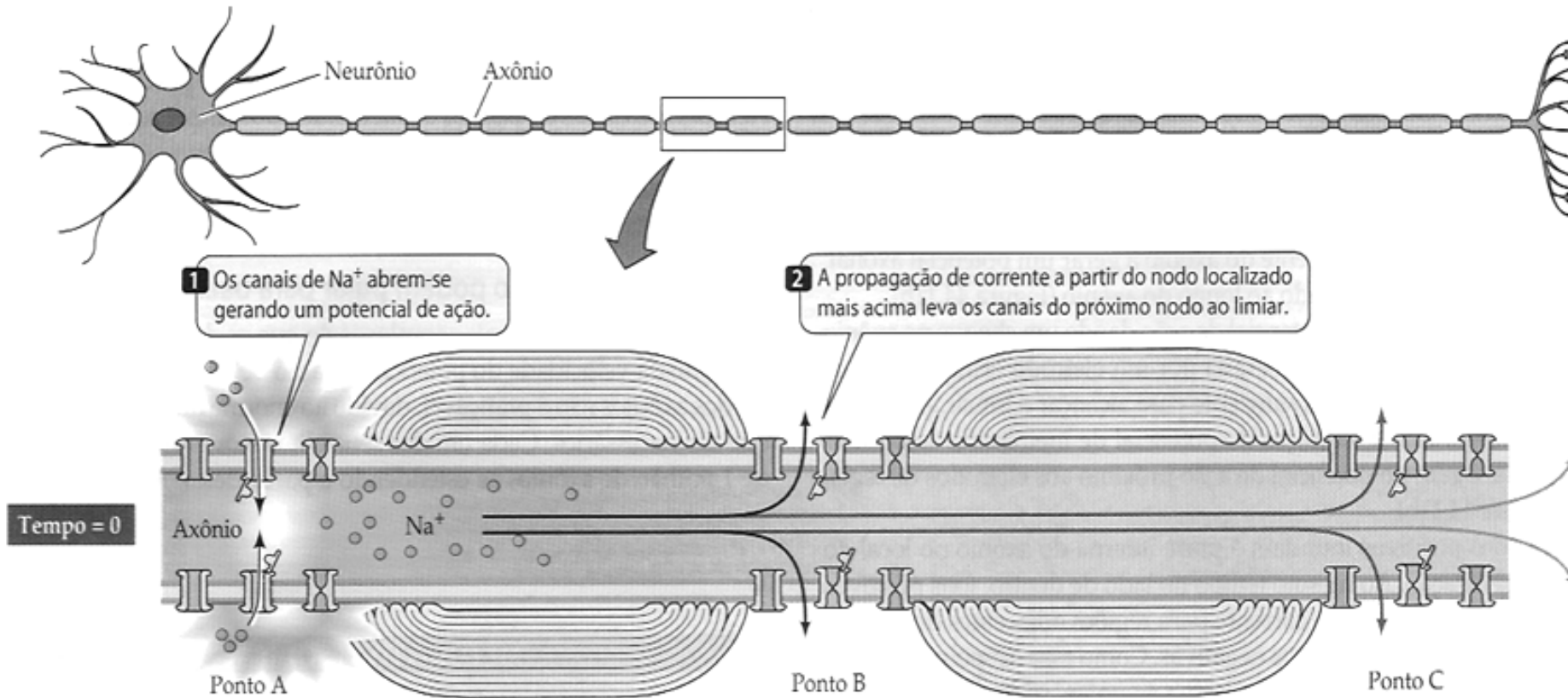
Propagação do Potencial de Ação



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

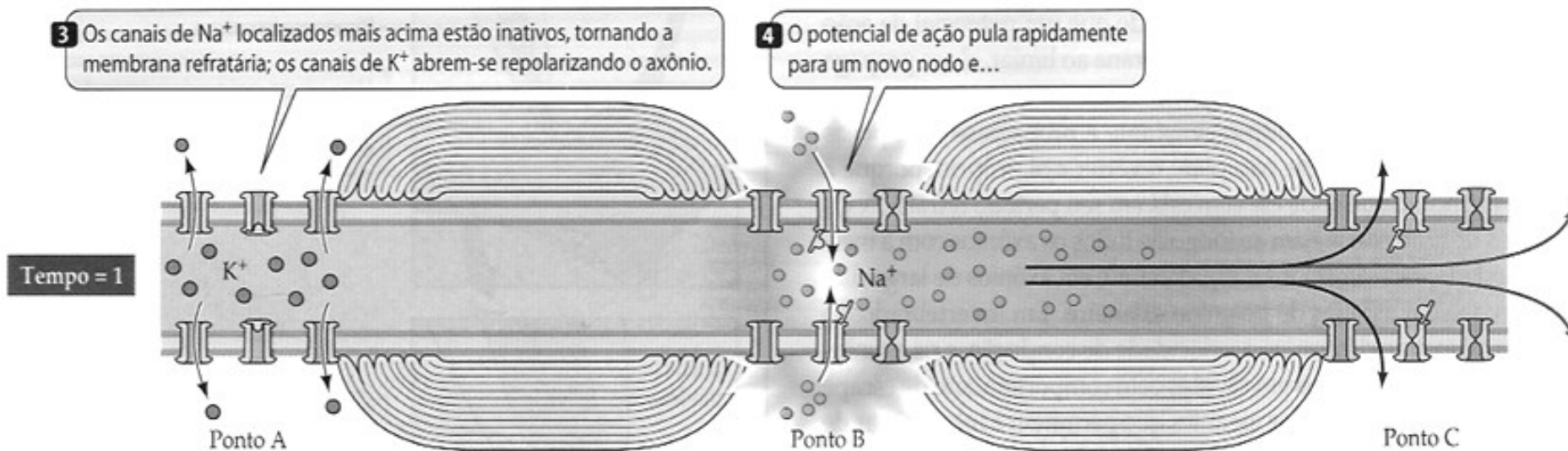
Propagação do Potencial de Ação

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 sódio dependentes de voltagem.



Propagação do Potencial de Ação

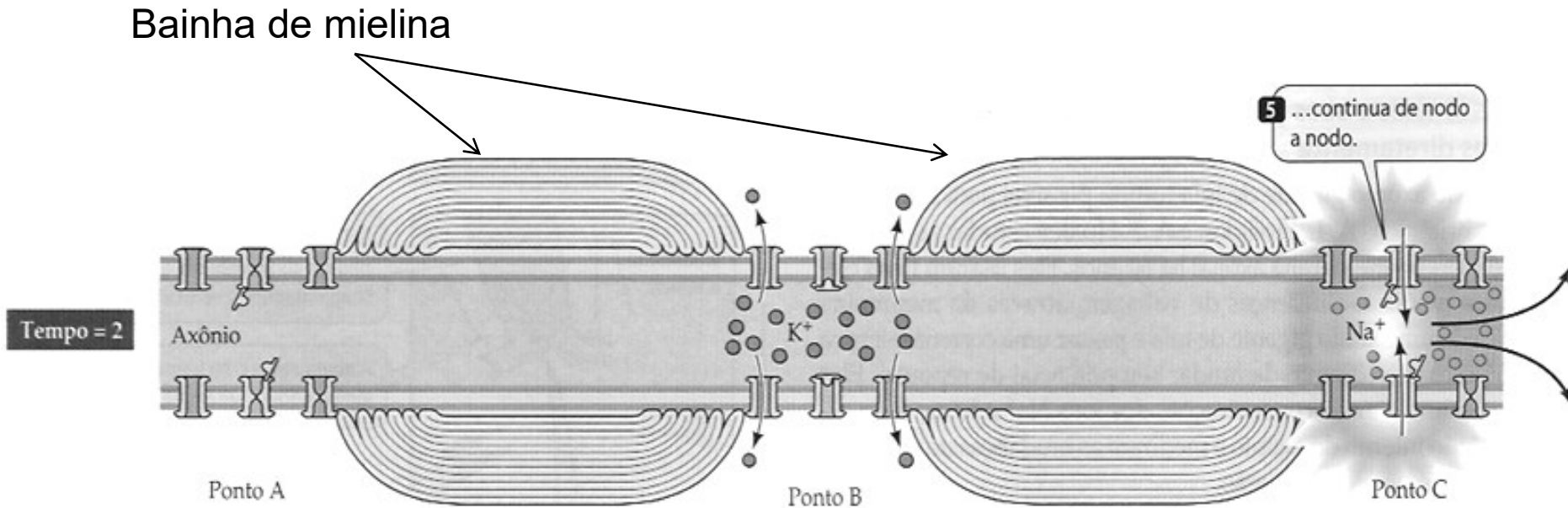
A difusão dos íons de sódio permite a abertura de canais de sódio, à direita do ponto de disparo (no instante $T=1$). Tais canais estão distantes do ponto de origem do potencial de ação.



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

Propagação do Potencial de Ação

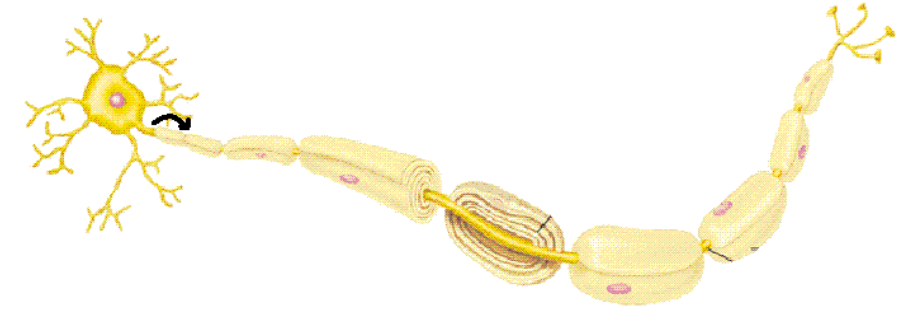
Na região da bainha de mielina, temos um isolamento elétrico, que não permite trocas iônicas. A abertura de mais canais de sódio gera uma retroalimentação positiva, propagando o potencial ao longo do axônio ($T=2$).



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

Propagação do Potencial de Ação

A figura 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.

Propagação do Potencial de Ação

Durante a propagação do potencial de ação, o canal de sódio dependente de voltagem entra num período refratário após o fechamento. No período refratário, o canal de sódio 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).

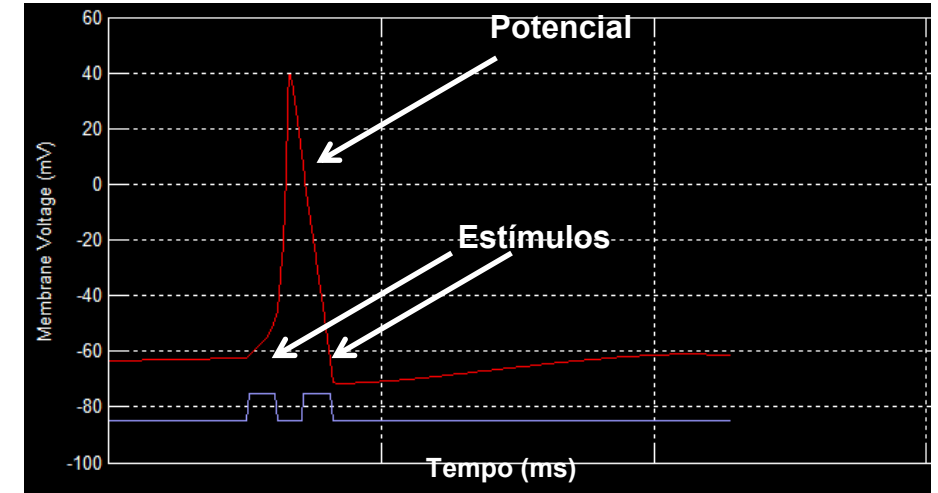


Gráfico do potencial de membrana contra o tempo (linha vermelha) gerado pelo HHSim .

Propagação do Potencial de Ação

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 sódio 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 ao longo do axônio.

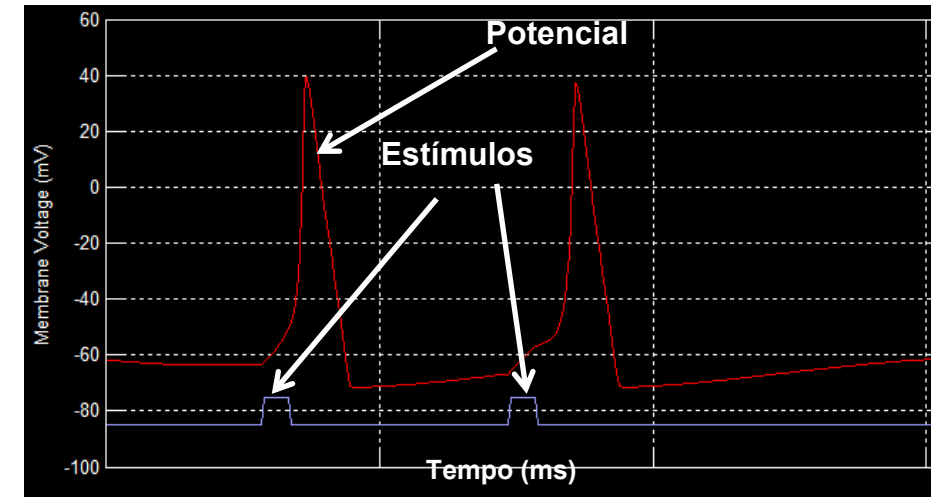


Gráfico do potencial de membrana contra o tempo (linha vermelha) gerado pelo HHSim .

Cérebro Humano

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](#)), este número ainda é motivo de grande debate.

Referência: Williams RW, Herrup K. The control of neuron number. *Annu Rev Neurosci.* 1988; 11: 423–453. doi: 10.1146/annurev.ne.11.030188.002231. PMID: 3284447
[PubMed](#)

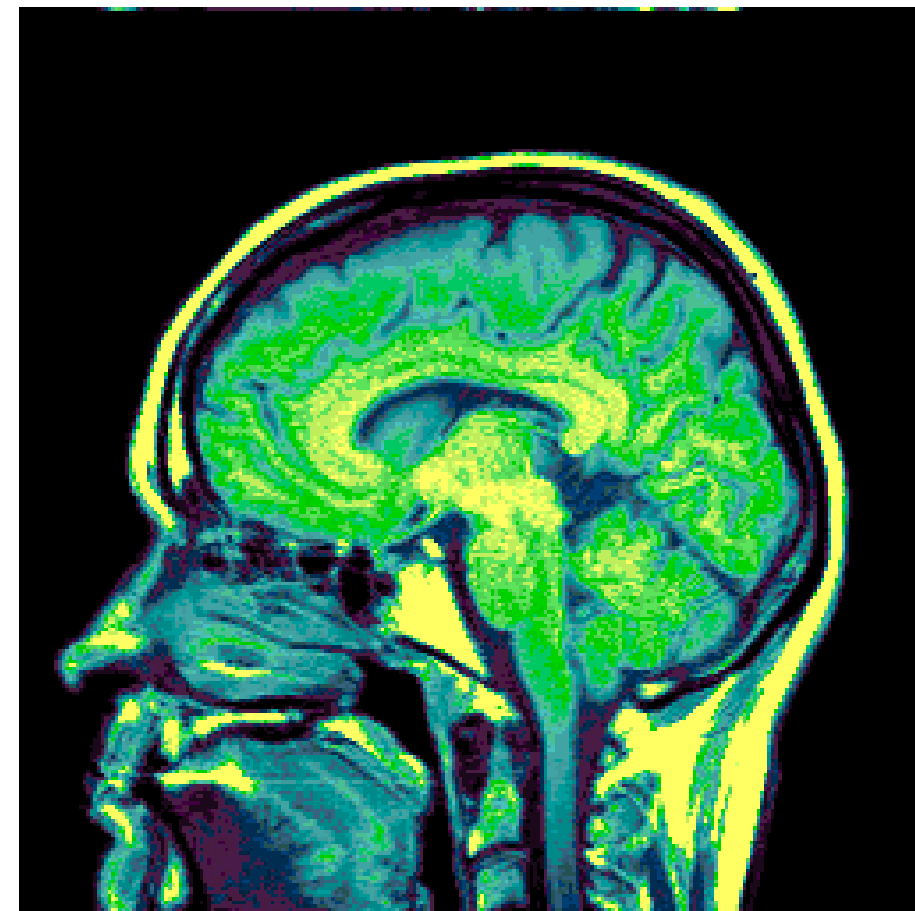


Imagem de CAT scan do cérebro.

Fonte:

http://netanimations.net/Moving_Animated_Heart_Beating_Lungs_Breathing_Organ_Animations.htm#UXKY4rXvuSp

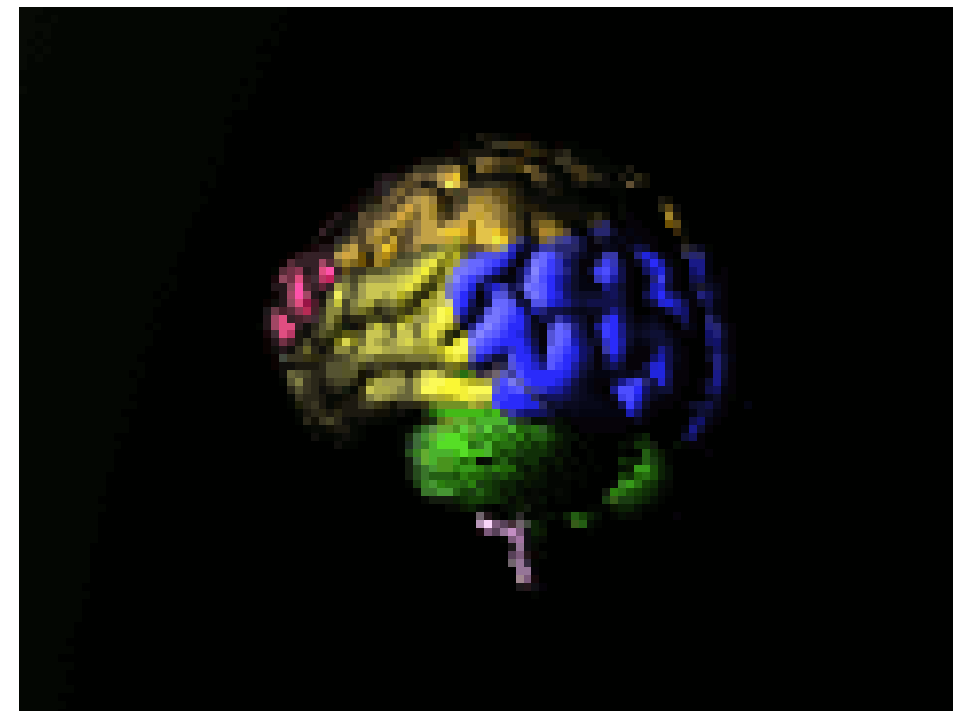
Cérebro Humano

Se considerarmos que o cérebro humano é formado por aproximadamente 10^{11} neurônios, sendo que cada uma destas 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 $86,1 \pm 8,1$ bilhões de neurônios ($8,61 \cdot 10^{10}$) num adulto.

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.

Referência:

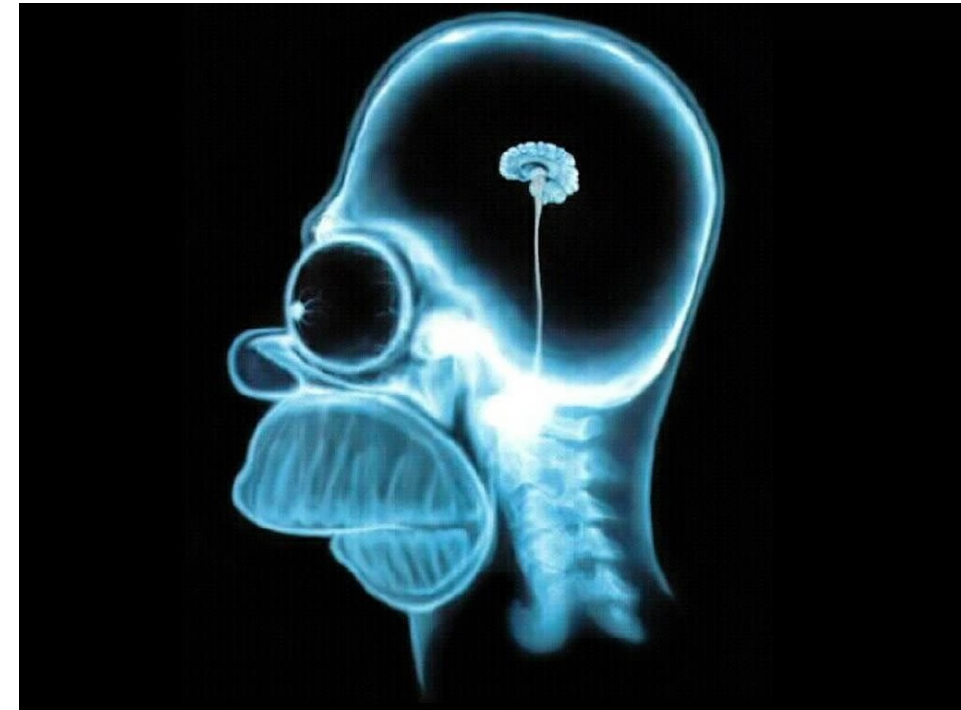
Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti RE, Leite RE, Jacob Filho W, Lent R, Herculano-Houzel S. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol.* 2009; 513(5): 532–541. doi: 10.1002/cne.21974. PMID: 19226510 [PubMed](#)



Concepção artística do cérebro humano.
Fonte : <http://www.whymath.org/>

Cérebro Humano

A complexidade dos pensamentos e do trânsito 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 dessas sinapses 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:

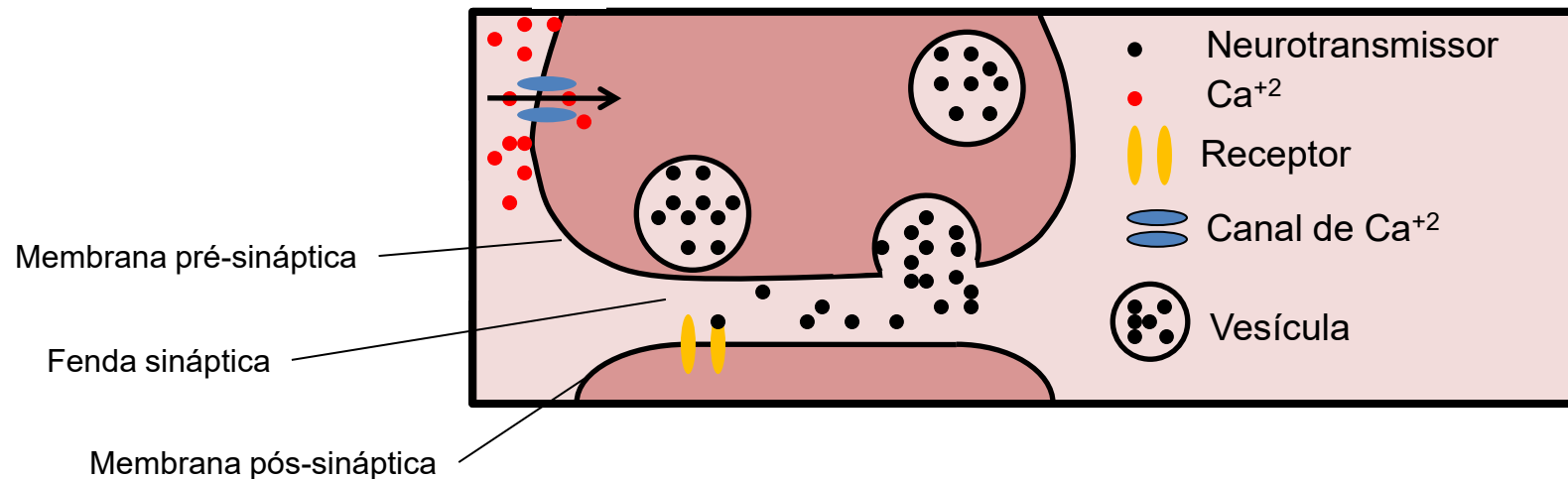
http://images.fanpop.com/images/image_uploads/Homer-Brain-X-Ray-the-simpsons-60337_1024_768.jpg

Transmissão Sináptica

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.

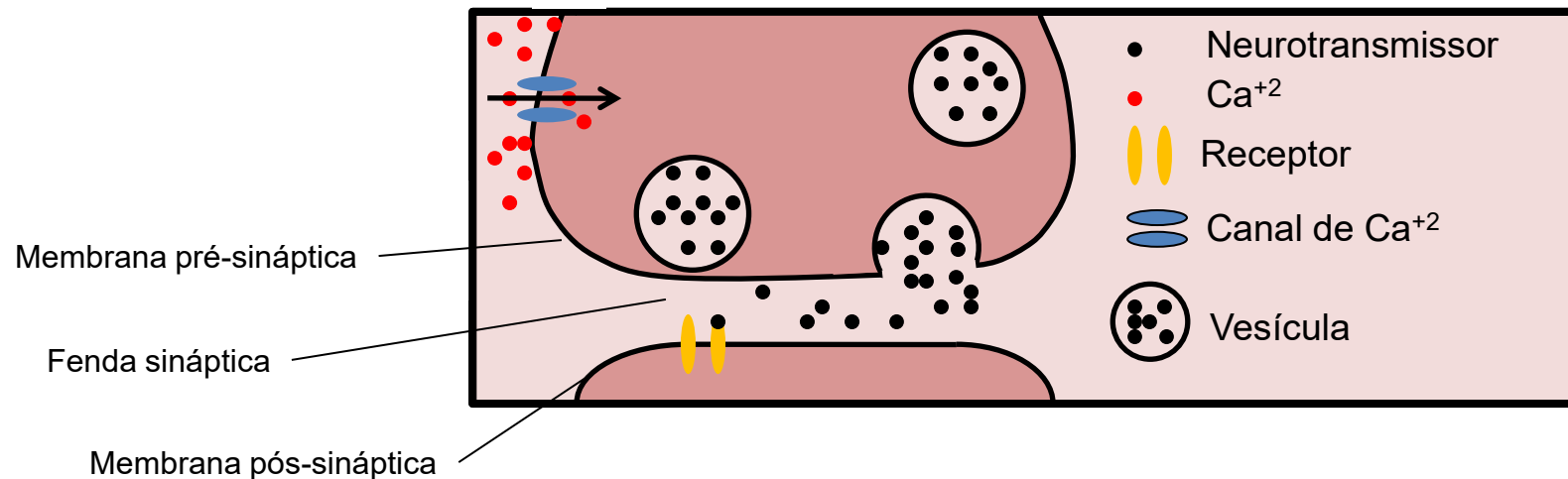
Célula pré-sináptica: É a célula que envia o sinal nervoso.

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

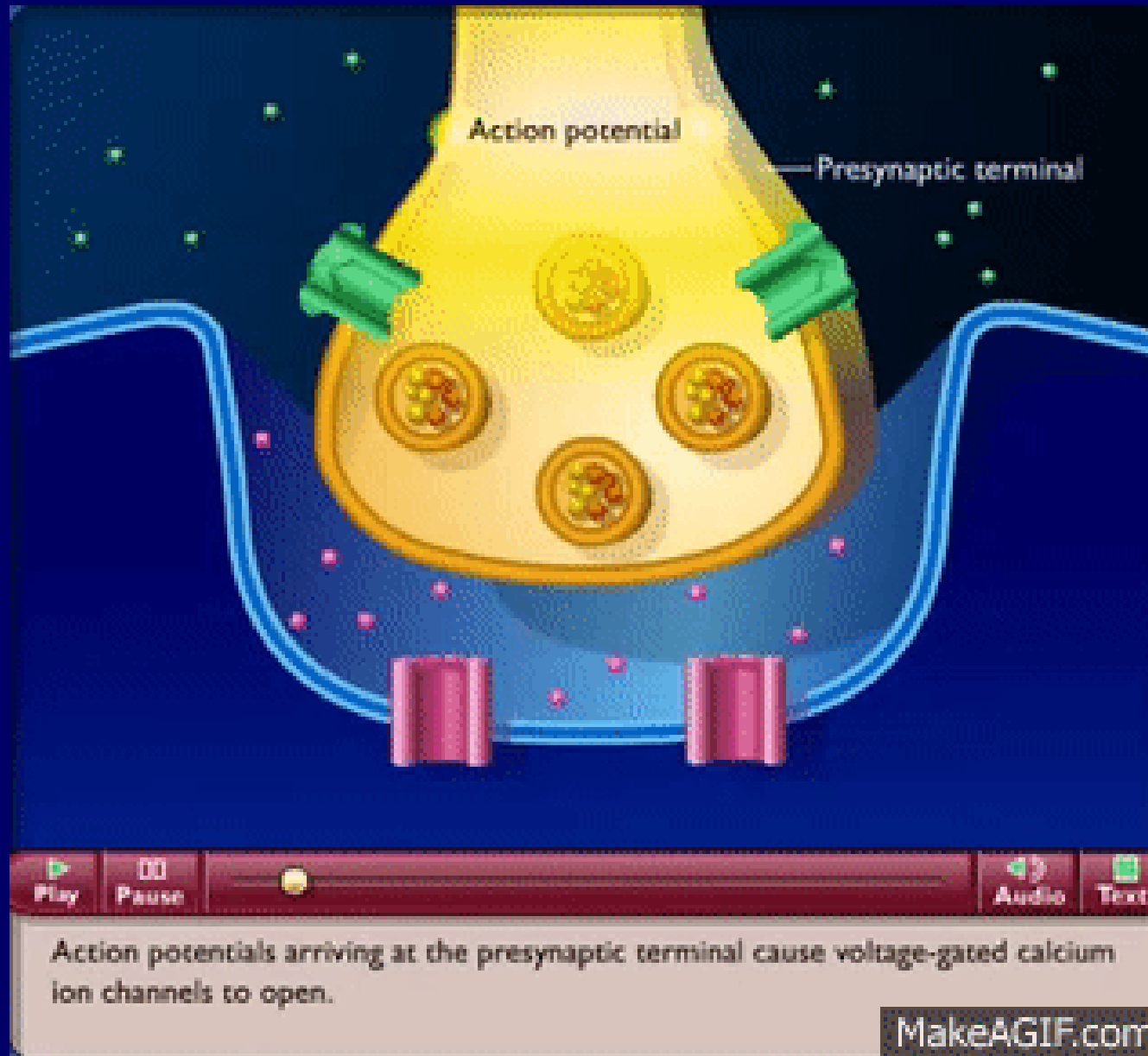


Transmissão Sináptica

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, estes são liberados na fenda sináptica. Os neurotransmissores ligam-se a uma classe especial de proteínas transmembranares, chamadas **receptores**.

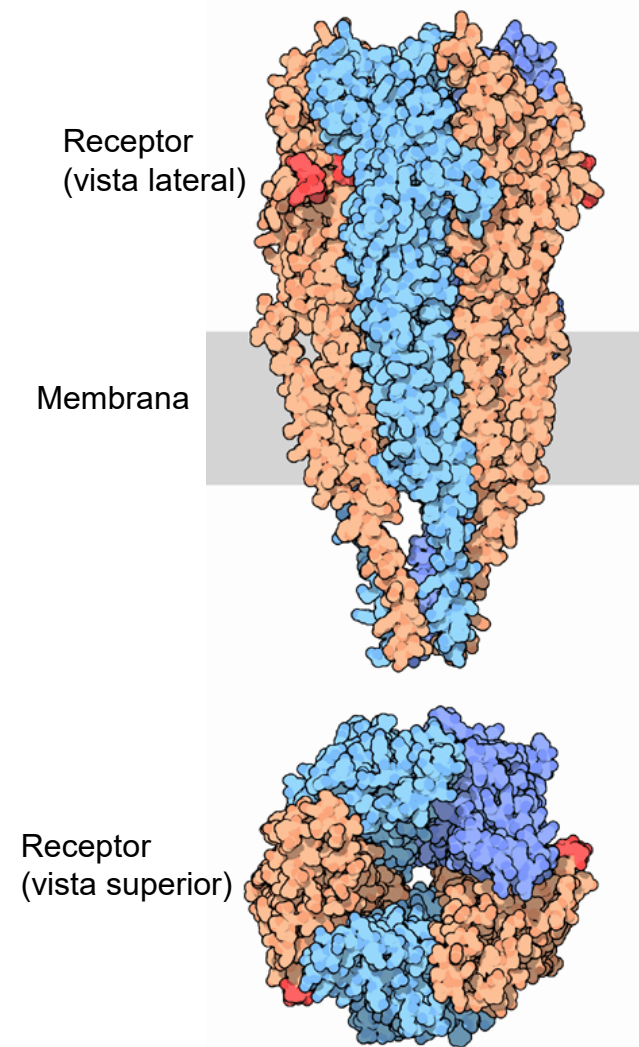


Transmissão Sináptica



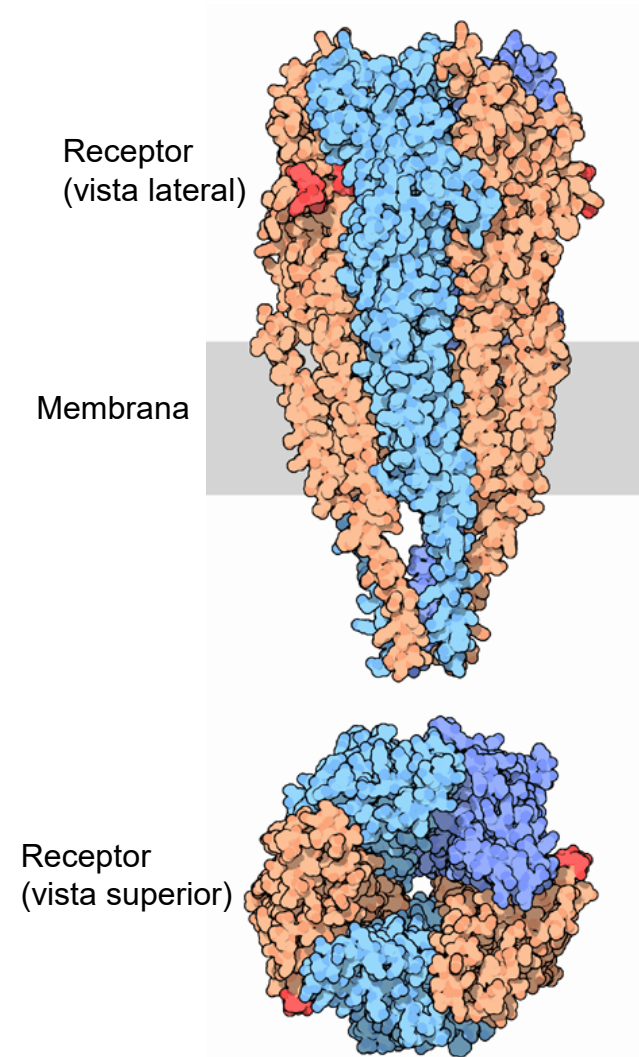
Transmissão Sináptica

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. Essa ligação promove uma mudança estrutural, permitindo a abertura dos receptores. A abertura permite um influxo de íons. Todo o processo demora milissegundos 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.



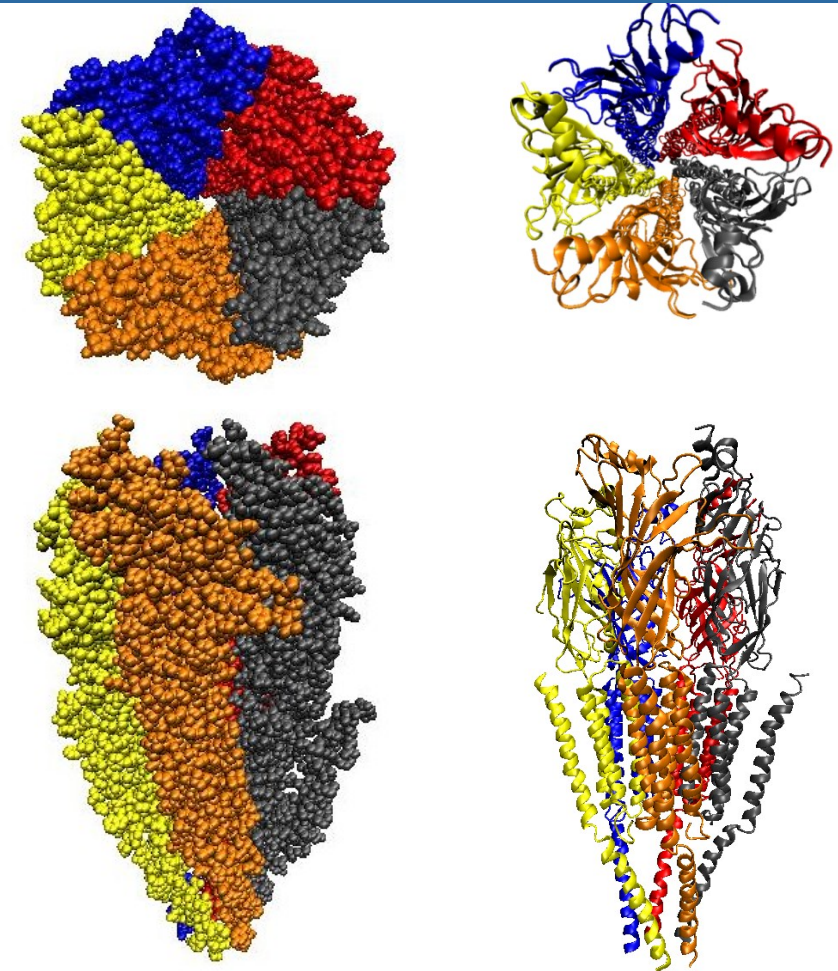
Transmissão Sináptica

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). 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.



Transmissão Sináptica

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 cinco 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. Este poro permite a passagem de íons do meio exterior para o citoplasma, a entrada 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.

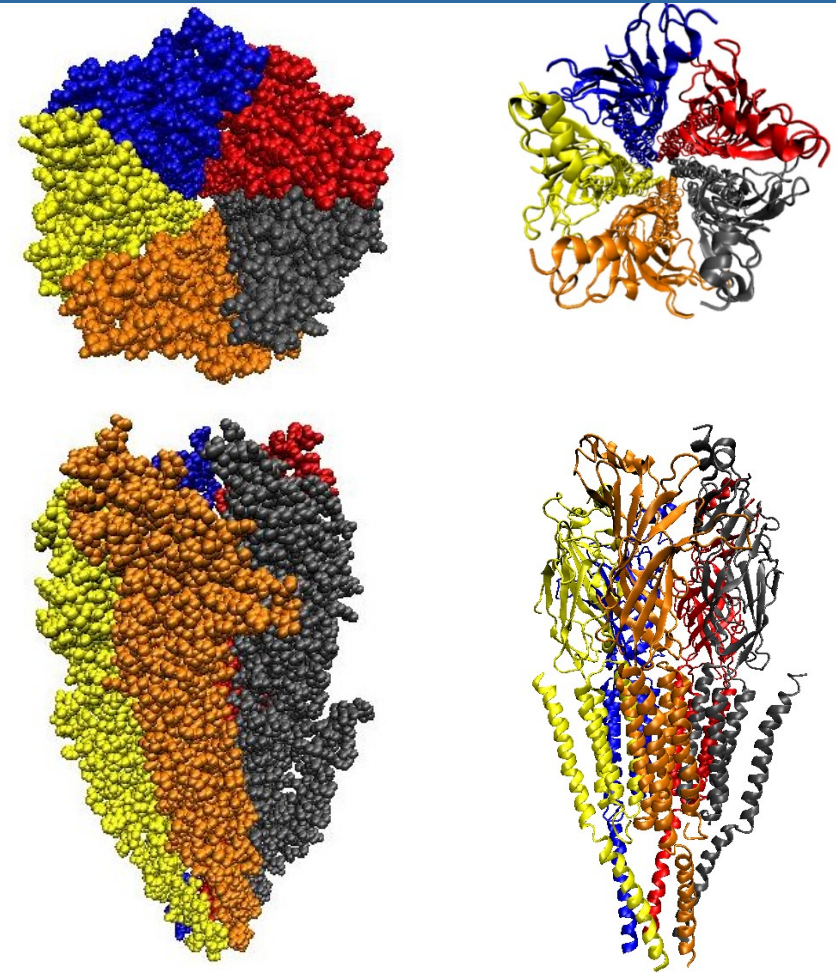


Estrutura do receptor de acetilcolina.
Código PDB: 2BG9

Transmissão Sináptica

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.



Estrutura do receptor de acetilcolina.
Código PDB: 2BG9

Transmissão Sináptica

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. Estes 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.



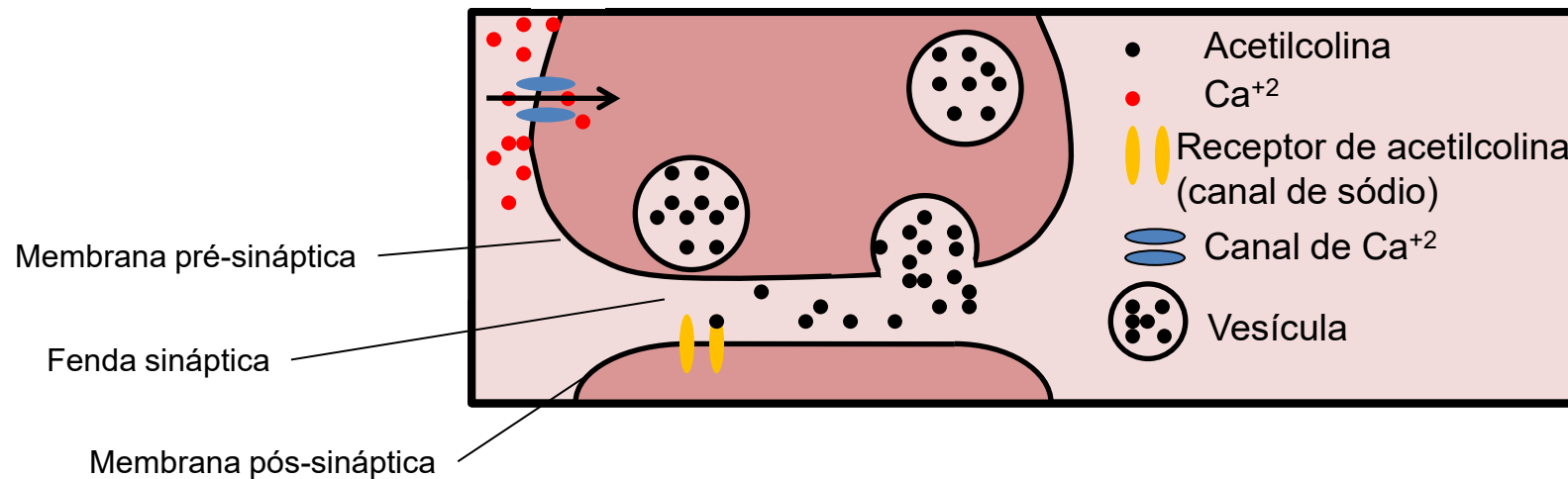
Torpedo marmorata (Risso, 1810) fotografia de ©Bernard Picton.

Fonte:

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

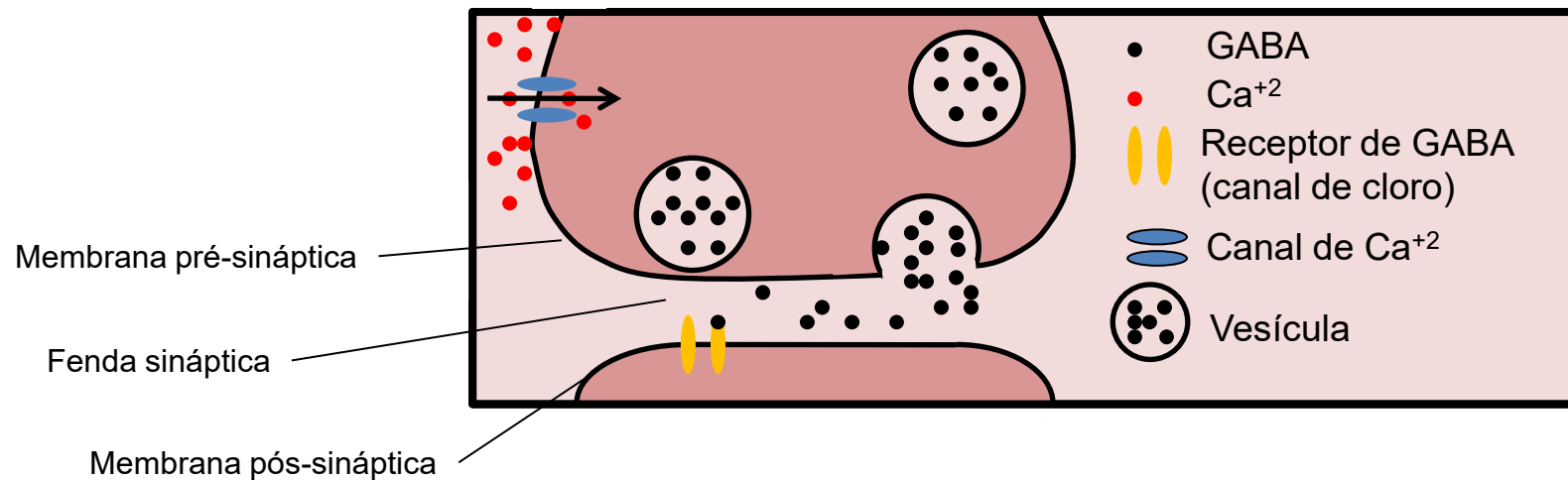
Transmissão Sináptica

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.

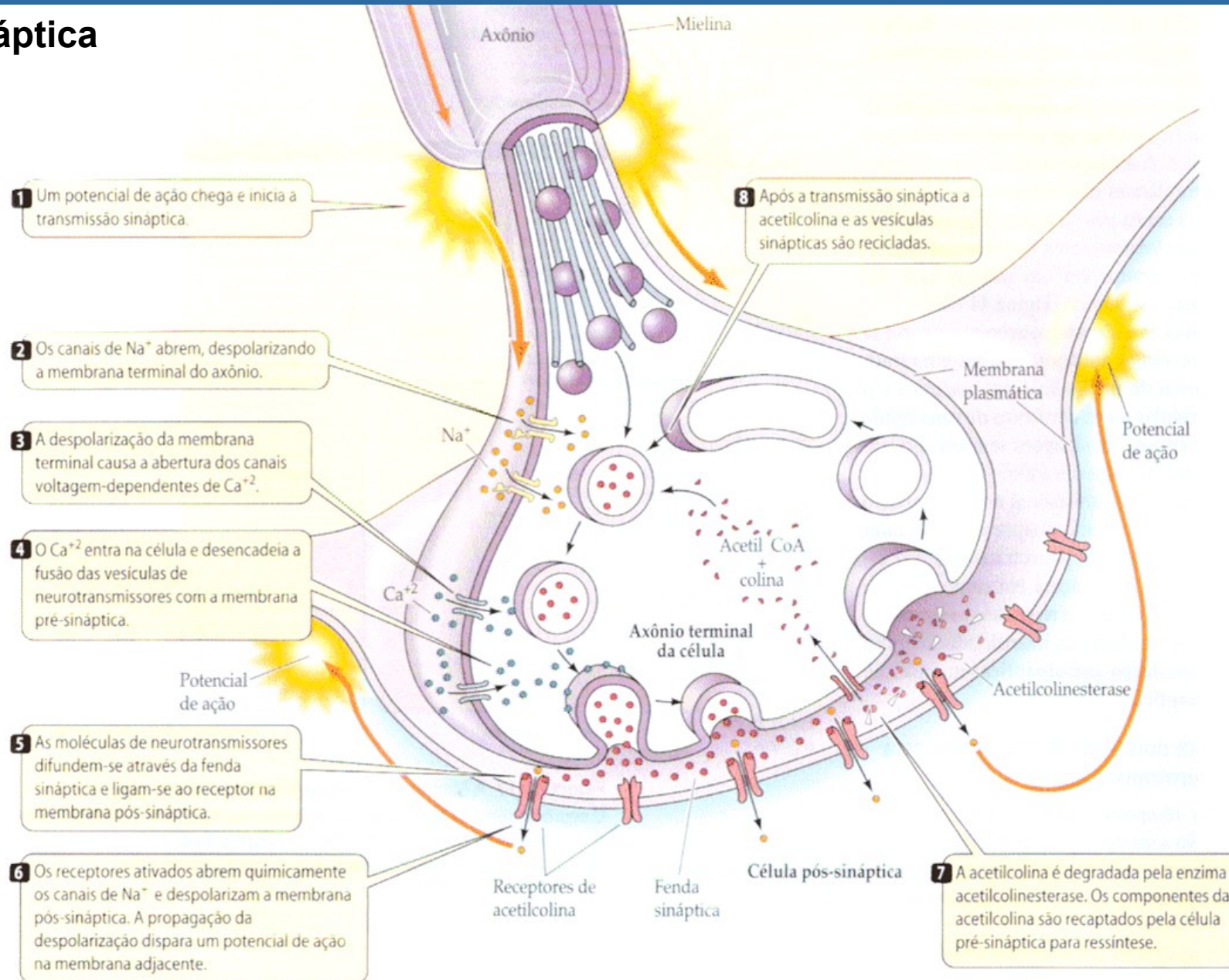


Transmissão Sináptica

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.



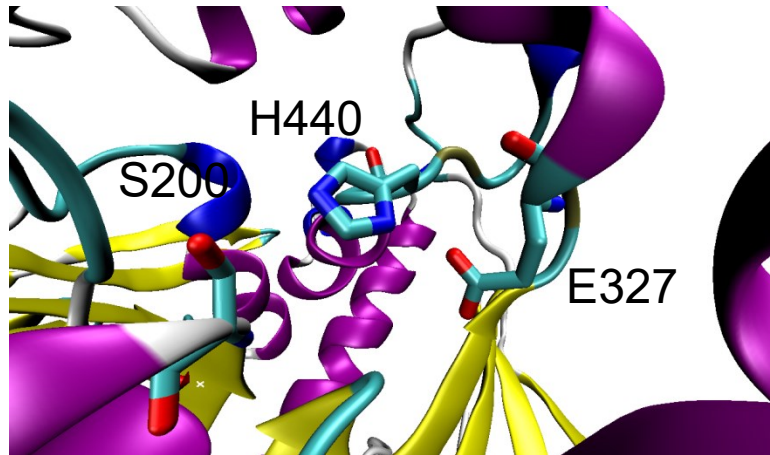
Transmissão Sináptica



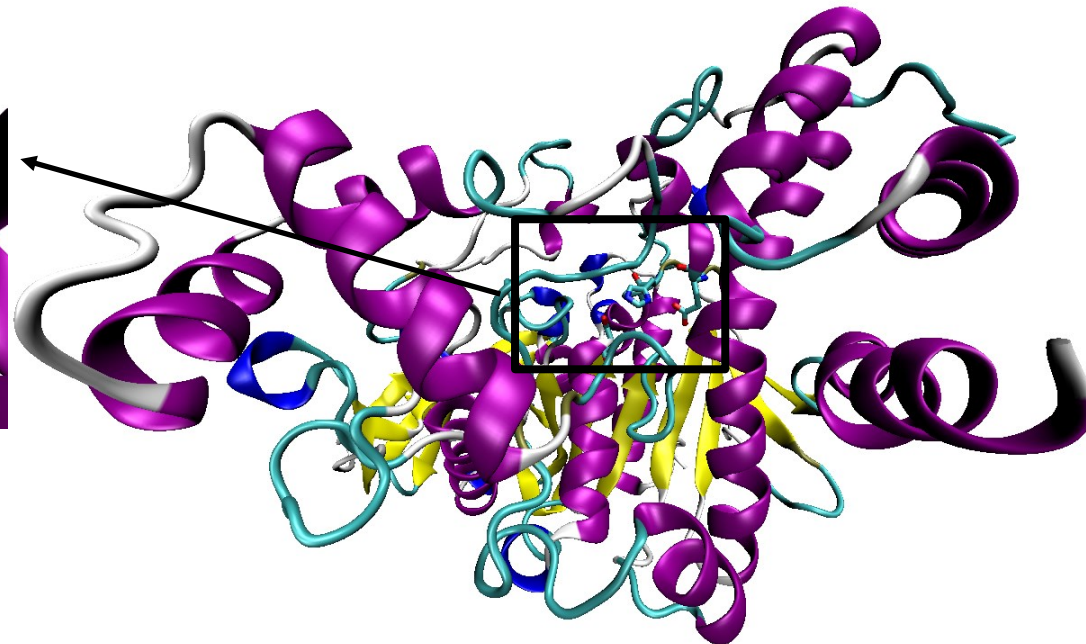
Fonte: Purves et al., Vida. A ciência da Biologia. 6a. Ed. Artmed editora, 2002 (pg. 787).

Mal de Alzheimer

A presença indefinida 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 essa situação, entra em ação a enzima acetilcolinesterase (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 acetilcolinesterase (AChE), onde vemos a tríade catalítica no sítio ativo. Em média, a acetilcolinesterase catalisa a clivagem de uma molécula de ACh em 80 microssegundos.



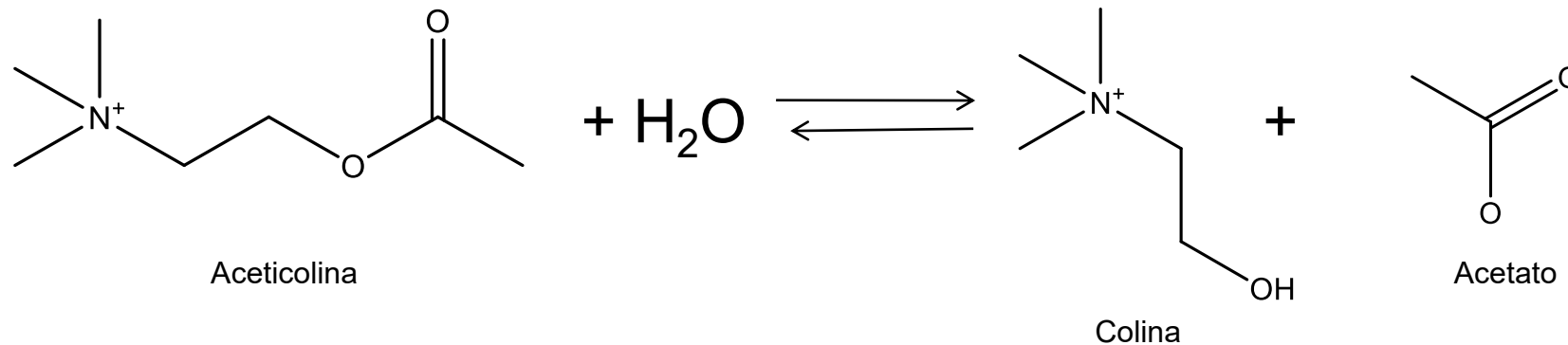
Tríade catalítica formada pelo resíduos: Ser 200, Glu 327 e His 440.



Código de acesso PDB: 1ACJ

Mal de Alzheimer

A acetilcolinesterase 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 acetilcolinesterase, permite que haja um número maior de neurotransmissores na fenda sináptica, aumentando o impulso nervoso. A reação química catalisada pela acetilcolinesterase está mostrada abaixo.

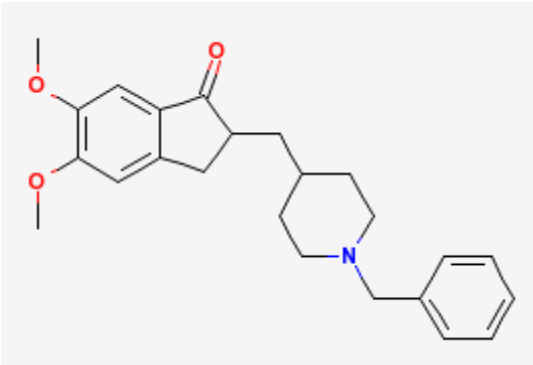


Reação de catálise da acetilcolina.

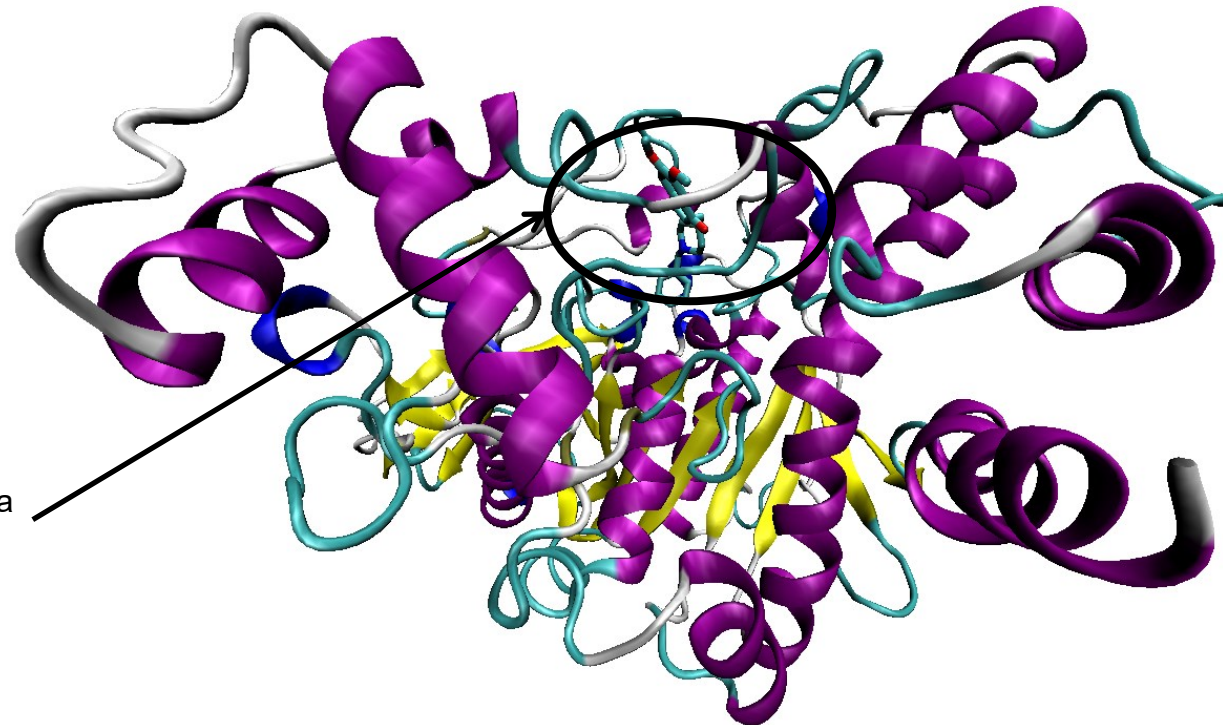
Fonte: < http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/enzymes/GetPage.pl?ec_number=3.1.1.7 >

Mal de Alzheimer

A estrutura abaixo mostra o complexo da enzima acetilcolinesterase com o fármaco **aricept**, resolvido a partir da técnica de cristalografia por difração de raios X. Na estrutura temos o fármaco (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.



Molecule of the Month

O site do *Protein Data Bank* tem um material introdutório excelente sobre a função biológica de diversas proteínas. Esta página chama-se *Molecule of the Month*.

Segue link: <http://pdb101.rcsb.org/motm/motm-by-category>

The screenshot shows a web browser window with the URL <http://pdb101.rcsb.org/motm/motm-by-category>. The page features a navigation bar with 'PDB-101' and 'Molecule of the Month' highlighted. A sidebar on the left contains links for 'Current Feature', 'By Category', 'By Date', 'By Title', 'About', and 'Image Download'. The main content area is titled 'By Category' and lists various categories under 'Health and Disease':

- You and Your Health - the molecules that keep us alive (52)
- Immune System - our protection from infection (20)
- HIV and AIDS - the virus and how we fight it (8)
- Diabetes - causes and cures (8)
- Cancer - cells growing without controls (31)
- Viruses - cellular hijackers (25)
- Toxins and Poisons - attacking essential molecular machinery (17)
- Drug Action - antibiotics, therapeutics and their molecular targets (29)
- Antimicrobial Resistance - bacteria have evolved powerful defenses against antibiotics (9)
- Zika - Mosquito-borne flavivirus associated with birth defects and illness (1)
- Drugs and the Brain - molecules for mental health (18)
- Coronavirus - coronavirus structures and the search for a cure (4)

A 'Contact Us' button is visible on the right side of the page.

Molecule of the Month

O site *Molecule of the Month* traz de forma didática informações biológicas de macromoléculas que tiveram sua estrutura tridimensional determinada. Para o estudo do cérebro e interação com fármacos, recomendamos o seguinte link <http://pdb101.rcsb.org/motm/motm-by-category> e escolha a opção *Drugs and the Brain*.

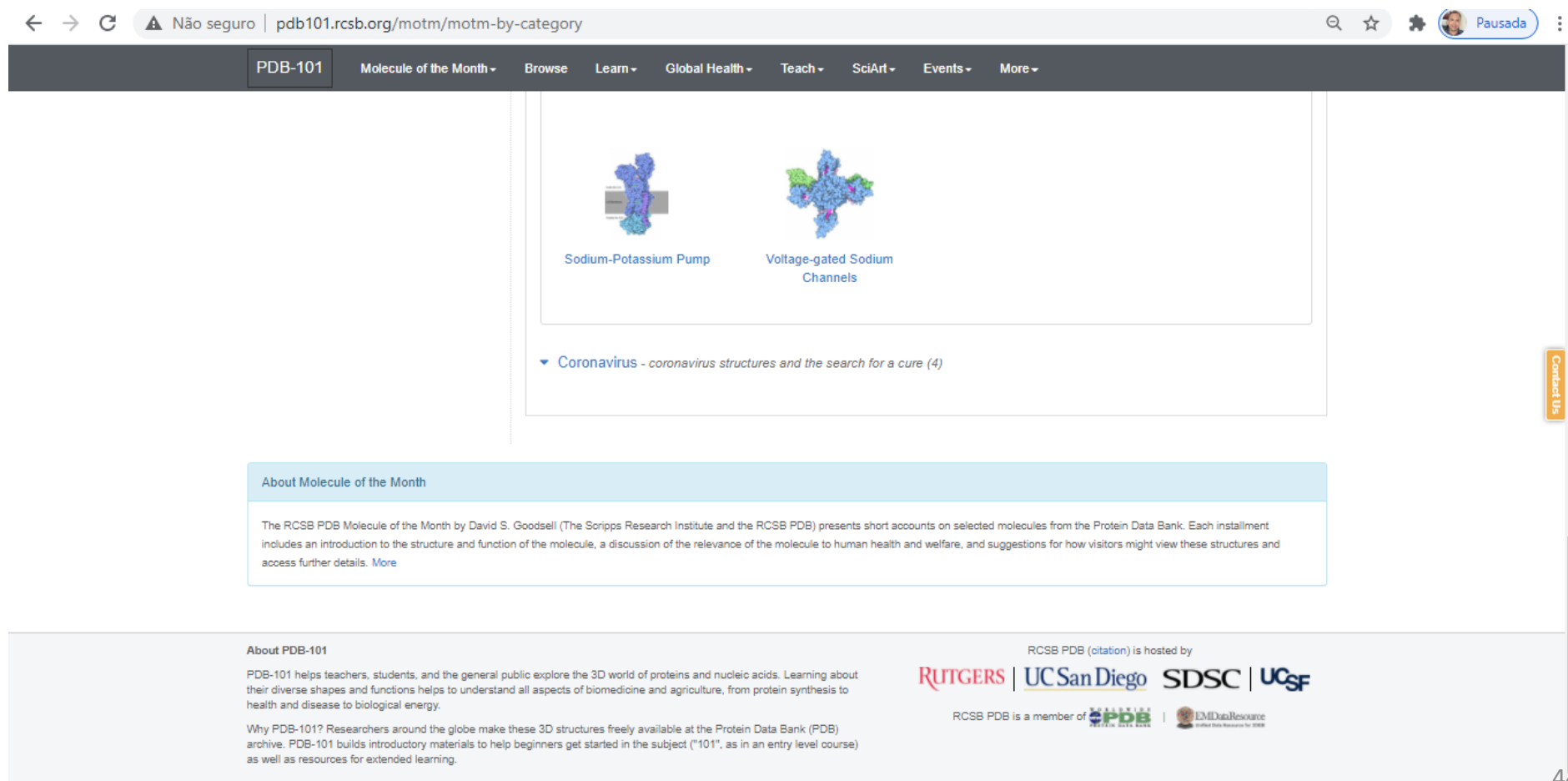
The screenshot displays the PDB-101 website interface. The browser address bar shows the URL <http://pdb101.rcsb.org/motm/motm-by-category>. The navigation menu includes 'PDB-101', 'Molecule of the Month', 'Browse', 'Learn', 'Global Health', 'Teach', 'SciArt', 'Events', and 'More'. The main content area is titled 'Drugs and the Brain - molecules for mental health (18)'. It features a grid of 16 protein structure visualizations, each with a label below it:

- Acetylcholine Receptor
- Acetylcholinesterase
- Adrenergic Receptors
- AMPA Receptor
- Calcium Pump
- Capsaicin Receptor TRPV1
- G Proteins
- Glutamate-gated Chloride Receptors
- Myelin-associated Glycoprotein
- Neurotransmitter Transporters
- Opioid Receptors
- Piezo1 Mechanosensitive Channel

Additional elements include a 'Contact Us' button on the right side and a page number '43' at the bottom right corner.

Molecule of the Month

Movimentando-se a barra da direita do navegador, vemos os links para ao canal de sódio dependente de voltagem e para a bomba de sódio e potássio.



The screenshot shows a web browser window at the URL `pdb101.rcsb.org/motm/motm-by-category`. The page features a navigation bar with the following items: PDB-101, Molecule of the Month, Browse, Learn, Global Health, Teach, SciArt, Events, and More. The main content area displays two protein structures: the Sodium-Potassium Pump and Voltage-gated Sodium Channels. Below these, there is a link for "Coronavirus - coronavirus structures and the search for a cure (4)". A "Contact Us" button is visible on the right side of the page.

About Molecule of the Month

The RCSB PDB Molecule of the Month by David S. Goodsell (The Scripps Research Institute and the RCSB PDB) presents short accounts on selected molecules from the Protein Data Bank. Each installment includes an introduction to the structure and function of the molecule, a discussion of the relevance of the molecule to human health and welfare, and suggestions for how visitors might view these structures and access further details. [More](#)

About PDB-101

PDB-101 helps teachers, students, and the general public explore the 3D world of proteins and nucleic acids. Learning about their diverse shapes and functions helps to understand all aspects of biomedicine and agriculture, from protein synthesis to health and disease to biological energy.

Why PDB-101? Researchers around the globe make these 3D structures freely available at the Protein Data Bank (PDB) archive. PDB-101 builds introductory materials to help beginners get started in the subject ("101", as in an entry level course) as well as resources for extended learning.

RCSB PDB (citation) is hosted by

RUTGERS | UC San Diego | SDSC | UCSF

RCSB PDB is a member of

EMBL-EBI | EMDatResource

Molecule of the Month

Abaixo temos a página do canal de sódio dependente de voltagem, visto na aula de hoje.

The screenshot shows a web browser displaying the PDB-101 Molecule of the Month page for Voltage-gated Sodium Channels. The browser address bar shows the URL `pdb101.rcsb.org/motm/243`. The page header includes navigation links for PDB-101, Molecule of the Month, Browse, Learn, Global Health, Teach, SciArt, Events, and More. A search bar is present with the text "Search Molecule of the Month articles and more". The main content area features a navigation bar with "Molecule of the Month" selected, and options for "By Category", "By Date", and "By Title". The article title is "Voltage-gated Sodium Channels", with a sub-header "Voltage-gated sodium channels transmit signals in a wave through the nervous system." The text describes the role of these channels in nerve impulses and signaling waves. A 3D molecular model of a voltage-gated sodium channel is shown, with the protein structure in blue and pink, and the membrane in green. The page footer includes a "Contact Us" button and the page number "45".

← → ↻ Não seguro | `pdb101.rcsb.org/motm/243` 🔍 ☆ ⚙️ Pausada

PDB-101 Molecule of the Month ▾ Browse Learn ▾ Global Health ▾ Teach ▾ SciArt ▾ Events ▾ More ▾

RCSB PDB-101 Molecular explorations through biology and medicine

Search Molecule of the Month articles and more Go

Celebrating 50 YEARS OF Protein Data Bank

Molecule of the Month By Category By Date By Title

Voltage-gated Sodium Channels

Voltage-gated sodium channels transmit signals in a wave through the nervous system.

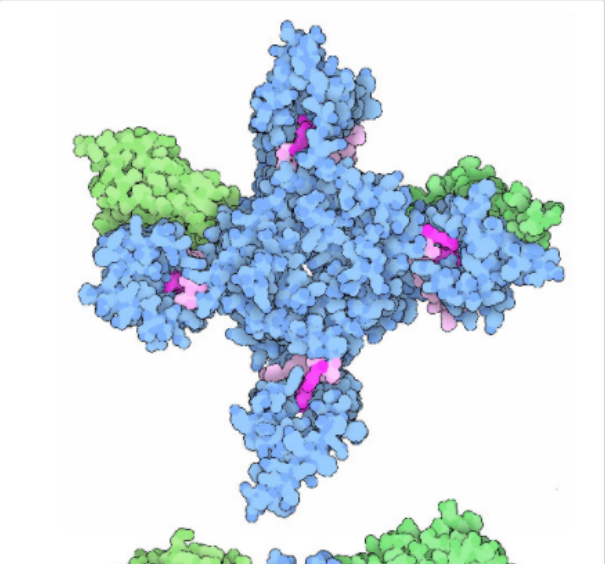
As I sit here writing this article, a flurry of signals is coursing through my nervous system, helping me sort out how to get this story started. The same thing is happening in your brain, as you read these words and make sense of them. Nerve impulses travel throughout nervous system at breakneck speed, carrying messages from cell to cell that together make up our thoughts and control our actions. Several different methods are used to transmit these messages. A complex machinery of neurotransmitters and receptors, such as **AMPA receptors**, pass messages across synapses from one cell to the next. Propagation of signals along the long axons of nerve cells is somewhat simpler, performed by voltage-gated sodium channels and a few helpers.

Signaling Wave

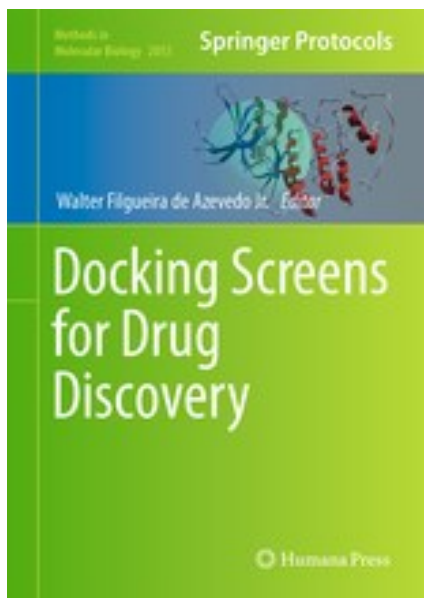
Axon membranes are filled with channels that open and close based on the voltage difference across the membrane. If the voltage difference is high, these channels are tightly closed, but when the voltage drops, they open briefly and allow sodium ions to pass across the membrane. A few simple steps are needed to send a signal. First, **ion pumps** build up an excess of sodium outside the cell, creating the voltage difference that keeps the channels shut. The signal is then triggered by other types of channels that allow sodium to cross back across the membrane and equalize the amounts on either side. This process reduces the voltage difference in the local area and causes nearby sodium channels to open. The voltage lowers around these channels, causing more channels further down the axon to open. Much like a stadium wave at a sporting event, a wave of channel opening spreads down the axon, ultimately reaching the next cell. Of course (as is often the case with biology), things aren't quite this simple, and potassium channels and other proteins also help to refine the wave.

Sensing Voltage

Our voltage-gated sodium channels, such as the one shown here from PDB entry **6j8j**, are composed of a long protein chain that folds to form a pore through the membrane, with four



Autor



[Dr. Walter F. de Azevedo, Jr.](#) earned a BSc in Physics (1990), an MSc in Applied Physics (1992), and a DSc in Applied Physics (1997) from the University of São Paulo (Brazil). In his doctoral studies, Dr. Azevedo worked under the supervision of Prof. Yvonne Primerano Mascarenhas (University of São Paulo) and Prof. Sung-Hou Kim (University of California, Berkeley) on a split Doctoral program with a fellowship from the Brazilian Research Council (CNPq). During his first two years at Berkeley, he was under a CNPq fellowship (1993-95). Due to his performance, Prof. S.-H. Kim hired him as Visiting Researcher for the Department of Chemistry, University of California at Berkeley (1995-96).

The work developed during these three years at Berkeley resulted in his thesis about the structure of Cyclin-Dependent Kinase 2 (CDK2) in complex with inhibitors (PDB access code: [2A4L](#)) ([de Azevedo et al., 1996](#); [de Azevedo et al., 1997](#)). Dr. Azevedo is the first author of both papers, and these publications gathered more than [1,000 citations on the Web of Science](#). During 1997-98 he had a postdoc position at São Paulo State University (Unesp) with a [Fapesp](#) fellowship. He holds a habilitation degree in Physics (livre-docência) from the São Paulo State University (Unesp)(2004). In 1998, Dr. Azevedo participated in a research project with NASA that sent proteins to crystallize in a microgravity environment onboard the Space Shuttle Discovery (STS-95). This research had coverage of Brazilian [TV networks](#). He published a book entitled "[Docking Screens for Drug Discovery](#)" with Springer Nature in 2019. This book sold 46,000 copies (April 2024) with over 2 million dollars in sales (<https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4939-9752-7>). In 2020, the [Journal Plos Biology](#) ranked Dr. Azevedo among the most influential researchers in the world (Fields: Biochemistry & Molecular Biology and Biophysics).

Dr. Azevedo has vast editorial experience. He is the frontiers section editor (Bioinformatics/Biophysics) for the [Current Drug Targets](#), section editor (Bioinformatics in Drug Design and Discovery) for the [Current Medicinal Chemistry](#), review editor for [Frontiers in Chemistry](#), associate editor for [Exploration of Drug Science](#), member of the editorial boards [Molecular Diversity](#) and the [Journal of Molecular Structures](#), and editor of Docking Screens for Drug Discovery (Methods of Molecular Biology)-Springer Nature. He is a reviewer for over 60 high-impact journals, including Nature Communications and Briefings in Bioinformatics. His research interests are interdisciplinary, with three main emphases: machine learning, complex systems, and computational systems biology. Dr. Azevedo has over 200 scientific publications about protein structures, computer models of complex systems, and simulations of protein systems. These workers have over 7300 citations on the Web of Science ([h-index: 48. m-quotient: 1.7](#)), +7800 citations in Scopus ([h-index: 50](#)), and +9700 citations on Google Scholar ([h-index: 53](#)).



Obrigado!