

**Terça-feira, 12 de setembro de 2006.**

Luiz Carlos Schenberg

### Neurotransmissão

**1. Grande parte das drogas age em sinapses.** Os impulsos nervosos eliciam resposta em neurônios, células do músculo liso, cardíaco e esquelético, e gls. Exócrinas e endócrinas, por meio da liberação de substâncias químicas, os neurotransmissores.

A caracterização de um sinapse requer: 1) a demonstração da presença de uma substância biologicamente ativa e de suas enzimas sintetizadoras (exceto peptídeos que são sintetizados nos ribossomos e transportados ao botão terminal), 2) a coleta desta substância em perfusatos após a estimulação do nervo, 3) demonstração de que a substância produz resposta similares àquelas da estimulação do nervo, 4) demonstração de um mecanismo de inativação/recaptação da substância, 5) modificação das respostas à estimulação do nervo ou administração da substância por drogas específicas, usualmente, antagonistas.

Os antibióticos agem em estruturas específicas, os corticóides agem em receptores intracelulares e os anestésicos locais agem nos axônios, entretanto, grande parte das drogas agem na sinapse.

Transmissor excitatório: abre canais de sódio e cálcio.

Transmissor inibitório: abre canais de cloreto (entra na célula) e de potássio (sai da célula) que levam à hiperpolarização.

Se as influencias excitatórias superarem as inibitórias ocorre, ao nível do cone axonal, o disparo de um potencial de ação (propriedade do axônio).

A sinapse é o local de comunicação entre um neurônio e outro neurônio ou célula muscular e não o local de estimulação porque pode também inibir.

Existem 2 tipos de canais iônicos:

- Voltagem-dependentes: canais de sódio e potássio presentes no axônio. Canais de cálcio do botão sináptico e canais de cálcio que existem em toda a superfície do neurônio. Operam por variação de voltagem de membrana. Nos receptores pode ocorrer estímulos físicos ou um neurotransmissor atuam receptores e permitem a variação de voltagem. São extremamente seletivos. Esses canais não possuem receptores. São canais auto-inativáveis: quando um canal dispara um potencial de ação e existe uma inversão da voltagem da membrana isso automaticamente fecha o canal. A saída de potássio ajuda na repolarização.

- Operado por neurotransmissor (molécula muito pequena – PESO 150-300): o neurotransmissor liga-se ao receptor (PESO MOLECULAR 300 mil) e o altera. Essa mudança na conformação espacial é muito pequena mas é suficiente para tornar o canal ionóforo permeável. E os íons atravessam esse poro de acordo com o gradiente de concentração. Não são tão seletivos: um mesmo canal pode permitir entrada de sódio e saída de potássio. Esses canais possuem receptores para ligação dos neurotransmissores. Enquanto o neurotransmissor estiver ligado no receptor o canal continua aberto. Por isso ele deve ser recaptado ou deve ser enzimaticamente eliminado.

Sítio de ligação: um receptor pode ter vários sítios de ligação. É uma seqüência de aminoácidos do receptor que tem uma configuração espacial e eletrônica que permite a ligação ao neurotransmissor tendo um efeito biológico. Existem sítios de ligação para todas as drogas que agem na sinapse.

Existem 2 tipos de neurotransmissão:

a) Ionotrópica: o neurotransmissor liga-se ao receptor e abre um canal iônico.

b) Metabotrópica: o transmissor liga-se ao receptor, ativa certos processos intracelulares do que participa a Proteína G (proteína de ligação do nucleotídeo da guanosina). Essa proteína ativa um enzima ancorada na membrana plasmática → pode ser a Adenilato Ciclase (efetor secundário) que forma uma segunda molécula pequena como o AMPc (segundo mensageiro) e solúvel que pode atingir vários locais da célula, inclusive o núcleo. Não há canal iônico. O segundo mensageiro pode ativar uma fosfocinase (Efetor secundário).

Efetor primário → enzima de membrana.

Existem 5 receptores ionotrópicos: o nome é a partir de substâncias exógenas porque a substância endógena ativa todos os subtipos de um tipo → por exemplo glutamato ativa todos os receptores glutamatérgicos.

- a) Colinérgico, subtipo nicotínico (ativado por ACh); cérebro, gânglios autonômicos e junção neuromuscular.
- b) Glutamatérgicos, subtipos NMDA, AMPA, caínico (ativado por ácido glutâmico).
- c) Gabaérgico, subtipo A (ativado por ácido gama-aminobutírico, GABA).
- d) Glicinérgico, subtipo estricnina (ativado por glicina). A estricnina bloqueia os receptores inibitórios glicinérgico e produz uma convulsão muito potente.
- e) Serotonérgico (subtipo 5-HT<sub>3</sub>) (ativado por serotonina, 5-HT). A serotonina tem mais de 10 receptores e somente um é ionotrópico.

**Todos os receptores das demais substâncias são metabotrópicos, inclusive os muscarínicos.**

### **O paradigma dos receptores ionotrópicos é o receptor colinérgico nicotínico.**

O receptor é formado por alfa-hélice que atravessam a membrana de lado a lado M1, M2, M3, M4. 4 alfa-hélices formam uma subunidade e 5 subunidades (alfa, beta, gama e delta) há um receptor ionotrópico com um canal iônico no meio.

O nicotínico é permeável a sódio e potássio. Nos excitatórios a parede do poro é formada pelas cadeias M2. Quando a cadeia M4 forma as paredes do poro trata-se de um receptor inibitório que permite entrada de cloro.

### **O receptor nicotínico:**

- É uma glicoproteína com PM de 275.000 daltons.
- O receptor é composto de 5 subunidades (2 alfa, beta, gama e delta).
- Cada subunidade é formada por 4-alfa-hélices (M1-M4).
- O poro central é formado por 5 alfa hélices M2 justapostas.
- Duas moléculas de ACh promovem a abertura máxima do canal.
- A ACh liga-se a 2 resíduos de cisteína situados na região hidrofílicas externas das subunidades alfa.
- É sempre excitatório.

### **Receptor ionotrópico glutamatérgico.**

- Caínico: uma proteína e um sítio de ligação com o ácido glutâmico. Permeável ao sódio e potássio.
- Receptor quisquálica-A: ativa pelo AMPA ou pelo ácido quisquálico-A. Mais complexo e possui um sítio de ligação para zinco. Permeável ao sódio e potássio.
- NMDA: possui sítio de ligação para ácido glutâmico e também para glicina. Se esse sítio não estiver ligado o ácido glutâmico não funciona nesse receptor. Nesse caso a glicina é um co-transmissor. Também possui um sítio para zinco e para um tóxico alucinógeno e para o magnésio. É permeável a sódio, potássio e cálcio. O magnésio fica bem "na porta" do canal iônico. É preciso que a membrana seja parcialmente despolarizada em cerca de 20 mV (de -70 a -50 por exemplo). Desse modo o átomo de magnésio é deslocado do receptor e permite entrada de sódio, cálcio e potássio. Ou seja, na situação de repouso o magnésio bloqueia o receptor. Único receptor que é ao mesmo tempo quimicamente ativado e operado por voltagem. Trata-se de um mecanismo importante de memória.

São receptores detectores de coincidência, permitem a associação de idéias. Apresentam alta condutância. Está envolvido em morte celular envolvido em traumatismos cranianos, AVC, neurotoxicidade do status epilepticus e da coréia de Huntigton.

### **Receptor serotonérgico (5-HT<sub>3</sub>)**

- É seletivamente ativado pela fenilbiguanida.
- As subunidades formam um canal catiônico pentamérico.
- É permeável aos íons Potássio, Sódio e Cálcio.
- Presente em alta densidade no núcleo do trato solitário, núcleo dorsal do vago, substância gelatinosa e núcleo do trigêmio e em densidades menores no córtex, hipocampo e amígdala.

### **Receptor gabaérgico**

- Tem 5 subunidades mas para formar o canal iônicos são necessários apenas 3.
- Os resíduo básicos de lisina e cisteína das alfa-hélices que compõem o poro tornam-no impermeável aos cátions.
- Tem um canal permeável ao cloreto.

- Todas as subunidades têm sítios de ligação para o GABA.
- Os barbitúricos (anestésicos gerais) benzodiazepínicos ligam-se a outras regiões do receptor gabérgico.
- 40% dos receptores dos receptores do SNC são gabérgicos, principalmente, no cérebro.

### Receptores glicinérgico

- Cerca de 25% dos receptores do SNC são glicinérgicos, principalmente, na medula espinhal.
- Parecidos com os gabaérgicos, permeáveis ao Cloro.
- Os do tipo A são antagonizados pela estricnina.

### Recepção metabotrópica

Substância (como hormônio) age no receptor metabotrópico. Quando da ligação ocorre uma mudança da conformação da subunidade alfa da proteína G. Essa mudança permite a saída do GDP e a entrada do GTP. Quando isso ocorre a subunidade alfa desassocia-se do resto e liga-se à Adenilato Ciclase que converte o ATP em AMPc.

Algumas toxinas bacterianas (pertusis e cholera) bloqueiam a subunidade alfa da proteína G.

São exemplos desses receptores:

- Alfa-adrenérgicos (alfa1A-D, alfa2A-D).
- Beta-adrenérgicos (B1-3).
- Dopaminérgicos (tipo D1: D1,5 tipo D2: D2-4)
- Serotonérgicos
- Histamínicos
- Muscarínicos
- Canabinóides

### Principais sistemas de neurotransmissão:

#### Ver apostila

Decorar os 4 sistemas de segundos mensageiros.

### Óxido Nítrico → Segundo mensageiro incomum.

Trata-se de um radical livre.

Molécula altamente reativa → respirar uma atmosfera de NO é letal.

Diferente do óxido nítrico (gás anestésico).

Foi descoberto na década de 80.

Os nitratos eram utilizados desde o final do século XIX para tratamento de hipertensão sem saber o mecanismo.

Os gases, desse modo, demonstrou-se que podem ser neurotransmissores.

A distribuição da NOS é bastante heterogênea, ou seja, o NO está cumprindo a função de processamento das informações. Alguns neurônios apresentam muito da substância e outros não a possuem.

O NO é sintetizado a partir da L-arginina (aminoácido essencial) a presença de cálcio, calmodulina, NO, NADPH que é convertida em Citrulina + NO.

No SNC o principal estímulo para produção de NO é o cálcio que penetra pelo receptor NMDA (voltage dependente, dependente de substância química e também METABOTRÓPICO). O NO ativa a Guanilato ciclase que sintetiza o GMPc que ativa a PKGMPc. O NO também atravessa a membrana plasmática do neurônio pós-sináptico e age no terminal pré-sináptico aumentando a liberação de ácido glutâmico (neurotransmissão retrógrada).

### Principais ações dos segundos mensageiros:

- Amplificação do sinal original: uma molécula do neurotransmissor pode formar milhares de moléculas de segundos mensageiros.
- Alterar conformação de enzimas.
- Alterar subunidade do canal iônico.
- Alterar citoesqueleto.
- Alterar ativador transcricional.

