

DESCRIÇÃO

A membrana celular com seus mecanismos de produção e transmissão do potencial de ação elétrico nas células.

PROPÓSITO

Compreender os mecanismos envolvidos na excitação das membranas celulares, incluindo o processo de transporte nas membranas, as bases iônicas para que os potenciais de ação ocorram, e a transmissão sináptica.

OBJETIVOS

MÓDULO 1

Reconhecer os mecanismos de transporte da membrana celular

MÓDULO 2

Identificar as bases iônicas para a propagação dos potenciais de ação

MÓDULO 3

Descrever o processo de transmissão sináptica

INTRODUÇÃO

As membranas celulares são estruturas altamente especializadas, separando os meios intracelular e extracelular através de uma estrutura semipermeável (bicamada fosfolipídica). Possuem a incrível capacidade de serem excitáveis. Isso torna possível a propagação do potencial de ação, um sinal elétrico de base iônica essencial para a transmissão da informação por todo o sistema nervoso central, assim como para a excitabilidade de tecidos como o muscular. Os íons têm papel fundamental nesse processo. Por estarem em concentrações diferentes nos líquidos intra e extracelulares, eles criam uma diferença de potencial elétrico entre os meios, o que permite a movimentação desses íons através de canais proteicos para a produção do potencial de ação nervoso. A transmissão sináptica se dá através desses potenciais, comunicando neurônios e permitindo a atuação do sistema nervoso em diversas funções do corpo.

MÓDULO 1

• Reconhecer os mecanismos de transporte da membrana celular

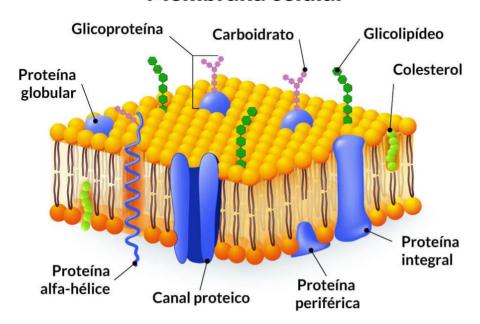
A MEMBRANA CELULAR

A membrana celular é uma estrutura altamente especializada, com 7,5 a 10 nm de espessura, não se tratando apenas de uma "fronteira" entre o meio intra e extracelular, mas também como um dispositivo de seletividade, "decidindo" quem entra e quem sai da célula. Trata-se de uma bicamada fosfolipídica, com uma parte hidrofílica (solúvel em água) e outra hidrofóbica (solúvel em gordura), com uma tendência a se alinharem lado a lado. Essa característica deve-se pela característica das moléculas de fosfolipídios, que são anfipáticas (moléculas que possuem uma região polar, e outra apolar).

A membrana tem a característica de um fluido. Nesse fluido, estão dissolvidas moléculas de colesterol, responsáveis pela permeabilidade e fluidez da membrana. Também estão presentes as proteínas, em sua maioria glicoproteínas. Elas podem ser integrais (que atravessam toda a extensão da membrana, podem ser canais, transportadores, enzimas) ou periféricas (voltadas para o meio interno ou externo da célula, por exemplo, funcionando como enzimas).

Além disso, carboidratos, geralmente, estão associados com proteínas e lipídios, formando o glicocálice, um frouxo revestimento de carboidratos na superfície externa da célula, que se fixa ao glicocálice de outras células. Muitos carboidratos atuam como substâncias receptoras para a ligação de hormônios.

Membrana celular



Fonte: Designua/Shutterstock

A membrana celular.

As características da membrana celular permitem a manutenção de uma composição química bem específica no Líquido extracelular (LEC) e Líquido intracelular (LIC). A tabela abaixo mostra a diferença de concentração de íons e outras moléculas nesses líquidos (HALL, 2017).

| Concentração | Líquido extracelular (LEC) | Líquido intracelular (LIC) |
|------------------|----------------------------|----------------------------|
| Na ⁺ | 142 mEq/L | 10 mEq/L |
| K ⁺ | 4 mEq/L | 140 mEq/L |
| Ca ²⁺ | 2,4 mEq/L | 0,001 mEq/L |
| CI ⁻ | 103 mEq/L | 4 mEq/L |

| Fosfato | 4 mEq/L | 75 mEq/L |
|-------------|----------|--------------|
| Glicose | 90 mg/dL | 0 a 20 mg/dL |
| Aminoácidos | 30 mg/dL | 200 mg/dL |
| Lipídeos | 0,5 g/dL | 2 a 95 g/dL |
| Proteínas | 2 g/dL | 16 g/dL |



Atenção! Para visualização completa da tabela utilize a rolagem horizontal

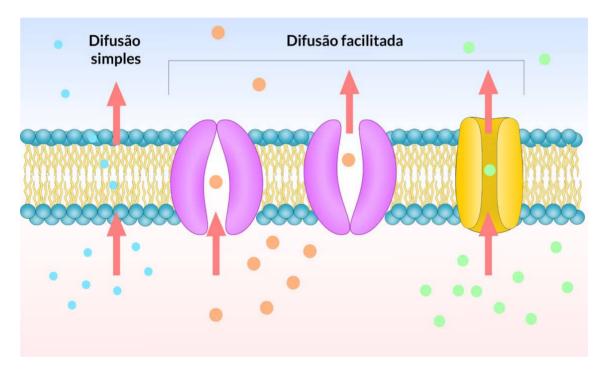
DIFUSÃO

Todas as moléculas e íons do corpo estão em constante movimento. A matéria, uma vez que tenha energia térmica, demonstra uma agitação de suas partículas. O que entendemos como um corpo "quente" refere-se a moléculas com grande movimentação (energia cinética). Essa energia passa de molécula para molécula, e essa transferência de energia térmica recebe o nome de calor.

Esse movimento contínuo permite a difusão, que é a passagem de moléculas de um meio para outro. Existem, basicamente, dois tipos de difusão: a simples e a facilitada. Esses dois tipos de transporte são comuns em um aspecto: não necessitam de energia extra para ocorrerem e são transportes passivos. As moléculas são transportadas de um meio mais concentrado para um meio menos concentrado. Quando o transporte de moléculas exige energia extra para ocorrer (que acontece no transporte de moléculas de um meio menos concentrado para um mais concentrado), chamamos de **transporte ativo**, como veremos mais adiante.

A difusão simples pode ocorrer de duas formas: ou pelos interstícios da membrana (bicamada fosfolipídica) ou por canais aquosos na membrana, formados por proteínas. Moléculas como oxigênio (O₂), nitrogênio (N₂), dióxido de carbono (CO₂) e álcool possuem lipossolubilidade muito alta, portanto, são dissolvidos diretamente na bicamada lipídica. Nesse caso, a velocidade de difusão é proporcional ao grau de lipossolubilidade. Isso traz um aspecto importante, uma vez que o O₂ e o CO₂ são moléculas que necessitam estar em transporte constantemente. No caso da molécula de água (H₂O), apesar de ser extremamente insolúvel em lipídeos (trata-se de uma molécula fortemente polar), ela passa facilmente pelos canais das proteínas integrais chamadas **aquaporinas**. Outras moléculas, como ureia, são suficientemente pequenas para passar por esses canais.

A difusão facilitada ocorre por canais proteicos, que são seletivamente permeáveis a determinadas substâncias, e podem ser abertos ou fechados por comportas. Essas comportas podem ser reguladas por voltagem (sinais elétricos) ou por agentes químicos (dependentes de moléculas ligantes).



Fonte: Artemide/Shutterstock

Transporte passivo de membrana, difusão simples e facilitada.

Alguns fatores podem afetar diretamente a intensidade da difusão:

Grau de lipossolubilidade

Espessura da membrana

Número de canais proteicos

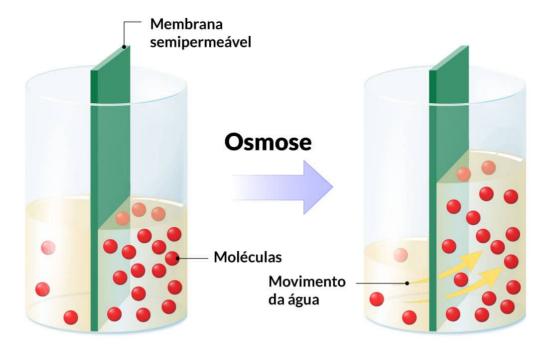
Temperatura

Peso molecular da substância difusora

A difusão facilitada difere da difusão simples pelo seguinte modo: apesar de a velocidade da difusão simples aumentar em proporção direta à concentração da substância que está em transporte, na difusão facilitada, a velocidade da difusão tende a uma velocidade máxima à medida que a concentração da substância aumenta. A molécula difusora entra no poro e se liga a um receptor na parte interna do poro. Rapidamente, ocorre alteração conformacional na proteína transportadora, e o poro se abre para o lado oposto da membrana. A ligação com o receptor é fraca. Portanto, a velocidade do transporte não pode ser maior do que a velocidade com que a molécula de proteína transportadora se adapta entre as conformações.

OSMOSE

A água é a substância que mais se difunde na membrana celular. No entanto, ela obedece à lei da osmose: ela se movimenta de um meio menos concentrado para um meio mais concentrado de solutos. Esse movimento ocorre devido à pressão osmótica, que pode ser definida como a quantidade exata de pressão para interromper o movimento da água através da membrana.



Fonte: Designua/Shutterstock

Osmose.

Na temperatura fisiológica (37°C), uma concentração de 1 osmol/L vai causar uma pressão osmótica de 19.300 mmHg (HALL, 2017).

TRANSPORTE ATIVO

Em muitas situações, a célula precisa manter concentrações de íons (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Fe²⁺, H⁺, Cl⁻) ou substâncias (vários carboidratos e a maioria dos aminoácidos) contra um gradiente de concentração, ou seja, transportar solutos de um meio menos concentrado para um meio mais concentrado.

O transporte ativo pode ser primário ou secundário:

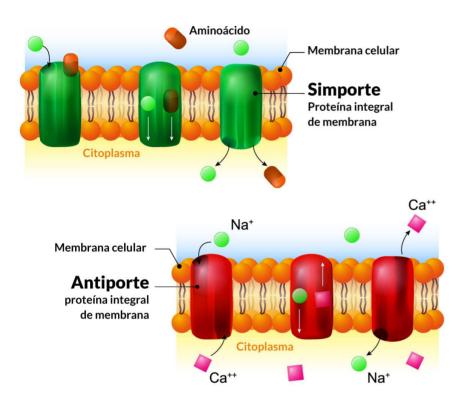
Transporte ativo primário

Utiliza-se energia diretamente da hidrólise do ATP. Um exemplo clássico é a bomba de sódio e potássio (Na⁺/K⁺). Falaremos sobre ela mais tarde.



Transporte ativo secundário

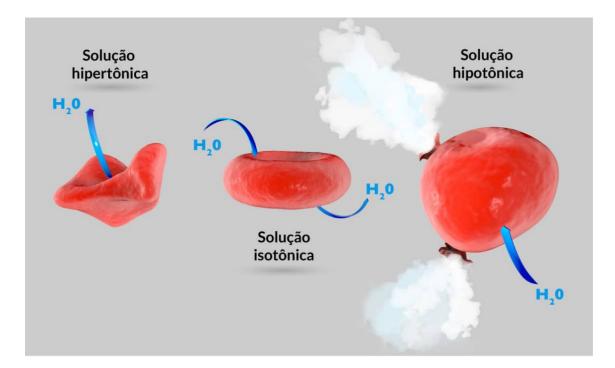
Pode-se apresentar na forma de cotransporte ou simporte (a energia do transporte ativo de uma substância é usada para "puxar" outras substâncias junto com a molécula; por exemplo, cotransporte do Na⁺ com glicose e aminoácidos) ou contratransporte, também conhecido como antiporte (a substância é puxada para o movimento contrário; por exemplo, contratransporte de Na⁺/Ca²⁺ e Na⁺/H⁺).



Fonte: Designua/Shutterstock

Transporte ativo por simporte e antiporte.

Se o LEC ficar hipertônico, ou seja, com muitos solutos, a célula tende a "murchar", ou fica crenada; do contrário, em um LEC hipotônico, a célula incha até "estourar" (célula lisada). Em um meio isotônico, ou seja, sem diferença na concentração de solutos dentro e fora do meio, existe um equilíbrio de entrada e saída de água da célula. Para entender essas variações, temos que falar sobre um conceito importante, a **osmolaridade**. Osmolaridade tem a ver com a concentração total de solutos em uma solução. Soluções com baixa osmolaridade tem menos partículas do soluto por litro da solução. Do contrário, soluções com alta osmolaridade possuem mais partículas.



Fonte: Naeblys/Shutterstock

A célula em meio hipertônico, isotônico e hipotônico.

A maioria das macromoléculas presentes em nosso corpo é altamente carregada, atraindo íons orgânicos de cargas opostas. Esses íons contribuem para a osmolaridade intracelular. Isso causa o efeito Donnan – a presença no interior celular de macromoléculas e metabólitos carregados faz com que a água tenda a sempre entrar no meio intracelular. Ou seja, a célula tem uma tendência inata a "inchar". Nas células animais e em bactérias, isso não ocorre, graças a bomba de Na⁺/K⁺ (ALBERTS *et al.*, 2008). Mais detalhes do funcionamento dessa bomba mais adiante.

Segundo Delatorre (2015), no equilíbrio Donnan a razão das concentrações interna e externa dos íons permeantes (potássio, sódio e cloreto) são sempre iguais:

$$_{CI,K} = _{CI,NA} = _{CI,CL}$$

Atenção! Para visualização completa da equação utilize a rolagem horizontal

Onde: C_0 , K e C_i , K é a concentração inicial e final de potássio, respectivamente; C_0 , N_0 e C_i , N_0 e N_0 e N

CONSIDERAÇÕES SOBRE OS CANAIS IÔNICOS

Os lipídios presentes na membrana não se misturam com água, eles são hidrofóbicos (apolares). Já os íons do LIC e LEC são polares, ou seja, hidrofílicos (são solúveis em água, uma vez que a água é uma molécula polar). Quando falamos que os íons estão dissolvidos na água, isso significa que as moléculas de água rodeiam esse íon (são atraídas pela carga do íon). Esses íons são incapazes de atravessar a barreira de cadeias de hidrocarbonetos dos lipídios, a não ser que uma quantidade grande de energia seja usada para superar as forças de atração entre o íon e as moléculas de água que rodeiam esse íon. Dessa forma, a única maneira de transportar íons pela membrana é através de proteínas integrais chamadas canais iônicos.

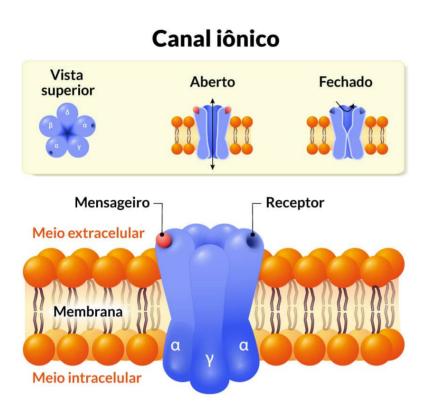
Devido ao fato de que os íons estão rodeados por moléculas de água, a entrada do íon pelo canal dependerá não só do tamanho desse íon, mas também da camada de água que o rodeia. Íons menores, como o Na⁺, possuem campos elétricos mais fortes e, por essa razão, atraem mais moléculas de água ao seu redor. O íon K⁺, por ser maior, possui um campo elétrico mais fraco, atraindo menos moléculas de água. Ou seja, o íon Na⁺ (apesar de ter tamanho menor do que o K⁺) se comporta como se fosse um íon de maior tamanho, além de ter menor mobilidade.

Considerando que o íon Na⁺ possui um raio menor do que o K⁺, ele consegue se ligar em locais com carga negativa mais facilmente. Portanto, canais com campo elétrico forte podem atrair o Na⁺ e facilitar a desidratação do íon, para que ele possa passar pelo canal. Canais com campo elétrico mais fraco selecionarão o íon K⁺, pois será mais fácil sua desidratação (pelo campo elétrico mais fraco do íon).

O fluxo de íons pelo canal iônico não depende tanto do canal em si, mas das forças eletroquímicas e de difusão pela membrana. A força eletroquímica é determinada pela diferença de potencial (ddp) pela membrana e o gradiente de concentração. A taxa de fluxo de íons por um canal depende da concentração desses íons nas soluções interna e externa à célula. Quando temos baixas concentrações do íon, o fluxo pelo canal aumenta quase que linearmente com o aumento da concentração. Porém, em concentrações altas do íon, o fluxo tende a um ponto no qual o fluxo não aumenta mais com o aumento da concentração. Dizemos

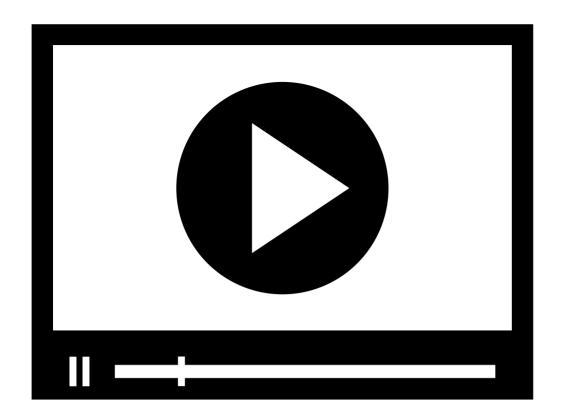
que o fluxo de íons saturou nesse ponto, demonstrando que não há mais locais nos canais para ligação de mais íons na solução.

Os canais proteicos possuem um componente básico de glicoproteína (uma proteína integral de membrana com grupos de carboidratos ligados à sua superfície) e, em seu centro, existe um poro aquoso. Outras subunidades podem estar presentes, de acordo com cada tipo de canal.



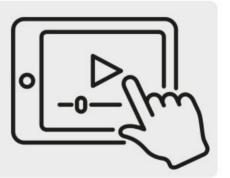
Fonte: Designua/Shutterstock

O canal iônico.



TIPOS DE TRANSPORTES: DIFUSÃO, OSMOSE, TRANSPORTE ATIVO

Para assistir a um vídeo sobre o assunto, acesse a versão online deste conteúdo.



VERIFICANDO O APRENDIZADO

| 1. O TRANSPORTE ATIVO USANDO A BOMBA DE SÓDIO E POTÁSSIO |
|---|
| TEM PAPEL FUNDAMENTAL NA MANUTENÇÃO DO VOLUME |
| CITOPLASMÁTICO, EVITANDO QUE A CÉLULA MURCHE OU INCHE ATÉ |
| ESTOURAR. UMA CÉLULA PODERÁ MURCHAR SE ELA ESTIVER EM UM |
| MEIO CONSIDERADO: |
| |

| | | _ | | _ | |
|----|----|-----|-----|----|----|
| A) | Hi | ine | rtô | ni | ററ |

- B) Hipotônico
- C) Isotônico
- D) Isocinético

2. A DIFUSÃO FACILITADA OCORRE POR CANAIS PROTEICOS, QUE SÃO SELETIVAMENTE PERMEÁVEIS A DETERMINADAS SUBSTÂNCIAS E PODEM SER ABERTOS OU FECHADOS POR COMPORTAS. ESSAS COMPORTAS PODEM SER REGULADAS POR VOLTAGEM (SINAIS ELÉTRICOS) OU POR AGENTES QUÍMICOS (DEPENDENTES DE MOLÉCULAS LIGANTES, OU LIGANTE-DEPENDENTE). ALGUNS FATORES PODEM AFETAR DIRETAMENTE A INTENSIDADE DA DIFUSÃO. MARQUE A ALTERNATIVA QUE NÃO TRAZ UM FATOR QUE AFETE DIRETAMENTE A DIFUSÃO NA MEMBRANA:

- A) Espessura da membrana
- B) Grau de lipossolubilidade
- C) Número de canais proteicos
- D) pH

GABARITO

1. O transporte ativo usando a bomba de sódio e potássio tem papel fundamental na manutenção do volume citoplasmático, evitando que a célula murche ou inche até estourar. Uma célula poderá murchar se ela estiver em um meio considerado:

A alternativa "A " está correta.

Se o líquido extracelular (LEC) ficar hipertônico, ou seja, com muitos solutos, a célula tende a "murchar", ou fica crenada, uma vez que tenderá a perder água para o LEC por osmose.

2. A difusão facilitada ocorre por canais proteicos, que são seletivamente permeáveis a determinadas substâncias e podem ser abertos ou fechados por comportas. Essas comportas podem ser reguladas por voltagem (sinais elétricos) ou por agentes químicos (dependentes de moléculas ligantes, ou ligante-dependente). Alguns fatores podem afetar diretamente a intensidade da difusão. Marque a alternativa que não traz um fator que afete diretamente a difusão na membrana:

A alternativa "D " está correta.

Alguns fatores podem afetar diretamente a intensidade da difusão: grau de lipossolubilidade; espessura da membrana; número de canais proteicos; temperatura; peso molecular da substância difusora

MÓDULO 2

• Identificar as bases iônicas para a propagação dos potenciais de ação

FÍSICA BÁSICA DOS POTENCIAIS DE AÇÃO

Foi Luigi Galvani, em 1871, com a obra De *Viribus Electricitatis in Motu*, que descreveu pela primeira vez a presença de uma energia elétrica no músculo e no nervo. Ele descreveu essa energia como um "fluido elétrico", que se difunde pelo corpo mediante uma rede de nervos.

Segundo Garcia (2002), a membrana pode ser fisicamente descrita como uma associação do tipo resistor-capacitor em paralelo. A membrana se comporta como um capacitor elétrico: **duas faces carregadas** (uma negativa, outra positiva) e **isoladas uma da outra** (camada lipídica apolar). Quando a tensão é desligada pela abertura da chave I, o capacitor perde progressivamente a carga acumulada. A corrente de descarga passa pelo resistor R e a carga do capacitor varia, obedecendo à lei:

Atenção! Para visualização completa da equação utilize a rolagem horizontal

Onde: Q é a carga máxima do capacitor, t é o tempo, R é a resistência (que representa os canais proteicos hidrofílicos) e C é o capacitor (a bicamada fosfolipídica).

Existe uma maior concentração de íons K⁺ no LIC. Isso cria uma tendência natural para que eles saiam da célula. Quando o fazem, levam consigo cargas elétricas positivas para fora, criando eletropositividade na face externa da membrana e eletronegatividade internamente, a ddp entre as partes interna e externa, chamada de potencial de difusão, passa a ser suficientemente grande, em cerca de 1 ms, para bloquear a difusão efetiva do K⁺ para o exterior, apesar do alto gradiente de K⁺. Em mamíferos, nas fibras nervosas, a ddp é de -94mV (considerando somente os íons K⁺), com a face interna da membrana sendo negativa.

E o papel do Na⁺? Pois bem, existe maior concentração de Na⁺ no LEC, e eles tendem a entrar na célula, até que se alcance uma ddp suficiente para bloquear a difusão efetiva do íon para dentro. O potencial fica em torno de +61mV dentro da membrana (considerando apenas os íons Na⁺).

No entanto, a membrana celular é permeável a vários íons, e a ddp depende de três fatores: (1) a polaridade das cargas elétricas de cada íon; (2) a permeabilidade da membrana para cada íon; (3) as concentrações dos íons do lado interno (\mathcal{C}_i) e externo (\mathcal{C}_e) da membrana. Isso nos traz a importância do chamado potencial de Nernst (FEM = força eletromotriz), que é o potencial de difusão em toda a membrana que se opõe exatamente ao da difusão efetiva de um íon, dado por (HALL, 2017):

$$FEM(mV) = \pm 61.log \frac{C_i}{C_e}$$

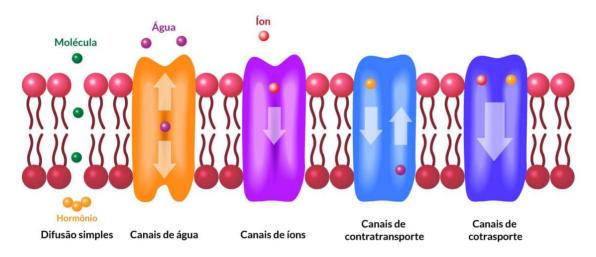


Atenção! Para visualização completa da equação utilize a rolagem horizontal

A transmissão do potencial de ação se dá através de rápidas variações na permeabilidade desses íons.

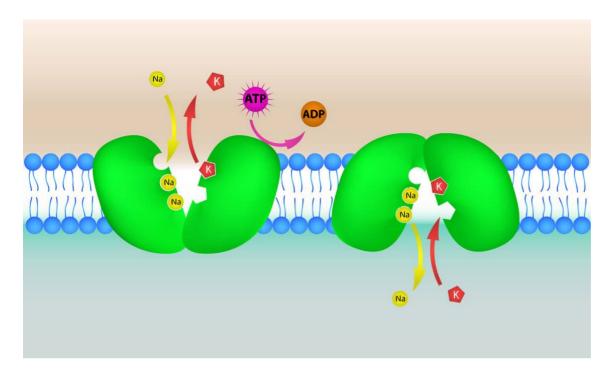
POTENCIAL DE REPOUSO DOS NERVOS

Primeiramente, temos que entender como funcionam os canais de "vazamento" (*leak channels*) de K⁺ e Na⁺. Sabe-se que o K⁺ pode "vazar" mesmo na célula em repouso. Nesses canais de vazamento, o Na⁺ também podem vazar em quantidades mínimas. Portanto, consideramos que apenas o K⁺ se movimenta. A FEM resultante dessa difusão é de -86mV. A bomba de Na⁺/K⁺ cria uma negatividade a mais (-4mV) no lado interno, deixando a ddp efetiva de -90mV.



Fonte: Gritsalak karalak/Shutterstock

A bomba de Na⁺/K⁺ funciona da seguinte maneira: trata-se de um complexo proteico com duas proteínas globulares: uma das subunidades possui três locais para ligação com o Na⁺, na porção interna, e dois locais para ligação com o K⁺, na parte externa. Internamente, possui ação ATPásica, ou seja, é capaz de hidrolisar uma molécula de ATP, gerando energia. Quando isso acontece, uma alteração conformacional na molécula faz com que 3 íons Na⁺ sejam jogados para fora, e 2 íons K⁺ sejam jogados para dentro. Note que a bomba joga para fora 3 íons positivos, enquanto joga 2 íons positivos para dentro. Isso cria naturalmente uma diferença de potencial (-4mV, dentro da célula). Por essa razão, um dos papéis dessa bomba é manter a natureza eletrogênica da membrana (carga interna negativa, carga externa positiva). Outro papel fundamental é o controle do volume celular, pois provoca uma saída maior de íons do que uma entrada, fazendo com que a água acompanhe esse movimento para o exterior, por osmose. Isso impede que a célula possa inchar.



Fonte: Extender_01/Shutterstock

A bomba de sódio-potássio.

O potencial de equilíbrio (V_e) pode ser dado por outra forma da equação de Nernst:

$$V_e = \frac{R.T}{z.F} \cdot ln \frac{C_1}{C_2}$$

Atenção! Para visualização completa da equação utilize a rolagem horizontal

Onde: R é a constante universal dos gases perfeitos; T é a temperatura em Kelvin; z é a valência do íon (carga); F é a carga elétrica de 1 mol do íon; e C_1 e C_2 são as concentrações do íon nos meios 1 e 2, respectivamente. Ele refere-se à "diferença de potencial entre as faces de uma membrana permeável ao íon, quando o fluxo desse íon é nulo". Veja na equação o que acontece se as duas concentrações, C_1 e C_2 , forem iguais: teremos um logaritmo de 1, que tem como resultado zero. Ou seja, não há potencial elétrico se as concentrações nos dois meios forem iguais.

Hodgkin e Horowitz em 1959 (*apud* GARCIA, 2002) chegaram à outra equação, demonstrando a pequena contribuição do Na⁺ para o potencial de equilíbrio (considerando temperatura de 25°C):

$$V_e(mV) = 58.\log^{C_{0,K+}} \frac{0.01.C_{0,Na}}{140}$$

Atenção! Para visualização completa da equação utilize a rolagem horizontal

E o cloreto? Bem, podemos ignorá-lo quando analisamos células neuronais, uma vez que essas células não possuem mecanismo para o transporte ativo do Cl^- contra um gradiente de concentração. Nessas células, a concentração de cloreto (\mathcal{C}_{Cl}) dentro da célula é afetada apenas por forças passivas (difusão). Por isso, o movimento iônico do cloreto tende ao equilíbrio, ou seja, não há fluxo de íons no equilíbrio. Em algumas células neuronais, o gradiente de Cl^- é controlado por uma proteína de membrana chamada transportador de Cl^- , por um mecanismo de transporte ativo secundário (cotransporte com K^+).

Usando a chamada equação de Goldman, podemos estudar a contribuição de cada íon no potencial de equilíbrio, considerando a concentração e a permeabilidade do íon pela membrana (KANDEL *et al.*, 2012):

$$V_{\text{E}} = \frac{R.T}{F} \cdot ln \frac{P_{K} \cdot C_{0,K} + P_{Na} \cdot C_{0,Na} + P_{Cl} \cdot C_{i,Cl}}{P_{K} \cdot C_{i,K} + P_{Na} \cdot C_{i,Na} + P_{Cl} \cdot C_{0,Cl}}$$

Atenção! Para visualização completa da equação utilize a rolagem horizontal

Onde: P_k , P_{Na} e P_{Cl} são, respectivamente, as permeabilidades dos íons pela membrana dos íons potássio, sódio e cloreto.

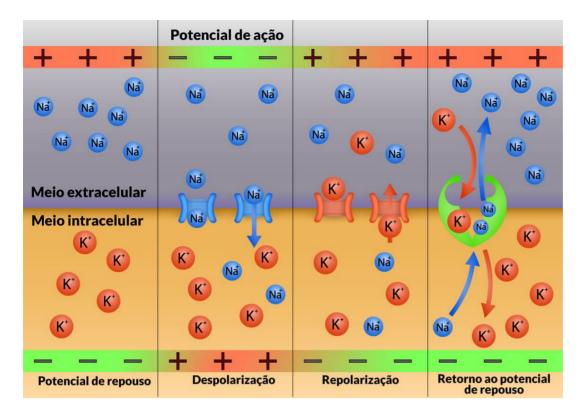
A GERAÇÃO E PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO

Os potenciais de ação são eventos necessários para a transmissão da informação no sistema nervoso, ou seja, através dos neurônios. Podemos dividir essa transmissão em estágios, para uma melhor compreensão: (1) o **estágio de repouso**, no qual temos o potencial de repouso da membrana (-90mV); (2) o **estágio de despolarização**, no qual a membrana aumenta subitamente a permeabilidade aos íons Na⁺, gerando uma momentânea eletropositividade no

interior da célula; e (3) **estágio de repolarização**, marcado por uma rápida difusão de K⁺ para o exterior da célula, o que faz com que o potencial retorne aos níveis de repouso.

Para que isso aconteça, são necessários dois canais voltagem-dependentes de Na⁺ e K⁺. O canal voltagem-dependente de Na⁺ possui duas comportas: uma comporta de ativação, que permanece fechada durante o repouso e é rapidamente aberta por uma despolarização; e uma comporta de inativação, que permanece aberta durante o repouso e lentamente se fecha em resposta à despolarização. A repolarização reverte os dois processos. O canal voltagem-dependente de K⁺ possui apenas uma comporta, que é interna, ficando fechada durante o repouso.

Ambos os canais, de Na⁺ e K⁺, abrem-se em resposta à despolarização da membrana. Contudo, o canal de Na⁺ difere do canal de K⁺, nas taxas de abertura e na resposta mais prolongada à despolarização. Em todos os níveis de despolarização, os canais de Na⁺ se abrem mais rapidamente do que os de K⁺, permitindo rápida entrada de Na⁺ para o meio intracelular (a permeabilidade ao Na⁺ pode aumentar de 500 a 5.000 vezes). Geralmente, isso ocorre em níveis de voltagem de -70 a -50 mV. Isso faz com que a carga interna se inverta (de negativa inicialmente, passe para positiva). A comporta de inativação começa a se fechar poucos décimos de milésimos de segundo após a abertura do canal, e só volta a se abrir quando o potencial de membrana retornar ao normal. Quando os canais de Na⁺ começam a se fechar, os canais de K⁺ se abrem mais lentamente, causando o movimento de K⁺ para o LEC. Isso restabelece o potencial de repouso, o que chamamos de repolarização.

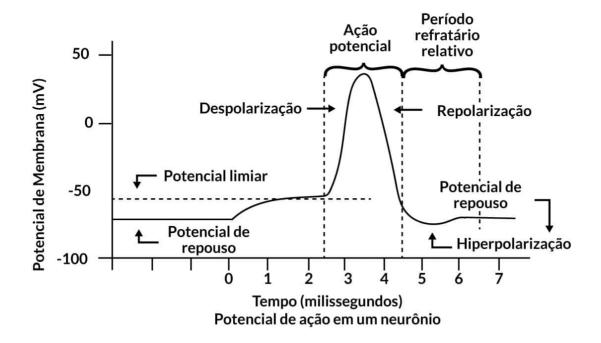


Fonte: Extender_01/Shutterstock

O potencial de ação ocorre com a despolarização da membrana.

Dizemos que o potencial de ação é um círculo vicioso de feedback positivo. Quando ocorre a despolarização, a abrupta abertura de canais de Na⁺ resulta em um aumento do potencial, o que gera a abertura de cada vez mais canais voltagem-dependentes.

Para que ocorra a geração de um potencial de ação, o potencial de repouso da membrana deve aumentar repentinamente em 15 a 35mV, para alcançar o limiar de disparo (aproximadamente -65mV).



Fonte: O autor

Outros íons podem ter influência no potencial de ação. É o caso, por exemplo, de ânions (carga negativa) no interior do axônio, e íons Ca²⁺, que contribuem na despolarização da membrana em algumas células (músculos cardíaco e liso).

Quando ocorre a despolarização, e as cargas positivas entram rapidamente na célula, a voltagem é aumentada por cerca de 1 a 3 mm pelo interior das grandes fibras mielinizadas até causar novos potenciais de ação. Assim, o potencial de ação percorre toda a fibra. A esse evento chamamos de **impulso nervoso**.

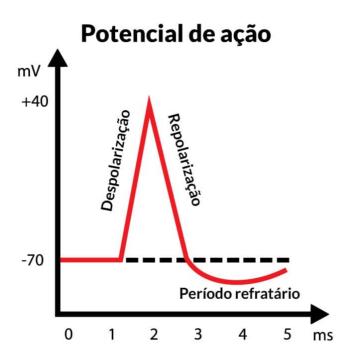
Para que ocorra a transmissão do impulso nervoso, o potencial de ação segue o princípio do "Tudo ou Nada": ou seja, a despolarização deverá sempre alcançar o limiar de excitação (ou de disparo).

ATENÇÃO

Em alguns potenciais de ação pelo corpo, como nas fibras cardíacas, ocorre um platô bem característico, por cerca de 0,2 a 0,3 s, provocando uma contração mais prolongada. Esse platô é explicado pelo fato de haver, além dos canais de Na⁺, canais de lentos de Na⁺/Ca²⁺, além de canais de K⁺ mais lentos do que o usual.

Algumas células são capazes de produzir descargas espontâneas de potenciais de ação. É o caso da musculatura cardíaca, lisa e de neurônios do centro respiratório no sistema nervoso

central. No caso do músculo cardíaco, isso ocorre porque o potencial de repouso fica em torno de -60 a -70mV, o que deixa sempre alguns canais de Na⁺ e Ca²⁺ abertos. Com isso, uma quantidade pequena desses íons estão sempre fluindo para dentro da célula, aumentando a voltagem da membrana na direção positiva e, consequentemente, aumentando ainda mais a permeabilidade da membrana a esses íons. O potencial vai aumentando, até que o limiar é atingido, e o potencial de ação gerado. Outro fato interessante é que na fibra muscular cardíaca não há despolarização imediatamente após uma repolarização. O motivo é que ocorre uma hiperpolarização perto do término do potencial de ação, devido a um aumento da condutância do K⁺, o que mantém a carga interna negativa.

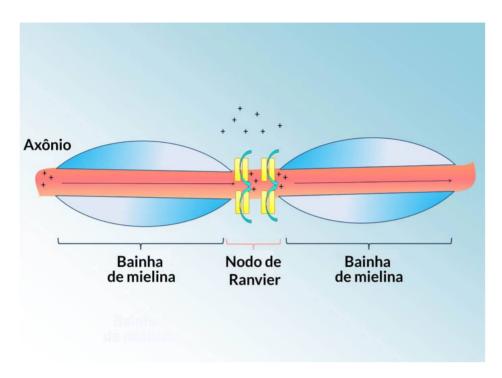


Fonte: Anya Ku/Shutterstock

O potencial de ação e o período refratário.

Nos axônios dos neurônios, o potencial de ação trafega em "saltos", devido à presença da bainha de mielina. A velocidade dos impulsos pode variar de 0,25 a 100 m/s, dependendo da presença ou não da bainha de mielina. As fibras nervosas podem ser mielinizadas (com a presença dessas bainhas), ou amielinizadas. A bainha é formada pelas células de Schwann, e tem composição lipídica (esfingomielina), que é um isolante elétrico. A cada 1 a 3 mm, existe uma área não isolada, chamada de **nodo de Ranvier**. Nessa área, não há o isolamento elétrico da bainha, e a troca iônica entre o LIC e o LEC pode ocorrer. Além disso, no nodo, existem muitos canais iônicos voltagem-dependentes de Na⁺. Por essa razão, os potenciais de ação só ocorrem nos nodos ("condução saltatória" do potencial de ação). E quais são as vantagens disso? Um aumento na velocidade de propagação do impulso em até 50 vezes, e a

conservação de energia no axônio, já que requer uma quantidade bem menor de energia para as bombas de Na⁺/K⁺.



Fonte: Pikiru/Shutterstock

A condução saltatória no axônio

As fibras nervosas podem ser classificadas de acordo com a velocidade de condução do impulso nervoso, segundo a tabela abaixo.

| Tipo de fibra | Grupo | Diâmetro | Velocidade (m/s) | Função |
|----------------------|----------------|----------|---------------------|--|
| Sensorial Ia, IIb | Aα (A alfa) | 12 - 22 | 72 - 132 | Fuso neuromuscular; órgão tendinoso de Golgi |
| Sensorial II | Aβ (A beta) | 5 – 12 | 30 - 72 | Fuso neuromuscular; tato, pressão, articulações, receptores de vibração, pelos. |
| Sensorial III | Aδ (A gama) | 2-5 | 12 - 30 | Pelos, terminações nervosas livres, dor |

| | В | 1 – 3 | 3 - 15 | aguda, temperatura SNA simpático |
|-----------------|-------------|-----------|-----------|--|
| Sensorial IV | С | 0,3 – 1,3 | 0,3 – 1,3 | SNA simpático; dor crônica, temperatura, mecanorreceptores |
| Motora | A (alfa) | 3,5 – 8,5 | 50 - 100 | Neurônios motores α |
| Motora | γ (gama) | 2,5 – 6,5 | 10 - 40 | Neurônios motores γ |

Atenção! Para visualização completa da tabela utilize a rolagem horizontal

Fonte: Haines, 2002.

A resistência da membrana e do citoplasma do neurônio influencia a propagação do potencial de ação. O sinal de voltagem (ddp), durante sua propagação pelo axônio por uma distância x (V_x), vai reduzindo, seguindo uma lei exponencial (KANDEL *et al.*, 2012):

$$V_x = V_0 \cdot e^{-x/\lambda}$$

Atenção! Para visualização completa da equação utilize a rolagem horizontal

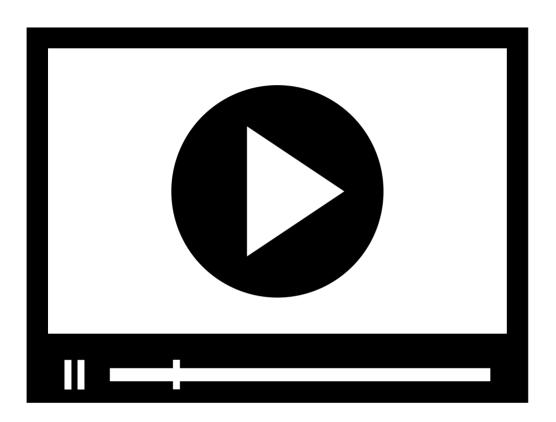
Onde: V_o é a ddp no ponto inicial, e λ é uma constante, que está relacionada à resistência da membrana (r_m) e do citoplasma do axônio (r_a) de acordo com a equação:

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_a}}$$



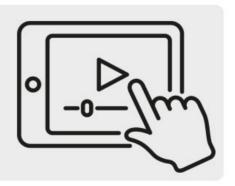
Atenção! Para visualização completa da equação utilize a rolagem horizontal

Observando as equações, concluímos que, quanto maior λ , menor será a redução do sinal da ddp. E quando teremos um λ maior? Quando exatamente tivermos um alto valor de r_m (ou seja, neurônios altamente mielinizados) e um pequeno valor de r_a (ou seja, pouca resistência citoplasmática). Valores altos de λ significa dizer que o potencial de ação trafegará por uma maior distância ao longo do axônio. Portanto, esse parâmetro é uma medida da eficiência da propagação passiva do potencial de ação por um neurônio (fenômeno também conhecido como condução eletrotônica).



COMO SE DÁ O POTENCIAL DE AÇÃO

Para assistir a um vídeo sobre o assunto, acesse a versão online deste conteúdo.



VERIFICANDO O APRENDIZADO

1. A BOMBA DE NA⁺/K⁺ TRATA-SE DE UM COMPLEXO PROTEICO COM DUAS PROTEÍNAS GLOBULARES: UMA DAS SUBUNIDADES POSSUI TRÊS LOCAIS PARA LIGAÇÃO COM O NA⁺, NA PORÇÃO INTERNA, E DOIS LOCAIS PARA LIGAÇÃO COM O K⁺, NA PARTE EXTERNA. INTERNAMENTE, POSSUI AÇÃO ATPÁSICA, OU SEJA, É CAPAZ DE HIDROLISAR UMA MOLÉCULA DE ATP, GERANDO ENERGIA.

ANALISE AS SEGUINTES AFIRMATIVAS:

I- UMA ALTERAÇÃO CONFORMACIONAL NA MOLÉCULA FAZ COM QUE 3 ÍONS NA⁺ SEJAM JOGADOS PARA FORA, E 2 ÍONS K⁺ SEJAM JOGADOS PARA DENTRO.

II – A BOMBA CRIA NATURALMENTE UMA DIFERENÇA DE POTENCIAL (-4MV, DENTRO DA CÉLULA). POR ESSA RAZÃO, UM DOS PAPÉIS DESSA BOMBA É MANTER A NATUREZA ELETROGÊNICA DA MEMBRANA. III – ESSA BOMBA NÃO POSSUI FUNÇÃO NO CONTROLE DO VOLUME PLASMÁTICO CELULAR.

ASSINALE A ALTERNATIVA CORRETA:

- A) Apenas a afirmativa I está correta.
- B) Apenas a afirmativa II está correta.
- C) Apenas as afirmativas I e II estão corretas.
- D) Todas as afirmativas estão corretas.
- 2. OS POTENCIAIS DE AÇÃO SÃO EVENTOS NECESSÁRIOS PARA A TRANSMISSÃO DA INFORMAÇÃO NO SISTEMA NERVOSO, OU SEJA, ATRAVÉS DOS NEURÔNIOS. PODEMOS DIVIDIR ESSA TRANSMISSÃO EM ESTÁGIOS: O ESTÁGIO DE REPOUSO, O ESTÁGIO DE

DESPOLARIZAÇÃO, E O ESTÁGIO DE REPOLARIZAÇÃO. ANALISE AS DUAS AFIRMATIVAS ABAIXO:

I – NO ESTÁGIO DE DESPOLARIZAÇÃO, HÁ UMA ENTRADA RÁPIDA DE ÍONS POTÁSSIO PELA ABERTURA DOS CANAIS VOLTAGEM-DEPENDENTES DESSE ÍON.

II – A CARGA INTERNA DA MEMBRANA SE TORNA POSITIVA DURANTE A DESPOLARIZAÇÃO.

SENDO ASSIM, ASSINALE A ALTERNATIVA CORRETA:

- A) As duas afirmativas estão corretas, e a segunda é uma justificativa correta da primeira.
- B) As duas afirmativas estão erradas.
- C) A afirmativa I está correta, e a afirmativa II está errada.
- D) A afirmativa I está errada, e a afirmativa II está correta.

GABARITO

1. A bomba de Na⁺/K⁺ trata-se de um complexo proteico com duas proteínas globulares: uma das subunidades possui três locais para ligação com o Na⁺, na porção interna, e dois locais para ligação com o K⁺, na parte externa. Internamente, possui ação ATPásica, ou seja, é capaz de hidrolisar uma molécula de ATP, gerando energia.

Analise as seguintes afirmativas:

I- Uma alteração conformacional na molécula faz com que 3 íons Na⁺ sejam jogados para fora, e 2 íons K⁺ sejam jogados para dentro.

II – A bomba cria naturalmente uma diferença de potencial (-4mV, dentro da célula). Por essa razão, um dos papéis dessa bomba é manter a natureza eletrogênica da membrana.
 III – Essa bomba não possui função no controle do volume plasmático celular.

Assinale a alternativa correta:

A alternativa "C" está correta.

Outro papel fundamental é o controle do volume celular, pois provoca uma saída maior de íons do que uma entrada, fazendo com que a água acompanhe esse movimento para o exterior, por osmose. Isso impede que a célula possa inchar.

2. Os potenciais de ação são eventos necessários para a transmissão da informação no sistema nervoso, ou seja, através dos neurônios. Podemos dividir essa transmissão em estágios: o estágio de repouso, o estágio de despolarização, e o estágio de repolarização. Analise as duas afirmativas abaixo:

I – No estágio de despolarização, há uma entrada rápida de íons potássio pela abertura dos canais voltagem-dependentes desse íon.

II – A carga interna da membrana se torna positiva durante a despolarização.

Sendo assim, assinale a alternativa correta:

A alternativa "D " está correta.

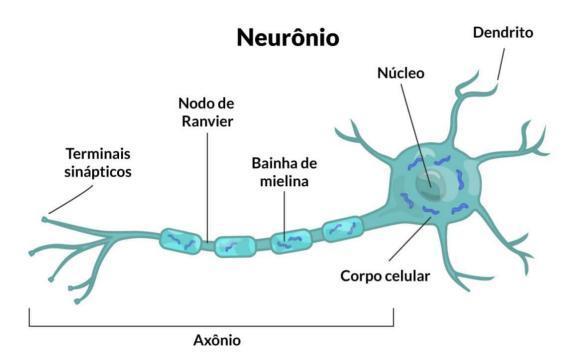
Os potenciais de ação são eventos necessários para a transmissão da informação no sistema nervoso, ou seja, através dos neurônios. Podemos dividir essa transmissão em estágios, para uma melhor compreensão: (1) o estágio de repouso, no qual temos o potencial de repouso da membrana (-90mV); (2) o estágio de despolarização, no qual a membrana aumenta subitamente a permeabilidade aos íons Na⁺, gerando uma momentânea eletropositividade no interior da célula; e (3) estágio de repolarização, marcado por uma rápida difusão de K⁺ para o exterior da célula, o que faz com que o potencial retorne aos níveis de repouso.

MÓDULO 3

• Descrever o processo de transmissão sináptica

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso possui aproximadamente 100 bilhões de neurônios. Essas células são as grandes responsáveis por fazer milhões de bits de informação trafegar pelo corpo, trazendo sinais sensoriais da periferia até o encéfalo (por fibras nervosas aferentes), e enviando sinais do encéfalo até a periferia, por exemplo, para comandar a contração muscular e controlar a atividade de glândulas endócrinas e órgãos do corpo (por fibras nervosas eferentes). Músculos e glândulas controladas pelo sistema nervoso são chamados de efetores.

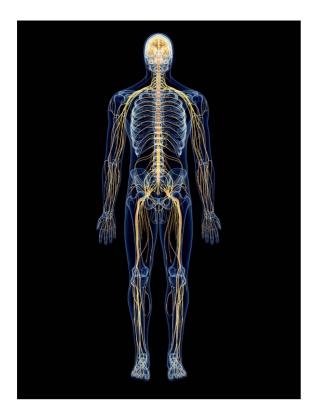


Fonte: Fancy Tapis/Shutterstock

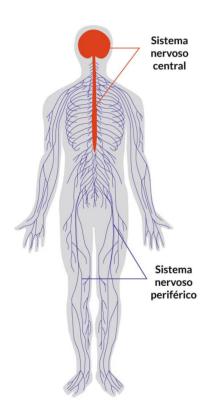
O neurônio.

As comunicações entre as células do sistema nervoso são chamadas de sinapses. Nos neurônios, o sinal nervoso trafega sempre do axônio de um neurônio até os dendritos de outro, o que chamamos de comunicação anterógrada.

O sistema nervoso é dividido em sistema nervoso central (SNC), composto pelo encéfalo e medula espinhal, e sistema nervoso periférico (SNP), composto dos nervos cranianos e espinhais, além do sistema nervoso autônomo (SNA) simpático e parassimpático.



Fonte: SciePro/Shutterstock



Fonte: Systemoff/Shutterstock

Anatomia do sistema nervoso.

O SNC recebe constantemente uma grande quantidade de sinais sensoriais vindos da periferia do corpo, e sabe-se que aproximadamente 99% dessa informação é irrelevante. Nosso encéfalo é capaz de filtrar as informações mais "valiosas" e direcioná-las para as áreas

adequadas. Dessa forma, dizemos que nosso sistema nervoso é capaz de integrar as informações recebidas.

Podemos funcionalmente dividir o SNC em três níveis: (1) o **nível medular**, caminho de passagem de sinais, reflexos e circuitos neuronais para a marcha; (2) **nível cerebral inferior** (subcortical), no qual se realiza as atividades inconscientes como respiração, estado de vigília etc., composto do tálamo, hipotálamo, cerebelo, gânglios da base e tronco encefálico; e (3) **nível cerebral superior** (cortical), onde são processadas as informações a nível consciente.

Além dos neurônios, outras células são essenciais para o funcionamento do sistema nervoso. Elas recebem o nome de células da glia, ou células gliais. Dentre suas funções, podemos citar o suporte de neurônios, fornecendo estrutura para o cérebro e separando grupos neuronais e conexões sinápticas. Estas são classificadas como micróglia (fagócitos) e macróglia (oligodendrócitos, astrócitos e células de Schwann). Outras funções são:

Produção da mielina pelos oligodendrócitos (SNC) e células de Schwann (SNP).

Células de "limpeza", removendo restos metabólicos de lesões ou morte celular.

Guiam neurônios e direcionam o crescimento dos axônios, durante o desenvolvimento cerebral.

Os astrócitos formam a barreira hematoencefálica, uma fronteira impermeável nos capilares cerebrais, para evitar que substâncias tóxicas entrem no cérebro.

Algumas células gliais secretam fatores de crescimento, auxiliando a nutrição das células nervosas.

AS SINAPSES

Existem basicamente dois tipos de sinapses: as **químicas** e as **elétricas**. Na sinapse química, a comunicação entre os neurônios se dá através da liberação de uma substância química no neurônio pré-sináptico, chamada de neurotransmissor, que excita, inibe ou altera a sensibilidade do neurônio pós-sináptico. Essa comunicação é sempre unidirecional. Na sinapse elétrica, existe um contato mais direto entre as células, com canais (junções comunicantes) que

permitem o movimento livre de íons. Esse último tipo de sinapse é encontrado em poucos locais no SNC, mas são muito presentes nos músculos liso e cardíaco. Por essa razão, vamos focar nossa atenção nas sinapses químicas.

Com o avanço da microscopia, foi possível identificar dois tipos de sinapses químicas, chamadas de sinapses Gray tipo I e Gray tipo 2. A tabela abaixo apresenta as características principais desses dois tipos:

| Características | Sinapse Gray tipo I | Sinapse Gray tipo II |
|----------------------------------|---|---|
| Simetria pré- e pós-sináptica | Sinapse assimétrica (material denso presente na membrana pré-sináptica, mas não na membrana póssináptica) | Sinapse aparentemente mais simétrica (material denso presente nas membranas pós-sináptica e pré-sináptica) |
| Tamanho da fenda sináptica | 30nm | 20nm |
| Vesículas sinápticas | Arredondadas e grandes | Ovais, achatadas, ou com outras formas |
| Comprimento da região sináptica | 1 a 2 μm | 1 μm |
| Função | Frequentemente excitatória | Frequentemente inibitória |
| Exemplo | Sinapse glutaminérgica (glutamato como | Sinapse GABAérgica (GABA como neurotransmissor) |

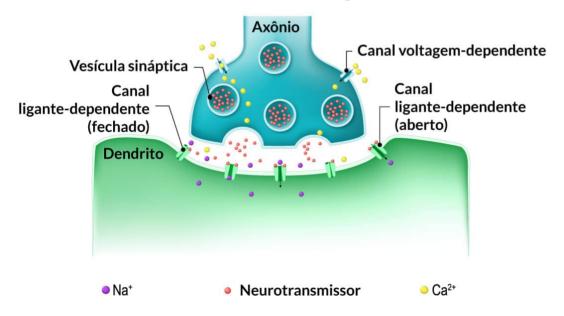


Atenção! Para visualização completa da tabela utilize a rolagem horizontal

Fonte: Haines, 2002; Kandel, 2012.

O mecanismo das sinapses químicas é bastante complexo. No terminal pré-sináptico, temos a membrana pré-sináptica com muitos canais de cálcio (Ca^{2+}) voltagem-dependentes. Quando o potencial de ação trafega pelo axônio do neurônio e alcança esse terminal, a despolarização causa a abertura desses canais de Ca^{2+} , e um influxo alto desse íon ocorre no terminal présináptico. Os íons Ca^{2+} , por sua vez, se ligam a proteínas na superfície interna da membrana, provocando a abertura dos sítios de liberação, que permitem que as vesículas sinápticas liberem os neurotransmissores na fenda sináptica (pequeno espaço com 200 a 300 ångström entre os neurônios: 1 ångström = 10^{-10} m).

Transmissão sináptica



Fonte: Designua/Shutterstock

A transmissão sináptica em uma sinapse química.

Os neurotransmissores, uma vez na fenda sináptica, atuam em receptores chamados de **receptores pós-sinápticos**. Estes podem ser canais iônicos ou ativadores de segundo mensageiro. Os canais iônicos podem ser canais catiônicos (que conduzem Na⁺) ou aniônicos (que conduzem Cl⁻). Neurotransmissores que causam a abertura dos canais catiônicos são excitatórios; do contrário, abrem-se canais aniônicos, são inibitórios.

Os ativadores de segundo mensageiros são essenciais nas funções do SNC que requerem alterações prolongadas no neurônio, por exemplo, nos processos de memória e aprendizado. Quando esses receptores (um dos mais comuns é a proteína G) estão ativados pelos neurotransmissores, podem abrir canais iônicos específicos de uma forma mais prolongada, ativar moléculas de AMPc (adenosina monofosfato - AMP - cíclico) ou GMPc (guanosina monofosfato - GMP - cíclico), que irão ativar vias metabólicas dentro da célula, ativar enzimas intracelulares ou alterar a transcrição de genes específicos.

A tabela abaixo mostra mecanismos que são usados pelos receptores para induzir a excitação ou a inibição do neurônio pós-sináptico:

| Excitação | Inibição |
|--|--|
| Abertura dos canais catiônicos (Na ⁺) | Abertura dos canais aniônicos (Cl ⁻) |
| Redução da condução dos canais de Cl⁻ e K⁺ | Aumento na condução dos canais de K ⁺ |
| Alterações no metabolismo neuronal para aumentar os receptores excitatórios e diminuir os receptores inibitórios | Ativação das enzimas que inibem as funções metabólicas neuronais |

Atenção! Para visualização completa da tabela utilize a rolagem horizontal

Fonte: Hall, 2017.

A transmissão sináptica no SNC é bem mais complexa, por vários motivos (KANDEL, 2012):

Um neurônio central pode receber estímulo de centenas de neurônios.

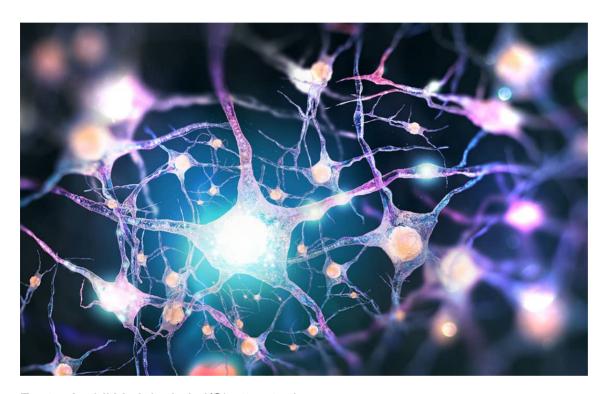
Neurônios podem receber entradas (inputs) excitatórias e inibitórias.

Os *inputs* são mediados por vários neurotransmissores.

Mais de 100 neurônios precisam descarregar conjuntamente para alcançar o limiar de disparo para produzir um potencial pós-sináptico (PPS).

OS NEUROTRANSMISSORES

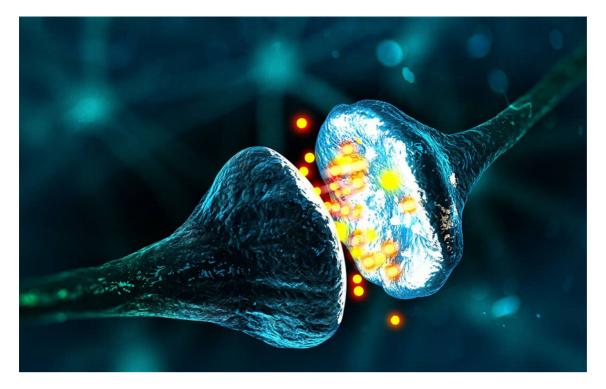
Para uma substância ser considerada neurotransmissora, ela precisa atender a três critérios (HAINES, 2002):



Fonte: Andrii Vodolazhskyi/Shutterstock

LOCALIZAÇÃO

Precisa estar localizada nos elementos pré-sinápticos de uma sinapse identificada e deve estar presente no neurônio pré-sináptico.



Fonte: Andrii Vodolazhskyi/Shutterstock

LIBERAÇÃO

Precisa ser liberada do terminal pré-sináptico quando devidamente estimulado e, simultaneamente, levar a uma despolarização do neurônio pós-sináptico.



Fonte: Tatiana Shepeleva/Shutterstock

IDENTIDADE

A aplicação da substância em uma célula-alvo precisa apresentar os mesmos efeitos do que aqueles causados pela estimulação dos neurônios em questão.

Hall (2017) divide os neurotransmissores em dois grandes grupos: (1) moléculas pequenas e ação rápida; e (2) neuropeptídeos de ação lenta.

Moléculas pequenas de ação rápida

São moléculas químicas que provocam ações rápidas, ou seja, respostas agudas. Geralmente, causam abertura dos canais iônicos. As vesículas que contêm esse neurotransmissor são recicladas após a liberação na fenda.

Ver mais.

Vamos ver alguns exemplos desses neurotransmissores:

Um neurotransmissor muito famoso é a acetilcolina (Ach). Geralmente, é excitatória. A Ach é secretada no córtex motor, em gânglios da base, em neurônios motores dos músculos esqueléticos, em neurônios pós-ganglionares parassimpáticos e préganglionares do SNA.

A norepinefrina pode ser encontrada no tronco cerebral e hipotálamo, além de neurônios pós-ganglionares simpáticos. Seu efeito pode ser excitatório ou inibitório, dependendo de onde atua.

A dopamina é secretada pela substância negra, com efeitos inibitórios.

A glicina pode ser encontrada na medula espinhal, geralmente, inibitória.

O ácido gama-aminobutírico (ou GABA), também inibitório, pode ser encontrado na medula espinhal, em gânglios da base, no córtex e no cerebelo.

O glutamato é encontrado em terminais pré-sinápticos, vias sensoriais e no córtex, geralmente, excitatório.

A serotonina é secretada no tronco cerebral, e age de forma inibitória em vias de dor na medula. Evidências sugerem que ela também pode influenciar o humor e o sono.

O óxido nítrico (NO) está presente em áreas no encéfalo relacionadas à memória e a outros comportamentos de longo prazo. Promovem alterações na sensibilidade dos neurônios.



Neuropeptídeos de ação lenta

Pode-se apresentar na forma de cotransporte ou simporte (a energia do transporte ativo de uma substância é usada para "puxar" outras substâncias junto com a molécula; por exemplo, cotransporte do Na⁺ com glicose e aminoácidos) ou contratransporte, também conhecido como antiporte (a substância é puxada para o movimento contrário; por exemplo, contratransporte de Na⁺/Ca²⁺ e Na⁺/H⁺). **Ver mais.**

Possuem ação mais lenta em seu efetor. São sintetizados nos ribossomos (moléculas proteicas). Podemos citar como exemplos:

Hormônios liberadores hipotalâmicos.

Hormônios peptídicos da hipófise.

Peptídeos como as encefalinas, substância P, gastrina, colecistocinina, insulina, glucagon, bradicinina, angiotensina II, calcitonina.

Neurônios podem secretar seus neurotransmissores para diversos tipos de interface e, por essa razão, podemos classificá-los como a seguir:

NEURÔNIO AXOSECRETÓRIO

Seu terminal axônico secreta neurotransmissores diretamente na corrente sanguínea.

NEURÔNIO AXOAXÔNICO

Seu terminal axônico secreta neurotransmissores para outro axônio.

NEURÔNIO AXODENDRÍTICO

Seu terminal axônico secreta neurotransmissores para um terminal dendrítico.

NEURÔNIO AXOEXTRACELULAR

Seu terminal axônico não possui nenhuma conexão, e secreta diretamente para o líquido extracelular.

NEURÔNIO AXOSOMÁTICO

Seu terminal axônico secreta neurotransmissores diretamente em um corpo (soma) de outro neurônio.

NEURÔNIO AXOSINÁPTICO

Seu terminal axônico secreta neurotransmissores em outro terminal sináptico.

POTENCIAL PÓS-SINÁPTICO (PPS)

Quando o neurotransmissor age em receptores excitatórios, ele provoca a abertura de canais de Na⁺ e consequente aumento da permeabilidade desses íons na membrana pós-sináptica. A rápida entrada desse íon no neurônio faz com que o potencial de membrana aumente de aproximadamente -65mV a -45mV. Chamamos de potencial pós-sináptico excitatório (PPSE) o aumento que ocorreu, nesse caso, de +20mV. Para que o neurônio pós-sináptico deflagre outro potencial de ação em seu corpo, uma despolarização que alcance esse PPSE deve ocorrer (estímulo supralimiar). Geralmente, vários terminais pré-sinápticos são necessários para alcançar tal valor.

Já quando o neurotransmissor provoca a abertura de canais de Cl⁻ na membrana póssináptica, ele provoca inibição do neurônio, pois há um influxo de cargas negativas para dentro da célula. A eletronegatividade interna aumenta, e a essa diminuição no potencial de membrana além do potencial de repouso chamamos de potencial pós-sináptico inibitório (PPSI).

Os PPSE e PPSI são produzidos por correntes pós-sinápticas excitatórias (CPSE) e inibitórias (CPSI), respectivamente. Essa corrente sobe muito rapidamente até atingir um pico, e retorna a zero em 20 a 30ms. Esse pico está relacionado com o potencial de membrana, através da equação abaixo:

$$I = g \cdot V_m$$

Atenção! Para visualização completa da equação utilize a rolagem horizontal Onde: I é a corrente pós-sináptica causada pela alteração na condutância g, e V_m é a voltagem na membrana (ddp).

Para se atingir um PPSE que deflagre um potencial de ação, geralmente temos que observar dois tipos de somação neuronal: a **somação espacial** e a **somação temporal**. A **somação espacial** é quando temos vários terminais pré-sinápticos estimulando ao mesmo tempo o neurônio pós-sináptico, para que ele atinja o limiar de disparo e deflagre o potencial de ação. Já a **somação temporal** refere-se a descargas sucessivas de um terminal pré-sináptico, com rapidez suficiente para adicionarem umas às outras e atingirem o limiar de disparo. Quando um

neurônio tem seu potencial aumentado pelo que chamamos um estímulo sublimiar (ou seja, não atingindo ainda o limiar de disparo), dizemos que ele está "facilitado" ou em "estado excitatório". Do contrário, se o potencial está maior do que o potencial de repouso, dizemos que ele está em "estado inibitório".

₹ ATENÇÃO

Um fenômeno que é muito importante na fisiologia neurológica é o que chamamos de adaptação neuronal, no qual um estímulo constante inicial resulta em uma rápida descarga, que gradualmente diminui. Axônios de fibras aferentes sensoriais que demonstram esse fenômeno são chamadas fásicas, ou de adaptação rápida. Axônios que não demonstram adaptação são conhecidos como tônicos, ou de adaptação lenta. A adaptação é fundamental na função sensorial do tato.

FATORES QUE PODEM AFETAR A TRANSMISSÃO SINÁPTICA

O excesso de descargas sucessivas nas sinapses pode causar o que chamamos de fadiga sináptica. A frequência de disparos do neurônio diminui, devido à exaustão dos estoques de neurotransmissores nos terminais pré-sinápticos. Um fato interessante é que ela se torna um mecanismo protetor, por exemplo, durante a epilepsia, uma vez que cessa os estímulos involuntários em uma crise.

Sabe-se também que a alcalose (aumento do pH) aumenta a excitabilidade neuronal. Já a acidose (diminuição do pH) a reduz. A diminuição da concentração de oxigênio (O₂) também reduz a excitabilidade do neurônio.

MODIFICAÇÃO FARMACOLÓGICA DA TRANSMISSÃO SINÁPTICA

A Medicina utiliza diversas drogas que podem alterar a função sináptica e neuronal, com objetivos terapêuticos. Os efeitos dessas drogas geralmente podem estar ligados à síntese do neurotransmissor, recaptação e armazenamento das vesículas sinápticas, exocitose induzida por despolarização, ligação ao receptor do neurotransmissor, ou mesmo término da ação do neurotransmissor no neurônio.

Haines (2002) exemplifica esses efeitos através das sinapses noradrenérgicas (que possuem como neurotransmissor a noradrenalina). A droga metirosina pode limitar a ação da noradrenalina atuando como um inibidor competitivo da tirosina hidroxilase, uma enzima que atua na síntese de noradrenalina. Isso é útil em pacientes com sintomas devido ao excesso na produção de catecolaminas provenientes de tumores adrenais.

EXEMPLO

A reserpina pode inativar irreversivelmente a vesícula transportadora da norepinefrina, levando a uma redução do nível do transmissor no terminal axônico, consequentemente inibindo a neurotransmissão. A reserpina tem sido usada no tratamento da hipertensão arterial, reduzindo a capacidade dos neurônios noradrenérgicos em estimular a frequência e contratilidade cardíaca.

Ainda com efeitos na hipertensão arterial, temos o propanolol. Essa droga interfere na ligação da norepinefrina com receptores pós-sinápticos β-adrenérgicos. Isso bloqueia a resposta pós-sináptica, tornando-se muito eficaz em pacientes com doenças cardiovasculares. A guanetidina interfere no acoplamento entre a excitação do neurônio pré-sináptico e a liberação exocística de norepinefrina, reduzindo assim a liberação do neurotransmissor na fenda sináptica. É também uma droga usada no tratamento da hipertensão arterial.



Fonte: Wikimedia

Propranolol interfere na ligação da norepinefrina.

A cocaína (droga ilegal) inibe a recaptação de norepinefrina, prolongando a atividade sináptica do transmissor, o que resulta em respostas pós-sinápticas exageradas.

PLASTICIDADE NEURAL

Qual seria a definição de plasticidade neural?

RESPOSTA

Lundy-Ekman (2000) a define como sendo "qualquer modificação do sistema nervoso que não seja periódica e que tenha duração maior que poucos segundos". Tal ideia tem sentido paradoxal em relação às atuais pesquisas, que demonstram a ocorrência de alterações a longo prazo na eficácia sináptica, como, por exemplo, no aprendizado. Mais simplesmente, plasticidade é "um termo genérico que descreve a habilidade para mostrar modificação" (SHUMWAY-COOK & WOOLLACOTT, 2001).

Após lesão ou secção de um axônio, alterações degenerativas ocorrem, podendo causar até morte celular. Quando neurônios no sistema nervoso adulto morrem, eles não serão

substituídos. No entanto, haverá alterações sinápticas, na reorganização funcional do SNC, e alterações relacionadas à atividade e à liberação de neurotransmissores, promovendo a recuperação funcional da lesão.

Quando o axônio é seccionado, seu protoplasma vaza das extremidades cortadas e os segmentos se retraem, afastando-se um do outro. Quando o segmento distal se degenera, a bainha de mielina se afasta do axônio, enquanto o próprio axônio incha e se rompe, formando curtos segmentos. As terminações axônicas se degeneram rapidamente, e sua perda é seguida pela morte de todo o segmento distal. As células da glia invadem essa região, removendo os detritos do axônio degenerado. Esse processo é denominado degeneração walleriana. Ao mesmo tempo, a célula pós-sináptica, que tinha contato com a terminação axônica, também degenera, podendo até morrer.

A regeneração funcional dos axônios ocorre, mais frequentemente, no sistema nervoso periférico, em parte, porque a produção de fator de crescimento neural (*nerve growth factor* - NGF) pelas células de Schwann contribui para tal recuperação. A falta de regeneração do SNC decorre, em parte, da falta de NGF, da inibição do crescimento pelos oligodendrócitos e pela interferência da atividade de limpeza da micróglia.

Após lesão do SNC, ocorrem também alterações sinápticas:

RECUPERAÇÃO DA EFICÁCIA SINÁPTICA

O edema local após lesão faz com que algumas sinapses fiquem inativas, devido à compressão do corpo celular ou do axônio do neurônio pré-sináptico. Uma vez desaparecido o edema, reaparece a eficácia sináptica.

HIPERSENSIBILIDADE POR DESNERVAÇÃO

Quando terminações axônicas pré-sinápticas são destruídas, desenvolvem-se novos sítios receptores na membrana pós-sináptica, em resposta ao transmissor liberado pelos outros axônios próximos.

HIPEREFICÁCIA SINÁPTICA

Quando apenas alguns ramos do axônio são destruídos, as ramificações axônicas restantes recebem toda a quantidade de neurotransmissor que, normalmente, seria partilhado entre todos os terminais, resultando na liberação de quantidades maiores que as normais, de transmissor sobre os receptores pós-sinápticos.

DESMASCARAMENTO DE SINAPSES SILENCIOSAS

No SNC, muitas sinapses parecem não ser usadas, a não ser que uma lesão de outras vias resulte em uso aumentado das sinapses, até então silenciosas.

Um mecanismo que pode estar envolvido na plasticidade neural após lesão, inclusive no reaprendizado motor, é a potenciação em longo prazo. A plasticidade sináptica ocorre nas sinapses químicas. O aprendizado parece envolver mudanças estruturais ou bioquímicas das sinapses que alteram seus efeitos nos neurônios pós-sinápticos.

A eficácia das sinapses químicas pode ser modificada por períodos tanto curtos quanto longos, enquanto a ação das sinapses elétricas não pode sê-lo. Esta capacidade de modificação é controlada por dois tipos de processos: (1) processos dentro do neurônio, como alterações no potencial de membrana e dos disparos de potenciais de ação; (2) processos extrínsecos, como a entrada sináptica a partir de outros neurônios.

Uma das características da sinapse química que deve ser ressaltada é a dependência da concentração de íons cálcio ([Ca²⁺]) intracelular relacionada à liberação de neurotransmissor. Os mecanismos dentro do neurônio pré-sináptico que afetam a [Ca²⁺] livre nas terminações pré-sinápticas também afetam a quantidade de transmissor liberada.

Em algumas células, há um pequeno influxo contínuo de Ca²⁺ através da membrana das terminações pré-sinápticas, mesmo no potencial de repouso da membrana. Tal influxo é acentuado pela despolarização e diminuído pela hiperpolarização. Alterando-se a quantidade do influxo de Ca²⁺ para dentro da terminação nervosa, pequenas alterações do potencial de repouso da membrana podem tornar inoperante uma sinapse eficaz, ou altamente eficiente uma sinapse fraca.

Mas qual seria a verdadeira função do Ca²⁺?

RESPOSTA

Nem o influxo de sódio (Na⁺), nem o efluxo de potássio (K⁺), são necessários para a liberação sináptica dos neurotransmissores. Apenas o Ca²⁺, que entra na célula pelos canais dependentes da voltagem na terminação pré-sináptica, é essencial. O retardo sináptico reflete o tempo necessário para o Ca²⁺ se difundir até seu sítio de ação e desencadear a descarga de

quantum de transmissor a partir das vesículas sinápticas. A membrana celular é uma estrutura altamente especializada, com 7,5 a 10 nm de espessura,

O aumento da [Ca²⁺] extracelular não altera o tamanho dos potenciais sinápticos miniatura espontâneos, ou os potenciais unitários. Ao invés disso, aumenta a probabilidade de uma vesícula sináptica descarregar seu transmissor, de modo que os potenciais de ação evocam menos insucessos e potenciais pós-sinápticos de maior amplitude.

O Ca²⁺ também regula o transporte dirigido das pequenas vesículas sinápticas para a zona ativa. Essas vesículas parecem estar presas ao citoesqueleto, e acredita-se que o Ca²⁺ libere as vesículas desencadeando a fosforilação dependente de Ca²⁺/calmodulina.

A eficácia sináptica pode ser alterada em algumas células nervosas pela atividade intensa. A estimulação com alta frequência do neurônio pré-sináptico é chamada de estimulação tetânica. O aumento do tamanho dos PPS's durante a estimulação tetânica é chamado de **potenciação**. O aumento que persiste após a estimulação tetânica é chamado de potenciação pós-tetânica (PPT), que dura geralmente vários minutos, mas pode persistir até mais de uma hora.

A PPT resulta talvez de uma saturação transitória dos vários sistemas de tamponamento do Ca²⁺ nas terminações. O excesso, denominado Ca²⁺ residual, se acumula após o influxo relativamente grande que acompanha uma série de potenciais de ação. Esse aumento resultante da concentração de repouso de Ca²⁺ livre acentua a transmissão sináptica por muitos minutos ou mais, ativando a proteinoquinase dependente de Ca²⁺/calmodulina, que estimula as etapas da mobilização dependentes do Ca²⁺ nas terminações. Essa enzima permite que mais vesículas sinápticas sejam liberadas de seu arcabouço citoesquelético e mobilizadas em direção aos sítios ativos de liberação onde se fixam. Como resultado, cada potencial de ação que chega às terminações do neurônio pré-sináptico libera mais transmissor do que antes.

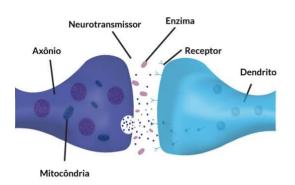
Esse aumento na atividade sináptica reflete a memória celular, onde a célula armazena informações sobre a história de sua atividade na forma de Ca²⁺ residual nas terminações. Entende-se, portanto, a importância do Ca²⁺ nos diversos mecanismos que conferem plasticidade às sinapses químicas.

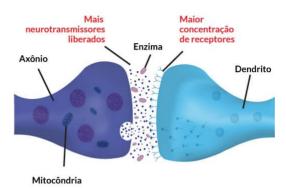
O aumento na atividade sináptica pode durar horas, até mesmo dias. Um exemplo clássico é a potenciação em longo prazo (PLP), que é um aumento a longo prazo da amplitude dos PPS após estimulação tetânica pré-sináptica, que foi evidenciado no hipocampo.

Memória

Memória deficiente

Memória normal





Fonte: Joshya/Shutterstock

A potenciação a longo prazo no sistema nervoso central.

Para ocorrer a PLP, é preciso que antes se tenha em mente 3 definições:

Cooperatividade: mais de uma fibra nervosa ativada.

Associatividade: as fibras pré-sinápticas e as células pós-sinápticas têm de ser ativadas junto.

Especificidade: a potenciação tem de ser específica para apenas a via ativada.

A PLP pode ser evidenciada na via axônica dos colaterais de Schaffer, que conecta a região CA3 com a região CA1 do hipocampo. Para que haja a PLP, é necessário o uso de estímulo forte que ative ao mesmo tempo diversas fibras aferentes. Tal atividade cooperativa deve ter característica associativa também; quando entradas excitatórias distintas, fracas e fortes, chegam à mesma região dos dendritos de células piramidais, a entrada fraca só será potenciada caso seja ativada em associação com a forte.

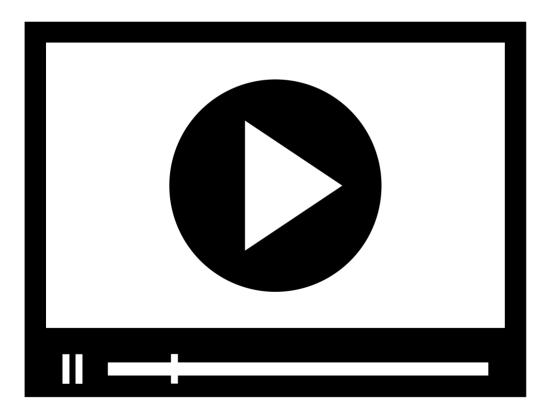
O que parece ser crítico para a indução da PLP é que a célula pós-sináptica seja adequadamente despolarizada, e que as células pré e pós-sinápticas sejam ativadas simultaneamente.

Os mecanismos responsáveis por induzir a PLP podem ter papel fundamental em outro fenômeno, a depressão em longo prazo (DLP). Inicialmente, evidenciada no hipocampo e, subsequentemente, em outras regiões cerebrais, a DLP é considerada o mecanismo pelo qual o aprendizado é codificado no cerebelo, assim como um processo por onde a PLP é revertida no hipocampo e no neocórtex.

Outro questionamento seria como uma mudança sináptica poderia durar longos períodos, face à constante reciclagem molecular intracelular. A resposta talvez fosse alterações na expressão genética, logo, na síntese proteica. Realmente, existem evidências de mudanças na expressão genética após estimulação neuronal.



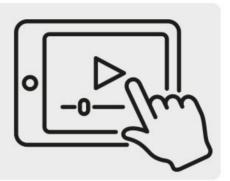
Fonte: Shutterstock



COMO ACONTECE TRANSMISSÃO SINÁPTICA, E O QUE SÃO OS POTENCIAIS

PÓS-SINÁPTICOS, PEPS E PIPS

Para assistir a um vídeo sobre o assunto, acesse a versão online deste conteúdo.



VERIFICANDO O APRENDIZADO

1. EXISTEM BASICAMENTE DOIS TIPOS DE SINAPSES: AS QUÍMICAS E AS ELÉTRICAS. NA SINAPSE QUÍMICA, A COMUNICAÇÃO ENTRE OS NEURÔNIOS SE DÁ ATRAVÉS DA LIBERAÇÃO DE UMA SUBSTÂNCIA QUÍMICA NO NEURÔNIO PRÉ-SINÁPTICO, CHAMADA DE NEUROTRANSMISSOR, QUE EXCITA, INIBE OU ALTERA A SENSIBILIDADE DO NEURÔNIO PÓS-SINÁPTICO. PARA QUE OCORRA A LIBERAÇÃO DO NEUROTRANSMISSOR NA FENDA SINÁPTICA, É ESSENCIAL A LIBERAÇÃO DO SEGUINTE ÍON:

- **A)** Na⁺
- B) K⁺
- **C**) Ca²⁺
- **D)** Mg²⁺

2. UM NEURÔNIO TEM POTENCIAL DE MEMBRANA EM REPOUSO DE -70MV. UM SEGUNDO NEURÔNIO, AO DESCARREGAR EM DENDRITOS

DESSE PRIMEIRO NEURÔNIO, ALTERA SEU POTENCIAL DE REPOUSO PARA -60MV. SENDO ASSIM, QUANTO VALERÁ O POTENCIAL PÓS-SINÁPTICO (PPS) APÓS A DESCARGA?

| A) | +1 | 0n | nV |
|----|----|----|----|
|----|----|----|----|

B) -10mV

C) -130mV

D) +130mV

GABARITO

1. Existem basicamente dois tipos de sinapses: as químicas e as elétricas. Na sinapse química, a comunicação entre os neurônios se dá através da liberação de uma substância química no neurônio pré-sináptico, chamada de neurotransmissor, que excita, inibe ou altera a sensibilidade do neurônio pós-sináptico. Para que ocorra a liberação do neurotransmissor na fenda sináptica, é essencial a liberação do seguinte íon:

A alternativa "C " está correta.

O mecanismo das sinapses químicas é bastante complexo. No terminal pré-sináptico, temos a membrana pré-sináptica com muitos canais de cálcio (Ca²⁺) voltagem-dependentes. Quando o potencial de ação trafega pelo axônio do neurônio e alcança esse terminal, a despolarização causa a abertura desses canais de Ca²⁺, e um influxo alto desse íon ocorre no terminal présináptico. Os íons Ca²⁺, por sua vez, ligam-se a proteínas na superfície interna da membrana, provocando a abertura dos sítios de liberação, que permitem que as vesículas sinápticas liberem os neurotransmissores na fenda sináptica.

2. Um neurônio tem potencial de membrana em repouso de -70mV. Um segundo neurônio, ao descarregar em dendritos desse primeiro neurônio, altera seu potencial de repouso para -60mV. Sendo assim, quanto valerá o potencial pós-sináptico (PPS) após a descarga?

A alternativa "A" está correta.

Chamamos de potencial pós-sináptico, nesse caso, excitatório (PPSE), o aumento que ocorreu de +10mV.

CONCLUSÃO

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após todo esse conteúdo que vimos, foi possível perceber como é complexo o mecanismo de transmissão sináptica. É através desse processo que as informações circulam pelo nosso corpo, por meio do sistema nervoso e, com isso, todas as nossas funções vitais podem ser controladas de forma adequada.

Claro que antes de compreendermos como isso tudo funciona, tivemos que relembrar os mecanismos de transporte de membrana (difusão, osmose, transporte ativo), assim como o funcionamento dos canais iônicos. Compreendemos que esses canais são essenciais para o controle da permeabilidade dos íons (principalmente, sódio e potássio) e, por conseguinte, o controle da carga interna e externa da membrana celular.

Finalmente, essas diferenças de concentrações entre os meios intracelular e extracelular mantidas por esses canais permitem a geração de uma diferença de potencial (ddp), ou seja, uma voltagem, que gera a força eletromotriz para a geração do potencial de ação.

Portanto, se compreendemos como essa transmissão sináptica ocorre, com certeza, entenderemos como que certas patologias atuam na transmissão do impulso nervoso, ou como algumas drogas podem atuar de forma terapêutica.

Para ouvir um *podcast* sobre o assunto, acesse a versão online deste conteúdo.



REFERÊNCIAS

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. **Biologia Molecular da Célula**. São Paulo: Artmed, 2008.

DELATORRE, P. Biofísica para Ciências Biológicas. João Pessoa: UFPB, 2015.

HAINES, D. E. Fundamental Neuroscience. New York: Churchill-Livingstone, 2002.

HALL, J. E. Guyton e Hall: Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. M.; JESSEL, T. M.; SIEGELBAUM, S. A.; HUDSPETH, A. J. **Principles of Neural Science**. New York: McGraw-Hill, 2012.

LUNDY-EKMAN, L. **Neurociência: Fundamentos de Reabilitação**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 2019.

SHUMWAY-COOK, A.; WOOLLACOTT, M. H. Controle Motor: Teoria e Aplicações Práticas. São Paulo: Manole, 2010.

EXPLORE+

Para saber mais sobre os assuntos estudados neste tema, leia:

Esclerose Múltipla, de Enedina de Oliveira e Nilton de Souza, publicado na Revista Neurociências, em 1998. O artigo aborda uma patologia que tem por causa a degeneração da bainha de mielina no sistema nervoso (o que chamamos de desmielinização).

CONTEUDISTA

Christiano Bittencourt Machado

