

Salve pessoal, sejam todos muito bem-vindos. Estamos começando mais uma aula aqui do capítulo do livro, indo pro sexto capítulo. Lembrando a todos e a todas que esse módulo aqui a gente dá uma aula por mês, né? E agora a gente vai pra um capítulo do livro... capítulo aqui muito importante. Eu acho que os capítulos que a gente mencionou anteriormente são os capítulos mais importantes por hora, até agora. Esse capítulo aqui é uma coisa que você ok, né, entender, ter uma noção um pouco maior, mas uma compreensão geral de quem quer entender por cima as neurociências, isso aqui não é tão importante. No entanto, vamos passar eles, a gente vai passar todos os capítulos desse livro. Alguns eu vou sinalizar aqui que terá mais ênfase e outros eu vou sinalizar que não terá tanta ênfase. Bom, sistema de neurotransmissores. Então, nesse capítulo aqui a gente vai estudar um pouco sobre os neurotransmissores, né, obviamente, algumas questões relacionadas à localização dos neurotransmissores e das enzimas envolvidas na síntese desses neurotransmissores, o que é um neurotransmissor.

A gente vai estudar a liberação dos neurotransmissor. Receptores também é importante estudar, principalmente análise de ligantes. Vocês vão entender o porquê que algumas substâncias exógenas, isto é, substâncias que a gente encontra fora do nosso corpo, são importantes para descobrir as funções de neurotransmissores. Afinal de contas, muitas das substâncias exógenas interagem com os receptores. Por exemplo, talvez um dos exemplos que vocês mais tenham acesso aí são as drogas. Quando você usa alguma droga, quando o organismo tem contato com determinadas substâncias, essas substâncias são capazes de interagir com alguns receptores. Isso pode ser bom ou ruim. Pode ser bom... deixa eu só arrumar aqui... pode ser bom no sentido de existir uma interação benéfica, que você consegue modular aquele sistema para gerar algum tipo de benefício para o organismo, como no caso são os medicamentos, afinal de contas os medicamentos são drogas, por isso que se chama drogaria nas farmácias, ou pode ser alguma coisa que gera algum tipo de desadaptação do comportamento, então sei lá, vícios, etc. Inclusive muitos medicamentos geram vício, geram dependência, por exemplo, os medicamentos para dormir, é muito comum as pessoas terem dependência.

A gente vai falar sobre a química dos neurotransmissores, não de forma exaustiva, canais ativados por neurotransmissores e a gente vai falar também sobre os receptores acoplados às proteínas G e seus efetores. Esse aqui é um tópico importante, a gente vai trocar uma ideia no finalzinho para entender entender principalmente as funções modulatórias dos neurotransmissores. Ok? Perfeito, então vamos lá. Bom, eu não vou ler, obviamente, com vocês, né? Vocês têm o livro aí já, então vocês vão acompanhando no livro de vocês, tá? Eu vou passar alguns pontos que eu julgo importantes aqui no livro. Bom, para vocês terem uma noção, a primeira molécula identificada como neurotransmissor foi a acetilcolina.

A acetilcolina, que é o neurotransmissor que a gente tem hoje maior conhecimento no cérebro e é um dos sistemas de neurotransmissor que a rede de neurônios que libera a acetilcolina é gigantesca, praticamente porrifa a acetilcolina no cérebro inteiro, embora ela tenha algumas funções mais específicas em alguns comportamentos. Por exemplo, a acetilcolina é bastante... deixa eu botar uma luz aqui que tá meio escuro... a acetilcolina é muito discutida no contexto do Alzheimer, inclusive na doença de Alzheimer ela é um dos alvos medicamentosos. A doença de Alzheimer é um dos... a acetilcolina é um dos alvos dos medicamentos de doença de Alzheimer. Na verdade é uma enzima, a gente vai ver mais pra frente, que atua no metabolismo da acetilcolina, principalmente na degradação dela.

Otto Lowy, esse sujeito aqui, na década de 60... perdão, na década de 20, ele descobriu a função da acetilcolina. Na verdade ele não descobriu a função da acetilcolina, ele descobriu que existia uma sinalização química entre as células. É bem curioso, um dia a gente pode falar sobre, mas

basicamente ele criou uma ideia, ele criou um experimento baseado num sonho que ele teve. Então ele sonhou que ele fez um experimento específico, ele acordou no meio da noite e foi pro laboratório fazer esse experimento e ele descobriu a acetilcolina, inclusive ganhou o Nobel por isso. Ele é um sujeito chamado Henry Dale, que mais tarde caracterizou melhor a acetilcolina. Desde então existe o termo colinérgico. O Henry Dale introduziu esse termo colinérgico que usa a noradrenalina, o glutamatérgico que usa o glutamato e assim por diante, certo? Olha só, um terminal accional sináptico, isto é, no neurônio, é aquela parte do neurônio onde existe a liberação dos neurotransmissores.

Deixa eu só diminuir o ar aqui que está frio. Dentro do terminal sináptico você tem diversos tipos de componentes, por exemplo, você tem enzimas que sintetizam os neurotransmissores, vocês têm transportadores em vesículas sinápticas, vocês lembram das outras aulas que a gente conversou sobre isso, na aula de sinapses a gente conversou sobre onde os neurotransmissor cai na fenda sináptica e ele volta para o neurônio muitas vezes.

E aqueles que não voltam para o neurônio precisam ser degradados. Pessoal, isso é importante, tá? O neurotransmissor não fica na fenda sináptica. O neurotransmissor cai na fenda sináptica, interage com os receptores, realiza sua transmissão da informação por meio de um sinal químico, que se transforma depois em sinal elétrico, como vocês viram nas aulas passadas, e depois ele precisa sair da fenda. O neurotransmissor não pode ficar na fenda. Então, ou ele é degradado por uma enzima, ou ele é recapitado por um astrócito, alguma célula que fica ali do lado, ou ele é recapitado pelo neurônio que liberou ele, ou um pedaço dele é recapitado pelo neurônio que liberou ele e assim por diante tá? Depois da fenda sináptica você tem canais iônicos ativado por transmissores conforme a gente viu na aula passada então você pode ter um canal de sódio, canal de potássio etc. Você tem ou receptor, você pode ter também receptor acoplado a proteína G, proteínas G, canais iônicos ativados por proteínas G ou cascatas de segundos mensageiros.

Ok? Num dendrito pós-sináptico. O que é preciso para existir um neurotransmissor, pessoal? Quais são os critérios necessários para ser atingido para que uma molécula possa ser considerada como neurotransmissor? A molécula precisa ser sintetizada e estocada no neurônio pré-sináptico. A molécula precisa ser liberada pelo terminal accional sobre uma estimulação. E ela precisa ser, quando aplicada experimentalmente, produzir na célula pós-sináptico. O que significa isso? Quando o neurotransmissor cai, quando ele é liberado pelo neurônio, ele tem que produzir uma resposta nesse neurônio aqui de baixo, tal qual esse neurônio aqui sofreu a resposta quando foi liberado aqui em cima.

Isso indica que existe uma transmissão de informação, por isso que se chama neurotransmissor. Precisa ter uma função de transmitir informação de um neurônio para o outro. Por que eles botam esses critérios aqui? Porque existem várias moléculas que são candidatas a serem neurotransmissores. Só que não dá para sair caracterizando qualquer molécula como neurotransmissor. Você tem alguns tipos de formas e métodos para tentar encontrar candidatos a neurotransmissores, você tem por exemplo a imunistoquímica e você tem a hibridização in situ. Basicamente isso é que são métodos utilizados para tentar verificar se o neurotransmissor obedece aqueles critérios ali, depois vocês dão uma lida com mais calma, não vem tanto ao caso aqui, mas envolve, em termos gerais, marcar células, marcar neurônios, como acontece nessas figuras aqui. Aqui a gente vê algum anticorpo que coloriu um neurônios distintos marcados de cores diferentes.

A hibridização em si envolve já uma um componente mais tecnológico, que envolve modificação nas fitas de RNA mensageiro, que você consegue marcar a produção daquele determinado neurotransmissor. Mas são técnicas que o pessoal usa para você conseguir detectar se aquela molécula está sendo sintetizada mesmo e se está agindo de fato em outros lugares. Galera que estuda muito isso, da Biomol. Após então usar aquele tipo de técnica para identificar se um neurotransmissor de fato é sintetizado por um neurônio que está localizado no terminal

pré-sináptico, agora os pesquisadores têm uma necessidade de atender o critério 2, para ver se esse neurotransmissor de fato ele é... se esse neurotransmissor é liberado pós-estímulo. Vocês lembram lá da aula do potencial de ação? Pois é, precisa existir um potencial de ação e esse neurotransmissor precisa ser liberado após um determinado estímulo.

Como que se estuda isso? Basicamente o pessoal tenta estudar isso por estimulação in vitro, então você pega um neurônio ou uma fatia de um cérebro específico contendo alguns neurônios em cima de uma placa de laboratório, você consegue recortar um pedaço do cérebro de um camundongo, por exemplo, e manter ele vivo algum tempo, nas temperaturas ideais, nas condições ideais, e estudar com a eletrofisiologia o que está acontecendo naquela população de células. Uma perguntinha agora para quem está acompanhando mais de perto essas aulas, e quiser se arriscar a responder aí nos comentários, uma das formas de estimular a liberação de neurotransmissores no terminal sináptico de um neurônio é pegar uma fatia de um cérebro e banhar essas fatias com uma solução contendo alta concentração de potássio. Então vocês lembram que o neurônio tem mais potássio dentro e menos potássio fora, nessa condição aqui os pesquisadores para estimular um potencial de ação, isto é, uma despolarização, eles aumentam artificialmente o potássio fora da célula para gerar uma despolarização da membrana.

Eu não vou responder aqui, vou deixar vocês responderem no final da aula o porquê que esse aumento de potássio fora da célula gera uma despolarização da membrana. Quem assistiu aula de bioeletrogênese e entendeu, vai saber responder isso. Bom, além disso, você precisa demonstrar que o candidato a neurotransmissor ele é liberado de forma cálcio-dependente. Então, existem técnicas também que o pessoal fica analisando se houve uma entrada de cálcio no terminal sináptico. Além disso, existem também novos métodos, como por exemplo a optogenética, que eu destaquei aqui, que são métodos que permitem você estudar uma população específica de neurônios. Então, ao invés de você banhar uma população gigantesca com potássio, o pessoal consegue induzir, via modificações genéticas, os neurônios dos animais a expressar, é bem curioso isso, umas proteínas específicas na membrana, os canais iônicos específicos na membrana que apresentam canais de sódio ou outros tipos de canais, mas principalmente sódio, dependentes de luz. Então você tem a membrana do neurônio você tem um canalzinho específico.

E aqui dentro você tem algumas modificações induzidas por alteração genética. Que quando os pesquisadores jogam luz sobre o canal, luz mesmo! Eles pegam a cabeça do animalzinho e colocam um tipo de lâmpada, uma mini-lâmpada, enfiada numa neurocirurgia no bichinho, e quando essa mini-lâmpada liga uma luz dentro do cérebro, estes canais se ativam, abrindo, permitindo o influxo de sódio e despolarizando o neurônio. É uma forma de você controlar experimentalmente a despolarização de alguns pequenos neurônios para tentar estudar os sistemas de neurotransmissores. Hoje essa optogenética é muito estudada, é uma metodologia muito usada por pesquisadores que querem entender as funções de determinadas áreas do cérebro. Então você pega um animal, muda ele geneticamente para expressar esses canais aqui específicos sensíveis à luz, numa região envolvida com dor, ou envolvida com raiva, ou envolvida com medo, ou envolvida com resposta de agressividade, ou neurônios produtores de fome.

E aí você consegue por meio de ligar e desligar. É bem louco isso, você liga e desliga um interruptor e o animal liga ou não aqueles neurônios, ou desliga aqueles neurônios, e você vê obviamente o que acontece com o comportamento dele. É um tópico que foi desenvolvido por um pesquisador, é uma metodologia que foi desenvolvida por um pesquisador chamado Carlo Diderot, pesquisador de Stanford. Ele escreveu um livro muito legal chamado Projections, é um livro que ele conta, ele é um psiquiatra, um neurologista, não lembro, ele conta alguns casos nesse livro, não tem nada a ver com optogenética, mas é um livro bem bacana para quem quiser ler. Ok, então assim, basicamente o neurotransmissor precisa assumir alguns critérios, dois deles a gente viu como que é estudado, primeiro precisa ver se ele é sintetizado no neurônio e uma das formas de detectar isso é por meio da do da hibridização in situ ou na imunohistoquímica, que são técnicas

histológicas basicamente.

Depois é preciso saber se o neurônio libera esse neurotransmissor e para isso se utiliza um banho de potássio ou optogenético ou novas técnicas. E além disso é preciso entender, atender o último critério e ver se a molécula produz a mesma resposta causada pelo transmissor liberado no neurônio que liberou esse neurotransmissor. Então você tem um neurônio aqui, esse neurotransmissor liberado aqui, só que você tem outro neurônio aqui. E esse neurotransmissor tem que ter sido liberado aqui e produzido as mesmas respostas. Ou seja, isso aqui dá uma percepção de transmissão de informação entre os neurônios.

Por isso que ele é um neurotransmissor. Certo? Para isso existem também técnicas. Eu não vou entrar nessas técnicas, tá, pessoal? Até porque eu não manjo muito disso, mas só precisa ter uma noção como se estuda caso alguém aí for pra biologia molecular, para biomol e quiser estudar mais essas técnicas, tenha uma noção. Para isso se usa uma técnica chamada de, para verificar as ações pós-sinápticas do neurotransmissor, se usa uma técnica chamada de microiontoforese. Basicamente é, você libera uma substância numa micropipeta e consegue detectar naquela população específica de neurônios a modificação induzida por eles na membrana do neurônio.

Imagina assim, você tem um... é muito louco isso, mas você tem... imagina que você tem um neurônio aqui, né, isso aqui é um neurônio, aí você pinga aqui na membrana desse neurônio, você pinga o que tiver aqui dentro, seja lá o seu candidato, a neurotransmissor, você pinga ele aqui e aqui no ladinho você vai ter um aparelho medindo o que está acontecendo nessa membrana aqui e você vai verificar se houve uma hiperpolarização ou uma despolarização e assim você consegue mensurar a atividade que aquela região ali gerou, que aquela substância gerou no neurotransmissor, no neurônio. E aí você vê se o neurotransmissor hiperpolarizou ou despolarizou a membrana, o que aconteceu? Ok? Se a iontoforese ou a aplicação da molécula por meio da pressão provoca alterações eletrofisiológicas que simulam os efeitos do neurotransmissor liberado na sinapse e se forem cumpridos os outros critérios de localização, síntese e liberação, a molécula é um neurotransmissor.

Uma vez que a gente tem uma molécula de neurotransmissor, nossa, tá frio aqui, cara! Uma vez que a gente tem uma molécula de neurotransmissor, esse neurotransmissor precisa agir, e esse neurotransmissores, interessa o quanto eles estão agindo em receptores. Certo? Como regra, dois neurotransmissor pode se ligar a diferentes tipos de receptores. O que significa isso? Você tem subtipos de receptores que o mesmo neurotransmissor pode se ligar a diferentes subtipos de receptores. O que significa isso? Você tem, por exemplo, receptor de dopamina D1, receptor de dopamina D2, receptor de dopamina D3, receptor de dopamina D4, e cada subtipo desse receptor de dopamina é um tipo diferente de receptor, do mesmo neurotransmissor, e a dopamina pode se ligar a diferentes tipos desses receptores. Mas, como regra, um neurotransmissor, por exemplo, acetilcolina, não vai se ligar nesses receptores. Existem vários subtipos de receptor. A dopamina pode ativar vários desses subtipos de receptor. O mesmo neurotransmissor que a dopamina se liga a vários, mas, por exemplo, acetilcolina e noradrenalina não vão ligar ali.

Seria como cada... como regra, talvez existam exceções, mas como regra, cada buraco da chave tem a sua própria... cada fechadura tem a sua própria chave. Um exemplo, a acetilcolina tem dois subtipos de receptores. um receptor colinérgico, um receptor muscaríneo e um receptor nicotínico, que a gente vai ver mais pra frente. Certo? Olha que interessante, quando a gente faz uma análise neurofarmacológica desses receptores, a gente consegue caracterizar esses receptores são nomeados, na verdade não é normalmente, mas em alguns exemplos, esses receptores são nomeados por meio dos agonistas que interagem com esses receptores. Na maioria das vezes, esses agonistas são exógenos, são produzidos fora do nosso organismo. Vamos pegar o exemplo de dois receptores aqui.

A gente tem o receptor nicotínico de acetilcolina. Os dois são receptores de acetilcolina, tá pessoal? Receptores de acetilcolina. A gente tem o receptor nicotínico e a gente tem o receptor muscarínico. O receptor nicotínico ele tem agonistas, isto é, moléculas que aumentam a atividade desse receptor e ele tem antagonistas, isto é, moléculas que diminuem a atividade desse receptor. Um exemplo de agonista do receptor nicotínico é a nicotina. A nicotina é um exemplo de receptor, de agonista do receptor nicotínico. Na verdade o nome nicotínico vem porque a nicotina do tabaco mesmo, a nicotina do cigarro, se liga a esse receptor. Você tem lá no seu cérebro alguns neurônios que liberam dopamina, são neurônios dopaminérgicos. Mas esses neurônios têm receptores, é um neurônio que embora libere dopamina, ele é um neurônio que é cheio de receptor nicotínico na sua membrana. Quando você fuma um cigarro, o que acontece?

A nicotina liberada pelo cigarro acaba viajando até esses receptores nicotínicos, que é a acetilcolina, lá no neurônio dopaminérgico. Esse receptor nicotínico se liga ao receptor nicotínico, fazendo com que o neurônio, fazendo com que o receptor abra e aí acaba entrando sódio, conforme vocês viram na aula passada, despolariza o neurônio e ocorre liberação de dopamina lá no final do neurônio. Essa é uma das razões por que a nicotina vicia. também muscarínico ou muscarínicos que também são receptores colinérgicos. A muscarina é um tipo de molécula que deriva de uma espécie de cogumelo, uma espécie venenosa de cogumelo. Você também tem antagonistas, como por exemplo o curare e a atropina. Antagonistas ao se ligar que você não tem a ação disso daqui, o receptor então fica inativo.

No nosso corpo inteiro, a gente tem diferentes tipos de concentração de receptores em determinados lugares do corpo. Ou melhor, alguns agonistas desses receptores atuam em diferentes regiões do corpo. Por exemplo, no nosso músculo esquelético existem muito mais receptores nicotínicos do que, por exemplo, no músculo cardíaco. No músculo cardíaco, que é no coração, existem mais receptores muscarínicos. No cérebro existem os dois. um monte dos dois receptores. Inclusive, alguns neurônios apresentam ambos esses receptores, conforme eu mencionei. Inclusive, alguns neurônios dopaminérgicos possuem receptores nicotínicos, ele é usado como veneno por algumas tribos, principalmente da América do Sul.

Ele inibe a ação da acetilcolina nos receptores nicotínicos, que gera paralisia. Então você joga uma flecha ou uma zarabatana, não sei como chama aqui, com um pouquinho de curare na ponta, aquilo pega no bichinho ou na sua presa, na sua caça, e o animal como não tem ação colinérgica nos receptores periféricos e nos músculos, acaba tendo uma paralisia, ele não consegue tomar contração. A gente vai ter uma aula aqui, se eu não me engano, só sobre contração muscular ou junção neuromuscular. Vocês vão ver que é bem legal. A contração muscular é muito legal, cara. Muito legal.

Além disso, diferentes substâncias também foram utilizadas para distinguir diversos subtipos de receptores de glutamato, quando a gente falar sobre memória, sobre memória de uma maneira geral, acho que vai mostrar bastante glutamato. Você tem os receptores AMPA, NMDA e receptores Kainato, por exemplo, todos eles são ativos pela ação do glutamato. Assim como os receptores de acetilcolina, os nomes foram dados de acordo com os agonistas químicos. Só que no caso de ser nicotina, o AMPA recebeu o nome porque significa Alfa-amino-3-hidroxí-5-metil-4-isoxazol-propionato. Nome bonito pra botar num filho. Eu acho que você deveria botar esse nome aqui no seu filho. Tá? É um bom nome pra botar no filho.

Você tem então, assim como os receptores de acetilcolina, você tem os receptores de glutamato, que se dividem em vários subtipos, como por exemplo o receptor AMPA, o receptor NMDA e o receptor Kainato. Você tem os agonistas, do receptor AMPA é o AMPA, é o NMDA e o Kainato, por isso eles receberam esse nome. O pessoal não é muito criativo, né? Ou talvez tenham nos ajudado a tentar estudar de forma mais fácil. Olha que interessante, aqui eles não sinalizam, mas esses receptores também têm antagonistas, tá?

O receptor AMPA, o NMDA e o Kainato também têm antagonistas. Quando a gente vai estudar memória em laboratório, existe um medicamento, ou uma droga, na verdade, que é o MK-801, se eu não me engano. Esse MK-801 é um antagonista de receptor NMDA. Então, quando você usa ele, ele bloqueia o receptor NMDA. Quando a gente usa isso daqui em animal, a gente administra esse antagonista no bichinho, o que a gente faz? Imagina que eu coloco o animalzinho numa caixinha, onde tem uma plataforma no meio da caixa, eu boto o bichinho aqui em cima da plataforma e a caixa toda é cheia de grade no chão. Quando o animal desce pra grade, eu dou um choque nele.

Então, eu estou gerando uma memória aversiva nesse animal. Se eu der o MK-801 antes de colocar o animal ali e dar o choque, ele não lembra do choque. Ou seja, eu induzo amnésia no bicho, bloqueando o receptor de NMDA. Por quê? Porque o receptor de NMDA é extremamente importante para a formação de memórias e consolidação de experiências. Então a gente consegue modular experimentalmente em laboratório esses receptores de forma farmacológica e ver as respostas funcionais dos bichinhos. E esse MK801 é muito usado, é bem legal os experimentos, o animalzinho não lembra do choque, é muito louco. Ok?

Bom, então alguns neurotransmissores já caracterizados, alguns receptores e sua farmacologia. A acetilcolina, a gente tem dois tipos de receptor, o nicotínico e o muscarínico. Noradrenalina, por exemplo, a gente tem o receptor alfa e o beta, glutamato, AMP e NMDA, GABA, o GABA A e o GABA B, ATP e adenosina. Depois a gente vai falar sobre isso. Aqui a gente tem os agonistas e os antagonistas. Olha que interessante, por exemplo, esse medicamento aqui, esse propranolol, é um medicamento muito usado para a ansiedade. Quem aí talvez, né, espero que não tenha acontecido, mas... ou não conhece alguém que usou propranolol pra falar em público. Então a pessoa tinha que fazer uma apresentação em público, tava extremamente ansiosa, o médico ou o amigo lá falou assim, cara, umas gotinhas de propranolol vai te deixar top!

E pior que deixa mesmo, tá? Isso daqui é uma porcaria, cara, porque isso aqui é bom pra caralho. Eu nunca tomei, eu tenho pacientes que tomaram já, tenho conhecidos que tomaram, e eles dizem que é muito bom tomar propranolol porque te acalma. E ele é um antagonista do receptor beta-adrenérgico. São receptores que ficam no coração, por exemplo. E quando você inibe a ação desses receptores, você inibe, por exemplo, taquicardia. E conforme a gente vai ver lá na aula sobre emoções, uma das formas do nosso cérebro ler e gerar as nossas emoções é lendo as nossas alterações periféricas.

Então, se você toma um propranolol e ele atua antagonizando um receptor beta adrenérgico, você impede que exista uma ativação do seu sistema nervoso simpático, isto é, que existe uma taquicardia, uma contração muscular, um enrijecimento e você acaba acalmando. Olha aqui que legal, um antagonista que vocês usam todos os dias, a cafeína, é um antagonista do receptor de adenosina é um neurotransmissor que é produto do metabolismo do ATP. O ATP se quebra em ADP depois do uso e se quebra em AMP, que é o monofosfato de adenosina. Esse monofosfato de adenosina é uma adenosina e essa adenosina vai se ligar no receptor tipo A de adenosina, gerando uma inibição do seu sistema nervoso central. Se você toma cafeína, você bloqueia esse receptor por meio de um antagonismo e você não deixa a adenosina se ligar ali. Ok? O que mais? É isso? Acho que é isso, né?

Tem os outros exemplos aqui, mas vocês entenderam a lógica. Então, você tem um candidato a neurotransmissor. Esse neurotransmissor precisa ser sintetizado no neurônio, precisa ser liberado no neurônio por uma estimulação e precisa ter uma função de transmitir um sinal químico, um sinal elétrico em forma de sinal químico. Uma vez caindo na fenda sináptica, esse neurotransmissor precisa agir em alguns receptores e esses receptores não são, digamos assim, exclusivos acho que isso é legal, esses receptores não são exclusivos aos neurotransmissores são receptores que tem

ali as suas portas é como se fosse uma porta com uma fechadura que tem várias chaves que abre aquela fechadura. Uma dessas chaves são os neurotransmissores que seu cérebro produz. Outras chaves são substâncias exógenas que você toma, que você inala, que você come, que você bebe, que você... sei lá o que você faz aí.

Certo? É por isso, pessoal, que você sempre, por exemplo, para a galera que é da psicologia, você tem que perguntar para o seu paciente, mesmo você não sendo um psiquiatra, você toma algum medicamento? E o café? Não sei o que. Importante isso, porque existe uma modificação no cérebro do paciente se ele usa algum tipo de estimulante ou qualquer outro tipo de agente passível de modificação. Ok? Bom, aqui tem os métodos que o pessoal usou para estudar essa união de moléculas com receptores.

Um dos principais pioneiros nisso foi o estudo com ópio. Aqui você consegue ver uma fatia de um encéfalo de um rato, um cérebro de um rato. Cada pontinho preto desses aqui no cérebro inteiro mesmo, é isso mesmo, indica receptores opioides. Estudo daqui que foram estudados. O pessoal queria saber se existiam receptores opioides em mais ou menos regiões do cérebro, dá pra ver que eles estão dispersos em todas as regiões, especialmente mais concentrados aqui no meio. Aí depois de um tempo, eles quiseram continuar identificando se existiam opioides endógenos. derivados do ópio são usados para ativar receptores no sistema nervoso central, os pesquisadores quiseram entender se o próprio cérebro produzia, porque se tem receptor ali, provavelmente ele produz alguma coisa parecida.

E eles queriam detectar os opioides endógenos, ou o que a gente chama hoje de endorfinas, que são neurotransmissores de ocorrência natural que atuam sobre esses receptores. Certo? Aqui tem uma história desse pesquisador aqui que descobriu os receptores de ópio. Depois vocês dão uma lida que isso vai ser importante. Bom, aqui tem um pouco mais sobre análise molecular etc pra ver os subtipos você tem afinal é um receptor ele é ele está na membrana mas esse setor ele tem subtipos tá gama alfa teta sei lá o que que vem tanto ao caso não sei que você seja um farmacologista e precisa entender disso tá química dos neurotransmissores isso aqui é muito legal pessoal porque porque a gente tem que sempre levar em consideração que a evolução das espécies é conservadora e oportunista.

Vou usar um exemplo claro. Adenosina. Adenosina é uma molécula que é produto do metabolismo do ATP, que é a molécula de energia da nossa célula. Então o próprio cérebro usa, digamos que um resto desse metabolismo como um neurotransmissores são parecidos do ponto de vista de estrutura química. O cérebro meio que aproveitou algumas coisas que já existiam e criou novos tipos de sinalização em cima daquilo. Na maioria das vezes eles são similares ou idênticos a compostos químicos básicos na vida. Por exemplo, a maioria das moléculas de neurotransmissores conhecidas são aminoácidos, aminas derivadas de aminoácidos ou peptídeos, tirando a acetilcolina, por exemplo, que é derivada da acetilcoenzima A é um produto da oxidação de nutrientes na mitocôndria.

Então dentro da sua célula você tem a mitocôndria, ali dentro ocorre uma série de reações e sai como um produto acetilcoenzima A. A acetilcoenzima A vai sofrer um processo enzimático junto com colina, que é uma molécula importante no metabolismo de lipídios e essas duas coisas juntos vão formar a cetilcolina, que é o neurotransmissor importantíssimo do seu sistema nervoso central. Então veja que, e vocês vão ver depois também com dopamina, noradrenalina e serotonina, são grandes, são moléculas que basicamente é um resquício de coisas que já existem. É como se fosse um Frankenstein de moléculas químicas que já existem. Aqui tem um princípio de Dale, que basicamente diz que um terminal accional sináptico normalmente libera só um neurotransmissor, mas hoje a gente sabe que existem alguns neurônios que liberam mais de um tipo de neurotransmissor.

Bom, vamos mais direto ao ponto agora. Quanto tempo já deu? 40 minutos de aula? Vamos mais direto ao ponto aqui e falar dos neurônios colinérgicos. Deixa eu achar aqui. Aqui, fechou. Bom, como é que funciona a síntese e a ação de um neurotransmissor. Você tem uma célula pré-sináptica e você tem uma célula pós-sináptica. Então, você tem um neurônio aqui e você tem um neurônio aqui. Aqui no meio você tem a sinapse. No neurônio pré-sináptico, você precisa ter a síntese da acetilcolina é feita por meio de uma molécula de colina e uma acetil-CoA. Essa acetil-CoA por meio dessa enzima chamada de CHAT ou colina acetiltransferase, se eu não me engano é esse o nome da molécula, deixa eu ver aqui, deve ter aqui, achate, a colina acetiltransferase produz a acetilcolina. A acetilcolina vai entrar numa vesícula sináptica, que a gente viu na aula anterior, e ela vai ser liberada na fenda sináptica depois de um potencial de ação. Lembra do potencial de ação? Vai abrir canal de cálcio aqui, vai entrar, vai ter os complexos SNER, vai puxar a vesícula para a membrana e vai liberar a cetilcolina.

Certo? A cetilcolina, ao ser liberada na fenda sináptica, vai atuar nos seus devidos receptores, ou no receptor muscarínio ou no receptor nicotínico. Só que a cetilcolina não pode ficar na fenda sináptica. Então em vez dela ficar na fenda sináptica, ela vai ser degradada por uma enzima chamada ASHE ou Acetil-Colinesterase. Essa Acetil-Colinesterase vai quebrar a Acetil-Colina em Colina mais ácido acético. Esse ácido acético, se eu não me engano, vai para o fígado ser metabolizado e a colina é reutilizada pelo neurônio pré-sináptico e ela entra por meio de um transportador de colina. Esse transportador de colina é um canal, um canal de sódio. Lembra que aqui fora da célula está mais concentrada de sódio e aqui dentro está menos concentrada de sódio?

Pois é, então fica sempre vazando sódio para dentro da célula. A colina pega uma carona junto com o sódio e volta pra dentro pra ser novamente utilizada como substrato pra ser criado um novo neurotransmissor. Aí sen, se eu tomar um suplemento de colina e seguir na farmácia que tem lá vai me ajudar? Muito provavelmente não, porque não sei também, mas acho que não porque você já deve ter colina suficiente. Dificilmente vai faltar colina pra sintetizar. Isso, a não ser que você tenha uma doença grave, alguma coisa. Um ponto interessante aqui, pessoal, curiosidade. O meu orientador de doutorado, professor Eduardo, na tese de doutorado dele, ele descobriu que animais, em ratos, em camundongos também, animais que têm muito colesterol, principalmente LDL circulante, apresentam um aumento da atividade da cetilcolina.

Então, a cetilcolina funciona mais do que animais que não têm colesterol alto. Como ela está funcionando mais, ela quebra mais rápido a cetilcolina e fica menos acetilcolina na fenda sináptica. Tendo menos acetilcolina na fenda sináptica, esses animais têm prejuízo cognitivo. O que significa isso? Os animais têm mais dificuldade de aprender. Então, o que ele mostrou? Mais colesterol LDL é igual a maior atividade da hache, que é igual a menos acetilcolina na fenda, que é igual a mais prejuízo cognitivo.

Para mostrar tudo isso daqui, ele levou um doutorado inteiro. Bem interessante. Até então não se sabia isso. Sabia-se que animais com colesterol alto apresentavam prejuízo cognitivo, sabiam que esses animais tinham algum tipo de deficiência colinérgica, mas não sabia como. Então existia uma fronteira no conhecimento e o meu professor empurrou para fora, explicando novas coisas. É isso que é um doutorado. Por que ele foi estudar a setiocolina? Porque ele queria ver a relação disso com a doença de Alzheimer. A gente sabe que a doença de Alzheimer tem bastante problema na setiocolina. mostrando como os transportadores captam e descartam o neurotransmissor, que não veio tanto ao caso. E aqui existe uma figura sintetizando a síntese e a degradação de acetilcolina.

Então a síntese acontece usando uma acetil-CoA mais uma colina, por meio da ação da colina acetiltransferase, ocorre a síntese de acetilcolina. Basicamente a união dessas duas moléculas. Legal, né? E acetilcolinesterase quebra isso em ácido acético mais colina. Chega a me dar até um frio na espinha ver essas imagens de quando eu tinha neuroquímica no mestrado. Ok? ok tem



outros tão a gente viu os neurônios a ser os neurônios colinérgicos também existem os neurônios catecolaminérgicos que são as catecolaminas as catecolaminas é uma classe de neurotransmissores que você mais conhece mais ouviu falar que é o que a dopamina a noradrenalina a adrenalina, que são os neurotransmissores chamados de catecolaminas.

Então perceba que todos esses neurotransmissores têm o mesmo grupo, que é o grupo catecol. Olha que interessante, está vendo esse grupo aqui? Todos eles têm, a dopamina tem, a noradrenalina é muito parecida com a dopamina na estrutura química. Olha como é parecida a estrutura química aqui e aqui. Isso acontece porque a evolução é conservadora. Certo? Bom, síntese de catecolaminas acontece a partir da tirosina. Então você tem uma molécula inicialmente de tirosina, essa tirosina por meio de diversos tipos de alterações neuroquímicas que envolvem diferentes tipos de enzimas. Existe a síntese de adrenalina.

Então sim, a noradrenalina vem da dopamina. Na verdade, você percebeu, olha aqui, a molécula de dopamina e olha a de noradrenalina. Se tirasse isso daqui, seria a mesma coisa, praticamente, quase a mesma coisa. Inclusive elas têm funções parecidas, pessoal. A dopamina nos gera motivação para buscar alguma coisa e a noradrenalina nos gera foco para buscar isso. E o mais bacana nesse sistema é que nesse sistema catecolaminérgico, tal como existe na acetilcolina, aqui não. Aqui não existe uma enzima de degradação para cada uma delas. Na verdade, existe uma enzima que degrada meio que todas, que é uma enzima chamada de monoamina oxidase ou AMAL. Aí você tem AMAL-A e você tem AMAL-B. Se você for ver alguns fármacos, eles atuam normalmente... alguns antidepressivos, principalmente mais antigos, vão atuar nessa MAO-A ou nessa MAO-B, que são enzimas que degradam as catecolaminas.

Então se você inibir essa enzima, você inibe a degradação. Por isso você tem alguns medicamentos antidepressivos chamados de IMAL, que são inibidores da monoamina oxidase. Existem também os neurônios serotoninérgicos. Assim como os outros neurotransmissores, a recaptação da serotonina, da mesma forma, é sensível a vários fármacos. Um dos mais comuns a gente chama de fluxetina. A fluxetina atua aqui. A fluxetina atuaria aqui. Ela impede isso daqui. É como se ela fechasse um canalzinho que tem aqui. Não envolve necessariamente o NA, mas é como se ela fechasse isso daqui, fazendo com que a serotonina fique mais tempo na fenda sináptica, gerando um acúmulo de serotonina na fenda sináptica. A serotonina é sintetizada a partir do triptofano. O triptofano se transforma em 5-Hidroxitriptofano, ou o famoso 5-HTP, quem aí nunca ouviu os suplementos que tem 5-HTP?

E por meio da 5-HTP descaramoxilase ocorre a síntese da 5-Hidroxitriptamina, que seria a serotonina. Novamente, Eslin, posso tomar suplemento triptofano, não sei. Se você tem uma dieta, sei lá, banana tem triptofano, chocolate tem triptofano, se você tem uma dieta aí que não seja toda fodida, provavelmente você não precisa desses suplementos. O sistema serotoninérgico também é um sistema muito difundido no nosso cérebro. Na verdade, pessoal, todos os sistemas são muito difundidos no nosso cérebro. O único sistema que é menor, que tem menos neurotransmissão, tem menos feixes de neurônios, digamos assim, é o sistema dopaminérgico. O sistema dopaminérgico é o sistema que tem menos neurônios difundidos no nosso cérebro. É um sistema que tem relativamente poucas vias.

A gente tem também neurônios aminoacidérgicos, que são sensíveis aos aminoácidos, como por exemplo o glutamato, a glicina e o GABA. E aí são extremamente importantes porque, embora poucos discutidos, são neurotransmissores que na maioria das vezes atuam diretamente em canais iônicos, ou seja, são neurotransmissores que a gente chama de mediadores. Por exemplo, o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central e o GABA é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. A gente tem vários tipos de candidatos a neurotransmissores e mensageiros intracelulares. Um dos talvez mais estudados hoje é os endocannabinoides.

É curioso porque o sistema endocannabinoide, ele existe numa sinalização retrógrada. O que significa isso? É muito louco isso, porque o endocannabinoide é liberado no neurônio pós-sináptico, pelo neurônio pós-sináptico, e ele vai agir no neurônio pré-sináptico. Então, não é daqui pra cá, é daqui pra cá. Assim como a gente tem receptores que são sensíveis a outras substâncias exógenas, mas que também são substâncias endógenas que a gente produz, no nosso cérebro a gente tem endocannabinoides. O que significa isso? São cannabinoides endógenos, a gente produz. Então, quando você usa algum tipo de medicamento ou fuma maconha, ou alguma coisa derivada da cannabis, você tem moléculas na cannabis que vão interagir com esses receptores, como por exemplo CB1, mas você também tem endogenamente, seu cérebro produz moléculas que também vão agir nesse receptor. Ok? Eu queria falar com vocês, aqui rapidamente a gente tem as estruturas de um receptor, então você percebe que parece um dente, tem vários tipos de subunidades, então tem receptores que vai ter mais ou menos de uma determinada subunidade e essas subunidades vão ter os seus sítios.

Então aqui você está olhando o receptor de cima, no caso aqui passaria o Na ou o que for, Cada subunidade dessas vai ter o seu sítio de ligação de uma determinada molécula. Isso é importante entender porque o mesmo canal pode ser sensível a vários tipos de ligantes, conforme a gente vai ver um pouquinho mais pra frente. Bom, aqui você tem alguns detalhamentos sobre as subunidades. Isto aqui é interessante para a gente olhar. Então, aqui a gente está vendo em maior aumento uma membrana pós-sináptica. Aqui. Então, existe um maior aumento aqui dessa membrana. E a gente observa que existem vários...

Podem existir mais de um tipo de receptor na mesma membrana. Então, você pode ter o receptor NMDA e o receptor AMPA. A atividade, no entanto, em grande parte das vezes, por exemplo, os receptores NMDA e AMPA, os dois são sensíveis a glutamato. Então o glutamato é o neurotransmissor que vai ligar e vai abrir tanto receptores AMPA quanto receptores NMDA e esses receptores estão envolvidos com excitar o neurônio pós-sináptico ou a membrana pós-sináptica. Vocês viram lá na aula sobre bioeletrogênese que a abertura dos canais amplo ou NMDA gera um PEPS ou potencial excitatório pós-sináptico. Esse PEPS envolve a despolarização do neurônio, seja por saída de carga positiva, seja por entrada de carga positiva.

Então o neurônio fica mais positivo, porque perdeu carga positiva, se você perde carga positiva, você fica... é... é... perdão, se você ganha carga positiva, você despolariza o seu neurônio, tá? É... E quanto mais você perde carga positiva, mais negativo fica internamente, mais sódio puxa pra dentro. Então, a atividade dos receptores NMDA e dos receptores AMPA envolve a geração de um PEPS e esses canais são ativados por glutamato. É interessante, pessoal, que vocês entendam, pra de um nível um pouquinho mais profundo, que o receptor NMDA, ele tem normalmente uma molécula de magnésio trancando o fluxo de passagem de íons.

E essa molécula de magnésio, ela só vai ser liberada, só vai sair de dentro do receptor quando o neurônio tiver um glutamato ligado nele e esse glutamato permita com que o neurônio atinja uma voltagem de membrana de mais ou menos menos 30 você tem que assistir a aula lá de... eu explico isso lá na aula, eu acho aí isso torna o canal NMDA um canal sensível a ligante e a voltagem tá Ah, isso aqui é interessante, o que eu queria chegar, isso aqui é importante. Tudo isso aí é para vocês entenderem mais ou menos, mas isso aqui é importante que vocês entendam. Digamos que você tenha aqui na membrana do neurônio um canal de cloreto.

Esse canal de cloreto é ativado pelo GABA, então ele é um receptor, um receptor GABA-A. Quando o GABA se liga aqui, ele ativa esse receptor. No entanto, em outras subunidades desse receptor, existem outras moléculas que também conseguem se ligar a esse receptor e mimetizar, ou seja, são agonistas desse aminoácido que é o GABA. Quais são eles? Benzodiazepínicos, que são os medicamentos que a gente utiliza aí na clínica para pacientes com ansiedade, como por exemplo o

rivotril, né, é um benzodiazepínico. Álcool, etanol, então veja que o seu receptor de gaba, ele tem um burquinho onde o álcool pode se ligar. Barbitúricos, medicamentos também envolvidos para... envolvidos com tratamento de problemas de excitabilidade do sistema nervoso central. Por isso que o álcool apaga ou faz você perder suas funções motoras, por isso não pode beber e dirigir, porque você está ligando o álcool no receptor e esse receptor inativa o seu sistema nervoso central, desliga o seu sistema nervoso central.

Então isso daqui pessoal seria um receptor que é também um canal ionotrópico. Então você tem um receptor, o neurotransmissor se liga ao próprio receptor e gera a ação dentro do próprio receptor. Você também tem os canais, os receptores acoplados a proteína G. O que significa isso? Deixa eu voltar aqui. Os receptores acoplados à proteína G são os que a gente mais conhece, que são envolvidos com neurotransmissor de acetilcolina, o glutamato pode ser também um receptor metabotrópico, o gaba pode ser também, mas principalmente aqui pessoal, serotonina, noradrenalina e dopamina. Aí você tem todos, olha quantos receptores de serotonina a gente tem.

Receptor pra caramba de serotonina, né meu? É o que mais tem, eu acho, de receptor de serotonina. O que significa receptores acoplados a proteína G? Basicamente é isso aqui, pessoal. Você tem a membrana do neurônio. A membrana do neurônio pode ter um canal ionotrópico, então você pode ter um canal aqui, que ele é aberto e permite a passagem de íons na medida em que, imagina que o glutamato se liga aqui, já abre esse canal e já entra sódio. Então o próprio O próprio receptor é o canal. No caso das proteínas G, é como se fosse necessário um segundo mensageiro.

O que significa isso? Quando o neurotransmissor se liga, então você tem aqui o receptor acoplado à proteína G, que acopla nesse receptor e por processos de fosforilação, cada subunidade dessa proteína G vai fazer a sua atuação tanto numa proteína estimulada, que pode ser uma proteína efetora, quanto numa proteína que pode ter uma ação intracelular, ou seja, o receptor ele se liga, o neurotransmissor se liga no receptor e esse receptor faz um mecanismo intracelular de sinalizar outros outros segundo mensageiros. Então imagina assim, a dopamina se ligou aqui, ou sei lá, a serotonina se ligou aqui.

Isso daqui não vai permitir a entrada de nada aqui, de sódio, de nada. Ele vai sinalizar outras proteínas e aí sim vai ou abrir aqui para entrar sódio, ou abrir aqui para sair potássio, ou qualquer outro tipo de sinalização, mediado por uma série de fosforilações intracelular. Por que isso é importante, pessoal? Porque isso, primeiro, torna o processo muitas vezes mais lento de sinalização, mas principalmente dá a característica ao neurotransmissor e a capacidade ao neurotransmissor modular circuitos inteiros, por conta dessa capacidade de ser um segundo mensageiro. Por exemplo, imagina que exista a ligação de um neurotransmissor aqui, ocorre toda a ativação das proteínas G que ficam acopladas àquele receptor. proteína G, uma subunidade dessa proteína G, no caso a subunidade alfa, vai fosforilar uma enzima que está ligada à membrana e que vai fazer alguma coisa dentro ou fora da membrana. Degradar mais, tirar menos, ou mesmo vai fazer uma série de cascata intracelular para ir fosforilar alguma coisa no DNA da célula ou para ir fosforilar alguma coisa na mitocôndria, etc. E isso é um processo extremamente complexo. Então, por exemplo, você pode ter um receptor beta sendo estimulado pela noradrenalina.

Essa noradrenalina estimula uma proteína G, que é o receptor beta, vai ativar a cascata de segundos mensageiros, que vai ativar a adenilatociclase, que vai sinalizar uma proteína quinase A e aí essa proteína quinase A pode ir em qualquer lugar na célula fazer qualquer tipo de função. Essa adenilato ciclase, vocês vão estudar, ela está envolvida em muita coisa. Ela transforma a Tpen em AMP cíclico, o AMP cíclico pode ser um segundo mensageiro que vai fosforilar uma série de proteínas quinases e meu, proteína quinase A faz tudo, qualquer coisa, atua na via X, na via Y, no metabolismo, não sei aonde então um neurotransmissor, esse é o barato da proteína G e por isso que ela é tão complexa, um neurotransmissor quando atua sobre um receptor metabotrópico, tem o ionotrópico e o metabotrópico.

O metabotrópico são esses aqui. Quando o receptor é metabotrópico, dá a possibilidade de ocorrer uma série de cascatas intracelulares. Inclusive culminando lá no retículo endoplasmático ou mesmo na mudança em alguma coisa envolvendo o DNA. Então, isso daqui dá uma característica de modulação. Veja que um único neurotransmissor gera uma cascata gigantesca intracelular quando atua nas proteínas G. Certo? Isso aqui acho que não é importante, divergência e convergência. Basicamente isso aqui quer dizer que pode existir um transmissor que vá fazer a mesma coisa em vários sistemas ou pode existir, ou você muitas vezes precisa de vários neurotransmissores para fazer a mesma coisa por diferentes sistemas.

Basicamente mostra a complexidade que é o sistema nervoso central ok? Então fechou! Na próxima a gente vai falar sobre a estrutura do sistema nervoso legal hein? legal! Na próxima aula a gente volta com a estrutura do sistema nervoso capítulo 7 esses capítulos agora, eles vão ser assim, meio que bleh até chegar lá nas emoções, no aprendizado no sistema somático sensorial, que é daora pra caramba sistema motor, que é daora pra caramba o ouvido, é muito legal estudar o ouvido, por incrível que pareça, os olhos mas a gente tem que passar por isso daqui, pra vocês terem uma noção.

Fechou? Até a próxima aula, galera! Beijo, beijo!