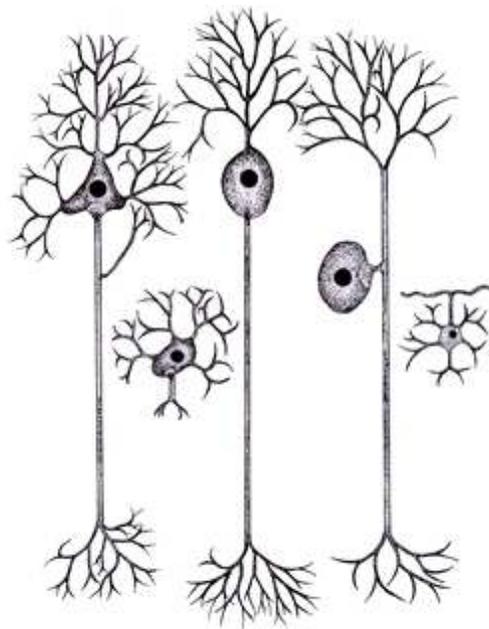


COLEÇÃO MONOGRAFIAS NEUROANATÔMICAS MORFO-FUNCIONAIS

VOLUME 2

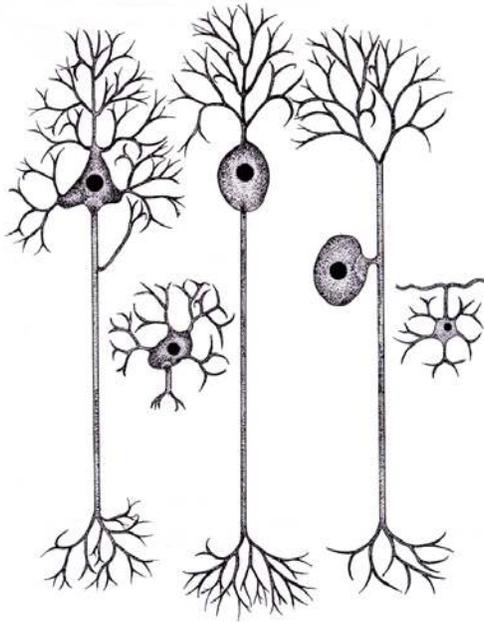
OS NEURÔNIOS, AS SINAPSES, O IMPULSO
NERVOSO E OS MECANISMOS
MORFO-FUNCIONAIS DE TRANSMISSÃO
DOS SINAIS NEURAIS NO SISTEMA NERVOSO



PROF. ÉDISOM DE SOUZA MOREIRA

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA**

**COLEÇÃO MONOGRAFIAS
NEUROANATÔMICAS MORFO-FUNCIONAIS**



Volume 2

**OS NEURÔNIOS, AS SINAPSES, O IMPULSO NERVOSO E OS
MECANISMOS MORFO-FUNCIONAIS DE TRANSMISSÃO DOS
SINAIS NEURAIS NO SISTEMA NERVOSO**

Prof.º Édison de Souza Moreira

**2017
FOA**

FOA**Presidente**

Dauro Peixoto Aragão

Vice-Presidente

Eduardo Guimarães Prado

Diretor Administrativo - Financeiro

Iram Natividade Pinto

Diretor de Relações Institucionais

José Tarcísio Cavaliere

Superintendente Executivo

Jairo Conde Jogaib

Superintendência Geral

José Ivo de Souza

UniFOA**Reitora**

Claudia Yamada Utagawa

Pró-reitor Acadêmico

Carlos José Pacheco

Pró-reitor de Pesquisa e Pós-graduação

Alden dos Santos Neves

Pró-reitor de Extensão

Otávio Barreiros Mithidieri

Editora FOA**Editor Chefe**

Laert dos Santos Andrade

FICHA CATALOGRÁFICA

Bibliotecária: Alice Tacão Wagner - CRB 7/RJ 4316

M835n Moreira, Édison de Souza.
Os neurônios, as sinapses, o impulso nervoso e os mecanismos morfo-funcionais de transmissão dos sinais neurais no sistema nervoso [recurso eletrônico]. / Édison de Souza Moreira. - Volta Redonda: UniFOA, 2017. v.2. p.81 II

(Coleção Monografias Neuroanatômicas Morfo-Funcionais)

ISBN: 978-85-5964-041-0

1. Anatomia humana. 2. Neurônios. 3. Sistema nervoso – sinais neurais. I. Fundação Oswaldo Aranha. II. Centro Universitário de Volta Redonda. III. Título.

CDD – 611

Prof.º Édison de Souza Moreira

Professor Titular da Disciplina de Neuroanatomia Funcional do Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA), da Fundação Oswaldo Aranha (FOA), Curso de Medicina.

Ex-Titular da Disciplina de Anatomia do Curso de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA), da Fundação Oswaldo Aranha (FOA).

Ex-Titular da Disciplina de Anatomia do Curso de Odontologia do Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA), da Fundação Oswaldo Aranha (FOA).

Ex-Titular da Disciplina de Anatomia do Curso de Educação Física do Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA), da Fundação Oswaldo Aranha (FOA).

Ex-Titular da Disciplina de Embriologia do Curso de Odontologia do Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA), da Fundação Oswaldo Aranha (FOA).

Ex-Titular da Disciplina de Anatomia do Curso de Enfermagem do Centro Universitário da Sociedade Barramansense de Ensino Superior (SOBEU), de Barra Mansa.

Doutor em Cirurgia Geral pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais de Belo Horizonte (U.F.M.G.).

Colaboradores:

Dra. Sônia Cardoso Moreira Garcia.

Dr. Bruno Moreira Garcia: Assessoria Computacional Gráfica

APRESENTAÇÃO

Após o lançamento da primeira edição de nosso trabalho, em formato de “CD-Livro, em 26 volumes, intitulado “Atlas Anatômico de Neuroanatomia Funcional”, editado pela Editora F.O.A., do “Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA), da Fundação Oswaldo Aranha (F.O.A.), tivemos a oportunidade de endereçar algumas unidades do referido “CD-Livro” para alguns colegas professores do Magistério, envolvidos com o ensino e aprendizagem da mesma Disciplina, ou seja, a Neuroanatomia Funcional.

Como resultado, recebemos de alguns dos referidos professores sugestões para fazer o pinçamento de diversos tópicos do referido trabalho, realizando, assim, uma “Coletânea de Monografias Neuroanatômicas Morfo-funcionais”, com conteúdo, também voltado para os Cursos de Pós-graduação.

Considerei as referidas sugestões válidas, surgindo, assim, a atual Coletânea: “Monografias Neuroanatômicas Morfo-funcionais”, sendo este trabalho atual, uma das Monografias, ou seja: “Os Neurônios, as Sinapses, o Impulso Nervoso e os Mecanismos morfo-funcionais de transmissão dos sinais neurais, no sistema nervoso central”.

O ensino e a aprendizagem da Neuroanatomia Morfo-funcional deve, naturalmente, envolver o estudo do “Sistema nervoso central e do Sistema nervoso periférico”. Entretanto, na grande maioria dos textos e cursos, o ensino da Neuroanatomia Morfo-funcional do sistema nervoso periférico, é tratado juntamente na exposição dos textos da Anatomia Geral, ficando, de certa forma, alijado do estudo da Neuroanatomia Funcional do sistema nervoso central, inclusive, levando-se em consideração o fato de ser necessário a existência de peças anatômicas pré-dissecadas, as quais facilitaríamos este estudo do sistema nervoso periférico de forma mais integrada ao sistema nervoso central.

Considerando o critério anatômico utilizado para a divisão do Sistema Nervoso, em Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Periférico, constatamos que o sistema nervoso central recebe esta denominação, pelo fato de estar localizado no interior do esqueleto axial, em seu canal vertebral e na cavidade craniana, enquanto o sistema nervoso periférico, receberia esta denominação (periférico), por se encontrar localizado fora destas cavidades ósseas axiais, ou seja, fora das cavidades: vertebral e craniana.

Entretanto, em realidade, o Sistema Nervoso compreende um “Todo”, pois os nervos periféricos, aferenciais ao sistema nervoso central, para que sejam capazes de estabelecer conexões com este sistema nervoso central, necessitam penetrar na cavidade craniana ou no canal vertebral e, além disso, os nervos periféricos motores (eferenciais) apresentam suas origens no sistema nervoso central.

Assim, esta divisão do sistema nervoso central, segundo este critério anatômico, apresenta o devido amparo científico, pois ambas as partes (sistema nervoso central e sistema nervoso periférico) encontram-se, absolutamente, integrados e relacionados sob os pontos de vista morfológico e funcional.

Além do mais, diversos gânglios, pertencentes ao sistema nervoso periférico, encontram-se no interior do esqueleto axial ou craniano.

O fato de se utilizar tal divisão do sistema nervoso, oferece ajuda ao alunato, sem prejudicar a integração total de ambas as divisões, como sistema nervoso, integrado nos sentidos: horizontal e vertical.

Assim, julgamos que nos, Professores da Neuroanatomia Humana, devemos encontrar os meios mais cientificamente adequados, didáticos e práticos, para a apresentação de nossos cursos de Neuroanatomia.

Por este motivo, acrescentamos no primeiro volume desta série Monográfica, o estudo deste sistema nervoso periférico, representado por tópicos e iconografias, envolvendo o Tronco encefálico com seus dez (10) nervos cranianos, os dois nervos cranianos encefálicos cerebrais e todos os “plexos” da medula espinhal e os diversos nervos, apresentando, inclusive, desenhos realizados pelo Autor diretamente de peças anatômicas por nós dissecadas, com o objetivo de facilitar, ao máximo, o estudo, principalmente prático, da Neuroanatomia Funcional Periférica.

Finalizando esta apresentação, externamos nosso reconhecimento ao nosso neto, Dr. Bruno Moreira Garcia, à nossa filha: Dra. Sônia Cardoso Moreira Garcia, à minha esposa: Loyde Cardoso Moreira, pelo seu extraordinário espírito de servir ao próximo e a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a concretização desta “Coletânea Monográfica”.

Nossos agradecimentos às autoridades da Fundação Oswaldo Aranha (F.O.A.) e do Centro Universitário de Volta Redonda, da Fundação Oswaldo Aranha (F.O.A.), pelo apoio recebido nestes quase cinquenta anos de trabalho e de convivência, nesta missão de ensino e de orientação do aprendizado da Neuroanatomia Funcional.

2016

O Autor.

SUMÁRIO

Pág.

Os neurônios.....	01
Princípios básicos da Teoria da Doutrina dos Neurônios.....	04
Os três principais tipos de neurônios do sistema nervoso.....	05
Classificação dos diversos tipos de neurônios.....	09
As sinapses e seus tipos.....	17
Sinapses elétricas.....	17
Sinapses químicas.....	19
Neurotransmissores e sua liberação.....	25
Ação dos diversos neurotransmissores.....	29
Neuromoduladores nas sinapses químicas.....	31
Os neurônios e sua importância na terapia, através da fala.....	31
Como ocorre a comunicação entre os neurônios:	40
O Sistema Nervoso central e os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de suas Funções.....	44
Potenciais de ação de membranas neuronais.....	47
Barreira lipídica e as Proteínas de Transporte.....	51
Comportas de canais.....	57
O Impulso nervoso.....	63
Propriedades farmacológicas das Sinapses neuromusculares.....	70

INDICE PROGRESSIVO, DE APRESENTAÇÃO DOS ASSUNTOS, EM ORDEM DE APARECIMENTO SEQUENCIAL, NO TEXTO.

	PÁG.
• Os neurônios, as sinapses e o impulso nervoso	01
• Os neurônios: Conceito	01, 02 e 03
• Partes anatômicas de um Neurônio	01
• O potencial de ação e a liberação do neurotransmissor pelo Neurônio doador..	01 e 3
• Mecanismo bioquímico de liberação e transmissão de um potencial de ação, • Nas transmissões de informações	01
• Número aproximado de neurônios no encéfalo	01
• Sinapses (juntas ou articulações) entre os neurônios	02
• Neurotransmissor sináptico	03
• Células doadoras, células receptoras e neurotransmissor	03
• Teoria da doutrina do Neurônio.....	03
• Princípios básicos da Teoria da Doutrina do neurônio (Ramón e Cajal)	04
• Primeiro principio da Teoria da doutrina dos neurônios	04
• Segundo principio da Teoria da doutrina dos neurônios	04
• Terceiro principio da Teoria da doutrina dos neurônios	05
• Quarto principio da Teoria da doutrina dos neurônios	05
• Os neurônios sensoriais	06
• Os neurônios motores	06
• Os interneurônios.....	06
• O soma ou corpo celular dos neurônios.....	07 e 09
• O pericário	09
• O aparelho de Golgi.....	09
• Lissossomas antigos (primários e secundários).....	09
• Neurônios unipolares	09
• Neurônio bipolar	11
• Neurônios multipolares	11
• Dendritos	11
• Axônio ou cilindro-eixo	13
• Teledendria	13
• Botões sinápticos (ou terminal sináptico).....	13
• Fenda sináptica	14
• Densidade pré-sináptica.....	14 e 21
• Membrana receptora e densidade pós-sináptica	14 e 21
• Sinapse assimétrica.....	14
• Sinapse simétrica	14

- Vesículas sinápticas 14

Continuação do Índice Geral

Pág.:

- Sinapses axo-espinhosa 14
- Sinapses axo-dendritica 14
- Sinapses axo-somáticas 17 e 23
- Sinapses do segmento inicial do axônio..... 17 e 23
- Sinapse axo-axônica 17 e 23
- Sinapse em cadeia..... 17 e 23
- Sinapse dendo-dendritica..... 17 e 23
- Sinapses elétricas 17, 18 e 23
- As Sinapses 17
- Sinapses químicas 18, 19 e 21
- Os neurotransmissores presentes nas sinapses químicas 25
- Liberação de neurotransmissores..... 25
- Grupo das Catecolaminas 25
- Neurotransmissor Norepinefrina..... 25 e 27
- Neurotransmissor Dopamina 27
- Neurotransmissor Acetilcolina 27
- Neurotransmissor Serotonina 27
- Neurotransmissor Histamina 29
- Neurotransmissor “ácido gama-amino-butírico) (GABA) 29
- Ação dos Neurotransmissores 29
- Moduladores nas sinapses químicas 31
- Os neurônios e sua importância, principalmente daqueles envolvidos com a
Palavra articulada (ou falada), extremamente significativos, na terapia, através
Da fala..... 31
- Método Introspectivo da Terapia, através da fala ou da palavra, de FREUD 31
- A confirmação da existência do potencial de ação nos neurônios 33
- Como a informação é transmitida pelos neurônios, segundo ADRIAN..... 35
- O que seria responsável pelas diferenças, nas informações conduzidas pelos
Neurônios, segundo ADRIAN..... 35
- A anatomia e sua importância na diferenciação das informações conduzidas
Pelos Neurônios 36
- A Teoria de BERNSTEIN, sobre o impulso e o transporte da corrente elétrica
Do Potencial de ação 36
- HODGKIN e suas descobertas sobre a condução da corrente elétrica..... 37
- As confirmações de Hodgkin e Huxley sobre a geração do potencial de ação 38
- Hipótese iônica sobre o potencial de ação de HODGKIN e HUXLEY 39
- Os íons e seus movimentos no funcionamento dos Neurônios-chave das
Camadas da membrana celular 40
- A importância destas descobertas na compreensão das “canalopatias” 40
- Como ocorre a comunicação entre os neurônios 40

- O Teoria química da transmissão sináptica41

Complementação do índice Geral:

	Pág.:
• Transmissão dos sinais neurais, no Sistema nervoso central.....	44
• Membrana celular neuronal bilipídica.....	44
• Potenciais de ação de Membranas	47
• Membranas excitáveis	48
• Barreira lipídica e as Proteínas de Transporte da Membrana celular	51
• Difusão sináptica através dos canais de proteínas e suas comportas.....	55
• Difusão facilitada.....	56
• Comportas de canais	57
• Potencial de membranas do nervo em repouso	58
• Canais de voltagem-dependente para sódio.....	59
• Canais de voltagem-dependente para potássio.....	60
• O Impulso Nervoso.....	63
• Mecanismo iônico do impulso nervoso	65
• Condução do impulso nervoso	65
• Velocidade de condução e fibras mielínicas	67
• Propriedades farmacológicas das sinapses neuromusculares	70
• Liberação quântica da acetilcolina	72
• Transmissão sináptica e vias centrais	72
• Ação sináptica excitatória.....	73
• Células de Renshaw	76
• Células em Cesto	76

ÍNDICE ICONOGRÁFICO

	PÁG.
Desenho esquemático do neurônio e diversos tipos de sinapses	08
Tipos e classificações de neurônios.....	10
Fluxo iônico durante propagação do impulso nervoso.....	12
Propagação do impulso nervoso	12
Mecanismo simplificado do impulso nervoso em uma fibra mielinizada	12
Transmissão sináptica periférica neuromuscular.....	15
Sinapses: simétrica e assimétrica.....	16
Ciclo de transmissão neuromuscular	20
Canais proteicos para o transporte de íons sódio e potássio e as modificações morfo- conformacionais necessárias das proteínas de canal	22
Tipos básicos para os mecanismos de transporte e respectivas vias para o referido transporte, através da membrana celular	24
Esquema do reflexo miotático (alça gama)	26
Reflexo patelar.....	28
Células hipocâmpais e o mecanismo de ações inibitórias (células de Renshaw)	28
Sistema cordão dorsal-lemnisco medial	30
Liberção de neurotransmissores (catecolaminas)	54
Liberção de neurotransmissor (acetilcolina).....	54
A acetilcolina (neurotransmissor) e sua ação moduladora extra-talâmica da Atividade cortical	62
A dopamina (neurotransmissor) e sua ação neuromoduladora extra-talâmica da Atividade cortical	64
Esquema do mecanismo básico da doença de Parkinson idiopática	66
Esquema do mecanismo morfo-funcional de aparecimento das alças anatômicas: Direta e indireta	68
A norepinefrina (neurotransmissor) e sua ação neuromoduladora extra-talâmica da Atividade cortical	69
A serotonina (neurotransmissor) e sua ação neuromoduladora extra-talâmica da Atividade cortical	71
A histamina (neurotransmissor) e sua ação neuromoduladora extra-talâmica da Atividade cortical	75
O ácido gama-amino-butírico (GABA), neurotransmissor e sua ação moduladora extra-talâmica da atividade cortical.....	75

OS NEURÔNIOS, AS SINAPSES E O IMPULSO NERVOSO

1: OS NEURÔNIOS

Conceitualmente, os “neurônios” são unidades morfo-funcionais do sistema nervoso, que recebem informações (sinais elétricos) de outros neurônios e de neurorreceptores especializados, integrando estas informações em suas “áreas operacionais” e encaminhando-as, ao final do processo, na forma de “uma mensagem”, em direção a outros neurônios ou para “estruturas efectoras” (fig. : 01): músculos ou glândulas.

Os neurônios típicos, em geral, “multipolares” (figs.: 01 a 06), apresentam três partes anatômicas em sua estrutura: “dendritos, soma ou corpo celular e axônio”. Este último, também, conhecido pela denominação de “cilindro-eixo”, é especializado na transmissão de informações, porém, sob a forma de um “impulso elétrico”, também, conhecido pela denominação de “potencial de ação” (figs.: 01, 02, 03, 04, 05 e 06). Sobre estas “partes dos neurônios”, voltaremos a tratar no texto, mais adiante.

A chegada deste “potencial de ação” do neurônio, conhecido por “neurônio doador”, e conduzido, através do seu, axônio ao seu terminal (ou terminação pré-sináptica), determina a liberação, na fenda sináptica, de “um mensageiro químico”, representado pelo “neurotransmissor” (figs.: 10.1 e 10.2, 21 e 22).

Este mensageiro químico (neurotransmissor), do neurônio doador é, imediatamente, “reconhecido por uma molécula receptora especial, geralmente neuroprotéica, do “neurônio receptor”, desencadeando o desenvolvimento de uma “resposta adequada” (figs.: 07, 08, 09 e 10).

O número de neurônios do encéfalo humano, encontra-se, segundo os cálculos dos pesquisadores, entre dez (10) e cem (100) bilhões, dos quais, aproximadamente, setenta por cento (70 %), se encontram no córtex cerebral (figs.: 23, 24, 27, 28 e 29).

Na neuroembriogênese, a quase totalidade dos neurônios, já se encontra totalmente formada, à época do nascimento. O encéfalo, entretanto, continua a

criar (no período pós-natal), principalmente, em função de sua complexidade e de suas conexões (ou sinapses), que tendem a aumentar. Sobre este assunto, voltaremos a comentar, ao tratarmos dos “Mapas Encefálicos”. Deste total de neurônios, significativo número é formado pela neuroglia.

Assim, o “sistema nervoso”, formado pelo “sistema nervoso central” (telencéfalos, diencéfalo, mesencéfalo, ponte, medula oblonga, cerebelo e medula espinhal e pelo “sistema nervoso periférico” (receptores e efetores do corpo, gânglios periféricos, nervos cranianos, nervos medulares, plexos nervosos medulares e seus prolongamentos neurais), que ligam este sistema nervoso periférico ao sistema nervoso central, apresenta, como “unidade morfo-funcional” insubstituível, o “neurônio” (figs.: 01, 02, 03, 04, 05 e 06).

Os “neurônios, portanto, são “unidades celulares morfo-funcionais excitáveis” do “Sistema Nervoso”, altamente especializadas na “recepção e transmissão de estímulos”, operacionalizando-os e os transformando em impulsos nervosos (sinais elétricos) (figs.: 01, 02, 03, 04, 05, 06) ou “potenciais de ação”.

São, portanto, “células extremamente individuais”, independentes e extremamente evoluídas, seja em virtude de: herança genética, de suas estruturas anatômicas ou de suas funções, significativamente, aprimoradas e evoluídas (fig.: 01).

Essas células neuronais, participam da constituição do “sistema nervoso” e são encontradas no encéfalo, na medula espinhal e em gânglios. Comunicam-se, através de “pontos de contatos,” conhecidos por “sinapses, juntas ou articulações”, nos quais, se estabelece uma estreita fenda, denominada “fenda sináptica”, através da qual, esses neurônios, exercem essa propriedade específica e da maior importância, ou seja: “a comunicação inter-neural”, através de “neurotransmissores” (figs.: 10.1, 10.2 e 11).

Os “neurônios”, considerados por esse motivo, as “unidades morfo-funcionais do sistema nervoso”, conforme já foi comentado no início deste volume, apresentam-se com grande variabilidade, em suas: dimensões, número e aspectos morfológicos (figs.: 1, 2, 3, 4, 5 e 6), sendo especializados em “funções sinalizadoras”.

O “Neurônio”, na condição de “unidade estrutural e funcional” do “encéfalo” (cérebro, tronco encefálico, cerebelo e medula espinhal), é uma unidade estrutural e sinalizadora básica, esteja este neurônio, no “cérebro, no tronco encefálico, no cerebelo ou na medula espinhal”.

Segundo GRUNDFEST, em suas pesquisas, envolvendo as fantásticas operacionalizações, realizadas nas inúmeras circuitárias cerebrais, encefálicas e medulares, todas elas utilizando, basicamente e unicamente, os “Neurônios”, bem como nos grandes trabalhos de pesquisa de GOLGI, CAJAL e outros pesquisadores, o “Cérebro, não responde, apenas por uma condição de “estrutura material”, mas sim, associado àqueles fantásticos “mecanismos funcionais de operacionalização”, utilizando as inúmeras circuitárias que se estabelecem, tendo, como base, a estrutura material do cérebro, ou seja: “O Neurônio”. Assim, “nasceu”, através da “ fusão da biologia molecular”, da “Psicologia” e da “Psicanálise”, “uma nova ciência”, ou seja: a “Neurociência”, cujos “princípios básicos,” foram apresentados e comentados no volume I, desta Coletânea.

A partir desta fusão (Biologia molecular, Psicologia e Psicanálise) e tendo, como suporte científico, as grandes estruturas circuitárias encefálicas, encontramos os fundamentos da “Mente Humana”, formada pelo conjunto de operações

desenvolvidas pelo nosso: encéfalo (cérebro, tronco encefálico, cerebelo) e medula espinhal).

Em tais circunstâncias morfo-funcionais, “MENTE E CÉREBRO,” SÃO “INSEPARÁVEIS.”

Na ocasião em que, tais resultados, oriundos dos referidos trabalhos de pesquisas, foram publicados), os grandes nomes dos estudos sobre o Sistema Nervoso Central, além de enfatizarem a condição elementar estrutural e funcional do “Neurônio”, também, comunicaram que, nos “Neurônios, são gerados os “sinais elétricos””, através de mecanismos destas células nervosas (os neurônios), sinais estes, que podem se propagar (viajar) no interior das células nervosas (os neurônios). O conjunto destes sinais elétricos gerados, foi, pelos referidos Autores, denominado: “Potencial de Ação”.

Enquanto estes “sinais elétricos” neurônios viajam, no interior dos neurônios, até atingir a sua região pré-sináptica, conduzidos através de seus axônios, a transmissão é considerada de natureza elétrica, porém, na “fenda sináptica”, na qual, se estabelece a conexão, entre o neurônio doador e o neurônio receptor, o “sinal” passa a ser de “natureza química”, através de um “neurotransmissor de natureza química”.

Portanto, a “neurotransmissão sináptica” é um mecanismo de natureza química, na transmissão de informações, entre as células nervosas. (doadoras), que se comunicam com outras célula nervosas (ou célula receptoras), liberando um “sinal de natureza, geralmente, química”, conhecido pela denominação de “neurotransmissor.”

As células nervosas destas sinapses (receptoras), reconhecem o “sinal de natureza bioquímica” e respondem, utilizando uma molécula específica (geralmente de natureza protéica), localizada em sua “membrana superficial”, conhecida pela denominação de “receptor” (figs.: 01, 10.1, 10.2, 11, 21 e 22).

RAMÓN Y CAJAL foi o cientista, cujos estudos e conclusões tornaram possível o estudo celular da vida animal. Por ter sido o criador das bases para o estudo moderno do sistema nervoso, é considerado o mais importante cientista do Cérebro mundialmente.

CAJAL tinha, como um de seus mais importantes objetivos, desenvolver uma psicologia racional. Assim, em sua procura, de um método mais qualificado, para o estudo do processo de identificação dos “neurônios”, fez um estudo estratégico, utilizando o “cérebro de animais recém-nascidos” e de “animais adultos”, em grupos separados. Com este método, conseguiu realizar, satisfatoriamente, o “estudo dos neurônios”, principalmente, baseado no fato de que, nos animais recém-nascidos, o número neurônios é reduzido e, assim, o tecido nervoso, se torna menos denso, permitindo melhor e mais apurada observação dos neurônios e de seus detalhes.

A partir destes estudos e se valendo, também, dos trabalhos já realizados por GOLGI, CAJAL, conseguiu reunir os elementos necessários à organização de sua “Teoria da Doutrina do Neurônio”, em quatro princípios básicos, a qual, têm servido para a orientação do estudo e compreensão do cérebro e de seus neurônios, desde então. Os estudos de CAJAL, utilizaram: ratos, macacos e, em discreta quantidade, seres humanos.

Vejamos, portanto, quais são estes “Princípios básicos da Teoria da “Doutrina dos Neurônios, de SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL.”

PRINCÍPIOS BÁSICOS DA TEORIA DA “DOCTRINA DOS NEURÔNIOS” DE: SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

PRIMEIRO PRINCÍPIO:

O Primeiro princípio desta “Doutrina do Neurônio”, considera o “neurônio” como a “unidade elementar, morfo-funcional do cérebro”. Portanto, o “neurônio” é uma “unidade estrutural e sinalizadora básica do cérebro”.

Neste “neurônio”, os “dendritos” e “axônio,” desempenham funções diferenciadas nos mecanismos circuitários, ou seja: os “dendritos” recebem seus sinais de outros neurônios, enquanto, o respectivo “axônio”, encaminha as informações recebidas do soma do referido neurônio, em direção à outras células nervosas (ou células receptoras).

SEGUNDO PRINCÍPIO:

O segundo Princípio Básico da “Doutrina do Neurônio”, enfatiza que, os “axônios”, em sua parte terminal (ou pré-sináptica), se comunicam com os dendritos de outros neurônios, em regiões especializadas e conhecidas pela denominação de “Sinapses” e estas sinapses, se localizam, entre os neurônios, em suas intercomunicações, sendo representadas por uma pequena fenda ou espaço, denominado “fenda sináptica”, nas quais, os terminais dos axônios de um neurônio doador alcançam, “sem se tocarem”, os dendritos de outro neurônio (receptor).

Assim, a comunicação sináptica, entre os neurônios, apresenta três componentes essenciais, ou seja:

1. Terminal pré-sináptico do axônio, que encaminha sinais do neurônio doador.
2. Fenda sináptica (ou espaço em fenda, localizada entre os neurônios doadores e os neurônios receptores, que não se tocam).
3. A região pós-sináptica, de localização nos dendritos dos neurônios receptores, em geral, é uma neuroproteína.

TERCEIRO PRINCÍPIO:

O terceiro Princípio Básico da “Doutrina do Neurônio”, relaciona-se à especificidade das conexões. Segundo este princípio, os “neurônios não formam conexões indiscriminadamente”. Pelo contrário, há uma grande especificidade, entre os grupos neuronais, ou seja, “as células nervosas não se misturam em suas conexões, pois, estas células se conectam em “circuitárias neurais invariáveis””, seguindo estritamente, os “Padrões” e “Princípios já previstos”, há milhões de anos.

Baseado neste princípio, CAJAL concebeu a natureza do cérebro, como um órgão, estruturado em circuitos específicos e previstos.

QUARTO PRINCÍPIO:

Segundo este Princípio da “Teoria do Neurônio”, os “sinais”, em uma circuitária neural, progridem, apenas, em “uma única direção” (sendo este, o Princípio da Polarização Dinâmica).

Assim, a informação, recebida pelos dendritos do soma (ou corpo) de um neurônio, é encaminhada ao “centro operacional deste neurônio” (representado pelo corpo ou soma deste neurônio) e, posteriormente, é transferido para o axônio deste corpo neuronal, que encaminhará a informação neural, sempre na mesma frequência, direção e velocidade), em direção ao neurônio receptor, através de, uma sinapse química, envolvendo um neurotransmissor (em geral neuroproteico), com este segundo neurônio, denominado neurônio receptor, através da “fenda sináptica”. Portanto, em direção aos terminais pré-sinápticos. Nesta ocasião, os sinais de natureza bioquímica (neurotransmissor) atravessam a fenda sináptica, até alcançar os dendritos do próximo neurônio e, assim, sucessivamente (figs.: 01, 10.1, 10.2, 11, 21 e 22).

Este princípio da “vijagem dos sinais”, em “uma única direção,” foi da maior importância, por ter permitido relacionar todos os componentes do neurônio, à uma mesma função, naquela circuitária, ou seja: “a sinalização que viaja”.

Estes princípios, deram origem ao conjunto de regras, utilizadas no estudo da progressão dos sinais, entre os neurônios.

Para o embasamento total deste conjunto de regras, CAJAL, mostrou que, tais circuitárias : no cérebro, no tronco encefálico e na medula espinhal, apresentam três tipos principais de neurônios, com suas respectivas especializações funcionais, ou seja:

1. Neurônios sensoriais
2. Neurônios motores
3. Interneurônios.

Vejamos, cada um destes “Neurônios”, em suas localizações, os tipos de estímulos e seus respectivos destinos, após operacionalização dos mesmos.

1. OS NEURÔNIOS SENSORIAIS:

Os “neurônios sensoriais” localizam-se: na pele e em diversos órgãos sensoriais, que reagem a um tipo específico de estímulo do exterior (como por exemplo: tato, luz, audição, visão, olfato, paladar, algico, etc...etc...), e re-encaminham tais informações, operacionalizadas, nos respectivos somas, ao cérebro.

2. OS NEURÔNIOS MOTORES:

Estes “neurônios motores”, após a “recepção” dos “potenciais de ação”, os encaminham, através de seus “axônios”, seja para fora do córtex cerebral, do tronco encefálico ou da medula espinhal, até alcançar as células eferoras (células musculares e glandulares), regulando e modulando as atividades destes neurônios.

3. OS INTERNEURÔNIOS:

Os “interneurônios,” fazem parte do “maior conjunto de neurônios cerebrais”, desempenhando “funções de relés”, entre neurônios sensoriais e neurônios motores, facilitando o fluxo de informações, a partir de neurônios sensoriais, localizados profundamente, na pele, até à medula espinhal, de onde, as informações são transferidas aos interneurônios, bem como aos neurônios motores.

Estes estudos de CAJAL, possibilitaram o conhecimento do fluxo de informações dos neurônios sensoriais existentes na pele, até a medula espinhal e aos neurônios motores (sistema muscular).

Com o progresso destas experiências e com os resultados de CAJAL, foi possível concluir que, cada tipo de célula neural, apresenta diferenças do ponto de vista bioquímico, podendo, assim, serem afetadas por processos patológicos diferenciados.

Por este motivo, os neurônios sensoriais da pele e das articulações, são comprometidos, nos estados sífilíticos avançados (situação esta que, presentemente, é extremamente, rara, na clínica). Da mesma forma, na “doença de Parkinson,” são atingidos, determinados grupos de interneurônios (fibras nigro-estriatais) da região compacta da “substância negra” mesencefálica (figs.: 17, 24, 25 e 26). Também, na esclerose lateral amiotrófica (ELA), envolvendo, principalmente, os neurônios motores, o mesmo acontecendo com a poliomielite e diversas outras patologias, além de, outras doenças mais específicas ainda e relacionadas à diversas classes de neurônios, como a Doença de Gauchet, envolvendo o corpo do neurônio, a toxina botulínica, atingindo as sinapses neurais, etc...etc...

Todas estas descobertas foram possíveis, graças aos extraordinários esforços de Cajal que, por reconhecimento mundial, de suas pesquisas magníficas, recebeu o Prêmio Nobel de Fisiologia em 1906.

Estas teorias de CAJAL foram totalmente comprovadas, através dos grandes trabalhos de SANFORD PALAY e GEORGE PALADE do Instituto Rockefeller.

Os “neurônios”, independentemente, de suas dimensões, morfologias ou número, apresentam, como vimos, em sua constituição anatômica, três componentes fundamentais: ou seja: O “corpo celular” (ou soma), os “dendritos” e o “axônio” (ou cilindro-eixo) (figs.: 01, 02, 03, 04, 05 e 06).

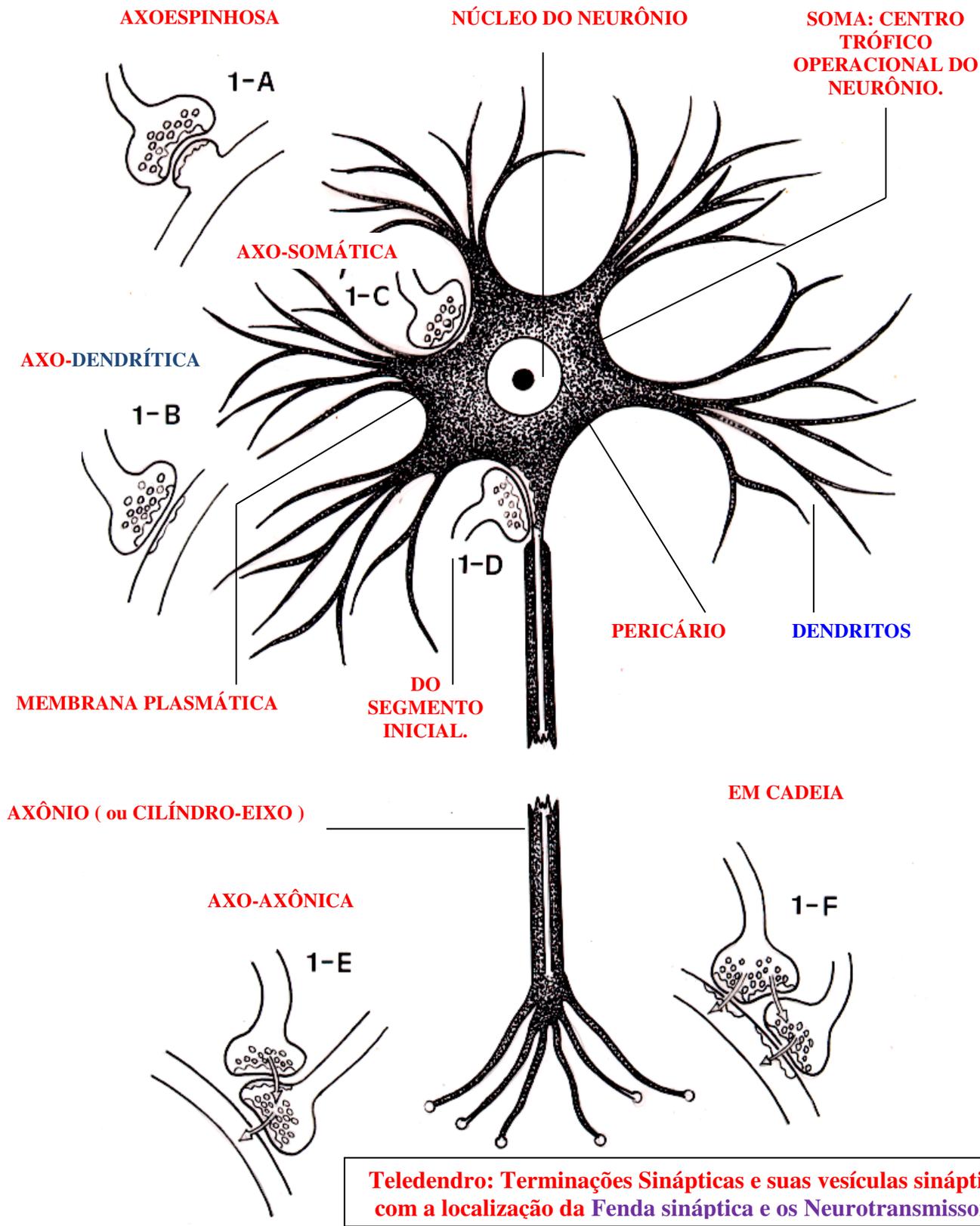
Portanto, na estruturação anatômica de um “neurônio”, normalmente, encontramos as seguintes partes:

- 1.1 – O “soma “ (ou corpo celular)
- 1.2 – Os “dendritos”
- 1.3 – O “axônio” (ou cilindro-eixo).
- 1.4 - Teledendro

1.1 - O SOMA OU CORPO CELULAR:

O “Soma ou corpo celular” de um neurônio (figs.: 01, 02, 03, 04, 05 e 06) apresenta, em seu interior, um núcleo, em suspensão, delimitado pela massa citoplasmática que o envolve, denominada pericário. Este “soma” constitui o “centro trófico operacional do neurônio”. Neste centro, se estruturam as organelas e as diversas macro-moléculas, que se dirigirão aos dendritos e ao prolongamento axônico (ou cilindro-eixo), no “processo morfo-funcional da comunicação intra-neural e inter-neural” (figs.: 01, 02, 03, 04, 05 e 06).

O NEURÔNIO



Desenho esquemático do neurônio e seus tipos de sinapses

FIG.01

Neste soma, operacionalizam-se as sínteses, principalmente, de proteínas e de fosfolípedes, além de outras moléculas necessárias à recepção e à integração das diversas informações, conduzidas ao corpo do neurônio, seja, através de seus próprios dendritos ou através de sinapses, com as terminações de determinados axônios de outros neurônios. O pericário, constitui o citoplasma, que envolve o núcleo do neurônio e que, por sua vez, é envolvido externamente, pela membrana plasmática. Em sua estrutura, observa-se significativa presença de ribonucleoproteínas associadas ao retículo e aos ribossomas livres. Essas, após preparos histológicos adequados, constituirão os “corpúsculos de Nissl”, cuja disposição anatômica, no corpo neuronal, é utilizada para identificar os diversos neurônios. O “aparelho de Golgi”, presente no pericário, também, participa dos mecanismos de operacionalização bioquímica de “transcrição”, “glicosilação” e “organização” das grandes moléculas à serem conduzidas às terminações axônicas. Todos esses mecanismos, são realizados, em meio à inúmeras mitocôndrias, próprias de um ambiente celular extremamente evoluído, diferenciado e, por isso, muito especial, no qual, o teor oxidativo metabólico, é de elevado nível. Finalmente, no soma, encontramos, principalmente, em neurônios mais velhos, grânulos residuais, de antigos lisossomos, cujas funções se relacionam à eliminação de resíduos intracelulares, sendo significativamente hidrolíticos. Além desses, encontramos pigmentos melânicos, principalmente em neurônios da substância negra (mesencéfalo). Os lisossomos, portanto, podem ser primários (recém-formados) e secundários (nos quais, encontramos resíduos de material digerido e corpos residuais, portadores de enzimas inativas, associados à variáveis concentrações de material lipídico e pigmentos).

No citoplasma do corpo celular neuronal, também, encontramos as mitocôndrias, morfologicamente, semelhantes a bastões ou formações esféricas, que podem estar localizadas, inclusive, nos dendritos e nos axônios.

Nos neurônios, são observados, também, os “microtúbulos”, que se dispõem paralelamente, apresentando uma de suas extremidades, dirigida para o “soma”, ao passo que, a outra extremidade, dirige-se para o lado, diametralmente, oposto. Tais estruturas microtubulares, são encontradas, em todas as partes do neurônio.

Na estrutura desses microtúbulos, dá-se o deslocamento (movimento) das organelas, impulsionadas por “estruturas motoras moleculares”. Esse movimento de deslocamento das organelas, pode ser: lento ou rápido.

No caso de deslocamentos rápidos, temos a presença de duas proteínas motoras, associadas à adenosina trifosfatase, associados à cinesina, para movimentos anterógrados, nos quais, as organelas são revestidas por cinesina, ou seja, para movimentos em direção celulfuga, em relação ao corpo celular. Entretanto, nos movimentos retrógrados, a associação está relacionada ao revestimento das organelas pela dineína. O movimento dessas organelas é determinado pela ativação das referidas proteínas motoras isoladas ou associadas. Os neurônios, de acordo com: o número, comprimento e forma de ramificação de seus dendritos, podem ser classificados em: neurônios: unipolares, neurônios bipolares e neurônios multipolares (figs.: 2, 03, 04, 05 e 06).

NEURÔNIOS UNIPOLARES (PSEUDO-UNIPOLARES):

Nesses neurônios, também conhecidos por “neurônios pseudo-unipolares” o corpo celular, apresenta apenas um neurito que, após curtíssimo trajeto, a partir do

Tipos e Classificação de Neurônios: Multipolar (fig.: 2), Estrelado (fig.: 3), Bipolar (04), Pseudo-Unipolar (fig.: 5), Granular (fig.: 6).

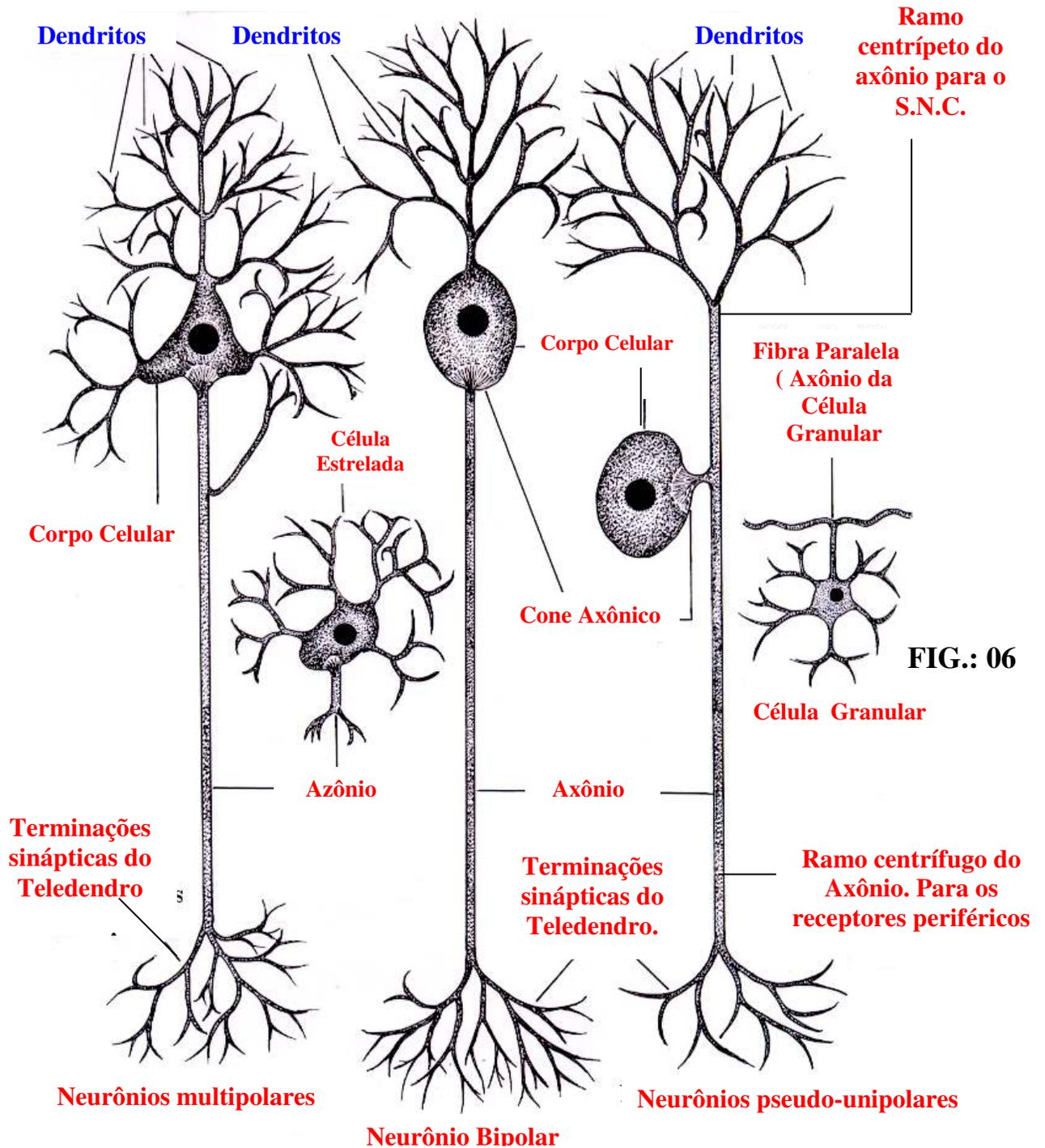


FIG.: 06

FIG.04

Corpo celular (ou soma), se divide, dando origem a dois ramos. Um deles, dirige-se para a periferia (centrífugo) e, após ramificar-se, em diversos ramos terminais, estabelece conexões com os receptores periféricos. O outro ramo da referida divisão inicial, se encaminha para o sistema nervoso central (centrípeto) e é chamado “axônio”(fig.: 5).

NEURÔNIOS BIPOLARES:

Nesses neurônios, o corpo é de forma elíptica, no qual, se observa o aparecimento de dois axônios individualizados. Um deles se divide, após encaminhar-se para a periferia (centrífugo), em diversos e delgados ramos, conhecidos por “dendritos”. O segundo axônio, emerge, separadamente, dirigindo-se, imediatamente, para o sistema nervoso central (centrípeto). (fig.: 4), constituindo o “axônio verdadeiro”.

NEURÔNIOS MULTIPOLARES:

Esses neurônios correspondem aos neurônios padrões do sistema nervoso, no qual, os encontramos constituindo o maior contingente de neurônios. De seu soma emergem diversos dendritos (neuritos), porém, um único e longo ramo se evidencia, constituindo o axônio (ou cilindro-eixo), que se dirige ao sistema nervoso central (figs. 1 e 2). O maior contingente de neurônios multipolares do Sistema Nervoso Central é estruturado em “Colunas de células motoras corticais”. Nestas colunas encontramos duas populações de neurônios motores corticais ou piramidais multipolares que recebem, separadamente, dois tipos ou variedades de estímulos: Uma primeira população de neurônios corticais piramidais é conhecida por “Neurônios Dinâmicos”, que recebe excessiva excitação, porém, em “tempo extremamente curto”, desencadeando o início da força de contração muscular (saindo, portanto, da inércia). Uma segunda população de neurônios corticais piramidais é conhecida por “Neurônios estáticos”, que disparam com freqüência bem menor, porém, mantêm esta freqüência indefinidamente e, assim, colaborando para a

manutenção da força de contração inicial, enquanto esta contração se fizer necessária. Nos núcleos vermelhos encontramos, também, idêntica distribuição, com uma diferença que se relaciona a quantidade de neurônios motores dinâmicos e estáticos envolvidos nas ações, sendo, entretanto, o número de neurônios dinâmicos em maior concentração. Os neurônios também podem ser classificados, segundo suas dimensões, em: 1º) - “Neurônios de Golgi do tipo I”, possuidores de axônios longos (com mais de um metro de comprimento, principalmente no encéfalo, medula espinhal e nos nervos periféricos (neurônios dos tratos Cortico-espinhais, neurônios das pontas motoras da medula espinhal e as células de Purkinje do cerebelo)) e 2º) - “Neurônios de Golgi do tipo II”, com axônios extremamente curtos, como as “células estreladas e as células granulares do cerebelo, que terminam muito próximo ao seus respectivos corpos celulares (somas)”. À vezes seus axônios são tão curtos, que as células se apresentam, semelhantes às células estreladas do córtex cerebelar (fig.: 03).

1.2 - DENDRITOS

A partir do corpo dos neurônios, surgem os “dendritos” (figs.: 1, 2, 3, 4, 5 e 6), em número e forma, extremamente, variáveis. Esses, formam arborizações (dendros = arvore) dendríticas, que emergem, em diversas direções, por distâncias variáveis.

Os dendritos são processos anatômicos curtos e de comprimentos variáveis, que se tornam, progressivamente, mais delgados, à medida que se aproximam de suas respectivas extremidades.

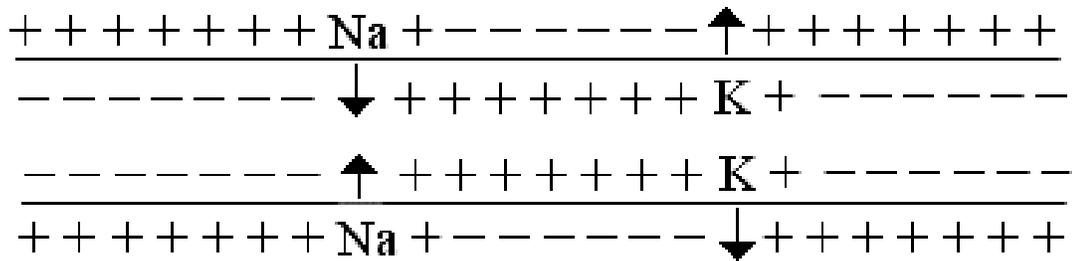


Fig.07

Fluxo iônico durante a propagação do impulso nervoso

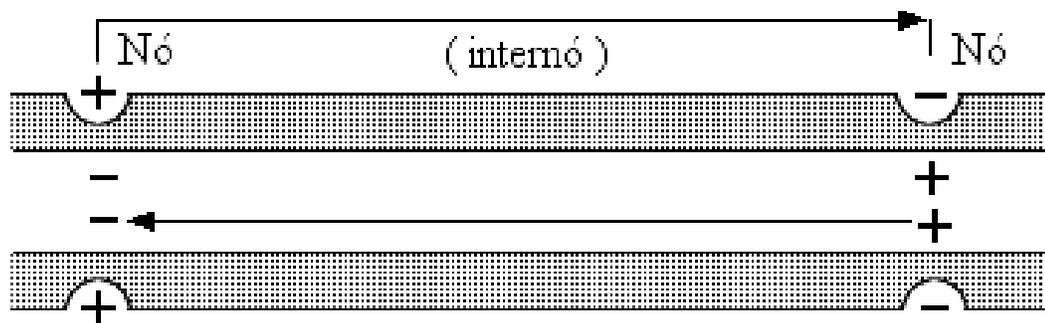


FIG.: 08

Propagação de um impulso nervoso, em uma fibra mielinizada, com o fluxo de corrente restrito aos “Nós”
Transmissão Saltatória (Hodgkin)

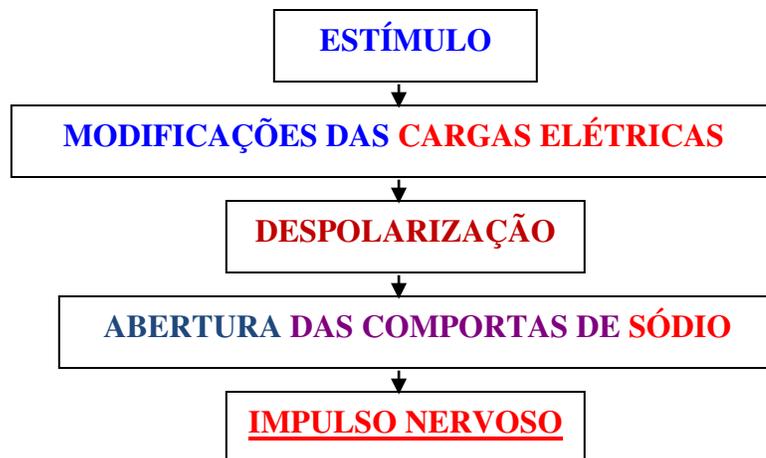


FIG.09

Em seu interior, encontramos os neuritos, responsáveis pela recepção e condução de informações da periferia, em direção ao corpo celular.

Portanto, as informações neurais, recebidas pelos neuritos dos dendritos em suas arborizações periféricas, constituem a “fase de recepções primárias” para os mecanismos morfo-funcionais das informações sinápticas.

Nas sinapses dendríticas multipolares, em neurônios multipolares, o soma ou corpo neuronal, também pode receber sinapses, porém em pequena quantidade. Em grande número de dendritos, as sinapses são realizadas, também, nas chamadas “espinhas dendríticas” dos dendritos. Nesse caso, teremos uma variedade de sinapse (como ainda veremos), conhecida por “sinapse axo-espinhosa”, um dos tipos de sinapses, que ainda serão estudados em “Sinapses” (fig.: 1, de I-A a 1-F).

1.5 - AXÔNIO (OU CILÍNDRIO-EIXO)

O “axônio” (ou cilindro-eixo), é o processo anatômico mais longo, encontrado no soma ou corpo neuronal. Tem sua origem em pequena elevação do corpo neuronal, conhecida por “cone axônico”, sendo esse, considerado o sitio de implantação do axônio, no corpo celular neuronal, no qual não são, normalmente, encontrados grânulos de Nissl (figs.: 2, 3, 4 e 5).

O axônio, único, apresenta forma tubular. Durante todo seu trajeto celulífugo, mantém a mesma espessura, diferentemente dos dendritos, os quais, como já foi comentado, se tornam progressivamente mais delgados à medida que se aproximam de suas respectivas extremidades (figs.: 1, 2, 3, 4, 5 e 6).

Os axônios terminam, após comprimentos variáveis, em arborizações, conhecidas por “teledendro” ou “teledendria” e, em cada ramo de divisão desse teledendron, encontramos uma dilatação em forma de bulbo, conhecida por “terminal sináptico ou botão sináptico”. Assim, as mensagens ou impulsos nervosos, alcançam os neurônios, através de delgadas fibras nervosas, que estabelecem contatos na superfície da membrana, que envolve, o soma e os respectivos dendritos. (figs.: 1, 2, 3, 4, 5, 6).

Em geral, as sinapses somáticas, realizadas no soma ou corpo neuronal, são de natureza inibitória, enquanto as sinapses realizadas no nível dos dendritos, são de natureza excitatória (SPENCEL E KENDEL). [fig.1 (1-A).

Os botões sinápticos (ou vesículas sinápticas) ocupam, literalmente, toda a superfície da membrana que reveste o soma, a extremidade proximal dos dendritos, até a origem do cône axônico, pouco antes do início ou aparecimento da extremidade proximal da bainha de mielina do axônio. Como já foi comentado, entre a superfície de cada um desses botões sinápticos (doadores) e a membrana de revestimento do soma e dendritos do neurônio receptor, encontramos delgada fenda microscópica, conhecida por “fenda sináptica” (figs.: 10, 10.1, 10.2, 21 e 22), que representa a base fundamental do processo de “transmissão das “sinapses químicas”. Nesta fenda sináptica, mínimas quantidades de substâncias químicas específicas (neurotransmissores), atuam nas células receptoras, conduzindo as respectivas mensagens ou impulsos nervosos, que determinam, na membrana do soma e dendritos, alterações focais, modificando o “potencial de repouso” dessa membrana receptora (figs.: 10, 10.1, 10.2, 21 e 22). Através do somatório das sinapses

inibitórias e excitatórias, haverá um resultado de excitabilidade, capaz de modificar, em geral, um potencial de ação, no segmento inicial do axônio, que se propaga ao longo de todo o axônio, provocando a “despolarização” dos “terminais sinápticos ou botões sinápticos” (figs.: 10, 21 e 22). Essas terminações sinápticas ou botões sinápticos são, portanto, a base fundamental de transmissão dos impulsos nervosos, ou seja, transmitem informações de natureza química (neurotransmissores), em virtude da chegada de um potencial de ação na terminação sináptica. Todo esse mecanismo é realizado, entre uma terminação pré-sináptica (botão sináptico) de “um axônio doador” e a membrana de revestimento do soma e dendritos do neurônio receptor (figs.: 10, 10.1, 10.2, 21 e 22). Na estrutura de cada botão sináptico, exatamente, na localização correspondente à região da fenda sináptica, encontramos a chamada “densidade pré-sináptica” (figs: 10.1 e 10.2), cuja superfície interna é, geralmente, ondulada (localização de maior densidade de elétrons). Da mesma forma, na superfície interna da membrana receptora, também, localizada na região da fenda sináptica, encontramos a “densidade pós-sináptica” (fig: 10.1 e 10.2), de natureza idêntica à de sua homônima do lado oposto, porém, cuja superfície interna é regular. Ambas possuem uma espessura (altura da densidade pré e pós sináptica), que podem ser idênticas ou diferenciadas. Caso a densidade pós-sináptica seja mais espessa do que a densidade pré-sináptica, a sinapse é conhecida por “sinapse assimétrica” e, geralmente, são excitatórias. Todavia, quando as densidades de ambas as superfícies forem idênticas, a sinapse é conhecida por “sinapse simétrica” e (fig.: 10.1), em geral, é inibitória. (figs.: 10.1, 10.2, 21, 22).

No interior dos botões sinápticos, além de outras organelas, encontramos as vesículas sinápticas (figs.: 10.1 e 10.2, 21 e 22), no interior das quais, são encontrados os “neurotransmissores.”

Tais vesículas, quando localizadas, em botões com “sinapses assimétricas” e excitatórias (fig.: 10.2), “são sempre esféricas”, ao passo que, quando encontradas nos botões sinápticos, em “sinapses simétricas inibitórias”, são de “forma elíptica e raramente esféricas”. (figs.: 10.1).

Dependendo do posicionamento, entre as superfícies de uma fenda sináptica (entre o botão sináptico do neurônio transmissor e a membrana de revestimento do neurônio receptor), podemos encontrar os seguintes tipos de sinapses:

1. Sinapse axo-espinhosa: realizada entre a superfície dos botões sinápticos do neurônio transmissor e as espinhas dendríticas (fig.: 1-A)
2. Sinapse axo-dendrítica: Realizada entre a superfície de botões sinápticos de neurônios transmissores e a membrana que recobre a superfície dos dendritos. (fig.: 1-B).

1.6 – TELEDENDRO

O Teledendro, é a parte final do axônio, apresentando, em seus filamentos terminais, uma dilatação (botão ou vesícula sináptica) (doadora), onde se localizam, nas “Fendas Sinápticas”, mínimas quantidades de “Neurotransmissores químicos”. Estes botões sinápticos, constituem a base fundamental de transmissão dos impulsos nervosos, em função da chegada de um “potencial de ação, nas terminações sinápticas. Esta ação se faz, entre o botão sináptico do axônio doador e a membrana do Soma e dendritos do Neurônio Receptor,

Transmissão Sináptica Periférica

Neuromuscular

(Mecanismo morfo-funcional da sinapse)

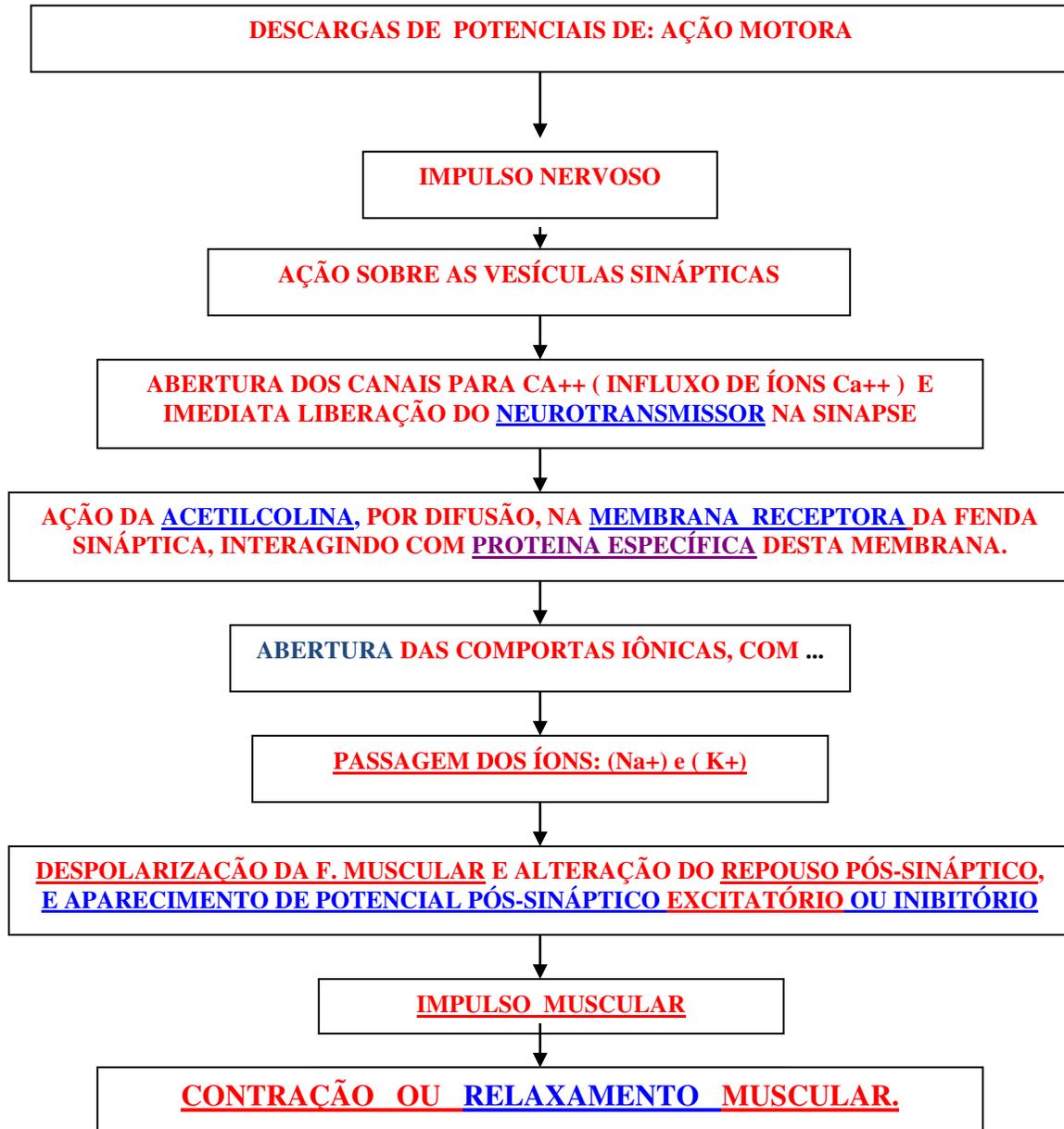
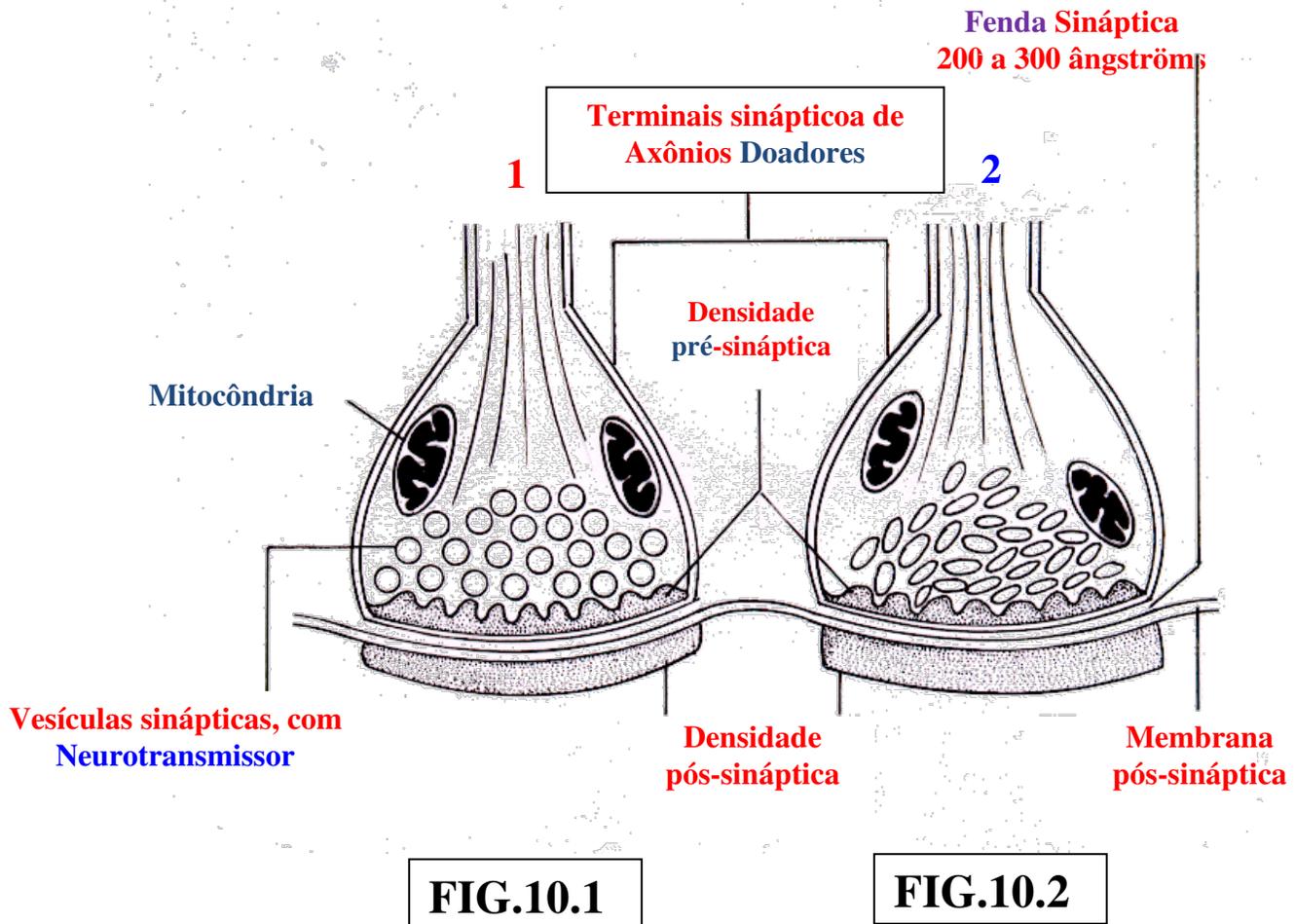


FIG.10

Sinapses: Simétricas e Assimétricas.

As sinapses simétricas são, em geral, “inibitórias”.

As sinapses assimétricas são, em geral, “excitatórias”.



Botões sinápticos, em duas sinapses químicas mostrando, no primeiro exemplo (1), uma sinapse simétrica e, no segundo exemplo (2), uma sinapse assimétrica, além das mitocôndrias, fenda sináptica, vesícula sináptica com neurotransmissores, densidades pré e pós-sinápticas e membrana pós-sináptica.

3. Sinapse axossomática: Encontrada entre as superfícies dos botões sinápticos de neurônios transmissores e a membrana de revestimento do soma ou corpo neuronal (fig.: 1-C)
4. Sinapse do segmento inicial do axônio: Encontradas entre os botões sinápticos do neurônio transmissor e a região inicial do axônio (fig.: 1-D)
5. Sinapses axo-axônica: Encontrada entre o botão sináptico de um neurônio transmissor e o botão sináptico de um neurônio receptor. (fig.: 1-E).
6. Sinapse em cadeia Trata-se de uma sinapse axo-axônica, na qual, os dois botões sinápticos, além de estarem em sinapse axo-axônica, ambos mantêm sinapses com as superfícies receptoras. (fig.: 1-F).
7. Sinapse dendro-dendrítica: Sinapse realizada entre dendritos.
8. Sinapses elétricas : Também conhecidas como “junções abertas”, não são sinapses de natureza química, nas quais, portanto, não há interveniência de neurotransmissores. O impulso elétrico passa com seu potencial de ação de uma membrana celular para outra , sem perder cargas ou qualquer outra modificação.

2. AS SINAPSES

As “sinapses” são junções ou articulações interneuronais, através das quais, os sinais neurais são transmitidos de um neurônio, para outro neurônio (comunicação interneuronal).

Basicamente, as sinapses , no mundo animal, podem ser de dois (2) tipos: sinapse elétrica e sinapse química.

2.1 – SINAPSES ELÉTRICAS (OU ABERTAS):

Embora raras no sistema nervoso dos vertebrados, as sinapses elétricas apresentam conexões fundidas diretas, entre os neurônios interessados, nos quais, se encontram igualmente e, parcialmente, fundidas, as membranas pré e pós-sinápticas. São sinapses, também conhecidas por “sinapses abertas”, nas quais, não encontramos um “neurotransmissor” ou “fenda sináptica”.

Nesses casos, os “potenciais de ação,” atravessam a membrana de um neurônio para atingir o seguinte, sem sofrer qualquer atenuação e sem “intervenção de neurotransmissor”.

Em muitos casos, essas sinapses elétricas, não apresentam a especificidade direcional, encontrada nas sinapses químicas, podendo transmitir um impulso em qualquer direção.

Assim, na terminação pré-sináptica de um neurônio, nos casos de sinapses elétricas, forma-se uma junção muito íntima com o neurônio pós-sináptico. Além disso, nessa terminação pré-sináptica, quando, um potencial de ação, invade essa terminação, surgem continuidades, semelhantes à de um canal entre os elementos pré e pós-sinápticos, permitindo o fluxo do sinal elétrico, com pequena ou total atenuação ou retardo.

Essas sinapses elétricas, como já comentado, são muito comuns no sistema nervoso dos invertebrados e, relativamente, raras, no sistema nervoso dos mamíferos, nos quais, a forma mais comum, de comunicação interneuronal do sistema nervoso, é a “sinapse química”.

Nessas sinapses químicas, o potencial de ação, despolariza a terminação pré-sináptica, provocando o influxo de íons Ca ++, com a resultante liberação de um neurotransmissor químico, que se difunde, através da fenda sináptica, interagindo, finalmente, com uma proteína receptora específica, localizada na membrana pós-sináptica.

O complexo “neurotransmissor receptor.” modifica a condutância dos canais iônicos, na membrana pós-sináptica. Posteriormente, a corrente iônica, altera o potencial de repouso pós-sináptico, produzindo um potencial pós-sináptico excitatório (P.P.S.E.) ou um potencial pós-sináptico inibitório (P.P.S.I.).

As sinapses elétricas, já comentadas, raras nos mamíferos, podem ser detectadas, também, em “muitos tipos de células não neuronais ou mesmo excitáveis”, sendo, sua principal função, nesses casos, a de prestar-se à comunicação metabólica e, não, a de transmissão ou condução de sinais elétricos.

As sinapses elétricas em células neuronais, todavia, formam um acoplamento elétrico direto, entre os elementos pré e pós sinápticos, no qual, o sinal elétrico, em geral, é um potencial de ação, que passa de uma para outra célula, com a mínima ou nula atenuação e sem o característico retardo sináptico, encontrado nas sinapses químicas.

Em termos funcionais, a sinapse elétrica, como foi visto, “pode ser bidirecional, podendo, o sinal elétrico,” passar em qualquer das duas direções.

Todavia essa sinapse pode ser retificada, ocasião em que a sinapse apresenta resistência mais elevada (neurocondutância) em uma das direções, tornando-se, assim, unidirecional. Por não haver retardo e nem atenuação, a sinapse elétrica funciona bem para a sincronização de populações de neurônios.

Embora as propriedades fisiológicas das sinapses elétricas sofram menos alterações do que sua congênere química, ela pode sofrer modulação, a partir do estado fisiológico das células, pelo potencial de membrana, pela concentração intracelular de Ca++, pelo Ph ou fosforilação.

Sinapses elétricas já foram descritas no tronco encefálico, localizadas nas regiões dendríticas de neurônios, junto ao complexo nuclear olivar bulbar inferior, no núcleo vestibular lateral, nos neurônios mesencefálicos e no núcleo de origem do nervo trigêmeo (Vº nervo craniano).

2.2 – SINAPSES QUÍMICAS.

Nas “sinapses químicas”, entretanto, a estrutura básica morfo-funcional, é bem diferente. Nessas sinapses, químicas, encontramos, em geral:

1. canais iônicos voltagem dependentes localizados na terminação pré-sináptica para sódio (Na⁺), potássio (K⁺) e Cálcio (Ca⁺⁺).
2. receptores pré-sinápticos acoplados a um segundo sistema conhecido por “segundo mensageiro”, nas terminações pré-sinápticas.
3. receptores pré-sinápticos acoplados a um canal iônico.
4. vesículas sinápticas em formação, à partir da membrana pré-sináptica.
5. síntese de neurotransmissor.
6. armazenamento do neurotransmissor nas vesículas sinápticas.
7. receptor pós-sináptico acoplado a um canal iônico.
8. receptor pós-sináptico acoplado a um canal iônico (fosforilação)
9. o elemento pré-sináptico, terminação axônica ou botão terminal é a terminação do próprio axônio e é limitado por membrana excitável com canais iônicos de Na⁺, K⁺ e de Ca⁺⁺. Os receptores da membrana pós-sináptica transduzem a mensagem química em sinal elétrico e os sinais localizados na membrana pré-sináptica modulam a liberação do neurotransmissor. Constata-se assim, pelo que foi explicitado no item”9”, o aparecimento de um novo e insubstituível componente nas sinapses químicas, ou seja: “O Neurotransmissor”.

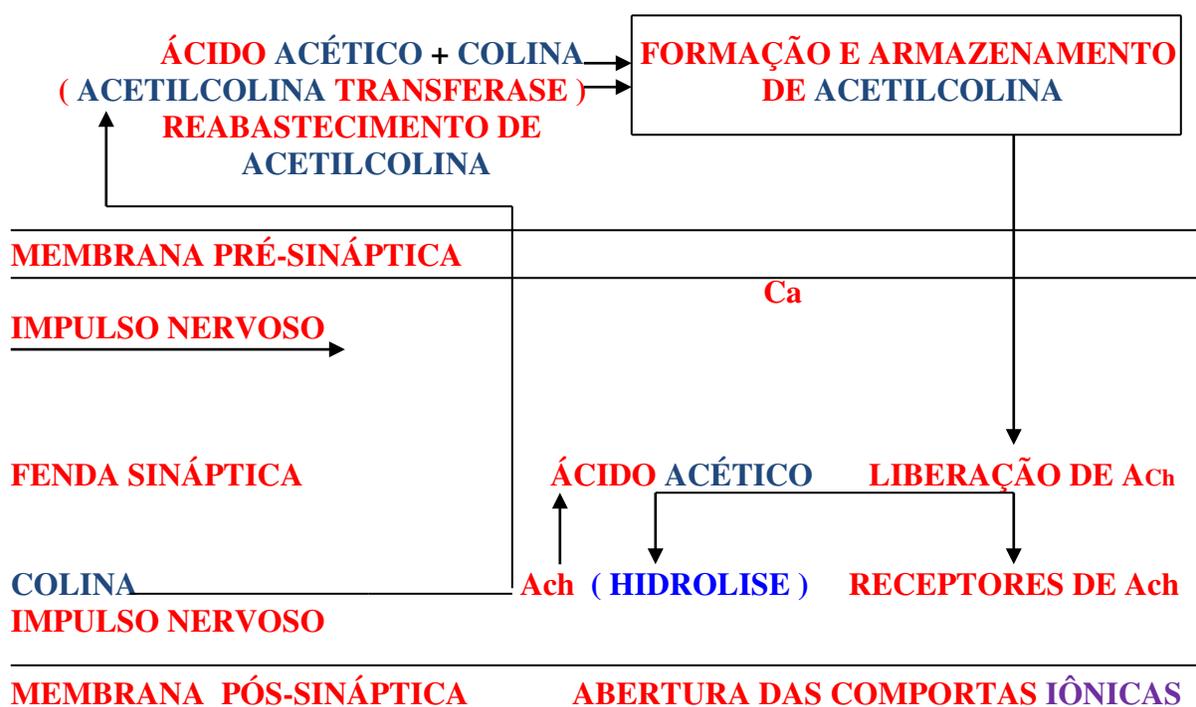
Até a década de 70, acreditava-se que, um neurônio encontrava-se associado à ação de um único neurotransmissor. Atualmente, sabe-se, através de pesquisas profundamente fundamentadas que, um mesmo neurônio, pode apresentar mais de um “neurotransmissor.” Portanto, é mais comum, encontrarmos neurônios com múltiplos neurotransmissores, do que mesmo, neurônios, com apenas, “um único neurotransmissor.”

Em geral, nas sinapses químicas, encontramos um “neurotransmissor principal”, que é responsável pela ativação de um canal iônico ou pela ativação do “sistema de um segundo mensageiro”, de forma indireta. Em qualquer desses mecanismos citados, como resultado, no nível pós-sináptico, aparece um sinal elétrico, ou seja “um potencial pós-sináptico que, conforme o caso, pode ser: excitatório (PPSE) ou inibitório (PPSI), enquanto, os demais neurotransmissores (também, presentes no neurônio), porém secundários, exercem suas ações modulando a atividade do neurotransmissor primário (principal). Tais ações, variam em função de efeitos de excitações e de inibições dos fenômenos pré ou pós-sinápticos, causados pelo neurotransmissor primário. Esses mecanismos duram, o tempo necessário, para a transcrição do “ácido ribonucléico mensageiro”, necessários para a síntese de moléculas específicas de peptídeos ou de proteínas.

Considerando-se o fato de que, no sistema nervoso central, os neurônios recebem continuamente, incalculável número de terminações sinápticas aferenciais específicas e inespecíficas, os mecanismos de recepções de um único neurônio, no sistema nervoso central, são proporcionais à extraordinária quantidade de mensagens, que esse neurônio recebe.

CICLO DE TRANSMISSÃO NEUROMUSCULAR

NO TERMINAL NERVOSO:



CONTRAÇÃO MUSCULAR (FIBRA MUSCULAR)
POTENCIAL DA PLACA MOTORA

FIG.11

Em uma sinapse química, os receptores da membrana pós sináptica transduzem mensagens químicas, em um sinal elétrico, enquanto, os doadores, localizados na membrana pré-sináptica, regulam a liberação consequente do (s) neurotransmissor (es) a ser (em) utilizado (s) na referida sinapse química, através da atuação desse (s) neurotransmissor (es) sobre proteínas receptoras existentes na membrana do neurônio receptor. Essa ação do (s) neurotransmissor (es) poderá ser de natureza excitatória, com despolarização total da membrana pós-sináptica (PPSE) ou de natureza inibitória, determinando hiperpolarização focal da membrana pós-sináptica.

As “sinapses químicas,” possuem um retardo sináptico, que não é encontrado nas sinapses elétricas. Nas sinapses químicas, há uma atenuação dos impulsos, no nível das regiões sinápticas, enquanto, nas sinapses elétricas, essa atenuação encontra-se praticamente ausente. Nessas sinapses o potencial de ação despolariza a terminação pré-sináptica provocando o influxo de íons Ca⁺⁺, com a consequente liberação de um neurotransmissor químico, a partir das vesículas sinápticas, que se difundem, através da fenda sináptica, interagindo finalmente, com uma proteína receptora específica, localizada na membrana pós-sináptica. (figs.: 21 e 22).

Além disso, esse tipo de sinapse, principal meio para a transmissão dos sinais no sistema nervoso central, apresenta uma característica altamente significativa em relação a esse sistema nervoso central, que se relaciona ao fato de, apenas, transmitirem sinais, constantemente, em apenas uma única direção, passando a informação do neurônio pré-sináptico ao neurônio pós-sináptico. Essas sinapses, portanto, utilizam o princípio de condução unidirecional. Respeitando esse princípio, as sinapses químicas permitem o encaminhamento dos sinais neurais aos seus respectivos alvos, podendo esses alvos representar distantes áreas corticais cerebrais, altamente específicas e relacionadas às: sensibilidades gerais e específicas, ao controle motor, à memória e inúmeras outras condições.

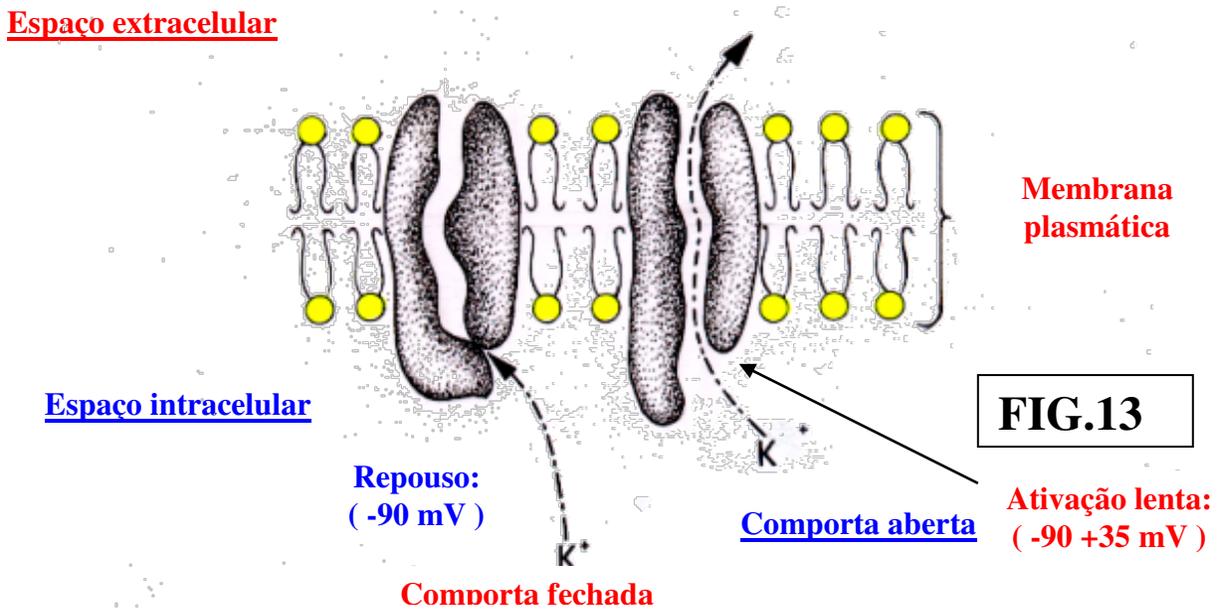
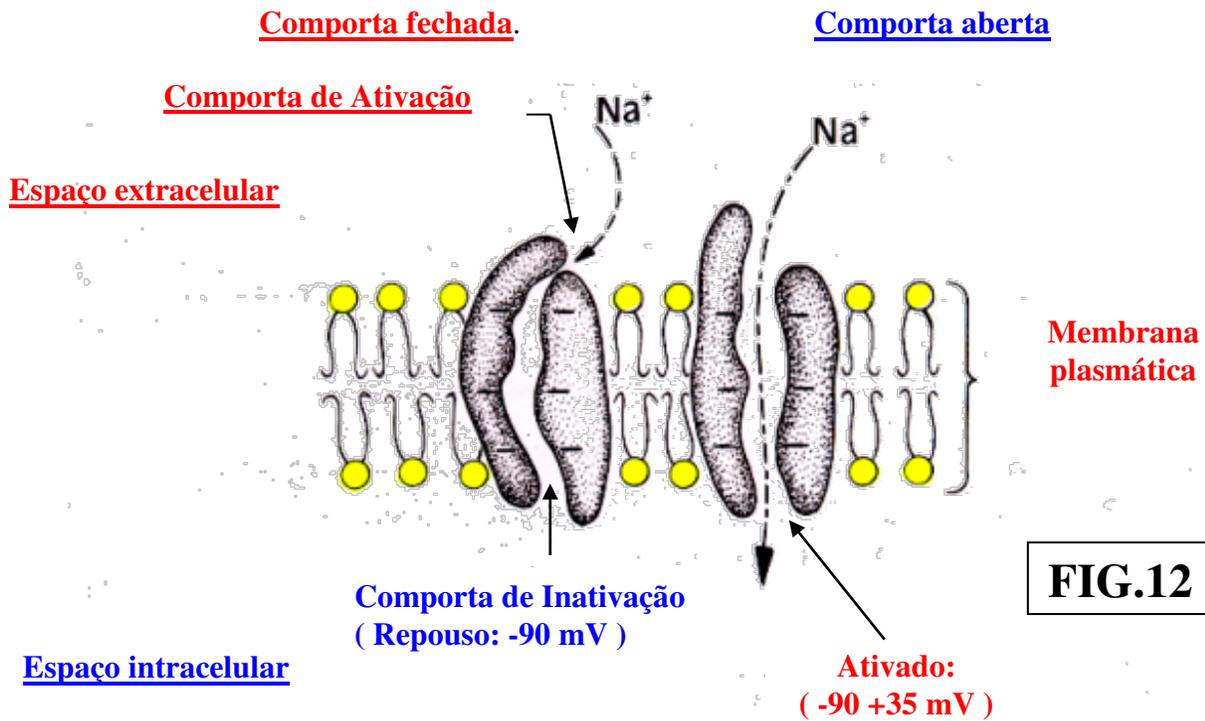
As membranas pré e pós sinápticas, nas sinapses elétricas, encontram-se intimamente unidas, estando separadas por espaços extremamente insignificantes, formando, portanto, entre as duas áreas de sinapses, uma junção extremamente íntima.

Fisiologicamente, as sinapses químicas podem ser: excitatórias ou inibitórias. As sinapses excitatórias provocam despolarizações locais da membrana pós-sináptica, enquanto, as sinapses inibitórias, provocam hiperpolarizações locais da membrana pós-sináptica. Morfologicamente, a maioria das sinapses químicas pode ser classificada como sinapses assimétricas e sinapses simétricas, estando essa classificação baseada na espessura relativa das chamadas “ densidade pré-sináptica e densidade pós-sináptica. Ambas, são encontradas na estrutura de cada botão sináptico, exatamente, na localização, correspondente à região da fenda sináptica (figs.: 10.1 e 10.2).

A densidade pré-sináptica, localiza-se na superfície interna do botão sináptico do neurônio doador, junto à fenda sináptica e apresenta sua superfície interna ondulada (figs.: 10.1 e 10.2). Essa “densidade” representa a localização da maior densidade dos elétrons. Da mesma forma, na superfície interna da membrana do neurônio receptor, também encontramos, localizada, na região da fenda sináptica, a densidade pós-sináptica, de natureza idêntica à de sua homônima do neurônio doador, porém, cuja superfície interna é regular (figs.: 10.1 e 10.2).

Ambas, possuem uma espessura (altura das densidades-pré e...

CANAIS PROTEICOS PARA O TRANSPORTE DE: ÍONS SÓDIO (Na+) E POTÁSSIO (K+).



Canais protéicos para o transporte de íons de sódio (Na+) e potássio (K+) e as necessárias modificações morfológicas das moléculas das “proteínas de canal” responsáveis nela abertura e fechamento das comortas.

pós-sinápticas), podendo, as referidas densidades, quanto à sua espessura, serem idênticas ou diferenciadas (figs.: 10.1 e 10.2).

Quando a densidade pós-sináptica for mais espessa (maior altura), do que a densidade pré-sináptica, a sinapse é conhecida por sinapse assimétrica (fig.: 10.2) e, geralmente, é excitatória. Todavia, quando as referidas densidades, de ambas as superfícies (doadora e receptora) forem idênticas, a sinapse é conhecida por sinapse simétrica e, em geral, é inibitória (fig.: 10.1).

No interior dos botões sinápticos, além de outras organelas, encontramos as vesículas sinápticas, no interior das quais, são encontrados os neurotransmissores. Tais vesículas, quando localizadas, em botões com sinapses simétricas e inibitórias são sempre esféricas, ao passo que, quando encontradas nos botões sinápticos, em sinapses assimétricas excitatórias, são elípticas (figs.: 10.1 e 10.2).

As sinapses, conforme já comentado, considerando sua posição, sobre o neurônio receptor (ou pós-sináptico), são classificadas em:

- Sinapse axo-espinhosa: realizada, entre as superfícies dos botões sinápticos do neurônio transmissor (doador) e as espinhas dendríticas do neurônio receptor (pós-sináptico), fig.: 1-A .
- Sinapse axo-dendrítica: realizada entre as superfícies de botões sinápticos do neurônio doador (transmissor) e a membrana que recobre a superfície dos dendritos (fig.: 1-B).
- Sinapses axossomática: encontrada entre as superfícies de botões sinápticos de neurônios doadores (transmissores) e a membrana de revestimento do soma ou corpo neuronal do neurônio receptor (fig.: 1-C).
- Sinapse do segmento inicial do axônio: encontrada entre os botões sinápticos do neurônio transmissor (doador ou pré-sináptico) e a região inicial do axônio do neurônio receptor ou pós-sináptico (fig.: 1-D).
- Sinapse axo-axônica: encontrada entre o botão sináptico de um neurônio transmissor (doador) e o botão sináptico de um neurônio receptor (pós-sináptico), (fig.: 1-E).
- Sinapse em cadeia: trata-se de uma sinapse axo-axônica, na qual, os dois botões sinápticos, além de estarem em sinapses axo-axônicas, ambas mantêm sinapses com as superfícies receptoras (fig.: 1-F).
- Sinapses dendro-dendríticas: são sinapses realizadas entre dendritos.
- Sinapses elétricas: Também conhecidas como junções abertas, não são sinapses de natureza química. Portanto, nas mesmas, não há a intervenção de neurotransmissores. O impulso elétrico passa, com seu potencial de ação, de uma membrana celular, para outra, sem perder cargas ou qualquer outra modificação. Essas sinapses, já foram, anteriormente, estudadas nesse capítulo.

Tipos básicos para os mecanismos de transporte e respectivas vias, para o referido transporte, através da membrana celular

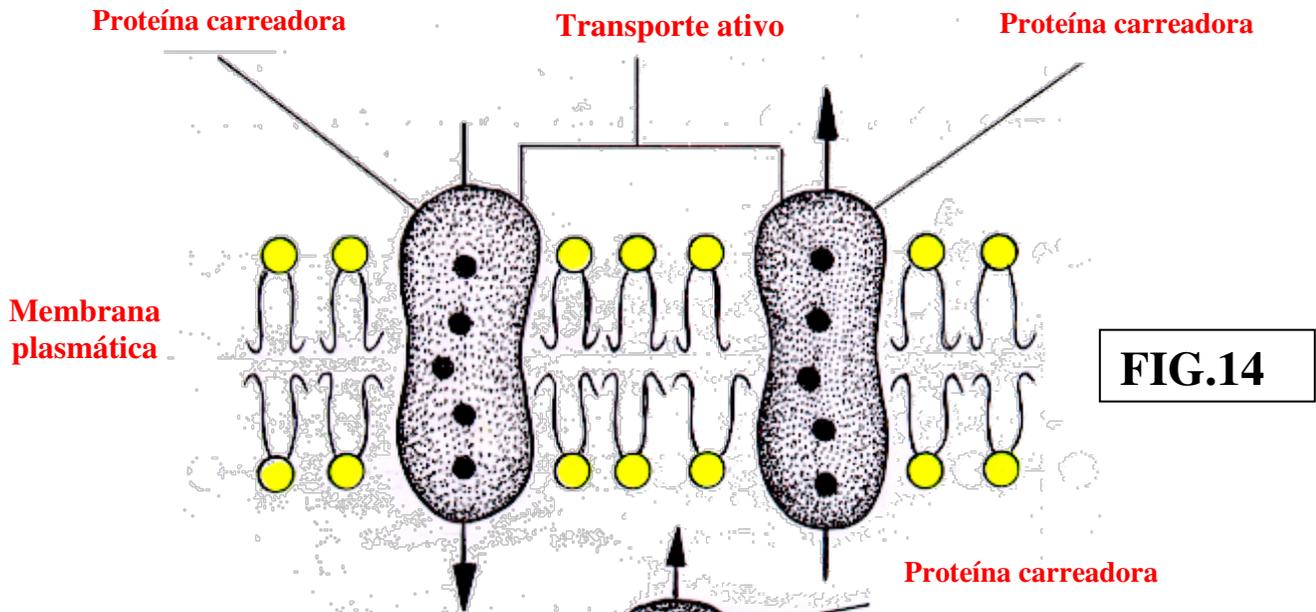


FIG.14

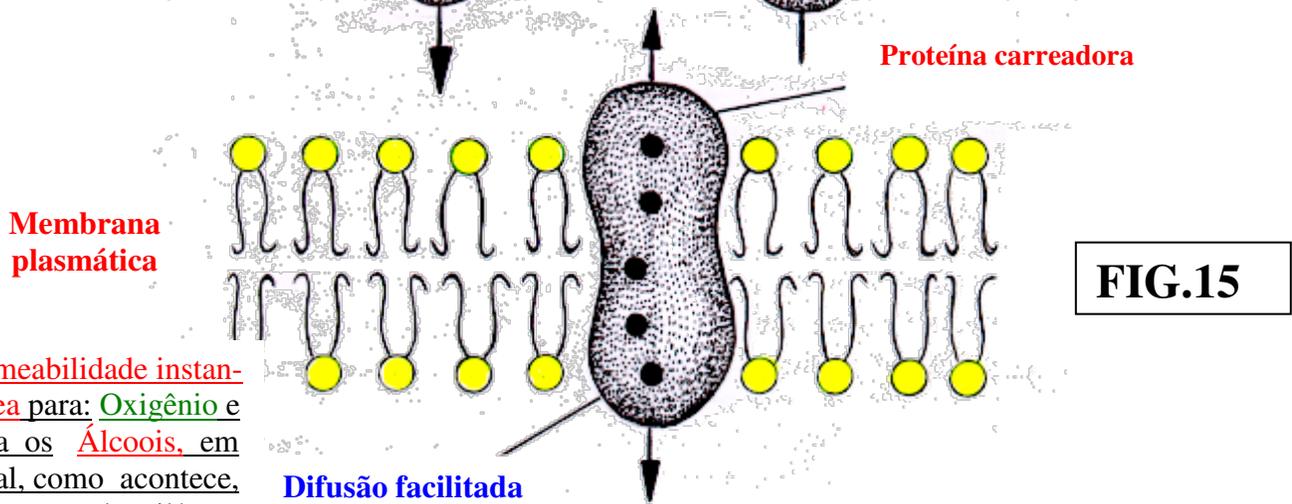


FIG.15

Permeabilidade instantânea para: Oxigênio e para os Alcoóis, em geral, como acontece, nos casos de etilismo. Portanto, grande facilidade de difusão, na membrana bilipídica, para o oxigênio e para os alcoóis em geral.

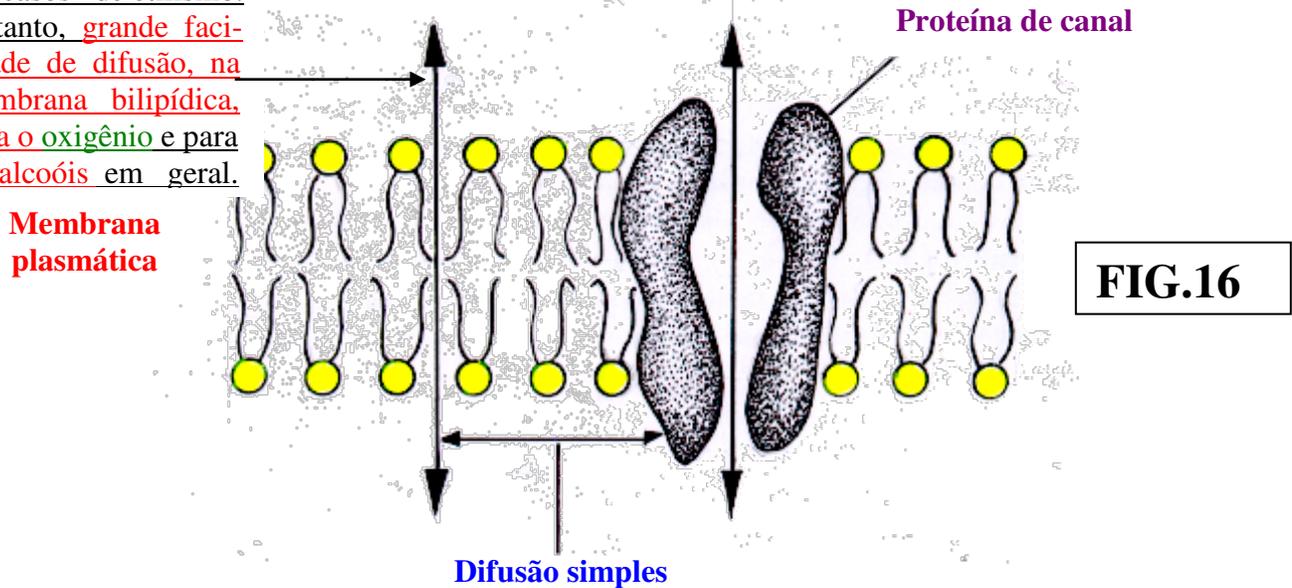


FIG.16

Os “neurotransmissores”, presentes nas sinapses químicas, podem ser distribuídos em sete (7) grupos:

- No primeiro grupo, encontramos apenas a “acetilcolina” (fig.: 23)
- No segundo grupo (grupo das catecolaminas) temos a “dopamina” (figs.: 24, 25 e 26), a “norepinefrina” (fig.: 27) e a “epinefrina”.
- No terceiro grupo encontramos as “indolaminas”, sendo a principal a “serotonina “ (fig.: 28).
- No quarto grupo encontramos a “histamina” (fig.: 29),
- No quinto grupo reúnem-se os “aminoácidos inibitórios”, envolvendo a “glicina” e o “ácido gama aminobutírico (fig.: 29).
- No sexto grupo reúnem-se os “aminoácidos excitatórios: glutamato e aspartato .
- No sétimo grupo reúnem-se peptídeos opióides e outros, substância P, neurotensina e hormônio hipofisiotrófico liberador da tirotrófina.

Os receptores, para esses neurotransmissores, são classificados em dois grupos:

- Receptores acoplados a canais iônicos
- Receptores acoplados ao “Sistema de segundo mensageiro”.

No primeiro grupo, os receptores acoplados a canais iônicos, ligam-se ou se fixam ao neurotransmissor, apresentando, imediatamente, alterações conformacionais, alterações essas, responsáveis pela abertura do canal iônico, gerando um potencial pós-sináptico excitatório (PPSE) ou um potencial pós-sináptico inibitório (PPSI). Todavia, a duração dessa abertura do canal iônico, é fugaz, passageira, portanto, de curtíssima duração (1 a 2 ms).

Entretanto, no segundo grupo (fixação no sistema de segundo mensageiro), ligam-se ao neurotransmissor e, através de um “transdutor molecular”, ativam esse sistema de segundo mensageiro. Nesses casos, a duração da abertura é bem mais significativa (100 a 200 ms), podendo as respostas apresentarem duração , às vezes, com mais de um minuto.

LIBERAÇÃO DE NEUROTRANSMISSORES

A liberação dos neurotransmissores, varia segundo a natureza dos mesmos e seus respectivos grupos.

No caso das “catecolaminas” (dopamina, norepinefrina e epinefrina), desenvolve-se um processo (processo de captação), no qual, o efeito do neurotransmissor cessa, pelo retorno do mesmo, à terminação pré-sináptica (fig.: 21).

Dentre essas catecolaminas, a norepinefrina, encontra-se presente nas terminações nervosas simpáticas, onde é o principal neurotransmissor, para neurônios simpáticos pós-ganglionares, além de estar presente, também, no sistema nervoso central, sendo encontrada, em significativa concentração, no nível do hipotálamo, através da via “tuberoinfundibular” e no locus coeruleus da rafe mediana

Esquema do Reflexo Miotático (Alça Gama)

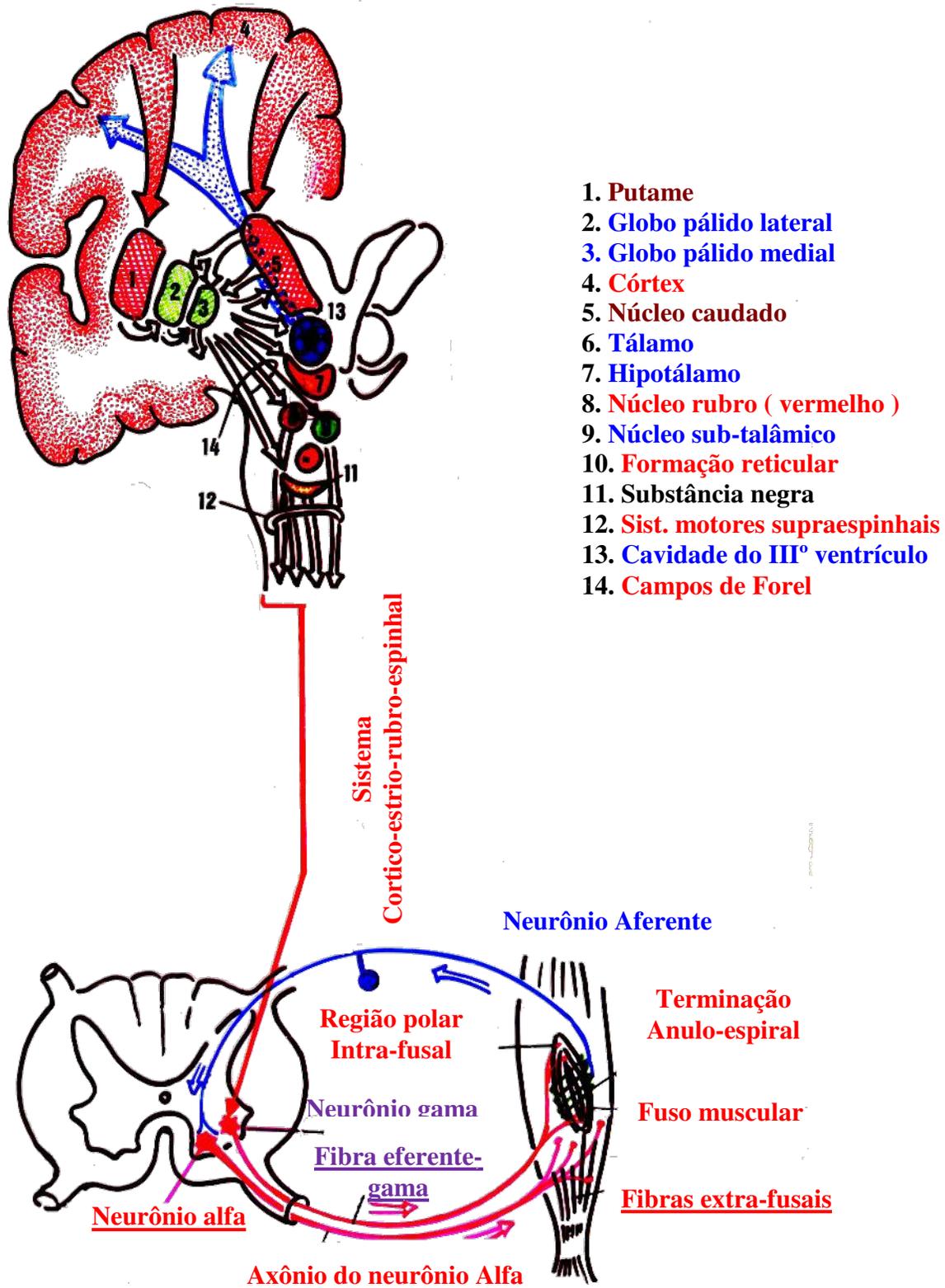


FIG.17

do tronco encefálico, de onde saem fibras norepinefrínicas, em direção: ao córtex cerebral, tálamo, hipotálamo, complexo amigdalino e formação hipocampal. Através de outras fibras, encaminha fibras para o: cerebelo, para o tronco encefálico e para a medula espinhal (fig.: 27). Portanto, no sistema nervoso central, a norepinefrina é, além de um neurotransmissor, um neuromodulador extratalâmico da atividade cortical (fig.: 27).

A “Dopamina,” também, pertence ao grupo das catecolaminas e aparece em significativa quantidade, no sistema nervoso central, no nível dos núcleos da base e em alta concentração, na parte compacta da substância negra, cujas fibras se dirigem aos núcleos: putame e caudado, bem como no núcleo retro-rúbrico e área tegmentar mesencefálica (figs.: 24, 25 e 26). A dopamina, como neurotransmissor principal, é da maior importância, na parte compacta da substância negra e no núcleo retro-rúbrico. Entretanto, no nível do córtex cerebral, desempenha funções de importante neuromodulador extra-talâmico da atividade cortical. (fig.: 24).

A destruição de neurônios dopaminérgicos, por eventuais processos, envolvendo a parte compacta da substância negra do mesencéfalo, com vital prejuízo das fibras Nigro-estriatais dopaminérgicas, dirigidas ao putame, leva ao aparecimento da “Doença idiopática de Parkinson” (figs.: 24, 25 e 26).

A “Epinefrina,” outro neurotransmissor do grupo das catecolaminas, é o principal hormônio da medular da glândula suprarrenal, sendo, também, encontrada em neurônios do tronco encefálico, com destino ao hipotálamo (fig.: 27).

A “Acetilcolina” constitui o único neurotransmissor do primeiro grupo. Trata-se do principal neurotransmissor: nas junções neuromusculares, nos gânglios periféricos do sistema nervoso autonômico, nos órgãos efetores autonômicos e no sistema nervoso central. Essas últimas são projeções colinérgicas, dirigidas ao neocórtex e ao alocórtex, inclusive, dirigidas ao córtex associativo límbico, ao complexo amigdalóide e ao hipocampo, estando suas origens, relacionadas aos núcleos: medial, septal, de Broca e núcleo basal de Meynert (fig.: 23). Outros núcleos, também, fornecedores de fibras colinérgicas e dirigidas às formações límbicas, são encontrados, também, no tronco encefálico.

A perda progressiva dessas conexões de fibras colinérgicas, é responsável pelo estabelecimento, progressivo, da “doença de Alzheimer”. Assim, o aparecimento dessa doença demencial, esta associado à destruição progressiva de regiões, contendo esse neurotransmissor, no sistema nervoso central (fig.: 23). A liberação da acetilcolina, na fenda sináptica neuronal, se estabelece, pela aproximação das vesículas contendo o neurotransmissor (no caso a acetilcolina), da membrana pré-sináptica, na qual, após sua fusão, se abre, sendo o neurotransmissor, lançado na fenda sináptica (fig.: 22). Em tal situação, o efeito da acetilcolina cessa, pela ação, na fenda sináptica, da enzima acetilcolinesterase (AChE), localizada na membrana pós-sináptica (fig.: 22).

A “Serotonina,” único neurotransmissor do terceiro grupo (indolaminas), no nível do sistema nervoso central, apresenta sua maior concentração nos núcleos da formação reticular do tronco encefálico (núcleos da rafe mediana). Desses núcleos originam-se os neurônios serotoninérgicos, que se projetam, para quase todo o, sistema nervoso central (fig.: 28).

Desses núcleos, partem neurônios serotoninérgicos ascendentes e descendentes. Aqueles com orientação ascendente, distribuem-se difusamente, em todo o córtex cerebral, envolvendo, no Sistema Nervoso Central, diversos conjuntos nucleares:

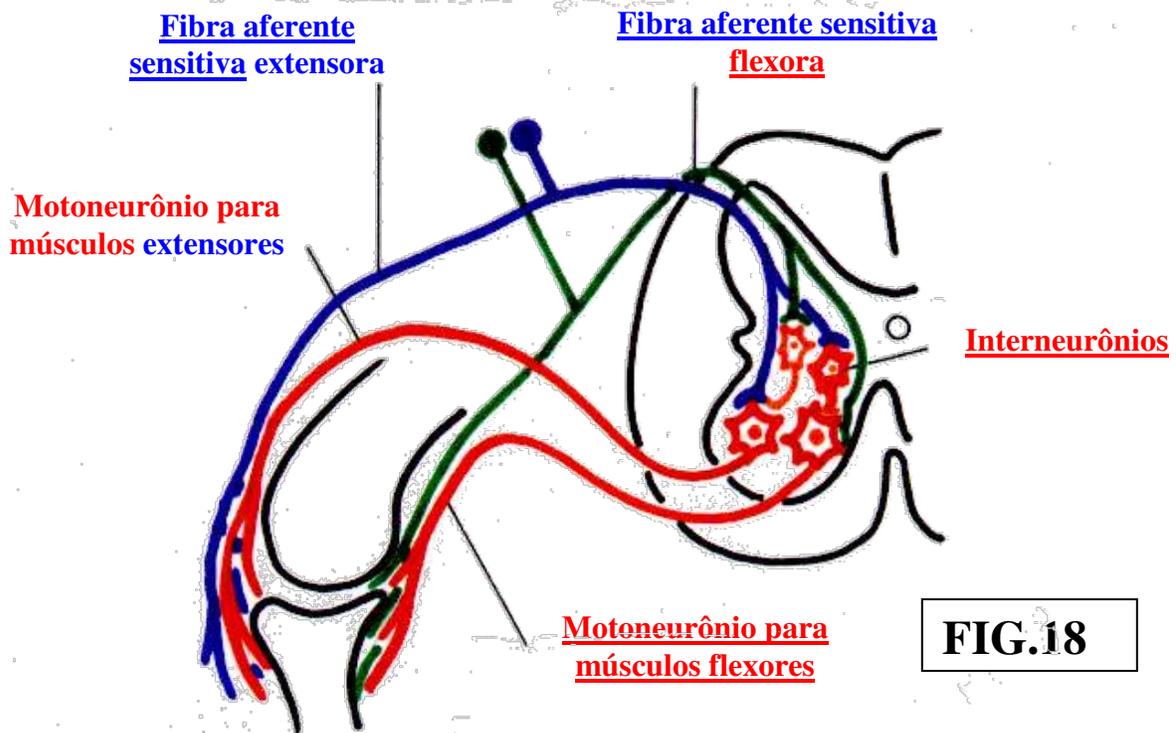


FIG.18

Desenho esquemático do Reflexo patelar.

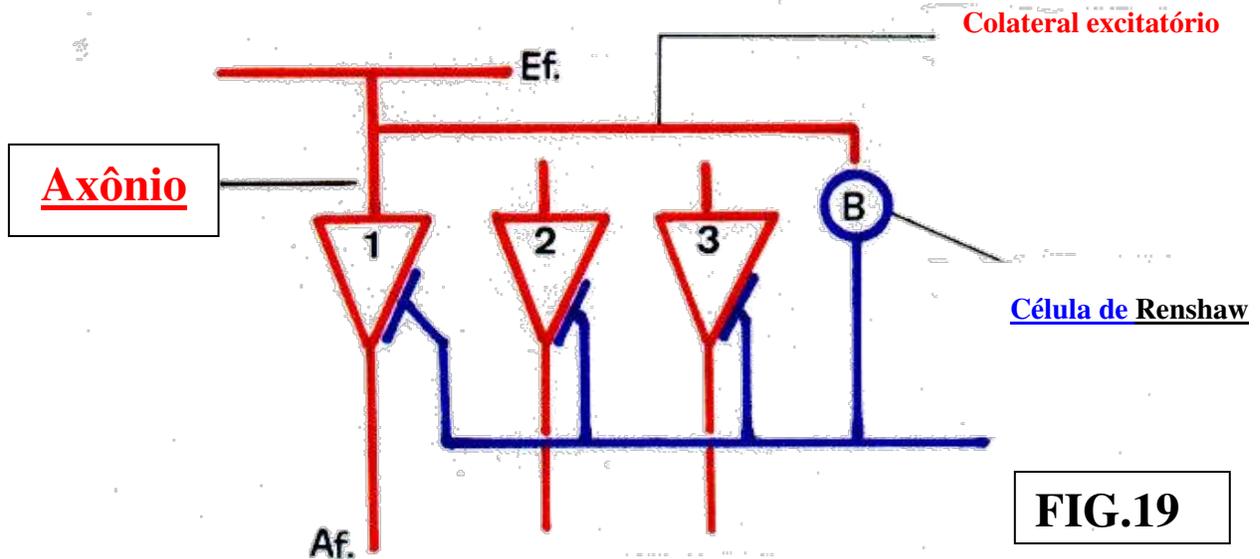


FIG.19

Desenho esquemático mostrando as Células do Hipocampo e o Mecanismo de Ações Inibitórias das Células de Renshaw

tálamo, hipotálamo, núcleos da base, para a região olfativa, complexo amigdalino e formação hipocampal. As fibras serotoninérgicas, com direção descendente, dirigem-se: ao cerebelo, ao tronco encefálico e à medula espinhal (fig.: 28).

A “Histamina,” constitui o neurotransmissor do quarto grupo e se apresenta, em significativas concentrações, nos núcleos hipotalâmicos ventro-posteriores. Dessa região hipotalâmica as fibras ou projeções histaminérgicas, se dirigem, difusamente, a todo o córtex cerebral e, inclusive, algumas projeções, se dirigem ao cerebelo (fig.: 29).

O “ácido gama aminobutírico (GABA),” pertence ao grupo dos aminoácidos inibitórios e, como a glicina, é encontrado nos núcleos hipotalâmicos caudais. As fibras gabaérgicas, distribuem-se em direção ascendente, de forma difusa, em todo o córtex cerebral. Participam, também, do grupo dos neuromoduladores extratálâmicos da atividade cortical (fig.: 29).

ACÇÃO DOS NEUROTRANSMISSORES

O “potencial de ação” (ou impulso nervoso), ao chegar nos terminais neurais pré-sinápticos, determina a liberação de neurotransmissor (es) localizado (s) nas vesículas sinápticas. (figs.: 10, 10.1, 10.2, 21 e 22).

Nesse processo, as vesículas sinápticas contendo o (s) neurotransmissor (es) aproximam-se da membrana pré-sináptica, na qual, por influência dos íons Ca⁺⁺ fundem-se com a membrana pré-sináptica, rompem-se e lançam seu conteúdo (neurotransmissor) na fenda sináptica (figs.: 10, 21 e 22).

No interior dessa fenda sináptica e por ação desse (s) neurotransmissor (es) estabelece-se ou uma redução ou uma elevação do “potencial de repouso” da membrana pós-sináptica, por um certo período de tempo.

Posteriormente, da-se a fixação desse (s) neurotransmissor (es) pelas moléculas protéicas receptoras da membrana pós-sináptica, submetendo-se essas proteínas à imediatas e rápidas modificações conformacionais, que serão responsáveis, como já foi ventilado páginas atrás, pela abertura de canais iônicos, gerando um potencial sináptico excitatório (PPSE) ou um potencial pós-sináptico inibitório (PPSI). (fig.: 10).

Em geral as excitações rápidas, relacionam-se à acetilcolina ou L-glutamato, enquanto, as inibições, se relacionam à presença do neurotransmissor GABA (ácido gama aminobutírico).

Em outros casos, também, já referidos, as proteínas receptoras, ligam-se à substância neurotransmissora e ativam um “sistema de segundo mensageiro.” Nesse processo, é utilizada uma substância transdutora molecular (proteína-G).

Na dependência do resultado somatório das respostas pós-sinápticas, nas diversas sinapses, os efeitos serão: excitatórios ou inibitórios.

Caso o efeito final seja de “despolarização”, o neurônio será excitado, com geração de um potencial de ação, no segmento inicial do axônio, dirigindo-se o impulso nervoso, ao longo de todo o axônio. Todavia, no caso de “Hiperpolarização,” o neurônio será inibitório, sem geração de qualquer potencial de ação ou impulso nervoso.

Sistema Cordão Dorsal - Lemnisco Medial

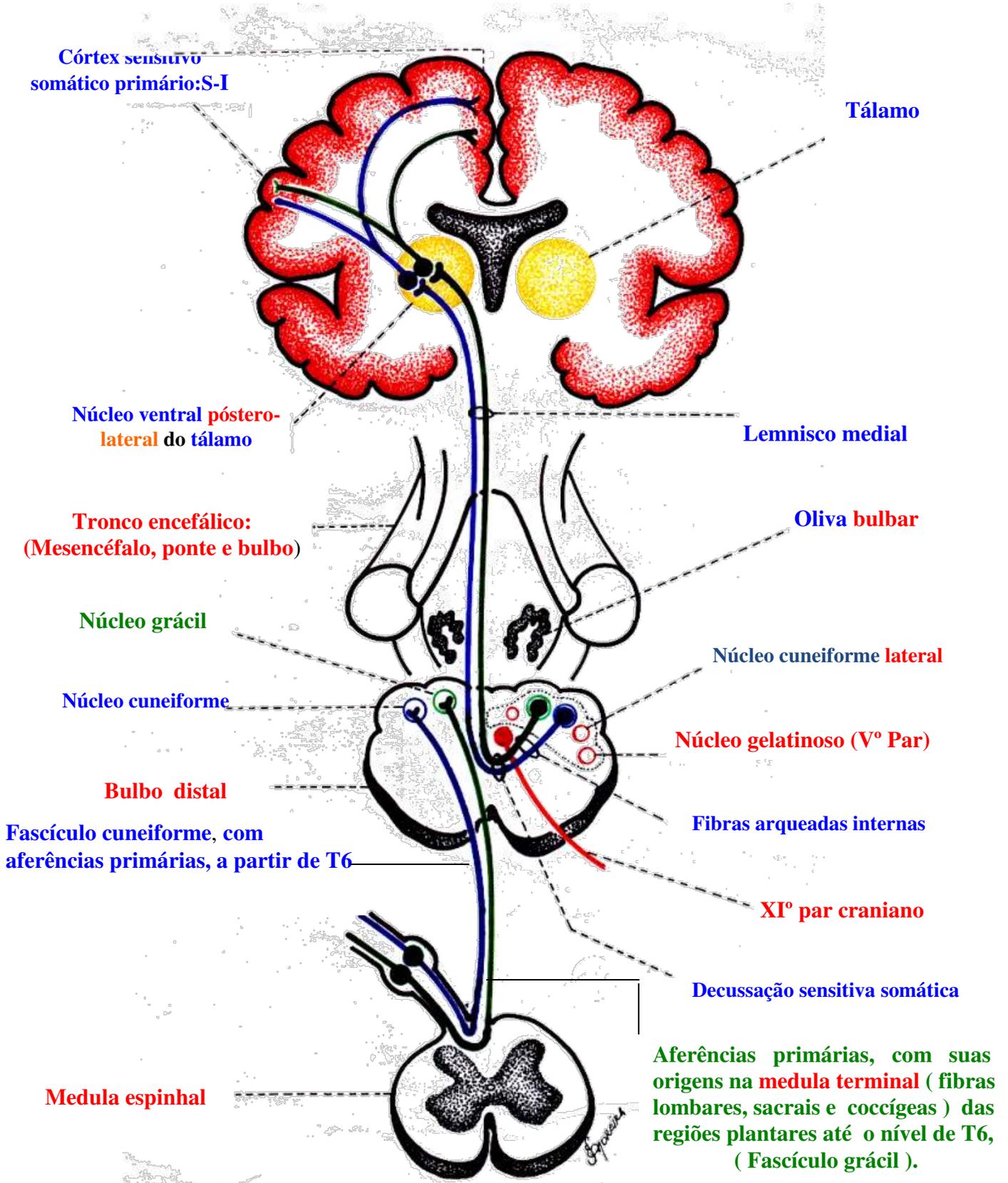


FIG.20

NEUROMODULADORES NAS SINAPSES QUÍMICAS

Em diversas sinapses, indiferentes à presença dos neurotransmissores principais, encontramos outras modalidades de substâncias, introduzidas nas fendas sinápticas, pela própria membrana pré-sináptica. Essas substâncias, são capazes de exercer “ação moduladora” ou “modificadora da atividade do “neurônio pós-sináptico” e, por esse motivo, tais substâncias, são conhecidas, por “neuromoduladores do neurotransmissor principal”.

Os “neuromoduladores” podem, portanto, ser encontrados, juntamente com o “neurotransmissor principal,” em uma sinapse, porém, em geral localizam-se, em vesículas próprias pré-sinápticas e separadas do neurotransmissor principal. Sua ação (neuromoduladora) é exercida, através de seu efeito, “reforçando, abreviando ou prolongando,” o tempo de ação do neurotransmissor principal, sobre a membrana pós-sináptica.

No caso dos “neuromoduladores” agirem, através de, “um segundo mensageiro”, determinam alterações das respostas ao receptor, em relação a dado “neurotransmissor.”

OS NEURÔNIOS E SUA IMPORTÂNCIA, PRINCIPALMENTE DAQUELES ENVOLVIDOS COM A PALAVRA ARTICULADA (OU FALADA), EXTREMAMENTE SIGNIFICATIVOS, NA TERAPIA, ATRAVÉS DA FALA.

Como foi mencionado, através do texto, o “cérebro” funciona, através de, sinais elétricos (potenciais de ação), que circulam em suas diversas e inúmeras circuitárias específicas, conduzindo mensagens e, assim, estabelecendo a circulação neural e interneural, com neurônios localizados à grandes distâncias e, inclusive, em localizações anatômicas profundas, objetivando facilitar a percepção de diversos estímulos, sejam eles, relacionados à “palavra falada ou articulada”, “lida ou escrita.”

São circuitárias neuronais, que estabelecem conexões (ou sinapses), entre os diversos níveis (superficiais e profundos), envolvendo, por exemplo: o “sistema límbico, o complexo amigdalóide , a formação hipocampal e outras estruturas anatômicas, relacionadas às nossas lembranças ou memórias ou neurônios cognitivos, auditivos, falados, lidos e emocionais, recentes ou de tempos passados...”

Às vezes, em certas ocasiões, ao ouvirmos, determinadas palavras, re-invocamos lembranças ou memórias, até, já, praticamente, inconscientes, envolvidas com “traumas, desejos, diversos tipos de impulsos e pensamentos conscientes e os respectivos comportamentos, envolvidos, com “tais palavras ouvidas”, com extraordinária facilidade.

Baseado nestas considerações, FREUD, criou o “método introspectivo da terapia”, através da fala ou da palavra articulada.

Este método, permitiu aos pacientes “acessar, profundamente,” seus respectivos cérebros, à procura de associações de informações, dos pensamentos espontâneos, ou recordações mentais (lembranças), totalmente livres, criando, desta forma, “uma abertura” (ou passagem), para que os Psicanalistas pudessem auxiliar seus pacientes, neste desejo de desalojar lembranças inconscientes, às vezes já muito envelhecidas, através dos tempos ou mesmo, atitudes, pensamentos, traumas, agressões de terceiros ou comportamentos e impulsos de tempos passados...

Com este “método de FREUD”, os Psicanalistas tiveram melhor “acesso aos “neurônios” de seus pacientes, e a partir desta data, começaram a “ouvir o cérebro de seus pacientes”. Aprenderam, portanto, a “conversar com o cérebro de seus pacientes.”

Portanto, os sinais elétricos, oriundos de quaisquer formas de estímulos sensoriais, representam a “linguagem da Mente humana”.

Nos casos destes estímulos serem representados, pela palavra articulada (ou falada), que representa o estímulo mais comum, estaremos diante do “método Introspectivo da terapia pela fala”.

O estudo destes sinais elétricos, capazes de estabelecer um campo de comunicação de informações neurológicas, em processos circuitários, constituindo teve a duração de, aproximadamente, 200 (duzentos) anos, distribuídos, em quatro fases, ocasião em que, os pesquisadores HODGKIN, A. e HUXLEY, A., no século XVIII, apresentaram seus trabalhos.

A primeira destas quatro fases de desenvolvimento, ocorreu, a partir do ano de 1791, com LUIGI GALVANI (biólogo italiano), quando descobriu, a presença de atividade elétrica, em animais.

Para a realização desta “primeira fase das pesquisas”, GALVANI, preparou pernas de rãs, pendurando-as, em ganchos de ferro, sustentados por um fio de cobre. A interação dos dois tipos de metais (ferro e cobre), provocou contrações das pernas das rãs, como se estivessem vivas. Baseado nestas observações, avançou um pouco mais, fazendo passar uma corrente elétrica, nas pernas das rãs utilizadas, obtendo, assim, as mesmas contrações.

Prosseguindo em suas experiências, teve a sua “confirmação experimental” de que, as “células nervosas” (os neurônios) e as “células musculares”, são capazes de “gerar um fluxo de corrente elétrica” e que, nestas condições, esta “contração muscular,” seria determinada pela “eletricidade, produzida pela célula muscular”.

Esta descoberta de GALVANI, foi da maior importância, no campo das ciências naturais e, no século seguinte, (XIX), HERMANN VON HELMHOLTZ, utilizando estes conhecimentos das pesquisas de GALVANI, constatou que, os axônios das células nervosas (os neurônios), não criam a eletricidade, como se fosse um sub-produto de sua atividade. Na verdade, a eletricidade, é um produto de

natureza elétrica, em forma de mensagem, transportada em toda a extensão do axônio (potencial de ação).

Esta eletricidade, transformada, em mensagens informativas sensoriais, é colhida, no “mundo externo,” se dirige à medula espinhal ou ao tronco encefálico, atingindo, finalmente, o cérebro. Este, responderá, transmitindo os necessários comandos do cérebro e da medula espinhal, em direção à ação dos músculos ou das glândulas.

Em 1859, HELMHOLTZ conseguiu mensurar a “velocidade de propagação de uma mensagem elétrica”, ao longo de um axônio vivo.

Constatou, entretanto que, este tipo de eletricidade, conduzida através do axônio, é totalmente diferente, da eletricidade, conduzida por um fio de cobre, ou seja, constatou que: a velocidade de condução da eletricidade, em um sinal elétrico, se encontra, em torno de trezentos (300) mil quilômetros por segundo (velocidade da luz), porém, a despeito de tamanho velocidade de condução, a força do sinal elétrico, se deteriora, consideravelmente, ao longo de grandes distâncias, por ser uma, “propagação passiva”.

Se um axônio, com suas informações elétricas, fosse de “propagação passiva”, cujo nervo se estende-se até a extremidade dos dedos do pé, o estímulo cessaria, muito antes de alcançar o cérebro, ou seja: HELMHOLTZ descobriu que, os axônios das células nervosas (neurônios), conduzem a eletricidade, muito mais lentamente, do que os fios, porém, os sinais elétricos nos nervos se propagam, através de ondas, com velocidade, em torno de 27 metros por segundo (e não de :“trezentos mil quilômetros por segundo”) e, além disso, “à medida que o estímulo se propaga, não perde a intensidade da força de condução elétrica”.

Portanto, os nervos se servem, não do processo de “condução passiva”, preferindo “a propagação ativa”. É este tipo de condução, que assegura que, um sinal elétrico sensorial, proveniente da pele das regiões mais distais do pé, alcance nossa medula espinhal, com a mesma intensidade e a mesma força.

Estas conclusões de HELMHOLTZ, deram origem a um conjunto de questões, no campo da fisiologia, que necessitou, para sua conclusão, de um século de estudos, a partir de então.

Estes sinais elétricos, são os sinais que, viriam a receber a denominação de “potenciais de ação”. Neste ponto, surgem as seguintes questões:

1. Como seriam estes sinais de potenciais de ação ?
2. De que forma estes sinais codificam as informações ?
3. De que forma, um tecido biológico (orgânico) consegue gerar sinais elétricos ?
4. O que, especificamente, carregaria a corrente elétrica, que produz estes sinais elétricos ?

As duas primeiras questões, ou seja: (como seriam as formas destes sinais e de que forma, estes sinais codificam a informação), foram consideradas, na década do ano de 1920, na segunda fase das pesquisas, envolvendo o pensamento sobre a função sinalizadora das células nervosas (os neurônios), principalmente, com os trabalhos, publicados por ADRIAN, E. D.

Coube a este pesquisador, desenvolver, norteador por sua criatividade, os “métodos” para responder às questões acima levantadas, ou seja: como seriam estes sinais ? de que forma, estes sinais codificam o registro e amplificação dos potenciais de ação, que se propagam ao longo dos axônios neuronais sensoriais, na pele ? Como é possível compreender as primeiras falas ou murmúrios, extremamente primitivos destes neurônios ?

Com estes métodos científicos, conseguiu descobrir a maneira ou forma de ação do “potencial de ação”, em uma “célula nervosa” (neurônio), conhecendo, assim, a origem daquilo que, à época, era concebido como uma simples “sensação”.

Para confirmar e provar a existência do “potencial de ação,” nas “células nervosas” (ou neurônios), fixou um fragmento de fio metálico fino, na superfície externa do axônio de um “neurônio sensorial” da pele, conectando a outra extremidade do fio, num instrumento de impressão, de tal forma que, pudesse observar, como seria a “forma e o padrão”, produzidos pelo “potencial de ação”.

Como se não bastasse, ligou tudo isto, a um “alto-falante”, com o objetivo de: “ouvir” o “potencial de ação”.

Toda vez que, a pele recebia um estímulo, através do toque do pesquisador, eram gerados, “um ou mais potenciais de ação”, produzindo, simultaneamente, através do “alto-falante”, sons, semelhantes a um “bang, bang, bang,) e, simultaneamente, era impresso, um impulso elétrico, no instrumento de impressão.

Com isto, constatou que, o “potencial de ação”, nos neurônios sensoriais, estimulados pelos toques cutâneos do pesquisador, tinham a duração de um milésimo de segundo, com uma onda ou curva, formada por dois componentes, ou seja: um componente, rápido e ascendente da curva que, pouco depois, ao atingir o pico da curva, era substituído, por um outro componente, agora, descendente, também, rápido, terminando, no nível do ponto de partida, da curva total.

ADRIAN, estudando a morfologia das curvas traçadas, entre os dois componentes (ascendente e descendente), concluiu que, o registro das células nervosas (neurônios) individuais, comprovaram que, os “potenciais de ação,” são do tipo de reação do “tudo-ou-nada”.

O fato de termos: o instrumento de impressão que, praticamente, revela a “fala dos neurônios”, e os “potenciais de ação,” gerados por células nervosas e serem iguais, têm, praticamente, o mesmo formato e a mesma amplitude, independente da força, da direção ou da localização dos estímulos, que os provocam.

Portanto, o “potencial de ação”, desde que seja atingido o nível, para “gerar o sinal”, será sempre idêntico, em todos os casos. Será sempre: um sinal constante e invariável.

Assim, a “corrente elétrica”, produzida pelo “potencial de ação”, é suficiente para estimular as regiões subjascentes do axônio, de tal forma que, o “potencial de ação,” será sempre propagada, sem variações, ao longo de toda a extensão do axônio, numa velocidade de até 30 metros por segundo, como já fora preconizado, por HELMHOLTZ, muito antes destas conclusões.

Esta conclusão do “tudo-ou-nada” do “potencial de ação”, deu origem à diversas interrogações, das quais, sobressaem-se:

De que maneira, um neurônio sensorial, informaria a intensidade de um estímulo, se: este estímulo se relaciona a um “simples e leve toque cutâneo” ou a um “toque profundo”, ou então, se for um estímulo de natureza luminosa intensa ou de

reduzida intensidade luminosa ?. De que forma, o “potencial de ação” sinalizaria a duração do estímulo, ou seja, em termos gerais, de que forma, os neurônios diferenciam, um tipo de informação sensorial, de outro ? Como o neurônio seria capaz de distinguir: o que seria uma informação sensorial, de um simples toque cutâneo ? Como se descrever, uma sensação sensorial algica ? O que seria, uma informação luminosa, em suas diversas intensidades e cores ? O que seria uma informação sensorial odorífera ? Como seria a informação voltada para a percepção da ação motora ? Como nos seria possível identificar, com certeza, esta estrutura humana, em seu mundo perceptivo extrínseco e intrínseco ?

ADRIAN iniciou os seus trabalhos de “respostas”, às interrogações levantadas acima, valendo-se de suas observações e, inicialmente, relacionadas à “intensidade de um estímulo”.

Após inúmeros trabalhos, constatou que, “a intensidade, em um estímulo”, resulta da frequência, com que, os “potenciais de ação” são “emitidos”, ou seja, a intensidade de um estímulo, encontra-se na, dependência da “frequência de emissões” dos respectivos “potenciais de ação”.

Assim, um leve estímulo cutâneo sensorial (como por exemplo, um leve toque de dedos, na pele), determina uma frequência, de apenas “dois potenciais de ação,” por segundo.

Entretanto, para estímulos de maior intensidade, como por exemplo: um “beliscão” (que é uma compressão), um forte aperto de mãos ou uma pancada, no nível do tornozelo, teremos a deflagração de uma frequência de “cem (100) potenciais de ação” por segundo.

Assim, a duração de uma “sensação”, em suas “inúmeras variáveis”, está na dependência do tempo de exposição, durante o qual, os “potenciais de ação,” são gerados.

Posteriormente, ADRIAN passou a estudar: “como a informação é transmitida ?”. Tendo comprovado, em estudos anteriores que, os “neurônios” utilizam códigos elétricos diferentes, para comunicar ao cérebro, que estão transportando informações, sobre estímulos diferentes (como por exemplo: a dor, a luz, a temperatura, a compressão, o tato, o calor, o son, a audição, a visão, etc...etc...ADRIAN descobriu que, não haviam diferenças, entre os “potenciais de ação”, produzidos pelos neurônios, nos diferentes órgãos sensoriais.

Desta forma, constatou que, a natureza e a qualidade de uma sensação, (seja ela: visual, auditiva, térmica, tátil, algica, etc...etc..., é independente de diferenças nos potenciais de ação. Então, neste caso, interrogou-se: Quem seria responsável, pelas diferenças, nas informações conduzidas pelos neurônios ?

Em resposta, o pesquisador, fundamentado, em suas pesquisas, respondeu: “È a ANATOMIA”. Isto porque constatou que, a natureza da informação conduzida (transmitida), “depende do tipo anatômico das fibras nervosas, que são ativadas” e dos “sistemas anatômicos cerebrais específicos, aos quais, estas fibras anatômicas nervosas, estão conectadas”.

Portanto, “cada classe de sensação,” é transmitida ao longo de “circuitárias anatômicas neurais específicas” e o “tipo particular de informação retransmitida por um neurônio”, depende do “CAMINHO (CIRCUITÁRIA) ANATÔMICO NEURAL ESPECÍFICO)”, do qual, (o ou os neurônios), que conduzem os estímulos, fazem parte”.

Desta forma, num caminho sensorial neural, a informação é transmitida, desde o primeiro neurônio (que é um receptor periférico), que responde, a um estímulo ambiental, como por exemplo: o toque suave na pele, o estímulo algico, térmico ou tátil, até os neurônios específicos e especializados, localizados, seja na medula espinhal, no tronco encefálico ou no cérebro.

Assim, a informação visual, por exemplo, difere da informação auditiva, porque, estas informações (visual e auditiva), ativam circuitárias anatômicas específicas e totalmente, diferentes, entre si.

Finalmente, ADRIAN, em suas pesquisas, descobriu, também, que, os “sinais dos neurônios corticais motores, encaminhados em direção aos músculos” são, consideravelmente, “idênticos” aos “sinais dos neurônios sensoriais da pele, re-encaminhados, em direção ao cérebro”.

Neste mecanismo morfo-funcional, o pesquisador concluiu que, as fibras motoras transmitem descargas, que são uma contra-parte (ou resposta neural motora), quase da mesma intensidade, daquelas transmitidas pelas fibras sensoriais.

Os impulsos obedecem aos princípios do tudo-ou-nada, ou seja, uma rápida sucessão de emissões de potenciais de ação, através de um caminho, anatômico neural particular, é capaz de produzir um movimento em nossos mãos, em lugar de produzir a percepção de lâmpadas coloridas. Isto porque, aquele caminho anatômico, é conectado aos músculos de nossos dedos, e não às nossas retinas.

Com estes estudos ADRIAN e SHERRINGTON receberam o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, em 1932. Com isto, ficou comprovado que, a responsável, pelas diferenças, nas informações conduzidas pelos neurônios, é a “ANATOMIA.”

O terceiro questionamento ou fase, relacionada à sinalização e duração do estímulo, envolvendo o potencial de ação, se inicia com a hipótese da “membrana celular,” proposta por BERNSTEIN, que, em suas pesquisas, procurava responder às seguintes questões:

1. Quais são os mecanismos, que dão origem aos impulsos do “tudo-ou-nada”?
2. Como é transportada ou conduzida a corrente elétrica, necessária ao potencial de ação?

A membrana celular, também, envolve o axônio e esta membrana apresenta, mesmo na ausência, de qualquer atividade neuronal, um “potencial constante”, que é “uma diferença de voltagem, dentro e fora da referida membrana celular”. Esta diferença de voltagem, é conhecida pela denominação de: “Potencial de repouso da membrana celular”.

Assim, o flúido extra-celular, em razão de sua alta concentração, em íons de sódio Na (+), está em equilíbrio, com a sua concentração, também alta, de íons de cloreto, com cargas negativas.

Por outro lado, no citoplasma celular, portanto, intra-celular, encontramos alta concentração de proteínas, com cargas negativas, as quais, se equilibram, com os íons potássio (K+), ou seja: cargas positivas. (figs.: 07 e 08).

Assim, as “cargas positivas e negativas dos íons”, de cada lado da membrana celular (extra e intra-celular), se encontram, em equilíbrio, porém, envolvendo íons diferentes.

Portanto, para que a carga elétrica possa fluir, através da membrana do neurônio, esta membrana, deve ser permeável a alguns íons, no fluido extra-celular ou no citoplasma intra-celular.

Entretanto, imediatamente, surge uma nova pergunta: Quais seriam estes íons ? BERNSTEIN, em seus estudos, concluiu que, no estado de repouso, a membrana celular apresenta uma barreira a todos os íons, com exceção aos íons potássio (K+). Para isso, a membrana celular do neurônio, apresenta aberturas especiais, conhecidas pela denominação de “canais iônicos”, que permitem aos íons potássio (K+) (e apenas a eles), fluir ao longo de um gradiente do interior das células, onde os íons potássio, encontram-se presentes, em altas concentrações, em direção à região exterior da célula, onde os íons potássio (K+) estão, também, presentes, porém, em baixa concentração.

Como o potássio (K+) (fig.: 07), é um íon, com carga elétrica positiva, seu movimento para o exterior da célula, deixa a superfície interna da membrana neuronal, com um pequeno excesso de cargas negativas, resultantes das proteínas, no interior da célula neuronal.

Por este motivo, no exato momento, em que, o potássio (K+) se desloca, para fora da célula, é atraído de volta, para o interior da célula, através da carga negativa efetiva, que está deixando, atrás de si (cargas negativas das proteínas) (figs.: 7 e 8).

Desta forma, a superfície externa da membrana celular, alinha-se com as cargas positivas dos íons de potássio (K+), que se difundiram, para fora da célula, enquanto, o lado interno da membrana celular, alinha-se com as cargas negativas das proteínas, que tentam atrair os íons de potássio (K+), de volta para o interior da célula. (fig.: 08).

Este equilíbrio de íons, mantêm o potencial de repouso da membrana celular, em torno de - 70 milivolts.

Com esta estruturação ao longo da membrana neuronal, o neurônio consegue manter seu potencial de repouso da membrana celular. Com esta nova situação estrutural do neurônio, BERNSTEIN formulou a seguinte questão: “O que acontece, quando um neurônio é estimulado o suficiente, para gerar um potencial de ação ?

Utilizando um estimulador à bateria, BERNSTEIN aplicou uma corrente elétrica, no axônio de um neurônio, para gerar um potencial de ação. Desta experiência, conclui que, a permeabilidade seletiva da membrana celular cessa de operar, por um breve intervalo de tempo, durante o referido potencial de ação, permitindo, assim, que neste breve intervalo de tempo, todos os íons entrem e saiam, livremente, através da membrana celular, reduzindo, assim, o potencial de repouso da membrana celular, a zero.

De acordo com este raciocínio, ao fazer com que, o potencial de repouso da membrana celular passe de - 70 milivolts para 0 (Zero) milivolts, seria gerado um potencial de ação, de 70 milivolts de amplitude.

BERNSTEIN, em suas conclusões, mostrou que, as leis da química e da física podem explicar, até mesmo, diversos aspectos sobre a forma como a mente funciona.

ou seja : A sinalização do sistema nervoso e, portanto, como funciona o controle do comportamento, excluindo qualquer interferência, por quaisquer forças vitais.

A quarta fase (ou questionamento) pergunta: O que, especificamente, carregaria (ou conduziria) a corrente elétrica, que produz estes sinais elétricos ? Esta fase foi dominada, também, pela hipótese iônica.

Na explicação desta quarta fase : “como, especificamente, seria conduzida esta corrente elétrica” ? As explicações foram dominadas pela hipótese iônica.

Nesta explicação, HODGKIN comprovou que, na condução nervosa, a corrente elétrica, gerada, por um potencial de ação, é grande o suficiente, para atravessar um segmento anestesiado do axônio, além de fazer com que, a porção não anestesiada do axônio, mais à frente, gere, também, um potencial de ação.

Esta descoberta de HODGKIN foi o suficiente, para se compreender, de que forma, os potenciais de ação, desde que iniciados, conseguem se propagar, inalterados e com a mesma força. Segundo HODGKIN , isto ocorreu porque, a corrente gerada pelo potencial de ação, é significativamente maior do que a corrente, necessária para excitar uma região vizinha.

A propósito, em 1939, o Neuroanatomista YOUNG, J.Z, havia descoberto que, o axônio gigante da lula, considerado, um dos moluscos mais rápidos dos mares, apresenta um axônio gigante, com, aproximadamente, um milímetro de diâmetro, portanto, mil vezes mais espesso, que a maioria dos axônios dos neurônios de nosso corpo. O axônio gigante da lula, se transformou, na grande oportunidade aguardada e procurada, pelos cientistas, para estudar o potencial de ação, no interior e no exterior da célula neuronal, descobrindo, desta forma, como o “potencial de ação é gerado”.

Com a presença deste enorme axônio, os pesquisadores poderiam introduzir um eletrodo, no interior da célula e outro eletrodo, no exterior, podendo, assim, saber, de que forma o potencial de ação é gerado?

Com isto, HODGKIN e HUXLEY confirmaram os resultados de BERNSTEIN, com o potencial de repouso da membrana celular, em torno de - 70 milivolts, dependendo da passagem de íons de potássio, através dos canais iônicos.

Entretanto, ao estimularem o referido axônio do neurônio gigante da lula, com uma descarga elétrica, para produzir “um potencial de ação”, como BERSTEIN havia feito, constataram surpresos que, a amplitude do potencial de ação foi de 110 milivolts, e não de 70 milivolts, conforme BERSTEIN previra. Portanto, o potencial de ação, havia aumentado o potencial elétrico da membrana celular de - 70 milivolts em repouso, para mais 40 milivolts na região do pico da curva, já comentada.

Com isto, constataram que, a membrana celular, continua a atuar seletivamente, durante o potencial de ação, permitindo que, alguns íons (mas, não outros), consigam atravessá-la.

Portanto, os “potenciais de ação,” são os “sinais-chave”, para a transmissão de informações sobre : as sensações, os pensamentos, as emoções, as lembranças, etc...etc ..de uma região do cérebro para outra. Esta descoberta, foi fundamental, para os avancos dos estudos da Neurociência.

Durante algum tempo, por volta de 1.945, as pesquisas sobre o “potencial de ação” e sua causa geradora, foram interrompidas, em virtude do início da segunda guerra mundial. Mesmo assim, HODGKIN descobriu que, a fase ascendente da referida curva do potencial de ação, até o seu pico, depende da quantidade de sódio (

Na⁺) presente no flúido extra-celular. Por outro lado, a fase descendente desta mesma curva do potencial de ação, esta na dependência da concentração de potássio (K⁺).

Esta diferença, entre estas fases (ascendente e descendente) da curva do potencial de ação, envolvendo, respectivamente, as concentrações de sódio (Na⁺) (no flúido extra-celular) e de potássio (K⁺) no flúido intra-celular, levou HODGKIN à conclusão que: alguns canais iônicos das células são, seletivamente, permeáveis ao sódio (Na⁺), ficando abertos, apenas durante a fase ascendente da curva do potencial de ação, enquanto, outros canais iônicos permanecem abertos, apenas durante a “fase descendente, da curva” do potencial de ação.

Ao testarem estas afirmativas, HODGKIN, HUXLEY e KATZ, utilizaram o axônio gigante da lula e, usando técnicas recentes, para calcular as correntes iônicas, que atravessam a membrana celular, confirmaram as conclusões de BERNSTEIN, que preconizava ser o “Potencial de Repouso”, uma situação criada pela distribuição desigual dos íons de potássio, de cada um, dos lados, da membrana celular e, além disso, estimulada, os íons de sódio (Na⁺) se movem para o interior da célula (neurônio), durante o tempo de um milésimo de segundo, modificando a voltagem interna de -70 milivolts para 40 milivolts, produzindo, assim, a elevação do potencial de ação (Fig.: 07).

O aumento do influxo de sódio (Na⁺) é seguido, quase imediatamente, por um aumento expressivo de saída de potássio (K⁺), que produz o declínio do potencial de ação e faz com que, a voltagem, no interior da célula, retorne ao seu valor inicial.

Entretanto, a despeito de todo este progresso, científico, ficou pendente uma questão, ou seja: De que forma a membrana celular regula a mudança da permeabilidade dos íons de sódio (Na⁺) e dos íons de potássio (K⁺) ?

Como resposta, HODGKIN, HUXLEY e KATZ, propuseram a existência de determinados tipos de “Canais Iônicos”, que ainda não haviam sido imaginados, à época, ou seja: Canais com comportas, que se abrem ou que se fecham, explicando que, à medida que um potencial de ação se propaga ao longo de um axônio, as comportas de sódio e a seguir, de potássio se abrem e se fecham, em rápida sucessão.

Em virtude da grande rapidez de abertura e de fechamento das comportas, a abertura deve ser regulada, pela diferença de voltagem, entre os dois lados da membrana celular. Por este motivo, os referidos pesquisadores denominaram estes canais de sódio e de potássio, como “Canais dependentes de voltagem” e, aos canais de potássio, descobertos por BERNSTEIN e responsáveis pelo potencial de repouso da membrana, denominaram “canais de potássio, sem comportas”, os quais, não sofrem a interferência da voltagem de ambos os lados da membrana celular.

Assim, cada potencial de ação, deixa a célula com uma quantidade maior de sódio, em seu interior e uma quantidade maior de potássio, em seu exterior, do que seria o ideal.

Entretanto, HODGKIN descobriu que, este desequilíbrio, pode ser corrigido por uma proteína, que transporte os íons sódio (Na⁺), excedentes para o exterior da célula e os íons potássio excedentes, de volta para o interior da célula, restabelecendo-se, ao final, os gradientes de concentrações orgânicas de sódio e de potássio.

Assim, uma vez que, um potencial de ação, tenha sido gerado, em uma região do axônio, a corrente produzida por ele, estimula a região vizinha, objetivando desencadear um “potencial de ação”.

O resultado de desencadeamento de potenciais de ação, em cadeia, permite que, o potencial de ação seja propagado, ao longo de toda a extensão do axônio, começando, na região em que foi iniciado, até alcançar os terminais próximos de outro neurônio (ou célula muscular).

Esta seria, a forma, através da qual, um sinal neural, para qualquer experiência, (como por exemplo: sinal visual, auditivo, tátil, térmico, ou mesmo um movimento, recordação, lembrança, emoção), seria enviado, da extremidade de um neurônio à outra extremidade.

Este trabalho de HODGKIN E HUXLEY, também, conhecido pela denominação de “Hipótese Iônica do Potencial de Ação,” lhes assegurou a entrega do Prêmio Nobel de Fisiologia, em 1963.

Esta teoria, inclusive, com o advento da Neurociência, agora, associada à Biologia Molecular, revelou ao mundo científico que, os canais de sódio e potássio voltagem-dependentes são, em realidade, verdadeiras “proteínas”, encontradas em toda a membrana celular e que apresentam “flúidos e poros dos íons” e, através destes flúidos e poros, os íons conseguem atravessar a membrana celular.

Além do mais, os canais iônicos estão presentes em todas as células do corpo, utilizando os mesmos mecanismos explicitados na teoria de BERNSTEIN, para gerar o “potencial de repouso das membranas”.

Esta hipótese iônica, preparou o terreno, para a exploração dos mecanismos de sinalização neural, no nível molecular.

Todos estes estudos revolucionários, de HODGKIN E HUXLEY, envolvendo a hipótese iônica, sobre as proteínas das membranas e sobre os canais iônicos, inclusive das proteínas dos canais iônicos (um canal iônico de potássio sem comporta e um canal de potássio voltagem-dependente, foram confirmados em 2003, portanto, 55 anos após por RODERICK, M.K., tendo este recebido o Prêmio Nobel de Química, nesta data.

Com todos estes extraordinários trabalhos científicos, ficou, definitivamente, confirmado que, os íons, em seus movimentos, através dos canais da membrana celular, são decisivos para o funcionamento dos neurônios e, este funcionamento é insubstituível para o desempenho mental, pois, como “Mente e Cérebro “ são inseparáveis, são inseparáveis e insubstituíveis, também, para o funcionamento do cérebro.

Assim, depreende-se da leitura do texto que, as mutações nos genes, que codificam as proteínas dos canais iônicos, podem produzir doenças, o que foi comprovado, a partir de 1990, quando passou a ser possível reconhecer os defeitos moleculares, responsáveis por doenças genéticas humanas.

Estudos de canais iônicos humanos, nos quais foram encontrados defeitos, foram apontados como os causadores de doenças neurológicas. Tais patologias, atualmente, são conhecidas como “canalopatias” ou “distúrbio do funcionamento dos canais iônicos”,

Como exemplos destas canalopatias, temos a “Epilepsia Idiopática hereditária dos recém-nascidos”, que se encontra associada às mutações, em genes, responsáveis pela formação de canais de potássio.

Graças à HODGKIN e à HUXLEY, o processo dos tratamentos, para estas doenças, atualmente, são fundamentais.

COMO OCORRE A COMUNICAÇÃO ENTRE OS NEURÔNIOS

Mesmo com o surgimento de inúmeros trabalhos tão extraordinários, envolvendo a neurociência, a despeito dos grandes avanços sobre a” teoria dos Princípios do Neurônio”, além dos conhecimentos, altamente evoluídos, sobre os “potenciais de ação”, potencial de repouso da membrana, sobre os canais iônicos e o movimento dos íons, através desta membrana, mesmo frente ao significativo avanço neste campo científico, sobre o mais complexo dos sistemas anatômicos do ser humano (o Sistema Nervoso), mesmo assim, ainda neste campo, ainda havia uma dúvida gigantesca a ser respondida, ou seja: qual seria a forma, através da qual, os neurônios se comunicariam uns com os outros ? Como ocorreriam estas signalizações, entre as células neuronais ? De que natureza, seriam os sinais emitidos por um neurônio, na região pré-sináptica que, transpondo a fenda sináptica, alcança, com suas informações (o ou os neurônios receptores posteriores) ? Que tipo de sinal seria este ? Seria um sinal elétrico ? Ou seria um sinal químico ?

A teoria de que seria um “sinal elétrico,” se manteve, até o ano de 1950, quando, GRUNDFEST e Col., acreditavam, ser esta modalidade de comunicação, de natureza elétrica, resultante de influxos elétricos do “neurônio pré-sináptico”, oriundo desta corrente elétrica, a partir de um “potencial de ação” do neurônio pré-sináptico, (doador), em direção ao neurônio pós-sináptico (receptor).

Entretanto, a partir do ano de 1920 , à cada nova pesquisa que surgisse, a respeito destas interrogações, novas modificações foram aventadas, considerando serem, os “sinais,” entre células nervosas, provavelmente, de natureza química.

Tais estudos e conclusões se basearam, principalmente, em Pesquisas do Sistema nervoso Autônomo (Sistema involuntário).

Este “sistema nervoso autônomo,” é considerado como, parte do “sistema nervoso periférico.” Isto porque, suas células neurais se agrupam, constituindo os “gânglios autônomo” (periféricos) e, assim, situados fora do sistema nervoso central, sendo este sistema nervoso autônomo (ou involuntário) o sistema controlador das ações involuntárias: (sistema cárdio-vascular, sistema respiratório, sistema uro-genital, sistema digestório, sistema glandular e (sistema neuro-hipofisário).

Estes novos estudos e respectivas conclusões, guiaram os pesquisadores, para as prováveis origens químicas, das transmissões sinápticas.

Ficamos, assim, com duas teorias sobre a transmissão sináptica, ou seja:

1. Teoria química da transmissão sináptica
2. Teoria elétrica da transmissão sináptica.

A “Teoria Química” surgiu, conforme já foi mencionado, na década de 1.920, com DALE, H. e LOEWS, O.

Aquela época, estes pesquisadores, investigando o sistema nervoso autonômico (involuntário), constataram que, este sistema nervoso autonômico, através dos sinais que encaminha ao coração, quando um potencial de ação, num neurônio do sistema nervoso autonômico, atinge os terminais do axônio, provoca a liberação de uma “substância química”, na “fenda sináptica”, atualmente, conhecida pela denominação de “neurotransmissor”, o qual, atravessa a fenda sináptica, até alcançar a célula-alvo, na qual, é reconhecida e capturada pelos receptores protéicos especializados, localizados na superfície externa da membrana celular alvo do Neurônio receptor (figs.: 10.1, 10.2 e 11).

Da mesma forma, estes pesquisadores, examinaram os dois nervos (ou feixes de axônios), que controlam a “frequência cardíaca”.

O “componente vagal” desta inervação cardíaca, oriundo do núcleo motor dorsal do nervo vago (Xº nervo craniano), é de “natureza parassimpática” e que provoca a “desaceleração do coração” e o outro, dos dois feixes citados, constitui o “componente simpático”, responsável pela aceleração cardíaca.

Em experiências neurofisiológicas, com rãs, os pesquisadores constataram que, o estímulo vagal, (com origens no Xº nervo craniano), constituindo o primeiro feixe de axônios, oriundos do nervo vago, quando, estimulado, provoca o desencadeamento de potenciais de ação, que conduzem à redução (desaceleração) da frequência cardíaca das rãs estudadas.

Diante destas constatações experimentais, imediatamente, após cada uma das experiências e muito rapidamente, colhiam o líquido, em torno do coração das rãs, durante o estímulo vagal. Logo após, injetaram este líquido recolhido, em torno do coração de outra rã. A seguir observaram, com grande espanto que, a frequência cardíaca desta segunda rã, também, sofreu uma redução (desaceleração).

Neste tempo, constataram que, nenhum potencial de ação, foi provocado nesta segunda rã, objetivando desencadear o desaceleramento de seus batimentos cardíacos. Concluíram, assim, que “alguma substância liberada pelo nervo vago da primeira rã, provocou o “sinal de desaceleração da frequência cardíaca da segunda rã.

Os pesquisadores, estudando o referido líquido, colhido em torno do coração da primeira rã, durante os estímulos de seu nervo vago, constataram tratar-se de um “neurotransmissor”, conhecido pela denominação neuro-farmacológica de “acetilcolina”, a qual provoca a desaceleração cardíaca e atua como um “neurtrnsmissor”, desacelerando a frequência cardíaca, ao se ligar a um receptor especializado. O sistema nervoso autonômico, para acelerar a frequência cardíaca, se relaciona ao neurotransmissor “adrenalina”.

Estes trabalhos de LOWEL e DALE, em 1.936, os fizeram merecedores de receber o grande Prêmio Nobel de Fisiologia.

Estas pesquisas descobriram a primeira prova experimental de que, os sinais encaminhados pelas sinapses, entre os neurônios do sistema nervoso autonômico (sistema involuntário), são “sinais transportados” através de “neurotransmissores químicos específicos”.

Estes trabalhos de LOWEL serviram como orientadores dos cientistas, no sentido de que, provavelmente, no sistema nervoso, teríamos, também, os neurotransmissores, responsáveis pela comunicação, entre os neurônios doadores e os neurônios receptores, localizados, respectivamente, antes e depois das fendas sinápticas.

Entretanto, grandes figuras da ciência, à época se mantiveram céticos, quanto ao modo de comunicação dos neurônios, no Sistema Nervoso Central e, entre estes, se encontrava ECCLES, J., reafirmando que, no cérebro e na medula espinhal, a sinalização era, extremamente, rápida, para ser feita por uma substância (no caso, o neurotransmissor químico), preferindo dar crédito à teoria da transmissão elétrica no sistema nervoso central.

Na evolução destes estudos controversos, coube a DALE e FELDBERG, descobrir que, a “acetilcolina”, “neurotransmissor” do sistema nervoso autonômico e que, em sua ação sobre o coração, o “desacelera”, é também liberada pelos neurônios motores da medula espinhal, para estimular os músculos esqueléticos estriados.

Durante a segunda grande guerra, KATZ, KUFFLER e ECCLES, unidos, debateram sobre a modalidade de transmissão química e a teoria da transmissão elétrica, entre as células nervosas e os músculos.

Pouco tempo depois, KATZ, em seus estudos magistrais, demonstrou que, a acetilcolina, liberada pelo neurônio motor, é responsável por todas as fases do potencial sináptico e que a acetilcolina, difunde-se com velocidade, em direção ao outro lado da fenda sináptica, ligando-se, rapidamente, aos receptores da célula muscular (figs.: 21 e 22).

Posteriormente, KATZ demonstrou, também, que o “receptor” da acetilcolina, é uma proteína com dois componentes de grande importância, ou seja: um componente de ligação com a acetilcolina e um canal iônico.

Quando a acetilcolina é reconhecida e se liga ao “receptor”, o canal iônico (que é o segundo componente da proteína), se abre.

Com isto, foi descoberto que existem as: doenças dos “canais iônicos voltagem-dependentes” e dos “canais transmissores descendentes”.

Uma destas doenças dos “canais iônicos,” é a “miastenia grave”, doença auto-imune, que ocorre, principalmente, no sexo masculino, produzindo anticorpos, que destroem os “receptores” da acetilcolina, nas células musculares, enfraquecendo, desta forma, a ação muscular. Este enfraquecimento muscular, em alguns casos, chega ao ponto de, não permitir ao paciente, sequer, levantar as pálpebras...

No mecanismo morfo-funcional de propagação do “potencial de ação”, constata-se que, o estímulo adequado e significativo, alcança e penetra no corpo do neurônio pré-sináptico, atravessa todo o soma celular neural, atingindo o ponto de implantação do axônio. Nesta posição, se inicia a “transmissão do grande potencial de ação, em direção ao axônio, até o seu término.

No ponto inicial do axônio, começa a se estruturar a “curva do potencial ascendente inicial”, que se movimenta ao longo de toda a extensão do axônio, sem sobressaltos. Ao chegar ao término pré-sináptico do axônio, o “potencial de ação” determina a liberação do neurotransmissor, o qual, atravessa a “fenda sináptica”, até alcançar o músculo ou o neurônio pós-sináptico.

Finalmente, KATZ, com seus magníficos trabalhos de pesquisas de excitações sinápticas (excitatórias e inibitórias), concluiu que, “ as transmissões sinápticas excitatórias e inibitórias, são mediadas, quimicamente.

Entretanto, em alguns tipos de sinapses, é provável, o encontro de sinapses elétricas, porém, de forma rara, segundo PAUL FATT. Esta realidade foi encontrada, pouco depois, em pesquisas, realizadas no “sistema nervoso do camarão de água doce”.

Portanto, no cérebro, predominam as “sinapses químicas”. O terminal pré-sináptico contém diversas vesículas repletas de moléculas de neurotransmissor, aglomeradas nas proximidades da membrana do terminal pré-sináptico, na qual, estas vesículas liberarão o neurotransmissor, no espaço encontrado, entre as duas células, ou seja: a fenda sináptica (figs.: 10, 10.1, 10.2, 21 e 22).

Após atravessar esta “fenda sináptica”, o neurotransmissor se liga ao neurorreceptor dos dendritos da célula pós-sináptica.

Na fase final de sua carreira brilhante, KATZ formulou e pesquisou a seguinte proposição:

1. De que forma, o potencial de ação, em um evento elétrico, no terminal pré-sináptico, conduz à liberação de um transmissor químico ?

Neste estudo, nos deu a seguinte resposta: “Quando um potencial de ação se propaga ao longo do axônio, ao alcançar o terminal pré-sináptico, determina a abertura dos canais voltagem-dependentes, que admitem a passagem de íons de cálcio. A seguir, o fluxo dos íons cálcio, em direção ao interior dos terminais pré-sinápticos, desencadeiam uma série de fases moleculares, que levam à liberação do neurotransmissor.

Assim, na célula sinalizadora, os canais de cálcio voltagem-dependentes, abertos pelo potencial de ação, iniciam o processo de transdução, de um signal elétrico, em uma sinapse química, assim como, na célula receptora, os “canais transmissores-dependentes.” transduzem os sinais químicos, em sinais elétricos.

2. Num segundo tempo, KATZ descobriu que, neurotransmissores, como a acetilcolina, não são liberados, no término do axônio, como moléculas individuais, mais sim, em “pequenos pacotes”, separados entre si, contendo, em torno de, aproximadamente, 5.000 moléculas de cada um destes pequenos pacotes. Estes pacotes, receberam a denominação de “quanta”, dada pelo pesquisador, sendo, cada pacote, delimitado por uma membrana (figs.: 21 e 22).

A cada um destes conjuntos de organelas, delimitadas por esta membrana, KATZ chamou de “vesícula sináptica”. Assim, o terminal pré-sináptico, contém vesículas, no interior das quais, se encontram os “neurotransmissores” (figs.: 10.1, 10.2, 21 e 22).

KATZ, realizando este estudo, utilizando as sinapses (neuro-musculares) das sinapses gigantes da lula, conseguiu provar que, os íons de cálcio, quando entram no terminal pré-sináptico, determinam a fusão das vesículas junto à membrana, que recobre o terminal pré-sináptico, abrindo um “poro” na membrana”, através do qual, as “vesículas sinápticas” liberam o “neurotransmissor”, na fenda sináptica (figs.: 21 e 22).

O SISTEMA NERVOSO CENTRAL E OS MECANISMOS MORFO-FUNCIONAIS GERAIS ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DE SUAS FUNÇÕES.

Concluída, esta parte preliminar e básica do texto, sobre: os “neurônios” (unidades morfo-funcionais do sistema nervoso), as “sinapses”, o “impulso nervoso”, os “neurotransmissores” e os “neuromodulares” e tendo, também, como exigência preliminar, a necessária “compreensão e aprendizado”, sobre os “mecanismos morfo-funcionais de transmissão dos sinais neurais neste sistema nervoso”, passaremos ao estudo, destas condições levantadas, através das quais, poderemos nos inteirar do estudo do sistema nervoso central, seus diversos mecanismos morfo-funcionais e o conseqüente desenvolvimento do conhecimento de suas inúmeras funções (ou seja, aquelas já, totalmente, conhecidas e comprovadas).

TRANSMISSÃO DOS SINAIS NEURAIS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.

A membrana celular neuronal, em geral, é constituída por uma camada bilipídica (ou membrana plasmática), no interior da qual, flutuam moléculas protéicas, capazes de atravessar a camada bilipídica (plasmática), inteiramente e com significativa facilidade.

Entretanto, esta camada bilipídica, envolvendo toda a célula neuronal, não se mistura, com o líquido extracelular ou mesmo, com o líquido intracelular.

Nestas condições, esta camada bilipídica, representa uma “verdadeira barreira bilipídica,” à: livre movimentação da maior parte das moléculas de água (H₂O), bem como o movimento das moléculas hidrossolúveis, entre os compartimentos: extracelular e intracelular.

Todavia, há casos, nos quais, encontramos substâncias, que podem atravessar esta camada bilipídica (ou membrana plasmática), em ambas as direções. Nestes casos, passando, livremente, através da própria, camada bilipídica (figs.: 12, 13, 14, 15 e 16).

No caso inerente às “proteínas”, ocorrem outros mecanismos de passagem (ou de transportes). Nestes casos de transportes de proteínas, suas estruturas moleculares estabelecem, preliminarmente, a interrupção da continuidade da camada bilipídica, constituindo, assim, uma verdadeira “via alternativa,” através da referida membrana celular. Tais proteínas, são conhecidas pela denominação de “proteínas de transporte”.

Entretanto, as diversas proteínas, em relação à esta forma de “passagem,” através da camada bilipídica (ou membrana plasmática), apresentam diversos processos. Em alguns casos, formam-se estas passagens, através destas camadas bilipídicas, utilizando as “proteínas de canal”, nas quais, as proteínas estabelecem canais de travessia, em toda a espessura da camada bilipídica, formando condutos

aquosos, ao longo de toda a molécula, o que permite, com facilidade, a difusão e o livre movimento, de certos “íons ou moléculas”.

Como, ainda veremos, no decorrer deste estudo, estas são as chamadas “proteínas de canais”, que proporcionam uma difusão simples, através da camada bilipídica (fig.: 16).

Um outro tipo de proteína, que se presta à difusão, através da camada bilipídica e que ainda será estudado no capítulo, é o de “proteínas de transporte” (ou proteínas carreadoras (figs.: 14 e 15).

Nestes casos, as proteínas de transporte se fixam às substância a serem transportadas e, mediante modificações conformacionais destas proteínas, tais substâncias são conduzidas, ao longo da camada bilipídica, até alcançar a outra face da referida membrana bilipídica (figs.: 14 e 15).

Entretanto, os dois tipos de proteínas, utilizados nestes transportes (ou carreamentos), através da membrana bilipídica são, significativamente, exigentes e seletivos, em relação ao tipo de íons ou das moléculas, que poderão atravessar a “referida membrana bilipídica”.

Portanto, o transporte de íons ou de moléculas, através da camada bilipídica neuronal, pode ser realizado de forma simples (ou direta), atravessando, simplesmente, a camada bilipídica (através dos interstícios naturais da camada, fig.: 16), processo este conhecido por “processo de difusão passiva ou simples” (ou proteína de canais), constituindo, ambos o transporte passivo ou de forma ativa (figs.: 14, 15 e 16).

Assim, conceitualmente, “difusão” se refere, ao movimento molecular aleatório de substâncias (molécula por molécula), através da camada bilipídica celular, seja através dos espaços intermoleculares da referida camada (fig.: 16) ou com o auxílio de uma “proteína de transporte” (ou carreadora), figs.: 14 e 15).

Na difusão, a energia é fornecida, pelo movimento cinético normal da matéria. Entretanto, transporte ativo (fig.: 12 e 13), se refere ao movimento dos “íons” (Na+ ou K+) ou outras substâncias, através da camada bilipídica, associada à presença de uma proteína de transporte (ou carreadora), as quais, deverão exercer suas ações, contra um gradiente energético desconhecido e representado por diversos fatores, como por exemplo: variações dos índices de concentrações, entre as duas faces, da membrana bilipídica.

A velocidade de difusão, encontra-se envolvida, com diversas variáveis, tais como: quantidade de substância em disponibilidade, para a referida travessia, gradientes energéticos, relacionados ao movimento cinético, quantidade de orifícios da membrana bilipídica, através dos quais, dar-se-á a penetração dos íons ou moléculas, a serem conduzidos, na referida travessia, da membrana bilipídica celular.

No caso de um processo de “difusão facilitada” (fig.: 15), como ainda veremos, surge a existência de interações, entre as “moléculas” ou “íons” a serem transportados e uma proteína carreadora (ou de transporte), necessária para o auxílio do processo de passagem ou travessia da referida substância ou íon, através da membrana bilipídica, utilizando, para isso, prováveis combinações químicas envolvidas nas uniões de tais substâncias (ou íons) e as referidas proteínas carreadoras, através da referida membrana.

Portanto, a difusão simples, pode ser constatada, através da membrana bilipídica, seja através dos interstícios da própria camada bilipídica ou através dos

canais de proteínas, presentes em alguns processos de transportes a serem revisados (figs.: 16).

No processo de difusão simples (fig.: 16), foi possível a comprovação de que, através da camada bilipídica celular, na ausência de qualquer tipo de proteína, a velocidade de travessia, através desta camada bilipídica, encontra-se na razão direta do índice de solubilidade da referida substância nos lipídes, ou seja, quanto maior for o índice de solubilidade (ou lipossolubilidade) da substância candidata a ser difundida, através da membrana bilipídica, maior será a velocidade da travessia, na referida membrana.

Levando-se em consideração, esta razão apontada, ou seja (velocidade de difusão / índice de lipossolubilidade), substâncias como: o oxigênio, o nitrogênio, o dióxido de carbono e os álcoois em geral, apresentam índices de lipossolubilidade altíssimo, o que as torna capazes de alto grau de difusão, através da camada bilipídica da membrana celular, ou seja: grande facilidade de difusão de tais substâncias, através da camada bilipídica celular.

Esta condição, coloca o “oxigênio,” com alto índice de difusão, através da membrana bilipídica celular, passando, para o interior da célula, como se a membrana não existisse, (fig.: 16), o mesmo, acontecendo com os álcoois em geral (etilismo...).

No caso de transporte de moléculas de água (H₂O) ou de outras moléculas, de baixo índice de lipossolubilidade, no nível da membrana bilipídica celular, o que se observa é, que a água (H₂O) atravessa a membrana bilipídica celular, porém, com extrema velocidade, seja através dos interstícios naturais da membrana bilipídica (a maior parte) ou através das proteínas de canais, (figs.: 15 e 16).

Assim, a “água” atravessa esta membrana bilipídica, com extraordinária velocidade, mesmo sendo de alto grau de insolubilidade lipídica. Como explicar este fato?

Este fato é explicado, até o presente momento, em virtude das dimensões reduzidíssimas moleculares da água (H₂O), associadas à sua extraordinária energia cinética, conferindo-lhe, extraordinária velocidade. Estas condições: (reduzidíssimas dimensões e extraordinária velocidade), permitem a penetração das moléculas de água, na membrana bilipídica, com velocidade estonteante, que não dá, o necessário tempo, para que a membrana bilipídica, de natureza hidrofóbica, possa detectar o fato, ou, seja: a penetração das referidas moléculas de água (H₂O), na referida membrana bilipídica.

Desta forma, como acontece, com este mecanismo, de grande e extraordinária velocidade cinética, associado às dimensões moleculares reduzidíssimas, podem ser realizadas, outras passagens, através da membrana celular bilipídica, com resultados positivos.

Entretanto, as dimensões das diversas substâncias, à medida que crescem, tornam o processo de penetração, menos factível. Por este motivo, no caso, por exemplo da “uréia”, cujo diâmetro molecular, se encontra em torno de vinte (20) por cento maior que o da água, a capacidade de penetração, através da membrana bilipídica celular, encontra-se em torno de mil (1.000) vezes menor, que a da água. Da mesma forma, no caso da “glicose”, que é apenas três (3) vezes

maior que a da água, apresenta uma velocidade de penetração, na membrana bilipídica, de dez mil vezes menor que a da água.

Entretanto, em se tratando de “íons” e suas respectivas capacidades para atravessar a camada bilipídica celular, mesmo, em se tratando, dos menores “íons”, como por exemplo: do hidrogênio, do sódio, do potássio, etc...etc..., necessitam uma intensidade de velocidade, um milhão de vezes menor que a da água e, nestes casos, as passagens deles (íons de hidrogênio, sódio e potássio), através da membrana bilipídica celular, apenas, poderá acontecer, através das “proteínas de canais” (figs.: 12, 13 e 16).

O motivo mais significativo, que conduz a esta impossibilidade de penetração dos “íons”, na camada bilipídica celular, encontra-se relacionado às respectivas “cargas elétricas dos mesmos”. Este processo de impedimento de penetração iônica é explicado de duas maneiras:

Num primeiro mecanismo, a carga elétrica dos “íons,” nestas condições, provoca a fixação de grande número de moléculas de água, nos mesmos, o que acarreta assim, os chamados “ íons hidratados”. Com este grande volume, a penetração dos íons hidratados, se torna, significativamente, mais difícil.

Num segundo mecanismo, a carga elétrica dos “íons”, também interage com as cargas elétricas da própria camada bilipídica celular, isto porque, cada metade da bicamada lipídica, é formada por “lipídeos polares”, com excesso de cargas negativas no lado externo da membrana lipídica, resultado: sempre que, um “íon” com carga, tentar atravessar em ambas as direções será, imediatamente repellido.

As “proteínas de canais” estabelecem a estruturação de “verdadeiros canais” na camada bilipídica celular, como ainda analisaremos, os quais, se comportam como verdadeiros condutos, através dos interstícios das moléculas protéicas. Assim, se formam verdadeiros canais tubulares, cujas extremidades se encontram na extremidade extracelular, até atingir a extremidade intra-celular, permitindo a difusão, através destes canais tubulares, ou seja, de uma das faces da membrana celular até a outra face , (figs.: 12, 13 e 16).

Entretanto, esta permeabilidade das “proteínas de canais”, apenas funcionam em duas circunstâncias:

Numa primeira circunstância, estes canais são permeáveis, seletivamente, para determinadas substâncias.

Numa segunda circunstância, grande número destes canais, podem ser “abertos ou fechados”, por mecanismos conhecidos por: “abertura” e “fechamento” de comportas”, os quais, ainda neste texto, serão estudados.

POTENCIAIS DE AÇÃO DE MEMBRANAS:

POTENCIAIS DE MEMBRANA, DETERMINADOS POR DIFUSÃO

O “potencial de membrana”, em relação à difusão, constitui-se na geração de um “potencial de membrana”, em relação às cargas elétricas diferentes, nas

concentrações de seus íons formadores, nas membranas celulares dos neurônios, em relação às duas faces da membrana celular (interna e externa, (figs.: 07 e 08).

Este conceito é baseado, nos mecanismos de difusão, através da membrana celular neural, em relação ao potássio (K⁺), de natureza, principalmente, intracelular, cujo potencial final interno da membrana, se encontra, em torno de (- 94 mV) e o potencial de difusão do íon sódio (Na⁺), de natureza extracelular, que apresenta um potencial de ação, dentro da célula de (+ 61 mV).

Assim, temos: um potencial de membrana intracelular, para o potássio (K⁺) de (-94 mV) e um potencial de sódio (Na⁺) extracelular de (+ 61 mV), havendo uma diferença de potenciais, entre as duas superfícies.

Estas modificações de potenciais são estabelecidas em, aproximadamente, um millessegundo de tempo, o que, possibilita o transporte, quase instantâneo, dos impulsos nervosos.

Assim, o resultado do nível de “potencial de membrana” final, estará, diretamente, relacionado às concentrações internas e externas de potenciais destas membranas neurais, ou seja: as concentrações de potenciais, nas duas faces da membrana celular. Quanto maior for, esta proporção de concentrações, maior será a tendência, para que o íon em questão, possa se difundir, na membrana. Este é o chamado: “Potencial de Nernst”.

Desta forma, os sinais neurais são transmitidos, através de potenciais de ação das membranas neurais, que correspondem às variações, quase instantâneas, dos potenciais de membrana.

Assim, cada potencial de ação se inicia, através de uma variação súbita do potencial de membrana normal e em repouso, que “será negativo,” em relação a um potencial de membrana “positivo”, que se conclui, de forma, quase instantânea, e em retorno ao potencial negativo.

Este “sinal nervoso,” será conduzido, através do, deslocamento do potencial de ação, na estrutura da fibra nervosa, até atingir a região terminal, desta fibra nervosa (figs.: 7, 8 e 9).

MEMBRANAS EXCITÁVEIS

Como vimos acima, o “neurônio,” possui um “potencial de membrana”, no qual, o interior da célula é, eletricamente, negativo, em relação ao líquido extracelular, podendo, utilizar, esse “potencial de membrana,” para a comunicação intercelular, sob a forma de, “sinais elétricos”.

No neurônio não estimulado (não excitado), portanto, em repouso esse potencial de membrana é conhecido por “potencial de repouso” que, naturalmente, não é idêntico, para todos os neurônios, estando, em geral, entre parâmetros de - 70 a - 90 mV). Assim, quando um neurônio é estimulado (excitado), seu potencial de repouso é modificado.

Todavia, os estímulos excitatórios, determinam o desaparecimento desse “repouso celular”, ou seja, “despolarizam” sua membrana celular, levando à

despolarização do neurônio, determinando, em presença dessa estimulação excitatória, queda ou diminuição da negatividade interna do potencial de repouso.

Pelo contrário, os estímulos inibitórios, determinam uma hiperpolarização da membrana celular, ou seja, provocam uma hiperpolarização da membrana celular, por determinarem aumento da negatividade interna do potencial da membrana em repouso. Conclui-se, portanto que:

1. Estímulos excitatórios determinam uma queda ou diminuição do potencial de repouso, ou seja: provocam uma queda da negatividade.
2. Estímulos inibitórios, determinam aumento do potencial de repouso, portanto, provocam um aumento da negatividade.

Essa excitabilidade elétrica, de um neurônio, se deve aos chamados “canais iônicos”, representados, por grandes complexos protéicos, que atravessam toda a espessura da membrana de repouso do neurônio, formando “canais hidrofílicos”, através dos quais, podem se movimentar, “íons especiais” que, nesses canais, sofrem “grande processo de seletividade”.

Através, desses canais hidrofílicos, apenas é possível a circulação e movimentação de íons selecionados, capazes de, assim, produzir correntes iônicas. Como vimos, o estímulo excitatório, determina o desaparecimento do “Repouso celular”, despolarizando a membrana neuronal, portanto, despolarizando o neurônio. Isso causa queda ou diminuição da negatividade no interior do neurônio.

Assim, ao iniciar a despolarização do segmento inicial do axônio, é gerado um “Potencial de Ação”, que se manifesta, por uma “onda de despolarização”, autopropagada da membrana celular, “onda essa” que, se desloca muito rapidamente, permitindo a transmissão de sinais, em alta velocidade, para distâncias relativamente longas.

Quando essa “onda de despolarização,” em sua progressão, atinge o botão sináptico, provoca, uma serie de processos bioquímicos moleculares, cujo resultado final, será a liberação, no local da sinapse, de neurotransmissores químicos que, por sua vez, difundir-se-ão, através da fenda sináptica, até se fixarem nas moléculas receptoras específicas da célula receptora. Essa célula receptora poderá ser, tanto uma membrana pós-sináptica de outro neurônio, como também, a placa motora de uma célula muscular (figs.: 7, 8, 9 e 10).

Nessas condições, ao se unirem: “neurotransmissor e receptor específico”, inicia-se um foco de alteração do potencial de repouso da membrana pós-sináptica, gerando um potencial pós-sináptico excitatório ou um potencial sináptico inibitório, que vai depender da molécula receptora envolvida (fig.: 10).

O potencial de repouso de um neurônio, é o “potencial de membrana,” de um neurônio, não estimulado, ou seja: quando, não apresenta, nem ações excitatórias nem ações inibitórias, vale dizer: nos períodos, em que o neurônio, não está sendo modificado, nem excitatória nem inibitoriamente, em seus dendritos e soma, ou mesmo, em seu axônio, quando, esse neurônio, não esta sendo utilizado para uma propagação, de um potencial de ação.

Portanto, em última análise, o potencial de repouso é, como o próprio nome indica, um potencial em nível basal, que é o nível de repouso.

Entretanto, considerando-se que, a maioria esmagadora dos neurônios está, constantemente, recebendo algum tipo de excitação ou inibição, gerando, portanto, a todo instante, potenciais de ação, esse estado de potencial, em nível basal ou “potencial de repouso” é, extremamente, raro, rápido e transitório.

Alem do mais, para manter esse potencial de repouso ou potencial, em nível basal de sua membrana, os neurônios, utilizam a energia metabólica. Caso essa energia metabólica falte, o potencial de membrana, progressivamente, vai desaparecendo. Por esse motivo, o potencial de membrana é também, conhecido por “potencial de Estado Estável”.

Uma membrana neuronal, para produzir e manter, um potencial de repouso, necessita apresentar as seguintes condições:

1. Bicamada lipídica da membrana unitária (celular)
2. Canais iônicos
3. Bombas iônicas eletrogênicas.

1. A “Bicamada lipídica” é hidrófoba, portanto, altamente impermeável às moléculas, que estejam carregadas, com cargas elétricas, funcionando assim, como um “capacitor elétrico”, agindo portanto, em repouso, como um “isolador”, separando: as cargas elétricas negativas (na face interna da membrana), das cargas elétricas positivas, localizadas, na (face externa da membrana), veja esquema abaixo:

Face externa da Membrana Neuronal.

+++++

Face interna da Membrana Neuronal.

+++++

Face externa da Membrana Neuronal.

No esquema apresentado acima, observamos a bicamada lipídica na membrana unitária (celular), funcionando como o isolador acima explicitado.

2. Os canais iônicos, são representados por “complexos protéicos”, como já comentado, e conhecidos como “canais iônicos”. Esses canais são capazes de atravessar toda a espessura da bicamada lipídica, formando verdadeiros “canais hidrofílicos ou poros”, na membrana da bicamada hidrofílica, que agem de forma, rigorosamente, seletiva, permitindo apenas a passagem de íons específicos, ao longo dos gradientes eletroquímicos dos “poros” ou

“canais”, necessários à produção de correntes iônicas. Inúmeros canais iônicos se modificam, em resposta à pequenas variações do potencial de membrana, que é uma propriedade fundamental à condução do impulso e sinalização neuronal (figs.: 12 e 13).

Os principais canais iônicos, associados à manutenção do potencial de repouso e à propagação do potencial de ação, são os canais iônicos de sódio (Na⁺) e potássio (K⁺). (figs.: 12 e 13). Além desses, encontramos os importantíssimos canais de Ca⁺⁺ nas terminações axônicas para a transmissão sináptica (figs.: 09 e 10).

A terceira propriedade da membrana neuronal, necessária para estabelecer e manter o potencial de repouso, é a “bomba de sódio (Na⁺) e de potássio (K⁺). São proteínas catalíticas da membrana, capazes de transportar íons, através da membrana celular, sendo, a principal, a “bomba de sódio / potássio.”

Sem essa “bomba”, haveria um vazamento de íons, com conseqüente direcionamento, para o equilíbrio, desaparecendo, assim, o potencial de ação.

Nesse processo, para cada três íons de Na⁺ (sódio) transportados para fora das células, dois íons de potássio (K⁺) são bombeados para dentro da célula, mantendo, assim, os gradientes iônicos necessários ao potencial de ação e à transmissão sináptica. Portanto, mantendo a célula em estado de excitabilidade.

BARREIRA LIPÍDICA E AS PROTEINAS DE TRANSPORTE DA MEMBRANA CELULAR

Como já foi anteriormente, colocado, o “sistema nervoso” necessita da, transmissão de sinais neurais, para seu funcionamento. Entretanto, exige, como condição básica, para a compreensão dos “mecanismos de transmissão desses sinais”, o conhecimento dos processos biofísicos da membrana celular e, no caso, do neurônio.

Os neurônios, limitados, por suas membranas celulares, encontram-se, entre o líquido extra-celular, que os envolve, enquanto, em seu interior, possuem o líquido intra-celular.

Todavia, a composição química, desses dois meios líquidos: (extracelular e intra-celular), não é a mesma, havendo significativas diferenças qualitativas, entre ambos.

Assim, examinando-se a composição, de ambos os meios líquidos (extra-celular e intra-celular), constatamos que as concentrações relativas de miliequivalentes por litro (mEq./ l.), são, diametralmente, opostas. O sódio (Na⁺), por exemplo, figura, no líquido extracelular com 142 mEq., enquanto, no líquido intra-celular, aparece com 10mEq. Da mesma forma, para o potássio (K⁺), encontramos uma concentração extracelular de 4 mEq.,

enquanto, no líquido intra-celular, figura com 140 mEq. O cálcio, no líquido extracelular, aparece com 2,4 mEq., ao passo que, no líquido intra-celular, aparece com 0,0001 mEq. (quase inexistente). O cloro (Cl⁻), no líquido extracelular, figura com 103 mEq., enquanto, no líquido intra-celular apresenta-se com uma concentração de 4 mEq. Os fosfatos, apresentam-se com 4 mEq., no líquido extracelular e, no líquido intra-celular figuram com 75 mEq. Os aminoácidos, figuram no líquido extracelular com 30 mg / dl., enquanto, no líquido intra-celular, apresentam-se com 200 mg / dl. As proteínas, figuram, no líquido extracelular, com 5 mEq., e no líquido intra-celular, com 40 mEq.

Assim, os neurônios, localizados entre esses, dois meios líquidos: (extracelular e intra-celular), com sua bicamada lipídica celular, impedem a mistura desordenada, entre os componentes do: líquido extracelular e do líquido intra-celular, constituindo, uma verdadeira barreira, ao livre movimento da maior parte, das moléculas de (H₂O) água e das moléculas hidrossolúveis, entre os espaços: extracelular e intra-celular.

Todavia, algumas substâncias químicas podem, mediante circunstâncias especiais, principalmente, as proteínas, atravessar essa bicamada lipídica, de diversas formas.

Numa delas, as moléculas protéicas se interpõem, na bicamada lipídica, da membrana plasmática, interrompendo sua continuidade (fig.: 16), facilitando, assim, o transporte protéico, através de espaços livres, criados, pelas referidas células protéicas, são as chamadas “proteínas de transporte” (ou carreadoras)”, constituindo, uma das variedades de difusão simples, através da, bicamada lipídica (figs.: 12, 13, 14 e 16).

Outras proteínas, criam “condutos aquosos”, ao longo da molécula protéica, permitindo, livremente, o transito de certos íons ou moléculas chamadas: “Proteínas de canal” (fig. 16).

Numa outra forma, já comentada, de passagem, através da bicamada lipídica, encontramos o processo das “proteínas carreadoras”, que pegam “carona,” nas substâncias a serem transportadas, fixando-se às mesmas, após prévia modificação, de sua forma. Assim, são transportadas, em “carona”, ligeiramente modificadas morfologicamente, ao longo dos interstícios da proteína, seja nos dois sentidos, no sentido do líquido extracelular, em direção ao líquido intra-celular e, desse, para o líquido extracelular (figs.: 14 e 15).

Portanto, enfatizamos, nesse “processo de difusão” das substâncias, através da bicamada lipídica ou membrana celular, temos os seguintes mecanismos:

1º) – Difusão simples:

Nesse processo ou mecanismo, as proteínas e as substâncias, podem atravessar, simplesmente, essa bicamada lipídica, incluindo, a própria substância lipídica, localizada, entre as mesmas, nos dois sentidos (para penetrar ou sair da célula), inclusive, criando canais ou condutos aquosos, denominados: “Proteínas de Canal”. (Fig.: 16).

2º) – Proteínas Carreadoras:

São proteínas, que se fixam às substâncias a serem transportadas, permitindo, em alguns casos, apenas a entrada da proteína nas células, em outros casos, apenas a saída da célula e, finalmente, a dupla movimentação, ou seja: (entrada e saída da proteína da célula neural (figs.: 14 e 15).

Em virtude desse fato, a quantidade de oxigênio, que pode ser movimentada, em direção ao interior das células neuronais é, praticamente, de cem por cento (100%), pois, devido ao seu alto grau de lipossolubilidade, torna esse movimento de transporte de oxigênio, através da bicamada lipídica, bem como de sua substância lipídica (localizada, entre as duas camadas) tão absoluta, como se a referida bicamada lipídica não existisse.

Entretanto, pergunta-se, como seria realizado o transporte das moléculas de água (H₂O), sabidamente, insolúveis, em meio lipídico?

Mesmo sendo a água, de grande insolubilidade, em meio lipídico, como esse encontrado na bicamada lipídica das células neurais e o conteúdo lipídico localizado entre as referidas camadas, a água (H₂O) consegue atravessa-las, com inusitada velocidade, havendo, também, difusão da água, através das proteínas de canal, também, em significativa quantidade.

Para se ter uma idéia da velocidade com a qual a água se difunde, nas condições acima explicitadas, basta citar que o “volume de água que se difunde, através da bicamada lipídica de um glóbulo vermelho do sangue, em ambos os sentidos, “é 100 vezes maior do que o volume do referido glóbulo vermelho”!

A explicação mais condizente, para esse fato é que, as moléculas da água (H₂O) são “extremamente pequenas”, porém, dotadas de “excepcional energia cinética”, condições essas que seriam suficientes, para determinar a penetração da molécula de água através da bicamada lipídica, como se fosse “um projétil de reduzidíssima massa” e fantástica velocidade, não dando tempo para que, a “bicamada lipídica, em foco”, “conhecesse a natureza de grande insolubilidade” da água, no meio lipídico, que estava atravessando, em grande velocidade.

Um outro exemplo, relaciona-se à molécula de uréia, pouco maior do que a molécula da água, algo em torno de 0,06%. Pois bem. Mesmo sendo tão insignificante, essa diferença de volume, entre essas duas moléculas (da água e da uréia), a molécula de uréia, em tais condições de volume, em relação à água, torna-se 1.000 vezes menos capaz, para atravessar a referida bicamada lipídica.

Da mesma forma, a molécula de glicose é três vezes maior do que a molécula da água, condição essa que, reduz sua capacidade para sua difusão, através da bicamada lipídica, em relação à água, em 10.000 (dez mil vezes).

Liberação de Neurotransmissores.

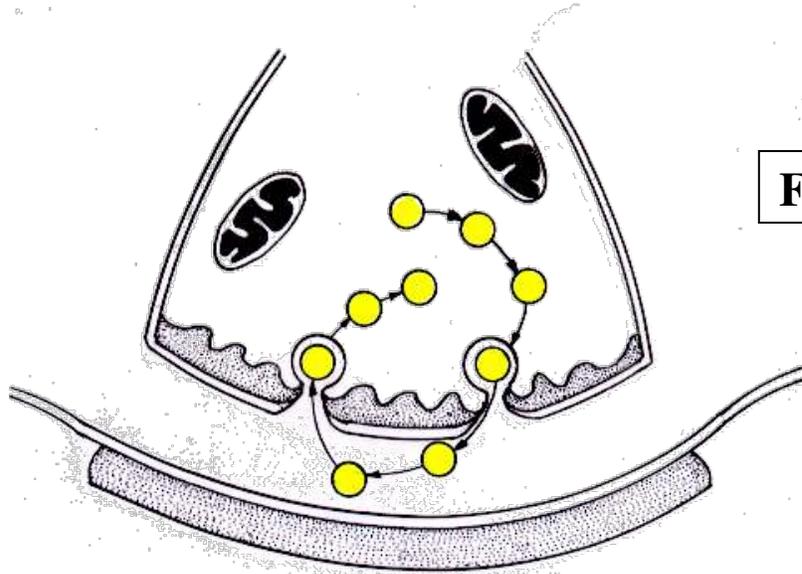


FIG.21

Liberação das catecolaminas (Processo de Captação). O efeito cessa pelo retorno do neurotransmissor para a terminação pré-sináptica

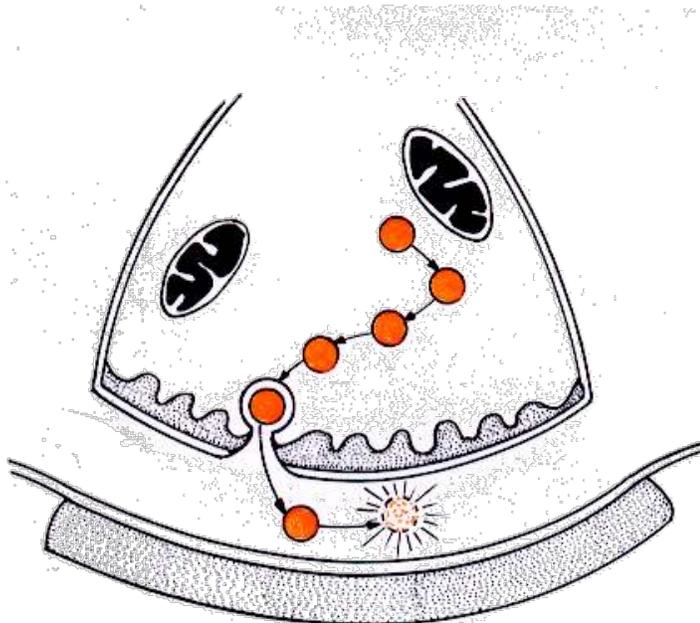


FIG.22

Liberação da acetilcolina. O efeito cessa pela destruição da acetilcolina, na fenda sináptica, pela enzima "AChE" (Acetilcolinesterase)

Mas, a despeito de se verificar que, moléculas extremamente reduzidas e com altíssima velocidade cinética, possuem maior poder para se difundirem, através da bicamada lipídica, os “IONS”, de dimensões, fantásticamente reduzidas, como por exemplo, os “Íons” hidrogênio, sódio, potássio e cloro, conseguem atravessar tais membranas lipídicas, com uma velocidade de “UM MILHÃO DE VEZES MENOR DO QUE A VELOCIDADE DA ÁGUA”, sendo necessário, para tais transportes, através da bicamada lipídica, lançar mãos do transporte, através das, “Proteínas de Canais” (fig.: 16) .

A explicação para tais fatos, associa-se à carga elétrica dos íons, através de dois mecanismos:

No primeiro mecanismo, sendo esses íons portadores de cargas elétricas, atraem múltiplas moléculas de água, que a eles se agregam, transformando-se em “íons hidratados” e, portanto, com suas dimensões volumétricas aumentadas. Essas condições são suficientes para impedir a penetração do íon, através da bicamada lipídica. Num segundo mecanismo, sendo íons carregados de cargas elétricas, essas começam a se interagir, com as cargas elétricas da própria bicamada lipídica e, metade de cada hemicamada lipídica, apresenta excesso de cargas negativas (-) voltadas para a superfície externa da membrana. Assim, sempre que um íon com cargas elétricas tenta atravessar a referida membrana, sejam elas cargas positivas ou negativas, é rechaçado.

DIFUSÃO SIMPLES, ATRAVÉS DOS CANAIS DAS PROTEÍNAS E SUAS RESPECTIVAS COMPORTAS.

Conforme já foi comentado, trabalhos computadorizados tridimensionais de proteínas, utilizados para explicar o mecanismo morfo-funcional da difusão simples de certas substâncias, através dos “canais de proteínas e respectivas comportas”, demonstraram a existência de canais tubulares nas moléculas protéicas, situadas entre as ‘superfícies: extra e intracelular, através das quais, as substâncias podem difundir-se, diretamente, indo de uma das faces da membrana até a outra (fig.: 16) .

Todavia, apesar dessa observação, dois aspectos significativos foram constatados. O primeiro é que, os canais protéicos, são permeáveis, apenas à determinadas substâncias selecionadas e a segunda constatação, é que, grande parte desses canais protéicos, podem ser abertos ou fechados, através de comportas.

Em relação à primeira constatação (canais protéicos), com permeabilidade seletiva, para a maioria significativa das moléculas, constatou-se que tal circunstância (permeabilidade seletiva), encontra-se na dependência do diâmetro do canal, de sua forma e, principalmente, da natureza das cargas elétricas existentes ao longo das superfícies internas dos canais.

Assim, por exemplo, no canal de Na⁺, cujas dimensões são de 0,3 por 0,5 nm e cujas superfícies internas apresentam significativa carga negativa, tais cargas atraem, puxando fortemente o íon sódio para seu interior, mais do que qualquer outro íon, em virtude de ter o íon sódio, além de cargas negativas, volume bem menor do que qualquer outro íon, quando desidratado.

Ao se encontrarem no interior do canal protéico, os íons sódio se difundem em ambas as direções. Dessa forma, o canal de sódio (Na⁺) é seletivo para a passagem apenas de íons sódio (fig.: 12).

Da mesma forma e com a mesma seletividade dos canais protéicos, para a difusão selecionada, temos os canais protéicos seletivos, para o transporte do potássio. Os canais para transporte de potássio, são ainda menores do que os anteriores, apresentando em torno de 0,3 por 0,3 nm, porém, sem as cargas negativas. Nesse caso, não contamos com a força atrativa puxando os íons potássio, para o interior do canal, como acontece nos canais de sódio, além do fato de estarem os íons potássio agregados às moléculas de água (H₂O), que os estão hidratando. Portanto, com seus volumes aumentados.

Entretanto, o íon potássio, mesmo estando agregado às moléculas de água e estar, portanto, bem hidratado e, naturalmente, com maior volume, ainda assim, esse íon potássio é menor do que o íon sódio hidratado (fig.: 13). Isso acontece em virtude do íon sódio não apresentar um conjunto orbital completo de elétrons, o que não acontece com o íon potássio.

Essa situação permite ao núcleo de sódio atrair maior número de moléculas de água, do que o núcleo de potássio. Resultado, menores íons hidratados de potássio podem passar com facilidade, através desses canais estreitos, ao passo que, simultaneamente, os íons sódio são, em sua maioria repelidos, assegurando assim, novamente, a seletividade para íons.

DIFUSÃO FACILITADA

Trata-se de uma variedade de difusão, realizada, através de proteínas carreadoras, que facilitam a difusão da substância, em direção ao lado oposto (fig. 14)

Neste mecanismo, segundo a maioria dos autores, a molécula a ser transportada, ao penetrar no canal, estabelece fixações, com um receptor, localizado na molécula da proteína de transporte (ou carreadora) (fig.: 14).

Imediatamente, após esta fixação, ocorre, instantaneamente, um processo de modificações contorcionais da proteína de condução (carreadora), de tal forma que, o canal, nestas condições, passará a abrir-se no lado oposto da membrana bilipídica (fig.: 14)

Entretanto, a energia de fixação do receptor protéico é reduzida e, assim, abre-se no lado oposto, liberando neste lado, a substância transportada (fig.: 14).

Entre as substâncias, que mais utilizam este processo, são citadas e já comentadas: a glicose e a maior parte dos aminoácidos.

Além do mais, as substâncias candidatas, a serem difundidas, podem fazê-lo nas duas direções, entretanto, esta difusão estará, constantemente, na dependência de diversos fatores, ou seja: (fig.: 15).

1º) – Grau de permeabilidade da membrana bilipídica

2º) – Diferenças quantitativas, entre as concentrações das substâncias a serem difundidas, em ambos os lados da bicamada.

3º)– Diferenças das respectivas pressões, entre as duas faces desta camada bilipídica.

4º) – Diferenças de potenciais elétricos, entre as duas superfícies da camada bipolar, em se tratando de íons.

O somatório, de todos estes fatores citados, constitui o que se denomina “gradiente eletroquímico”, que atua na membrana bilipídica, constituindo um verdadeiro filtro, para a difusão da substância, principalmente, em se tratando de íons. A existência deste gradiente eletroquímico, condiciona o aparecimento do chamado “transporte ativo” da substância, através da membrana bilipídica, principalmente, em relação aos íons ou moléculas.

COMPORTAS DE CANAIS.

As “comportas de canais protéicos”, conforme é mostrado nas figuras: 12 e 13, na verdade, constituem um mecanismo de “controle da permeabilidade” dos “canais de proteína”, principalmente aos íons sódio (Na⁺) e potássio (K⁺), (figs.: 12 e 13).

Mediante estas “comportas de proteína, em seus canais”, estrutura-se um “obstáculo,” na luz de abertura dos referidos canais, como resultado das modificações conformacionais da própria molécula protéica.

Conforme podemos observar nas (figs.: 12 e 13), em se tratando de “canais de sódio” (Na⁺), os mecanismos de abertura ou de fechamento, se estabelecem na “face externa (ou espaço extracelular) da membrana bilipídica (fig.: 12).

Todavia, para os canais de íons potássio (K⁺), os mecanismos para a abertura ou fechamento da “comporta”, se estabelecem, na “face interna” da membrana bilipídica (fig.: 13).

O controle destes mecanismos de abertura ou de fechamento dos canais de proteínas, é realizado, através de dois mecanismos:

Num “primeiro mecanismo,” destas comportas voltagem-dependentes, existindo grande carga negativa no espaço intra-celular (ou face interna da membrana), provocada pela diferença de potenciais das duas faces ou superfícies da membrana bilipídica (fig.: 12), as comportas de sódio (Na⁺) se tornam significativamente, fechadas, como se observa nesta (fig.: 12).

Entretanto, quando esta face interna da membrana bilipídica, perde esta carga negativa, na face interna da membrana, as comportas se abrem, permitindo a passagem, de grande quantidade de sódio (Na⁺) (fig.: 12)

Desta forma, se estruturam os potenciais de ações neurais, envolvidos com os sinais nervosos.

No caso do potássio (K⁺), as comportas se abrem, porém, quando a face interna da membrana (espaço intra-celular) se encontra carregada positivamente (fig.: 13).

Num “segundo mecanismo”, também, conhecido por “comportas ligando-dependentes”, a abertura dos canais de proteínas se estabelece, através da fixação de outra molécula à molécula de proteína”.

Com esta fixação molecular surgem alterações morfológicas conformacionais nas moléculas protéicas de canal, “fechando ou abrindo” a comporta. Este processo é assim, chamado, como dissemos, em virtude da ligação ou fixação das moléculas acima comentadas, d’aí a denominação “ligando-dependentes”.

Como exemplo, deste mecanismo, é citado, constantemente, nos trabalhos, o efeito da acetil-colina (neurotransmissor), sobre o canal da acetilcolina.

Através da abertura destes canais, os íons positivos, menores que estes “poros” dos canais da acetilcolina, poderão atravessar os referidos canais. Este é o mecanismo de transmissão de sinais neurais de um neurônio para outro neurônio, com abertura das comportas iônicas, na membrana pós-sináptica, na contração de fibras musculares (fig.: 11), constituindo o “potencial da placa motora”.

Neste mecanismo morfo-funcional das proteínas, no “processo ligando-dependentes”, na eventual existência de um diferencial de potenciais das faces (externa e interna) da membrana bilipídica (que é o gradiente de potencial), quando este atingir a intensidade de potencial de 25 mV, o canal, automaticamente, facilitará a passagem de corrente de forma instantânea e completa do sinal neural, o que significará que, a comporta se abre e se fecha, numa duração de tempo de, poucos milionésimos de segundo, que é o tempo suficiente para que ocorram as modificações conformacionais do canal de proteína e, assim, permitir o funcionamento normal, destas comportas moleculares proteicas.

POTENCIAL DE MEMBRANA, EM REPOUSO, DOS NERVOS

Uma fibra nervosa calibrosa e em repouso, portanto, quando, não esta transmitindo sinais neurais, encontra-se com um potencial de membrana de (- 90 mV), ou seja, no interior desta fibra em repouso, seu potencial é (90 mV) mais negativo que o potencial do meio externo (ou extra-celular). Nestas condições, pergunta-se: “como seria o transporte da membrana neural, com a fibra em repouso, envolvendo: o sódio (Na+) e o potássio (K+) ?

O transporte ativo destes íons (sódio Na+ e potássio K+), através da membrana bilipídica é conhecido como “bomba de sódio (Na+) e de potássio (K+)”. A propósito, todas as membranas celulares do corpo, dispõem de um grande mecanismo de “bomba-sódio-potássio” que, de forma contínua, “bombeia” o sódio (Na+) para o espaço extra-celular e o potássio (K+) para o espaço intra-celular, ou seja, neste mecanismo, temos mais cargas positivas transportadas para o exterior, (em torno de três (03 íons de Na+)), e menor carga para o interior, ou seja: (dois (02 íons sódio Na+)), havendo, portanto, um relativo déficit de íons potássio (K+) no espaço intra-celular.

Praticamente, isto se encontra relacionado à geração de carga negativa na face interna da membrana bilipídica.

Sempre que, uma fibra nervosa e em repouso, necessitar transmitir seus sinais neurais, o fará, através de potencial de ação.

Estando a fibra, em repouso, seu potencial de membrana é negativo, porém, ao se iniciar a transmissão dos sinais, instantaneamente, este potencial de membrana, passa para um potencial de membrana positivo, voltando, igualmente e rapidamente, ao potencial inicial negativo.

Durante este processo, este potencial, se propaga, através da fibra, até atingir sua extremidade.

Assim, num processo sucessivo de “fases”, que duram décimos milionésimos de segundo, teremos, em uma fibra, em ação, três etapas ou fases sucessivas, ou seja:

Primeira fase: Trata-se da fase do repouso (ou potencial de membrana em repouso). Esta fase se estabelece, antes do começo do potencial de ação. Neste momento, a membrana celular se encontra “Polarizada”, havendo grande potencial negativo (-90 mV)

Segunda fase (ou etapa). Trata-se da fase de “despolarização”. A membrana celular bilipídica se torna permeável aos íons sódio (Na+), assim, facilitando a passagem de grande quantidade de íons sódio (Na+) em direção à região intra-celular no axônio (ou cilindro-eixo), perdendo, assim, o estado de (-90 mV), que caracterizava, a polarização da membrana bilipídica.

Esta situação conduz, imediatamente, ao estado de despolarização da membrana celular bilipídica.

Terceira fase (Repolarização). Nesta fase ou etapa, cujo aparecimento acontece, milésimos de segundo após a hiperpermeabilidade da membrana aos íons de sódio (Na+), inicia-se com o “fechamento” dos canais de sódio (Na+) e a abertura concomitante dos canais de potássio (K+), com uma rápida difusão de íons de potássio (K+), em direção ao líquido extra-celular, restabelecendo, desta forma, o potencial negativo (normal) da membrana celular, em repouso (-90 mV). Estabelece-se, assim, a “repolarização” da membrana celular.

Estes dois processos (fases ou etapas) do potencial de ação, ou seja, “despolarização e repolarização”, para que possam ser entendidos, exigem preliminarmente, o fornecimento de uma “idéia,” do que sejam:

1º) – Canais de voltagem-dependentes para o sódio (fig.: 12)

2º) – Canais de voltagem-dependentes para o potássio (fig.: 13).

1º) – CANAIS DE VOLTAGEM-DEPENDENTES PARA O SÓDIO

O “canal de voltagem-dependente,” para o sódio (Na+) é, geralmente, estudado, em três fases diferentes.

Neste tipo de canal, encontramos duas comportas. Uma delas, se encontra junto à abertura externa do canal, conhecida como, “Comporta de ativação” (fig.: 12), enquanto, a outra comporta é encontrada, junto à sua abertura interna, no espaço

intra-celular, conhecida como, “Comporta de inativação”, a qual, no momento adequado, se fecha (fig.: 12), ficando o processo inativado, porém, retardado. Com isso, a “comporta de ativação” se fecha (fig.: 12), impossibilitando, com este fechamento, a passagens de íons sódio (Na⁺), em direção ao interior da fibra nervosa, através deste canal protéico (fig.: 12).

Todavia, na outra extremidade, a comporta inativada (fig.: 12), se encontra aberta, não exercendo, qualquer ação de, impedimento, aos movimentos dos íons sódio (Na⁺).

Entretanto, este canal de sódio (Na⁺), inativado, em virtude das modificações de seu potencial de membrana, começa a se tornar “menos negativo,” do que a fase de inativação precedente, tornando-se menos negativo do que a fase de repouso, que era de (- 90 mV), com tendência contínua a se aproximar do potencial zero (0), ou seja, terá (-90 mV), que passa para (-35 mV), com uma voltagem média final, entre (-70 e -50 mV), capaz de levar às alterações conformacionais da comporta de canal (anteriormente, de ativação) para a comporta ativada, proporcionando, assim, sua abertura (fig.: 12) ou estado “ativado”.

Durante este “estado ativado” ocorre significativa passagem de íons sódio (Na⁺), em direção ao interior da fibra nervosa, através deste canal aberto e ativado (fig.: 12), elevando, substancialmente, o grau de permeabilidade da membrana celular ao sódio (Na⁺).

Finalmente, este mesmo canal de sódio aberto e, portanto, ativado há pouco, também, será fechado, devido ao mesmo aumento de voltagem (-90 mV para + 35 mV).

Entretanto, este “fechamento desta comporta de inativação”, é realizado pouco depois da abertura da comporta de ativação, há pouco, comentada.

Com estas modificações de voltagem e, naturalmente, dos processos de modificações conformacionais dos canais, impedindo, progressivamente, o movimento dos íons sódio em direção ao interior da fibra nervosa, simultaneamente a membrana celular volta ao seu estado de repouso, ou seja, fase de “repolarização”.

2º) – CANAIS DE VOLTAGEM-DEPENDENTES PARA O POTÁSSIO.

No caso, dos “canais de voltagem-dependentes”, para o potássio (K⁺), conforme podemos seguir na (fig.: 13), surtem duas situações diferentes:

No “repouso”, a comporta de canal de potássio (fig.: 13) se encontra fechada e, assim, impossibilitando a movimentação de íons potássio, em direção ao espaço extra-celular.

Nesta fase, o “potencial de membrana” é de (-90 mV), que se encontra em mudança, aproximando-se do potencial zero (0). Com esta alteração de voltagem (-90 mV) para níveis, que se aproximam de zero (0), começam a aparecer mudanças lentas de conformação das comportas de proteína que, a pouco e pouco, vai se fechando (fig.: 13) e, assim, possibilitando a passagem de íons potássio, em direção ao espaço extra-celular, através deste canal (fig.: 13), pois, ela vai passando, para uma ativação de (-90 mV) para mais (+ 35 mV), porém, de forma lenta.

Devido a esta lentidão, dá-se uma simultaneidade, entre esta fase de abertura de canal, para íons potássio (fig.: 13) e o começo da fase de inativação de íons de sódio (fig.: 12).

Com esta situação, de maior passagem de íons sódio, em direção intra-celular e, simultaneamente, de passagem de íons potássio para o espaço extra-celular, teremos uma aceleração do processo de repolarização e, consequentemente, em, curtíssimo espaço de tempo, retorno ao potencial de membrana em repouso.

Portanto, as “Comportas dos canais protéicos”, são também, colaboradores dos mecanismos de controle da permeabilidade dos referidos canais. Tais canais, constituindo protrusões semelhantes àquelas encontradas nos canais de proteínas de transportes, podem estabelecer o fechamento dos referidos canais, ou então, abri-los, na dependência da forma dos canais protéicos. Assim, em se tratando dos canais de sódio, esses mecanismos de abertura ou de fechamento dos canais, se estabelecem na superfície externa da membrana celular (fig.: 12). Todavia, para os canais de potássio, tais mecanismos de abertura e de fechamento, se estabelecem na superfície interna da membrana celular (fig.: 13), pois, o sódio é encontrado, em suas maiores concentrações, no líquido extra-celular (142 mEq./ l.), enquanto, o potássio é encontrado, em maior concentração, no líquido intra-celular (140 mEq./l.).

O controle dos mecanismos explicitados em epígrafe, se estabelece, através de dois mecanismos. No primeiro, na vigência de grandes cargas elétricas negativas na face interna da membrana celular, as comportas de sódio permanecem fechadas (fig.: 12). Entretanto, se a face interna perde suas cargas negativas, as comportas de sódio se abrem abruptamente, facilitando a passagem de grande quantidade de sódio, através dos chamados “poros” de sódio, criando-se, assim, os “Potenciais de ação neural”, responsáveis pelos sinais nervosos. (fig.: 12).

Da mesma forma os canais de potássio também, se abrem, porém mais lentamente, quando a face interna da membrana celular se carrega positivamente. (fig.: 13).

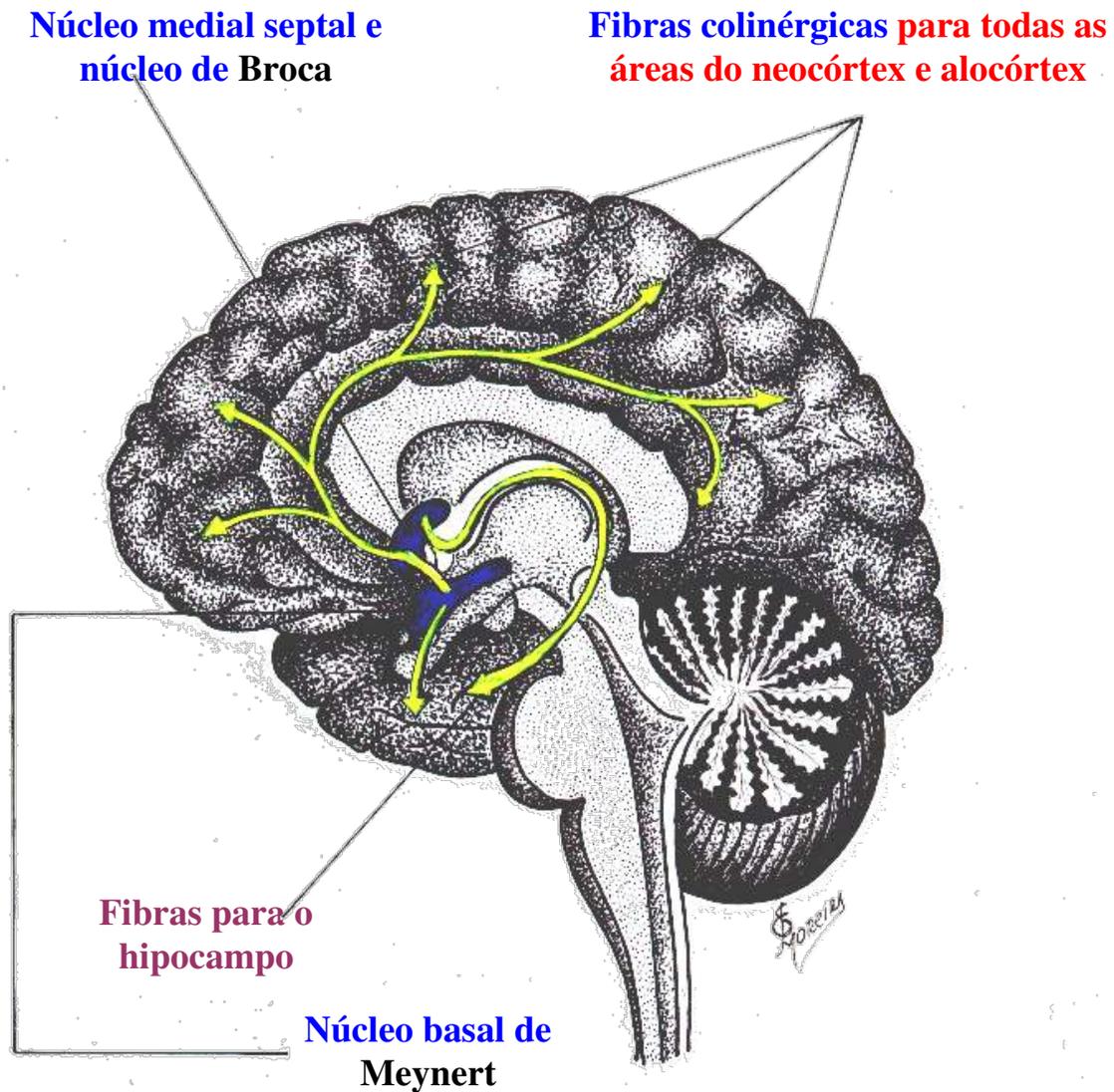
Por dependerem de características da voltagem (negativa ou positiva) da face interna da membrana celular, esse mecanismo é conhecido por “Comportas voltagem/dependência”.

Em certos casos, todavia, alguns canais proteicos se abrem, em virtude da fixação prévia de outra molécula à molécula da proteína, provocando “essa anexação” modificação da forma da molécula da referida proteína de canal, determinando a abertura ou fechamento da comporta. Tal mecanismo é conhecido por “Comportas ligando-dependentes”.

Com a anexação prévia de outra molécula á molécula de proteína, verifica-se significativo aumento do “poro” para o referido canal de proteína, como acontece, por exemplo., na ação da acetilcolina, sobre o canal da acetilcolina, no qual, se estabelece um aumento de 0,65 mm do poro, para o canal, permitindo que, todas as moléculas e íons potássicos, com diâmetros menores do que o diâmetro do canal, o atravessem.

Esse mecanismo é de extrema importância, na transmissão de sinais, entre as células nervosas e sinais destas células para os músculos.

Moduladores Extratalâmicos da Atividade Cortical (Acetilcolina).



Localização e distribuição do neurotransmissor “acetilcolina” no nível do sistema nervoso central, no qual esse neurotransmissor é, também um dos neuromoduladores extratalâmicos da atividade cortical.

FIG.23

3. O IMPULSO NERVOSO

Os “receptores periféricos,” localizados em órgãos dos sistemas anatômicos, oriundos dos folhetos tridérmicos do embrião, ao serem estimulados (excitados) provocam o aparecimento de impulsos, que percorrem a fibra nervosa aferente, determinando o aparecimento de diferenças de potenciais elétricos em suas membranas superficiais, até a parte final da fibra nervosa aferente. Esse fenômeno é conhecido por “Despolarização da membrana neuronal” (ECCLES).

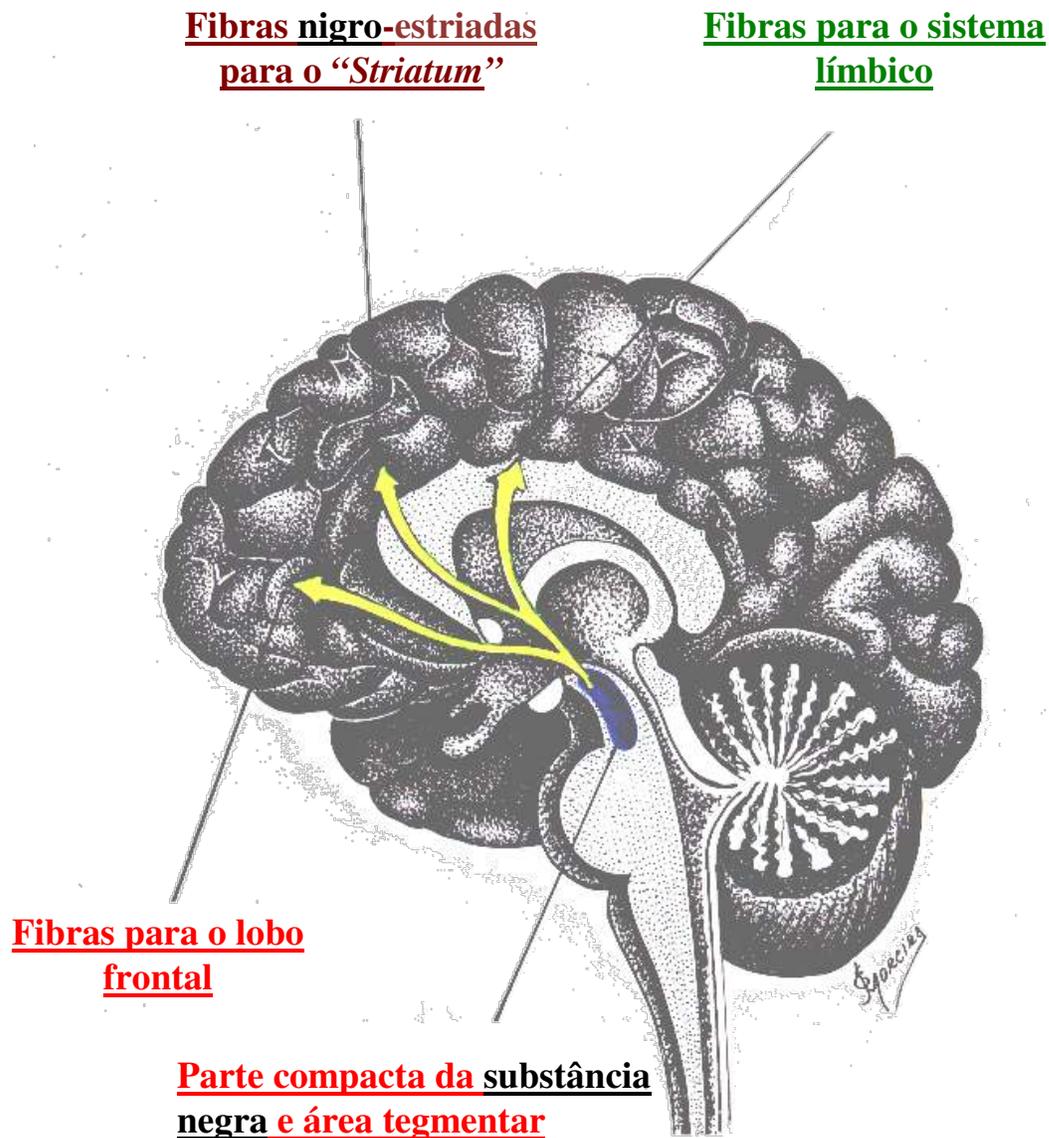
Tais impulsos, apresentam, sempre a mesma amplitude, estando a variação da freqüência (maior ou menor) diretamente proporcional à excitação, ou seja, Maior excitação maior freqüência e, menor excitação, menor freqüência.

Trata-se de um sistema, que funciona, na base de “sinais”, capazes de gerar despolarizações e impulsos (esses últimos, todos com amplitudes idênticas), porém com freqüências variáveis, sendo essa, uma propriedade universal do sistema nervoso.

Entretanto, os receptores não apresentam características idênticas para a emissão de estímulos. Alguns receptores, conhecidos por “Receptores Fásicos” apenas emitem estímulos no início da excitação. Outros receptores, denominados “Receptores Tônicos” emitem estímulos, durante todo o tempo de duração, da excitação . Esse principio geral em relação à estimulação é válido, tanto para o componente aferente, como para o componente eferente do sistema nervoso.

O impulso nervoso é, portanto, o produto da despolarização, determinada, pela perda de carga elétrica da membrana celular neuronal e de seu axônio, provocada por um estímulo. Essa perda de carga corresponde ao mecanismo que, ainda será comentado, em outra parte do trabalho. De dentro, para fora, do neurônio, considerando o conjunto de seu soma e respectivo axônio, há um potencial de - 70 Mv. Um estímulo poderá determinar sua redução para, aproximadamente, -50 Mv., modificando o potencial da membrana e gerando, com isso, um impulso nervoso.

Moduladores Extratalâmicos da Atividade Cortical (Dopamina).



Localização e distribuição do neurotransmissor "dopamina", no nível do sistema nervoso central, onde esse neurotransmissor é, também, um dos neuromoduladores extratalâmicos da atividade cortical.

FIG. 24

3.1 – MECANISMO IÔNICO DO IMPULSO NERVOSO

Como já foi ventilado, sob o ponto de vista iônico, esse impulso nervoso corresponde às condutâncias de: sódio (Na⁺) e de potássio (K⁺), através da membrana celular, que permitem, a entrada de sódio (Na⁺) com maior despolarização, até o máximo do impulso e saída de potássio (K⁺), sendo a energia, fornecida pelos íons que fluem contra seus gradientes eletroquímicos (igs.: 7, 12 e 13).

Nesse mecanismo, a “fase ascendente” do impulso, coincide com o aumento da condutância de sódio (Na⁺), permitindo maior entrada de sódio (Na⁺) e, provocando, assim, maior despolarização, até o máximo do impulso. A entrada de sódio (Na⁺) e a saída de potássio (K⁺), se faz, através das “comportas de controle” (figs.: 12 e 13).

Durante a fase de “queda do impulso”, as comportas de entrada de potássio (K⁺) começam a se abrir, antes que, aquelas de sódio (Na⁺) estejam completamente abertas. Naturalmente, ao nos referirmos às “comportas”, estamos apresentando, uma comparação figurativa, pois, em realidade, segundo ECCLES, essas comportas, sob o ponto de vista bioquímico, são representadas por estruturas protéicas ou enzimáticas, localizadas ao longo da membrana bimolecular (figs.: 12 e 13).

3.2 – CONDUÇÃO DO IMPULSO NERVOSO

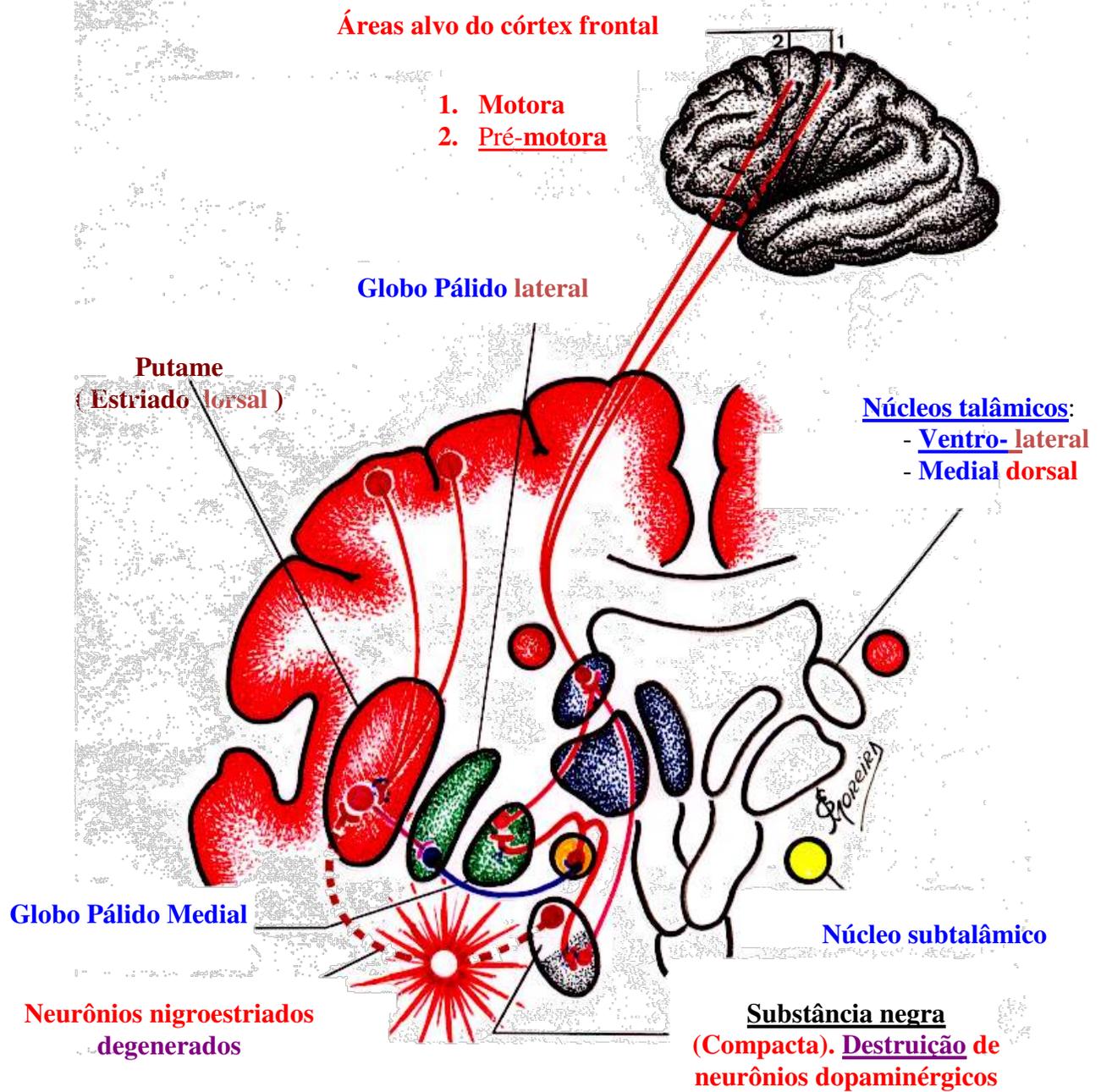
A condução de um impulso nervoso, corresponde à transmissão (progressão) da despolarização da fibra nervosa, ao longo de sua superfície (fig.: 08).

Com essa despolarização, da-se a abertura das comportas de sódio (Na⁺) que se regeneram, funcionando como verdadeiro dínamo de reforço, até alcançar o impulso total. Esse movimento do impulso, ao longo da fibra nervosa, se realiza, com a perda de alguns íons potássio (K⁺) e aquisição de alguns íons sódio (Na⁺) (figs.: 07, 08, 12, 13).

Normalmente, um impulso, progride em uma fibra nervosa, sem que essa fibra sofra a interferência de estímulos de outras fibras, mesmo que organizadas em feixes, fascículos ou tratos. Isso porque, essas fibras, muito próximas, entre si e (extremamente aderentes, entre si), sofrem uma ação redutora da corrente anódica, antes e depois da corrente catódica (ECCLES).

Todavia, caso essas fibras, sofram, qualquer dano anatômico, surgem interferências nas regiões atingidas, explicando-se, assim, as neuralgias.

Sabe-se, além do mais que, uma fibra nervosa apresenta, entre dois estímulos consecutivos, um período refratário, durante o qual, torna-se impossível gerar um segundo impulso. Há, também, um outro período, conhecido por período refratário relativo, no qual, torna-se necessário, aplicar um estímulo maior, mais significativo, em relação ao estímulo original, para que se obtenha “um impulso”.



Desenho esquemático de conexões dos núcleos da base, assinalando a “deficiência” de fibras nigroestriatais ao “Striatum”, por diminuição dos neurônios dopaminérgicos na “Pars Compacta” da substância negra.

FIG.25

3.3 – VELOCIDADE DE CONDUÇÃO E FIBRAS MIELÍNICAS

A velocidade de condução do estímulo nervoso, ao longo de uma fibra nervosa, em invertebrados (seres filogeneticamente primitivos), é extremamente lenta, sendo essa velocidade, proporcional à raiz quadrada do diâmetro da fibra, segundo ECCLES.

Nessas circunstâncias, por força do desenvolvimento filogenético das espécies, para melhorar, essa velocidade de condução dos estímulos, houve a necessidade de surgimento, de um mecanismo ou de uma estrutura anatômica, capaz de aumentar a velocidade de condução do impulso nervoso, ao longo do axônio. Assim, surgiu a “bainha de mielina”.

A mielina, estruturada de forma concêntrica, a partir das células de Schwann, no sistema nervoso periférico, necessita, para cada segmento internodal do axônio, de uma célula de Schwann (fig.: 08). Entretanto, no sistema nervoso central, a mielina tem origem, a partir da “oligodendróglia”, que, inclusive, em seu processo de mielinização axônica, pode fazê-lo, para um conjunto de 40 a 50 axônios, cada uma delas. A “mielina”, portanto, é específica, para a condução do impulso nervoso ao longo do axônio (fig.: 01, 08 e 10).

Entretanto, a difusão do impulso nervoso, é realizada ao longo do revestimento mielínico do axônio, porém, de nó para nó (fig.: 08), caracterizando, esse aspecto neuro-funcional, como um processo de natureza saltatória, de nó para nó e conhecida por “transmissão saltatória” (figs.: 07, 08, 09 e 10). Entre dois nós consecutivos, há uma distância, no axônio, absolutamente passiva (figs.: 08). Na difteria e na esclerose múltipla, observa-se lesão, com desaparecimento progressivo da bainha de mielina, com conseqüente falha, na transmissão do impulso nervoso, sem que se verifique, necessariamente, a morte da fibra nervosa.

De forma geral, a velocidade de condução de um impulso nervoso, através da fibra (em metros por segundo), equivale a seis vezes o diâmetro da fibra em microns. Essa velocidade de condução é diretamente proporcional à urgência de informação, que essa fibra é obrigada a conduzir. Por esse motivo, as fibras encarregadas do controle dos movimentos, são as que, mais rapidamente, transmitem os impulsos, tanto nas vias corticífugas (descendentes), em direção aos músculos, como nas vias ascendentes (vias corticípetas) dos músculos aos centros encefálicos. Assim, por exemplo, em relação às fibras ascendentes, aquelas dirigidas ao cerebelo, possuem as maiores velocidades de condução dos estímulos, pois, dependem dessa velocidade, para que o cerebelo seja capaz de corrigir eventuais erros, entre os “planos estruturados no nível cortical para os movimentos e aqueles realmente realizados (Ver volumes 15 e 23).

Em seguida, em termos de, velocidade da progressão do impulso nervoso, na fibra axônica, surgem as fibras da sensibilidade cutânea. Entretanto, as vias que conduzem as informações viscerais, são as mais lentas e, além disso, em sua maior parte, são amielínicas ou pobremente mielinizadas.

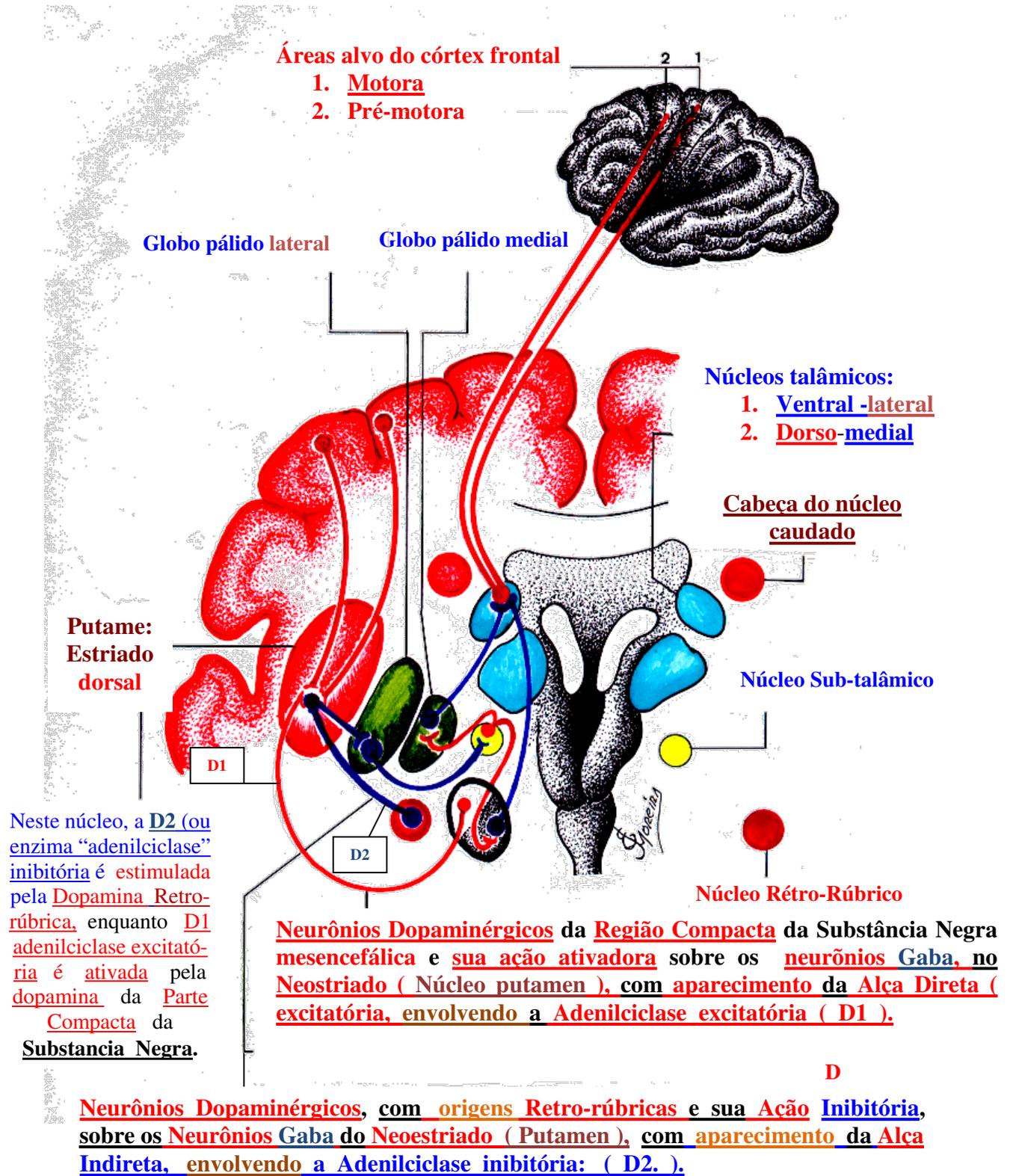
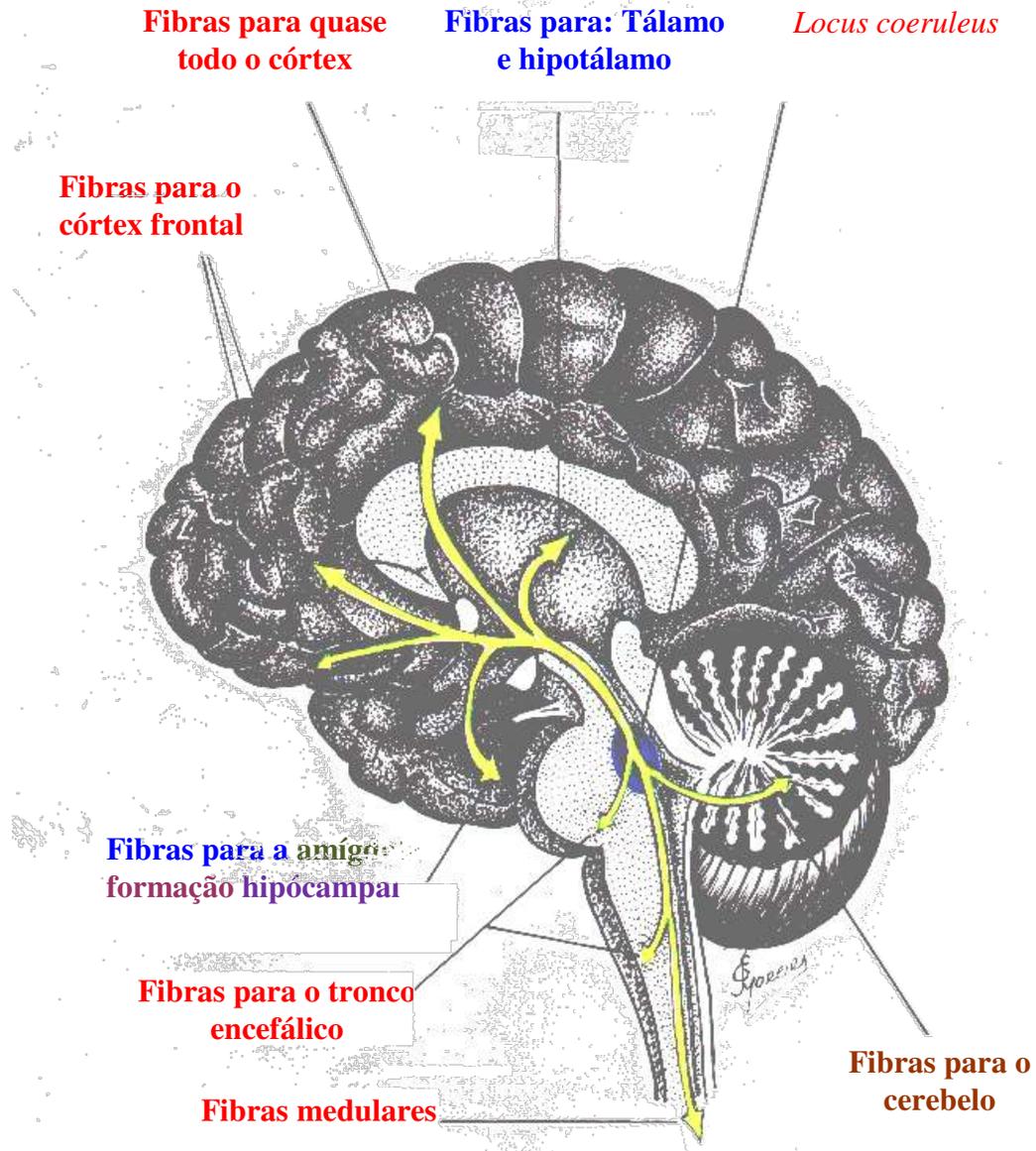


FIG.: 26

Moduladores Extratalâmicos da Atividade Cortical. (Norepinefrina)



Localização e distribuição do neurotransmissor “norepinefrina”, no nível do sistema nervoso central, no qual, esse neurotransmissor é, também, um dos neuromoduladores extratalâmicos da atividade cortical

FIG.: 27

Em experiências já comprovadas, o impulso nervoso progride, até o final das mais finas fibras de um nervo, sendo ele (impulso) o liberador do transmissor (acetilcolina) (fig.: 22).

Portanto, o impulso é importante, na despolarização da fibra pré-sináptica. É a ação essencial, que dispara a liberação do neurotransmissor.

Entretanto, a transmissão sináptica, é extremamente reduzida, quando o cálcio (Ca) é removido, em laboratório, de uma solução de banho de preparação. Portanto, o cálcio é necessário, para a liberação de neurotransmissor, nos terminais nervosos, mesmo na ausência de impulsos nervosos.

Nas experiências de KUFFLER e YOSHIKAN, uma única molécula de acetil-colina, é suficiente, para a abertura de um canal iônico, através do qual, passam 6.000 cations univalentes em 1 m/s. Essa abertura do canal iônico, para FATT e KATZ, produzida pela acetilcolina, atua nos locais receptores da membrana pós-sináptica, abrindo as comportas iônicas, através de modificações estruturais das proteínas dos poros das membranas.

A descoberta, de que, a transmissão neuro-muscular, é realizada, pela acetilcolina, deve-se a DALE e Col., há setenta anos (figs.: 10 e 11).

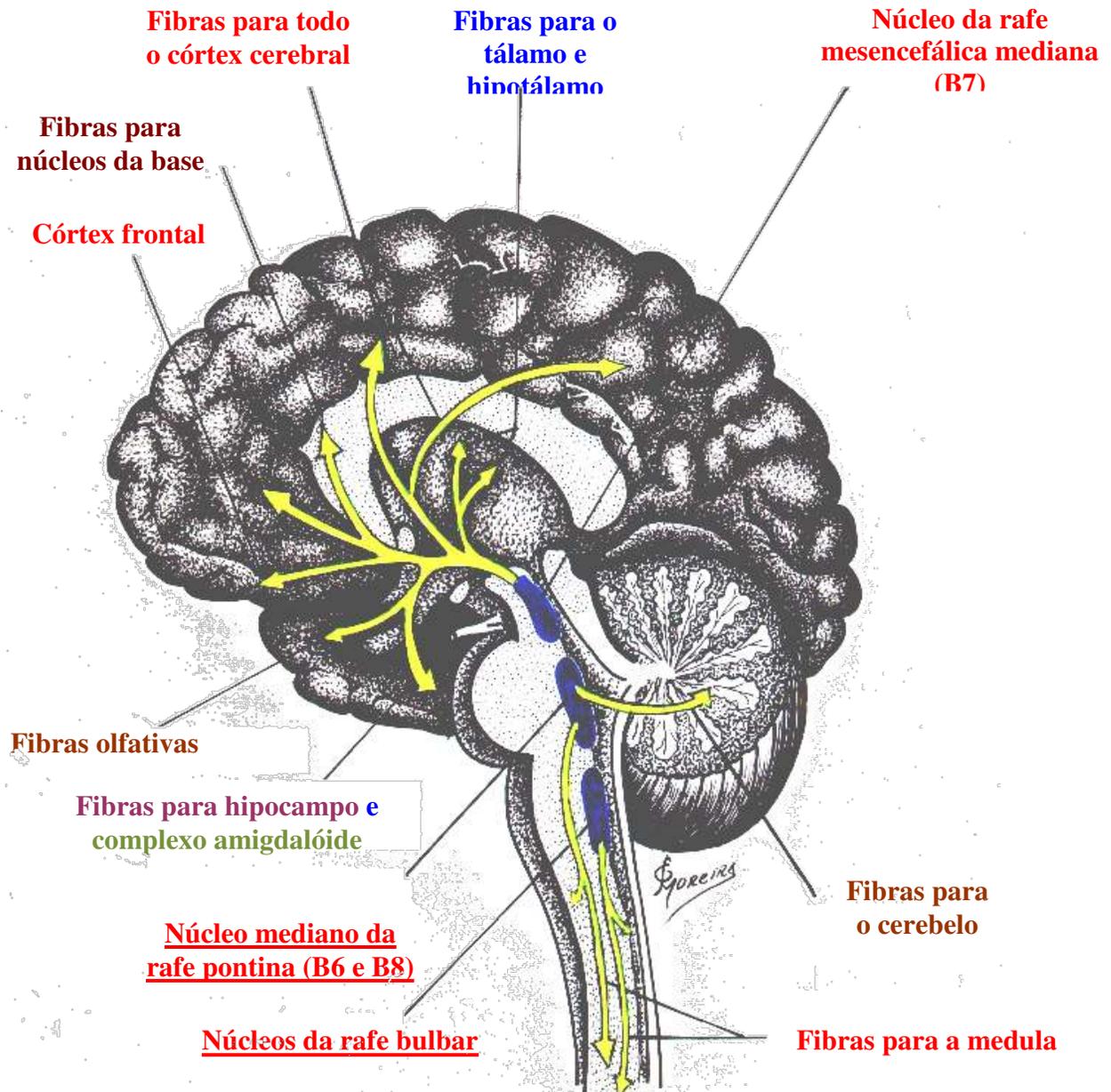
3.4 – PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DA SINAPSE NEURO-MUSCULAR

Para se compreender, as propriedades farmacológicas da sinapse neuro-muscular, torna-se necessário, rever as conclusões de DALE e Col., sobre esse assunto. Em suas pesquisas, esses pesquisadores constataram:

- Ao se estimular o nervo de um grande músculo e, simultaneamente, colher-se o sangue na efluência venosa desse músculo, ao exame do sangue, constatar-se-á: aumento significativo da acetilcolina, principalmente, durante tetanização intensa.
- Injeções intra-arteriais de acetilcolina, provocam descargas de impulsos no músculo, vascularizado por essa artéria, constatados, pelo aparecimento de contrações musculares
- Substâncias, que impediam, a destruição enzimática da acetilcolina (antiacetilcolinesterase), transformavam a resposta do músculo neuralmente solicitado, em uma fraca tetania.

MCMAHAN e KUFLER (1972), demonstraram através de, fotomicrografias, de uma secção de fibra muscular, com dois terminais colocados em pequenos sulcos da fibra muscular que, somente a membrana muscular localizada abaixo das fibras nervosas é sensível à acetilcolina e que, essa sensibilidade se encontra, exatamente, no sulco, onde se dá o contato com a fibra nervosa.

Desenho Esquemático do Sistema Modulador Extratálâmico Serotoninérgico



Localização e distribuição do neurotransmissor “serotonina” no sistema nervoso central, no qual é, também, um dos neuromoduladores extratálâmicos da atividade cortical

FIG.: 28

3.5 – LIBERAÇÃO QUÂNTICA DA ACETILCOLINA

A liberação quântica da acetilcolina, nas vesículas sinápticas com neurotransmissor do terminal nervoso, é realizada em “verdadeiros pacotes”:

Essa liberação de acetilcolina (emissão quântica), é obtida, tanto espontaneamente, como pela emissão de impulsos nervosos, que determinam a liberação “quântica de pacotes” do neurotransmissor “acetilcolina”.

A aplicação de tetrodotoxina (TTx), bloqueia a condução do impulso nervoso, não havendo, nesses casos, qualquer resposta muscular. Esse bloqueio, pela tetrodotoxina (TTx), é explicado, pela supressão do mecanismo de condutância de Na (sódio) no impulso, determinado pela tetrodotoxina (TTx).

A importância do conhecimento do mecanismo da neurotransmissão, consubstancia-se no desenvolvimento da fisiopatologia de algumas doenças.

Assim, na “Myasthenia Gravis”, constata-se uma grande redução da elaboração da acetilcolina, sendo igualmente, seu abastecimento lento, determinando no paciente, profundo cansaço, ou mesmo, paralisia, aos menores esforços. Ministrando-se anticolinesterase (prostigmine), obtem-se a melhora do quadro, pois, assim, a acetilcolina não é destruída (hidrolisada) pela colinesterase.

Nas anestesias gerais utiliza-se, freqüentemente, o curare, que bloqueia a ação da acetilcolina, impedindo o mecanismo de despolarização do músculo, na placa motora, conforme referido, nesse capítulo, linhas atrás, no item 3.4 (Transmissão sináptica periférica neuromuscular e o mecanismo morfo-funcional da sinapse). Ao final do procedimento anestésico, recupera-se o paciente, ministrando-se anticolinesterase (prostigmine).

No botulismo (toxina botulínica), a toxina impede a liberação da acetilcolina (conforme é mostrado, no mesmo quadro, acima mencionado, no item 3.4), levando o paciente à morte, por “paralisia respiratória.”

4º) – TRANSMISSÃO SINÁPTICA E VIAS CENTRAIS

No mecanismo da transmissão neuromuscular periférica (item 3.4), comentamos sobre a importância do moto-neurônio, os aspectos morfo-funcionais iônicos, bioquímicos, farmacológicos e sua transmissão.

Comentamos que, a amplitude de um estímulo nervoso, não varia, sendo essa variação, restrita, apenas à freqüência e que, quanto maior a freqüência de descarga do neurônio, maior a contração resultante. Portanto, quanto maior a freqüência, tanto maior será a resposta contrátil muscular.

Qualquer músculo, de porte significativo, possui um grande número de motoneurônios. Assim pode-se chegar ao conceito de “Unidade motora,” que “é: o conjunto de “uma fibra nervosa motora e todas as fibras musculares por ela inervadas.” Na medula espinhal humana temos, em média, 200.000 unidades motoras. Através dessas “unidades motoras”, contraímos todos os músculos dos: membros, tronco e pescoco, com exceção da cabeça. Portanto, essas unidades

motoras são verdadeiras unidades executivas, através das quais, o nosso cérebro, se manifesta, nos movimentos.

Um motoneurônio medular, pode disparar de duas maneiras. Numa dela, conscientemente, através dos tratos corticoespinhais. Na outra, de forma involuntária, através de mecanismos reflexos: simples ou mesmo, complexos. No mecanismo reflexo simples (involuntário), podemos apresentar, como exemplo, o reflexo patelar

Nesse reflexo, ao se percutir, o tendão do músculo quadricípete da coxa, próximo à patela, observamos, como resposta, a contração do referido músculo. Nesse caso, a percussão cutânea, sobre o referido músculo, junto à patela, é um estímulo, que passa, pelas fibras aferentes, até atingir a região sensitiva da substância cinzenta da coluna posterior da medula espinhal, agora, já, como um impulso. Passa a seguir, aos motoneurônios gama e alfa no mecanismo da “alça gama (figs. 17 e 18).

Entretanto, se mantivermos o tendão muscular estirado, com certa continuidade, haverá emissão constante de estímulos. Portanto, como resposta, os terminais anulo-espirais, continuarão descarregando impulsos, determinando, em resposta, uma lenta contração muscular postural de natureza tônica, ou seja, descarregam, enquanto durar a estimulação, conforme já visto quando comentamos sobre o impulso nervoso e receptores periféricos.

5º) – AÇÃO SINÁPTICA EXCITATÓRIA

Em um motoneurônio medular, podemos encontrar diversos botões sinápticos, em conexões monossinápticas (por haver apenas um neurônio motor, localizado, entre o receptor e o órgão efector), nesse caso, o músculo.

Os estudos neurofisiológicos, realizados por FALT, KATZ, ECCLES e LUNDBERG, permitiram concluir que, quando há várias sinapses convergindo sobre um mesmo neurônio, cada uma delas, exerce uma ação sináptica, suprimindo cargas da membrana celular. Dessa forma, excita o referido neurônio. O conjunto dessas excitações, é conhecido por “Sinapses excitatórias”. Portanto, sinapses excitatórias, nada mais são, do que o “somatório” das sinapses excitatórias, sobre cada motoneurônio.

Assim, conforme assevera ECCLES, a emissão de um impulso, pode ser considerada, como um resultado positivo da ação sináptica excitatória. Há, portanto, a necessidade, de um sentido convergente, das ações sinápticas excitatórias para que haja o necessário “disparo do neurônio,” e sua conseqüente progressão, em todas as ramificações do axônio.

Esse princípio de convergência, inclusive, faz parte das descobertas de SHERRINGTON que, em 1932, lhe valeram o prêmio NOBEL.

Sobre cada célula nervosa, há uma convergência de varias linhas e afluxos de impulsos. O exemplo mais simples, desse mecanismo, é explicado pelo conjunto de fibras aferentes medulares de receptores musculares, que chegam a um motoneurônio e que inervará esse mesmo músculo.

Assim, vejamos como funciona, de forma simples, o reflexo medular no reflexo patelar ou no reflexo de sua postura, ao flexionar seus joelhos, procurando, reflexivamente, um ponto de equilíbrio.

Na fig.: 18, constatamos que, a aferência sensitiva do receptor anulo-espinal do músculo extensor do joelho, penetra na coluna posterior da medula espinhal, estabelecendo sinapse direta, com um motoneurônio do músculo extensor do joelho. Entretanto, esse mesmo estímulo, é, também, levado por uma ramificação, ao interneurônio, cujo axônio, muito curto, mantém sinapses com o motoneurônio destinado aos músculos dorsais flexores da perna, exercendo uma ação inibitória, sobre o motoneurônio para os músculos flexores da perna, inibindo suas ações.

Esse mesmo mecanismo se aplica, em sentido inverso, ou seja, a fibra aferente, com estímulo anulo-espinal, para flexão dos músculos flexores (posteriores), além de conduzir esse estímulo ao motoneurônio flexor, o transfere, também, através do interneurônio inibitório, ao motoneurônio extensor da perna, inibindo sua ação.

É, exatamente, através desse simples mecanismo neurofuncional, que podemos adequar nossa postura, ao procurarmos nossos pontos de equilíbrio.

Numa sinapse neuromuscular, uma sinapse isolada, é responsável pelo disparo do impulso muscular. Caso não aconteça, esse disparo, não haverá, nem extensão, nem contração muscular.

Todavia, quando nos referimos às sinapses, não sobre um músculo e sim, sobre um neurônio (sinapse neurônio-neuronal), verificamos que, há milhares de sinapses, constituindo a via convergente, como por exemplo, na célula de Purkinje do cerebelo, que apresenta, aproximadamente, 80.000 terminais sinápticos.

Estudos quânticos, realizados por KUNO, nas sinapses excitatórias dos motoneurônios, para conhecer o número de vesículas ou do “quanta” do transmissor, liberado por impulso, mostraram que, enquanto nas sinapses neuromusculares, esse “quanta,” era significativamente alto (100 a 200), nas sinapses excitatórias dos motoneurônios (neurônios motores) reduziam-se apenas a um (hum) !

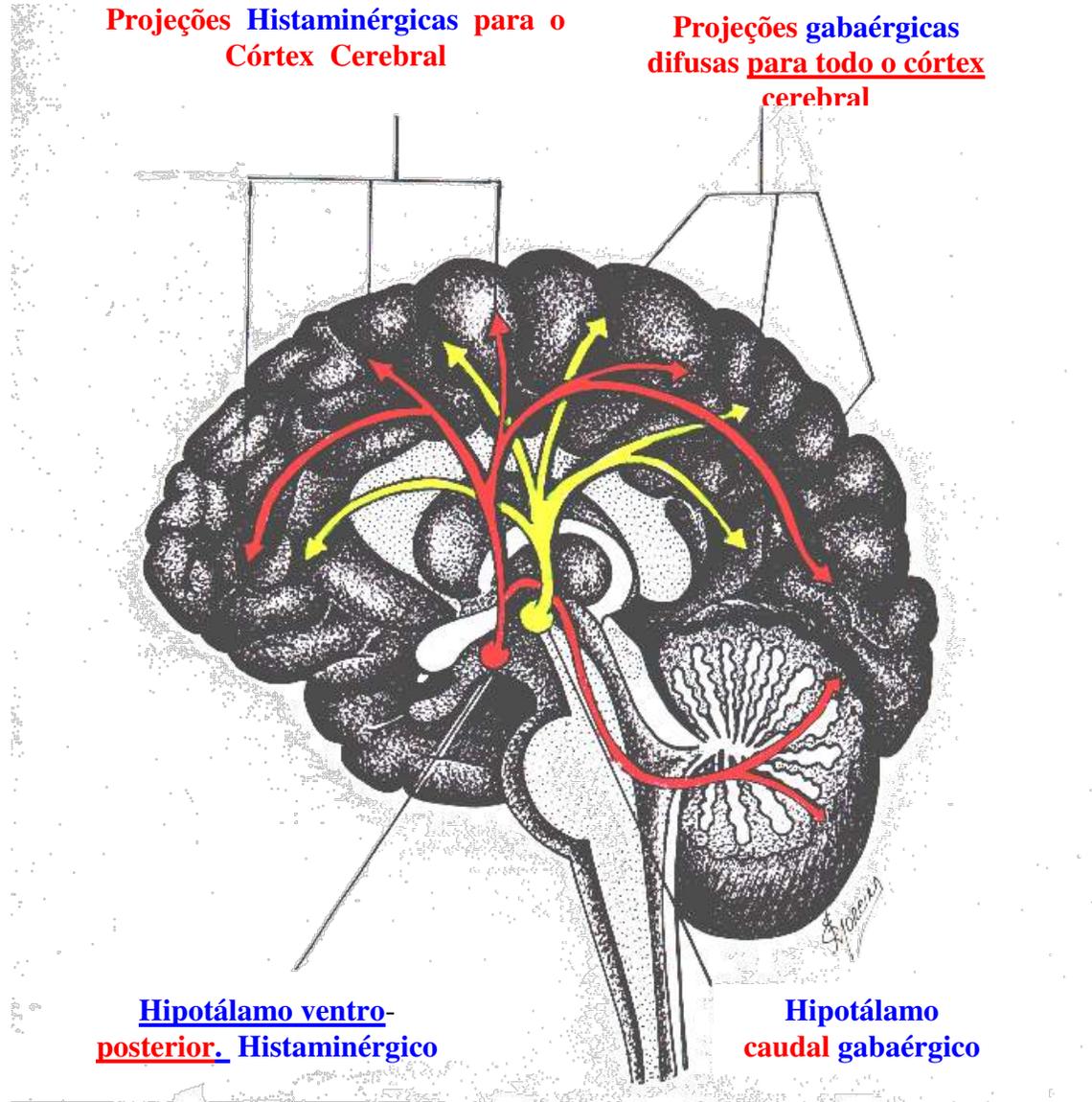
Esse número, significativamente, baixo, nas sinapses motoneuronais explica-se, pelo fato de que, no motoneurônio, agem várias sinapses de inúmeras vias convergentes, sendo, portanto, o somatório dessas sinapses excitatórias individuais suficientes para o disparo do impulso.

Nessas sinapses, exatamente como acontece, nas sinapses neuromusculares, as vesículas, após descarregarem seu conteúdo neurotransmissor, são recarregadas para novas ações liberando seu neurotransmissor na fenda sináptica, além de fazelo sobre a membrana pós-sináptica, que apresenta as mesmas comportas iônicas. Essas se abrem, para o fluxo iônico de sódio (Na⁺) e potássio (K⁺) e a transmissão sináptica somente, será eficaz, se a corrente extracelular puder fluir através da fenda sináptica, em direção às regiões extra-sinápticas da membrana pós-sináptica que serão despolarizadas.

No sistema nervoso central, as sinapses e os neurônios são, metabolicamente, adaptados, para responder, de forma contínua, às altas frequências (100 p/s) e com o máximo de respostas a 500 p/s. Esse desempenho dos neurônios do sistema nervoso central, é bem superior àquele das sinapses neuromusculares. Esses fatos, podem ser comprovados até, grosseiramente, pela constatação de que, no sistema nervoso central, as sinapses neuronais, raríssimas vezes, entram em fadiga!.

Até o presente momento, sabemos que todas as fibras aferentes, que penetram na medula espinhal, possuem ação excitatória. A ação inibitória central, por outro lado, encontra-se, na dependência de um “interneurônio” especializado, na ação inibitória, cujas vias de condução, é de natureza retroativa (fig.: 18).

Moduladores Extratalâmicos da Atividade Cortical:



Localização e distribuição dos neurotransmissores “histamina” e “ácido gama-aminobutírico, no sistema nervoso central, no qual são, também, neuromoduladores extratalâmicos da atividade cortical.

FIG.: 29

Entretanto, na medula, encontramos, também, outras células, conhecidas por “células de Renshaw”, cuja ação se resume, em “inibir a ação inibitória dos interneurônios”. Portanto, seria o mesmo que, uma “ação excitatória” (fig.: 19). Constata-se, portanto que, por ação dessas células de Renshaw, há um bloqueio, sobre a ação inibitória, facilitando a ação excitatória. Assim, quanto maior o número de impulsos de um motoneurônio, maior será sua inibição, em virtude do mecanismo de retroalimentação negativa a partir das células de Renshaw).

É, exatamente, esse mecanismo, que elimina os motoneurônios isolados, com descargas enfraquecidas, desfigurados funcionalmente, capazes de causar problemas na movimentação. Exemplos como esse encontramos nas células piramidais do hipocampo (fig.: 19), no qual observamos a presença de três células piramidais do hipocampo (células 1, 2 e 3). A partir do axônio da primeira célula (1) aparece um ramo colateral (colateral excitatório) que realiza uma sinapse excitatória com o motoneurônio (B) que, nesse caso, exercerá funções da célula de Renshaw, portanto, ações inibitórias sobre outro neurônio. Para isso, seu axônio se ramifica, para realizar sinapses inibitórias, sobre as células piramidais (2) e (3), além de exercer, também, essa ação inibitória, sobre a célula, da qual, partiu o estímulo excitatório primitivo, através da “colateral excitatória” ou célula (1) (fig.: 19).

Assim, quanto maior a emissão de estímulos pela célula piramidal, tanto mais ela ativa a inibição, através desse, mecanismo de retroalimentação.

Esses neurônios inibitórios hipocampais, foram chamados por RAMON Y CAJAL “células em cesto”, em virtude do envolvimento delas e do soma das células piramidais, por estruturas semelhantes a um “cesto.”O fato de estarem, essas células inibitórias, aglomeradas, em torno do soma da célula piramidal hipocampal, morfo-funcionalmente, é estratégico, pois assim, fica bloqueada a emissão celular a partir do soma. Por outro lado, as sinapses que se realizam, nos dendritos, são excitatórias (fig.: 1-B). Em geral, as sinapses inibitórias, estão localizadas no soma, ao passo que, nos dendritos, encontram-se as sinapses excitatórias.

O que foi explicitado, linhas atrás, explica o mecanismo da sensibilidade epicrítica para o tato. Sabemos que as vias epicríticas, para o tato são constituídas por três neurônios. O primeiro neurônio (neurônio I) tem seu corpo celular localizado no gânglio espinhal sensitivo. Seu axônio dirige-se para o funículo dorsal da medula espinhal, no qual passa, sem qualquer relacionamento funcional, terminando, em sinapse, com o neurônio II, nos núcleos grácil e cuneiforme, localizados no terço distal do bulbo ou medula oblonga. Exatamente nesses núcleos (grácil e cuneiforme) são exercidas as ações inibitórias, por interneurônios, localizados nesses núcleos, cujas ações bloqueiam todas as ações excitatórias fracas, deformadas e indefinidas da sensibilidade tátil, restando apenas estímulos táteis perfeitos e completos, também, conduzidos por fibras perfeitas até o tálamo, que não sofrem essa ação inibitória dos interneurônios. Com isso, haverá maior precisão no toque-estímulo, pois, apenas permanecem os estímulos excitatórios altamente definidos, tornando o tato, através dessa via, altamente epicrítico, que segue em direção ao tálamo, de onde, através de um terceiro neurônio (neurônio III), são encaminhados às regiões somestésicas 3,2 e 1 (fig.: 20).

Sugestões para Leitura:

- ADRIAN, E.D.** – *The Mecanismo f nervous action: Electrical Studies of the Neuron.* – London, Oxford University Press, 1932.
- BEAR, M.L., KIERNAN, A.** – *The Human Nervous System, 5ª ed., J.B. Lippincot, Philadelphia, 1988.*
- BEAR, M.L., CONNORS, B.W., PARADISO, M.A.** – *Neuroscience Exploring the Brain. 2. Aufl, Williams u. Wilkins, Baltimore, 2000*
- BURT, A.M.** – *Neuroanatomia.* – Ed. Guanabara Koogan, S.A., Rio de Jan., 1999
- CASAS. A.P. e BENGOCHEA, M.E.** – *Morfologia, estructura y funcion de los Centros Nerviosos.* – Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1967.
- CAJAL, S.R.** – *Neuron Theory or Reticular Theory: Objective evidence, of the Anatomical unity of Nerve Cells.* – Trad. M.U. Perkis e C.A. Fox, 'Madri: Consejo Superior de Investigaciones Cientificas, 1954.
- CAJAL, S.R.** – *History of the synapse as a morphological and functional structure.* – In *Neurobiololgy*, - Ed. M. Santini, New York: Raven Press, 1975
- CARPENTER, M.D.** – *Human Neuroanatomy.* – 18nd. ed., Ed. Williams and Willins, Baltimore, 1983.
- CROSSMAN, A.R. e NEARLY, D.** – *Neuroanatomia.* - 2a ed., Ed., Guanabara Koogan S.A., Rio de Jan., 2002.
- DELMAS, A.** – *Voies et Centres Nerveux. Introdution a la Neurologie.- 9ème. ed., Masson et Cie., Paris, 1970.*
- ECCLES, J.C.** – *Physiology of the synaps.* Berlin, Springer Verlag, 1964
- ECCLES, J.C.** – *O Conhecimento do Cérebro.* – Ed. Atheneu, S.Paulo, Ed. Da Universidade de S. Paulo, 1979
- GUYTON, A.C.** – *Neurociência Básica. – Anatomia e Fisiologia.* – 2a ed., Ed. Guanabara Koogan, S.A., Rio de Jan., 1973

- HODGKIN, A.L. and HULEY, A.F.** – *Action Potential recorded from inside a Nerve Fibre, Nature, 144, - 1936.*
- HODGKIN, A.L.** – *Change and design.* Cambridge: Cambridge University Press. – 1992.
- KANDEL, E.R. and SCHWARTZ, J.H.** – *Principles of Neural Science.* – 2nd. ed., Ed. Elsevier, New York, 1985.
- KANDEL, E.R.** - *Em Busca da Memória. O nascimento de uma Nova Ciência da Mente.* – Ed. Cia das Letras, S. Paulo, 2009,
- KUFFLER, S.W. e EIZAGUIRRE, E.** – *Synaptic inhibition in an isolated Nerve Cells.* J. Gen. Physiol., 39 – 1955.
- LANGMAN, J.** – *Embriologia Médica. Desenvolvimento Humano Normal e Anormal.* – Ed. Atheneu S.A., São Paulo, 1968.
- MARTIN, J.H.** – *Neuroanatomia. Texto e Atlas.* – 2a ed., Ed. Artes Médicas Sul Ltda., São Paulo, 1996 .
- MACHADO, A.** – *Neuroanatomia Funcional.* – Ed. Livr. Atheneu S.A., 2a ed., Ed. Atheneu S.A., Rio de Jan., 1974.
- MENESES, M.S.** – *Neuroanatomia Aplicada.* – Ed. Guanabara Koogan, S.A., Rio de Jan., 1999.
- MOORE, K.T.** – *Embriologia Clínica.* – Ed. Interamericana do Brasil Ltda., Rio de Jan., 1975.
- MOORE, K.L. and AGUR, A.M.** – *Fundamentos de Anatomia Clínica.* – Ed. Guanab. Koogan S.A., Rio de Jan., 1998.
- MOREIRA, E.S.** – *Atlas Anatômico de Dissecções Segmentares. Nervos e Plexos Medulares, em cinco volumes,* Ed. F.O.A., do Centro Universitário de Volta Redonda, da Fundação Oswaldo Aranha, 2010.
- MOREIRA, E.S.** – *Técnicas de Dissecções.* – Ed. Cultura Médica Ltda., Rio. Jan. 1989.
- MOREIRA, E.S.** - *Atlas de Neuroanatomia Funcional, em 26 Volumes.* C.D.Livro. Ed. F.O.A. do Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA), 2011.
- RANGEL, N.M.** – *Fundamentos de Embriologia.* – Ed. Guanabara Koogan S.A., 1974.
- SNELL, R.S.** – *Neuroanatomia Clínica para estudantes de medicina.* – Ed. Guanabara

Koogan, S.A., Rio de Jan., 2003.

SCHÜNKE, M., SCHULTE, E. and SCHUMACHER, U. – *PROMETHEUS, Atlas De Anatomia. – Cabeça e Neuroanatomia. – Ed. Guanabara Koogan, S.A., Rio de Janeiro, 2007*

TORTORA, G.J. – *Princípios de Anatomia Humana. – 10ª ed., Edit. Guanabara Koogan, S.A., Rio de Janeiro, 2007.*

Referências:

AGNEW, W.S. – *Voltage-regulated sodium channel molecules. – Ann. Rev. Physiol., 46: 517, 1984.*

CLAUSEN, T. – *Regulation of active Na⁺ - K⁺ transport in skeletal muscle. – Physiol. Rev., 66:542, 1986.*

HAAS, M. – *Properties and diversity of Na, K, Cl cotransporters. Ann. Rev. Physiol. 51:443, 1989.*

MILNER, B.I.R., SQUIRE, E. and KANDEL, E.R. – *Cognitive Neuroscience and the Study of Neurona. – Rev. Biblio. Neurons. – 1998.*

SCOVILLE, W.B. and MILNER, B. – *Loss of recent memory after bilateral Hippocampal lesion – J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry – 1957.*

SNELL, R.M. (ed.) – *Transcellular Membrane Potentials and ionic Fluxes. – New York, Gordon Press, 1984.*