

# HISTÓRIA DA NEUROTRANSMISSÃO: UM BREVE RELATO

## *HISTORY OF NEUROTRANSMISSION: A BRIEF REPORT*

LEONARDO BONGIOVANI LORO, ANDRÉ JAEGER DE BELLI, CAROLINE GRANDINI COSTA, FABIANA HAGEMANN e TALISSA BIANCHINI<sup>1</sup>

MARCELO GARCIA TONETO e LUIZ GUSTAVO GUILHERMANO<sup>2</sup>

### RESUMO

**Objetivos:** Descrever, de forma resumida, as principais descobertas históricas referentes a aquisição dos conhecimentos acerca da neurotransmissão.

**Métodos:** Foi realizada busca de artigos nas bases de dados *LILACS*, *Pubmed*, *Medline*, *Up to date* e *Medscape*, durante o período de janeiro a maio de 2018, com o critério de atualidade como publicado nos últimos cinco anos, bem como foi revisada literatura consagrada em Neurologia.

**Resultados:** A história da neurotransmissão evoluiu gradualmente a partir do século XIX e ao longo dos anos através dos esforços meticulosos de um grande número de personalidades históricas. Seu desenvolvimento foi de extrema relevância para a evolução médica nos campos da neu-

---

<sup>1</sup> Acadêmicos da Escola de Medicina da PUCRS

<sup>2</sup> Professores. da Escola de Medicina da PUCRS

rofisiologia, da neurologia, da neuropsiquiatria, da psicofarmacologia e da anestesia.

**Conclusões:** Encontramos marcos fundamentais na evolução da história da neurotransmissão e das estruturas da arquitetura neuronal nela implicadas, desde a descoberta do neurônio, do impulso elétrico, dos neurotransmissores e de mecanismos de transdução celular, bem como os cientistas que realizaram essas descobertas, elementos importantes para a compreensão da neurobiologia do cérebro.

**Palavras-chave:** Neurônio, Sinapse, Acetilcolina.

## ABSTRACT

**Objectives:** To describe, in a summary form, the main historical findings regarding the acquisition of knowledge about neurotransmission.

**Methods:** A search of articles in the LILACS, Pubmed, Medline, Up to date and Medscape databases was performed, with the current criterion as published in the last five years, as well as literature review consecrated in Neurology.

**Results:** The history of neurotransmission evolved gradually from the nineteenth century and over the years through the meticulous efforts of a large number of historical personalities, Its development was extremely relevant to medical developments in the fields of neurophysiology, neurology, neuropsychiatry, psychopharmacology and anesthesia.

**Conclusions:** We found key milestones in the evolution of the history of neurotransmission and the neuronal architecture structures involved, from the discovery of the neuron, the electrical impulse, neurotransmitters and cellular transduction mechanisms, as well as the scientists who made these discoveries, important elements to understand the neurobiology of the brain.

**Key words:** Neuron, Synapse, Acetylcholine.

## INTRODUÇÃO

A história da neurotransmissão pode ser abordada como inacabada, uma vez que a ciência tem avançado cada vez mais com pesquisas sobre o funcionamento cerebral e que novos neurotransmissores e vias neurais são descobertos a cada ano. Logo, presente estudo tem o objetivo de elucidar o início da história do cérebro, além dos marcos seguintes e seus respectivos pesquisadores - (**Quadro 1**). Os principais episódios desse assunto são as descobertas das células que compõem a arquitetura cerebral, do impulso nervoso, das teorias sobre neurotransmissão e ela em si, da sinapse, da acetilcolina, da noradrenalina, dos mecanismos de transdução celular como a proteína G e do monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). Esses assuntos serão abordados conforme a cronologia histórica de seus achados e de sua importância.

## MÉTODOS

Esse trabalho constitui-se de uma revisão da através das bases de dados LILACS, Pubmed, Up to date, Medline e Medscape, realizada entre janeiro e maio de 2018. A terminologia utilizada é cadastrada nos Descritores em Ciências da Saúde e *no Medical Subject Headings da U.S National Library of Medicine*. Os termos são “acetylcholine”, “noradrenaline”, “neuron”, “neurotransmission”, “brain”, “G protein”, “cAMP”, “neuronal theory”, “nerve impulse” e “synapse”. Foram excluídos artigos que não contemplaram os critérios de inclusão acima citados e que não fossem publicados até cinco anos atrás.

## INTRODUÇÃO

### Tecido Neuronal e suas células

Gabriel Gustav Valentim (1810-1883) e Christian Gottfried (1795-1876) descreveram o neurônio em 1836. Em 1838, Matthias Jakob Schleiden (1804-1881) e Theodor Schwann (1810-1882) identificaram o que seria a bainha de Mielina ou bainha de Schwann. Em 1837, o médico tcheco Evangelista Purkinje (1797-1869) descreve a celularidade cerebelar. O espanhol Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), em 1881, formulou a teoria Neuronal, demonstrando que o neurônio é composto de corpo celular, dendritos e axônios e postulou a “Lei da Polarização Dinâmica”; por isso, é considerado o “pai das Neurociência moderna”. Mark Athias (1875-1946) comprovou a origem epitelial da neuroglia, a existência da sinapse do corpo neuronal (soma) com dendritos. Wilhelm His Jr. (1863-1934), em 1886, documentou que dendritos e axônios cresciam e se anastomosavam. O alemão Otto Deiters (1834-1863) descobriu as ramificações ligadas ao corpo neuronal e, em 1889, Wilhelm His Jr. chamou de “dendrito”. O nome “neurônio” foi sugerido por Wilhelm em 1891. No ano de 1906, tanto Ramón y Cajal quanto Camillo Golgi (1843-1926) (anatomista italiano que desenvolveu técnicas de coloração em histologia para localizar para onde iriam as ramificações de neurônios usando cromato de prata e bicromato de potássio denominada “*the reazione nera*”) recebem o primeiro Prêmio Nobel em Medicina e Fisiologia no campo da neurociência.

Após esse primeiro prêmio Nobel relacionado à neurociência, muitos outros sucederam-no e serão relatados ao longo desta revisão. A Neurociência vem evoluindo sobremaneira. Sua importância na medicina é de grande valia, pois várias patologias não só psiquiátricas como também sistêmicas têm como causa queda de neurotransmissores, ou excesso desses em estados tóxicos, modificações em receptores e disfunção nas sinapses.. Essas descobertas, portanto, auxiliam o médico na sua tomada de decisão para o tratamento adequado, além de conferirem o diagnóstico específico de alguma enfer-

midade. Sabe-se que, quando se conhece a etiologia da doença, torna-se mais fácil elaborar um tratamento correto. Dessarte, esses pesquisadores proporcionaram uma revolução na medicina [1,2].

## Impulsos Nervosos e Acetilcolina

O germânico Julius Bernstein (1812—1884), no ano de 1868, fez a primeira descrição do potencial de ação da membrana da célula. Em 1902, Julius publicou sua **“Teoria da Membrana de Potenciais Elétricos”**, a qual apresentou um modelo plausível físico-químico dos eventos bioelétricos, valendo-se de gradientes de concentração para prever o potencial elétrico no nervo e no músculo. A teoria dele ainda é válida na atualidade. Joseph von Gerlach (1820-1896), outro cientista alemão, propôs que essas correntes de ação descobertas por Bernstein e Emil du Bois-Reymond (1818-1896), alemão de família francesa, propagar-se-iam de célula para célula e teriam filamentos anastomosados ou ligados. O suíço Von Kölliker (1817-1905) acreditava na fusão dos dendritos assim como Deiters. Por suas descobertas, Emil Du Bois é considerado o “pai da eletrofisiologia” [3].

Thomas Willis (1621-1675), inglês que ficou famoso pela descrição do Polígono de Willis, afirmava, no ano de 1620, que existiam “espíritos animais” no cérebro controlando o ser humano. Hoje se sabe que esses “espíritos” são os impulsos elétricos [4].

A partir de meados de 1850, Emil du Bois-Reymond, passou a investigar a neurotransmissão química. Apesar dos experimentos posteriores de Ernst Scharrer (1905-1965) e Berta Scharrer (1906-1995), que ocorreram na segunda década do século passado, terem descrito a síntese de hormônios neurotransmissores por neurônios de peixes e aves e a consequente ligação endócrino-nervosa [9], o assunto não foi esclarecido até o experimento com a descoberta da acetilcolina e a elucidação do Sistema Nervoso Autônomo, pelo inglês Henry Hallett Dale (1875-1968) e pelo alemão Otto Loewi (1873-1961). Loewi teria sonhado com o experimento e anotou as etapas em seu rascunho. Realizou-o com sucesso

em laboratório, fazendo a estimulação elétrica do nervo vago de um coração de sapo. O resultado obtido mostrava que um segundo coração só reagia ao estímulo do primeiro quando perfundido com o líquido efluente do coração estimulado; isso indicava a ação de alguma substância liberada pelo primeiro coração no sistema parassimpático do segundo. Descobria-se, então, o primeiro neurotransmissor: a acetilcolina [5,6]. Os experimentos de Eccles com microeletrodos e neurônios motores de gatos, em 1951, comprovaram que a sinapse no SNC era feita através de neurotransmissores e que haviam sinapses excitatórias e inibitórias, o que lhe rendeu um Prêmio Nobel no ano de 1963 [7,8,9].

## História dos Neuroreceptores

John Langley (1852-1925), no ano de 1905, criou o termo “moléculas receptoras” para identificar os receptores e acrescentou o fato de que eles modulariam a resposta dos neurônios a hormônios, neurotransmissores e drogas. Os neuroreceptores são proteínas inseridas nas membranas plasmáticas pós-sinápticas que agem quando substâncias chamadas neurotransmissores ligam-se a eles. Então, canais iônicos são abertos ou fechados na membrana do neurônio pós-sináptico e ocorre um fluxo de íons- que vai alterar o potencial de membrana dessa célula- permitindo, então, que haja a sinapse [10].

Paul Ehrlich (1854-1915), pesquisador alemão, no ano 1878 propôs que as substâncias químicas estariam envolvidas com os ligantes nas células. Dezenove anos depois, ele terminou a teoria completa. Em 1900 acrescenta que existiriam grupos de receptores específicos para cada ligante. Em 1908 que o pesquisador alemão ganhou o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia pelo reconhecimento por seu trabalho no campo imunológico [5].

No livro *The Biochemical Basis of Neuropharmacology* são citados os principais tipos de neurotransmissores: Adrenérgicos, dopaminérgicos, GABAérgicos, glutaminérgicos, histaminérgicos, opioides, serotoninérgicos e glicerinérgicos. [11]. A função elementar dos neuroreceptores é

transdução para execução de função biológica. Ou seja, irão, por estímulo molecular, determinar ou coordenar a função que o neurônio deverá efetuar- dependendo do neurotransmissor especificamente para ditar sua “conduta” [11]. No ano de 1933, Clark (1885-1941) propôs a teoria da “ocupação do receptor” e, em 1956, Stephenson (1925-2004) modificou-a, estudando os ligantes e os receptores. Em 1988, o britânico James Black (1924-2010) recebeu um prêmio Nobel pelo seu trabalho sobre os subtipos de receptores-seletivos para drogas. Seis anos depois, Gilman (1941-2015) e Rodbell (1925-1998) ganharam o prêmio Nobel pela descoberta da proteína G [10].

### **Ulf von Euler, a Norepinefrina e o Prêmio Nobel de 1970**

Ulf von Euler (1905-1983) é responsável pela descoberta do primeiro peptídeo neurotransmissor, a “Substância P”, juntamente com Henry Dale (1875-1968) em 1935 e a “prostaglandina”, encontrada nas glândulas prostáticas, examinando o fluido seminal [12]. Após estudos de Otto Loewi sobre a transmissão química dos impulsos nervosos, von Euler descobriu a norepinefrina, caracterizou sua farmacologia e metabolismo e mostrou sua ação na junção neuroefetora simpática, uma substância muito semelhante à adrenalina, mas que se diferenciava pelas suas propriedades [12,13].

Von Euler estudou e percebeu que haveria nos seres humanos também a noradrenalina, além da adrenalina como neurotransmissor. A ativação do sistema cardiovascular seria mediada pelo sistema nervoso simpático, gerada pela liberação de norepinefrina e repercutindo na manutenção da pressão arterial durante a troca para a posição ortostática [12]. A sua contribuição para a ciência levou-o a compartilhar o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina de 1970 com duas outras personalidades: o norte-americano Julius Axelrod (1912-2004), com estudos na farmacologia de substâncias neurotransmissoras, e o britânico Bernard Katz (1911-2003), mostrando princípios sobre a transmissão sináptica. A contribuição dos três renomados cientistas na contribuição do entendimento do funcio-

namento do sistema nervoso e de distúrbios mentais auxiliou no entendimento e no tratamento do mecanismo de controle da pressão arterial e na doença de Parkinson [13,14].

## História da Proteína G

Um passo importante da neurociência foi a descoberta da “proteína G”, como é conhecida hoje, uma das proteínas intracelulares que têm a função de traduzir sinais da célula. Tem formas mais comuns, em Gs, Gq, Gi, de acordo com a estrutura proteica da subunidade. A proteína G é muito importante aos sistemas endócrino e nervoso pela sinalização hormonal e de neurotransmissores (NTs), a fim de controlar o metabolismo celular como um todo [15].

Essa proteína foi descoberta, pelo bioquímico e farmacologista Alfred Goodman Gilman (1941–2015) e pelo bioquímico Martin Rodbell (1925–1998), ambos norte-americanos. Alfred era filho do farmacologista estadunidense Alfred Gilman, autor do clássico, juntamente com Louis Goodman, “Goodman & Gilman’s - The Pharmacological Basis of Therapeutics”, conhecido como “Bíblia da Farmacologia”. A descoberta da proteína G rendeu o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina a Martin e Alfred em 1994. A teoria dos estudiosos após ensaios de laboratório era a de que havia um tipo de elo entre a proteína receptora de membrana e a enzima dita amplificadora de resposta celular. Earl Wilbur Sutherland Jr., em 1970, descobre a enzima adenilil ciclase, a qual catalisa a produção da molécula conhecida como cAMP (monofosfato cíclico de adenosina). Gilman fez um experimento com células de Linfoma e percebeu a produção de cAMP após reação com adrenalina e também isolou a proteína murina intracelular [16].

Disfunções no mecanismo da proteína G e também na estrutura de seu receptor associado, o GPCR, podem ser a explicação de algumas doenças e são esperança de que possam ser alvo de novas terapias nelas baseadas. Uma dessas moléstias é a doença de Alzheimer (DA). A razão disso é que a proteína Gq tem ações relevantes nas células cerebrais, entre elas a trans-

missão neuronal, a memória e a sobrevivência celular. E estudos feitos com receptores de angiotensina (AT<sub>2</sub>), que é um GPCR, apontaram que a inibição desse receptor na DA faria com que houvesse morte dos neurônios em camundongos pela consequente inatividade da proteína Gq [17,18].

Novos avanços podem ser obtidos a partir da descoberta de Gilman e Rodbell trazendo muitos benefícios para a humanidade.

### **Eric Kandel, o cAMP e o Prêmio Nobel de 2000**

Eric Kandel (1929-), austríaco, estudou cérebro e memória - hipocampo. Estudou, também, um organismo muito simples, chamado de *Aplysia* – uma espécie de lesma-do-mar – e ao aprendizado da memória de curta e de longa duração. Baseou-se no reflexo de retirada do sifão da *Aplysia*, um comportamento defensivo simples [12]. Percebeu os mecanismos de: habituação, desabituação, sensibilização, condição clássica e condição operante. Foi descoberto que a serotonina aumenta os níveis de cAMP em neurônios sensitivos, mediante ao estímulo de distensão gerado na cauda da *Aplysia*, e os altos níveis dessa substância estimulariam a proteína cinase cAMP-dependente. Assim, com um estímulo repetido e persistente, o aumento de cAMP levaria a formação de formas duradouras de plasticidade sináptica, podendo traçar relação com a formação de uma memória de longa duração [12]. Por conseguinte, Kandel mostrou que há a necessidade de transcrição gênica e de síntese de novas proteínas para a formação de memória de longa duração [19]. No ano de 2000, ele e mais três cientistas de destaque - Arvid Carlsson e Paul Greengard - receberam o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia pelas descobertas sobre a transmissão de sinal no sistema nervoso [20].

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Essa revisão traz um relato cronológico dos principais acontecimentos históricos sobre a neurotransmissão e os NTs, publicados nos últimos

cinco anos. Os pontos abordados oferecem ao leitor dados sobre prêmios Nobel de Medicina e Fisiologia, bem como fundamentos do descobrimento de substâncias necessárias para o funcionamento cerebral, sinapse, transmissão nervosa e receptores proteicos. Percebemos a importância desses pesquisadores, uma vez que o estudo de suas descobertas nos proporcionou uma visão panorâmica a respeito do desenvolvimento dos seus trabalhos resultando na complexa evolução desse campo da Medicina. Esta revisão revelou que, apesar dos avanços na compreensão NTs, inúmeras descobertas ainda devem ser demonstradas. O campo da neurotransmissão ainda é promissor, já que doenças hoje ainda “incuráveis”. - como Alzheimer e Parkinson -, podem se beneficiar de tratamentos aprimorados com a descoberta de novos mecanismos de transmissão neuronal.

#### **Quadro 1 - Ordem cronológica dos principais fatos da história da neurotransmissão.**

1836	Gustav Valentim e Christian Gottfried fazem a 1ª descrição do neurônio.
1837	Jan Evangelista Purkinje descobre as células do cerebelo e as Fibras de Purkinje
1838	Jakob Schleiden e Theodor Schwann propõem que exista a bainha de Mielina.
1868	Julius Bernstein faz a 1ª descrição do potencial de ação da membrana celular.
1881	Ramón y Cajal formula a teoria Neuronal.
1886	Wilhelm His descobre e batiza os dendritos.
1889	Rudolph von Kölliker descobre o axônio.

1900	Paul Erlich já havia pensado sobre a existência de receptores, mas nesse ano ele aceita o nome receptores e acredita na especificidade deles.
1902	Bernstein publica sua “Teoria da Membrana de Potenciais Elétricos”. John Langley descobriu o que seriam os receptores para neurotransmissores, chamando-os de “moléculas receptoras”.
1906	Cajal e Golgi recebem o primeiro Nobel de Medicina e Fisiologia no campo neurociência pela teoria da “Doutrina Neuroniana”.
1921	Otto Loewi faz o experimento com corações e descobre a Acetilcolina.
1963	John Carew Eccles ganha o Nobel de Medicina pela descoberta de sinapses excitatórias e inibitórias no SNC por neurotransmissores.
1970	Ulf von Euler recebe o Nobel pela descoberta da Norepinefrina, juntamente com Axelrod e Katz. Eles mostravam princípios sobre a transmissão sináptica.
1994	Gilman e Rodbell, embora já estudassem há muito tempo sobre a Proteína G, ganharam nesse ano o Nobel por sua descoberta.
2000	Eric Kendal compartilha o Nobel desse ano com Carlsson e Greengard pela descoberta do cAMP e sua relação com a memória de longa duração, por meio de experimentos com um tipo de lesma-do-mar.

## REFERÊNCIAS

AMARAL I, NOGUEIRA MI, FERREIRA FRM. Entre neurônios e sinapses: as contribuições de Cajal e Athias para a medicina ibérica entre os séculos XIX e XX. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*. 2017 jan-mar;24(1):187-199

RODRÍGUEZ DE ROMO AC. ¿Reticularismo o neuronismo?: diferente percepción de la misma circunstancia. Arch. Neurocién. 2005 mar;10(1):26-32.

SEYFARTH EA. Julius Bernstein (1839-1917): pioneer neurobiologist and biophysicist. Biol Cybern. 2006 Jan;94(1):2-8.

ZIMMER C. Fantástica História do Cérebro: o funcionamento do cérebro Humano. 1st ed. Florianópolis: Campus, 2004.

Nobel Prize [Internet]. Stockholm: The Nobel Foundation; c1900-2018 [atualizada em 2014 Ago 23; acesso em 2018 Mai 15]. Sir Henry Dale - Nobel Lecture: Some Recent Extensions of the Chemical Transmission of the Effects of Nerve Impulses; [about 1p]. Disponível em: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1936/dale-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1936/dale-lecture.html)

TANSEY EM. Henry Dale and the discovery of acetylcholine. C R Biol. 2006 Mai-Jun;329(5-6):419-25.

TODMAN D. John Eccles (1903–97) and the experiment that proved chemical synaptic transmission in the central nervous system. Journal of Clinical Neuroscience. J Clin Neurosci. 2008 Set;15(9):972-7

VALENSTEIN ES. The Discovery of Chemical Neurotransmitters. Brain and Cognition. 2002; 49(1):73-95.

Ancil M. Neurotransmission – Evolving Systems. In: SHEPERD SV (editor), SUSSEX CW. The Wiley Handbook of Evolutionary Neuroscience. UK: John Wiley & Sons; 2017. p. 279-306.

MAEHLE AH, PRÜLL CR, HALLIWELL RF. The emergence of the drug receptor theory. Nat Rev Drug Discov. 2002 Ago;1(8):637-41

COOPER J, BLOOM F, et al. The Biochemical Basis of Neuropharmacology. 7a ed. New York: OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1996.

LANGMOEN IA, APUZZO MLJ. The Brain on Itself: Nobel Laureates and the History of Fundamental Nervous System Function. Neurosurgery. 2007 Nov, 61(5):902-03.

RAJU TNK. The Nobel Chronicles. Lancet. 1999 Set; 354(873):1450

SHAMPO MA, KYLE RAK. Ulf von Euler- Norepinephrine and the Nobel Prize. Mayo Clin Proc. 1995 Abr; 70(3):273

MOURA PR de, Vidal FAP. Signal transduction: a review about G protein. Scientia Medica, 2011 Jan; 21(1):31–36.

LEFKOWITZ RJ. Alfred Goodman Gilman (1941-2015). *Nature*, 2016 Jan; 529(7586):284.

TAKANE K, HASEGAWA Y, LIN B, KOIBUCHI N, CAO C, YOKOO T, KIM MITSUYAMA S. Detrimental Effects of Centrally Administered Angiotensin II are Enhanced in a Mouse Model of Alzheimer Disease Independently of Blood Pressure. *J Am Heart Assoc*. 2017 Abr; 6(4):1-14

IHAB HAJJAR MS, BROWN L, MACK WJ, et al. Impact of Angiotensin Receptor Blockers on Alzheimer Disease Neuropathology in a Large Brain Autopsy Series. *Arch Neurol*. 2012 Dez, 69(12):1632-1638

MCALLISTER AK, USREY M, KRIEGSTEIN AR, RAYPORT S. *Biologia celular e molecular do neurônio*. Yudofsky SC, Hales RE. *Neuropsiquiatria e Neurociências na Prática Clínica. Princípios Básicos de Neurociências*. 4a ed. Porto Alegre: ARTMED, 2006. p. 33-36

Nobel Prize [Internet]. Stockholm: The Nobel Foundation; c1900-2018 [atualizada em 2014 Set 28; acesso em 2018 Mai 20]. A presentation of the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2000, based on a poster from the Nobel Committee for Physiology or Medicine; [about 1p]. Disponível em: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2000/illpres/illpres.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2000/illpres/illpres.html)

