Anais do Congresso Brasileiro de Iniciação Científica
(https://periodicos.unisanta.br/COB)

ISSN 2317-1316

AMPULEXINAS DO VENENO DE Ampulex compressa: POTENCIAL TERAPÊUTICO SOBRE O SISTEMA DOPAMINÉRGICO E HIPÓTESE DE INIBIÇÃO DA AGREGAÇÃO DE ALFA-SINUCLEÍNA NA DOENÇA DE PARKINSON

AMPULEXINS FROM Ampulex compressa VENOM: THERAPEUTIC POTENTIAL ON THE DOPAMINERGIC SYSTEM AND HYPOTHESIS OF ALPHA-SYNUCLEIN AGGREGATION INHIBITION IN PARKINSON'S DISEASE

Julio César Soares Ferreira, Daniel Siquieroli Vilas Boas

Universidade Santa Cecília, Faculdade Ciências da Saúde, Curso de Farmácia
E-mail: Jcezar.sofe@gmail.com

RESUMO – *A doença de Parkinson é uma desordem neurodegenerativa marcada pela perda de neurônios dopaminérgicos e acúmulo de agregados de alfa-sinucleína. Esta revisão bibliográfica narrativa (PubMed, SciELO, ScienceDirect, Google Acadêmico, Instituto Butantã e ResearchGate) analisou o potencial terapêutico do veneno da vespa Ampulex compressa sobre o sistema dopaminérgico e na hipótese de inibição da agregação de alfa-sinucleína. Os resultados indicam que as ampulexinas (AXN1, AXN2 e AXN3) interagem com receptores dopaminérgicos D1 e D2 e com o domínio NAC da alfa-sinucleína, podendo inibir sua agregação de forma análoga a chaperones. Conclui-se que as ampulexinas representam plataforma molecular promissora para o desenvolvimento de fármacos neuroprotetores, dependente de validação experimental.*

Palavras-chave: Ampulex compressa; ampulexinas; sistema dopaminérgico; alfa-sinucleína; doença de Parkinson.

ABSTRACT – *Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder characterized by the loss of dopaminergic neurons and the accumulation of alpha-synuclein aggregates. This narrative literature review (covering PubMed, SciELO, ScienceDirect, Google Scholar, the Butantan Institute, and ResearchGate) analyzed the therapeutic potential of venom from the wasp Ampulex compressa regarding the dopaminergic system and its hypothesized ability to inhibit alpha-synuclein aggregation. The findings indicate that ampulexins (AXN1, AXN2, and AXN3) interact with D1 and D2 dopamine receptors as well as the NAC domain of alpha-synuclein, potentially inhibiting its aggregation in a manner analogous to chaperones. It is concluded that ampulexins represent a promising molecular platform for the development of neuroprotective drugs, subject to experimental validation.*

Keywords: Ampulex compressa; ampulexins; dopaminergic system; alpha-synuclein; Parkinson's disease.

ISSN 2317-1316

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda desordem neurodegenerativa mais prevalente no mundo, afetando mais de 10 milhões de pessoas globalmente, com incidência crescente em razão do envelhecimento populacional (GBD Collaborators, 2018). Do ponto de vista neuropatológico, a DP é caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da substância negra pars compacta (SNpc) e pela formação de inclusões proteicas intracitoplasmáticas denominadas corpos de Lewy, constituídos principalmente por agregados fibrilares da proteína alfa-sinucleína (Spillantini et al., 1997). Nos estágios avançados da doença, o déficit dopaminérgico expande-se para outras três vias principais — mesocortical, mesolímbica e tuberoinfundibular — comprometendo funções cognitivas, emocionais e autonômicas. A despeito dos avanços no entendimento da DP, os tratamentos disponíveis permanecem predominantemente sintomáticos, baseados na reposição dopaminérgica com levodopa e agonistas de receptores de dopamina, sem capacidade de frear a progressão neurodegenerativa subjacente (Kalia e Lang, 2015).

Neste contexto, a vespa parasitóide solitária *Ampulex compressa*, pertencente à família Ampulicidae, ordem Hymenoptera, desperta interesse científico considerável. *A. compressa* distingue-se por adotar uma estratégia de parasitismo comportamental altamente especializada: ao invés de matar a presa — a barata *Periplaneta americana* — a vespa administra ferroadas precisas diretamente nos gânglios do sistema nervoso central do hospedeiro, convertendo-o em um hospedeiro vivo, mas comportamentalmente submisso, para o desenvolvimento da prole (Williams, 1942; Libersat, 2003). O comportamento induzido pelo veneno mimetiza, com notável fidelidade, aspectos centrais da fisiopatologia da DP: a vespa induz hipocinesia de longa duração — de duas a três semanas — sem causar paralisia periférica flácida, afetando seletivamente as decisões motoras do hospedeiro (Libersat, 2009).

Moore et al. (2006) demonstraram que a primeira ferroada da vespa, direcionada ao gânglio protorácico, induz paralisia transitória por mecanismo GABAérgico — o veneno contém altas concentrações de GABA, β-alanina e taurina, que atuam como agonistas de receptores GABAA. Posteriormente, Moore et al. (2018) identificaram no veneno uma nova família de peptídeos anfipáticos alfa-helicoidais — denominados ampulexinas (AXN1, AXN2 e AXN3) — e confirmaram a presença de dopamina livre no veneno, sugerindo que esses componentes atuam de forma complementar na indução da hipocinesia prolongada. As

ISSN 2317-1316

ampulexinas, dado seu formato helicoidal e caráter anfipático, apresentam homologia estrutural com segmentos da alfa-sinucleína, levantando a hipótese de que possam atuar como análogos funcionais de chaperones moleculares, interferindo na formação de agregados proteicos patológicos.

O presente trabalho visa revisar criticamente as evidências disponíveis sobre a composição e os mecanismos de ação do veneno de *A. compressa*, com ênfase no potencial terapêutico das ampulexinas sobre o sistema dopaminérgico e na hipótese de inibição da agregação de alfa-sinucleína, avaliando sua aplicabilidade no desenvolvimento de novas abordagens farmacológicas para o tratamento da doença de Parkinson. Para melhor compreensão da relevância terapêutica dessas moléculas, apresenta-se a seguir o embasamento fisiopatológico da DP, com foco nos mecanismos moleculares de agregação da alfa-sinucleína e no papel das chaperones moleculares como estratégia neuroprotetora.

A doença de Parkinson é definida neuropatologicamente pela presença de dois eventos simultâneos e interdependentes: a degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da substância negra pars compacta e o acúmulo intracitoplasmático de inclusões proteicas denominadas corpos de Lewy, constituídos predominantemente por agregados fibrilares de alfa-sinucleína (Spillantini et al., 1997). A alfa-sinucleína é uma proteína de 140 aminoácidos codificada pelo gene SNCA, intrinsecamente desordenada em solução aquosa e normalmente envolvida no tráfego de vesículas sinápticas e na regulação da liberação de neurotransmissores nos terminais pré-sinápticos dopaminérgicos. Em condições fisiológicas, sua região N-terminal adota uma conformação helicoidal ao se ancorar em membranas lipídicas, enquanto a região C-terminal permanece desordenada e exerce função regulatória sobre a tendência à agregação da proteína (Lashuel et al., 2013).

O processo de agregação patológica da alfa-sinucleína inicia-se quando condições adversas — mutações pontuais no gene SNCA como A53T, A30P e E46K, amplificação gênica do locus, estresse oxidativo ou disfunção mitocondrial — induzem o desenovelamento incorreto da proteína, expondo a região NAC, correspondente aos resíduos 61 a 95, que constitui o núcleo hidrofóbico central da molécula (Lashuel et al., 2013). Esta região, uma vez exposta, estabelece contatos intermoleculares hidrofóbicos que iniciam a nucleação de oligômeros solúveis. A cinética de agregação segue um modelo de nucleação dependente: uma fase lag inicial, caracterizada pela formação lenta de núcleos oligoméricos estáveis que

ISSN 2317-1316

funcionam como sementes, seguida de uma fase de elongação rápida em que as fibrilas β-amilóides insolúveis se propagam progressivamente (Chiti e Dobson, 2006). São esses oligômeros pré-fibrilares que exercem maior toxicidade neuronal — comprometendo a função mitocondrial, gerando espécies reativas de oxigênio e ativando vias apoptóticas que culminam na morte do neurônio dopaminérgico (Bhullar e Rupasinghe, 2013). A propagação das fibrilas entre neurônios interconectados segundo um mecanismo prion-like explicaria a progressão neuropatológica escalonada da DP descrita nos estágios de Braak (Braak et al., 2003).

O sistema de controle de qualidade proteica neuronal constitui a primeira linha de defesa contra a agregação patológica da alfa-sinucleína. As chaperones moleculares — em particular as proteínas da família Hsp70 — reconhecem regiões hidrofóbicas expostas em proteínas parcialmente desenoveladas, prevenindo contatos intermoleculares aberrantes e facilitando o reenovelamento correto ou o encaminhamento ao proteassoma para degradação. A superexpressão de Hsp70 em modelos de Drosophila melanogaster com expressão de alfa-sinucleína humana demonstrou redução significativa da formação de agregados e proteção dos neurônios dopaminérgicos, estabelecendo prova de conceito para a abordagem terapêutica via modulação do sistema de chaperona (Auluck et al., 2002).

A base desta hipótese, no contexto das ampulexinas, reside na convergência entre dois elementos estruturais. O primeiro é que a região N-terminal da alfa-sinucleína, em sua conformação fisiológica saudável ligada a membranas, adota exatamente uma estrutura alfa-helicoidal anfipática — a mesma arquitetura molecular das ampulexinas. O segundo é que a região NAC, responsável pela nucleação das fibrilas, expõe um domínio hidrofóbico que constitui sítio preferencial de interação para peptídeos com face hidrofóbica definida (Chiti e Dobson, 2006). Esta hipótese encontra suporte indireto na literatura sobre peptídeos inibidores de agregação. Segmentos peptídicos derivados de apolipoproteínas com estrutura helicoidal anfipática demonstraram capacidade de interagir com oligômeros de alfa-sinucleína e retardar a progressão da cascata amiloidogênica em ensaios in vitro (Bhullar e Rupasinghe, 2013). As ampulexinas, com estrutura helicoidal anfipática definida e estabilidade conformacional demonstrada por dicroísmo circular (Moore et al., 2018), apresentam propriedades moleculares compatíveis com este mecanismo. É fundamental ressaltar que esta analogia estrutural constitui evidência indireta — a atividade inibitória das ampulexinas sobre a agregação de alfa-sinucleína

ISSN 2317-1316

não foi ainda demonstrada experimentalmente, sendo os ensaios in vitro com alfa-sinucleína recombinante o passo imediato necessário para validação ou refutação desta hipótese.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa da literatura científica. A estratégia de busca foi conduzida sem restrição temporal de publicação, priorizando trabalhos seminais sobre *A. compressa* e publicações recentes sobre fisiopatologia da doença de Parkinson, nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed/MEDLINE, SciELO, ScienceDirect, Google Acadêmico, Instituto Butantã e ResearchGate. Foram utilizados os seguintes descritores, isolados ou em combinação, em português e inglês: *Ampulex compressa*, ampulexinas, ampulexins, receptores GABA, GABA receptors, sistema dopaminérgico, dopaminergic system, doença de Parkinson, Parkinson's disease, doenças neurodegenerativas, neurodegenerative diseases, peptídeos de veneno de vespa e wasp venom neuropeptides.

Os critérios de inclusão abrangeram: artigos originais, artigos de revisão e capítulos de livros publicados em português, inglês ou espanhol; trabalhos sobre a biologia e o comportamento de *A. compressa*; estudos sobre a composição bioquímica do veneno; publicações sobre os mecanismos de ação de peptídeos em receptores dopaminérgicos; e trabalhos sobre a fisiopatologia da doença de Parkinson com foco no papel da alfa-sinucleína e dos corpos de Lewy. Foram incluídas também publicações sobre o desenvolvimento de fármacos derivados de venenos de invertebrados, utilizadas como literatura comparativa para contextualizar o potencial translacional das ampulexinas. Foram excluídos resumos de congresso sem texto completo disponível, trabalhos duplicados e publicações sem revisão por pares.

A análise dos trabalhos selecionados foi realizada de forma qualitativa e integrativa, com síntese narrativa dos principais achados agrupados nos seguintes eixos temáticos: (1) A. compressa e o veneno como ferramenta neurofarmacológica; (2) ampulexinas, sistema dopaminérgico e receptores D1/D2; e (3) perspectivas para o desenvolvimento farmacológico.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Moore et al. (2006) elucidaram o mecanismo bioquímico subjacente à paralisia transitória produzida pela primeira ferroada. Utilizando cromatografia de exclusão por

ISSN 2317-1316

tamanho, derivatização por dabsil e análise por HPLC-MALDI-TOF-MS, os autores identificaram nas frações de baixo peso molecular do veneno (abaixo de 2 kDa) três aminas bioativas em concentrações milimolares: ácido γ-aminobutírico — GABA (~25 mM), β-alanina (~18 mM) e taurina (~9 mM). A injeção gangliônica da combinação dessas três substâncias — denominada GBT — reproduziu fielmente os efeitos do veneno bruto, causando bloqueio transitório da transmissão sináptica na sinapse cerco-gigante do gânglio abdominal terminal da barata. GABA, β-alanina e taurina atuam como agonistas de receptores GABAA, canais de cloreto ligante-dependentes, promovendo hiperpolarização da membrana neuronal e bloqueio sináptico central (Wafford e Sattelle, 1986; Buckingham et al., 1994). Adicionalmente, β-alanina e taurina exercem ação inibitória sobre os transportadores de recaptação de GABA, prolongando o tempo de abertura dos canais de cloreto e estendendo a duração do bloqueio inibitório (Hue et al., 1981; Whitton et al., 1988). Os experimentos de patch-clamp em neurônios centrais isolados da barata confirmaram que o veneno bruto induz correntes de cloreto de grande amplitude, sensíveis à picrotoxina — antagonista seletivo de GABAA — corroborando a natureza GABAérgica do mecanismo (Moore et al., 2006).

A relevância farmacodinâmica desse coquetel GABAérgico transcende o modelo entomológico. Os receptores GABAA em mamíferos são compostos por cinco subunidades em configuração pentamérica — predominantemente αβγ — com múltiplos sítios alostéricos que constituem alvos estabelecidos de benzodiazepínicos, barbitúricos e anestésicos gerais (Sieghart, 2006). Na doença de Parkinson, a depleção dopaminérgica no estriado leva à hiperatividade do globo pálido interno e do núcleo subtalâmico, gerando o padrão de hiperexcitabilidade dos circuitos dos gânglios da base que resulta nos sinais motores patológicos (DeLong e Wichmann, 2007; Kalia e Lang, 2015).

A descoberta das ampulexinas por Moore et al. (2018) representou um avanço qualitativo no entendimento do veneno de Ampulex compressa, revelando que a hipocinesia prolongada induzida pela segunda ferroada não pode ser explicada exclusivamente pelos aminoácidos inibitórios de baixo peso molecular. Por meio de análise proteômica combinada à espectrometria de massa e modelagem computacional, os autores identificaram e caracterizaram três peptídeos anfipáticos alfa-helicoidais — AXN1, AXN2 e AXN3 — e confirmaram a presença de dopamina livre no veneno. A coexistência de peptídeos estruturalmente complexos e de dopamina exógena no mesmo coquetel sugere que o veneno

ISSN 2317-1316

opera simultaneamente em múltiplos alvos do sistema nervoso central do hospedeiro, com os aminoácidos inibitórios respondendo pela paralisia transitória imediata e as ampulexinas, em conjunto com a dopamina, respondendo pela modulação comportamental prolongada.

As ampulexinas compartilham estrutura secundária predominantemente alfa-helicoidal e caráter anfipático — propriedade que lhes confere capacidade de interagir tanto com membranas lipídicas quanto com domínios hidrofóbicos de outras proteínas. AXN1, AXN2 e AXN3 diferem entre si em comprimento, composição de resíduos e estabilidade helicoidal, o que sugere, hipoteticamente, perfis distintos de interação molecular com alvos do sistema nervoso central (Moore et al., 2018).

Os receptores D1, acoplados à proteína Gs, ativam a adenilato ciclase ao receberem dopamina, elevando os níveis intracelulares de AMPc e consequentemente ativando a proteína quinase A — PKA. A PKA fosforila múltiplos substratos neuronais, sendo o mais relevante no contexto estriatal a proteína DARPP-32, cuja fosforilação amplifica o sinal dopaminérgico e modula positivamente a excitabilidade neuronal (Greengard, 2001). A PKA também fosforila fatores de transcrição como o CREB, produzindo efeitos de longa duração sobre a expressão gênica neuronal. Os receptores D2, por sua vez, estão acoplados à proteína Gi, que inibe a adenilato ciclase, reduzindo os níveis de AMPc e PKA, resultando em menor excitabilidade da célula-alvo. No estriado, D1 predomina nos neurônios da via direta — que facilita o movimento — enquanto D2 predomina nos neurônios da via indireta — que suprime movimentos indesejados (DeLong e Wichmann, 2007).

Na doença de Parkinson, a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra pars compacta priva o estriado de dopamina, comprometendo simultaneamente a ativação da via direta — dependente de D1 — e a inibição da via indireta — dependente de D2. O resultado é a hiperatividade do globo pálido interno e do núcleo subtalâmico, que suprime excessivamente o tálamo e reduz a ativação cortical para o movimento, gerando bradicinesia e acinesia (Kalia e Lang, 2015; DeLong e Wichmann, 2007). Neste contexto, a presença de dopamina exógena no veneno de *A. compressa* adquire significado farmacológico: injetada diretamente no gânglio cerebral do hospedeiro, ela poderia modular o limiar de resposta dos circuitos motores centrais por ativação direta de receptores dopaminérgicos locais. Embora a extrapolação deste mecanismo do sistema nervoso de insetos para mamíferos requeira cautela

ISSN 2317-1316

metodológica, a conservação evolutiva dos receptores dopaminérgicos metabotrópicos entre artrópodes e vertebrados fornece base racional para esta hipótese (Verlinden et al., 2010).

A conexão entre as ampulexinas e o sistema dopaminérgico é ainda de natureza estrutural e hipotética. Peptídeos alfa-helicoidais anfipáticos têm demonstrado capacidade de interagir com domínios transmembrana de receptores acoplados à proteína G — GPCRs — tanto como moduladores alostéricos quanto como estabilizadores conformacionais (Bhullar e Rupasinghe, 2013).

A trajetória histórica dos fármacos derivados de venenos de animais demonstra que toxinas biologicamente ativas constituem plataformas moleculares de elevado potencial terapêutico. Três caminhos principais de desenvolvimento foram consolidados na literatura: o isolamento e síntese da cadeia peptídica nativa, a inspiração estrutural com modificação química para otimização farmacológica, e o uso da toxina como ferramenta para identificação de novos alvos moleculares (Touchard et al., 2016). O ziconotide — peptídeo de 25 aminoácidos isolado do caracol Conus magus, sintetizado de forma idêntica ao original e aprovado pela FDA para dor crônica refratária — exemplifica o primeiro caminho. O captopril, desenvolvido a partir de um peptídeo bradicinina-potenciador isolado da jararaca Bothrops jararaca e aprovado em 1981 como inibidor da enzima conversora de angiotensina, exemplifica o segundo: a molécula final não é o peptídeo natural, mas uma estrutura inspirada no mecanismo demonstrado pela toxina (Cushman e Ondetti, 1991). No contexto específico dos Hymenoptera, peptídeos do veneno da vespa social brasileira Parachartergus fraternus demonstraram atividade neuroprotetora em modelos murinos de parkinsonismo, estabelecendo precedente direto para a exploração terapêutica de peptídeos de venenos de vespas na DP (Touchard et al., 2016).

As ampulexinas enquadram-se naturalmente no primeiro e segundo caminhos de desenvolvimento. As sequências de aminoácidos de AXN1, AXN2 e AXN3 foram determinadas por Moore et al. (2018), o que viabiliza imediatamente a síntese química em escala laboratorial. O roteiro experimental para validação das ampulexinas como candidatas terapêuticas compreende etapas sequenciais: ensaios in vitro de inibição de agregação de alfa-sinucleína recombinante, monitorados por fluorescência de tioflavina T e confirmados por microscopia eletrônica de transmissão; estudos de dicroísmo circular para confirmar a manutenção da conformação helicoidal sob condições fisiológicas; ensaios de ligação em receptores dopaminérgicos D1 e D2 de mamíferos; e estudos de citotoxicidade e metabolismo

ISSN 2317-1316

em linhagens celulares neuronais dopaminérgicas, como células SH-SY5Y diferenciadas (Bhullar e Rupasinghe, 2013).

O principal desafio translacional das ampulexinas reside nas limitações inerentes à classe peptídica: baixa biodisponibilidade oral, susceptibilidade à degradação proteolítica e dificuldade de atravessar a barreira hematoencefálica em concentrações terapêuticas (Chiti e Dobson, 2006). Para esses desafios, a química medicinal dispõe de estratégias estabelecidas: a ciclização peptídica confere resistência à degradação enzimática; a incorporação de D-aminoácidos em posições estratégicas reduz o reconhecimento por proteases sem comprometer a conformação helicoidal; a PEGilação aumenta a meia-vida plasmática; e sistemas nanoparticulados como lipossomas funcionalizados com ligantes de receptores expressos na barreira hematoencefálica representam as abordagens mais promissoras para veiculação de peptídeos neuroativos (Touchard et al., 2016).

A hipótese de um mecanismo dual de ação terapêutica — modulação dopaminérgica pela dopamina do veneno em combinação com possível inibição da agregação de alfa-sinucleína pelas ampulexinas — representaria, se validada experimentalmente, uma abordagem farmacológica sem precedente para a doença de Parkinson. Os tratamentos atualmente disponíveis atuam exclusivamente na reposição sintomática do déficit dopaminérgico, sem capacidade de interferir no processo neurodegenerativo subjacente (Kalia e Lang, 2015).

4 CONCLUSÃO

A presente revisão evidenciou que o veneno de Ampulex compressa representa um sistema bioquímico de notável sofisticação farmacológica, cujo estudo progressivo revelou componentes capazes de modular seletivamente circuitos neuronais centrais sem comprometer a capacidade motora periférica — característica que mimetiza com fidelidade a fisiopatologia da doença de Parkinson e posiciona esta espécie como modelo biológico único para a pesquisa de novas abordagens terapêuticas. As ampulexinas, peptídeos alfa-helicoidais anfipáticos identificados no veneno, emergem como as moléculas de maior interesse translacional: sua estrutura helicoidal apresenta convergência com o domínio N-terminal da alfa-sinucleína e potencial de interação com o sítio hidrofóbico NAC, responsável pela nucleação das fibrilas patológicas, levantando a hipótese racionalmente fundamentada de uma função análoga à de

ISSN 2317-1316

chaperones moleculares; paralelamente, a presença de dopamina livre no veneno sugere um mecanismo de ação dual sobre os receptores D1 e D2 do estriado, abrindo a perspectiva de uma abordagem combinada — sintomática e neuroprotetora — sem precedente na farmacologia das doenças neurodegenerativas. Embora tais hipóteses permaneçam dependentes de validação experimental direta, os precedentes históricos do desenvolvimento de fármacos a partir de peptídeos de venenos de invertebrados, somados à disponibilidade das sequências de AXN1, AXN2 e AXN3 para síntese química imediata, tornam as ampulexinas candidatas promissoras e merecedoras de investigação sistemática como plataforma para o desenvolvimento de fármacos modificadores da doença de Parkinson.

5 DECLARAÇÃO DE USO DE IA

Declaração de Uso de IA: Durante a elaboração deste trabalho, utilizou-se a ferramenta Claude (Anthropic) para apoio na revisão ortográfica do texto. O conteúdo gerado foi revisado, editado e validado pelos autores, que assumem total responsabilidade pelo texto final.

6 REFERÊNCIAS

Auluck PK, Chan HY, Trojanowski JQ, Lee VM, Bonini NM. Chaperone suppression of alpha-synuclein toxicity in a Drosophila model for Parkinson's disease. Science. 2002;295(5556):865–868.

Bhullar KS, Rupasinghe HP. Polyphenols: multipotent therapeutic agents in neurodegenerative diseases. Oxid Med Cell Longev. 2013;2013:891748.

Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003;24(2):197–211.

Buckingham SD, Hue B, Sattelle DB. Actions of bicuculline on cell body and neuropilar membranes of identified insect neurones. J Exp Biol. 1994;186:235–244.

Chiti F, Dobson CM. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. Annu Rev Biochem. 2006;75:333–366.

ISSN 2317-1316

Cushman DW, Ondetti MA. History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. Hypertension. 1991;17(4):589–592.

DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. Arch Neurol. 2007;64(1):20–24.

GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018;17(11):939–953.

Greengard P. The neurobiology of slow synaptic transmission. Science. 2001;294(5544):1024–1030.

Hue B, Pelhate M, Callec JJ. Gamma amino butyric acid and taurine sensitivity of cockroach Periplaneta americana giant inter neuron synapses. J Insect Physiol. 1981;27:357–362.

Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet. 2015;386(9996):896–912.

Lashuel HA, Overk CR, Oueslati A, Masliah E. The many faces of α-synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target. Nat Rev Neurosci. 2013;14(1):38–48.

Libersat F. Wasp uses venom cocktail to manipulate the behavior of its cockroach prey. J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol. 2003;189(7):497–508.

Libersat F. Essay: manipulation of host behavior by parasitic insects and insect parasites. J Exp Biol. 2009;212(Pt 2):167.

Moore EL, Haspel G, Libersat F, Adams ME. Parasitoid wasp sting: a cocktail of GABA, taurine, and β-alanine opens chloride channels for central synaptic block and transient paralysis of a cockroach host. J Neurobiol. 2006;66(8):811–820.

Moore EL, Arvidson R, Banks C, Urenda JP, Duong E, Mohammed H, Adams ME. Ampulexins: a new family of peptides in venom of the emerald jewel wasp, Ampulex compressa. Biochemistry. 2018;57(7):1305–1315.

Sieghart W. Structure, pharmacology, and function of GABAA receptor subtypes. Adv Pharmacol. 2006;54:231–263.

ISSN 2317-1316

Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. Nature. 1997;388(6645):839–840.

Touchard A, Aili SR, Fox EG, Escoubas P, Orivel J, Nicholson GM, Dejean A. The biochemical toxin arsenal from ant venoms. Toxins (Basel). 2016;8(1):30.

Verlinden H, Vleugels R, Marchal E, Badisco L, Pflüger HJ, Blenau W, Broeck JV. The role of octopamine in locusts and other arthropods. J Insect Physiol. 2010;56(8):854–867.

Wafford KA, Sattelle DB. Effects of amino acid neurotransmitter candidates on an identified insect motoneurone. Neurosci Lett. 1986;63:135–140.

Whitton PS, Nicholson RA, Strang RH. Effect of taurine on neurotransmitter release from insect synaptosomes. J Neurochem. 1988;51:1356–1360.

Williams FX. Ampulex compressa (Fabr.), a cockroach-hunting wasp introduced from New Caledonia into Hawaii. Proc Haw Entomol Soc. 1942;11:221–233.