

# **3. Bioquímica**

## AVALIAÇÃO DOS MECANISMOS ENVOLVIDOS NA MORTE CELULAR POR APOPTOSE EM UM MODELO ANIMAL DE DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO BORDO

JEREMIAS, G. C., PASQUALI, M. A. B., MOREIRA, J. C. F., STRECK, E. L.

*gabi\_jelemias@hotmail.com, matheuspasquali@gmail.com, argosze@hotmail.com, emiliostreck@gmail.com*

*Palavras-chave: DXB; Aminoácidos de cadeia ramificada; Apoptose; Cérebro*

### Introdução

Doença da urina do xarope do bordo (DXB) é um erro inato do metabolismo causado por uma deficiência na atividade do complexo  $\alpha$ -cetoácido desidrogenase de cadeia ramificada, resultando no acúmulo dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) leucina, isoleucina e valina (Chuang e Shih, 2001). Considerando que os pacientes com DXB apresentam sintomas neurológicos graves e que os mecanismos dos sintomas neurológicos apresentados pelos pacientes com DXB ainda são pouco compreendidos, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da administração aguda de AACR sobre o imunoconteúdo de alguns marcadores envolvidos na morte celular (Bcl-2, Bcl-xL, Bax e caspases-3/-8).

níveis de Bcl-2 sem alterar a razão Bax/Bcl-2 e diminuiu o imunoconteúdo das pro-caspases 3/-8, sugerindo que estas caspases foram clivadas e ativadas.

### Conclusão

O presente estudo sugere que múltiplos mecanismos podem estar envolvidos na apoptose induzida pelos AACR no córtex cerebral e hipocampo. Uma das vias apoptóticas é regulada por genes específicos, como do gene Bax, sendo este o gene chave na super-regulação da apoptose induzida por AACR no córtex cerebral. Por outro lado, no hipocampo nossos resultados sugerem que a administração de AACR induz apoptose através da ativação das caspases 3/-8. Assim estes fatores poderia ter uma importância fundamental no desenvolvimento dos efeitos neurotóxicos do AACR.

### Metodologia

Ratos de 10 e 30 dias de vida receberam três administrações (intervalo de 1 hora) de um pool de AACR (leucina, isoleucina e valina) ou salina (grupo controle) por via subcutânea (Bridi et al., 2006). Uma hora após a última administração os ratos foram mortos por decapitação e as estruturas isoladas (córtex cerebral, hipocampo e estriado) para posterior análise da imunoconteúdo das proteínas Bcl-2, Bcl-xL, Bax e caspases-3/-8 por imunoblotting.

### Referências Bibliográficas

BRIDI, R.; FONTELLA, F.U.; PULROLNIK, V.; BRAUN, C.A.; ZORZI, G.K.; COELHO, D.; WAJNER, M.; VARGAS, C.R.; DUTRA-FILHO, C.S. A chemically-induced acute model of maple syrup urine disease in rats for neurochemical studies. *J Neurosci Methods* v. 155, p. 224-230, 2006.

CHUANG, D.T.; SHIH, V.E. Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver CR, Beaudt AL, Sly WL, Valle D (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, pp 1971-2005, 2001.

### Resultados e Discussão

Nossos resultados demonstraram que a exposição aguda AACR durante o período pós-natal precoce não altera significativamente os níveis proteicos de Bcl-2, Bcl-xL, Bax e caspase-8. Contudo, os níveis proteicos da pro-caspase-3 diminuíram no hipocampo. Por outro lado, a administração de AACR em ratos de 30 dias causou um aumento nos níveis de Bax e pro-caspase 3/-8 e uma redução nos níveis de Bcl-2, levando a um aumento na razão Bax/Bcl-2 no córtex cerebral. Por outro lado, no hipocampo a administração de AACR aumentou os

### Fonte Financiadora

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

## EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE L-TIROSINA SOBRE AS ENZIMAS DO CICLO DE KREBS DE RATOS INFANTES

NKADI, A., FERREIRA, G., RAMOS, Â. C., VIEIRA, J., CARVALHO-SILVA, M.

*ka\_daff\_20@hotmail.com, gabikozuco@hotmail.com, ramscandrea@gmail.com, juhzinha\_sv@hotmail.com, milera-cs@hotmail.com*

*Palavras-chave: L-tirosina, ciclo de krebs, cadeia respiratória mitocondrial*

### Introdução

A tirosinemia tipo II ocorre devido à mutação do gene que codifica a enzima tirosina aminotransferase. Alterações nos olhos, pele e sinais neurológicos são sintomas básicos da doença, podendo também ser chamado de tirosinemia oculocutâneo (Mitchell et al., 1995). Considerando que a fisiopatologia desta doença é pouco conhecida, nós avaliamos a atividade das enzimas do ciclo de krebs sobre o efeito da L-tirosina em córtex posterior, hipocampo, estriado de ratos com 10 dias de vida.

### Metodologia

Foi realizado administração aguda intraperitoneal de L-tirosina (500 mg/kg) ou salina em ratos Wistar de 10 dias de idade, sendo que uma hora após a uma única administração os animais foram mortos por decaptação (Bongiovannu et al., 2003; Morre et al., 1980). O córtex posterior, hipocampo e estriado foram retirados e a atividade das enzimas citrato sintase, malato desidrogenase e succinato desidrogenase do ciclo de krebs foram avaliadas.

### Resultados e Discussão

Nós demonstramos que após administração aguda de L-tirosina em ratos Wistar de 10 dias houve uma redução na atividade da enzima citrato sintase no estriado, enquanto a atividade da malato desidrogenase e succinato desidrogenase houve um aumento no hipocampo.

### Conclusão

Estes resultados sugerem que a administração aguda de L-tirosina pode comprometer a demanda energética de ratos com 10 dias de vida. Esses resultados podem contribuir para o melhor entendimento da fisiopatologia da tirosinemia tipo II.

### Referências Bibliográficas

Bongiovanni R, Yamamoto BK, Simpson C, Jaskiw GE. Pharmacokinetics of systemically administered tyrosine: a comparison of serum, brain tissue and in vivo microdialysate levels in the rat. *J Neurochem.* 2003; 87:310-17.

Mitchell GA, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beader AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York: McGraw-Hill; 1995. 7-1077.

Morre MC, Hefti F, Wurtman RJ. Regional tyrosine levels in rat brain after tyrosine administration. *J Neural Transm.* 1980; 49:45-50.

### Fonte Financiadora

UNESC, CNPq, CAPES e FAPESC.

## Poster - Pesquisa

## Bioquímica

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE L-TIROSINA SOBRE OS NÍVEIS DE NGF EM RATOS TRATADOS COM ANTIOXIDANTES****MOTA, I. T., FERREIRA, G., CARVALHO-SILVA, M., GONÇALVES, C. L., STRECK, E. L.***isaabella\_mota@hotmail.com, gabikozuco@hotmail.com, milena-cs@hotmail.com, cinaraludwig@hotmail.com, emiliostreck@gmail.com**Palavras-chave: L-tirosina, NGF, ANTIOXIDANTES***Introdução**

A tirosinemia tipo II pertence à classe das tirosinemias, sendo elas uma doença dos erros inatos do metabolismo (EIM) (Mitchell et al., 1995). Como já visto na literatura, o estresse oxidativo atua em vários EIM inclusive na tirosinemia tipo II, sugerindo que este estresse oxidativo possa contribuir para as disfunções neurológicas observadas nesta doença. Este trabalho visa investigar os níveis do fator de crescimento neural (NGF), em cérebro ratos submetidos ao modelo animal de tirosinemia tipo II e tratados com antioxidantes (NAC e DFX), em estruturas cerebrais.

**Metodologia**

Ratos infantis (7 dias) receberam uma administração diária de L-tirosina (500mg/Kg de peso corporal i.p.) ou salina (grupo controle), em 12/12 horas durante 21 dias. Os animais foram suplementados com administração subcutânea de NAC (20 mg/kg) duas vezes ao dia e a administração subcutânea de DFX (20 mg/kg) a cada dois dias. Após 12 horas da última administração de L-tirosina, os ratos foram mortos por decapitação e o hipocampo, estriado e córtex posterior foram separados e mensurados os níveis de NGF (Bongiovanni et al., 2003; Morre et al., 1980).

**Resultados e Discussão**

Observamos que a administração crônica de L-tirosina aumentou os níveis de NGF em córtex posterior, e ratos quando tratados com antioxidantes também houve um aumento nos níveis de NGF. As outras estruturas avaliadas não houve alteração nos níveis de NGF quando comparado ao grupo controle.

**Conclusão**

Estes resultados demonstraram que a L-tirosina altera os níveis de NGF e que os antioxidantes mantêm esta alteração. Assim, sugerimos que mais estudos são necessários para melhor entender o mecanismo de ação dos antioxidantes sobre a tirosinemia tipo II.

**Referências Bibliográficas**

Bongiovanni R, Yamamoto BK, Simpson C, Jaskiw GE. Pharmacokinetics of systemically administered tyrosine: a comparison of serum, brain tissue and in vivo microdialysate levels in the rat. *J Neurochem.* 2003; 87:310-17.

Mitchell GA, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beader AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York: McGraw-Hill; 1995. 7-1077.

Morre MC, Hefti F, Wurtman RJ. Regional tyrosine levels in rat brain after tyrosine administration. *J Neural Transm.* 1980; 49:45-50.

**Fonte Financiadora**

UNESC, CNPq, CAPES e FAPESC.

## Poster - Pesquisa

## Bioquímica

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE L-TIROSINA SOBRE OS NÍVEIS DE NGF EM RATOS TRATADOS COM ANTIOXIDANTES****MOTA, I. T., FERREIRA, G., CARVALHO-SILVA, M., GONÇALVES, C. L., STRECK, E. L.***isaabella\_mota@hotmail.com, gabikozuco@hotmail.com, milena-cs@hotmail.com, cinaraludwig@hotmail.com, emiliosstreck@gmail.com**Palavras-chave: L-tirosina, NGF, Antioxidantes***Introdução**

A tirosinemia tipo II pertence à classe das tirosinemias, sendo elas uma doença dos erros inatos do metabolismo (EIM) (Mitchell et al., 1995). Como já visto na literatura, o estresse oxidativo atua em vários EIM inclusive na tirosinemia tipo II, sugerindo que este estresse oxidativo possa contribuir para as disfunções neurológicas observadas nesta doença. Este trabalho visa investigar os níveis do fator de crescimento neural (NGF), em cérebro ratos submetidos ao modelo animal de tirosinemia tipo II e tratados com antioxidantes (NAC e DFX), em estruturas cerebrais.

**Metodologia**

Ratos infantis (7 dias) receberam uma administração diária de L-tirosina (500mg/Kg de peso corporal i.p.) ou salina (grupo controle), em 12/12 horas durante 21 dias. Os animais foram suplementados com administração subcutânea de NAC (20 mg/kg) duas vezes ao dia e a administração subcutânea de DFX (20 mg/kg) a cada dois dias. Após 12 horas da última administração de L-tirosina, os ratos foram mortos por decapitação e o hipocampo, estriado e córtex posterior foram separados e mensurados os níveis de NGF (Bongiovanni et al., 2003; Morre et al., 1980).

**Resultados e Discussão**

Observamos que a administração crônica de L-tirosina aumentou os níveis de NGF em córtex posterior, e ratos quando tratados com antioxidantes também houve um aumento nos níveis de NGF. As outras estruturas avaliadas não houve alteração nos níveis de NGF quando comparado ao grupo controle.

**Conclusão**

Estes resultados demonstraram que a L-tirosina altera os níveis de NGF e que os antioxidantes mantêm esta alteração. Assim, sugerimos que mais estudos são necessários para melhor entender o mecanismo de ação dos antioxidantes sobre a tirosinemia tipo II.

**Referências Bibliográficas**

Bongiovanni R, Yamamoto BK, Simpson C, Jaskiw GE. Pharmacokinetics of systemically administered tyrosine: a comparison of serum, brain tissue and in vivo microdialysate levels in the rat. *J Neurochem.* 2003; 87:310-17.

Mitchell GA, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beader AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York: McGraw-Hill; 1995. 7-1077.

Morre MC, Hefti F, Wurtman RJ. Regional tyrosine levels in rat brain after tyrosine administration. *J Neural Transm.* 1980; 49:45-50.

**Fonte Financiadora**

UNESC, CNPq, CAPES e FAPESC.

## Poster - Pesquisa

## Bioquímica

## EFEITO DA L-TIROSINA IN VITRO SOBRE OS PARÂMETROS DO METABOLISMO ENERGÉTICO EM CÉREBRO E FÍGADO DE RATOS JOVENS

GHELLERE, A., FERREIRA, G. K., PRA, S. D. T., CARVALHO-SILVA, M., VIEIRA, J.

*alineghellere@yahoo.com.br, gabikozuco@hotmail.com, samiradepra@hotmail.com, milena-cs@hotmail.com, juhzinha\_sv@hotmail.com*

*Palavras-chave: Tirosina; tirosinemia tipo II; metabolismo energético.*

### Introdução

A tirosinemia tipo II ocorre devido à mutação do gene que codifica a enzima tirosina aminotransferase (TAT). Alterações nos olhos, pele e sinais neurológicos são sintomas básicos da doença. Considerando que os mecanismos subjacentes à disfunção neurológica em pacientes com tirosinemia não são muito compreendidos, avaliou-se o efeito in vitro da L-tirosina sobre as atividades das enzimas do ciclo de Krebs e os complexos da cadeia respiratória mitocondrial no cérebro e fígado de ratos jovens (2).

### Metodologia

Ratos Wistar com trinta dias de idade foram mortos por decapitação e as estruturas do cérebro (córtex posterior, hipocampo, estriado) e fígado foram retirados. Foi adicionado L-tirosina (Tir; 0,1, 1,0, 2,0 ou 4,0 mM) às estruturas mencionadas, para um meio reacional, e a atividade das enzimas citrato sintase, malato desidrogenase, succinato desidrogenase e os complexos I, II, II-III, IV da cadeia respiratória mitocondrial foram dosadas (16,17).

### Resultados e Discussão

Nós observamos que a L-tirosina in vitro inibiu a atividade da citrato sintase no córtex posterior (2,0 e 4,0 mM) e succinato desidrogenase foi aumentada no córtex posterior (0,1, 1,0, 2,0 e 4,0 mM), hipocampo (1,0, 2,0 e 4,0 mM), estriado (4,0 mM) e fígado (0,1, 1,0, 2,0 e 4,0 mM). A atividade do complexo I foi inibida apenas no hipocampo (4,0 mM). A atividade do complexo II foi inibida no córtex posterior (0,1, 1,0, 2,0 e 4,0 mM) e no fígado (1,0, 2,0 e 4,0 mM). A atividade do complexo IV diminuiu no córtex posterior (1,0, 2,0 e 4,0 mM).

### Conclusão

Nossos resultados mostraram que a L-tirosina in vitro ocasiona alterações nas enzimas do metabolismo energético isto pode estar envolvido na fisiopatologia da tirosinemia tipo II.

### Referências Bibliográficas

- (2) L.A. Goldsmith, E. Kang, D.C. Bienfang, K. Jimbow, P. Gerald, H.P. Baden, Tyrosinemia with plantar and palmar keratosis and keratitis, J. Pediatr. 83 (1973) 798?805.
- (16) M.C. Morre, F. Hefti, R.J. Wurtman, Regional tyrosine levels in rat brain after tyrosine administration, J. Neural. Transm. 49 (1980) 45?50.
- (17) R. Bongiovanni, B.K. Yamamoto, C. Simpson, G.E. Jaskiw, Pharmacokinetics of systemically administered tyrosine: a comparison of serum, brain tissue and in vivo microdialysate levels in the rat J. Neurochem. 87 (1980) 310?317.

### Fonte Financiadora

UNESC, CNPq, CAPES e FAPESC

## Poster - Pesquisa

## Bioquímica

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA E CRÔNICA DE L-TIROSINA SOBRE PARÂMETROS DE DANO AO DNA EM RATOS**

PRA, S. D. T., FERREIRA, G. K., CARVALHO-SILVA, M., VIEIRA, J., LEFFA, D. D.

samiradepra@hotmail.com, gabikozuco@hotmail.com, mlena-cs@hotmail.com, juhzinha\_sv@hotmail.com, daniela\_leffa@yahoo.com.br

*Palavras-chave:* : tirosinemia tipo II; dano ao DNA; ensaio cometa; estresse oxidativo.**Introdução**

Mutações no gene tirosina aminotransferase foram identificadas como causa da tirosinemia tipo II, que é herdada de uma forma autossômica recessiva. Estudos demonstraram que uma produção excessiva de espécies reativas de oxigênio pode levar a reações com macromoléculas, tais como o DNA, lipídeos e proteínas. Considerando que a L-tirosina pode promover o estresse oxidativo, avaliou-se o efeito da administração aguda e crônica de L-tirosina sobre parâmetros de danos ao DNA, determinado pelo ensaio cometa alcalino, em cérebro e sangue de ratos durante o seu desenvolvimento [3].

**Metodologia**

Para a administração aguda, ratos Wistar (30 dias de idade) foram mortos por decapitação uma hora após uma única administração intraperitoneal de L-tirosina (500 mg/kg) ou solução salina. Para a administração crônica, os animais receberam duas administrações intraperitoneal de L-tirosina (500 mg/kg, em intervalos de 12 horas) ou solução salina administradas durante 21 dias, com início no sétimo dia pós-natal e a última administração foi após os 21 dias de administração, 12 horas após a última administração os animais foram mortos por decapitação [16,19].

**Resultados e Discussão**

Nossos resultados demonstraram que a administração aguda de L-tirosina causou um aumento da frequência e índice de danos ao DNA no córtex cerebral e no sangue, quando comparado ao grupo controle. Além disso, observou-se que a administração crônica de L-tirosina ocasionou um aumento da frequência e índice de danos ao DNA no hipocampo, estriado, córtex cerebral e sangue, quando comparado ao grupo controle.

**Conclusão**

Em conclusão, o presente estudo demonstrou que o dano ao DNA pode ser encontrado no cérebro de modelos animais de hipertirosinemia, alterações ao DNA pode representar mais um meio para explicar a disfunção neurológica nesta doença metabólica hereditária e reforçar o papel do estresse oxidativo na fisiopatologia da tirosinemia tipo II.

**Referências Bibliográficas**

[3] G.A. Mitchell, M. Grompe, M. Lambert, R.M. Tanguay, Hypertyrosinemia. In: Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle Valle, D. (Eds.), The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 1977-1982.

[16] M.C. Morre, F. Hefti, R.J. Wurtman, Regional tyrosine levels in rat brain after tyrosine administration, J. Neural. Transm. 49 (1980) 45-50.

[19] A.R. Collins, The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations, Mol. Biotechnol. 26 (2004) 249-261.

**Fonte Financiadora**

UNESC, CNPq, CAPES e FAPESC

## Poster - Pesquisa

## Bioquímica

## EFEITO DA HIPERFENILALANINEMIA SOBRE A ATIVIDADE DA ENZIMA ACETILCOLINESTERASE EM ESTRIADO DE RATOS JOVENS

MAGENIS, M. L., MACAN, T. P., SCHUCK, P. F., OLIVEIRA, M. B., ZUGNO, A. I.

*lm.marina@hotmail.com, tamires@unesc.net, patischuk@gmail.com, mariana.bittencourtolv@gmail.com, alz@unesc.net*

*Palavras-chave: cérebro, Acetilcolinesterase, Hiperfenilalaninemia*

### Introdução

A hiperfenilalaninemia é uma das características de pacientes afetados pela doença fenilcetonúria (PKU), caracterizada bioquimicamente por uma deficiência na atividade da enzima hepática fenilalanina hidroxilase (PAH) ou, mais raramente, de seu cofator, a tetraidrobiopterina. A PAH é a enzima responsável pela primeira reação na via de degradação da fenilalanina (Phe), catalisando a sua hidroxilação à tirosina. Assim, uma deficiência na atividade desta enzima provoca aumento nos níveis de Phe em tecido e líquidos biológicos. As principais manifestações clínicas da PKU correspondem a alterações neurológicas e os pacientes não tratados apresentam deficiência intelectual grave. No entanto, a fisiopatologia ainda não está totalmente esclarecida. Portanto, o objetivo do presente trabalho foi investigar o efeito da administração aguda de Phe sobre a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) em cérebro de ratos.

### Metodologia

Ratos Wistar com 30 dias de idade do sexo masculino receberam uma única injeção subcutânea de Phe (5,2 µmol/g de peso corporal) e/ou p-clorofenilalanina (p-Cl-Phe; 0,9 µmol/g de peso corporal), um inibidor de PAH. O grupo controle recebeu solução salina no mesmo volume. Uma hora após a administração, os animais sofreram eutanásia por decapitação com guilhotina, o córtex cerebral, hipocampo e estriado foram isolados e a atividade da enzima AChE foi determinada.

### Resultados e Discussão

Observou-se um aumento significativo na atividade da enzima AChE em estriado dos animais que receberam a combinação de Phe e p-Cl-Phe, mas não quando administradas isoladamente. Além disso, não houve diferença significativa entre os grupos com respeito à atividade da enzima AChE em córtex cerebral e hipocampo. Sabe-se que a

AChE é uma enzima que desempenha um importante papel na manutenção da homeostase da sinapse colinérgica. Neste sentido, tem sido demonstrado que uma deterioração do equilíbrio colinérgico pelo aumento na atividade da AChE em ratos está associado ao declínio neurológico progressivo e deficiência na aprendizagem e funções de memória.

### Conclusão

Tomados em conjunto, os nossos resultados sugerem que a hiperfenilalaninemia induz alterações em sinapses colinérgicas em cérebro de ratos jovens e pode contribuir, pelo menos em parte, para os danos cerebrais observados em pacientes fenilcetonúricos.

### Referências Bibliográficas

Beeri R, Andres C, Lev-Lehman E, Timberg R, Huberman T, Shani M, Soreq H. Transgenic expression of human acetylcholinesterase induces progressive cognitive deterioration in mice. *Curr Biol*. 1995; 5:1063-71.

Bonefeld BE, Elfving B, Wegener G. Reference genes for normalization: a study of rat brain tissue. *Synapse*. 2008; 62:302-9.

Ellman GL, Courtney KD, Andres V Jr, Feather-Stone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol*. 1961; 7:88-95.

García-Ayllón MS, Cauli O, Silveyra MX, Rodrigo R, Candela A, Campañ A, Jover R, Pérez-Mateo M, Martínez S, Felipe V, Sáez-Valero J. Brain cholinergic impairment in liver failure. *Brain*. 2008; 131:2946-56.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001.

Wyse AT, Wajner M, Brusque A, Wannmacher CM. Alanine reverses the inhibitory effect of phenylalanine and its metabolites on Na<sup>+</sup>, K<sup>(+)</sup>-ATPase in synaptic plasma membranes from cerebral cortex of rats. *Biochem Soc Trans.* 1995; 23(2):2275.

**Fonte Financiadora**

L'Oreal/ABC/UNESCO, UNESC e CNPq.

## AVALIAÇÃO DO EFEITO IN VIVO DO ÁCIDO OCTANÓICO SOBRE OS NÍVEIS DE NEUROTROFINAS EM CÉREBRO DE RATOS ADULTOS

FERREIRA, B. K., RAMOS, Â. C., ZAPELINI, H. G., ZUGNO, A. I., SCHUCK, P. F.

brunaklippelf@gmail.com,  
patischuck@gmail.com

ramoscandrea@gmail.com,

hugogalvanezapelini@gmail.com,

alz@unesc.net,

*Palavras-chave:* MCADD, ácido octanóico, neurotrofinas, BDNF, NGF.

### Introdução

A deficiência de acil-CoA de cadeia média (MCADD) é o mais comum distúrbio do metabolismo de ácidos graxos com uma estimativa de frequência de 1:10.000 nascidos vivos. É uma doença autossômica recessiva da oxidação de ácidos graxos que resulta no acúmulo de ácidos graxos de cadeia média, como o ácido octanóico (AO), ácido decanóico (AD) e ácido cis-4-decenóico em tecidos e fluídos corpóreos e interfere a utilização de ácidos graxos como fonte de energia o que gera uma sintomatologia variada que inclui episódios de hipoglicemia hipocetótica, vômito, letargia, alterações comportamentais, rbdomiólise, déficit de atenção, edema cerebral, anormalidades no lobo frontal, coma e morte súbita. O seu diagnóstico deve ser precoce visto que 20-25% dos pacientes acometidos pela MCADD morrem no primeiro episódio de crise metabólica, porém os sintomas podem se manifestar em qualquer idade. O tratamento baseado na prevenção do jejum com uma dieta rica em carboidratos e pobre em lipídeos, rápida correção da hipoglicemia, reidratação, tratamento da infecção, além da administração de L-carnitina, que previne o desenvolvimento do retardo mental, anormalidades cerebrais e a morte súbita dos pacientes acometidos.

### Metodologia

Os animais foram divididos em dois grupos e submetidos a um modelo de cirurgia no qual é introduzida uma cânula no ventrículo lateral. Após 3 dias de recuperação foi administrada uma única injeção intracerebroventricular de líquido cérebro-espinhal artificial no grupo controle e uma única injeção intracerebroventricular de AO (1,66µ Mol) no grupo AO. Os animais foram sacrificados 1 hora após a administração e retiradas as estruturas cerebrais. Avaliamos os níveis de BDNF e NGF em córtex, cerebelo, estriado e hipocampo.

### Resultados e Discussão

Os resultados mostram que o AO injetado via intracerebroventricular causou uma diminuição significativa dos níveis de BDNF e NGF em estriado de ratos adultos, sendo que os níveis de NGF também sofreram uma diminuição no hipocampo quando comparados com o grupo controle. No córtex e cerebelo não houve modificações significativas. Sabe-se que o NGF ou fator de crescimento neuronal é importante tanto para o crescimento e sobrevivência de neurônios, já O BDNF ou fator neurotrófico derivado do cérebro é a mais abundante neurotrofina do cérebro e tem sua estrutura muito parecida com a do NGF; possui várias funções biológicas além de efeito neuroprotetor, e de participar da plasticidade neuronal e em mecanismos de memória e aprendizagem.

### Conclusão

Com tais resultados obtidos, concluiu-se que os níveis diminuídos de BDNF e NGF prejudicam, mecanismos de memória e plasticidade neuronal, e que pode ser relacionado com os danos cerebrais ocasionados pelo AO em pacientes com MCADD.

### Referências Bibliográficas

SHIM, S. H.; HWANGBO, Y. Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. v. 32, n. 8, p. 1824-1828.

RINALDO, P.; MATERN, D.; BENNETT, M. J. Fatty acid oxidation disorders. *Annual Review of Physiology*. v. 64, p. 477-502, 2002.

DE ASSIS, D. R.; RIBEIRO, C. A. J.; ROSA, R. R.; SCHUCK, P. F.; DALCIN, K. B.; VARGAS, C. R.; WANNMACHER, C. M. D.; DUTRA-FILHO, C. S.; WYSE, A. T. S.; BRIONES, P.; WAJNER, M. Evidence that antioxidant prevent the inhibition of Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase activity induced by octanoic acid in

rat cerebral cortex in vitro. Neurochemical Research.  
v. 28, n. 8, p. 1255-1263, 2003.

**Fonte Financiadora**

UNESC, FAPESC, CAPES

## ADMINISTRAÇÃO DE ANTIOXIDANTES PREVINE A DIMINUIÇÃO DOS NÍVEIS DE NGF EM HIPOCAMPO DE RATOS SUBMETIDOS À ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA

WESSLER, L. B., KIST, L. W., BOGO, M. R., FURLANETTO, C. B., STRECK, E. L.

leticia.wessler@hotmail.com,  
emiliostreck@gmail.com

wkist@gmail.com,

mbogo@puccs.br,

camilaffurlanetto@hotmail.com,

*Palavras-chave:* DXB; Aminoácidos de cadeia ramificada; NGF; Antioxidantes

### Introdução

A Doença do Xarope do Bordo (DXB) é uma desordem neurometabólica causada pela deficiência na atividade do complexo da desidrogenase dos  $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada, levando ao acúmulo dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR). Considerando que os mecanismos neurotóxicos na DXB são pouco conhecidos, o presente trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos dos AACR sobre os níveis e a expressão do fator de crescimento neural (NGF) e a influência da coadministração de N-acetilcisteína (NAC) e deferoxamina (DFX).

### Metodologia

Ratos infantis (7 dias) receberam duas administrações diárias do um pool de AACR (leucina, isoleucina e valina) ou salina (grupo controle) durante 21 dias (Bridi et al., 2006), após a primeira administração do pool de aminoácidos os animais foram suplementados com N-acetilcisteína (20mg/kg) duas vezes ao dia e deferoxamina (20mg/kg) a cada dois dias (Di Pietro et al., 2008). Doze horas após a última administração os ratos foram mortos por decapitação e as estruturas isoladas (córtex cerebral, hipocampo e estriado) para posterior análise. Os níveis de NGF foram analisados por ELISA Sanduíche e a análise da expressão foi realizada por qPCR.

### Resultados e Discussão

Nossos resultados demonstram que a administração crônica de AACR reduziu os níveis de NGF apenas no hipocampo, sem alterar a expressão do NGF. Adicionalmente, nós observamos que o tratamento com antioxidantes foi capaz de prevenir a diminuição nos níveis de NGF pelo aumento da sua expressão.

### Conclusão

Os resultados do presente trabalho fornecem evidências de que os AACR podem estar envolvidos na regulação do NGF no hipocampo de ratos. Assim, é possível que a alteração dos níveis de NGF durante a maturação cerebral pode ser de importância crucial no desenvolvimento dos efeitos neurotóxicos do AACR. Além disso, o tratamento com antioxidantes impediu tais alterações, sugerindo que a terapia antioxidante pode ser benéfica para o tratamento da DXB e que o estresse oxidativo pode estar envolvido no mecanismo fisiopatológico subjacente ao dano cerebral observada na DXB.

### Referências Bibliográficas

Bridi, R.; Fontella, F.U.; Pulrolnik, V.; Braun, C.A.; Zorzi, G.K.; Coelho, D.; Wajner, M.; Vargas, C.R.; Dutra-Filho, C.S. A chemically-induced acute model of maple syrup urine disease in rats for neurochemical studies. *J Neurosci Methods* v. 155, p. 224-230, 2006.

Chuang, D.T.; Shih, V.E. Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver CR, Beaudt AL, Sly WL, Valle D (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, pp 1971–2005, 2001.

Di-Pietro, P.B.; Dias, M.L.; Scaini, G.; Burigo, M.; Constantino, L.; Machado, R.A.; Dal-Pizzol, F.; Streck, E.L. Inhibition of brain creatine kinase activity after renal ischemia is attenuated by N-acetylcysteine and deferoxamine administration. *Neurosci Lett* v. 434, p. 139-143, 2008.

### Fonte Financiadora

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

## Oral - Pesquisa

## Bioquímica

## EFEITOS DA INGESTÃO DE SUCO DE ACEROLA SOB OS DIFERENTES DEPÓSITOS DE TECIDO ADIPOSEO DE CAMUNDONGOS OBESOS: PAPEL DA ÁCIDO GRAXO SINTASE

MACHADO, A. G., MARQUES, S. O., LUCIANO, T. F., MESQUITA, M. M., SOUZA, C. T.

*agm.alessandra@gmail.com, scherimarques@hotmail.com, thaisflm2@hotmail.com, matheus\_mesquita@hotmail.com, ctsouza@unesc.net*

*Palavras-chave: Ácido graxo sintase, acerola, obesidade*

### Introdução

O aumento exacerbado de tecido adiposo está intimamente relacionado à instalação da obesidade. O elevado armazenamento de triacilglicerol no tecido adiposo é mediado, pelo menos em parte, pela ação da Ácido Graxo Sintase (FAS), por outro lado, a depleção dos estoques de triacilglicerol do tecido adiposo é favorecida pela ação da Lipase da Gotícula Lipídica (ATGL). A descoberta de frutas que possuem propriedades anti-obesidade vem crescendo em todo o mundo, dentre as quais, a acerola destaca-se por exibir altas concentrações de vitamina c e rutina, dentre outros nutrientes com propriedades anti-obesidade. O objetivo do presente trabalho foi avaliar os efeitos da ingestão crônica de suco de acerola sobre a plasticidade do tecido adiposo de animais alimentados com dieta cafeteria.

### Metodologia

Camundongos suíços machos foram divididos em 3 grupos: Dieta Normolipídica, Dieta Cafeteria e Suplementação Placebo (0,1 ml de água por gavagem/dia) e Dieta cafeteria + suco de acerola industrial (0,1 ml de EGCG – 50mg/Kg de peso/dia). Os animais receberam dieta de cafeteria durante 12 semanas, seguido de 30 dias da suplementação com suco de acerola industrial. Os diferentes depósitos de tecido adiposo (retroperitoneal, epididimal e mesentérico) foram removidos e pesados. O tecido adiposo epididimal foi preparado para determinação de pAMPK  $\alpha$  1/2, FAS e ATGL por Western Blotting.

### Resultados e Discussão

A massa absoluta e relativa dos diferentes depósitos de tecido adiposo foram maiores no grupo dieta cafeteria em relação aos grupos dieta normolipídica e dieta cafeteria suplementado com suco de acerola ( $p < 0,05$ ). O nível proteico de FAS foi maior no grupo dieta cafeteria em relação aos

grupos dieta normolipídica e dieta cafeteria suplementado com suco de acerola ( $p < 0,05$ ). Os níveis proteicos de pAMPK e ATGL não exibiram diferenças entre os grupos estudados.

### Conclusão

O uso do suco de acerola mostrou-se eficiente em reduzir os níveis proteicos de FAS e atenuou o aumento dos depósitos de tecido adiposo, podendo contribuir para a perda de peso em indivíduos obesos.

### Referências Bibliográficas

Large, V. et al. Decreased expression and function of adipocyte hormone-sensitive lipase in subcutaneous fat cells of obese subjects. *J Lipid Res*, 1999, v.40, p.2059– 2066.

Large, V. et al. Hormone-sensitive lipase expression and activity in relation to lipolysis in human fat cells. *J Lipid Res*, 1998, v.39, p.1688 –1695.

Zimmermann, R. et al. Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science*, 2004, v.306, p.1383–1386.

### Fonte Financiadora

CNPq

## Oral - Pesquisa

## Bioquímica

## EFEITOS MOLECULARES DA EXPOSIÇÃO À FUMAÇA DE CIGARRO NO TECIDO ADIPOSEO DE CAMUNDONGOS SWISS

COMIN, V. H., GARBELOTO, D. L., MARQUES, S. O., FARIAS, H. R., SOUZA, C. T.

vtorhcomin@hotmail.com, danihgar\_@hotmail.com, scherimarques@hotmail.com, hemelin.farias@hotmail.com, ctsouza@unesc.net

Palavras-chave: Fumaça de cigarro, tecido adiposo, lipólise

### Introdução

O fumo está associado à perda de peso, o que é devido à sua ação sobre o SNC. No entanto, parece que a fumaça de cigarro pode ter efeito direto sobre a lipólise no tecido adiposo, uma vez que a fumaça de cigarro aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e, estas são capazes de ativar uma enzima lipolítica fundamental, a proteína quinase ativada por AMP (AMPK). Objetivo: Investigar as alterações moleculares no tecido adiposo de camundongos expostos à fumaça de cigarro.

### Metodologia

Camundongos Swiss foram expostos a quatro cigarros comerciais com filtro (alcatrão 10 mg, 0,8 mg de nicotina e monóxido de carbono 10mg) por sessão, três sessões/dia, durante 0, 7, 15, 30, 45 e 60 dias (n = 10). Vinte e quatro horas após o protocolo de exposição à fumaça de cigarro, os animais foram decapitados e o tecido adiposo foi extraído para análises de índice de adiposidade (% / pc) e Western blot. O grupo 30 dias mostrou uma redução significativa do índice de adiposidade, quando em comparação aos outros grupos. Além disso, AMPK, ATGL, pHSL e CGI-58 aumentaram, enquanto que os níveis de perilipina diminuíram. Assim, o estudo foi repetido com os grupos 0, 30 dias, e 30 NAC (20 mg/kg/dia).

### Resultados e Discussão

A exposição à fumaça de cigarro reduziu em 61% o índice de adiposidade, em relação ao grupo controle. No entanto, no grupo 30 NAC houve aumento de 47% no índice de adiposidade, quando comparado com o grupo 30 dias. Os animais do grupo 30 dias apresentaram níveis elevados de pAMPK, ATGL, pHSL e CGI-58. Por outro lado, a suplementação com NAC inverteu esta situação. Sugerindo que a exposição à fumaça de cigarro aumenta as espécies reativas de oxigênio, levando ao aumento da lipólise.

### Conclusão

A fumaça de cigarro pode ter efeitos diretos sobre o tecido adiposo e isto parece ser devido ao aumento das espécies reativas de oxigênio.

### Referências Bibliográficas

An, Z. Et al. Nicotine-induced activation of AMP-activated protein kinase inhibits fatty acid synthase in 3T3L1 adipocytes: a role for oxidant stress. J Biol Chem, 2007, v.282, p.26793-801

### Fonte Financiadora

CNPq

## IMPACTO DE UMA ÚNICA SESSÃO DE EXERCÍCIO SOBRE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM ANIMAIS JOVENS E ENVELHECIDOS

PEDROSO, G. S., POZZI, B. G., PRESA, T. S., TROMM, C. B., PINHO, R. A.

giuh598@hotmail.com, bruninha\_pozzi@hotmail.com, tamara.schwartz@hotmail.com, milatromm@hotmail.com, rap@unesc.net

*Palavras-chave: Estresse oxidativo; envelhecimento; exercício*

### Introdução

O envelhecimento é um processo multifatorial e os efeitos do exercício físico na geração de espécies reativas de oxigênio e sobre o estresse oxidativo muscular são fatores que podem determinar a longevidade. O objetivo do presente estudo foi comparar os efeitos do exercício com diferentes intensidades sobre os parâmetros de estresse oxidativo no gastrocnêmio de animais jovens e envelhecidos.

reduziu em animais envelhecidos independente da intensidade do exercício. A atividade da GPX aumentou nos dois grupos (jovens e envelhecidos) com baixa intensidade. Já no conteúdo total de tiol houve uma diminuição nas duas intensidades (baixa/moderada) em animais velhos e em intensidade moderada em animais jovens. Os níveis de SDH e citocromo c mostraram aumento em ratos (jovens e velhos) treinados em baixa intensidade e intensidade moderada quando comparados com os grupos controles.

### Metodologia

Inicialmente, ratos machos Wistar com 3 e 18 meses de idade foram divididos em 6 grupos: CJ: controle jovem; EJB: Jovens com baixa intensidade; EJA: Jovens com intensidade moderada; CV: Controle idoso; EVB: idosos com baixa intensidade; EVA: idosos com intensidade moderada. Em seguida, todos os grupos foram submetidos a uma única sessão de exercício com 60 minutos em velocidade de 0,8 km/h e 1,2 km/h respectivamente. Imediatamente após a sessão de exercício os animais foram sacrificados por decapitação e o gastrocnêmio foi cirurgicamente removido para futuras análises. Foram analisados parâmetros de metabolismo oxidativo (níveis de succinato desidrogenase (SDH) e citocromo c) e marcadores de estresse oxidativo (Lipoperoxidação, carbonilação de proteínas, conteúdo total de tióis, atividades da superóxido dismutase (SOD), glutatona peroxidase (GPX) e catalase (CAT)).

### Conclusão

Os animais mais velhos são mais suscetíveis ao estresse oxidativo que os animais jovens após uma sessão de exercícios com baixa intensidade.

### Referências Bibliográficas

- AEBI, H. 1984. Catalase in vitro. *Meth. Enzymol.* 105:121-126.
- AKSENOV, M.Y., and Markesbery, W.R. 2001. Changes in thiol content and expression of glutathione redox system genes in the hippocampus and cerebellum in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 302:141-5.
- BANNISTER, J.V., and Calabrese, L. 1987. Assay for SOD. *Meth. Biochem. Anal.* 32:279-312.
- BRADFORD, M.M. 1976. A rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. *Analytical Biochemistry.* 72: 248-254.
- DRAPER, H.H., and Hadley, M. 1990. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Meth. Enzymol.* 186:421-31.
- FLOHÉ, L., and Gunzler, W. 1984 Assays of glutathione peroxidase. *Meth. Enzymol.* 105:114-21.

### Resultados e Discussão

Uma única sessão de exercício com intensidade moderada induziu dano oxidativo (TBA e carbonilação) em animais jovens em relação ao controle jovem. No entanto, o exercício de baixa intensidade foi suficiente para induzir aumento nesses marcadores em animais envelhecidos. A atividade da enzima antioxidante SOD diminuiu em animais jovens e envelhecidos somente no exercício moderado. No entanto, a atividade da enzima CAT

LAEMMLI, U.K. 1970. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 227:680–685.

LEVINE, R.L., Garland, D., Oliver, C.N., Amici, A., Climent, I., Lenz A.G., Ahn, B.W., Shaltiel, S., Stadtman, E.R. 1990. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Meth. Enzymol.* 186:464-78.

### **Fonte Financiadora**

FUMDES

## SUPLEMENTAÇÃO COM TAURINA ATENUA ESTRESSE OXIDATIVO E DANO MUSCULAR APÓS EXERCÍCIO EXCÊNTRICO EM UNIVERSITÁRIOS

CARDOSO, E. S., PAGANINI, C. S., TROMM, C. B., TUON, T., PINHO, R. A.

evandro.scardoso@hotmail.com, carla.paganini@gmail.com, milatromm@hotmail.com, talitatuon@gmail.com, rap@unesc.net

*Palavras-chave: estresse oxidativo; exercício excêntrico; suplementação com taurina*

### Introdução

Estudos mostraram a associação entre estresse oxidativo e dor e/ou perda de força muscular após exercícios. Sabe-se que a suplementação com antioxidantes pode atenuar o dano muscular gerado por exercícios. Assim, o objetivo do estudo foi investigar os efeitos da suplementação de taurina no desempenho muscular e estresse oxidativo após exercício excêntrico (EE) em homens.

### Metodologia

Vinte e um participantes com idade média de 21±6 anos, peso de 78,2±5 kg e altura de 176±7 cm, foram selecionados e divididos aleatoriamente em dois grupos: placebo (n=10) e taurina (n=11). Quatorze dias após o início da suplementação, os indivíduos realizaram EE (3 séries até a exaustão com flexão e extensão de cotovelo no banco Scott, com 80% de 1 Repetição Máxima). As amostras de sangue foram coletadas no 1º, 14º, 16º, 18º e 21º dias após o início da suplementação. Em seguida, o desempenho, o dano muscular e marcadores de estresse oxidativo foram analisados.

### Resultados e Discussão

Os resultados mostraram uma diminuição da fadiga e dano muscular (dor, fadiga muscular, lactato desidrogenase-LDH e creatina quinase-CK) e nos marcadores de estresse oxidativo (xilenol, carbonilação de proteínas, o conteúdo total de tióis, atividades da superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase) no grupo suplementado com taurina durante o período de recuperação em comparação com o grupo placebo. É possível que a taurina contribua para o melhor desempenho por aumentar a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático, aumentando a sensibilidade dos filamentos contráteis ao cálcio e também por ter ações antioxidantes.

### Conclusão

Os resultados sugerem que a suplementação com taurina representa um fator importante para melhorar o desempenho e diminuir os danos musculares e estresse oxidativo em homens.

### Referências Bibliográficas

AEBI, H. 1984. Catalase in vitro. *Meth. Enzymol.* 105:121-126.

AKSENOV, M.Y., and Markesbery, W.R. 2001. Changes in thiol content and expression of glutathione redox system genes in the hippocampus and cerebellum in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 302:141-5.

BANNISTER, J.V., and Calabrese, L. 1987. Assay for SOD. *Meth. Biochem. Anal.* 32:279-312.

DRAPER, H.H., and Hadley, M. 1990. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Meth. Enzymol.* 186:421-31.

FLOHÉ, L., and Gunzler, W. Assays of glutathione peroxidase. 1984. *Meth. Enzymol.* 105:114-21.

GOLDFARB, A.H.; Bloomer R.J.. and McKenzie M.J. 2005. Combined antioxidant treatment effects on blood oxidative stress after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 37:234-239.

LEVINE, R.L., Garland, D., Oliver, C.N., Amici, A., Climent, I., Lenz A.G., Ahn, B.W., Shaltiel, S., Stadtman, E.R. 1990. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Meth. Enzymol.* 186:464-78.

## MELHORA NA SINALIZAÇÃO DA INSULINA ATRAVÉS DE EXERCÍCIO FÍSICO PROMOVE ATIVAÇÃO DE NRF2/MTOR EM MIOCÁRDIO DE RATOS OBESOS

FARIAS, H. R., PIERI, B. L. S., SOUZA, D. R., MARQUES, S. O., SOUZA, C. T.

hemelin.farias@hotmail.com, pierinutri@hotmail.com, daniella\_rs@msn.com, scherimarques@hotmail.com, ctsouza@unesc.net

Palavras-chave: NRF2, mTOR, obesidade, insulina, exercício físico

### Introdução

Introdução: A obesidade representa importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas, como infarto agudo do miocárdio. Recentes estudos demonstram que elevados níveis de estresse oxidativo são observados tanto em indivíduos obesos quanto com problemas cardíacos. Em adição, o exercício físico tem sido apontado como excelente ferramenta no controle de radicais livres, manutenção da saúde e prevenção de doenças degenerativas. Estudos do nosso grupo revelaram que ratos obesos treinados apresentam maior percentual de sobrevivência quando submetidos a estresse catecolaminérgico (isoproterenol) quando comparados aos obesos sedentários. Há uma relação entre maior plasticidade das fibras musculares do miocárdio (hipertrofia) e atividade da mTOR, molécula importante na síntese protéica. Ela é controlada pela via PI3 quinase/Akt, mas não exclusivamente. Parece que moléculas envolvidas no controle transcricional de genes antioxidantes também desempenham ações sobre a mTOR. Uma dessas moléculas é Nrf2. O equilíbrio oxidativo causado por Nrf2 é capaz de melhorar a sinalização da insulina aumentando a atividade de mTOR. Objetivo: Avaliar se o exercício físico pode modular a cascata mTOR/síntese protéica através das moléculas Akt e Nrf2 em miocárdio de ratos obesos.

### Metodologia

Metodologia: Ratos wistar passaram por um período de oito semanas recebendo dieta hiperlipídica e em sequencia divididos em dois grupos, ratos obesos e ratos obesos submetidos ao exercício físico, em esteira, durante período de oito semanas, 50 minutos diários, com velocidade de 1Km/h sem inclinação. Após o término do período de treinamento os ratos foram decapitados e o miocárdio coletado e analisado através de immunoblotting.

### Resultados e Discussão

Resultados e Discussão: O exercício físico aumentou as moléculas pAKT, Nrf2 e pmTOR. O exercício físico é capaz de reduzir a resistência à insulina causada pela obesidade por modular positivamente enzimas como mTOR e Nrf2.

### Conclusão

Conclusão: O exercício pode reduzir estresse oxidativo, e aumentar síntese proteica e sobrevivência após estresse catecolaminérgico.

### Referências Bibliográficas

SHIBATA, T. et al. Global downstream pathway analysis reveals a dependence of oncogenic NF-E2-related factor 2 mutation on the mTOR growth signaling pathway. *Cancer Res.* 2010, v.70, p.9095-9105.

MUTHUSAMY, V.R. et al. Acute exercise stress activates Nrf2/ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium. *Free Radic Biol Med.* 2012, v.52, p.366-376.

### Fonte Financiadora

Fapesc e CNPq.

## Oral - Pesquisa

## Bioquímica

## A ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE L-TIROSINA INIBE O METABOLISMO ENERGÉTICO NO CÉREBRO DE RATOS EM DESENVOLVIMENTO

ZILLI, K. V. F.

karolinavfreitas@terra.com.br

*Palavras-chave: Richner-Hanhart, tirosinemia tipo II, L-tirosina, metabolismo energético, cérebro.*

### Introdução

Richner-Hanhart (RHS), também chamado de Tirosinemia tipo II, é um erro inato do metabolismo devido a uma deficiência em citosólica hepática aminotransferase. O retardo mental é variável associada com RHS e faixas de atraso grave e o grau de retardo mental pode estar relacionado com o nível de tirosina plasma. Considerando-se que alguns estudos demonstram uma relação de RHS com o metabolismo energético, e que a administração aguda de L-tirosina, alteração do metabolismo energético no cérebro de ratos jovens, no presente estudo, foi avaliada efeito da administração CRÔNICA de L-tirosina sobre as atividades da citrato sintase, malato desidrogenase, succinato e complexos I, II, III-III e IV do córtex cerebral, hipocampo e corpo estriado de ratos em desenvolvimento.

### Metodologia

A administração CRÔNICA consistiu de L-tirosina (500 mg / kg) ou injeções de salina para além de 12 h durante 24 dias, em ratos Wistar (7 dias de idade) e os ratos foram mortos 12 horas após a última injeção.

### Resultados e Discussão

Os resultados demonstraram que a L-tirosina, inibiu a atividade de citrato sintase no hipocampo e estriado, enzima malato desidrogenase foi aumentada no estriado e succinato desidrogenase, complexos I e II-III foram inibidos em atividades do estriado. Atividade do complexo IV foi aumentada no hipocampo e estriado inibida. Administração crônica de L-tirosina causou alterações do metabolismo energético semelhantes a administração aguda em ratos infantis.

### Conclusão

Concluiu-se que a administração crônica causa alterações de L-tirosina no metabolismo energético

no hipocampo e corpo estriado de ratos, e que estas alterações são compatíveis com a administração aguda no cérebro de ratos com 10 dias de idade. Embora pensarmos que a fase de desenvolvimento cerebral de ratos que entra em contato com altas concentrações de L-tirosina pode ser crucial para os sintomas graves.

### Referências Bibliográficas

De Andrade RB, Gemelli T, Rojas DB, Funchal C, Dutra Filho CS, Wannmacher CM (2011). Tyrosine inhibits creatine kinase activity in cerebral cortex of young rats. *Metab Brain Dis* 221-227-26.

De Andrade RB, Gemelli T, Rojas DB, Funchal C, Dutra-Filho CS, Wannmacher CM (2012) Tyrosine impairs enzymes of energy metabolism in cerebral cortex of rats. *Mol Cell Biochem* 364:253-261.

Ferreira GK, Jeremias IC, Scaini G, Carvalho-Silva M, Gomes LM, Furlanetto CB, Moraes MO, Schuck PF, Ferreira GC, Streck EL (2013) Effect of acute and chronic administration of L-tyrosine on nerve growth factor levels in rat brain. *Neurochem Res* 38:1742-1746 (a).

Ferreira GK, Scaini G, Carvalho-Silva M, Gomes LM, Borges LS, Vieira JS, Constantino LS, Ferreira GC, Schuck PF, Streck EL (2013) Effect of L-tyrosine in vitro and in vivo on energy metabolism parameters in brain and liver of young rats. *Neurotox Res* 23:327-335 (b).

Ferreira GK, Carvalho-Silva M, Gonçalves CL, Vieira JS, Scaini G, Ghedim FV, Deroza PF, Zugno AI, Pereira TC, Oliveira GM, Kist LW, Bogo MR, Schuck PF, Ferreira GC, Streck EL (2012) L-tyrosine administration increases acetylcholinesterase activity in rats. *Neurochem Int* 61:1370-1374.

Garcia-Cazola A, Wolf IN, Serrano M, Moog U, Perez-Duenñas B, Po'ó P, Pineda M, Campistol J, Hoffmann GF (2009) Mental retardation and inborn

errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 32:599–608.

Macsai MS, Schwartz TL, Hinkle D, Hummel MB, Mulhern MG, Rootman D (2001) Tyrosinemia type II: nine cases of ocular signs and symptoms. *Am J Ophthalmol* 132: 522–527.

Mitchell G, Lambert M, Tanguay R (1995) Hypertyrosinemia, in: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds.) *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, seventh ed., McGraw-Hill, New York, pp. 1082–1083.

Nestler EJ (2005) Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 8:1445-1449.  
Palkovits M, Palkovits L, Zaborszky MJ, Brownstein MI, Fekete JP, Herman B, Kanyicska JR (1979) Distribution of norepinephrine and dopamine in cerebral cortical areas of the rat. *Brain Res Bull* 4:593–601.

Uylings HB (2000) Development of the cerebral cortex in rodents and man. *Eur J Morphol* 38:309–312.  
Wise RA (2004) Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci* 5:483–494.

### **Fonte Financiadora**

Esta pesquisa foi suportada por concessões do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

## Oral - Pesquisa

## Bioquímica

## O TREINAMENTO FÍSICO AUMENTA A SÍNTESE PROTEICA EM MIOCÁRDIO DE RATOS OBESOS: PAPEL DA VIA MTOR/P70S6K

MESQUITA, M. M., COMIN, V. H., GONÇALVES, T. W., MACHADO, A. G., SOUZA, C. T.

matheus\_mesquita@hotmail.com, vitorhcomin@hotmail.com, tainawebber@hotmail.com, agm.alessandra@gmail.com, ctsouza@unesc.net

Palavras-chave: treinamento físico, mtor, obesidade, miocardio,

### Introdução

A obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública mundial. Um dos principais problemas do indivíduo obeso é a associação desse distúrbio com vários outros, tais como doenças cardíacas. Parece que a redução na sensibilidade à insulina no miocárdio pode ser o elo entre tais distúrbios. A insulina é um hormônio anabólico que promove síntese proteica e crescimento celular, capaz de induzir aumento na síntese de proteínas, decréscimo na degradação ou ambos concomitantemente. A insulina está envolvida na regulação da via mTOR/P70s6K em células do músculo cardíaco. Quando ativada, mTOR controla principalmente duas moléculas regulatórias na tradução de proteínas: P70S6K e a 4E-BP1. O exercício físico tem demonstrado ser uma excelente ferramenta não farmacológica por melhorar a ação da insulina em diferentes tecidos.

### Metodologia

Foram utilizados ratos Wistar machos, divididos aleatoriamente em dois grupos (n=7): grupo controle, alimentado por 8 semanas com dieta convencional para roedores e grupo hiperlipídico (HL) alimentado por 8 semanas com dieta hiperlipídica. Após indução da obesidade, os animais foram divididos em subgrupos: obeso não treinado e obeso treinado (natação 1h/dia, 5 dias por semana, durante 8 semanas, sobrecarga de 5% p.c., presa à cauda). Vinte e quatro horas após a última sessão do treinamento físico os animais foram sacrificados e western blots foram realizados. Os resultados foram expressos como percentual do grupo não treinado (p<0,05).

### Resultados e Discussão

O estímulo com insulina aumenta a atividade de moléculas envolvidas na síntese proteica, quando comparada a níveis basais, bem como o exercício físico aumenta a fosforilação de Raptor, S6, p70S6K e 4E-BP1 e (1,7, 1,6, 1,9, 1,4 vezes,

respectivamente) em relação ao grupo DIO, aumento em 2,0 vezes na associação de mTOR com Raptor e redução da expressão atrogin-1 (2,1 vezes), que esta relacionada a degradação proteica. Esse é um resultado que pode estar relacionado à menor incidência de eventos agudos do miocárdio, ou mesmo maiores chances de sobrevida em caso de infarto agudo. O processo de síntese proteica envolve a ativação de genes específicos, sua transcrição e tradução. O treinamento físico, por sua vez, modula esses processos de forma específica ao tipo de estímulo empregado. A maior sinalização da insulina resultou em maior ativação da via de síntese proteica envolvida com a hipertrofia mTOR/P70s6K.

### Conclusão

O treinamento físico aumenta a atividade de moléculas envolvidas com o controle da síntese proteica (mtor, p70, s6 e eif2-?), e paralelamente reduz a expressão da molécula envolvida com a degradação (atrogin).

### Referências Bibliográficas

ZOPPI, C. Mecanismos moleculares sinalizadores da adaptação ao treinamento físico. Rev.Saúde, v.1, n.1. p.60-70, 2005.

Oral - Pesquisa

Bioquímica

**O PAPEL DA HIPERFENILALANINEMIA SOBRE O FATOR NUCLEAR KAPPA B EM CÉREBRO DE RATOS JOVENS**

PEDRO, T. H., MACAN, T. P., MARQUES, S. O., SOUZA, C. T., SCHUCK, P. F.

thayarahp@hotmail.com,  
patischuck@gmail.com

tamires@unesc.net,

scherimaques@hotmail.com,

ctsouza@unesc.net,

*Palavras-chave:* fenilcetonúria; hiperfenilalaninemia; córtex cerebral; pIKK; NF $\kappa$ B**Introdução**

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética rara causada pela deficiência na atividade da fenilalanina hidroxilase (PAH), levando ao acúmulo de fenilalanina (Phe) nos tecidos e líquidos biológicos de pacientes afetados. Clinicamente, os pacientes apresentam uma severa deficiência intelectual, cuja fisiopatologia ainda é desconhecida. Portanto o objetivo deste estudo foi investigar parâmetros neuroinflamatórios em cérebro de ratos jovens submetidos a um modelo experimental de hiperfenilalaninemia (HPA).

**Metodologia**

Ratos Wistar machos com trinta dias de vida receberam uma única injeção subcutânea de Phe (5,2  $\mu$ mol/g) e/ou p-clorofenilalanina (p-Cl-Phe, 0,9  $\mu$ mol/g), um inibidor da PAH. O grupo controle recebeu solução salina no mesmo volume. Uma hora após a administração, o córtex cerebral, estriado e hipocampo foram isolados e foram avaliados os níveis de proteína do fator nuclear kappa B (NF $\kappa$ B) e inibidor de kappa B cinase, fosforilado (pIKK).

**Resultados e Discussão**

A administração simultânea ou isolada de Phe e/ou p-Cl-Phe aumentou os níveis de pIKK em córtex cerebral, estriado e hipocampo quando comparados com o grupo controle. Quando analisados os níveis de proteína do NF $\kappa$ B, verificou-se um aumento significativo desta proteína no córtex cerebral do grupo tratado com Phe e também no grupo que recebeu este aminoácido mais a p-Cl-Phe.

**Conclusão**

Os resultados do presente estudo mostram que a HPA altera a sinalização intracelular de algumas proteínas, aumentando quantidade de IKK fosforilada, que poderia ter como consequência um

aumento na produção de NF $\kappa$ B em córtex cerebral de ratos jovens, sugerindo então que os danos neurológicos encontrados em pacientes com PKU são consequência de uma série de alterações nas funções cerebrais e podem ajudar a explicar, pelo menos em parte, as características deste dano observado nestes pacientes.

**Referências Bibliográficas**

SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S.; VALLE, D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 2001.

SCRIVER CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria. TIG 1999;15:267-72.

**Fonte Financiadora**

L'Oreal/ABC/UNESCO, PIBIC/ UNESC e CNPq

## Oral - Pesquisa

## Bioquímica

**RESPOSTA DE DIFERENTES FREQUÊNCIAS SEMANAIS DE EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM HIPOCAMPO DE ANIMAIS**

POZZI, B. G., PRESA, T. S., SOUZA, P. S., TROMM, C. B., PINHO, R. A.

*bruninha\_pozzi@hotmail.com, tamara.schwartz@hotmail.com, prisoaress@yahoo.com.br, milatromm@hotmail.com, rap@unesc.net**Palavras-chave: estresse oxidativo, exercício, hipocampo***Introdução**

Os benefícios do exercício no sistema nervoso central já são bem conhecidos. Em geral, quantidades moderadas de exercício melhoram o estado redox no cérebro e causam mudanças benéficas na neuroplasticidade, assim como quantidades excessivas de exercício podem oxidar o cérebro e trazer prejuízos funcionais. Aqui nós avaliamos se estes efeitos se comportam de uma maneira dose-dependente.

Esses resultados sugerem que os benefícios do exercício apresentam propriedades dependentes da frequência, no hipocampo de ratos treinados.

**Referências Bibliográficas**

AGUIAR Jr, A.S., and PINHO, R.A., 2010. The brain redox paradox of physical exercise. In: Kozyrev D, Slutsky V eds, Handbook of Free Radicals: Formation, Types and Effects. New York: Nova Publishers. 153-165

**Metodologia**

24 ratos wistar adultos foram divididos em 4 grupos: controle, duas, três e cinco sessões semanais de corrida durante oito semanas, com velocidade de 1,0 a 1,7 m/s. O hipocampo e o quadríceps foram removidos e o sangue coletado para as seguintes análises: metabolismo (lactato e succinato desidrogenase-SDH) e dano oxidativo (carbonilação de proteínas, conteúdo total de tióis e níveis de lipoperoxidação (TBARS)).

AGUIAR, A.S JR., ARAÚJO, A.L., DA-CUNHA, T.R., SPECK, A.E., IGNÁCIO, Z.M., DE-MELLO, N., PREDIGER, R.D. 2009. Physical exercise improves motor and short-term social memory deficits in reserpinized rats. Brain Res Bull. 79: 452-457.

DROGE, W. 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiological reviews. 82:47-95.

**Resultados e Discussão**

O aumento da atividade SDH no músculo mostrou uma correlação negativa fraca ( $r^2 = -0,6$ ,  $F = 28,65$ ,  $P < 0,05$ ) comparada ao lactato sanguíneo nos animais treinados 3x e 5x por semana em relação aos não treinados ( $F_{3, 19} = 106,2$ ,  $P < 0,05$ ). A lipoperoxidação ( $F_{3, 19} = 11,44$ ,  $P < 0,05$ ) e carbonilação de proteínas ( $F_{3, 19} = 40,85$ ,  $P < 0,05$ ) foram significativamente menores nos animais treinados em relação ao controle independente da frequência. O aumento significativo do conteúdo total de tióis ocorreu em todas as frequências de exercício ( $F_{3, 19} = 20,15$ ,  $P < 0,05$ ), e também mostrou uma fraca correlação positiva com a SDH ( $r^2 = 0,36$ ,  $F = 25,25$ ,  $P < 0,05$ ).

KIRALY, M.A., and KIRALY, S.J. 2005. The effect of exercise on hippocampal integrity: review of recent research. Int J Psychiatry Med. 35:75-89.

ROSA, E.F., TAKAHASHI., S., ABOULAFIA, J., NOUAILHETAS, V.L., OLIVEIRA MG. 2007. Oxidative stress induced by intense and exhaustive exercise impairs murine cognitive function. J Neurophysiol. 98: 1820-1826.

**Fonte Financiadora**

FAPESC, CNPq e CAPES.

**Conclusão**

## Poster / Oral - Pesquisa

## Bioquímica

**RESVERATROL REDUZ INFLAMAÇÃO CRÔNICA SUBCLÍNICA E MELHORA A AÇÃO DA INSULINA EM MIOCÁRDIO DE RATOS COM OBESIDADE INDUZIDA POR DIETA HIPERLIPÍDICA**

SOUZA, D. R., LUCIANO, T. F., MARQUES, S. O., PIERI, B. L. S., SOUZA, C. T.

daniella\_rs@msn.com,  
ctsouza@unesc.net

thaisflm2@hotmail.com,

scherimarques@hotmail.com,

pierinutri@hotmail.com,

*Palavras-chave: Obesidade, resveratrol, resistência à insulina, inflamação***Introdução**

Resveratrol é uma fitoalexina encontrada em plantas, e em produtos alimentares como amendoim, amora e uvas. Foi demonstrado que o resveratrol possui efeitos na proteção cardiovascular, diminui fatores inflamatórios e melhora a homeostasia da glicose. Os efeitos da suplementação de resveratrol foram analisados em ratos obesos induzidos por dieta hiperlipídica; os autores relataram melhora no perfil na homeostase da glicose e na sensibilidade corporal total. No entanto, a via pró-inflamatória não foi avaliada, nem o tecido miocárdio em específico. O objetivo do estudo foi avaliar a ação do resveratrol na via da insulina e inflamação em miocárdio de ratos obesos induzidos por dieta hiperlipídica.

**Metodologia**

Ratos Wistar foram divididos em grupos controle (dieta padrão para roedores), obeso (dieta hiperlipídica) e obeso suplementado com resveratrol (20mg/Kg/dia), por oito semanas (n=10). Realizou-se teste de tolerância à insulina, mensuração do peso corporal e tecido adiposo epididimal. As análises moleculares em miocárdio foram realizadas pela técnica de Western blot.

**Resultados e Discussão**

A suplementação com resveratrol aumentou a constante de decaimento da glicose (kITT), e aumentou a fosforilação de moléculas envolvidas na sinalização da insulina, como o receptor de insulina, substrato do receptor de insulina 1 e proteína quinase B/Akt. O resveratrol reduziu a expressão do fator de necrose tumoral alfa, quinase indutora do kappa B e fator nuclear kappa B (citocinas e moléculas pró-inflamatórias). A melhora na sensibilidade à insulina e no quadro inflamatório ocorreu independente da perda de peso corporal e de gordura epididimal.

**Conclusão**

Os dados sugerem que o tratamento com resveratrol aumenta a sensibilidade corporal total à insulina e a sinalização intracelular desse hormônio no miocárdio de ratos obesos, por reduzir citocinas e moléculas pró-inflamatórias.

**Referências Bibliográficas**

Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*. 2006; 444(7117): 337-42.

Kang W, Hong HJ, Guan J, Kim DG, Yang EJ, Koh G, et al. Resveratrol improves insulin signaling in a tissue-specific manner under insulin-resistant conditions only: in vitro and in vivo experiments in rodents. *Metabolism*. 2012; 61(3): 424-33.

Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. The world of resveratrol. *Adv Exp Med Biol*. 2001; 492(1): 159-82.

**Fonte Financiadora**

Este trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Santa Catarina (FAPESC) e Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

## Poster / Oral - Pesquisa

## Bioquímica

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E ANTI-INFLAMATÓRIAS EM UM MODELO ANIMAL DA DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO BORDO**

FURLANETTO, C. B., GALANT, L. S., VUOLO, F. S., PIZZOL, F. D., STRECK, E. L.

camilaffurlanetto@hotmail.com,  
emiliostreck@gmail.com

leticiagalant@hotmail.com,

francelivuolo@hotmail.com,

piz@unesc.net,

*Palavras-chave: DXB; Aminoácidos de cadeia ramificada; Citocinas; Cérebro***Introdução**

A doença da urina do xarope de bordo (DXB) é um erro inato do metabolismo raro, associado à disfunção cerebral aguda e crônica, causado por uma deficiência na atividade do complexo  $\alpha$ -cetoácido desidrogenase de cadeia ramificada, resultando no acúmulo dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) leucina, isoleucina e valina (Chuang and Shih, 2001). Considerando que pacientes com DXB apresentam danos neurológicos, muitas vezes precipitados por infecção, o presente estudo teve como objetivo avaliar os níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias no hipocampo e córtex cerebral de ratos submetidos a um modelo animal de DXB.

**Metodologia**

Ratos Wistar de 10 dias de idade receberam três injeções de um pool de AACR (15,8  $\mu$ L/g peso corpora) contendo leucina (190 mmol/L), isoleucina (59 mmol/L) e valina (69 mmol/L) ou salina (grupo controle), em intervalos de uma hora entre as injeções, por via subcutânea (Bridi et al. 2006). Uma hora após a última administração, os ratos foram mortos por decapitação, o cérebro foi removido e o hipocampo e córtex cerebral foram isolados. As análises dos níveis do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6) e interleucina-10 (IL-10) foram medidos por ELISA sanduíche

**Resultados e Discussão**

Nossos resultados demonstraram que a exposição aguda AACR durante o período pós-natal precoce levou a uma diminuição significativa nos níveis de IL-10 e um aumento dos níveis da IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  no córtex cerebral de ratos. Por outro lado, no hipocampo, encontramos um aumento apenas nos níveis de IL-6 e uma diminuição nos níveis de IL-10.

**Conclusão**

Em conjunto, estes dados sugerem que a administração de AACR provoca um desequilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatória no cérebro de ratos recém-nascidos. Os nossos resultados podem ajudar a explicar, pelo menos em parte, o dano cerebral característico observado em pacientes com DXB, assim o aumento nas citocinas inflamatórias poderia ter uma importância fundamental no desenvolvimento dos efeitos neurotóxicos do AACR.

**Referências Bibliográficas**

Bridi, R.; Fontella, F.U.; Pulrolnik, V.; Braun, C.A.; Zorzi, G.K.; Coelho, D.; Wajner, M.; Vargas, C.R.; Dutra-Filho, C.S. A chemically-induced acute model of maple syrup urine disease in rats for neurochemical studies. *J Neurosci Methods* v. 155, p. 224-230, 2006.

Chuang, D.T.; Shih, V.E. Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver CR, Beaudt AL, Sly WL, Valle D (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, pp 1971-2005, 2001.

**Fonte Financiadora**

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

Oral - Pesquisa

Bioquímica

## ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE GALACTOSE ALTERA A ATIVIDADE DO COMPLEXO II-III DA CADEIA TRANSPORTADORA DE ELÉTRONS EM CÉREBRO E TECIDOS PERIFÉRICOS DE RATOS

ZAPELINI, H. G., KALIVALA, K. M. M., GONÇALVES, C. L., STRECK, E. L., SCHUCK, P. F.

*hugogalvanezapelini@gmail.com, mizeria\_kali@hotmail.com, cinaraludwig@hotmail.com, emiliostreck@gmail.com, patischuck@gmail.com*

*Palavras-chave: galactosemia; cérebro; cadeia respiratória*

### Introdução

A galactosemia é causada por uma deficiência genética em enzimas do metabolismo da galactose, levando ao acúmulo deste carboidrato nos tecidos dos pacientes acometidos por esta doença. A doença se manifesta clinicamente com alterações hepáticas, renais, letargia, hipotonia, retardo mental, afasia e alterações visuais. No presente trabalho, avaliamos a atividade do complexo II-III da cadeia respiratória em cérebro e tecidos periféricos de ratos submetidos a um modelo experimental de galactosemia.

### Metodologia

Foi realizado um trabalho experimental, utilizando-se ratos Wistar machos de 30 dias de vida. Os animais receberam uma injeção subcutânea de galactose (6  $\mu$  mol/g) ou NaCl 0,9% (controles) e foram mortos 1 h após a injeção. Em seguida, foi avaliada a atividade do complexo II-III da cadeia transportadora de elétrons em córtex cerebral, fígado, músculo esqueléticos e rim de ratos.

### Resultados e Discussão

Observamos que a administração aguda de galactose ocasionou uma inibição do complexo II-III da cadeia respiratória em músculo esquelético de ratos jovens. Por outro lado, a atividade deste complexo da cadeia transportadora de elétrons não foi afetada pelas altas concentrações de galactose em córtex cerebral, fígado e rins.

### Conclusão

Os resultados apresentados no presente trabalho sugerem que altas concentrações de galactose ocasionam um distúrbio na transferência de elétrons, alterando a homeostasia energética. Caso estes dados possam ser extrapolados para a condição humana, poderiam explicar, ao menos em

parte, a hipotonia e outras alterações musculares encontradas em pacientes afetados por galactosemia.

### Referências Bibliográficas

FISCHER JC; RUITENBEEK W; BERDEN JA; TRIJBELS JM; VEERKAMP JH; STADHOUDERS AM; SENGERS RC; JANSSEN AJ. Differential investigation of the capacity of succinate oxidation in human skeletal muscle. Clin Chim Acta 153:23–26, 1985.

LAI K; ELSAS LJ; WIERENG KJ. Galactose Toxicity in Animals. IUBMB Life 61: 1063-1074, 2009.

SCRIVER CR; BEAUDET AL; SLY WS; VALLE D. (EDS). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8ª Edition. New York, Mcgraw-Hill, pp. 3-45, 2001.

### Fonte Financiadora

CNPq, FAPESC e UNESC

## Poster - Pesquisa

## Bioquímica

**ADMINISTRAÇÃO AGUDA E CRÔNICA DE L-TIROSINA ALTERA OS NÍVEIS DE NGF EM CÉREBROS DE RATOS**

TEIXEIRA, L. J.

*leka\_cri@hotmail.com**Palavras-chave: L-Tirosina; cérebro; NGF.***Introdução**

Os erros inatos do metabolismo da tirosina são chamados de hipertirosinemia. As manifestações neurológicas desta doença são variáveis e alguns pacientes podem apresentar desenvolvimento normal, enquanto outros mostram diferentes graus de retardo mental (Mitchell et al., 1995).

**Metodologia**

Para administração aguda, ratos Wistar de 10 e 30 dias de vida foram mortos por decapitação 1 hora após a administração intraperitoneal de L-tirosina (500 mg/kg) ou solução salina. A administração crônica consistiu de administrações de L-tirosina (500 mg/kg) salina em 12/12 horas por 21 dias em ratos Wistar de 7 dias de vida. Os ratos foram mortos 12 horas após a última administração. O cérebro foi removido e os níveis de NGF foram avaliados (Bongiovanni et al., 2003; Morre et al., 1980).

**Resultados e Discussão**

Nossos resultados demonstraram a administração aguda de L-tirosina diminuiu os níveis de NGF somente no estriado em ratos de 10 dias de vida, enquanto nos ratos de 30 dias os níveis de NGF diminuíram no hipocampo e no córtex posterior. A administração crônica de L-tirosina aumentou os níveis de NGF no córtex posterior de ratos durante seu crescimento, quanto comparado ao grupo controle.

**Conclusão**

Estes resultados sugerem que a administração de L-tirosina pode prejudicar o crescimento, diferenciação, sobrevivência e a manutenção dos neurônios.

**Referências Bibliográficas**

Bongiovanni R, Yamamoto BK, Simpson C, Jaskiw GE. Pharmacokinetics of systemically administered tyrosine: a comparison of serum, brain tissue and in vivo microdialysate levels in the rat. *J Neurochem.* 2003; 87:310-17.

Mitchell GA, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beader AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York: McGraw-Hill; 1995. 7-1077.

Morre MC, Hefti F, Wurtman RJ. Regional tyrosine levels in rat brain after tyrosine administration. *J Neural Transm.* 1980; 49:45-50.

**Fonte Financiadora**

UNESC, CNPq, CAPES e FAPESC.

## Poster / Oral - Pesquisa

## Bioquímica

**AVALIAÇÃO IN VIVO E IN VITRO DA ATIVIDADE DA ENZIMA MONOAMINA OXIDASE B EM FÍGADO DE RATOS JOVENS TRATADOS COM ÁCIDO METILMALÔNICO**

COSTA, J. P. M., BERNARDO, E. M., TASCHETTO, L., DIMER, N. W., FERREIRA, G. C.

juliana.torres@hotmail.com, nane1873@hotmail.com, luciane\_taschetto@yahoo.com, nadiawebmail@yahoo.com, gustavolhe@gmail.com

Palavras-chave: acidemia metilmalônica, monoamina oxidase B, ácido metilmalônico

**Introdução**

A acidemia metilmalônica é um erro inato do metabolismo caracterizado bioquimicamente pelo acúmulo de ácido metilmalônico (MMA) nos líquidos e fluidos biológicos dos pacientes. Na acidemia metilmalônica há deficiência na atividade da enzima mitocondrial L-metilmalonil-CoA mutase, isso impede que ocorra a conversão de metilmalonil-CoA em succinil-CoA na matriz mitocondrial, levando assim ao acúmulo do MMA (Fenton et al., 2001; Carnejo & Raimann, 2003; Manolli & Venditti, 2010). A enzima deficiente está envolvida no metabolismo dos aminoácidos isoleucina, valina, treonina e metionina, bem como de timina, uracila, colesterol e ácidos graxos de cadeia ímpar. Objetiva-se com este estudo avaliar os efeitos in vivo e in vitro do MMA sobre as atividades das enzimas monoamina oxidase tipo B (MAO B) em fígado de ratos tratados com ácido metilmalônico.

**Metodologia**

O estudo experimental foi realizado utilizando ratos Wistar machos com idade de 30 dias. No estudo in vivo, os animais foram submetidos ao tratamento agudo com MMA (1,67 µmol/g) sendo realizadas 3 administrações com intervalo de 1:30min entre elas. O grupo controle foi submetido as mesmas condições experimentais, porém administrados com salina. Decorridos 1 hora da última administração, os animais foram mortos por decapitação. O fígado foi dissecado e homogeneizado para subsequente avaliação da atividade da enzima MAO B. No tratamento in vitro, MMA foi adicionado ao meio nas concentrações de 1,0mM e 5,0mM.

**Resultados e Discussão**

O tratamento in vivo com ácido metilmalônico não foi capaz de alterar a atividade da enzima MAO B em fígado de ratos tratados com MMA, entretanto no tratamento in vitro houve aumento significativo no grupo MMA na concentração 1,0 mM comparado

ao controle, a mesma alteração não foi observada no grupo de concentração de 5 mM de MMA.

**Conclusão**

Observou-se que em tratamento in vivo de MMA não é capaz de alterar a atividade da enzima MAO B em fígado de ratos, entretanto in vitro MMA aumenta significativamente a atividade da MAO B sugerindo que esta enzima possa estar envolvida na fisiopatologia da Acidemia Metilmalônica.

**Referências Bibliográficas**

Dutra, J.C.; Wajner, M.; Wannmacher, C.M.; Wannmacher, L.E.; Pires, R.F.; Rosa-Júnior, A.; Effect of postnatal methylmalonate administration on adult rat behavior. Braz. J. Méd. Bio. Res. 24:595-605, 1991.

SANT'ANNA, G.S.; MACHADO, P.; SAUZEM, P.D.; ROSA, F.A.; RUBIN, M.A.; FERREIRA, J.; et al. Ultrasound promoted synthesis of 2-imidazolines in water: a greener approach toward monoamine oxidase inhibitors. Santa Maria (RS): Bioorg Med Chem Lett; 2009. 546-9.

**Fonte Financiadora**

PROPEX/UNESC

CNPq

## Oral - Pesquisa

## Bioquímica

**O TREINAMENTO FÍSICO MODULA SIRT1, PGC-1A E A FOSFORILAÇÃO DE AMPK EM QUADRÍCEPS DE RATOS JOVENS E VELHOS DE MANEIRA DEPENDENTE DA INTENSIDADE**

GARBELOTO, D. L., LUCIANO, T. F., SOUZA, D. R., PIERI, B. L. S., SOUZA, C. T.

danihgar\_@hotmail.com, thaisflm2@hotmail.com, daniela\_rs@msn.com, pierinutri@hotmail.com, ctsouza@unesc.net

Palavras-chave: treinamento, envelhecimento, sirt1, pgc-1a, ampk

**Introdução**

O envelhecimento está associado à perda total de função ao nível de todo o organismo, que tem origem na deterioração celular. A maioria dos componentes celulares, incluindo as mitocôndrias, necessita de reciclagem contínua e regeneração ao longo de sua vida útil. Múltiplos fatores endógenos e exógenos regulam a biogênese mitocondrial, através do PGC-1 alfa, SIRT1 e da AMPK, incluindo a atividade física. O exercício é conhecido por induzir adaptação metabólica no músculo esquelético através da ativação destas moléculas. No entanto, as alterações moleculares em diferentes intensidades de exercício permanecem desconhecidas. Objetivo: Comparar as corridas de 0,8 e 1,2 km/h sobre SIRT1, PGC-1 $\alpha$  e pAMPK em músculo esquelético de ratos idosos.

**Metodologia**

Ratos Wistar machos com três (jovens) e vinte e quatro (velhos) meses de idade foram divididos nos grupos (n = 6): não exercitados (NE); exercitados em 0,8 km / h e exercitados em 1,2 km / h. Os animais exercitados foram submetidos a uma sessão de corrida com velocidade constante de 0,8 km / h ou 1,2 km / h sem inclinação por 50 min. Imediatamente após o exercício, foram recolhidas amostras sanguíneas (para medir lactato) e o gastrocnêmio (porção vermelha) foi removido para análise através de Western blot.

**Resultados e Discussão**

Nossos resultados mostraram que o envelhecimento diminui a expressão de SIRT1 (45%) e PGC-1 alfa (39%) e a fosforilação da AMPK (40%), quando comparado aos ratos jovens. Por outro lado, o protocolo de exercício de 0,8 km/h aumenta os níveis destas moléculas, quando comparado com o grupo não exercitado, sendo este aumento mais significativo nos ratos jovens. O grupo 1,2 km / h mostrou um aumento na expressão de SIRT1 e

PGC-1 e nos níveis de fosforilação de AMPK, em relação ao grupo 0,8 km / h., porém não houve diferença estatisticamente significativa entre jovens e velhos exercitados nessa intensidade.

**Conclusão**

Os dados mostram que PGC-1 alfa e AMPK fosforilada são maiores após exercício intenso (1,2 km / h), e que o aumento da expressão dessas enzimas é diferente entre ratos jovens e idosos submetidos a 0,8 Km / h, mas não na intensidade de 1,2 km/h.

**Referências Bibliográficas**

Short, K. R. et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005; v.102, p.5618-23.

**Fonte Financiadora**

UNESC e CNPq.

## Oral - Pesquisa

## Bioquímica

**EFEITOS DA HIPERFENILALANINEMIA SOBRE A ATIVIDADE DE ENZIMAS DO SISTEMA ANTIOXIDANTE EM CÉREBRO DE RATOS JOVENS**

NUCCI, G. D., MACAN, T. P., PEDRO, T. H., FERREIRA, G. C., SCHUCK, P. F.

giovannadnucci@gmail.com,  
patischuck@gmail.com

tamires@unesc.net,

thayaahp@hotmail.com,

gustavolhe@gmail.com,

*Palavras-chave: fenilcetonúria; hiperfenilalaninemia; cérebro; enzimas antioxidantes***Introdução**

A fenilcetonúria é uma doença genética causada pela deficiência na atividade da enzima fenilalanina hidroxilase, levando ao acúmulo de fenilalanina (Phe) nos tecidos e líquidos biológicos de pacientes afetados. Clinicamente, os pacientes apresentam grave deficiência intelectual, cuja fisiopatologia ainda não está bem estabelecida. O objetivo deste estudo foi investigar a atividade de enzimas do sistema antioxidante em cérebro de ratos jovens submetidos a um modelo experimental de hiperfenilalaninemia (HPA).

**Metodologia**

Ratos Wistar machos com trinta dias de vida receberam uma única injeção subcutânea de Phe (5,2 µmol/g) e/ou p-clorofenilalanina (p-Cl-Phe, 0,9 µmol/g), um inibidor da fenilalanina hidroxilase. O grupo controle recebeu solução salina nos mesmos volumes. Uma hora após a administração, o córtex cerebral, estriado e hipocampo foram isolados e foram avaliadas as atividades das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPx).

**Resultados e Discussão**

A administração aguda de Phe e/ou p-Cl-Phe diminuiu significativamente a atividade da GPx em córtex cerebral de ratos jovens quando comparado com o controle. Entretanto, houve um aumento significativo na atividade da SOD em estriado do grupo tratado com Phe isoladamente, quando comparado com o grupo controle. Por outro lado, não foram encontradas diferenças significativas na atividade da CAT em cérebro de animais submetidos à HPA.

**Conclusão**

Os resultados do presente estudo demonstram que animais submetidos ao modelo experimental de

HPA apresentaram alterações na atividade de enzimas do sistema de defesa antioxidante, já demonstrado em outro modelo experimental de HPA. Sendo assim, os nossos resultados podem ajudar a explicar, pelo menos em parte, a fisiopatologia do dano cerebral característico da fenilcetonúria.

**Referências Bibliográficas**

Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984; 105:121-6.

Bannister JV, Calabrese L. Assays for superoxide dismutase. *Methods Biochem Anal.* 1987; 32:279-312.

Donlon J, Levy H, Scriver CR. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3-103.

Wendel A. Glutathione peroxidase. *Methods Enzymol.* 1981; 77:325-33.

**Fonte Financiadora**

L'OREAL/ABC/UNESCO, UNESC e CNPQ

## Poster - Pesquisa

## Bioquímica

**ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE GALACTOSE ALTERA A ATIVIDADE DO COMPLEXO II-III DA CADEIA TRANSPORTADORA DE ELÉTRONS EM CÉREBRO E TECIDOS PERIFÉRICOS DE RATOS**

ZAPELINI, H. G., KALIVALA, K. M. M., GONÇALVES, C. L., STRECK, E. L., SCHUCK, P. F.

*hugogalvanezapelini@gmail.com, mizeria\_kali@hotmail.com, cinaraludwig@hotmail.com, emiliostreck@gmail.com, patischuck@gmail.com**Palavras-chave: galactosemia; cérebro; cadeia respiratória***Introdução**

A galactosemia é causada por uma deficiência genética em enzimas do metabolismo da galactose, levando ao acúmulo deste carboidrato nos tecidos dos pacientes acometidos por esta doença. A doença se manifesta clinicamente com alterações hepáticas, renais, letargia, hipotonia, retardo mental, afasia e alterações visuais. No presente trabalho, avaliamos a atividade do complexo II-III da cadeia respiratória em cérebro e tecidos periféricos de ratos submetidos a um modelo experimental de galactosemia.

**Metodologia**

Foi realizado um trabalho experimental, utilizando-se ratos Wistar machos de 30 dias de vida. Os animais receberam uma injeção subcutânea de galactose (6  $\mu$  mol/g) ou NaCl 0,9% (controles) e foram mortos 1 h após a injeção. Em seguida, foi avaliada a atividade do complexo II-III da cadeia transportadora de elétrons em córtex cerebral, fígado, músculo esqueléticos e rim de ratos.

**Resultados e Discussão**

Observamos que a administração aguda de galactose ocasionou uma inibição do complexo II-III da cadeia respiratória em músculo esquelético de ratos jovens. Por outro lado, a atividade deste complexo da cadeia transportadora de elétrons não foi afetada pelas altas concentrações de galactose em córtex cerebral, fígado e rins.

**Conclusão**

Os resultados apresentados no presente trabalho sugerem que altas concentrações de galactose ocasionam um distúrbio na transferência de elétrons, alterando a homeostasia energética. Caso estes dados possam ser extrapolados para a condição humana, poderiam explicar, ao menos em

parte, a hipotonia e outras alterações musculares encontradas em pacientes afetados por galactosemia.

**Referências Bibliográficas**

FISCHER JC; RUITENBEEK W; BERDEN JA; TRIJBELS JM; VEERKAMP JH; STADHOUDERS AM; SENGERS RC; JANSSEN AJ. Differential investigation of the capacity of succinate oxidation in human skeletal muscle. Clin Chim Acta 153:23–26, 1985.

LAI K; ELSAS LJ; WIERENG KJ. Galactose Toxicity in Animals. IUBMB Life 61: 1063-1074, 2009.

SCRIVER CR; BEAUDET AL; SLY WS; VALLE D. (EDS). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8ª Edition. New York, Mcgraw-Hill, pp. 3-45, 2001.

**Fonte Financiadora**

CNPq, FAPESC e UNESC

## Oral - Pesquisa

## Bioquímica

## EFEITO DA HIPERFENILALANINEMIA SOBRE A ATIVIDADE DA ENZIMA ACETILCOLINESTERASE EM ESTRIADO DE RATOS JOVENS

MAGENIS, M. L., MACAN, T. P., SCHUCK, P. F., OLIVEIRA, M. B., ZUGNO, A. I.

lm.marina@hotmail.com, tamires@unesc.net, patischuk@gmail.com, mariana.bittencourtolv@gmail.com, alz@unesc.net

Palavras-chave: Cérebro, Acetilcolinesterase, Hiperfenilalaninemia

### Introdução

A hiperfenilalaninemia é uma das características de pacientes afetados pela doença fenilcetonúria (PKU), caracterizada bioquimicamente por uma deficiência na atividade da enzima hepática fenilalanina hidroxilase (PAH) ou, mais raramente, de seu cofator, a tetraidrobiopterina. A PAH é a enzima responsável pela primeira reação na via de degradação da fenilalanina (Phe), catalisando a sua hidroxilação à tirosina. Assim, uma deficiência na atividade desta enzima provoca aumento nos níveis de Phe em tecido e líquidos biológicos. As principais manifestações clínicas da PKU correspondem a alterações neurológicas e os pacientes não tratados apresentam deficiência intelectual grave. No entanto, a fisiopatologia ainda não está totalmente esclarecida. Portanto, o objetivo do presente trabalho foi investigar o efeito da administração aguda de Phe sobre a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) em cérebro de ratos

### Metodologia

Ratos Wistar com 30 dias de idade do sexo masculino receberam uma única injeção subcutânea de Phe (5,2  $\mu\text{mol/g}$  de peso corporal) e/ou p-clorofenilalanina (p-Cl-Phe; 0,9  $\mu\text{mol/g}$  de peso corporal), um inibidor de PAH. O grupo controle recebeu solução salina no mesmo volume. Uma hora após a administração, os animais sofreram eutanásia por decapitação com guilhotina, o córtex cerebral, hipocampo e estriado foram isolados e a atividade da enzima AChE foi determinada.

### Resultados e Discussão

Observou-se um aumento significativo na atividade da enzima AChE em estriado dos animais que receberam a combinação de Phe e p-Cl-Phe, mas não quando administradas isoladamente. Além disso, não houve diferença significativa entre os grupos com respeito à atividade da enzima AChE em córtex cerebral e hipocampo. Sabe-se que a

AChE é uma enzima que desempenha um importante papel na manutenção da homeostase da sinapse colinérgica. Neste sentido, tem sido demonstrado que uma deterioração do equilíbrio colinérgico pelo aumento na atividade da AChE em ratos está associado ao declínio neurológico progressivo e deficiência na aprendizagem e funções de memória.

### Conclusão

Tomados em conjunto, os nossos resultados sugerem que a hiperfenilalaninemia induz alterações em sinapses colinérgicas em cérebro de ratos jovens e pode contribuir, pelo menos em parte, para os danos cerebrais observados em pacientes fenilcetonúricos.

### Referências Bibliográficas

Beeri R, Andres C, Lev-Lehman E, Timberg R, Huberman T, Shani M, Soreq H. Transgenic expression of human acetylcholinesterase induces progressive cognitive deterioration in mice. *Curr Biol*. 1995; 5:1063-71.

Bonefeld BE, Elfving B, Wegener G. Reference genes for normalization: a study of rat brain tissue. *Synapse*. 2008; 62:302-9.

Ellman GL, Courtney KD, Andres V Jr, Feather-Stone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol*. 1961; 7:88-95.

García-Ayllón MS, Cauli O, Silveyra MX, Rodrigo R, Candela A, Campañ A, Jover R, Pérez-Mateo M, Martínez S, Felipe V, Sáez-Valero J. Brain cholinergic impairment in liver failure. *Brain*. 2008; 131:2946-56.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001.

Wyse AT, Wajner M, Brusque A, Wannmacher CM. Alanine reverses the inhibitory effect of phenylalanine and its metabolites on Na<sup>+</sup>, K<sup>(+)</sup>-ATPase in synaptic plasma membranes from cerebral cortex of rats. *Biochem Soc Trans.* 1995; 23(2):2275.

### **Fonte Financiadora**

L'Oreal/ABC/UNESCO, UNESC e CNPq.

## Oral - Pesquisa

## Bioquímica

**EFEITO IN VIVO DA CARNOSINA SOBRE A ATIVIDADE DAS ENZIMAS CATALASE E SUPERÓXIDO DISMUTASE EM CÓRTEX CEREBRAL DE RATOS**

PIZZATO, B. D., SILVA, J. H. C., MARAVAI, S. G., DIMER, N. W., FERREIRA, G. C.

*bruna.dalsasso@yahoo.com, joshenrique2010@hotmail.com, solianygm@hotmail.com, nadiawebmail@yahoo.com.br, gustavolhe@gmail.com**Palavras-chave: L-carnosina; estresse oxidativo; enzimas antioxidantes***Introdução**

Carnosina ( $\beta$ -alanil-L-histidina) e seu dipeptídeo análogo, a homocarnosina (gama-aminobutiril-L-histidina), estão presentes nas diversas estruturas cerebrais e na medula, sendo encontrados tanto em células nervosas quanto em células da glia. Acredita-se que esse dipeptídeo tenha um papel importante na preservação da homeostase celular e, conseqüentemente, no combate as condições relacionadas ao envelhecimento celular. No presente trabalho, objetivou-se investigar os efeitos da administração aguda e repetida de carnosina sobre parâmetros de estresse oxidativo em córtex cerebral de ratos jovens.

**Metodologia**

O experimento foi realizado utilizando ratos wistar machos de 7 e 30 dias de vida. Para o experimento agudo, os animais receberam uma dose única do dipeptídeo (100 mg/kg e 250 mg/kg i.p.) e, decorridas 24 horas, foram decapitados. Já no tratamento repetido, os animais receberam uma dose diária de carnosina (100 mg/kg ou 250mg/kg i.p.) durante 5 ou 10 dias, e posteriormente foram eutanasiados por decapitação 24 horas após a última injeção intraperitoneal. O córtex cerebral foi dissecado e homogeneizado para posterior avaliação da atividade das enzimas superóxido dismutase e catalase.

**Resultados e Discussão**

Demonstrou-se que, em comparação ao grupo controle, os animais de 30 dias de vida que receberam carnosina agudamente apresentaram um aumento da atividade da enzima catalase. E nos animais tratados repetidamente com o dipeptídeo, com 30 dias de idade, observou-se uma elevação estatisticamente significativa da atividade da enzima superóxido dismutase. Enquanto que as demais avaliações não demonstraram diferença estatisticamente significativa.

**Conclusão**

É provável que esse dipeptídeo tenha um importante papel no tratamento de doenças relacionadas ao envelhecimento como a Doença de Parkinson e a Doença de Alzheimer.

**Referências Bibliográficas**

HORRI Y, SHEN J, FUJISAKI Y, YOSHIDAK, NAGAIK. Effects of l-carnosine on splenic sympathetic nerve activity and tumor proliferation. *Neurosci Letters*. 510:1-5.2012.

SANT'ANNA GS, MACHADO P, SAUZEM PD, ROSA FA, RUBIN MA, FERREIRA J, et al. Ultrasound promoted synthesis of 2-imidazolines in water: a greener approach toward monoamine oxidase inhibitors. *Santa Maria (RS): Bioorg Med Chem Lett*; c2009. 546-9 p.

**Fonte Financiadora**

PROPEX/UNESC.

## Oral - Pesquisa

## Bioquímica

**AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA CARNOSINA SOBRE PARÂMETROS DE METABOLISMO ENERGÉTICO EM MÚSCULO ESQUELÉTICO DE RATOS JOVENS**

SILVA, F. M., TASCHETTO, L., DIMER, N. W., MARAVAI, S. G., FERREIRA, G. C.

fe.malgarin@hotmail.com, luciane\_taschetto@yahoo.com, nadiawebmail@yahoo.com.br, solianygm@hotmail.com, gustavolhe@gmail.com

*Palavras-chave: L-Carnosina; cadeia respiratória mitocondrial; ciclo de Krebs; metabolismo energético***Introdução**

A carnosina ( $\beta$ -alanil-L-histidina) é um dipeptídeo composto pelos aminoácidos  $\beta$ -alanina e L-histidina, amplamente distribuído em músculo esquelético de mamíferos. O dipeptídeo é sintetizado por uma ligase, a carnosina sintetase; e é hidrolisado a seus precursores pelas metaloproteases carnosinase sérica e carnosinase citosólica. Níveis séricos elevados de carnosina e dipeptídeos análogos são encontrados em indivíduos com disfunção neurológica e alterações neuromusculares, associadas à deficiência hereditária de carnosinase sérica. No presente trabalho, objetivou-se investigar os efeitos da administração aguda e crônica de carnosina sobre parâmetros do metabolismo energético em músculo esquelético de Wistar machos de 30 dias de vida.

**Metodologia**

Para o experimento agudo, os animais receberam uma dose única do dipeptídeo (100 mg/kg i.p.) e, decorridas 24 horas, foram mortos por decapitação. Já no tratamento crônico, os animais receberam uma dose diária de carnosina (100 mg/kg i.p.) durante 5 dias, e posteriormente foram mortos por decapitação 1 hora após a última injeção intraperitoneal. O músculo esquelético (soleus) foi dissecado e homogeneizado para posterior avaliação da atividade dos complexos I-II, II e II-III da cadeia respiratória e das enzimas succinato desidrogenase e malato desidrogenase.

**Resultados e Discussão**

Neste estudo, demonstrou-se que, em comparação com o grupo controle, os animais que receberam carnosina agudamente apresentaram uma redução estatisticamente significativa da atividade dos complexos I-III e II da cadeia respiratória. Verificou-se também uma tendência de redução, porém não estatisticamente significativa, da atividade do complexo II-III e da malato desidrogenase de ratos do grupo carnosina. Por outro lado, em animais

administrados cronicamente com o dipeptídeo, observou-se apenas uma tendência de diminuição, embora não estatisticamente significativa, da atividade do complexo I-III do grupo carnosina em comparação com o grupo controle.

**Conclusão**

Concluindo, a administração aguda de carnosina é capaz de inibir enzimas-chave do metabolismo energético de ratos. É provável que uma disfunção energética secundária ao acúmulo de carnosina possa ajudar a explicar os sintomas neuromusculares observados em pacientes com deficiência de carnosinase sérica, bem como desvendar mecanismos envolvidos na fisiopatologia dessa rara doença.

**Referências Bibliográficas**

PEGOVA A, ABE H, BOLDYREV A. Hydrolysis of carnosine and related compounds by mammalian carnosinases. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2000 Dec;127(4):443-6

**Fonte Financiadora**

PROPEX, UNESC

## AVALIAÇÃO DO EFEITO IN VIVO DO ÁCIDO OCTANÓICO SOBRE OS NÍVEIS DE NEUROTROFINAS EM CÉREBRO DE RATOS ADULTOS

FERREIRA, B. K., RAMOS, Â. C., ZAPELINI, H. G., ZUGNO, A. I., SCHUCK, P. F.

brunaklippelf@gmail.com,  
patischuck@gmail.com

ramoscandrea@gmail.com,

hugogalvanezapelini@gmail.com,

alz@unesc.net,

*Palavras-chave:* MCADD, Ácido octanóico, neurotrofinas, BDNF, NGF

### Introdução

A deficiência de Acil-Coa de Cadeia Média (MCADD) é o mais comum distúrbio do metabolismo de ácidos graxos com uma estimativa de frequência de 1:10.000 nascidos vivos. É uma doença autossômica recessiva da oxidação de ácidos graxos que resulta no acúmulo de ácidos graxos de cadeia média, como o ácido octanóico (AO), ácido decanóico (AD) e ácido cis-4-decenóico em tecidos e fluidos corpóreos e interfere a utilização de ácidos graxos como fonte de energia o que gera uma sintomatologia variada que inclui episódios de hipoglicemia hipocetótica, vômito, letargia, alterações comportamentais, rabdomiólise, déficit de atenção, edema cerebral, anormalidades no lobo frontal, coma e morte súbita. O seu diagnóstico deve ser precoce visto que 20-25% dos pacientes acometidos pela MCADD morrem no primeiro episódio de crise metabólica, porém os sintomas podem se manifestar em qualquer idade. O tratamento baseado na prevenção do jejum com uma dieta rica em carboidratos e pobre em lipídeos, rápida correção da hipoglicemia, reidratação, tratamento da infecção, além da administração de L-carnitina, que previne o desenvolvimento do retardo mental, anormalidades cerebrais e a morte súbita dos pacientes acometidos.

### Metodologia

Os animais foram divididos em dois grupos e submetidos a um modelo de cirurgia no qual é introduzida uma cânula no ventrículo lateral. Após 3 dias de recuperação foi administrada uma única injeção intracerebroventricular de líquido cérebro-espinhal artificial no grupo controle e uma única injeção intracerebroventricular de AO (1,66µ mol) no grupo AO. Os animais foram sacrificados 1 hora após a administração e retiradas as estruturas cerebrais. Avaliamos os níveis de BDNF e NGF em córtex, cerebelo, estriado e hipocampo.

### Resultados e Discussão

Os resultados mostram que o ao injetado via intracerebroventricular causou uma diminuição significativa dos níveis de BDNF e NGF em estriado de ratos adultos, sendo que os níveis de NGF também sofreram uma diminuição no hipocampo quando comparados com o grupo controle. No córtex e cerebelo não houve modificações significativas. Sabe-se que o NGF ou fator de crescimento neuronal é importante tanto para o crescimento e sobrevivência de neurônios, já o BDNF ou fator neurotrófico derivado do cérebro é a mais abundante neurotrofina do cérebro e tem sua estrutura muito parecida com a do NGF; possui várias funções biológicas além de efeito neuroprotetor, e de participar da plasticidade neuronal e em mecanismos de memória e aprendizagem.

### Conclusão

Com tais resultados obtidos, concluiu-se que os níveis diminuídos de BDNF e NGF prejudicam, mecanismos de memória e plasticidade neuronal, e que pode ser relacionado com os danos cerebrais ocasionados pelo ao em pacientes com MCADD.

### Referências Bibliográficas

SHIM, s. H.; HWANGBO, y. Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. V. 32, n. 8, p. 1824-1828.

RINALDO, p.; MATERN, d.; BENNETT, m. J. Fatty acid oxidation disorders. *Annual Review of Physiology*. V. 64, p. 477-502, 2002.

DE ASSIS, d. R.; RIBEIRO, c. A. J.; ROSA, R. R.; SCHUCK, p. F.; DALCIN, k. B.; VARGAS, C. R.; WANNMACHER, C. M. D.; DUTRA-FILHO, C. S.; WYSE, A. T. S.; BRIONES, P.; WAJNER, M. Evidence that antioxidant prevent the inhibition of Na<sup>+</sup>,k<sup>+</sup>-Atpase activity induced by octanoic acid in

rat cerebral cortex in vitro. Neurochemical Research.  
V. 28, n. 8, p. 1255-1263, 2003.

**Fonte Financiadora**

UNESC, FAPESC, CAPES

## AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA CREATINA CINASE E PIRUVATO CINASE EM ESTRUTURAS CEREBRAIS DE RATOS JOVENS SOB TRATAMENTO REPETIDO COM L-CARNOSINA

SILVA, J. H. C., PIZZATO, B. D., TASCHETTO, L., MARAVAI, S. G., FERREIRA, G. C.

*joshenrique2010@hotmail.com, bruna.dalsasso@yahoo.com, luciane\_taschetto@yahoo.com, solianygm@hotmail.com, gustavolhe@gmail.com*

*Palavras-chave: deficiência de carnosinase sérica, estruturas cerebrais, ratos jovens, bioenergética*

### Introdução

Deficiência de carnosinase sérica é um raro distúrbio metabólico hereditário, caracterizado por comprometimento do catabolismo da L-carnosina e outros dipeptídeos imidazólicos, com consequente acúmulo desses compostos em tecidos e fluidos biológicos dos pacientes afetados. O quadro clínico consiste de sinais e sintomas geralmente inespecíficos, incluindo retardo mental progressivo, retardo psicomotor severo, convulsões mioclônicas e de grande mal, déficit de crescimento, entre outros. Níveis elevados de L-carnosina (20 mM) são detectáveis em tecidos excitáveis de vertebrados em geral, mas seu papel biológico preciso nesses espécimes ainda é desconhecido. O principal objetivo deste trabalho é investigar o efeito da administração repetida de L-carnosina sobre a atividade da creatina cinase e piruvato cinase em córtex cerebral e hipocampo de ratos jovens.

### Metodologia

Vinte e três ratos Wistar jovens (30-35 dias) foram divididos em dois grupos de estudo, o grupo carnosina (n = 12) e o grupo controle (n = 11). Os animais do grupo carnosina receberam uma dose diária do dipeptídeo (100 mg/kg de peso corporal, por via intraperitoneal), durante cinco dias, e uma hora após a última injeção foram eutanasiados por decapitação sem anestesia, e seus córtices cerebrais e hipocampus foram dissecados para avaliação da atividade da creatina cinase e piruvato cinase, respectivamente. Os animais do grupo controle foram submetidos a condições experimentais similares às do grupo carnosina, mas receberam veículo (NaCl 0,9 g %) em vez de carnosina. A atividade da creatina cinase foi medida com o método desenvolvido por Hughes (1), com pequenas modificações (2). Já a atividade da piruvato cinase foi avaliada de acordo com o método desenvolvido por Leong e colegas (3), com ligeiras adaptações (4). A comparação entre os dados foi feita utilizando-se teste t Student.

### Resultados e Discussão

A administração repetida de L-carnosina não produziu alteração estatisticamente significativa na atividade da creatina cinase e piruvato cinase em estruturas cerebrais do grupo carnosina, em comparação com o grupo controle ( $P > 0,05$ ). A significância desses achados é desconhecida, uma vez que existem poucos relatos na literatura a respeito da influência da L-carnosina sobre a atividade de tais enzimas. Sabe-se, contudo, que L-histidina, L-carnosina e anserina são capazes de reverter a inibição da piruvato cinase de músculo de coelho provocada por  $Zn^{2+}$ .

### Conclusão

A atividade da creatina cinase e piruvato cinase em estruturas cerebrais de ratos jovens que receberam L-carnosina não diferiu daquela encontrada em animais do grupo controle, sugerindo que a atividade dessas proteínas não é afetada por níveis elevados de L-carnosina, encontrados em tecidos e líquidos biológicos de pacientes com disfunção neurológica associada à deficiência de carnosinase sérica.

### Referências Bibliográficas

1. Hughes BP. A method for the estimation of serum creatine kinase and its use in comparing creatine kinase and aldolase activity in normal and pathological sera. Clin Chim Acta. 1962 Sep;7:597-603.
2. Schuck PF, Leipnitz G, Ribeiro CA, Dalcin KB, Assis DR, Barschak AG, Pulrolnik V, Wannmacher CM, Wyse AT, Wajner M. Inhibition of creatine kinase activity in vitro by ethylmalonic acid in cerebral cortex of young rats. Neurochem Res. 2002 Dec;27(12):1633-9.

3. Leong SF, Lai JC, Lim L, Clark JB. Energy-metabolizing enzymes in brain regions of adult and aging rats. *J Neurochem.* 1981 Dec;37(6):1548-56.

4. Feksa LR, Cornelio A, Dutra-Filho CS, Wyse AT, Wajner M, Wannmacher CM. The effects of the interactions between amino acids on pyruvate kinase activity from the brain cortex of young rats. *Int J Dev Neurosci.* 2005 Oct;23(6):509-14.

### **Fonte Financiadora**

PIBIC/UNESC.

Oral - Pesquisa

Bioquímica

## A INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA POTENCIALIZA O EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE ÁCIDO METILMALÔNICO EM CÉREBRO E RIM DE RATOS JOVENS

BIELLA, M. S., PETRONILHO, F., FERREIRA, G. C., FELISBINO, F. F., PIZZOL, F. D.

*mairis\_b@hotmail.com, ferreirag@unesc.net, gustavohe@gmail.com, fran\_xo\_@hotmail.com, piz@unesc.net**Palavras-chave: Acidemia Metilmalônica. Ácido Metilmalônico. Insuficiência Renal. Estresse Oxidativo*

### Introdução

Altas concentrações de ácido metilmalônico (MMA) ocorrem em tecidos e fluidos biológicos de pacientes afetados pela acidemia metilmalônica, uma doença caracterizada por danos neurológicos e insuficiência renal e cuja prevalência é de aproximadamente 1:48.000 nascidos vivos. Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelos danos cerebrais e renais da acidemia metilmalônica ainda são pouco conhecidos.

Esterbauer H, Cheeseman KH . Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal . *Methods Enzymol* 1990 ; 186 : 407 – 421 .

### Fonte Financiadora

FAPESC e PIBIC/UNESC

### Metodologia

O presente trabalho visou a investigar os efeitos da administração aguda de MMA associada à insuficiência renal em diversos parâmetros do estresse oxidativo em córtex cerebral e rim de ratos jovens.

### Resultados e Discussão

Observamos que as administrações de MMA e de gentamicina isoladamente e de MMA associado à gentamicina aumentaram os níveis de TBA-RS e o conteúdo de carbonilas em córtex cerebral e rins. Por outro lado, a administração de MMA, gentamicina e MMA associado à gentamicina não afetou os níveis de glutathiona reduzida, o conteúdo de sulfidril e as atividades das enzimas glutathiona peroxidase, catalase e superóxido dismutase.

### Conclusão

Nossos resultados demonstram que altos níveis de MMA e insuficiência renal aguda atuam sinergicamente induzindo estresse oxidativo em cérebro e rim, sugerindo que o dano oxidativo possa estar envolvido na fisiopatologia dos danos cerebral e renal encontrados em pacientes afetados pela acidemia metilmalônica.

### Referências Bibliográficas

## Poster - Pesquisa

## Bioquímica

**A INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA POTENCIALIZA O EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE ÁCIDO METILMALÔNICO EM CÉREBRO E RIM DE RATOS JOVENS**

BIELLA, M. S., FELISBINO, F. F., PETRONILHO, F., PIZZOL, F. D.

*mairis\_b@hotmail.com, fran\_xo\_@hotmail.com, fabricãpetronilho@gmail.com, piz@unesc.net**Palavras-chave: FAPESC e PIBIC/UNESC***Introdução**

Altas concentrações de ácido metilmalônico (MMA) ocorrem em tecidos e fluidos biológicos de pacientes afetados pela acidemia metilmalônica, uma doença caracterizada por danos neurológicos e insuficiência renal e cuja prevalência é de aproximadamente 1:48.000 nascidos vivos. Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelos danos cerebrais e renais da acidemia metilmalônica ainda são pouco conhecidos.

**Referências Bibliográficas**

Esterbauer H, Cheeseman KH . Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal . *Methods Enzymol* 1990 ; 186 : 407 – 421 .

**Fonte Financiadora**

FAPESC e PIBIC/UNESC

**Metodologia**

Foi realizado um estudo experimental com ratos Wistar machos de 30 dias de vida (8 animais por grupo). Os animais receberam uma única injeção intraperitoneal de gentamicina (70 mg/kg; insuficiência renal) e três injeções subcutâneas de MMA (1,67 umol/g; intervalo de 11 h entre as injeções) e foram mortos 1 h após a última injeção de MMA. Os animais do grupo controle receberam solução salina nos mesmos volumes.

**Resultados e Discussão**

Observamos que as administrações de MMA e de gentamicina isoladamente e de MMA associado à gentamicina aumentaram os níveis de TBA-RS e o conteúdo de carbonilas em córtex cerebral e rins. Por outro lado, a administração de MMA, gentamicina e MMA associado à gentamicina não afetou os níveis de glutathiona reduzida, o conteúdo de sulfidril e as atividades das enzimas glutathiona peroxidase, catalase e superóxido dismutase.

**Conclusão**

Nossos resultados demonstram que altos níveis de MMA e insuficiência renal aguda atuam sinergicamente induzindo estresse oxidativo em cérebro e rim, sugerindo que o dano oxidativo possa estar envolvido na fisiopatologia dos danos cerebral e renal encontrados em pacientes afetados pela acidemia metilmalônica.

## Poster - Extensão

## Bioquímica

**AUMENTO DA ATIVIDADE DA ENZIMA GLUTATIONA PEROXIDASE EM CÓRTEX CEREBRAL DE RATOS SUBMETIDOS AO TRATAMENTO AGUDO COM CARNOSINA**

BERNARDO, E. M., COSTA, J. P. M., MARAVAI, S. G., DIMER, N. W., FERREIRA, G. C.

nane1873@hotmail.com, juliana.torres@hotmail.com, solianygm@hotmail.com, nadiawebmail@yahoo.com.br, gustavolhe@gmail.com

Palavras-chave: Carnosina; córtex cerebral; glutathione peroxidase

**Introdução**

A carnosina é um dipeptídeo constituído pelos aminoácidos  $\beta$ -alanina e L-histidina, encontrado nas células do sistema nervoso central e periférico. Quando há uma deficiência na enzima carnosinase, que degrada este dipeptídeo, ocorre um acúmulo do substrato nos fluidos biológicos. Os indivíduos acometidos com essa deficiência são portadores de uma doença conhecida como carnosinemia.

**Metodologia**

Ratos Wistar machos com a idade de 7, 15 e 30 dias foram submetidos ao tratamento agudo e crônico com carnosina (100mg/Kg e 250mg/kg, i.p.), sendo em agudo uma única administração, e decorrido 24 horas foram mortos por decapitação. O modelo experimental de tratamento crônico foi realizado com carnosina (100mg/Kg e 250mg/kg, i.p.) duas vezes ao dia, durante 5 dias. O grupo controle foi submetido às mesmas condições experimentais, porém administrados com salina. Decorrida 1 hora da última administração, os animais foram mortos por decapitação. O córtex cerebral foi dissecado e homogeneizado para subsequente avaliação da atividade da enzima glutathione peroxidase.

**Resultados e Discussão**

O presente estudo, demonstrou-se que, em comparação ao grupo controle, os animais de 5 e 30 dias de vida que receberam carnosina no modelo agudo apresentaram aumento na atividade da enzima. Por outro lado, não houve aumento nesta atividade enzimática nos animais que receberam a administração repetida deste dipeptídeo.

**Conclusão**

Estes resultados mostram que a carnosina contribui para o aumento da atividade da enzima antioxidante glutathione peroxidase.

**Referências Bibliográficas**

Boldyrev AA, Stvolinsky SL, Fedorova TN, Suslina ZA. Carnosine as a Natural Antioxidant and Geroprotector: From Molecular Mechanisms to Clinical Trials. *Rejuvenation Res.* 2010; 13 (2-3):156-158.

Perry TL, Hansen S, Tischler B, Berry K. Carnosinemia: a new metabolic disorder associated with neurologic disease and mental defect. *N Engl J Med.* 1967; 277 (23): 1219-1227.

Quinn PJ, Boldyrev AA, ForTnazuycl VE. Carnosine: Its Properties, Functions and Potential Therapeutic Applications. *Molec Aspects Med.* 1992; 13 (5): 379-444.

Teuscher NS, Shen H, Shu C, Xiang J, Keep RF, Smith DE. Carnosine uptake in rat choroids plexus primary cell cultures and choroids plexus whole tissue from PEPT2 null mice. *J Neurochem.* 2004; 89 (2):375-382.

**Fonte Financiadora**

PROPEX

## EFEITOS DA HIPERFENILALANINEMIA SOBRE A EXPRESSÃO DAS PROTEÍNAS PERK E AKT1-2 EM CÉREBRO DE RATOS JOVENS

COSTA, N. L. F., MACAN, T. P., MARQUES, S. O., SOUZA, C. T., SCHUCK, P. F.

*naithancosta@gmail.com, tamires@unesc.net, scherolin@unesc.net, ctsouza@unesc.net, patischuck@gmail.com*

*Palavras-chave: Palavras-chave: fenilcetonúria; hiperfenilalaninemia; cérebro; Akt1-2; pERK*

### Introdução

O acúmulo de fenilalanina (Phe) nos tecidos e líquidos biológicos é a principal característica da fenilcetonúria (PKU), doença causada pela deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase. O dano cerebral é uma característica clínica dos pacientes com PKU. No entanto, a fisiopatologia do dano cerebral ainda é pouco compreendida. O objetivo do presente estudo foi avaliar as vias de sinalização ERK e Akt1-2 em cérebro de ratos submetidos a um modelo experimental de hiperfenilalaninemia (HPA).

explicar, pelo menos em parte, o dano cerebral encontrado em pacientes com PKU.

### Referências Bibliográficas

Abujamra AL, Spanjaard RA, Akinsheye I, Zhao X, Faller DV, Ghosh SK. Leukemia virus long terminal repeat activates NFκB pathway by TLR3- dependent mechanism. *Virology*. 2006; 345(2):390-403.

Albersen M, Bonthuis M, de Roos NM, van den Hurk DA, Carbasius Weber E, Hendriks MM, de Sain-van der Velden MG, de Koning TJ, Visser G. Whole body composition analysis by the BodPod air-displacement plethysmography method in children with phenylketonuria shows a higher body fat percentage. *J. Inher Metab Dis*. 2010; in press.

Alderson RF, Alterman AL, Barde YA, Lindsay RM. Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron*. 1990; 5(3):297-306.

Bélanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2011; (104):19-25.

Bernabei R, Landi F, Bonini S, Onder G, Lambiase A, Pola R, Aloe L. Effect of topical application of nerve growth-factor on pressure ulcers. *Lancet*. 1999; 354(9175):307.

Berti SL, Bonan CD, da Silva FL, Battastini AM, Sarkis JJ, Wannmacher CM. Phenylalanine and phenylpyruvate inhibit ATP diphosphohydrolase from rat brain cortex. *Int J Dev Neurosci*. 2001; 19(7):649-653.

Bibel M, Barde YA. (2000) Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes Dev*. 2000; 14:2919-37.

### Metodologia

Ratos Wistar machos de 30 dias de vida receberam uma única injeção subcutânea de Phe (5,2 μmol/g) e/ou p-clorofenilalanina (p-Cl-Phe; 0,9 μmol/g), um inibidor da enzima fenilalanina hidroxilase. O grupo controle recebeu solução salina nos mesmos volumes. Uma hora após a injeção, o córtex cerebral, estriado e hipocampo foram isolados e os níveis de proteína da ERK fosforilada (pERK) e Akt1-2 foram determinados.

### Resultados e Discussão

Verificou-se que a administração aguda de Phe na presença ou ausência de p-Cl-Phe alterou a via de sinalização da pERK em córtex cerebral, aumentando significativamente os seus níveis. Por outro lado, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis proteicos da Akt1-2.

### Conclusão

Concluindo, o presente trabalho demonstrou que níveis elevados de Phe levaram à uma alteração na via de sinalização ERK. Considerando que uma alteração nesta via de sinalização pode alterar diversas outras vias de sinalização intracelular, inclusive causar uma alteração na memória, aprendizado e plasticidade e sobrevivência neuronal, os nossos resultados podem ajudar a

Binder, D.; Croll, S.; Gall, C. et al. BDNF and epilepsy: too much of a good thing?. Trends in Neuroscience. v. 24, p. 47-53, 2001.

**Fonte Financiadora**

PIBIC-CNPQ

Oral - Pesquisa

Bioquímica

## ALTERAÇÃO DE PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO EM CÓRTEX CEREBRAL DE RATOS JOVENS SUBMETIDOS À ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE FRUTOSE

FÁVERI, W., LOPES, A., DANIELSKI, L. G., PETRONILHO, F., SCHUCK, P. F.

wanessadefaveri@gmail.com, nutri.abigail@gmail.com, luciniagainski@hotmail.com, fabriciapetronilho@gmail.com, schuck@unesc.net

Palavras-chave: frutose, frutosemia, estresse oxidativo, cérebro

### Introdução

A frutosemia é um erro inato do metabolismo da frutose potencialmente fatal, causado pela deficiência da enzima aldolase B. Clinicamente, os pacientes apresentam desconforto gastrointestinal, vômitos, recusa alimentar, diarreia e convulsões, podendo levar à morte durante as crises. O objetivo deste trabalho foi avaliar parâmetros de estresse oxidativo em córtex cerebral de ratos jovens submetidos a um modelo animal de frutosemia.

### Metodologia

Ratos Wistar machos de 30 dias de vida foram divididos em dois grupos: grupo controle, cujos animais receberam injeção subcutânea de NaCl 0,9%, e grupo frutose, cujos animais receberam subcutaneamente frutose 5 µmol/g de peso corporal. Uma hora após a administração, os animais foram mortos por decapitação com guilhotina e o córtex cerebral foi isolado e utilizado para as determinações dos níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS), conteúdo dos grupamentos carbonila e atividade da enzima catalase.

### Resultados e Discussão

Nossos resultados demonstraram um aumento significativo dos níveis de TBA-RS e do conteúdo de grupamentos carbonila em córtex cerebral de ratos de animais que receberam administração de frutose, sinalizando lipoperoxidação e dano oxidativo a proteínas, respectivamente. Por outro lado, altas concentrações de frutose inibiram significativamente a atividade da enzima catalase, sugerindo uma diminuição das defesas antioxidantes cerebrais.

### Conclusão

Tomados em seu conjunto, nossos resultados podem auxiliar na identificação dos mecanismos

fisiopatológicos do dano cerebral, encontrado em pacientes acometidos por doenças do metabolismo da frutose.

### Referências Bibliográficas

Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984; 105:121-6.

Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol.* 1990; 186:407-21.

Reznick, AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol.* 1994; 233:357-63.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolic and molecular basis of inherited disease.* McGraw-Hill: New York; 2001.

### Fonte Financiadora

CNPq e UNESC.

Oral - Pesquisa

Bioquímica

## MELHORA DA SINALIZAÇÃO DA INSULINA EM MIOCÁRDIO DE RATOS OBESOS PODE ESTÁ RELACIONADA À CARDIOPROTEÇÃO INDUZIDA PELO EXERCÍCIO FÍSICO

GONÇALVES, T. W., PIERI, B. L. S., LUCIANO, T. F., SOUZA, C. T., SOUZA, D. R.

*tainawebber@hotmail.com, pierinutri@hotmail.com, thaisflm2@hotmail.com, ctsouza@unesc.net, daniella\_rs@msn.com**Palavras-chave: Insulina, miocárdio, obesidade, exercício físico*

### Introdução

O aumento de tecido adiposo visceral pode elevar os riscos de morbimortalidade cardiovascular, incluindo infarto agudo do miocárdio. Doenças cardiovasculares induzidas pela obesidade também estão associadas com resistência à insulina no miocárdio e diminuição da via de sinalização da mTOR. Por outro lado, a atividade física tem sido utilizada com uma importante ferramenta não farmacológica para muitas doenças, incluindo obesidade e doenças cardiovasculares. Objetivo: Avaliar o efeito do treinamento físico sobre a via de mTOR no miocárdio de ratos obesos.

Tomados em conjunto, nossos resultados sugerem que o treinamento físico aumenta a fosforilação de Akt e mTOR, e essas modulações moleculares parecem estar relacionados com cardioproteção.

### Referências Bibliográficas

Hernández, G et al. Novel cardioprotective p38-MAPK/mTOR pathway. *Exp Cell Res.* 2011, v.317, p.2938-49.

### Fonte Financiadora

Fapesc e CNPq.

### Metodologia

Animais obesos realizaram corrida em esteira (50 minutos/dia, 5 dias por semana, velocidade de 1,0 km/h, durante 2 meses). Quarenta e oito horas após a última sessão de exercício parte dos animais sofreram eutanásia e o miocárdio foi extraído para posteriores análises moleculares. Examinamos também, a taxa de sobrevivência após indução de estresse catecolaminérgico induzido pela injeção de 60mg/kg de cloridrato de isoproterenol.

### Resultados e Discussão

Observamos que a administração de isoproterenol produziu alta taxa de mortalidade em animais obesos, mas o treinamento físico aumentou a taxa de sobrevivência, demonstrando o efeito preventivo do exercício físico em condição de estresse cardiovascular. Posteriormente, avaliou-se o efeito do treinamento físico sobre a via Akt/mTOR no miocárdio. A obesidade induzida por dieta reduziu a fosforilação de Akt e mTOR. Interessantemente, o treinamento físico aumentou a ativação da via mTOR..

### Conclusão

## TREINAMENTO FÍSICO EM ESTEIRA MELHORA FATORES NEUROQUÍMICOS NO ESTRIADO DE ANIMAIS INDUZIDOS A DOENÇA DE PARKINSON

PAGANINI, C. S., CARDOSO, E. S., PEDROSO, G. S., TUON, T., PINHO, R. A.

carla.paganini@gmail.com, evandro.scardoso@hotmail.com, giuh598@hotmail.com, talitatuon@gmail.com, rap@unesc.net

Palavras-chave: doença de parkinson, exercício físico, TH, BDNF, SERCAII

### Introdução

Efeitos do exercício sobre a doença de Parkinson (DP) tem sido amplamente investigado, no entanto, os mecanismos subjacentes responsáveis por esses efeitos são pouco conhecidos. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do treinamento físico sobre os marcadores neuroquímicos no estriado de ratos com Doença de Parkinson.

### Metodologia

Vinte e quatro ratos machos Wistar com 2 meses de idade, foram divididos em 4 grupos: destreinado+sham-operado (USO), destreinado+DP (UDP), treinado+sham-operado (TSO), treinado+DP (TDP), n=6. Os animais foram submetidos a treinamento na esteira (8 semanas, 4 dias/semana, 50 min/dia, 13-17 m/min). Vinte e quatro horas após o treino, DP foi induzida por lesão unilateral no hemisfério esquerdo com uma injeção de 6-OHDA (8 ug em 1 ul de 0,2% de ácido ascórbico). Sete dias após a lesão, os animais foram submetidos ao teste de rotação (rotarômetro) e eutanásia por decapitação. O corpo estriado foi homogeneizado em tampão específico de imunoprecipitação com anti-tirosina hidroxilase (TH), anti-factor neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), anti-retículo sarcoplasmático Ca<sup>2+</sup>-ATPase (SERCAII) e anti-alfa-sinucleína, para análises posteriores.

### Resultados e Discussão

Os grupos UDP e TDP apresentaram aumento do número de rotação, quando comparado ao grupo USO. No entanto, o treinamento físico foi eficaz para reduzir o número de rotação na DP (grupo TDP) em 43%, quando comparado ao grupo UDP. O treinamento físico em ratos com DP (grupo TDP) demonstrou aumento significativo no TH (46%), nos níveis da proteína BDNF (50%) e nos níveis da proteína alfa-sinucleína (32%) com relação ao grupo USO. Os níveis de proteína SERCA II no grupo TDP aumentou 52% em relação ao grupo USO.

### Conclusão

Nossos resultados sugerem que o treinamento físico modula a expressão de TH, BDNF, SERCAII e alfa-sinucleína no estriado de ratos, melhorando o nosso entendimento da patogênese em DP. Este conhecimento pode ajudar a criar novas estratégias de tratamento, envolvendo o exercício e DP.

### Referências Bibliográficas

AGUIAR, JR. A.S., SPECK, A.E., PREDIGER, R.D., KAPCZINSKI, F., PINHO, R.A. Downhill training upregulates mice hippocampal and striatal brain-derived neurotrophic factor levels. *J Neural Transm* 115:1251–1255.

DA CUNHA, C., WIETZIKOSKI, E.C., FERRO, M.M., MARTINEZ, G.R., VITAL, M.A., HIPOLIDE, D., TUFIK, S., CANTERAS, N.S. Hemiparkinsonian rats rotate toward the side with the weaker dopaminergic neurotransmission. *Behav Brain. Res.* 189:364–372.

DA CUNHA, C., WIETZIKOSKI, E.C., FERRO, M.M., MARTINEZ, G.R., VITAL, M.A., HIPOLIDE, D., TUFIK, S., CANTERAS, N.S. Hemiparkinsonian rats rotate toward the side with the weaker dopaminergic neurotransmission. *Behav Brain. Res.* 189:364–372.

DE SOUZA, C.T., NUNES, W.M., GOBATTO, C.A., DE MELLO, M.A. Insulin secretion in monosodium glutamate (MSG) obese rats submitted to aerobic exercise training. *Physiol Chem Phys. Med.* 35:43–53.

TUON, T., VALVASSORI, S.S., LOPES-BORGES, J., FRIES, G.R., SILVA, L.A., KAPCZINSKI, F., QUEVEDO, J., PINHO, R.A. Effects of moderate exercise on cigarette smoke exposure-induced hippocampal oxidative stress values and neurological behaviors in mice. *Neurosci. Lett.* 475:16–19.

## **Fonte Financiadora**

FAPESC, CNPq e CAPES.

## Oral - Pesquisa

## Bioquímica

## EFEITO DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE OS MARCADORES BIOGÊNESE MITOCONDRIAL EM ANIMAIS INDUZIDOS À DOENÇA DE PARKINSON

PRESA, T. S.

tamara.schwartz@hotmail.com

Palavras-chave: Parkinson

### Introdução

Os efeitos benéficos do exercício sobre a doença de Parkinson (DP) têm sido sugerido, mas os mecanismos responsáveis por esses efeitos são pouco conhecidos. O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos preventivos de diferentes programas de exercícios em marcadores de biogênese mitocondrial no estriado e hipocampo de ratos induzidos a Doença de Parkinson.

### Metodologia

Setenta e dois ratos machos C57, 2 meses de idade, divididos aleatoriamente em: destreinado + operado (Sham), destreinado + PD (DP), a corrida + operado (TTR), força + operado (TSG), corrida + PD (DP+TTR), força + PD (DP + TSG), n = 12. Os animais foram submetidos ao treinamento em corrida em esteira (8 semanas, 4 dias/semana alternados, 50min/dia, 13-17m/min), e ao treinamento resistido (8 semanas, 5 dias/semana) com carga inicial de 50% da massa corporal, aumentando progressivamente para 75%, 100%, 125%, 150% e 200% (4-5 repetições, 2min de intervalo). Vinte e quatro horas após, DP foi induzida por lesão unilateral no hemisfério esquerdo com uma injeção de 6-OHDA (2ug/1ul ácido ascórbico 0,2%). Sete dias após a indução, foram submetidos ao teste de campo aberto, teste de natação forçada e do teste de rotâmetro. O estriado e hipocampo foram cirurgicamente removidos e homogeneizados em tampão específico para análise de western blotting (proliferador de peroxissoma (PPAR- $\gamma$ ), anti-co-ativador transcrição-1 alfa (PGC-1  $\alpha$ )) e atividade do Complexo I.

### Resultados e Discussão

Os grupos PD, PD+TTR e PD+TSG demonstram aumento significativo no número de rotações. No entanto, o treinamento físico foi eficaz para reduzir o número de rotação em PD+TTR e PD+TSG, quando comparado ao grupo PD. Em relação à atividade do

Complexo I, somente o treinamento resistido foi capaz de aumentar esta atividade em relação ao PD. Houve um aumento significativo no PPAR- $\gamma$  e PGC1- $\alpha$  no estriado e hipocampo no grupo PD em comparação com o grupo placebo e de PD+TSG entre os grupos.

### Conclusão

Nossos resultados sugerem que o exercício modula a atividade de marcadores de biogênese como PPAR- $\gamma$ , PGC1- $\alpha$  e complexo no estriado e hipocampo de ratos, melhorando o entendimento da patogênese da DP.

### Referências Bibliográficas

AGUIAR, A.S. JR., TUON, T., PINHO, C.A., SILVA, L.A., ANDREAZZA, A.C., KAPCZINSKI, F., QUEVEDO, J., STRECK, E.L., PINHO, R.A. 2007. Mitochondrial IV complex and brain neurotrophic derived factor responses of mice brain cortex after downhill training. *NeurosciLett*.426:171-174.

CHOI, H.J., LEE, S.Y., CHO, Y., NO, H., KIM, S.W., HWANG, H. 2006. Tetrahydrobiopterin causes mitochondrial dysfunction in dopaminergic cells: implications for Parkinson's disease. *Neurochem Int*. 48:255-262.

HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M.C. 2007. Oxidative stress in PD Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford University Press: New York. In: Halliwell B, Gutteridge JMC (eds). 744-758.

JOLITHA, A.B., SUBRAMANYAM, M.V., ASHA, DEVI, S. 2006. Modification by vitamin E and exercise of oxidative stress in regions of aging rat brain: Studies on superoxide dismutase isoenzymes and protein oxidation status. *Exp. Gerontol*.41:753-763.

### Fonte Financiadora

Fundes

## Poster - Pesquisa

## Bioquímica

**ALTERAÇÃO DE PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO EM CÓRTEX CEREBRAL DE RATOS JOVENS SUBMETIDOS À ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE FRUTOSE**

FÁVERI, W., LOPES, A., DANIELSKI, L. G., PETRONILHO, F., SCHUCK, P. F.

*wanessadefaveri@gmail.com, nutri.abigail@gmail.com, luciniagainski@hotmail.com, fabriciapetronilho@gmail.com, schuck@unesc.net**Palavras-chave: frutose, frutosemia, estresse oxidativo, cérebro***Introdução**

A frutosemia é um erro inato do metabolismo da frutose potencialmente fatal, causado pela deficiência da enzima aldolase B. Clinicamente, os pacientes apresentam desconforto gastrointestinal, vômitos, recusa alimentar, diarreia e convulsões, podendo levar à morte durante as crises. O objetivo deste trabalho foi avaliar parâmetros de estresse oxidativo em córtex cerebral de ratos jovens submetidos a um modelo animal de frutosemia.

**Metodologia**

Ratos Wistar machos de 30 dias de vida foram divididos em dois grupos: grupo controle, cujos animais receberam injeção subcutânea de NaCl 0,9%, e grupo frutose, cujos animais receberam subcutaneamente frutose 5 µmol/g de peso corporal. Uma hora após a administração, os animais foram mortos por decapitação com guilhotina e o córtex cerebral foi isolado e utilizado para as determinações dos níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS), conteúdo dos grupamentos carbonila e atividade da enzima catalase.

**Resultados e Discussão**

Nossos resultados demonstraram um aumento significativo dos níveis de TBA-RS e do conteúdo de grupamentos carbonila em córtex cerebral de ratos de animais que receberam administração de frutose, sinalizando lipoperoxidação e dano oxidativo a proteínas, respectivamente. Por outro lado, altas concentrações de frutose inibiram significativamente a atividade da enzima catalase, sugerindo uma diminuição das defesas antioxidantes cerebrais.

**Conclusão**

Tomados em seu conjunto, nossos resultados podem auxiliar na identificação dos mecanismos

fisiopatológicos do dano cerebral, encontrado em pacientes acometidos por doenças do metabolismo da frutose.

**Referências Bibliográficas**

Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984; 105:121-6.

Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol.* 1990; 186:407-21.

Reznick, AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol.* 1994; 233:357-63.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolic and molecular basis of inherited disease.* McGraw-Hill: New York; 2001.

**Fonte Financiadora**

CNPq e UNESC.