

Bruna E. da Rosa, Fernando Kreutz, Fernanda R. Machado, Camila B. Menezes, Ana C. Breier, Andréa G. K. Ferreira, Maira J. da Cunha, Angela T. S. Wyse, Vera M. Treis Trindade. Dep. Bioquímica - ICBS - UFRGS

bruna_estefanelo@ufrgs.br

INTRODUÇÃO

A hiperprolinemia tipo II é um erro inato do metabolismo causado pela deficiência na atividade da enzima Δ^1 -pirrolino-5-carboxilato-desidrogenase. O bloqueio desta rota metabólica resulta em acúmulo tecidual de prolina. A doença caracteriza-se, fundamentalmente, por epilepsia e grau variável de retardo mental⁽¹⁾.

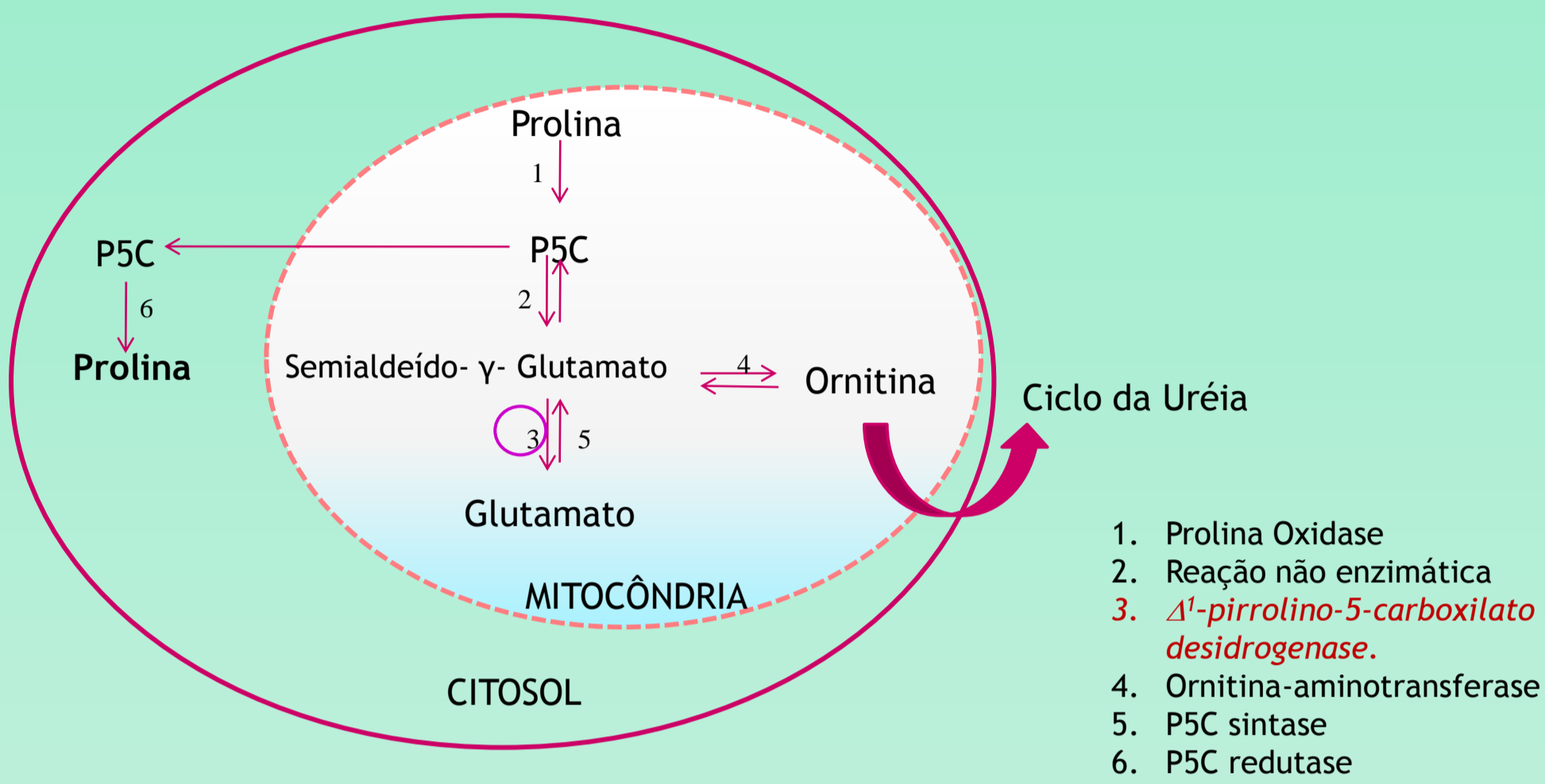


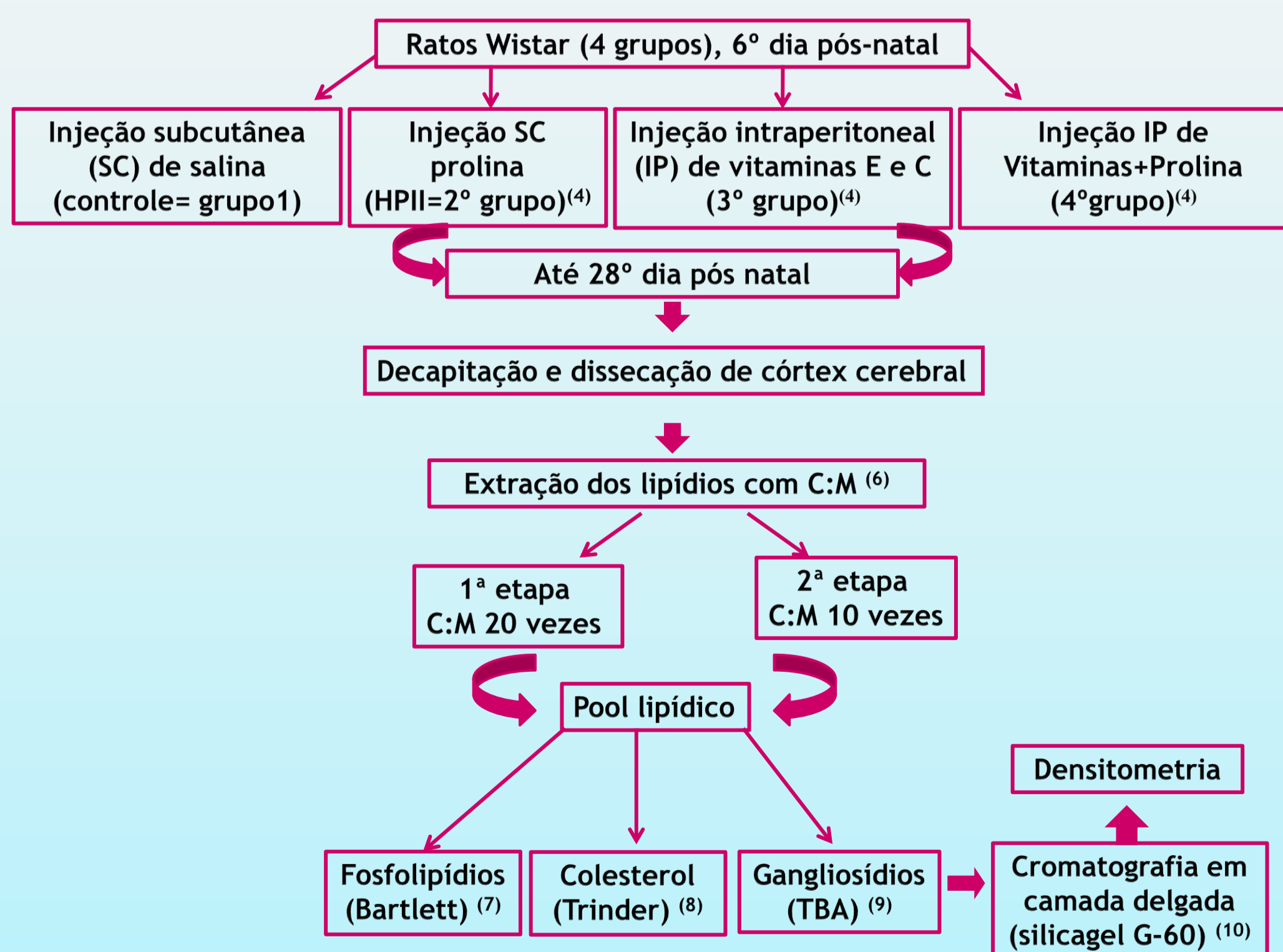
Figura 1: Rota metabólica da prolina, mostrando que a deficiência na enzima 3 (Δ^1 -pirrolino-5-carboxilato-desidrogenase) gera um acúmulo de prolina na célula. Adaptado de Delwing et al 2003.

Em trabalho anterior demonstramos que a Hiperprolinemia tipo II (HPII) gera um aumento nos níveis de gangliosídios, sugerindo que a doença curse com alteração na composição e organização das membranas neurais⁽²⁾. Gangliosídios, glicosíngolipídios contendo ácido siálico, estão abundantemente presentes nas membranas neurais, onde desempenhariam funções como diferenciação neural, mielinização e sinaptogênese. Ao compor os microdomínios de membrana (*rafts*), os gangliosídios assumem importante papel sinalizatório, podendo modular a conformação e atividade dos mais diversos receptores protéicos ou regular a liberação de substâncias ativas nas sinapses⁽³⁾. Desta forma, um aumento anormal nos níveis destes lipídios, como decorrência da administração de prolina, pode ter uma participação nas alterações neuroquímicas próprias da patologia. Por outro lado, por também comporem as membranas gliais, um aumento no conteúdo de gangliosídios pode ser decorrência do processo de gliose reativa, um evento que acompanha diversos modelos de doenças neurais.

OBJETIVOS

Considerando a atividade neuroprotetora proposta às vitaminas E e C em modelos de hiperprolinemia^(4,5), o objetivo deste trabalho foi investigar se o tratamento com essas vitaminas seria capaz de prevenir os efeitos da prolina sobre as alterações lipídicas de membranas neurais.

METODOLOGIA



ANÁLISE ESTATÍSTICA

ANOVA de uma via. Dados expressos como média \pm D.P., n=5.

RESULTADOS

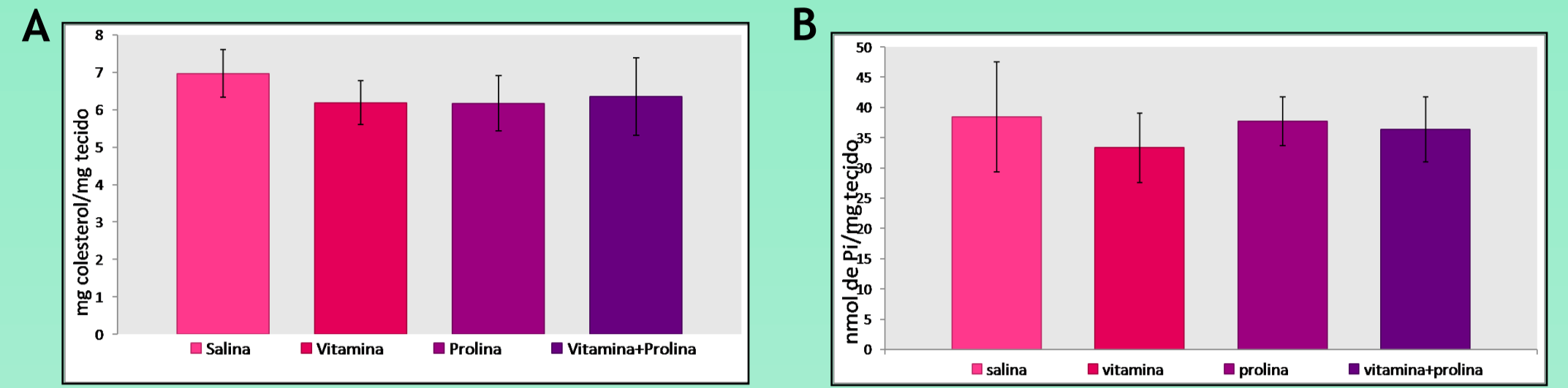


Figura 2: Efeito da administração crônica de prolina acompanhada de um tratamento com vitaminas no conteúdo de colesterol (A), fosfolipídio (B) em córtex de ratos.

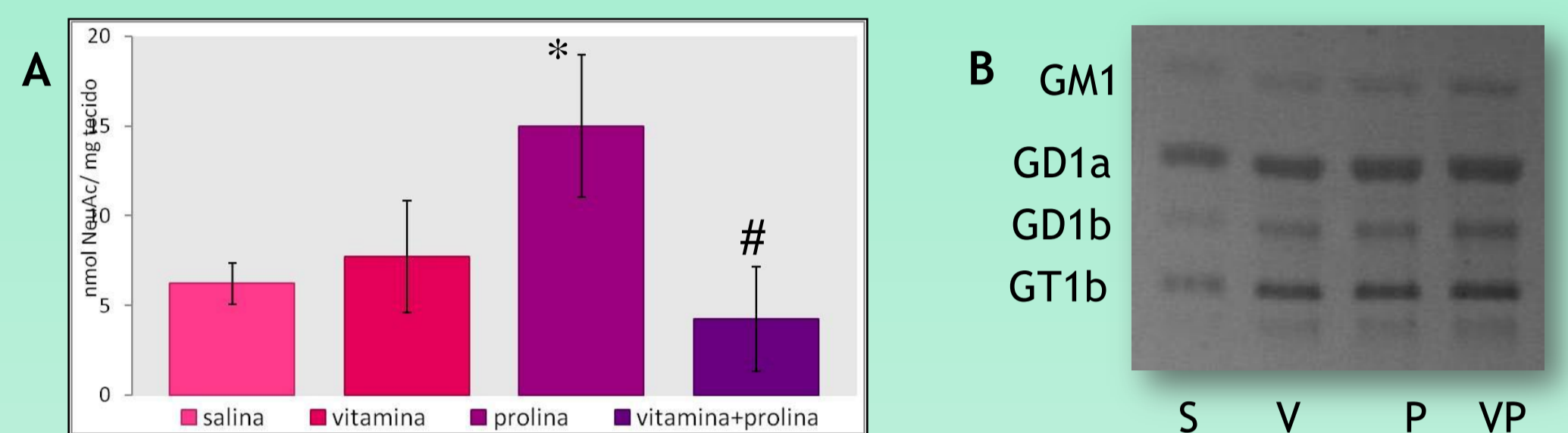


Figura 3: Efeito da administração crônica de prolina acompanhada de um tratamento com vitaminas E e C sobre o conteúdo (A), perfil (B) e distribuição (C) de gangliosídios em córtex de ratos. * Significativamente diferente dos controles (salina e vitamina). # Significativamente diferente do grupo prolina ($p < 0,05$). S=salina; V= vitaminas E e C; P= prolina; VP= Vitaminas E e C+ prolina.

CONCLUSÃO

- A hiperprolinemia levou a um aumento no conteúdo total de gangliosídios em córtex cerebral, não afetando porém seu perfil ou distribuição;
- Embora seja proposta a participação de estresse oxidativo em modelos de hiperprolinemia⁽⁵⁾, não observamos alteração nos conteúdos de colesterol ou fosfolipídios, sugerindo que em relação aos referidos lipídios, as membranas neurais não foram alteradas pela prolina;
- A administração das vitaminas E e C, com suposta atividade neuroprotetora e antioxidante, foi capaz de prevenir o aumento no conteúdo de gangliosídios no presente modelo;
- Embora não conheçamos o mecanismo pelo qual a administração de prolina tenha aumentado o conteúdo de gangliosídios de forma seletiva, acreditamos que este efeito possa ser devido a um processo de gliose reativa, em que o número e a ativação de células gliais é alterado em resposta a um dano;
- Alternativamente, a ação oxidante da prolina poderia alterar a expressão ou atividade de enzimas de síntese ou degradação de gangliosídios de forma seletiva;
- Nossos dados sugerem que alterações nos níveis de gangliosídios possam ter uma importante participação nos danos neurais característicos da hiperprolinemia, e que sua análise poderia ser usada como mais um parâmetro bioquímico para avaliação de dano neural e/ou neuroproteção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Phang, et al.. In: Scriver, et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. McGraw- Hill, New York, pp. 1821-1838, 2001
- Vianna, et al. Devl Neuroscience. 26: 567-573, 2008.
- Mocchetti, I. Cell Mol Life Sci. 62(19-20):2283-94., 2005
- Delwing et al.. Behav. Brain Res. 168(2): 185-189, 2006.
- Delwing et al. Neurosci. Res. 52(1): 69-74, 2005
- Folch et al.. J. Biol. Chem. 226: 467-509, 1957
- Bartlet. Phosphorus assay in column chromatography. J. Biol. Chem. 234: 466 - 468, 1959
- Bergmeyer. In Methods of Enzymatic Analysis, vol, 4, second ed. Verlag Chemie, 1890 - 1893, 1974.
- Skoza and Mohos. Biochem. J., 159: 457-462, 1976
- Nores et al. J. Chromat. A., 686 :155-157, 1994

AGRADECIMENTOS

Pibiq/PROPESQ-UFRGS, CNPQ, FAPERGS