

XIV Salão Iniciação Científica da PUCRS

Prolina Altera Homeostasia Glutamatérgica em Cultura de Astrócitos

Bolsista: Helena Biasibetti

Orientadora: Angela T. S. Wyse

Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

Resumo

Hiperprolinemias são erros inatos do metabolismo da prolina causados pela deficiência de enzimas envolvidas na sua rota de degradação, resultando no acúmulo tecidual desse aminoácido. Pacientes com hiperprolinemia apresentam manifestações neurológicas que não estão totalmente elucidadas. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, envolvido em funções como aprendizado, memória, plasticidade neuronal, entre outras. Em altas concentrações, na fenda sináptica, pode induzir excitotoxicidade. Esse neurotransmissor é removido da fenda sináptica por transportadores, localizados principalmente nas membranas gliais, dependentes do gradiente de Na^+ . A Na^+/K^+ ATPase é uma proteína de membrana responsável pela manutenção do gradiente iônico neural, preservando a excitabilidade neural. Alterações na atividade da Na^+/K^+ ATPase aparentam relação com diversas doenças do sistema nervoso central, como a hiperprolinemia. A glutamina sintetase é outra enzima relacionada com o sistema glutamatérgico que tem como função transformar glutamato em glutamina, diminuindo o potencial excitotóxico do glutamato. No presente estudo, investigamos os efeitos da prolina sobre parâmetros bioquímicos (sistema glutamatérgico e atividade da Na^+/K^+ ATPase) em cultura primária de astrócitos corticais. As células foram tratadas na presença (30 μM , 1mM e 5mM) de prolina ou ausência (controle) e analisadas uma hora após o tratamento (n= 6 a 8). A atividade das enzimas Na^+/K^+ ATPase e glutamina sintetase foram determinadas de acordo com Chan et al (1986) e Petit et al (1992), respectivamente. O método de captação de glutamato foi realizado de acordo com Thomazi et al (2004). A análise estatística utilizada foi ANOVA de uma via seguida do pós-teste de Tukey. Observou-se que a prolina induziu diminuição na atividade da Na^+/K^+ ATPase na concentração de 1 mM. Utilizando diferentes tipos de antagonistas glutamatérgicos (ionotrópicos NMDA (AP5), ionotrópicos não NMDA (CNQX) e metabotrópicos (MCPG e MPEP)), verificamos que o AP5, MCPG e MPEP ao contrário de CNQX, foram capazes de prevenir os efeitos da prolina sobre a atividade de Na^+/K^+ ATPase. Nas concentrações de 1 e 5 mM de prolina, viu-se um aumento da captação de glutamato e da atividade da glutamina sintetase. Analisando-se uma possível prevenção dos antagonistas glutamatérgicos em relação à atividade da glutamina sintetase, todos os antagonistas utilizados foram capazes de prevenir os efeitos causados pela prolina. Nossos dados sugerem que astrócitos corticais são susceptíveis às consequências deletérias da prolina, alterando a atividade de enzima Na^+/K^+ ATPase possivelmente envolvendo mecanismos glutamatérgicos. Esses achados podem contribuir, pelo menos em parte, para o entendimento dos mecanismos envolvidos na toxicidade da prolina.

Palavras-chave: Sistema glutamatérgico; hiperprolinemia; Na^+/K^+ ATPase; antagonistas glutamatérgicos.