

**“Efeito *In Vitro* de Metabólitos acumulados na Citrulinemia Tipo I sobre Parâmetros de Metabolismo Energético em Cérebro de Ratos: Papel Protetor do Resveratrol”**

**Karine Louize Vincenzi**

**Defesa:**

Joinville, 20 de fevereiro de 2019

**Membros da Banca Examinadora:**

Profa. Dra. Daniela Delwing de Lima (Orientadora)

Profa. Dra. Débora Delwing Dal Magro (Coorientadora FURB)

Profa. Dra. Samira Dal-Toé De Prá (UNISOCIESC)

Profa. Dra. Carla Werlang Coelho (UNIVILLE)

**Resumo**

Introdução: A Citrulinemia tipo I é uma doença autossômica recessiva do ciclo da ureia causada pela deficiência na atividade da enzima argininosuccinato sintetase, a qual catalisa a formação de argininosuccinato a partir de citrulina e aspartato, causando um aumento nos níveis de citrulina e amônia. Indivíduos afetados podem apresentar déficits neurológicos significativos. Objetivo: Investigar os efeitos in vitro de citrulina, amônia e a influência do antioxidante resveratrol sobre a atividade da piruvato quinase, citrato sintase, succinato desidrogenase (SDH), complexo II e citocromo c oxidase no córtex cerebral, cerebelo e hipocampo de ratos Wistar machos com 60 dias. Metodologia: Para os estudos in vitro, os animais foram sacrificados por decapitação, sem anestesia, o cérebro foi removido e as estruturas cerebrais (hipocampo, córtex cerebral e cerebelo) separadas, homogeneizadas em tampão adequado e armazenadas. A citrulina, amônia e resveratrol foram adicionados aos ensaios para obtenção das concentrações finais de citrulina (0.1; 2.5 e 5.0 mM), amônia (0.01; 0.1 e 1.0 mM) e resveratrol (0.01 mM, 0.1 mM e 0.5 mM) para verificar a atividade sobre os parâmetros de metabolismo energético avaliados. Os dados foram analisados por ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Duncan, quando o teste F foi significativo ( $p < 0,05$ ). Resultados: Os resultados mostraram que a citrulina (2.5 e 5.0 mM) diminuiu a atividade da piruvato quinase no córtex cerebral e

na concentração de 5,0 mM aumentou a piruvato quinase no hipocampo e citrato sintase no cerebelo. A citrulina (5.0 mM) reduziu o complexo II e a citocromo c oxidase no córtex cerebral e no hipocampo, mas não alterou a atividade da SDH em nenhuma das estruturas estudadas. Além disso, os resultados mostraram que a amônia não alterou a atividade da piruvato quinase, citrato sintase e SDH no cérebro de ratos. A amônia (0.1 e 1.0 mM) diminuiu a atividade do complexo II no córtex cerebral e na concentração de 1.0 mM no cerebelo e no hipocampo. Também diminuiu citocromo c oxidase no córtex cerebral e cerebelo de ratos. O resveratrol foi capaz de prevenir muitas das alterações causadas por estes compostos nos biomarcadores do metabolismo energético no cérebro de ratos. Conclusão: A citrulina causou alterações na glicólise, ciclo do ácido cítrico e cadeia respiratória cerebral. A amônia causou alterações somente na cadeia respiratória no cérebro de ratos. Os dados sugerem que estas alterações no metabolismo energético causadas pela citrulina e amônia são provavelmente mediadas pela geração de radicais livres, que por sua vez podem ser eliminados pela ação do antioxidante resveratrol.

**Palavras-chave:** Citrulinemia tipo I; citrulina; amônia; metabolismo energético; resveratrol.