

# Modificação precoce e tardia da proteína O-GlcNAc transferase (OGT) no modelo da doença de Alzheimer induzido por Estreptozotocina

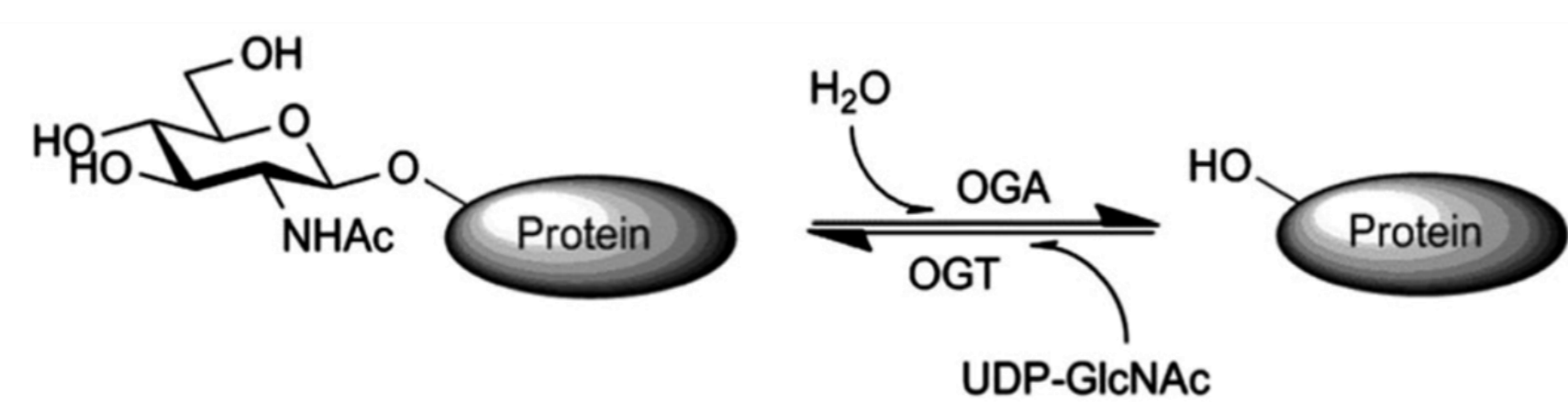


**Bárbara Carolina Federhen, Carlos Alberto Saraiva Gonçalves**  
 Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
 C.E.U.A 26416

## Introdução

## Resultados

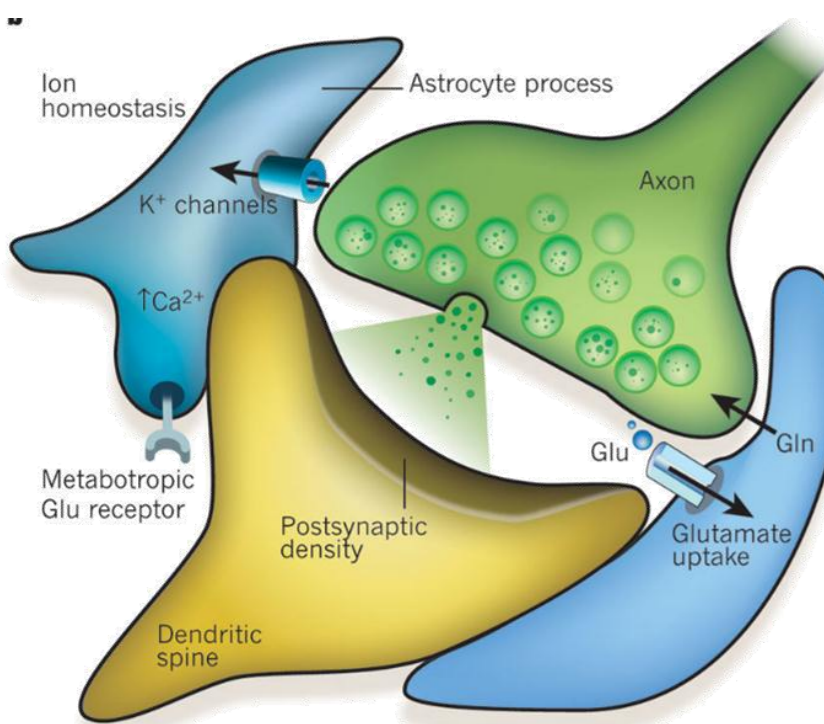
A doença de Alzheimer (DA) é uma doença progressiva caracterizada pela perda das funções cognitivas e convivência social, culminando, finalmente, em morte. Estudos prévios demonstram que tanto a proteína tau, quanto a proteína precursora amiloide (APP) são enzimaticamente modificadas com grupos N-acetil-D-glucosamina (GlcNAc) ligados ao oxigênio das hidroxilas dos aminoácidos serina e treonina (VOCADLO, 2014), sendo essa uma **modificação pós traducional**. O grupamento GlcNAc é transferido para as proteínas alvo a partir da UDP-GlcNAc, um metabólito da glicose produzido pela via biossintética hexosamina, sendo a transferência catalisada pela enzima O-GlcNAc-transferase (OGT) (IQBAL, 2016). O hipometabolismo da glicose presente na DA vem sendo relacionado com a demência observada na doença e, conseqüentemente, a **diminuição dos níveis de UDP-GlcNAc e da enzima OGT** (HART, 2007).



Fonte: VOCADLO, 2014

Neste contexto, os astrócitos dão origem à um processo chamado **gliose reativa**, caracterizado pelo aumento da expressão de proteínas estruturais como a proteína glial fibrilar ácida (GFAP) (BIRCH, 2014), sendo o objetivo desse processo a neuroproteção e a recuperação do tecido danificado. Outros componentes que caracterizam a função astrogliar são: glutamina sintetase (GS), responsável pela conversão do neurotransmissor glutamato em glutamina e glutatona reduzida (GSH), importante antioxidante celular e a proteína S100B.

Outro processo observado na DA é a **glicação não enzimática de proteínas**, através da reação entre um açúcares redutores com grupamentos amino, formando produtos de glicação avançada (AGE's). O metilglioxal é o mais potente precursor de AGE's e, para sua degradação, ele reage inicialmente com a GSH citosólica para então ser metabolizado pela enzima glioxalase I (HRELIA, 2014).



Fonte: BARRES, 2010.

## Objetivo

Avaliar as alterações nos níveis da proteína O-GlcNAc transferase (OGT), bem como nos níveis de glutatona reduzida (GSH) e de proteínas que caracterizam a função astrogliar como GFAP, GS no hipocampo e S100B no hipocampo e líquido cefalorraquidiano de ratos machos Wistar uma e quatro semanas após a infusão intracerebroventricular (icv) de estreptozotocina (STZ).

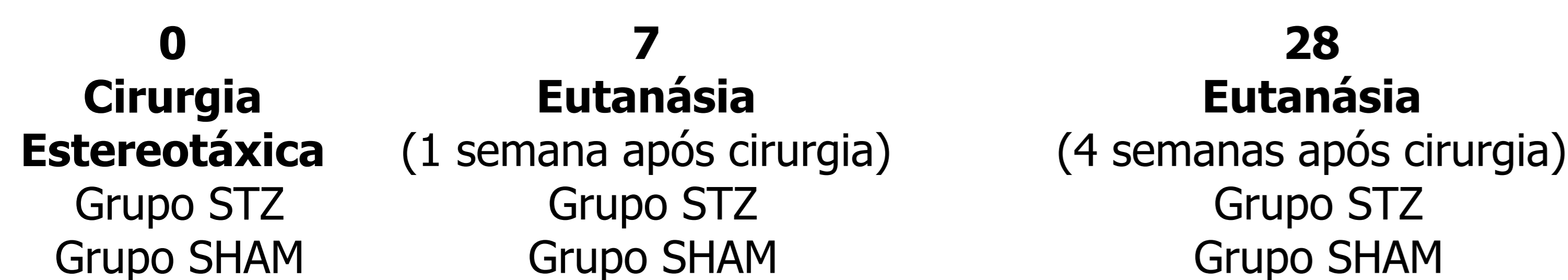
## Metodologia

**Grupo STZ:** recebeu STZ via icv 3 mg/kg bilateralmente.  
**Grupo SHAM:** recebeu solução salina balanceada de Hank (HBSS) via icv bilateralmente.



Ratos machos Wistar 90 dias

(Dias)



Coleta do **hipocampo** para análise de:

- OGT e GS por Western Blotting;
- Glioxalase I por atividade enzimática;
- Conteúdo de S100B e GFAP por ELISA;
- GSH por fluorimetria.

Coleta de **líquido cefalorraquidiano** para análise de:

- S100B por ELISA.

## Conclusão

A diminuição dos níveis de OGT encontrada na doença de Alzheimer é também visualizada no modelo induzido pela infusão icv de STZ, sendo este modelo representativo da doença frente à esse parâmetro. As alterações na enzima OGT ocorrem precocemente e persistem posteriormente, sendo que essa diminuição antecede o aumento do sistema da glioxalase, responsável pela depuração de precursores de produtos de glicação avançada. O processo de astrogliose observado pelas alterações nos níveis de GFAP, bem como da proteína S100B no hipocampo e líquido cefalorraquidiano, corroboram com os achados da clínica. Além da gliose reativa, a disfunção astrocitária pode ser observada devido à uma redução do imunoconteúdo da enzima GS e do antioxidante endógeno GSH, resultados que estão igualmente relacionados com a cascata neurodegenerativa desencadeada pela doença e seu modelo fazendo uso de STZ.

## Referências

BARRES, B., A., EROGLU, C. Regulation of synaptic connectivity by glia. *Nature*. n. 468, p. 223-231. 2010 - BIRCH, A., M. The contribution of astrocytes to Alzheimer's disease. *Biochemical Society Transactions*. v. 42, n. 5. 2014.- HART, G., W., DIAS, W., B. O-GlcNAc modification on diabetes and Alzheimer's disease. *Molecular BioSystems*. v.3, p.766-772. 2007. - HRELIA, S., ANGELONI, C., ZAMBONIN, L. Role of methylglyoxal in Alzheimer's disease. *BioMed Research International*. v. 12, 2014. - IQBAL, K., LIU, F., GONG, C., X. O-GlcNAcylation: A regulator of tau pathology and neurodegeneration. *Alzheimer's & Dementia*. v. 12, p. 1078-1089. 2016. - VOCADLO, D., J., YUZWAT, S., A. O-GlcNAc and neurodegeneration: biochemical mechanisms and potential roles in Alzheimer's disease and beyond. *Royal Society of Chemistry*. v. 43. 2014

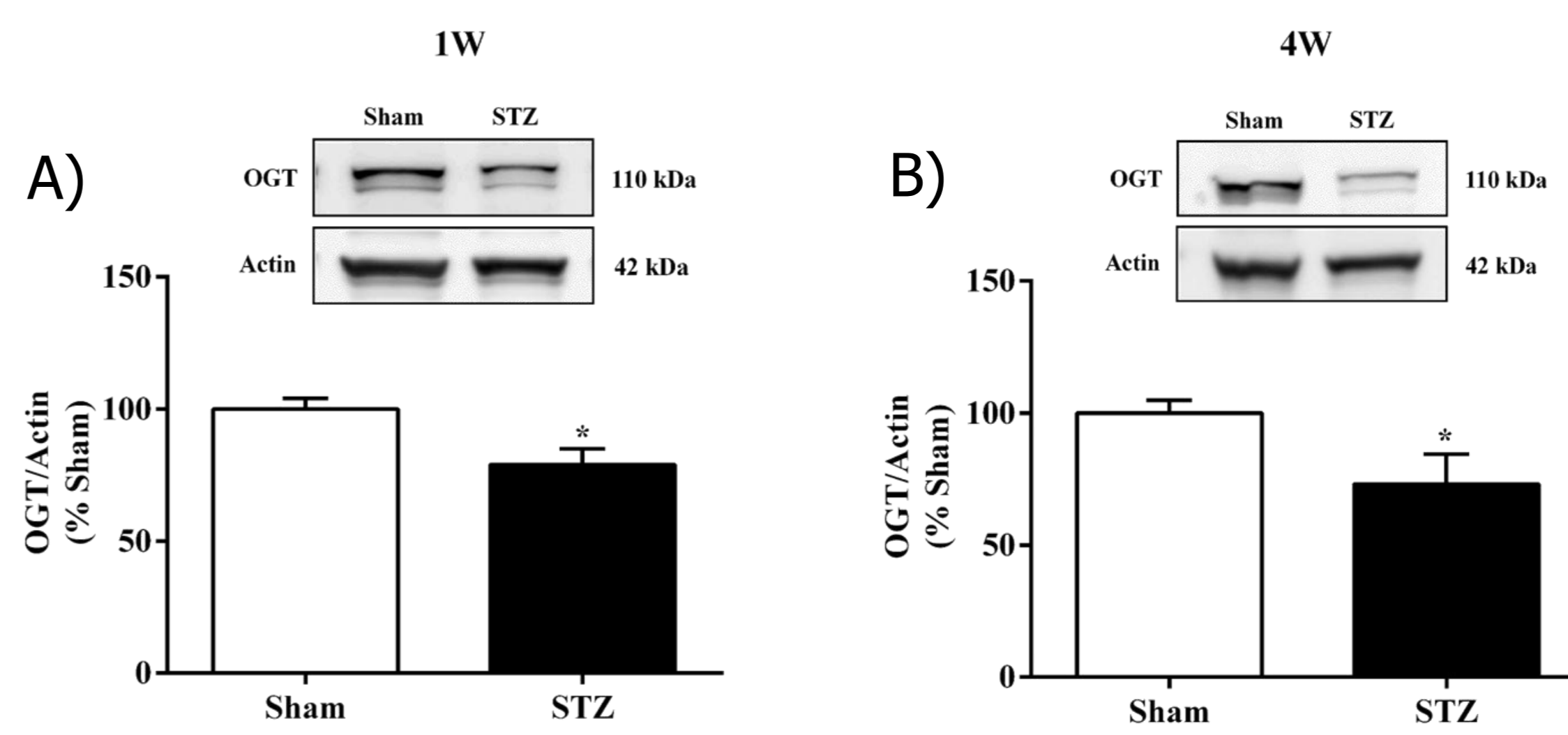


Figura 1: Conteúdo da enzima O-GlcNAc-transferase A) uma semana após infusão icv de STZ e B) quatro semanas após.

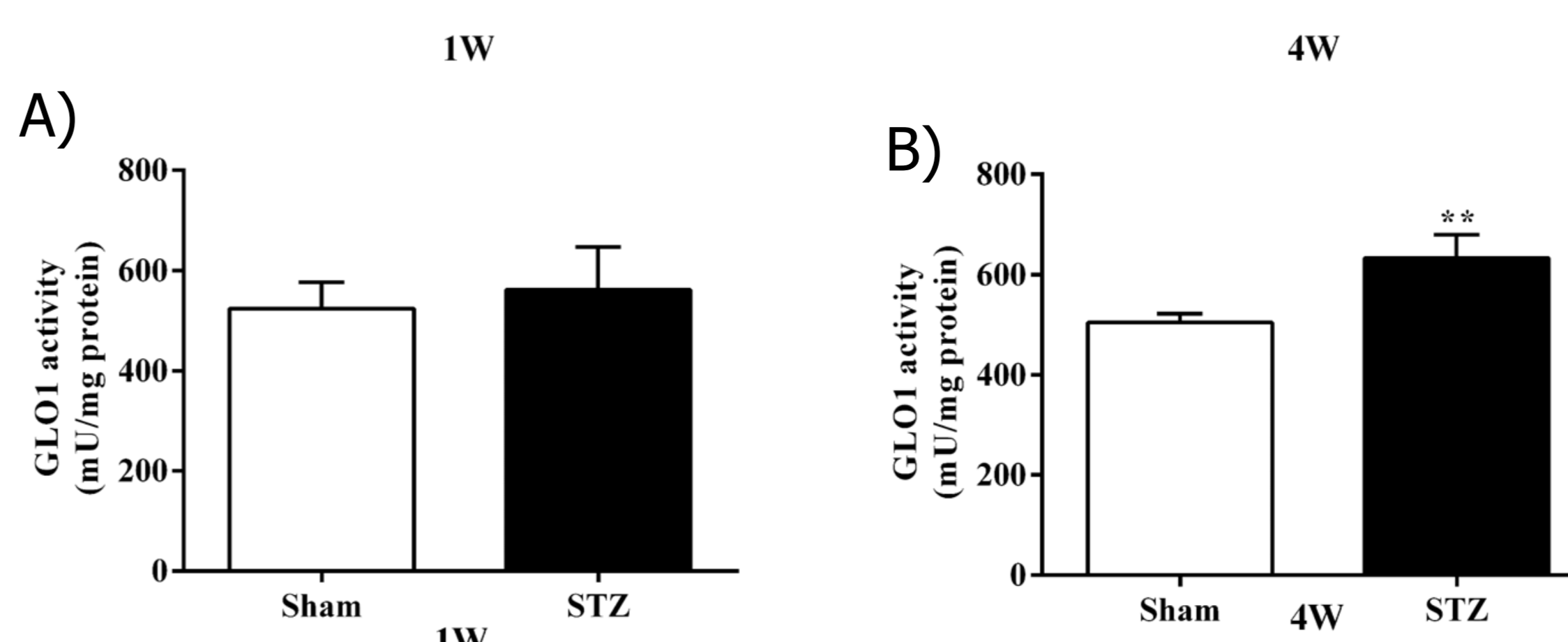


Figura 2: Atividade da enzima glioxalase I A) uma semana após infusão icv de STZ e B) quatro semanas após.

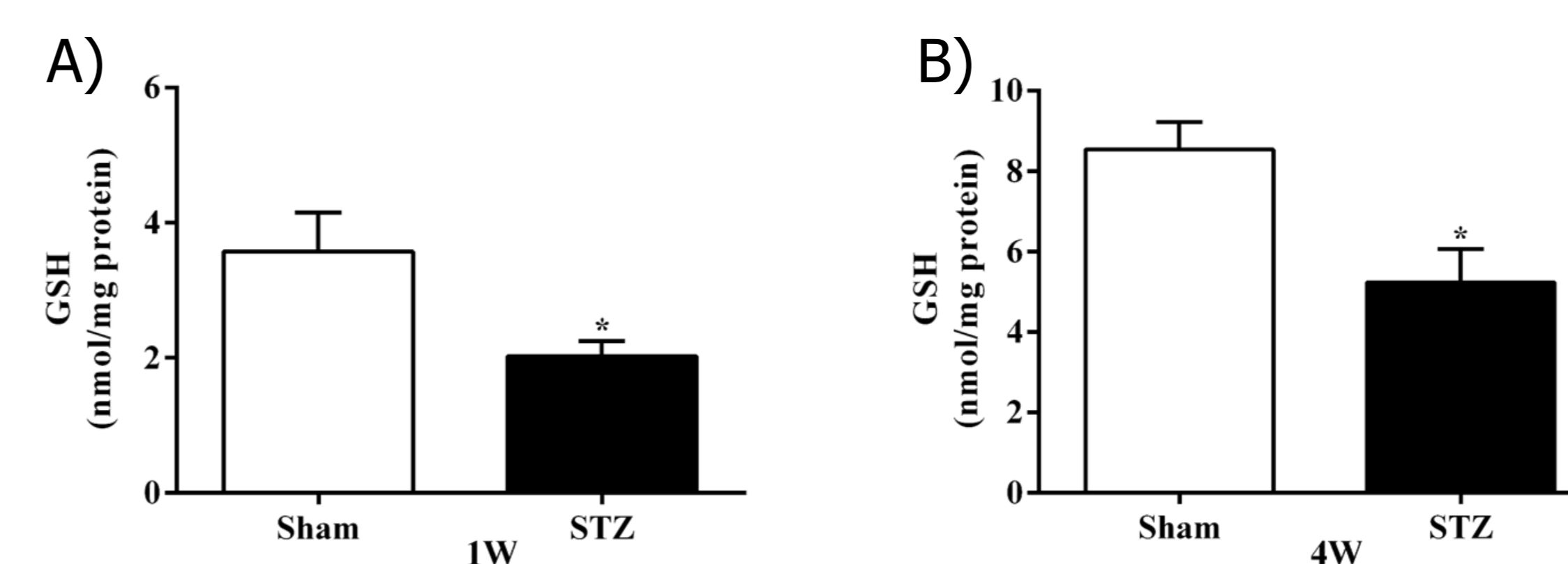


Figura 3: Conteúdo de glutatona reduzida A) uma semana após infusão icv de STZ e B) quatro semanas após.

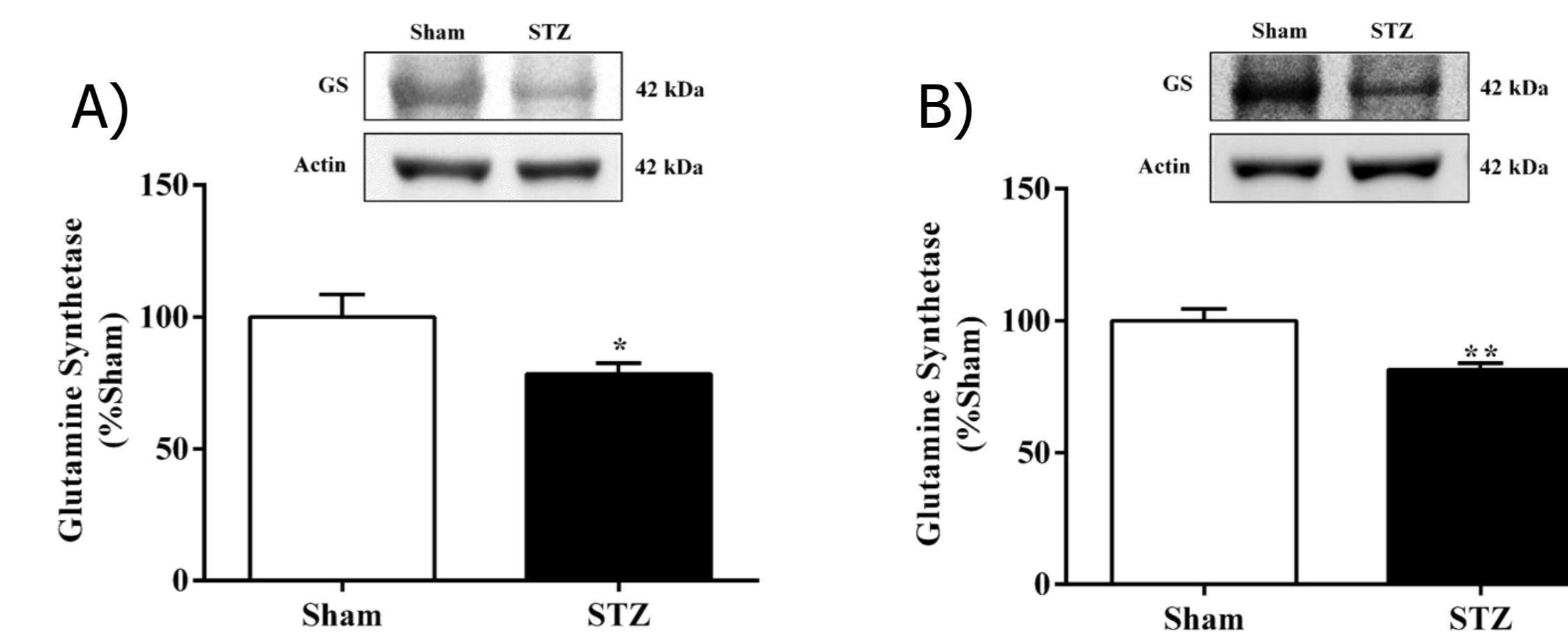


Figura 4: Conteúdo de glutamina sintetase A) uma semana após infusão icv de STZ e B) quatro semanas após.

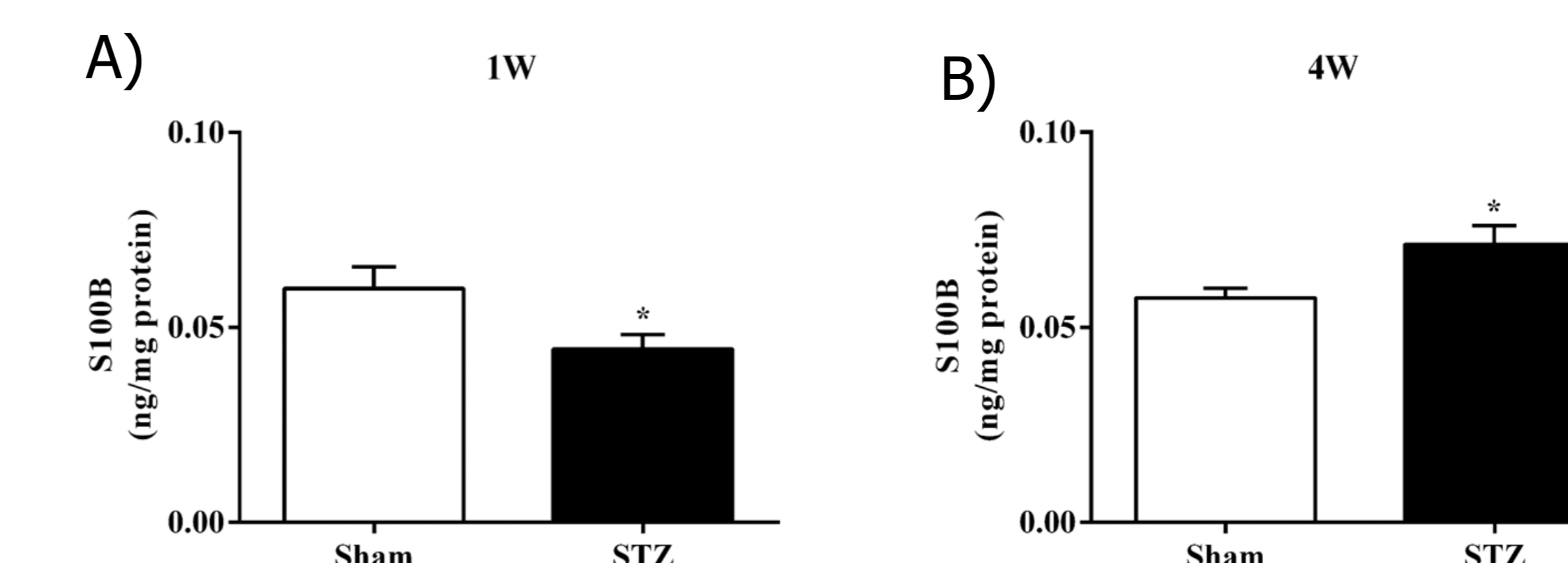


Figura 5: Conteúdo de S100B no hipocampo A) uma semana após infusão icv de STZ e B) quatro semanas após.

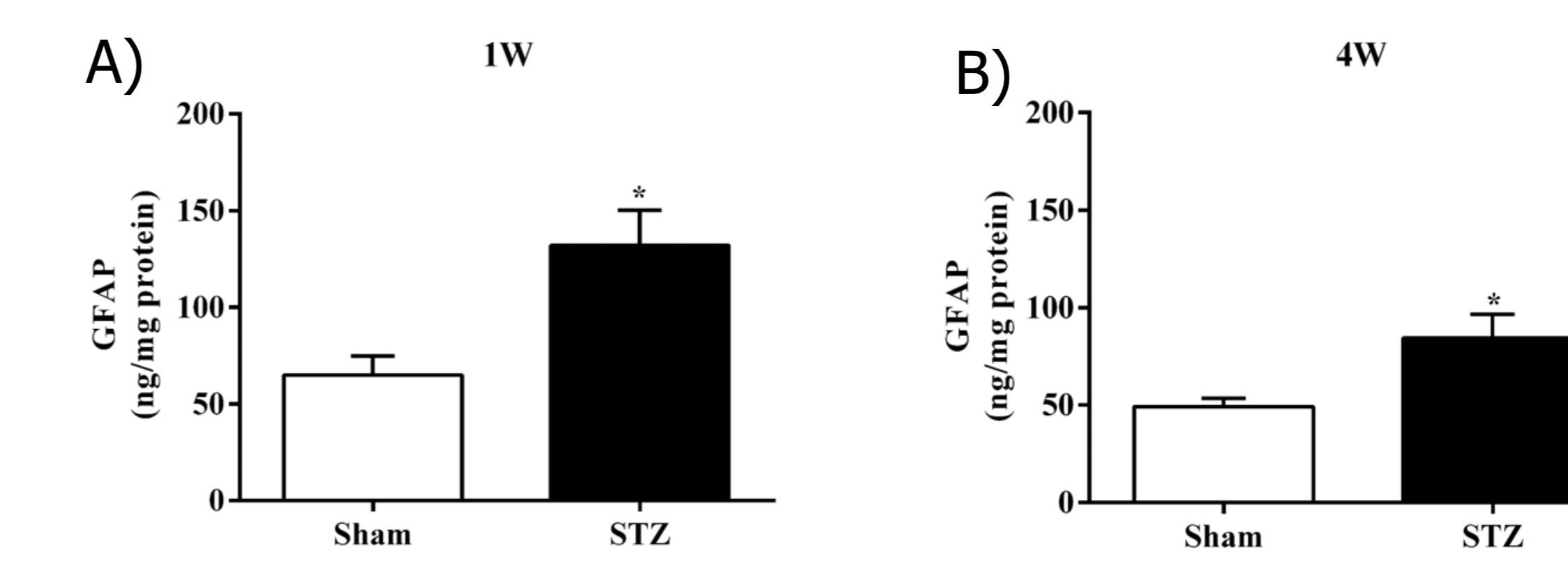


Figura 6: Conteúdo de GFAP no hipocampo A) uma semana após infusão icv de STZ e B) quatro semanas após.

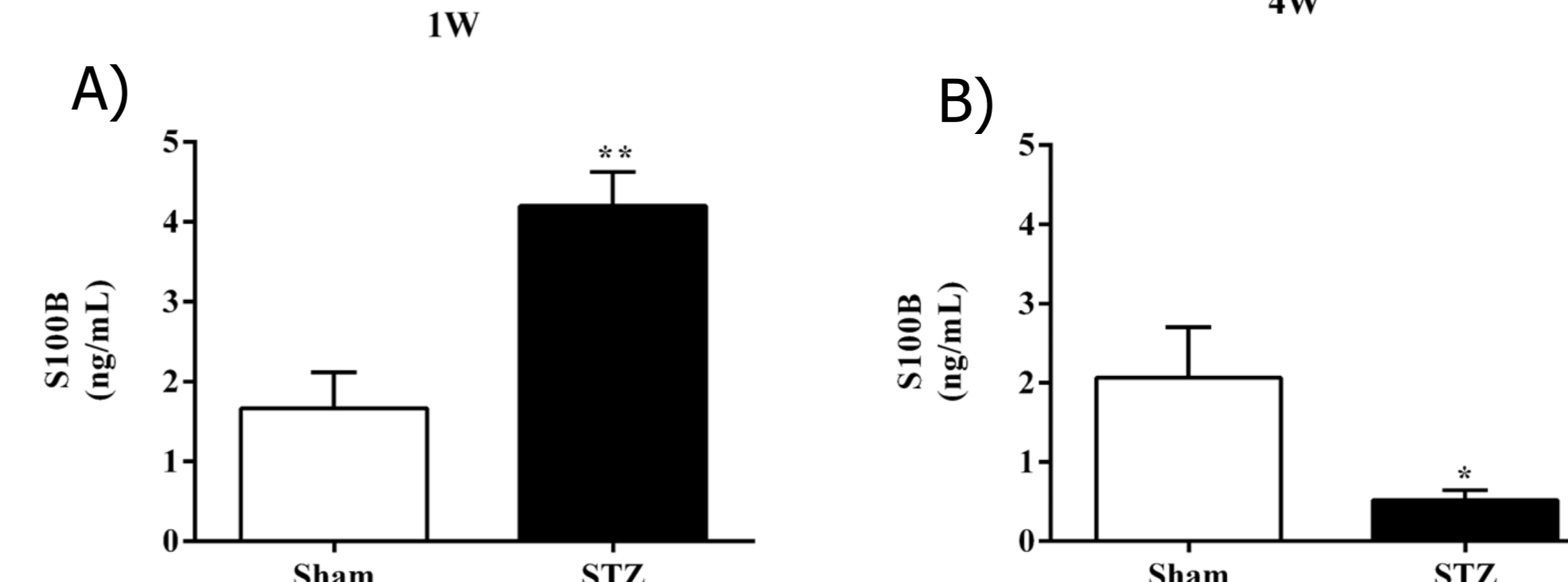


Figura 7: Conteúdo de S100B no líquido cefalorraquidiano A) uma semana após infusão icv de STZ e B) quatro semanas após.

O resultados foram considerados significativos quando  $p < 0,05$  analisados por teste t de Student.