

212

ALTA CONCENTRAÇÃO DE HOMOCISTEÍNA CAUSA HIPOFOSFORILAÇÃO DOS FILAMENTOS INTERMEDIÁRIOS DE HIPOCAMPO DE RATOS.

Natália Gomes dos Santos, Samanta Oliveira Loureiro, Luana Heimfarth, Ariane Zamoner, Bruna Arcce Lacerda, Luiza Fedatto Vidal, Ângela Soska, Paula Pierozan, Aline Lemes, Ângela Teresinha de Souza Wyse, Regina Pessoa Pureur (orient.) (UFRGS).

Homocistinúria (HCU) é um erro inato do metabolismo causado pela deficiência parcial ou total da atividade da enzima cistationina b-sintetase, resultando no acúmulo tecidual de homocisteína (Hcy) e metionina. Altos níveis de Hcy estão relacionados com morte neuronal. Os filamentos intermediários (FI) são constituintes do citoesqueleto, cujo principal mecanismo regulatório é a fosforilação. Considerando que pacientes com HCU apresentam alterações neurológicas e que os mecanismos pelos quais a Hcy exerce tais efeitos ainda não foram completamente estabelecidos, avaliamos o efeito in vitro da homocisteína sobre a fosforilação das subunidades de FI em fatias de córtex cerebral e de hipocampo de ratos Wistar de 9, 12, 17, 21 e 29 dias de idade. Fatias de tecido foram incubadas com ³²P-ortofosfato na presença ou na ausência de Hcy 500mM. Em alguns experimentos utilizamos inibidores de fosfatase como o ácido ocadaico em concentrações que inibem a proteína fosfatase 2A (PP2A), proteína fosfatase 1 (PP1) ou proteína fosfatase 2B (PP2B) respectivamente (0.05, 0.5, or 5 mM) e FK 506 100 mM, um imunossupressor conhecido por inibir a PP2B. A fração citoesquelética enriquecida em FI foi extraída, as proteínas foram analisadas em SDS-PAGE e as autoradiografias foram quantificadas por densitometria óptica. Os resultados mostram que a Hcy não altera a fosforilação dos FI no córtex cerebral dos ratos em nenhuma das idades analisadas. Já no hipocampo, 500mM de Hcy provoca uma diminuição na fosforilação dos FI em ratos de 17 dias de idade. Verificamos também que este efeito é mediado pela PP2A, PP1 e PP2B. Nossos dados mostram que altos níveis de Hcy encontrados no sangue de pacientes com HCU alteram o sistema fosforilante endógeno associado ao citoesqueleto e que este efeito pode estar relacionado com a neurodegeneração destes pacientes. (Fapergs).