

pesquisa

**estudos sôbre
regulação metabólica
contrôle de síntese
de proteínas****V — Ação da glicose na regulação da tirosi-
na alfa ceto glutarato transaminase em
fígado de rato.**MAURO C. FARIA,
F. G. MELLO,
P. PREZA e
H. C. FARIA

SUMÁRIO

O presente trabalho demonstra que o efeito "repressor" da glicose sobre TT no fígado não se apresenta se o animal fôr previamente tratado com 5-FU. Porém, o 5-FU não evita o efeito da glicose, se fôr administrado depois deste glicídio.

É sugerida a hipótese de que o efeito da glicose só se faz presente quando já existe "repressor" pré-formado, isto é, sua ação seria a estabilização deste sistema "repressor".

SUMMARY

The glucose effect upon tyrosine transaminase is prevented if animals are previously treated with 5FU. But if the same treatment is used after the administration of glucose; the repressive effect of this metabolite is unaffected.

It is suggested that glucose acts by stabilising the mechanism responsible for the "repression" of the enzyme in question.

ESTUDOS SOBRE REGULAÇÃO METABÓLICA — CONTRÔLE DE SÍNTESE DE PROTEÍNAS

Em trabalho anteriormente publicado por êste Laboratório (1) foi evidenciado a ação "repressora" da glicose sobre a tirosina alfa ceto glutarato transaminase (TT) em fígado de rato, quer quando induzido por cortisona, quer sobre seus níveis basais de jejum.

Em outra comunicação (2) foi demonstrada a ação do 5-Fluorouracil (5-FU), que não impedindo a indução de TT por cortisona, bloqueia sua repressão. Foi então sugerido que esta ação dever-se-ia à um bloqueio de síntese de "repressor" específico. Segundo Kenney (3), êste repressor seria proteína de vida média curta.

Pouco se sabe sobre o mecanismo de ação da glicose ou seus metabólitos como repressora de enzimas catabolizantes de proteínas como é o caso de tirosina transaminase, treonina desidrase, ornitina transaminase, triptofano pirrolase e outras.

O presente trabalho, descrevendo efeito da glicose quando administrada antes e depois de 5-FU pretende sugerir que a glicose ou seus derivados atuam estabilizando o sistema repressor da enzima.

MATERIAL E MÉTODOS

Ratos fêmeas estirpe U de nossa colônia com peso de 140 a 160 g eram adrenalectomizadas bilateralmente 72 hs. antes da experiência e mantidas com alimentação comum e com água contendo 1 g% de cloreto de sódio; 24 hs. antes da experiências era retirada a alimentação. 5-fluorouracil (Roche) foi injetado intraperitonealmente na dose de 5 mg/100 g de animal e glicose foi administrada por intubação gástrica 2 g em 3 ml por animal. Os ratos foram decaptados depois de pancada na cabeça, sendo retirada imediatamente amostra de fígado que depois de pesada era conservada a -20°C até o momento da determinação quantitativa de tirosina transaminase pelo método de Rosen et al (4).

VI — Mecanismo da ação da glicose sobre a atividade da tirosina transaminase.

RESULTADOS

1.º Efeito da glicose depois da administração da 5-FU

A Fig. I mostra experiência típica do efeito de 5-FU sobre TT no fígado, quando administrada 2 hs. antes da glicose, em ratos adrenalectomizados. O efeito da glicose é quase completamente abolido.

A incapacidade da glicose reprimir TT quando administrada depois de 5-FU é obtida tanto em níveis basais de jejum da enzima quanto na enzima induzida por corticóides.

2.º Efeito de glicose antes da administração de 5-FU

Na mesma fig. I encontramos experiência típica onde é demonstrada que a ação repressora da glicose sobre TT, em fígado de rato, depois de iniciada não é desfeita pela administração de 5-FU.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Já está sobejamente demonstrado que no controle da atividade de diversas enzimas em animais superiores não é só aumento ou diminuição de síntese que tem aí influência. A variação da vida média da enzima (dependente dos processos que determinam o seu desaparecimento) também representa um grande papel na manutenção dos níveis enzimáticos.

No presente trabalho, embora fique afastada a hipótese de uma ação direta da glicose bloqueando síntese da enzima, procuramos demonstrar que a administração deste glicídio parece modificar a vida média da transaminase em estudo.

Este efeito pode ser devido a uma estabilização do processo repressivo da enzima, já que em condições nas quais este processo está abolido (pré-administração de 5-FU) tal efeito não se passa. Quando, porém, o processo repressivo é bloqueado após a administração de glicose, tudo se passa como se não houvesse o referido bloqueio, ou melhor, desde que haja repressão iniciada, a glicose a fará ficar ativa apesar de 5-FU estar presente. Kenny sugere (3) que a proteína degradadora específica de TT tem vida média curta. Em presença de concentrações aumentadas de glicose ou metabólitos a ela dependentes poderia verificar-se uma estabilização desta proteína, produzindo os efeitos verificados experimentalmente.

Esta hipótese está sendo comprovada em nosso laboratório através do uso de processo imunológico.

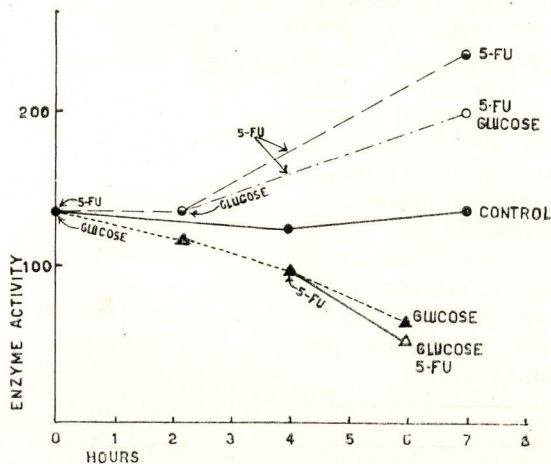


Fig. I — Efeito do 5-FU antes e depois de administração de glicose sobre a atividade da TT em fígado de rato.

Ratos adrenalectomizados receberam glicose antes e depois de 5-FU como esclarece a figura. Outro grupo de ratos não recebeu nenhum tratamento (controle). Cada ponto representa a média de 4 ratos. A atividade da tirosina transaminase está expressa em micromole de p-hidroxifenilpiruvato formado por hora e por grama de fígado fresco.

Fig. I — Effect of 5-FU on the activity of tyrosine transaminase before and after glucose administration.

A group of rats received 5-FU (6mg/100g B.W.) at 0hr and 4hrs. Part of this group received glucose (2g/3ml) by stomach tube at 2hrs.

Other group received glucose at 0hr and 5-FU at 4hrs.

A third group was kept as controls, with no treatment. Each point represents the mean of 4 animals.

Rats were adrenalectomized and used 72hrs later. Food was withdrawn 24hrs prior to the experiment.

Transaminase activity is expressed as micromols of p-hydroxyphenylpyruvic acid formed per hour per gram of wet liver.

BIBLIOGRAFIA

1. FARIA, M.C., MELLO, F.G., PREZA, P., FARIA, H.C.; Rev. Bras. Cancerologia, Voll. 23 (1967).
2. FARIA, M.C., MELLO, F.G., PREZA, P., FARIA, H.C.; Rev. Bras. Cancerologia, Vol. 23 (1967).
3. KENNEY, F.T.; Science, 156, 525 (1967).
4. ROSEN, F., HARDING, H.R., MILHOLLAND, R.J., and Nichol, C.A.; J. Biol. Chem., 238, 3725 (1963).