
	Universidade Estadual de Maringá
	Programa de Pós-graduação em Bioquímica
	Discente: Evelyn Silva Moreira
	Título: Efeitos metabólicos da berberina no fígado de rato em perfusão

RESUMO GERAL

A berberina é um alcalóide presente em plantas pertencentes às famílias Berberidaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae, Rutaceae, Annonaceae e Menispermaceae. Possui inúmeras atividades bioativas, como antioxidante, anti-inflamatória, anti-tumoral, anti-mutagênica, antidiabética, hipolipemiante e é comercializada livremente em cápsulas para uso terapêutico, sem que haja necessidade de recomendação médica. Estudos mostram que o fígado é um órgão central na biodistribuição e biotransformação deste alcalóide, sendo o órgão onde a berberina mais se acumula. Adicionalmente, o fígado é um importante sítio da ação farmacológica desta molécula, uma vez que já foi demonstrado que ela inibe a gliconeogênese hepática. Dados toxicológicos, por outro lado, sugerem que a berberina pode ser nociva ao tecido hepático. Além disso, estudos demonstram que a berberina interfere com a respiração celular, diminuindo a geração de ATP. Considerando-se que substâncias que prejudicam o funcionamento mitocondrial também interferem com o metabolismo energético do fígado, o objetivo deste trabalho foi realizar um estudo sistemático a respeito dos efeitos da berberina sobre o metabolismo hepático. O modelo experimental utilizado foi o fígado de rato em perfusão isolada. Os resultados do presente trabalho mostraram que, em concentração portal acima de 10 μM , a berberina foi capaz de modificar expressivamente várias vias metabólicas no fígado. Inibiu a gliconeogênese hepática a partir de diferentes substratos (lactato, alanina e frutose), assim como a ureagênese, ambos processos dependentes da produção mitocondrial de ATP. O efeito mais pronunciado da berberina demonstrado neste trabalho foi a inibição da gliconeogênese hepática a partir de lactato ($\text{IC}_{50} = 17 \mu\text{M}$). Por outro lado, a berberina estimulou a glicólise e a frutólise, que são fenômenos compensatórios na inibição da síntese de ATP pelas mitocôndrias. Experimentos com mitocôndrias intactas isoladas de fígado de rato mostraram que a berberina causou inibição da respiração do estado III (presença de ADP exógeno), especialmente quando substratos do complexo I (piruvato e α -cetoglutarato), foram utilizados. A inibição da respiração do estado III foi quase 3 vezes maior na presença de piruvato do que na presença de α -cetoglutarato. No entanto, não houve inibição da respiração em mitocôndrias rompidas, na presença de diferentes substratos. Em consequência da inibição da respiração mitocondrial, a berberina diminuiu os níveis de ATP, assim como as razões ATP/ADP e ATP/AMP no fígado, um conjunto de modificações que justifica

	Universidade Estadual de Maringá
	Programa de Pós-graduação em Bioquímica
	Discente: Evelyn Silva Moreira
	Título: Efeitos metabólicos da berberina no fígado de rato em perfusão

claramente a inibição da gliconeogênese, bem como a síntese de ureia a partir da alanina, processos que são estritamente dependentes de ATP. O presente trabalho demonstra que os efeitos agudos da berberina no fígado têm provavelmente uma contribuição maior do que se imagina para sua eficácia como um fármaco anti-hiperglicemiante. Todavia, nossos resultados também alertam para a questão da segurança da berberina, uma vez que, não existe avaliação completa da toxicidade da berberina em humanos. Com base nos nossos resultados, os efeitos adversos da berberina podem incluir falta da glicose circulante devido à inibição da gliconeogênese, acidose metabólica devido ao excesso na produção de lactato, diminuição da desintoxicação da amônia e dano celular devido a manutenção deficiente de sua homeostase.

Palavras-Chave: Alcalóide, metabolismo hepático, mitocôndrias, gliconeogênese, glicólise, ureagênese.