

EFEITOS DA BERBERINA SOBRE A GLICONEOGÊNESE NO FÍGADO DE RATO EM PERFUSÃO ISOLADA

Bruna Lopes Correia (PIBIC/FA/UEM), Evelyn Silva Moreira, Lívia Bracht (Orientador), e-mail: lbracht@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas / Maringá, PR.

Ciências Biológicas/ Bioquímica

Palavras-chave: alcaloide, metabolismo hepático, gliconeogênese

Resumo

A berberina é um alcaloide presente em diversas plantas, como as da família Berberidaceae, sendo comercializada livremente em cápsulas para uso terapêutico. Estudos mostram que o fígado é um órgão central na biodistribuição e biotransformação deste alcaloide, sendo onde a berberina mais se acumula e também é um importante sítio de ação farmacológica desta molécula. Estudos demonstram que a berberina interfere com a respiração celular, diminuindo a geração de ATP mitocondrial. Considerando que substâncias prejudiciais ao funcionamento mitocondrial também interferem com o metabolismo energético, o objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos da berberina sobre gliconeogênese a partir do substrato lactato usando o modelo experimental de fígado de rato em perfusão isolada. Os resultados mostraram que a berberina foi capaz de inibir a gliconeogênese hepática a partir do lactato, sendo que 50% da inibição da produção de glicose (IC50) ocorreu em uma concentração de 16,4 μM de berberina. O consumo de oxigênio também foi expressivamente inibido. Em conjunto, estes resultados demonstram que a inibição da gliconeogênese hepática pela berberina está diretamente relacionada com a interferência desta substância com respiração celular.

Introdução

A berberina é um alcaloide vegetal benzil-tetra-isoquinolínico e tem sido amplamente utilizada por muitos séculos. Pode ser obtido em plantas pertencentes às famílias Berberidaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae, Rutaceae, Annonaceae e Menispermaceae. Esta substância é o principal constituinte ativo do *Rhizoma coptidis* (5,2 a 7,7%), um fitoterápico tradicional utilizado na China (Meng et al., 2018), que é constituído pelo rizoma seco de plantas do gênero *Coptidis*. A berberina é comercializada livremente na forma de sal de cloreto ou sulfato. Vários estudos têm mostrado que a berberina tem atividade anti-inflamatória, antitumoral (Li et

al., 2019), antidiabética (Cicero; Tartagni, 2015) e efeitos hipolipemiantes (Gu et al., 2015).

Além do fígado ser um alvo importante da ação hipoglicemiante da berberina, é o principal órgão responsável pelo seu metabolismo e é também o local onde a berberina se acumula (Tan et al., 2013). Portanto, pode-se esperar interferência com outras vias metabólicas hepáticas. Neste sentido, a técnica de perfusão de fígado isolado de rato pode ser uma ferramenta útil para avaliar os efeitos hepáticos da berberina, permitindo uma melhor compreensão de seu mecanismo de ação. Por este motivo, o objetivo deste estudo foi investigar os efeitos da berberina sobre gliconeogênese utilizando o fígado de rato em perfusão isolada.

Materiais e métodos

A berberina, enzimas e coenzimas usadas nos ensaios enzimáticos foram adquiridos da Sigma-Aldrich Co (St. Louis, EUA). Os animais utilizados foram ratos Wistar machos (200–280g) submetidos a jejum de 18h antes dos experimentos. Para o preparo do fígado para perfusão, os ratos foram anestesiados por injeção intraperitoneal de cetamina (70 mg/Kg) + xilazina (7 mg/Kg) e foi realizada perfusão de fígado de rato não recirculante, sendo o fluido de perfusão constituído pelo tampão Krebs/Henseleit-bicarbonato (pH 7,4). O substrato gliconeogênico L-lactato (2mM) e a berberina (5 a 50 μ M) foram dissolvidos diretamente no líquido de perfusão. O perfusado efluente foi coletado e analisado em relação à concentração dos metabólitos glicose e piruvato. O consumo de oxigênio foi determinado por polarografia.

Resultados e Discussão

Os experimentos que foram feitos com lactato como precursor gliconeogênico são ilustrados pelas Figuras 1 e 2. A berberina inibiu a gliconeogênese hepática de maneira dependente da concentração, como pode ser observado na figura 2. Na concentração de 50 μ M (Figura 1), a inibição da produção de glicose causada pela berberina chegou a 91%, em condições de estado estacionário. A concentração de berberina que causou 50% de inibição da produção de glicose (IC50) foi de 16,4 μ M. O consumo de oxigênio foi expressivamente inibido pela berberina (-145% na concentração de 50 μ M). O IC50 para o consumo de oxigênio foi de 3,1 μ M. A berberina também provocou redução, embora em menor grau, da concentração de piruvato do perfusado efluente. Na concentração de 50 μ M a inibição da produção de piruvato foi de 23%. Esses resultados demonstram que a berberina é capaz de inibir a gliconeogênese a partir de lactato no fígado, que é estritamente dependente de uma transdução de energia eficiente na mitocôndria.

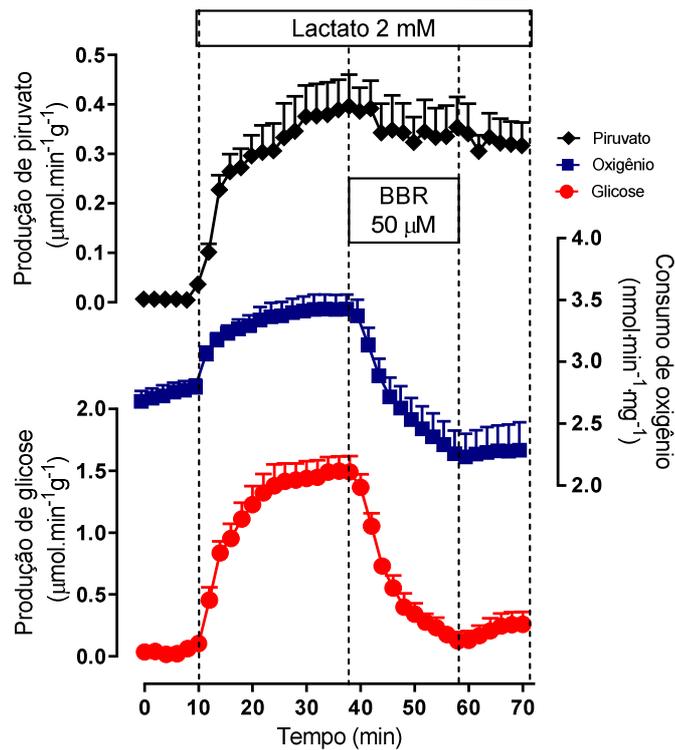


Figura 1 – Decurso temporal dos efeitos da berberina na concentração de 50 μM sobre a produção de glicose, a produção de piruvato e o consumo de oxigênio decorrentes da infusão de L-lactato (2 mM) no fígado de ratos em perfusão isolada.

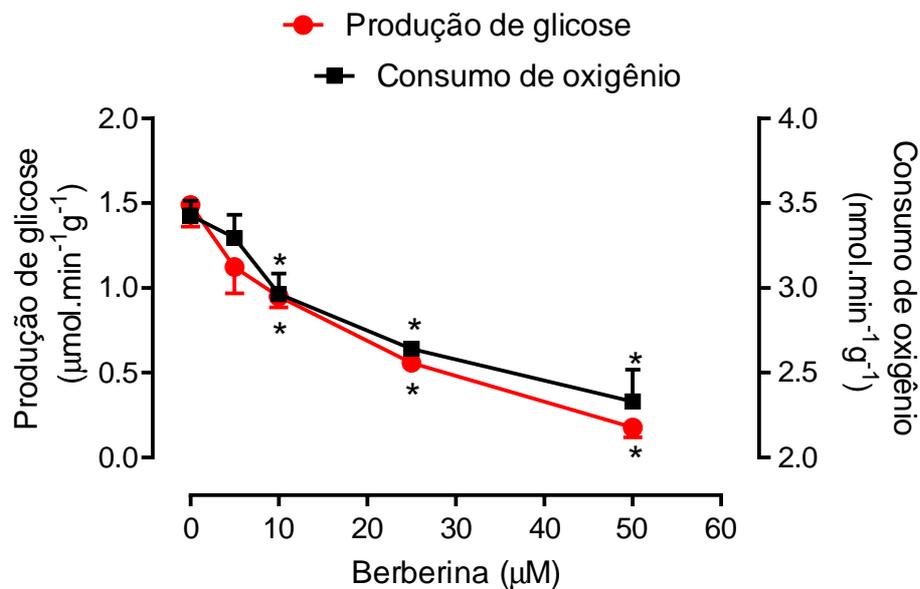


Figura 2 - Efeitos dependentes da concentração de berberina sobre a gliconeogênese hepática a partir de L-lactato e sobre o consumo de oxigênio.

Conclusões

A berberina inibe expressivamente a gliconeogênese e o consumo de oxigênio do fígado em baixas concentrações (<50 μM). A correlação entre estes dois parâmetros fica evidente na figura 2, mostrando que há claramente interferência da berberina com a respiração celular. Estes resultados contribuem com a elucidação dos efeitos farmacológicos da berberina, como sua atividade antidiabética.

Agradecimentos

À Fundação Araucária e a Universidade Estadual de Maringá pelo fomento e incentivo dados à pesquisa científica.

Referências

CICERO, A. F. G.; TARTAGNI, E. Antidiabetic properties of berberine: from cellular pharmacology to clinical effects. **Hospital Practice**, v. 40, n. 2, p. 56-63, 2012.

GU, S.; CAO, B.; SUN, R.; TANG, Y.; PALETTA, J. L.; WU, X. L.; LIU, L.; ZHA, W.; ZHAO, C.; LI, Y.; RADLON, J. M.; HYLEMON, P. B.; ZHOU, H.; AA, J.; WANG, G. A metabolomic and pharmacokinetic study on the mechanism underlying the lipid-lowering effect of orally administered berberine, **Molecular Biosystems**, v. 11, n. 2, p. 463-474, 2015.

LI, C.L.; TAN, L.H.; WANG, Y.F.; LUO, C.D.; CHEN, H.B.; LU, Q.; LI, Y.C.; YANG, X.B.; CHEN, J.N.; LIU, Y.H.; XIE, J.H.; SU, Z.R. Comparison of anti-inflammatory effects of berberine, and its natural oxidative and reduced derivatives from Rhizoma Coptidis in vitro and in vivo, **Phytomedicine**. v. 52, p. 272-283, 2019.

MENG, F. C.; WU, Z. F.; YIN, Z. Q.; LIN, L. G.; WANG, R.; ZHANG, Q. W. Coptidis rhizoma and its main bioactive components: recent advances in chemical investigation, quality evaluation and pharmacological activity. **Chinese Medicine**, v. 13, p. 13, 2018.

TAN, X.; MA, J.; FENG, R.; MA, C.; CHENG, W.; SUN, Y.; FU, J.; HUANG, M.; HE, C.; SHOU, J.; HE, W.; WANG, Y.; JIANG, J. Tissue distribution of berberine and its metabolites after oral administration in rats, **PLOS One**, v. 8, p. e77969, 2013.