

Aspectos moleculares da regeneração de fígado de rato.

I — Atividade da aspartato transcarbamilase em função do tempo de regeneração em fígado de ratos submetidos a hepatectomia parcial \*

FERNANDO G. MELLO  
MARIO P. C. SALEK  
CYRO C. SAMEL  
PAULO C. A. PREZA  
MAURO C. FARIA

\* Do Laboratório de Bioquímica do Serviço de Pesquisa e Experimentação do Instituto Nacional de Câncer e do Laboratório de Bioquímica da Faculdade de Ciências Médicas da U.E.G. Rio de Janeiro, GB.



---

**SUMÁRIO**

---

A Aspartato Transcarbamilase foi estudada em fígado de rato em regeneração. Sua atividade sofre um aumento em função do tempo de regeneração, com aumento de até 47% sobre sua atividade basal na décima segunda hora após a hepatectomia.

---

**SUMMARY**

---

ATCase showed increase in its activity in rat liver regeneration following partial hepatectomy.

The activity of the enzyme had a 47% increase from the basal level in the twelveth hour after partial hepatectomy.



---

**ASPECTOS MOLECULARES DA REGENERAÇÃO DE FÍGADO DE RATO.  
I — ATIVIDADE DA ASPARTATO TRANSCARBAMILASE  
EM FUNÇÃO DO TEMPO DE REGENERAÇÃO  
EM FÍGADO DE RATOS SUBMETIDOS A HEPATECTOMIA PARCIAL**

---

**A aspartato Transcarbamilase é a enzima que cataliza a reação entre o carbamil fosfato e o ácido aspártico, com formação do ácido uréico succínico; esta reação é a primeira de uma série que leva à formação das bases pirimídicas.**

É sugerido ser este passo importante no controle da síntese dos nucleotídeos em bactéria. Em animais superiores tem sido verificado um comportamento diferente da ATCase quanto à sua regulação, visto que em *E. coli* a Aspartato Transcarbamilase sofre a ação dos produtos finais da reação: ATP e CTP ativando ou diminuindo respectivamente sua atividade (5). Por outro lado, estes mesmos nucleotídeos não parecem exercer ação semelhante sobre a enzima de animais superiores, a não ser em altas concentrações (1).

Estudos têm sido feitos, com a finalidade de verificar o comportamento molecular de uma série de enzimas, segundo a variação da atividade metabólica de células. Assim, estudos sobre variação da Timidina Quinase, Citidina Desaminase e outras (3, 4, 6, 7), mostram que a atividade destas enzimas varia de acordo com a atividade de regeneração de fígado de rato e, também, em tumores.

Foi sugerido que a ATCase teria importância na regulação da síntese de DNA, RNA

e, conseqüentemente, de proteína, em bactéria, não se podendo deixar de lado a hipótese de que, em animais superiores, esta mesma enzima tenha papel relevante no controle da síntese de ácidos nucléicos, através o controle da síntese das bases pirimídicas. Assim, uma alteração no comportamento dessa enzima, com aumento ou diminuição de sua atividade, influenciaria o "pool" de nucleotídeos da célula. Sendo esta variação no sentido de acelerar o processo de síntese de nucleotídeos, poder-se-ia admitir que este aumento levaria o sistema responsável pela síntese de ácidos nucléicos a acelerar seu processo, com conseqüente aumento de síntese de DNA, que, em células em repouso, é praticamente desprezível e, também, de síntese de RNA. Este processo poderia ocorrer, como um meio pelo qual a célula restauraria seu equilíbrio normal.

O nosso trabalho tem a finalidade de estudar a variação da atividade da Aspartato Transcarbamilase em função da regeneração de fígado de rato, uma vez que ao



sofrer a retirada de 60% de tecido hepático o restante do fígado do animal entra em franco processo de regeneração, com aumento da síntese de DNA, RNA e proteína.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram usados ratos endogâmicos da linhagem "R" de nosso laboratório, pesando entre 150 a 200 g.

Os ratos foram operados com retirada de cerca de 2/3 (os dois maiores lobos) do fígado e colocados com alimentação e água "ad libitum" para perfazerem os períodos de regeneração.

A ATCase foi dosada pelo método colorimétrico descrito por Cygan et. al. (2).

TABELA I

Tempo de Regeneração	Aumento da atividade enzimática sobre o nível basal	Atividade específica (DO/mg proteína)
0 h	—	36 ± 3,5
6 h	30%	47 ± 8,4
12 h	47%	53 ± 14

Ratos foram operados com retirada de 2/3 do tecido hepático e colocados para perfazerem os períodos de regeneração, com alimentação e água "ad libitum"; cada ponto representa a média de, pelo menos, 4 animais.

### RESULTADOS

A tabela mostra a variação da atividade enzimática em função de tempo de regeneração do fígado. Observa-se que, 6 horas após a hepatectomia, a ATCase mostrou um aumento de sua atividade de 30% em relação ao nível basal da enzima. Na 12.<sup>a</sup> hora, o aumento percentual de sua atividade foi de 47%.

### DISCUSSÃO

A Aspartato Transcarbamilase sofre um aumento de sua atividade quando da regeneração de fígado de rato; este fato vem mostrar, que com o aumento da atividade anabólica do fígado em regeneração, a ATCase responde ao estímulo rapidamente, a fim de fornecer material (bases pirimídicas) para o processo de síntese de ácidos nucleicos. O controle desta enzima em animais superiores não é, ainda, muito definido; a possibilidade de um controle tipo alostérico é sugerida por Cygan (2). Por outro lado, não há evidência de que o controle desta enzima em seres superiores seja o mesmo que em bactéria (5). Assim, é provável que outros mecanismos possam existir, como por exemplo, controle ao nível de síntese de proteína.

Estamos, no momento, estudando a regulação da Aspartato Transcarbamilase em regeneração de fígado de rato, já que esta enzima parece responder satisfatoriamente a este estímulo.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 — CURCI, M. R. & DONACCHIE, W. P.: Attempt to find pyridine inhibitors of mammalian aspartate transcarbamilase. *Biochim. Biophys. Acta*, 85:338, 1964.
- 2 — CYGAN, Z. & ZAK, T.: The latent activities of Aspartate Transcarbamilase in beef liver homogenates. *Biochim. Biophys. Acta*, 134:289, 1967.
- 3 — FAUSTO, N. et al: Molecular mechanism of liver regeneration. VI Thymidyl Kinase and deoxyribonucleic acid polymerase activities in normal and regenerating liver. *Biol. Chem.*, 240:1247, 1965.
- 4 — FIALA, S., FIALA, A. E. & GLINSMANN: Proliferation of tumor cells in rat liver and its relationship to the transformation of Deoxycytidylic Acid. *Federation Proc.*, 9:398, 1960.
- 5 — GERHARD, J. C. & PARDEE, A. B.: The Enzymology of Control by feedback inhibition. *J. Biol. Chem.*, 237:891, 1962.
- 6 — MALEY, F. & MALEY, G. F.: Nucleotide interconversions in Embryonic and Neoplastic Tissues. I — The conversion of Deoxycytidylic Acid Thymidyl Kinase. *J. Biol. Chem.*, 234:2975, 1959.
- 7 — MALEY, F. & MALEY, G. F.: Nucleotide interconversions. IV — Activities of Deoxycytidylate Deaminase and Thymidylate Synthetase in Normal Rat liver and Hepatomas. *Cancer Res.*: 21:1341, 1961