

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL
CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ISADORA DE LIMA E SILVA

Perfil de proteínas expressas no cerebelo de camundongo Balb/c tratados com uma dieta rica
em carboidratos e tratados com glibenclamida

Ituiutaba

2026

ISADORA DE LIMA E SILVA

Perfil de proteínas expressas no cerebelo de camundongo Balb/c tratados com uma dieta rica em carboidratos e tratados com glibenclamida

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte das exigências do curso de graduação em Ciências Biológicas – Modalidade Bacharel, do Instituto de Ciências e Natureza do Pontal da Universidade Federal de Uberlândia

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Karen Calábria

Ituiutaba

2026

ISADORA DE LIMA E SILVA

Perfil de proteínas expressas no cerebelo de camundongo Balb/c tratados com uma dieta rica em carboidratos e tratados com glibenclamida

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte das exigências do curso de graduação em Ciências Biológicas – Modalidade Bacharel, do Instituto de Ciências e Natureza do Pontal da Universidade Federal de Uberlândia

Ituiutaba, 17 de julho de 2026

Banca Examinadora:

Profª. Dra. Luciana Karen Calábria (UFU)

Nathalia Cristina Gouvêa de Souza (UFU)

Paula Viana Sene dos Santos (Fundação Pio XII)

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, pelo carinho e apoio ao longo de todos esses anos, mesmo à distância. Aos meus pais, André e Fátima, por todo o suporte e incentivo neste momento tão importante da minha vida. Obrigada por sempre acreditarem no meu potencial, por me incentivarem a ir cada vez mais longe e por cuidarem do meu Banzé com tanto amor.

À minha irmã, Mariana, que, mesmo em lados opostos do mundo, sempre esteve ao meu lado em todos os momentos, me oferecendo amor e incentivo. Espero trazer orgulho a vocês e, no futuro, poder proporcionar ainda mais oportunidades, retribuindo tudo o que fizeram por mim.

Aqueles que partiram durante esses anos de faculdade, levo comigo a saudade e as lembranças, de alguma forma, vocês me tornaram mais forte. Em memória de vocês, sigo buscando um futuro melhor. Espero um dia poder reencontrá-los e contar tudo o que conquistei.

Aos meus amigos, Beatris, Livia, Luane, Luiz e Flávia, que estiveram presentes diariamente na minha trajetória universitária, tornando tudo mais leve e suportável. Nossos momentos estarão para sempre guardados em minha memória. E a todos aqueles que cruzaram meu caminho nesses últimos anos e que levo com carinho no coração.

Ao Programa de Educação Tutorial Biologia Pontal, pelas inúmeras oportunidades e pelos ensinamentos que contribuíram para minha formação acadêmica e pessoal. À tutora, Prof.^a Dra. Gabriela Lícia, pela dedicação, atenção e cuidado. Nossas conversas e trocas foram muito além das reuniões semanais, e sou extremamente grata por ter tido a oportunidade de aprender com você.

À minha orientadora, Prof.^a Dra. Luciana Calábria, pela paciência, apoio e presença em todas as etapas deste trabalho. Sua paixão pelo ensino e pela Biologia deu ainda mais sentido à minha formação em Ciências Biológicas. Se hoje concluo este curso com algum propósito, muito disso se deve a você. Te admiro profundamente, como profissional e como pessoa.

Agradeço também ao Prof. Dr. Stêfany Bruno de Assis Cau por ter doado os cerebelos dos camundongos, sem os quais este trabalho não seria possível.

Por fim, agradeço a todos os professores que fizeram parte da minha formação e deixaram marcas importantes na minha caminhada. À Universidade Federal de Uberlândia, pela

oportunidade de cursar Ciências Biológicas, pelo apoio por meio da bolsa PET e por proporcionar uma formação rica e transformadora. Foi um sonho estar aqui e viver essa experiência de forma tão completa.

RESUMO

O consumo de dietas ricas em carboidratos refinados é um fator determinante para o aumento do risco de obesidade, podendo levar ao aumento nos níveis de insulina, influenciando a deposição de gordura corporal. Para tratar condições metabólicas associadas à obesidade, como o diabetes mellitus tipo 2, medicamentos como a glibenclamida são frequentemente utilizados. Embora o cerebelo seja mais conhecido por suas funções motoras, estudos recentes sugerem sua possível participação na regulação metabólica e na resposta a dietas e intervenções farmacológicas. O presente estudo teve como objetivo avaliar a expressão diferencial de proteínas no cerebelo de camundongos Balb/c submetidos a uma dieta rica em carboidratos refinados, bem como o efeito do tratamento de glibenclamida nesses animais por oito semanas. Para isso, foi feita a homogeneização do tecido cerebelar em tampão, e o sobrenadante foi submetido à dosagem de proteína total. Alíquotas de 20 µg de proteína do sobrenadante foram analisadas em SDS-PAGE 12,5%, sendo o gel corado em solução contendo Coomassie Blue R. A medida de fator de retenção ou mobilidade relativa das bandas foi feita usando como base o padrão de massa molecular relativa. A imagem do gel foi processada no software Scion Image para análise da intensidade da densidade óptica. Os resultados foram dados como média e desvio padrão e submetidos à análise estatística inferencial utilizando o teste *t*, considerando significativo $p < 0,05$, e as proteínas foram preditas com base em revisão da literatura. O perfil eletroforético das amostras revelou a expressão de oito proteínas no cerebelo dos animais tratados ou não com a dieta e/ou glibenclamida. Destas, cinco bandas apresentaram significância estatística, sendo elas P1 (55,8 kDa), P3 (45,4 kDa), P6 (35,4 kDa), P7 (28,8 kDa) e P8 (26,5 kDa). Para P1 e P3, a glibenclamida reduziu a expressão, enquanto a dieta aumentou. A expressão de P6 diminuiu com ambos os tratamentos feitos de forma isolada, enquanto P7 diminuiu apenas com a glibenclamida e P8 aumentou apenas com a dieta. A predição indicou que as proteínas identificadas desempenham diferentes funções, sendo que a maioria delas (28,2%) atua em eventos relacionados ao DNA e RNA, e outros eventos (23,1%). Conclui-se que tanto a dieta rica em carboidratos quanto o tratamento com a glibenclamida promovem alterações no proteoma cerebelar quando analisados de forma isolada, enquanto sua associação não resultou em alterações significativas na expressão. Dessa forma, as proteínas identificadas tornam-se potenciais alvos para investigações proteômicas complementares e análises futuras *in silico*, considerando a capacidade da dieta e da glibenclamida de modular sua expressão.

Palavras-chave: Dieta isocalórica. Perfil eletroforético. Sistema nervoso.

ABSTRACT

Consuming diets rich in refined carbohydrates is a determining factor in increasing the risk of obesity, which can lead to increased insulin levels, influencing the deposition of body fat. To treat metabolic conditions associated with obesity, such as type 2 diabetes mellitus, drugs like glibenclamide are often used. Although the cerebellum is best known for its motor functions, recent studies suggest its possible involvement in metabolic regulation and response to diets and pharmacological interventions. The present study aimed to evaluate the differential expression of proteins in the cerebellum of Balb/c mice fed a diet rich in refined carbohydrates, as well as the effect of glibenclamide treatment in these animals for eight weeks. For this purpose, cerebellar tissue was homogenized in buffer, and the supernatant was subjected to total protein assay. Aliquots of 20 µg of protein from the supernatant were analyzed by 12.5% SDS-PAGE, and the gel was stained with Coomassie Blue R solution. The retention factor or relative mobility of the bands was measured based on the relative molecular mass standard. The gel image was processed using Scion Image software to analyze the optical density intensity. The results were given as mean and standard deviation and submitted to inferential statistical analysis using the t-test, considering $p < 0.05$ significant, and the proteins were predicted based on a review of the literature. The electrophoretic profile of the samples revealed the expression of eight proteins in the cerebellum of animals treated or not treated with the diet and/or glibenclamide. Of these, five bands were statistically significant, namely P1 (55.8 kDa), P3 (45.4 kDa), P6 (35.4 kDa), P7 (28.8 kDa), and P8 (26.5 kDa). For P1 and P3, glibenclamide reduced expression, while the diet increased it. The expression of P6 decreased with both treatments performed in isolation, while P7 decreased only with glibenclamide and P8 increased only with the diet. The prediction indicated that the identified proteins perform different functions, with most of them (28.2%) acting in events related to DNA and RNA, and other events (23.1%). It is concluded that both a carbohydrate-rich diet and treatment with glibenclamide promote changes in the cerebellar proteome when analyzed alone, while their combination did not result in significant changes in expression. Thus, the identified proteins become potential targets for complementary proteomic investigations and future in silico analyses, considering the ability of diet and glibenclamide to modulate their expression.

Keywords: Isocaloric diet. Electrophoretic profile. Nervous system.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATP	Adenosina trifosfato
CD	Grupo controle tratado apenas com glibenclamida
CV	Grupo controle tratado apenas com água
DD	Grupo dieta tratado com dieta rica em carboidratos refinados associada à glibenclamida
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOI	Índice de densidade óptica
DTT	Ditiotreitol
DV	Grupo dieta tratado apenas com dieta rica em carboidratos refinados
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EGTA-K	Etilenoglicol-bis(β -aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetra-acético (forma potássica)
KATP	Canal de potássio sensível ao ATP
MW	Padrão de massa molecular relativa
NLRP3	<i>NOD-like receptor family pyrin-domain-containing-3</i>
OGD	Privação de oxigênio e glicose
OMS	Organização Mundial da Saúde
PMSF	Fenilmetilsulfonil fluoreto
PSA	Persulfato de amônio
RF	Fator de retenção ou mobilidade relativa
RNA	Ácido ribonucleico
SDS	Dodecil sulfato de sódio
TEMED	Tetrametiletilenodiamina

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
OBJETIVO	12
METODOLOGIA	13
RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	25

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a obesidade como uma doença crônica que resulta do acúmulo excessivo de gordura corporal, influenciado por fatores como genética e hábitos alimentares. Essa condição eleva o risco de complicações de saúde, como diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial sistêmica e neoplasias. Atualmente, a obesidade afeta mais de 1 bilhão de pessoas pelo mundo e, segundo a OMS, cerca de 167 milhões de pessoas, incluindo crianças, adolescentes e adultos, irão se tornar menos saudáveis por apresentarem sobrepeso ou obesidade (BRASIL, 2024). No Brasil, houve um aumento significativo na obesidade entre os adultos nos últimos anos, passando de 11,8% em 2006 para 25,7% em 2024 (BRASIL, 2025).

Nesse contexto, o consumo de dietas ricas em carboidratos se torna um fator determinante para o aumento do risco de obesidade. Estudos têm demonstrado que essas dietas podem aumentar a chance de desenvolver obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2, entre outras doenças (Polacow; Lancha Junior, 2007). Além disso, dietas ricas em carboidratos podem levar a um aumento nos níveis de insulina, o que pode influenciar a deposição de gordura corporal (Ludwig; Friedman, 2014).

Para tratar condições metabólicas associadas à obesidade, como o diabetes *mellitus* tipo 2, medicamentos como a glibenclamida são frequentemente utilizados. A glibenclamida é um fármaco da classe das sulfonilureias cujo principal mecanismo de ação é o bloqueio dos canais de potássio sensíveis ao ATP que estão localizados nas células beta pancreáticas. Esse bloqueio despolariza a membrana plasmática da célula, abrindo os canais de cálcio que gerará uma contração do citoesqueleto e a liberação da insulina para as correntes sanguínea (Sola et al., 2015). Dessa forma, a glibenclamida estimula a secreção de insulina, ajudando no controle dos níveis de glicose no sangue (Franco et al., 2017).

Além do pâncreas, a glibenclamida atua também sobre canais de potássio presentes em neurônios, onde pode exibir efeitos neuroprotetores, como a prevenção de edema cerebral (Tsarenko; Dzyadz'ko; Rybalko, 2017), no envelhecimento natural e na redução do risco de deficiências cognitivas (Zubov et al., 2022). A droga também tem se mostrado útil na reversão de alterações cardíacas induzidas por dietas ricas em carboidratos (Castor, 2019).

Esses efeitos são especialmente relevantes no cerebelo, devido a sua alta densidade de receptores de sulfonilureia e subunidades de canais de potássio sensíveis ao ATP (Fendler et al., 2013). Nessa região, a glibenclamida tem sido associada à modulação de proteínas

fundamentais no metabolismo da glicose e na sinalização celular, como a fosfoglicerato quinase e a subunidade- α da proteína Gs, sugerindo um papel importante na manutenção da homeostase energética e na proteção de células altamente especializadas, como os neurônios de Purkinje (Faria, 2023).

Embora o cerebelo seja conhecido como o "pequeno cérebro", sendo responsável pelo controle motor e equilíbrio, ele abriga mais da metade dos neurônios do sistema nervoso central e participa ativamente de funções cognitivas e metabólicas (Kandel et al., 2014). Estudos demonstram que o cerebelo é altamente sensível a variações nutricionais, especialmente durante os períodos de desenvolvimento. Pesquisas com dietas isocalóricas baixas em proteína (8%) durante a gestação revelaram reduções severas no peso desta estrutura e alterações na concentração de DNA, proteínas e lipídios essenciais (Bennis-Taleb et al., 1999). Além de também ter sido descrito como uma região particularmente vulnerável ao estresse oxidativo induzido por dietas obesogênicas ricas em gorduras saturadas, as quais podem promover a carbonilação seletiva de proteínas ligadas à homeostase do ATP e ao metabolismo do glutamato (Moreno et al., 2024).

A dieta cetogênica, por sua vez, parece exercer uma influência singular, resultando em um relativo hipermetabolismo de glicose nos lobos cerebelares, o que contrasta com a redução global da captação de glicose observada em outras regiões encefálicas sob essa condição (Horowitz et al., 2023). Apesar de sua vulnerabilidade oxidativa, o cerebelo apresenta resiliência em certas vias neuroquímicas, por exemplo, o sistema colinérgico cerebelar não demonstra alterações na atividade da acetilcolinesterase mesmo sob dietas ricas em gordura que impactam significativamente o córtex e o hipocampo (Kaizer et al., 2004).

Apesar de Kim et al. (2020) revelarem que o cerebelo responde às mudanças proteicas decorrentes de estímulos motores, o impacto de estímulos metabólicos e intervenções farmacológicas no proteoma cerebelar permanece uma área em desenvolvimento. Estudos prévios já exploraram os efeitos de dietas ricas em carboidratos no metabolismo animal (Castor et al., 2024; Castor, 2019), bem como no cérebro (Santos et al., 2024; Faria, 2023; Santos, 2023), identificando proteínas diferencialmente expressas sob o tratamento ou não da glibenclamida.

Entretanto, a literatura ainda é escassa no que tange especificamente o cerebelo e seu remodelamento proteico frente a esses desafios nutricionais. Diante disso, propõe-se a realização de ensaios bioquímicos com o homogeneizado de cerebelo de camundongos Balb/c

tratados por oito semanas com dieta rica em carboidratos, para elucidar a expressão diferencial de proteínas e o potencial efeito da glibenclamida nesse contexto.

OBJETIVO

Realizar ensaios bioquímicos com o homogeneizado de cerebelo de camundongos Balb/c tratados por oito semanas com dieta rica em carboidratos para avaliar a expressão diferencial de proteínas, bem como o efeito do tratamento de glibenclamida nestes indivíduos.

METODOLOGIA

Animais e delineamento experimental

Os ensaios com camundongos machos da linhagem Balb/c com seis semanas de idade foram realizados no Centro de Bioterismo do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 2017. Os animais foram mantidos no Biotério do Departamento de Farmacologia com temperatura ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) e luminosidade (ciclo claro/escuro de 12 horas) controladas, com livre acesso à água e ração. Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFMG sob o número de protocolo 389/2016.

O estudo inicial foi conduzido para avaliar se a dieta isocalórica leva à disfunção cardíaca e à ativação do inflamassoma NLRP3 (*NOD-like receptor family pyrin-domain-containing-3*) realizado por Castor (2019). Essa dieta é composta de 45% de ração padrão para roedores moída, 45% de leite condensado Nestlé e 10% de açúcar refinado União (Oliveira et al., 2013). Essa dieta é isocalórica em relação à padrão com adição de 30% de sacarose, que não está presente na dieta padrão. A fim de avaliar o envolvimento direto do inflamassoma NLRP3 nas alterações cardíacas induzidas pela dieta hipercalórica, os animais foram tratados com glibenclamida, inibindo a ativação de inflamassoma NLRP3 (Lamkanfi et al., 2009) nas doses de 5 e 20 mg/kg.

Os animais consumiram a dieta rica em carboidratos refinados por quatro semanas e foram divididos aleatoriamente em grupo controle (tratado com o veículo - salina 0,9% e carboximetilcelulose 0,5%) e grupo tratado (tratado com 20 mg/kg de glibenclamida) (Cai et al., 2014), diariamente por gavagem, e foram alimentados com a dieta isocalórica por mais quatro semanas). A glibenclamida foi administrada em suspensão veículo constituído de salina 0,9% e carboximetilcelulose 0,5%. O sistema nervoso central, incluindo cérebro e cerebelo, foi dissecado após os animais serem eutanasiados por decapitação sob anestesia geral com cetamina (80 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg), e congelado em freezer a -30°C até o momento do processamento.

Homogeneização dos tecidos

Os cerebelos dos camundongos de cada grupo foram homogeneizados individualmente, em gelo, utilizando mini pistilo, em tampão contendo 25 mM Tris-HCl, pH 7,5, 10 mM EDTA, 2 mM DTT e 0,5 mM PMSF, com volume final de 500 μL por cerebelo por 2 minuto, seguida

por centrifugação a 4500 rpm por 10 minutos, não refrigerada. O sobrenadante foi retirado e o precipitado descartado. Uma alíquota de sobrenadante foi retirada para a dosagem de proteína total. O sobrenadante restante foi diluído em água e acrescentado de 20 µL de tampão da amostra (TA) [10X] (SDS 75%, sacarose 20%, tampão de equilíbrio 31 mM, β-mercaptoetanol 19%, 11 mM EGTA-K e bromofenol blue 0,25%), sendo posteriormente aquecida à 100 °C por 2 minutos.

Dosagem de proteínas

Para a quantificação da concentração de proteína total foi elaborada uma curva padrão utilizando o método de Bradford (1976), com concentrações crescentes de albumina (0,1 mg/mL) equivalente a 0, 5, 10, 15 e 20 µg. Cada ponto da curva padrão foi preparado adicionando-se uma alíquota de albumina, completando o volume com água até um total de 200 µL. Em seguida, foi adicionado o volume de 3 mL da solução de Bradford, seguida de homogeneização da mistura. As amostras foram analisadas em duplicata a partir de uma alíquota de 10 µL. As leituras de absorbância foram realizadas em espectrofotômetro a 595 nm e os valores obtidos foram organizados em uma planilha do Microsoft Excel. A concentração final de proteína total em µg/µl foi determinada a partir de cálculo de regressão linear baseado nos valores obtidos a partir da curva-padrão, que apresentou um coeficiente de determinação (R^2) de 0,9996.

Eletroforese em gel de poliacrilamida na presença de SDS (SDS-PAGE 12,5%)

A eletroforese foi realizada utilizando o sistema de tampão descontínuo. O gel com gradiente de acrilamida de 12,5% foi utilizado no gel de separação e 3% no gel de empilhamento. O gel de separação foi preparado com tampão de separação 1,5 M Tris, pH 8,8, SDS 10%, acrilamida/bisacrilamida (30:0,8), TEMED e PSA 10%. O gel de empilhamento foi preparado com tampão de empilhamento 0,5M Tris, pH 6,8, SDS 10%, acrilamida/bisacrilamida 3% (30:1,6), TEMED e PSA 10% (Laemmli; Teaff; D'Ambrosia, 1974). A eletroforese foi realizada com tampão eletrodo (250 mM Tris, 1,92 M glicina, SDS 1%) e corrente constante de 25 mA. Amostras de 20 µg foram aplicadas em cada *gel lane* e, após a corrida, o gel foi corado em solução corante (Coomassie Brilliant Blue R 0,125%, metanol 50% e ácido acético 10%) *overnight* e descorado em solução descorante (etanol 25%, metanol 10% e ácido acético 9%). Os géis foram armazenados em ácido acético 4%. A medida

de Rf (fator de retenção ou mobilidade relativa) das bandas de cada *gel lane* foi feita usando padrão de massa molecular relativa (MW).

Aquisição e análise da imagem

Os géis foram acondicionados em películas de transparência (3 mm), as imagens foram digitalizadas e processadas no formato “BMP” (Bitmap), sendo a intensidade das bandas analisada e comparada por meio do *software* Scion Image, versão Alpha 4.0.3.2, com os resultados expressos em índice de densidade óptica (DOI).

Análise estatística

A análise estatística do DOI foi realizada com o teste *t* Student avaliando as duas amostras relacionadas utilizando o *software* BioEstat 5.0 e um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Além disso, análise estatística descritiva foi realizada utilizando média e desvio padrão.

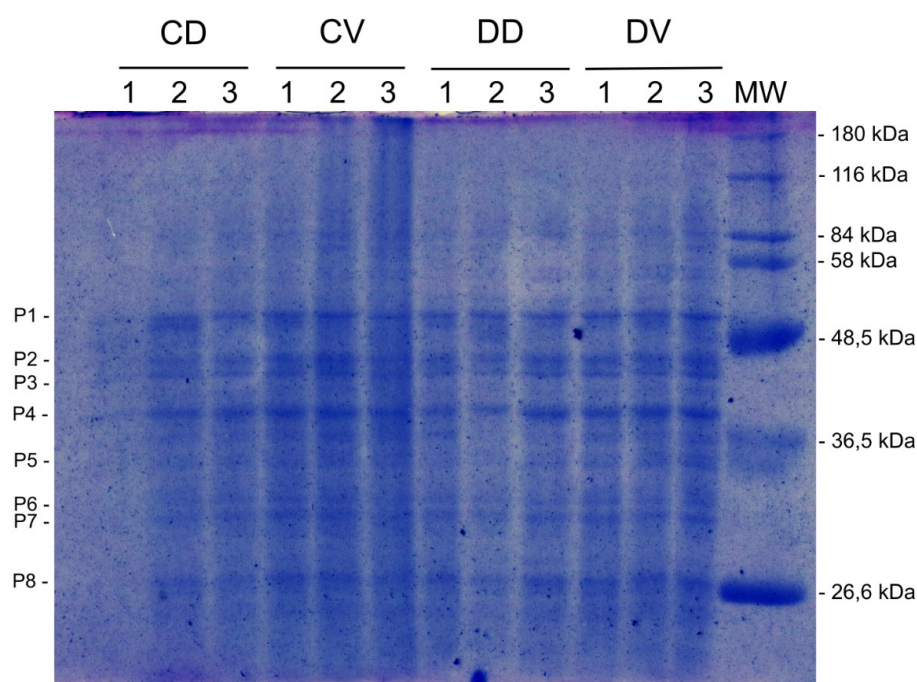
Investigação in silico

A partir de revisão na literatura, usando como referência Kim et al. (2020), as bandas destacadas tiveram suas proteínas preditas, sendo duas ou mais proteínas por banda. Para identificação da função, realizou-se acesso ao banco de dados UniProtKB (<https://www.uniprot.org>), restringindo a busca para o organismo *Mus musculus* e depósitos revisados, bem como no DrugBank (<https://go.drugbank.com/>) e Reactome (<https://reactome.org/>) para confirmação do nome da proteína e sua função.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na análise do perfil eletroforético foram identificadas oito bandas claramente expressas de modo diferencial nas amostras do sobrenadante cerebelar dos camundongos dos grupos controle tratados apenas com água (CV) ou tratados exclusivamente com glibenclamida (CD), e dos grupos tratados apenas com a dieta rica em carboidratos refinados (DV) ou concomitante com a glibenclamida (DD) (Figura 1).

Figura 1. Perfil eletroforético das amostras de cerebello de três camundongos dos grupos tratados apenas com glibenclamida (CD), apenas com água (CV), com dieta rica em carboidratos refinados e glibenclamida (DD), e apenas com dieta rica em carboidratos refinados (DV). P1 a P8- Bandas diferencialmente expressas. MW- Padrão de massa molecular em kDa



Fonte: Autoria própria (2025).

A massa molecular das bandas foi estimada em 55,8; 51,4; 45,4; 41,8; 36,9; 35,4; 28,8 e 26,5 kDa, sendo identificadas de P1 a P8, consecutivamente (Figura 1). Em géis do tipo SDS-PAGE, como o utilizado neste trabalho, a separação das proteínas ocorre em função do tamanho molecular, ou seja, quanto menor a proteína, mais rapidamente ela migra pela malha do gel, e vice-versa. Isso ocorre porque o SDS confere às proteínas uma carga negativa uniforme, mascarando sua carga própria e fazendo com que a migração dependa exclusivamente da massa molecular (Kielkopf; Bauer; Urbatsch, 2021). Para que essa separação ocorra de maneira adequada, o tampão eletrodo foi utilizado para manter o pH estável tanto no interior do gel

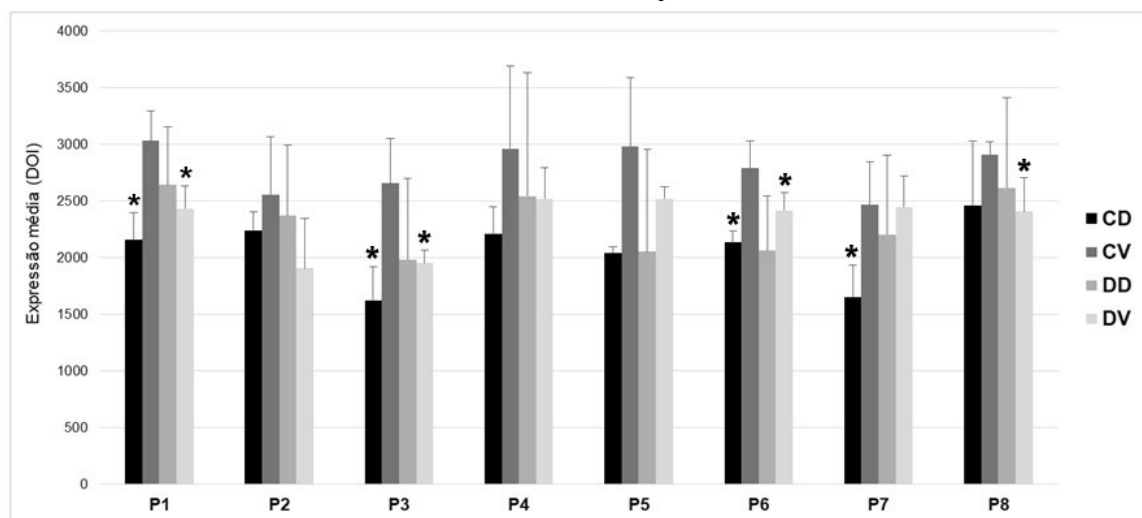
quanto no tampão de eletroforese, garantindo condições ideais para a corrida eletroforética (Sonagra; Zubair; Dholariya, 2025).

A manutenção desse pH é fundamental, uma vez que qualquer alteração no meio pode comprometer a velocidade e até mesmo a direção da migração das proteínas. Em condições muito ácidas, como pH inferior a 3, por exemplo, as proteínas podem adquirir carga líquida positiva, migrando na direção oposta à esperada. De forma semelhante, a mobilidade de uma proteína pode cessar completamente quando ela atinge o pH no qual sua carga líquida se torna igual a zero, o que é chamado de ponto isoeletrico (Sonagra; Zubair; Dholariya, 2025).

Para quantificar a expressão diferencial dessas proteínas foi utilizado o índice de densidade óptica (DOI), calculado a partir da média de cada grupo. Além disso, o teste-*t* foi aplicado para comparar a expressão dessas proteínas do grupo CV e os grupos CD e DV, bem como os grupos CD e DD. Dessa forma, observou-se que a expressão das proteínas P1, P3, P6, P7 e P8 apresentaram significância com $p < 0,05$ (Figura 2).

Para as proteínas P1 e P3, observou-se que a expressão foi diminuída com o tratamento com glibenclamida, enquanto a dieta aumentou a expressão. Para proteína P6, os tratamentos com a glibenclamida (CD) e com a dieta (DV) diminuíram a sua expressão. Por outro lado, a expressão da proteína P7 diminuiu com o tratamento com a glibenclamida, enquanto a expressão da proteína P8 aumentou com a dieta (Figura 2).

Figura 2. Índice de densitometria óptica (DOI) média e o desvio padrão (eixo y) para cada proteína diferencial (eixo x) presente nas amostras de cerebelo de camundongos dos grupos tratados apenas com glibenclamida (CD), apenas com água (CV), com dieta rica em carboidratos refinados e glibenclamida (DD), e apenas com dieta rica em carboidratos refinados (DV). P1 a P8- Bandas diferencialmente expressas



Fonte: Autoria própria (2025).

As bandas ressaltadas tiveram suas proteínas correspondentes preditas utilizando como referência base o estudo de Kim et al. (2020), conforme mostrado na Tabela 1. A predição sugere que o cerebelo dos camundongos estudados, independentemente de serem tratados ou não com a dieta rica em carboidratos refinados e tratados ou não com a glibenclamida, apresentam proteínas que desempenham diversas funções. A maior parte dessas proteínas estão envolvidas em eventos relacionados ao DNA e RNA (28,2%), seguida de outras vias metabólicas (23,1%), eventos celulares como apoptose, proliferação, diferenciação, sinalização, endocitose e exocitose (15,4%), eventos relacionados à membrana celular (12,8%), eventos relacionados às proteínas (10,2%), metabolismo de lipídeos (7,7%) e metabolismo de carboidratos (2,6%).

Considerando que as proteínas preditas neste estudo estão relacionadas com eventos e processos muito diferentes entre si, não foi possível descrever nenhuma correlação entre os tratamentos, a expressão diferencial e a função das proteínas preditas. Contudo, os resultados revelaram que o tratamento com a glibenclamida, sem a dieta, levou à diminuição da expressão das proteínas P1 (55,8 kDa), P3 (45,4 kDa), P6 (35,4 kDa) e P7 (28,8 kDa) no cerebelo dos camundongos em estudo. Em cérebro de camundongo, Faria (2023) e Santos et al. (2024) revelaram a expressão aumentada de três proteínas após o tratamento com a dieta e a glibenclamida, sendo estimadas com massa molecular de 44,8 kDa, 42,2 kDa e 39,8 kDa e preditas como fosfoglicerato quinase, subunidade- α da proteína Gs ligante do nucleotídeo guanina e frutose bifosfato aldolase, respectivamente.

A glibenclamida é um medicamento que possui um efeito neuroprotetor no cerebelo, sendo responsável por bloquear na membrana plasmática os canais de potássio sensíveis ao ATP (KATP), exercendo um importante papel na regulação da excitabilidade neuronal e no tratamento de lesões cerebrais (Zhou et al., 2018). Fendler et al. (2013) descreveram que pacientes tratados com essa droga apresentaram uma melhora significativa na perfusão cerebelar, já que ao fechar os canais nos neurônios cerebelares, a atividade elétrica foi estimulada aumentando o fluxo sanguíneo da região.

Estudo em modelo animal mostrou que os receptores de sulfonilureia possuem uma baixa apresentação cerebelar ao nascer, mas nas duas semanas pós-nascimento eles se desenvolvem rapidamente alcançando gradualmente os mesmos níveis presentes em adultos (Xia; Eisenman; Haddad, 1993). Especificamente na presença da glibenclamida, as vasodilatações induzidas foram atenuadas em aproximadamente 50% nas artérias cerebelosas canuladas (Koide et al.,

2014). Além disso, a glibenclamida reduz o aumento do fluxo sanguíneo por hipóxia em todas as áreas cerebrais, incluindo o cerebelo, mas não o afeta durante a hemodiluição ou condições normais, sugerindo assim que os canais de KATP não contribuem para a neurovasodilatação durante a hemodiluição, mas em casos de hipóxia ela bloqueia a vasodilatação mediada por KATP, restringindo o fluxo sanguíneo excessivo (Tomiyama; Brian Jr; Todd, 1999).

Em estudo de Zheng; Zuo (2003), a glibenclamida não alterou a neuroproteção de células de Purkinje no cerebelo de ratos pré-condicionados com isoflurano ou submetidos à privação de oxigênio-glicose (OGD). Por outro lado, Yuan et al. (2004) demonstraram que a glibenclamida, aplicada durante pré-condicionamento hipotérmico, aboliu a redução de morte e lesão de células de Purkinje induzidas pela privação de oxigênio-glicose no cerebelo. Sem glibenclamida, a hipotermia reduziu efetivamente os danos, indicando dependência de canais KATP para tolerância isquêmica. Além disso, Fendler et. al. (2013) relataram que, em pacientes com mutações ativadoras no gene *KCNJ11* (codificando Kir6.2 dos canais KATP), a glibenclamida melhora o fluxo sanguíneo cerebelar, aliviando sintomas neurológicos como retardo mental, problemas motores e epilepsia associados a diabetes neonatal permanente.

Tabela 1. Predição das proteínas diferencialmente expressas, destacadas no perfil eletroforético de cerebelo dos camundongos, com identificação do código de acesso no Uniprot, nome, função e classe, e massa molecular predita

Proteína	Uniprot ID	Nome da proteína	Função da proteína / Classe	MW (em kDa)
P1	Q8VBY2	Proteína quinase 1 dependente de cálcio/calmodulina	Envolvida na regulação da apoptose celular / E	55,8
	Q9D3A8	Domínio PDZ ligante do óxido nítrico sintase	Envolvido na regulação da síntese de óxido nítrico neuronal por meio de sua associação com nNOS / NOS1 / F	
	Q9D024	Subunidade CCDC47 do complexo PAT	Sequestra regiões altamente polares nos domínios transmembranares, afastando-as do ambiente não polar da membrana / D	
	P24547	Inosina-5'-monofosfato desidrogenase 2	Catalisa a conversão de inosina 5'-fosfato em xantosina 5'-fosfato para regulação do crescimento celular / G	
	Q99M31-2	Proteína de choque térmico 14 (70 kDa)	Complexo associado ao ribossomo para direcionamento ou correção do enovelamento proteico / A	
	Q8BVE3	Subunidade H da ATPase de prótons do tipo V	Responsável por acidificar e manter o pH do ambiente intracelular e envolvida na endocitose / E	
P2	Q3UHG7	Proteína LCHN	Promove a troca de GDP para GTP, convertendo pequenas GTPases ligadas ao GDP inativas em sua forma ativa / G	51,4
	Q8BG02	Isoforma γ da subunidade B regulatória da serina/treonina fosfatase 2A (55 kDa)	Modula a seletividade do substrato e a atividade catalítica, além de direcionar a localização da enzima catalítica para um compartimento subcelular específico / F	
	Q99JY0	Subunidade β do complexo enzimático trifuncional mitocondrial	Catalisa as últimas três das quatro reações da beta-oxidação mitocondrial / C	
	Q8R1S0	Monoxygenase COQ6 mitocondrial da biossíntese da ubiquinona	Requerida na síntese da ubiquinona / G	
P3	Q9WV69	Dematina	Proteína de ligação à F-actina, com funções relacionadas ao transporte e sinalização / E	45,4
	O08580	Receptor do hormônio esteróide (ERR1)	Ligante de um elemento de resposta ERR- α contendo um único sítio consenso, 5'-TNAAGGTCA-3' / A	
P4	Q8BWT1	3-cetoacil-CoA tiolase, mitocondrial	Catalisa a última etapa da via de beta-oxidação mitocondrial / C	41,8

	Q91WU5	Arsenito metiltransferase	Catalisa a transferência de um grupo metil do AdoMet para arsênicos trivalentes produzindo arsênicos metilados e dimetilados / G	
	Q80UY2	E3 ubiquitina-proteína ligase (KCMF1)	Direciona a ubiquitinação / A	
	Q91VA6	Proteína 2 de interação delta da polimerase	Envolvido na tolerância a danos no DNA regulando a síntese de translesão de modelos que transportam lesões de dano ao DNA / A	
P5	Q99J09	Proteína metilossomo (WDR77)	Papel na regulação da transcrição / A	36,9
	Q8R001	Proteína associada a microtúbulos RP/EB membro da família 2	Garante a progressão mitótica e a estabilidade do genoma e atua como um regulador central da reorganização dos microtúbulos na diferenciação epitelial apico-basal / E	
	Q9WVA3	Proteína de checkpoint mitótico (BUB3)	Sinaliza o ponto de verificação da montagem do fuso e promove o estabelecimento de acessórios corretos de cinetócoro-microtúbulo / G	
	Q9CSU0	Proteína 1B contendo domínio nuclear pre-RNAm de regulação	Promove proliferação celular / E	
	Q920Q6	Proteína Musashi de ligação ao RNA homóloga 2	Ligante de RNA que regula a expressão de RNAm alvos no nível de tradução, com papel na proliferação e manutenção de células-tronco no sistema nervoso central / A	
	Q64705	Fator de estimulação upstream 2	Se liga à sequência de DNA simétrica que é encontrada em uma variedade de promotores virais e celulares / A	
P6	Q9D0Q7	Proteína de subunidade ribossômica grande mL45	Componente da grande subunidade ribossômica mitocondrial (mt-LSU) / A	35,4
	Q99L13	3-hidroxiisobutirato desidrogenase mitocondrial	Catalisa a conversão de 3-hidroxi-2-metilpropanoato em 2-metil-3-oxopropanoato a partir da redução de NADH / G	
	Q8R010	Proteína multifuncional de interação com o complexo aminoacil tRNA sintase 2	Atua como um pro-apoptótico / E	
	Q9D9V3	Etilmalonil-CoA descarboxilase	Descarboxila etilmalonil-CoA / C	
	Q6KAU4	Subunidade de corpo multivesicular 12B	Componente do complexo ESCRT-I, um regulador do processo de tráfego vesicular / D	
	Q91V61	Sideroflexina-3	Atua no transporte de serina para as mitocôndrias / G	
P7	Q99N93	Proteína de subunidade ribossômica grande uL16m	Parte da maquinaria responsável pela síntese proteica / A	28,8

	Q02013	Aquaporina-1	Forma um canal de água que facilita o transporte de água através das membranas celulares / D	
	Q99JT6	Proteína 1 contendo domínio TLC	Regula a composição e fluidez da membrana plasmática e inibe a incorporação de fosfolípidios fluidizantes de membrana, promovendo a rigidez da membrana / D	
	P57759	Proteína 29 do retículo endoplasmático	Desempenha um papel importante no processamento de proteínas secretoras dentro do retículo endoplasmático, possivelmente participando do dobramento de proteínas nessa organela / F	
	Q9DBJ1	Fosfoglicerato mutase 1	Catalisa a conversão do 2-fosfoglicerato em 3-fosfoglicerato durante a glicólise / B	
	P17918	Antígeno nuclear de células em proliferação	A proteína auxiliar da DNA polimerase Δ e E envolvida no controle da replicação do DNA eucariótico, aumentando a processabilidade da polimerase durante a elongação da fita / A	
	P70122	Proteína de maturação do ribossomo (SBDS)	Necessária para a montagem de ribossomos maduros e biogênese de ribossomos / A	
P8	Q9WTP6	Adenilato quinase 2 mitocondrial	Catalisa a transferência reversível do grupo fosfato terminal entre ATP e AMP / G	26,5
	Q9CXW3	Proteína de ligação à calciclina	Envolvida na ubiquitinação dependente de cálcio e na subsequente degradação proteossomal de proteínas-alvo / F	
	Q8BHC4	Proteína contendo domínio de desfosfo-CoA quinase	Participa da biossíntese de coenzima-A e é ligante de ATP e nucleotídeo / G	
	P97950	Proteína relacionada à Ras (Rab-33A)	Reguladora do tráfego intracelular de membranas, desde a formação de vesículas de transporte até sua fusão com as membrana / D	

Classes: A- Eventos relacionados ao DNA e RNA; B- Metabolismo de carboidratos; C- Metabolismo de lipídeos; D- Eventos relacionados à membrana celular; E- Eventos celulares (apoptose, proliferação, diferenciação, sinalização e endo e exocitose); F- Eventos relacionados às proteínas; G- Outras vias

No entanto, a dieta rica em carboidratos refinados demonstrou resultados diversificados, elevando a expressão das proteínas P1, P3 e P8, mas atenuando a expressão da proteína P6. Em cérebro, Santos (2023) e Santos et al. (2024) não indicaram diferença significativa na expressão diferencial de proteínas comparando o tratamento com ou sem dieta.

As diferentes dietas podem refletir de diversas formas no sistema nervoso, incluindo o cérebro e o cerebelo. A dieta obesogênica, por exemplo, aumenta seletivamente a carbonilação de proteínas que participam da homeostase do ATP e do metabolismo do glutamato no cerebelo, enquanto a suplementação de óleo de peixe restringe a carbonilação dos principais alvos proteicos oxidativamente danificados pela dieta obesogênica, protegendo contra a carbonilação de várias outras proteínas envolvidas na biossíntese e neurotransmissão de aminoácidos (Moreno et al., 2024). Por outro lado, teste realizado com porcas prenhes alimentadas com dieta rica em ácido docosahexaenóico resultaram em filhotes com níveis altos desse ácido graxo poliinsaturado no córtex pré-frontal cerebral e no cerebelo (Dubrof et al., 2025). Ainda, ensaio com dieta cetogênica indicou uma redução global do metabolismo da glicose cerebral, com diferenças regionais (Horowitz et al., 2023).

Dietas ricas em açúcares não afetam a atividade da acetilcolinesterase no cerebelo, indicando que essas dietas não interferem na degradação de acetilcolina nessa região, entretanto afeta outras regiões, como hipocampo, córtex e hipotálamo (Kaizer et al., 2004). Ainda, dieta isocalórica baixa em proteína (8%) durante a gestação e lactação afetou a concentração de DNA no cerebelo dos camundongos filhotes, indicando alterações no desenvolvimento neuronal (Bennis-Taleb et al., 1999).

CONCLUSÃO

Neste estudo foi indicada a presença de oito proteínas diferencialmente expressas em todas as amostras estudadas de cerebelo de camundongo tratados ou não com dieta e/ou glibenclamida, sendo que cinco delas apresentaram uma diferença significativa em sua expressão, com relação, principalmente, à eventos relacionados ao DNA e RNA, mas também em eventos celulares como apoptose, proliferação, diferenciação, sinalização, endocitose e exocitose, e outras vias. Dentre as oito proteínas, três tiveram diminuição de expressão nos indivíduos tratados apenas com glibenclamida, três aumentaram quando tratados com a dieta, enquanto apenas uma revelou diminuição na expressão em indivíduos tratados com a dieta e a glibenclamida. Assim, nota-se que ao associar a dieta com o uso da glibenclamida não há alteração da expressão das proteínas, porém quando os tratamentos são realizados isoladamente, há mudanças na expressão proteica no cerebelo.

O estudo apresentou algumas limitações metodológicas, as quais são listadas a seguir: a) a dosagem da proteína total nas amostras de cerebelo pode ter variado também devido à pipetagem inconsistente das amostras, o que pode ter afetado as técnicas aplicadas posteriormente; b) por ter baixo custo e simples execução, a eletroforese unidimensional foi utilizada, mas permitiu a visualização de bandas que podem conter mais de uma proteína; assim, a adoção da eletroforese bidimensional pode oferecer maior resolução, facilitando a distinção de proteínas com massas moleculares próximas, contudo é mais cara e de maior complexidade na execução; c) algumas bandas no gel não são facilmente visualizadas devido a resolução do gel de poliacrilamida, dificultando a análise da imagem e aquisição do índice de densidade óptica; d) a ausência de literatura especializada em proteômica de cerebelo resultou no uso de uma única referência científica para a predição das proteínas, resultando em múltiplas possibilidades de predição proteica para uma mesma massa molecular, com funções muito distintas entre si, dificultando uma correlação direta; e e) a escassez de literatura científica sobre os efeitos de dietas ricas em carboidratos no cerebelo restringiu as comparações e aprofundamento da discussão dos resultados obtidos.

Assim, torna-se indispensável a realização de novos estudos envolvendo o cerebelo e os efeitos de dietas ricas em açúcares refinados e/ou uso de fármacos como a glibenclamida. Estudos metabolômicos podem auxiliar na compreensão integrada dos efeitos da dieta e da droga sobre a organização proteica, enquanto novas análises proteômicas podem ampliar a identificação de proteínas e permitir comparações entre diferentes grupos. Por fim, essas

proteínas tornam-se potenciais candidatas para investigações proteômicas complementares e análises futuras *in silico*, considerando a capacidade da dieta e da glibenclamida de modularem sua expressão.

REFERÊNCIAS

- BENNIS-TALEB, N. et al. A Low-Protein Isocaloric Diet During Gestation Affects Brain Development and Alters Permanently Cerebral Cortex Blood Vessels in Rat Offspring. **The Journal of Nutrition**, v. 129, n. 8, p. 1613-1619, 1999. DOI: 10.1093/jn/129.8.1613
- BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein–dye binding. **Analytical Biochemistry**, v. 72, n. 1-2, p. 248-254, 1976. DOI: 10.1006/abio.1976.9999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Cenário da obesidade no Brasil**. Boletim Epidemiológico, Brasília, DF. v. 55, n. 7, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidemiologico-volume-55-no-07.pdf/@download/file>. Acesso em: 25 fev. 2026.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Vigitel Brasil 2006-2024: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2025. 211 p. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2006-2024.pdf/@download/file>. Acesso em: 25 fev. 2026.
- CAI, J. et al. Glibenclamide attenuates myocardial injury by lipopolysaccharides in streptozotocin-induced diabetic mice. **Cardiovascular Diabetology**, v. 13, n. 1, 2014. DOI: 10.1186/s12933-014-0106-y.
- CASTOR, R. G. M. **Efeitos da glibenclamida sobre a ativação cardíaca de inflamassoma NRLP3 induzida por dieta rica em carboidratos refinados**. 2019. 64f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia e Farmacologia) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/server/api/core/bitstreams/444f7f53-f789-4bcd-80f9-cca5ae638190/content>. Acesso em: 25 fev. 2026.
- CASTOR, R. G. M. *et al.* Glibenclamide reverses cardiac damage and NLRP3 inflammasome activation associated with a high refined sugar diet. **European Journal of Pharmacology**, v. 984, p. 177035, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.177035>
- DUBROF, S. et al. The effect of perinatal supplementation of DHA on specialized pro-resolving lipid mediators in the brain of offspring. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1870, n. 5, p. 159629, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2025.159629>
- FARIA, S. N. S. **Proteínas diferencialmente expressas no cérebro após dieta rica em carboidratos refinados e tratamento com glibenclamida**. 2023. 27f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Uberlândia, Ituiutaba, 2023. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/39499>. Acesso em: 25 fev. 2026.

FENDLER, W. et al. Switching to sulphonylureas in children with iDEND syndrome caused by KCNJ11 mutations results in improved cerebellar perfusion. **Diabetes Care**, v36, n. 8, p. 2311-2316, 2013. DOI: 10.2337/dc12-2166

FRANCO, C. C. S. et al. **Glibenclamide treatment blocks metabolic dysfunctions and improves vagal activity in monosodium glutamate-obese male rats**. *Endocrine*, v. 56, n. 2, p. 346–356, 2017. DOI: 10.1007/s12020-017-1263-z

HOROWITZ, T. et al. Regional brain glucose metabolism is differentially affected by ketogenic diet: a human semiquantitative positron emission tomography. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 50, p. 2047-2055, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06156-w>

KAIZER, R. R., et al. Diet-induced changes in AChE activity after long-term exposure. **Neurochemical Research**, v. 29, n. 12, p. 2251–2255, 2004. DOI: 10.1007/s11064-004-7033-3

KANDEL, E. R. et al. **Princípios de Neurociências**. Tradução: Ana Lúcia Severo et al. 5. ed, p 833-851. Porto Alegre: AMGH Ltda, 2014. ISBN: 9788580554069

KIM, Y. G., et al. Quantitative Proteomics Reveals Distinct Molecular Signatures of Different Cerebellum-Dependent Learning Paradigms. **Journal of Proteome Research**, v. 19, n. 5, p. 2011-2025, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00826>

KIELKOPF, C. L.; BAUER, W.; URBATSCH, I. L. Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis of proteins. **Cold Spring Harbor Protocols**, v. 2021, n. 12, 2021. DOI: 10.1101/pdb.prot102228.

KOIDE, M. et al. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) dilates cerebellar arteries through activation of large-conductance Ca(2+)-activated (BK) and ATP-sensitive (K ATP) K (+) channels. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 54, n. 3, p. 443-450, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12031-014-0301-z>

LAEMMLI, U. K.; TEAFF, N.; D'AMBROSIA, J. Maturation of the head of bacteriophage T4. III. DNA packaging into preformed heads. **Journal of Molecular Biology**, v. 88, n. 4, p. 749-765, 1974. DOI: 10.1016/0022-2836(74)90397-0.

LAMKANFI, M. et al. Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome. **The Journal of Cell Biology**, v. 187, n. 1, p. 61–70, 2009. DOI: 10.1083/jcb.200903124.

LUDWIG, D. S.; FRIEDMAN, M. I. Increasing Adiposity: Consequence or Cause of Overeating?. **JAMA**, v. 311, n. 21, p. 2167, 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.4133

MORENO, F. et al. Dietary Marine Oils Selectively Decrease Obesogenic Diet-Derived Carbonylation in Proteins Involved in ATP Homeostasis and Glutamate Metabolism in the Rat Cerebellum. **Antioxidants (Basel)**, v. 13, n. 1, p. 103, 2024. DOI: 10.3390/antiox13010103

OLIVEIRA, M. C. et al. Acute and sustained inflammation and metabolic dysfunction induced by high refined carbohydrate-containing diet in mice. **Obesity**, v. 21, n. 9, p. 396-406, 2013. DOI: 10.1002/oby.20230.

POLACOW, V. O.; LANCHA JUNIOR, A. H. Dietas hiperglicídicas: efeitos da substituição isoenergética de gordura por carboidratos sobre o metabolismo de lipídios, adiposidade corporal e sua associação com atividade física e com o risco de doença cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 3, p. 389-400, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000300006>.

SANTOS, P. V. S. **Análise eletroforética de proteínas do cérebro de camundongos tratados com dieta rica em carboidratos refinados**. 2023. 29f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Uberlândia, Ituiutaba, 2023. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/39524/1/AnaliseEletroforeticaProteinas.pdf>. Acesso em: 11 mar. 2026

SANTOS, P. V. S. *et al.* Glibenclamide alters the brain protein profile and morphometry of hippocampal regions in mice fed with a high-refined carbohydrate diet. **Open Access Journal of Science**, v. 7, n. 1, p. 160–167, 2024. DOI: 10.15406/oajs.2024.07.00229
TOMIYAMA, Y., BRIAN JR, J. E., TODD, M. M. Cerebral blood flow during hemodilution and hypoxia in rats : role of ATP-sensitive potassium channels. **Stroke**, v. 30, n. 9, p. 1942-1948, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.30.9.1942>

SOLA, D. et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. **Archives of Medicine Science**, v. 11, n. 4, p. 840-848, 2015. DOI: 10.5114/aoms.2015.53304.

SONAGRA, A. D.; ZUBAIR, M.; DHOLARIYA, S. J. **Electrophoresis**. In: STATPEARLS. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2026. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585057/>. Acesso em: 21 jul. 2026.

TSARENKO, S. V.; DZYADZ'KO, A. M.; RYBALKO, S. S. Glibenclamide as a promising agent for prevention and treatment of cerebral edema. **Zhurnal voprosy neurokhirurgii i mni N. N. Burdenko**, v. 81, n. 3, p. 88–93, 2017. DOI: <https://doi.org/10.17116/neiro201781388-93>

XIA, Y.; EISENMAN, D.; HADDAD, G. G. Sulfonylurea Receptor Expression in Rat Brain: Effect of Chronic Hypoxia during Development. **Pediatric Research**, v. 34, p. 634-641, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1203/00006450-199311000-00015>

YUAN, H. et al. Hypothermic Preconditioning Increases Survival of Purkinje Neurons in Rat Cerebellar Slices after an In Vitro Simulated Ischemia. **Anesthesiology**, v. 100, n. 2, p. 331-337, 2004. DOI: 10.1097/00000542-200402000-00023

ZHENG, S.; ZUO, Z. Isoflurane preconditioning reduces purkinje cell death in an in vitro model of rat cerebellar ischemia. **Neuroscience**, v. 118, n. 1, p. 99-106, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00767-4](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00767-4).

ZHOU, F. et al. Neuroprotective potential of glibenclamide is mediated by antioxidant and anti-apoptotic pathways in intracerebral hemorrhage. **Brain Research Bulletin**, v. 142, p 18-24, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.06.006>

ZUBOV, A. et al. Glibenclamide as a neuroprotective antidementia drug. **Archives of Physiology and Biochemistry**, v. 128, n. 6, p. 1693–1696, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1789170>.